

Incorporación del fármaco ketoprofeno en un gel de carboximetilcelulosa

ANTONIO-Rocío†, PURATA-Nora, RAMOS-Claudia & SOSA-Noé

Instituto Tecnológico de Villahermosa, Carretera Villahermosa-Frontera km 3.5, Ciudad Industrial, Villahermosa, Tabasco, México. C.P. 86010

Recibido 8 de Julio, 2015; Aceptado 13 de Septiembre, 2015

Resumen

Esta investigación pretende aprovechar el bagazo de piña, con la finalidad de extraer la celulosa y procesarla hacia carboximetilcelulosa (CMC), para convertirla en un gel cuya aplicación estará enfocada a la liberación del ketoprofeno (KTP), el cual es un fármaco antiinflamatorio. La extracción de la celulosa se realizó con 1-octanol y NaOH, luego se obtuvo la carboximetilcelulosa con el monocloraacetato de sodio. Posteriormente, se sintetizó el gel, utilizando glutaraldehído como agente entrecruzante. La impregnación del fármaco fue mediante hinchamiento disolviendo el fármaco KTP en una solución de alcohol etílico-agua. La celulosa, la CMC y el gel de CMC con y sin fármaco fueron caracterizados por FTIR observándose los grupos funcionales característicos en cada material. El grado de sustitución (DS) de la CMC se determinó por cromatografía líquida de alta resolución, presentando un DS=1. El xerogel y el gel con KTP fueron caracterizados mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), y se muestra la morfología del material así como la impregnación del fármaco. Las temperaturas utilizadas en las pruebas de hinchamiento fueron: 35, 37 y 39°C con pH 6, 7 y 8. Durante las pruebas de hinchamiento, el gel que presentó mayor capacidad de absorción fue a 35°C y pH 6.

Bagazo, Celulosa, Carboximetilcelulosa, gel, hinchamiento

Abstract

This research aims to reuse the waste of pineapple, known as bagasse, in order to transform it into carboxymethylcellulose (CMC) which can be converted into a gel whose main application is focused on releasing of ketoprofen (KTP). Cellulose was extracted from pineapple waste and it was functionalized with sodium monochloroacetate to obtain CMC. Subsequently, the gel was synthesized using glutaraldehyde as crosslinking agent. The drug's impregnation was done by a swelling technique where KTP was dissolved into a water-ethyl alcohol solution. Cellulose, CMC and CMC gel with and without KTP were characterized by FTIR which allowed observing the characteristic functional groups in each compound. It was determined a degree of substitution (DS) of 1 by HPLC. Both gels were characterized by scanning electron microscopy (SEM), with this technique it was also possible to appreciate the impregnation of the drug. Temperatures of 35, 37 and 39 °C with pH of 6, 7 and 8 were used in the swelling tests and in the KTP releasing process. During the swelling tests, the gel presented higher absorption capacity under the conditions of 35 °C and pH 6 (1929.6%); the tendency of swelling was to decrease while the temperature and pH increased.

Bagasse, cellulose, carboxymethylcellulose, gel swelling

Citación: ANTONIO-Rocío, PURATA-Nora, RAMOS-Claudia & SOSA-Noé. Incorporación del fármaco ketoprofeno en un gel de carboximetilcelulosa. Revista de Tecnología e Innovación 2015, 2-4:887-893

† Investigador contribuyendo como primer autor.

Introducción

De toda la piña que se utiliza en el país, solo el 35% de ella es aprovechada, y el resto (la corona, el corazón y el bagazo) se desecha. Veracruz es uno de los principales estados productores de este fruto desecha aproximadamente 27,000 toneladas de bagazo al mes, del cual se utiliza solo un 30% en actividades agrícolas (Gámez, 2007). Esta cantidad de desechos son de muy lenta degradación, y es necesario emplear herbicidas tóxicos para acelerarla y, la función de estos es secar los residuos para posteriormente quemarlos. Sin embargo, la toxicidad de estas sustancias es acumulativa y el proceso de descomposición del bagazo contamina los suelos y el aire amenazando sus usos para un futuro. Debido a la problemática ambiental actual causada por lo anteriormente mencionado, sería de vital importancia realizar un estudio para el aprovechamiento de desechos tanto orgánicos como inorgánicos que permita salvaguardar el aire, el agua y el suelo.

