

## Síntesis y Caracterización de Co-polímeros Tipo Injerto para Aplicaciones Biomédicas.

N. G. Buentello<sup>1</sup>, A. Goytia<sup>1</sup>, M. Millán<sup>1</sup>, L. Peña-Parás<sup>1</sup>, R. Vidaltamayo<sup>1</sup>, A. Sánchez-Fernández<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Universidad de Monterrey, Ave. Morones Prieto 4500 Pte., Col. Jesús M. Garza, San Pedro Garza García, N. L., México; Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Eugenio Garza Sada 2501, Col. Tecnológico, Monterrey, N. L., México.

*Resumen*— Los polímeros con propiedades biocompatibles han sido utilizados ampliamente en el campo de la medicina en los últimos años, tanto como para uso farmacológico al utilizarlo como transporte de medicamentos, la posibilidad de incrementar la coagulación de la sangre, y para la cicatrización y la fagocitosis al fungir como anclaje de fibronectinas. Materiales como el Poli (etileno-alt-maleico anhídrido) (PEMA) y la sal sódica del ácido polimetacrílico (PMAA) son materiales que actualmente han sido poco estudiados en aplicaciones biomédicas. Estudios realizados en la última década han demostrado que tienen un alto grado de biocompatibilidad y un gran potencial al utilizarlos como andamio celular para los tejidos. El presente estudio tuvo como enfoque estudiar las posibles aplicaciones y propiedades del PEMA y el PMAA teniendo como objetivo crear un nuevo co-polímero con posibles aplicaciones biomédicas. Se co-polimerizaron PEMA y PMAA en un disolvente no prótico como el tetrahidrofurano (THF), y uno prótico como el agua. Las muestras polimerizadas fueron caracterizadas por Análisis de Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FTIR), el Análisis Termogravimétrico (TGA) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). Los resultados mostraron una integración entre los dos homopolímeros. El co-polímero obtenido mostró propiedades de hidrogel, que lo hace muy atractivo para distintas aplicaciones biomédicas, como el transporte de fármacos.

*Palabras clave*—Co-polímeros, PEMA, PMAA, aplicaciones biomédicas, TGA, FTIR, DSC

### I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevas disciplinas y tecnologías han traído como fruto el aumento de la esperanza y calidad de vida, una de estas disciplinas con gran campo de desarrollo a futuro en el cuidado de la salud, es la Ingeniería Biomédica. Esta disciplina se centraliza en el desarrollo y aplicación de los conocimientos físicos, fisiológicos y biológicos al cuerpo humano. Así mismo, otra de las metas de la Ingeniería Biomédica es crear nuevos materiales que, por sus propiedades y estructura molecular, sean compatibles con el cuerpo humano y así

puedan estar en contacto, por un corto periodo de tiempo o inclusive de manera perpetua. Dichos materiales pueden tener el potencial de reemplazar o sustituir tejido, ayudar a la cicatrización, contrarrestar infecciones o simplemente para ayudar al funcionamiento de un sistema específico, sin afectar al resto del organismo, al tener estas características a estos materiales se les conoce como biomateriales [1] [2].

Los polímeros han probado ser de los materiales más promisorios para aplicaciones biomédicas. Centenares de estructuras químicas, modulación de sus propiedades físico-químicas desde su síntesis, propiedades como biodegradabilidad y biocompatibilidad, los hacen grandes candidatos como materia prima en la producción de transporte de fármacos [3]. Por ejemplo, Goodwin et al. [4] caracterizó la liberación de la hormona de crecimiento (hGH) en una serie de metacrilatos basados en PEMA para aumentar su bioactividad. De igual manera Sim et al. [5] desarrolló un sistema electrolítico de una mezcla de polímero a base de PEMA y poli (fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno), PVDF-HFP debido a que el PEMA presenta una excelente resistencia química, al igual que una alta fuerza mecánica y buena elasticidad lo cual lo hace un buen candidato para ser utilizado como conductor iónico con óptimas propiedades mecánicas.

