

## EVALUACIÓN DE FILMS BASADOS EN NANOTUBOS DE CARBONO PARA LIBERACIÓN TRANSDÉRMICA DE DROGAS

**Alex Schwengber<sup>a</sup>, Héctor J. Prado<sup>a,b,c</sup>, Pablo R. Bonelli<sup>a,c</sup> y Ana L. Cukierman<sup>a,b,c,\*</sup>**

<sup>a</sup>Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Industrias –PINMATE, Ciudad Universitaria. (C1428EGA) Buenos Aires, Argentina.

<sup>b</sup> Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Tecnología Farmacéutica, Cátedra de Tecnología Farmacéutica II. Junín 956. (C1113AAD) Buenos Aires, Argentina.

<sup>c</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Godoy Cruz 2290. (C1425FQB) Buenos Aires, Argentina. \*E-mail: analea@di.fcen.uba.ar

### 1. Introducción

Los nanotubos de carbono (NTCs) han demostrado presentar potencialidades como excipientes nanofarmacéuticos [1]. Sin embargo, pocas publicaciones se han enfocado en el empleo de NTCs para aplicaciones transdérmicas. En estos sistemas, los NTCs son aplicados en el exterior de la piel y se busca que solamente la droga cruce las barreras corporales. Teniendo en cuenta que los NTCs pueden procesarse en forma de películas finas macroscópicas (buckypapers), es factible concebir sistemas basados sólo en NTCs. Esta clase de sistemas no han sido investigados previamente para liberación transdérmica.

En el presente trabajo, se prepararon y caracterizaron buckypapers basados en NTCs cargados con drogas modelo para examinar sus potencialidades como plataformas para el diseño de sistemas de administración transdérmica novedosos. Con este propósito, se emplearon distintos tipos de NTCs y clorhidrato de clonidina (CHC) y flurbiprofeno (FB) como drogas modelo.

### 2. Experimental

Se prepararon buckypapers utilizando NTCs comerciales. Éstos incluyeron NTCs de pared simple (SWNTCs), de pared múltiple (MWNTCs) y funcionalizados con grupos carboxilo (-COOH) o hidroxilo (-OH). Se seleccionaron dos drogas modelo comúnmente utilizadas en parches transdérmicos que difieren en su carácter ácido-base. Como droga ácida se seleccionó FB y como básica CHC. Los buckypapers cargados con las drogas

se prepararon por dispersión de los NTCs en una solución etanólica de la droga y posterior evaporación del solvente. Los NTCs se redispersaron en hexano y filtraron a través de una membrana de nylon. Los buckypapers resultantes se caracterizaron por microscopía electrónica de barrido (SEM), termogravimetría/calorimetría diferencial de barrido (DSC/TG), difracción de rayos X (DRX) y espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR). Se investigaron los perfiles de liberación de las drogas desde los buckypapers cargados mediante ensayos de difusión en celdas de Franz, utilizando como medio receptor una solución buffer de pH 7 para el FB y de pH 5 para la CHC. Se obtuvieron perfiles de 24 h y de 168 h. Las concentraciones de las drogas se determinaron mediante espectroscopía UV ( $\lambda_{\max}$  = 247 nm para FB y  $\lambda_{\max}$  = 220 nm para CHC) de alícuotas extraídas a tiempos predefinidos.

### 3. Resultados y discusión

Las imágenes obtenidas por SEM de CHC y FB recristalizados mostraron partículas de forma irregular de 20 - 150  $\mu\text{m}$  para la primera y de 100 - 300  $\mu\text{m}$  para la segunda. En las imágenes correspondientes a buckypapers cargados con drogas, éstas aparecieron finamente dispersas sobre los NTC y en los intersticios entre ellos.

Los ensayos por DSC-TG de CHC y FB evidenciaron transiciones térmicas características, las cuales no se detectaron en las curvas correspondientes a los NTCs sin carga de droga y a los NTCs cargados. Estos resultados sugieren la deposición de las drogas en un estado amorfo en los NTCs. La pérdida de cristalinidad también es consistente con los resultados de DRX, ya que los NTCs cargados no mostraron los picos de difracción característicos de las drogas.

