

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/301283561>

Síntesis y caracterización de una red polimérica interpenetrada de polimetacrilato de 2-hidroxietilo y quitosano...

Article · December 2015

CITATIONS

0

READS

48

5 authors, including:



Giovanni Rojas

University ICESI

37 PUBLICATIONS 389 CITATIONS

SEE PROFILE



Síntesis y caracterización de una red polimérica interpenetrada de polimetacrilato de 2-hidroxietilo y quitosano como posible matriz de liberación controlada de fármacos

Julián Andrés García Zapata¹
Nora Elena Valderruten Posso¹
Giovanni Rojas¹
Eduardo Ruiz Durantez²

¹ Universidad ICESI; Colombia.

² Universidad del Cauca; Colombia
garciaz.julian@gmail.com

Resumen

Este proyecto propuso la combinación del quitosano con el polimetacrilato de 2-hidroxietilo, el cual le conferirá una mayor flexibilidad y resistencia estructural al hidrogel, para su posible aplicación como matriz de liberación controlada. La reacción se llevó a cabo de forma simultánea en moldes de acrílico con anillos de teflón, dentro del horno para activar la polimerización del HEMA y durante 24 horas. Se tomaron espectros de infrarrojo para comprobar la formación del producto, los cuales mostraron una disminución de las bandas a 1655 cm^{-1} y la aparición a 740 cm^{-1} las cuales confirman la formación del entrecruzamiento de quitosano y la polimerización del metacrilato de 2-hidroxietilo, respectivamente. Las propiedades de hinchamiento se estudiaron en diferentes pHs y se encontró que estas propiedades dependen particularmente del contenido de quitosano del material y del pH en el que se hinchen. A su vez, se observó un fenómeno de sobrehinchamiento el cual se atribuye a la red de pHEMA. Se llevaron a cabo estudios térmicos mediante calorimetría diferencial de barrido. Los resultados mostraron dos transiciones vítreas a aproximadamente 98 °C y a 155 °C , las cuales corresponden a la red de pHEMA y quitosano, respectivamente. Estos revelaron que los materiales obtenidos son completamente amorfos y que un posible proceso de copolimerización durante la síntesis de los materiales no se llevó a cabo. Se realizaron estudios de análisis de fluencia-recuperación y relajación de esfuerzos para determinar las propiedades mecánicas de los materiales, y se concluyó que estos presentan un comportamiento viscoelástico. A su vez, se observa una relación directa entre la concentración de polimetacrilato de 2-hidroxietilo y la flexibilidad del material donde a una concentración del 70% la fluencia y recuperación del material aumenta considerablemente. La quetiapina se usó como control positivo para los estudios de cinética de

liberación. Tras el montaje de los resultados a un modelo matemático específico, se determinó que el proceso de liberación es controlado por difusión y la relajación de la red de polímero. Finalmente, la degradación de los materiales obtenidos se llevó a cabo bajo condiciones fisiológicas simuladas (pH 7,4 °C y 37 °C) con lisozima, donde se observó que hay una pequeña tendencia a la degradación de los materiales y el contenido de quitosano en su composición.

