

SÍNTESIS DE HIDROGEL DE BASE QUITOSAN-SILOXANO PARA SU POSIBLE APLICACIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

Taboada Padilla Marian Areli (1), Muñoz Macías Jessica Jazmín (2), Díaz Hernández Jorge Isaac (3), Juárez Picón Daniela (4), Dr. González Calderón José Amir (5), Dr. Vallejo Montesinos Javier (6).

¹ [Lic. Química, Universidad de Guanajuato] | [ma.taboadapadilla@ugto.mx]

² [Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [jj.munozmacias@ugto.mx]

³ [Lic. Química, Universidad de Guanajuato] | [ji.diazhernandez@ugto.mx]

⁴ [Lic. Química, Universidad de Guanajuato] | [d.juarezpicon@ugto.mx]

⁵ [Departamento de Ingeniería Ambiental, Instituto Tecnológico de Celaya] | [amir.gonzalez@iqcelaya.itc.mx]

⁶ [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [jvas210@gmail.com]

Resumen.

Los hidrogeles son redes tridimensionales, hidrófilas y poliméricas, capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. Desafortunadamente, enfrentan el desafío de que la absorción extensiva de agua deteriora su integridad mecánica, lo que llega a reducir su rendimiento en aplicaciones biomédicas, por lo que es necesario la adición de algún compuesto que le brinde mayor estabilidad. Se reporta la síntesis de un hidrogel híbrido a partir NOCC (N-O-carboximetil-quitosan) con polidimetil-siloxano (PDMS) hidroxiterminado y polimetilhidrogensiloxano (PMHS) y su caracterización mediante espectroscopía infrarrojo (FT-IR) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). El hidrogel obtenido demostró conservar propiedades mecánicas parecidas a las de los siloxanos a la vez que promueve la absorción de agua sin perder integridad mecánica, además de poseer estabilidad térmica, por lo que tiene el potencial para ser funcionalizado y posteriormente aplicado en el área biomédica.

Abstract.

Hydrogels are tridimensional, hydrophilic and polymeric materials that can absorb huge amounts of water or biological fluids. Unfortunately, hydrogels face a big challenge, the extensive absorption of water may deteriorate their mechanic integrity and reduce their performance on biomedical applications, for that reason, is necessary the addition of a compound that provided to material more stability. The synthesis of a hybrid hydrogel from NOCC(N-O-Carboxymethyl-chitosan) with Polydimethylsiloxane (PDMS) and Polymethyl-hydrogen-siloxane (PMHS) is reported. Which was characterized using infrared spectroscopy (FT-IR) and differential scanning calorimetry (DSC). The gotten hydrogel prove to keep mechanical properties just as siloxanes while promoting the absorption of water without losing mechanical integrity, also having thermal stability, so it has the potential to be functionalized and subsequently applied in the biomedical field.

INTRODUCCIÓN.

Hidrogel.

Los hidrogeles son redes tridimensionales, hidrófilas y poliméricas capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. Debido a su alto contenido de agua, porosidad y consistencia blanda, simulan estrechamente el tejido vivo natural, más que cualquier otra clase de biomaterial sintético, por lo que se han convertido en candidatos potenciales para ser portadores de macromoléculas bioactivas, vendaje de heridas, liberación controlada de fármacos e ingeniería de tejidos. [1, 2]

Los geles permanentes o químicos son aquellos que pueden conseguirse mediante la reticulación de polímeros, creando la matriz polimérica de entrecruzamiento (MPE) uniendo diferentes cadenas macromoleculares mediante enlaces covalentes. [2, 3]. Los hidrogeles químicos se preparan comúnmente de dos formas diferentes: polimerización en 3D, en la que un monómero hidrófilo se polimeriza en presencia de un agente reticulante polifuncional, o mediante reticulación directa de polímeros en agua.

En este tipo de material, se forman dos redes, simultánea o secuencialmente, de manera que se interpenetran entre sí. Se comunican a través de interacciones entre cadenas, incluyendo enredos, en lugar de a través de enlaces covalentes.

