

Modelación del hinchamiento y difusión de solutos en hidrogeles

*Nelson A. Pinzón**

*Armando Espinosa**¹*

*Jairo Perilla***

*Issa Katime****

Resumen

Las matrices poliméricas hinchadas con agua o hidrogeles son sistemas que incrementan su volumen hasta alcanzar el equilibrio fisicoquímico. Este trabajo formula y ajusta con éxito un modelo para describir la liberación de solutos desde hidrogeles, teniendo en cuenta la proporción de grupos hidrofílicos, el grado de entrecruzamiento y las condiciones del medio circundante. La investigación se compone de tres etapas: a. el desarrollo de un modelo matemático acoplado teorías de equilibrio de fases y difusivas, b. la determinación experimental de la capacidad de hinchamiento, velocidades de absorción y liberación de agua y solutos en los hidrogeles sintetizados y finalmente, c. la implementación del modelo mediante un programa de computador

Palabras clave: hidrogeles – difusión – hinchamiento – liberación controlada.

Summary

A model for swelling and solute diffusion in water soluble polymers

Polymeric matrices swelled with water or water soluble polymers, are systems that increased their volume when the physical-chemical equilibrium is reached. This work exposes and sets a successful model, which describes solute liberation from water soluble polymers, considering the proportion of hydrophilic groups, interlace interbreeding de-

Recibido para evaluación: Diciembre de 2001
Aceptado para publicación: Octubre de 2002

* Ingeniería de Alimentos, Universidad Nacional de Colombia, Sede Arauca.

** Ingeniería Química, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

*** Grupo de Nuevos Materiales, Universidad del País Vasco, España.

1 E-mail: aespino@ing.unal.edu.co

gree, and conditions of the surrounding medium. The research is composed of three stages, that is: a. the mathematical development of the model fitting together phase and diffusive equilibrium theories, b. the experimental determination of swelling capacity, water and solutes absorption, and liberation rates in synthesized water soluble polymers, and finally, c. the model implementation through a computer program.

Key words: water soluble polymers – diffusion – swelling – controlled delivery.

Introducción

Un gel es una estructura polimérica entrecruzada, que por acción de un líquido experimenta hinchamiento permaneciendo insoluble sin perder su forma original, la conservación de la forma es el resultado de un balance entre las fuerzas intermoleculares dispersivas y cohesivas (dentro de las cuales se incluye la absorción del solvente); cuando el gel se somete a sequedad se obtiene una estructura cristalina denominada xerogel (1, 2). Si el hinchamiento se produce por acción del agua se obtienen los denominados hidrogeles, estos poseen un carácter hidrofílico debido a la presencia en su estructura de grupos afines al agua (-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, -SO₃H), la existencia de una red polimérica los hace insolubles en agua, mientras que su suavidad y elasticidad se asocian con la hidrofiliidad de los monómeros y la densidad de entrecruzamiento (3).

La gran mayoría de las investigaciones en el área de los hidrogeles se ubican dentro de tres categorías: a. La síntesis y caracterización del gel, b. El modelamiento teórico del hinchamiento y c. las aplicaciones. El desarrollo de estos materiales comienza en 1960, cuando Wichterle y Lim (4) reportaron los resultados obtenidos en aplicaciones biomédicas con hidrogeles de poli (2-hidroxi-etilmetacrilato) y sus derivados. Hoy en día los hidrogeles son ampliamente utilizados gracias a su biocompatibilidad, biodegradabilidad, naturaleza inerte, buenas propiedades mecánicas, resistencia química y térmica, siendo particularmente útiles

para la entrega sostenida de principios activos terapéuticos (5) y fertilizantes agrícolas (6).

En la aplicación de hidrogeles como sistemas de liberación controlada es necesario tener un conocimiento claro de la dinámica del proceso de difusión del agente activo desde la fase gel al medio circundante, la cual se rige por la tendencia a alcanzar el equilibrio, y está asociada a la estructura molecular de la matriz polimérica; de ahí la importancia de formular y verificar modelos que describan la liberación de solutos desde hidrogeles, teniendo en cuenta las condiciones del medio circundante y factores como la proporción de grupos hidrofílicos y el grado de entrecruzamiento.