Introducción

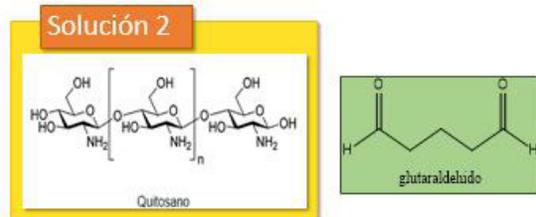
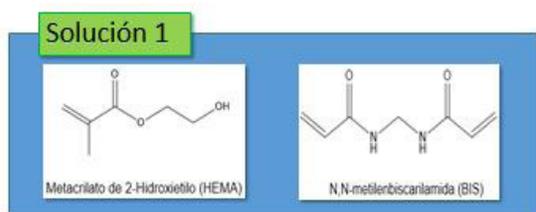
En la actualidad la tendencia en el desarrollo de materiales apunta hacia la obtención de sistemas inteligentes, los cuales sean capaces de responder a estímulos del ambiente y realicen una función determinada. Desde el punto de vista de la administración de fármacos, el uso de este tipo de sistemas cargados con el principio activo son especialmente útiles para la liberación controlada de los mismos (Arredondo, 2009; Coughlan, 2004; Kikuchi, 2002). Entre este tipo de materiales poliméricos, los hidrogeles han demostrado ser los candidatos más representativos para este tipo de aplicaciones por sus características como la biocompatibilidad, hinchamiento en medio acuoso, además de que es posible cargarlos fácilmente con todo tipo de componentes activos (C. S. and Peppas N. a Brazel, 1999; Coughlan, 2004; Lekow, 2010; Lin, 2006; Maitz, 2013).

Desde su descubrimiento, los hidrogeles han sido materiales de gran interés para el área biomédica, especialmente por su propiedad única de exhibir un comportamiento intermedio entre los materiales sólidos y líquidos, lo cual es posible debido al entrecruzamiento (físico o químico) de las cadenas de polímero individuales.

Un tipo de combinación de polímeros son las redes poliméricas interpenetradas (IPN), las cuales se definen como una combinación de dos o más polímeros formando una red, la cual se sintetiza en forma simultánea (Sperling, 1977). Es de esperarse que la interpenetración simultánea de dos polímeros confiera a los materiales sintetizados por este método propiedades mecánicas sobresalientes, debido al efecto sinérgico inducido por la interpenetración forzada de los componentes (Sperling, 1977).

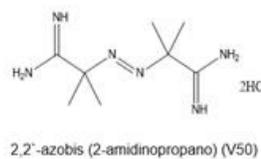
Actualmente, hay gran cantidad de investigaciones para diversas composiciones de IPN con propiedades mecánicas mejoradas (Conde, 1977; Han, 2008; Prashantha, 2001; Rani, 2011). Se espera que los IPNs a base de pHEMA / quitosano tengan óptimas propiedades para encontrar su uso en aplicaciones biomédicas tales como sistemas de liberación controlada ya que por lo general, el contenido de agua y las propiedades mecánicas son importantes para estas aplicaciones.

