

**INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA Y LA COMPOSICION DE LOS
COPOLIMEROS SOBRE EL PROCESO DE HINCHAMIENTO EN HIDROGELES
DE POLI-(N-ISOPROPILACRILAMIDA-CO-N,N,DIMETILACRILAMIDA)**

**J.L. Escobar¹, D.M. García¹, A. Valerino¹, Dionisio Zaldivar¹,
Estibaliz Hernández e Issa Katime²**

¹ Centro de Biomateriales, Universidad de la Habana. Ave Universidad e/ G y Ronda, CP 10600, Caja Postal 6130, Plaza de la Revolución, Ciudad de la Habana, Cuba.

² Grupo Nuevos Materiales y Espectroscopia Supramolecular, Universidad del País Vasco, Bilbao, España.
Email: qfpkaami@lg.ehu.es

RESUMEN

Los hidrogeles son redes poliméricas compatibles con el agua, los cuales pueden aumentar varias veces su volumen sin perder su forma. Las aplicaciones de este tipo de material dependen de su grado de hinchamiento máximo y de las propiedades mecánicas que presentan.

En el presente trabajo se describe la síntesis de los hidrogeles mediante la copolimerización radicalica de Nisopropilacrilamida (NIPA) con N,N-dimetilacrilamida (DMA), en solución acuosa a 60°C utilizando persulfato de potasio como iniciador y N,N'-metilénbisacrilamida como agente entrecruzante. El objetivo principal de este trabajo es determinar la influencia de la temperatura y la composición de los copolímeros sobre el proceso de hinchamiento. En este sentido se estudio el comportamiento de hinchamiento de los copolimeros sintetizados en agua destilada a diferentes temperaturas (20, 30, 32, 34, 37 y 40 °C) . La difusión del agua se analizó sobre la base del modelo de relajación de las tensiones de las cadenas poliméricas. Los resultados obtenidos se ajustan satisfactoriamente al comportasmiento fickiano para los primeros estadíos de hinchamiento excepto para las muestras con un 100% de NIPA a partir de los 30 °C y al modelo propuesto por Schott (segundo orden) para estadíos superiores.

INTRODUCCION

Un hidrogel es definido generalmente como una red polimérica la cual tiene la propiedad de absorber grandes cantidades de solvente lo que causa cambios macroscópicos en las dimensiones del polímero. La red tridimensional del polímero es estabilizada por el agente entrecruzante el cual puede presentar enlaces covalentes, cargas complejas, enlaces por puente de hidrógeno, enlaces del tipo de Van der Waals o interacciones hidrofóbicas.

Dentro de las propiedades que hacen útiles a los hidrogeles se encuentran su capacidad de absorción, cinética de hinchamiento, su permeabilidad para disolver solutos, propiedades superficiales por ejemplo adhesividad, características mecánicas y propiedades ópticas. La propiedad más importante de los hidrogeles es el grado de hinchamiento que estos presentan ya que las otras propiedades están directamente influenciadas por ésta (1-2).

El primer hidrogel sensible fue sintetizado por Katchalsky (3) en 1941. Este hidrogel se preparó mediante entrecruzamiento de un polielectrolito soluble, el cual se hinchaba y se contraía en respuesta a los cambios del pH, la temperatura y la fuerza iónica. Por otro lado Dusek y Patterson (4) en 1968 postularon la posible existencia de una transición de fase discontinua en el volumen hinchado del hidrogel, indicando que en éste pueden coexistir el estado hinchado y el estado contraído. Además la transición entre estos dos estados ocurre a un valor fijo del medio circundante, de manera análoga a la transición de fase vapor/líquido observada para líquidos puros.

En 1978, Tanaka (5) observó precisamente tal transición de fase en polielectrolitos de derivados de poliacrilamida tales como: Nisopropilacrilamida, dietilacrilamida entre otros. Desde entonces, Tanaka y colaboradores han demostrado este comportamiento en geles ionizados de poliacrilamida a una concentración específica de acetona en agua. También interpretaron los cambios de volumen de hidrogeles termosensibles a partir de modelos cinéticos teóricos que obedecen a la Ley de Fick (6) a la difusión, excepto en los casos donde hay una desviación de dicho comportamiento.

