

---

## Hidrogeles de Hidroxietil celulosa/Poliacrilamida: Liberación de Acetaminofen

Antonio Cruz, R.\*<sup>1</sup>, Zumaya Quiñones, R.<sup>1</sup>, Rivera Armenta, J. L.<sup>1</sup>, Chávez Cinco, M. Y.<sup>1</sup>,  
Mendoza Martínez, A. M.<sup>1</sup>, Ramírez Mesa, R.<sup>2</sup>, Katime, I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> División de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto Tecnológico de Ciudad Madero,  
Juventino Rosas y Jesús Urueta S/N, Col. Los Mangos, Ciudad Madero, Tamaulipas, 89440

<sup>2</sup> Instituto Tecnológico de Minatitlán, Dpto. Posgrado

<sup>3</sup> Universidad del País Vasco, Bilbao, España

e-mail: rantonio70@yahoo.com

### 1. Resumen

Se prepararon hidrogeles a partir de hidroxietil celulosa (HEC) y acrilamida (AAM), variando tres relaciones HEC:AAM de 90:10, 70:30 y 50:50; esto se realizó en un reactor de vidrio a 80°C durante 2 horas y con agitación constante. La polimerización de la AAM fue por radicales libres utilizando persulfato de potasio (KPS) como iniciador. Los agentes de entrecruzamiento fueron glutaraldehído (GA) para la HEC y N, N, metilen bis acrilamida (MBA) para la poliacrilamida (PAAM). La incorporación del fármaco (Acetaminofen) se realizó por el método de hinchamiento, introduciendo los hidrogeles en una disolución acuosa del fármaco con una concentración de 5 mg/mL de acetaminofen, durante 48 horas. Mediante espectroscopía de infrarrojo (IR) se comprobó los grupos funcionales de la HEC, PAAM y Acetaminofen. La liberación del Acetaminofen se evaluó a tres pH (2, 4 y 6.3), determinando que el pH=4 fue el óptimo, liberando 50mg de acetaminofen/ g de polímero.

### 2. Introducción

En la actualidad las técnicas convencionales utilizadas para la administración de fármacos proporcionan, frecuentemente, un control muy pobre de las concentraciones de dichas sustancias en plasma, ya que dan lugar a variaciones en la concentración de producto bioactivo una vez aplicada una dosis determinada [1]. De esta manera, los sistemas convencionales de dosificación pueden dar lugar a periodos de ineficacia o de toxicidad. Estos inconvenientes han exigido el desarrollo de nuevas técnicas de administración de compuestos bioactivos, encaminados a conseguir que con una única dosis la concentración de fármaco en el organismo se mantenga fuera de los límites de ineficacia y toxicidad [2]. En las últimas décadas los hidrogeles han sido sujetos de muchos trabajos de investigación ya que tienen una gran variedad de aplicaciones, una de ellas, la liberación controlada de fármacos. Por lo tanto, esta investigación tiene la finalidad de sintetizar hidrogeles a partir de Hidroxietil celulosa (HEC) con acrilamida (AAM) mediante la polimerización por radicales libres y el

entrecruzamiento de la HEC con glutaraldehído (GA), así como la poliacrilamida (PAAm) obtenida con la N,N, metilen bis acrilamida (MBA). El hidrogel de HEC/PAAm se cargó por hinchamiento con Acetaminofen y la liberación fue monitoreada durante 70 min. hasta llegar al equilibrio.

### 3. Condiciones experimentales

#### 3.1 Síntesis de los hidrogeles de HEC/PAAm

La síntesis de los hidrogeles de HEC/PAAm se realizó en un reactor de vidrio tipo batch a 80 °C y con agitación constante, polimerizando la AAm por radicales libres, usando persulfato de potasio (KPS) como iniciador, glutaraldehído (GA) como entrecruzante para la HEC y N,N metilen bis acrilamida (MBA) para PAAm. El catalizador para esta reacción fue HCl y se dejó reaccionar por 2 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se colocó en una placa de plástico y se dejó reposar de 2 a 3 días (gelificación) para obtener una película delgada. Posteriormente, los hidrogeles se llevaron a peso constante a una temperatura de 50°C [3] y se procedió a caracterizar los hidrogeles mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).