La mayoría de los hidrogeles enfrentan el desafío de que la absorción extensiva de agua deteriora su integridad mecánica, lo que restringe los usos potenciales y en algunos casos, reduce el rendimiento terapéutico en aplicaciones biomédicas.

Los polisiloxanos son polímeros inorgánicos resistentes estructuralmente, flexibles y biocompatibles, por lo que tienen diversas aplicaciones. Tienen una estructura, en la que el enlace Si-O desempeña el papel principal. La longitud de este enlace es de 1.64 Å, que es significativamente más largo que el del enlace C-C (1.53 Å). Además, el ángulo de enlace Si-O-Si es aproximadamente 143°, este ángulo de unión es tan flexible que puede pasar fácilmente al estado lineal

de 180°. Un ángulo de unión Si-O-Si tan grande da como resultado una barrera de energía reducida para la rotación de los grupos orgánicos unidos al átomo de silicio y proporciona así una flexibilidad sustancial al esqueleto del polímero de silicona [3].

Las cadenas lineales de silicio con grupos reactivos como el polimetilhidrogensiloxano (PMHS) son utilizadas ampliamente para producir cadenas poliméricas con propiedades definidas. La razón principal para utilizar PMHS como material primario, es su sensibilidad a las bases, el enlace Si-H, es hidrolizado en Si-OH₂, el cual se condensa sobre sí mismo para dar paso a un gel insoluble mientras libera gas H₂. Es importante que este enlace se hidrolice, ya que de lo contrario representa un sitio de entrecruzamiento importante donde se pueden unir otras cadenas modificando las propiedades del gel resultante.

Los hidrogeles a base de polisiloxanos son bastante prometedores, ya que algunos exhiben una actividad antiinflamatoria, regeneradora y protectora pronunciada que penetra fácilmente en el organismo, facilitando la penetración de fármacos en los tejidos, además de poseer una gran estabilidad [4].

Por otro lado, el quitosano, un polisacárido desacetilado derivado de quitina, se utiliza para preparar hidrogeles, películas, fibras o esponjas, además de materiales utilizados en biomédica, esto debido al alto nivel de biocompatibilidad. El quitosano es mucho más fácil de procesar que la quitina, pero la estabilidad de estos materiales es generalmente más baja debido a su carácter hidrófilo y sensibilidad al pH [5].

En este proyecto se propuso la síntesis y caracterización de un hidrogel de N-O-carboximetilquitosano (NOCC) y polimetil-hidrogen-siloxano (PMHS)/ polidimetil-siloxano (PDMS) hidroxiterminado cuyo entrecruzamiento mantuvo las propiedades naturales de un hidrogel combinado con las de los siloxanos y biopolímeros como el quitosano, brindándole mayor estabilidad, capacidad de absorción y biocompatibilidad, teniendo el potencial para ser utilizado como andamio en ingeniería biomédica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Síntesis

Se disolvieron 2g de N-O-carboximetil-quitosan (NOCC) en 50 mL de agua destilada y se mantuvo en agitación por 24 h. La solución resultante se mezcló con 50 mL de metanol y se mantuvo en agitación vigorosa durante 24 h más.

Posteriormente se agregó polidimetil-siloxano (PDMS) hidroxiterminado y polimetil-hidrogen-siloxano (PMHS) utilizando 2-propanol como disolvente (50% v/v). Se mantuvo una proporción de PDMS/PMHS: NOCC de 10:1. La mezcla se mantuvo reaccionando a 60°C por 24 h para ser esterificada. Se utilizó H₂SO₄ 1M como catalizador, manteniendo la misma proporción en relación con el NOCC.

El gel resultante fue lavado utilizando 2-propanol y posteriormente secado en estufa a 80°C durante 24 h.

Caracterización

Espectroscopía infrarrojo.

Los espectros de Transformada de Fourier Infrarrojo (FT-IR) fueron obtenidos mediante el Espectroscopio FTIR-ATR Perkin Elmer, modelo Spectrum 100, para demostrar la reacción química ocurrida entre los siloxanos y el NOCC. El espectro fue analizado en un rango 4000 a 650 cm⁻¹ con 16 scans por espectro para la muestra.

