



20
SAP

BAHÍA BLANCA - ARGENTINA

21
XV SIMPOSIO ARGENTINO
DE POLÍMEROS

1-3 de diciembre de 2021

RO DE RESÚMENES | LIBRO DE RESÚMENES | LIBRO DE RESÚM

ANÁLISIS DE VARIABLES EN LA IMPREGNACIÓN SUPERCRÍTICA DE UN BIOACTIVO NATURAL EN PARTÍCULAS DE CELULOSA MICROCRISTALINA

N.D. Machado^{1,2}, J.E. Mosquera^{1,2}, R.E. Martini^{1,2}, M.L. Goñi^{1,2}, N. A. Gañán^{1,2}

¹Instituto de Investigación y Desarrollo de Ingeniería de Procesos y Química Aplicada, IPQA (UNC – CONICET), Av. Vélez Sarsfield 1611 (X5016GCA.), Córdoba, Argentina – raquel.martini@unc.edu.ar

²Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos, ICTA (FCEFYU, UNC), Av. Vélez Sarsfield 1611 (X5016GCA.), Córdoba, Argentina

ABSTRACT

En este trabajo se estudió el efecto de las variables experimentales involucradas en el proceso de impregnación supercrítica de carvona, un monoterpeno con actividad biológica, en partículas de celulosa microcristalina. Las variables estudiadas fueron la densidad de CO₂ (278-600 kg m⁻³), la temperatura (40-60°C), la relación de masa carvona:polímero (0,5-1) y el modo de despresurización (frío-caliente). Los porcentajes de impregnación obtenidos estuvieron comprendidos entre 0,6-3,6 %p/p. El uso de etanol como cosolvente (2 %p/p) permitió incrementar el rendimiento a 10 %p/p. La cristalinidad del polímero no se modificó a causa del proceso, aunque, en presencia de cosolvente, se observó un ligero hinchamiento y una progresiva exposición de las fibras internas de la celulosa. La liberación de carvona en saliva artificial fue más lenta en comparación a una mezcla física, indicando que su incorporación en el polímero fue más profunda en las muestras impregnadas utilizando fluidos supercríticos.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años la impregnación asistida por dióxido de carbono supercrítico (CO₂-sc) ha tenido importantes aplicaciones en el desarrollo de dispositivos biomédicos y de liberación controlada a partir de la incorporación de compuestos activos de origen natural en distintos polímeros (Medeiros *et al*, 2017, Ongkasin *et al*, 2020). La utilización de CO₂-sc como agente promotor para dispersar un compuesto activo en un material polimérico ofrece múltiples ventajas, como la de impregnar un gran número de polímeros sintéticos y naturales, operar en condiciones moderadas (punto crítico CO₂: T_c =31.4°C; P_c =7.38 MPa) y obtener un producto final libre de solvente (Kazarian, 2000).

La carvona es un monoterpeno natural que se encuentra en numerosos aceites esenciales y que ha demostrado actividad antimicrobiana y antifúngica contra diversos microorganismos (Bouledjoudja *et al*, 2017; Markovic *et al*, 2018). El objetivo de este trabajo es el estudio de las variables experimentales que influyen en la incorporación de carvona en partículas de celulosa microcristalina (CMC) mediante impregnación con CO₂-sc para su potencial aplicación en formulaciones farmacológicas.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Los experimentos de impregnación en CO₂-sc se llevaron a cabo en un equipo de alta presión a escala laboratorio, que funciona en modo batch (Fig. 1). El proceso de impregnación utilizado fue similar a los descriptos previamente (Goñi *et al*, 2016; Mosquera *et al*, 2019).

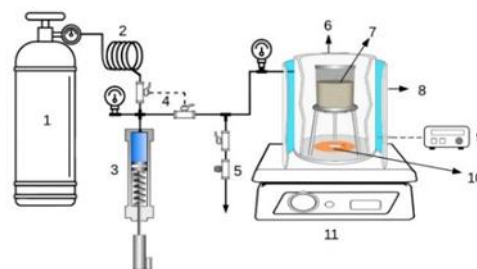


Figura 1. Esquema del equipo de impregnación supercrítica. 1: cilindro de CO₂; 2: serpentín de refrigeración; 3: bomba de inyección; 4: válvulas; 5: válvula micrométrica; 6: celda de alta presión; 7: celulosa microcristalina; 8: baño termostático; 9: controlador de temperatura; 10: carvona; 11: agitador magnético.

Los ensayos de impregnación se realizaron a diferentes valores de densidad de CO₂ (278 y 600 kg m⁻³), temperatura (40 y 60°C), relación de masa carvona:CMC (0,5 y 1) y modo de despresurización (en frío y en caliente), a una velocidad de despresurización de 0,4 MPa min⁻¹ luego de 2h de contacto. El análisis estadístico se realizó por medio de un diseño factorial de experimentos con 4 factores a dos niveles, para lo cual se utilizó el software Statgraphics® donde los efectos fueron considerados significativos para $p < 0,05$.

La cantidad de carvona impregnada en las partículas de CMC fue determinada y cuantificada, luego de su extracción con etanol, mediante espectrofotometría UV-visible a una longitud de onda $\lambda = 236$ nm.

El rendimiento (%R) de impregnación fue calculado de acuerdo a la ecuación 1.

$$\%R = \frac{m_i}{m_t} \times 100 \quad (1)$$

Donde m_i es la masa de carvona impregnada y m_t es la masa total de polímero (10 mg).

