

EFFECTO DE LA TEMPERATURA EN LA DEGRADACIÓN HIDROLÍTICA DE HIDROGELES COMPUESTOS DE GELATINA Y ALCOHOL POLIVINÍLICO

Mariel L. Ottone y Julio A. Deiber

Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química
(INTEC-UNL-CONICET)

Güemes 3450, S3000GLN, Santa Fe, Argentina

e-mail: treoflu@ceride.gov.ar

1. INTRODUCCIÓN

Los hidrogeles de gelatina son aptos para la liberación controlada de drogas debido a sus propiedades de biodegradabilidad y biocompatibilidad sin generación de productos tóxicos. En este trabajo se usa el alcohol polivinílico (PVA) como agente de unión covalente de una gelatina de cuero de cerdo (PSG) para formar un hidrogel polianfólitico con una red heteropolimérica. En este sentido se formula aquí un hidrogel PSG-PVA con una relación de masas entre PVA y gelatina igual a 2. Se genera así una red polimérica con carga neta positiva alta, favoreciendo la fijación parcial de drogas cargadas negativamente mediante acomplejamiento iónico (Deiber et al., 2009; Porcaro et al., 2013). Durante el proceso de liberación de drogas desde estos hidrogeles ocurren degradaciones hidrolítica y enzimática *in vivo* de los enlaces ésteres y amidas inter- e intracadenas de la red, respectivamente. La degradación hidrolítica regenera los grupos hidroxilos del PVA y carboxilos de los residuos de aminoácidos en la cadena de gelatina y la degradación enzimática produce la ruptura de la cadena de gelatina en los enlaces amidas. Este trabajo estudia en particular las pérdidas de masas total y de especies del hidrogel y el cambio del número promedio de uniones covalentes por cadena de gelatina en la red, durante la degradación hidrolítica *in vitro* a diferentes temperaturas. Para ello se realizan ensayos de espectrofotometría, gravimetría y FTIR del hidrogel sumergido en PBS. El efecto de la temperatura en la degradación del hidrogel se cuantifica y discute en el contexto práctico de los procesos de carga y liberación de drogas.

2. METODOLOGÍA

2.1. Ensayos de degradación hidrolítica

Se usa aquí múltiples sistemas equivalentes evaluados en paralelo a diferentes tiempos (Ottone y Deiber, 2015) para 3, 25 y 37 °C. Se cortan hidrogeles de 1 cm de largo y 1 cm de ancho. Cada muestra se pesa en estado seco para obtener su masa $m(0) = m_o$ y luego se sumergen en PBS (pH=7.4 y fuerza iónica $I \approx 23.9$ mM). Se extraen los hidrogeles diariamente durante 11 días y se secan a temperatura ambiente para obtener la masa $m_d(t)$ de la muestra seca a cada tiempo t . Asimismo, las pérdidas de masas total y de especies (PSG y PVA) se evalúan mediante las siguientes expresiones,

$$D(t) = (m(0) - m_d(t)) / m_o \quad (1)$$

$$D_{PSG}(t) = \{m_{PSG}(0) - m_{PSG}(t)\} / m_o \quad (2)$$

$$D_{PVA}(t) = \{m_{PVA}(0) - m_{PVA}(t)\} / m_o \quad (3)$$

2.2. Ensayos de espectroscopia infrarroja (FTIR)

El número promedio de uniones covalentes $X_c(t)$ por cadena de gelatina se determina con las absorbancias $A^H(0)$ y $A^H(t)$ de estiramiento a 1718 cm^{-1} de los grupos carbonilos -C=O presentes en los carboxilos de los residuos de aminoácidos en la cadena de gelatina. Se corrige por la pérdida de masa del hidrogel vía la relación de las masas de especies $r(t) = m_{PVA}(t)/m_{PSG}(t)$. Se demuestra que los espectros digitalizados de los hidrogeles secos satisfacen (Ottone y Deiber, 2015),

$$A^H(t)/A^H(0) = \{(X - X_c(t))/(X - X_c(0))\} \{(r(0) + 1)/(r(t) + 1)\} \quad (4)$$

donde, $X_c(0) = 27.4$ es el número inicial de uniones covalentes del hidrogel formulado. El número de grupos carboxilos iniciales por cadena de gelatina $X = 72.5$ se calcula del espectro de gelatina pura usando el método propuesto en Porcaro et al. (2011).

3. RESULTADOS

La Figura 1 muestra la pérdida de masa del hidrogel evaluada a diferentes temperaturas donde se observa que $D(t)$ toma los valores asintóticos de equilibrio a tiempos más largos a medida que se incrementa la temperatura. Asimismo los porcentajes de pérdidas son aproximadamente 10, 20 y 50 % para 3, 25 y 37 °C, respectivamente, indicando que la degradación hidrolítica de enlaces esteres entre cadenas es relativamente intensiva a alta temperatura.

