

Síntesis del copolímero de poli (acrilamida-ácido metacrílico). Influencia de la composición sobre las propiedades químico-físicas

Jorge Luis Escobar, D. Zaldívar, G. Fuentes y L. Agüero

Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana, CP 10 400, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 5 de abril de 1999

Aceptado: 12 de julio del 2000

Palabras clave: Hidrogeles, hinchamiento, acrilamida, ácido metacrílico, polimerización radical
Key words: Hydrogel, swelling, acrylamide, methacrylic acid, radical polymerization

RESUMEN. Copolímeros de poli (acrilamida-ácido metacrílico) se sintetizaron mediante copolimerización radical en solución acuosa a 60 °C utilizando persulfato de potasio ($K_2S_2O_8$) como iniciador. El comportamiento de hinchamiento de los copolímeros preparados con 95, 90, 88 y 84 mol% de ácido metacrílico en agua a diferentes temperaturas (25, 37 y 45 °C) fue seguido gravimétricamente. Para los "estadios iniciales" del proceso de hinchamiento ($(M_t/M_{m\acute{a}x}) < 0.5$) se calculó el exponente difusional de los copolímeros y los valores obtenidos indican que el proceso de difusión es no Fickiano. En los "estadios superiores" (después de los 90 min) del proceso de hinchamiento se encontró que dicho proceso se ajusta al modelo propuesto por Schott (segundo orden).

ABSTRACT. Poly (acrylamide-methacrylic acid) copolymers were synthesized by radical polymerization in aqueous solution at 60 °C. Potassium persulfate ($K_2S_2O_8$) was used as initiator. Several copolymer films were prepared with 95, 90, 88 and 84 mol% of methacrylic acid in water to different temperatures (25, 37 and 45 °C). The swelling behavior of those films was followed gravimetrically. For the "first time" of the swelling process ($(M_t/M_{max}) < 0.5$) the diffusional exponent of the copolymers was calculated. The values obtained indicate that the diffusion process is non-Fickiano. In the "second times" (after the 90 min) of the swelling process it was found that this process is adjusted to the pattern proposed by Schott (second order).

INTRODUCCION

Los hidrogeles son sustancias poliméricas naturales o sintéticas que tienen la propiedad de hincharse en agua. Son polímeros con características particulares tales como elasticidad y capacidad de hinchamiento hasta alcanzar un equilibrio físico-químico. Estas propiedades son consecuencia de diversos factores:

a) Su carácter hidrofílico es debido a la presencia de grupos solubles en agua como: -OH, -COOH, -CONH₂, -SO₃H; b) algunas veces la insolubilidad es originada por la existencia de una malla o red tridimensional en su estructura; c) su tacto suave y consis-

tencia elástica se encuentran determinados por el monómero hidrofílico de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero resultante.

El fenómeno de hinchamiento puede definirse en términos de velocidad y de estado de equilibrio, siendo de una importancia fundamental en la caracterización del material como sistema de liberación dosificada de drogas terapéuticamente activas.¹⁻³ En este sentido en la actualidad se ha prestado especial interés en el desarrollo de las formas de liberación dosificada basadas en hidrogeles para modificar la biodisponibilidad de las drogas, al ser incorporadas en matrices poliméricas hidrofílicas, permitiendo que su libe-

ración sea continua durante períodos más prolongados posibilitando de tal modo el empleo de dosis menores y la eliminación de efectos colaterales indeseables como ocurre con los anti-neoplásicos.⁴

Para estos fines se han estudiado sistemas poliméricos como son, por ejemplo, hidrogeles a partir de poli-acrilamida, polimetacrilamida, poli-metacrilato de 2-hidroxietilo, poli N-vinil-2-pirrolidona, poli (acrilamida-ácido itacónico), entre otros.⁵⁻¹⁵ El objetivo del presente trabajo fue estudiar la influencia de la composición del copolímero poli (acrilamida-ácido metacrílico), sobre el proceso de hinchamiento.

PARTE EXPERIMENTAL

Purificación de los monómeros

El ácido metacrílico (AM) fue previamente purificado por destilación a presión reducida, recogiendo la fracción a 34-36 °C a 5 mm de Hg. La acrilamida (AA), el persulfato de potasio (iniciador) y la N,N-metilen-bis-acrilamida (entrecruzante) fueron empleados sin previa purificación. Todos los reactivos provenían de la firma FLUKA A.G. Se utilizó agua bidestilada (calidad inyectable) de la IMEFA.

