

## LIBERACIÓN DE IBUPROFENO EMPLEANDO HIDROGELES DE POLI(CARBOXIMETIL CELULOSA-CO-ACRILAMIDA)

Rocío Zumaya Quiñones<sup>1</sup>, Rocío Antonio Cruz\*<sup>1</sup>, José L. Rivera Armenta<sup>1</sup>, María Y. Chávez Cinco<sup>1</sup>, Ana María Mendoza Martínez<sup>1</sup>, Roberto Ramírez Mesaz<sup>2</sup>, Issa Katime<sup>3</sup>

1. 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, México. 89440
2. Instituto Tecnológico de Minatitlán, Blvd. Institutos Tecnológicos s/n, Col. Buena Vista Nte. Minatitlán, Ver. Correo electrónico: rantonio70@yahoo.com
3. Grupo de Nuevos Materiales y Espectroscopia Supramolecular. Departamento de Química Física. Facultad de Ciencia y Tecnología. Campus de Leioa. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Bilbao, España. Correo electrónico: issa.katime@ehu.es

*Recibido: Febrero de 2009; Aceptado: Agosto 2009*

### RESUMEN

Los hidrogeles son redes poliméricas con carácter hidrófilo, sensibles a transiciones de hinchamiento las cuales dependen del pH, temperatura y fuerzas iónicas del ambiente que los rodea. En este estudio se sintetizaron hidrogeles de carboximetil celulosa (CMC) y poli(acrilamida) (PAAm) en un reactor de vidrio a 60°C y con agitación constante durante 2 horas. La polimerización de la acrilamida fue por radicales libres utilizando como iniciador el persulfato de potasio (KPS) y como catalizador ácido clorhídrico. El agente para entrecruzar la carboximetil celulosa fue el dialdehído glutámico ó glutaraldehído (GA) y para la PAAm se utilizó la N,N'-metilbis-acrilamida (NNMBA). Las películas fueron caracterizadas por espectroscopia infrarroja por transformada de *Fourier* (FTIR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microscopía electrónica de barrido (SEM). La presencia de los principales grupos funcionales (OH, CH, C=O, C-N) de cada polímero fue comprobada por FTIR. Mediante DSC fue posible observar una sola temperatura de transición vítrea,  $T_g$ , para cada hidrogel y la distribución de los polímeros en la superficie se analizó mediante SEM. Además, se incorporó ibuprofeno (5 mg/L) mediante hinchamiento y las pruebas de liberación se realizaron a pH 7,5 a 37°C.

**Palabras clave:** *Hidrogeles, Carboximetil celulosa, poli(acrilamida), liberación, Ibuprofeno.*

### ABSTRACT

Hydrogels are hydrophilic polymeric network with sensitivity to swelling transitions which are dependent on pH, temperature and ionic forces of surrounding environment. In this study was synthesized the carboxymethyl cellulose (CMC) and polyacrylamide (PAAm) hydrogels and was made in a reactor at 60°C and stirring constantly during 2 hours. Acrylamide polymerization was made by free radicals and the initiator was potassium persulfate (KPS) and hydrochloric acid was used as catalyst. The cross-linking agent for the CMC was glutaraldehyde (GA) and PAAm was N,N'-methylbisacrylamide (NNMBA). The films were characterized by *Fourier* transformed infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetric (DSC) and scanning electron microscopy (SEM). The presence of main functional groups (OH, CH, C=O, C-N) were observed by FTIR. DSC analysis showed only one glass transition temperature ( $T_g$ ) by each film. The micrographs showed the distribution of each polymer on the surface. They were also loaded with ibuprofen (5 mg/L) by swelling. Release test were realized in pH 7.5 medium at 37°C.

**Keywords:** Hydrogels, carboxymethyl cellulose, polyacrylamide, release, ibuprofen.

## 1. INTRODUCCION

El uso de polímeros naturales como la celulosa en la elaboración de hidrogeles es de

