

ELABORACIÓN DE HIDROGELES DE ÁCIDO POLIACRÍLICO. ESTUDIOS PRELIMINARES DE HINCHAMIENTO.

Asteria Luzardo Álvarez, Francisco J. Otero Espinar, José Blanco Méndez

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Farmacia. Campus Universitario sur. 15782 Santiago de Compostela.

Introducción

Los hidrogeles son sistemas que poseen dos características fundamentales: son permeables a solutos de pequeño tamaño y debido a su consistencia y composición son biocompatibles y producen mínima irritación mecánica cuando están en contacto con tejidos y células.

Las propiedades físicas de estos sistemas dependen de numerosos factores: composición (polímeros, agentes entrecruzantes, otros excipientes), medio en el que se encuentran (pH, temperatura, fuerza iónica), otros factores como la luz (intensidad, longitud de onda..). Es por ello que ajustando la proporción de los componentes (monómeros, agente entrecruzantes etc..) es posible ajustar la hidrofiliia del sistema (1).

Los hidrogeles son capaces de captar grandes cantidades de agua, manteniendo su estructura tridimensional, en cantidades que depende de la hidrofiliia de los polímeros constituyentes. Este proceso además es reversible y dependiente de las condiciones ambientales.

Esta propiedad de absorción desorción reversible de solventes, se emplea para controlar la liberación de fármacos y es por ello que los hidrogeles se consideran como sistemas eficientes de liberación controlada. Por este motivo es muy importante en las etapas preliminares de formulación de los hidrogeles, caracterizar sus propiedades de hinchamiento en función de diferentes variables ambientales.

Materiales y Métodos

Para la síntesis de los hidrogeles se empleó como monómero ácido acrílico (>99%, Fluka):

que fue reticulado con un 0.7% de NN-metilen bisacrilamida (>99%, Fluka) y utilizando el dihidroclorato de 2-2'-azobis (2-aminopropano) como iniciador. La síntesis se realizó mediante copolimerización y entrecruzamiento en disolución acuosa y en ausencia de oxígeno. Una vez finalizada la síntesis los hidrogeles fueron desecados hasta peso constante para obtener los xerogeles.

Se elaboraron dos tipos de hidrogeles: blancos y conteniendo sustancias activas añadidas de forma previa a la polimerización disueltas en el medio. Las moléculas activas incluidas en distintas cantidades en los hidrogeles fueron el acetónido de triamcinolona, AT, (Roig-Farma S.A.), el colorante rodamina, RD, así como sus complejos de inclusión con la β -ciclodextrina (Kleptosa®, Laisa S.A.) en proporciones estequiométricas. Asimismo se elaboró un lote de hidrogeles incluyendo carboximetilcelulosa sódica, para estudiar la influencia dela inclusión de otros polímeros sobre el hinchamiento.

Los estudios de hinchamiento se realizaron tras introducir los hidrogeles en 100 ml de tampón PBS pH 6.4 a 37 °C y posterior pesada a diferentes intervalos de tiempo.

Los experimentos de captación de AT y rodamina se realizaron introduciendo los xerogeles blancos en 100 ml de las correspondientes disoluciones de estas sustancias durante una semana. Pasado este tiempo se retiraron y se determinó el volumen de disolución remanente y la concentración de producto. La cantidad de fármaco o colorante captada se calculo por diferencia.

Resultados y Discusión

Todos los hidrogeles obtenidos fueron transparentes e incoloros, salvo los sintetizados conteniendo RD, que presentaron el color característico de esta sustancia colorante. La primera etapa del estudio fue comprobar si el proceso de curado de los hidrogeles o la inclusión de otros polímeros de diferentes naturaleza en su composición modificaba el comportamiento de captación de disolvente (Figura 1).

Como observamos, básicamente el proceso de curado no influye sobre la elevada capacidad de captación de agua de este tipo de hidrogeles. Sin embargo, la inclusión de CMCNa reduce considerablemente el solvente absorbido.

En la figura 2 puede observarse la influencia de la inclusión de diferentes sustancias activas, durante el proceso de polimerización de los hidrogeles. Como observamos no se detectan diferencias significativas en las cinéticas de captación de solvente por parte de los hidrogeles..

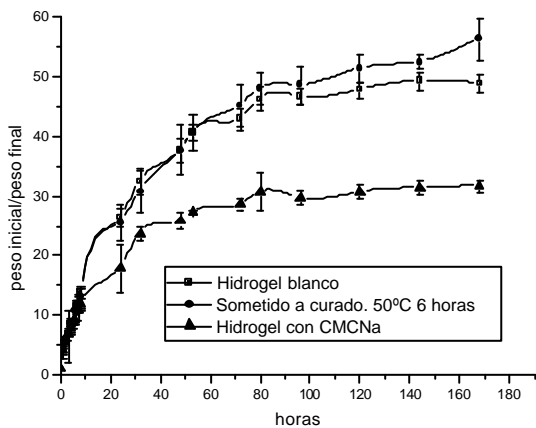


Figura 1.- cinética de captación de disolvente (PBS pH 6.8) para los hidrogeles blanco y los elaborados con CMCNa.

Para conocer el mecanismo empleado para la absorción del disolvente, se ajustaron las cinéticas obtenidas a la siguiente ecuación de potencia:

$$\frac{P_t}{P_\infty} = kt^n$$

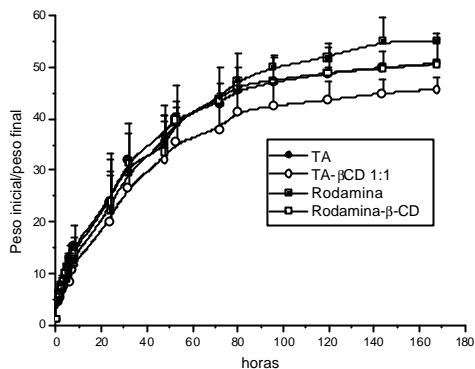


Figura 2.- Cinéticas de captación de disolvente a partir de hidrogeles que contienen fármaco, colorante o sus complejos de inclusión con **b**-ciclodextrina.