Procedimientos de polimerización

Las reacciones de copolimerización se llevaron a cabo en solución acuosa a 60 ± 0,1 °C. La concentración de los monómeros en solución fue de 2,3 mol/L. La reacción se realizó en

ampolletas de vidrio selladas a vacío, con persulfato de potasio (K₂S₂O₈) como iniciador y con N,N-metilenbis-acrilamida como agente entrecruzante a concentraciones de 7,4 x 10⁻³ y 1,3 x 10⁻³ mol/L, respectivamente. En todas las muestras obtenidas las conversiones fueron superiores al 95 %. Los hidrogeles obtenidos se sacaron de las ampollas y se sumergieron en agua durante 7 d, cambiándolo varias veces, para eliminar posibles restos que hubieran quedado sin reaccionar. Después se cortaron en discos, se dejaron secar a temperatura ambiente durante una semana y en la estufa a 50 °C durante otros 7 d (W₀) hasta alcanzar peso constante.

Técnicas de hinchamiento

Los discos preparados (1 mm de espesor promedio y 20 mm de diámetro) medido con un Pie de Rey, previamente secados, se sumergieron en 10 mL de agua destilada a las temperaturas de 25, 37 y 45 °C. El estudio se llevó a cabo midiendo gravimétricamente la ganancia de agua con el tiempo de inmersión. Los valores de hinchamiento (W) reportados son los promedios de tres mediciones realizadas en cada punto experimental en el intervalo de 5 a 330 min. El grado de hinchamiento, W, se calculó a partir de la ecuación siguiente:

$$W = \frac{Ww - W_0}{W_0}$$

donde: Ww es el peso de la película en un tiempo t y W₀ es el peso de la película según lo descrito en el procedimiento de polimerización.

RESULTADOS Y DISCUSION

Estudio del proceso de hinchamiento

Los hidrogeles del copolímero poli (acrilamida-ácido metacrílico) con diferentes composiciones monoméricas fueron sintetizados mediante polimerización radicalica en solución como se describe en la parte experimental del presente trabajo.

En la Tabla 1 se muestran las composiciones de las mezclas de alimentación de todos los hidrogeles obtenidos. Se pudo apreciar que los discos preparados tomaron una consistencia blanda, ligeramente elástica y de color blanco a diferencia de cuando estaban secos que eran rígidos, frágiles y transparentes. Durante el proceso de hin-

chamiento se observó un incremento considerable de las dimensiones de los discos y al cabo de las 8 h, la muestra M1, comenzó a fragmentarse debido posiblemente a la baja concentración del agente entrecruzante utilizado en la obtención de los hidrogeles lo que indica que dichos hidrogeles presentan una baja densidad de entrecruzamiento.

Se consideró en el trabajo que el W_{máx} se alcanzó en todas las muestras a las 6 h de tratamiento. En la Fig. 1 se presenta un ejemplo de la variación del grado de hinchamiento con el tiempo de tratamiento a 37 °C, donde se observa un notable efecto de las composiciones de los hidrogeles con el grado de hinchamiento. Por ejemplo, para la muestra M4 (84 % de AM) se obtuvo un grado de hinchamiento máximo de 14 en tanto para la muestra M1 (95 % de AM) fue de 23. Este comportamiento puede ser explicado teniendo en cuenta el fuerte carácter hidrofílico proporcionado por la introducción de unidades de AM en las cadenas del hidrogel, debido a la

formación de puentes de hidrógeno entre los grupos carboxilos de AM con el agua. Tendencias similares en cuanto al efecto de la composición se observaron también a 25 y 45 °C.

Otro aspecto interesante a destacar es que el grado de hinchamiento también se incrementa con el aumento de la temperatura. Por ejemplo, para la muestra de composición M1 se obtuvo un hinchamiento máximo de 20,8 a 37 °C y de 16,0 a 25 °C. Estos resultados son la consecuencia del conocido fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas que se favorece con el aumento de la temperatura lo cual se manifiesta con una menor resistencia de dichas cadenas a la entrada del agua en la matriz polimérica.

