

Determinación de parámetros de solubilidad para poli(ϵ -caprolactona): Aplicación en nanofibras tipo core-shell para úlceras diabéticas.

Cynthia Castro ^a

^a Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica; Avenida Pedro de Alba, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza.

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica degenerativa, originada por un conjunto de trastornos metabólicos los cuales son desencadenados cuando el páncreas no produce suficiente insulina (una hormona que regula el nivel de glucosa, en la sangre.), generando una alta concentración de glucosa el torrente sanguíneo. Según datos obtenidos por la organización mundial de la salud en 2016; 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980, un gran porcentaje padece DM tipo II, el cual es adquirido en la mayoría de los pacientes por malos hábitos alimenticios y sedentarismo. En este contexto se sabe que una de las complicaciones más frecuentes son las úlceras de pie diabético, el cual se caracteriza por tener una cicatrización tórpida, sumado a la falta de medicamentos específicos y capaces de regenerar el tejido, termina por desarrollar una necrosis.

Para ello se propone realizar nanofibras sintetizadas por la técnica de electrohilado. El propósito de estas fibras es funcionen como vehículo de transporte para la entrega de fármacos, logrando aumentar la biodisponibilidad de estos. Es necesario considerar la toxicidad de las fibras y sus solventes, para ello en este trabajo se desarrolló un frente de Pareto para la optimización de los métodos de parámetros (viscosidad, peso molecular, tensión superficial entre otros) de solubilidad, específicamente para La poli (ϵ -caprolactona) (PCL) mediante los modelos propuestos por Hansen [1], para identificar un disolvente menos tóxico que el dimetilformida utilizado en el proceso de electrohilado.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica degenerativa que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina (hormona encargada de regular el nivel de glucosa en la sangre), o bien este desorden puede ser desencadenado cuando el organismo no puede sintetizar insulina que produce [11]. Esta enfermedad presenta una serie de

síntomas principales que son la *poliuria*, *polifagia*, *polidipsia* y una pérdida de peso drástica [12]. De acuerdo con las estadísticas realizadas en 2013 por parte de la Organización mundial de la salud (OMS), se estima una población de 366 millones de personas que padecen diabetes, y esta cifra va en aumento estimando un aumento de 662 millones [11].

Una de las complicaciones con más tendencia a desarrollar los pacientes con DM, son las úlceras de pie diabético; las cuales son heridas, ocasionadas por una cicatrización tórpidas, generalmente los pacientes con esta complicación terminan en una hospitalización y un gran riesgo de amputación debido a que se desarrolla una necrosis, la cual comprende desde la dermis hasta el tejido óseo.

Para solucionar este problema se plantea el uso vendajes de nanofibras poliméricas cargadas con medicamentos específicos para tratar las úlceras diabéticas, desde 1970 se ha reportado el uso de vendajes de nanofibras, los cuales presentan buena permeabilidad con el aire, favoreciendo los procesos de curación. [4]

La técnica de electrohilado consiste en la formación de fibras poliméricas utilizando una fuente de voltaje la cual provoca un diferencial de potencia que va desde el capilar ó aguja (fuente de alimentación del polímero) hasta el colector metálico (depósito de las nanofibras) [5].

La poli (ϵ -caprolactona) (PCL) es un polímero biodegradable y biocompatible con un enlace éster funcional, el cual puede degradarse en fracciones no tóxicas en un entorno fisiológico. Su capacidad de unión celular y proliferación se ha visto limitada por sus propiedades hidrofóbicas [7]. Como se detalla en la textura, la alta porosidad en la superficie de las nanofibras de PCL puede superar este inconveniente, la co-utilización con otros polímeros hidrofílicos como las gomas estabilizantes, el quitosano o la carboximetil celulosa es otra buena opción [6].

La regulación de sustancias químicas (REACH regulation) requiere de una sustitución de productos tóxicos en formulaciones con fines de aplicación o consumo humano [8].

En este contexto es necesario analizar los parámetros de solubilidad de Hansen para identificar un disolvente alternativo menos tóxico que el propuesto por *K.T. Shalumon y colaboradores en 2009*.

Metodología

Es necesario hacer una evaluación de los parámetros entre los solventes con la finalidad de producir nanofibras, asegurando el uso del mejor solvente.

