

XII Coloquio Venezolano de Polímeros, Universidad de Oriente, Cumana 2007

CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES DE QUITOSANO ENTRECRUZADOS COVALENTEMENTE CON GENIPINA

Nelson Santoni^{1*}, Mireya Matos², Carmen Müller-Karger², Hazem Nicola³, Marcos Sabino⁴,
Alejandro Müller⁵

- 1) Departamento de Química, Universidad Simón Bolívar. Caracas, Venezuela
- 2) Departamento de Mecánica, Grupo de polímeros USB, Universidad Simón Bolívar. Caracas, Venezuela
- 3) Departamento de Cirugía de columna y Ortopedia, Hospital San Juan de Dios, Caracas, Venezuela
- 4) Departamento de Química, Universidad Simón Bolívar. Caracas, Venezuela
- 5) Departamento de Ciencia de los Materiales, Grupo de polímeros USB, Universidad Simón Bolívar. Caracas, Venezuela

1. INTRODUCCIÓN

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales de alto peso molecular y carácter hidrófilo, capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. Estas redes son insolubles debido a la presencia de entrecruzamientos químicos o entrecruzamientos físicos, los cuales proveen a la red de una estructura definida y de integridad física [1,2]. Actualmente, los hidrogeles tienen numerosas aplicaciones en la industria médica y farmacológica, ya que asemejan los tejidos vivos naturales más que ninguna otra clase de materiales. El quitosano (QN) es un copolímero del tipo amino-polisacárido compuesto por D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina [poli(N-acetil-D-glucosamina)], que es obtenido por la desacetilación alcalina de la quitina [4], principal material estructural en los exoesqueletos de crustáceos y otras especies animales. El quitosano es el único polisacárido catiónico natural y es conocido por su biocompatibilidad y biodegradabilidad [2]. Por su parte, La genipina es un reactivo natural extraído de la flor de jazmín, y surge como una alternativa a los agentes entrecruzantes convencionales empleados para el quitosano, debido a su buena biocompatibilidad y ausencia de toxicidad [3].

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Materiales utilizados.

- Quitosano, *Mahtani* PVT.LTD Chitosan 114. M = 579.200 g/mol, porcentaje de desacetilación = 94,5%

XII Coloquio Venezolano de Polímeros, Universidad de Oriente, Cumana 2007

- Genipina, Challenge Bioproducts, CO., LTD, M = 226,23 g/mol, pureza = 98%
- Ácido acético, *Riedel-de Häen* (33209) M= 60,05 g/mol , densidad = 1,05 g/mL
- Poli(vinil alcohol), *Riedel-de Häen* (63018)

2.2. Procedimiento. Se prepararon soluciones de quitosano (QN) al 2,5, 5 y 7,5% p/p de quitosano en ácido acético 0,1 M, y se agregó genipina disuelta en metanol (0,1 g/mL) en una relación molar genipina/glucosamina = 0,05. Las soluciones fueron vertidas en moldes cilíndricos de diámetro = 2,54 cm y altura = 1,7 cm, y se dejaron reaccionar por 24 horas a 22°C, Adicionalmente, se prepararon geles de 2,5% quitosano/10%PVA 30/70 y 70/30. Los ensayos de compresión se realizaron empleando anillos de confinamiento de silicona y un pistón de diámetro = 2,4 cm, a una velocidad de 1 mm/min. Se observó la morfología de los hidrogeles utilizando microscopía electrónica de transmisión y ambiental (ESEM). Las características, así como la cinética de la reacción genipina-quitosano a 37°C fue estudiada mediante FTIR y reometría dinámica (geometría de placas paralelas). Adicionalmente, se estudió la cinética de deshidratación a 37°C, y la rehidratación tanto en agua como en ácido acético 0,1 M para analizar la dependencia del hinchamiento con el pH.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

