

Nuevos polímeros acrílicos sensibles a estímulos derivados de la morfolina y pirrolidina

D. VELASCO, C. ELVIRA, J. SAN ROMÁN
Departamento de Química Macromolecular,
Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, CSIC

Resumen

Este artículo describe la preparación de nuevos polímeros acrílicos sensibles a estímulos (pH) derivados de la morfolina y pirrolidina usando agua como disolvente. Tres nuevos monómeros metacrílicos N-etil morfolina metacrilato (EMM), N-etil morfolina metacrilamida (EMA) y N-etil pirrolidina metacrilamida (EPA) han sido sintetizados mediante reacciones sencillas. Los correspondientes monómeros EMM, EMA y EPA fueron homopolimerizados en disoluciones de agua/isopropanol usando persulfato de amonio como iniciador radical. Todos los sistemas preparados, monómeros y homopolímeros fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas de RMN ^1H y ^{13}C , FTIR y por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

Palabras clave: Polímeros acrílicos, polímeros ionizables, morfolina y pirrolidina.

Abstract

This article describes the preparation of new acrylic stimuli sensitive (pH) polymers derived from morpholine and pyrrolidine using water as a solvent. Three new methacrylic monomers, N-ethyl morpholine methacrylate (EMM), N-ethyl morpholine methacrylamide (EMA) and N-ethyl pyrrolidine methacrylamide (EPA) have been synthesized. The corresponding monomers EMM, EMA and EPA were homopolymerized at 50 °C in solutions of water/isopropanol using ammonium persulphate as radical initiator. All the prepared systems, monomers and homopolymers, were characterized by NMR ^1H and ^{13}C , FTIR and DSC spectroscopic techniques.

Keywords: Acrylic polymers, ionisable polymers, morpholine and pyrrolidine.

Introducción

La utilización de polímeros con fines biomédicos ha evolucionado de forma espectacular, de tal forma que hoy en día una gran variedad de polímeros se utilizan en aplicaciones como implantes quirúrgicos^[1,2], sistemas de dosificación de medicamentos^[3], dispositivos ortopédicos, o diversos instrumentos de uso hospitalario. Los polímeros sintéticos más

utilizados en aplicaciones biomédicas son los acrílicos, poliéster, poliamidas, poliuretanos, polietileno, poliisopropileno... De entre éstos, los acrílicos^[4] son conocidos por su buena biocompatibilidad. Estos sistemas permiten la fácil incorporación de cadenas laterales con diferentes grupos funcionales, que pueden modificar sus propiedades como hidrofilia/hidrofobia, propiedades térmicas, mecánicas, etc...

Los polímeros iónicos son aquellos que contienen en su estructura grupos ionizables. Existen dos tipos de polielectrolitos: los de naturaleza aniónica y los catiónicos. En los polímeros poliácidos^[5] basados en polímeros aniónicos, los grupos ionizables más comunes son los ácidos carboxílicos, como el poli (ácido acrílico) o poli (ácido metacrílico), que aceptan protones a pH ácido y los libera a pH neutro

Correspondencia:

Dpto. de Química Macromolecular, Instituto de
Ciencia y Tecnología de Polímeros, CSIC.

C/ Juan de la Cierva 3. 28006, Madrid (España)

E-mail: diegovb@ictp.csic.es

E-mail: celvira@ictp.csic.es

E-mail: jsroman@ictp.csic.es

o básico. Los polielectrolitos catiónicos como el poli (*N,N*-dimetilaminoetil metacrilato) (PDMAEMA) o poli (vinil piridina) se ionizan a pH ácido.

La principal aplicación de los polímeros sensibles al pH es la liberación de fármacos, basada en el diferente pH que presentan los diferentes tejidos y fluidos corporales. El ejemplo más típico es el tracto gastrointestinal, cuyos distintos segmentos presentan un amplio intervalo de pH, desde un pH 2 en el estómago al pH 8 del colon. Existen otros ejemplos en el organismo de estas variaciones de pH que pueden utilizarse para la liberación de fármacos. El pH en el plasma es de 7,4, sin embargo el pH es algo menor en tejidos tumorales como puede ser el carcinoma mamario. Otra de las aplicaciones avanzadas en el diseño de polímeros sensibles al pH es la liberación de genes a nivel intracelular, que requieren una transición en un intervalo estrecho de pH, así como baja toxicidad.

Materiales y métodos

4-(2-hidroxietil) morfolina (Fluka), 4-(2-aminoetil) morfolina (Aldrich) y *N*-(2-aminoetil) pirrolidina (ABCR) fueron utilizados sin purificarse. El cloruro de metacroilo (Fluka) y la trietilamina (Scharlau) fueron destilados (p.b.= 99 °C y 89 °C

respectivamente). El persulfato amónico (Aldrich) fue utilizado tal como se recibió.

