

INFLUENCIA DEL AGENTE ENTRECRUZANTE Y LA COMPOSICIÓN EN HIDROGELES DE POLI (ÁCIDO ITACÓNICO-CO-ÁCIDO METACRÍLICO).

D. M. García¹, J. L. Escobar¹, M. Bocourt¹, N. Bada¹, D. Zaldivar¹ y I. Katime²

¹ Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana. Ave Universidad e/G y Ronda, CP 10600, Caja Postal 6130, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Email: jlescobar@biomat.uh.cu

² Grupo de Nuevos Materiales, Universidad del País Vasco, Apartado 644. Bilbao, España. Email: qfpkaami@lg.ehu.es

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de los hidrogeles mediante la copolimerización radical del ácido itacónico (AI) con el ácido metacrílico (AM), en solución acuosa, a 60 °C, utilizando persulfato de potasio como iniciador y N,N'-metilenbisacrilamida como agente entrecruzante (NMBA). El objetivo principal de este trabajo es determinar la influencia del grado de entrecruzamiento y la composición de los copolímeros sintetizados con 0,25 y 0,50% de NMBA sobre el proceso de hinchamiento. En este sentido se realizaron estudios de hinchamiento a los hidrogeles sintetizados con 0,25 y 0,50% de NMBA. La difusión del agua hacia el interior del hidrogel se analizó sobre la base del modelo de relajación de las tensiones de las cadenas poliméricas. Los resultados obtenidos se ajustan satisfactoriamente al comportamiento no-fickiano para las primeras

etapas del hinchamiento y al modelo propuesto por Schott (segundo orden) para etapas superiores.

INTRODUCCIÓN

Los materiales poliméricos tanto de origen natural como sintético han sido utilizados con eficacia en el desarrollo de formulaciones de sistemas de dosificación de medicamentos de tal forma que ha llegado a constituir uno de los aspectos claves en el diseño de los biomateriales. En este sentido, los hidrogeles (1) son materiales que por sus características despiertan en este campo un enorme interés. Estos materiales poliméricos son capaces de absorber grandes cantidades de agua, pero son insolubles en ella, lo cual es originado por la existencia de una red o malla tridimensional en su estructura. El modo de formación de las redes poliméricas es uno de los factores más importantes después del comportamiento físico del material polimérico. Los entrecruzamientos y los puntos de ramificación, son uniones reales de conexión entre dos o más segmentos de la misma cadenas o de diferentes cadenas. La red tridimensional del polímero es estabilizada por el agente entrecruzante el cual puede presentar enlaces covalentes, cargas complejas, enlaces de hidrógeno, van der Waals o interacciones hidrófobas. El grado de entrecruzamiento de un hidrogel determina sus propiedades de hinchamiento y, por tanto, su aplicabilidad (2, 3).

El objetivo de nuestro trabajo es el estudio de la influencia del porcentaje de agente entrecruzante y la composición de los copolímeros poli(ácido itacónico-co-ácido metacrílico) preparados por copolimerización radical en solución acuosa, en el proceso de hinchamiento.

PARTE EXPERIMENTAL

Monómeros. Se utilizaron como monómeros el ácido itacónico (AI) y el ácido metacrílico (AM) y la N,N'-metilenbisacrilamida (NMBA) como agente entrecruzante, todos puro para análisis y suministrados por la firma Fluka A.G.

Iniciador. Se utilizó como iniciador el persulfato de potasio ($K_2S_2O_8$), puro para análisis (0,001% N), suministrado por la firma Merck.

Disolvente. Se utilizó como disolvente agua destilada calidad inyectable, con una conductividad de 1 μ s.

Preparación de los hidrogeles por copolimerización radical. Las reacciones de copolimerización radical se llevaron a cabo en solución acuosa a $(60,0 \pm 0,1 \text{ } ^\circ\text{C})$. La composición de la mezcla de alimentación se presenta en la Tabla 1. Dichas mezclas se introdujeron en ampollas de vidrio, adicionándoles el persulfato de potasio ($K_2S_2O_8$) como iniciador térmico, a una concentración de $7,4 \cdot 10^{-3}$ mol/L y la N,N' metilen-bis-acrilamida como agente entrecruzante, a una concentración de 0,03 mol/L (0,25%) y a 0,06 mol/L (0,50%), respectivamente. Debe aclararse que los valores de concentración reportados son los calculados con respecto al contenido de monómero. Posteriormente se le hizo pasar una corriente de nitrógeno durante diez minutos para desplazar el oxígeno presente en la mezcla

y después se sellaron las ampolletas y se introdujeron en el baño termostático durante 24 horas.

