

Liberación de cefalexina a partir de hidrogeles de poli(acrilamida-co-ácido metacrílico)

LISSETTE AGÜERO LUZTONÓ, DIONISIO ZALDIVAR SILVA, JORGE LUIS ESCOBAR IVIRICO
Grupo de Hidrogeles, Departamento de Química Macromolecular, Centro de Biomateriales,
Universidad de La Habana, Ciudad de La Habana, Cuba

Resumen

Se reporta la síntesis de algunos hidrogeles de Ácido metacrílico (AM) con Acrilamida (AA), mediante la copolimerización radicalica en solución acuosa utilizando persulfato de potasio como iniciador y *N,N'*-metilbisacrilamida como entrecruzante. El proceso de hinchamiento de los hidrogeles sintetizados se estudió gravimétricamente. La difusión del buffer se analizó sobre la base del modelo de relajación de las tensiones de las cadenas poliméricas. Los resultados obtenidos se ajustan satisfactoriamente al comportamiento Fickiano para los primeros estadios de hinchamiento y al modelo propuesto por Schott (segundo orden) para estadios superiores.

Se estudió además la liberación de la Cefalexina a partir de los hidrogeles sintetizados y los resultados obtenidos indican que la muestra que presenta un mayor contenido de AM (la más hidrofílica) liberó una mayor cantidad del medicamento en 7 días (80%). La aplicación del modelo de Higuchi a los perfiles de liberación sugirió que el proceso de liberación está controlado por la difusión.

Summary

The synthesis of some hydrogels of Methacrylic Acid (AM) with Acrylamide (AA) by means of the radicalic copolymerization in watery solution using Potassium Persulfate ($K_2S_2O_8$) as initiator and *N,N'*-metilbisacrilamida as cross-linked is reported. The process of swelling of the synthesized hydrogels was studied gravimetric method. The diffusion of the buffer was analyzed on the basis of the pattern of relaxation of the tensions of the polymeric chains. The results obtained are satisfactory adjusted to the Fickian behavior for the first swelling times and to the pattern proposed by Schott (second order) for higher times.

The liberation of the Cephalexin starting from the synthesized hydrogels was also studied and the results obtained indicate that the sample that presents a bigger content of AM (the most hydrophilic) released a bigger quantity of the medication in 7 days (80%). The application of the pattern of Higuchi to the liberation profiles suggested that the liberation process is controlled by the diffusion.

Keywords: Hydrogels, methacrylic acid, acrilamide, swelling, liberation

Introducción

Los hidrogeles son materiales poliméricos hidrofílicos que tienen la capacidad de absorber grandes cantidades de agua, hinchándose y aumentando considerablemente su volumen sin perder su forma hasta alcanzar el equilibrio de hinchamiento. Los hidrogeles se usan principalmente en áreas como la agricultura y la medicina, utilizándose especialmente en el diseño de sistemas de liberación de principios activos¹⁻⁶.

Correspondencia:

Lisette Agüero Luztonó
Grupo de Hidrogeles, Departamento de Química
Macromolecular, Centro de Biomateriales,
Universidad de La Habana, Ciudad de La Habana, Cuba
Fax (53) 335863
E-mail lisette@biomat.uh.cu

La tecnología de liberación controlada es un campo relativamente nuevo. Constantemente se desarrollan y examinan nuevos y más sofisticados sistemas de liberación controlada de medicamentos. La importancia de poder liberar en forma controlada el principio activo es la de tener una concentración específica, en el lugar adecuado y durante tiempo necesario para ejercer el efecto terapéutico deseado de la droga.

El objetivo principal del trabajo fue estudiar la influencia del porcentaje de agente entrecruzante sobre el proceso de hinchamiento y la liberación de la Cefalexina en condiciones fisiológicas

Materiales y métodos

Las reacciones de copolimerización se llevaron a cabo en solución acuosa a $60 \pm 0.1^\circ\text{C}$, utilizando como monómeros Acrilamida (AA) y Acido Metacrílico (AM). La concentración de los monómeros en solución fue de 2.3 mol/L. La reacción se realizó en ampollas de vidrio selladas a vacío, con persulfato de potasio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) como iniciador a una concentración 0.0074 mol/L y N, N'-metilenbisacrilamida (NBA) como agente entrecruzante a diferentes concentraciones: 0.013mol/L, 0.026mol/L y 0.065mol/L en cada muestra estudiada.

A partir de los hidrogeles obtenidos se prepararon discos de 2 mm de espesor y 2 cm de diámetro. Las muestras se lavaron en agua destilada durante 15 días y se secaron a temperatura ambiente hasta peso constante.

