

## EVALUACIÓN DE HIDROGELES OBTENIDOS A PARTIR DE POLIACRILAMIDA Y POLI (VINIL ALCOHOL) CARGADOS CON UN ANESTÉSICO LOCAL (CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA)

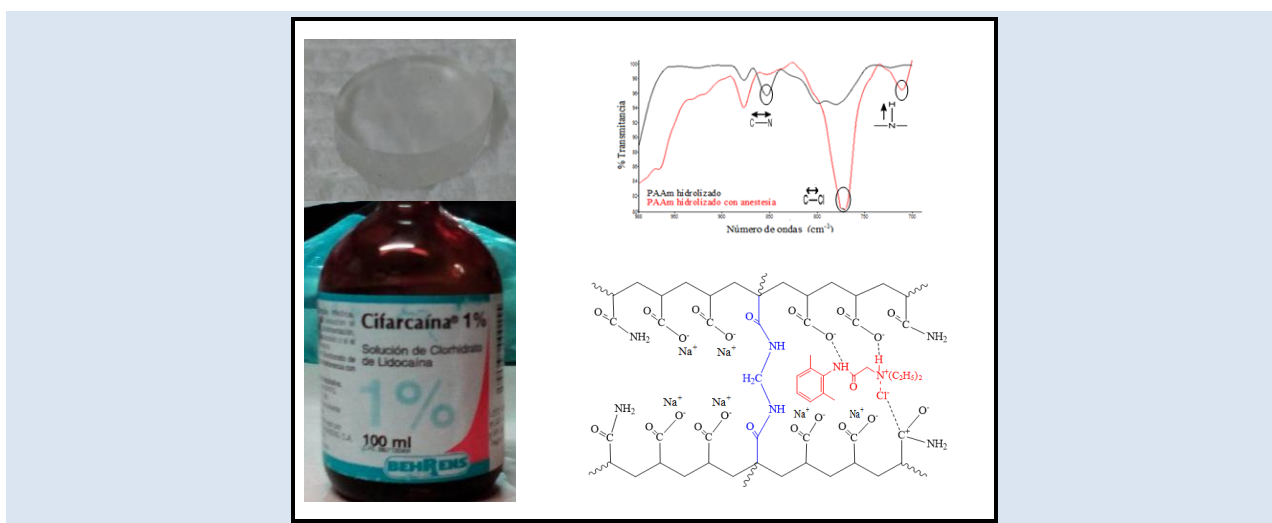
José Arturo Jiménez Abreu<sup>1</sup>, Arnaldo Ramírez<sup>1</sup>, Filiberto Cova<sup>2</sup>, Patricia Velásquez<sup>3</sup> y Blanca Rojas de Gascue<sup>1\*</sup>

1: Universidad de Oriente. Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas “Dra. Susan Tai” (IIBCAUDO), Cumaná, Venezuela.

2: Hospital Universitario “Manuel Núñez Tovar”, Departamento de Traumatología. Maturín, Venezuela.

3: Universidad de Oriente. Escuela de Ciencias. Postgrado de Biología Aplicada. Cumaná, Venezuela.

\* e-mail: blanca\_gascue@yahoo.com



### RESUMEN

Se investigaron las interacciones fisicoquímicas entre una matriz polimérica y una solución anestésica, para un potencial material de apósitos locales. Se sintetizaron diferentes tipos de hidrogeles: de poliacrilamida (PAAm), de PAAm modificada con NaOH (formando redes polielectrolíticas, producto de la hidrólisis básica) y, por último, hidrogeles de redes semi-interpenetradas (semi-IPN) de PAAm/poli (vinil alcohol), (sintetizados en proporciones PAAm/PVA 90/10 y 60/40 %m/m). Los xerogeles fueron cargados con el anestésico local clorhidrato de lidocaína, su estructura química y la absorción de lidocaína fue caracterizada por espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), mientras que la capacidad de los hidrogeles de liberar la anestesia se monitoreó mediante espectrometría UV. Los hidrogeles hidrolizados se expandieron tres veces más en lidocaína que los demás hidrogeles, la espectroscopía FTIR demostró que durante el proceso de hidrólisis se formaron grupos carboxilatos, los cuales favorecieron la expansión de la red. En los hidrogeles semi-IPN PAAm/PVA, el hinchamiento disminuyó a mayores concentraciones de PVA alimentado. En consecuencia, al incrementar la concentración de PVA en la red de 10 a 40 %m/m, la concentración de lidocaína liberada fue menor y la velocidad de elución fue 5 veces más lenta, logrando liberar 242,06 mg·L<sup>-1</sup> al cabo de 240 min.

**Palabras Claves:** apósitos; espectroscopia, FTIR, UV, liberación, redes.

## EVALUATION OF HYDROGELS OBTAINED FROM POLYACRYLAMIDE AND POLY (VINYL ALCOHOL) LOADED WITH A LOCAL ANESTHETIC (LIDOCAINE HYDROCHLORIDE)

### ABSTRACT

Physicochemical interactions between a polymeric matrix and an anesthetic solution were investigated as a potential material for local dressings. Different types of hydrogels were synthesized: from polyacrylamide (PAAm), from modified PAAm with NaOH (forming polyelectrolytic networks, product of basic hydrolysis) and finally, hydrogels from semi-interpenetrated networks (semi-IPN) of PAAm/poly (vinyl alcohol), (synthesized in ratios PAAm/PVA 90/10 and 60/40 %m/m). The xerogels were loaded with the local anesthetic lidocaine hydrochloride, their chemical structure and the absorption of lidocaine was characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), while the hydrogels' ability to release anesthesia was monitored by UV spectrometry. The hydrolyzed hydrogels expanded three times more in lidocaine than the other hydrogels, the FTIR indicated that carboxylate groups formed during the hydrolysis process, which favored the expansion of the network. In the semi-IPN PAAm/PVA hydrogels the swelling decreased at higher concentrations of the fed PVA. Consequently, by increasing the concentration of PVA in the network from 10 to 40% m / m, the concentration of lidocaine released was lower and the elution rate was 5 times slower, achieving the release of  $242.06 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  after 240 min.

**Keywords:** local dressings; spectroscopy, FTIR, UV, release, networks.

## 1. INTRODUCCIÓN

La tendencia en los últimos años es investigar sistemas inteligentes cargados con el principio activo de un medicamento, que puedan liberarlo en el tiempo, lugar y a la velocidad que requiera la dolencia, respondiendo a estímulos del cuerpo [1-3]. Por esta razón se hace necesario elaborar nuevas estrategias y materiales farmacéuticos que mejoren las características de los tratamientos médicos, y es aquí donde los hidrogeles juegan un papel muy importante ya que poseen características muy aplicables en esta área [4-6].

Los anestésicos locales son fármacos que alivian el dolor, interrumpen la conducción nerviosa ligándose a los canales de sodio del cuerpo [7]. Un ejemplo de estos fármacos es la lidocaína considerada una anestesia local frecuentemente usada para fines médicos, su sal iónica (clorhidrato de lidocaína) es la que se distribuye a nivel comercial.

En el estudio de la síntesis de los hidrogeles han cobrado interés las redes semi-interpenetradas que se forman mediante la polimerización de la red en presencia de un polímero lineal, que finalmente queda ocluido en la red tridimensional del hidrogel. Este tipo de hidrogeles tiene diferentes aplicaciones en la dosificación controlada de fármacos, pues su porosidad puede ser diseñada y caracterizada. Rojas de Gascue y colaboradores [8] estudiaron la formación de redes semi-interpenetradas de quitosano con acrilamida, donde la presencia del quitosano ocluido en la red favoreció su expansión generando niveles de absorción más altos. Otro componente muy usado en las redes semi-interpenetradas es el poli (vinil alcohol), PVA [9,10]. Bodugoz-Senturk y colaboradores [10] en base a las propiedades del PVA, estudiaron su uso en el área de la biomedicina, específicamente como sustitutos de cartílagos en el cuerpo, debido a que el desgaste de estos cartílagos provoca la fricción entre los huesos y esto genera intenso dolor a los pacientes, de esta manera los autores obtuvieron redes semi-IPN de PVA y PAAm, y reportaron que a medida que se incrementó la cantidad de PAAm en el hidrogel disminuyó su coeficiente de fricción.