Tabla 1. Composición de la mezcla de alimentación.

Muestras	% de AM	% de AI
M₁	80	20
M₂	85	15
M₃	90	10
M₄	95	5
M₅	100	0

Preparación de los discos del sistema poli(ácido itacónico-co-ácido metacrílico) y estudio de hinchamiento. Pasadas 24 horas de reacción, las ampollas se rompieron y se trajeron los copolímeros, los cuales presentaban una geometría cilíndrica (1,5 cm de diámetro y 5 cm de longitud). A partir de éstos, se prepararon discos los cuales después de lavados durante 15 días (para eliminar restos de monómero residual) y secados hasta peso constante, presentaban unas dimensiones de aproximadamente 1 mm de espesor y 1 cm de diámetro. Las mediciones se realizaron con un Pie de Rey.

Los discos así preparados, se sumergieron en 10 mL de agua destilada a la temperatura de 37 °C. El estudio se llevó a cabo midiendo gravimétricamente en el tiempo la ganancia de peso del disco debido a la incorporación de líquido. Durante el proceso de hinchamiento se observó visualmente que hasta aproximadamente las primeras dos horas de

inmersión, las películas de hidrogel permanecían aproximadamente con su espesor original, no siendo así para tiempos superiores, donde las películas presentaban un incremento considerable de sus dimensiones. Los valores de hinchamiento reportados son los promedios de tres mediciones realizadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El grado de hinchamiento, W , (4-7) fue seguido gravimétricamente utilizando la siguiente ecuación: $W = (W_w - W_o)/W_o$, donde W_w es el peso de la película en un tiempo t y W_o es el peso de la película seca. En la Tabla 2 se reportan los valores del grado de hinchamiento máximo para las muestras sintetizadas con 0,25 y 0,5% de NMBA en agua destilada a la temperatura de 37 °C.

Tabla 2. Valores de hinchamiento máximo de las muestras sintetizadas con 0,25 y 0,50% de NMBA en agua destilada a la temperatura de 37 °C.

Muestras	%AI	0,25% de NMBA	0,50% de NMBA
		W (máx)	W (máx.)
M₁	20	19,35	12,78
M₂	15	17,98	10,36
M₃	10	10,31	8,54
M₄	5	8,24	6,32
M₅	0	6,56	4,94

Un aspecto a tener en cuenta en este estudio es el efecto de la composición sobre el proceso de hinchamiento. Como se puede apreciar en la Tabla 2, a medida que disminuye el porcentaje de ácido itacónico en la mezcla de alimentación (de la muestra M_1 a la muestra de composición M_5) disminuye el grado de hinchamiento y esto es debido al fuerte carácter hidrófilo de cada unidad monomérica del ácido itacónico que aporta dos grupos carboxílicos al sistema.

Otro aspecto significativo es la influencia del porcentaje de agente entrecruzante sobre el grado de hinchamiento en los hidrogeles sintetizados. Como se puede ver, el grado de hinchamiento máximo disminuye a medida que aumenta el porcentaje de NMBA debido a que aumenta la densidad de reticulación en el hidrogel.

Para determinar la naturaleza de difusión del agua hacia el interior del hidrogel, se aplicó la siguiente ecuación (1), la cual es válida para cuando las películas mantienen el espesor constante. En nuestro caso en particular, la utilizaremos en las primeras etapas del hinchamiento (hasta las primeras dos horas de tratamiento) donde el espesor aproximadamente se mantiene constante.

$$\ln(M_t / M_{\max}) = \ln k + n \ln t \quad (1)$$

M_t y M_{\max} representan las cantidades de agua absorbida por el hidrogel en el tiempo t y en el equilibrio, k es una constante característica del sistema, n es el exponente difusional, que

tiene en cuenta el modo de transporte del agua. Un valor de $n = 0,50$ indica un mecanismo de difusión fickiana, mientras que si se cumple que $0,50 < n < 1$ indica que la difusión es de tipo no fickiana o anómala. En el caso especial en que $n = 1$, el mecanismo de transporte es conocido con el nombre de tipo II.

Cuando se representa $\ln(M_t/M_{\max})$ en función de $\ln t$ hasta valores de la fracción de hinchamiento (M_t/M_{\max}) menores e iguales a 0,60 debe observarse linealidad. De la pendiente se obtiene el valor de n y de la ordenada en el origen el valor de k .

En las Tablas 3 y 4 se reportan los valores de las constantes de difusión, así como los del exponente difusional para los hidrogeles sintetizados con 0,25 y 0,50% de agente entrecruzante.

Tabla 3. Valores de n y k para las muestras sintetizadas con 0,25% de

agente entrecruzante.

