

## Estudio cinético de la desorción de ketoprofeno soportado en MCM-41

Serrano, Melisa R.<sup>1</sup>, Aramayo, Ignacio R.<sup>1,2</sup> y Parentis, Mónica L.<sup>1,2</sup>

(1) *Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta*  
*roserrano1988@gmail.com*

(2) *Instituto de Investigaciones para la Industria Química, INIQUI.*  
*aramayoignacio@gmail.com; eliogonzo1945@gmail.com; monicaparentis@gmail.com*

### RESUMEN

Se realizó la adsorción de ketoprofeno, en matrices mesoporosas de sílice del tipo MCM-41 con diferentes tamaños de poro. El fármaco se cargó en las matrices utilizando el método de impregnación con evaporación del solvente en vacío. Las muestras fueron caracterizadas por adsorción de N<sub>2</sub> y microscopía electrónica de transmisión (TEM). Los estudios de caracterización mostraron que el ketoprofeno fue incorporado satisfactoriamente en los soportes y que luego de la carga se conservó la estructura mesoporosa. Los ensayos de liberación *in vitro* se llevaron a cabo empleando una solución buffer de fosfato (pH 6,8). Los datos obtenidos se interpretaron mediante cuatro modelos cinéticos resultando ser el modelo "Lumped" de segundo orden el que presentó el mejor ajuste. La velocidad de liberación inicial y la cantidad de ketoprofeno total liberada fueron independientes del tamaño de poro del soporte en el rango estudiado.

### ABSTRACT

Ketoprofen adsorption was carried out in mesoporous silica matrices of the MCM-41 type with different pore sizes. The drug was loaded onto the matrices using the vacuum solvent evaporation impregnation method. All samples were characterized by N<sub>2</sub> adsorption and transmission electron microscopy (TEM). Characterization studies showed that ketoprofen was successfully incorporated into the supports and keeping their mesoporous structure. *In vitro* release assays were carried out in a phosphate buffer solution (pH 6.8). The results obtained were interpreted using four kinetic models, the second-order "Lumped" model presented the best fit. The initial release rate and the amount of total ketoprofen released were independent of the support pore size in the range studied.

Palabras claves: MCM-41 – ketoprofeno - modelos cinéticos

Keywords: MCM-41 – ketoprofen – kinetic models

### 1 INTRODUCCIÓN

Las matrices mesoporosas de sílice presentan características muy interesantes que permiten su utilización en una gran diversidad de aplicaciones, entre ellas, la nanomedicina. En esta rama se incluyen la administración controlada de fármacos, la regeneración de tejido óseo, su empleo como marcadores celulares y la inmovilización de proteínas o enzimas. Desde que Vallet-Regí y colaboradores plantearon por primera vez la utilización de MCM-41 como soporte de fármacos, en el año 2001, el interés en estos materiales para albergar moléculas biológicamente activas en el interior de sus poros

y su posterior liberación ha crecido en forma exponencial (Vallet-Regí, 2022).

La incorporación del fármaco en el soporte mesoporoso comúnmente se lleva a cabo por la inmersión de la matriz en una solución concentrada del fármaco. Al ser este un proceso de adsorción, el mismo depende de las propiedades del soporte como el tamaño y morfología de poros, volumen de poros, área específica y funcionalización de la superficie (Martín, 2018). El tamaño de los poros del material desempeña un papel importante en la carga, liberación y estabilidad del fármaco en estado sólido (Horcajada, 2004). Además,

determina el tamaño de la molécula que se puede adsorber en los mesoporos actuando como si fuera un tamiz molecular.

La velocidad de disolución puede definirse como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo unas condiciones estandarizadas de trabajo. Desde el punto de vista biofarmacéutico, cuando se diseñan formas farmacéuticas de liberación rápida y modificada, el estudio de velocidad de disolución *in vitro*, en las condiciones adecuadas, permite obtener información acerca del tiempo que tarda en liberarse el fármaco que contiene dicha formulación, y si este tiempo, es compatible con el tiempo fisiológico del tránsito a través del tracto gastrointestinal.

Una vez realizados los ensayos de liberación *in vitro*, se busca una ecuación que represente el modelo cinético a partir de las medidas obtenidas experimentalmente. La elección de un modelo matemático adecuado permite predecir las velocidades de liberación del fármaco además de otros parámetros que permiten caracterizar los perfiles de liberación.

