

# SÍNTESIS DE HIDROGELES A PARTIR DE ACRILAMIDA Y ÁCIDO ALILMALÓNICO Y SU UTILIZACIÓN EN LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

Por

Gustavo A. Muñoz\* & Fabio Zuluaga\*

## Resumen

**Muñoz, G. A. & F. Zuluaga:** Síntesis de hidrogeles a partir de acrilamida y ácido alilmalónico y su utilización en la liberación controlada de fármacos. Rev. Acad. Col. Cienc. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **33** (129): 539-548, 2009. ISSN 0370-3908.

En este artículo se describe la preparación de hidrogeles a partir de acrilamida (AA) y ácido alilmalónico (AAM) en diferentes proporciones, por polimerización vía radicales libres en solución acuosa. El ácido alilmalónico se preparó por síntesis malónica a partir de malonato de dimetilo y bromuro de alilo. Los hidrogeles obtenidos se caracterizaron por espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Se estudió la cinética de hinchamiento de los hidrogeles en agua desionizada, a 27°C, y 37°C con diferentes valores de pH. Finalmente se estudió la cinética de liberación de ácido acetilsalicílico como ingrediente activo a 37°C y pH = 7.4 (buffer de fosfatos).

**Palabras clave:** hidrogeles, ácido alilmalónico, acrilamida, liberación controlada de fármacos, ácido acetilsalicílico.

## Abstract

The preparation of hydrogels from acrylamide (AA) and allylmalonic acid (AAM) in different ratios, via free radical polymerization in aqueous solution, is described in this paper. Allylmalonic acid was obtained by malonic synthesis starting from dimethyl malonate and allyl bromide. The hydrogels obtained in this way were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and differential scanning calorimetry (DSC). The swelling kinetics of the hydrogels was studied in deionized water at 27°C and 37°C with different pH values. Finally, kinetic studies of the delivery of acetylsalicylic acid, as active component, at 37°C and pH = 7.4 (buffer of phosphates) were performed.

**Key words:** hydrogels, allylmalonic acid, acrylamide, drugs controlled delivery, acetylsalicylic acid.

\* Grupo de Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica, Departamento de Química, Universidad del Valle, AA. 25360, Cali, Colombia.

## Introducción

Debido al desarrollo de nuevos fármacos, algunos manipulados genéticamente, ha surgido la necesidad de desarrollar nuevos sistemas de transportes de fármacos que permitan liberar la cantidad adecuada del principio activo, en el momento adecuado y sobre sitios específicos dentro del organismo. En la actualidad, los hidrogeles han despertado gran interés científico y han sido ampliamente estudiados para dicha necesidad. Los hidrogeles son cadenas de polímero de origen natural o sintético unidas o entrecruzadas a través de enlaces covalentes y no covalentes, adquiriendo la forma de una red tridimensional capaz de absorber gran cantidad de líquidos a través del hinchamiento de su estructura, permaneciendo insoluble y sin perder su forma original (**Shibayama, M. et al.**, 1993; **Parejo, C. et al.**, 1998); es decir que son sistemas que pueden almacenar en su interior moléculas de bajo peso molecular. En estado seco son sólidos duros y se les conoce como xerogeles, pero cuando entran en contacto con un medio acuoso se hinchan hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico, convirtiéndose en sólidos elásticos o blandos conocidos como hidrogeles.

Una de las principales características de los hidrogeles, es el carácter hidrofílico que presentan, el cual se debe a la presencia de grupos solubles en agua como  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONR}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  en la matriz polimérica con una baja densidad de entrecruzamiento. Los hidrogeles son materiales biocompatibles, ya que ellos presentan una consistencia elástica debido principalmente al gran contenido de agua que pueden retener en su estructura con una baja tensión superficial, reduciendo así la irritación producida por fricción de los tejidos con los que entran en contacto (**Bruck, S.**, 1973; **Allen, P. et al.**, 1992), así como también disminuyendo la adsorción y desnaturalización de proteínas. Además, los hidrogeles no presentan en la mayoría de los casos formación de coágulos cuando entra en contacto con la sangre. Diferentes estudios tanto *in vitro* (**Karadag, E. et al.**, 1996) como *in vivo* (**Saraydin, D. et al.**, 2004) han demostrado que los hidrogeles sintéticos a partir de acrilamida presentan una buena biocompatibilidad al no observarse necrosis ni infección del tejido.

Durante el proceso de hinchamiento los hidrogeles aumentan su volumen varias veces sin perder su forma. Este comportamiento se debe al balance entre las fuerzas dispersivas y las fuerzas cohesivas intermoleculares que actúan sobre las cadenas hidratadas del polímero. La insolubilidad del hidrogel se debe a la existencia de una malla o red tridimensional en su estructura, formada por enlaces covalentes y fuerzas cohesivas débiles como fuer-

zas de Van der Waals, atracciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno (**Allen, P. et al.**, 1992; **Ross-Murphy, S. et al.**, 1986).

Los hidrogeles representan un importante grupo de biomateriales y son considerados sistemas inteligentes, ya que tienen una respuesta de hinchamiento selectiva dependiendo de las condiciones del medio como pH, temperatura, fuerza iónica, campo eléctrico y magnético, etc (**Elliott, J. et al.**, 2004; **García, D. et al.**, 2004). Por lo tanto es posible realizar la liberación de diferentes principios activos hacia sitios específicos del organismo (por ejemplo en el pH característico del tracto gastrointestinal) y además se caracterizan por realizar una liberación de forma controlada en periodos de tiempo prolongados.

