

## Preparación y Caracterización de Sistemas Poliméricos para Liberación Controlada de Drogas

Carlos BREGNI, Adriana CAMPODONICO, María Luz MARTINEZ,  
Silvia GERULA, Gabriela STEEMAN y Elizabet RADIVOZŃUK

*Departamento de Tecnología Farmacéutica,  
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA,  
Junín 956, Piso 5º, 1113 Buenos Aires, Argentina*

---

**RESUMEN.** Se presentan aspectos fundamentales de la polimerización de agentes monoméricos y entrecruzadores. Los sistemas poliméricos (hidrogeles) se preparan por polimerización por radicales libres de monómeros vinílicos hidrofílicos. La etapa de iniciación consiste en la formación de un radical libre por la acción de la luz ultravioleta sobre el fotoiniciador. Derivados de la fenilacetofenona se utilizan para iniciar la fotopolimerización del hidroxietilmetacrilato (HEMA). La etapa de propagación tiene lugar por reacción del radical libre formado con el grupo vinilo del monómero. Se utiliza la espectroscopía infrarroja, la difracción por Rayos-X y la microscopía de barrido electrónico para la caracterización de la estructura del poli(HEMA) con y sin entrecruzador.

**SUMMARY.** "Preparation and Characterization of Polymeric Systems for Controlled Release of Drugs". Some fundamental aspects of the polymerization of monomers and cross-linking agents are presented. The polymer systems (hydrogels) are made by free radical polymerization of hydrophilic vinyl monomers. The initiation step is the formation of a free radical by action of the ultraviolet light on photoinitiators. Phenylacetophenone derivatives were used to initiate the photopolymerization of hydroxyethyl methacrylate (HEMA). Propagation takes place by free radical reaction with the vinyl monomer group. Infrared spectroscopy, X-ray diffraction and Scanning electron microscopy were used for the structural characterization of poli(HEMA) with and without cross-linking agent.

---

### INTRODUCCION

Existe en la actualidad una marcada tendencia al empleo de materiales poliméricos en el área médica y farmacéutica. Dichos polímeros pueden ser clasificados en: a) Naturales (celulosa, gelatina, gomas, caucho) y b) Sintéticos (poliestireno, polipropileno, PVC, acrilatos, poliuretanos, etc.). Estos últimos pueden a su vez dividirse, según el modo de preparación, en polímeros de policondensación y de poliadición<sup>1-3</sup>.

Los polímeros de policondensación son aquellos en que la fórmula molecular de la unidad repetitiva de la cadena polimérica carece de algunos átomos presen-

**PALABRAS CLAVE:** Polímeros; Matrices; Hidrogeles; Fotopolimerización; Hidroxietilmetacrilato.

**KEY WORDS:** Polymers; Matrices; Hydrogels; Photopolymerization; Hydroxyethyl methacrylate.

tes en el monómero del que está formado. Los polímeros de poliadición se preparan por reacción en cadena, en la cual no se produce la pérdida molecular como en el caso anterior. El presente trabajo se basa en la obtención de polímeros mediante el método general anteriormente señalado, el cual da lugar a la formación de una estructura tridimensional hidrofílica ("hidrogeles"). Según el tipo de monómero de base y de entrecruzador que se utilice, es posible obtener distintos tipos de matrices poliméricas que permitan "entrampar" un principio activo y lograr su liberación en forma sostenida o programada. Debido a su naturaleza, es posible la permeación de drogas de distinto tipo y de alto peso molecular, y por su biocompatibilidad permite controlar la liberación de antineoplásicos, hormonas, etc.

El principio de la polimerización por poliadición comprende las siguientes etapas:

1. *Iniciación*. Se produce por formación de radicales libres obtenidos por descomposición fotolítica de compuestos con enlaces covalentes (fotoiniciador) o por disociación de enlaces covalentes por medio de radiaciones de alta energía. Al generarse radicales libres en presencia del monómero, dicha especie química se adiciona al doble enlace produciendo un nuevo radical. La regeneración de radicales libres es típica de las reacciones de adición en cadena.

2. *Propagación*. La cadena radical formada en la etapa de iniciación es capaz de adicionar monómeros en forma sucesiva para propagar y prolongar dicha cadena.

3. *Terminación*. La propagación podría continuar hasta que el suministro del monómero se agotase, pero la tendencia de los radicales para reaccionar en pares formando un enlace covalente de electrones apareados con pérdida de la actividad propia del radical, resulta ser muy importante. La terminación puede ocurrir por *combinación o acoplamiento*, donde se obtiene una sola molécula final, o por *desproporción*, donde se forma un grupo terminal insaturado y otro saturado.