El estudio de hinchamiento se realizó sumergiendo los discos preparados en 10 mL de buffer de fosfato a 37°C . Dicho estudio se llevó a cabo midiendo gravimétricamente la ganancia de solución buffer con el tiempo de inmersión. Durante este proceso se observó un incremento considerable de las dimensiones de los discos. Los valores de hinchamiento reportados son los promedios de tres mediciones realizadas.

El conjugado Polímero-Fármaco se preparó de la misma manera que se prepararon los hidrogeles pero adicionando 2% de Cefalexina en la mezcla de alimentación con vistas a realizar el estudio de

liberación del fármaco “*in vitro*” por Espectroscopía Ultravioleta Visible, para lo cual los discos del conjugado polímero-fármaco se introdujeron en tubos de vidrio Pyrex que contenían 10 mL de buffer fosfato (pH=7.4). Dicho estudio se realizó durante 7 días y para las determinaciones de la concentración del fármaco se realizaron extracciones del volumen total remanente después del proceso de liberación de la siguiente manera: cada 15 min. las tres primeras horas, cada 30 min. las 5 horas restantes del primer día y después cada 24 horas hasta el final del estudio. Las mediciones se leyeron en cubetas de cuarzo de 1cm de paso óptico a 261 nm.

La Acrilamida, el Acido Metacrílico, el Persulfato de Potasio y la N,N'-metilenbisacrilamida (NBA), de procedencia FLUKA fueron utilizados directamente sin previa purificación.

La Cefalexina, antibiótico de la familia de las Cefalosporinas, fue suministrada por el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM) en forma de sal sódica.

El buffer fosfato de pH=7.4.se preparó a partir de 0.06 mol/L de KH_2PO_4 y 0.06 mol/L de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ambos reactivos de calidad puro para análisis y suministrados por la firma MERCK.

Resultados y discusión

Valoración del carácter hidrofílico por técnicas de hinchamiento

El proceso de hinchamiento de discos copoliméricos de AA-AM fue seguido gravimétricamente como indica la siguiente ecuación.

$$W = \frac{W_w - W_0}{W_0} \quad (1)$$

donde: W es el grado de hinchamiento, W_w es el peso de la película en el tiempo y W_0 es el peso de la película seca. En la siguiente Tabla 1 se muestra la composición de mezcla de alimentación de los hidrogeles preparados.

La Figura 1 muestra la variación del grado de hinchamiento en función del tiempo de inmersión en solución buffer de pH=7.4 para los discos pre-

Tabla 1. Valores de composición, % de NN' etilenbisacrilamida (entrecruzante), hinchamiento máximo (W máximo) y % de liberación de Cefalexina.

Muestras	% de AM	% de Entrecruzante	W máximo	% de Liberación
M 1	90	1	35.2	46
M 2	90	2	18.6	41
M 3	90	5	9.5	36

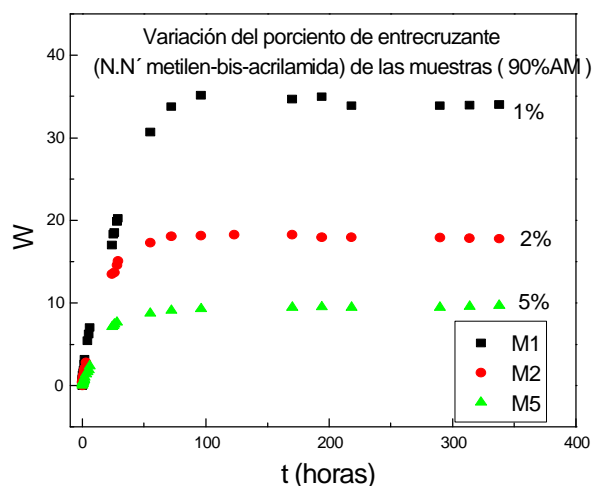


Figura 1. Variación del grado de hinchamiento en función del tiempo de inmersión de las muestras con diferentes % de entrecruzante.

parados a partir de las composiciones indicadas en la Tabla 1. En dicha figura se observa que a medida que aumenta el porcentaje de entrecruzante en la mezcla de alimentación disminuye el grado de hinchamiento. Estos resultados concuerdan con los reportados por otros autores⁷, ya que a medida que aumenta el grado de entrecruzamiento en un material polimérico se hace más difícil la penetración del solvente en el interior de la masa polimérica y trae como consecuencia que el proceso de relajación de las tensiones de las cadenas del polímero sea más difícil.

