



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MATRICES POLIMÉRICAS POR IMPRESIÓN MOLECULAR PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

Trevisan, Camila

Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química INTEC-UNL-CONICET
Directora: Casis, Natalia
Codirectora: Turino, Ludmila
Área: Ingeniería

Palabras claves: Polímeros Impresión Molecular

INTRODUCCIÓN

Los polímeros de impresión molecular (MIPs) son matrices sintéticas que se comportan como receptores biomiméticos artificiales, capaces de reconocer e interactuar de forma específica con el analito para el cual han sido sintetizados. Dicho reconocimiento se basa en la creación, durante el proceso de polimerización, de cavidades que son complementarias, en tamaño, forma y funcionalidad química al analito que fue empleado como molde. Debido a su alta selectividad, estos sistemas resultan ser muy prometedores para la construcción de dispositivos de administración de medicamentos ya que mejorarían los perfiles de liberación, extendiendo el tiempo y la residencia de los mismos. Se trata de un tema novedoso y de interés tecnológico, donde se generan MIPs biocompatibles, destinados a la liberación controlada de drogas.

OBJETIVOS

- Síntesis de materiales poliméricos particulados mediante la tecnología de impresión molecular para su aplicación como matrices en la liberación controlada de diferentes drogas de uso animal y/o humano (antibióticos, hormonas).
- Caracterización y evaluación de los materiales sintetizados respecto a su tamaño, morfología y capacidad de carga.
- Comparación de propiedades de los polímeros de impresión molecular (MIPs) con polímeros no impresos (NIPs)

Título del proyecto: síntesis y caracterización de matrices poliméricas por impresión molecular para la liberación controlada de fármacos

Instrumento: proyecto

Año convocatoria: 2018

Organismo Financiado: Universidad Nacional del Litoral

Directora: Casis, Natalia



100



UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL LITORAL

METODOLOGÍA

La técnica se basa en la preparación de un polímero entrecruzado en presencia del analito (molde) para el cual se desea el reconocimiento selectivo. El analito forma con el monómero un complejo de prepolimerización, al que se le añade el entrecruzante, el iniciador y el disolvente (porógeno). Una vez polimerizado, se extrae el analito obteniendo así la matriz polimérica con alta selectividad.

Síntesis de MIP y NIP

Los MIPs y los polímeros no impresos (NIP) se prepararon mediante el método de polimerización por precipitación. Se disolvieron florfenicol (molécula molde) y monómero: ácido metacrílico (MAA) en 5 ml de disolvente: acetonitrilo, luego se sonicó en un baño de ultrasonidos durante 10 minutos. La solución se mezcló suavemente a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución resultante se le añadió el agente entrecruzante: etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) y 0,1 mmol de iniciador: 2,2'-azobisisobutironitrilo y se sonicó durante 10 minutos para eliminar el oxígeno. Luego, la solución fue purgada con un flujo suave de nitrógeno durante 10 minutos de manera de eliminar el O₂ presente y el sistema fue completamente sellado bajo nitrógeno.

La polimerización se realizó en un baño de aceite a 60 °C durante 24 horas. Una vez finalizada, el polímero resultante se separó por centrifugación a 6000 rpm durante 1 hora.

El florfenicol se eliminó mediante 3 lavados sucesivos con 50 ml de metanol conteniendo ácido acético al 10% (v/v). Para verificar la eficiencia del lavado (eliminación completa del florfenicol), se realizó un análisis por FTIR tanto para MIPs y NIPs, de modo de verificar que los espectros obtenidos sean similares.

Finalmente, los MIPs se secaron a 40 °C bajo vacío durante 24 horas.

Los NIPs de referencia fueron sintetizados bajo las mismas condiciones que los MIPs, pero sin la adición de florfenicol.

