

MODELAMIENTO DEL HINCHAMIENTO Y DIFUSIÓN DE SOLUTOS EN HIDROGELES

Nelson Pinzón¹, Armando Espinosa², Jairo Perilla², Estibaliz Hernández³ e Issa Katime³

¹ Ingeniería de Alimentos Universidad Nacional de Colombia, Sede Arauca (Colombia)

² Ingeniería Química, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá (Colombia)

³ Grupo de Nuevos Materiales. Facultad de Ciencias. Universidad del País Vasco (España)

RESUMEN

Las matrices poliméricas hinchadas con agua o hidrogeles son sistemas que incrementan su volumen hasta alcanzar el equilibrio fisicoquímico, en respuesta a diferentes tipos de estímulos como la luz, fuerza iónica, temperatura, pH, campo eléctrico o concentración de disolvente. Este comportamiento característico sumado a su biocompatibilidad, biodegradabilidad, naturaleza inerte, propiedades mecánicas, resistencia química y térmica, permiten que sean utilizados en diversas aplicaciones científicas e industriales. De particular importancia es su utilización para la liberación controlada de medicamentos farmacéuticos y fertilizantes agrícolas.

Este trabajo propone un modelo para describir la liberación de solutos desde hidrogeles, teniendo en cuenta la proporción de grupos hidrófilos, el grado de entrecruzamiento y las condiciones del medio circundante. La investigación consta de tres etapas: i) desarrollo de un modelo matemático acoplado teorías de equilibrio de fase y difusivas, ii) determinación experimental de la capacidad de hinchamiento, velocidades de absorción y liberación de agua y solutos en hidrogeles sintetizados, y iii) aplicación y ajuste

del modelo mediante el desarrollo de un programa de computador. El modelo de equilibrio para el hinchamiento se basa en la propuesta de Flory-Huggins acoplada con la teoría de Flory-Rehner. El transporte de soluto se analiza a través de la ecuación de flujo difusivo en donde la concentración depende del tiempo de relajación y de la difusividad.

INTRODUCCIÓN

Un gel es una estructura polimérica entrecruzada, que por acción de un líquido experimenta hinchamiento permaneciendo insoluble sin perder su forma original. La conservación de la forma es el resultado de un balance entre las fuerzas intermoleculares dispersivas y cohesivas (dentro de las cuales se incluye la absorción del disolvente). Cuando el gel se somete a sequedad se obtiene una estructura cristalina denominada xerogel^{1,2}. Si el hinchamiento se produce por acción del agua se obtienen los denominados hidrogeles. Estos poseen un carácter hidrófilo debido a la presencia en su estructura molecular de grupos afines al agua (-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, -SO₃H), la existencia de una red polimérica los hace insolubles en agua, y su suavidad y elasticidad se asocian con la hidrofiliidad de los monómeros y la densidad de entrecruzamiento³.

La gran mayoría de las investigaciones en el área de los hidrogeles se ubican dentro de tres categorías: síntesis y caracterización del gel, modelamiento teórico del hinchamiento y aplicaciones. El desarrollo de estos materiales comenzó en 1960, cuando Wichterle y Lim⁴ publicaron los resultados obtenidos en aplicaciones biomédicas con hidrogeles de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) y sus derivados. Actualmente, los hidrogeles son ampliamente utilizados gracias a su biocompatibilidad, biodegradabilidad, naturaleza

inerte, buenas propiedades mecánicas, y resistencia química y térmica, siendo particularmente útiles para la liberación controlada de productos farmacéuticos⁵ y fertilizantes agrícolas⁶.

En la utilización de hidrogeles como sistemas de liberación controlada es necesario tener un conocimiento claro de la dinámica del proceso de difusión del agente activo desde la fase gel al medio circundante. Dicha dinámica se rige por la tendencia a alcanzar el equilibrio, y está asociada a la estructura molecular de la matriz polimérica. De ahí la importancia de formular y verificar modelos que describan la liberación de solutos desde hidrogeles, teniendo en cuenta las condiciones del medio circundante y factores como la proporción de grupos hidrófilos y el grado de entrecruzamiento del material.

