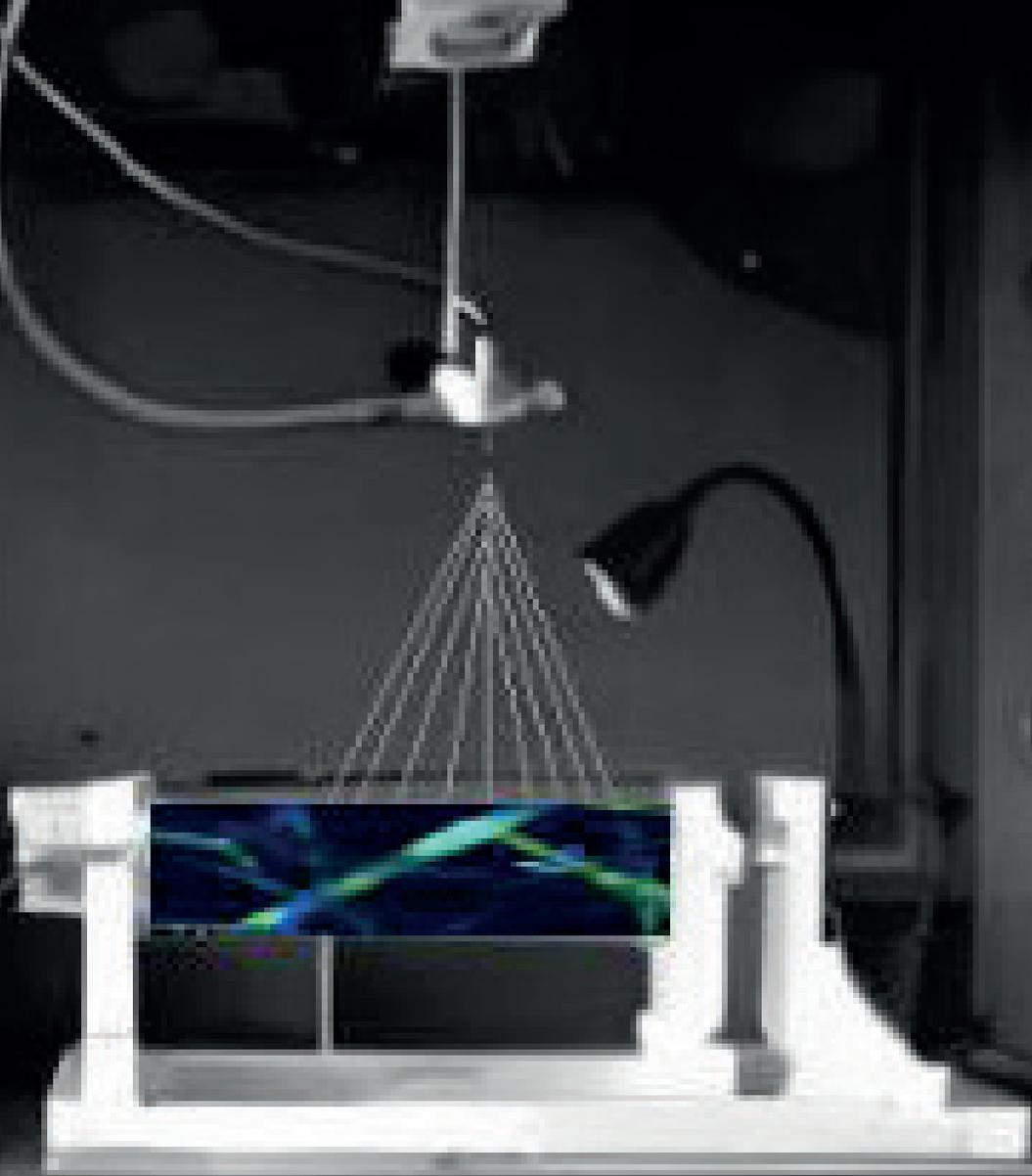


Fibras Electrohiladas aplicadas en la liberación controlada de fármacos



Ana Laura Alvarez Mejía
Juan Morales Corona
Roberto Carlos Martínez Hernández
Roberto Olayo González
Departamento de Física,
Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa



Resumen

En este trabajo se describe la técnica de electrohilado que da origen a la formación de fibras hechas a base de ácido poliláctico que se usan para embeber en ellas dos diferentes fármacos: curcumina y cafeína. La liberación controlada de estos se estudia en base al modelo de Kros-mayer-Peppas. Se muestra que para los casos que se estudiaron el coeficiente de la ecuación es menor a 0.5, indicando un mecanismo combinado entre la liberación del fármaco que sigue la ley Fick junto con otro que actúa simultáneamente.