En este trabajo se presenta el estudio cinético de la liberación *in vitro* de ketoprofeno, un antiinflamatorio no esteroide, soportado en una matriz mesoporosa de sílice del tipo MCM-41. Se busca, a partir de cuatro modelos cinéticos, realizar un ajuste a los datos de los perfiles de disolución obtenidos y poder interpretar la variación de los parámetros en términos de la modificación del tamaño de poro del soporte.

## 2 METODOLOGÍA

### 2.1 Síntesis de MCM-41

El procedimiento empleado para la síntesis fue previamente reportado por Grün (1999), empleando sales de bromuro n-alquiltrimetilamonio como agente director de estructura y tetraetoxisilano (TEOS) (MERCK > 98%) como fuente de sílice. Los surfactantes empleados fueron bromuro de n-dodeciltrimetil amonio (Merck, >97%), bromuro de n-hexadeciltrimetilamonio (Merck, >97%) y bromuro de n-octadeciltrimetil amonio (Aldrich, 98%) que poseen 12, 16 y 18 átomos de C en la cadena alquímica respectivamente. La composición molar fue 1TEOS:0,15CTAB:2,8NH<sub>3</sub>:141,2H<sub>2</sub>O. El material se filtró, lavó y secó a 90°C durante 12

horas. El surfactante se removió mediante calcinación progresiva hasta llegar a 550°C, manteniéndose a esta temperatura durante 4 horas. Los soportes se denominaron C12, C16 y C18, de acuerdo al número de carbonos de la cadena hidrocarbonada principal del agente director de estructura utilizado para su síntesis.

### 2.2 Incorporación del ketoprofeno

Se impregnó 1 g de sílice con una solución de 150 mg/ml de ketoprofeno (Sigma, grado BP93) en etanol a temperatura ambiente. Luego el sistema se sometió a vacío para favorecer la penetración de la solución en los poros y evaporar el solvente. La muestra se secó a 85°C durante 24 horas. El porcentaje en peso de ketoprofeno cargado en el soporte se determinó mediante pérdida de peso por calcinación. La calcinación se realizó en 2 etapas, la primera entre la temperatura ambiente y 150°C con el objetivo de eliminar el agua fisisorbida y la segunda entre 150 y 550°C. La pérdida de peso en la última etapa es a la que se atribuyó al porcentaje de fármaco incorporado ya que, en este rango de temperaturas, ocurre la descomposición del mismo de acuerdo a lo reportado por Bannach (2010).

### 2.3 Ensayos de liberación *in vitro*

Los estudios de liberación se llevaron a cabo en un vaso de precipitado empleando 400 ml de una solución reguladora de fosfato (pH 6,8) y calefaccionado a 37 ± 0,5°C, a la cual se agregó 100 mg aproximadamente de soporte cargado con el fármaco en formato polvo. Se tomaron muestras de la disolución a tiempos predeterminados y la cuantificación del ketoprofeno se realizó mediante espectroscopia UV-Vis a una longitud de onda de 261 nm, utilizando un espectrofotómetro JEWAY 7315.

Los datos obtenidos de los perfiles de liberación se ajustaron con los modelos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Weibull y Lumped realizando en todos los casos un análisis de regresión no lineal aplicando el programa Polymath 6.0.

A continuación, se resumen las expresiones de los modelos, en función de sus respectivos parámetros:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H t^{1/2} \quad (1)$$

M<sub>t</sub> es la cantidad de fármaco liberado a un tiempo t, M<sub>∞</sub> la cantidad de fármaco liberada en el

equilibrio y  $K_H$  es la constante de disolución de Higuchi.

Korsmeyer-Peppas

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_K t^n \quad (2)$$

Donde  $M_t$  y  $M_\infty$  poseen igual significado que las definidas en el modelo anterior,  $K_K$  es la constante de liberación y  $n$  recibe el nombre de exponente de difusión y es característico del mecanismo de liberación.

Weibull

$$m = 1 - e^{-\frac{(t-T_d)^b}{a}} \quad (3)$$

Donde  $m$  es la cantidad de fármaco liberado a un tiempo  $t$ ,  $a$  define la escala temporal del proceso,  $a=T_d^b$  siendo  $T_d$  el tiempo necesario para disolver el 63.2% del fármaco en la forma farmacéutica y  $b$  es un factor de forma.