Estos y otros estudios han propiciado la necesidad de realizar aún más investigaciones y desarrollos los cuales estén dedicados en crear nuevos biomateriales y generar conocimiento científico. El Ácido Metacrílico (MAA), monómero del Poli (ácido metacrílico) o ácido polimetacrílico (PMAA) un polímero con propiedades de hidrogel y así mismo un material biocompatible [6]. Por ejemplo, Shalviri et al. [7], recientemente desarrolló un nuevo sistema de nanopartículas basado en el terpolímero ácido polimetacrílico-polisorbato-80-almidón-injertado (PMAA-PS 80-g-St) que mostró sensibilidad al pH debido a la presencia de PMAA. Así mismo, Kozlovskaya et al. [8] utilizó múltiples capas de hidrogel de poly-N-vinilpirrolidona (PVPON) con PMAA como

plantillas de entrecruzamiento entre las capas de PMAA con carbodiimidias usando como agente de reticulación etilendiamina. Ante la exposición de pH alto, el PVPON es completamente liberado de la matriz del hidrogel, produciendo hidrogeles de PMAA unido a la superficie. Esto puede ser utilizado para la encapsulación de macromoléculas y transporte de fármacos

La presente investigación tuvo como objetivo desarrollar un co-polímero biocompatible (biomaterial) el cual combine las propiedades físicas y químicas de dos polímeros innovadores y no tan estudiados como son el Poli (etileno-alt-maleico anhídrido) (PEMA) y el ácido polimetacrílico (PMAA). Las muestras fueron caracterizadas mediante un Análisis de Infrarrojo (FTIR), Análisis Termogravimétrico (TGA) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). En consecuencia, la generación de conocimiento en el ámbito biomédico, desde un hidrogel utilizado para la liberación de fármacos, como hasta su aprovechamiento para el avance en regeneración de tejidos [9], es parte del objetivo del presente estudio.

## II. METODOLOGÍA

Para la síntesis de los co-polímeros se emplearon los reactivos: PEMA y PMAA, obtenidos de la empresa Sigma Aldrich. En la Tabla 1 se presentan los reactivos y medios utilizados para sintetizar el nuevo co-polímero.

TABLA I

REACTIVO EMPLEADOS EN LA SÍNTESIS DEL CO-POLÍMERO.

MUESTRA	REACTIVOS	MEDIO
PEMA-PMAA (H <sub>2</sub> O)	PMAA PEMA	Agua
PEMA-PMAA (THF)	PMAA PEMA	THF

Se utilizaron dos medios de reacción, un medio prótico con la utilización de agua, así como un medio aprótico, tal como el tetrahidrofurano (THF).

Para la síntesis de PEMA-PMAA (H<sub>2</sub>O) se mezclaron 3g de PEMA y 3.4ml de PMAA, después se agregó agua destilada hasta alcanzar 25ml. Esa mezcla de reacción se reflujo por 72h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, se

obtuvo un sólido de color ámbar. Una segunda reacción se efectuó al mezclar 10g de PEMA, 20ml de PMAA 50 ml de THF. La mezcla de reacción se mantuvo en reflujo durante 72h. Una vez finalizado ese proceso, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, obteniéndose un sólido de color café.

La caracterización de los co-polímeros obtenidos, se realizó por FTIR con un espectrofotómetro Thermo Nicolet 6700 equipado con un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR), usando 43 barridos espectrales y una resolución de 4 cm<sup>-1</sup>. El análisis de TGA se realizó con una SDT Q600 TA Instruments Thermogravimetric Analyzer con DSC integrado, usando una rapidez de calentamiento de 10°C min<sup>-1</sup> de temperatura ambiente (25°C) a 800°C y un flujo de nitrógeno de 100 ml/min para mantener una atmosfera no oxidante.

## III. RESULTADOS

Al terminar la síntesis después de 72 h, ambas reacciones mostraron características de hidrogel. En la figura 1 se muestra el resultado de la muestra PEMA-PMAA (H<sub>2</sub>O) posterior a su deshidratación.



Fig 1. Muestra PEMA-PMAA (H<sub>2</sub>O) después de cristalización.

Por medio de las caracterizaciones de FTIR, TGA y DSC se obtuvo una información detallada de la química de los compuestos producidos en la experimentación.

### A. Análisis de Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FTIR).

El análisis FTIR del PMAA sin co-polymerizar (Fig. 2) muestra las señales características de los grupos funcionales de este polímero, así mismo se encuentran marcadas de entre 3459 a 3280 cm<sup>-1</sup> y de entre 3047 a 2906 cm<sup>-1</sup>.

