Vol. 2, No. 1 (2023) 33-42 http://sniqba.com.mx/revsniqba-2023-01-16/

Revista SNIQBA

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPÓSITOS ELECTRORESPONSIVOS COMO UN VEHÍCULO PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE CAPTOPRIL

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF ELECTRORESPONSIVE COMPOSITES AS A VEHICLE FOR THE CONTROLLED RELEASE OF CAPTOPRIL

Miguel A. Corona-Rivera[1], Víctor M. Ovando-Medina[1], Elsa Cervantes-González[1], José E. Pérez López[2]*

1 Ingeniería Química, Unidad Académica Multidisciplinaria Región Altiplano (UAMRA), Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Carretera a Cedral KM 5+600, San José de las Trojes, 78700 Matehuala, San Luis Potosí, SLP, México. E-mail: coronamiguelangel@yahoo.com.mx

2 Instituto de Física—Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Manuel Nava #6, Zona Universitaria, 78290 San Luis Potosí, México.

Received: ***June 12, 2023; Revised: July 23, 2023; Accepted: August 22, 2023***

Resumen

Se sintetizaron compósitos electroresponsivos, a base de hidrogeles de quitosano(Q)/ácido acrílico(AAc) con una relación de 10/90, entrecruzados con N, N metilenbisacrilamida (NMBAM) a diferentes composiciones de NMBAM e iniciador dihidrocloruro de 2,2'-azobis (2-metilpropionamidina (V-50) a 1, 3 y 5% respecto la cantidad total del AAc. Se analizó la cinética de hinchamiento de los hidrogeles y se pudo observar que con 3% de NMBAM, se tiene un mayor grado de hinchamiento del hidrogel (%H) en comparación de los otras dos (1 y 5% de NMBAM), por lo que fue el que se utilizó para la síntesis del compósito electroresponsivo. Inicialmente se adicionó a los xerogeles obtenidos una cantidad de pirrol (Py) y Anilina (ANI) a diferentes relaciones de Py/ANI (50/50, 10/90 y 70/30) en peso utilizado como iniciador persulfato de amonio (APS) con una relación 1:1 molar con respecto al Py/ANI. Así mismo, se analizó la cinética de hinchamiento de los compósitos donde se pudo observar que para la relación 50/50 de Py/ANI, se alcanza un mayor hinchamiento del 166% en comparación con las otras composiciones de Py/ANI, además de que se caracterizó por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y por análisis termogravimétrico (TGA). Finalmente, con el compósito electroresponsivo se llevaron a cabo estudios de adsorción y liberación de captopril por difusión (sin estimulo eléctrico) y con pulsos eléctricos externos variando el voltaje entre 0.5 y 1.5 V.

Palabras clave: hidrogeles, compósitos electroresponsivos, adsorción, liberación, captopril

Electroresponsive composites were synthesized based on chitosan (Q)/acrylic acid (AAc) hydrogels with a ratio of 10/90 crosslinked with N,N methylenebisacrylamide (NMBAM) to different compositions of NMBAM and initiator 2,2'-azobis(2-methylpropionamidine) dihydrochloride (V-50) at 1, 3 and 5% with respect to the total amount of AAc. The swelling kinetics of the hydrogels were analyzed, and it was observed that with 3% NMBAM there is a higher degree of swelling of the hydrogel (%H) compared to the other two (1 and 5% of NMBAM), so it was the one used for the synthesis of the electroresponsive composite. Initially, a quantity of pyrrole (Py) and Aniline (ANI) was added

to the xerogels obtained at different ratios of Py/ANI (50/50, 10/90 and 70/30) by weight used as initiator ammonium persulfate (APS) with a 1:1 molar ratio with respect to Py/ANI. Likewise, the swelling kinetics of the composites was analyzed where it was possible to observe that for the 50/50 relationship of Py/ANI a higher swelling of 166% is achieved compared to the other Py/ANI compositions, in addition to being characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and by thermogravimetric analysis (TGA). Finally, with the electroresponsive composite adsorption and delivery studies of captopril were carried out by diffusion (without electrical stimulation) and with external electrical pulses varying the voltage between 0.5 and 1.5 V.

Keywords: hydrogels, electroresponsive composites, adsorption, delivery, captopril.

Introducción

Los sistemas de liberación controlada son formas de dosificación que permiten la liberación del fármaco a una velocidad y/o en una localización determinadas, para conseguir valores adecuados de biodisponibilidad y garantizar un correcto efecto farmacoterapéutico en el paciente. El uso de polímeros formadores de sistemas matriciales inertes (como ácido poliláctico o etilcelulosa) y/o hidrosolubles (como alcohol polivinílico o hidroxipropilmetilcelulosa), así como la relación fármaco/polímero, son aspectos clave a tener en cuenta en la formulación de estos sistemas.

Un hidrogel es un material entrecruzado que es capaz de absorber grandes cantidades de agua sin disolverse. La capacidad de absorber agua se debe a grupos funcionales hidrofílicos que se encuentran enlazados a la estructura polimérica del material, mientras que su resistencia a disolverse se debe al entrecruzamiento que existe entre las cadenas poliméricas. El hidrogel está constituido de una fase sólida, usualmente un polímero hidrofílico reticulado que tiene la capacidad de mantener su estructura al absorber una fase liquida acuosa. La fase líquida permite la difusión de solutos disueltos dentro del hidrogel. Este tipo de material ha generado alto interés debido a sus propiedades blandas que lo hace apto para una amplia gama de aplicaciones como el transporte de farmacéuticos, la remoción de contaminantes como metales pesados, fluoruros o tinta, la ingeniería de tejidos y la cirugía blanda (Jara Uribe, 2020).