Para lograr una respuesta selectiva al medio se han sintetizado hidrogeles a partir de diferentes homopolímeros y copolímeros, teniendo una mayor aplicabilidad los últimos, ya que se combinan monómeros que proporcionen buenas propiedades mecánicas como la acrilamida, junto con otros monómeros que le den un carácter hidrofílico al material, así como también una respuesta selectiva a las condiciones del medio. Para conseguir una respuesta selectiva a la temperatura en muy común el uso de la N-isopropilacrilamida, ya que esta permite obtener polímeros con una temperatura de solución crítica más baja (sigla en inglés LCST) entre 25°C y 34°C, lo cual permite que se presente un cambio de fase en un rango de temperatura cercano a la temperatura corporal del cuerpo humano (**Qiu, Y. et al.**, 2001). Es así como se han obtenido hidrogeles de N-isopropilacrilamida con acrilamida (**Fundueanu, G. et al.**, 2009) como también con ácido itacónico (**Krusic, M. et al.**, 2006) logrando un mayor hinchamiento a 25°C. Por otra parte, cuando se quiere conseguir una respuesta al pH del medio se emplean monómeros ácidos y básicos los cuales al variar el pH del medio se pueden ionizar y generar una repulsión de cargas en el hidrogel que favorece el hinchamiento; es por eso que se han sintetizado hidrogeles de ácido acrílico (**Elliott, J. et al.**, 2004) los cuales se hinchan selectivamente a valores de pH básicos. También se ha copolimerizado el ácido acrílico con acrilamida para la liberación selectiva de 5-fluorouracilo en el colon (**Ray, D. et al.**, 2008). La acrilamida copolimerizada con ácido itacónico (**Caykara, T. et al.**, 2004; **El-Hamshary, H.**, 2007) permite obtener hidrogeles que presentan un mayor hinchamiento a valores de pH superiores a 8.0. Este tipo de hidrogel se ha estudiado recientemente para la liberación controlada y dirigida de paracetamol en el colon (**Krusic, M. et al.**, 2009). Otros ácidos como el ácido mesacónico (**Üzüm, Ö. et al.**, 2005) y el ácido maléico (**Bajpai, S. et al.**, 2006) copolimerizados con acrilamida se han empleado para obtener

hidrogeles sensibles al pH. Hasta el momento no se ha reportado la síntesis de hidrogeles con ácido alilmalónico como comonomero, el cual se espera que le dé un carácter hidrofílico al polímero y una respuesta selectiva al pH del medio, gracias a que cuenta con dos grupos carboxílicos. Además cuenta con un doble enlace monosustituido que facilita el proceso de polimerización en cadena.

Hasta el momento los hidrogeles han sido estudiados para numerosas aplicaciones biomédicas, y se han empleado para inmovilizar, encapsular y liberar de manera controlada antibióticos, anticoagulantes, anticonceptivos, entre otros, como también, nuevos fármacos producto de la revolución biotecnológica, como proteínas, péptidos y hormonas, que pueden ser fácilmente degradados si se administran de forma tradicional (cápsulas, tabletas, entre otros) (Peppas, N. A. *et al.*, 2000; Gallardo, A. *et al.*, 1998). En el presente trabajo se obtienen hidrogeles de acrilamida y ácido alilmalónico y se estudia el hinchamiento y la liberación *in vitro* de ácido acetilsalicílico como ingrediente activo.

## Materiales y métodos

Para la obtención del ácido alilmalónico (AAM) se emplearon los siguientes reactivos: *ter*-butoxido de potasio (ALDRICH; 95%); tetrahidrofurano (THF); malonato de dimetilo (MERCK; 99%); bromuro de alilo (ALDRICH; 99%); acetato de etilo; sílica gel con un tamaño de partícula de 35-75  $\mu\text{m}$  (MERCK); hidróxido de potasio (MALLINCKRODT, 88%); ácido clorhídrico.

Para el proceso de polimerización se emplearon los siguientes reactivos: acrilamida (AM) (ACIDEKA; 99%); N,N-metilenbisacrilamida (BIS) (ALDRICH; 99%); persulfato de potasio (MERCK; 99%); bisulfito de sodio (MERCK; 98%).

Se empleó además ácido acetilsalicílico (AAS) (Bayer, 99%) como ingrediente activo para estudiar la liberación controlada.

### a. Síntesis del monómero ácido alilmalónico (AAM)

Para la obtención del ácido alilmalónico se llevaron a cabo dos etapas: en la primera de ellas se realizó la alquilación del malonato de dimetilo y en la segunda la hidrólisis del alilmalonato de dimetilo obtenido en la primera etapa.

Para la primera etapa, en un balón con dos bocas previamente flameado, se pesó bajo atmósfera de argón, una cantidad del *ter*-butoxido de potasio (69.75 mmol), luego el

balón con el *ter*-butoxido de potasio fue llevado a la línea de argón y se adicionaron 175 mL de THF previamente secado con sodio metálico. Posteriormente se adicionó el malonato de dimetilo (58.37 mmol) disuelto en 20 mL de THF seco. Esta mezcla se dejó bajo agitación magnética y continuo flujo de argón durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionó lentamente el bromuro de alilo (69.33 mmol) y se agitó la reacción durante 5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le realizó una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se rotaevaporó.

El alilmalonato de dimetilo obtenido se purificó por cromatografía de columna relámpago (sílica gel con tamaño de partícula de 35-75  $\mu\text{m}$ , fase móvil acetato de etilo 0%-3% con un gradiente de 1% en hexano). La reacción tuvo un rendimiento del 73%.

En la segunda etapa, el alilmalonato de dimetilo (35.01 mmol) se disolvió en metanol al 90% el cual contenía KOH (419 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 horas. Posteriormente la reacción se neutralizó con HCl concentrado y se realizó la extracción del producto con éter. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se rotaevaporó. El producto se lavó con hexano caliente obteniéndose finalmente el ácido alilmalónico como un sólido blanco; la reacción tuvo un rendimiento del 89%. Este sólido presentó un punto de fusión de 103.1-104.0  $^{\circ}\text{C}$  y se caracterizó a través de espectroscopia IR y RMN- $^1\text{H}$ .

### b. Síntesis de hidrogeles

Se realizaron diferentes reacciones de copolimerización entre acrilamida (AA) y ácido alilmalónico (AAM) en presencia de N,N-metilenbisacrilamida (BIS) como agente entrecruzante; en la Figura 1 se muestran las estructuras de los monómeros y del agente entrecruzante. Las relaciones molares de AA/AAM empleadas fueron 2/1, 5/3, 1/1, con 1% del agente entrecruzante para la primera serie y 2% para la segunda. Las reacciones se llevaron a cabo en medio acuoso a 60  $^{\circ}\text{C}$ , durante 8 horas y se empleó como iniciador de la polimerización la pareja redox persulfato de potasio ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ )/bisulfito de sodio ( $\text{NaHSO}_3$ ), con una concentración de 0.5% de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  y cantidades equimolares (1:1) de  $\text{NaHSO}_3$ . La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos para evitar la formación de burbujas en el material polimérico.