#### 3.2 Carga y liberación de acetaminofen de los hidrogeles de HEC/PAAm

Las películas se cargaron introduciéndolas en una disolución acuosa del fármaco con una concentración de 5mg/mL de acetaminofen, en ausencia de luz durante 48 horas. Transcurrido este tiempo las películas se retiraron de la disolución, se les quitó el exceso con papel filtro y se colocaron en un secador de geles SGD 2000 Thermo Savant a 46 °C durante 48 horas después de este tiempo las películas cargadas con el fármaco estuvieron listas para la liberación. Todos los experimentos de liberación se llevaron a cabo a 37 °C en un recipiente termo estatizado con 30 mL. de tampón bajo agitación constante. Para medir la liberación de los fármacos se utilizó un Espectrofotómetro UV-vis Cintra 303 adaptado con un suplemento de celda termo estatizada con efecto Peltier. La longitud de onda que se utilizó fue de 254 nm para el acetaminofen. Las lecturas de la absorbancia se registraron cada 5 minutos hasta que la liberación es constante. La liberación de acetaminofen fue evaluada a 3 valores de pH que fueron 2, 4 y 6.3. Para estos medios se utilizaron soluciones tampón de fosfatos con pH 2 y pH 4, para el experimento con pH 6.3 se utilizó agua destilada.

#### 4. Resultados y discusión

Para estas películas se determinó la cantidad de fármaco en mg. por cada g de polímero, En la figura 1, 2 y 3 se puede observar que existe una mayor cantidad de acetaminofen liberado para el hidrogel 90HEC/10PAAm, sin embargo conforme se aumenta el pH de 2 a 4 hay un medio óptimo (pH=4), liberando el hidrogel 90HEC/10PAAm hasta 55 mg. de acetaminofen por cada gramo de polímero (ver Fig. 2). En las figuras 1 y 3 se observa también que la liberación de este fármaco es muy rápida, ya que a los 15 minutos comienza a estabilizarse, y en una hora ha terminado la liberación.

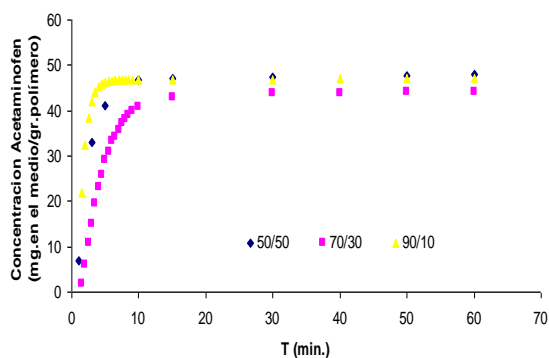


Figura 1. Concentraciones de acetaminofen liberadas en un pH 6.3 para hidrogeles de HEC/PAAm con 0.5 % de MBA

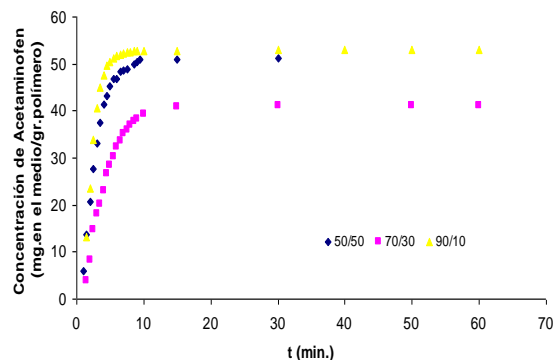


Figura 2. Concentraciones de acetaminofen liberadas en un pH 4 para hidrogeles de HEC/PAAm con 0.5 % de MBA