Los polímeros con memoria de forma (SMP) son una clase de polímeros que responden a estímulos. Materiales que pueden cambiar de forma en respuesta a una acción externa (Safranski, 2017) (Lendlein, 2002). El efecto de memoria de forma (SME) consiste en recuperar una forma permanente provocada por estímulos externos como calor, campo electromagnético, luz o vapor. Los SMP encontraron un amplio abanico de aplicaciones, cada vez más amplio gracias al avance y diseño de materiales poliméricos más avanzados: desde aplicaciones biomédicas (Balk, et al., 2016) (Yakacki, et al., 2007) (Maitland, et al., 2002)

Jiménez Torres y col. Sintetizaron hidrogeles a base de quitosano (Q) y ácido acrílico (AAc), entrecruzados con N,N metilenbisacrilamida (NMBAM), modificando la relación de (Q/AAc) se obtuvieron hidrogeles con composiciones de 50/50, 30/70 y 10/90, a los xerogeles obtenidos se les adiciono una cantidad de pirrol (Py) y anilina (ANI) con una relación 50/50 de Py/ANI para obtener compósitos semiconductores. Los compósitos con una relación 10/90 presentaban un mayor grado de hinchamiento. Se realizaron estudios de adsorción y liberación de paracetamol, obteniendo que a menor cantidad de Q adsorbió una mayor cantidad de paracetamol del 59.28 % en una solución a pH de 4 y 45.4 % en una solución a pH de 8.0, los compósitos liberaron un 35 % para a un pH de 4.0 y se obtuvo un porcentaje mayor del 71% a un pH 8.0, debido a que en solución a pH básico se facilita la liberación de un fármaco con características acidas (Jimenez Torres, et al., 2022).

Olufemi y col. Desarrollaron un gel mucoadhesivo electrosensible y termosensible cargado in situ con un agente bioactivo (nanocompuesto) destinado a la administración de la nariz al cerebro de manera controlable cuando se aplica estimulación eléctrica (ES). El nanocompuesto se desarrolló utilizando una mezcla combinatoria de quitosano, hidroxipropilmetilcelulosa, pluronic F127 y polianilina que luego se cargó con BCNU-Nano-co-Plex (agente bioactivo). La capacidad de respuesta a los estímulos permitió que la formulación liberara el agente bioactivo cuando se aplicó potencial eléctrico y demostró una liberación deseada de nanopartículas del 10.28 % por ciclo de aplicación. El perfil de liberación también demostró una liberación pulsátil del material bioactivo cuando se sometió a ES (Olufemi, et al., 2019).

Magaz y col. Informaron el desarrollo de compuestos biohíbridos electrosensibles basados en fibroína de gusano de seda Bombyx mori y óxido de grafeno reducido que se cargan electrostáticamente con un terapéutico de alto peso molecular (es decir, factor de

crecimiento nervioso-β de 26 kDa (NGF-β)). Se demostró que las películas compuestas cargadas con NGF-β controlan la liberación del fármaco durante un período de 10 días de forma pulsátil tras la aplicación intermitente de un estímulo eléctrico (Magaz, et al., 2020).

Jang y col. Sintetizaron un hidrogel electro sensible para aplicaciones de sistemas de administración transdérmica de fármacos (TDDS). Desarrollaron un hidrogel conductor mezclando alginato con metacrilato de gelatina (GelMA) y nanocables de plata (AgNW). Demostraron que la resistencia a la tracción de los hidrogeles mezclados aumentó en un factor de 1.8 al mezclar GelMA y la conductividad eléctrica mejoró en un factor de 18 mediante la adición de AgNW. Además, el parche de hidrogel GelMA-alginato-AgNW (Gel-Alg-AgNW) permitió una liberación de fármaco controlable de forma intermitente, lo que indica una liberación de doxorrubicina del 57 % en respuesta a la aplicación de estimulación eléctrica (ES) (Jang, et al., 2023).

En este trabajo se sintetizan compósitos electroresponsivos a base de hidrogeles de polímeros sintéticos, naturales y semiconductores, sensibles a estímulos externos, además de estudiar el hinchamiento, adsorción y liberación de captopril en función del voltaje. Con su enorme capacidad de modificación, los compósitos electroresponsivos son prometedores vehículos de entrega de moléculas terapéuticas en varias condiciones de enfermedad, incluyendo cáncer y diabetes. Por lo tanto, este compósito electro sensible podría ser útil para aplicaciones de administración inteligente de fármacos.

Sección Experimental

Para la síntesis de los compósitos electroresponsivos se utilizaron los siguientes reactivos: Q, AAc, NMBAM (Sigma-Aldrich, ≥99%), V-50 (Sigma-Aldrich, 97%), Captopril, Py, ANI (≥99.5 %),y persulfato de amonio (APS) (Sigma-Aldrich, 98%), en todos los experimentos se utilizó agua bidestilada (Hycel).

Utilizando la metodología de síntesis de hidrogeles y compósitos reportada por Jiménez Torres, et al., 2022. Se sintetizaron 3 hidrogeles con proporciones iguales de Q/AAc (10/90) pero a diferentes composiciones de entrecruzante que fue el NMBAM e iniciador V-50 a 1, 3 y 5% respecto la cantidad total del monómero de AAc, las cantidades adicionadas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Cantidades utilizadas para la síntesis de los hidrogeles.