Una vez obtenidos los hidrogeles con forma cilíndrica, fueron sumergidos en agua destilada durante dos semanas para eliminar residuos de monómero sin reaccionar y fracciones solubles de polímero. La ausencia de monómero residual se determinó a través de espectroscopia infrarroja.

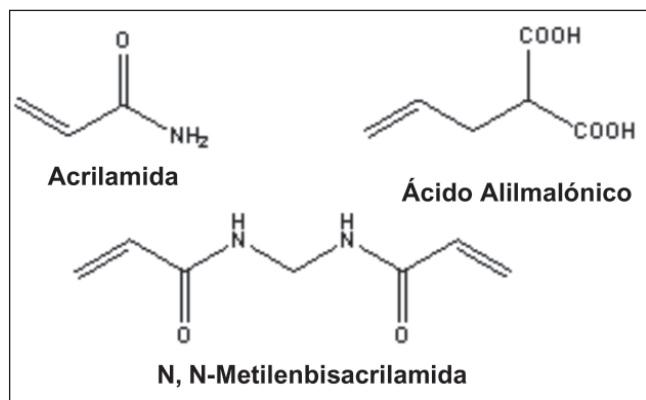


Figura 1. Estructura de los monómeros y del agente entrecruzante empleados para la síntesis de los hidrogeles.

Luego de este proceso se cortaron en forma de discos y se dejaron secar a temperatura ambiente durante dos semanas hasta alcanzar el estado xerogel. Estos últimos fueron calibrados a un tamaño de 7 mm de diámetro y 1 mm de espesor.

### c. Caracterización espectroscópica y térmica

Los hidrogeles sintetizados se caracterizaron en estado seco a través de espectroscopia infrarroja, utilizando un espectrofotómetro Shimadzu FTIR-8400 y empleando el método de la pastilla de KBr.

Los hidrogeles también fueron estudiados mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), para determinar sus respectivas temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ). Para este estudio se empleó un equipo de calorimetría TA Instruments 2920 y se realizaron barridos desde -50 hasta 200°C a una velocidad de 10°C/min.

### d. Estudios de hinchamiento

Para los estudios de hinchamiento, las pastillas de polímero en estado xerogel, fueron sumergidas previamente pesadas en agua desionizada. El estudio se realizó determinando el incremento de peso de las pastillas en función del tiempo, empleando una balanza analítica METTLER AE 260. El seguimiento se realizó hasta cuando no se presentaron variaciones considerables en el peso de cada pastilla, punto en el cual se alcanza el equilibrio de hinchamiento. Mediante este método se estudio la cinética de hinchamiento a 27°C y 37°C, como también a pH 2.0, 4.0, 7.4, 9.0 y 11.0.

La cantidad de líquido retenido dentro de cada hidrogel se determinó mediante el grado de hinchamiento ( $W$ ) y el contenido de agua ( $H$ ), cuyas expresiones matemáticas se muestran a continuación:

$$W = \left[ \frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso húmedo}} \right] \times 100 \quad (1)$$

$$H = \left[ \frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso seco}} \right] \times 100 \quad (2)$$

### e. Estudios de liberación de ácido acetilsalicílico (AAS)

Para los estudios de liberación se emplearon los hidrogeles con proporciones monoméricas 5/3 y 1/1 de AA/AAM, tanto con 1% como con 2% de BIS, debido a que estas muestras alcanzaron un mayor grado de hinchamiento. La incorporación del fármaco en los hidrogeles se realizó introduciendo las pastillas en estado seco en una disolución acuosa del fármaco (100 ppm de ácido acetilsalicílico en solución buffer de fosfatos ajustada a pH de 7.4) a temperatura ambiente durante dos semanas.

Una vez se cargaron los hidrogeles con el fármaco se procedió a realizar los estudios de liberación. Estos se hicieron tanto desde las pastillas hinchadas como desde el estado xerogel, a 37°C, empleando como medio de liberación 100 mL de solución buffer de  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  0.05M a un pH de 7.4 con agitación constante a 100 revoluciones por minuto; El seguimiento de la liberación se realizó tomando alícuotas del medio en distintos intervalos de tiempo y determinando la concentración de fármaco a través de espectroscopia ultravioleta a 213 nm. Una vez se realizaba la medición se devolvía la alícuota al medio para mantener el volumen constante.

### Resultados y discusión

En la Figura 2 se muestra el espectro infrarrojo del ácido alilmalónico (AAM) obtenido por la síntesis malónica. En este se observa una banda a 1641  $\text{cm}^{-1}$  debida a la vibración de tensión del enlace C=C presente en el monómero, también se observa una banda intensa entre 3000 y 3100  $\text{cm}^{-1}$  característica de la vibración de tensión del grupo hidroxilo (C-O-H) y se observa una banda a 1694  $\text{cm}^{-1}$  debida a la vibración de tensión del grupo carbonilo (C=O). Igualmente en la Figura 3 se muestra el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del AAM, en el cual se observan dos dobletes a 4.98 y 5.04 ppm que integran para dos protones debido al  $\text{CH}_2$  vinílico y un multiplete que integra para un protón a 5.78 ppm debido al CH vinílico; en este espectro se observa