Lumped

$$M_t = \frac{M_\infty^2 \cdot k_2 \cdot t}{[1 + M_\infty \cdot k_2 \cdot t]} = \frac{a \cdot t}{1 + b \cdot t} \quad (4)$$

Donde  $M_t$  es la masa de fármaco liberada a un tiempo  $t$ ,  $M_\infty$  es la masa total factible de ser liberada en el equilibrio y  $k_2$  es la constante cinética de velocidad de liberación de segundo orden.

Los perfiles obtenidos se compararon entre sí a partir de los factores de diferenciación ( $f_1$ ) y similitud ( $f_2$ ). Si el valor de  $f_1$  se encuentra entre 0 y 15 se puede considerar que dos perfiles no son diferentes. En el caso de  $f_2$ , valores entre 50 y 100, indican que los perfiles son similares.

## 2.4 Técnicas de caracterización

Las experiencias de adsorción-desorción de  $N_2$  se realizaron en un sortómetro Micromeritics ASAP-2020. La superficie específica fue determinada a través del método BET, empleando los datos de la rama de adsorción, en un rango de presiones relativas entre 0,05 y 0,30. Las distribuciones de tamaños de poros fueron calculadas empleando el método desarrollado por Villarroel, Barrera y Sapag (VBS) considerando un modelo de poro cilíndrico a partir de los datos de la rama de adsorción. El volumen de poro fue determinado utilizando la regla de Gurvich a una presión relativa de 0,98. Las micrografías de TEM fueron obtenidas en un microscopio marca Zeiss modelo Libra 120, trabajando con un voltaje de aceleración de 100 kV.

## 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1 Estudios de caracterización

En la Fig. 1a se muestran las isotermas de adsorción-desorción de  $N_2$  sobre los soportes C12, C16 y C18 luego de la extracción del templato mediante calcinación. De acuerdo con la clasificación de la IUPAC (Thommes, 2015), las tres muestras presentaron isotermas del tipo IV-b, características de sólidos mesoporosos. Por otro lado, ninguna muestra un ciclo de histéresis, lo que indicaría la presencia de poros cilíndricos con un proceso de adsorción-desorción reversible. La estrecha región de condensación capilar en las muestras indica que los soportes obtenidos presentan poros de tamaño bastante uniforme, lo que coincide con lo observado en la distribución de tamaño de poros (Fig. 1b).

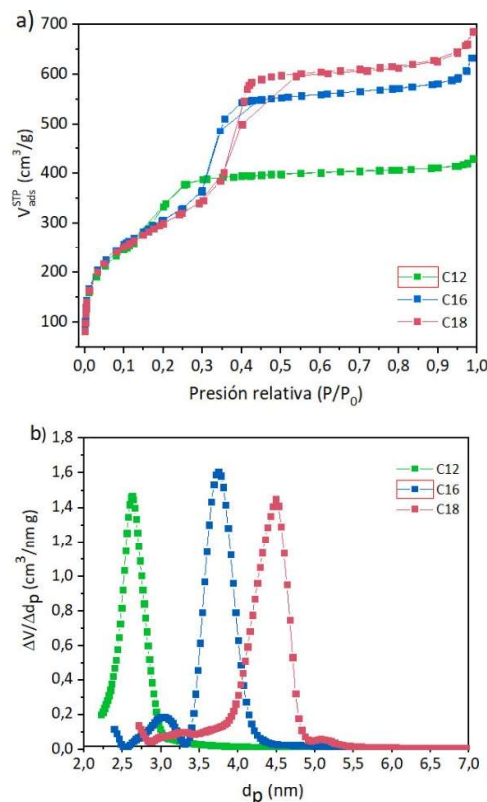


Figura 1: a) Isothermas de adsorción y desorción de  $N_2$  de las muestras C12, C16 y C18. b) Distribución de tamaño de poros.

En la Tabla 1 se presentan las propiedades texturales de los soportes puros y luego de la carga de ketoprofeno como así también el porcentaje de fármaco adsorbido. El aumento de la longitud de la cadena hidrocarbonada del

surfactante no produce una modificación de la superficie específica del material, que se mantiene alrededor de los 1100 m<sup>2</sup>/g. Sin embargo, esta variación en el agente director de estructura conduce a un incremento paulatino del volumen de poros (de 0,66 a 1cm<sup>3</sup>/g) y del tamaño de los poros del material (de 2,6 a 4,5 nm).