Las reacciones fotoquímicas realizadas en este trabajo se desarrollan sobre el monómero hidroxietilmetacrilato (HEMA), el cual es polimerizado por acción de la radiación ultravioleta (UV), en presencia de un iniciador en la formación de radicales libres (*p*-amidoacetofenona). Estos compuestos conducen a reacciones del tipo NORRISH I con formación de un radical cetilo <sup>4-6</sup>.

En base a este método se preparan matrices poliméricas de HEMA sin entrecruzador y de HEMA copolimerizado con N,N'-metileno-bis-acrilamida (MBA), con el objeto de obtener sistemas de distinta naturaleza estructural ("tacticidad"), pudiendo caracterizarse por espectroscopía infrarroja, difracción de Rayos X y microscopía de barrido electrónico <sup>7</sup>.

El término "tacticidad" se refiere al ordenamiento espacial de las unidades estructurales. Se define como "isotáctico" al polímero que adopta una configuración tal que si se desarrolla la cadena del compuesto sobre un plano principal, respetando los ángulos de valencia del carbono, se tiene a todos los sustituyentes del mismo lado de dicha cadena principal. De tal manera, el ordenamiento de los grupos sustituyentes será "todo d" o "todo l" (Figura 1). Recibe el nombre de configuración "sindiotáctica" cuando la disposición de los grupos a lo largo de la cadena polimérica se hace alternativamente a un lado y otro del plano principal (Figura 2). Cuando la estereoquímica de los carbonos terciarios en la cadena es al azar, el polímero se denomina "atáctico" (Figura 3).

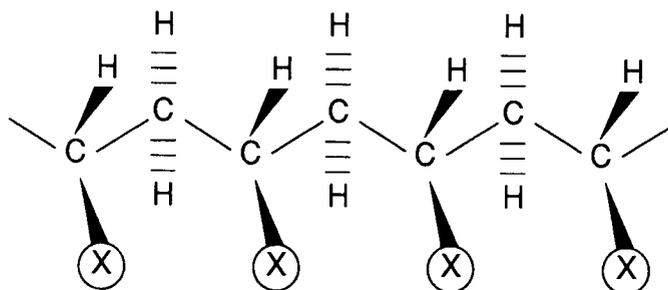


Figura 1. Polímero isotáctico (dddd).

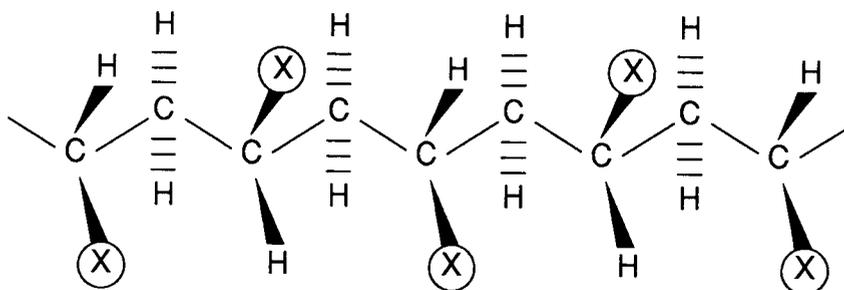


Figura 2. Polímero sindiotáctico (dldld).

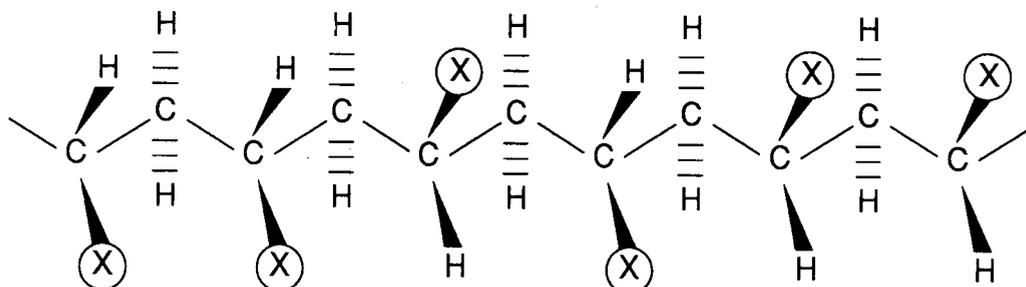


Figura 3. Polímero atáctico (ddldll).

