

## CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DE DISPERSIONES DE COPOLÍMEROS BIODEGRADABLES DE POLI(D,L-LACTIDA-CO-GLICOLIDA).

J.B. Fariña<sup>1</sup>, A. Santoveña<sup>1</sup>, C. Álvarez-Lorenzo<sup>2</sup>, A. Concheiro<sup>2</sup>, M. Llabrés<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna, 38200, S/C de Tenerife.

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela.

### Introducción

La reometría de cizalla oscilatoria permite obtener información muy útil acerca de las propiedades mecánicas de los hidrogeles y conocer las mejores condiciones para su preparación (1) y conservación (2). Recientemente esta técnica ha sido aplicada al análisis de una gran variedad de sólidos de diferente espesor, desde lentes de contacto hasta comprimidos (3). Sin embargo, no se dispone de información sobre su aplicación en el análisis de las propiedades de dispersiones poliméricas de poliésteres biodegradables como los copolímeros de D,L-lactida-co-glicolida (PLGA) que se han venido utilizando para el control de la cesión de una gran variedad de fármacos (4).

La elaboración de implantes laminares biodegradables formados a partir de este tipo de copolímeros mediante el método de evaporación del disolvente, consiste en formar una dispersión polimérica en la que se ha de distribuir uniformemente el principio activo a incluir en el implante. Ésta distribución y su posterior liberación desde el implante ya formado, dependerá de las propiedades reológicas de la dispersión polimérica.

El objeto de este trabajo consistió en el estudio de las propiedades mecánicas de dispersiones de PLGA, su comparación con dispersiones de copolímeros de diferente naturaleza como el PLA-PEG, para relacionarlas en posteriores trabajos con el comportamiento de los implantes laminares elaborados, la distribución del principio activo en los mismos y su liberación.

### Materiales y Métodos

Los polímeros empleados en este trabajo fueron sintetizados en nuestro laboratorio mediante polimerización por apertura del anillo. Los métodos de síntesis para la obtención del PLGA y del PLA-PEG, fueron los desarrollados por Gilding y Reed (5) y Gref y col. (6) respectivamente.

El peso molecular de los polímeros sintetizados se determinó mediante cromatografía de permeación en gel (GPC), previa calibración con patrones de poliestireno (2.800-355.000 Da), empleando tetrahidrofurano (THF) como fase móvil a una velocidad de flujo de 0.9 mL/min.

La composición de los polímeros se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear del protón (RMN-<sup>1</sup>H), empleando un espectrómetro Bruker AMX-400 y usando cloroformo deuterado como disolvente. Las proporciones relativas de los enlaces láctico-glicólico (LA-GA) y glicólico-glicólico (GA-GA) se determinaron mediante RMN del carbono (RMN-<sup>13</sup>C) a 100.61 MHz y empleando como disolvente dimetilsulfóxido deuterado. En la **tabla 1** se recogen las características más importantes de los polímeros sintetizados.

**Tabla 1.** Características de los polímeros.

Polímero	PLGA	PLGA	PLGA	PLA-PEG
PM (KDa)	48	38	27	27,5
LA/GA/PEG	67/33	68/32	67/33	73/0/27
GA-GA/LA-GA	2/1	2/1	2/1	-
Polidispersividad	1,25	1,75	1,55	1,32
Rendimiento (%)	100	95	96	76

Se prepararon diferentes dispersiones (p/v) en diclorometano (DCM) con los polímeros sintetizados: (1) PLGA 48 KDa al 30%, (2) PLGA 38 KDa al 25%, (3) PLGA 27 KDa al 25%, (4) PLGA 27 KDa al 30 % y (5) PLA-PEG 27,5 KDa al 25%. Estos sistemas se sometieron a ensayos de viscosimetría rotacional y de reometría oscilatoria con la finalidad de caracterizar en profundidad sus propiedades reológicas. Las determinaciones se llevaron a cabo empleando un reómetro Rheolyst AR-1000 N (TA Instruments) equipado con un analizador de datos AR 2500, utilizando como elemento de medida un sistema cono-plato (4 cm y 1.58°) dotado de "trampa" de disolvente. En los ensayos de viscosimetría rotacional, se registraron pares de valores fuerza-velocidad de cizalla, hasta alcanzar 50 Pa. Los resultados obtenidos se ajustaron a la ecuación de Ostwald (7):

$$\tau = m * \dot{\gamma}^n \quad (1)$$

en la que  $\tau$  es la viscosidad,  $\dot{\gamma}$  la velocidad de cizalla, y se estimaron, por regresión no lineal, los valores de los índices de consistencia (m) y de fluidez (n).