Metodología



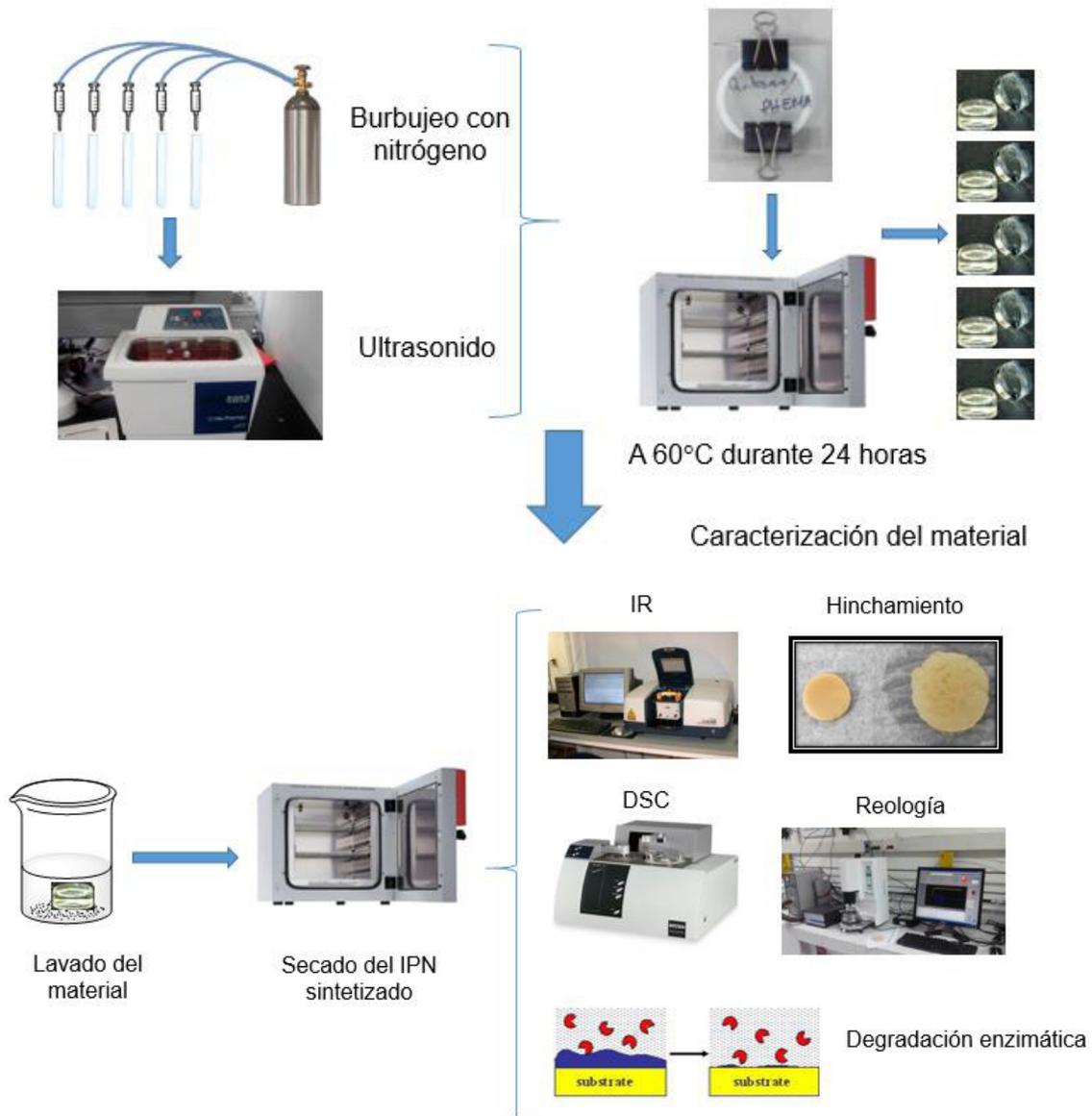
| No. Experimentos | Volumen final (mL) | Proporción Quitosano/HEMA (%) | Quitosano (peso) | HEMA (peso) | BIS (gramos) | Glutaraldehído al 25% (mL) |
|------------------|--------------------|-------------------------------|------------------|-------------|--------------|----------------------------|
| Q30H70 | 10 mL | 30/70 | 0,3 g | 0,7 g | 0,03109 g | 0,04803 mL |
| Q40H60 | 10 mL | 40/60 | 0,4 g | 0,6 g | 0,02665 g | 0,06404 mL |
| Q50H50 | 10 mL | 50/50 | 0,5 g | 0,5 g | 0,02221 g | 0,08005 mL |
| Q60H40 | 10 mL | 60/40 | 0,6 g | 0,4 g | 0,01777 g | 0,09606 mL |
| Q70H30 | 10 mL | 70/30 | 0,7 g | 0,3 g | 0,01333 g | 0,11207 mL |

| Entrecruzantes | Porcentajes |
|----------------|-------------|
| BIS | 15% |
| Glutaraldehído | 15% |



iniciador





Resultados

En el espectro infrarrojo de los materiales IPN sintetizados, se observa una banda de aproximadamente 1652 cm^{-1} que se atribuye a la formación del entrecruzamiento entre el quitosano y glutaraldehído para formar un enlace C=N (Silverstein et al., 2005). A su vez, se observa una banda de aproximadamente 749 cm^{-1} , que indica la formación de una cadena alifática (Figura 2), característica de los polímeros metacrílicos (Silverstein et al., 2005). Con estas dos bandas podemos garantizar que el entrecruzamiento, tanto para quitosano como para pHEMA, se ha generado en los materiales interpenetrados.