Abstract

This work describes the electrospinning technique that gives rise to the formation of fibers made from polylactic acid that were used to dose two different drugs: curcumin and caffeine. The controlled release is studied based on the Kros-mayer-Peppas model. It is shown that for both cases the equation coefficient was less than 0.5, indicating that the release of the drug follows the Fick law together with another mechanism that acts simultaneously.

Palabras Clave: Electrohilado, liberación controlada, Curcumina, Cafeína.

Keywords: Electrospinning, controlled release, Curcumin, Caffeine.

1. Introducción

Los fármacos por lo general son compuestos químicos que se suministran para ayudar al organismo en sus funciones, esto se hace en forma oral a través de pastillas, tabletas o jarabes, aunque hay algunos que se inyectan al paciente. Estas formas de dosificar el fármaco definen su eficiencia ya que cuando llegan a la zona donde son requeridos pueden estar en concen-

traciones menores o mayores a las necesarias y pueden tener una acción no deseada (Sáes, 2003). Una forma de contrarrestar estos efectos es la liberación controlada del fármaco, tratando de eliminar o reducir los efectos inadecuados. La liberación controlada (Bajpai, 2008) consiste en:

1. Mantener una concentración constante del principio activo en la zona a tratar.
2. Conseguir una liberación predecible y reproducible por largos periodos de tiempo.
3. Reducir los efectos secundarios producidos por los residuos de los fármacos.

El objetivo de los sistemas de liberación de fármacos es dosificar adecuadamente en tiempo y en el lugar necesario para no producir daño celular. Para este fin se han investigado una gran cantidad de materiales y formas de sintetizar matrices poliméricas en las cuales se puedan embeber fármacos para ser liberados de forma controlada. Los polímeros que más se han usado son poliésteres biodegradables como el ácido poliláctico, ácido poliglicólico, la caprolactona y el polihidroxilbutirato. Por medio de su procesamiento se pueden controlar sus características morfológicas. En los últimos 20 años, una técnica que permite controlar la forma y tamaño de los poliésteres es el electrohilado, con esta técnica se pueden procesar diferentes polímeros obteniendo fibras con diámetros nanométricos y/o micrométricos (Renatha Jiffrin, 2022-Andrea, 2021), este tipo de fibras forman matrices que pueden ser usadas en sistemas de liberación controlada, también se pueden usar como andamios en ingeniería de tejidos, su afinidad a diferentes tipos de

células se incrementa cuando son tratadas superficialmente (Flores-Sánchez, 2021, Cortés-Ortiz, 2021).

El proceso de electrohilado.

En 1903 J. F. Cooley patentó un aparato electrostático donde a una solución fluida (polimérica) se le aplicaba un campo eléctrico intenso para formar fibras delgadas que eran atraídas a un electrodo móvil (Cooley, 1902). En 1994 a este proceso se le dio el nombre de Electrohilado (Electrospinning). Esta técnica se utiliza para la formación de andamios. Las fibras tienen una proporción superficie-volumen muy alta formando andamios con una estructura porosa. Estas características permiten su aplicación en ingeniería de tejidos, membranas de filtración, y dispositivos de liberación controlada de fármacos.