Composición	Q (g)	AAc (g)	H_2O (g)	NMBAM (g)	V-50 (g)
Q/AAc 10/90	0.3	0.27	27	0.003	0.003
Q/AAc 10/90	0.3	0.27	27	0.009	0.009
Q/AAc 10/90	0.3	0.27	27	0.015	0.015

Para obtener el compósito electroresponsivos, se le adicionó a los xerogeles obtenidos una cantidad de Py y ANI como se muestra en la tabla 2. Para obtener polímeros semiconductores dentro de la matriz del hidrogel, primero se pesó el xerogel, se colocó 25 mL de agua, después se le agregó Py/ANI con una composición 50/50, 10/90 y 70/30 cabe mencionar que las cantidades de Py y ANI fueron al 20% con respecto al peso del xerogel, finalmente se le añadió persulfato de amonio (APS) como iniciador, durante 2 horas de reacción. Después del tiempo de reacción los compósitos se lavaron varias veces con agua suficiente hasta que el agua de lavado saliera transparente.

Tabla 2. Proporciones utilizadas para obtener el compósito

Composición	Py (g)	ANI (g)	H_2O (g)	APS (g)	Xerogel (g)
Q/AAc 10/90	0.0326	0.0326	25	0.19	0.326
Q/AAc 10/90	0.0457	0.0196	25	0.20	0.326
Q/AAc 10/90	0.0093	0.0839	25	0.24	0.466

El estudio de hinchamiento consiste en determinar el incremento en peso de agua en los compósitos en función del tiempo, se llevó a cabo sumergiendo los hidrogeles y compósitos sintetizados en agua destilada en un vaso de precipitado de 100 mL. Los ya mencionados, se fueron sacando a diferentes tiempos del vaso con agua y secándolo muy cuidadosamente con papel filtro para eliminar el agua de la superficie y posteriormente pesarlo en la balanza analítica, después introducirlo nuevamente en el agua. Lo anterior se realizó hasta alcanzar un peso constante en el hidrogel y compósito.

Los compósitos electroresponsivos se caracterizaron en estado seco mediante espectroscopia IR por ATR. Para llevar a cabo este análisis se pulverizó el compósito. Se utilizó el software Microlab PC para obtener los espectros e identificar las bandas características correspondientes de cada uno de los compósitos. También se analizaron mediante análisis termogravimétrico (TGA), para determinar pérdida de masa relacionados con la pérdida de componentes

volátiles y su degradación térmica, empleando un equipo de calorimetría TA Instruments 2920, utilizando una charola de aluminio con una resistencia de temperatura de 550° C

El estudio de liberación controlado de captopril se llevó a cabo por espectroscopia ultravioleta-visible a una longitud de onda de 190 nm. Principalmente se realizaron soluciones de concentraciones de 5, 10, 20, 30 y 50 ppm. Se tomaron 25 mg de captopril y se agregó agua destilada a un matraz de 250 ml junto con el medicamento, una vez que este se disolvió en el agua, se tomaron de la solución madre de 100 ppm alícuotas de 5 ml a 25ml y se colocaron en matraces aforados de 50 ml, y se aforo el matraz con agua destilada, se realizó la curva de calibración empleado el equipo UV/Vis termo scientific evolution220.

Para la liberación por difusión (sin estímulo eléctrico) lo primero que se realizo fue una saturación del disco de composito, esto se hizo mediante una solución de 100 ppm, de ahí se tomaron 150 ml de la solución y se le agregó el compósito 50/50 Py/ANI, se dejó durante una semana en agitación para que el compósito absorbiera el medicamento, después de la saturación se sacó el compósito y en un vaso de precipitado con 50 ml de agua desionizada se agregó y se monitoreo la fase acuosa a 1.5, 2.5, 7, 28, 68 h en el equipo UV/Vis termo scientific evolution220.

Se usó un disco de compósito saturado y se sumergió en 50 ml de una solución de KCl al 0.1N. Posteriormente se conectaron 3 electrodos, un electrodo de disco de platino como electrodo de trabajo, un electrodo de Ag/AgCl como referencia y uno de malla de Pt como contra electrodo como se muestra en la Figura 1, los tres fueron conectados a un potenciostato y se suministró 0.5 y 1.5 volts de corriente eléctrica durante 1 min para tomar una muestra a los 10 min y leer en UV/Vis su concentración.

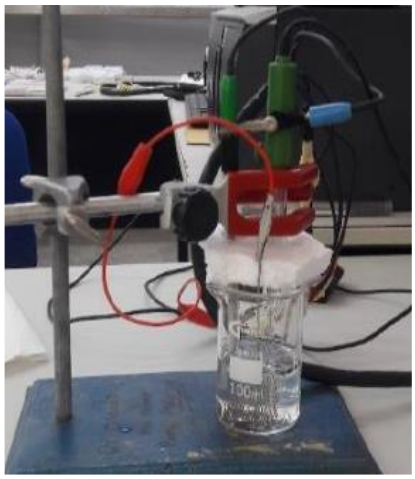

Figura 1.- Equipo para la liberación con electricidad.

Resultados y Discusión

Síntesis de hidrogel.

Síntesis de hidrogeles biodegradables a base de quitosano/ácido acrílico (Q/AAc) como acarreador de captopril, un medicamento empleado para el control de la hipertensión. Se obtuvieron 3 hidrogeles mediante la técnica de polimerización en solución de Q/AAc (10/90 peso/peso) con NNMBA como agente entrecruzante y V-50 como iniciador a diferentes composiciones con respecto al AAc: 1, 3, y 5 %. Obteniendo un hidrogel de forma homogénea dentro del vial como se muestra en la Figura 2.

Figura 2.- Reacción mediante polimerización en solución para la obtención de los hidrogeles entrecruzados con NNMBA usando V-50 como iniciador.

