

PREPARACIÓN DE HIDROGELES SENSIBLES A LA TEMPERATURA Y AL pH POR IRRADIACIÓN CON ELECTRONES ACELERADOS

Eder Lugo-Medina* (a), **Rodolfo Salgado-Rodríguez (a)**, **Angel Licea-Claveríe****(a) y **Karl-Friedrich Arndt (b)**

a.-Centro de Graduados e Investigación, Instituto Tecnológico de Tijuana, A.P.1166

22500 Tijuana, B.C.; México

*ederlugomedina@yahoo.com.mx, **aliceac@tectijuana.mx

b.-Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie, Technische Universität Dresden,

D-01062 Dresden, B. R. Deutschland

En 1968 [1] se reportó que la Poli(*N*-Isopropilacrilamida) (PNIPAAm; Figura 1) en solución acuosa muestra un cambio de fases de solución a precipitación al aumentar la temperatura de la solución. La temperatura a la que ocurre ese cambio (32 °C) se denomina temperatura inferior a la crítica de la solución (LCST). En el caso de polímeros entrecruzados de poliNIPAAm en agua (geles), el mismo principio provoca cambios dramáticos de hinchamiento a contracción (colapso) del gel al aumentar la temperatura arriba de 33 °C [2]; ver Figura 2. A los geles que presentan este cambio dramático de su volumen (contracción) al aumentar la temperatura se les denomina “geles termosensibles” y han sido estudiados ampliamente en los años ochenta por su potencial aplicación en procesos de separación de solutos [3], liberación controlada de fármacos [4] y reactores enzimáticos [5]. La temperatura crítica a la que ocurre el cambio de volumen puede ser modificada al copolimerizar con NIPAAm pequeñas cantidades de comonómeros hidrofóbicos [6], hidrofílicos [7], comonómeros con grupos ionizables ácidos [8] o con grupos de aminas cuaternarias [9]. Para ciertas aplicaciones se puede proponer el uso de sistemas anfotéricos combinado con el sistema sensible a la temperatura, ya que, los geles anfotéricos se caracterizan por su alto hinchamiento en presencia de sales, lo que representa una propiedad interesante adicional a la sensibilidad a la temperatura.

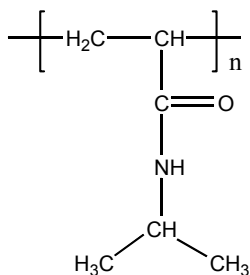


Figura 1. Poli(*N*-Isopropilacrilamida)

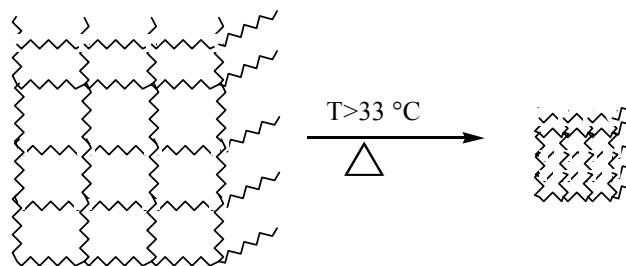


Figura 2. Representación del gel termosensible de PNIPAAm

En el Centro de Graduados e Investigación del Instituto Tecnológico de Tijuana, México (CGI) se han desarrollado nuevos copolímeros sensibles con temperatura crítica ajustable en función del pH [10, 11]. Estos se basan en copolímeros de NIPAAm con nuevos comonómeros derivados del ácido metacrílico variando la hidrofobicidad de monómero a monómero con grupos espaciadores laterales de cadena alifática creciente [12]; mientras que también se han desarrollado monómeros análogos incluyendo grupos aromáticos como espaciadores [13] (ver figura 3).

La síntesis de hidrogeles y otros biomateriales por irradiación ha atraído mucho la atención en tiempos recientes debido a que por este método pueden ser preparados hidrogeles sin aditivos produciendo así biomateriales esterilizados “super limpios” en un solo paso [14,15]. La preparación de geles sensibles a la temperatura con *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm) por métodos de irradiación han sido extensamente estudiados recientemente [16-18]. Una motivación adicional para hacerlo ha sido la