Para determinar la naturaleza de difusión del agua hacia el interior del hidrogel se utilizó la ecuación siguiente: ln(M_t/M_{máx}) = lnk + n lnt. En esta ecuación M_t y M_{máx} representan la cantidad de agua absorbida por el hidrogel en el tiempo t y a las 6 h de tratamiento respectivamente, k es la constante característica del sistema y

Tabla 1. Composición del hidrogel, constante característica del proceso de difusión y exponente difusional de cada una de las muestras preparadas

Muestras	AM (%)	n	k x 10 ² (min ⁻¹)	W _{máx}		
				25 °C	37 °C	45 °C
M1	95	0,7727	2,0	16,70	21,48	26,50
M2	90	0,8550	1,43	15,00	17,84	20,75
M3	88	0,9278	1,09	13,50	16,00	18,00
M4	84	0,9638	0,8	12,80	13,36	13,20

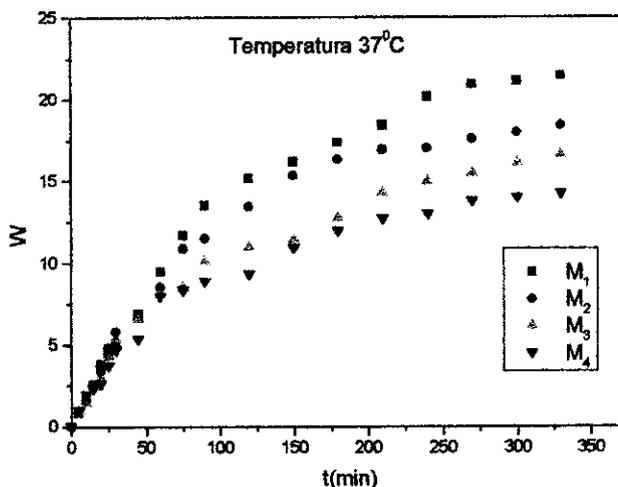


Fig. 1. Variación del grado de hinchamiento en función del tiempo de inmersión a la temperatura de 37 °C

n , es el exponente difusional, que tiene en cuenta el modo de transporte del agua. Un valor de $n = 0,5$ indica un mecanismo de difusión Fickiana, mientras que si se cumple que $0,5 < n < 1$ 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. Esta ecuación se aplica a los estados iniciales del hinchamiento observándose linealidad cuando se representa $\ln(M_t/M_{\text{máx}})$ en función de $\ln t$ hasta valores de la fracción de hinchamiento iguales a 0,6.¹⁶

En la Tabla 1 se reportan los valores de las constantes de difusión, así como los del exponente difusional para los hidrogeles preparados e hinchados a 37 °C. Como puede observarse, en todos los casos el valor de n es superior a 0,5 y por tanto, la difusión del agua hacia dichos hidrogeles tiene carácter anómalo. 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 esté relacionado cuanto mayor sea la desviación con respecto al comportamiento Fickiano. En la Tabla 1 se aprecia que los copolímeros con menor porcentaje de AM presentan mayores desviaciones del comportamiento Fickiano.

A pesar de tratarse de un fenómeno de difusión anómalo se puede llevar a cabo una estimación de los coeficientes de difusión aparentes de entrada del agua a través de los hidrogeles.¹⁷ La aplicación de la Ley de Fick¹⁸ para un proceso de hinchamiento controlado por difusión se puede expresar como:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 4 \sqrt{\frac{D a t}{\pi l^2}}$$

donde: $D a$ es el coeficiente de difusión, t es el tiempo y l es el grosor del filme. Por tanto, para un proceso de este tipo, la representación de los valores M_t/M_{∞} en función de la raíz cuadrada del tiempo, $t^{1/2}$, daría una línea recta de cuya pendiente se puede calcular directamente el valor de $D a$. En nuestro caso, dado los valores obtenidos del exponente n , no cabe esperar linealidad entre M_t/M_{∞} y $t^{1/2}$. No obstante, sí se puede tener una idea del coeficiente de difusión a par-

tir de la pendiente inicial de dicha representación. La Fig. 2 representa la fracción de agua frente a la raíz cuadrada del tiempo, en función de la composición del copolímero. A partir de las pendientes de las rectas de la figura anterior se calcularon los coeficientes de difusión (Tabla 1). Como es de esperar a medida que disminuye el porcentaje de AM en la mezcla de alimentación disminuye el coeficiente de difusión aparente.

Durante los estadios iniciales de absorción de agua a través del hidrogel inicialmente en estado vítreo, la difusión en la región vítreo es el proceso determinante de la velocidad de hinchamiento. Por tanto, la pendiente de

la representación de M_t/M_{∞} en función de $t^{1/2}$ puede interpretarse como el coeficiente de difusión en la región vítreo.