Teniendo en cuenta las características del NIPA, en nuestro caso en particular lo utilizamos como comonomero en el diseño y caracterización de un material inteligente (sensible a la temperatura) para su utilización en medicina como sistema de liberación controlada.

Por ello el objetivo de nuestro trabajo es el estudio de la influencia de la temperatura y la composición de los copolímeros sobre el proceso de hinchamiento en el sistema copolimérico poli(N- isopropilacrilamida-co-N,N-dimetilacrilamida) preparado por copolimerización radical en solución acuosa.

PARTE EXPERIMENTAL

Purificación de los monómeros. Se utilizaron como monómeros la N-isopropilacrilamida (NIPA), la N,N-dimetilacrilamida (DMA), la N,N'- metilénbisacrilamida (NNMBAA) como agente entrecruzante, todos calidad para análisis y suministrado 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 (H_2O), con una conductividad de $1 \mu s$.

Fármaco utilizado en el proceso de liberación. El fármaco utilizado es la cefalexina, suministrada por el laboratorio farmacéutico Reynaldo Gutiérrez (La Habana, Cuba).

Preparación de los hidrogeles por copolimerización radical. Las reacciones de copolimerización térmica 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 $7,4 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ y la N,N' metilén-bis-acrilamida como agente entrecruzante, a una concentración de $0,03 \text{ mol/L}$ (0,25%). 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 10 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	% NIPA	%DMA
M ₁	100	0
M ₂	70	30
M ₃	50	50
M ₄	30	70
M ₅	0	100

Preparación de discos del sistema poli(NIPA-co-DMA) y estudio de hinchamiento. Pasadas 24 horas de reacción, las ampolletas se rompieron y se extrajeron los copolímeros, los cuales presentaban una geometría cilíndrica (1,5 cm de diámetro y 5 cm de longitud). A partir de éstos (cilindros), 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 las temperaturas de 20, 30, 32, 34, 37 y 40 °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 2 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 , (7-10) se calculó a partir de la siguiente ecuación:

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

donde W_t es el peso de la película en un tiempo t y W_0 es el peso de la película seca.

Las Figuras 1 y 2 muestran la variación del grado de hinchamiento en función del tiempo de inmersión en agua destilada a la temperatura de 32 y 40 °C respectivamente. Debe aclararse que se le realizó el mismo estudio a las temperaturas de 20, 30, 34 y 37 °C donde se observa un comportamiento similar al mostrado a continuación.

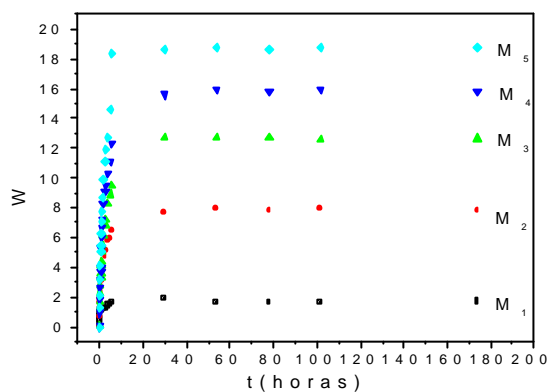


Figura 1. Variación del grado de hinchamiento en función del tiempo de inmersión a la temperatura de 32 °C para los hidrogeles sintetizados en agua destilada.

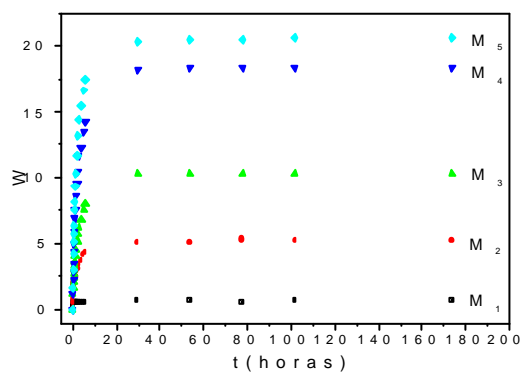


Figura 2. Variación del grado de hinchamiento en función del tiempo de inmersión a la temperatura de 40 °C para los hidrogeles sintetizados en agua destilada.