Tabla 1: Propiedades texturales de los materiales

Muestra	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> /g)	d <sub>p</sub> (nm)	V <sub>p</sub> <sup>a</sup> (cm <sup>3</sup> /g)	%KT
C12	1079	2,6	0,66	-
C16	1120	3,8	0,97	-
C18	1100	4,5	1,06	-
C12:KT	4	2,1	0,01	34
C16:KT	26	3,0	0,11	38
C18:KT	6	2,0	0,03	48

Luego de la incorporación del ketoprofeno se observa una brusca caída del área superficial y del volumen de poros determinado según Gurvich. Esto podría atribuirse a que los poros fueron casi completamente llenados por el fármaco.

Por otro lado, un aumento en el tamaño de poros y volumen de poros de los materiales puros permite que una mayor cantidad de ketoprofeno pueda ser adsorbida en el soporte.

Uno de los parámetros más importantes de los que depende la carga del fármaco es el volumen de poros. En el caso de estos soportes, el volumen de poros aumenta a medida que lo hace también el diámetro de poro, lo cual explica que se pueda albergar una mayor cantidad de KT en el interior de los mismos. Por otro lado, la adsorción en poros grandes es más eficiente que en los más pequeños, debido a una mayor velocidad de difusión del fármaco por el interior de los poros (Halamová, 2010).

En la Fig. 2 se presentan las micrografías TEM de las muestras C16 y C16:KT.

Ambas muestras presentan una estructura ordenada de mesoporos uniformes acomodados de forma hexagonal, semejante al de un panal de abejas, característicos de los materiales del tipo MCM-41. Además, a partir de las micrografías, para la muestra C16 se obtuvo un diámetro de poro de 3,2 nm y un espesor de pared de 0,8 nm. Luego de la incorporación del ketoprofeno el tamaño de poro cae a 2,9 nm mientras que el espesor de pared es de 1,43 nm. Sin embargo, este último valor nos indicaría un “espesor aparente”, donde el incremento del mismo viene dado por la

formación de una capa de principio activo adherida a la pared de los poros.

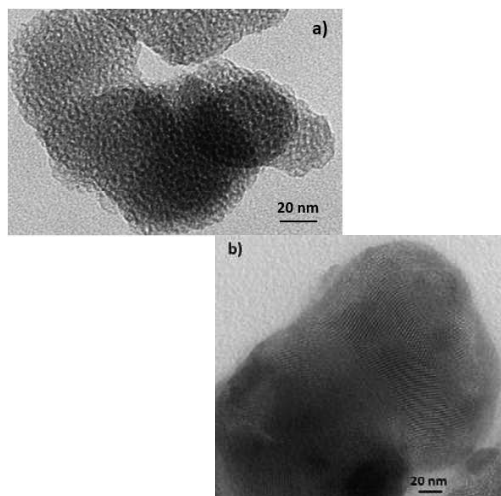


Figura 2: Micrografías TEM de las muestras a) C16 y b) C16:KT.

### 3.2 Perfiles de liberación y modelado

En la Fig. 3 se presentan los perfiles de liberación del ketoprofeno soportado en la matriz MCM-41 con diferentes tamaños de poro. Se observa que el aumento del diámetro de poro del soporte, en el rango estudiado, modifica levemente la velocidad de disolución del KT. Así, a los 30 minutos se logró liberar el 86,64% de KT del soporte C12, el 88,64% del C16 y 88,60% del C18, significando esto solo un aumento del 2% para el soporte de mayor tamaño con respecto al más pequeño.

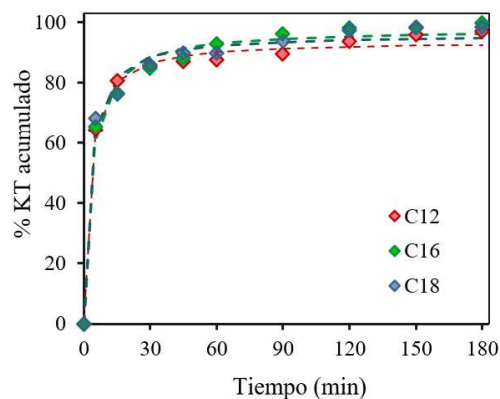


Figura 3: Perfiles de liberación de KT soportado en MCM-41 con diferente tamaño de poro en buffer pH 6,8 y T= 37°C.

Tabla 2. Ajuste de los perfiles de liberación de ketoprofeno.