Calorimetría Diferencial de Barrido.

Se llevó a cabo en un calorímetro diferencial de Barrido (DSC) modelo Q2000 TA Instruments en una atmósfera de nitrógeno seco. Se fundieron aproximadamente 3 mg de la muestra desde 25°C hasta 350°C y después se enfrió a velocidad constante de 10°C / min.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El hidrogel (PDMS/PMHS entrecruzado con N-O-carboximetil quitosan) fue sintetizado vía

reticulación de polímeros en agua lográndose una MPE, cuyo entrecruzamiento ocurre mediante una esterificación entre el grupo carboxilo (COOH) del NOCC y el grupo hidroxilo (OH) del PDMS, formando un enlace éster y liberando una molécula de agua.

Físicamente, el hidrogel sintetizado mostró una apariencia blanca, blanda y porosa, además de un grado de hidrofiliidad apto. Conservó resistencia mecánica y estructural al ser expuesto durante 24 hrs en isopropanol demostrando la capacidad de hinchamiento del material, la cual es consecuencia del grado de entrecruzamiento.



IMÁGEN 1. A partir de la izquierda, a) Hidrogel PDMS/ PMHS 10:1, b) Prueba en isopropanol.

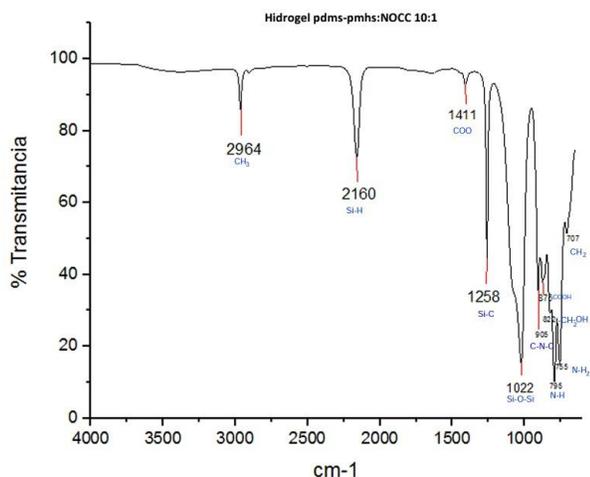
Se estima que el cambio en la polaridad del material se debe al entrecruzamiento de las cadenas de siloxanos con las de NOCC, lo que nos permitió crear una MPE que combinará las propiedades de ambos compuestos.

Espectroscopía infrarrojo.

Los resultados obtenidos en el FT-IR (Ilustración 2.) mostraron la presencia del grupo COO⁻ (1411 cm⁻¹) lo que confirma la reacción entre el ácido carboxílico del NOCC y el grupo OH terminal en el PDMS durante el entrecruzamiento de la MPE.

Sin embargo, se observaron también picos en 875 cm⁻¹ y 755 cm⁻¹, los cuales son atribuidos a los grupos funcionales COOH y NH₂ respectivamente, lo que indica que no todos los sitios de entrecruzamiento del NOCC se unieron con alguno de los siloxanos, quedando sin reaccionar.

La aparición de picos para enlaces Si-O-Si (1022 cm^{-1}), Si-C (1258 cm^{-1}), CH_3 (2964 cm^{-1}) y Si-H (2160 cm^{-1}) es de un debida a la presencia de estos tanto en el PDMS como el PMHS, a excepción del último, que sólo se encuentra en el PMHS.

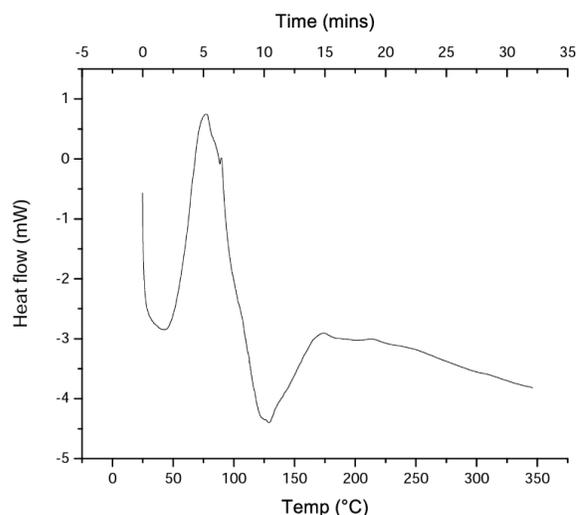


IMÁGEN 2. Espectro infrarrojo, Hidrogel PDMS/PMHS NOCC 10:1

Calorimetría Diferencial de Barrido.

