

## Andamios de poli (vinil pirrolidona) cargados con sildenafil para su potencial aplicación en un sistema de liberación de fármaco en niños

E.J. Torres-Martínez<sup>1</sup>, L.J. Villarreal-Gómez<sup>1,2\*</sup>, J.M. Cornejo-Bravo<sup>1</sup>, R. Vera-Graziano<sup>3</sup>, J.M. Cervantes-Uc<sup>4</sup>, E.A. Lopez-Maldonado<sup>5</sup>, A.L. Iglesias<sup>2</sup>, M.T. Oropeza-Guzmán<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, México

<sup>2</sup>Escuela de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Valle de las Palmas, México

<sup>3</sup>Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México.

<sup>4</sup>Centro de Investigación Científica de Yucatán, Mérida, Yucatán, México

<sup>5</sup>Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica S.C. –Tijuana

\*Autor de correspondencia: luis.villarreal@uabc.edu.mx

**Resumen**— La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular e insuficiencia renal, que son importantes causas de mortalidad en México. En México existen únicamente dos medicamentos aprobados para HAP: Ilioprost (Ventavis®), Bosentan (Tracleer®) y uno disponible: Sildenafil Viagra®. El optimizar la absorción y eficacia del fármaco Sildenafil es el principal objetivo del proyecto. Por lo tanto, este trabajo tiene como propósito sintetizar y caracterizar nanofibras por electrohilado que contengan sildenafil de rápida disolución para el tratamiento de hipertensión pulmonar crónica. Para lograr esto, se cargó citrato de sildenafil en nanofibras de poli (vinil pirrolidona) (PVP) a través de la técnica de electrohilado. A continuación se caracterizó químicamente las fibras PVP (FTIR, DSC, SEM, TGA). Se realizó el cargado con sildenafil en las nanofibras de PVP a través de la técnica de mezcla de disoluciones. Los resultados de la investigación servirán como base para estudios posteriores, utilizando modelos experimentales para evaluar la efectividad del sistema en animales pequeños, con el objetivo de que los datos sean útiles para su transferencia a pruebas clínicas.

**Palabras clave**—Nanofibras, Poli(vinipirrolidona), Hipertensión Arterial Crónica.

### I. INTRODUCCIÓN

Si bien ya existen tratamientos para la HAP y no existen tantos problemas al administrarlo en adultos. Sabemos que cuando un infante está enfermo, el adulto a administrar el fármaco se enfrenta a las consecuencias en varios frentes. Por un lado la propia enfermedad del infante, que requiere de su atención y estar alerta, y por otro lado la necesidad y a veces incluso se dificulta aún más la administración del fármaco para niños que el pediatra receta. Los niños expuestos a la administración de un fármaco por un lado se encuentran en estrés debido a la enfermedad y la aflicción por la que han pasado y por otro lado el tener que ingerir el fármaco o ser administrado de forma intravenosa, las cuales al infante psicológicamente les causa estrés. Los infantes al tener la experiencia de sabor desagradable relacionado al fármaco cuando ve al adulto aparecer con la cuchara en la mano, la jeringa con ellos, o algún otro utensilio, huya a esconderse, se disgusten, lloren, se enfaden o puedan llegar a ser hasta agresivos por su sentido de impotencia hacia el fármaco [1].

Este proyecto tiene como propósito sintetizar y caracterizar nanofibras por electrohilado que contengan citrato de sildenafil de rápida disolución para el tratamiento de hipertensión pulmonar crónica en niños. En resumen lo que se pretende obtener como producto final son tiras con sabor a fresa o durazno que se disuelven en la lengua del niño de manera inmediata administrando el fármaco. Para lograr esto se cargó citrato de sildenafil en nanofibras de poli(vinil pirrolidona) (PVP). Este sistema tiene varias ventajas, primero, la alta área superficial generada por el diámetro nanométrico de las fibras permite una rápida disolución del material en contacto con medios acuosos, lo que permitirá la liberación del principio activo cuando se coloque en la boca, permitiendo así la absorción bucal del fármaco; segundo: las fibras interpenetradas producen materiales con una alta resistencia mecánica, lo cual es importante para el manejo de los materiales. Además las tiras pueden cortarse de acuerdo a las dosis requeridas las cuales se basan en el peso de los infantes.