gran importancia para algunas áreas. La celulosa es un carbohidrato natural, insoluble en agua. Su alta rigidez e insolubilidad en la mayoría de los solventes es debido a los grupos hidroxilos de la anhidroglucosa, los cuales forman fuertes enlaces de hidrógeno que provocan su cristalinidad [1]. Para solubilizar la celulosa es necesario incorporar varios sustituyentes en la estructura de la anhidroglucosa para disminuir su cristalinidad. Por otra parte las mezclas entre biopolímeros y polímeros sintéticos resultan particularmente importantes ya que pueden ser utilizados para aplicaciones biomédicas [2]. 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 una vez aplicada la dosis determinada [3]. 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 constante [4]. En la última década se ha incrementado el interés en varios tipos de geles en áreas como la farmacéutica, la química de los alimentos, medicina y biotecnología [5]. En conjunto con la preocupación de la conservación del medio ambiente, han dado la pauta a nuevas investigaciones. Actualmente la mayoría de los hidrogeles están basados en polímeros sintéticos, por lo que esta investigación propone la utilización de la acrilamida (AAm) combinada con un material natural como lo es la carboximetil celulosa para incorporar un fármaco (ibuprofeno) y aplicarlo en liberación controlada. En esta investigación se reporta la síntesis de películas a partir de carboximetil celulosa (CMC) y poli(acrilamida) (PAAm) y la incorporación del ibuprofeno (IBF) por hinchamiento. La liberación fue monitoreada mediante espectroscopia UV-visible hasta encontrar el equilibrio.

## **2. PARTE EXPERIMENTAL**

**2.1. Síntesis de los hidrogeles de CMC/PAAm.** Para la síntesis de los hidrogeles, se emplearon acrilamida ( $C_3H_6NO$ ) (*Aldrich* 97%), carboximetil celulosa (*Sigma Aldrich*,  $M_w = 90.000$  g/mol), glutaraldehído ( $C_5H_8O_2$ ) (*Merck-Schuchardt*) al 25% en peso en agua, N,N'-metilenbisacrilamida ( $H_2C = CHCONH_2)_2CH_2$  (*Aldrich*), ácido clorhídrico (HCl) (Productos Químicos de *Monterrey*), persulfato de potasio ( $K_2S_2O_8$ ) (*Fischer-Chemical*) y agua bidestilada.

La síntesis de los hidrogeles de CMC/PAAm se realizó mediante la polimerización de la acrilamida por radicales libres a  $60^\circ C$  durante 2 horas de reacción con agitación constante, usando como iniciador el persulfato de potasio. El glutaraldehído y N,N'-metilenbis-

acrilamida fueron utilizados como agente de entrecruzamiento para la carboximetil celulosa y PAAm, respectivamente. El catalizador para esta reacción fue HCl. Transcurrido el tiempo de reacción se colocó en una placa de plástico y se dejó reposar durante 2 a 3 días para llevar a cabo la gelificación y obtener el material en forma de película. Después de esto, las películas fueron lavadas con agua destilada para eliminar el monómero residual y posteriormente, se llevaron a peso constante a una temperatura de 45°C [2].

**2.2. Caracterización de los hidrogeles.** Las técnicas de caracterización que se emplearon para este estudio fueron: Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR), donde se utilizó un espectrómetro por Transformada de *Fourier* marca *Perkin Elmer*, modelo *Spectrum One* acoplado a un ATR con una resolución de 4 cm<sup>-1</sup> y 16 barridos. En la calorimetría diferencial de barrido (DSC), se utilizó un equipo *TA Instruments*, modelo 2010 y la cantidad de muestra fue aproximadamente 10 mg; utilizando una rampa de calentamiento de 10 grados/min., en un intervalo de -30 a 150°C bajo atmósfera de nitrógeno. Para la microscopía electrónica de barrido (SEM), se empleó un microscopio electrónico marca JEOL, modelo JSM 5900 y las películas fueron cubiertas con una capa de oro, de espesor 50 µm para realizar esta prueba.

**2.3. Carga y liberación de Ibuprofeno en hidrogeles de CMC/PAAm.** Las películas se cargaron introduciéndolas en una disolución acuosa del fármaco con una concentración de 5 mg/mL de ibuprofeno, en ausencia de luz durante 48 horas [6]. Transcurrido este tiempo las películas se retiraron de la disolución, se les quitó el exceso de solución 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 termoestabilizado con 30 mL de tampón bajo agitación constante. Para medir la liberación del fármaco se utilizó un espectrofotómetro UV-vis *Cintra 303* adaptado con un suplemento de celda termoestabilizado con efecto *Peltier*. La longitud de onda que se utilizó fue de 220 nm. Las lecturas de la absorbancia se registraron hasta que la liberación fue constante. Para realizar la liberación de ibuprofeno se empleó una solución de metanol/agua (50:50) a un pH de 7,5 ya que el ibuprofeno no es soluble en medios con pH < 7,0.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**3.1. Síntesis de los hidrogeles.** En la síntesis de hidrogeles de CMC/PAAm se varió la relación en peso de los polímeros desde 50/50 hasta 90/10 (Tabla 1). En las relaciones con

