

**Obtención de un complejo interpolimérico entre el poli(cloruro de acrilóiloxietil-trimetilamonio – co – metacrilato de 2-hidroxietilo) y el alginato de sodio.**

**O. Valdés<sup>1</sup>, L. Agüero<sup>1</sup>, D. Zaldívar<sup>1</sup>, Y. Solís<sup>1</sup> e Issa Katime<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>) Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana, Ave. Universidad e/ G y Ronda, 10400, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: [oscarv@biomat.uh.cu](mailto:oscarv@biomat.uh.cu)

<sup>2</sup>) Grupo de Nuevos Materiales y Espectroscopia Supramolecular, Departamento de Química Física, Facultad de Ciencia y Tecnología, Campus de Leioa, Universidad del País Vasco, Apartado 644, Bilbao, España. Correo electrónico: [issa.katime@ehu.es](mailto:issa.katime@ehu.es)

### **RESUMEN**

Fueron sintetizados varios copolímeros a partir del cloruro de acrilóiloxietil-trimetilamonio y el metacrilato de 2-hidroxietilo mediante polimerización en solución a 60 °C usando persulfato de potasio como iniciador. Dichos copolímeros se caracterizaron mediante RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C y la composición copolimérica se determinó mediante análisis potenciométrico dada la presencia de iones cloruro en la estructura del cloruro de acrilóiloxietil-trimetilamonio. La reacción entre el poli(cloruro de acrilóiloxietil-trimetilamonio-co-metacrilato de 2-hidroxietilo) y el alginato de sodio con diferentes composiciones fue seguida mediante medidas de conductividad obteniéndose una estequiometría 1:1 para el complejo interpolimérico formado.

**Palabras claves:** Cloruro de acrilóiloxietil-trimetilamonio, metacrilato de 2-hidroxietilo, alginato de sodio, complejo interpolimérico, conductimetría, espectroscopia.

### **INTRODUCCIÓN**

Los complejos interpoliméricos formados a partir de la interacción de poliiones de cargas opuestas continúan atrayendo la atención por su gran potencial en las aplicaciones biomédicas y biotecnológicas: encapsulación de células, inmovilización de proteínas y como sistemas de liberación de principios activos [1-4].

Los monómeros de naturaleza iónica son capaces de formar polímeros altamente hidrofílicos. Entre ellos podemos mencionar el cloruro de metacrilatoiloxietil-trimetilamonio, cloruro de acrilatoiloxietil-trialquilfosfonio, yoduro de metacrilatoiloxietil-trimetilamonio, resultando particularmente interesante para nuestro grupo de investigación el cloruro de acrilatoiloxietil-trimetilamonio [5-7]. Estos monómeros catiónicos pueden producir una gama muy amplia de copolímeros con excelentes propiedades entre ellas la formación de polielectrolitos para su posterior uso en diferentes aplicaciones e investigaciones científicas.

El alginato de sodio es un polisacárido aniónico ampliamente usado en diversos propósitos farmacéuticos por ser una matriz biodegradable y biocompatible características que hacen que una parte significativa de la literatura relacionada con la preparación de complejos interpoliméricos emplee polisacáridos de origen natural [8-11].

La preparación y caracterización de estos materiales ha sido un interés creciente con el objetivo de controlar sus estructuras y propiedades. El presente trabajo está dirigido al estudio de la reacción entre un polielectrolito de origen natural (alginato de sodio) y otro de naturaleza sintética (poli(cloruro de acrilatoiloxietil-trimetilamonio-co-metacrilato de 2-hidroxietilo)) mediante análisis conductimétrico [12].

## **2. PARTE EXPERIMENTAL**

### **2.1. Materiales**

Para la síntesis y caracterización del polímero se utilizaron el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA, Merck), cloruro de acrilatoiloxietil-trimetilamonio (Q-9, AQUATEC), persulfato de potasio ( $K_2S_2O_8$ , Fluka), acetonitrilo ( $CH_3CN$ , Merck), y nitrato de plata ( $AgNO_3$ , Merck). Todos estos reactivos fueron utilizados como se suministraron.

El alginato de sodio (Alg-Na) proveniente de la *Macrocystis pyrifera* fue suministrado por Sigma Chemical Co. La masa molecular promedio viscosimétrica obtenida fue de  $3,83 \times 10^4$  g/mol, empleando una solución de NaCl (0,2 M) a 25 °C. El polisacárido fue previamente

purificado según se describe mas adelante. Durante los diferentes experimentos realizados en este trabajo se empleó agua bidestilada ( $\Omega \sim 1,3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ).