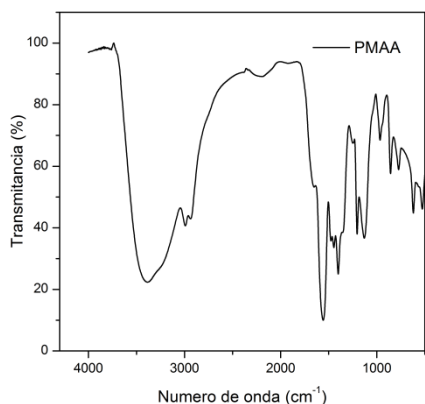


Fig 2. FTIR de PMAA.

De la misma manera, al hacer el análisis FTIR de las muestras PEMA-PMAA (H<sub>2</sub>O) y PEMA-PMAA (THF) después de su polimerización, se observa que los grupos funcionales característicos del PMAA siguen presentes, tal como se muestra en la figura 3.

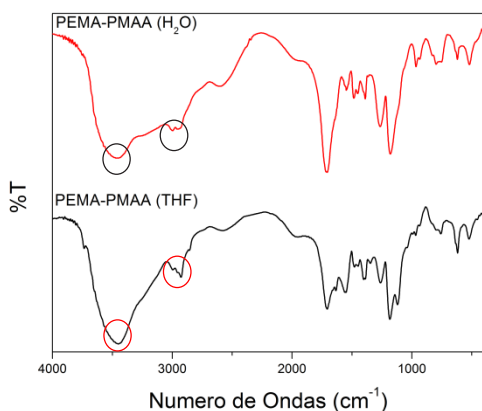


Fig 3. FTIR de la muestra PEMA-PMAA (H<sub>2</sub>O) y muestra PEMA-PMAA (THF) con presencia de los grupos funcionales característicos del PMAA.

Ahora, al comparar los dos análisis FTIR de la muestra PEMA-PMAA (H<sub>2</sub>O) y muestra PEMA-PMAA (THF) (Fig. 4), tanto cuando su medio de polimerización fue prótico y aprótico, podemos observar que estas bandas no desaparecen, lo cual nos indica que realizó una polimerización exitosa.

### B. Análisis de Calorimetría

El análisis TGA mostrado en la figura 4 indica que la pérdida de peso de la muestra PEMA-PMAA (H<sub>2</sub>O) tiene una pendiente más pronunciada alrededor de los 200 °C a los 400 °C en comparación a la muestra PEMA-PMAA (THF), indicando que se necesitó más energía en la muestra PEMA-PMAA (THF) para degradarla.

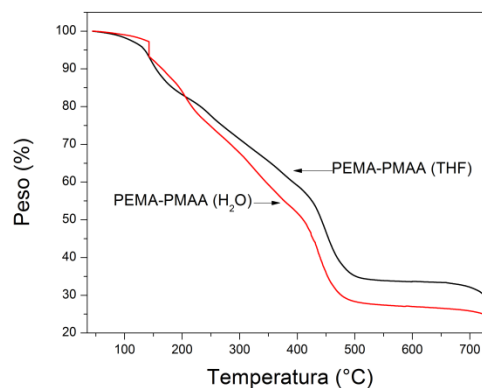


Fig 4. Análisis FTIR de co-polímero PEMA-PMAA realizado con distintos medios (Agua destilada y THF)

Los resultados obtenidos del análisis DSC muestran las temperaturas de transición vítrea (T<sub>g</sub>) y temperaturas de fusión (T<sub>m</sub>) de las muestras analizadas, las cuales se pueden observar en la figura 5. Es importante mencionar que la T<sub>g</sub> es un indicador fundamental para conocer las capacidades físicas de un polímero, debido a que al ser una temperatura de transición de fase, sus propiedades mecánicas y físicas cambian con respecto a la temperatura. Al estar la T<sub>g</sub> por encima de la temperatura corporal, significa que estos polímeros mantendrían sus propiedades mecánicas, aun al estar en contacto con la temperatura fisiológica normal por periodos prolongados de tiempo.

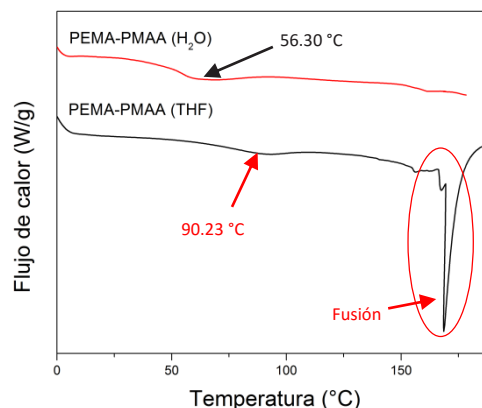


Fig 5. Comparación de los análisis DSC de las muestras.