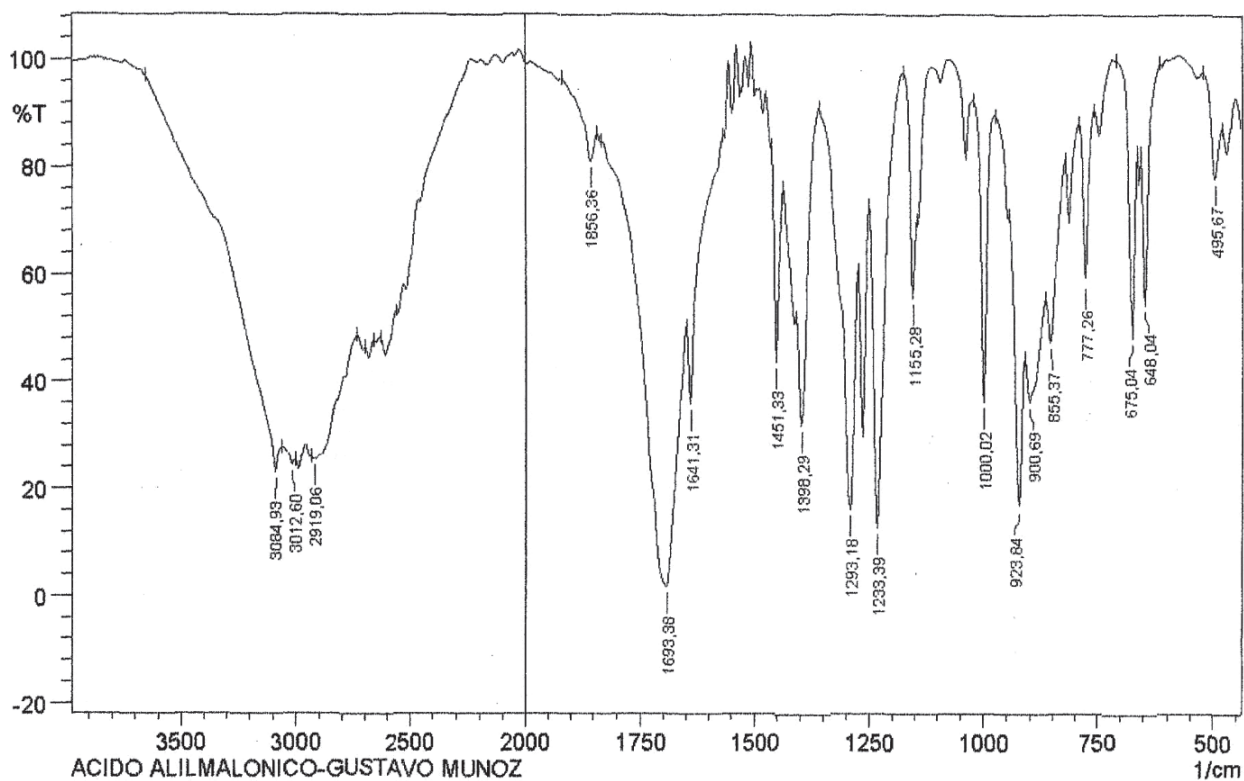


Figura 2. Espectro FTIR del monómero ácido alilmalónico.

además un singulete que integra para dos protones a 10.82 ppm correspondientes a los dos hidrógenos ácidos de los grupos carboxílicos (-COOH).

Obtenido el ácido alilmalónico, este se copolimerizó con acrilamida en diferentes proporciones para obtener los hidrogeles. La acrilamida es el monómero encargado de proporcionarle buenas propiedades mecánicas al material polimérico, mientras que el ácido alilmalónico le proporciona el carácter hidrofílico.

En la Figura 4 se muestra el espectro infrarrojo obtenido para un hidrogel 1/1 (AA/AAM) con 1% de BIS. En este se observa la vibración de tensión del grupo hidroxilo entre 3000 y 3400  $\text{cm}^{-1}$ , también se observa entre 1680 y 1730  $\text{cm}^{-1}$  la vibración de tensión de los grupos carbonilo (C=O) y entre 2855 y 2925  $\text{cm}^{-1}$  la tensión de los grupos  $\text{CH}_2$ . Debido al proceso de polimerización se espera que en el espectro de la Figura 4 no aparezcan las bandas características para los dobles enlaces monosustituídos. Se descarta la presencia de monómero sin reaccionar ya que no se observan las bandas para la vibración fuera del plano del enlace =C-H entre 905 y 915  $\text{cm}^{-1}$ , como también entre 985 y 995  $\text{cm}^{-1}$ , con lo cual queda evidenciado la presencia únicamente del copolímero.

A través de calorimetría diferencial de barrido se determinó la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) para cada uno de los hidrogeles sintetizados. En la Tabla 1 se encuentran los resultados obtenidos y se observa que a medida que aumenta el entrecruzamiento del polímero aumenta la  $T_g$ . Este comportamiento era de esperarse ya que un mayor entrecruzamiento de las cadenas poliméricas disminuye la movilidad de estas, por lo que se requiere una mayor energía para alcanzar la transición vítrea. A medida que aumenta el entrecruzamiento del polímero, aumenta la  $T_g$ . Igualmente se observa en la Tabla 1 que a medida que aumenta la cantidad del monómero hidrofílico (AAM) en el material, aumenta la  $T_g$  tanto para los hidrogeles que tienen 1% como para los que tienen 2% de BIS. Al incrementarse la cantidad de AAM, se pueden dar más interacciones entre las cadenas de polímero por medio de puentes de hidrógeno, es decir que se crean entrecruzamientos no covalentes.

### Estudios de hinchamiento

Cuando los hidrogeles se encontraban en estado xerogel eran duros y opacos. Por el contrario en estado hidratado presentaban una consistencia blanda y se volvían trans-