## *2.2. Métodos.*

### *Copolimerización.*

El poli(cloruro de acrililoietil-trimetilamonio-co-metacrilato de 2-hidroxiétilo) (poli(Q-9/HEMA)), fue preparado mediante polimerización radicalica empleando como monómeros Q-9 (1 mol/L) y HEMA (1 mol/L), utilizando  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (0,01 mol/L) como iniciador donde la masa total en la mezcla de alimentación fue de 5 g. La reacción se llevó a cabo en solución acuosa a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de finalizada la reacción la mezcla de alimentación se precipitó en un exceso de acetonitrilo el cual fue separado posteriormente por rotoevaporación. El producto final obtenido fue secado a vacío hasta alcanzar peso constante.

### *Caracterización espectroscópica.*

Los espectros obtenidos de RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  se registraron en un RMN Bruker AC 250-F. Para la caracterización del poli(Q-9/HEMA) se empleó agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ) como disolvente. Los espectros de los monómeros se obtuvieron en idénticas condiciones experimentales y a una temperatura de 298 K.

El espectro del alginato de sodio se registró en un espectrofotómetro FTIR ATI-MANSON con un intervalo espectral de 4.000 - 400  $\text{cm}^{-1}$  empleando el método de las pastillas de bromuro de potasio (KBr) [13].

### *Determinación de la composición monomérica en el copolímero mediante potenciometría.*

Se determinó la fracción molar correspondiente a la unidad monomérica cloruro de acrililoietil-trimetilamonio incorporada en el copolímero mediante valoraciones

potenciométricas. Las mediciones potenciométricas se efectuaron con agitación magnética en un equipo digital marca CRISON a  $25 \pm 1$  °C, usando como sensor analítico un electrodo de plata sólida.

#### ***Purificación del alginato de sodio.***

Para la purificación del alginato de sodio se preparó una disolución de 5 g/L, la cual se filtró consecutivamente a través de filtros de vidrio poroso (diámetro del poro: 2, 3, 4 y 5  $\mu\text{m}$ ) y por membranas (0,80 y 0,45  $\mu\text{m}$ ). A la solución resultante se le añadió etanol hasta obtener una composición de 70%, precipitando el alginato de sodio. El sólido obtenido fue separado por filtración de la mezcla alcohólica y secado al vacío a 45 °C durante 24 horas. Finalmente el polisacárido purificado se secó a temperatura ambiente por otras 24 horas en desecadora.

#### ***Determinación de la estequiometría del complejo mediante conductimetría.***

Los experimentos conductimétricos se llevaron a cabo una celda de vidrio a  $25 \pm 1$  °C en un equipo digital marca Crison. Estos experimentos se realizaron valorando siempre la disolución de alginato de sodio ( $5,3 \times 10^{-4}$  mol/L) sobre las disoluciones de poli(Q-9/HEMA) ( $5,3 \times 10^{-3}$  mol/L). Los pH de las soluciones polielectrolíticas se midieron antes de iniciar cada experimento.

### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### ***3.1. Síntesis y caracterización espectroscópica de los monómeros, copolímeros y el alginato de sodio.***

##### ***Monómeros y copolímeros.***

Se prepararon seis muestras de copolímeros con diferente composición (95/5, 90/10, 85/15, 80/20, 75/25 y 70/30) mediante polimerización en solución. Se observó que las muestras con un contenido superior al 30% de HEMA en la mezcla de alimentación gelificaban, este comportamiento puede estar asociado a la presencia de dimetacrilato de etilenglicol en el HEMA.

La identificación de las estructuras químicas se realizó utilizando esencialmente la información obtenida a través de las técnicas de espectroscopía IR y de Resonancia Magnética Nuclear de los núcleos  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los monómeros metacrilato de 2-hidroxiethyl y cloruro de acrililoiloxietil-trimetilamonio [14]. En las Tablas 1 y 2 se reportan las asignaciones de las señales correspondientes a cada monómero de acuerdo a las estructuras químicas representadas en la Figura 1.