Como se puede apreciar a medida que aumenta el porcentaje de NIPA en la mezcla de alimentación (de la muestra M_5 a la muestra de composición M_1) disminuye el grado de hinchamiento y esto puede ser debido a que la presencia del grupo isopropilo en su estructura genere un impedimento estérico alrededor del NH, impidiendo en gran medida la asociación del par electrónico con moléculas de agua del medio, no siendo así en el caso del DMA, donde los grupos metilo unidos al nitrógeno de la amida son más pequeños, ejerciendo una menor influencia estérica y por consiguiente una mayor asociación con moléculas de agua lo cual causaque explica la mayor hidrofiliidad de las muestras con un mayor porcentaje de DMA.

En la Figura 3 se muestra la variación del grado α hinchamiento máximo en función de las temperaturas de trabajo (20, 30, 32, 34, 37 y 40 °C) en agua destilada para todos los copolímeros sintetizados a partir de las composiciones indicadas en la Tabla 1.

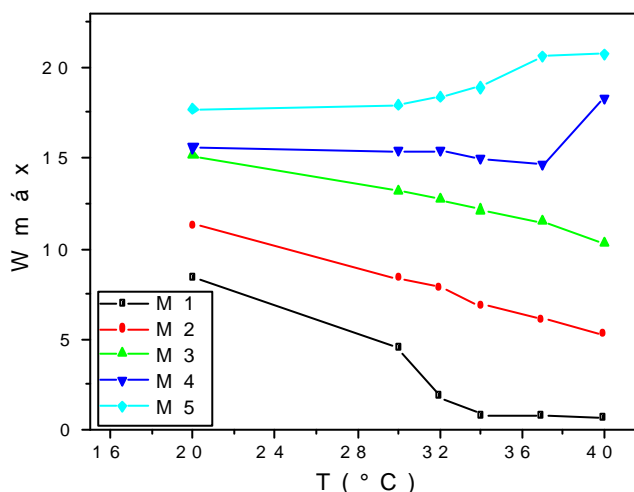


Figura 3. Variación del grado de hinchamiento máximo en función de las temperaturas de trabajo.

Como se puede observar el grado de hinchamiento disminuye en la muestra M_1 a medida que aumenta la temperatura (de 20 a 40 °C) siendo este comportamiento característico en los hidrogeles a partir de NIPA. Esto puede ser explicado ya que el NIPA se encuentra dentro del grupo de hidrogeles sensibles a bajas temperaturas, lo que quiere decir, que presentan una transición crítica a temperaturas bajas (LCST) lo cual puede llegar a caracterizarlo. En este caso el LCST del NIPA en nuestro trabajo es alrededor de los 32 °C, es

decir que la matriz se contrae a partir de esta temperatura, permitiendo una menor entrada de agua al sistema por difusión.

El comportamiento antes descrito fue encontrado también para las muestras M_2 , M_3 y menos marcado en el caso de la muestra M_4 . En este caso el valor de LCST puede ser incrementado añadiendo distintos porcentajes de comonómeros iónicos en la mezcla de alimentación lo cual se refleja en los resultados obtenidos para estas muestras que presentan diferentes cantidades de DMA como comonómero.

La muestra M_5 , presenta un comportamiento muy diferente a lo obtenido hasta este momento. Esta muestra es un homopolímero de DMA y no presenta las características antes mencionadas para las otras muestras, al contrario aumenta su hinchamiento a medida que aumenta la temperatura lo cual es corroborado en estudios realizados por Zaldivar y col (11).