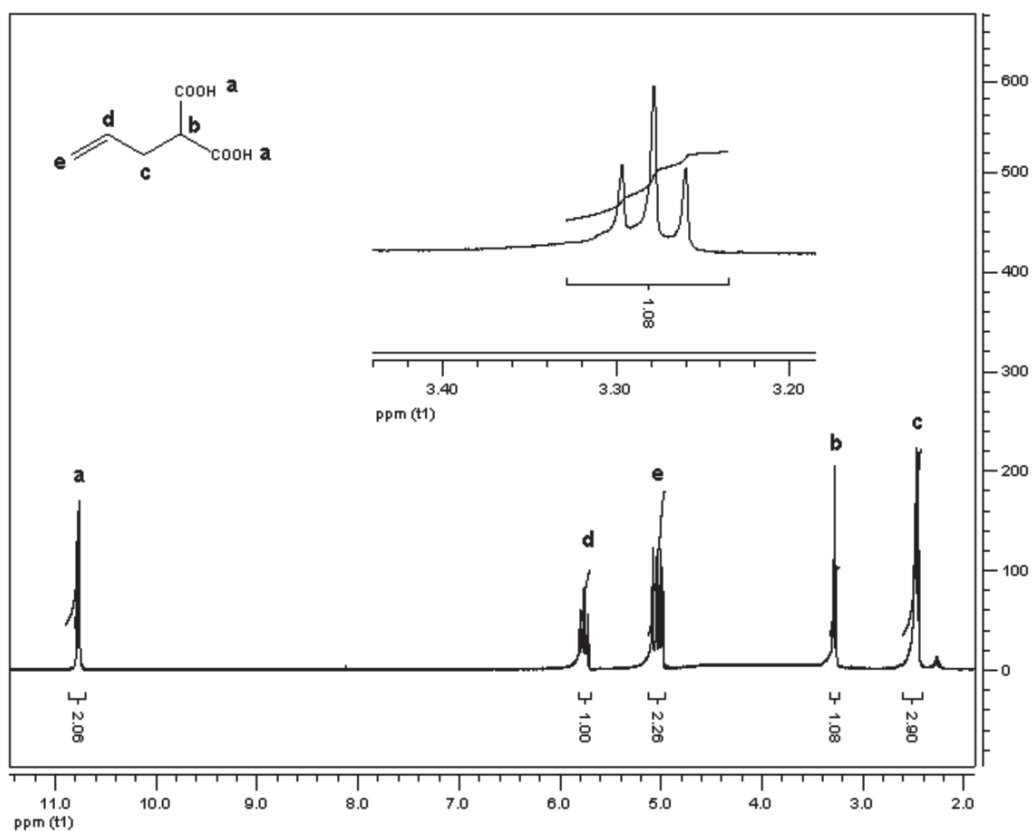


Figura 3. Espectro RMN- $\text{H}^1$  del ácido alimalónico.

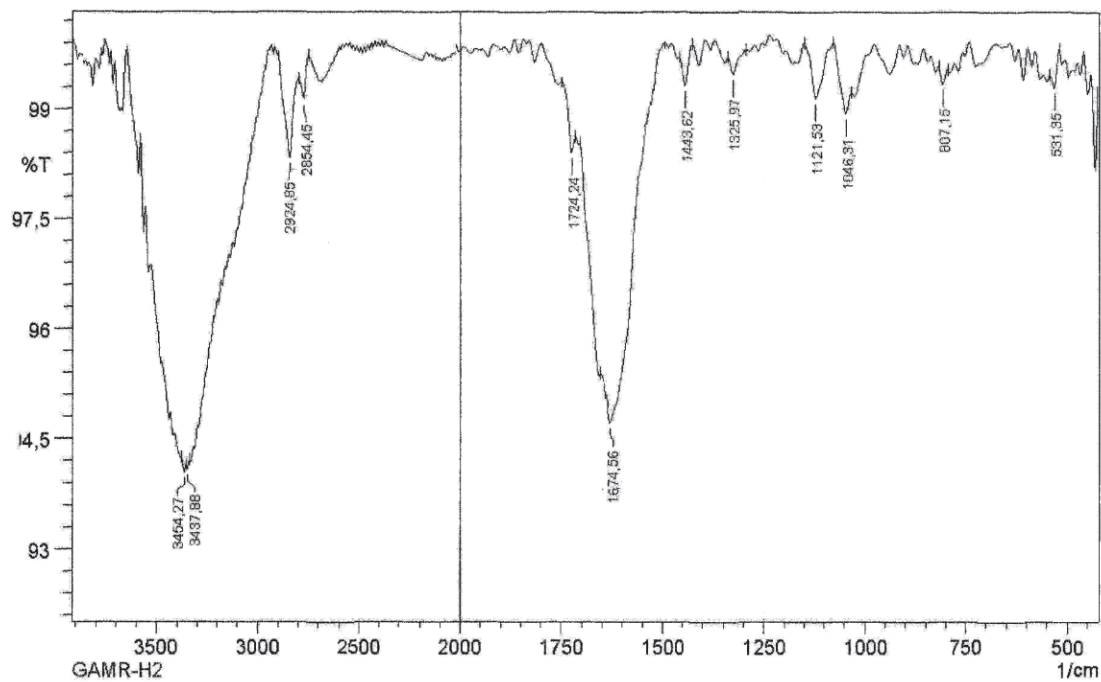


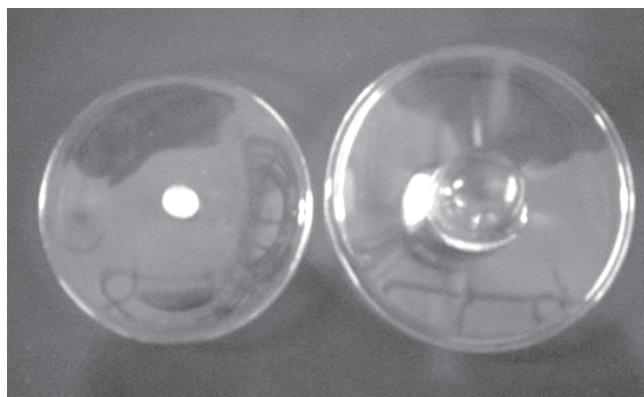
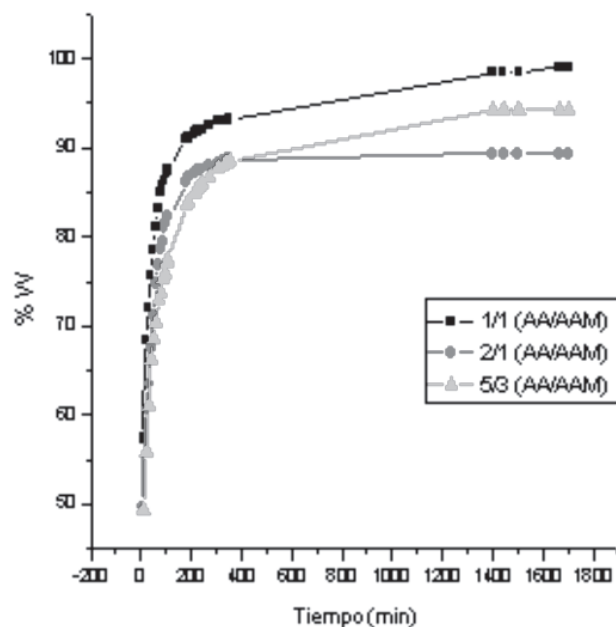
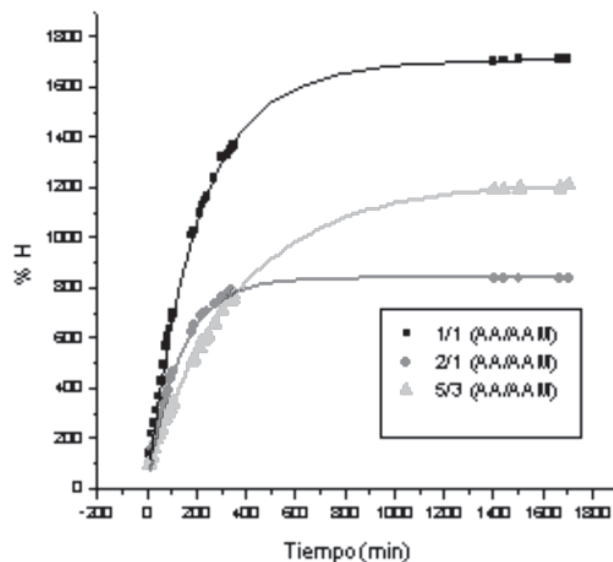
Figura 4. Espectro FTIR del hidrogel de acrilamida y ácido alimalónico (1/1) con 1% de BIS.