### V. CONCLUSIÓN

En este estudio se prepararon co-polímeros utilizando PEMA y PMAA debido a ser escasamente estudiados, pero a la vez muy prometedores en el ámbito de la medicina. Los resultados demostraron que los co-polímeros sintetizados presentaron características de hidrogel, al absorber o retener la humedad. Al

analizar los datos obtenidos del FTIR se demuestra que en ambos casos tanto al utilizar agua como THF como medios de síntesis, los grupos funcionales del PMAA siguen estando presentes, lo cual nos indica que la polimerización fue exitosa. Cabe destacar que al utilizar THF como medio de reacción se controló más la polimerización comparativamente al uso de agua. Esto concuerda con los resultados obtenidos del TGA, ya que se demostró que se necesita más energía en degradar la muestra en la que se utilizó THF, confirmando así que se realizó una polimerización más estable en el medio aprótico (THF). El análisis DSC muestra que la temperatura de transición vítrea (Tg) difiere al realizar la polimerización en diferente medio. Al comparar las temperaturas de transición vítrea se encuentra que existe una diferencia de 33.93°C más al utilizar THF en lugar de agua destilada, esto desencadena en una polimerización más controlada y un polímero más estable, permitiéndole mantener sus características físicas a una mayor temperatura.

#### RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo del Fondo de Fomento de Investigación de la VIAC número UIN14019.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] ICMA, CSIS, "Aplicaciones de la Ciencia de Materiales a la Medicina," [En línea]. Available: [http://www.unizar.es/icma/divulgacion/pdf/biomateriales\\_web.pdf](http://www.unizar.es/icma/divulgacion/pdf/biomateriales_web.pdf). [Último acceso: 18 Abril 2015].
- [2] M. C. Piña Barba, "Los biomateriales y sus aplicaciones," [En línea]. Disponible: [http://www.uam.mx/difusion/casadel tiempo/28\\_iv\\_feb\\_2010/casa\\_del\\_tiempo\\_eIV\\_num28\\_55\\_58.pdf](http://www.uam.mx/difusion/casadel tiempo/28_iv_feb_2010/casa_del_tiempo_eIV_num28_55_58.pdf). [Último acceso: 18 Abril 2015].
- [3] C. F. Santa, "Materiales poliméricos en nanomedicina: transporte y liberación controlada de fármacos," Grupo Ciencia de los Materiales, Instituto de Química, Universidad de Antioqui, vol. XXXVII, n° 142, pp. 116-124, 2013.
- [4] C. J. Goodwin, K. W. M. Davy, M. Braden, S. Downes y N. J. Marshall, "Effect of co-monomer composition on the integrity of bioactive growth hormone released from novel PEMA based polymers," *Journal of Biomedical Materials Research*, p. 635-643, 1996.
- [5] L. Sim, "FTIR studies of PEMA/PVdF-HFP blend polymer electrolyte system incorporated with LiCF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> salt," de *Vibrational Spectroscopy*, Kuala Lumpur, Malaysia, Centre for Ionics University Malaya, 2012, pp. 57-66.
- [6] D. García, J. Escobar, N. Bada, J. Casquero, E. Hernández y I. Katime, "Synthesis and characterization of poly(methacrylic acid) hydrogels for metoclopramide delivery," *European Polymer Journal*, n° 40, pp. 1637-1643, 2004.
- [7] A. Shalviri, G. Raval, P. Prasad, C. Chan, Q. Liu, H. Heerklotz, A. M. Rauth y X. Y. Wu, "pH-Dependent doxorubicin release from terpolymer of starch, polymethacrylic acid and polysorbate 80 nanoparticles for overcoming multi-drug resistance in human breast cancer cells," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 82, pp. 587-597, 2012.
- [8] V. Kozlovskaya, E. Kharlampieva, M. L. Mansfield y S. A. Sukhishvili, "Poly (methacrylic acid) Hydrogel Films and Capsules: Response to pH and Ionic Strength, and Encapsulation of Macromolecules," *American Chemical Society*, vol. 18, pp. 328-336, 2006.
- [9] A. Sánchez B., M. Sibaja B., J. Vega Baudrit y S. Madrigal C., "Síntesis y caracterización de hidrogeles de quitosano obtenido a partir del camarón langostino (pleuroncodes planipes) con potenciales aplicaciones biomedicas," *Revista iberoamericana de Polímeros*, vol. 08, n° 04, pp. 241-267, 2007.