mayor porcentaje de PAAm existe aglomeración y dificultad para la formación de las películas, por esta razón solo se trabajó con las relaciones antes mencionadas. Se empleó como iniciador el persulfato de potasio (KPS) para iniciar la formación de radicales libres e iniciar la polimerización de la acrilamida; se agregó glutaraldehído con una concentración de  $2,5 \times 10^{-3}$  mol/L [7] y N,N'-metilenbisacrilamida para lograr la estructura reticulada de la carboximetil celulosa y PAAm, respectivamente. Además, se utilizó una solución de HCl como catalizador, con una concentración de  $1 \times 10^{-2}$  mol/L [7]. En esta síntesis se varió la cantidad de agentes de entrecruzamiento, iniciador y catalizador de 1,0, 1,5 y 2,0% en peso como se observa en la Tabla 1. La síntesis se realizó en un reactor de vidrio y las condiciones de reacción fueron las siguientes: tiempo de mezclado, 1 horas; tiempo de reacción, 2 horas; temperatura de reacción, 60°C; tiempo de gelación (formación de la película), 48 h.; temperatura de gelificación, 45°C.

Tabla 1. Nomenclatura y relaciones de los hidrogeles de CMC/PAAm.

CMC/PAAm	GA [ $2,5 \times 10^{-3}$ mol/L], NNMBA, KPS, HCl [ $1 \times 10^{-2}$ mol/L]		
	1%	1,5%	2%
50/50	A11	A21	A31
60/40	A12	A22	A32
70/30	A13	A23	A33
80/20	A14	A24	A34
90/10	A15	A25	A35

**3.2. Pruebas de hinchamiento.** Los hidrogeles se hinchan en presencia de soluciones acuosas, esto es debido a la presencia de poros abiertos que forman canales capilares, en este caso se utilizó agua destilada con un pH de 7. El agua es absorbida por los hidrogeles aumentando su capilaridad [8]. La cantidad de agua absorbida depende del carácter hidrófilo de los polímeros constituyentes, y además este proceso puede ser reversible y dependiente de las condiciones ambientales [9]. La Figura 1 muestra los resultados de las pruebas de hinchamiento para todas las relaciones de CMC/PAAm con diferentes concentraciones de glutaraldehído y N,N'-metilenbisacrilamida, donde se observa que el máximo grado de hinchamiento disminuye a medida que aumenta el porcentaje de agentes de entrecruzamiento debido a que aumenta la densidad de reticulación en el hidrogel (número promedio de

entrecruzamientos por unidad de cadena). El hinchamiento máximo ocurre a las primeras 12 horas, tiempo en el que el hidrogel llega a estabilizarse y alcanzar su equilibrio de absorción.

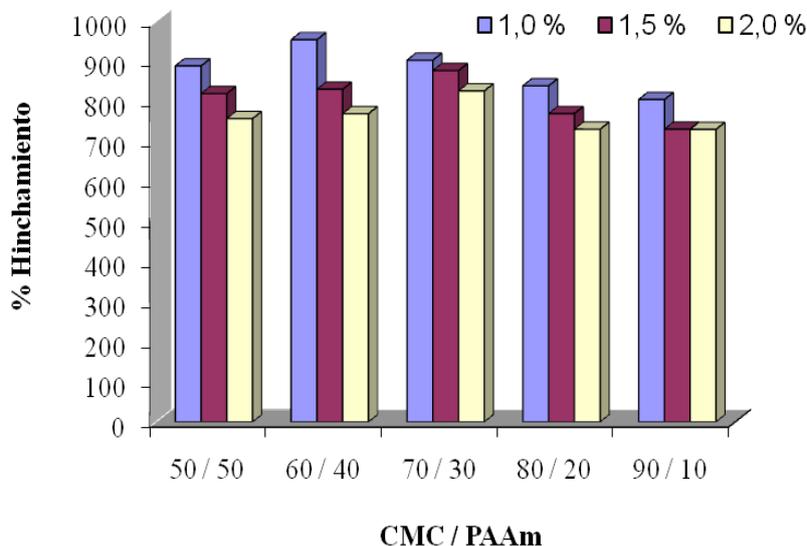


Figura 1. Hinchamiento de los hidrogeles de CMC/PAAm a diferentes concentraciones de GA [ $2,5 \times 10^{-3}$  mol/L], NNMBA.