Para determinar la naturaleza de difusión del agua hacia el interior del hidrogel se utilizó la siguiente ecuación:

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

En esta ecuación 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 y 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. Esta ecuación se aplica a los estados iniciales del hinchamiento (cuando el espesor del dispositivo no varía) observándose linealidad cuando se relaciona el $\ln(M_t/M_{max})$ en función de $\ln t$ hasta valores de la fracción de hinchamiento menores de 0,60 (12). En la Tabla 2 se reporta los valores del exponente difusional, para los hidrogeles preparados e hinchados en agua destilada a todas las temperaturas de trabajo.

Tabla 2. Valores del exponente difusional para las muestras realizadas, e hinchadas en agua destilada a las temperaturas de trabajo.

Muestras	% de NIPA	Valores de n para las temperaturas de trabajo					
		20 °C	30 °C	32 °C	34 °C	37 °C	40 °C
M ₁	100	0,50 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,32 ± 0,04	0,21 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,23 ± 0,02
M ₂	70	0,49 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,50 ± 0,02	0,49 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,48 ± 0,01
M ₃	50	0,51 ± 0,02	0,51 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,49 ± 0,01
M ₄	30	0,50 ± 0,02	0,50 ± 0,03	0,50 ± 0,03	0,50 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,50 ± 0,02
M ₅	0	0,48 ± 0,02	0,51 ± 0,02	0,51 ± 0,02	0,49 ± 0,02	0,49 ± 0,02	0,48 ± 0,02

Como puede observarse, en todos los casos el valor de n está en el intervalo de 0,45 - 0,50, lo que indica que el proceso de hinchamiento está controlado por la difusión. La Figura 4 muestra la variación de la constante característica del sistema con el porcentaje de NIPA en la mezcla de alimentación para cada temperatura de trabajo.

Como puede observarse a medida que disminuye el porcentaje de NIPA en las hidrogeles sintetizados, se incrementa la constante característica del sistema. Dicho comportamiento puede ser la consecuencia del fuerte carácter hidrófilo de las muestras que presentan un alto porcentaje de DMA y por consiguiente un bajo porcentaje de NIPA.

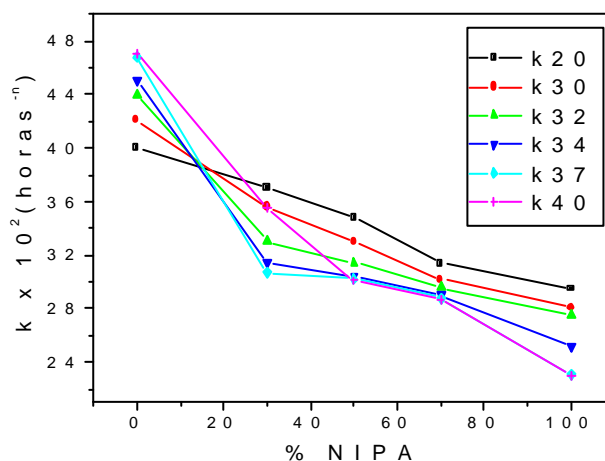


Figura 4. Variación de k con el porcentaje de NIPA a cada temperatura de trabajo.

Para determinar el coeficiente de difusión se utilizó la *Ley de Fick* para los datos obtenidos en los primeros estadios del hinchamiento siguiendo la siguiente ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4\sqrt{\frac{Dt}{l^2}}$$

D es el coeficiente de difusión, t el tiempo y l el grosor del filme. Por lo tanto, la representación de M_t/M_∞ en función de la raíz cuadrada del tiempo, $t^{1/2}$, nos da una línea recta, de cuya pendiente se puede obtener el valor de D . En la Tabla 3 se reportan los valores de los coeficientes de difusión para las temperaturas de trabajo.

Tabla 3. Valores del coeficiente de difusión para las muestras realizadas en agua destilada.