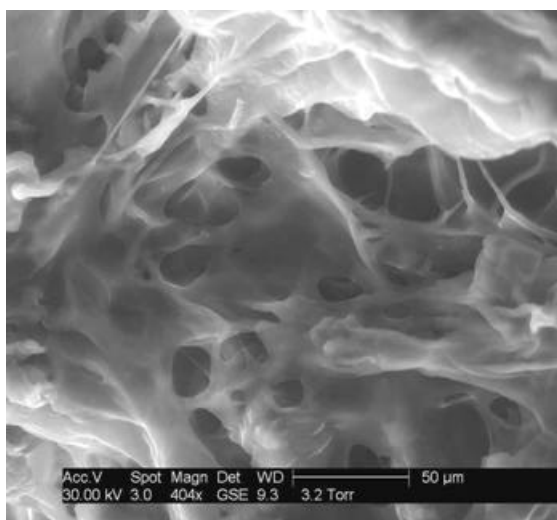
Los resultados mostrados en la tabla 1 indican un incremento de la pendiente de la curva esfuerzo deformación (E), el esfuerzo de falla y la deformación de falla al incrementar el porcentaje de quitosano, debido a la formación de redes más macizas y estables. La idea de formar redes interpenetradas de quitosano y PVA no produjo ninguna mejora adicional sobre las propiedades mecánicas, ya que la red de quitosano es la que provee la resistencia mecánica al hidrogel. Sin embargo, las propiedades mecánicas de estos materiales no son totalmente satisfactorias, debido a su alta fragilidad.

La Figura 1 ilustra las morfologías más comunes en los hidrogeles de quitosano obtenidas con el uso de la microscopía electrónica de barrido y ambiental (ESEM). En la Figura 1a se observa el hidrogel de quitosano en su estado hidratado, que presenta una morfología de poros interconectados, la cual puede ser de gran interés para aplicaciones biomédicas. En la Figura 1b se observa el hidrogel completamente deshidratado, por lo que las porosidades existentes durante la hidratación colapsan dando origen a una estructura tipo bloque [1].

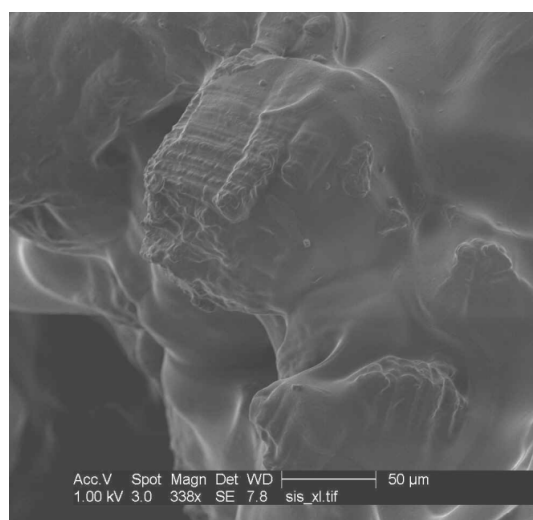
XII Coloquio Venezolano de Polímeros, Universidad de Oriente, Cumana 2007

Tabla 1. Valores de módulo elástico, esfuerzo y deformación de falla para diferentes hidrogeles.

	Hidrogeles				
	Quitosano 2,5%	Quitosano 2,5%/ PVA 10% 30/70	Quitosano 2,5%/ PVA 10% 70/30	Quitosano 5%	Quitosano 7,5%
E (MPa)	0,99	0,48	1,3	1,11	1,27
s_f (MPa)	0,110	0,023	0,05	0,114	0,19
s_f (%)	10,4	4,8	3.4	9,2	20



(a)



(b)

Figura 1. Morfología de los hidrogeles de quitosano al 5% (a) Estado hidratado: Poros interconectados y, (b) Estado deshidratado: tipo bloque

Mediante la comparación de los espectros de la genipina, el quitosano, y el hidrogel de quitosano con genipina es posible determinar la aparición y desaparición de grupos funcionales, que indican los cambios químicos en los materiales de partida hacia la formación del hidrogel entrecruzado covalentemente. Uno de los cambios más resaltantes se evidencia en la disminución del grupo carbonilo de la genipina, que reacciona con las aminas primarias del quitosano, para dar origen a una estructura tipo amida, que se observa en el crecimiento de la banda ubicada a 1.630 cm^{-1} en el espectro del hidrogel. A causa de la misma reacción, los grupos amino del quitosano, que son los principales reactivos, se ven drásticamente reducidos en el espectro del hidrogel, que se evidencia en una disminución significativa de la banda ancha a 3.500 cm^{-1} (Figura 2)