La Tg observada en cada uno de los materiales varía dependiendo de la concentración relativa de las redes. El hecho de que se observen 2 transiciones en cada uno de los análisis confirma que se formaron los dos materiales entrecruzados dentro del material (Figura 3). Según Acharyulu (Acharyulu, 2013) la Tg de quitosano lineal se observa a $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, pero cuando este es entrecruzado con glutaraldehído se observa que la Tg baja a $168\text{ }^{\circ}\text{C}$, apoyando la idea de que la leve transición observada corresponde a la Tg de la red de quitosano entrecruzada.

Se observó que la Tg correspondiente a Q0H100 en los materiales interpenetrados varió entre $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta $94\text{ }^{\circ}\text{C}$, posiblemente debido a la interpenetración de los materiales y a su grado de entrecruzamiento.

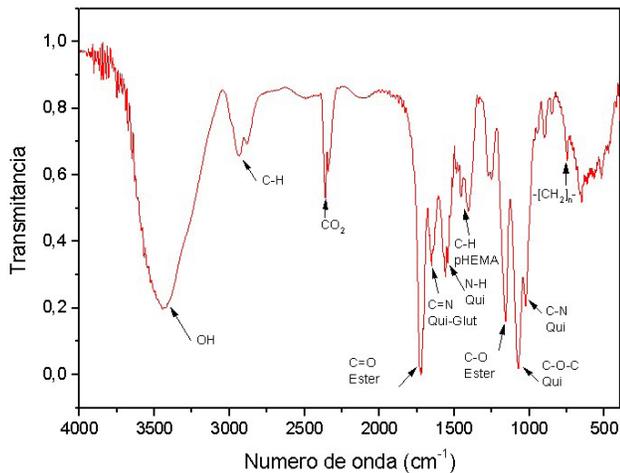


Figura 2. Espectro infrarrojo de un material interpenetrado (Q50H50). **Fuente.** Los Autores

Xerogeles de Q30H70 se utilizaron en este estudio debido a las propiedades mecánicas anteriormente observadas. La concentración del fármaco se determinó utilizando una curva de calibración en el intervalo de 0,5-20 mg/l (Bagade, 2009; Basavaiah, 2010; Prasanth, 2011). En la Figura 4 se observó que el material Q30H70 muestra una liberación más lenta en comparación con los controles. La liberación de los controles alcanzó su equilibrio después del primer día de seguimiento de la liberación, mientras que la liberación del material Q30H70 seguido por 5 días más, que mostró una liberación más controlada de fármacos.

El hidrogel Q30H70 muestra un comportamiento viscoelástico, el cual es común para los polímeros amorfos. Estos resultados muestran que la viscosidad residual (η_0) para el hidrogel Q30H70 es menor que para los otros materiales IPNs, lo cual indica una menor resistencia a la deformación.

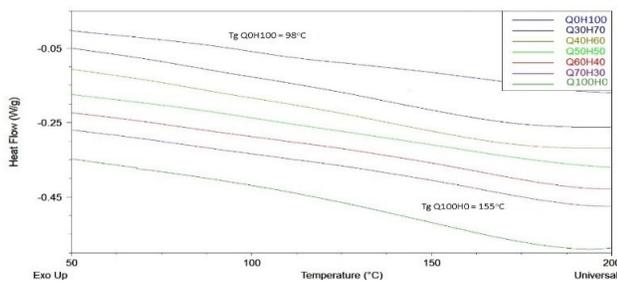


Figura 2. Termograma de todos los materiales sintetizados. **Fuente.** Los Autores