La búsqueda de un modelo teórico que explique el comportamiento de hinchamiento de un gel se centra, primordialmente, en dos aspectos: la determinación de la condición de equilibrio, y la correlación del fenómeno difusivo tanto del soluto como del disolvente. Existen diversos modelos que describen los fenómenos de difusión que tienen lugar en el interior de un hidrogel, algunos de los cuales intentan explicar los comportamientos anómalos que no pueden ser representados por la ley de Fick. En estos casos, la formulación final del problema se puede encuadrar dentro de una de las siguientes categorías:

1. Difusión con modelo convencional^{7,8}, incorporando un término convectivo en la ecuación de difusión o en las condiciones de frontera.

2. Modelo de tensión de hinchamiento diferencial^{9,10}, en el que la velocidad de hinchamiento se relaciona con la tensión resultante de la penetración del disolvente en la matriz cristalina, y

3. Modelo de relajación molecular¹¹⁻¹⁴, donde la penetración relativamente lenta induce un proceso de relajación molecular del polímero, el cual se cuantifica usando como variable la concentración superficial y un coeficiente de difusión dependiente del tiempo. Los modelos de este tipo son los únicos que permiten interpretar los procesos de dos etapas. Este es el modelo que emplearemos en este trabajo.

PARTE EXPERIMENTAL

Existe una gran número de variables que afectan el comportamiento de los sistemas de liberación controlada, por lo que en este trabajo de investigación se consideran de manera exclusiva los sistemas de liberación basados en matrices poliméricas hinchables, en forma de disco y en ausencia de factores fisicoquímicos como son el intercambio iónico, la fuerza iónica ó el pH.

Los geles poliméricos se sintetizaron utilizando metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) como monómero y dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) como entrecruzante, este último en concentraciones de 0,5, 1, 3, 5 y 10 % respecto de la cantidad total de monómero. La polimerización se realizó en bloque, a 60 °C, utilizando peróxido de

benzoilo como iniciador, en una proporción del 0,3 % respecto a la de monómero total.

Debido a que tanto la forma como el tamaño inciden en el comportamiento de los hidrogeles y el mecanismo de difusión asociado al proceso de hinchamiento, se escogieron discos de 0,85 mm de espesor y 10 mm de diámetro.

Los ensayos de absorción se realizaron por inmersión del hidrogel en un volumen de agua, midiendo su tamaño (mediante digitalización de imágenes) y peso (técnica gravimétrica) con respecto al tiempo, hasta llegar a una condición de estabilidad.

PARTE TEÓRICA

Modelo de equilibrio de hinchamiento. En el proceso de hinchamiento de un hidrogel, la condición de equilibrio se logra cuando se tiene el mismo el potencial químico para el disolvente (en este caso, agua) en el baño circundante y en el gel, es decir, cuando se alcanza la condición termodinámica $\Delta\mu_1 = 0$. En general, en un sistema no electrolítico, el cambio de potencial químico del disolvente es:

$$\Delta\mu_1 = \Delta\mu_{1,M} + \Delta\mu_{1,E} \quad (1)$$

Para determinar la variación del potencial químico del disolvente se utiliza un modelo de parámetros generalizados, donde la contribución por mezcla se obtiene de acuerdo al modelo

de Flory – Huggins¹⁵ y la contribución elástica se basa en la teoría estadística de red afín¹⁶.