En el proceso de electrohilado se parte de una solución polimérica a la que se le aplica un campo eléctrico intenso, 20-25 kV, esta solución polimérica se pone en una jeringa cuya aguja se conecta al polo positivo de la fuente de alto voltaje y el negativo se aterriza en un colector metálico, este proceso genera fibras delgadas que son atraídas al colector. La máquina de electrohilado, “Nanofiber Electrospinning Unit” marca NaBond y una Bomba de Inyección modelo TCI-IV, con que cuenta el área de polímeros de la UAMI se muestra en la Fig 1. Consta de una bomba de inyección, con la cual se administra de manera controlada la solución polimérica. Una fuente de alto voltaje, de 0-30kV, un rodillo giratorio (Figura 1a) que sirve para recolectar las fibras que se generan cuando la solución polimérica se inyecta hacia



Fig 1. Máquina de electrohilado del laboratorio de polímeros UAMI. Cámara de electrohilado para la fabricación de fibras poliméricas con diámetros que van de micrómetros a nanómetros, la cual consta de una manguera para trasladar la solución polimérica de la bomba de inyección a la aguja a la que se le suministra un voltaje para que la solución sea expulsada en forma de hilos. En la parte superior se observa una bomba de inyección que se encarga de controlar el suministro de solución polimérica. a) Colector cilíndrico de velocidad variable, b) Colector plano estático.

el colector y por la influencia del campo eléctrico intenso genera pequeños chorros que salen de la aguja que se fragmentan en múltiples fibras que pierden el solvente y son atrapadas en el colector. Esta máquina cuenta con múltiples colectores como el de placa plana (Figura 1b) que se aprecia en la imagen, en los cuales se pueden recolectar fibras distribuidas aleatoriamente.

Durante el proceso de electrohilado se debe de cuidar las variables experimentales como la razón de inyección, la distancia colector-aguja, la temperatura en el interior de la cámara, el voltaje empleado, la velocidad angular del rodillo, entre otras, todas estas variables influyen en la calidad de las fibras depositadas.

2. Andamios Electrohilados

Un polímero de partida para la fabricación de los andamios electrohilados podría ser el ácido poliláctico (PLA), por ser un material biodegradable, biocompatible, biológicamente inerte, y aprobado por la

Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos de América (FDA). Es fácil de preparar en soluciones ya que es soluble en cloroformo. La solución polimérica se prepara mezclando 1.2g de PLA, en 9mL de cloroformo, antes de inyectar a la solución se le agrega 1mL de etanol. En la Fig 2 se observan fibras que se obtuvieron a una concentración de 10% masa/volumen (m/V) de PLA, Estas fibras se caracterizan por las técnicas estándares para polímeros, una de las caracterizaciones es por medio de Microscopía Electronica de Barrido (SEM) y muestra la presencia de protuberancias esféricas en las fibras (perlas) de material lo que depende de las condiciones de operación. Estas perlas están unidas por fibras delgadas entre sí, lo que da una estructura tipo rosario (Figura 2a). Un acercamiento a esta imagen nos muestra que las “perlas” tienen una cierta rugosidad, posiblemente por su interacción con el aire al viajar hacia el colector (Figura 2b). En las Figuras 2c y 2d se muestra la distribución de diámetros de perlas y fi-

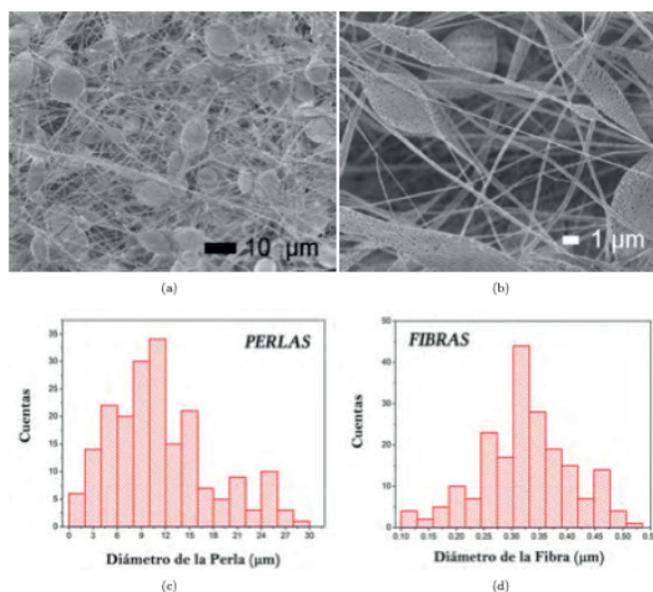


Fig 2. Distribución de tamaño de “perlas” (a, c), fibras (b,d).