La caracterización se llevo a cabo mediante las técnicas de DSC, FTIR, RMN ¹H y también se utilizó un pHmetro para la determinación de pKas.

Síntesis de los monómeros

Los monómeros *N*-etil morfolina metacrilato (EMM), *N*-etil morfolina metacrilamida (EMA) y *N*-etil pirrolidina metacrilamida (EPA) han sido sintetizados por la reacción del cloruro de metacroilo con el correspondiente 2-hidroxietil morfolina, 2-aminoetil morfolina y 2-aminoetil pirrolidina en cloroformo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación magnética [6] como se muestra en el esquema de la Figura 1, siendo el rendimiento del 60% aproximadamente en todas las reacciones.

Síntesis de los polímeros

Los correspondientes monómeros EMM, EMA y EPA fueron homopolimerizados a 50 °C en mezclas de agua/isopropanol utilizando persulfato amónico como iniciador radical. Los respectivos homopolímeros PEMM, PEMA y PEPA fueron entonces dializados con agua y posteriormente liofilizados. Todos los sistemas preparados, monómeros y homopolímeros fueron caracterizados

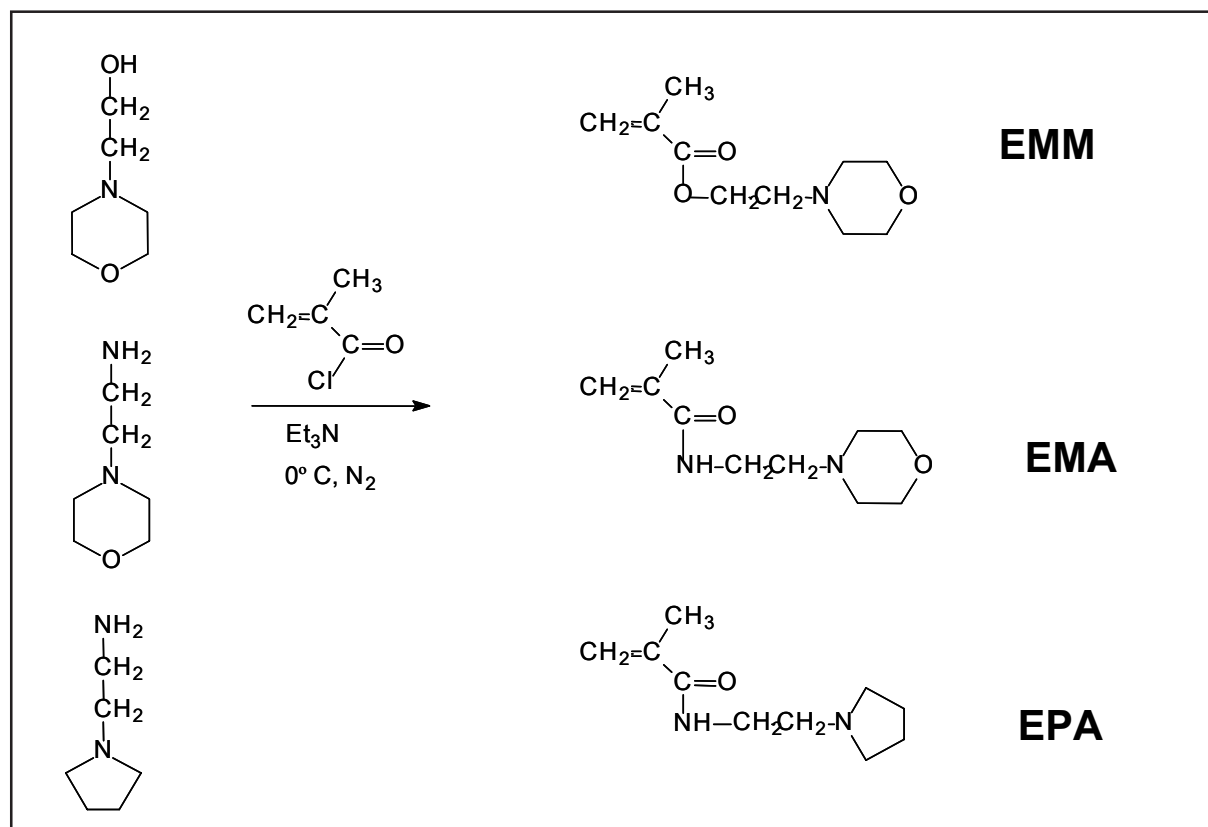


Figura 1. Obtención de los monómeros EMM, EMA y EPA

por las técnicas espectroscópicas RMN¹H y FTIR. Un ejemplo fue la caracterización del monómero EMM por la técnica espectroscópica de RMN¹H (CDCl₃): (CH₂=) 5,57 y 6,1, (âCH₃) 1,9, (OCH₂) 4,3, (NCH₂) 2,7, (CH₂NCH₂ ciclo) 2,5, (CH₂OCH₂ ciclo)3,65.