**Tabla 1.** Temperaturas de transición vítrea para los hidrogeles sintetizados.

Relación (AA/AAM)	BIS (%)	T <sub>g</sub> (°C)
1/1	1.0	60.54
	2.0	68.24
5/3	1.0	59.64
	2.0	60.02
2/1	1.0	50.54
	2.0	59.01

parentes. En la Figura 5 se muestra un hidrogel 1/1 (AA/AAM) con 1% de BIS en estado xerogel y en estado hidratado.

Las Figuras 6 y 7 muestran el grado de hinchamiento (W) y el contenido de agua (H) respectivamente en función del tiempo, para los hidrogeles preparado con 1% de BIS en agua desionizada a 27°C. En estas gráficas se observa que a medida que aumenta el contenido de AAM, aumenta el grado de hinchamiento del material. Este comportamiento se debe a que el monómero mencionado tiene dos grupo carboxílicos que le dan un carácter hidrofílico al polímero, permitiendo la absorción de una mayor cantidad de agua que puede asociarse a través de puentes de hidrógeno con estos grupo ácidos de la cadena polimérica.


**Figura 5.** Estado xerogel y estado hidratado de un hidrogel 1/1 (AA/AAM) con 1% de BIS.

**Figura 6.** Grado de hinchamiento W (%) en función del tiempo para los hidrogeles con 1% de BIS a 27°C.

**Figura 7.** Contenido de agua H (%) en función del tiempo para los hidrogeles con 1% de BIS a 27°C.

En la Tabla 2 se resumen los datos obtenidos al estudiar el hinchamiento de los hidrogeles en agua desionizada a 27°C, y se observa para todas las muestras un grado de hinchamiento en el equilibrio cercano al 100%, lo cual indica que estos materiales poliméricos tienen una alta capacidad para absorber agua. En esta tabla también se observa como a medida que aumenta el porcentaje de entrecruza-

**Tabla 2.** Grado de hinchamiento en el equilibrio ( $W_{\infty}$ ), contenido de agua en el equilibrio ( $H_{\infty}$ ) y constantes de velocidad de hinchamiento ( $k$ ) para los hidrogeles sintetizados.

Relación (AA/AAM)	BIS (%)	$W_{\infty}$ (%)	$H_{\infty}$ (%)	$K \times 10^4$ ( $\text{min}^{-1}$ )
1/1	1.0	99.00	1705	6.156
	2.0	95.58	2162	5.194
5/3	1.0	94.36	1208	4.577
	2.0	93.65	1474	3.451
2/1	1.0	92.82	1293	1.196
	2.0	89.32	835.8	0.098

miento, disminuye el grado de hinchamiento ( $W$ ). Al tener un mayor entrecruzamiento las cadenas de polímero disminuye el tamaño de poro del material y se disminuye la movilidad de las cadenas poliméricas, lo cual dificulta la entrada del agua al interior del hidrogel.

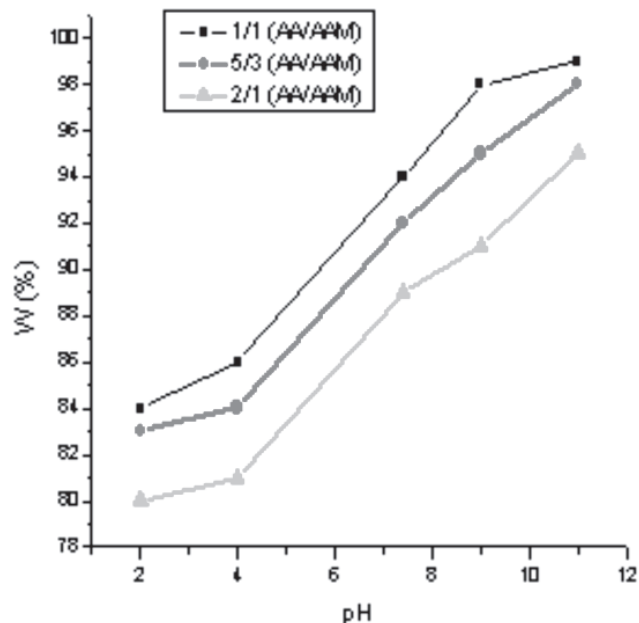
El estudio de hinchamiento mostró además, que los hidrogeles sintetizados siguen una cinética de segundo orden al ajustarse al modelo matemático que se muestra en la Ecuación 3, el cual se deduce tomando la velocidad de hinchamiento proporcional al cuadrado de la capacidad de hinchamiento disponible. Esta cinética demuestra que los hidrogeles obtenidos presentan un mayor carácter hidrofílico, a diferencia de copolímeros de N-isopropilacrilamida y ácido metacrílico que presentan una cinética de hinchamiento de primer orden debido a que se aumenta el carácter hidrofóbico del polímero (Prior-Cabanillas, A. *et al.*, 2005).

$$\frac{t}{W} = \frac{t}{W_{\infty}} + \frac{1}{KW_{\infty}^2} \quad (3)$$

Con el fin de estudiar los efectos de la temperatura corporal sobre el hinchamiento de los hidrogeles, se realizaron ensayos a 37°C observándose un aumento en el grado de hinchamiento de estos materiales. Con el aumento de la temperatura se rompen las fuerzas de entrecruzamiento débiles como los puentes de hidrógeno, aumentando el hinchamiento de la red polimérica.