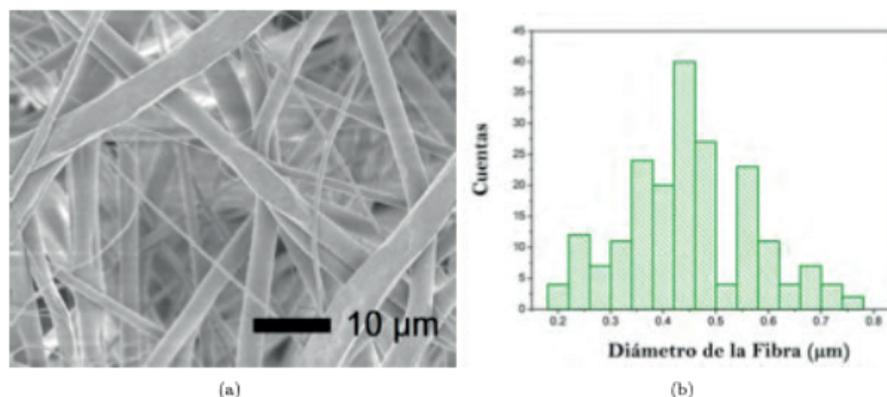


Fig.3. En 3(a) se muestran fibras libres de perlas. (b) se muestra la distribución de diámetros, teniendo un promedio de $0.45 \mu\text{m}$.

bras con promedio de $(11.54 \pm 0.45) \mu\text{m}$ y $(0.33 \pm 0.07) \mu\text{m}$ respectivamente (Fragoso, 2018). Por la superposición de las fibras se aprecia una estructura tridimensional. Una de las metas es obtener andamios sin perlas, no obstante, si se manipulara la formación de perlas, el contenido de fármaco en su interior se podría aumentar.

Controlando las variables del proceso de electrohilado se pueden obtener fibras libres de “perlas” y se puede determinar la distribución de diámetros, como se muestra en la Fig 3. En 3. (a) se muestra la fotografía de un andamio con el 12% de concentración m/V de PLA, se observan fibras sin “perlas” y una distribución de diámetros uniforme, se aprecia que for-

man una red tridimensional, la distancia colector aguja fue de 15cm, el voltaje de 25 kV, y la razón de inyección 3mL/min, el diámetro promedio es de $(0.447 \pm 0.124) \mu\text{m}$ (Fragoso, 2018).

En la Fig 4. Se puede apreciar fibras de PLA en las cuales se han embebido nanotubos de carbón, en 4(a) hay nanotubos de carbón (NC) diseminados por toda la zona de observación, se aprecia que los NC tienen diferentes longitudes. A los andamios con los nanotubos embebidos se le realizó un corte criogénico y el resultado se muestra en 4(b) se aprecian los NC saliendo de la fibra y unidos a la matriz de PLA. La imagen sugiere que es posible embeber otros componentes en las fibras electrohiladas,

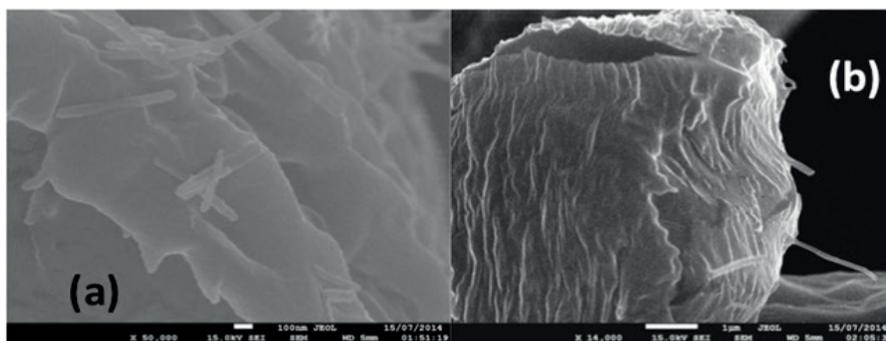


Fig 4. Nanotubos de carbón embebidos en la matriz polimérica de PLA.

por lo que se probó usarlos con fármacos embebidos en las fibras electrohiladas.