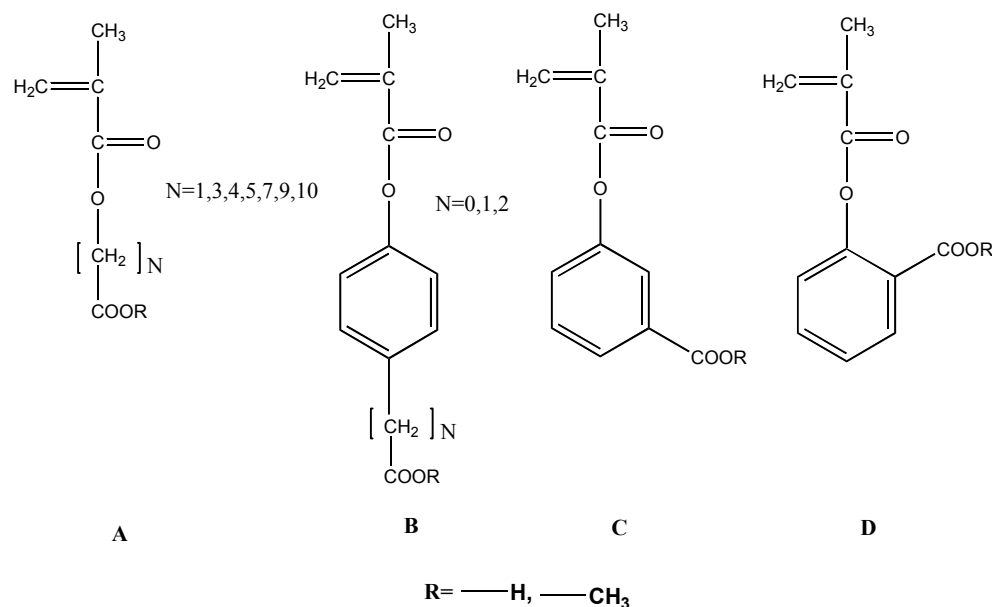


Figura 3. Monómeros ácidos hidrofóbicos desarrollados en el C. G. I.

posibilidad de obtener distintas microestructuras en los hidrogeles dependiendo de factores como: el tipo de radiación usado (rayos- γ ó electrones acelerados), la dosis de radiación, la velocidad de la dosis, y la temperatura mientras se producen por irradiación los hidrogeles de NIPAAm [18].

En soluciones acuosas diluidas de NIPAAm los radicales generados por la irradiación son principalmente resultado de la radiólisis del agua [17]. De acuerdo con las condiciones experimentales seleccionadas se generan radicales $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{H}$, electrones hidratados, protones y agua oxigenada inclusive. Los electrones hidratados pueden generar a su vez radicales $\cdot\text{OH}$ ó $\cdot\text{H}$. Estos radicales primarios reaccionan con NIPAAm produciendo diferentes radicales de monómero, los cuales pueden llegar a la polimerización, produciendo ramificaciones y finalmente entrecruzamiento [17]. En soluciones de alta concentración (≥ 10 %peso) o por irradiación de NIPAAm pura, los radicales son generados también directamente en el monómero. El proceso de polimerización ocurre simultáneamente con entrecruzamiento y degradación de PNIPAAm [16]. A través del método de irradiación de monómeros se forman buenos hidrogeles, sin embargo hay algunas desventajas que necesitan ser expuestas:

- Algunos de los monómeros son dañinos o tóxicos (usualmente contrario a sus correspondientes polímeros) por lo que se debe asegurar que ninguno de los monómeros queden sin reaccionar y los residuos deben ser extraídos después de producir los hidrogeles (importante para aplicaciones biomédicas) [15].
- Durante la irradiación de monómeros algunas reacciones consecutivas y paralelas ocurren, los sistemas son bastante complicados y difíciles para una descripción cualitativa [15].

La irradiación de polímeros en solución acuosa representa una alternativa más fácil de controlar y estudiar, puesto que los polímeros pueden ser completamente caracterizados previamente y normalmente ocurren un menor número de procesos no deseados durante la irradiación [15].

El objetivo general de éste trabajo es generar geles sensibles a la temperatura mediante irradiación con electrones acelerados en base a NIPAAm conteniendo también sensibilidad al pH en base a estructuras derivadas del ácido metacrílico desarrolladas con anterioridad y en algunos casos

incorporando la estructura del metacrilato de *N,N'*-dimetilaminoetilo (DMAEM) como monómero básico para conferir un carácter anfotérico a los geles preparados.

La primera etapa consistió en encontrar las condiciones mas favorables para obtener geles en base a polímeros derivados del ácido metacrílico por irradiación con electrones acelerados ya que reportes en la literatura [19-21] demostraban que la irradiación de poliácido metacrílico (PMAA) no generaba geles fácilmente a diferencia del poli(ácido acrílico). La irradiación tanto en seco [19] como en medio acuoso [20] del PMAA provoca preferentemente depolimerización y degradación del polímero. Las variables que fueron estudiadas para conseguir generar geles en base a polímeros derivados del ácido metacrílico fueron las siguientes: dosis de irradiación, pH del medio acuoso, adición de sales, irradiación en medio metanólico, adición de monómero NIPAAm y adición de agente entrecruzante químico. Los polímeros y copolímeros utilizados para los experimentos se encuentran descritos en la Figura 5 y fueron preparados por técnicas de polimerización vía radicales libres y caracterizados mediante dispersión de luz estática (SLS) para conocer su peso molecular promedio en peso (M_w) y por análisis elemental (C,N,H) para conocer sus composición química en el caso de los copolímeros.