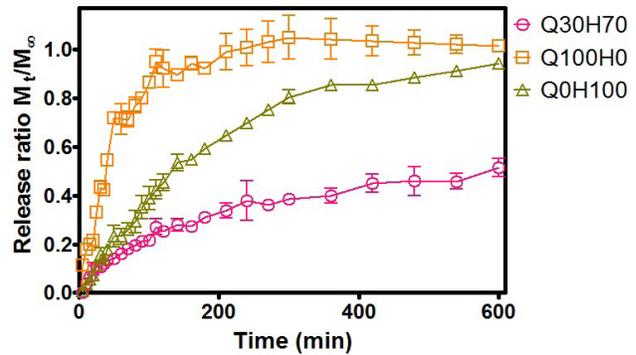


Figura 4. Análisis de creep-recovery para las 5 composiciones de los hidrogeles. La ordenada derecho corresponde a la gráfica del material Q30H70. **Fuente.** Los Autores

Los materiales interpenetrados presentaron una degradación menor, aunque constante, a medida que pasaba el tiempo, degradándose más cuando la concentración de la enzima fue aumentada, indicando la degradabilidad de los materiales en condiciones fisiológicas. Una menor degradación de los IPNs pudo deberse al grado de interpenetración de los mismos (Figura 6).

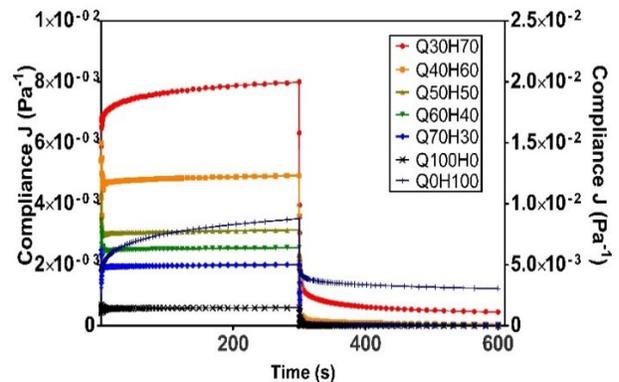


Figura 5. Release kinetics of Quetiapine from Q30H70 xerogels and its controls in 0,1 M phosphate buffer at pH 7,5 and 37oC. **Fuente.** Los Autores

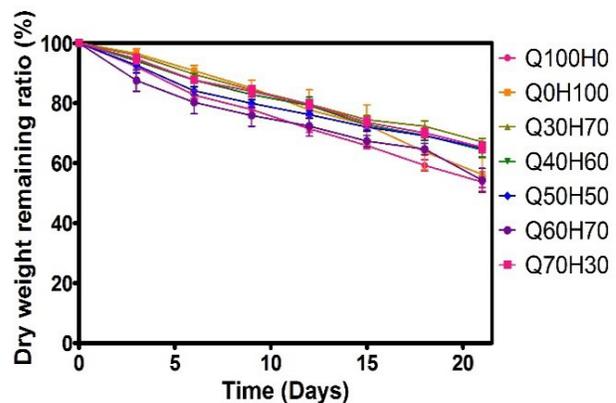


Figura 6. Dependencia del tiempo de la proporción del peso seco restante de los materiales en 0,1 mg ml-1 de lisozima en un buffer de acetato 0,025 M pH 7,4 a 37oC. **Fuente.** Los Autores



Conclusiones

- La síntesis de una red polimérica interpenetrada de quitosano y pHEMA se llevó a cabo de forma satisfactoria.
- La caracterización térmica por DSC muestra que los materiales obtenidos presentan dos transiciones vítreas, indicando que los materiales son completamente amorfos y que un posible proceso de copolimerización durante la síntesis de los materiales no se llevó a cabo.
- En la caracterización reológica de los materiales se observó que hay una clara dependencia de la concentración de pHEMA en la fluencia de los materiales.
- La constante cinética obtenida en el estudio de liberación de quetiapina indica que el proceso conlleva una mayor contribución de un transporte por difusión y el proceso de relajación de las redes pasa a un segundo plano.
- En la degradación de los materiales, todos presentaron una degradación con una concentración alta de enzima, la cual fue del 41%; de igual forma se observó una tendencia en relación con el contenido de quitosano en su composición.