**3.3. FTIR de hidrogeles de CMC/PAAm.** En la Figura 2 se muestran los espectros de los hidrogeles a tres relaciones diferentes (50/50, 70/30 y 90/10) al 1,0% en peso de agente entrecruzante. Todas las películas presentaron a  $3.348 \text{ cm}^{-1}$  una banda debido a un estiramiento del grupo  $-\text{OH}$  de la carboximetil celulosa, el cual se encuentra traslapado con una vibración  $-\text{NH}$  del grupo amida de la PAAm. En la relación 50/50 es más notoria la presencia de los dos picos, mientras que en las otras relaciones el solapamiento es evidente. En la región  $1.660\text{-}1.666 \text{ cm}^{-1}$  aparece una banda del grupo amida I de la PAAm; a  $1.592 \text{ cm}^{-1}$  aparece una vibración asimétrica del estiramiento del grupo  $-\text{COO}$  y a  $1.491 \text{ cm}^{-1}$  una vibración simétrica del mismo grupo. Estos picos son característicos del derivado de celulosa.

**3.4. DSC de los hidrogeles CMC/PAAm.** El análisis DSC fue realizado para determinar la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de los materiales. La Figura 3 muestra los termogramas del hidrogel con una relación 50CMC/ 50PAAm con tres cantidades diferentes de glutaraldehído y N,N'-metilenbisacrilamida (1,0, 1,5 y 2,0% en peso). En todos los casos la temperatura de transición vítrea se encuentra entre  $30$  y  $70^\circ\text{C}$ , y alrededor de  $150^\circ\text{C}$  los hidrogeles empiezan a descomponerse (degradarse térmicamente). Este análisis presentó una sola temperatura de transición vítrea para el hidrogel y se corrobora el entrecruzamiento químico entre los dos polímeros (CMC y PAAm), lo cual indica que no existe separación de fases. La temperatura de transición vítrea del hidrogel con 1,0% en peso de agentes

entrecruzantes fue de 36°C, mientras que para el hidrogel con 2,0% fue de 48°C; esto se debe a que el hidrogel con mayor cantidad de entrecruzantes presenta una estructura más cerrada por lo que se requiere una cantidad mayor de energía para lograr la transición térmica. El resto de las películas presentaron un comportamiento similar.