El modelamiento teórico de la conducta de hinchamiento del gel se centra primordialmente en dos aspectos: la determinación de la condición de equilibrio, y la correlación del fenómeno difusivo, tanto del soluto como del solvente. Existen modelos muy diversos para la descripción de los fenómenos difusivos que ocurren dentro de un hidrogel, algunos de los cuales buscan delinear comportamientos que no pueden ser representados por la ley de Fick, denominados conductas “anómalas”, en tales casos la formulación final del problema puede corresponder a una de las siguientes categorías:

1. Difusión con modelo convencional incorporando un término convectivo en la ecuación de difusión o en las condiciones de frontera, representada por los trabajos de Wang et al. (7) y Peterlin (8).

2. Modelo de tensión de hinchamiento diferencial; donde la velocidad de hinchamiento

se relaciona con la tensión resultado de la penetración del solvente en la matriz cristalina, los modelos de Thomas y Windle (9), y Gostoli y Sarti (10) son buenos ejemplos de esta categoría.

3. Modelo de relajación molecular: modelo utilizado en este trabajo, donde la relativamente lenta penetración induce un proceso de relajación molecular del polímero que se cuantifica usando como variable la concentración superficial y un coeficiente de difusión dependiente del tiempo; trabajos representativos de esta categoría involucran a Crank (11), Long y Richman (12) y Petropoulos y Roussis (13, 14). Los modelos de este tipo son los únicos que permiten interpretar los procesos de dos etapas.

En la presente investigación se consideran de manera exclusiva los sistemas de liberación basados en matrices poliméricas de forma discoidal, en ausencia de efectos relacionados con la fuerza iónica y el pH. El modelo de equilibrio de hinchamiento se basa en el desarrollo de Flory-Huggins (15) acoplado con el modelo de estructura de red afín de la teoría de Flory-Rehner (16). La conducta no Fickiana observada en el transporte de masa se analiza a través de la ecuación de flujo difusivo, en donde la concentración es dependiente del tiempo de relajación y la difusividad. Los ensayos de absorción se realizaron por el método gravimétrico tradicional, pero adicionalmente se desarrolló una técnica basada en la digitalización de las imágenes proyectadas por los hidrogeles en el medio de hinchamiento mediante un escáner (17). La caracterización del hidrogel se realizó determinando propiedades como: agua asociada y libre, por calorimetría diferencial de barrido (DSC), y el peso molecular promedio entre entrecruzamientos, mediante el análisis dinámico mecánico (DMA). Con los modelos desarrollados se creó un programa de computador

denominado ModHigel que permite, estimar la capacidad de hinchamiento, calcular los perfiles de solvente y soluto, identificar el avance de la fase elástica y calcular la cinética de los procesos de hinchamiento y difusión.

Parte experimental

Gran cantidad de variables inciden sobre el comportamiento de los sistemas de liberación programada. En la presente investigación se consideran de manera exclusiva los sistemas de liberación basados en matrices poliméricas hinchables de forma discoidal en ausencia de factores fisicoquímicos como intercambio iónico, fuerza iónica ó pH. Los geles poliméricos se sintetizaron utilizando metacrilato de 2-hidroxiétilo (HEMA) con concentraciones de 0.5, 1, 3, 5 y 10% respecto de la carga total de monómero para el entrecruzante dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), polimerizados en masa a 60°C con peróxido de benzoilo como iniciador en una proporción de 0.3% con respecto de la carga total de monómero (17).

Debido a que tanto la forma como el tamaño inciden sobre la conducta de los hidrogeles y el mecanismo de difusión asociado al proceso de hinchamiento, se decidió delimitar la experimentación a discos de 0.85 milímetros de espesor y 10 milímetros de diámetro; lo que implicó adecuar las muestras disponibles. Los ensayos de absorción se realizaron por inmersión del hidrogel en un volumen de agua, midiendo su tamaño (mediante digitalización de imágenes) y peso (técnica gravimétrica) con relación al tiempo, hasta llegar a una condición de estabilidad.

