

HIDROGELES DE XILANO/QUITOSANO PARA POTENCIALES APLICACIONES BIOMÉDICAS

Fabbroni Fausto^A, Ramella Gabriel Exequiel^A,

^A*Instituto de Tecnología Celulósica. Facultad de Ingeniería Química UNL*

Área: Ingeniería
Sub-Área: Materiales
Grupo: X

Palabras clave: agente de entrecruzamiento, liberación de drogas, hinchamiento.

INTRODUCCIÓN

Los hidrogeles se definen como redes de polímeros entrecruzados que tienen la capacidad de hincharse sin disolverse en agua. Han tenido creciente interés en aplicaciones médicas, tales como en sistemas de liberación transdérmica de fármacos. En particular, los hidrogeles obtenidos a partir de materiales renovables, como el xilano y el quitosano (Gabrielli y col. 2000) son de gran interés. El xilano (Xil) es un polielectrolito aniónico, constituye la hemicelulosa principal de latifoliadas y plantas gramíneas, y representa el 20-35% de la biomasa lignocelulósica. El quitosano (Q) es el derivado deacetilado de la quitina y es un polielectrolito catiónico. Para mejorar la aptitud de los hidrogeles como sistema de liberación controlada de drogas se puede agregar agentes de entrecruzamiento iónico, como el citrato/ácido cítrico, el cual presenta la ventaja de ser no tóxico (Kumar y col. 2000). En este trabajo, se obtuvieron hidrogeles a partir de soluciones de complejos de polielectrolitos naturales (PECs) de xilano y quitosano. Se evaluó el efecto de distintas cantidades del agente de entrecruzamiento citrato/ácido cítrico sobre la capacidad de absorción de agua del hidrogel, propiedades físicas, y sobre la aptitud como sistema de liberación de diclofenaco sódico, droga de uso actual en terapia transdérmica.

METODOLOGÍA

Preparación y caracterización de los polielectrolitos utilizados

Quitosano: Se preparó una solución de 2,5 g/L en 0,25% de ácido acético. Se le determinó la densidad de carga a pH 5,0 utilizando el método de titulación polielectrolítica (Terayama 1952) y utilizando medidas de flujo de corriente (equipo Chemtrac ECA 2100) para detectar el punto final de titulación (Mocchiutti y col. 2015).

Xilano: Se utilizó el 4-O-metil-glucuronoxilano (Xil) aislado de madera de haya por extracción alcalina (Sigma-Aldrich). Se prepararon soluciones frescas diariamente calentándolas a baño maría a 95°C por 15 minutos para disolver el xilano (Mocchiutti y col. 2015). Se determinó la densidad de carga por titulación polielectrolítica.

Formación y caracterización de los complejos

Proyecto: PICT 2013 N° 2212. Aplicación de Complejos de Polielectrolitos Naturales para Mejorar las Propiedades de Papeles de Embalaje de Alta Calidad y para la Obtención de Films.

Director del proyecto: Dra. Paulina Mocchiutti

Director del becario (Gabriel Exequiel Ramella): Dra. Paulina Mocchiutti

Co-director del becario: Dr. Miguel Zanuttini

Director de Pasante de Investigación (Fausto Fabbroni): Dra. María Verónica Galván

Los complejos se formaron agregando la solución de xilano a un caudal controlado (90 mL/h) sobre una solución de quitosano que se encontraba bajo agitación magnética (Mocchiutti y col. 2015). Las soluciones se llevaron previamente a pH 5,0. La densidad de carga de los complejos también se determinó por titulación polielectrolítica.

Preparación de las películas para hidrogeles. Agregado de agente de entrecruzamiento.

Las películas se prepararon utilizando la técnica de volcamiento/evaporación de solvente colocando los moldes de silicona en estufa a 40°C con circulación forzada y luego a 23°C y 50% H.R. Se evaluó el efecto del agregado del citrato de sodio a distintas concentraciones (3% w/v, 5% w/v, 7% w/v) sumergiendo las películas de Xil/Q ya secas en una solución de citrato de sodio a pH 5,0 y T = 4,0°C por 1 h. Luego las películas se lavaron con agua destilada y se secaron nuevamente.

Análisis por FTIR

La estructura química se evaluó obteniendo espectros de FTIR de las películas secas con y sin agente de entrecruzamiento, utilizando el equipo disponible en la Cátedra de Físicoquímica de la FIQ de la UNL y de acuerdo a la metodología propuesta por Karaaslam y col. (2010).