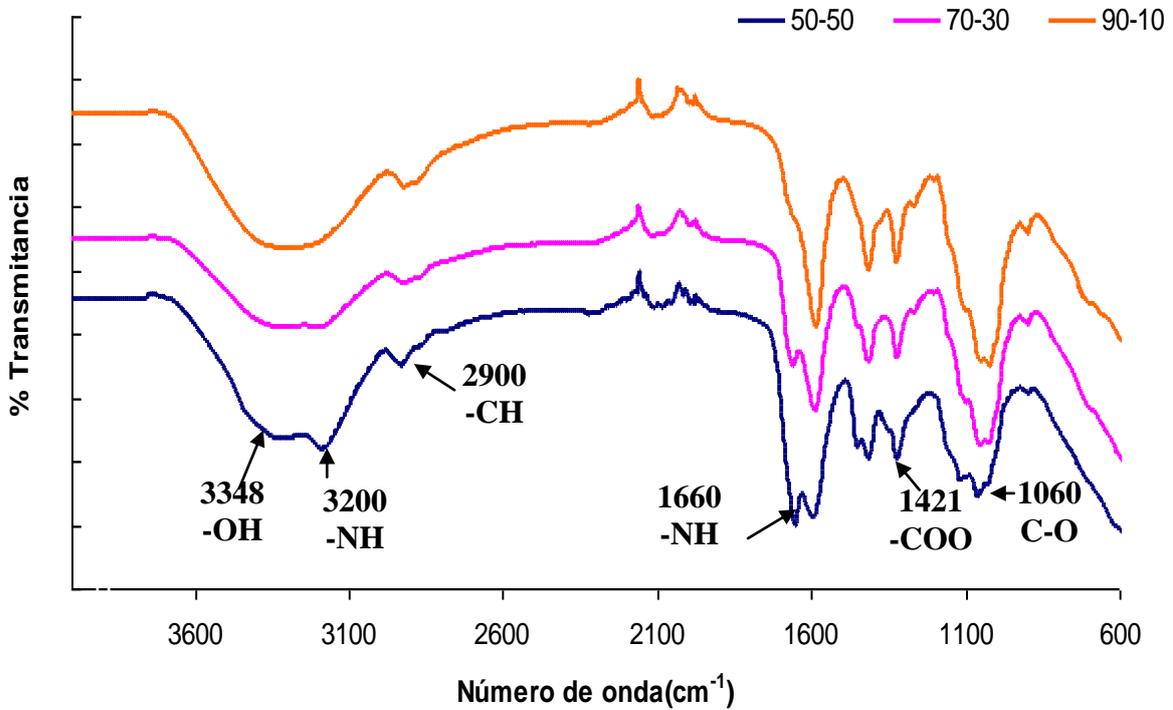


Figura 2. Espectro FTIR de los hidrogeles de CMC/PAAm con 1,0% de GA y NNMBA.

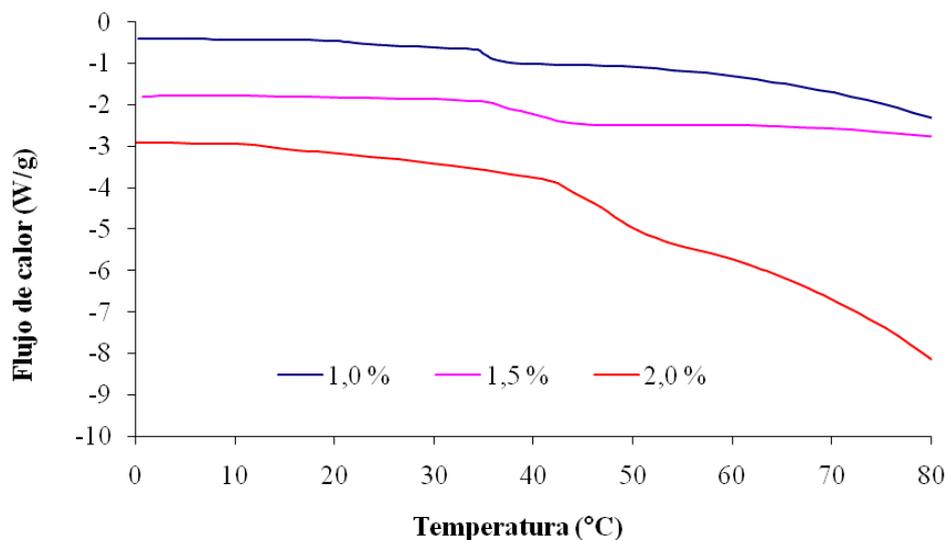


Figura 3. Curva calorimétrica del hidrogel 50CMC/50PAAm a tres concentraciones de GA y NNMBA.

**3.5. SEM de los hidrogeles de CMC/PAAm.** La distribución de los dos polímeros (CMC y PAAm) en la superficie del hidrogel se identificó por medio de microscopía electrónica de barrido. La Figura 4 muestra las micrografías del hidrogel a una relación 60CMC/40PAAm con 1,0% en peso de glutaraldehído, persulfato de potasio, N,N'-metilenbisacrilamida y HCl a cuatro diferentes aumentos 500X, 1000X, 2000X y 4000X. La relación se tomó de acuerdo a las pruebas de hinchamiento (Figura 1), ya que esta presentó el mayor grado de hinchamiento. Además, se observa una superficie uniforme en donde no existe separación de fases, lo cuál corrobora la presencia de una sola temperatura de transición vítrea en los análisis de DSC, no hay aglomeraciones y se observa la aparición de poros aproximadamente de 13  $\mu\text{m}$  de diámetro (Figuras 4a y 4b) que son atribuidos a la PAAm. También se presenta la formación de “canales” en forma de pliegues (Figuras 4c y 4d) que se le atribuyen a la carboximetil celulosa, y la distribución de los poros es regular y, se encuentran en menor proporción que los canales, debido a que existe menor porcentaje de PAAm en el hidrogel, predominando la estructura morfológica de la carboximetil celulosa.

