

DESARROLLO DE UN MODELO MATEMÁTICO APLICABLE AL ESTUDIO CINÉTICO DE LA POLIMERIZACIÓN DE MONÓMEROS ACRILFURÁNICOS DE USO EN BIOMATERIALES

Autoría principal: Jurgen Lange Bregado

Otros autores: Natalia Davidenko y Jacques Rieumont Briones

Colaboradores: Ángel Emilio Lozano, Iñigo García Yoldi y Dionisio Zaldívar Silva

Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana (UH). Ave. Universidad e/n G y Ronda, Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba, Teléfono. +5378700594

Autor para la correspondencia:

Dirección profesional: Ave. Universidad s/n, e/ G y Ronda, Municipio Plaza, C. Habana 10400, Apdo. Postal 6130

Teléfono: 53 (7) 8783867, 8700481

E-mail: jurgen@biomat.uh.cu

Dr.C. Jurgen Lange Bregado (70%). Desarrollo e implementación del modelo matemático y de los paquetes informáticos Autor principal de 8 artículos científicos en los cuales se refleja el trabajo realizado de la temática presentada para optar por el Premio de la ACC. Presentaciones en Eventos Científicos Nacionales e Internacionales Defensa de su Tesis de Maestría en Química-Física de los Polímeros y Doctorado en Ciencias Química.

Dr. C. Natalia Davidenko (15%). Desarrollo de la parte experimental del trabajo. Coautor de 8 artículos científicos en los cuales se refleja el trabajo realizado de la temática presentada para optar por el Premio de la ACC. Tutoría de Maestría en Química-Física de los Polímeros (1), Doctorado en Ciencias Química (1). Presentaciones en Eventos Científicos Nacionales e Internacionales

Dr. C. Jacques Rieumont Briones (15%). Coautor en el desarrollo del modelo matemático. Coautor de 8 artículos científicos en los cuales se refleja el trabajo realizado de la temática presentada para optar por el Premio de la ACC. Tutoría de Maestría en Química-Física de los Polímeros (1), Doctorado en Ciencias Química (1). Presentaciones en Eventos Científicos Nacionales e Internacionales.

RESUMEN

La presente Propuesta a Premio ACC 2013 describe el desarrollo de un modelo cinético aplicable a la simulación y control de la polimerización radicalica de monómeros acrilfuránicos de uso potencial en la producción de cementos óseos, resinas dentales y sistemas de liberación controlada de fármacos y biomoléculas. La aplicación de este modelo permitió ahondar en la fenomenología de la polimerización de estos monómeros en diferentes condiciones experimentales, así como la estimación de parámetros estructurales de los geles poliméricos formados que están estrechamente relacionados con las propiedades de transporte de fármacos. La posibilidad de contar con un modelo cinético que simula adecuadamente la polimerización de estos monómeros bajo diferentes condiciones, permite el diseño de geles poliméricos con propiedades químico-físicas definidas con el consiguiente ahorro de recursos experimentales. El modelo cinético y los paquetes informáticos desarrollados para la simulación de la polimerización de compuestos acrilfuránicos pueden ser adaptados sin grandes esfuerzos teóricos a la simulación de la polimerización de monómeros acrílicos de uso en biomateriales. Como resultado de esta investigación, se presentan 8 artículos, 6 de ellos publicados en revistas de alto índice de impacto en materia de Química Macromolecular y 2 en revista nacional. Específicamente se reportaron, 2 en Revista CENIC, 1 en Polymer, 3 en Macromolecular Theory and Simulation, 1 en Computational and Theoretical Polymer Science, y 1 en Avances en Ciencia e Ingeniería.

COMUNICACIÓN CORTA

Introducción

En los últimas décadas ha habido un interés creciente en la búsqueda de nuevos monómeros que den lugar a matrices poliméricas con propiedades interesantes para su empleo en diferentes formulaciones farmacéuticas o como recubrimientos biocompatibles. En este sentido, los compuestos acrilfuránicos [acrilato (AF) y metacrilato de furfurilo (MF), Figura 1] fueron considerados posibles candidatos en la sustitución de monómeros mono-funcionales (por ejemplo metacrilato de metilo) los cuales son empleados tradicionalmente en la preparación de algunos biomateriales poliméricos. Otras de las ventajas que ofrecen estos monómeros, es la capacidad de formar hidrogeles por copolimerización con monómeros hidrofílicos, mostrando resultados prometedores en sistemas de liberación controlada de fármacos [1-9].