El uso de PVP es ideal ya que es un polímero lineal sintético ampliamente utilizado en la industria farmacéutica. Es altamente soluble en agua, pero también en algunos disolventes orgánicos tales como butanol. La capacidad de engrosamiento de PVP depende de su peso molecular, y varios grados se puede distinguir los cuales se identifican con un valor K (peso molecular promedio estimado a partir de valores de viscosidad relativa). El PVP también se utiliza como adhesivo y aglutinante en tabletas, y como enmascarador de sabor en soluciones orales y comprimidos masticables [2].

### II. METODOLOGÍA

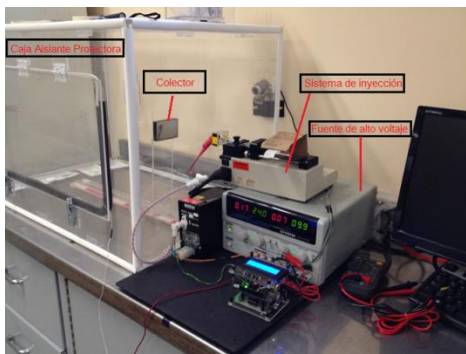
#### MATERIALES

Poli(vinilpirrolidona) (PVP) (Mw= 40,000, de SPECTRUM) fue utilizada. No se le aplicó ningún tratamiento previo.

#### ELECTROHILADO DE PVP

Se realizaron soluciones poliméricas de PVP y PVP/citrato de sildenafil. El citrato de sildenafil se disolvió en etanol al 1% por agitación durante un día, después se agregó PVP al 30% y se agitó un día completo para asegurar que el polímero y el fármaco fuesen disueltos completamente.

Una jeringa plástica (18G) se cargó con las soluciones poliméricas y se fabricaron las fibras con la técnica de electrohilado (Figura 1) a diferentes tiempos (30 min., 1 hr y 2 hr) utilizando las siguientes condiciones: 10 cm entre la distancia entre la jeringa y colector, 15 kV de voltaje y un gasto de 0.2 ml/h.



**Figura 1. Componentes a utilizar en el proceso de electrohilado**

## IDENTIFICACIÓN DE NANOFIBRAS DE PVP

### MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

La morfología y diámetro de las fibras de PVP y PVP/Sildenafil fueron determinadas por SEM, una pequeña sección del material fibroso se utilizó para la evaluación utilizando un microscopio de emisión de campo JEOL JSM 7600F con un voltaje acelerado de 20 kV fue empleado para las imágenes.

Se empleó el software Image J para medir el diámetro de las fibras y el porcentaje de área porosa en las membranas.

### CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

Las muestras fueron evaluadas en el equipo TA instruments DSC Q100, el estudio se realizó sobre una charola de aluminio para DSC, utilizando una velocidad de calentamiento de 10 °C/ min, en un intervalo de temperatura de 0 °C hasta los 250 °C y en una atmósfera de nitrógeno. El termograma fue analizado por el software “TA Universal Analysis” [3].

### ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó para determinar la pérdida de masa del PVP en función de la temperatura, debido a su proceso de descomposición. Se realizó el estudio en un

equipo TGA Q500, con una velocidad de calentamiento de 10 C/min, a partir de una temperatura ambiente hasta 600 °C, en una atmósfera de nitrógeno, el termograma fue analizado por el software TA Universal Analysis [3].

### INFRARROJO CON TRANSFORMACIÓN DE FOURIER (FTIR)

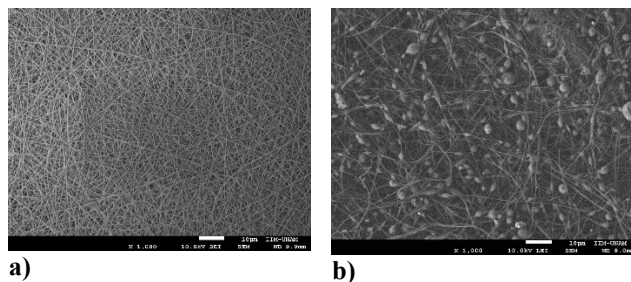
Para este ensayo, se empleó un equipo ATR-Thermo Scientific Nicolet 6700. Los espectros se obtuvieron en el intervalo de 4000-400 cm<sup>-1</sup>. Las mediciones se realizaron sin previa preparación, esta técnica se empleó para obtener los grupos funcionales presentes en las muestras. El espectro de absorción del infrarrojo fue colectado a 20 °C desde 4000 - 650 cm<sup>-1</sup> para las muestras de monómeros y copolímeros. Los espectros fueron grabados y almacenados en un espectrofotómetro Perkin Elmer spectrometer operating en el ATR (Attenuated Total Reflectance). Se realizaron 4 barridos a una resolución de 4 cm<sup>-1</sup> [3].