Se propone desarrollar una optimización multiobjetivo, la cual consiste en encontrar un conjunto de variables de decisión que satisfaga las restricciones y optimice una función objetivo, generando así un frente de Pareto.

Simulación

La optimización multiobjeto se desarrolló con los parámetros de solventes para PCL propuestos por Hansen [1], de los cuales se realizó una tabla de datos (disponible en [Github/cynthia9305](https://github.com/cynthia9305)) con los 5 menos tóxicos y amigables con el medio ambiente. Se tomo en cuenta la concentración de la PCL, el diámetro de las fibras, el voltaje aplicado, la distancia del capilar al colector. El desarrollo de la simulación se realizó en el software RStudio (Versión 1.0.153- 2009-2017 RStudio, Inc.)

Resultados

La optimización de esta simulación se realizó minimizando la fuente de voltaje, los solventes optimizados requerían voltajes. Se desea minimizar ya que, al bajar el

voltaje, aumenta la probabilidad de tener menos defectos (*beads*; *formación de “perlas” en las fibras*).

También se desea minimizar el tamaño de fibras para simular las fibras del colágeno que se encuentra en la epidermis (las cuales tienen un tamaño que va desde los 200 hasta los 1500 nm), la cual deseamos reconstruir.

Se evalúan las funciones obtenidas con 150 posibles soluciones en un rango de 80 a 1800 nm, según tablas de datos reportados en la literatura.

La relación de los parámetros que obtuvimos al realizar la simulación la cual podemos ver en la figura A, la cual muestra las funciones del voltaje y diámetro minimizadas, esto es con la finalidad de dos de los principales objetivos, tener menores diámetros de fibra y menores voltajes, ya que, al sintetizar fibras con menor voltaje, hay menor probabilidad de que estas tengan defectos.

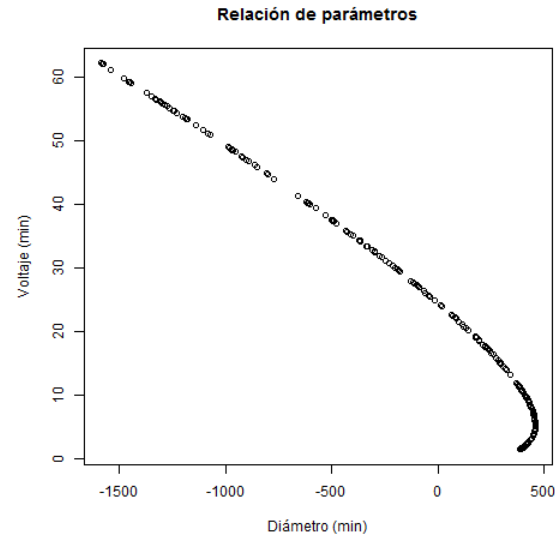


Figura A) Relación de Parámetros minimizados

En la Figura B) muestra gráficamente las mejores soluciones, el mejor voltaje está representado por el punto morado, mientras que el voltaje por el punto amarillo.

Finalmente, en la Figura C) se encuentra el frente de Pareto sobrepuesto a la figura A), donde es evidente que un gran porcentaje de las soluciones pertenece al frente de Pareto.

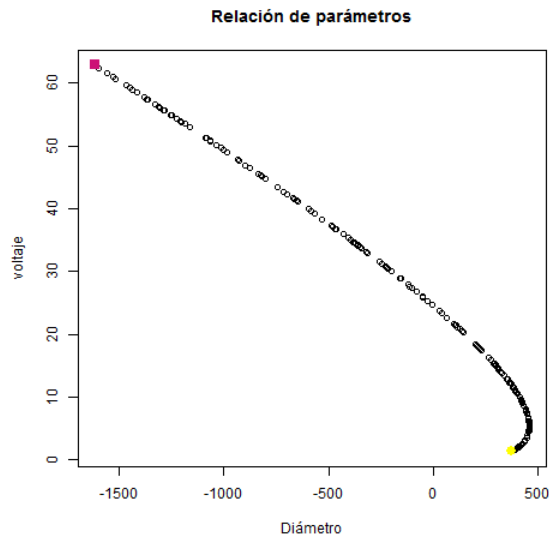


Figura B) Relación de los Parámetros óptimos, el punto morado indica el mejor diámetro, el punto amarillo indica el mejor voltaje.