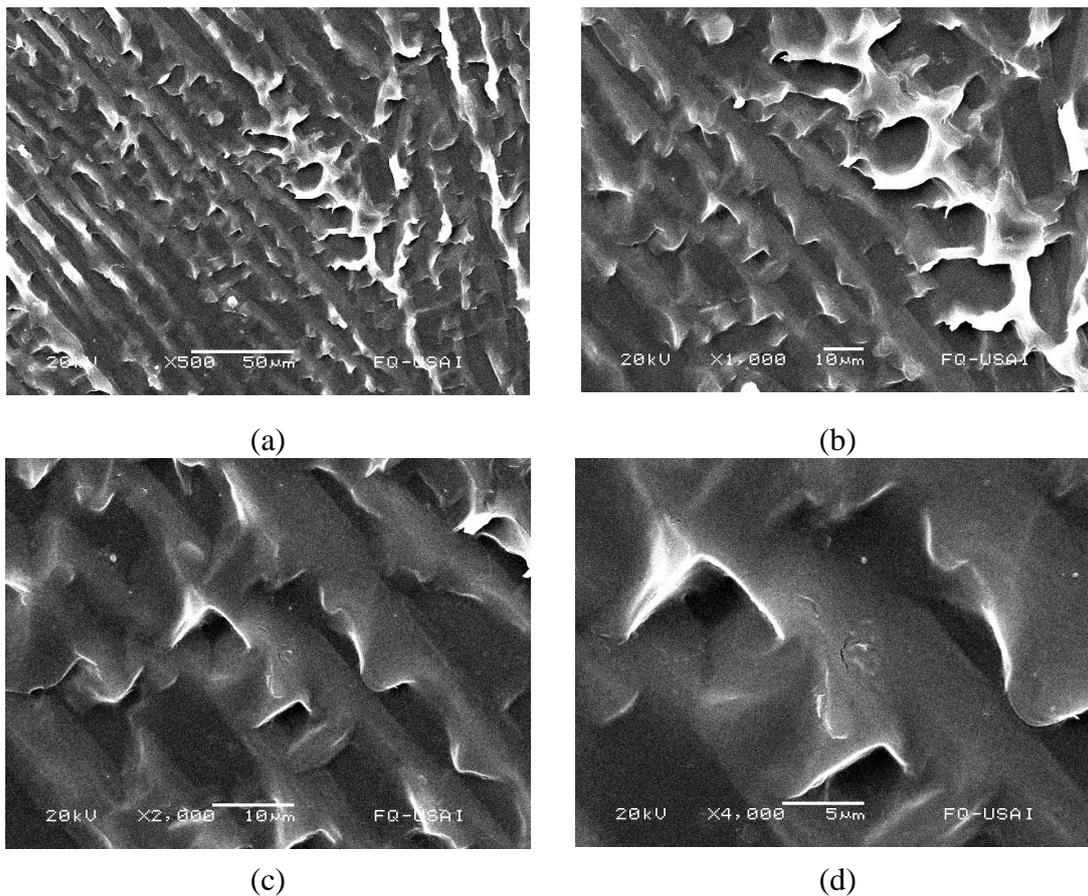


Figura 4. Micrografías del hidrogel 60CMC/ 40PAAm a diferentes aumentos: (a) 500X, (b) 1000X, (c) 2000X y (d) 4000X.

**3.6. Liberación de ibuprofeno.** Para determinar las concentraciones de ibuprofeno se realizó una curva de calibración con estándares del fármaco en un intervalo de 10–50  $\mu\text{g/mL}$ . La longitud de onda empleada fue de 252 nm. La Figura 5 muestra los resultados de la liberación de los hidrogeles con diferentes relaciones de CMC/PAAm (50/50, 70/30 y 90/10) en donde es notorio observar, que la velocidad de liberación es muy lenta, y aproximadamente en 10 horas se llega al equilibrio, esto es debido al fármaco. Además, el hidrogel con 50CMC/50PAAm es la que exhibe una mayor cantidad de ibuprofeno liberado, llegando hasta 99 mg de fármaco por cada gramo de polímero.