El bagazo de la piña es un residuo orgánico que tiene un alto contenido de fibra, y con un tratamiento adecuado con hidróxido de sodio (NaOH) y n-octanol es posible obtener celulosa a partir de él, la cual puede funcionalizarse con monocloroacetato de la sal de sodio y producir carboximetilcelulosa (CMC). Las ventajas de aprovechar este recurso son: en lo ambiental logrará disminuir el empleo de fertilizantes evitando así la quema discriminada de estos en el campo mexicano, social generaría beneficios para los productores y consumidores de piña al aprovechar los desechos de este fruto y en lo económico el costo de producción de la materia prima sería bajo al ser proveniente de desechos agrícolas.

La celulosa es uno de los polímeros más abundantes en la naturaleza y por ser un recurso natural es totalmente biodegradable.

La CMC está recobrando importancia debido al mejoramiento de sus propiedades como son: solubilidad, estabilidad química y capacidad de gelificación (hinchamiento), esta última propiedad se logra al estar en contacto con un líquido y le permite ser utilizado en un sistema de liberación controlada de fármacos.

Los sistemas de liberación farmacológica por vía oral pueden producir complicaciones secundarias tales como: efectos metabólicos, imposibilidad de eliminar la sustancia activa del individuo instantáneamente y no ser de acción prolongada. Los efectos anteriores pueden ser evitados si dicha liberación se realiza por vía transdermal. Esta se logra mediante la desorción de un fármaco que se encuentra impregnado en un polímero (transportador) de gran eficiencia debido a sus propiedades. La velocidad de liberación de la sustancia está controlada por las propiedades del polímero, aunque existen otros factores como el medio en el que se va a realizar la liberación. Mediante estos factores es posible adecuar los sistemas de liberación para que actúen de manera lenta y continua. Los polímeros transportadores de fármaco son denominados hidrogeles, por ser capaces de aumentar su volumen sin perder su forma gracias a su carácter hidrofílico.

Este trabajo tiene la finalidad de sintetizar un gel a partir de la carboximetilcelulosa (obtenida a partir del bagazo de la piña) e incorporar en este el fármaco ketoprofeno (KTP). El objetivo anterior es para poder aplicarlo como sistema de liberación controlada por vía transdermal, que actúe lentamente y de manera continua.

Metodología a desarrollar

Síntesis de la celulosa

Se recolectó el bagazo de piña y se secó a 50°C durante 24 h en estufa de vacío, una vez seco, se trituró y molió. Posteriormente, se colocaron 5 g de bagazo en un reactor de vidrio con 400 mL de 1-octanol y 10 mL de NaOH al 40% en peso y se dejó reaccionar a 160°C durante 3 h con agitación constante, transcurrido ese tiempo fue extraída la celulosa del reactor, lavada con agua destilada y filtrada. Una vez filtrada fue colocada en un equipo Soxhlet donde se realizaron varios lavados con agua destilada a 100°C durante 3 h para purificarla y eliminar el olor a 1-octanol. Finalmente, la celulosa fue secada en una estufa de vacío a 45 °C durante 24 h (Viera y col., 2002).

Síntesis de la carboximetil celulosa (CMC)

La celulosa obtenida se adicionó en una solución de 30 mL de 2-propanol y 3 mL de NaOH 30% peso manteniéndola en agitación por 30 min. a temperatura ambiente. Luego se adicionaron 2.4 g de monocloroacetato de la sal de sodio y se agitó nuevamente por 30 min. Posteriormente, la mezcla se calentó a 55 °C y se agitó por 5 h más. Una vez transcurrido ese tiempo, fue lavada con una solución acuosa de metanol (80% en volumen) y neutralizada con ácido acético, después se filtró 3 veces con una solución acuosa de metanol (80% en peso), y finalmente se secó en estufa de vacío a 55°C durante 24 h (Viera y col., 2002).