Por lo tanto, el cambio de potencial químico del disolvente se puede expresar como:

$$\Delta\mu_1 = RT \left[\ln(1 - \phi_2) + \left(1 - \frac{3}{2r_2}\right)\phi_2 + \chi_{12}\phi_2^2 + \frac{\phi_2^{1/3}}{r_2} \right] \quad (2)$$

que, en el equilibrio se reduce a:

$$\ln(1 - \phi_{2,\infty}) + \left(1 - \frac{3}{2r_2}\right)\phi_{2,\infty} + \chi_{12}\phi_{2,\infty}^2 + \frac{\phi_{2,\infty}^{1/3}}{r_2} = 0 \quad (3)$$

donde $\phi_{2,\infty}$ es la fracción en volumen del polímero en el hidrogel, χ_{12} el parámetro de interacción polímero-disolvente de Flory, y r_2 es el número promedio de segmentos por cadena de red con igual tamaño que una molécula de disolvente¹⁷:

$$r_2 = \frac{1}{v_1 \varepsilon_E} \quad (4)$$

siendo v_1 el volumen molar del disolvente y ε_E la densidad efectiva de entrecruzamiento, calculada mediante ensayos dinamo-mecánicos (DMA) en cilindros paralelos en los hidrogeles cuando ya han alcanzado el estado de equilibrio.

El grado de hinchamiento en el equilibrio W_∞ , se relaciona con la fracción en volumen de polímero, mediante la ecuación:

$$\phi_{2,\infty} = \frac{\rho_1(1 - W_\infty)}{W_\infty\rho_2 + \rho_1(1 - W_\infty)} \quad (5)$$

siendo ρ_1 y ρ_2 las densidades del disolvente y polímero, respectivamente. La determinación experimental de W_∞ y r_2 permite calcular el parámetro de interacción polímero-disolvente, χ_{12} , empleando la ecuación (3).

Modelo de hinchamiento. Las suposiciones básicas consideradas en el modelo propuesto para describir el hinchamiento de un hidrogel discoidal en un disolvente puro, son las siguientes:

- Los efectos de inercia entre el fluido y la matriz polimérica son despreciables.
- El proceso de difusión del disolvente está limitado a la matriz, y los efectos de convección de fluido de los alrededores son despreciables.
- El proceso consta de dos etapas: difusión unidimensional en la dirección axial y expansión elástica de la matriz (relajación) en las restantes direcciones.
- El proceso es isotermino (temperatura constante, T_0) e isobárico (presión constante, P_0).
- El polímero y el disolvente son incompresibles.

La difusión unidimensional se representa mediante la ley de Fick:

$$\frac{\partial w}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_1 \frac{\partial w}{\partial x} \right] \quad (6)$$

donde w es la concentración local de disolvente en la matriz polimérica, x corresponde a la

dirección axial y D_1 es el coeficiente de difusión del agua. Suponiendo que inicialmente la matriz polimérica no contiene disolvente, las condiciones inicial y de frontera del sistema, respectivamente, son:

$$w = 0 \quad \text{para } t < 0 \quad \text{y} \quad (-\delta/2 < x < \delta/2) \quad (7)$$

$$w = W_S \quad \text{para } t \geq 0 \quad \text{y} \quad (x = -\delta/2 \text{ y } x = \delta/2) \quad (8)$$

donde δ es el espesor del disco, W_S es la cantidad de disolvente en equilibrio sobre la superficie de la matriz polimérica, la cual cambia desde un valor inicial W_Ψ , alcanzado a un tiempo t_Ψ , hasta uno de equilibrio W_∞ durante un tiempo asociado a la relajación τ :

$$W_S = W_\infty \left(\frac{W_\Psi}{W_\infty} \right)^\Gamma \quad \text{con } \Gamma = \frac{t - t_\Psi}{\tau} \quad (9)$$

Al considerar un modelo de relajación molecular^{11,13,14}, la primera etapa consiste en utilizar coeficientes de difusión diferentes para los estados inicial $D_{1,0}$ y final $D_{1,\infty}$:

$$D_1 = D_{1,\infty} \left(\frac{D_{1,0}}{D_{1,\infty}} \right)^\Omega \quad (10)$$

donde

$$\Omega = 1 - \frac{W}{W_\infty}$$

De esta forma, se pueden reproducir cualitativamente algunos aspectos particulares de la difusión anómala.