En la Figura 3 se observa el aspecto físico de los hidrogeles sintetizados después de haberlos retirado de los viales, en donde se puede apreciar su estructura firme y compacta además de que el hidrogel adquiere la forma del vial en el cual fue sintetizado. La Figura 3b muestra el hidrogel después de ser cortado en forma de discos y en proceso de lavado para retirar las impurezas tales como reactivos que no fueron consumidos. La Figura 3c muestra los hidrogeles completamente secos

(xerogeles), estos se emplearon posteriormente para determinar las cinéticas de hinchamiento en agua y para incorporar el polímero semiconductor y el captopril.

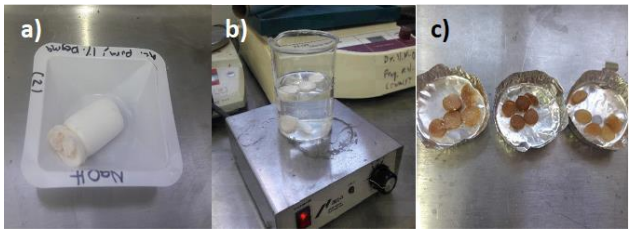

Figura 3.- Aspecto físico de los hidrogeles de Q/AAc entrecruzados con NNMBA obtenidos mediante polimerización en solución: a) tal como se obtiene del vial, b) hidrogel cortado en discos en proceso de lavado, c) hidrogeles secos (xerogeles).

Cinética de hinchamiento del hidrogel.

Como se ha mencionado, los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales (3D), hidrófilas y reticuladas, debido a la presencia en su estructura molecular de grupos afines al agua. En este trabajo se determinó la cinética de hinchamiento de los hidrogeles en agua tal como se observa en la Figura 4, los xerogeles se sumergieron en agua y se determinó su incremento en el peso a diferentes tiempos.

Figura 4.- Pruebas de hinchamiento de los hidrogeles en agua para la determinación de las cinéticas.

En la Figura 5 se muestra el grado de hinchamiento (H%) y absorción de agua (W%) en función del tiempo a temperatura ambiente para los hidrogeles 10/90 de Q/AAc con diferente composición de NNMBA a 1, 3 y 5 % y V-50 como iniciador. Se puede observar que en la figura 5b se tiene un mayor % de hinchamiento del hidrogel a comparación de los otros dos hidrogeles por lo que fue el que se utilizó para síntesis del compósito. Al incrementar la cantidad de agente entrecruzante en la mezcla de reacción, la cantidad de puntos de entrecruzamiento aumenta. Es decir, el hidrogel presenta poca elasticidad. Por lo que, una alta densidad de entrecruzamientos disminuye los espacios entre las cadenas del hidrogel y la misma no podrá ser expandida, ni mantener una gran cantidad de agua. Lo hará menos flexible, y por consiguiente su capacidad para deformarse (y en consecuencia a hincharse) disminuye.

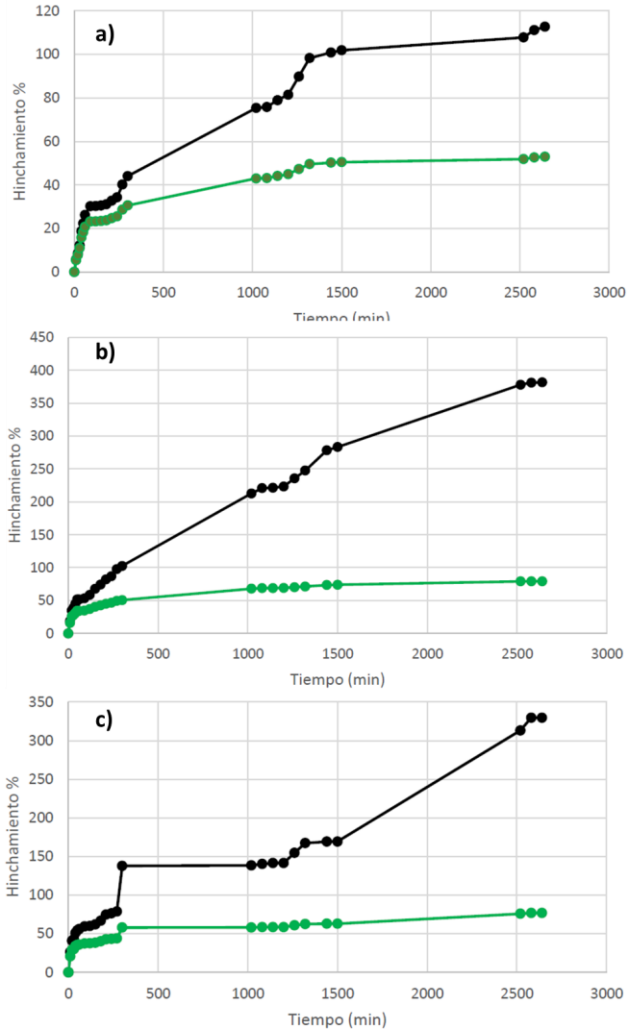

Figura 5.- Grado de hinchamiento en función del tiempo con composición 10/90 de Q/AAc con: a) 1%, b) 3% y c) 5% de NNMBA respecto al AAc.

Síntesis del compósito electroresponsivo.

Como se mencionó, el compósito electroresponsivo se obtuvo con el hidrogel de Q/AAc con un 3% de NNMBA debido a que fue el que presentó mejor capacidad de hinchamiento. En la figura 6 se muestran los compósitos semiconductores obtenidos a los cuales se les adicionó pirrol/anilina (Py/ANI) a una composición de 50/50, 10/90 y 70/30. Puede verse que los hidrogeles finales y secos se tornaron

de color negro, lo cual es característico de los polímeros semiconductores, el polipirrol es negro, mientras que la polianilina puede ser verde obscuro o marrón, dependiendo del estado de oxidación.

Figura 6.- Compósitos electroresponsivo con relación de Py/ ANI a 50/50, 10/90 y 70/30.