Los experimentos de irradiación con electrones acelerados fueron llevados a cabo en el Instituto de Investigación de Polímeros de Dresde (IPF-Dresden) utilizando un acelerador de electrones modelo ELV-2, INP Novosibirsk. El voltaje del acelerador fue mantenido a 1 MeV y las dosis deseadas (50 a 240 kGy) alcanzadas variando el tiempo de irradiación. Los hidrogeles obtenidos fueron caracterizados, después de lavados extensivos, en cuanto a su apariencia física general (consistencia, transparencia, formación de burbujas, coloración, etc.), en cuanto a su grado de hinchamiento al equilibrio por el método gravimétrico y mediante análisis elemental (C,H,N) en cuanto a la composición química del gel obtenido en cada caso. Las propiedades termosensibles de los geles que contienen PNIPAAm fueron evaluadas en tiempo real en función de la temperatura y en función del pH por el cambio de dimensiones de muestras cortadas utilizando una cámara con aumentos y un analizador de imágenes acoplado a un sistema de cómputo.

Algunos de los resultados más importantes son:

- La combinación de monómero NIPAAm con polímeros metacrílicos no dio un hidrogel adecuado.
- Los experimentos de irradiación en medio metanólico no funcionaron.
- La irradiación de polímeros ácidos en medio ácido dio un mejor hidrogel, mientras que la adición de sales (KCL) no dio un mejor hidrogel.
- El pK_a de los polímeros ácidos juega un papel importante en la formación de hidrogeles: a menor pK_a mayor dosis de irradiación necesaria para obtener un buen hidrogel.
- La dosis de irradiación es crucial para la obtención de hidrogeles con buenas propiedades.
- Los polímeros metacrílicos en general se incorporan al hidrogel pero en menor proporción a la composición en la mezcla a irradiar.
- La adición de un agente entrecruzante en pequeñas cantidades (3%) provoca la incorporación casi completa de los polímeros metacrílicos en el gel.
- Los copolímeros anfotéricos se pueden incorporar en el hidrogel inclusive en medio ligeramente básico.

En general se demostró que es posible preparar hidrogeles con buenas características partiendo de polímeros metacrílicos mediante irradiación con electrones acelerados si se eligen adecuadamente las condiciones experimentales para hacerlo. En el congreso se presentarán resultados de las propiedades de hinchamiento-contracción y sensibilidad a la temperatura de los hidrogeles preparados.

Agradecimientos

Este trabajo está siendo realizado con apoyo de la Fundación Volkswagen (Proyecto I/76 065) y por el Servicio alemán de intercambio académico (DAAD). Los autores agradecen el apoyo técnico de D. Scheller (RMN), Ch. Meissner (SLS) y de H. Dorschner (Acelerador de electrones).

