



SÍNTESIS, ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE PELÍCULAS BASADAS EN COPOLÍMEROS FUMÁRICOS

M. Pasqualone^{1,♥}, M.S. Cortizo¹, H.A. Andreetta²

¹*Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA)*

²*Laboratorio de Farmacotécnia, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (1900),
La Plata, Argentina*

Recibido el 4 de Marzo de 2013. Aceptado el 4 de Junio de 2013.

Abstract

Polymers are macromolecules used in a great variety of applications due to their characteristics and properties. An important area of development has been their use in the development of controlled drug release systems, especially the transdermal one. This system consists on a back layer holding a superior polymer membrane in which the drug is dissolved.

♥ Corresponding author: E-mail: mpasqualone@inifta.unlp.edu.ar

In this work we present the synthesis of two fumaric copolymers with potential application as a transdermal patch. They were synthesized using microwave energy, characterized by SEM and FTIR. Besides, films of these copolymers were made based on a membrane polyvinyl alcohol and were characterized by SEM and swelling tests.

Key words: radical polymerization, copolymer, fumarate, swelling

Resumen

Los polímeros son macromoléculas utilizadas en una gran variedad de aplicaciones debido a sus características y propiedades. Un área de importante crecimiento ha sido su empleo en el desarrollo de sistemas de liberación controladas de drogas, especialmente los transdérmicos. Éstos constan de una membrana de sostén inferior y una membrana superior polimérica en la cual se encuentra disuelta la droga.

En este trabajo se presenta la síntesis de dos copolímeros fumáricos con potenciales aplicaciones en sistemas transdérmicos. Los mismos fueron sintetizados empleando energía de microondas, caracterizados por SEM y FTIR. Además se realizaron películas de dichos polímeros sobre una membrana inferior de alcohol polivinílico, y fueron caracterizadas mediante SEM y ensayos de *swelling*.

Palabras clave: polimerización radical, copolímero, fumarato, swelling

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, numerosos estudios se han dirigido hacia el desarrollo de sistemas de liberación transdérmica de drogas, debido a las ventajas que los mismos presentan respecto a los sistemas convencionales. Se ha analizado no solamente el principio activo a liberar, sino también las características del vehículo del mismo, el cual está conformado por un polímero y diversas sustancias que colaboran en el proceso de liberación. Existen comercialmente diferentes materiales para tal fin, cada uno con características propias, la mayoría de los cuales presentan en su composición copolímeros derivados de monómeros acrílicos [1].

En este trabajo se presenta la síntesis de una membrana alternativa y potencialmente útil basada en monómeros vinílicos y fumáricos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Copolímeros

Los copolímeros fueron obtenidos mediante una polimerización radical empleando energía de microondas a partir de los monómeros acetato de vinilo (AcV) y fumarato de dioctilo (FDO), utilizando peróxido de benzoílo como iniciador en un volumen final de 6 ml (Copolímero I) [2]. Se realizó una segunda polimerización en idénticas condiciones de la anterior, adicionando además 0,01% molar de n-dodecilmercaptano (Copolímero II). Las reacciones se llevaron a cabo en un microondas doméstico (ZENITH, ZVP-2819), a una potencia de 140W, previo burbujeo del sistema con nitrógeno. Los copolímeros obtenidos fueron aislados por adición de metanol, y posteriormente purificados por disolución/ precipitación en hexano/metanol respectivamente. El porcentaje de conversión (%C) de los copolímeros se calculó a partir de la siguiente ecuación: $\%C = \text{gr. copolímero} \times 100 / (\text{gr. AcV} + \text{gr. FDO})$

Los pesos moleculares promedio en peso (Mw) e índices de polidispersidad (Mw/Mn) se evaluaron por cromatografía de exclusión molecular (SEC), empleando un instrumento LKB-2249 a

25 °C y cloroformo como eluyente a una velocidad de flujo de 0,5 ml/min. Se utilizó un detector infrarrojo Miram IA seleccionado a 5.75 μm , frecuencia característica del grupo carbonilo presente en la estructura del copolímero. La calibración se realizó a partir de estándares de polimetilmetacrilato (Polymer Laboratories y Polysciences, Inc).