		Valores de D para las temperaturas de trabajo. ($D \times 10^7 \text{ cm}^2/\text{s}$)					
Muestras	% de NIPA	20°C	30°C	32°C	34°C	37°C	40°C
M ₁	100	7,30±0,01	-	-	-	-	-
M ₂	70	7,80±0,01	5,20±0,01	5,02±0,02	4,78±0,02	4,23±0,01	4,20±0,01
M ₃	50	8,60±0,01	5,70±0,01	5,40±0,01	5,26±0,01	5,06±0,01	4,95±0,01
M ₄	30	9,10±0,02	8,50±0,01	6,32±0,01	5,86±0,01	5,16±0,02	5,46±0,02
M ₅	0	12,7±0,02	13,1±0,02	14,4±0,02	15,2±0,02	15,9±0,01	16,7±0,02

Como es de esperar a medida que disminuye el porcentaje de NIPA en la mezcla de alimentación aumenta el coeficiente de difusión para todas las temperaturas de trabajo, lo cual concuerda con los valores del grado de hinchamiento mostrados anteriormente.

Otro aspecto a destacar es la influencia de la temperatura con los valores del coeficiente de difusión. Por ejemplo, para las muestras de composición M₂, M₃ y M₄, el valor del coeficiente de difusión disminuye con el incremento de la temperatura, sin embargo, para la muestra de composición M₅ se observa un incremento del coeficiente de difusión con el aumento de la temperatura. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio de la cinética de hinchamiento. Las muestras de composición M₁ para las temperaturas de 30 a 40 °C presentan un comportamiento diferente, el cual no discutiremos en este documento.

Tabla 4. Valores de los coeficientes de correlación en la determinación de n y k a las temperaturas de trabajo.

		Coeficientes de correlación (r)					
Muestras	% de NIPA	20°C	30°C	32°C	34°C	37°C	40°C
M_1	100	0,99664	0,99681	0,99890	0,93746	0,92882	0,92882
M_2	70	0,99789	0,99146	0,98630	0,98466	0,99025	0,99025
M_3	50	0,99014	0,99043	0,99369	0,99175	0,99792	0,99792
M_4	30	0,98183	0,99749	0,98736	0,98872	0,98247	0,98247
M_5	0	0,98288	0,98703	0,98280	0,98740	0,98489	0,98489
r crítico		0,652					
Grados de libertad (L)		20					
Interv. Confianza (a)		0,999					

Con el objetivo de comprobar estadísticamente el comportamiento lineal del cálculo de n y k , se reportan en la Tabla 4 el valor del coeficiente de correlación crítico obtenido para un intervalo de confianza de 0,999 y 20 grados de libertad, así como los valores de los coeficientes de correlación obtenidos experimentalmente, comprobándose de esta manera la validez del tratamiento lineal para los primeros estadíos de hinchamiento, así como el cálculo de la constante característica del proceso de difusión y el exponente difusional por estar los valores de r experimental por encima de r crítico en todos los casos.

Cuando se aplicó el tratamiento de Fick para tiempos mayores de 2 horas, se observó que en todos los casos hay desviación de éste comportamiento. Esto concuerda con los trabajos de Schott y para ello ha propuesto un modelo teórico para el hinchamiento controlado por la difusión, ya que ha grandes hinchamientos obviamente, el espesor de la película no permanece constante y el comportamiento Fickiano no es aplicable.

Sin embargo se ha demostrado que para el segundo orden cinético, el recíproco del average de hinchamiento (t/W) está relacionado con el tiempo de tratamiento según la siguiente ecuación lineal (13):

$$\frac{t}{Wt} = A + Bt$$

En esta ecuación, A y B son dos coeficientes con sentido físico, quienes 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 ($B = 1/W_\infty$).

Por el contrario a tiempos muy cortos de tratamientos $A \gg Bt$ se puede despreciar Bt y en este caso A se iguala al inverso de la velocidad inicial de hinchamiento:

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

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

En las Figuras 5 y 6 se muestran la aplicación del tratamiento de *Schott* para todas las muestras a la temperatura de 32 y 40°C respectivamente.