3. Liberación de fármacos.

En el laboratorio de polímeros de la UAM se ha trabajado en la liberación controlada de dos fármacos: curcumina y cafeína. El modelo usado para ajustar los datos de liberación controlada es el de Korsmeyer-Peppas. Este modelo es utilizado para estudiar la cinética de liberación del fármaco debido a su aplicabilidad y simplicidad. El modelo se utiliza generalmente para estudiar el mecanismo de liberación, incluye parámetros que ayudan a interpretar los mecanismos de liberación para estructuras porosas como andamios nanos y micro métricos. La ecuación que sigue este modelo es:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

donde M_t es la cantidad acumulada de fármaco al tiempo “ t ”, M_∞ es la cantidad total cargada del fármaco, k es una constante de dosificación y “ n ” es el exponente de Korsmeyer-Peppas que se relaciona con el mecanismo de liberación, si $n = 0.5$ indica una liberación de fármaco clásicamente controlada por difusión tipo Fick (caso I). Valores de “ n ” entre 0.5 y 0,89 indican que además de esta última difusión se presenta otro mecanismo. A esto se le llama comúnmente transporte anómalo. En el caso de $n = 1$, el mecanismo de transporte se produce a velocidad constante, si no cambia la geometría del sistema durante el proceso de liberación (Lina Ahmed, 2019).

3.1. Liberación controlada de Curcumina.

La curcumina es un producto natural que tiene propiedades antioxidantes, an-

tiinflamatorias, es anticancerígeno, neuroprotector, ayuda a prevenir trombosis y protege de infartos cardíacos. Para preparar las fibras cargadas con curcumina se disolvió 1.2 g de PLA en 10 mL de una mezcla cloroformo/etanol en proporción de 2:1 en volumen, con agitación magnética por 12 horas a temperatura ambiente hasta obtener una mezcla homogénea. Después se prepararon 3 soluciones de 1, 3 y 5% de curcumina con respecto al peso del PLA.

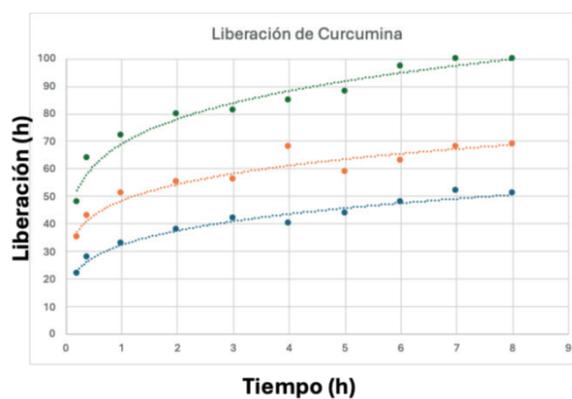


Fig 5. Curvas de liberación de curcumina.

| Matriz-fármaco | k | n | r ² |
|----------------|------|------|----------------|
| PLA-Cur 1% | 68.4 | 0.19 | 0.94 |
| PLA-Cur 3% | 47.6 | 0.17 | 0.93 |
| PLA-Cur 5% | 31.8 | 0.23 | 0.97 |

Tabla 1. Parámetro del modelo de Kosmayer-Peppas para la liberación controlada de la curcumina.

En los tres casos estudiados se encontró que el coeficiente de difusión es menor a 0.5, entonces en el mecanismo de liberación está involucrado simultáneamente otro mecanismo diferente al proceso de difusión, que puede estar asociado al proceso de erosión que sufre la fibra al estar en contacto con la solución a pH de 7.4, lo cual ocasiona su descomposición y liberación de la curcumina.

3.2 Liberación de Cafeína

La fórmula química de la cafeína es: 1,3,7-trimetilantina, se encuentra de forma natural en las hojas del té, café, cacao, guaraná y en las nueces. Este fármaco puede estimular al sistema nervioso central poniéndolo en un estado de vigilia y estimulando la actividad mental. Se ha mostrado también que la cafeína es un antagonista de los receptores de adenosina en la prevención de problemas neurodegenerativos como el Parkinson.