Otro tipo de hidrogeles que está teniendo un continuo interés en los campos médico y cosmetológico son los de redes de polielectrolitos, polímeros con grupos funcionales ionizables que se disocian en especies cargadas en solución, de

manera que los grupos ionizables son precursores de redes polielectrolíticas. Turan y colaboradores [11] compararon el efecto que genera sintetizar hidrogeles de poliacrilamida antes y después de ser hidrolizados con NaOH. El proceso de hidrólisis favoreció la ionización del grupo amino de la poliacrilamida favoreciendo a la formación de sales carboxilatos. Consecuentemente, la hidrólisis generó un hidrogel con redes polielectrolíticas, convirtiéndolo en un material superabsorbente en comparación con los hidrogeles de poliacrilamida sin hidrolizar. Muy recientemente [12], se ha reportado la caracterización de un sistema de PVA-Lidocaína-Diclofenac, donde los análisis reportados son principalmente de los fármacos utilizados, y no del desempeño de la matriz polimérica.

El objetivo de este trabajo fue evaluar las propiedades de absorción y liberación de hidrogeles sintetizados a partir de poliacrilamida y poli (vinil alcohol) cargados con clorhidrato de lidocaína. Por lo tanto, este sistema hidrogel-anestesia tendría potencial aplicación para el tratamiento de heridas dérmicas ocasionadas por: rupturas, quemaduras, entre otras dolencias.

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

Se sintetizaron 3 tipos de hidrogeles: los hidrogeles de PAAm, los hidrogeles de PAAm hidrolizados con NaOH y los hidrogeles de redes semi-interpenetradas PAAm/PVA, luego se caracterizaron los hidrogeles secos (xerogeles) antes y después de absorber el fármaco mediante espectroscopia IR y finalmente se estudió la retención y liberación de la anestesia a partir de la matriz polimérica hacia una solución de Hanks capaz de simular los fluidos del cuerpo humano (Simulated body fluid, SBF), mediante espectroscopía UV; a continuación se detallan las variables experimentales.

### 2.1 Reactivos

Para sintetizar los hidrogeles se utilizaron: el monómero de acrilamida (AAm) suministrado por Scharlau, (masa molar:  $71,08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , densidad:  $1,04 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), poli (vinil alcohol) (PVA), suministrado por Aldrich, (masa molar:  $50\,000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  y con un grado de hidrólisis al 99 %). El agente entrecruzante N,N'-metilenbisacrilamida (NNMBA) (Riedel de Haën, masa molar:  $154,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , densidad:  $1,23 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) y el iniciador persulfato de amonio (PSA) (Riedel de Haën, masa molar:  $228,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , densidad:  $1,9 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). Para

hidrolizar los hidrogeles se utilizó hidróxido de sodio (NaOH) (Akzo Nobel, masa molar: 39,9 g·mol<sup>-1</sup>) y la anestesia local clorhidrato de lidocaína al 1 % (Cifacaína de laboratorios Behrens).

## 2.2 Síntesis de los hidrogeles de poliacrilamida (PAAm) y de los hidrogeles semi-IPN de acrilamida con poli (vinil alcohol) (AAm/PVA)

Se pesaron las cantidades de AAm, NNMBA e iniciador PSA descritas en la Tabla 1. El monómero de AAm se disolvió en 3 mL de agua desionizada, luego se agregaron 0,020 g de NNMBA disueltos en 2 ml de agua. Simultáneamente, en otro tubo de ensayo se disolvieron 0,010 g de PSA en 1 mL de agua, el cual se agregó a la mezcla disuelta del monómero y NNMBA. Todo se colocó finalmente en un baño a 60 °C durante 3 h [13-14]. Para la obtención de los hidrogeles semi-IPN, se adicionó el PVA en 2 mL de agua y se agitó hasta obtener una solución homogénea con ayuda del ultrasonido. Posteriormente los hidrogeles se extrajeron de los tubos de ensayo y se cortaron en forma de pastillas con un espesor aproximado de 2 cm., las cuales se sometieron a un proceso de diálisis en agua desionizada, realizando varios cambios del agua

durante 7 días. Finalmente, las pastillas se dejaron secar a temperatura ambiente hasta que alcanzaron su estado seco (xerogel) [5].

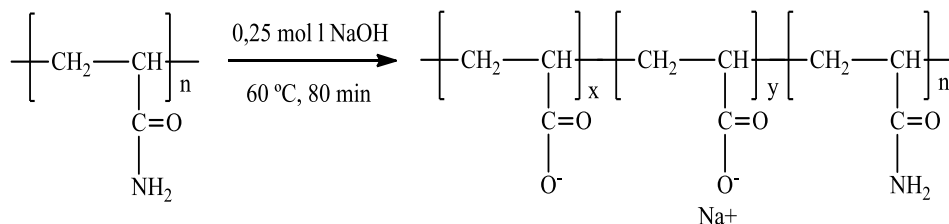
**Tabla 1.** Proporciones de reactivos utilizados en las síntesis

AAm/PVA (% m/m)	AAm (g)	PVA (g)	PSA (% m/m)	NNMBA (% m/m)
100/0	2,00	0,00	0,50	1,00
90/10	1,80	0,20	0,50	1,00
0/40	1,20	0,80	0,50	1,00

AAm: acrilamida, PVA: poli (vinil alcohol), PSA: persulfato de amonio, NNMBA: N,N'-metileno-bisacrilamida

## 2.3 Obtención de hidrogeles de PAAm hidrolizados con NaOH

Una vez obtenidos los xerogeles de poliacrilamida purificados, estos fueron sumergidos en una solución de NaOH 0,25 mol·L<sup>-1</sup> a 60 °C por 81 min. De acuerdo a lo reportado [11], esta metodología genera hasta un 50 % de modificación en los hidrogeles de poliacrilamida (Figura 1).



**Figura 1.** Modificación parcial en el 50 % de los grupos amida de los hidrogeles de poliacrilamida siguiendo metodología de Turan y cols. [11].

La hidrólisis con NaOH produce la incorporación de cargas eléctricas parciales en la estructura de la PAAm, formando hidrogeles de redes polielectrolíticas. Los grupos amida de la poliacrilamida se convierten parcialmente en grupos carboxilatos, en donde algunos de estos aniones interactúan con el ión Na<sup>+</sup> que permaneció en solución, originando sales de carboxilato [11].

## 2.4 Caracterización de los hidrogeles

### 2.4.1 Grado de Hinchamiento

El grado de hinchamiento es una medida del contenido de fluido que puede absorber el hidrogel

hasta alcanzar su equilibrio y se determinó a partir del método gravimétrico tanto en agua desionizada como en anestesia, de manera que las pastillas de xerogel con una masa de 0,10 ± 0,02 g, se sumergieron en 40 mL de agua desionizada a temperatura ambiente (30 °C). Luego, se extrajeron a intervalos de tiempo constante, secándolos primero en un papel de filtro y registrando su masa hidratada hasta que no hubo variación respecto al tiempo. Este procedimiento [13-15] se realizó por triplicado hasta los 380 min, y luego cada 24 h. De manera análoga, se registraron las masas de los hidrogeles sumergidos en una solución de

clorhidrato de lidocaína al 1 %. A partir de las masas registradas (seca,  $m_0$  y húmeda,  $m$ ), se construyeron isotermas de absorción [6], calculando su índice de hinchamiento (% H) utilizando la Ec. (1):

$$\% H = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100 \quad (1)$$

Del registro de las masas en función del tiempo y aplicando la ecuación de segunda orden de Shott [16-18] se determinaron los parámetros cinéticos de absorción en agua y anestesia de los hidrogeles

#### 2.4.2 Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier mediante reflectancia total atenuada (FTIR-ATR)

Xerogeles con una masa de  $0,10 \pm 0,02$  g, antes y después de la absorción con clorhidrato de lidocaína y en estado seco, se analizaron en un intervalo entre  $700$  y  $4000 \text{ cm}^{-1}$  en un equipo FT-IR (Perkin Elmer, Frontier). En el dispositivo ATR, se dispusieron los xerogeles con una fuerza del brazo de 30 que garantizaba el contacto íntimo de la superficie del polímero con el cristal, registrándose el espectro de infrarrojo del hidrogel después de acumular 20 barridos a  $2 \text{ cm}^{-1}$ . Sólo en el caso del fármaco líquido se colocaron 0,5 mL en una celda de KBr para su análisis FTIR.