Mediante una ecuación de tipo Arrhenius, se analizó la dependencia de los coeficientes de difusión (D) con el inverso de la temperatura, $\ln D = \ln D_0 - E_d/RT$, donde: E_d es la energía de activación aparente del proceso de difusión, $R = 8,314 \text{ J/K mol}$ (constante de los gases) y T es la temperatura. La dependencia lineal entre el $\ln D$ y $1/T$ preunciada en la ecuación anterior, se demuestra en la Fig. 3 donde a partir de las pendientes de las rectas se calcularon las E_d del proceso de hinchamiento. Los valores calculados

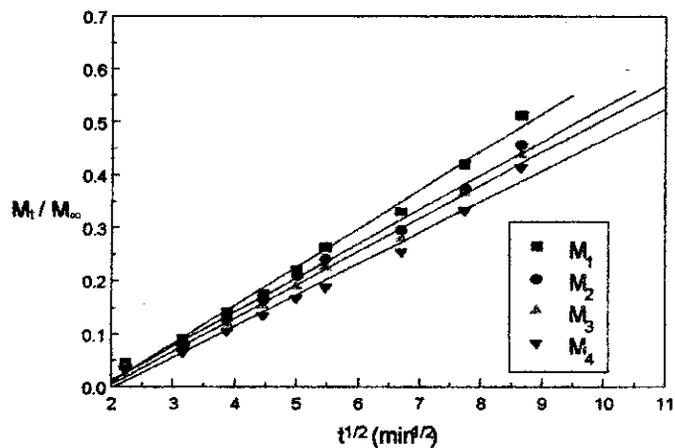


Fig. 2. Variación de W_t/W_{α} contra $t^{1/2}$ a la temperatura de 37 °C

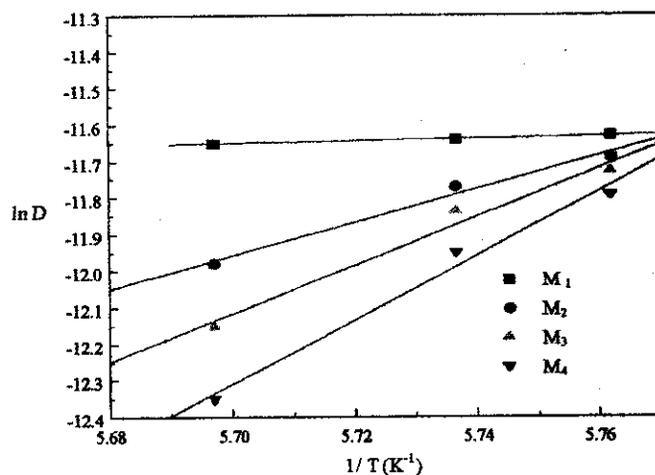


Fig. 3. Variación del $\ln D$ con el inverso de la temperatura

(Tabla 2) están en el intervalo de los reportados en los procesos de difusión de agua en sistemas de polímeros hidrofílicos.¹⁹

Cuando se aplicó el tratamiento Fickiano para tiempos mayores de 90 min, se observó en todos los casos desviación de este comportamiento. Estos resultados concuerdan con los trabajos de Schott,²⁰ y para ello ha propuesto un modelo teórico para el hinchamiento controlado por la difusión en las películas poliméricas, y que responde a un segundo orden cinético, con respecto al penetrante, donde al graficar el recíproco del promedio de hinchamiento (t/W) con el tiempo se obtiene una relación lineal según la ecuación: $t/Wt = A + Bt$. En esta ecuación, A y B son dos coeficientes con sentido físico, que se interpretan de la manera siguiente:

Para tiempos grandes de tratamiento $Bt \gg A$ y la pendiente B será el recíproco del hinchamiento en el equilibrio ($B = 1/W_\infty$)²¹ y 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:

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

por lo tanto, el intercepto (A) representa el recíproco del hinchamiento inicial.

La Figura 4 muestra la aplicación del tratamiento de Schott a los datos experimentales (temperatura 37 °C). En todos los casos se obtienen líneas rectas con excelentes coeficientes de correlación (r), lo cual demuestra que el comportamiento de hinchamiento de este sistema para estadios superiores sigue una cinética de difusión de segundo orden. Resultados similares se obtuvieron a 25 y 45 °C. La dependencia de la temperatura con la toma de agua máxima (equilibrio)²² se estudió mediante la ecuación de Gibbs-Helmholtz:

$$\frac{d(\ln W_\infty)}{d(1/T)} = - \frac{\Delta H_m}{R}$$

siendo ΔH_m , la entalpía de mezcla entre el polímero seco y el agua, R es la constante de los gases y T es la temperatura absoluta. Las ΔH_m se calcularon a partir de las pendientes del gráfico de $\ln W_\infty$ contra el $1/T$.