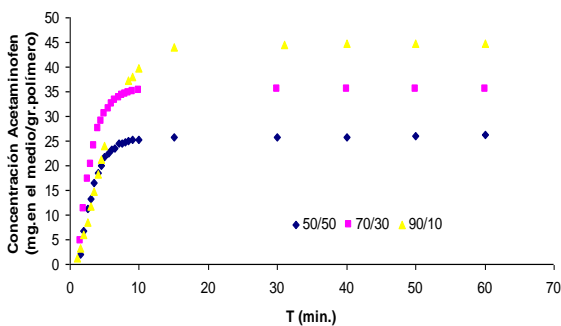


Figura 3. Concentraciones de acetaminofen liberadas en un pH 2 para hidrogeles de HEC/PAAm con 0.5 % de MBA

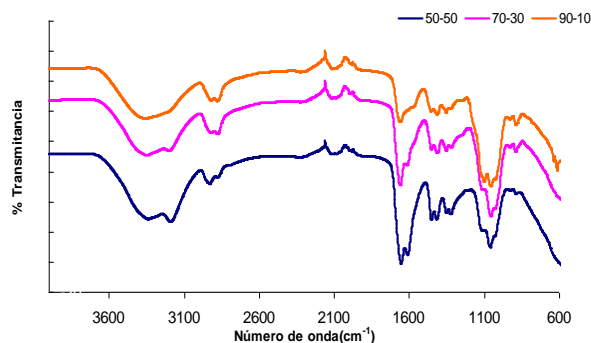


Figura 4. FTIR de los hidrogeles de HEC/PAAm con 0.5 % de MBA

En la figura 4 se muestran los espectros IR de los hidrogeles de HEC/PAAm con una concentración de 0.5 % de MBA. A  $2923\text{ cm}^{-1}$  aparece un estiramiento del C-H y a  $1455\text{ cm}^{-1}$  una flexión del mismo grupo, estos picos son característicos de la HEC. Se puede observar

también a  $3363\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha provocada por un movimiento de vibración del grupo OH sin sustituir de la HEC, traslapado con una vibración simétrica a  $3200\text{ cm}^{-1}$  provocada por un  $-\text{NH}$ . A  $2888\text{ cm}^{-1}$  vemos también una banda de débil intensidad originada por un estiramiento de un C-O y a  $1656\text{ cm}^{-1}$  aparece una tensión de un grupo carbonilo de la PAAm y, a  $1064\text{ cm}^{-1}$  aparece un estiramiento del grupo éter  $-\text{C-O-C}$  del derivado de celulosa.

## 5. Conclusiones

Las películas obtenidas presentaron transparencia y flexibilidad, y fue posible realizar la síntesis de materiales liberadores de fármacos a partir de Hidroxietil celulosa y Poliacrilamida sensibles a la temperatura y al pH del medio. Con el análisis FTIR fue posible observar en las redes los principales grupos funcionales de cada uno de los polímeros, comprobando la presencia de estos en la red. La liberación de acetaminofen es muy rápida, aproximadamente en una hora se lleva a cabo, esto se debe a que los espacios libres en la red al hincharse en el medio son mayores comparados con el bajo peso molecular del fármaco, llegando a liberar hasta 50 mg. de fármaco por cada gr. de polímero,

## 6. Referencias

- [1] Vert, M., CRC Cri. Rev. Ther. Drug Carrier System; 2:291, (1986).
- [2] Langer, R. S., Peppas, N. A.; Biomaterials, p.201, (1981).
- [3] Park J.S., Park J.W., E. Ruckenstein, "Thermal and dynamic mechanical analysis of PVA/Mc blend hydrogels", Polymer, 4271-4273, (2000).

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Secretaria de Educación Pública (SEP), a través de la Dirección General de Educación Superior y Tecnológica (DGEST) por el financiamiento otorgado para la realización del proyecto con clave 830.08-P. Uno de los autores (R. Z. Q.) desea agradecer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnológica (CONACYT) por la beca otorgada con número de registro 200215.