Relaciones empleadas:

Polímero	Florfenicol [mmol]	MAA [mmol]	EDGMA [mmol]	Solvente [ml]
MIP	0,25	1	5	50
NIP	-	1	5	50

Tabla 1

RESULTADOS/ CONCLUSIONES

- De los espectros obtenidos por FTIR para los MIPs y NIPs, se observa que ambos son similares (Figs. 1 y 2), verificando de esta manera que el lavado del MIP ha sido eficiente. Para esto se prepararon pastillas de MIP y NIP con Bromuro de Potasio en una relación de 5 mg polímero/100mg bromuro. Los datos obtenidos son los siguientes:

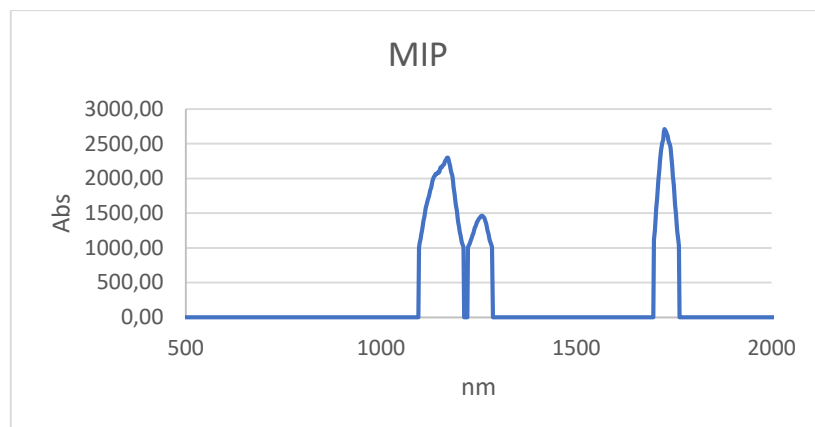


Gráfico 1

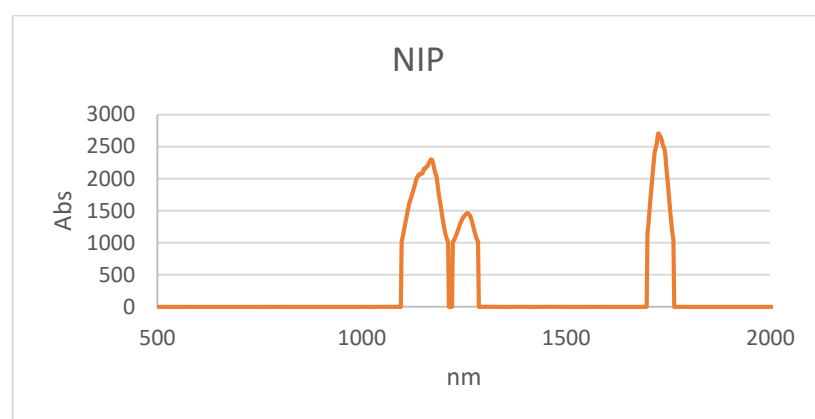


Gráfico 2

- Se determinó la cantidad de analito absorbido por NIP y MIP. Para tal fin, se preparó una solución de florfenicol de 500 ppm. En distintos tubos falcon de 50 mL, se colocaron 5 mg de MIP y NIP, respectivamente, a cada uno se le agregó 5ml de la solución de florfenicol preparada. Se dejó en contacto durante 24 hs. Luego, por espectroscopia UV se determinó la concentración del sobrenadante. El pico de máxima absorción para el florfenicol se encuentra a 224 nm, paralelamente se realizó una curva de calibrado utilizando 5 concentraciones diferentes de florfenicol. Es de esperar que la concentración en el sobrenadante del MIP sea menor que en el NIP, ya que el MIP debería absorber más florfenicol, al ser más selectivo, quedando menos florfenicol disponible en la solución. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

	Absorción
MIP	1,372
NIP	1,554

Tabla 2

Tal como lo predicho, la absorción del MIP es menor, lo cual implica que retuvo mayor cantidad de florfenicol que el NIP.

$$q = \frac{(C_0 - C_f)V}{m} \text{ Ecuación 1}$$

q: cantidad absorbida

Co: concentración de la solución de florfenicol

Cf: concentración de florfenicol en solución luego de estar en contacto con MIP/NIP.

