

HIDROGELES ANFOLÍTICOS PARCIALMENTE HIDROFÓBICOS: CANDIDATOS PARA NUEVOS SISTEMAS DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS

Angel Licea-Claverie*(a), Rosario Santos-Rosas (a), Lucía S. Palazuelos (a),

José M. Cornejo-Bravo (b) y Karl-Friedrich Arndt (c)

a.-Centro de Graduados e Investigación, Instituto Tecnológico de Tijuana, A.P.1166

22500 Tijuana, B.C.; México

*aliceac@tectijuana.mx

b.- Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Calzada

Tecnológico 14418, Mesa de Otay, 22300 Tijuana, B.C., México.

c.-Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie, Technische Universität Dresden,

D-01062 Dresden, B. R. Deutschland

Los hidrogeles polianfolíticos (anfotéricos) se forman a partir de monómeros ácidos y básicos y algunas veces adicionando monómeros neutros [1]. Estos son entrecruzados ya que en esta forma tienen una gran diversidad de aplicaciones tales como: membranas para aplicaciones biomédicas [2], materiales para procesos de separación [3], materiales superabsorbentes [4] y geles sensibles a la temperatura y al pH [5]. Las propiedades físicas de estos materiales dependen principalmente del balance de grupos iónicos presentes en el hidrogel generando interacciones atractivas o repulsivas entre sus cadenas. Pero también la fuerza iónica del medio donde se encuentren y la elasticidad de la red son factores importantes para su comportamiento. A diferencia de los polielectrolitos, los polianfolitos tienen la capacidad de hincharse a altas fuerzas iónicas, lo cuál es aprovechado para su gran variedad de aplicaciones tecnológicas [6]. Par un gran número de aplicaciones médicas potenciales en particular se requiere entender el comportamiento cuantitativo de éstos materiales a fuerzas iónicas fisiológicas [1]. Los polanfolitos existen como policationes a bajos valores de pH y como polianiones a altos valores de pH. A valores de pH intermedios muestran un punto donde la proporción de cargas positivas y negativas es la unidad llamado punto isoeléctrico (IP). En el IP las cadenas poliméricas muestran un mínimo de expansión en solución. Los geles polielectrolíticos e hidrofóbicos han mostrado hinchamiento dependiente del pH y liberación de fármacos con cinética cercana al orden-cero [7, 8]. Desafortunadamente el comportamiento de hinchamiento de los geles polielectrolíticos se ve fuertemente afectado por la fuerza iónica de la solución [9].

En este trabajo se reporta la síntesis y caracterización de geles anfotéricos basados en metacrilato de *N,N*-dimetilaminoetilo (DMAEM) y dos monómeros derivados del ácido metacrílico con espaciadores hidrofóbicos reportados por nosotros con anterioridad [10]. Dos series de hidrogeles fueron preparados para ello: una utilizando al ácido 4-(metacriloiloxi)butanoico (M4AMOB) y la otra utilizando al ácido 6-(metacriloiloxi)hexanóico (M6AMOH) como comonómeros (Figura 1). Ambas series fueron preparadas vía radicales libres en *p*-dioxano como disolvente a 60° C por 20 h utilizando 1% en mol de azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador y 2% en mol de dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) como agente entrecruzante. Los geles fueron preparados en forma de películas entre dos placas de vidrio silanizado. Después de purificarlos, los geles fueron cortados hinchados en forma de discos de 9 mm de diámetro. Los discos fueron introducidos en soluciones de NaCl con concentraciones molares desde 0 hasta 4.0 M y en soluciones buffers con pH's desde 2 hasta 12 y su grado de hinchamiento al equilibrio fue medido por la técnica gravimétrica. Además, algunos geles fueron seleccionados para hacer estudios de liberación del fármaco

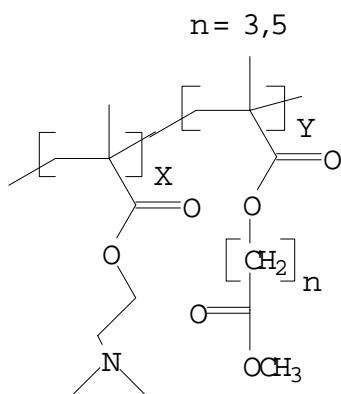


Figura 1: Estructuras químicas de los hidrogeles polianfolíticos.

modelo salicilamida. Para ello los geles fueron cargados en soluciones metanólicas de salicilamida (0.2 M) y después de secados y de lavar el exceso de fármaco de su superficie, fueron sometidos a los estudios de liberación en medio acuoso con amortiguadores de pH a fuerza iónica ajustada a. Para ello los geles fueron sumergidos en canastillas dentro de un recipiente con agitación magnética en un volumen total de 200 mL y con control de la temperatura a 37.5 °C. A tiempos seleccionados se tomaron alícuotas y se determinó por espectrometría UV-Vis a 299 nm el contenido de salicilamida liberada al medio.

