

Título de la Tesis: “Síntesis y caracterización de hidrogeles de alginato y N-isopropilacrilamida (NIPAAm) para aplicaciones biomédicas”

Doctorado en Química

Autor: Lencina, María Malvina Soledad

Directores: Dra. Noemí Andreucetti - Dr. Marcelo Villar

## Resumen

En esta Tesis Doctoral se propuso la síntesis de hidrogeles termo-sensibles para aplicaciones biomédicas a partir de copolímeros de alginato y N-isopropilacrilamida (NIPAAm). Los copolímeros de injerto se obtuvieron empleando tres métodos de síntesis: uno basado en la generación de los sitios reactivos por medio de un iniciador redox convencional (nitrato de amonio y cerio(IV), CAN), el otro mediante radiaciones ionizantes de alta energía, mientras que el tercer método se realizó en dos etapas consecutivas, obteniendo primero polímeros telequélcos amino-terminados los cuales se unieron luego a la cadena del alginato por medio de una reacción de condensación.

Los copolímeros obtenidos fueron caracterizados química y térmicamente empleando distintas técnicas analíticas tales como Resonancia Magnética Nuclear de protón ( $^1\text{H-NMR}$ ), Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR), análisis termogravimétrico (TGA), reología y mediciones de punto de nube (CP).

Los copolímeros de injerto obtenidos mediante irradiación con rayos gamma de soluciones acuosas de alginato y NIPAAm presentaron buenas propiedades físicas, tal como solubilidad y termosensibilidad. La composición de los copolímeros resultó ser función de la dosis de radiación y la composición de alginato y NIPAAm en la mezcla inicial de reacción.

De las otras dos vías de síntesis química utilizadas, resultó mejor aquella basada en la obtención de PNIPAAm amino terminado (PNIPAAm-NH<sub>2</sub>), y su posterior injerto en la cadena de alginato mediante la reacción de condensación entre los grupos amino del PNIPAAm y los grupos carboxílicos del alginato, ya que se obtuvieron copolímeros con estructura química controlada, con cadenas laterales de masas molares conocidas y una composición definida por la mezcla de reacción.

Los hidrogeles empleados en los ensayos de hinchamiento se prepararon en forma de perlas, por medio del goteo de soluciones de copolímeros sobre una solución de cloruro de calcio. El grado de hinchamiento de los hidrogeles obtenidos a partir de los copolímeros sintetizados por irradiación presentó una dependencia con la temperatura y el contenido de PNIPAAm.

Por otra parte, si bien los copolímeros obtenidos a partir del injerto de PNIPAAm-NH<sub>2</sub> sobre el alginato presentaron termosensibilidad en solución, tal como se pudo observar en los ensayos de reología, los hidrogeles obtenidos a partir de estos copolímeros no mostraron

**Título de la Tesis: “Síntesis y caracterización de hidrogeles de alginato y N-isopropilacrilamida (NIPAAm) para aplicaciones biomédicas”**

**Doctorado en Química**

**Autor: Lencina, María Malvina Soledad**

**Directores: Dra. Noemí Andreucetti - Dr. Marcelo Villar**

luego este comportamiento, debido probablemente al menor contenido de PNIPAAm una vez obtenido el hidrogel hinchado.

Para llevar a cabo ensayos de liberación se seleccionaron como matrices portadoras del fármaco modelo a aquellos hidrogeles más promisorios de acuerdo a los resultados de hinchamiento obtenidos previamente. Estudios preliminares de liberación de atenolol empleando hidrogeles termosensibles, preparados a partir de los copolímeros de injerto obtenidos por irradiación, mostraron una liberación de aproximadamente un 70 % del contenido inicial del fármaco en el hidrogel en la primer hora de ensayo a 37 °C.

Título de la Tesis: “Síntesis y caracterización de hidrogeles de alginato y N-isopropilacrilamida (NIPAAm) para aplicaciones biomédicas”

Doctorado en Química

Autor: Lencina, María Malvina Soledad

Directores: Dra. Noemí Andreucetti - Dr. Marcelo Villar

## Abstract

In this Doctoral Thesis the synthesis of thermo-responsive hydrogels for biomedical application obtained from alginate and N-isopropylacrylamide (NIPAAm) graft copolymers has been proposed. In order to obtain the copolymers three methods of graft copolymerization have been studied: gamma-ray irradiation and two different methods of conventional grafting reactions using chemical initiator agents.

Obtained graft copolymers were chemically and thermally characterized by H-Nuclear Magnetic Resonance ( $^1\text{H-NMR}$ ), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Thermal Gravimetric Analysis (TGA), rheology, and cloud point measurements (CP).

Graft copolymers obtained by gamma-ray irradiation of aqueous solutions of alginate and NIPAAm presented good physical properties such as solubility and thermosensibility. Copolymers composition is a function of radiation dose and alginate and NIPAAm composition in the initial aqueous solution.

Only graft copolymers obtained from amino-terminated PNIPAAm, PNIPAAm-NH<sub>2</sub> prepared by a redox initiator, and grafted to alginate by a condensation reaction between amino groups of PNIPAAm-NH<sub>2</sub> and carboxylic groups of alginate, gave copolymers with a known chemical structure with side chains of defined molar mass defined and a composition given by the reaction mixture.

Swelling degree studies were performed on hydrogels obtained by dropping an aqueous solution of the copolymer onto a solution of calcium chloride. Swelling degree of the hydrogels, prepared by using the copolymers synthesized by gamma irradiation, was a function of both temperature and NIPAAm content.

On the other hand, even when copolymers obtained by grafting PNIPAAm-NH<sub>2</sub> onto alginate showed an observable thermosensibility in solution, hydrogels prepared with those graft copolymers did not behave in the same way, probably due to the low PNIPAAm content in the swollen hydrogel.

Controlled release studies were carried out on those hydrogels that presented thermosensitivity in the swelling study. Preliminary results on atenolol release, using the thermosensitivity hydrogels obtained from the graft copolymers synthesized by gamma radiation, gave a 70 % recovery of initial drug load after one hour at 37 °C.