Tabla 2. Entalpías de mezcla y coeficientes de difusión aparente

Muestras	D_a (cm^2/s) $\cdot 10^8$			E_d (J/mol)	ΔH_m (J/mol)
	25 °C	37 °C	45 °C		
M1	8,71	8,84	8,88	2,40	16,94
M2	6,23	8,25	8,31	20,15	11,63
M3	3,60	7,70	8,00	46,56	9,42
M4	3,40	6,41	7,54	72,74	3,76

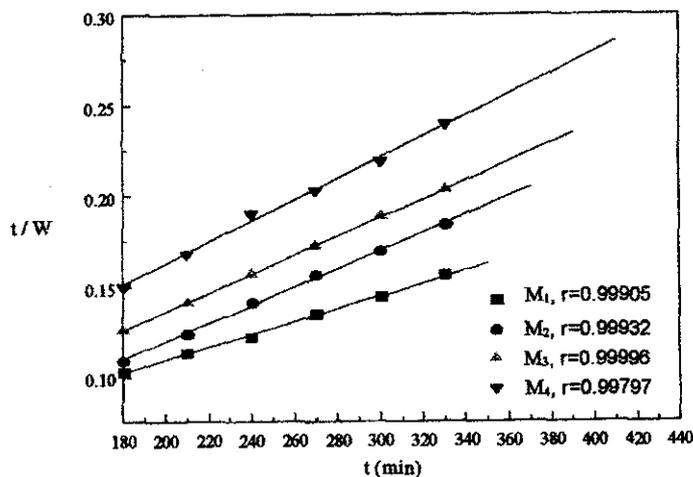


Fig. 4. Variación de t/W contra el tiempo a la temperatura de 37 °C

La Fig. 5 muestra los resultados de la aplicación de la Gibbs-Helmholtz en el sistema estudiado. En la Tabla 2 se reportan los valores de las ΔH_m calculados donde se puede apreciar que a medida que aumenta el contenido de AM (el carácter hidrofílico en el hidrogel) en la mezcla de reacción disminuye el ΔH_m . Los resultados obtenidos indican que el proceso de mezclado de los hidrogeles con el agua es endotérmico.

CONCLUSIONES

Se demostró que el grado de hinchamiento en el sistema copolimérico AA/AM se incrementa con la temperatura, el tiempo y el carácter hidrofílico debido a su composición como se muestran en todos los datos anteriormente expuestos. Tanto en el modelo Fickiano, como el propuesto por Schott se propone la difusión como proceso que gobierna el hinchamiento

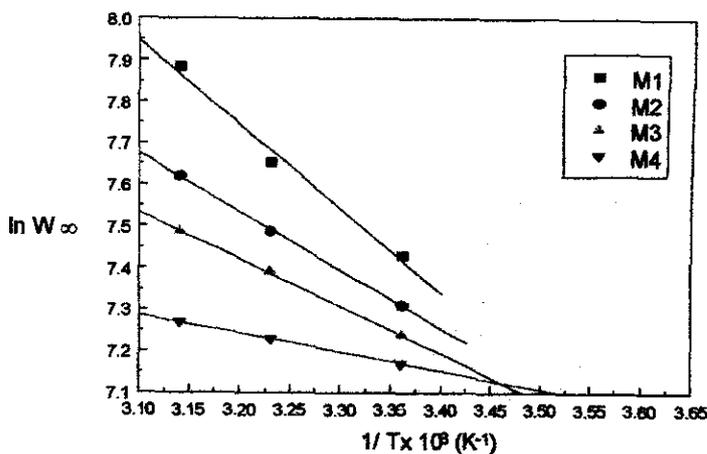


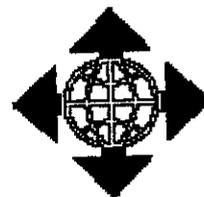
Fig. 5. Variación del $\ln W_\infty$ con el inverso de la temperatura

del material polimérico y se calcularon los coeficientes de difusión para cada una de las formulaciones a en todo el rango de temperaturas en estudio. Además se calcularon las entalpías de las mezclas y se demostró que el proceso es endotérmico.