Cinética de hinchamiento de los compósitos.

En la figura 7 se muestra el grado de hinchamiento (H%) y absorción de agua (W%) en función del tiempo a temperatura ambiente de los compósitos con una relacion de 50/50, 30/70 y 10/90 de Py/ANI. En estas figuras se observa que para las relaciones de 50/50 y 30/70 (figuras 7a y 7b) se alcanza más del 90% de hinchamiento en las primeras 12 horas mientras que para la muestra con una relación 90/10 (figura 7c) sólo se alcanza un 50%. También se puede observar en la figura 7a que para la relación 50/50 se alcanza un 166% de hinchamiento máximo mayor que las otras dos composiciones que fue de 144 y 84% para las relaciones 30/70 y 90/10 respectivamente. Este comportamiento está relacionado tanto con la diferente rigidez de las cadenas de polipirrol (PPy) y polianilina (PANI) como con su composición química, la PANI posee el mismo número de grupos N-H que el PPy por cada unidad repetitiva, pero mientras que la PANI es lineal, las cadenas de PPy pueden estar ramificadas, lo cual favorece el hinchamiento, también se observó que una relación 50/50 de estos polímeros es ideal para equilibrar el efecto de rigidez y de composición química.

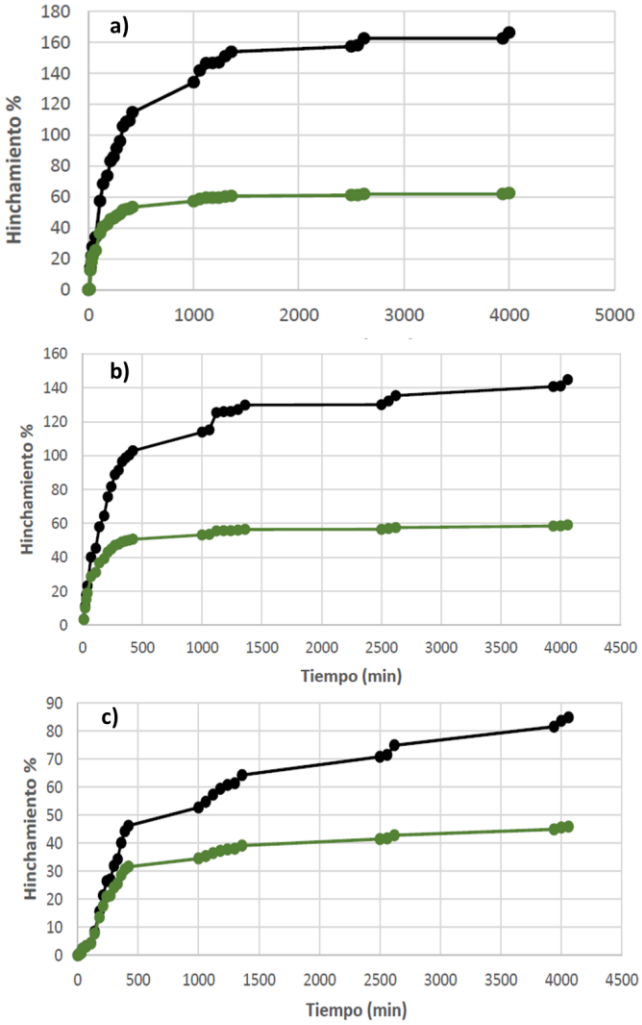

Figura 7.- Grado de hinchamiento en función del tiempo con una relación de Py/ANI: a) 50/50, b) 30/70 y c) 10/90 de NNMBA respecto al AAc.

Caracterización mediante espectroscopia FTIR del hidrogel y compósito

En la Figura 8 se muestra la caracterización mediante FTIR del hidrogel con una composición de 10/90 de Q/PAAc y un 3% de entrecruzante NNMBA y del compósito con una composición del 50/50 Py/ANI. Las bandas características que se encontraron fueron del grupo amino del Q (N-H) a 2955 cm^{-1}, tambien se localiza el del grupo carbonilo C=O del PAAc a número de onda de 1692 cm^{-1}, y se observa la señal de los C=C pertenecientes a los anillos de Py y PANI a un número de onda de 1470 cm^{-1} y posteriormente se observa una banda del grupo funcional ($CH_2C=C$) a 800 cm^{-1} que pertenece a la NNMBA. Se puede corroborar que, en la síntesis de los compósitos, se pueden observar mediante espectroscopia FTIR las señales características de

las sustancias adicionadas tanto al hidrogel, como al composito (Q, PAAc, NNMBA, Py y PANI).

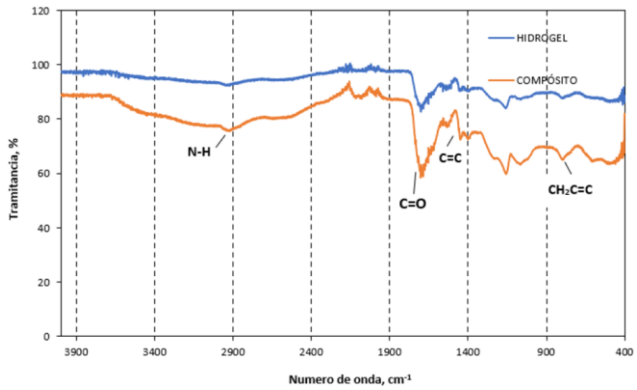

Figura 8.- Grado de hinchamiento en función del tiempo con una relación de Py/ANI: a) 50/50, b) 30/70 y c) 10/90 de NNMBA respecto al AAc.