En los espectros de FT-IR de los NTCs cargados con drogas se observaron desplazamientos en algunas bandas, en comparación con los espectros de las drogas puras recristalizadas y los NTCs sin cargar. Los cambios descritos se deberían a interacciones NTCs-drogas.

La Figura 1 compara la liberación de CHC desde buckypapers basados en

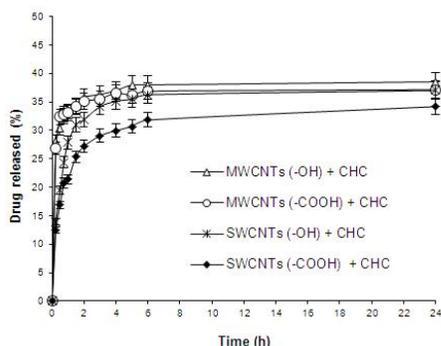


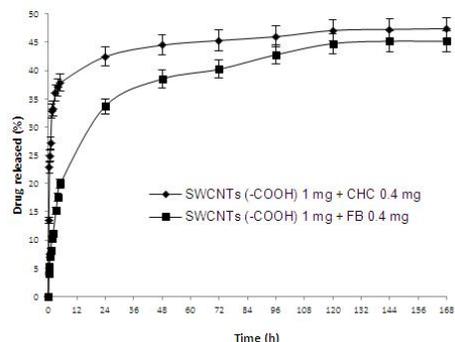
Figura 1: Perfiles de liberación de CHC desde films basados en distintos tipos de NTCs.

distintos tipos de NTCs (MWNTs vs. SWNTs) funcionalizados con grupos carboxilos o hidroxilos, para una relación másica CHC:NTCs de 0.4. La liberación de CHC para los buckypapers basados en SWNTs cargados fue menor que la determinada para aquellos en base a MWNTs. Este comportamiento estaría asociado a la mayor área superficial específica de los SWNTs para interactuar con las drogas. Asimismo, los buckypapers basados en NTCs funcionalizados con grupos carboxilo mostraron liberaciones más lentas que los funcionalizados con grupos hidroxilo para un mismo tipo de NTCs (MWNTs vs. SWNTs). Estas diferencias podrían deberse a la presencia de

uniones iónicas entre la droga básica (CHC) y los grupos carboxilos.

Para los NTCs que presentaron las liberaciones más lentas, se evaluó el efecto de modificar las relaciones másicas droga:NTCs sobre la liberación. Se encontró, para ambas drogas modelo, que una relación másica menor resultaba en liberaciones más lentas. Las liberaciones de FB fueron más lentas que las de CHC para SWCNTs(-COOH) y una misma relación másica. Estos resultados pueden atribuirse a interacciones no-covalentes más pronunciadas, especialmente debidas a apilamientos  $\pi$ - $\pi$  de los grupos bifenilo presentes en la estructura del FB.

La Figura 2 presenta los perfiles de liberación extendida de una semana para buckypapers basados en SWCNTs (-COOH) cargados con CHC y FB y una relación másica de 0.4. Como puede observarse, ambas drogas continuaron la liberación durante todo el período ensayado, con el FB manteniendo valores más bajos de liberación para cualquier tiempo determinado.



**Figura 2:** Perfiles de liberación de ambas drogas modelo desde films basados en SWNTCs(-COOH).

#### 4. Conclusiones

Los films basados en NTCs cargados con las drogas modelo seleccionadas exhibieron características que los hacen promisorios para el desarrollo de sistemas de liberación transdérmica. Particularmente, aquellos en base a SWNTCs (-COOH) presentaron la mejor performance.

#### 5. Referencias

[1] Sajid, M. I., Jamshaid, U., Jamshaid, T., Zafar, N., Fessi, H., &Elaissari, A. (2016). Carbon nanotubes from synthesis to in vivo biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 501(1), 278-299.

#### 6. Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo económico de UBA, CONICET y ANPCyT.