Por otra parte, la expansión elástica de la matriz ocasiona la movilidad de las fronteras del sistema, lo que en la dirección axial se cuantifica por:

$$\delta = \frac{\delta_0}{\phi_2^{1/\eta}} \quad (11)$$

donde δ_0 es el espesor del xerogel y η es un factor dimensional asociado a la fracción volumétrica:

$$\eta = 3^H \quad (12)$$

con

$$H = \frac{1 - \phi_2}{1 - \phi_{2,S}}$$

donde $\phi_{2,S}$ es la fracción en volumen correspondiente al grado de hinchamiento en la superficie de la matriz polimérica.

Debido a la no linealidad, tanto de los coeficientes de difusión como de la concentración en la interfase, no es viable la solución analítica del modelo planteado. Por ello, se propone la solución numérica de la ecuación diferencial mediante el método de diferencias finitas incondicionalmente estable de Crank – Nicholson^{18,19}. Como cualquier método de diferencias finitas se establece una malla cuyos nodos son (x_i, t_j) , donde $t_j = j\Delta t$, con $j = 0, 1, \dots$, y los puntos iniciales ($t = 0$) que corresponden al xerogel se obtienen en la dirección axial ($-\delta_0 < x < \delta_0$) fraccionando el espesor en M intervalos ($\Delta x_0 = 2\delta_0 / M$): $x_i = -\delta_0 + i\Delta x_0$, para $i = 0, 1, \dots, M$.

Con las condiciones límite (ecuaciones (7) y (8)) y la evolución de la concentración de la interfase (ecuación (9)) se establecen las concentraciones locales del disolvente $w_{i,0}$, las cuales se promedian en cada punto axial, $\bar{w} = (w_i + w_{i+1})/2$. Sustituyendo estos promedios en la ecuación 10 se obtiene el coeficiente de difusión $D_{1,i}$. Con la ecuación (12) se determina el factor dimensional η_i , utilizado para corregir los espaciamientos axiales: $\Delta x_{i,j} = \Delta x_0 / \phi_{2,i}^{1/\eta_i}$, cuya suma ($\delta_j = (\sum \Delta x_{i,j})/2$) corresponde al espesor del hidrogel; considerando $x_0 = -\delta_j$ se definen los nuevos puntos axiales: $x_i = x_{i-1} + \Delta x_{i-1,j}$ que pueden ser normalizados con $\zeta_{i,j} = x_i / \delta_j$.

Se genera una matriz tridiagonal, cuya resolución (utilizando el algoritmo de reducción de Crout) permite obtener las nuevas concentraciones locales del disolvente, $w_{i,j}$. Desde los perfiles de difusión resultantes, por simple integración se obtiene el grado de hinchamiento W_j , que permite determinar la fracción volumétrica $\phi_{2,j}$. Conocidos el espesor y la fracción en volumen, es posible estimar el nuevo volumen del hidrogel y su correspondiente diámetro.

El tiempo de relajación final de la matriz polimérica (τ_∞), el grado de hinchamiento inicial máximo (W_Ψ), el tiempo necesario para lograrlo (t_Ψ), la capacidad de hinchamiento en el equilibrio (W_∞), y los coeficientes de difusión inicial ($D_{1,0}$) y de equilibrio ($D_{1,\infty}$) se determinan directamente de los datos experimentales.