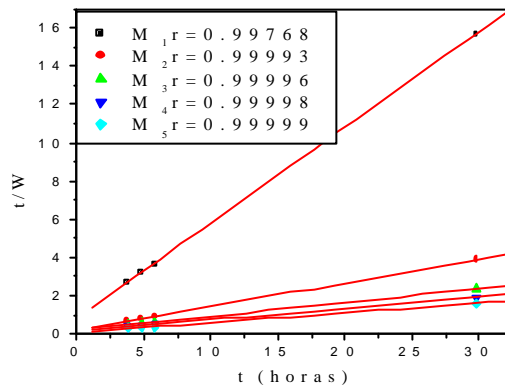


Figura 4 Variación de t/w en función del tiempo según el modelo propuesto teórico de la difusión de Schott a la temperatura de 32 °C.

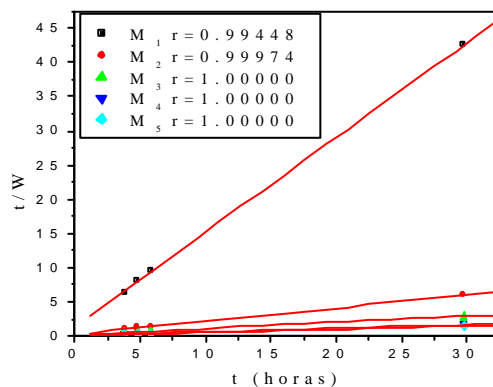


Figura 5 Variación de t/w en función del tiempo según el modelo propuesto teórico de la difusión de Schott a la temperatura de 40 °C.

En todos los casos se obtienen líneas rectas con excelentes coeficientes de correlación, los cuales se muestran en las figuras anteriores.

En la Tabla 5 se reporta el valor del coeficiente de correlación crítico para todas las temperaturas de trabajo, con el objetivo de compararlo con los coeficientes de correlación obtenidos experimentalmente, para de esta manera comprobar la validez del ajuste lineal obtenido en el tratamiento propuesto por Schott.

Tabla 5. Valores del tratamiento estadístico realizado para el comportamiento de Schott a las muestras realizadas en agua destilada a diferentes temperaturas.

Temperatura (°C)	20	30	32	34	37	40
r crítico	0,898					
Grados de libertad (L)	7					
Interv. Confianza (α)	0,999					

A partir de los valores del coeficiente de correlación crítico se puede afirmar que el comportamiento de hinchamiento de este sistema sigue una cinética de difusión de segundo orden para estadíos superiores de hinchamiento.

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que el grado de hinchamiento en el sistema copolimérico N-isopropilacrilamida (NIPA) y N,N-dimetilacrilamida (DMA) disminuye con el contenido de N-isopropilacrilamida y al disminuir la temperatura desde (40-20 °C). Además se pudo comprobar que el proceso de hinchamiento para todas las composiciones estudiadas en los primeros tiempos de inmersión se ajusta al modelo *fickiano* de la difusión y se observó que para tiempos superiores de inmersión obedece una cinética de difusión de segundo orden propuesta por Schott.

BIBLIOGRAFÍA

1. G. Stevin, P. Lee y col., Manufacturing and Production Technology, 333 (1990).
2. T. Tanaka, Sci. Am, 244 (1981).
3. G. Stevin., Permeability and Applications of Environmentally Responsive Gels, **110**, 85 (1993).

4. K. Dusek y D. Patterson., J. Polym. Sci., **76**, 521 (1980).
5. T. Tanaka, Phys. Rev. Lett., **40**, 820 (1978).
6. G. Stevin, M. Akhtar y col., IUPAC International Symposium on Macromolecules (1990).
7. G. Härnero y colaboradores, J. Med. **93**, 199 (1992).
8. M. Kamm y A. Senapati., J. Med. **305**, 35 (1992).
9. E. Schatch y col., J. Controlled Release, **39**, 327 (1996).
10. K. Shoutha y col., Biomaterials, **16**, 1313 (1995).
11. D. Zaldivar, C. Peniche y col., Biomaterials, **14**, 1073 (1993).
12. S. Woerly, G. Plant, y col., Neurosci. Lett., **205**, 197 (1996).
13. H. Schott, J. Macromol. Sci., **81**, 467 (1992).