Las propiedades viscoelásticas de las dispersiones poliméricas se caracterizaron por reometría oscilatoria, que permitió estimar, en cada caso, los valores de los módulos elástico o de almacenamiento ( $G'$ ) y viscoso o de pérdida ( $G''$ ). Con el objeto de delimitar el intervalo de viscoelasticidad lineal, se llevó a cabo un barrido de fuerzas de oscilación, fijando la frecuencia angular en 1 rad/s. A la vista de los resultados obtenidos, se seleccionó para la realización de los ensayos en modo oscilatorio una fuerza de cizalla de 0,1 Pa que se aplicó en el intervalo de frecuencia angular comprendido entre 0,05 y 50 rad/s, de acuerdo con la función sinusoidal:

$$\tau = \tau_0 * \sin(\omega * t + \delta) \quad (2)$$

en la que  $\tau$  representa la tensión aplicada,  $\tau_0$  su amplitud,  $\omega$  la frecuencia angular y  $\delta$  el ángulo de desfase que aparece entre el máximo de tensión aplicada y el máximo de deformación resultante. La estimación de los módulos  $G'$  y  $G''$

se llevó a cabo utilizando las siguientes expresiones:

$$G' = \tau_0 / \gamma_0 * \cos \delta \quad (3)$$

$$G'' = \tau_0 / \gamma_0 * \sin \delta \quad (4)$$

donde  $\tau_0$  representa la amplitud de la tensión aplicada,  $\gamma_0$  la amplitud de la deformación resultante, y  $\delta$  el ángulo de desfase (8).

### Resultados y Discusión

Los valores de viscosidad obtenidos en los ensayos de viscosimetría rotacional se muestran en la figura 1.

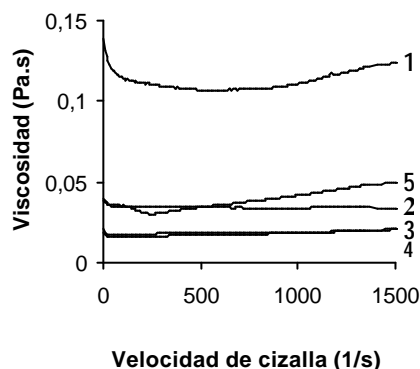
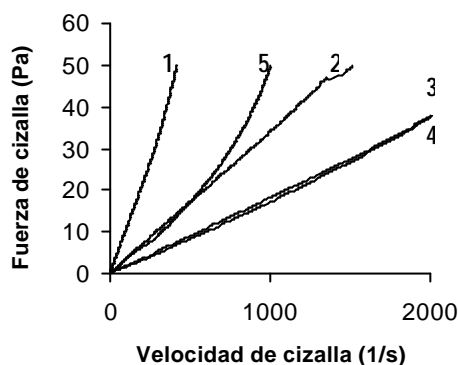


Figura 1. Dependencia de la viscosidad de las dispersiones de los polímeros respecto de la velocidad de cizalla aplicada.

En todos los casos, la viscosidad permaneció prácticamente constante en el intervalo de fuerzas de cizalla analizado. Solamente se observa un ligero aumento en el valor de la viscosidad a elevadas velocidades de cizalla, lo que se explica porque, a pesar de emplear una trampa de disolvente, se puede producir en estas condiciones la evaporación de una pequeña cantidad del mismo.

Un análisis detallado de los perfiles de flujo obtenidos indica la existencia de un comportamiento prácticamente newtoniano para todas las dispersiones estudiadas (figura 2).



**Figura 2** Pares de valores fuerza-velocidad de cizalla obtenidos para las diferentes dispersiones estudiadas.

Los valores de  $n$ , obtenidos tras la aplicación del modelo de Ostwald ( $r^2 > 0,99$ ), fueron para todas las muestras cercanos a 1. Por el contrario, se observaron diferencias significativas en los valores de  $m$  entre las dispersiones estudiadas (tabla 2).

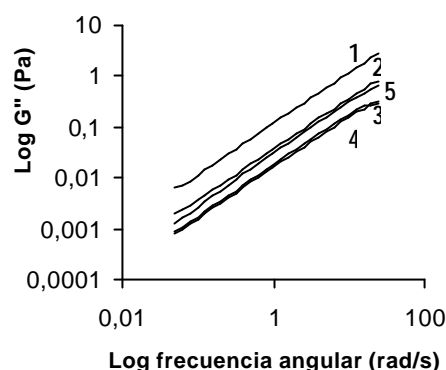
Tabla 2. Valores de los parámetros índice de fluidez ( $n$ ) y de consistencia ( $m$ ) de las dispersiones poliméricas estudiadas.