Los copolímeros obtenidos fueron además caracterizados mediante Espectroscopia Infrarrojo con Transformadas de Fourier (FTIR), utilizando un equipo Varian 660 IR, entre 4000-400 cm^{-1} con 64 scans de acumulación y analizando los datos resultantes con el software EZ-OMNIC.

Películas

Las películas fueron elaboradas mediante el método de “*casting*”, y constan de una membrana inferior de sostén, sobre la cual se deposita una nueva capa formada por el copolímero. La membrana inferior fue preparada a partir de una solución de alcohol polivinílico (PVA 72000, Merck, PS) disuelto en mezcla de agua-etanol 90:10 % v/v. La película se formó sobre papel de aluminio y se secó a 60 °C durante 6 hs.

Las soluciones de los copolímeros fueron preparadas en cloroformo y volcadas sobre membranas de PVA. Se dejaron reposar 24 hs a temperatura ambiente luego de lo cual fueron llevadas a un tambor de vacío para eliminación total de solvente.

El espesor de las películas obtenidas fue medido con un micrómetro y la capacidad de absorción de las mismas se evaluó mediante la técnica de “*swelling*”. Las películas fueron pesadas (m_0) y posteriormente sumergidas en un buffer fosfato a 25°C durante determinados tiempos. Transcurridos los mismos, se secó suavemente la superficie de dichas películas con papel, y se pesaron en estado húmedo (m_w). El porcentaje de “*swelling*” de las películas se definió como: $\%Sw = 100 (m_w - m_0) / m_0$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Copolimerización y caracterización

El Copolímero I arrojó una conversión del 23%, con un $M_w = 419000$ y $M_w/M_n = 5,5$. Para el Copolímero II los valores fueron de 17% de conversión, $M_w = 262000$ y $M_w/M_n = 19,7$. Se advierte que la presencia de n-dodecilmercaptano en el Copolímero II produce un descenso en el peso molecular, acompañado de un aumento en la polidispersidad de la muestra.

El análisis por FTIR de los copolímeros muestra la presencia de las siguientes bandas características: (v/cm^{-1}) 2954, 2930 y 2858 (C-H), 1737 (C=O), 1126 y 1178 (CO-OR).

Películas y caracterización

Los espesores de las películas obtenidas rondan valores del orden de $220 \pm 20 \mu\text{m}$.

La morfología de las membranas fue analizada mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), observándose la interfase correspondiente a la unión de la matriz polimérica con la membrana de PVA, en la cual se advierte una débil separación de fases, lo que sugiere una buena adherencia entre PVA y el copolímero fumárico.

En cuanto al comportamiento de “*swelling*” de ambos tipos de películas en buffer fosfato a 25°C, los resultados observados muestran que ambas películas alcanzan el equilibrio alrededor de los 30 minutos luego de ser sumergidas en el medio buffer. Se advierte que el porcentaje de absorción en el equilibrio es alto, ubicándose alrededor del 45% para el Copolímero I y el 50% en el caso del Copolímero II, lo que sugiere que no hay un efecto significativo del peso molecular

promedio sobre el porcentaje de “swelling”. Este valor elevado puede adjudicarse a la membrana inferior de PVA que sostiene a los films poliméricos.

Un análisis preliminar de los datos obtenidos indicaría que el mecanismo de transporte del agua no es de tipo Fick, lo que podría estar relacionado con la temperatura de transición vítrea (T_g) de las membranas. Con el objetivo de verificar esta hipótesis, es necesario realizar un análisis por calorimetría diferencial de barrido de las membranas, a fin de determinar los valores de T_g de ambas membranas.

REFERENCIAS

- [1] C. Valenta, B. G. Auner, *European J. of Bioph. Sci.*, **2004**, 58, 279-289.
- [2] T. G. Oberti, M. M. Schiavoni, M. S. Cortizo, *Rad., Phys. Chem.*, **2008**, 77, 597- 604.
- [3] A.K. Bajpai, J. Bajpai, Sandeep Shukla, *Reactive & Functional Polymers*, **2001**, 50, 9-21.