Los polímeros isotácticos y los sindiotácticos tienen regularidad estructural y son cristalinos. En cambio los polímeros atácticos, al tener un gran desorden estructural, son amorfos. Por tal motivo, las propiedades que presentan los polímeros isotácticos y sindiotácticos son: mayor cristalinidad, mayor resistencia mecánica, mayor densidad, más alta temperatura de fusión, gran resistencia a la acción de disolventes y menor transparencia en comparación con los mismos materiales de la variedad atáctica <sup>1,7</sup>.

Para la caracterización de los polímeros de largas cadenas puede utilizarse la espectroscopía de absorción infrarroja, cuyo espectro resulta ser sumamente simple, teniendo en cuenta la gran cantidad de átomos implicados. Esta simplicidad de resultados se obtiene, en primer lugar, por el hecho de que muchas de las vibraciones normales tienen casi siempre la misma frecuencia y por ende, aparecen en el espectro como una única banda de absorción; en segundo lugar, por la rigu-

rosidad de las reglas de absorción. La identificación de los polímeros puede efectuarse analizando el espectro obtenido en la región digital comprendida entre 6,67 y 12,50 micrómetros. Además de su identificación, esta técnica permite dilucidar aspectos microestructurales del polímero como la tacticidad<sup>8</sup>. En los polímeros del ácido acrílico la deformación de los grupos metilo o etilo a 7,25 micrómetros no es afectada por la microestructura, comparativamente con la banda a 9,40 micrómetros, la cual se presenta sólo en los polímeros atácticos o sindiotácticos, pudiendo de tal manera estimarse la sindiotacticidad estableciendo la relación:

$$A(9,40 \mu\text{m}) / A(7,25 \mu\text{m})$$

De la misma forma:

$$A(6,75 \mu\text{m}) / (7,25 \mu\text{m})$$

proporciona una medida del contenido isotáctico. Es posible calcular el grado de tacticidad "J" como promedio de dichas ecuaciones:

$$J_1 = 179 \{A(9,40 \mu\text{m}) / A(10,10 \mu\text{m})\} + 27$$

$$J_2 = 81,4 \{A(6,75 \mu\text{m}) / A(7,25 \mu\text{m})\} - 43$$

donde se introduce la banda de absorción a 10,10 micrómetros, típica de uniones C-C, C-N y C-O. Si el valor de "J" está comprendido entre 100 y 115, indica que es un polímero altamente sindiotáctico; entre 25 y 30 el polímero es isotáctico, y si los valores de "J" no están comprendidos entre los rangos anteriormente señalados, tendremos un polímero atáctico<sup>1,8</sup>.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Monómeros**

Hidroxietilmetacrilato (Sigma Chemical Co.), de grado óptico, con pureza no menor del 99,9% P/P; N,N'-metilénbisacrilamida (Merck), pureza 99,0% P/P.

### **Fotoiniciador**

p-amidoacetofenona (Merck), pureza 99,5% P/P.

### **Preparación de las matrices**

El HEMA solo y con MBA al 5% P/P se distribuye en sendos moldes de PVC de forma cóncava con diámetro interno de 2,6 cm y con capacidad total de 3 ml de solución monomérica. La polimerización se realiza por medio de una lámpara UV Philips HP 125, a vapor de mercurio, con espectro de emisión de banda continua y estable a 365 nm. La intensidad de luz incidente a la entrada de la célula de irradiación es del orden de  $2 \times 10^{16}$  fotones.cm<sup>-2</sup>.seg<sup>-1</sup> a 365 nm.

Un sistema de termostatación permite efectuar la polimerización a 20 °C para evitar la polimerización térmica; con el objeto de evitar la formación de productos de oxidación indeseables el proceso se realiza en un ambiente nitrogenado.

### **Caracterización de las matrices**

*Espectroscopía de absorción infrarroja.* Se utilizó un equipo Perkin-Elmer, comprimiendo las muestras con bromuro de potasio anhidro.

*Microscopía electrónica de barrido.* Obtención de micrografías con el empleo de un microscopio Jeol modelo JMS-35C, equipado con detector de Rayos-X de silicio (li) dispersivo en energía. Trozos del material polimérico se sumergieron en nitrógeno líquido mediante proceso de criofractura. Las muestras se adhirieron a portamuestras metálicos con pintura de plata. Luego de diversas pruebas se recubrieron las mismas con una fina película de oro. Las magnificaciones utilizadas son de 120 X, 320 X y 480 X.