Síntesis del gel CMC

Se adicionó 5 g de CMC en una solución acuosa al 5% en peso y se agitó por 30 min. a 80°C, después se adicionó 3% en peso de glutaraldehído (GA) como agente entrecruzante manteniéndose en agitación por 30 min. a la misma temperatura.

Para obtener la película a base del gel de CMC, la mezcla fue colocada en una caja Petri manteniendo un secado lento a 60°C por 6 h. Posteriormente, la película fue almacenada en un plato abierto a 50°C, para permitir la evaporación del solvente, lo cual incremento a su vez su flexibilidad. Finalmente fue lavada con agua por varios minutos para eliminar las impurezas solubles y se secó durante 3 días a 40°C (Rivas, 2008).

Carga del ketoprofeno (KTP) en geles de CMC

La técnica utilizada para incorporar el fármaco fue por hinchamiento y se preparó una disolución de alcohol etílico/agua desionizada 50:50 v/v a la que se le adicionó el KTP logrando una concentración de 50 mg/ml y se agitó magnéticamente por 10 minutos. Se cortaron cuadritos aproximadamente 100 mg del xerogel de CMC y se adiciono 1 mL de la solución de KTP (ver Fig. 1), manteniéndolos de ese modo en ausencia de luz durante 48 h. Transcurrido ese tiempo las películas fueron retiradas de la disolución y se les quitó el exceso con papel filtro. Posteriormente se congelaron a -10°C durante 48 h, para finalmente dejarlas reposar a temperatura ambiente hasta obtener un peso constante (Purata, 2008).



Figura 1 Adición de la solución de KTP a los xerogeles de CMC para realizar la carga del fármaco por hinchamiento

Resultados

La celulosa obtenida a partir del bagazo de la piña presentó una tonalidad café muy claro y una consistencia granulada.

La CMC obtenida presentó una tonalidad casi blanca y una consistencia de gránulos finos, los cuales fueron triturados con facilidad en el mortero, quedando en forma de polvo fino.

El gel de CMC presentó una superficie poco rugosa, opaca y de poca flexibilidad, esto es atribuible a que el compuesto provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le infiere el GA. Es posible apreciarlo con una tonalidad amarillenta intensa y opaca; de acuerdo a referencias de xerogeles entre CMC y otro polímero, esta intensidad y opacidad se va incrementando conforme incrementa la cantidad del derivado de celulosa (Gámez, 2007; Purata, 2008; Castro, 2009). El gel no era muy flexible, debido a que la CMC provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le infiere el GA (Purata, 2008). A pesar que la película del xerogel presentó cierta adherencia a la caja Petri que las contenía, fue posible realizar la extracción de la misma en una sola pieza, como se observa en la figura 2.



Figura 2 Xerogel de CMC en forma de película

Una vez que el gel se encuentra en estado hinchamiento su tonalidad se vuelve casi transparente incrementando su volumen y disminuyendo su firmeza al tacto pero sin llegar a colapsarse, como se aprecia en la figura 3.