## III. RESULTADOS

En este trabajo se caracterizaron fibras de PVP sintetizadas por la técnica de electrohilado para ser utilizadas como un sistema de liberación de fármaco. Esta caracterización contempla espectroscopia de FTIR para verificar la integridad de los grupos funcionales del polímero, TGA y DSC, para evaluar sus propiedades fisicoquímicas y la microscopia SEM, para evaluar la morfología y tamaño de las fibras.

### Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

En las figuras de microscopia electrónica se puede apreciar que las fibras poliméricas de PVP son homogéneas y lisas, a comparación de las fibras cargadas con el fármaco. Esto puede deberse a la baja disolución del sildenafil en el solvente (Figura 2).



**Figura 2. Imágenes SEM de las nanofibras de PVP/sildenafil. a) Nanofibras de PVP, b) Nanofibras de PVP/Sildenafil. Todas las imágenes se encuentran a 1000 X de resolución.**

Utilizando el software Image J, se obtuvieron los diámetros promedios de las fibras, así como el porcentaje de porosidad de los andamios de PVP a partir de las imágenes de microscopia electrónica. En la Tabla 1, se puede ver que las fibras aumentaron su diámetro cuando se les incorpora el

sildenafil, sin embargo el % de porosidad, también aumenta hasta un 69.753 %. Las micrografías se analizaron 30 veces obteniendo diámetros promedios de las fibras es de  $1.0766 \pm 0.37 \mu\text{m}$  y porosidad del 69.753%, para las muestras cargadas con el fármaco y  $0.726 \pm 0.24 \mu\text{m}$  de diámetro de fibras con un 49.794 % de porosidad para las fibras poliméricas sin cargar.

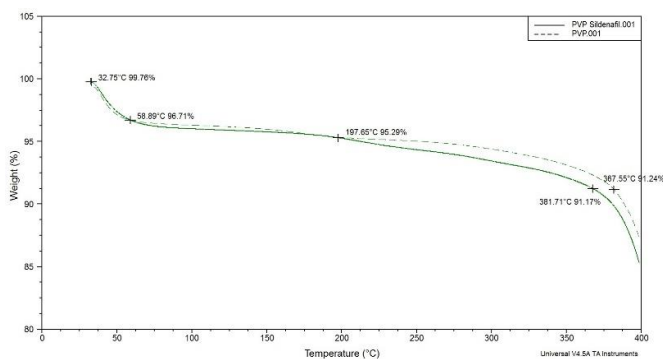
### Determinación del diámetro promedio de las fibras

**Tabla 1. Diámetro promedio de las fibras de PVP y porcentaje de porosidad de los andamios.**

Muestras	Diámetro promedio	% porosidad
PVP	$0.726 \pm 0.24 \mu\text{m}$	49.794 %
PVP/Sildenafil	$1.0766 \pm 0.37 \mu\text{m}$	69.753%

### Análisis Termogravimétrico (TGA)

También se realizó un análisis comparativo de las nanofibras de PVP con respecto a las nanofibras de PVP cargadas con el fármaco sildenafil, encontrándose diferencias no significativas entre ambos espectros, se puede apreciar en las graficas que a los 58.89°C solo se perdió un 3.29 % de la muestra en ambos casos, esta pérdida se relaciona con el solvente utilizado, el cual fue etanol. Posteriormente se puede visualizar una caída en la masa de las muestras a temperaturas de 381.71°C para PVP con sildenafil y 367.55°C para las nanofibras de PVP, respectivamente (Figura 3). Estos resultados demuestran la estabilidad térmica de las fibras a temperaturas muy altas.