La exoterma obtenida en 76.7°C representa una curva de transición vítrea, lo que se traduce en un reacomodo en la estructura del hidrogel, lo cual podría deberse a la evaporación del solvente, implicando el rearrreglo de las cadenas del mismo. En seguida se muestra la aparición de un endoterma a 129.5°C , la cual representa la evaporación de agua, tal como ha sido reportado en la literatura. [6]

Se puede observar un máximo en 171°C atribuido a la temperatura de transición vítrea del material (T_g), la cual nos indica el cambio radical en sus propiedades y el rango de temperatura en que puede ser utilizado el material.



IMÁGEN 3. Gráfica obtenida a partir del DSC

Los resultados obtenidos nos brindan un panorama de la manera en que el hidrogel se podría estar conformando y en consecuencia de las propiedades que éste posee, sin embargo, el empleo de diferentes técnicas de caracterización será lo que nos permita conocer a profundidad el comportamiento del material.

CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis y análisis de propiedades térmicas de un hidrogel de PDMS/PMHS y NOCC en proporción 10:1, el cual conservó propiedades mecánicas parecidas a las de los siloxanos, cambiando la polaridad de los mismo debido al entrecruzamiento producido con las cadenas de NOCC, lo que promovió la absorción de agua sin perder integridad mecánica.

Se estima que, al variar las proporciones de ambos siloxanos, así como de NOCC brindará nuevas propiedades al hidrogel, las cuales deberán ser analizadas por lo que abre la puerta a nuevas investigaciones. Así como se pretende realizar el análisis de diferentes propiedades del hidrogel obtenido en esta investigación como complemento de la misma y así buscar una aplicación específica.

La aparición de sitios de entrecruzamiento sin reaccionar brinda la posibilidad de llevar a cabo funcionalizaciones futuras sobre la MPE del hidrogel.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Javier Vallejo Montesinos, por su asesoramiento, paciencia y apoyo en la realización del proyecto, así como por confiar y respaldar nuestra investigación.

Al Dr. Mario Ávila por proporcionarnos un espacio de trabajo.

A la Q. Odemarys Tinoco Vallejo y a la Dra. Rebeca Pérez por apoyarnos con el préstamo de los equipos para realizar caracterizaciones.

Al Instituto Tecnológico de Celaya (ITC) por prestarnos sus instalaciones, así como al Dr. Amir Calderón por la aportación de parte del material utilizado y asesoría durante el proyecto.

REFERENCIAS

[1] Abbasi, F., Mirzadeh, H. & Katbab, A.A., 2001. Modification of polysiloxane polymers for biomedical applications: A review. *Polymer International*, 50(12), pp.1279–1287.

[2] Peppas, N.A. et al., 2000. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), pp.27–46

[3] Hoffman, A.S., 2012. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), pp.18–23. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.01>

[4] Bassem Yactine, François Ganachaud, Omar Senhaji, and Bernard Boutevin. (December 23, 2004). Facile Manufacture and Storage of Poly(methylhydrogenosiloxane)s. *Macromolecules*, 38, pp. 2230- 2236.

[5] Rohindra, David and Nand, Ashveen and Khurma, Jagjit R. (2004) Swelling properties of chitosan hydrogels. *The South Pacific Journal of Natural Sciences*, 22 (1). pp. 32-35.

[6] V.K Mouryaa, Nazma N. Inamdara and Ashutosh Tiwarib,c . (21 April 2010). Carboxymethylchitosan and its applications. *ADVANCED MATERIALS Letters* , 1, pp.11-33.