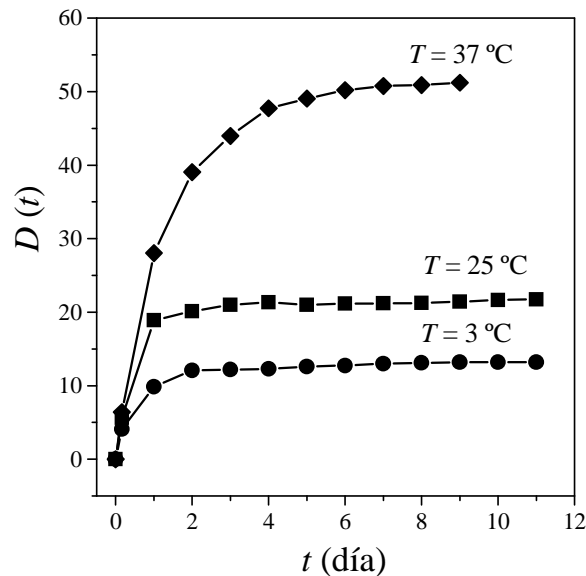


Figura 1. Pérdida de masa $D(t)$ en función del tiempo t . Los ensayos se realizaron en PBS (máxima $DS \pm 0.13$ con tres ensayos).

La Figura 2 presenta la evolución de $X_c(t)$ para el hidrogel sumergido en PBS a diferentes temperaturas donde se observa que a tiempos largos ($t = 9$ días) la red perdió prácticamente casi todas las uniones covalentes ($X_c(t) \approx 1.8$) entre cadenas

de PSG y PVA para 37 °C, quedando como resultado una red de cadenas anudadas. Consistentemente con los resultados de la Figura 1 a menores temperaturas, $X_c(t)$ es alrededor de 7.6 y 2.9 para 3 y 25 °C, respectivamente, cuando $t = 11$ días.

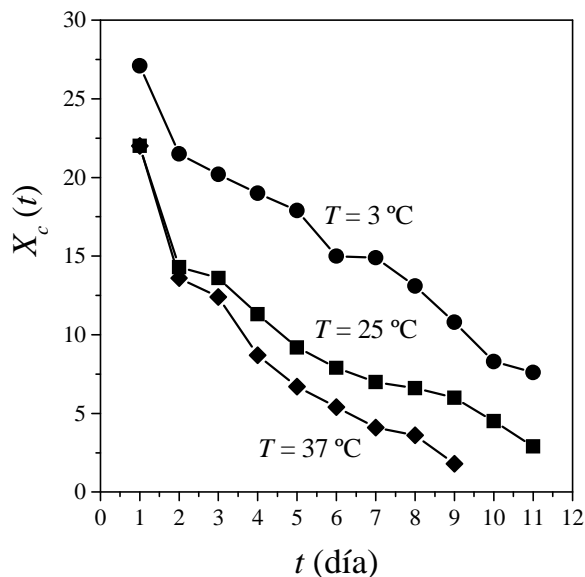


Figura 2. Número promedio de uniones covalentes $X_c(t)$ por cadena de gelatina en función del tiempo t del hidrogel seco de PSG-PVA previamente degradado en PBS. La técnica FTIR se realizó tres veces (máxima $DS \pm 0.55$).

Estos resultados indican que en la práctica la carga de droga en el hidrogel PSG-PVA debe llevarse a cabo a bajas temperaturas para evitar la degradación significativa de la red hidratada, mientras que a la temperatura *in vivo* (37 °C) la liberación de la droga se puede modular sustancialmente con los fenómenos de degradación de la red y de la velocidad de consumo metabólico de la droga. En este sentido, la caracterización y cuantificación de la degradación de la red es un paso relevante en las formulaciones de modelos para la predicción óptima de la liberación de drogas iónicas en hidrogeles biodegradables.

4. CONCLUSIONES

La metodología experimental propuesta permite estudiar el efecto de la temperatura sobre la degradación hidrolítica de las uniones covalentes entre cadenas de PSG y PVA, la cual modifica la microestructura del hidrogel en el tiempo. En este sentido las temperaturas en los procesos de carga y liberación de drogas deben ser adecuadamente prefijadas y controladas.

5. REFERENCIAS

Deiber J., Ottone M., Piaggio M. y Peirotti M. (2009). "Characterization of cross-linked polyampholytic gelatin hydrogels through the rubber elasticity and thermodynamic swelling theories". *Polymer*, **50**, 6065-6075.

Porcaro A., Ottone M. y Deiber J. (2013). "Microstructure characterization through rheological, electrokinetic and spectroscopic methods of polyampholyte gelatin hydrogels crosslinked with poly(vinylalcohol)". *Polymer*, **54**, 2706-2716.

Ottone, M.; Deiber, J. (2015). "Evolución del módulo elástico de corte de hidrogeles polianfólics sometidos a degradación Hidrolítica y enzimática". Proc. XI SAP2015, Santa Fe, Argentina.