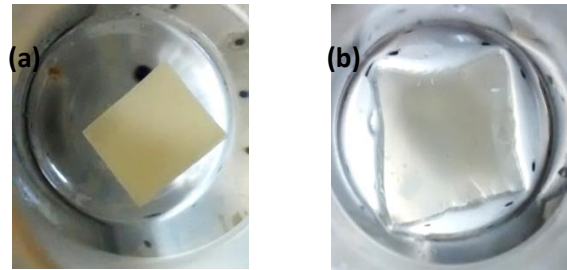


Figura 3 (a) Xerogel y (b) Gel hinchado

En la figura 4 (a) se muestra el espectro infrarrojo del gel de CMC con una concentración de 3% de glutaraldehído, este presenta a 3390 cm^{-1} una banda debido al estiramiento OH, a 2934 y 2868 cm^{-1} dos más atribuidas a los estiramientos de los grupos CH saturados, a 1708 cm^{-1} la correspondiente al estiramiento asimétrico del grupo C=O, a 1413 cm^{-1} una atribuida al estiramiento simétrico de los grupos COONa, finalmente a 1050 y 1113 cm^{-1} el estiramiento de los grupos C-O-C de la anhidroglucosa. Es posible observar unas bandas asimétricas poco pronunciadas que son atribuidas al agente entrecruzante (GA), estas se encuentran a 2880 cm^{-1} correspondiente a los grupos CH saturados y a 1706 cm^{-1} atribuida a los grupos C=O. En la figura 4 (b) se observa el espectro infrarrojo del gel CMC cargado con el fármaco KTP (ácido 2-(3-benzoilfenil propanóico). Referente a la CMC se presenta una banda a 3392 cm^{-1} correspondiente al estiramiento OH, a 2934 y 2945 cm^{-1} los estiramientos de los grupos CH saturados, a 1654 cm^{-1} el estiramiento del grupo C=O, a 1406 cm^{-1} la banda atribuida al estiramiento simétrico de los grupos COONa, finalmente a 1120 y 1060 cm^{-1} el estiramiento de los grupos C-O-C correspondientes a la anhidroglucosa con 3% de GA.

Referente al KTP se presentan a 1711 cm^{-1} una banda intensa debida al grupo $\text{C}=\text{O}$, a 1581 cm^{-1} una banda correspondiente a la diarilcetona presente en la estructura de este compuesto, a 1448 cm^{-1} una banda debida al grupo CH_3 , a 1315 cm^{-1} un estiramiento COOH , a 1285 cm^{-1} se presenta una banda fuerte debido a un estiramiento $\text{C}-\text{O}$ ambos atribuidos al ácido carboxílico y finalmente a 722 cm^{-1} un doble pico correspondiente a los aromáticos mono y di-sustituidos de la diarilcetona.

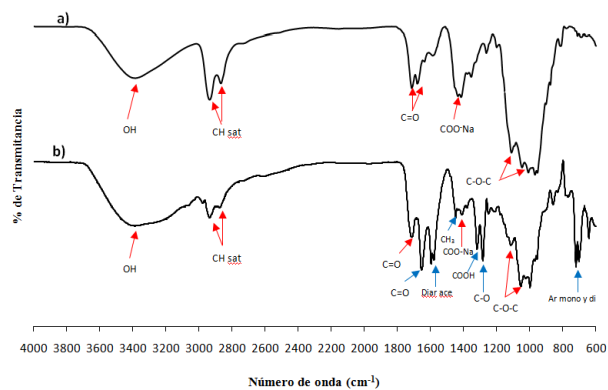


Figura 4 Espectro Infrarrojo de (a) gel de CMC y (b) gel de CMC cargado con KTP

En la figura 5 se presentan las micrografías de (a) celulosa, (b) CMC, (c) gel de CMC y (d) gel de CMC cargado con KTP a X 500. Es posible observar en la celulosa una cierta superficie rugosa y un poco fibrosa similar a la fibra del bagazo de la piña, característica fundamental en su estructura insoluble en agua, mientras que en la CMC a diferencia de la celulosa es posible apreciar una modificación en su estructura al cambiar de un material fibroso a uno con partículas más definidas, debido a la funcionalización, el material adquirió una estructura mucho más porosa y soluble en agua, lo que le permitió a su vez una fácil transformación a gel. Por otro lado, el gel de CMC entrecruzado con 3% de GA, fueron caracterizados en forma de película, y es posible apreciar la gran porosidad del material y el grado de rugosidad en el mismo.

Se ha reportado que las partículas blancas presentadas en estos tipos de gels son atribuidas a la CMC que no logro entrecruzarse en su totalidad y las partes más oscuras es por el contenido aglomerado de este compuesto en la matriz (Aldana, 2012; Purata, 2008; Castro, 2009). Mientras que el gel de CMC cargado con KTP, se puede observar la incorporación de dicho fármaco en la mayor parte de la película aún estando a baja concentración (el tamaño del gel era de 100 mg y se adicionaron 50 mg en 1 mL de solución). El fármaco se aprecia dentro del gel como pequeñas partículas desordenadas en forma de hojuelas que cubren casi en su totalidad el área.