Un efecto similar se observó al cambiar el pH del medio. En la Figura 8 se observa que al aumentar el pH se incrementa el grado de hinchamiento en el equilibrio para las muestras con 1% de entrecruzamiento. Tendencias similares a estas han sido reportadas previamente para hidrogeles de acrilamida y ácido itacónico (El-Hamshary, H., 2007).

A valores de pH ácidos los grupos carboxilos (-COOH) presentes en el polímero disminuyen las interacciones



**Figura 8.** Grado de hinchamiento en el equilibrio en función del pH del medio para los hidrogeles con 1% de BIS.

repulsivas entre las cadenas poliméricas, las cuales se aproximan entre sí mediante enlaces de hidrógeno entre los grupos carboxílicos y los grupos amida, disminuyendo el hinchamiento del material. A valores de pH neutro y alcalino se observa lo contrario, se lleva a cabo una reacción ácido-base en la cual los grupos carboxílicos se convierten en carboxilatos (-COO<sup>-</sup>), la formación de esta especie conlleva a la separación de las cadenas poliméricas tanto por repulsiones electrostáticas entre las cargas negativas, como también por el rompimiento de los puentes de hidrógeno intramoleculares permitiendo así un mayor hinchamiento del material.

Para los hidrogeles con 2% de entrecruzamiento se observó un comportamiento similar frente al pH del medio.

#### Libерación de ácido acetilsalicílico (AAS)

Se estudió la liberación *in vitro* de ácido acetilsalicílico desde los hidrogeles en estado hidratado y en estado xerogel. El estudio cinético se realizó empleando el modelo matemático representado en la Ecuación 4, donde  $M_i/M_{\infty}$  representa la fracción de fármaco liberado,  $K$  es una constante de proporcionalidad y  $n$  es el modo de transporte del fármaco (Sáez, V. *et al.*, 2004; Peppas, N. A. *et al.*, 2004).

$$\frac{M_i}{M_{\infty}} = Kt^n \quad (4)$$



Para conocer si el mecanismo de liberación del fármaco es de tipo Fickiano o anómalo, se debe calcular el modo de transporte  $n$ . Cuando  $n$  tiene un valor de 0.5 la liberación del fármaco sigue el mecanismo de difusión Fickiano; si  $n$  es diferente a 0.5, el mecanismo de difusión se considera no Fickiano o anómalo y cuando  $n$  es igual a 1, se considera que sigue el mecanismo de difusión de Schott (Katime, I. et al., 1999; Katime, I. et al., 2001).

En la Figura 9 se representa la liberación del fármaco desde los hidrogeles 1/1 y 5/3 con 1% de BIS. En la Tabla 3 se muestran los valores de  $n$  obtenidos para la liberación del fármaco desde los hidrogeles en estado hinchado. Se observa que los valores de  $n$  están alrededor de 0.5, lo cual significa que la liberación es de tipo Fickiano, es decir que la liberación esta controlada únicamente por el fenómeno de difusión del fármaco a través de la matriz polimérica (Katime, I. et al., 1999).

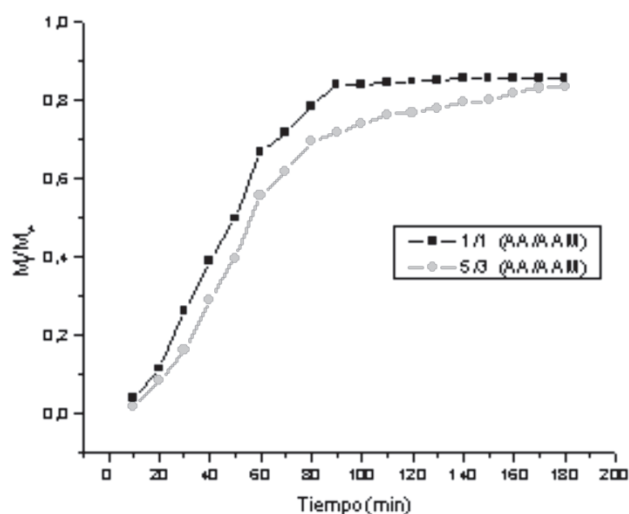


Figura 9. Cinética de liberación de ácido acetilsalicílico (AAS) desde los hidrogeles 1/1 y 5/3 (AA/AAM) con 1% de BIS a 37°C.

Tabla 3. Valores de  $n$  calculados para la liberación desde los xerogeles a 37°C

Relación (AA/AAM)	BIS (%)	$n$
1/1	1.0	0.51
	2.0	0.48
5/3	1.0	0.50
	2.0	0.54

Por otra parte al estudiar la cinética de liberación desde el estado xerogel, se obtuvieron valores de  $n$  mayores de 0.5 (Tabla 4), lo cual indica que la liberación sigue una cinética anómala o no Fickiana. En este caso el fármaco no solo se libera por el fenómeno de difusión, sino también por la relajación viscoelástica del polímero durante el proceso simultáneo de hinchamiento (Katime, I. et al., 1999; Sáez, V. et al., 2004).

Tabla 4. Valores de  $n$  calculados para la liberación desde los xerogeles a 37°C

Relación (AA/AAM)	BIS (%)	$n$
1/1	1.0	0.88
	2.0	0.81
5/3	1.0	0.74
	2.0	0.70

### Conclusiones

Se sintetizaron y caracterizaron hidrogeles por copolimerización vía radicales libres, a partir de acrilamida y ácido alilmalónico. Estos sistemas poliméricos presentaron una cinética de hinchamiento de segundo orden. Se observó además, un mayor hinchamiento en los hidrogeles con mayor cantidad de ácido alilmalónico y 1% de entrecruzamiento.