Para describir el hinchamiento isotérmico e isobárico de una matriz polimérica discoidal, suponiendo que los efectos de convección del fluido de los alrededores son despreciables, se recurre a la combinación de dos subprocesos:

difusión unidimensional en la dirección axial y expansión elástica de la matriz (relajación) en las restantes direcciones. La difusión unidimensional se representa mediante la ley de Fick:

$$\frac{\partial w}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_1 \frac{\partial w}{\partial x} \right] \quad (\text{Ec. 1})$$

donde w es la concentración local de solvente en la matriz polimérica, x corresponde a la dirección axial y D_1 es el coeficiente de difusión del agua; bajo la suposición que originalmente la matriz polimérica no contiene solvente, las condiciones inicial y de frontera del sistema respectivamente son:

$$w = 0 \quad \text{para } t < 0; -\frac{\delta}{2} < x < \frac{\delta}{2} \quad (\text{Ec. 2})$$

$$w = W_s \quad \text{para } t \geq 0; x = -\frac{\delta}{2} \text{ y } x = \frac{\delta}{2} \quad (\text{Ec. 3})$$

donde δ es el espesor del disco, W_s es la cantidad de solvente en equilibrio sobre la superficie de la matriz polimérica, la cual cambia desde un valor inicial W_ψ , alcanzado a un tiempo t_ψ , hasta uno de equilibrio W_∞ durante un tiempo asociado a la relajación τ :

$$W_s = W_\infty \left(\frac{W_\psi}{W_\infty} \right)^\Gamma \quad \text{con } \Gamma = \frac{t - t_\psi}{\tau} \quad (\text{Ec. 4})$$

Al considerar un modelo de relajación molecular el primer paso es utilizar difusividades diferentes para las conductas inicial $D_{1,0}$ y final $D_{1,\infty}$:

$$D_1 = D_{1,\infty} \left(\frac{D_{1,0}}{D_{1,\infty}} \right)^\Omega \quad \text{con } \Omega = 1 - \frac{W}{W_\infty} \quad (\text{Ec. 5})$$

de esta forma se pueden reproducir cualitativamente algunos aspectos particulares de difusión anómala.

El proceso de hinchamiento tiene como fuerza impulsora, para cada componente que se difunde, la diferencia entre el potencial químico del componente en el gel y en el fluido que lo

rodea, y por ello la condición de equilibrio se logra cuando esta diferencia se hace igual a cero, lo que se puede representar para hidrogeles no electrolíticos mediante la combinación del modelo de Flory-Huggins y la teoría de la red afín:

$$\ln(1 - \phi_{2,\infty}) + \left(1 - \frac{3}{2r_2} \right) \phi_{2,\infty} + \chi_{12} \phi_{2,\infty}^2 + \frac{\phi_{2,\infty}^{1/3}}{r_2} = 0 \quad (\text{Ec. 6})$$

donde $\phi_{2,\infty}$ es la fracción volumétrica del polímero en el hidrogel, χ_{12} es el parámetro de Flory para la interacción polímero - solvente, y r_2 es el número promedio de segmentos por cadena de red con igual tamaño que una molécula de solvente (18):

$$r_2 = \frac{1}{v_1 \varepsilon_E} \quad (\text{Ec. 7})$$

siendo v_1 el volumen molar del solvente y ε_E la densidad efectiva de entrecruzamiento, calculada mediante determinaciones de tensión de estiramiento utilizando un ensayo dinámico mecánico (DMA) de cilindros paralelos cuando los hidrogeles han alcanzado la condición de equilibrio.

El grado de hinchamiento en el equilibrio W_∞ , se relaciona con la fracción volumétrica de polímero, $\phi_{2,\infty}$, mediante la ecuación:

$$\phi_{2,\infty} = \frac{\rho_1(1 - W_\infty)}{W_\infty \rho_2 + \rho_1(1 - W_\infty)} \quad (\text{Ec. 8})$$

La determinación experimentalmente W_∞ y r_2 permite calcular el parámetro de Flory, χ_{12} . Por otra parte a partir de valores conocidos de χ_{12} y r_2 se puede estimar W_∞ .