La descripción del sistema de liberación se logra adicionando al modelo de

hinchamiento un término asociado con el soluto, el cual corresponde a la ley de Fick:

$$\frac{\partial C_3}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_3 \frac{\partial C_3}{\partial x} \right] \quad (13)$$

siendo C_3 la concentración del soluto, y D_3 el coeficiente de difusión del soluto en la matriz polimérica; con las siguientes condiciones de frontera e inicial:

$$\begin{aligned} C_3 &= C_{3,0} \quad \text{para } t < 0; -\delta < x < \delta \\ C_3 &= C_{3,S} \quad \text{para } t \geq 0; x = \pm \delta \end{aligned} \quad (14)$$

donde $C_{3,0}$ corresponde al perfil inicial de concentración de soluto en la matriz, y $C_{3,S}$ la concentración de soluto en el medio externo. El coeficiente de difusión del soluto, D_3 , se considera función de la cantidad de disolvente capaz de desplazarse dentro de la matriz polimérica (agua libre W_L), la cual se calcula dividiendo la entalpía de fusión por gramo de agua que contiene el hidrogel en equilibrio entre la entalpía de fusión del agua pura. Dichos valores de entalpía se obtienen mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).

$$D_3 = D_{3,0} \exp(AW_L) \quad (15)$$

donde el parámetro A se determina por ajuste de los datos experimentales.

Debido a la no linealidad, tanto de los coeficientes de difusión como de la

concentración en la interfase, la solución del modelo se llevó a cabo de forma numérica, mediante el método de diferencias finitas incondicionalmente estable de Crank – Nicholson (método ya utilizado para resolver el modelo de hinchamiento).

En el estudio de liberación de soluto, se trabajó con los hidrogeles que presentaban mayor resistencia mecánica, previamente hinchados en una disolución de urea hasta el equilibrio. Posteriormente, se introdujeron en agua destilada y, utilizando la técnica de cromatografía líquida (HPLC), se midió la velocidad de liberación de la urea hacia un medio externo carente de soluto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1, se ha representado la fracción en volumen de polímero en el equilibrio, en función de la cantidad de entrecruzante en el hidrogel. Se observa como al aumentar el porcentaje de entrecruzante (EGDMA) se produce un incremento en la fracción volumétrica del polímero en el hidrogel hinchado hasta el equilibrio, lo que está asociado con una menor capacidad de absorción. Este resultado se debe a: a) una malla con mayor densidad de entrecruzamiento tiene menos espacio disponible para ser ocupado por el agua, y b) al limitar la movilidad de las cadenas se aumenta la fuerza elástica que se opone al hinchamiento.

Al observar en esta figura el buen nivel de ajuste alcanzado con el modelo, podemos suponer que la condición de equilibrio alcanzada se cuantifica apropiadamente con la

fracción en volumen del polímero que satisface la ecuación resultante de combinar el modelo de Flory-Huggins con la teoría de la red afín (ecuación (3)).

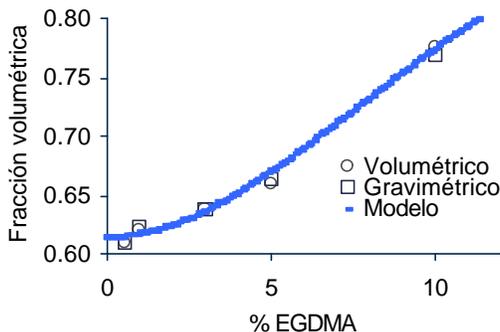


Figura 1. Fracción volumétrica de polímero en el equilibrio para diversos porcentajes de entrecruzante, obtenida mediante método: volumétrico (O), gravimétrico (□) y modelo (línea de ajuste).

Considerando que tanto el tiempo de relajación como el coeficiente de difusión son dependientes de la concentración, es razonable pensar que algunas zonas de la matriz polimérica se encuentren relajadas aunque no se haya alcanzado una concentración apreciable del penetrante. Esto permite al modelo ajustar conductas anómalas donde la capacidad de retención de disolvente supera, durante una gran parte del proceso, el valor de equilibrio final con oscilaciones de magnitud variable, como se aprecia en la Figura 2.

Por otra parte, la urea demostró ser un soluto con gran afinidad por el agua, al presentar una rápida liberación, e incrementar el nivel de hinchamiento máximo obtenido y el tiempo necesario para alcanzar la condición de equilibrio.