XII Coloquio Venezolano de Polímeros, Universidad de Oriente, Cumana 2007

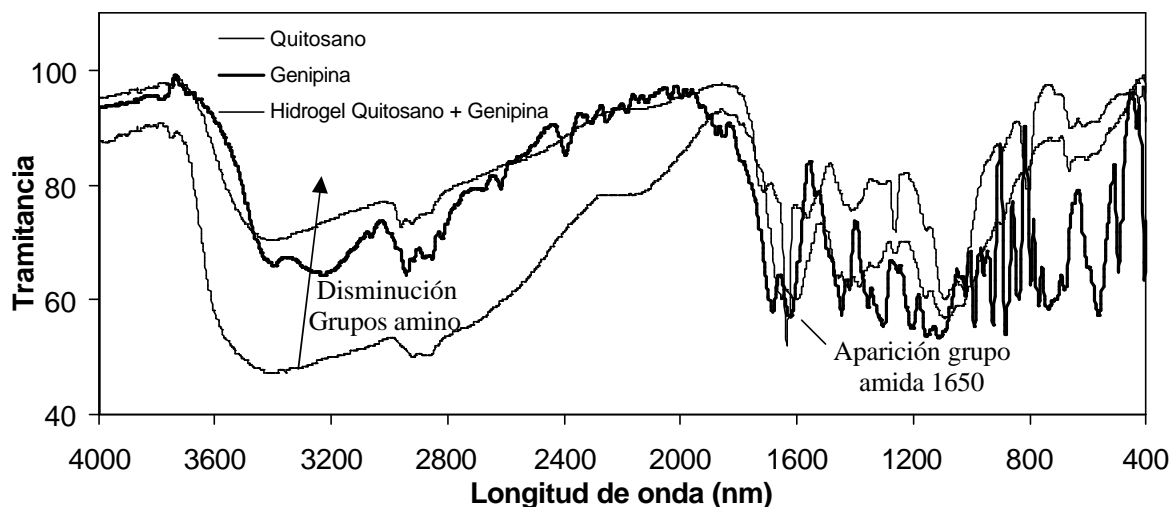


Figura 2. Espectros infrarrojos del quitosano, la genipina y el hidrogel de quitosano al 7,5% p/p entrecruzado con genipina, con una relación estequiométrica genipina/quitosano de 0,05.

Los estudios de reometría dinámica permitieron observar la transición de los hidrogeles de quitosano desde su estado de solución viscosa hacia un sólido viscoelástico. Esta transición se da en la medida en que la reacción de entre la genipina y el quitosano transcurre, por lo que permite estudiar la evolución de las propiedades del material durante la cinética de la reacción de entrecruzamiento. En la figura 3 se observa el incremento del módulo de almacenamiento (G') en función del tiempo de gelificación, indicando el aumento del carácter sólido del material. La estabilización de G' hacia las etapas finales es característica de los geles.