Referencias bibliográficas

- Acharyulu, S. R. (2013). Physico-chemical characterization of cross linked chitosan-polyacrylonitrile polymer blends. 5(2), 354--363.
- Arredondo, A. (2009). Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos.
- Bagade, S. B. a. N. S. P. a. N. D. S. a. S. C. K. (2009). Development and validation of UV-Spectrophotometric method for determination of Quetiapine fumarate in two different dose tablets. International Journal of ChemTech Research, 1(4), 898--904.
- Basavaiah, K. a. R. N. a. R. P. J. a. V. K. B. (2010). Sensitive ultraviolet spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals. Thai Journal of Pharmaceutical Sciences, 34(4), 146--154.
- Brazel, C. S. a. P. N. a. (1999). Dimensionless analysis of swelling of hydrophilic glassy polymers with subsequent drug release from relaxing structures. Biomaterials, 20(8), 721--732.
- Brazel, C. S. a. P. N. a. (1999). Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers. Polymer, 40(12), 3383--3398. doi:10.1016/S0032-3861(98)00546-1
- Conde, A. a. D. N. (1977). Castor-Oil-Based Interpenetrating Polymer Networks: Synthesis and Characterization. 21, 1531--1541.
- Coughlan, D. C. a. Q. F. P. a. C. O. I. (2004). Effect of drug physicochemical properties on swelling/deswelling kinetics and pulsatile drug release from thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society, 98(1), 97--114. doi:10.1016/j.jconrel.2004.04.014
- Han, Y. (2008). Mechanical properties of semi-interpenetrating polymer network hydrogels based on poly(2-hydroxyethyl methacrylate) copolymer and chitosan. Fibers and Polymers, 9(4), 393--399. doi: 10.1007/s12221-008-0063-8
- Kikuchi, A. a. O. T. (2002). Pulsatile drug release control using hydrogels. Advanced drug delivery reviews, 54(1), 53--77.
- Lekow, U. a. E. Z. H. Ž. (2010). Drug Release from Hydrogel Matrices. 17(2).
- Lin, C.-C. a. M. A. T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. Advanced drug delivery reviews, 58(12-13), 1379--1408. doi:10.1016/j.addr.2006.09.004.
- Maitz, M. F. a. F. U. a. T. M. V. a. F. M. a. B. T. a. W. C. (2013). Bio-responsive polymer hydrogels homeostatically regulate blood

- coagulation. *Nature communications*, 4, 2168. doi:10.1038/ncomms3168.
- Peppas, N. A. a. F. N. M. (1983). The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*, 21(6), 983--997. doi:10.1002/pol.1983.180210614
- Prasanth, V. G. a. E. S. C. a. K. S. V. a. J. T. S. (2011). Development and validation of Quetiapine fumarate in pure and pharmaceutical formulation by UV-Spectrophotometric method. 2(6), 52--58.
- Prashantha, K. a. (2001). Interpenetrating polymer networks based on polyol modified castor oil polyurethane and poly(2-hydroxyethylmethacrylate): Synthesis, chemical, mechanical and thermal properties. *Bulletin of Materials Science*, 24(5), 535--538. doi:10.1007/BF02706727
- Rani, M. (2011). Characterization and Biodegradation Studies for Interpenetrating Polymeric Network (IPN) of Chitosan-Amino Acid Beads. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 02(01), 71--84. doi:10.4236/jbnb.2011.21010
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. J. (2005). *spectrometric identification of organic compounds*. New York: John Wiley and sons, inc.
- Sperling, L. H. (1977). *Interpenetrating Polymer Networks and Related Materials*. 12(I), 141-180.