Para preparar los andamios electrohilados con cafeína se utilizó 1.2 g de PLA disueltos en 9.0 mL de cloroformo, la solución se agitó por 12 horas a temperatura ambiente, antes de iniciar el proceso de electrohilado, se agregó 1 ml de etanol. La adición de etanol hace que el solvente se evapore más fácilmente. La concentración de cafeína agregada a la solución fue de 10, y 50% (m/m) en relación con el peso de PLA. La Fig 5 muestra las imágenes obtenidas con un microscopio confocal acoplado al equipo Raman la imagen distingue entre componentes de la fibra asignándoles color, el verde corresponde a PLA y el azul a la cafeína. La intensidad del color está ligada a la concen-

tración del componente. En los andamios de 10% de cafeína se observa una distribución del fármaco en las fibras dado por la coloración azul-verdosa, predominado el color verde del PLA. En la imagen (B) con 50% de cafeína se aprecia la formación de cúmulos distribuidos sobre todas las fibras, se puede apreciar que no hay un tono verde predominante en la imagen, hay zonas de PLA y de cafeína (Martínez, 2018).

La liberación de la cafeína se muestra en la Fig 7. Las fibras con 10% de cafeína tienen una liberación inicial rápida cercana al 25% en las primeras 5 horas, después su liberación es muy lenta, hasta el 40%. Las fibras cargadas con 50% tienen una liberación rápida a las 8 horas llegan al 60% y alcanzan una liberación máxima del 80% a las 72 horas y luego es muy lenta, la liberación de cafeína de las matrices con 10% y 50% se ajustó matemáticamente mediante el modelo de Korsmeyer-Peppas. Por el coeficiente de correlación (R), el perfil de liberación de cafeína de las matrices con 10% y 50%. La Tabla 2 muestra los valores de los parámetros encontrados para el ajuste de Kosmayer-Peppas.

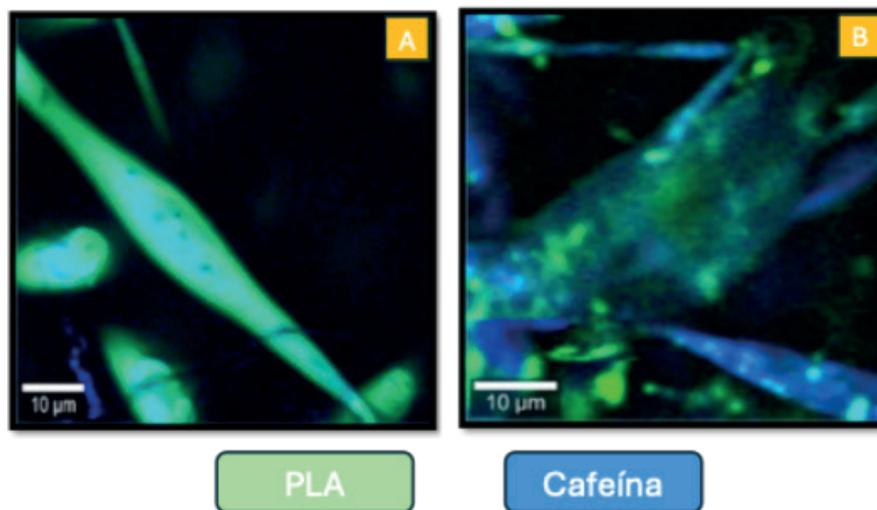


Fig 6. Imagen Raman de las fibras electrohiladas de PLA con Cafeína (a) 10%, (b) 50%.