*Difractometría de Rayos-X.* Se obtienen espectros de difracción de Rayos-X de los distintos materiales estudiados en un equipo "Rici-Seifert-J350-Debyelex 2002" con tubo de cobre, filtro de níquel, intensidad de fuente de 30 mA, voltaje de fuente 35 Kv, ganancia de 20 K, goniómetro con velocidad 1,2 (2  $\phi$ ) / min, con montaje sobre placa de aluminio constante, tiempo 3 seg.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Se detallan los siguientes espectros de absorción infrarroja: HEMA (Figura 4), poli-HEMA (Figura 5) y polímero de HEMA-MBA (Figura 6), obtenidos éstos dos últimos por irradiación UV. En la Figura 4 se observa la presencia de bandas de absorción a 5,80-5,90  $\mu\text{m}$ , 7,60-8,00  $\mu\text{m}$  y 8,40-8,60  $\mu\text{m}$ , correspondientes a los acrilatos ( $=\text{CH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}$ ).

La desaparición del duplete entre 7,60-8,00  $\mu\text{m}$  y la reducción de la señal correspondiente a 8,40-8,60  $\mu\text{m}$  señalan la polimerización del HEMA, tal como se evidencia en las Figuras 5 y 6.

Las bandas de absorción correspondientes al entrecruzador MBA se observan en la Figura 6 a 7,25 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 6,5 ( $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ) y a 12,50 micrómetros (balanceo N-H). Las diferencias significativas y características en los espectros de absorción mencionados permiten inferir la presencia del copolímero HEMA-MBA y calcular el índice de tacticidad "J", cuyos valores se detallan en la Tabla 1.

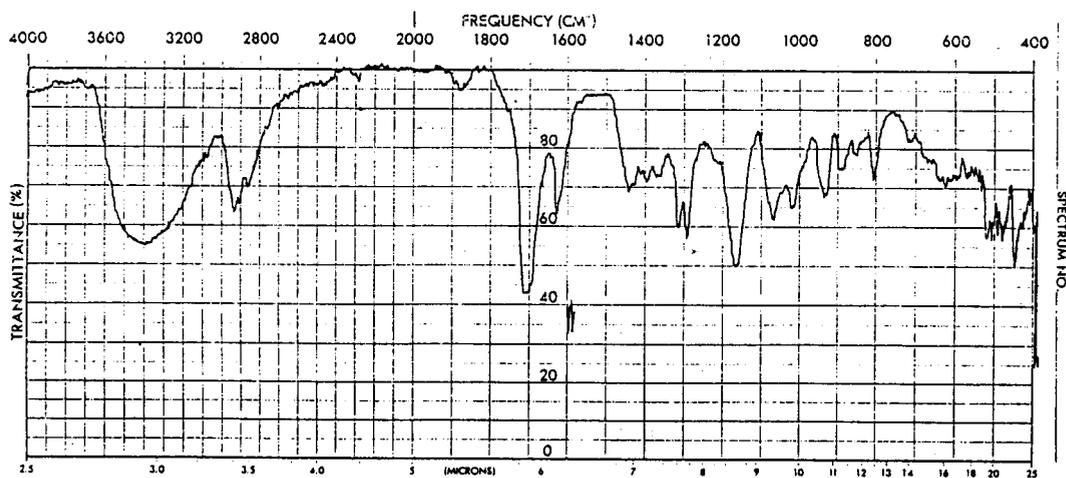


Figura 4. Espectro de absorción infrarrojo de HEMA.