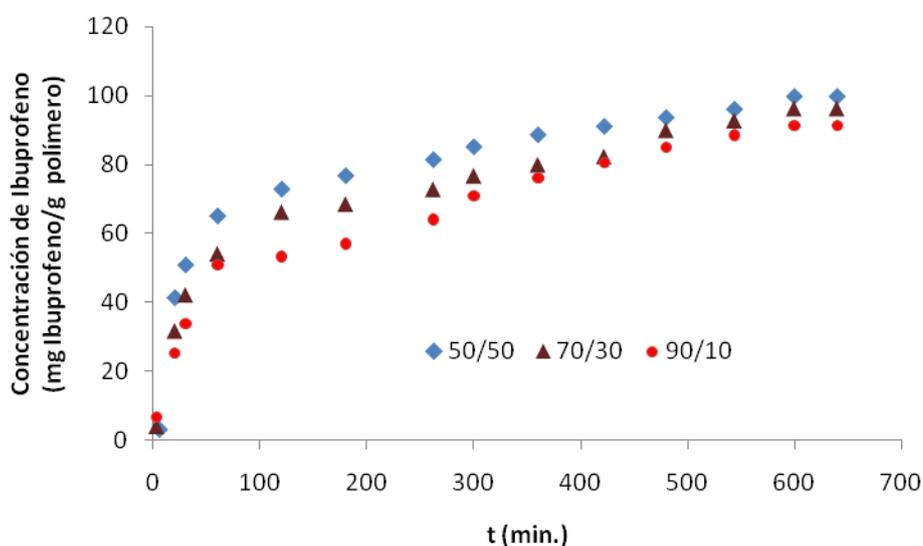


Figura 5. Concentraciones liberadas de ibuprofeno a pH 7,5 del hidrogel con 0,5% de agente entrecruzante, a diferentes relaciones de CMC/PAAm.

## CONCLUSIONES

Es posible realizar la síntesis de hidrogeles de CMC/PAAm capaces de liberar fármacos. Mediante el análisis FTIR es posible observar los principales grupos funcionales de cada uno de los polímeros, comprobando la presencia de éstos en la red. Los análisis por calorimetría diferencial de barrido presentaron una sola temperatura de transición vítrea para cada hidrogel lo que prueba el entrecruzamiento químico de las películas. La morfología de los hidrogeles muestra la existencia de canales que facilitan la migración del disolvente. En las pruebas de liberación del fármaco se observa que los hidrogeles con mayor cantidad de PAAm son los que presentan un mayor porcentaje de liberación, llegando a liberar hasta 99 mg de ibuprofeno/g de polímero, por lo que estos materiales representan una alternativa para la administración controlada de fármacos.

**Agradecimientos.** Los autores desean agradecer a la Dirección General de Educación Superior Tecnológica (DGEST) por el financiamiento otorgado para realizar el proyecto mediante la clave 830.08–P y también desean agradecer al *Grupo de Nuevos Materiales y Espectroscopia Supramolecular* de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) por las facilidades concedidas para el desarrollo de esta investigación. Uno de los autores (R. Z. Q.) agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo brindado a través de la beca 200016.

## REFERENCIAS

- [1] Park JS, Ruckenstein E “*Viscoelastic properties of plasticized methylcellulose and chemically crosslinked methylcellulose*”, Elsevier, 373-374 (2000)
- [2] Park JS, Park JW, Ruckenstein E “*Thermal and dynamic mechanical analysis of PVA/Mc blend hydrogels*”, Polymer, 4271 (2000)
- [3] Vert M, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **2**, 291 (1986)
- [4] Langer RS, Peppas NA, *Byomaterials*, 201 (1981)
- [5] Bajpai SK “*Swelling – Deswelling behavior of poly (acrylamide-co-maleic-acid) hydrogels*”, *J. Appl. Polym. Sci.*, **50**, 2729 (2000)
- [6] Novoa FR. Tesis “*Liberación controlada de fármacos mediante el empleo de hidrogeles poliméricos*”, Universidad del País vasco, Leioa, (1998).
- [7] Rivas-Orta V, Antonio-Cruz R, Mendoza-Martínez AM, Morales-Cepeda AB, Cruz-Gómez MJ, “*Hydrogels from poly (acrylic acid)/ carboxymethyl cellulose & poly (acrylic acid)/ methyl cellulose*”, *Adv. in Tech. of Mat. & Mat. Proc. J.*, **9**, 167-172 (2007)
- [8] Chen Jun, Park Kinam, “*Synthesis and characterization of superporous hydrogel composites*”, *J. Controlled Release*, **65**, 74 (2000)
- [9] Luzardo AA, Otero EF, Blanco MJ “*Elaboración de hidrogeles de ácido poliacrílico: Estudios preliminares de hinchamiento*”, VI Congreso SEFIG y 3ras. Jornadas TF, 103-105 (2002); Katime I, Katime O, Katime D “*Los materiales inteligentes de este milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones*”. Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco, Bilbao 2004