La solución de la forma diferencial de la Ley de Fick⁸ para películas delgadas, despreciando la difusión a través de los bordes puede expresarse como una función reducida de W_t/W_∞ y $t^{1/2}$ según la ecuación 2:

$$\frac{W_t}{W_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{l^2}} \quad (2)$$

donde, W_t es la ganancia de agua a un tiempo t , W_∞ es la ganancia de agua máxima, D es el coeficiente de difusión, t es el tiempo y l es el espesor de la película.

La figura 2 muestra el diagrama obtenido cuando se aplicó el tratamiento Fickiano. Dicho tratamiento se aplicó para los primeros tiempos o estadios de hinchamiento (100 horas). De la figura anterior, se observa que los datos experimentales siguen un comportamiento lineal para las composiciones estudiadas lo que demuestra que el proceso de hinchamiento en estos estadios es Fickiano.

Para tiempos mayores de 100 horas, se observó

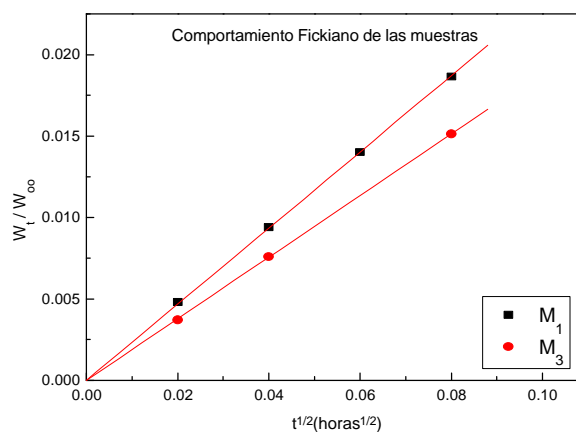


Figura 2. Variación de W_t / W_∞ contra $t^{1/2}$ según el comportamiento Fickiano.

que en todos los casos hay desviaciones del comportamiento Fickiano. Estos resultados concuerdan con trabajos publicados por Schott⁹ y para ello ha propuesto un modelo teórico para el hinchamiento en las películas poliméricas rígidas, ya que ha grandes hinchamientos el espesor de la película no permanece constante y el tratamiento de Fick no es aplicable. Sin embargo se ha demostrado⁹ que para el segundo orden cinético, el recíproco del average de hinchamiento (t/W) está relacionado con el tiempo de tratamiento según la ecuación lineal 3:

$$\frac{t}{Wt} = A + Bt \quad (3)$$

En esta ecuación, A y B son dos coeficientes con sentido físico, quienes se interpretan de la siguiente manera:

Para tiempos grandes de tratamiento $Bt \gg A$ y la pendiente B será el recíproco del hinchamiento en el equilibrio ($B=1/W_\infty$).

Por el contrario a tiempos muy cortos de tratamientos $A \gg Bt$ se puede despreciar Bt y en este caso A se iguala al recíproco de la velocidad inicial de hinchamiento:

$$\lim_{t \rightarrow 0} \left(\frac{dW}{dt} \right) = \frac{1}{A} \quad (4)$$

por lo tanto el intercepto (A) representa el recíproco del hinchamiento inicial.

La Figura 3 muestra el tratamiento de Schott para los datos experimentales a pH=7.4. En todos los casos se obtienen líneas rectas con excelentes coeficientes de correlación, lo cual demuestra que el comportamiento de hinchamiento de éste sistema

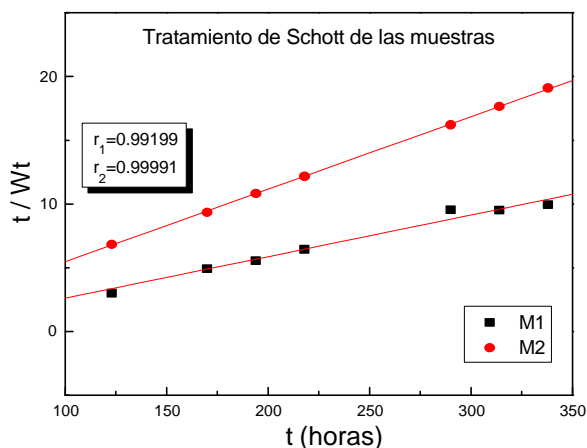


Figura 3. Variación de t/W contra el tiempo según el modelo propuesto por Schott.

está gobernado por el proceso de relajación de las cadenas poliméricas.

Estudio cinético de la liberación “in vitro” del fármaco

La liberación de Cefalexina a partir de los copolímeros sintetizados se realizó en un buffer fosfato de pH= 7.4, tomando tres réplicas de cada una de las muestras estudiadas.