#### 2.5 Determinación de liberación de la lidocaína en solución de Hanks, mediante espectroscopia ultravioleta visible (UV - visible)

Para determinar la cantidad del clorhidrato de lidocaína liberada, se construyó una curva de calibración del fármaco en función de la absorbancia, a partir de soluciones patrón de anestesia en un intervalo entre 5 y  $500 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . La absorbancia del clorhidrato de lidocaína se registró a una longitud de onda de 262 nm utilizando un espectrómetro UV-visible (Shimadzu, mini 1240), en función del tiempo.

Posteriormente, para el análisis de la lidocaína liberada desde los hidrogeles semi-IPN, se sumergieron los xerogeles en 20 mL de la solución de clorhidrato de lidocaína (1 %), hasta que los mismos alcanzaron su máximo grado de absorción en 72 h. Seguidamente, se dejaron secar y se sumergieron a  $25^\circ\text{C}$  en 80 mL de una solución de Hanks a  $25^\circ\text{C}$ , la cual es una solución salina que simula al plasma sanguíneo [13] ya que contiene tipos y concentraciones de iones análogas a los del

cuerpo humano, de allí que Kokubo [19] la haya denominado fluido fisiológico simulado del cuerpo humano (SBF). De estas soluciones se tomaron alícuotas en un intervalo de tiempo constante (cada 15 min hasta los 30 minutos, luego cada 30 min hasta las 4 h), las cuales se analizaron por espectrometría UV para obtener su absorbancia y, mediante interpolación, determinar la cantidad de clorhidrato de lidocaína liberada desde la matriz polimérica hacia la solución de Hanks [20, 21].

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 Caracterización de los hidrogeles de Poliacrilamida antes y después de convertirlo en un polielectrolito

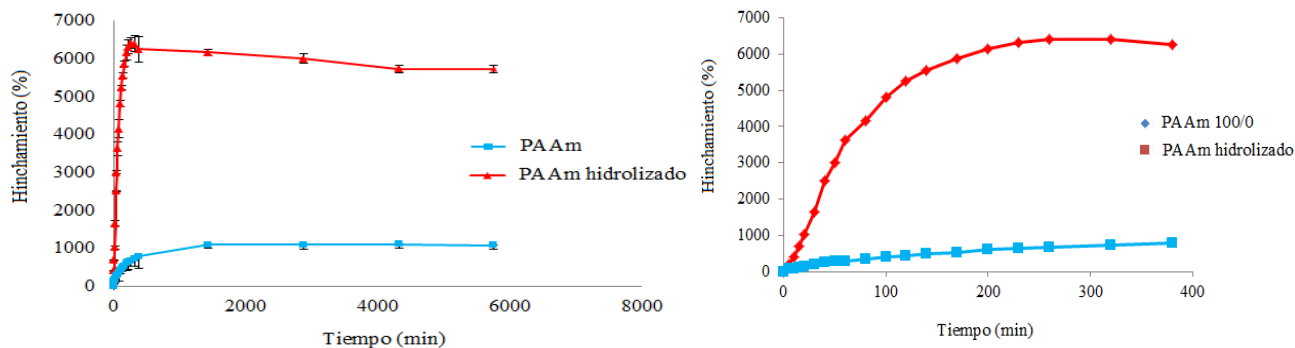
En la figura 2 se comparan las isotermas de absorción en agua de los hidrogeles de PAAm, antes y después de ser convertidos en redes de polielectrolitos. El hidrogel de PAAm, alcanzó un contenido de agua (%H) de 1095% respecto a la masa inicial del gel después de 25 h. Vale resaltar que los porcentajes superan el 100%, debido al empleo en la ecuación (1) de la masa seca como denominador (lo cual permite visualizar mejor las diferencias en las capacidades de absorción, que cuando se utiliza en el denominador la masa húmeda).

Las diferencias en %H de los hidrogeles de PAAm respecto a trabajos previos reportados por nuestro laboratorio [22-25], evidencian que este parámetro puede modificarse con variables como la ausencia de sonicación [22], el uso de otro iniciador como AIBN [23] o la ausencia de una atmósfera de nitrógeno.

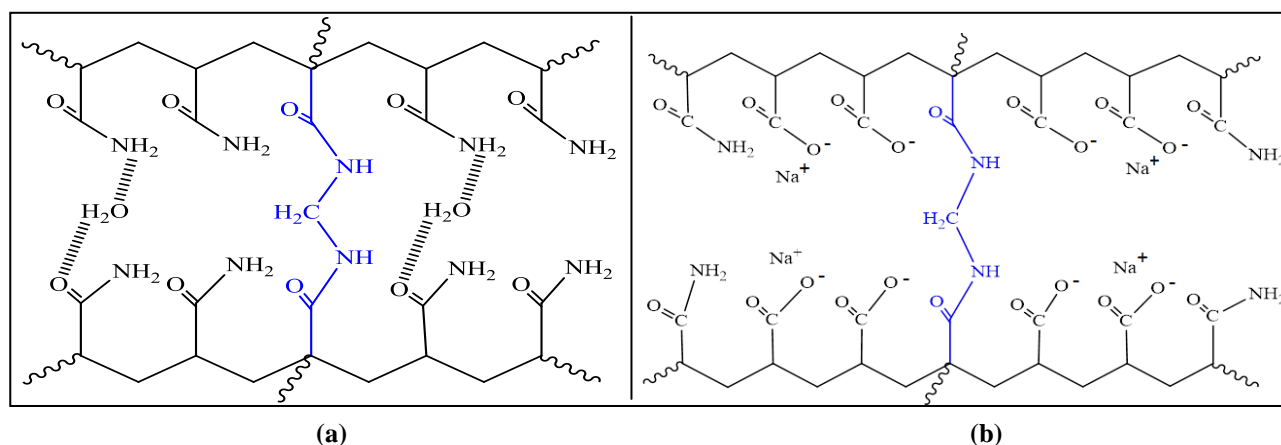
Otro aspecto importante [25] es que estas isotermas presentan dos etapas: la primera, donde la absorción es acelerada debido que el hidrogel presenta un mayor volumen disponible, mientras que en la segunda etapa la absorción se hace más lenta hasta que se hace constante. En la Figura 2a se puede apreciar que la PAAm original alcanza su capacidad máxima de absorción a los 1500 min, en comparación a la PAAm hidrolizada que se hidrata mucho más rápido alcanzando la segunda etapa a los 400 min. La naturaleza hidrofílica de estos materiales con sus grupos funcionales  $\text{NH}_2$  y  $\text{CO}$ , le aportan la capacidad de absorber una gran cantidad de agua (Figura 3a) y aumentar su volumen, pero comparativamente, se puede apreciar que los hidrogeles modificados absorbieron 6 veces más que

los hidrogeles de PAAm en menos de 7 h (Figura 2b). La formación de los aniones carboxilatos (Figura 1) genera fuertes repulsiones electrostáticas entre ellos (Figura 3b) de lo cual se infiere la

formación de redes altamente expandidas [11]. Estas diferencias definen a la PAAm modificada como un polímero superabsorbente.



**Figura 2.** Isotermas de absorción obtenidas en agua de los hidrogeles de poliacrilamida antes y después de convertirlo en un polielectrolito, medidas realizadas: (a) durante 4 días, (b) las primeras 6 h.



**Figura 3.** Esquema propuesto para la estructura del: (a) hidrogel de PAAm y las interacciones de enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua y los grupos funcionales presentes en las cadenas poliméricas. (b) hidrogel de PAAm hidrolizado y los aniones carboxilatos formados.