Valoración ácido-base

Los valores de las constantes de ionización tanto de los monómeros como de los polímeros se determinaron mediante valoración ácido-base de una disolución del monómero o polímero y cloruro sódico. Se utilizó una disolución acuosa diluida de NaOH para poder completar la valoración con pequeños volúmenes y así no variar significativamente la fuerza iónica ^[7] de las disoluciones. Se añadieron unas gotas de una disolución de HCl para asegurar la completa ionización de los grupos amino. Los cambios de pH se midieron en el pHmetro.

Resultados y discusión

La temperatura de transición vítrea de los polímeros, T_g, fue determinada mediante DSC. Se observó que la T_g del Poli-EMA, 130 °C, es 84 °C mayor que la T_g de la Poli-EMM, 46 °C, debido a la rigidez provocada por el enlace amida de la cadena lateral y por la posible formación de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares. La T_g de la poli-EPA, 141 °C, es 100 °C más alta que la T_g de la poli (etilpirrolidina metacrilato), previamente sintetizada en nuestro grupo.

Con respecto a las medidas de las constantes de ionización, se determinaron los valores de pK_b del monómero EPA y homopolímero poli-EPA, obteniéndose valores de 5,25 y 5,6, respectivamente. La desviación que existe en el pK_b del homopolímero con respecto al monómero se explica debido a la mayor dificultad del polímero para ionizarse por efectos estéricos y de posibles repulsiones entre las cadenas laterales ionizadas ^[8], lo que dificulta la desprotonación de éste. La presencia del grupo ionizable amino cíclico en las estructuras de los homopolímeros hace que éstos sean sensibles a cambios de pH. En general, polímeros ionizables a valores de pH donde no están ionizados, predomina el carácter hidrofóbico siendo insoluble en disoluciones acuosas. Por el contrario, a valores de pH donde el polímero está ionizado predomina el carácter hidrofílico ^[10]. La poli-EPA se encuentra ionizada a valores de pH inferiores a su pK_b, siendo la presencia de cargas positivas la responsable de su solubilidad a pH ácido.

También se realizaron pruebas de solubilidad de los homopolímeros y se encontró que la poli-EMM es soluble principalmente en agua ^[9], medio ácido y tetrahidrofurano. La poli-EMA es soluble en agua, cloroformo y medios ácidos y básicos. Finalmente, la poli-EPA es soluble en agua, cloroformo y medios ácidos.

Se observó que los homopolímeros tienen distinto grado de solubilidad en agua. El más soluble fue el poli-EMA seguido de la poli-EPA y finalmente la poli-EMM. Este fenómeno se puede explicar por la presencia de grupos amida en la poli-EMA y poli-EMA que son grupos más hidrofílicos que el grupo éster de la poli-EMM.

Estos nuevos sistemas poliméricos serán evaluados para futuras aplicaciones como matrices de liberación de fármacos y se estudiará sus posibles complejaciones con ADN para su utilización en terapia génica.

Conclusión

Se han preparado 3 nuevos polímeros con grupos ionizables siendo sistemas sensibles a cambios de pH aplicables en el campo biomédico, concretamente como matrices para la liberación controlada de fármacos.

Bibliografía

1. **Chenite, A.; Chaput, C.; Wang, D.; Combes, C.; Buschmann, M.D.; Hoemann, C.D.; Leroux, J.C.; Atkinson, B.L.; Binette, F.; Selmani, A.** Biomaterials, 2000, 21, 2155-2161.
2. **Lutolf, M.P.; Raeber, G.P.; Zisch, A.H.; Tirelli, N.; Hubbell, J.A.** Adv. Mater. 2003, 15, 888-892.
Qiu, Y.; Park, K. Adv. Drug Delivery Rev., 2001, 53, 321-339.
3. **Kim, J.H.; Lee, S.B.; Kim, S.J.; Lee, Y.M.** Polymer 2002, 43, 7549-7558.
4. **Motonaga, T.; Shibayama, M.** Polymer, 2001, 42, 8925-8934.
5. **González, N.; Elvira, C.; San Román, J. J.** Polym. Sci.: Polym. Chem., 2003, 41, 395-407.
6. **Matulis, D. Y Blomfield, V.A.** Thermodynamics of the hydrophobic effect. I. Coupling of aggregation and pKa shifts in solutions of aliphatic amines. Biophys. Chem. 2001, 93 (1) 37-51.
7. **Kaneko, Y., Sakai, K., Okano, T.** Temperature-responsive hydrogels as intelligent materials..., en Okano, T.(Ed.) Biorelated polymers and gels, pp. 29-69. (1998).
8. **Galaev, I.Y.; Mattiason, B.** Trends in Biotechnol, 1999, 17, 335-340.
9. **Cornejo-Bravo, J.M.; Siegel, R.A.** Biomaterials. 1996,17,1187-1193.