Los hidrogeles obtenidos presentaron una respuesta selectiva frente a las condiciones del medio, ya que el grado de hinchamiento aumentó con el incremento de la temperatura a 37°C y con el aumento del pH.

El estudio cinético de liberación del ácido acetilsalicílico, mostró un mecanismo de difusión Fickiano desde los hidrogeles hinchados, mientras que desde el estado xerogel el mecanismo de difusión fue anómalo o no Fickiano.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad del Valle y al Centro de Excelencia de Nuevos Materiales CENM, por el apoyo financiero para la realización de este proyecto.

### Bibliografía

Allen, P.; Bennett, D. J.; Williams, D. 1992. Water in methacrylates—I. Sorption and desorption properties of poly (2-hydroxyethyl methacrylate-co-glycol dimethacrylate) networks. Eur. Polym. J. 28, 347-352

- Bajpai, S.; Johnson, S.** 2006. Poly(acrylamide-co-maleic acid) Hydrogels for Removal of Cr (VI) from Aqueous solutions, Part I: Synthesis and Swelling Characterization. *J. Appl. Polym. Sci.* **100**, 2759-2769.
- Bruck, S.** 1973. Polymeric materials: Current status of biocompatibility. *Biomater. Med. Devices, Artif. Org.* **1**, 79-98.
- Caykara, T.; Dogmus, M.** 2004. The effect of solvent composition on swelling and shrinking properties of poly (acrylamide-co-itaconic acid) hydrogels. *Eur. Polym. J.* **40**, 2605-2609.
- El-Hamshary, H.** 2007. Synthesis and water sorption studies of pH sensitive poly (acrylamide-co-itaconic acid) hydrogels. *Eur. Polym. J.* **43**, 4830-4838.
- Elliott, J; Macdonald, M; Nie, J; Bowman, C.** 2004. Structure and swelling of poly (acrylic acid) hydrogels: effect of pH, ionic strength, and dilution on the crosslinked polymer structure. *Polymer.* **45**, 1503-1510.
- Fundueanu, G.; Constantin, M.; Stanciu, C.; Theodoridis, G.; Ascenzi, P.** 2009. pH- and temperature-sensitive polymeric microspheres for drug delivery: the dissolution of copolymers modulates drug release. *J Mater Sci: Mater Med.* **20**, 2465-2475.
- Gallardo, A.; San Román, J.** 1998. Contribución de los polímeros al diseño y desarrollo sistemas microencapsulados de interés biomédico *Rev. Plastic. Modern.* **75** (504), 577-581.
- García, D; Escobar, J; Bada, N; Casquero, J; Hernández, E; Katime, I.** 2004. Synthesis and characterization of poly (methacrylic acid) hydrogels for metoclopramide delivery. *Eur. Polym. J.* **40**, 1637-1643.
- Karadag, E.; Saraydin, D.; Cetinkaya, S.; Giiven, O.** 1996. In vitro swelling studies and preliminary biocompatibility evaluation of acrylamide-based hydrogels. *Biomaterials.* **17**, 67-70.
- Katime, I.; Novoa, R.; Díaz De Apodaca, E.; Mendizábal, E.; Puig, J.** 1999. Theophylline release from poly (acrylic acid-co-acrylamide) hydrogels. *Polymer Testing.* **18**, 559-566.
- \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; **Zuluaga, F.** 2001. Swelling kinetics and release studies of theophylline and aminophylline from acrylic acid/*n*-alkyl methacrylate hydrogels. *Eur. Polym. J.* **37**, 1465-1471.
- Krusic, M.; Filipovic, J.** 2006. Copolymer hydrogels base don N-isopropylacrylamide and itaconic acid. *Polymer.* **47**, 148-155.
- \_\_\_\_\_; **Ilic, M.; Filipovic, J.** 2009. Swelling behaviour and paracetamol release from poly *N*-isopropylacrylamide-itaconic acid) hydrogels. *Polym. Bull.* **63**, 197-211.
- Parejo, C; Ortiz, C; Vázquez, B; Gallardo, A.; San Román, J.** 1998. Hidrogeles polímeros para aplicaciones biomédicas. Comportamiento de sistemas neutros. *Rev. Plastic. Modern.* **75** (499), 96-100.
- Peppas, N. A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H.** 2000. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50**, 27-46.
- \_\_\_\_\_; **Leobandung, W.** 2004. Stimuli-sensitive hydrogels in chronotherapeutic Applications. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **15**, 125-144.
- Prior-Cabanillas, A.; Quijada-Garrido, I.; Frutos, G.; Barrales-Rienda, J.M.** 2005. Influence of the swelling history on the swelling kinetics of stimuli-responsive poly [(N-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] hydrogels. *Polymer.* **46**, 685-693.
- Qiu, Y.; Park, K.** 2001. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* **53**, 321-339.
- Ray, D.; Mohapatra D.; Mohapatra, R.; Mohanta, G.; Sahoo, P.** 2008. Synthesis and colon-specific drug delivery of a poly (acrylic acid-co- acrylamide)/MBA nanosized hydrogel. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* **19**, 1487-1502.
- Ross-Murphy, S. B.; McEvoy, H.** 1986. Fundamentals of hydrogels and gelation. *Polym. J.* **18**, 2-7.
- Sáez, V.; Hernández, E.; Sanz, L.** 2004. Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros. *Rev. Iberoam. Polim.* **5** (1), 55-65.
- Saraydin, D.; Ünver-Saraydin, S.; Karadag, E.; Koptagel, E.; Güven, O.** 2004. In vivo biocompatibility of radiation crosslinked acrylamide copolymers. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res B.* **217**, 281-292.
- Shibayama, M.; Tanaka, T.** 1993. Volume phase transition and related phenomena of polymer gels. *Adv. Polym. Sci.* **109**, 1-62.
- Üzüm, Ö.; Karadag, E.** 2005. Equilibrium Swelling Studies of Highly Swollen Acrylamide/Mesaconic Acid Hydrogels. *J. Appl. Polym. Sci.* **96**, 2253-2259.

Recibido: marzo 16 de 2009.

Aceptado para su publicación: diciembre 2 de 2009.