Trabajos previos reportaron que la presencia de aniones de carboxilatos en los hidrogeles genera un material superabsorbente como consecuencias de las repulsiones que se originan entre sus cadenas. Anwar y colaboradores [26] realizaron estudios de absorción en hidrogeles sintetizados a partir de alginato de sodio y poli (vinil alcohol) copolimerizado con ácido 2-acilamido-2-metilpropano-sulfónico, donde observaron que a medida que se aumentó el contenido de alginato de sodio en los hidrogeles estos presentaron una mayor capacidad de absorción, atribuyendo estos resultados a la presencia de los grupos carboxilatos en la red. De igual manera, Oliva y colaboradores [27] reportaron que, al sintetizar hidrogeles a partir de acrilamida y ácido maléico, el % H se incrementó

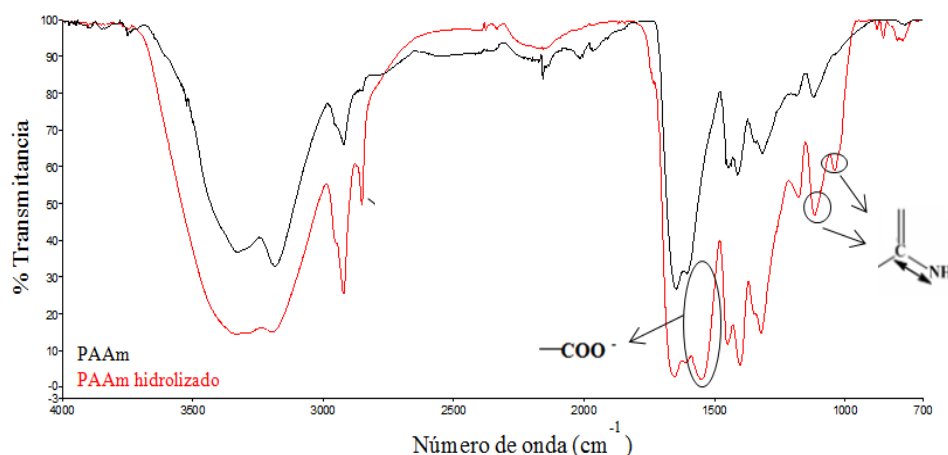
con el aumento en el contenido de ácido maléico (o maleato de sodio) en el polímero, debido a la ionización de los grupos carboxilo del ácido maléico en el agua desionizada. A partir de estos antecedentes, se infiere que los geles de poliacrilamida presentan un mayor volumen disponible para la absorción de fluidos, originado por los aniones de carboxilatos formados tal como se aprecia en el esquema propuesto en la Figura 3b.

La espectroscopia IR permitió verificar la estructura del hidrogel de PAAm, demostrando que la polimerización por adición iniciada por el PSA, se realizó de manera efectiva. En el espectro IR del hidrogel de PAAm se pudo apreciar la frecuencia de absorción correspondiente a cada grupo funcional: a 3350  $\text{cm}^{-1}$  se observó la señal correspondiente el

estiramiento simétrico del enlace N-H, mientras que la banda del estiramiento asimétrico de ese mismo enlace se presentó a  $3178\text{ cm}^{-1}$ , siendo ambas señales características de este compuesto. También se evidenció la señal del grupo carbonilo a  $1645\text{ cm}^{-1}$  y del estiramiento del enlace C-H a  $2917\text{ cm}^{-1}$ , mientras que la señal correspondiente a la deformación de ese mismo enlace se manifestó a  $1411\text{ cm}^{-1}$  y finalmente la del estiramiento del enlace CN a  $1123\text{ cm}^{-1}$ .

Al comparar los espectros FTIR de los hidrogeles de PAAm antes y después de ser hidrolizados (Figura

4) los cambios en la estructura molecular se corroboraron. Se observó que en el espectro de los hidrogeles hidrolizados se formó una nueva banda con una frecuencia de absorción a  $1548\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a los grupos carboxilatos. Hay que resaltar que estos aniones alteraron la estructura del hidrogel manifestando en forma más intensa algunas señales en el espectro como la del estiramiento del enlace CH a  $2852\text{ cm}^{-1}$ , el estiramiento CN a  $1117\text{ cm}^{-1}$  y la aparición de una banda sobre tono de ese mismo enlace a  $1035\text{ cm}^{-1}$ .

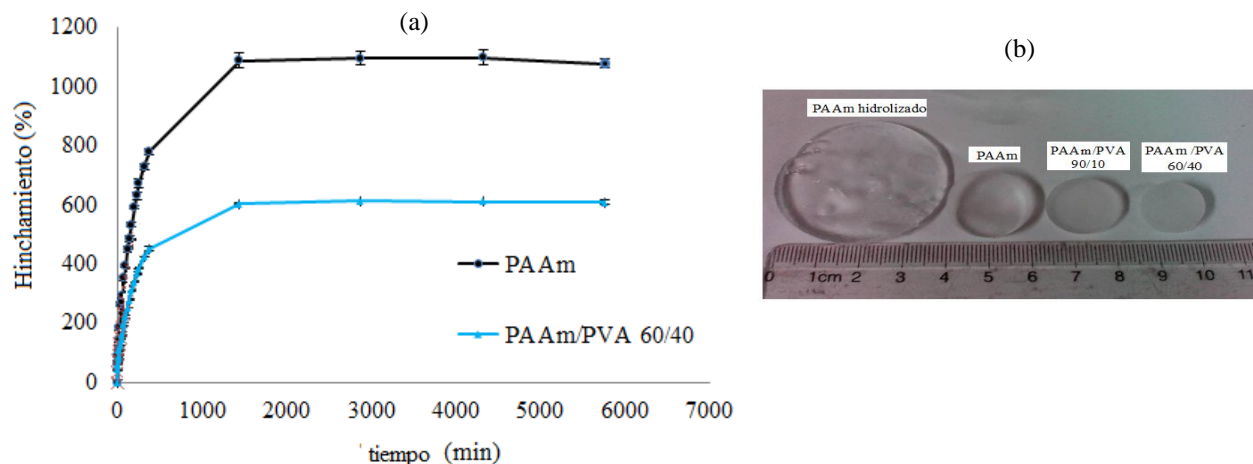


**Figura 4.** Comparación de los espectros FTIR-ATR de los hidrogeles de PAAm antes y después de ser hidrolizados. Las flechas destacan los nuevos grupos carboxilatos ( $-\text{COO}^-$ ) y las demás señales que la vibración de estos aniones alteró.

### 3.2 Caracterización de los hidrogeles semi-interpenetrados (semiIPN) de Poliacrilamida /Poli (vinil alcohol)

En la Figura 5 se comparan las isotermas de absorción en agua del hidrogel de poliacrilamida con el hinchamiento de los hidrogeles de redes semi-IPN de PAAm/PVA, donde se puede observar que el aumento a un 40% de la cantidad de PVA alimentada durante la síntesis generó una menor capacidad de contener agua en el equilibrio de los hidrogeles. Resultados previos reportados en sistemas análogos de PAAm/PVA han reportado tendencias que se contraponen, Laya y cols. [22]

encontraron que hidrogeles sintetizados alimentando 10 % de PVA presentaron un mayor hinchamiento en el equilibrio, indicando que bajas concentraciones de PVA incrementan el volumen libre y favorecen la interacción hidrogel-agua. Pero Echeverri y colaboradores [28] sintetizaron hidrogeles a partir de diferentes concentraciones de PVA mostrando que su %H se incrementó al reducir la concentración de PVA, justificándolo por la menor cantidad de interacciones de enlaces de hidrógeno intermoleculares en la red, facilitando el paso de fluido a través del hidrogel.