La expansión elástica de la matriz ocasiona la movilidad de las fronteras del sistema, lo que en la dirección axial se cuantifica por:

$$\delta = \frac{\delta_0}{\phi_2^{1/\eta}} \quad (\text{Ec. 9})$$

donde δ_0 es el espesor del xerogel y η es un factor adimensional asociado a la fracción volumétrica:

$$\eta = 3^H \text{ con } H = \frac{1 - \phi_2}{1 - \phi_{2,s}} \quad (\text{Ec.10})$$

donde $\phi_{2,s}$ es la fracción volumétrica correspondiente al grado de hinchamiento en la superficie de la matriz polimérica.

La descripción del sistema de liberación se logra adicionando al modelo de hinchamiento un término asociado con el soluto, el cual corresponde a la ley de Fick:

$$\frac{\partial C_3}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_3 \frac{\partial C_3}{\partial x} \right] \quad (\text{Ec. 11})$$

siendo C_3 la concentración del soluto, y D_3 el coeficiente de difusión del soluto en la matriz polimérica; con las siguientes condiciones de frontera e inicial:

$$\begin{aligned} C_3 &= C_{3,0} \text{ para } t < 0; -\delta < x < \delta \\ C_3 &= C_{3,s} \text{ para } t \geq 0; x = \pm \delta \end{aligned} \quad (\text{Ec. 12})$$

donde $C_{3,0}$ corresponde al perfil inicial de concentración de soluto en la matriz, y $C_{3,s}$ la concentración de soluto en el medio externo. La difusividad del soluto se considera función de la cantidad de solvente capaz de desplazarse dentro de la matriz polimérica (agua libre W_L), la cual se calcula dividiendo por la entalpía de fusión del agua pura, la entalpía de fusión por gramo de agua que contiene el hidrogel en equilibrio, valores obtenidos mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Para los estudios experimentales de liberación de soluto, se trabajó con los hidrogeles que mostraron mayor resistencia mecánica, los cuales inicialmente se hincharon en una solución de urea hasta alcanzar el equilibrio, y posteriormente se introdujeron en agua destilada y por

cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) se determinó la velocidad con la cual se libera la urea hacia un medio externo carente de soluto.

Debido a la no linealidad tanto de los coeficientes de difusión como de la concentración en la interfase, la solución del modelo planteado se llevó a cabo en forma numérica mediante el método de diferencias finitas incondicionalmente estable de Crank-Nicholson (19).

Resultados y discusión

En la Figura 1 se observa como al aumentar el porcentaje de entrecruzante (EGDMA) se produce un incremento en la fracción volumétrica del polímero en el hidrogel hinchado hasta el equilibrio, lo que está asociado con una menor capacidad de absorción, debido a dos causas primordialmente: por una parte, una malla con mayor densidad de entrecruzamiento tiene menos espacio disponible para ser ocupado por el agua, y por otra parte al limitar la movilidad de las cadenas se aumenta la fuerza elástica que se opone al hinchamiento.

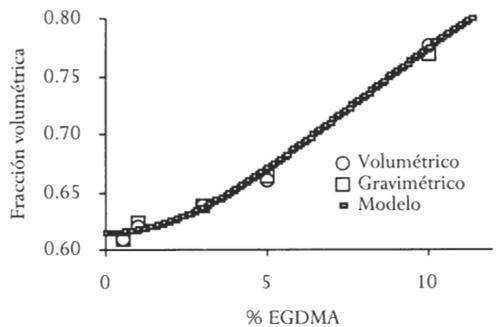


Figura 1. Fracción volumétrica de polímero en el equilibrio para diversos porcentaje de entrecruzante.

Al observar en esta figura el buen nivel de ajuste alcanzado con el modelo podemos inferir

que la condición de equilibrio alcanzada, se cuantifica apropiadamente con la fracción volumétrica del polímero que satisface la ecuación resultante de combinar el modelo de Flory-Huggins con la teoría de la red afín (Ecuación 3).

Considerando que tanto el tiempo de relajación como la difusividad, son dependientes de la concentración, es razonable que algunas zonas de la matriz polimérica se encuentren relajadas aunque no se halla alcanzado una concentración apreciable del penetrante, lo que permite al modelo ajustar conductas anómalas donde la capacidad de retención de solvente supera durante gran parte del proceso el valor de equilibrio final con oscilaciones de magnitud variable como se aprecia en la Figura 2.