V: volumen de solución de florfenicol

m: masa de MIP/NIP

$$Cf_{MIP} = \frac{1,372 * 5,1mg}{5 * 10^{-3}l} + 520 \frac{mg}{l} = 1919,44 \frac{mg}{l} = 1,919 \frac{g}{l}$$

$$Cf_{NIP} = \frac{1,554 * 5,6mg}{5 * 10^{-3}l} + 520 \frac{mg}{l} = 2260,48 \frac{mg}{l} = 2,26 \frac{g}{l}$$

- Las partículas de MIP y NIP se caracterizaron por SEM (microscopio electrónico de barrido), Imágenes 1 y 2. Se observan tamaños comprendidos entre 250/300 nm para los NIPs y entre 100/150 nm para los MIPs, ambas con geometría esférica.

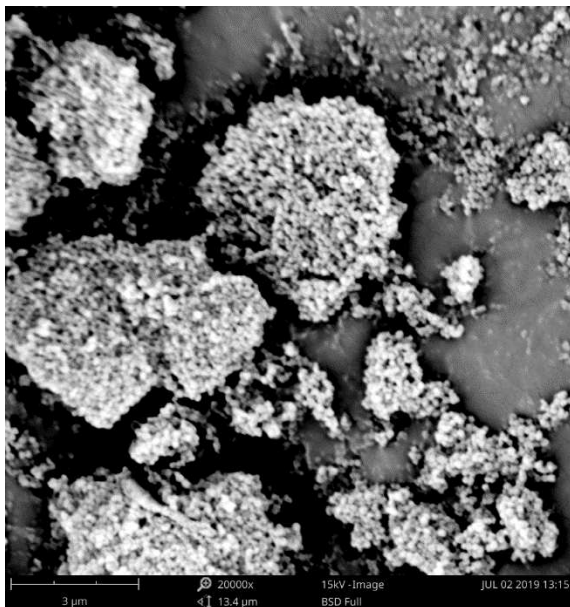


Imagen 1: MIP

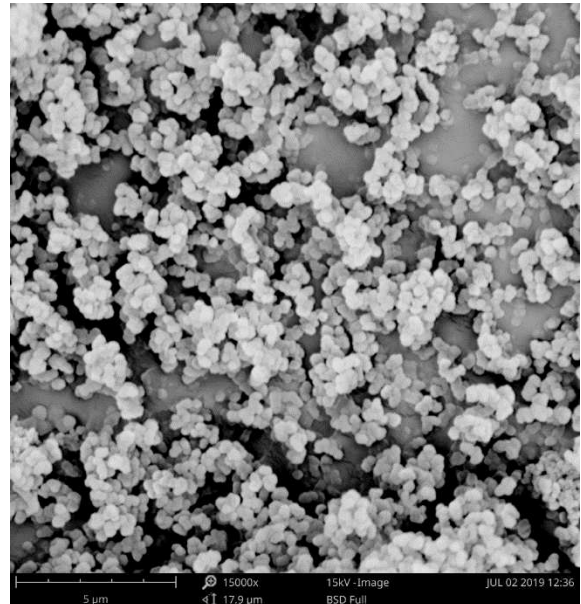


Imagen 2: NIP

En un estudio posterior, estas partículas de MIPs sintetizadas se utilizarán para realizar ensayos de liberación controlada, y de esta forma obtener perfiles de liberación *In vitro* de las drogas seleccionadas en medios simulados y así compararlos con los obtenidos a partir de los polímeros sin impresión molecular (NIPs).

Se tomarán muestras a distintos intervalos hasta completar la liberación. La cantidad de droga liberada acumulada en función del tiempo se determinará por UV.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Zheng L, Wang H, Cheng X.** Molecularly imprinted polymer nanocarriers for recognition and sustained release of diclofenac. *Polym Adv Technol* (2018). 1-12