



CoDIC
Consiglio Didattico di Ingegneria Chimica

di
in
Dipartimento di
Ingegneria Industriale

Analisi e confronto di tecniche di preparazione degli smart hydrogels

Raffaele Liguori¹

Abstract

In this work methods to produce pH-sensitive hydrogels for controlled drug delivery have been investigated. The reference pH-sensitive hydrogel is the polyacrylamide gel, whose production method has been reported. However, a single network hydrogel shows some problems related to a poor retention of drugs within the network structure and to marked degradation phenomenon in acidic environment. Calcium-crosslinked N, O-carboxymethylchitosan/alginate, as a IPN structure, shows a high pH-sensitivity and a very low degradation in time, thus making them one of the possible solutions to those problems. Therefore these new type of hydrogels can be a good starting point for further researches in controlled drug delivery.

¹ Relatori: Prof. Gaetano Lamberti, Dott. Ing. Diego Caccavo, Ing. Raffaella De Piano

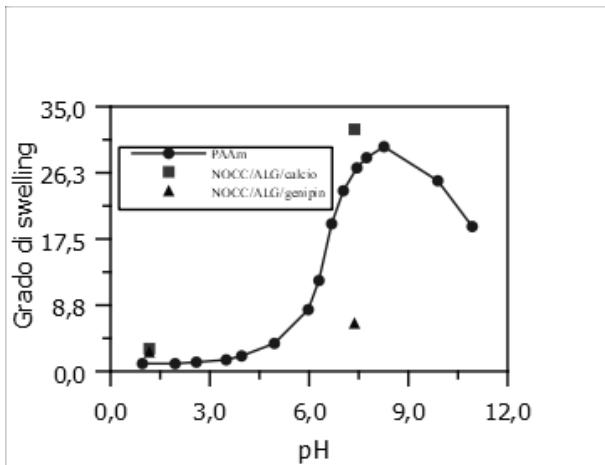


Figura 21. Grafico di confronto delle caratteristiche di swelling

A pH acidi, in particolare a pH 1.2, la poliacrilammide ha un grado di *swelling* inferiore rispetto agli idrogel di NOCC/ALG. A differenza della poliacrilammide, che ha una carica anionica più forte a pH acidi, nell'NOCC/alginato la protonazione dei gruppi amminici primari sull'NOCC permette di avere un grado di *swelling* maggiore.

A pH 7.4 la PAAm ha un grado di *swelling* confrontabile con quello dell'NOCC/alginato reticolato con ioni calcio, a differenza di quanto accade per lo stesso idrogel reticolato con genipina. Il *crosslinking* chimico con genipina rende la molecola meno estesa e la ridotta mobilità delle catene non permette di avere un grado di *swelling* abbastanza elevato. Tuttavia, l'NOCC/alginato reticolato chimicamente riesce ad avere una risposta veloce alle variazioni del pH (a 30 min dallo *swelling*) e a mantenere costante il suo grado di *swelling* (Fig 19).

L'NOCC/alginato reticolato fisicamente risponde con un andamento costante del grado di *swelling* per le prime 2 ore in ambiente acido (pH 1.2) e un progressivo aumento fino a un valore massimo che supera di poco quello del gel di PAAm. Questo andamento si traduce in un rilascio più lento del principio attivo, ma con un valore di *swelling* all'equilibrio più alto rispetto all'NOCC/alginato reticolato con genipina.

4. Conclusioni

In questo lavoro di tesi sono state analizzate delle tecniche di preparazione di *smart hydrogels* per il rilascio controllato. Partendo dalla tecnica di preparazione della poliacrilammide, è stato visto come questa sia ancora efficace per quanto riguarda l'utilizzo in sistemi a pH variabile. Tuttavia, un idrogel costituito da un solo *network* polimerico presenta problemi legati alla scarsa ritenzione dei principi attivi e alla degradazione degli stessi in ambiente acido. La struttura IPN dell'NOCC/alginato reticolato con ioni calcio, con la sua elevata sensibilità al pH e una maggiore durabilità nel tempo, grazie alla presenza di *network* interpenetranti, risulta essere ad oggi una delle possibili soluzioni alle problematiche. Considerando i risultati ottenuti per

questi nuovi tipi di idrogel, essi possono essere dei validi punti di partenza per nuovi studi nel campo del *controlled drug delivery*.