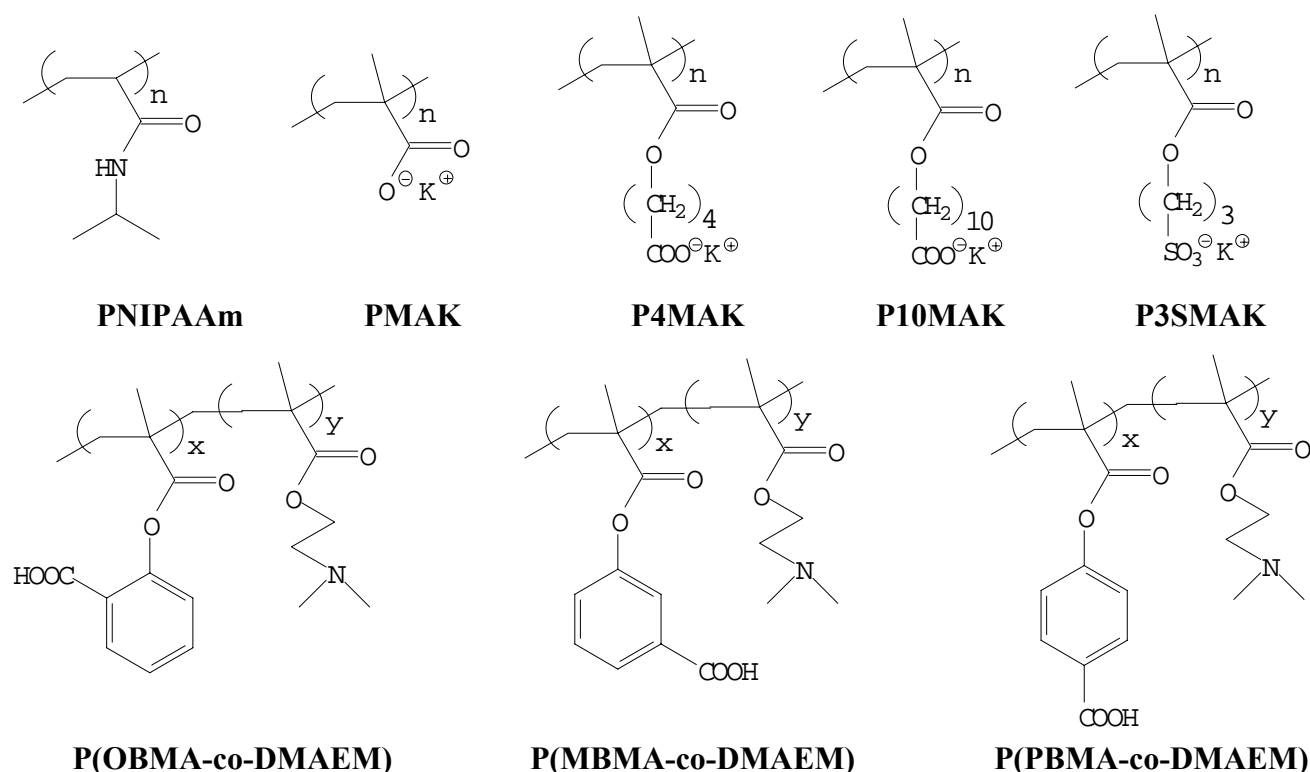


Figura 4: Estructuras de polímeros y copolímeros utilizados en experimentos de irradiación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Heskins, M.; Guillet, J. E. *J. Macromol. Chem.*, **1968**, *A2*, 1441.
- Hirokawa, Y.; Tanaka, T. *J. Chem. Phys.*, **1984**, *81*, 6379.
- Freitas, R. F. S.; Cussler, E. L. *Chem. Eng. Sci.*, **1987**, *42*, 97.
- Hoffman, A. S.; Afrassiabi, A.; Dong, L. C. *J. Control. Rel.*, **1986**, *4*, 213.
- Park, T. G.; Hoffman, A. S. *Appl. Biochem. Biotech.*, **1988**, *19*, 1.
- Yoshida, R.; Okuyama, Y.; Sakai, K.; Sakurai, Y.; Okano, T. *J. Membr. Sci.*, **1994**, *89*, 267.
- Kaneko, Y.; Yoshida, R.; Sakai, K.; Sakurai, Y.; Okano, T. *J. Membr. Sci.*, **1995**, *101*, 13.
- Hirotsu, S.; Hirokawa, Y.; Tanaka, T. *J. Chem. Phys.*, **1987**, *87*, 1392.
- Beltrán, S.; Hooper, H.; Blanch, H. W.; Prausnitz, J. M. *J. Chem. Phys.*, **1990**, *92*, 2061.
- Licea-Claverie, A.; Salgado-Rodríguez, R.; Arndt, K.F.; *Polym. Prep.* **2001**, *42(1)*, 564.
- Salgado-Rodríguez, R.; Licea-Claverie, A.; Arndt, K.F.; *Eur. Polym. Jnl.* aceptado **2004**.
- Rogel, E.; Licea, A.; Cornejo, J. M.; Arndt, K. F. *Desig. Monom. Polym.*, **2001**, *4*, 343.
- Licea, A.; Rogel, E.; López, J. A.; Castillo, L. A.; Cornejo, J. M.; Arndt, K. F. *Desig. Monom. Polym.*, **2003**, *6*, 67.
- Safrany, A; *Rad Phys Chem*, **1999**, *55*, 121.
- Rosiak, JM; Ulanski, P; *Rad Phys Chem*, **1999**, *55*, 139.
- Nagaoka, N; Yoshida, M; Asano, M; Suwa, T; Kubota, H; Katakai, R; *J Polym Sci A: Polym Chem*, **1997**, *35*, 3075.
- Strauss, P; Knolle, W; Naumov, S; *Makromol Chem Phys*, **1998**, *199*, 2229.
- Panda, A; Manohar, SB; Sabharwal, S; Bhardwaj, YK; Majali AB; *Rad Phys Chem*, **2000**, *58*, 101.
- Hill, D.J.T.; O'Donnell, J.H.; Winzor, C.L.; Winzor, D.J. *Polym.* **1990**, *31*, 538.
- Von Sonntag, C.; Bothe, E.; Ulanski, P.; Adhikary, A. *Rad. Phys. Chem.* **1999**, *55*, 599.
- Ulanski, P.; Ulanski, P.; Von Sonntag, C. *Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. B* **1999**, *151*, 350.