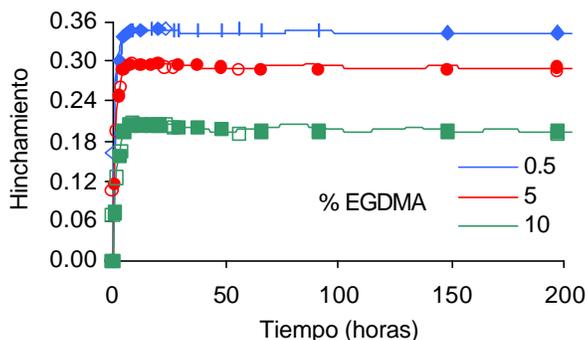


Figura 2. Curvas de la cinética de hinchamiento isotérmico con disolvente puro para hidrogeles con diferentes grado de entrecruzamiento: 10,0 (■), 5,0 (○) y 0,5 % (◇).

La Figura 3, resultado del modelo desarrollado, permite observar que el modelo empleado, al acoplar las velocidades de los procesos de difusión del disolvente (penetración) y del soluto (liberación) que ocurren simultáneamente en el hidrogel, supera las limitaciones de las cinéticas simples de primer y segundo orden. Por otra parte, permite distinguir en la matriz polimérica una región interna deshinchada con baja pérdida de soluto y una región exterior totalmente hinchada con escasos residuos de éste.

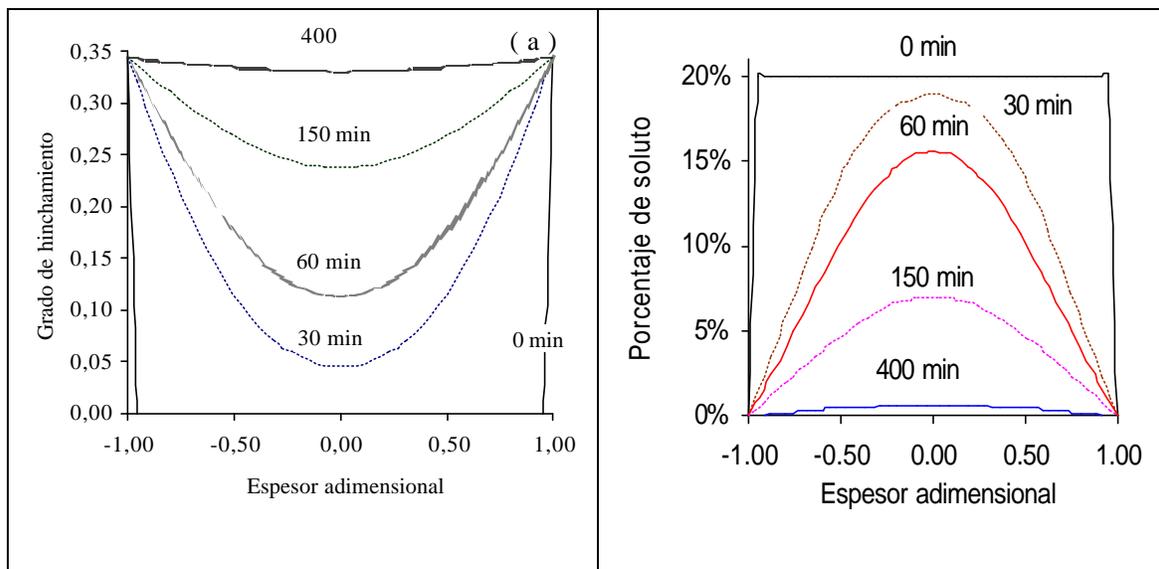


Figura 3. Perfiles estimados de a) concentración de disolvente y b) concentración de urea (HEMA entrecruzado con 3 % de EGDMA) en el hidrogel, en función del espesor de éste.

