

## SINTESIS Y CARACTERIZACION DE QUITOSANO N-METILÉN FOSFÓNICO ENTRECruzADO CON PEG-CHO

N. M. Rodríguez<sup>1</sup>, I. Henning<sup>2</sup>, J.L López Lacomba<sup>3</sup>, V M. Ramos<sup>2</sup>, M.S. Rodríguez<sup>2</sup> y E. Agulló<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones en Química Orgánica (INIQUO)

<sup>2</sup> Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas en Quitina (LIBAQ)

Departamento de Química - Universidad Nacional del Sur - Avenida Alem 1253-

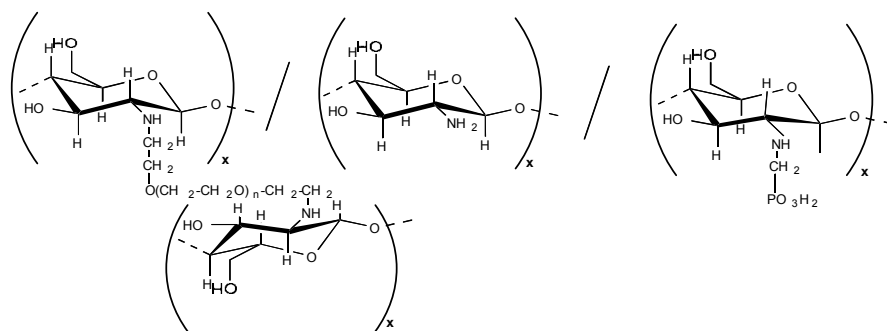
8000-Bahía Blanca – Argentina- E-mail: nmrodri@criba.edu.ar

<sup>3</sup> Unidad de RMN - Universidad Complutense - Paseo Juan XXIII, 1 - 28040 - Madrid - España.

### Introducción

El quitosano se emplea con éxito como portador de drogas, especialmente en la cavidad bucal debido a sus propiedades bioadhesivas y antifúngicas. La bioadhesión es importante en las terapias de enfermedades en mucosas debido a que prolonga el tiempo de retención de la droga y por lo tanto el requerimiento de la misma es menor debido a la lenta liberación. Por otra parte se ha probado que el entrecruzamiento prolonga la liberación de drogas o sustancias de la membrana [1-5].

En este trabajo se propone el entrecruzamiento por funcionalización del grupo amino mediante condensación con di-aldehídos de cadena alquílica larga. Se seleccionó como polímero de partida quitosano N-metilén fosfónico y como agente de entrecruzamiento polietilén glicol (PEG-CHO 2000) por tratarse de un oligómero anfifílico, biocompatible y de baja biodegradabilidad (figura 1).



**Figura 1.** Estructura química de quitosano N-metilén fosfónico entrecruzado con PEG-CHO

### Materiales y Métodos

*Síntesis de quitosano N-metilén fosfónico:* se utilizó una parte de quitosano (2% p/v, en ácido acético 1%v/v) y una de ácido fosforoso, a 70°C y posteriormente se agregó una parte de

formaldehído 36.5 %. Se mantuvo con calentamiento a reflujo durante 20 h. Se dializó frente a agua destilada y se liofilizó [6-7].

*Síntesis del agente de entrecruzamiento (PEG-CHO 2000):* La síntesis del agente de entrecruzamiento se realizó por oxidación de los oxhidrilos terminales con dimetilsulfóxido anhidro activado con anhídrido acético [8].

*Síntesis de NMPC-PEG-CHO:* las condiciones para la reacción de entrecruzamiento son temperatura ambiente, medio acuoso y posterior reducción de la imina formada con borohidruro de sodio. Purificación por diálisis y liofilización.

*Solubilidad:* se colocaron 10 mg del derivado entrecruzado con 10 mL de solvente.

*Grado de higroscopicidad:* se estudió empleando membranas de diferente espesor colocadas en desecador a 20°C y una humedad relativa de 94%.

*Grado de hinchamiento:* se estudió empleando membranas de diferente espesor sumergidas en agua durante 24 horas a 37°C.  $GH\% = (P \text{ húmedo} - P \text{ seco})/P \text{ seco} \times 100$

## Resultados y Discusión

Se procedió a la caracterización del derivado obtenido por entrecruzamiento por espectroscopía FT-IR observándose las bandas características de grupo  $-\text{CH}_2-$  a 2885 y 716  $\text{cm}^{-1}$ .

Se evaluó la solubilidad y se observó hinchamiento en PBS (tampón fosfato salino, 0,15 M, pH 7,4) y en agua e insolubilidad en solventes orgánicos (DMF, MeOH, etc).

Se determinó un grado de higroscopicidad máxima al cuarto día con una absorción de agua de 45% y un grado de hinchamiento de 840.

Se logró la generación de un polímero entrecruzado insoluble y esponjoso con gran capacidad de hinchamiento e hidrofiliidad, más maleable que el quitosano y portador de fósforo.

## Bibliografía

- [1] Alexeev, V.L.; Kelberg, E.A; Evmenenko, G.(2000) *Polymer Engineering and Science* Vol 40 (5) 1211-15.
- [2] Felt, O. (1998). *Drug Dev. Ind.Pharm.*, 24, 979-993.
- [3] Hincal, A.; Ikinci, G; Senel, S.; Kas, S; Yousefi-Rad, A. (1999) *Advance in. Chitin Science Vol IV*. Ed. Universitat Potsdam, Postdam, Alemania.
- [4] Mucha, M.; Piekielna, J.; Wiczorek, A.(1999). *Macromol.Symp.* 144, 391-412
- [5] Muzzarelli, R.A.A.; Dal Pozzo, A.; Vannini, L.; Fagnoni, M.; Guerrini, A.; De Benedittis, P.(2000) *Carbohydr. Polym.* 42, 204-6.
- [6] Agulló, E., Ramos, V., Rodríguez, N.M., & Heras, A. (2000). PA00010126
- [7] Heras, A., Rodríguez, N., Ramos, V., & Agulló E. (2001). *Carbohydrate Polymers*, 44 (1), 1-8.
- [8] Harris, J.M, Struck E., Case, M. & Paley, S (1984) *Journal of Polymer Science* , 22, 341-352.