Muestras	% de AI	n	$k \cdot 10^2$ (horas $^{-n}$)
M_1	20	$0,61 \pm 0,04$	$41,82 \pm 0,05$
M_2	15	$0,66 \pm 0,03$	$40,94 \pm 0,04$
M_3	10	$0,56 \pm 0,02$	$38,82 \pm 0,02$
M_4	5	$0,53 \pm 0,03$	$34,42 \pm 0,03$
M_5	0	$0,51 \pm 0,01$	$31,96 \pm 0,01$

Tabla 4. Valores de n y k para las muestras sintetizadas con 0,50% de agente entrecruzante.

Muestras	% de AI	n	$k \cdot 10^2$ (horas ⁻ⁿ)
M ₁	20	0,49 ± 0,01	35,79 ± 0,01
M ₂	15	0,44 ± 0,02	33,50 ± 0,02
M ₃	10	0,39 ± 0,02	31,07 ± 0,03
M ₄	5	0,38 ± 0,02	28,36 ± 0,02
M ₅	0	0,36 ± 0,01	25,44 ± 0,01

Como puede observarse, en todos los casos el valor de n se encuentra entre 0,50 y 1 para las muestras sintetizadas con 0,25 % de NMBA. Este resultado indica que la difusión del agua hacia el interior de dichos hidrogeles sigue un comportamiento anómalo (no Fickiano). Esto quiere decir que los procesos de difusión y relajación de tensiones de las cadenas tienen lugar en el mismo orden de tiempos, de forma tal que el predominio de un proceso sobre el otro este relacionado cuanto mayor sea la desviación con respecto al comportamiento Fickiano (8). Para las muestras sintetizadas con 0,50% de NMBA existe una desviación de este comportamiento.

Para comprobar la veracidad del cálculo de los parámetros n y k, se realizó el estudio estadístico del comportamiento lineal antes descrito, comparando para once grados de libertad los coeficientes de correlación críticos y los obtenidos experimentalmente para las muestras estudiadas, los cuales se reportan en la Tabla 5

Tabla 5. Valores de los coeficientes de correlación en la determinación de n y k.

Muestras	% de AI	Coeficientes de correlación (r)	
		0,25 % NMBA	0,5% NMBA
M ₁	20	0,97342	0,99476
M ₂	15	0,98457	0,99113
M ₃	10	0,99248	0,98291
M ₄	5	0,98374	0,99230
M ₅	0	0,99709	0,99436
r_{crítico}		0,801	
Grados de libertad (L)		11	
Intervalo de confianza (α)		0,999	

De esta manera, el ajuste de la aproximación es satisfactorio para las primeras etapas del hinchamiento, ya que los coeficientes de correlación experimentales están por encima del valor del coeficiente de correlación crítico.

Cuando se aplicó el tratamiento de Fick para tiempos mayores de dos horas, se observó que en todos los casos hay desviación de éste comportamiento. Esto concuerda con los trabajos de Schott (9) y para ello ha propuesto un modelo teórico para el hinchamiento controlado por la difusión, ya que a grandes hinchamientos obviamente, el espesor de la película no permanece constante y el primer orden no es aplicable. Sin embargo, se ha demostrado que para el segundo orden cinético, el recíproco del promedio de hinchamiento (t/W_t) está relacionado con el tiempo de tratamiento según la ecuación lineal:

$$\frac{t}{W_t} = A + Bt \quad (2)$$

En esta ecuación, A y B son dos coeficientes con sentido físico, los cuales se interpretan de la siguiente manera:

- Para tiempos grandes de tratamiento $Bt \gg A$ y la pendiente B será el recíproco del hinchamiento en el equilibrio ($B = 1/W_\infty$) (10):
- Por el contrario a tiempos muy cortos de tratamientos $A \gg Bt$ se puede despreciar Bt y en este caso A se iguala al recíproco de la velocidad inicial de hinchamiento:

$$\lim_{t \rightarrow 0} \left(\frac{dW}{dt} \right) = \frac{1}{A} \quad (3)$$

por lo tanto, la ordenada en el origen (A) representa el recíproco del hinchamiento inicial.

Las Figuras 1 y 2 muestran el tratamiento de Schott para los datos experimentales de las muestras sintetizadas con diferentes porcentajes de NMBA.