BIBLIOGRAFIA

1. Schott H.J. J. *Pharm. Science*, **81**, 467, 1992.
2. Welz M.M. and Ofner C.M. J. *Pharm. Science*, **81**, 85, 1992.
3. Ofner C.M. and Schott H.J. J. *Pharm. Science*, **75**, 790, 1986.
4. Degiorgi C.E., Pizarro R.D., Quattrini E. Smolko y Lombardo J. *Rev. Arg. Microb.*, **24**, 1992.
5. Karada G.E., Saraydin D. and Centikaya S. *Biomaterials*, **17**, 67, 1996.
6. Woerly S., Plant G.W., Harvey A. R. *Neurosci. Lett.*, **205**, 197, 1996.
7. Rill R.L., Locke B.R., Liu Y., Dharia J. *Electrophoresis*, **17**, 1 304, 1996.
8. Tamburic S. and Craing D.Q. *Pharm. Res.*, **13**, 279, 1996.
9. Bell C.L. and Peppas N.A. *Biomaterials*, **17**, 1 203, 1996.
10. Cauch-Rodríguez J., Deb V. Smith S.R. *Biomaterials*, **17**, 2 259, 1996.
11. Plant G.W., Woerly S. and Harvey A.R. *Exp. Neural.*, **143**, 287, 1997.
12. Blanco M.D., García O., Trigo R.M., Teijón J.M. and Katime I. *Biomaterials*, **17**, 1 061, 1996.
13. Lopour P. Janatov V. *Biomaterials*, **16**, 633, 1995.
14. Dong L.C., Hoffman A.S. Yan Q. J. *Biomater. Science Polym.*, Ed., **5**, 473, 1994.
15. Khare A.R. and Peppas N.A. J. *Biomater. Science Polym.*, Ed, **4**, 275, 1993.
16. Güven O. and Sen M. *Polymer.*, **32**, 2 491, 1991.
17. Katime et al. *Polymer. Testing*, **18**, 559, 1999.
18. Crank J. *The Mathematics of Diffusion*. Clarendon, Oxford, 239, 1978.
19. Peppas N.A. and Mikos A.G. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, 1986.
20. Schott H.J. *Macromolecular Science-Physics*, **31**, 1992.
21. Refojo M.F. and Kirk Grayson M. *Othmod, Encyclopedia of Chemical Technology*, **6**, 720, 1979.
22. Shiao-Guang Hu D. and Lin M.T.S. *Polymer.*, **35**, 4 416, 1994.

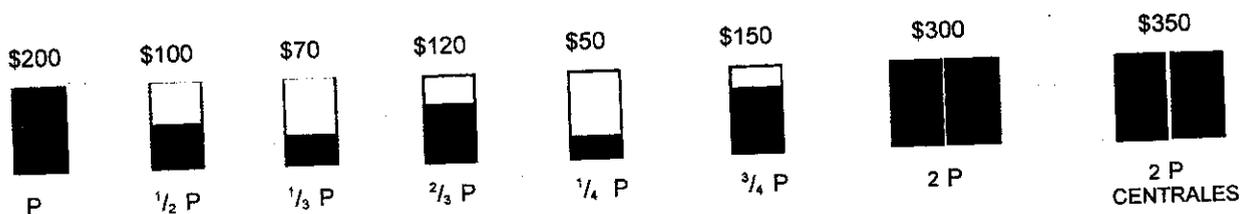
¿BUSCA PUBLICIDAD?



La Revista CENIC Ciencias Químicas le puede ayudar eficazmente a difundir su mensaje, así como a viabilizar sus contactos y propiciar intercambios y relaciones futuras con la comunidad científica nacional e internacional y sus instituciones respectivas.

Aproveche esta oportunidad que a módicos precios le ofrece para que su mensaje viaje y llegue con ella, a sus círculos especializados de lectores.

TARIFAS (USD)



\$ 850.00
CONTRA CUBIERTA
 (cuatricomía)

\$ 500.00
REVERSO DE CUBIERTA O DE CONTRACUBIERTA
 (cuatricomía)

La contratación por un año (tres números) de este servicio, le proporciona como beneficio adicional, un descuento del 15 %.

Dirija su solicitud a:

Editorial CENIC
 CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS
 Ave. 25 y 158, Playa, Apartado postal 6412, Ciudad de La Habana, Cuba.