La urea demostró ser un soluto con gran afinidad por el agua, al presentar una rápida liberación, incrementar el nivel de hinchamiento máximo obtenido y el tiempo necesario para alcanzar la condición de equilibrio.

La figura 3 resultado del modelo desarrollado (ModHigel), permite observar como el modelo al acoplar las velocidades de los

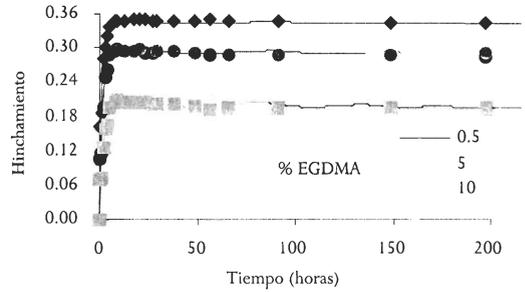


Figura 2. Curvas de hinchamiento isotérmico con solvente puro.

procesos de difusión del solvente (penetración) y del soluto (liberación), que simultáneamente ocurren en el hidrogel, supera las limitaciones de las cinéticas simples de primer y segundo orden y permite distinguir en la matriz polimérica una región interna deshinchada con baja pérdida de soluto y una región exterior totalmente hinchada con escasos residuos de soluto.

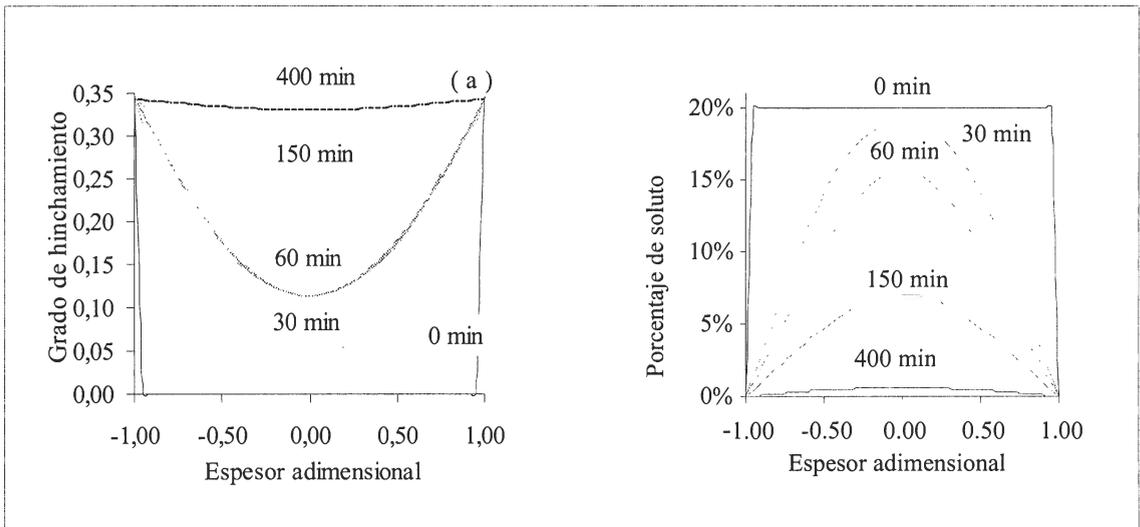


Figura 3. Perfiles estimados a) concentración del solvente b) concentración de urea (HEMA entrecruzado con 3% de EGDMA.).

Conclusiones

De lo presentado previamente, se puede concluir que los modelos propuestos, pueden ser confiablemente utilizados para describir, estimar y correlacionar adecuadamente los procesos de hinchamiento y liberación. Aunque en la literatura se han formulado modelos con mayor rigurosidad teórica, sus formas finales resultan de gran complejidad matemática lo que hace difícil su implementación. La información publicada sobre hinchamiento en hidrogeles es abundante, sin embargo muy poca es útil para realizar cálculos a partir del modelamiento, dado que usualmente los parámetros necesarios no se encuentran reportados. Por esta razón, una adecuada evaluación de los modelos sugeridos requiere de la obtención y análisis de datos experimentales. Básicamente todos los parámetros incluidos en las ecuaciones presentadas son hallados a partir de los datos de equilibrio de hinchamiento, desde las condiciones experimentales y las propiedades de los componentes puros.