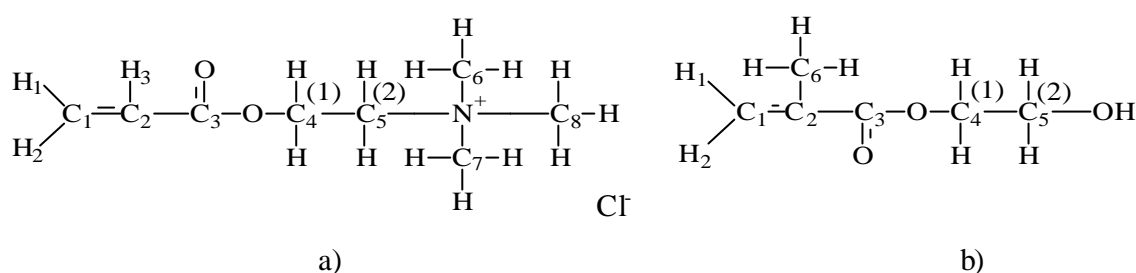


Figura 1. Estructuras de los monómeros Q-9 (a) y HEMA (b) para asignación de señales.

Tabla 1. Señales químicas y asignaciones de los núcleos  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  (ppm)) del monómero Q-9 en  $\text{D}_2\text{O}$ .

RMN- $^1\text{H}$	d (ppm.)	RMN- $^{13}\text{C}$	d (ppm.)
$\text{H}_1$	6,32	$\text{C}_1$	134,58
$\text{H}_2$	6,05	$\text{C}_2$	128,27
$\text{H}_3$	6,10	$\text{C}_3$	168,50
$\text{CH}_2$ (1)	3,85	$\text{C}_4$	59,73
$\text{CH}_2$ (2)	4,78	$\text{C}_5$	65,84
$(\text{CH}_3)_3$	3,28	$\text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8$	55,12

El poli(Q-9/HEMA) obtenido en la síntesis fue caracterizado espectroscópicamente. En la Figura 2 se muestran los espectros de RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  con la estructura química del poli(Q-9/HEMA), observándose en el espectro RMN- $^1\text{H}$  la desaparición de las señales correspondiente a los protones vinílicos y en su lugar la aparición de una señal ensanchada en la región comprendida entre 1,5 y 2,8 ppm asignada a los grupos  $\text{CH}_2$  del esqueleto de la cadena polimérica. Similar comportamiento se encontró en los espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  observándose la desaparición de las señales vinílicas de ambos monómeros y la aparición de una señal en 45,92 ppm correspondiente a los grupos  $\text{CH}_2$  del esqueleto de la cadena polimérica. Estos resultados

corroboran la formación del poli(Q-9/HEMA). En la Tabla 3 se reportan los desplazamientos químicos de ambos espectros para el copolímero según la estructura química numerada en la Figura 3.

Tabla 2. Señales químicas y asignaciones de los núcleos  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  (ppm)) del monómero HEMA en  $\text{D}_2\text{O}$ .

RMN- $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm.)	RMN- $^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm.)
<b>H<sub>1</sub></b>	5,65	<b>C<sub>1</sub></b>	128,18
<b>H<sub>2</sub></b>	6,12	<b>C<sub>2</sub></b>	136,97
<b>CH<sub>3</sub></b>	1,92	<b>C<sub>3</sub></b>	170,94
<b>CH<sub>2</sub> (1)</b>	4,22	<b>C<sub>4</sub></b>	67,54
<b>CH<sub>2</sub> (2)</b>	3,81	<b>C<sub>5</sub></b>	60,78
<b>OH</b>	4,75	<b>C<sub>6</sub></b>	18,61