	1	2	3	4	5
$n$	0,95	1,04	1,07	1,07	0,96
$m$ (Pa.s)	0,121	0,043	0,008	0,009	0,036

Los valores de  $m$  dependen no sólo del peso molecular de los polímeros sino también de su composición monomérica. Las diferencias en viscosidad y consistencia que se observaron entre las dispersiones de PLGA y PLA-PEG de peso molecular similar y preparadas a la misma concentración, se justifican por la naturaleza dual hidrófoba e hidrófila del PLA-PEG.

La amplitud de la función sinusoidal obtenida en los ensayos de reometría oscilatoria, describe la respuesta de la muestra a la deformación aplicada, aportando información muy útil acerca de la contribución de los componentes viscoso y elástico al comportamiento mecánico del sistema. La figura 3 muestra la dependencia del

valor del módulo  $G''$  de cada dispersión polimérica respecto a la frecuencia angular.



**Figura 3.** Dependencia  $G''$  respecto de la frecuencia angular para las dispersiones estudiadas.

Para todos los sistemas evaluados, se obtuvieron valores relativamente elevados de  $G''$ , mientras que el valor de  $G'$  fue, en todos los casos, inapreciable. Además se encontró una relación lineal, con pendiente próxima a la unidad, entre el  $\text{Log } G''$  y el  $\text{Log}$  de la frecuencia angular, característico de dispersiones poliméricas en las que la concentración de polímero es inferior al valor de entrecruzamiento ( $\theta$ ).

Como era de esperar, a la vista de los resultados de los ensayos de viscosimetría rotacional, las dispersiones más concentradas de los polímeros de mayor peso molecular fueron las que mostraron los valores de  $G''$  más altos. En el caso del PLGA 27 KDa, el valor de  $G''$  fue similar para las dos concentraciones estudiadas. Los valores de  $G''$  obtenidos con las dispersiones de PLA-PEG de igual peso molecular, resultaron ser superiores a las encontradas con el PLGA de peso molecular similar, lo que pone de manifiesto el diferente comportamiento viscoelástico que poseen copolímeros de igual peso molecular pero diferente naturaleza.

A la vista de los resultados obtenidos podemos concluir que las dispersiones de PLGA y de PLA-PEG presentan un comportamiento típicamente newtoniano en un amplio intervalo de fuerzas y velocidades de cizalla, mostrando una viscosidad

### 38 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

prácticamente constante y un índice de consistencia dependiente del peso molecular y de la concentración de los polímeros en la dispersión. El valor de  $G'$  resultó ser inapreciable en todos los casos estudiados, mientras que los valores de  $G''$  más elevados se obtuvieron con los polímeros de mayor peso molecular y las dispersiones de mayor concentración.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Gobierno Autónomo de Canarias (PI-082/2000), La Xunta de Galicia (PGIDT 00PX120303PR) y el Ministerio de Ciencia y Tecnología, España (RYC 2001/8).

#### Bibliografía

1. Rodríguez, R., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A., "Cationic cellulose hydrogels: kinetics of the cross-linking process and characterization as pH-/ion-sensitive drug delivery systems", *J. Controlled Release* (en prensa) (2002).
2. Meyvis, T., De Smedt, Demeester, J., Hennink, W., "Rheological monitoring of long-term degrading polymer hydrogels", *J. Rheol.* 43, 933-950 (1999).
3. Alvarez-Lorenzo, C., Hiratani, H., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., Souto, C., Concheiro, A., "Soft contact lenses capable of sustained delivery of timolol", *J. Pharm. Sci.* 91, 2182-2192 (2002).
4. Dorta, M.J., Santoveña, A., Llabrés, M., Fariña, J.B., "Potential applications of PLGA film-implants in modulating in vitro drug release", *Int. J. Pharm.* (aceptado) (2002).
5. Gilding, P.A.R., Reed, A.M., "Biodegradable polymers for use in surgery polyglycolic/polylactic homo and copolymers: 2. In vitro degradation", *Polymer* 22, 467-479 (1981).
6. Gref, R., Domb, A., Quellec, P., Blunk, T., Müller, R.H., Verbavatz, J.M., Langer, R., "The controlled intravenous delivery of drug using PEG-coating sterically stabilized nanospheres", *Advanced Drug Delivery Review* 16, 215-233 (1995).
7. Ostwald, W., "Ueber die Geschwindigkeitsfunktion ver Viskosität disperser Systeme", *J. Kolloid-Z* 36, 99-117 (1925).
8. Schramm, G., "A practical approach to rheology and rheometry", HAAKE, Karlsruhe (1994).