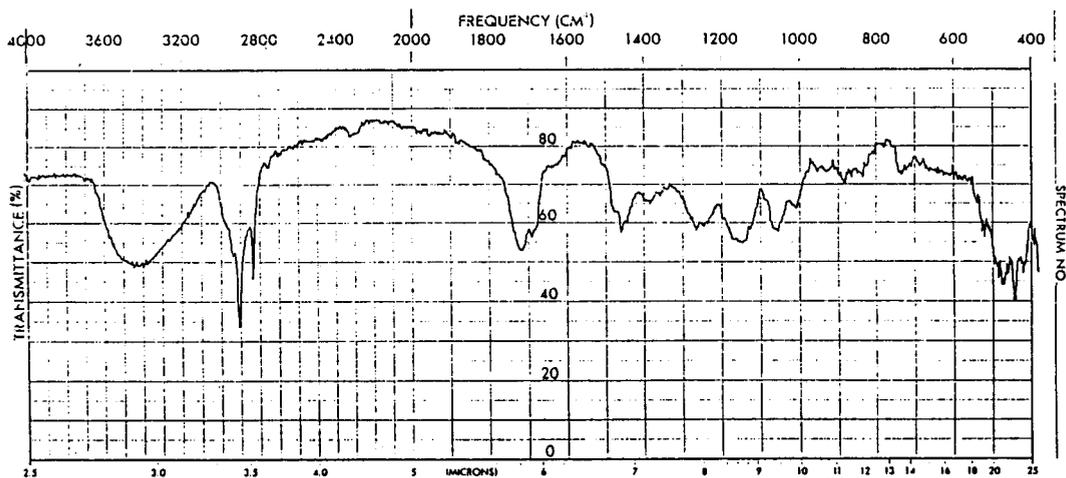


Figura 5. Espectro de absorción infrarrojo de poli(HEMA).

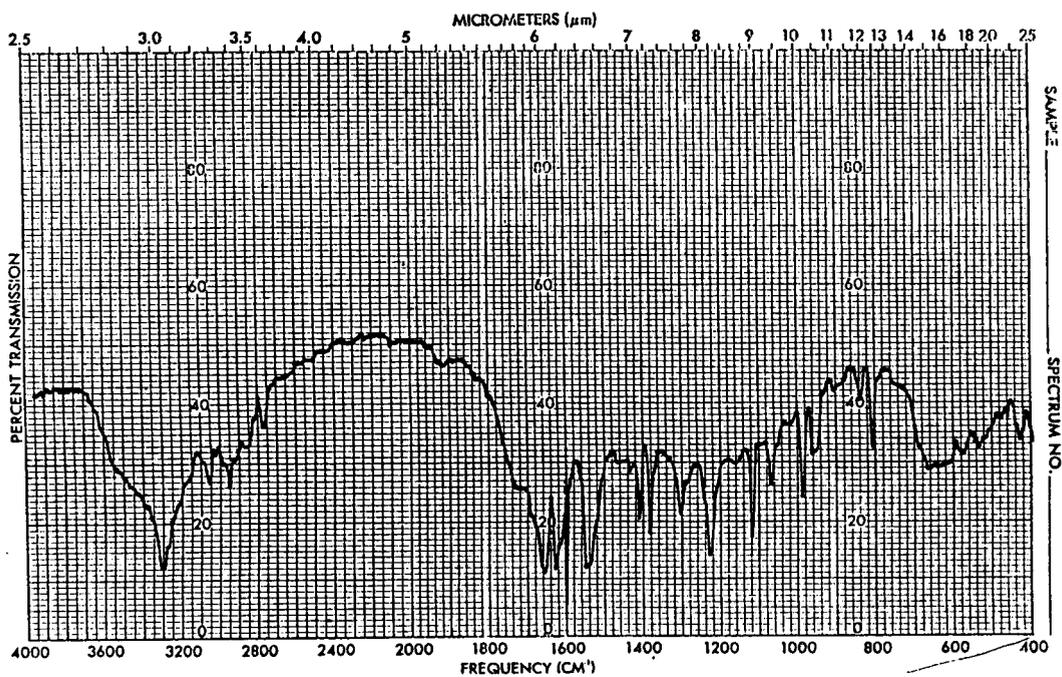


Figura 6. Espectro de absorción infrarrojo del polímero de HEMA-MBA.

Sistema	Indice de tacticidad	Polímero
Poli(HEMA)	146,40	Atáctico
Copolímero HEMA-MBA	101,40	Sindiotáctico

Tabla 1. Tacticidad de los polímeros obtenidos por radiación ultravioleta.

Con el objeto de estudiar la microestructura del copolímero HEMA-MBA, las micrografías de barrido electrónico (Figs. 7 y 8) permiten observar la red tridimensional formando canalículos tortuosos y cristales aciculares individuales o en algu-

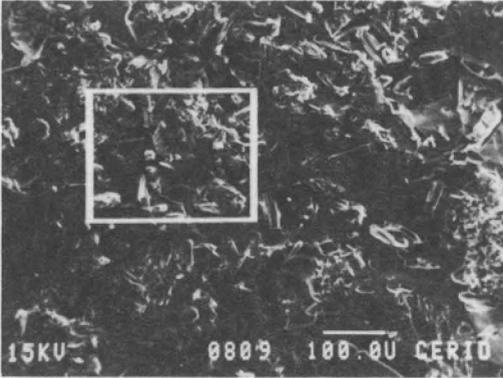


Figura 7. Micrografía de barrido electrónico del copolímero HEMA-MBA: vista general (120 X).