Análisis termogravimétrico (TGA) de los compósitos

La estabilidad térmica del compósito seco de Q/PAAc/Py/ANI se estudió mediante análisis TGA, y se muestran en la figura 9. Se puede observar que hasta 100 °C sólo existe una pérdida de peso de menos del 1% del peso inicial, lo que se atribuye al agua adsorbida físicamente. El compósito mostró cuatro cambios térmicos importantes a 180 y 231 °C, con un 12% de pérdida de masa, lo cual se puede atribuir a los polímeros de pirrol y anilina. Otro cambio importante fue el observado a 265 °C, que se atribuye a la descomposición del quitosano, representando el 27% de pérdida de masa. El último cambio térmico se observa a 410 °C, el cual se debe a la descomposición del poliácido acrílico con un 41% de pérdida de masa. Se ha reportado que los cambios térmicos de estos polímeros entre 120 y 300 °C se atribuyen a la descomposición de los gases y grupos funcionales (CO, OH y aminas), mientras que la descomposición por encima de los 300 °C se debe a la descomposición térmica de los esqueletos de los polímeros. El comportamiento térmico observado mostró que el compósito de hidrogel es estable térmicamente por debajo de los 150 °C, indicando que puede ser empleado en la liberación de captopril en soluciones acuosas. El 20% de masa remanente al final del análisis térmico corresponde a cenizas y compuestos que no se descomponen completamente debido a que el análisis se realizó en un ambiente de inerte de N_2, el cual no permite la completa oxidación de las sustancias presentes.

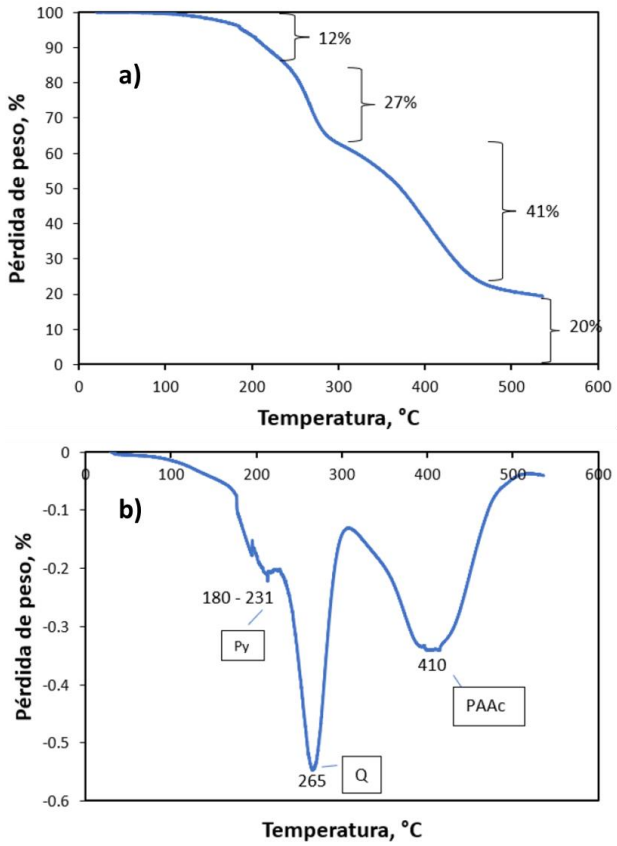

Figura 8.- a) Termograma del compósito de seco de Q/PAAc/Py/ANI, b) Derivada del termograma del compósito seco de Q/PAAc/Py/ANI.

Adsorción y liberación de captopril

Para determinar la cantidad de captopril absorbido y liberado por el compósito electroactivo, fue necesario primero determinar una curva de calibración en donde se prepararon soluciones del fármaco a diferentes concentraciones y se determinaron sus absorbancias mediante espectroscopía de UV/Vis. La Figura 9 muestra la curva de calibración resultante, en donde se observa que, en el intervalo de concentraciones estudiado, la curva muestra un buen ajuste lineal con un valor de R^2 de 0.9984, demostrando su confiabilidad.

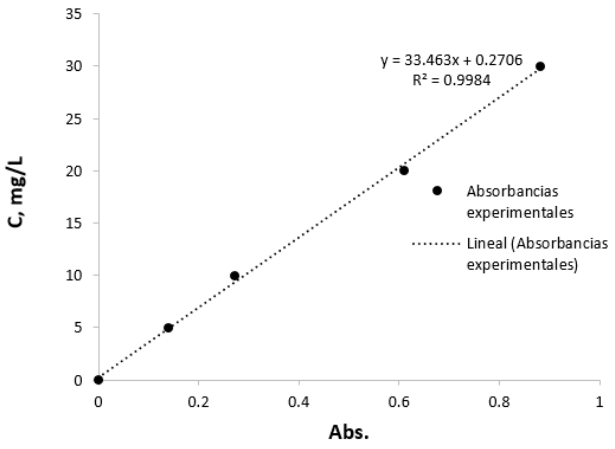

Figura 9. Curva de calibración de captopril para determinar la concentración en fase acuosa

A modo de comparación, se realizaron experimentos de liberación de captopril sin estímulos eléctricos, es decir, bajo transporte de difusión simple. Las figuras 10a y 10b muestran los perfiles de concentración de liberación de captopril y el porcentaje de fármaco liberado sin pulsos eléctricos, respectivamente. En la figura 10a se observa un solo pico de absorción entre 190 y 240 nm de longitud de onda, lo cual es característico del captopril. En la figura 10b se observa una rápida liberación de captopril durante las primeras 12 horas, alcanzando una meseta entre las 24 y 60 h de liberación, probablemente debido a un equilibro de liberación-adsorción, sin embargo, después de este periodo, la concentración de captopril en la fase acuosa comienza a crecer hasta la liberación total de 16 mg/L después de 120 h.