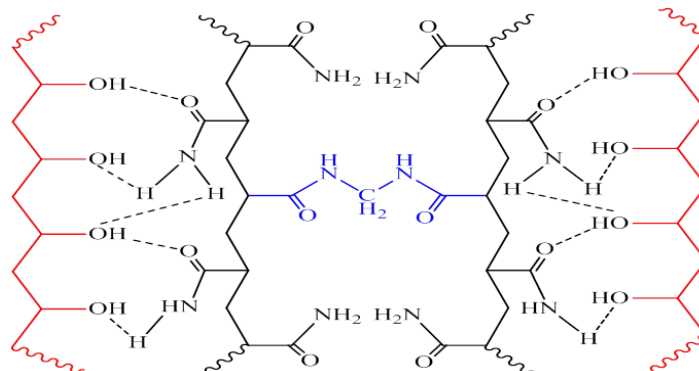


**Figura 5.** (a) Isotermas de absorción obtenidas en agua de los hidrogeles de redes semi-IPN de PAAm/PVA en las proporciones 90/10 y 60/40. (b) Comparación de la capacidad de absorción en agua en los hidrogeles sintetizados.

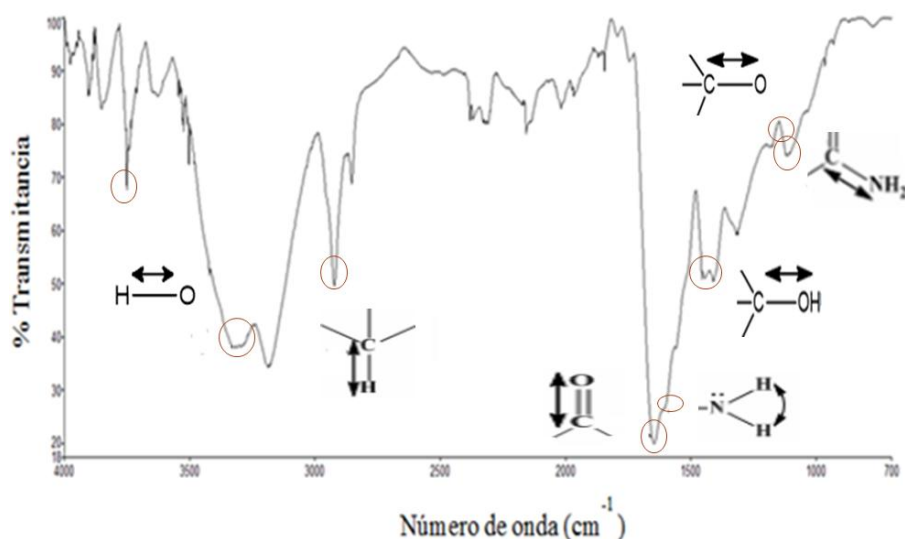
Se postula entonces que una mayor cantidad de grupos OH en el hidrogel genera más interacciones físicas de tipo enlaces de hidrógeno entre las cadenas que lo conforman (Figura 6), un menor volumen disponible y como consecuencia se forma una red más compacta que dificulta la movilidad de las cadenas, y en consecuencia absorberá un menor contenido de agua.

Los espectros IR de los hidrogeles semi-IPN demostraron la formación efectiva de las redes. En la figura 7, el espectro del hidrogel semi-IPN de PAAm/PVA 90/10 presentó señales correspondientes tanto del PVA atrapado en la red

como de la PAAm; entre las señales correspondiente al PVA están: a  $3751\text{ cm}^{-1}$  el estiramiento del enlace del grupo OH sin asociar mientras que a menor número de onda aparece el estiramiento del grupo OH asociado a  $3335\text{ cm}^{-1}$ , también se aprecia el estiramiento del enlace del C-OH a  $1410\text{ cm}^{-1}$ , el estiramiento CH a  $2924\text{ cm}^{-1}$  y el estiramiento del enlace C-O a  $1145\text{ cm}^{-1}$ . Entre las señales correspondientes a la PAAm se detectaron el estiramiento del grupo carbonilo a  $1647\text{ cm}^{-1}$ , la deformación del enlace N-H a  $1605\text{ cm}^{-1}$  y el estiramiento C-N a  $1120\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 6.** Interacciones de enlaces de hidrógeno intramoleculares de los grupos funcionales propuestas en los hidrogeles de redes semi-IPN de PAAm/PVA.



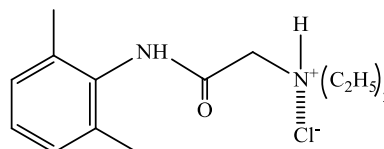
**Figura 7.** Espectro FTIR-ATR del hidrogel de redes semi-IPN de PAAm/PVA 90/10.

### 3.3 Sistema hidrogel-lidocaína

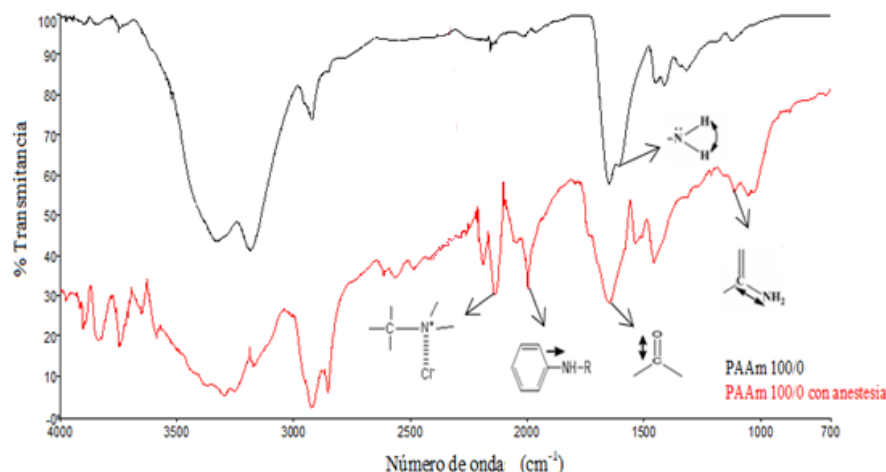
#### 3.3.1 Hidrogeles sumergidos en lidocaína

##### ESPECTROSCOPIA FTIR

La potencial aplicación de estos hidrogeles en apósitos anestésicos, requiere verificar la capacidad de carga de anestesia por parte de la matriz de los hidrogeles, para esto se determinó su absorción sumergiéndolos en clorhidrato de lidocaína. El espectro IR de la anestesia a ser absorbida por los hidrogeles, arrojó las principales bandas de vibración de la lidocaína, en el cual se pudo apreciar la frecuencia de tensión a  $3469\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de estiramiento del enlace N-H, solapada con la señal a  $3100\text{ cm}^{-1}$  del anillo bencénico. La interacción dipolo-dipolo entre el N<sup>+</sup> y el Cl<sup>-</sup>, arrojó una señal que es característica de los compuestos clorhidratados a  $2075\text{ cm}^{-1}$ . Además, se apreció a  $1641\text{ cm}^{-1}$  el estiramiento del grupo carbonilo y a  $786\text{ cm}^{-1}$  la banda atribuida al estiramiento del enlace C-N. Todo ello en concordancia con la estructura química de la anestesia estudiada:



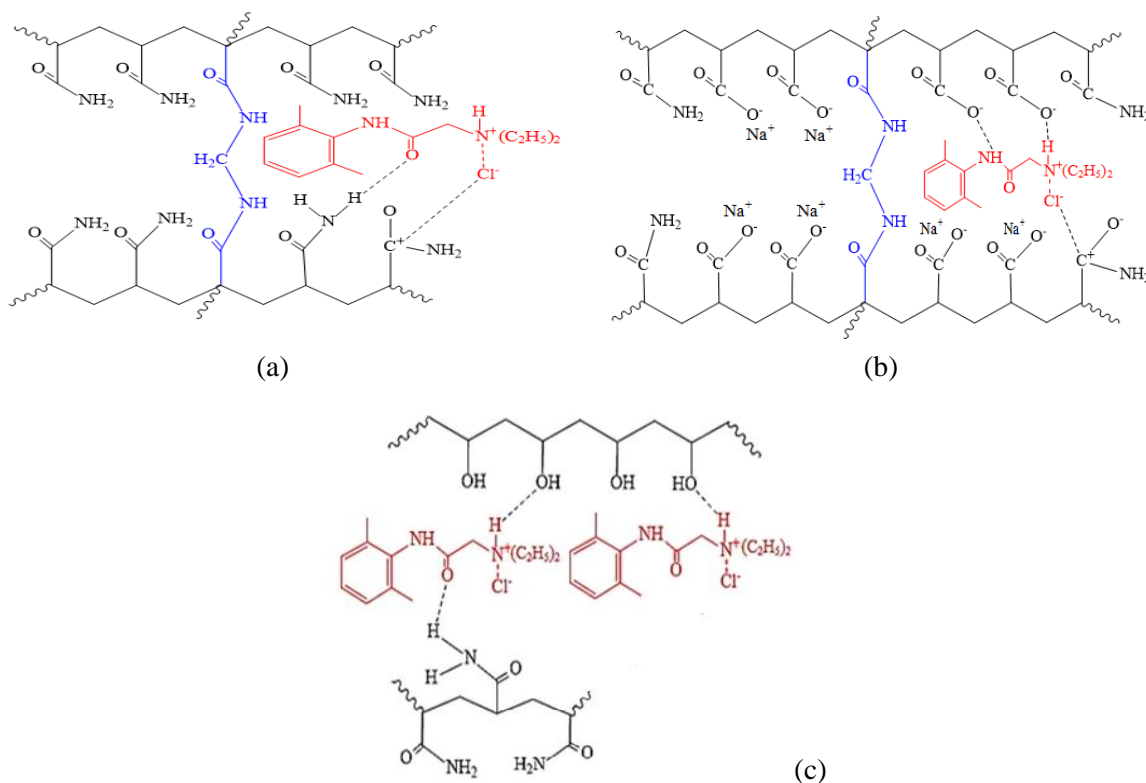
Se evidenció la absorción efectiva de la anestesia en los hidrogeles de PAAm por la detección de nuevas señales en comparación al espectro IR del hidrogel antes de sumergirlo (Figura 8). La señal del enlace NCl, atribuida al clorhidrato de lidocaína se desplazó a mayor longitud de onda (de  $2075$  a  $2138\text{ cm}^{-1}$ ), lo que indicó que se estaba restringiendo la vibración del enlace por sus interacciones con el hidrogel. Simultáneamente, se observó la señal a  $2003\text{ cm}^{-1}$ , producto del estiramiento del enlace entre el grupo amida y el anillo aromático del clorhidrato de lidocaína. Además, en el espectro del hidrogel cargado con la anestesia, la señal a  $1645\text{ cm}^{-1}$  del grupo carbonilo se solapó con la deformación del enlace NH que es a  $1607\text{ cm}^{-1}$ , evidenciándose interacciones también por el grupo carbonilo (Figura 8).



**Figura 8.** Espectros FTIR-ATR de los xerogeles de PAAm antes y después de ser cargados con el clorhidrato de lidocaína.

Adicionalmente, se detectaron variaciones en las bandas del hidrogel que tienen su origen en las interacciones entre el clorhidrato de lidocaína y los hidrógenos del grupo amida de la PAAm, entre  $3178\text{ cm}^{-1}$  y  $3350\text{ cm}^{-1}$ , señales correspondientes a los enlaces N-H. A partir de estos resultados, se

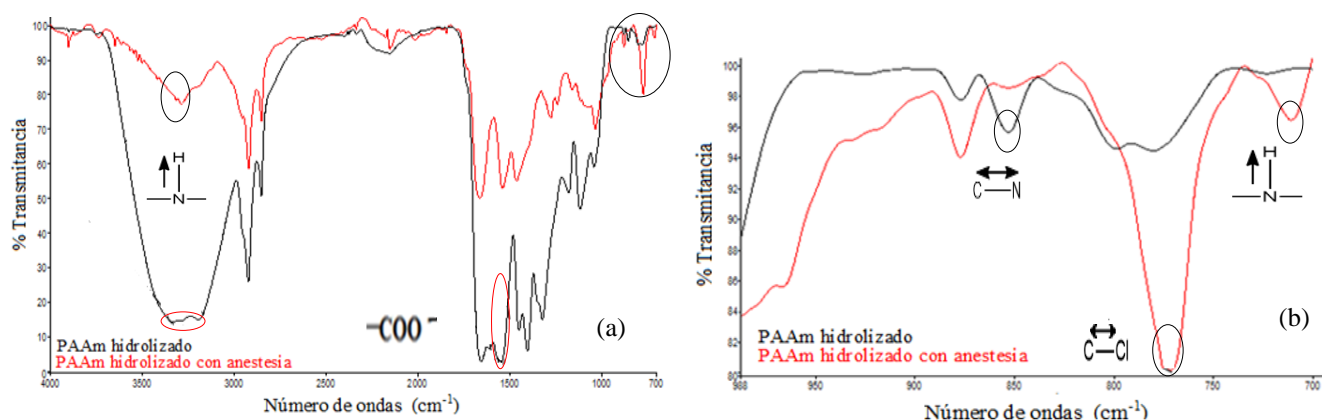
propone la formación de un enlace iónico entre el átomo de cloro de clorhidrato de lidocaína y el carbonilo de la poli(acrilamida). Todas las interacciones mencionadas se esquematizan en la figura 9a.



**Figura 9.** Interacciones propuestas a partir de los análisis FTIR-ATR: (a) Entre el hidrogel de poli(acrilamida) y el clorhidrato de lidocaína. (b) Entre el hidrogel de poli(acrilamida) hidrolizada y el clorhidrato de lidocaína y. (c) Entre los hidrogeles de poli(acrilamida)/PVA y el clorhidrato de lidocaína

Se caracterizaron también las interacciones químicas entre la anestesia y los hidrogeles de PAAm hidrolizada. En el espectro FTIR del hidrogel de poli(acrilamida) hidrolizada después de ser cargada con clorhidrato de lidocaína (Figura 10a) ocurrió una disminución apreciable en la intensidad de la señal del estiramiento del enlace del grupo amida, evidenciándose la restricción de la vibración del enlace. Además, se apreció la ausencia de la señal del grupo carboxilato. Por otra parte, en la Figura 10b se observa la señal a 774  $\text{cm}^{-1}$  producto de la interacción antes mencionada entre el átomo de Cl del clorhidrato de lidocaína y el carbonilo de la PAAm, el estiramiento del enlace N-H a 710  $\text{cm}^{-1}$  que indica la interacciones de enlaces de hidrógeno entre la anestesia y el hidrogel y finalmente la desaparición de la señal a 840  $\text{cm}^{-1}$  del estiramiento de C-N cuando el hidrogel fue cargado con la anestesia, indicando que se restringió la vibración del enlace por efecto de sus interacciones. A partir de estos resultados se propone que el hidrogel polielectrolito está interaccionando con la anestesia a través de estos grupos, tal como se muestra en la figura 9b.

Los espectros infrarrojos de los hidrogeles PAAm/PVA antes y después de ser cargados con el clorhidrato de lidocaína, permitieron corroborar la absorción efectiva de la anestesia por la señal a 1556  $\text{cm}^{-1}$  atribuida a la vibración de los enlaces conjugados del anillo aromático del clorhidrato de lidocaína. Además, se observó la disminución en las bandas de absorción de los grupos OH del hidrogel original. Este hecho en particular se propone que es producto de las interacciones de enlaces de hidrógeno establecidas entre los grupos OH del PVA y el clorhidrato de lidocaína, en donde los grupos hidroxilos disponibles pasan de un estado libre a asociado. Consecuente con esto, se observó el aumento de la anchura de banda de los grupos OH asociados, la cual aparece a frecuencias de menor número de onda (lo cual se atribuye al debilitamiento de la constante de fuerza del enlace covalente en el que participa el H). También se manifestó en el hidrogel con anestesia la señal C-Cl ya antes mencionada. Estos resultados indican que el hidrogel PAAm/PVA está interaccionando con la anestesia a través de los grupos OH y amida, tal como se muestra en la figura 9c.