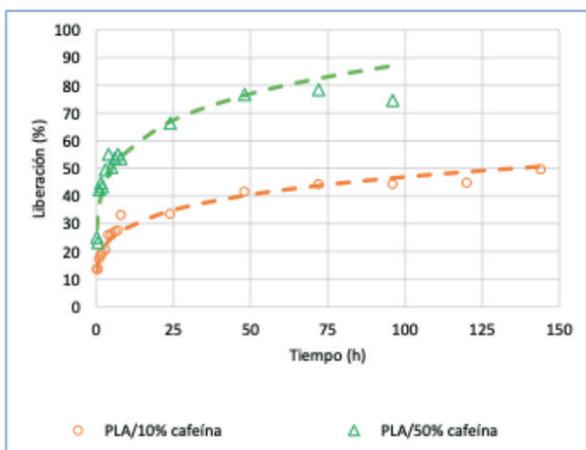


Figura 7. Liberación de la cafeína

| Matriz-fármaco | K | n | R ² |
|-----------------|------|------|----------------|
| PLA-Cafeína 10% | 17.7 | 0.21 | 0.98 |
| PLA-Cafeína 50% | 36.5 | 0.19 | 0.98 |

Tabla 2. Parámetro del modelo de Kosmayer-Peppas para la liberación controlada de la cafeína.

4. Conclusiones

En el caso de la curcumina al inicio del proceso de liberación del fármaco muestra una liberación rápida en las primeras 2 horas, después su liberación llega a una asintota lo que indicaría es que el resto del fármaco dependerá de la biodegradación del polímero. Los perfiles de liberación con las tres dosis de curcumina siguen el modelo semiempírico de Kosmayer-Peppas indicando que hay dos procesos simultáneos de difusión y degradación de la matriz polimérica. La microscopía Confocal-Raman muestra una distribución homogénea de cafeína sobre las fibras con 10% de cafeína, en el caso del 50% de cafeína hay formación de agregados del fármaco. El ajuste por el modelo de Kosmayer-Peppas muestra también una liberación combinada.

5. Referencias.

1. Ahmed, L., Atif, R., Salah, E., Tahleel,

Yahya Ibtihag, Omara Akram, Eltayeb Megdi, Study the Using of Nanoparticles as Drug Delivery System Based on Mathematical Models for Controlled Release, International Journal of Latest Technology in Engineering, Management & Applied Science (IJLTEMAS), 8, pp. 52-56, 2019.

2. Bajpai, A, Sandeep, K., Bhanu, S. y Kankane, S., Responsive polymers in controlled drug delivery, *Progress in Polymer Science*, 33, pp.105-107, 2008.

3. Cooley J.F, inventor; no assignee; Apparatus for electrically dispersing fluids, US 692631, 1902

4. Cortés-Ortiz, E., Olayo-Valles, R., Rodríguez-Talavera, R., González-Torres, M., Vargas-Muñoz, S., Olayo, R., Godínez-Fernández, R., Uribe-Juárez, O., y Morales-Corona, Juan., Plasma Functionalized Scaffolds of Polyhydroxybutyrate Electrospun Fibers for Pancreatic Beta Cell Cultures, *Frontiers in Materials*, 8, 600738, 2021.

5. Flores-Sánchez, M., Islas-Arteaga, N., Esquiliano-Rendon, D., Morales-Corona, Juan., Raya-Rivera, A., Uribe-Juarez, O., Olayo, R., Effect of a plasma synthesized polypyrrole coverage on polylactic acid/hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering, *J Biomed Mater Res.* 109, pp.1-13., 2021.

6. Fragozo-Pérez, E., Materiales nanoestructurados embebidos en biopolímeros degradables para su uso en ingeniería de tejidos, Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias (Física), UAMI 2018.

7. Jiffrin, R., Razak, S., Jamaludin M., Hamzah, A., Mazian, M., Jaya, M., Nasru-

llah, M., Majrashi, M., Theyab, A., Aldar-mahi, A., Awan, Z., Abdel-Daim, M., Azad, A., Electrospun Nanofiber Composites for Drug Delivery: A Review on Current Progresses, *Polymers*, 14, 3725, 2022.

8. Luraghi, A., Peri, F., Moroni, L., Electrospinning for drug delivery applications: A review, *Journal of Controlled Release*, 334, pp. 463–484, 2021.

9. Martínez-Hernández, R, Matrices de fibras electrohiladas de ácido poliláctico (pla) como sistemas de liberación controlada: obtención, caracterización y estudios de liberación con cafeína, Tesis para optar por el grado de maestro en ciencias, UAMI 2018.

10. Sáes, V., Hernáez, E., López, L., Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4, pp.111-122, 2003.