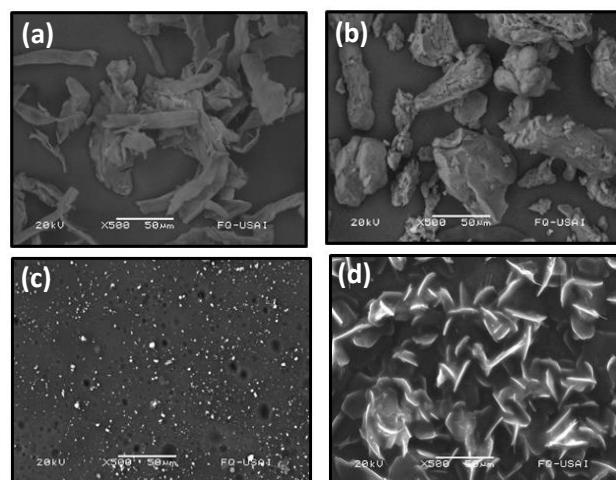


Figura 5 SEM de (a) celulosa, (b) CMC, (c) gel de CMC y (d) gel de CMC cargado con KTP

De acuerdo a referencias anteriores se ha reportado que la inclusión del KTP en cantidades mayores al 20% da como consecuencia superficies más blancas, más rugosas y con la formación de cristales^[39]; además el secado a bajadas temperaturas también afecta a la morfología ya que el enfriamiento inmoviliza la estructura más pronto cuando estas se encuentran todavía en estado desordenado debido al hinchamiento con etanol/agua (Rivas, 2008).

En la tabla 1 se observan las pruebas de hinchamiento que se realizaron a diferentes intervalos de tiempo con las variaciones de temperatura y pH de cada xerogel de CMC. De acuerdo a resultados preliminares en estudios realizados en hidrogeles derivados de celulosa (Aldana, 2012; Purata, 2008; Baumgartner y col., 2002; Zumaya y col., 2009; Castro, 2009; Müller, 2001) es posible identificar la tendencia de obtener el máximo grado de hinchamiento con valores bajos de pH y de temperatura, dado que el gel evaluado en la presente investigación forma parte de estos derivados, se vio favorecido su hinchamiento en condiciones iguales a las anteriores (pH 6 y 35°C). Esto ocurre debido a que cuando un hidrogel contiene grupos carboxílico, tal es el caso de la CMC, se produce un alto número de enlaces de hidrogeno, cuya red es más difícil de romper, para lo que se necesita un nivel elevado de pH o temperatura. En un medio ácido hay mayor repulsión electrostática entre los grupos carboxilos lo cual favorece la apertura de la red e incrementa la absorción el medio más ácido utilizado fue el pH 6, por lo que favoreció esta repulsión. Por el contrario, cuando se utilizan temperaturas elevadas, la termoreversibilidad del gel tiende a regresar a su estado original relajando las cadenas del polímero creando menos repulsiones entre ellas y disminuyendo por lo tanto el hinchamiento del gel como se apreció con los resultados al utilizar 39°C que fue la temperatura más elevada.

El gel de CMC contiene grupos ionizables fijos a la red, al adicionar una solución buffer ocurre un proceso de intercambio iónico, cuando los grupos se ionizan se genera una presión osmótica de hinchamiento dentro del gel, pero cuando los grupos ionizados se desprotonan la presión osmótica de hinchamiento desaparece y el gel colapsa (Sundaram y col., 2006), por lo que es posible apreciar que no ocurrió un proceso de desprotonación durante el hinchamiento dado que el gel no colapso. Por otro lado, la CMC dispersa en forma de red o en solución no altera su estructura con un calentamiento solo presenta variaciones de viscosidad, la cual disminuye al aumentar la temperatura (Berger y col., 2004). Durante estas pruebas fue posible apreciar la variación de la viscosidad del gel por los cambios en el ablandamiento en el mismo el cual fue mayor al utilizar la temperatura más alta (39°C) pero sin llegar a colapsar.