Propiedades mecánicas

Se determinó la resistencia en húmedo a la tracción y elongación hasta rotura utilizando el equipo INSTRON 3340. Las probetas se cortaron de acuerdo a la norma ASTM D1708-96 y se ensayaron luego de hidratar por 1h (Karaaslam y col. 2010).

Capacidad de hinchamiento de las películas

Se cortaron muestras de películas de 15 x 15 mm². Se tomó el peso seco inicial (W_i). Luego se colocaron en una solución de fosfato buffer salino (PBS) a pH 7,4 y 37°C y se sacaron a diferentes tiempos, se secaron entre dos secantes y se pesaron (W_f). El hinchamiento se calculó de la siguiente manera (Shu y col. 2001):

$$\text{Hinchamiento (\%)} = \frac{W_f - W_i}{W_i} * 100 \quad (1)$$

Absorción y liberación de diclofenaco sódico.

Para el estudio de absorción y liberación de drogas se utilizó diclofenaco sódico. La absorción se realizó en agua a pH 7,4 por 20 h. La liberación se realizó en solución buffer de fosfato (PBS) de alta fuerza iónica, pH 7,4 y 37°C bajo agitación orbital. En cada intervalo de tiempo se determinó la concentración de la droga en el medio por espectrofotometría UV a 275 nm (Tarvainen y col. 1999).

RESULTADOS

Densidad de carga de los polielectrolitos y los complejos de polielectrolitos.

La **Tabla 1** muestra la densidad de carga del xilano, quitosano y de los complejos de Xil:Q (relación de masas: 70:30) a pH 5,0. Se observa que el quitosano tiene una densidad de carga más de diez veces mayor que la del xilano. El complejo formado

tiene una densidad de carga levemente catiónica debido al exceso de los grupos aminos catiónicos del quitosano.

Tabla 1: Densidad de carga de xilano, quitosano y complejos de Xil:Q a pH 5,0.

Xilano (meq/g)	Quitosano (meq/g)	PEC (70 Xil:30 Q) (meq/g)
-0,39 ± 0,04	+4,03 ± 0,01	+0,55 ± 0,03

Análisis por FTIR

En la **Figura 1** se muestran los espectros de FTIR para las distintas muestras. Se encontró que los espectros han cambiado en la región de 1400 – 1724 cm^{-1} , cuando se añadió el agente de entrecruzamiento, lo que indica la interacción iónica efectiva entre el quitosano y citrato de sodio.

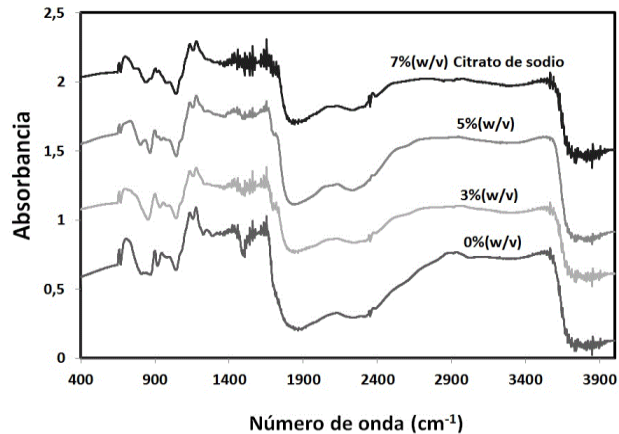


Figura 1. Espectros de FTIR para muestras con distintas cantidades de agente de entrecruzamiento.

Propiedades mecánicas

En la **Figura 2** se muestra la resistencia en húmedo a la tracción y la elongación de muestras con distintos grados de entrecruzamiento. Se observa que a medida que se aumenta la cantidad de citrato de sodio (agente de entrecruzamiento) las propiedades mecánicas de la película aumentan (tracción y elongación).

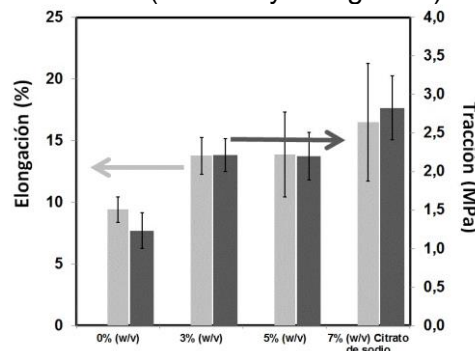


Figura 2. Resistencia en húmedo a la tracción y elongación para muestras con distintas cantidades de agente de entrecruzamiento (citrato de sodio)