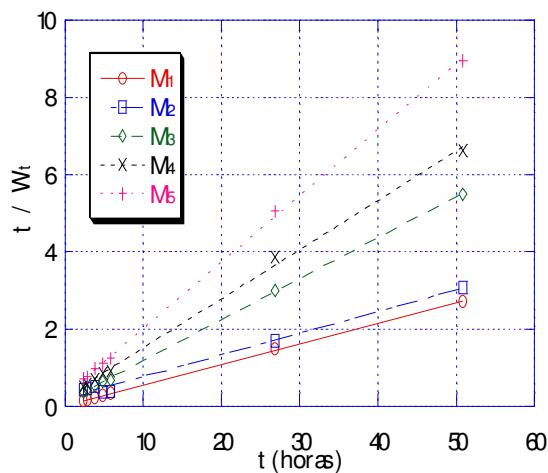


Figura 1. Variación de t/W_t contra el tiempo según el modelo teórico de la difusión de Schott para las muestras estudiadas con 0,25% de NMBA.

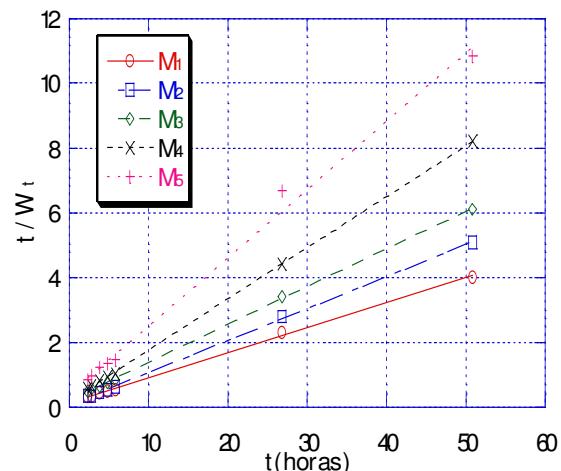


Figura 2. Variación de t/W_t en función del tiempo según el modelo teórico de la difusión de Schott para las muestras estudiadas con 0,50% de NMBA.

En todos los casos se obtienen líneas rectas con excelentes coeficientes de correlación, los cuales se reportan en la Tabla 6. Este tratamiento demuestra que el comportamiento de hinchamiento del copolímero poli(ácido itacónico-co-ácido metacrílico) sigue una cinética de difusión de segundo orden propuesta por Schott para las etapas superiores del hinchamiento. Resultados similares se han reportado en muchos estudios de hinchamiento realizado en nuestro grupo de trabajo (11).

Tabla 6. Valores del tratamiento estadístico realizado para el comportamiento de Schott a todas las muestras sintetizadas con 0,25 y 0,50% de NMBA.

Muestras	%AI	Coeficientes de correlación (r)	
		0,25% NMBA	0,50% NMBA
M₁	20	0,99987	0,99925
M₂	15	0,99517	0,99980
M₃	10	0,99989	0,99985
M₄	5	0,99916	0,99993
M₅	0	0,99974	0,99718
r_{crítico}		0,951	
Grados de libertad (L)			5
Intervalo de confianza (α)			0,999

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que el grado de hinchamiento en el copolímero poli(ácido itacónico-co-ácido metacrílico) disminuye con el contenido de ácido itacónico y al aumentar el porcentaje de agente entrecruzante. Además, se pudo comprobar que el proceso de hinchamiento de las muestras sintetizadas con 0,25% de N,N- metilenbisacrilamida en los primeros tiempos de inmersión sigue un mecanismo de difusión no-Fickiano (anómalo) y se observó que para tiempos superiores de inmersión las muestras sintetizadas con 0,25 y 0,50% de NMBA obedecen una cinética de difusión de segundo orden propuesta por Schott.

Agradecimientos. Los autores agradecen al CYTED (Proyecto VIII.8) las facilidades dadas para la realización de este trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. N. A. Peppas y A.G. Mikos "Preparation Methods and Structure of Hydrogels, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*". CRC Press, Boca Raton, 1, (1987)
2. G. Stevin y P. Lee, Manufacturing and Production Technology, 333 (1990)
3. D. Stauffer, A. Coniglio y M. Adam, *Adv. Polym. Sci.*, **44**, 103, (1982)
4. G. Härmero y col., *J. Med.*, **93**, 199, (1992)
5. M. Kamm y A. Senapati, *J. Med.*, **35**, 305 (1992)
6. E. Schatch y col., *J. Controlled Release*, **39**, 327 (1996)
7. K. Shoutha y col., *Biomaterials*, **16**, 1313 (1995)
8. L. Brannon y N. Peppas, *Biomaterials*, **11**, 635 (1990)
9. H. Schott, *J. Macromol. Sci.*, **31**, 1 (1992)
10. M. Refojo, M. Grayson y col., *Encyclopedia of Chemical Technology*, **6**, 720 (1979)
11. M. Bocourt, Tesis de Diploma (2000)