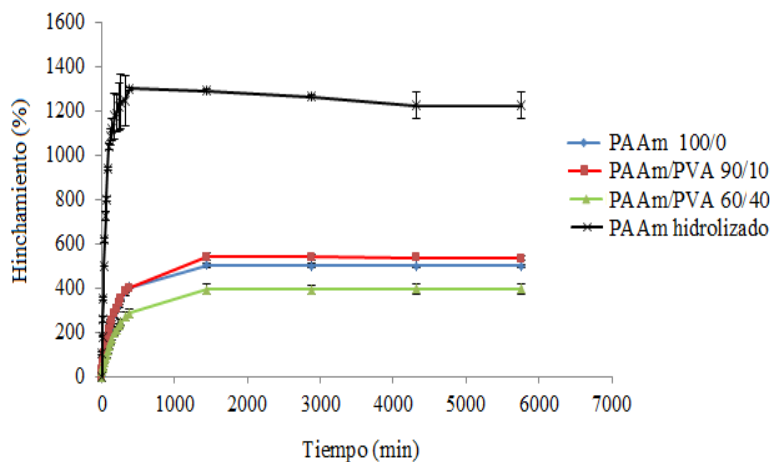


**Figura 10.** Espectros FTIR-ATR de los hidrogeles de PAAm hidrolizado antes y después de ser cargados con el clorhidrato lidocaína (a) región de los grupos funcionales, (b) región dactilar.

#### CINÉTICA DE ABSORCIÓN DE LOS HIDROGELES SUMERGIDOS EN LIDOCAÍNA

La figura 11 muestra la comparación de las

isotermas de absorción en el anestésico clorhidrato de lidocaína de los hidrogeles sintetizados.



**Figura 11.** Comparación de las isotermas de absorción en el anestésico clorhidrato de lidocaína de los hidrogeles sintetizados.

Al comparar con la absorción de los hidrogeles en agua desionizada, se evidenciaron los efectos del carácter iónico de la anestesia en el hidrogel polielectrolito, que redujo su capacidad de absorber en un grado importante (la figura 2 refleja un %H de 6000 en agua), de manera que su masa final en agua (6 g) disminuyó en la lidocaína en un 70 % (menor a 2 g). En el resto de los hidrogeles no se manifestaron cambios importantes, a pesar del gran tamaño de la molécula de clorhidrato de lidocaína.

Se determinaron los parámetros cinéticos de absorción en agua y anestesia de los hidrogeles aplicando el tratamiento de segundo orden propuesto por Schott [16]. Los hidrogeles de poli(acrilamida) hidrolizados mostraron una absorción mucho más rápida tanto en agua como en clorhidrato de lidocaína, tal como lo evidencian los valores de k (Tabla 2).

**Tabla 2.** Constante de velocidad de absorción (k) en agua y clorhidrato de lidocaína.

Hidrogel	$k \times 10^{-4}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	
	Agua	Lidocaína
PAAm	9,34	13,1
Hidrolizado	212	161
	PAAm/PVA(%)	
90/10	6,80	11,6
60/40	6,13	7,74

En la primera etapa de absorción los hidrogeles de PAAm hidrolizados mostraron la misma tendencia que se determinó a tiempos largos: su acelerada absorción, con los valores de k más altos tanto en agua desionizada como en anestesia.

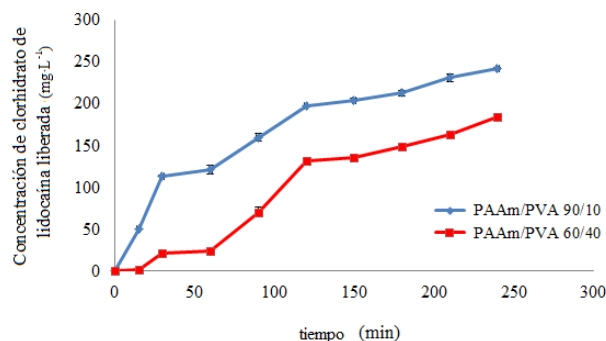
### 3.3.2 Análisis UV de Hidrogeles semi-IPN liberando lidocaína

Se determinó la liberación del clorhidrato de lidocaína a partir de los hidrogeles de redes semi-IPN, sumergiendo las pastillas secas (previamente cargadas con la anestesia). La migración del fármaco al medio acuoso, desde los hidrogeles secos, implica un proceso de absorción del SBF y otro simultáneo de liberación del fármaco ocluido dentro de las redes, a través de los poros que se expanden durante la absorción y que facilitan la salida del fármaco.

A partir de las alícuotas de SBF tomadas a diferentes tiempos, se cuantificó la cantidad de clorhidrato de lidocaína liberado al cabo de 240 min (4 h) (Figura 12). Se observó que en el hidrogel semi-IPN con mayor concentración de PVA, la liberación de la anestesia fue menor, así que antes de 2 h, a los 100 min, el hidrogel con 40 % del polivinilalcohol liberó  $131 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , mientras que en el mismo período de tiempo el hidrogel con sólo 10 % de PVA liberó un 50 % más ( $197 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ).

Resultados previos [29] sobre la liberación de acetaminofén desde hidrogeles semi-IPN de PAAm y Alginato de Na también reportaron que la liberación del fármaco tenía la misma tendencia que el %H, incrementándose la liberación con la capacidad de expansión del hidrogel. Otros autores

han resaltado que los enlaces de hidrógeno entre el fármaco y los grupos OH de la matriz contribuyen a su encapsulación, tal como ha sido reportado por Qi [30] en estudios con amoxicilina liberada desde hidrogeles de un polisacárido con muchos grupos OH (denominado Salecan) semi-interpenetrado con poli(N-(3-dimetilaminopropil)acrilamida-co-acrilamida).



**Figura 12.** Liberación del clorhidrato de lidocaína a partir de los hidrogeles semi-IPN hacia la solución de fluido fisiológico simulado.

Estos resultados evidencian que se puede regular la velocidad de liberación de la anestesia, retardándola cuando se favorece la presencia de un mayor número de enlaces de hidrógeno entre el hidrogel y la lidocaína cargada en el interior de las redes. De igual forma, es posible diseñar las interacciones hidrogeles-anestesia en función de la necesidad de anestesia en la superficie del potencial parche transdérmico. La Figura 12 refleja que al cabo de 4 h, el hidrogel semi-IPN sintetizado con 10 % de PVA liberó  $242,06 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de Lidocaína.

Muy recientemente, Rasool y cols. (2020) [31], han reportado estudios de liberación de lidocaína desde hidrogeles de Polietilenglicol/Alginato de Sodio, y midieron que la liberación de la anestesia se hizo constante después de 6 h. En el presente estudio el valor constante de liberación se alcanzó mucho antes, a las 2 h (ver Figura 12 desde los 150 min). Estudios pioneros de Maneewattanapinyo y cols. [12], combinando la liberación conjunta de lidocaína y diclofenac desde matrices de PVA para su potencial empleo en parches transdérmicos, reportan prolongados tiempos de liberación (de 12 h), lo cual se debe a que las matrices no son hidrogeles sino películas plastificadas de PVA y glicerina.

#### 4. CONCLUSIONES

La absorción y expansión fue mayor en los hidrogeles de PAAm hidrolizado al sumergirlos en agua y en clorhidrato de lidocaína, debido a las repulsiones electrostáticas de los grupos carboxilatos. En el caso de los hidrogeles semi-IPN el grado de absorción disminuyó al incrementarse la concentración de PVA hasta un 40% debido al mayor número de enlaces de hidrógenos propiciados en el xerogel.

Mediante la espectroscopia FTIR se comprobó la formación de los grupos carboxilatos en el hidrogel polielectrolito. Y en los semi-IPN se corroboró la presencia del PVA ocluido en la red de PAAm indicada por la banda de  $3335 \text{ cm}^{-1}$  de los grupos OH asociados.

Se comprobó la absorción del clorhidrato de lidocaína en todos los hidrogeles mediante FTIR, estableciéndose interacciones que fueron mayoritariamente por enlaces de hidrógenos. Mediante UV-visible se cuantificó la concentración de clorhidrato de lidocaína liberada, por parte de los hidrogeles semi-IPN en una solución de Hanks, resultando que la liberación fue mayor y más rápida en los hidrogeles con la menor cantidad de interacciones de enlace de hidrogeno entre el hidrogel y la lidocaína.