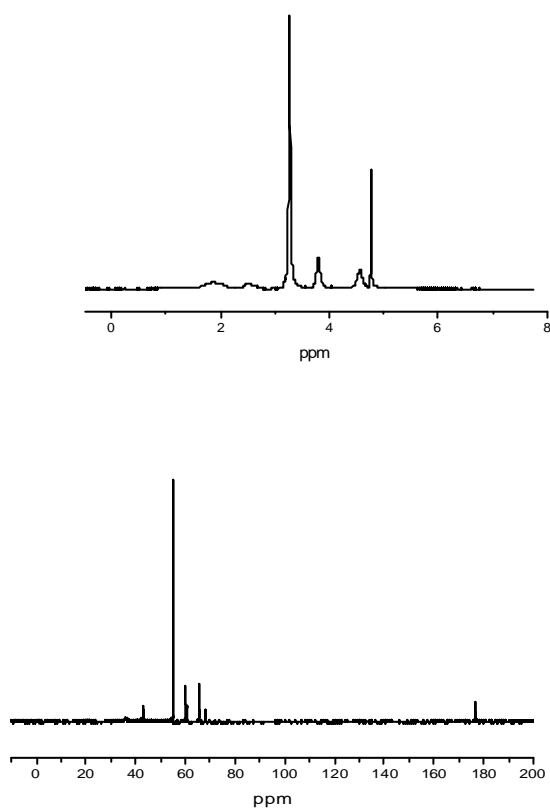


Figura 2. Espectros de RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  del poli(Q-9/HEMA) con su estructura para la asignación de señales.

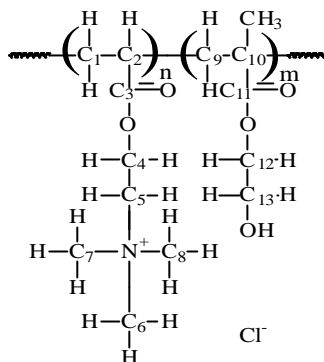


Figura 3. Estructura molecular del copolímero poli(Q-9/HEMA).

Tabla 3. Señales químicas y asignaciones de los núcleos  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  (ppm)) de poli(Q-9/HEMA) en  $\text{D}_2\text{O}$ .

RMN- $^1\text{H}$	d (ppm.)	RMN- $^{13}\text{C}$	d (ppm.)
$(\text{CH}_3)_3$	3,27	$\text{C}_3$ y $\text{C}_{11}$	176,52
$\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_{12}, \text{H}_{13}$	3,5-5,0	$\text{C}_{12}$	68,19
$\text{CH}_3$	0,9-1,2	$\text{C}_{13}$	60,21
$\text{CH}_2$ (P)	1,5- 2,8	$\text{C}_5$	65,63
-	-	$\text{C}_4$	59,69
-	-	$\text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8$	55,17

### Alginato de Sodio.

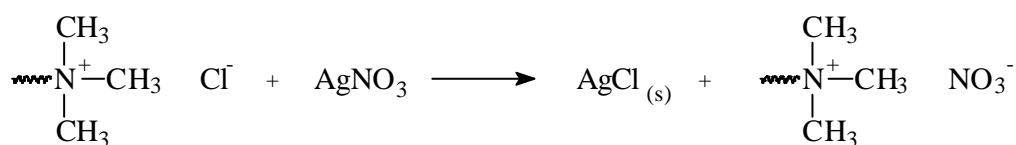
El alginato de sodio empleado en la formación del complejo interpolimérico fue caracterizado mediante espectroscopía infrarroja. Se asignaron las bandas correspondientes comparando las señales obtenidas en el espectro con las de una muestra patrón de alginato de sodio [15], lo cual se recoge en Tabla 4. En la región comprendida entre  $3.454 - 3.202 \text{ cm}^{-1}$  aparece la señal característica de los ácidos y en  $1.607 \text{ cm}^{-1}$  aparece la señal más intensa del espectro correspondiente a la frecuencia del grupo carbonilo ajustándose al intervalo de frecuencia reportado en la literatura.

Tabla 4. Asignación de señales del espectro IR para el alginato de sodio .

n(cm <sup>-1</sup> )	Banda Asignación	Alg-Na	Alg-Na (Patrón)
3.400 - 3.200 (Ancha)	v <sub>OH</sub>	3.454 – 3.202	3.422
2.920 – 2.900	v <sub>Csp<sup>3</sup>-H</sub>	2.900	2.940 - 2.900
1650-1550	v <sub>C=O</sub>	1.607	1.613
1.300 - 1.000	v <sub>C-O-C</sub>	1.240	1.250
1.420	v <sup>as</sup> <sub>C-O</sub> + δ <sub>CH</sub>	1.413	1.416
1.300 – 1.200		1.300	1.320
1 000 - 650	γ <sub>OH</sub>	910	903

#### Determinación de la composición real del poli(Q-9/HEMA)

Se determinó la fracción molar correspondiente a la unidad monomérica cloruro de acrililoxietil-trimetilamonio incorporada en el copolímero mediante valoraciones potencimétricas. La presencia del ión cloruro en la estructura del copolímero permite la valoración con nitrato de plata y así cuantificar el contenido de cloruro en las unidades monoméricas de Q-9 [16]. Un aproximado de la reacción se muestra en el esquema siguiente.