La Figura 11a muestra el perfil de espectros de UV/vis de liberación de captopril hacia la fase acuosa cuando un disco del compósito previamente saturado de captopril es puesto en agua y se aplicó una corriente con 1.5 V. Se observa nuevamente una sola señal entre 190 y 240 nm de longitud de onda debido al captopril, incrementando en intensidad con el tiempo, indicando la presencia de captopril en el agua. La figura 11b muestra la correspondiente cinética de liberación de captopril bajo las condiciones mencionadas de 1.5 V. Se observa que, aunque el tiempo de experimentación fue relativamente corto (1 h), se libera una cantidad mayor de captopril que cuando se libera por difusión simple (figura 10), alcanzando una concentración en la fase acuosa de 3.5 mg/L en una hora de liberación, mientras que, por difusión simple, la concentración correspondiente fue de solamente 2.2 mg/L. Algo importante de resaltar es la forma escalonada de la curva (tipo “ON-OFF”), lo que demuestra que el composito es electroresponsivo, es decir, mediante el estímulo eléctrico externo, se acelera la liberación del medicamento.

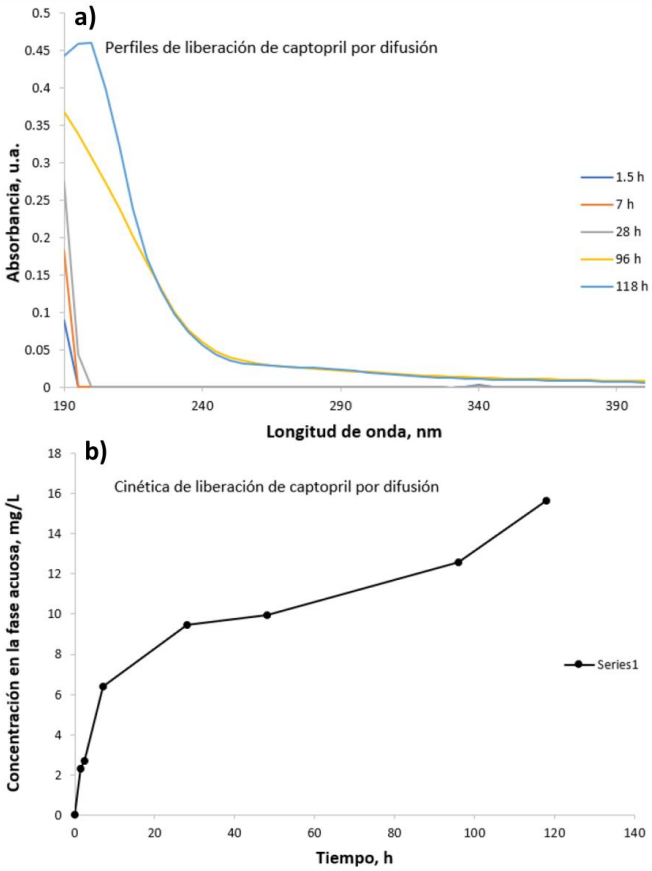

Figura 10.- a) Perfiles de liberación de captopril por difusión mediante UV/Vis. b) Cinética de liberación de captopril por difusión en solución acuosa.

La figura 12a muestra el perfil de espectros de UV/vis de liberación de captopril hacia la fase acuosa cuando un disco del compósito previamente saturado de captopril es puesto en agua y se aplicó una corriente con 0.5 V. Nuevamente va incrementando en intensidad con el tiempo, indicando la presencia de captopril en el agua. La figura 12b muestra la correspondiente cinética de liberación de captopril bajo las condiciones mencionadas de 0.5 V. Aunque el tiempo de experimentación fue igual al de 1.5 V alcanzo una concentración en la fase acuosa de 3.5 mg/L en una hora de liberación.

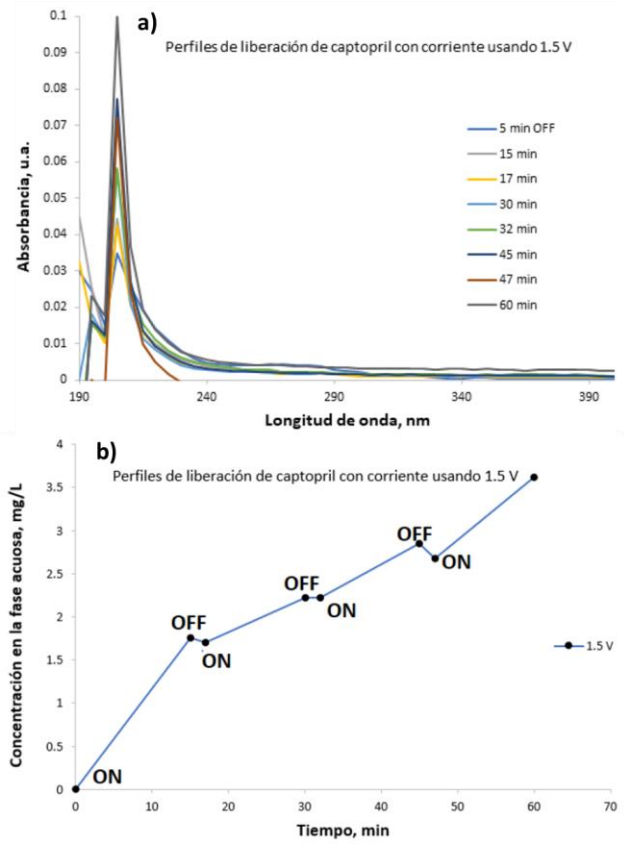

Figura 11.- a) Perfiles de liberación de captopril en presencia de electricidad (1.5 V) mediante UV/Vis. b) Cinética de liberación de captopril en presencia de electricidad (1.5 V).