La Figura 4 muestra el perfil de liberación de la Cefalexina a partir de las muestras obtenidas. En dicha figura se observa que la muestra de composición M1 libera un 46% de Cefalexina y la muestra de composición M3 libera un 36% del fármaco. Este resultado es una consecuencia del efecto que ejerce el grado de entrecruzamiento de un polímero sobre la liberación de fármacos.

Fenomenológicamente el comportamiento de la migración de la Cefalexina desde la matriz

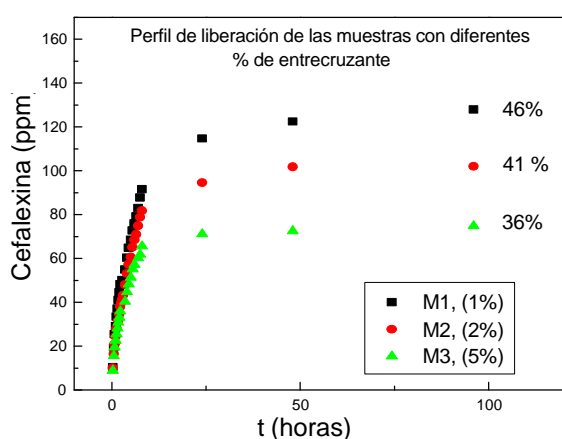


Figura 4. Perfil de liberación de Cefalexina de las muestras.

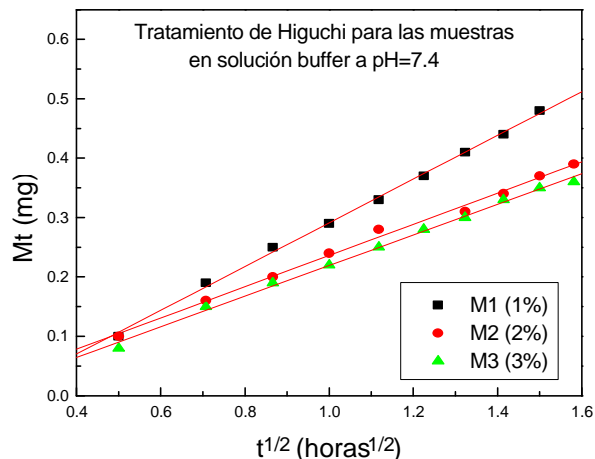


Figura 5. Variación de la cantidad de Cefalexina liberada (M_t) contra $t^{1/2}$ de las muestras.

polimérica puede ser analizado mediante la ecuación propuesta por Higuchi¹⁰ para sistemas que tienen estructura plana.

$$M_t = A \left[2DtC_s C_0 \right]^{1/2} \quad (5)$$

donde: M_t es la cantidad de soluto que ha migrado al tiempo t , A es la superficie total de la lámina, C_s es la solubilidad del agente en el polímero y C_0 es la concentración total del producto.

La Figura 5 muestra la variación de M_t con la raíz cuadrada del tiempo para todas las muestras en los primeros estadios de la liberación de la Cefalexina. En la figura se puede apreciar que la variación de la masa de principio activo liberado con la raíz cuadrada del tiempo es lineal. Estos resultados indican que el proceso de liberación de la Cefalexina desde hidrogeles de poli(AA-co-AM) está controlado por la difusión en los primeros estadios del proceso de liberación y no por la difusión en los estadios superiores.

Conclusiones

En este trabajo se demostró que:

- En los primeros tiempos de inmersión el proceso de hinchamiento se ajusta al modelo Fickiano de la difusión y para los estadios superiores obedece a una cinética de segundo orden.
- El grado de hinchamiento y el porcentaje de liberación de Cefalexina disminuyen con el aumento del porcentaje de NN'etilenbisacrilamida en el hidrogel.

Bibliografía

1. **Yeh PY, Kopeckova P y Kopecek J.** J Polymer Science. 1994, 32:1627-1636
2. **Bell CL y Peppas NA.**, Advances in Polymer Science, (1995), p 125.
3. **Akala EO, Kopeckova P y Kopecek J.** *Biomaterials*. 1996, 17:547-57
4. **Falamarzian M y Varshosaz J.** J Controlled Release. 1998; 54: 177-84
5. **Gomez C, Blanco MD, Bernardo MV, Sastre RL y Teijón JM.** Eur J Pharm Biopharm. 1998, 46: 15-29
6. **Woerly S, Plant G W, Harvey A R.** Neurosci Lett, 1996, 205,197.
7. **Peniche C., Cohen M.A., Vázquez B y San Román J. J.** Polymer.1997, 38:5977-5982
8. **Crank J.** The Mathematics of Diffusion. Clarendon, Oxford, (1978), p 239.
9. **Schott H, J.** Macromolecular Science-Physics1992,31
10. **Higuchi T.** J Pharm Sci. 1961.