La reacción de valoración presenta una estequiometría de 1:1, o sea, en el punto de equivalencia habrá tantos iones Cl<sup>-</sup> como iones Ag<sup>+</sup>, por tanto para determinar la masa de Q-9 y por ende la composición real del poli(Q-9/HEMA), solo es necesario conocer el volumen de nitrato de plata gastado en el punto final de la valoración. En la Tabla 5 se reportan los resultados obtenidos para cada composición del copolímero.

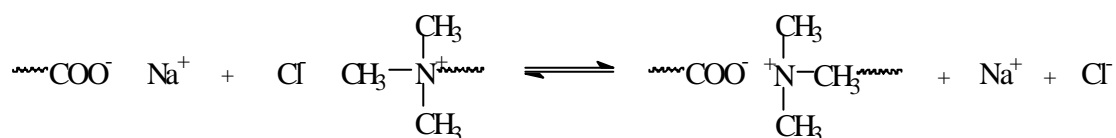


Tabla 5. Datos obtenidos en la valoración de las diferentes muestras de copolímero sintetizado, con nitrato de plata.

Composición Q-9/HEMA	Masa Q-9/HEMA (g)	Masa Q-9 (g)	Masa HEMA (g)
95/5	3,85	3,79	0,06
90/10	3,28	3,17	0,11
85/15	3,00	2,90	0,10
80/20	2,78	2,63	0,15
75/25	2,48	2,28	0,20
70/30	2,06	1,74	0,32

### 3.2. Análisis conductimétrico de la reacción entre el poli(cloruro de acrilóiloxietil – trimetilamonio–co-metacrilato de 2-hidroxietilo) y el alginato de sodio.

La reacción de interacción entre el alginato de sodio y el poli(Q-9/HEMA) se representa en el esquema siguiente, evidenciándose la liberación al medio de especies iónicas de pequeña masa molecular (NaCl), cuya movilidad es diferente a la de los macroiones reaccionantes lo cual permite seguir el curso de la reacción mediante el método conductimétrico [12].



La Figura 4 muestra la variación de la conductividad de la mezcla reaccionante como una función de la fracción molar del sistema de estudio, Z (Q-9/HEMA//Alg-Na), durante la formación del complejo interpolimérico cuando la solución de alginato de sodio es añadida a la solución del poli(Q-9/HEMA). El parámetro Z es por definición, la relación existente entre la cantidad de sustancia del componente presente en defecto al inicio, con respecto a la del componente en exceso. Por tanto, durante la etapa inicial de reacción, Z es menor que uno y se va incrementando en el transcurso de la misma.

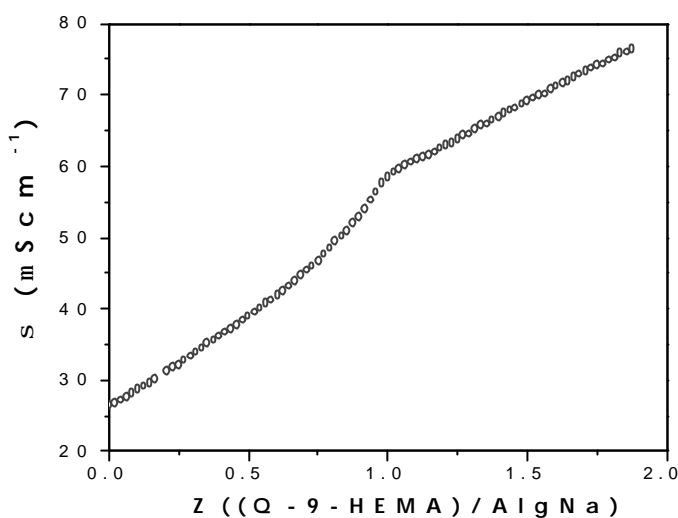
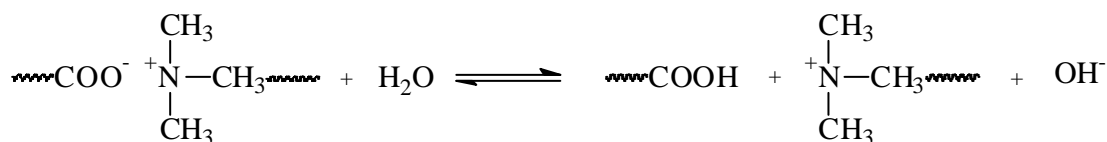


Figura 4. Valoración conductimétrica del alginato de sodio con el poli(Q-9/HEMA).