| | pH/hrs. | 1 | 3 | 6 | 9 | 12 |
|------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|
| 35°C | pH 6 | 558.6% | 914.0% | 1269.5% | 1625.0% | 1929.6% |
| | pH 7 | 501.2% | 852.0% | 1202.9% | 1403.4% | 1754.2% |
| | pH 8 | 448.9% | 798.0% | 1047.4% | 1246.9% | 1546.1% |
| 37°C | pH 6 | 507.8% | 1066.4% | 1269.5% | 1472.6% | 1574.2% |
| | pH 7 | 451.1% | 1002.4% | 1202.4% | 1403.4% | 1503.6% |
| | pH 8 | 399.0% | 847.9% | 1197.0% | 1246.9% | 1396.5% |
| 39°C | pH 6 | 355.5% | 863.3% | 1066.4% | 1117.2% | 1167.9% |
| | pH 7 | 300.7% | 801.9% | 1002.4% | 1052.5% | 1102.6% |
| | pH 8 | 199.5% | 698.3% | 798.0% | 897.8% | 947.6% |

Tabla 1 Porcentajes de hinchamiento presentados por el gel de CMC

Conclusiones

Es posible obtener celulosa a partir del bagazo de piña y funcionalizarla a CMC de forma eficaz y transformarla en un gel de CMC por entrecruzamiento químico con GA, esto se pudo comprobar con un análisis FTIR.

El grado de sustitución de la CMC obtenido a partir del HPLC fue de 0.9 lo que se considera como un grado de pureza y buena solubilidad.

Se logró incorporar el KTP (apreciado en SEM) en el gel de CMC y fue capaz de soportar las pruebas de hinchamiento hasta 39°C durante 12 h sin colapsar.

Cuando un polímero en forma de gel con grupos ionizables entra en contacto con sustancias de pH reducidos se logra un incremento en la ionización, una reducción de las cargas, un incremento de repulsiones y por lo tanto un hinchamiento superior, por el contrario, si es puesto en contacto con altas temperaturas, las cadenas del polímero se relajan y las repulsiones entre si también lo hacen, lo que reduce el hinchamiento. Debido a esto, los resultados obtenidos en las pruebas presentaron un máximo hinchamiento cuando fueron evaluados en los valores más bajos de pH y temperatura. El porcentaje máximo de hinchamiento fue obtenido a 35°C y pH de 6.

Referencias

- Aldana Arreola Juan Daniel. (2012). *Gel de carboximetilcelulosa a partir del bagazo de piña*. Tesis de maestría. Instituto Tecnológico de Ciudad Madero.
- Baumgartner S., Kristl J., Peppas N. (2002). *Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and equilibrium*, Pharmaceutical Research, vol. 19, 1084-1090.
- Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Gurny R. (2004). *Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications*. Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 57, 35-52.
- Castro G. (2009). *Síntesis y caracterización de nanogeles y microgeles a partir de derivados de celulosa y poli (acrilatos)*. Tesis doctoral, Instituto Tecnológico de Ciudad Madero.
- Gámez Ibarra A. (2007). *El cultivo de la piña en México*. Tecnoagro, vol. 77, 20.
- Müller W. (2001). *Parche tópico que contiene un principio activo antirreumático no esteroideo con un grupo ácido*. Oficina Española de Patentes y Marcas, España.
- Purata Pérez Nora Alicia. (2008). *Estudio de liberación de un fármaco en un hidrogel de PAA/CMC*. Tesis de maestría. Instituto Tecnológico de Ciudad Madero.
- Rivas V. (2008). *Síntesis y caracterización de geles a partir del ácido acrílico y derivados de celulosa*. Tesis doctoral. Instituto Tecnológico de Ciudad Madero.
- Sundaram G., Wang T., Chai C. (2006). *Swelling of pH-sensitive chitosan-poly (vinyl alcohol) hydrogels*. Journal of Applied Polymer Science, vol. 102, 4665-4671.
- Zumaya Q, Antonio C., Rivera A., Chávez C., Mendoza M., Ramirez M., Katime I. (2009). *Liberación de un fármaco empleando hidrogeles de poli (carboximetilcelulosa-co-acrilamida)*. Revista Iberoamericana de polímeros, vol. 10 (6), 299-296.