Algunos de los resultados mas relevantes son que los hidrogeles que contienen alrededor del 50% de unidades básicas y 50% de unidades ácidas se muestran en las figuras 2 y 3 y se discuten a continuación: Estos geles muestran un punto isoeléctrico localizado a pH's de 6.1 y 6.07 respectivamente. A este pH el gel tiene la mínima capacidad de absorción de agua debido a las atracciones intraiónicas entre cargas opuestas que hacen que las cadenas del polímero se colapsen. Cuando el pH de la solución se aleja del punto isoeléctrico, el gel polianfolítico se comporta como un policación a pH's ácidos y como un polianión a pH's básicos. Por otro lado observamos que, conforme aumenta la concentración de sal, los hidrogeles muestran mayor hinchamiento.

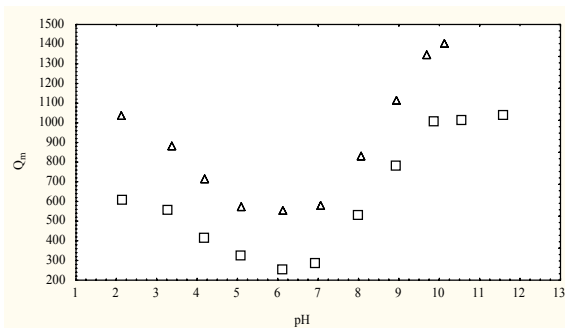


Figura 2. Hinchamiento al equilibrio con respecto pH: (p)-Gel M4AMOB-DMAEM (50-50) y (□)-Gel M6AMOH-DMAEM (50-50).

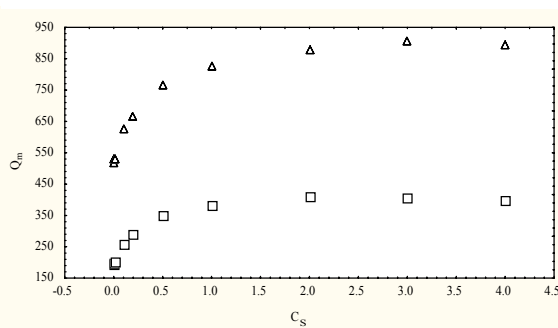


Figura 3. Hinchamiento al equilibrio con al respecto a la concentración de sal (NaCl): (p)-Gel M4AMOB-DMAEM (50-50) y (□)-Gel M6AMOH-DMAEM (50-50).

Esto era de esperarse por efecto de apantallamiento de cargas por las sales, disminuyendo las fuerzas de atracción entre cadenas y aumentando el hinchamiento.

En general se puede observar que el hinchamiento del hidrogel con comonomero M4AMOB es mayor que el del hidrogel con comonomero M6AMOH, por lo que el efecto principal de la cadena hidrofóbica en el monómero ácido es cambiar el grado de hinchamiento al equilibrio, mas no la posición del punto isoeléctrico.

Por otro lado la velocidad de liberación de la Salicilamida se ve afectada por la hidrofobicidad de las unidades ácidas, la fuerza iónica y en menor proporción, por el pH del medio.

Agradecimientos: Este trabajo se realizó con apoyo del CONACYT, Proyecto 28022-U; con apoyo del fondo SEP-CONACyT, Proyecto 2002-C01-40262 y de la Fundación Volkswagen, Proyecto I/76 065.

Referencias

- 1.-English, A.E., Tanaka, T., Edelman, E.R., *Macromol.* **1998**, *31*, 1989.
- 2.-Baker, J.P., Blanch, H.W., Prausnitz, J.M., *Polymer.* **1995**, *36*, 1961.
- 3.-Freitas, R.F.J., Cussler, E.J., *Chem. Eng. Sci.* **1987**, *42*, 97.
- 4.-Okazaki, Y., Ishizuki, K., Kawaguchi, S., Satoh, M., Komiyama J., *Macromol.* **1996**, *29*, 8391.
- 5.-Yu, H., Grainger, W., *J. Appl. Polym. Sci.* **1993**, *49*, 1553.
- 6.-English, A.E., Tanaka, T., Edelman, E.R., *Polymer.* **1998**, *39*, 5894.
- 7.-Siegel, R.A.; et al. *J. Contr. Rel.* **1988**, *8*, 179.
- 8.-Kim, Ch.-J.; et al. *Pharm. Res.* **1992**, *9*, 195.
- 9.-English, A.E.; et al. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 10606.
- 10.-Rogel-Hernández, E., Licea-Claverie, A., Cornejo-Bravo, J.M., Arndt, K.F., *Desig. Monom. Polym.* **2001**, *4*, 343.