El material obtenido fue caracterizado por difracción de rayos X (XRD), microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FE-SEM) y experimentos de cinética de liberación, los cuales se realizaron en saliva artificial a 37°C.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los rendimientos de la impregnación (%R) de carvona oscilaron entre $0,6 \pm 0,2$ y $3,6 \pm 0,3$ % p/p. El análisis estadístico indicó que tanto las variables individuales (temperatura, densidad de CO₂, relación carvona:CMC y modo de despresurización) como algunas de sus interacciones presentaron un efecto significativo sobre %R ($p < 0,05$). Estos efectos estuvieron relacionados principalmente a las características fisicoquímicas del compuesto bioactivo (solubilidad en CO₂-sc y volatilidad) y del polímero (absorción de CO₂ e hinchamiento). El máximo %R se obtuvo a 60°C, 600 kg m⁻³, y relación carvona:CMC = 1.

Con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos, se evaluó la adición de etanol como cosolvente (2% p/p) manteniendo constantes el resto de las variables de operación en las condiciones de mayor %R previamente observadas. El empleo de etanol aumentó el %R cerca de 2,5 veces alcanzando un valor máximo 10 ± 1 % p/p. Como este solvente presenta características hidrofílicas puede competir por las interacciones intermoleculares de las cadenas celulósicas, facilitando la penetración del fluido supercrítico en la matriz polimérica y dando como resultado valores más altos de %R. La caracterización realizada al material demostró que el proceso supercrítico no modificó la cristalinidad de CMC (81-84%) indicando que la movilidad de las cadenas poliméricas se encuentra altamente restringida. Por otro lado, se observó que el número y/o el tamaño de estas partículas disminuyeron para las muestras sometidas al proceso supercrítico y, además, mostraron aumento en la rugosidad superficial con exposición progresiva de las fibras internas, en especial las tratadas en presencia de cosolvente.

Los experimentos de cinética de liberación de carvona mostraron que cerca del 80% de este compuesto fue liberado desde la mezcla física en los primeros 60 min, mientras que las muestras impregnadas en presencia de cosolvente mostraron una liberación algo más lenta (80% en 80 min). La diferencia entre los perfiles de liberación de las partículas de CMC impregnadas y de la mezcla física indicaron un mayor grado de penetración de la carvona en las partículas de CMC tratadas con CO₂-sc. En comparación con otros sistemas reportados (Coutinho y Champeau, 2020), la liberación de carvona desde partículas de CMC obtenidas en este trabajo es más rápida.

Tabla 1. Rendimiento de impregnación de carvona (%R) obtenido con una relación de masa carvona:CMC de 1, durante 2h, despresurización en caliente a 0,4 MPa min⁻¹. (±SD, n=3)

T (°C)	Densidad CO ₂ (kg m ⁻³)	Etanol (%p/p)	%R
60	600	-	3,6 ± 0,3
60	600	2	10,0 ± 1,0

4. CONCLUSIÓN

La impregnación de carvona es producto del complejo balance entre su solubilidad en CO₂ supercrítico y las propiedades fisicoquímicas del polímero. Por un lado, los mayores %R se obtuvieron a alta densidad de CO₂ ya que el cambio en el poder solvente produjo la completa disolución de la carvona. Pero, por otro lado, las débiles interacciones del polímero con la fase fluida sumado a su alta cristalinidad, limitaron considerablemente la incorporación de este bioactivo.

Por su parte, la adición de etanol como cosolvente mejoró la interacción del polímero con la fase fluida observándose un pequeño hinchamiento y una marcada exhibición de las fibras internas de celulosa.

Los mejores resultados se obtuvieron a 600 kg m⁻³ con etanol al 2% p/p, a 60°C, con una relación de masa carvona:CMC igual a 1, durante 2 h y usando una despresurización en caliente a 0,4 MPa min⁻¹. En estas condiciones el porcentaje de impregnación fue de 10% p/p, siendo superior a los reportados previamente.

La rápida liberación de carvona desde las muestras impregnadas podría ser útil para el tratamiento tópico de infecciones microbiológicas en etapas iniciales.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Bouledjoudja, A., Masmoudi, Y., Li, Y., He, W. & Badens, E. *J. Cataract. Refract. Surg.*, 10 (43), pp. 1343-1349, **2017**.
- Coutinho, I. T. & Champeau, J. *Supercrit. Fluids.*, 166, pp. 105019, **2020**.
- Goñi, M. L., Gañán, N. A., Strumia, M. C. & Martini, R. E. *J. Supercrit. Fluids.*, 111, pp. 28-35, **2016**.
- Kazarian, S. G. *Polym. Sci. Ser. C.*, 1 (42), pp. 78-101, **2000**.
- Markovic, D., Milovanovic, S., De Clerck, K., Zizovic, I., Stojanovic, D. & Radetic, M. *J. CO2 Util.*, 26, pp. 19-27, **2018**.
- Medeiros, G. R., Ferreira, S. R. S. & Carciofi B. A. M. *Innov. Food Sci. Technol.*, 41, pp. 206-215, **2017**.
- Mosquera, J. E., Goñi, M. L., Martini, R. E. & Gañán, N. A. *J. CO2 Util.*, 32, pp. 259-268, **2019**.
- Onkasin, K., Masmoudi, Y., Wertheimer, C. M., Hillenmayer, A., Eibl-linder, K. H. & Badens E. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 149, pp. 248-256, **2020**.