Bibliografia

1. D. Caccavo, S. Cascone, G. Lamberti, A. A. Barba, A. Larsson, Swellable hydrogel-based systems for controlled drug delivery. *Smart drug delivery system*, 237-303 (2016).
2. N. A. Peppas, A. R. Khare, Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced drug delivery reviews* **11**, 1-35 (1993).
3. R. Masteikova, Z. Chalupova, Z. Sklupalova, Stimuli-sensitive hydrogels in controlled and sustained drug delivery. *Medicina* **39**, 19-24 (2003).
4. S. Chaterji, I. K. Kwon, K. Park, Smart polymeric gels: redefining the limits of biomedical devices. *Progress in polymer science* **32**, 1083-1122 (2007).
5. R. Marcombe *et al.*, A theory of constrained swelling of a pH-sensitive hydrogel. *Soft Matter* **6**, 784-793 (2010).
6. J. Le. (2019).
7. G. Lamberti, R. De Piano, Modellazione del comportamento di idrogel polielettrolitici.
8. S. K. Gulrez, S. Al-Assaf, G. O. Phillips, Hydrogels: methods of preparation, characterisation and applications. *Progress in molecular and environmental bioengineering-from analysis and modeling to technology applications*, 117-150 (2011).
9. W. E. Hennink, C. F. van Nostrum, Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced drug delivery reviews* **64**, 223-236 (2012).
10. Q. Zhang, C. Weber, U. S. Schubert, R. Hoogenboom, Thermoresponsive polymers with lower critical solution temperature: from fundamental aspects and measuring techniques to recommended turbidimetry conditions. *Materials Horizons* **4**, 109-116 (2017).
11. Q. S. Zhao *et al.*, Preparation and characteristics of novel porous hydrogel films based on chitosan and glycerophosphate. *Carbohydrate polymers* **76**, 410-416 (2009).
12. M. Takigami *et al.*, Preparation and properties of CMC gel. *Transactions of the Materials Research Society of Japan* **32**, 713-716 (2007).
13. A. S. Hoffman, Hydrogels for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews* **64**, 18-23 (2012).
14. A. O. Phillips, G. O. Phillips, Biofunctional behaviour and health benefits of a specific gum arabic. *Food Hydrocolloids* **25**, 165-169 (2011).

15. P. Giannouli, E. Morris, Cryogelation of xanthan. *Food Hydrocolloids* **17**, 495-501 (2003).
16. C. Chang, L. Zhang, J. Zhou, L. Zhang, J. F. Kennedy, Structure and properties of hydrogels prepared from cellulose in NaOH/urea aqueous solutions. *Carbohydrate Polymers* **82**, 122-127 (2010).
17. A. W. M. El-Naggar, S. G. Abd Alla, H. M. Said, Temperature and pH responsive behaviours of CMC/AAC hydrogels prepared by electron beam irradiation. *Materials chemistry and physics* **95**, 158-163 (2006).
18. M. Zhai, F. Yoshii, T. Kume, K. Hashim, Syntheses of PVA/starch grafted hydrogels by irradiation. *Carbohydrate polymers* **50**, 295-303 (2002).
19. H. Cai, Z. P. Zhang, P. C. Sun, B. L. He, X. X. Zhu, Synthesis and characterization of thermo-and pH-sensitive hydrogels based on Chitosan-grafted N-isopropylacrylamide via γ -radiation. *Radiation Physics and Chemistry* **74**, 26-30 (2005).
20. J. Wasikiewicz *et al.*, Radiation crosslinking of biodegradable carboxymethylchitin and carboxymethylchitosan. *Journal of applied polymer science* **102**, 758-767 (2006).
21. E. S. Dragan, Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels. A review. *Chemical Engineering Journal* **243**, 572-590 (2014).
22. E. Vasheghani-Farahani, J. H. Vera, D. G. Cooper, M. E. Weber, Swelling of ionic gels in electrolyte solutions. *Industrial & engineering chemistry research* **29**, 554-560 (1990).
23. S.-C. Chen *et al.*, A novel pH-sensitive hydrogel composed of N, O-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery. *Journal of Controlled Release* **96**, 285-300 (2004).
24. Y.-H. Lin, H.-F. Liang, C.-K. Chung, M.-C. Chen, H.-W. Sung, Physically crosslinked alginate/N, O-carboxymethyl chitosan hydrogels with calcium for oral delivery of protein drugs. *Biomaterials* **26**, 2105-2113 (2005).