CONCLUSIONES

Los modelos elaborados para estudiar el hinchamiento y la liberación en hidrogeles, pueden ser utilizados para describir, estimar y correlacionar adecuadamente estos dos procesos. Aunque en la bibliografía es posible encontrar modelos con mayor rigurosidad teórica, sus formas finales resultan de gran complejidad matemática lo que hace difícil su utilización.

La información publicada sobre hinchamiento en hidrogeles es abundante, sin embargo, muy poca es útil para realizar cálculos a partir del modelamiento, dado que usualmente los parámetros necesarios no se encuentran recogidos en la bibliografía. Por esta razón, una adecuada evaluación de los modelos sugeridos requiere de la obtención y análisis de datos experimentales. Básicamente todos los parámetros incluidos en las ecuaciones presentadas se calculan a partir de los datos de equilibrio de hinchamiento, desde las condiciones experimentales y las propiedades de los componentes puros.

El modelo desarrollado permite describir el hinchamiento tanto para la fase de deformación elástica como para la etapa isotrópica. El resultado muestra comportamientos anómalos en los hidrogeles sintetizados con una capacidad de hinchamiento moderada < 35 %. La liberación de urea desde los hidrogeles de HEMA entrecruzados con EGDMA se produce rápidamente debido a la gran afinidad de este soluto por el agua.

Agradecimientos. Los trabajos de investigación sobre hidrogeles desarrollados por el grupo de polímeros del Departamento de Ingeniería Química de la Universidad Nacional han sido posibles gracias al apoyo proporcionado por: “COLCIENCIAS” con el proyecto “Liberación de agua y sustancias orgánicas e inorgánicas en hidrogeles de base acrílica. Estudio experimental y modelamiento”, CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo) y DINAIN (Dirección Nacional de Investigación U.N.). Asimismo, agradecemos al MCYT (proyecto MAT2000-0768-CO2-02) y a la Universidad del País Vasco (9/UPV 00039.310-13635/2001) por las ayudas dadas durante la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. I. Katime “Síntesis de hidrogeles poliméricos derivados del ácido itacónico”. CYTED. Subprograma de Tecnología de Materiales. 1985
2. M. HUGLIN y M. ZAKARIA, J. Appl. Polym. Sci., **31**, 457 (1986).
3. I. Katime et al., Polymer International, **40**, 281 (1996).
4. O. Wichteler y D. Lim, Nature, **185**, 117 (1960).
5. P. Lee, J. Control. Rel., **2**, 277 (1985).
6. D. Hsieh “Controlled Release Systems: Fabrication Technology”. CRC Press. Boca Raton. 1988.
7. T. Wang, et al. , J. Polym. Sci., **A-2**, **7**, 2019 (1969).
8. A. Peterlin, Makromol. Chem., **124**, 136 (1969).
9. N. Thomas y A. WINDLE, Polymer, **23**, 529 (1982).
10. G. GOSTOLI y G. SARTI, Chemical Engineering Communication, **21**, 67 (1983).
11. J. Crank, J. Polymer Science, **11**, 151 (1953).
12. F. Long y D. Richman, J. Amer. Chem. Soc., **82**, 513 (1960).

13. J. Petropoulos y Roussis, J. Membrane Sci., **3**, 343 (1978).
14. J. Petropoulos y Roussis, J. Polym. Sci. B: Polym. Phys., **22**, 1885 (1984).
15. P. Flory "Principles of Polymer Chemistry". Cornell University Press, Itaca. 1953.
16. H. H. Hooper, et al., Macromolecules, **23**, 1096 (1990).
17. M. Huglin y M. Rehab, Polymer, **28**, 2200 (1987).
18. S. Nakamura "Métodos numéricos aplicados con software". Prentice Hall, México, 1992.
19. R. Burden y J. Faires "Análisis numérico". Grupo Editorial Iberoamérica, México, 1985.