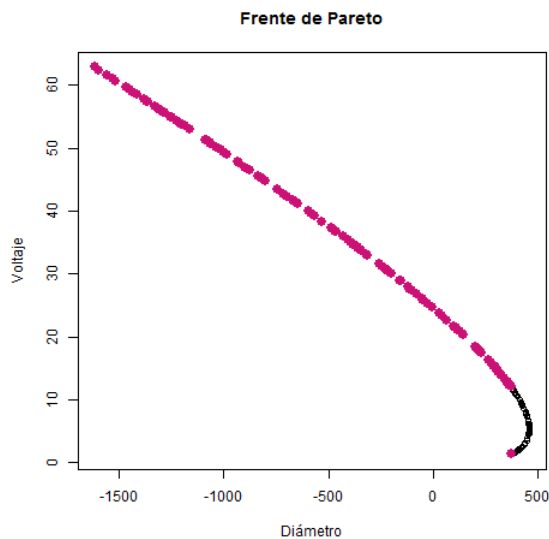


Figura C) Soluciones Dominantes

Los presentes resultados se paralelizaron con la biblioteca *doParallel* con la finalidad de disminuir el tiempo de la simulación, comparando la simulación en secuencial tomaba alrededor de 6 minutos mientras que en paralelo 4 minutos lo que equivale a un 33.4% de tiempo menos.

Conclusiones y trabajo a futuro.

Los resultados obtenidos en la simulación desarrollada son congruentes con los desarrollos por otros investigadores.

Se obtuvo un frente de Pareto determinando una regresión polinomial del .98 para el diámetro y .93 para el voltaje. Lo cual es bueno para el diámetro, sin embargo, no lo es tanto para el voltaje.

Es necesario desarrollar estos resultados en el laboratorio ya que existen factores que pueden cambiar los mismos, como son la presión, humedad, temperatura y condiciones de agitación magnética los cuales no fueron considerados.

Referencias Bibliográficas

[1] Whiting D R, Guariguata L, Weil C, Shaw J, Idf diabetes atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res. Clin. Pract., 2011;94(3):311-21.

[2] Majd S A, Khorasgani M R, Moshtaghian S J, Talebi A, Khezri M, Application of chitosan/pva nano fiber as a potential wound dressing for streptozotocin-induced diabetic rats. Int. J. Biol. Macromol., 2016;92:1162-68.

[3] Veves A, Falanga V, Armstrong D G, Sabolinski M L, Apligraf Diabetic Foot Ulcer S, Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: A prospective randomized

[4] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al., Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The eurodiale study. Diabetologia, 2008;51(5):747-55.

[5] Marston W A, Hanft J, Norwood P, Pollak R, Dermagraft Diabet Foot Ulcer S, The efficacy and safety of dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers - results of a prospective randomized trial. Diabetes Care, 2003;26(6):1701-05.

[6] F.E. Meléndez and L. Chávez, Nanobiomateriales vol. XIX, no 70, pp. 55-68, 2016.

México D.F. 149-167

[11] Organización Mundial de la Salud, informe mundial del año 2016. Disponible en www.apps.who.int

[12] Alvin C. Powers (2016). «Capítulo 417: Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología». En Kasper, Dennis; Fauci, Anthony; Hauser, Stephen; Longo, Dan; Jameson, J. Larry; Loscalzo, Joseph. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e (19e edición). McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A.

[7] Wang J, Windbergs M, Functional electrospun fibers for the treatment of human skin wounds. Eur. J. Pharm. Biopharm., 2017;119:283-99.

[8] Bui H T, Chung O H, Dela Cruz J, Park J S, Fabrication and characterization of electrospun curcumin-loaded polycaprolactone-polyethylene glycol nanofibers for enhanced wound healing. Macromol. Res., 2014;22(12):1288-96.

[9] Kim H N, Hong Y, Kim M S, Kim S M, Suh K-Y, Effect of orientation and density of nanotopography in dermal wound healing. Biomaterials, 2012;33(34):8782-92.

[10] Álgebra de Baldor, Aurelio. 1997. Álgebra. Publicaciones Cultural, S.A. de C.V.