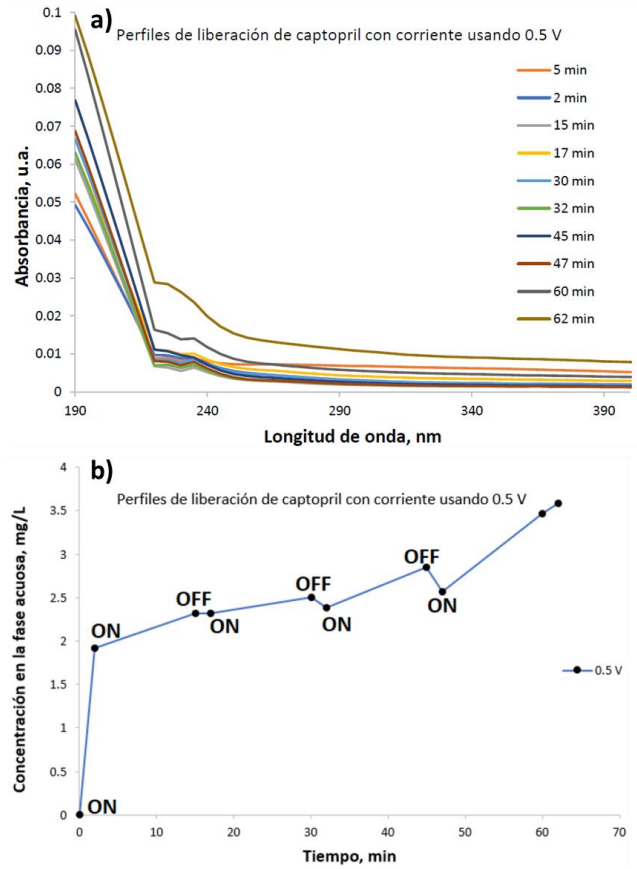

Figura 12.- a) Perfiles de liberación de captopril en presencia de electricidad (0.5 V) mediante UV/Vis. b) Cinética de liberación de captopril en presencia de electricidad (0.5 V).

Conclusiones

En el presente trabajo se obtuvieron hidrogeles de un polímero natural (Q) y monómero (AAc) entrecruzado covalentemente con NNMBA, el hidrogel con una composición 10/90 de Q/PAAc y 3% de NNMBA obtuvo un hinchamiento máximo de 381%. El compósito con un mejor grado de se presentó para el compósito con una composición de 50/50 Py/ANI ya que alcanzo más del 166% de hinchamiento en las primeras 12 h. Mediante espectroscopia FTIR se corroboro que se obtenían las señales características tanto del hidrogel, como del compósito. Mediante TGA se obtuvieron las pérdidas de masa, tanto para Py, Q, PANI y PAAc y corroborando mediante DTGA. Se liberó una cantidad mayor de captopril con un estímulo externo que cuando se libera por difusión simple, alcanzando una concentración en la fase acuosa de 3.5 mg/L en una hora en la cinética de liberación de 1.5 V, mientras que, por difusión simple, la concentración correspondiente fue de solamente 2.2 mg/L. Se demostró que el compósito es

electroresponsivo, es decir, mediante el estímulo eléctrico externo, se acelera la liberación del medicamento, teniendo un comportamiento de forma escalonada de la curva (tipo “ON-OFF”).

Referencias

Jara Uribe, Daniela Andrea. (2020). Preparación y caracterización de hidrogeles inteligentes responsivos a campos magnéticos. *Repositorio de la Universidad de Chile*, https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/177039.

Safranski, DL. (2017) Introduction to Shape-Memory Polymers. Elsevier Inc.

Lendlein A, Kelch S. (2002) Shape-memory effect. Angew Chem Int Ed.; 41:2034-2037. doi:10.1002/1521-3773(20020617)41:12%3C2034::AID-ANIE2034%3E3.0.CO;2-M.

Balk M, Behl M, Wischke C, Zotzmann J, Lendlein A. (2016) Recent advances in degradable lactide-based shape-memory polymers. Adv Drug Deliv Rev.;107:136-152. doi:10.1016/j.addr.2016.05.012

Yakacki CM, Shandas R, Lanning C, Rech B, Eckstein A, Gall K. (2007) Unconstrained recovery characterization of shape-memory polymer networks for cardiovascular applications. Biomaterials. 28:2255-2263. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.01.030

Maitland DJ, Metzger MF, Schumann D, Lee A, Wilson TS. (2002) Photothermal properties of shape memory polymer micro-actuators for treating stroke. Lasers Surg Med. 30:1-11. doi: 10.1002/lsm.10007.

Jiménez Torres, BI., Corona Rivera MA. (2022). Síntesis de compósitos para la adsorción y liberación controlada de paracetamol. Revista SNIQBA. **1**(1):1-10.

Olufemi D. Akilo, Pradeep Kumar a, Yahya E. Choonara a, Lisa C. du Toit a, Priyamvada Pradeep a, Girish Modi b, Viness Pillay. (2019) In situ thermo-co-electroresponsive mucogel for controlled release of bioactive agent. Int. J. Pharm. 559: 255-270. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.044.

Magaz, A., Ashton, MD., Hathout, RM., Li, X., Hardy, JG. (2020) Electroresponsive Silk-Based Biohybrid Composites for Electrochemically Controlled Growth Factor Delivery. Pharmaceutics.**12**(8):742; https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080742

Jang, H.H., Jae, H.L., Jong, M.L., and Bong, G. C. (2023) Electro-Responsive Conductive Blended Hydrogel Patch. Polymers. **15**(12), 2608. https://doi.org/10.3390/polym15122608