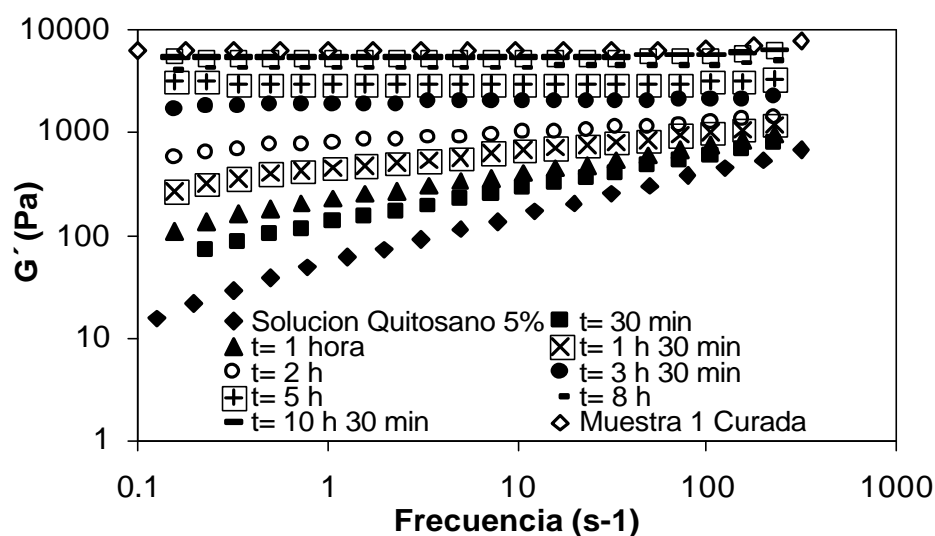


Figura 3. Variación de G' en función de la frecuencia para varios instantes del proceso de gelificación.

XII Coloquio Venezolano de Polímeros, Universidad de Oriente, Cumana 2007

Los ensayos de deshidratación a 37°C mostraron cinéticas bastante similares para los hidrogeles al 2,5, 5 y 7,5% p/p (deshidratación total ~ 35 horas), ya que al usar la misma relación molar genipina/quitosano debían presentar similar densidad de entrecruzamientos [4]. La Figura 4 ilustra la cinética de hidratación, donde en medio ácido se incrementa la absorción de agua, debido a que la protonación de los grupos amino produce repulsiones intermoleculares en las cadenas de quitosano, y por consiguiente un ensanchamiento de la red polimérica, permitiendo así la mejor difusión del fluido y un mayor hinchamiento de los geles.

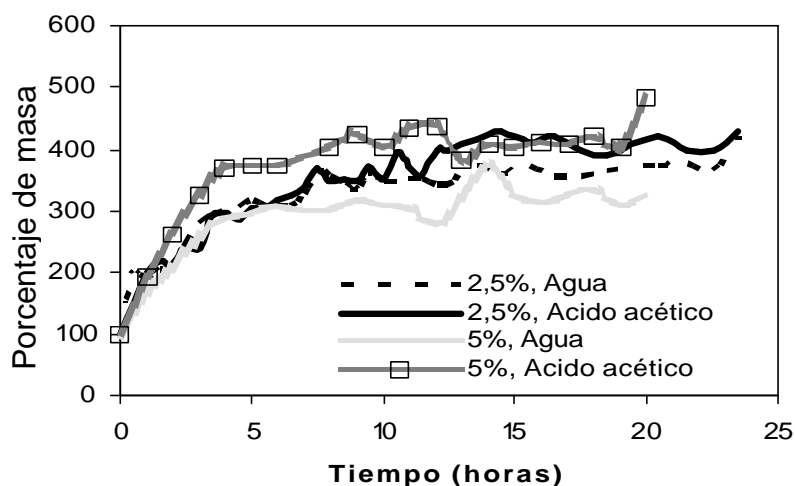


Figura 4. Hidratación de los hidrogeles de quitosano.

Agradecimientos. Los autores agradecen al Dr. *Francisco Goycoolea* y Dra. *Alma Campo* (CIAD, México) por habernos suministrado parte de la genipina y por las importantes discusiones en el tema. Igualmente al Proyecto Fonacit S1-2002000548 por el financiamiento y al INSA de Lyon, Francia, por los ensayos de ESEM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crompton K, Pranker R, Paganin D, Scott T, *Biophys. Chem.*, **117**, 47 (1993)
2. Berger J, Reist M, Chenite A, Felt-Baeyens O, *Int. J. Pharm.*, **288**, 197 (2005)
3. Butler M, NG Y-F, Pudney P, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **41**, 3941 (2003)
4. Chun-Hsu Y, Bai-Shuan L, Chen-Jung C, *Mater. Chem. Phys.*, **83**, 204 (2004)