Se lograron sintetizar y caracterizar varios materiales conformados por el par hidrogel-lidocaína con potenciales aplicaciones en el campo de la biomedicina, especialmente en tratamientos de heridas dérmicas, inhibiendo el dolor generado, bien sea por quemaduras, o por el inicio del síndrome de pie diabético, entre otras dolencias.

#### 5. AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo de la Fundación Empresas Polar por la donación y mantenimiento del equipo FTIR-ATR a través de los Proyectos FP-112686/2013 y FP-172930/2019. También al FONACIT a través del proyecto F-2013000395.

#### 6. REFERENCIAS

- [1]. González JS, Maiolo AS, Hoppe CE, Alvarez VA. *Procedia Materials Science*. 2012; 1: 483-490.
- [2]. Muppalaneni S, Omidian H. *J Develop Drugs*. 2013; 2 (3): 112-116.
- [3]. Ata S, Rasool A, Islam A, Bibi I, Rizwan M, Khalid Azeem M, Rehman Qureshi A, Iqbal M. *Int J Biol Macromol*. 2020; 15(155):1236-1244.

- [4]. Ismail O. Rev. Roum. Chim. 2019; 64(7), 577-583
- [5]. Katime D, Katime O, Katime I. Los materiales inteligentes de este milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones, 1era Ed. País Vasco (España): Editorial: Universidad del País Vasco, 2004, p. 121-224
- [6]. Ramírez A, Benítez JL, Rojas de Astudillo L, Rojas de Gascue B. Rev. LatinAm. Metal. Mat. 2016; 36(2): 108-130.
- [7]. Hernández, E. Revista Anestesiología. 2011; 34(1): 133-137.
- [8]. Rojas de Gascue B, Rodríguez R, Prin JL, Ramírez A, Astudillo H, Contreras D, Rojas L, Figueroa Y, Ramírez M, Katime I. Rev. Iberoam. Polim. 2011; 12(6): 342-351.
- [9]. Olad A, Eslamzadeh M, Mirmohseni A. Polymer Composites. 2018; 40(5): 1762-1773
- [10]. Bodugoz-Senturk H, Macias CE, Kung JH, Muratoglu OK. Biomaterials. 2009; 30 (4): 589-596.
- [11]. Turan E, Demirci S, Caykara, T. Journal of Applied Polymer Science. 2009; 111: 108-113.
- [12]. Maneewattanapinyo P, Yeesamun A, Watthana F, Panrat K, Pichayakorn W, Suksaeree J. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2019; 20(322): 1-9
- [13]. De Souza MG, Figueroa Y, Ramírez A, Prin JL, Guzmán P, Otero B, Rodríguez C, Katime I, Rojas de Gascue B. Rev. Iberoam. Polim. 2014; 15(4): 198-210.
- [14]. Rojas de Gascue B, Prin JL, Ramírez M, García A, Arenas F, Bejarano L, Aguilera R, Katime I. Rev. Iberoam. Polim., 2008; 9(3): 158-163.
- [15]. Rojas de Gascue B, Ramírez M, Prin JL, Torres C, Bejarano L, Villarroel H, Rojas L, Murillo M, Katime I., Rev.LatinAm.Metal.Mat. 2010; 30(1): 28-39.
- [16]. Schott H. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1992; 81(5): 467- 470.
- [17]. Rojas de Gascue B, Rodríguez R, Ramírez M, Prin JL, Rojas L, García A, Villarroell H, Katime I. Rev. LatinAm. de Metal. Mat. 2009; 2(1): 149-150.
- [18]. González N, Prin JL, Benítez J, García A, Ramírez M, Sabino M, Rojas de Gascue B. Rev.LatinAm.Metal.Mat. 2012; 32(1): 136-144.
- [19]. Kokubo T, Kushitani H, Sakka S, Kitsugi T, Yamamuro T. Journal of Biomedical Materials Research. 1990; 24: 721-724.
- [20]. Zumaya R, Chávez M, Cruz R, Katime I, Mendoza A, Ramírez R, Rivera J. Rev. Ibero. Polim. 2009; 10(6): 288- 296.
- [21]. Hosseinzadeh H. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences.2011. 1(5): 93-96.
- [22]. Laya J, Marfisi S, López G, Pastrana J, De Sousa MG, Peña G, Rojas de Gascue B. Avances en Química. 2017;12(2-3), 37-40
- [23]. González N, El-Halah A, Contreras JM, Rojas de Gascue B. Rev. Colomb. Quim. 2018; 47(3): 5-12
- [24]. González K., Rojas de Gascue B, López P. (2020) Tendencias en la Investigación Universitaria Una visión desde Latinoamérica. Volumen XII: 464-479
- [25]. Rojas de Gascue B, Ramírez M, Aguilera R, García A, Prin JL, Lias J, Torres C, Katime I. Revista Técnica de Ingeniería de la Universidad del Zulia 2007; 30(1): 74-84.
- [26]. Anwar H, Ahmad M, Minhas M, Rehmani S. Carbohydrate polymers. 2017; 166 (15): 183-194
- [27]. Oliva H, Andrade D, García D, Inciarte H, González I, Soto D. Rev. Ibero. Polim. 2010; 11(1): 1-16
- [28]. Echeverri C, Londoño M, Vallejo C. Revista Escuela de Ingeniería de Antioquia. 2009; 12: 59-66.
- [29]. Samanta HS, Ray SK. Carbohydr Polym. 2014; 99: 666-678
- [30]. Qi X, Wei W, Li J, Su T, Pan X, Zuo G, Zhang J, Dong W. Materials Science and Engineering: C. 2017; 75: 487-494
- [31]. Rasool A, Ata S, Islam A, Rizwan M, Azeem MK, Mehmood A, Khan RU, Qureshi AR, Mahmood HA. International Journal of Biological Macromolecules. 2020; 147: 67-78.

## 7. MINIBIOGRAFÍA DE AUTORES



**BLANCA ROJAS DE GASCUE.** Ingeniero de Materiales (Universidad Simón Bolívar, Venezuela). Magister Sci. en Ingeniería de Materiales (USB). Doctora en Ciencias Químicas (Universidad Complutense de Madrid). Investigadora y Profesora Titular del Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas de la Universidad de Oriente (IIBCA-UDO, Venezuela). Coordinadora del Lab. de Polímeros y del Programa de Doctorado Ciencia de los Materiales. Coordinadora del Consejo Científico de la Universidad de Oriente. Editora RLMM. Incluida recientemente dentro de las “Innovadoras referentes del siglo XXI del Norte y del Sur” FABRE –España. Líneas de Investigación: Polietilenos e Hidrogeles para sector Salud. ORCID: 0000-0002-6053-7665.



**JOSÉ ARTURO JIMÉNEZ.** Licenciado en Química (Universidad de Oriente, Sucre-Venezuela). Realizó su Trabajo de Tesis en el Laboratorio de Polímeros del Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas de la Universidad de Oriente (IIBCA-UDO, Venezuela).



**ARNALDO RAMÍREZ.** Ingeniero Químico (Universidad de Oriente, Anzoátegui-Venezuela). Doctor en Ciencia de los Materiales (Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas de la Universidad de Oriente, IIBCA-UDO, Venezuela). Adscrito al Laboratorio de Polímeros del Departamento de Ciencia de los Materiales del IIBCA-UDO, con la categoría de Profesor-Investigador Asistente. Líneas de Investigación: Hidrogeles híbridos con arcillas y microgeles obtenidos vía emulsión.



**PATRICIA VELÁSQUEZ.** Licenciada en Biología (Universidad de Oriente, Sucre-Venezuela). Magister Sc. en Biología Aplicada mención Ecotoxicología (Universidad de Oriente, Sucre-Venezuela). Estudiante del Doctorado en Ecología e Recursos Naturales (Universidad Federal do Ceara, Brasil). Líneas de Investigación: Marcadores de estrés oxidativo en especies acuáticas y mamíferos; Biogeoquímica y Funciones Ecosistémicas en ríos intermitentes. ORCID: 0000-0002-0738-0662.



**FILIBERTO COVA.** Médico Cirujano (UDO-Monagas). Especialista en Traumatología y Ortopedia (Universidad de Oriente, Sucre-Venezuela).