Capacidad de hinchamiento. Absorción y liberación de droga

En las **Figuras 3 y 4** se muestran el grado de hinchamiento de las películas y la liberación de diclofenaco sódico en función del tiempo, respectivamente. Se observa que la capacidad de hinchamiento del hidrogel sin entrecruzamiento es alta (220%) y que el agregado del agente de entrecruzamiento aumentó aún más esta propiedad hasta un máximo (5% de citrato). El aumento de la capacidad de hinchamiento va

acompañado de un aumento en la cantidad de droga inicial absorbida (figura 4). La figura 4 muestra además que el entrecruzamiento favorece la gradual liberación del diclofenaco sódico hasta los 40 min. Particularmente, cuando se entrecruzó con 5% de citrato de sodio se logró liberar casi el 100% del fármaco.

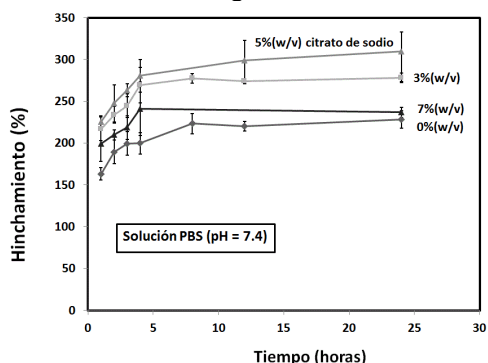


Figura 3. Grado de hinchamiento en solución de PBS de muestras con distintas cantidades de agente de entrecruzamiento

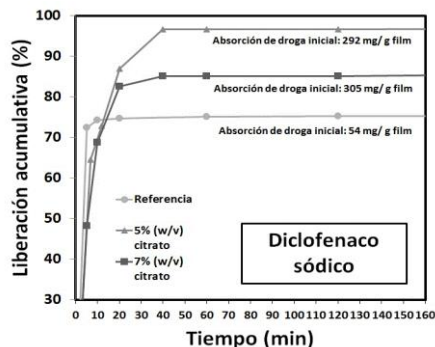


Figura 4. Liberación acumulativa de sodio diclofenaco en función del tiempo, de muestras con distintas cantidades de agente de entrecruzamiento.

CONCLUSIONES

El hinchamiento del hidrogel sin entrecruzamiento fue de hasta 220 %, mientras que los hidrogeles con agente de entrecruzamiento mostraron resultados aún más altos. Cuanto mayor fue la cantidad de agente de entrecruzamiento, más altas resultaron las propiedades mecánicas en húmedo. Estos hidrogeles tienen aproximadamente 150% mayor resistencia a la tracción en húmedo, y un 100% mayor estiramiento que los hidrogeles no entrecruzados. Finalmente, en la liberación del diclofenaco sódico de los hidrogeles se encontró que el fármaco se absorbe en los hidrogeles y se libera gradualmente hasta 40 min cuando está previamente entrecruzado. Se puede concluir que los hidrogeles biodegradables a base de xilano y quitosano reticulados con citrato de sodio son una alternativa interesante para potenciales aplicaciones biomédicas.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Gabrielli I., Gatenholm P., Glasser, W.G., Jain, R.K., Kenne L.,** 2000. Separation, characterization and hydrogel-formation of hemicellulose from aspen Wood. *Carbohydrate Polymers*, 43, 367 - 374.
- Karaaslam A.M., Tshabalala M.A. y Buschle-Diller G.,** 2010. Wood hemicellulose/chitosan-based semi-interpenetrating network hydrogels: mechanical, swelling and controlled drug release properties. *Bioresources*, 5, 1022 - 1035.
- Kumar M. N. V. R.,** 2007. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive & Functional Polymers*, 46, 1 - 27.
- Mocchiutti P., Galván M.V., Peresin M.S., Schnell C., Zanuttini M.A.,** 2015. Cationic and anionic polyelectrolyte complexes of xylan and chitosan. Interaction with lignocellulosic surfaces. *Carbohydrate Polymers*, 116, 131 - 139.
- Shu X.Z., Zhu K.J., Song, W.,** 2001. Novel pH-sensitive citrate cross-linked chitosan film for drug controlled release. *Int. Journal of Pharmaceutics*, 212, 19 - 28.
- Tarvainen T., Svarfvar B., Akerman S., Savolainen J., Karhu M., Paronen P., Järvinen K.,** 1999. Drug release from a porous ion-exchange membrane in vitro. *Biomaterials*, 20, 2177-2183.
- Terayama H.,** 1952. Method of colloid titration (a new titration between polymer ions). *Journal Polymer Science*, 8, 243-53.