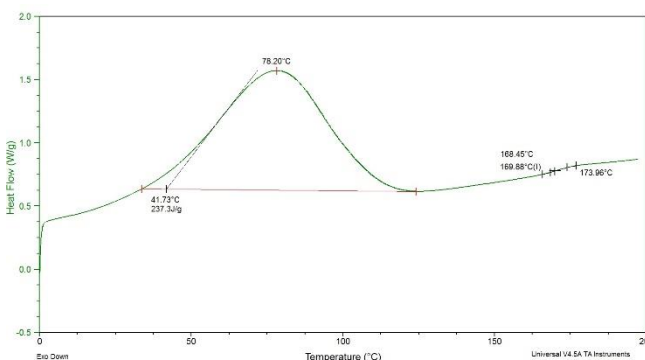


**Figura 3. Análisis TGA de la muestra de PVP y PVP/Sildenafil**

### Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Por lo regular el PVP es un polímero amorfo que puede experimentar una fase de transición cuando es calentado o enfriado a una temperatura en particular, conocida como la temperatura de transición vítrea [4].

Se realizó el estudio de calorimetría diferencial de barrido, a una corrida a 200°C para las nanofibras de PVP, obteniendo una temperatura de 78.2°C, temperatura a la cual el solvente etanol se evaporó, y la temperatura de transición vítrea encontrada para el polímero es de 169.88°C (Figura 4, valor congruente a lo reportado en otro estudio donde se encontró que la Tg de PVP fue de 167°C [5]). Esto quiere decir que las nanofibras poliméricas, pudieran ser esterilizadas en seco en autoclave, sin ningún problema, o ser transportadas a lugares o condiciones de altas temperaturas

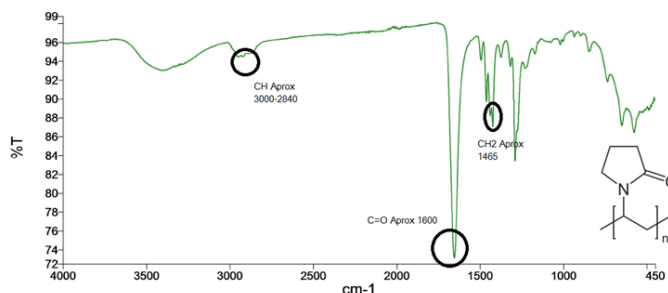


**Figura 4. Análisis DSC de la muestra PVP.**

### Infrarrojo con Transformación de Fourier (FTIR)

En lo que respecta al espectro infrarrojo de las nanofibras de PVP se obtuvieron las siguientes señales: 3000-2840  $\text{cm}^{-1}$  para grupos metilos (CH), 1600  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a grupos carbonilos (C=O), 1465  $\text{cm}^{-1}$  para grupos metilos ( $\text{CH}_2$ ) (Figura 5). Comparándolo a otro estudio donde se reportaron espectros de FTIR de nanopartículas de PVP se encontró las siguientes señales: 430 - 760  $\text{cm}^{-1}$  para el enlace C - C, 1210  $\text{cm}^{-1}$  para C - N, 1629  $\text{cm}^{-1}$  para el anillo C = C, 1425 - 1475  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{CH}_2$  y 3278  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{CH}_3$  [6]. Donde las señales para los grupos metilos ( $\text{CH}_2$ ) corresponden. Sin embargo, en la literatura no hay señal entre 3000-2840  $\text{cm}^{-1}$ , como en nuestro espectro, esto puede deberse a las diferencias entre la presentación de las muestras.

**Gráfico del espectro**



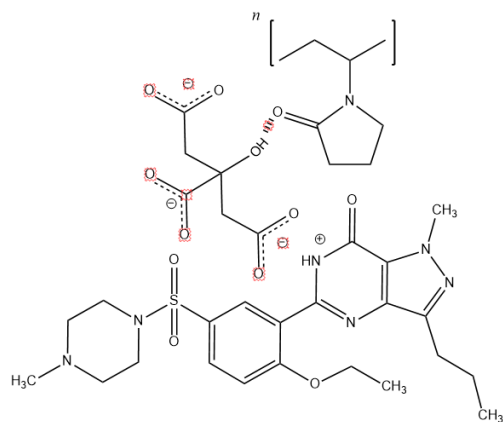
Nombre	Descripción
PVP	Muestra 493 Por laboratorio Fecha jueves, noviembre 05 2015

**Figura 5. Espectro de IR de Poli (Vinil Pirrolidona)**

#### IV. DISCUSIÓN

Hasta ahora se han logrado sintetizar nanofibras de PVP, adecuadas para el cargado de sildenafil, los espectros de FTIR, logran corroborar la integridad del polímero, después de la síntesis de las nanofibras por electrohilado y se realizaron estudios fisicoquímicos en las fibras cargadas y sin cargar.