Figura 8. Micrografía de barrido electrónico del copolímero HEMA-MBA: ampliación de la zona recuadrada en Fig. 7. Los cristales aciculares corresponden a progesterona (480 X).

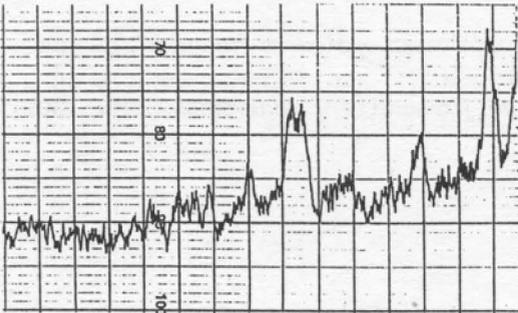


Figura 9. Espectro de difracción de Rayos-X del poli(HEMA).

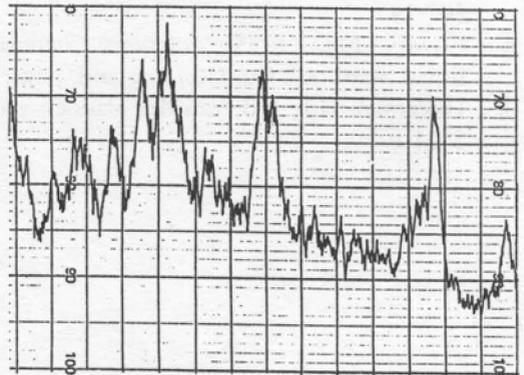


Figura 9. Espectro de difracción de Rayos-X del copolímero HEMA-MBA.

nas regiones densamente empaquetados, que corresponden a progesterona, la cual se utilizó como modelo de principio activo de baja solubilidad en agua y que haría potencialmente útil al sistema para la liberación sostenida o controlada.

Al igual que las imágenes observadas por microscopía, los registros difractométricos de Rayos-X (Figs. 9 y 10) demuestran que los polímeros de HEMA sin entrecruzador presentan una estructura predominantemente amorfa, a diferencia del copolímero HEMA-MBA con regiones diferenciadas de carácter cristalino. En éstas últimas las cadenas del polímero se doblan por sí mismas y se alinean formando agrupaciones denominadas "cristalitos", pudiendo considerarse al material como constituido por dos fases, una ordenada o cristalina incluida en una matriz amorfa<sup>1</sup>.

Las matrices poliméricas desarrolladas en el presente trabajo serían potencialmente útiles para la liberación controlada o programada de principios activos tales como antitumorales, hormonas, antibióticos, etc., en el sitio de acción o en un lugar prefijado del organismo. La incorporación de la droga en la red estructural tridimensional del polímero aseguraría un retardo en la cinética de liberación y disolución, pudiendo controlarse de manera selectiva su contenido en los tejidos y aumentar su biodisponibilidad.

**Agradecimientos.** La microscopía electrónica de barrido y la difracción de Rayos-X son trabajos realizados por la Ing. Nora Pratta, del Servicio Centralizado de Grandes Instrumentos del Centro Regional de Investigación y Desarrollo de Santa Fe - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) de la República Argentina.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ureta, E. (1989) *"Polímeros: Estructura, propiedades y aplicaciones"*, Limusa S.A., México, págs. 21-35.
2. Uribe-Velasco, M. y P.Y. Mehrenberger (1986) *"Los polímeros: síntesis y caracterización"*, Limusa S.A., México, págs. 21-50.
3. Michaud, P., B. Nicolau, N. Benkkadour, J.L. Laurent y R. Rouffiac (1987) *Pharm. Acta Helv.* **62**: 197-208
4. Fovassier, J.P. y A. Merlin (1980) *Makromol. Chem.* **181**: 1307-11
5. Fovassier, J.P. y A. Merlin (1980) *J. Photochem.* **12**: 17-20
6. Merlin, A. y J.P. Fouassier (1981) *Journal de chimie physique* **78**: 267-78
7. Diver, W.E. (1982) *"Química y Tecnología de los Plásticos"*, C.E.C.S.A., México, págs. 107-14
8. Cowie, J.M.C. (1973) *"Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials"*, International Textbook Co. Ltd., England, págs. 180-1
9. Hageman, H.J., F.B. van der Maeden y C.G.M. Janssen (1979) *Makromol. Chem.* **180**: 2531-8