En la figura anterior se observa que al alcanzar el punto de equivalencia para el cual  $Z$  (Q-9/HEMA//Alg-Na) = 1,00, se produce un cambio de pendiente en la curva, indicando una completa formación del complejo con una estequiometría 1:1, o sea, por cada grupo carboxilo presente en la estructura del alginato de sodio existe un grupo amino cuaternario del poli(Q-9/HEMA) que reacciona.

La curva conductimétrica, representada en la Figura 4, comienza con el valor de la conductividad específica correspondiente al alginato de sodio y va ascendiendo linealmente debido a la liberación de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  que se producen durante la formación del complejo, cuando se alcanza el valor de  $Z$  (Q-9/HEMA//Alg-Na) = 0,7 hay un ligero cambio de pendiente atribuido a la posible hidrólisis del complejo interpolimérico que se está formando, lo cual se muestra en el esquema siguiente.



Esquema 3

No obstante a esto, el valor de la pendiente no es muy elevado como debe esperarse en la liberación de iones OH debido a que en la disolución dichos iones se van consumiendo a medida que avanza la reacción producto del desplazamiento del equilibrio representado en el esquema 3. Posterior al punto de equivalencia se aprecia un incremento en la conductividad específica, debido a un exceso del poli(Q-9/HEMA).

Por otro lado, las medidas potenciométricas llevadas a cabo simultáneamente durante la adición del poli(Q-9/HEMA) al alginato de sodio mostraron que el pH de la reacción no cambia apreciablemente.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. I. Katime, O. Katime y D. Katime “*Los materiales inteligentes de este Milenio: Los hidrogeles poliméricos*”, Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco, Bilbao 2004; S. Holappa, T. Andersson, L. Kantonen, P. Plattner y H. Tenhu, *Polymer*, **44**, 7907 (2003)
2. R. Murakami y R. Takashima, *Food Hydrocolloids*, **17**, 885 (2003)
3. M. de la Torre, S. Torrado, y Sa. Torrado, *Biomaterials*, **24**, 1459 (2003)
4. S.Girod, M. Boissière, K. Longchambon, S.Begu, C. Tourne-Péthiel y J.M. Devoisselle, *Carbohydrate Polymers*, **55**, 37 (2004)
5. W. Lee y G. Lin. *J. Appl. Polym. Sci.*, **79**, 1665 (2001)
6. T. Watanabe, M. Utsonomiya, S. Kurihara y T. Nonaka, *J. Appl. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **39**, 1505 (2001)
7. T. Nonaka, H. Li, K. Makinose, T. Ogata y S. Kurihara. *J. Appl. Polym. Sci.*, **90**, 1139 (2003)
8. G. Mutwiri, T. Bowersock, A. Kidare, M. Sanchez, V. Gerds, L.A. Babiuk y P. Griebel, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **87**, 269 (2002)
9. G. Orive, R.M. Hernández, A.R. Gascón, M. Igartua y J.L. Pedraz. *Eur. J. Pharmaceutical Sci.*, **18**, 23 (2003)
10. G. Orive, R.M. Hernández, A.R. Gascón, M. Igartua y J.L. Pedraz. *Intern. J. Pharmaceutics*, **259**, 57 (2003)
11. S. Oerther, E. Payan, F. Lapique, N. Presle, P. Hubert, S. Muller y P. Netter, *BBA*, **1426**, 185 (1999)

12. W. Argüelles-Monal, G. Cabrera, C. Peniche y M. Rinaudo, *Polymer*, **41**, 2373 (2000)
13. M. Kacuráková y R.H. Wilson. *Carbohydrate Polymer*, **44**, 291 (2001)
14. D.J.T. Hill, N.G. Moss, P.J. Pomery y A.K. Whittaker, *Polymer*, **41**, 1287 (2000)
15. The American Society for testing and Materials, Standard Guide for the Characterization and Testing of Alginate for Use in Biomedical and Tissue Engineering. Medical Product Applications, 10 pp., 2002.
16. Skoog, Holler Nieman "*Análisis Instrumental*", 5ª edición, Editorial McGraw-Hill, Nueva York 2000.