Muestra	Higuchi		Korsmeyer-Peppas			Weibull				Lumped			
	$K_H$	$R^2$	$K_{KP}$	$n$	$R^2$	$a$	$b$	$T_d$	$R^2$	$a$	$b$	$M_\infty$	$R^2$
C12:KT	5,073	0,619	56,88	0,10	0,940	1,51	0,28	4,39	0,954	35,50	0,39	91,915	0,993
C16:KT	5,485	0,671	53,68	0,12	0,980	1,93	0,37	5,908	0,987	29,94	0,31	95,316	0,987
C18:KT	5,339	0,645	56,78	0,11	0,925	1,72	0,34	4,872	0,960	35,62	0,38	94,596	0,982

Izquierdo-Barba (2005) realizó la adsorción y desorción de eritromicina e ibuprofeno en MCM-48 y LP-Ia3d. Reportó una disminución en la velocidad de liberación de eritromicina en comparación con la de ibuprofeno utilizando el mismo soporte, justificándose este hecho en el tamaño de las moléculas del fármaco ya que las de eritromicina son más voluminosas que las del antiinflamatorio. Además, este efecto se hace más evidente a medida que el tamaño de poro disminuye. El caso estudiado en este trabajo, se asimila al del ibuprofeno. La similitud en los perfiles de liberación para materiales con diferentes tamaños de poros, en el rango entre 2,6 a 4,5 nm, puede explicarse tomando en consideración el tamaño de la molécula de ketoprofeno. La dimensión en el eje longitudinal de la molécula, determinada empleando HyperChem Professional, es de 1,47 nm (Fig. 4) y la dimensión transversal resulta aún menor de modo que no existe ninguna restricción para el egreso de la molécula desde el interior de los poros hacia el medio de disolución, aún para el material con el menor tamaño de poro.

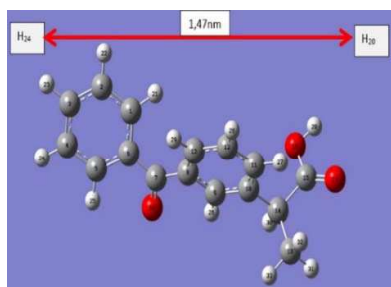


Figura 4: Representación de la molécula de Ketoprofeno, empleando HyperChem Professional.

Con el objetivo de estudiar el mecanismo mediante el cual se lleva a cabo la liberación de ketoprofeno desde MCM-41, los datos obtenidos se ajustaron a las ecuaciones 1, 2, 3 y 4 propuestas por Higuchi, Korsmeyer y Peppas,

Weibull y Fernández-Colino (2016) (modelo "Lumped") respectivamente. En la Fig. 5 se presenta el perfil de liberación de KT soportado en C16 ajustado a los modelos mencionados anteriormente.

En la Tabla 2, se presentan los parámetros de cada uno de los modelos matemáticos utilizados. Los coeficientes de correlación ( $R^2$ ) obtenidos evidenciaron que todas las formulaciones presentan un mejor ajuste con el modelo global de segundo orden Lumped.

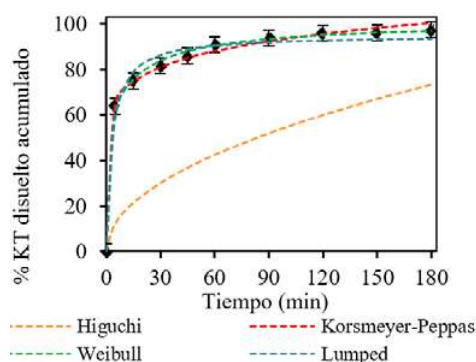


Figura 5: Perfiles de disolución de KT soportado en C16 en buffer pH 6.8 y  $T=37^\circ\text{C}$ .

Es importante señalar que el Modelo Lumped no solo permite explicar los fenómenos que suceden durante la liberación del fármaco sino además que ajusta los datos en todo el rango de trabajo. Además, permite calcular la velocidad de disolución inicial (VDI), que resulta coincidente con el parámetro  $a$ , lo que no es posible con los otros modelos reportados.

Una vez escogido el modelo que mejor ajusta a los datos experimentales y debido a que los perfiles obtenidos para soportes con diferente tamaño de poro no muestran diferencias significativas entre sí se decidió ajustar todos los datos se a una curva única. Los parámetros  $a$  y  $b$ , correspondientes al modelo Lumped, para la curva promedio fueron  $33,76\% \text{ min}^{-1}$  y  $0,36 \text{ min}^{-1}$



<sup>1</sup>, respectivamente.