Siendo P_t el disolvente captado a cada tiempo muestreado, P_∞ el total captado en el equilibrio. K es un factor que depende de la velocidad de captación y n del mecanismo de hinchamiento.

Los ajustes fueron realizados empleando un método no lineal basado en el algoritmo de Levenberg-Marquardt utilizando el programa de gráficos científicos Microcal Origin V 6.0 (Microcal softwarw Inc. MA USA) empleando como datos iniciales los estimados mediante la linealización de la ecuación. Los resultados obtenidos, así como el ajuste al modelo, se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Coeficientes obtenidos del ajuste de las cinéticas a la ecuación de potencia.

	n	K	χ^2	R ²	Agua absorbida g/g polímero
Blanco	0.59±0.02	7.95±0.5	3.80	0.994	49
Curado	0.61±0.01	6.27±0.3	1.70	0.997	56
CMCNa	0.50±0.02	12.4±1.2	5.24	0.987	32
TA	0.54±0.02	8.27±0.8	9.54	0.989	50
TAβCD	0.59±0.02	7.23±0.5	3.99	0.994	46
RD	0.60±0.02	6.58±0.4	2.62	0.995	55
RDβCD	0.52±0.02	9.69±0.7	7.20	0.987	50

Los valores de n para todas las formulaciones fueron próximos a 0.5 lo que sugiere que el factor limitante del proceso de hinchamiento es la velocidad de difusión del agua en el seno de la matriz polimérica. Además observamos como casi todos los hidrogeles presentan valores similares para la constante k a excepción de los que contienen CMCNa que presentan valores k superiores. Esta constante es indicativa de la velocidad con que transcurre el proceso de

captación del disolvente, por lo que a la vista de los resultados, los componentes incluidos en la formulación apenas modifican la velocidad de difusión del solvente en el hidrogel.

En el caso de los hidrogeles conteniendo CMCNa, hay que señalar que si bien la velocidad con la que se alcanza el máximo hinchamiento es superior al resto, sin embargo la cantidad total de agua captada por el hidrogel en el equilibrio es manifiestamente inferior, lo que muestra que la sustitución de parte del ácido poliacrílico por este derivado de la celulosa disminuye la capacidad de hinchamiento del gel.

Por último, se estudio la capacidad de carga de fármacos por los hidrogeles de ácido poliacrílico reticulado, cuando el proceso de hinchamiento se realiza a partir de disoluciones de diferente composición (figura 2).

Los resultados obtenidos empleando la triamcinolona como fármaco modelo, muestran que la captación por parte de los hidrogeles esté fuertemente influenciada por factores dependientes del medio. Así, cuando la carga se realiza a partir de disoluciones saturadas en PBS, el fármaco apenas difunde al interior del hidrogel. La cantidad incorporada mejora ligeramente si la TA se disuelve en agua desionizada, en ausencia de tampones salinos que pueden actuar impidiendo la expansión del gel. Sin embargo, los resultados mejoran sensiblemente si modificamos la polaridad del medio de carga mediante la incorporación de otro disolvente como es el etanol, obteniéndose además los mejores resultados cuando se emplean mezclas de ambos disolventes. En este caso la mayor solubilidad de las sustancias en etanol permiten aumentar la actividad del soluto en las disoluciones aumentando su difusión en el hidrogel.

Por otra parte el incremento de solubilidad que supone la incorporación del fármaco como complejo de inclusión con la β -CD, justifica los mejores resultados obtenido con la disolución conteniendo este excipiente

En cuanto a la RD observamos que se producen niveles de carga netamente superiores a la TA en el caso de que se emplee agua como disolvente, aunque los niveles obtenidos empleando alcohol o el tampón PBS son prácticamente similares a los niveles alcanzados con la TA. La causa de las diferencias obtenidas con el agua puede deberse a la mayor solubilidad de este colorante en comparación con el acetónido de triamcinolona.

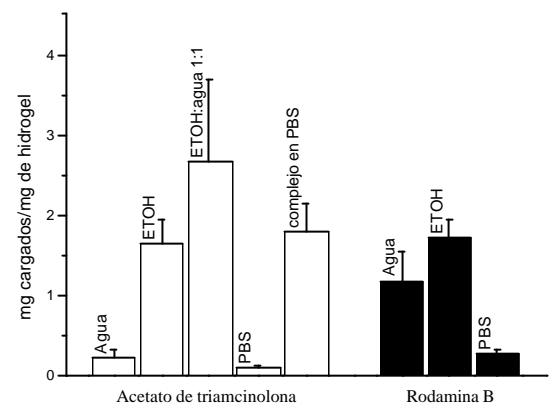


Figura 2.- Resultados de captación de TA y RD por parte de los hidrogeles a partir de diferentes medios de carga.

Bibliografía

- 1.- Gehrke, S.H. y Lee, P., Specialized Drug Delivery Systems. Capítulo 8. Hydrogels for Drug Delivery Systems. Tyke P Ed. Marcel Dekker 333-392. 1990

Autor de contacto:

Francisco J Otero Espinar

ffrotero@usc.es

Dpto. de Farmacia e Tec. Farmacéutica.

Universidade de Santiago de Compostela

Campus sur S/n

Santiago de Compostela

Tell.: 981 563100 ext 14878. Fax: 981547148