Además el modelo desarrollado (ModHigel) permite describir el hinchamiento tanto para la fase de deformación elástica como para la etapa isotrópica, el resultado muestra comportamientos anómalos en los hidrogeles sintetizados con una capacidad de hinchamiento moderada < 35%.

Por último, se pudo observar que la liberación de urea desde los hidrogeles de HEMA entrecruzados con EGDMA se produce rápidamente debido a la gran afinidad de este soluto por el agua.

Agradecimientos

Los trabajos de investigación sobre hidrogeles desarrollados por el grupo de polímeros del Departamento de Ingeniería Química de la Universidad Nacional de Colombia han sido posibles gracias al apoyo proporcionado por:

COLCIENCIAS mediante el proyecto "Liberación de agua y sustancias orgánicas e inorgánicas en hidrogeles de base acrílica. Estudio experimental y modelamiento", 1101-05-302-99, CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo) y DINAIN (Dirección Nacional de Investigación, U. N.).

Bibliografía

1. Katime, I. Síntesis de hidrogeles poliméricos derivados del ácido itacónico. *CYTED. Subprograma de Tecnología de Materiales*, 1985.
2. Huglin, M.; Zakaria, M. Swelling properties of copolymeric hydrogels prepared by gamma radiation. *J. Appl Polymer Sci.*, **31**, 457 (1986).
3. Katime, I. et al. Swelling kinetics of poly(acrylamide)/poly(mono-n-alkyl itaconates) hydrogels. *Polymer Intern.*, **40**, 281 (1996).
4. Wichteler, O.; Lim, D. Hydrophilic gels for biological use, *Nature*, **185**, 117 (1960).
5. Lee, P. Kinetics of drug release from hydrogel matrices. *J. Contr. Release*, **2**, 277 (1985).
6. Hsieh, D. "Controlled Release Systems: Fabrication Technology". *CRC Press*. Boca Raton, (1988).
7. Wang, T. et al. Diffusion in glassy polymers III. *J. Polymer Sci., A-2*, **7**, 2019 (1969).
8. Peterlin, A. Diffusion in a glassy polymer with discontinuous swelling II. Concentration distribution of diffusion as a function of time. *Makromol. Chem.*, **124**, 136 (1969).
9. Thomas, N.; Windle, A. A theory of case II diffusion. *Polymer*, **23**, 529 (1982).
10. Gostoli, G.; Sarti, G. Influence of rheological properties in mass-transfer phenomena:

- Super case II sorption in glassy polymers. *Chem. Eng. Comm.*, **21**, 67 (1983).
11. Crank, J. Influence of molecular relaxation and internal stress on diffusion in polymers. *J. Polym. Sci.*, **11**, 151(1953).
 12. Long, F.; Richman, D. Concentration gradients for diffusion of vapors in glassy polymers and their relation to time dependent diffusion phenomena. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 513 (1960).
 13. Petropoulos, J.; Roussis L. Influence of transverse differential swelling stress on the kinetics of sorption of penetrants by polymer membranes. *J. Membr. Sci.*, **3**, 343 (1978).
 14. Petropoulos, J.; Roussis L. Interpretation of anomalous sorption kinetics in polymer-penetrant systems in terms of time-dependent solubility coefficient. *J. Pol. Sci. B: Polym. Phys.*, **22**, 1885 (1984).
 15. Flory, P. *Principles of Polymer Chemistry*. Cornell University Press, Itaca. 1953.
 16. Hooper, H. et al. Swelling equilibria for positively ionized polyacrylamide hydrogels. *Macromolecules*, **23**, 1096 (1990).
 17. Pinzón N. "Modelamiento de la difusión de solutos en matrices poliméricas hinchadas con agua". Tesis de Magíster Ing. Química U. N. de Colombia, Bogotá, 2001.
 18. Huglin, M.; Rehab, M. Mechanical and thermodynamic properties of butyl acrylate-N-vinylpyrrolidone hydrogels. *Polymer*, **28**, 2200 (1987).
 19. Nakamura, S. "Métodos Numéricos Aplicados con Software". Prentice Hall, México, 1992.