**Tabla 3:** Parámetros  $f_1$  y  $f_2$

Muestra	$f_1$	$f_2$
C12:KT <sub>vacio</sub> <sup>150</sup>	2,32	81,36
C16:KT <sub>vacio</sub> <sup>150</sup>	1,57	87,15
C18:KT <sub>vacio</sub> <sup>150</sup>	1,56	87,39

Además, se compararon los perfiles de disolución a través del cálculo de los parámetros de diferencia y similitud,  $f_1$  y  $f_2$  respectivamente, utilizando el perfil de la curva promedio como referencia. Los valores obtenidos se detallan en la Tabla 3. Los resultados obtenidos muestran que los perfiles de disolución son similares.

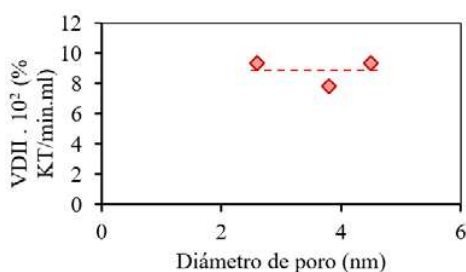


Figura 6: Velocidad de disolución intrínseca inicial en función del diámetro de poro del soporte.

La Figura 6 muestra la velocidad de disolución inicial intrínseca (VDII), en función del diámetro de poro del soporte. Se observa que este parámetro se mantiene constante en el rango de tamaño de poro analizado.

#### 4 CONCLUSIONES

El ketoprofeno fue satisfactoriamente incorporado en las matrices de sílice tal como lo muestran los estudios de textura superficial. La cantidad de KT cargada depende del tamaño de poros del soporte observándose que la misma aumenta cuanto mayor es el diámetro del poro. Los ensayos de liberación *in vitro* demostraron que la cantidad de ketoprofeno total liberada y la velocidad de disolución inicial no dependen del tamaño del poro del soporte para el rango analizado. El modelo que mejor describe el proceso de disolución del ketoprofeno es el modelo de segundo orden “Lumped”.

#### 5 REFERENCIAS

- Bannach, G, R. Arcaro, D. Ferroni, A. Siqueira, O. Treu-Filho, M. Ionashiro, E. Schnitzler, Thermoanalytical study of some anti-inflammatory analgesic agents, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 102, 163-170, 2010.
- Fernández-Colino, A., J.M. Bermudez, F.J. Arias, D. Quinteros, E.E. Gonzo, Development of a mechanism and an accurate and simple mathematical model for the description of drug release: Application to a relevant example of acetazolamide-controlled release from a bio-inspired elastin-based hydrogel, *Materials Science and Engineering*, 61, 286-292, 2016.
- Grün, M., K. Unger, A. Matsumoto, K. Tsutsumi, Novel pathways for the preparation of mesoporous MCM-41 materials: control of porosity and morphology, *Microporous and Mesoporous Materials*, 27, 207–216, 1999.
- Halamová, D., M. Badaničová, V. Zeleňák, T. Gondová, U. Vainio, Naproxen drug delivery using periodic mesoporous silica SBA-15, *Applied Surface Science*, 256, 6489-6494, 2010.
- Horcajada P., A. Rámila, J. Pérez-Pariente, M. Vallet-Regí, Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate, *Microporous Mesoporous Materials*, 68, 105–109, 2004.
- Izquierdo-Barba, Á. Martínez, A.L. Doadrio, J. Pérez-Pariente, M. Vallet-Regí, Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26, 365–373, 2005.
- Martín A., V. Morales, J. Ortiz-Bustos, M. Pérez-Garnes, L.F. Bautista, R.A. García-Muñoz, R. Sanz, Modelling the adsorption and controlled release of drugs from the pure and amino surface-functionalized mesoporous silica hosts, *Microporous and Mesoporous Materials*, 262, 23-34, 2018.
- Thommes, M., K. Kaneko, A. Neimark, J. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol, K. Sing, Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 87, 1051-1069, 2015.
- Vallet-Regí, M., F. Schüth, D. Lozano, M. Colilla, M. Manzano, Engineering mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: where are we after two decades?, *Chemical Society Reviews*, 51, 5365-5451, 2022.