En lo que respecta a la posible interacción del fármaco con el polímero en las nanofibras electrohiladas. La falta de solubilidad del fármaco en la solución del polímero provocó simplemente una dispersión del fármaco dentro de la solución. Durante el electrohilado de dichas dispersiones del fármaco, las moléculas de fármaco pueden migrar en o cerca de las superficies de las fibras, lo que resulta en una liberación excesiva. Con el fin de conseguir una liberación constante, la mezcla de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos utilizando diferentes combinaciones de polímeros ha sido investigado por muchos investigadores, y los resultados mostraron que la adición de polímeros hidrofílicos tales como gelatina, poli (etilen glicol) (PEG), poli (vinil alcohol) (PVA), poli(vinil pirrolidona) (PVP) o copolímeros anfílicos como lo es el PEG-b-PLA, copolímero de dos bloques, que podrían mejorar significativamente la eficiencia de la carga del fármaco y, posteriormente, reducir la liberación excesiva del fármaco. Para los agentes terapéuticos de alto peso molecular, la tasa de liberación del fármaco se mejoró utilizando nanofibras poliméricas hidrófilas. La interacción positiva del fármaco hidrofílico y el polímero podría limitar la tendencia de las moléculas del fármaco a migrar a la superficie de las nanofibras (Figura 6). Alternativamente, la copolimerización y modificación de polímeros también se han estudiado para mejorar las propiedades hidrofílicas de los portadores poliméricos.



**Figura 6. Posible interacción fármaco-polímero en las fibras electrohiladas**

Tanto los estudios de TGA y DSC confirman las estabilidad de las fibras de PVP a altas temperaturas. Sin embargo, el

fármaco no se ha logrado incorporar homogéneamente en las fibras creando bulbos que deben ser corregidos para poder manipular la concentración del fármaco en las fibras. Sin embargo, las imágenes demuestran la incorporación del mismo.

#### V. CONCLUSIÓN

Se pueden fabricar nanofibras de poli (vinil pirrolidona) (PVP) a través de la técnica de electrohilado, para poder ser utilizado como sistema de liberación de fármaco sildenafil, con el objetivo de ser utilizado en un futuro para el tratamiento de hipertensión arterial crónica. Las pruebas fisicoquímicas confirman que las fibras son estables a altas temperaturas, por lo que pueden ser esterilizadas para su uso final. Se están realizando pruebas de biocompatibilidad y estabilidad ambiental a las mismas fibras, así como estudios de liberación del fármaco.

#### RECONOCIMIENTOS

Se agradece al programa de Maestría y Doctorado de Ciencias Químicas e Ingeniería (MYDCI), de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California. Así como a la Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social (FOSISS-CONACYT) que aprobó al proyecto con clave 272310.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] World Health Organization, "Promover la seguridad de los medicamentos para niños". World Health Organization. (2007).
- [2] L. Diaz Gómez, A. Concheiro and C. Álvarez-Lorenzo, "Polymers in Drug Delivery: Fundamentals. In Advanced Polymers in Medicine" (pp. 319-339). Cham: Springer International Publishing. (2015).
- [3] C.D. Carvalho-Erbetta, R.J. Alves, J. Magalhães-Resende, R. Fernando de Souza-Freitas and R. Geraldo de Sousa, "Synthesis and Characterization of Poly (D,L-Lactide-co-Glycolide) Copolymer". Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology. Vol. 3, pp. 208-225. (2012).
- [4] S.K. Waseem, R. Asmatulu and M.E. Mohamed, "Electrical and Thermal Characterization of Electrospun PVP Nanocomposite Fibers," Journal of Nanomaterials, vol. 2013, Article ID 160931, pp.1-9, 2013. doi:10.1155/2013/160931.
- [5] M.M. Pedrosa, "Pellets sensibles a estímulos para liberación controlada de medicamentos: reticulación de matrices y formación de cubiertas in situ. [Internet]. Ph.D. dissertation. Universidad de Santiago de Compostela, Servizo de Publicacións e Intercambio Científico. 2008
- [6] N. Giri, R.K. Natarajan, S. Gunasekaran and S. Shreemathi, "<sup>13</sup>C NMR and FTIR spectroscopic study of blend behavior of PVP and nano silver particles" Archives of Applied Science Research, 2011, 3 (5):624-630 Arch. Appl. Sci. Res., 2011, vol. 3 (5), pp. 624-630.