En estos sistemas de liberación, la permeabilidad y/o difusión del fármaco, así como el grado de hinchamiento, depende notablemente de parámetros que caracterizan la estructura de las redes tridimensionales usadas como matriz, como la densidad de entrecruzamiento y el peso molecular promedio entre los entrecruzamientos. Estos parámetros no se obtienen fácilmente por vía experimental, no obstante pueden ser estimados por modelación cinética [5, 6]. Este método permite profundizar en el estudio de la fenomenología de sistemas de polimerización complicados a través

del cálculo de los valores de las constantes cinéticas de los pasos elementales que componen los mecanismos de polimerización, y de la estimación de parámetros estructurales que están a su vez relacionados con la cinética de polimerización [7, 9]. El modelo cinético y los paquetes informáticos desarrollados en este trabajo para la simulación de la polimerización de compuestos acrílicos que incluyen en su estructura retardadores furánicos pueden ser adaptados sin grandes esfuerzos teóricos a la simulación de la polimerización de monómeros acrílicos de uso en biomateriales. Estos recursos ayudan a comprender mejor el comportamiento de estos sistemas a nivel molecular, permiten establecer comparaciones entre teoría y datos experimentales, e incluso permiten realizar predicciones cuantitativas, por lo que constituyen herramientas muy poderosas para diseñar nuevos biomateriales.

La novedad de este trabajo radica en que por primera vez se obtiene un modelo cinético de potencial aplicación en el esclarecimiento de fenomenologías de polimerización de monómeros homólogos a los acrilfuránicos, extensible a monómeros acrílicos mono-funcionales. Como resultado de esta investigación, se presentan 8 artículos, 6 de ellos publicados en revistas de alto índice de impacto en materia de Química Macromolecular. La divulgación de los resultados obtenidos en diferentes Eventos Científicos Nacionales e Internacionales ha permitido aumentar de manera significativa el prestigio del Centro de Biomateriales, la Universidad de La Habana y a su vez del país.

Resultados y Discusión

Desarrollo del modelo matemático

La aplicación de la técnica del análisis de sensibilidad de las constantes cinéticas en diferentes mecanismos propuestos reveló que el MF polimeriza en una fenomenología que comprende 5 pasos elementales [1-3]: 1) Iniciación (k_{in}), 2) Propagación (k_p), 3) Transferencias degradativas [incluye la primaria (k'_{trd}) y la intermolecular (k_{trd1})], 4) Reiniciación (k_{is}) y 5) Terminación cruzada (k_{tc}) (Figura 1). Considerando estos pasos elementales en un mecanismo de formación de cadenas primarias en las redes poliméricas, se puede desarrollar un modelo matemático con alcance cinético que describe propiedades interesantes en estas redes tales como: densidad de entrecruzamiento y concentración de grupos colgantes [4-6]. Con este fin se utilizó el método de los momentos de la distribución tri-variada del tamaño molecular de las cadenas primarias para cada tipo de especie formada, empleando las ecuaciones 1-3:

Z = H Acrilato de furfurilo
 Z = CH₃ Metacrilato de furfurilo

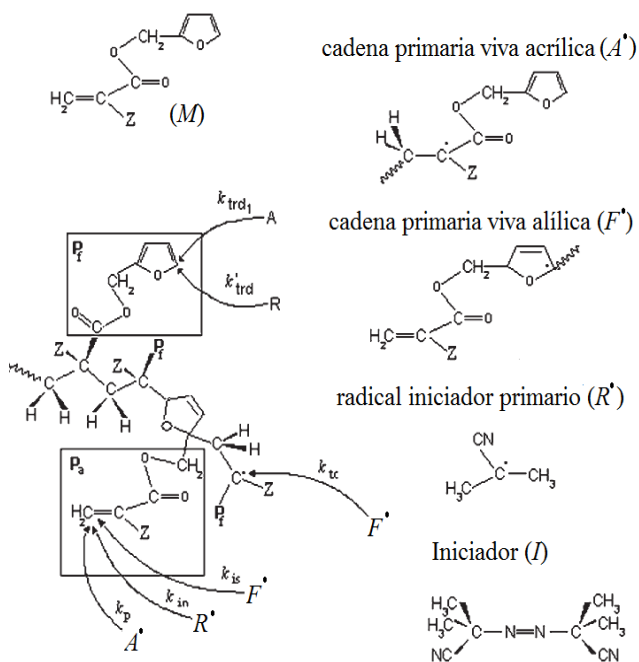


Figura 1. Especies químicas y reacciones de adición radicalicas involucradas en la polimerización de compuestos acrilfuránicos. Las reacciones de adición radical/molécula (reacciones simbolizadas con k_{in} , k_p , k_{trd} , k_{trd1} , k_{is}) pueden efectuarse entre radicales (A , F , R) y monómero (M) o entre radicales y grupos colgantes acrílicos (P_a) o furánicos (P_f) en el polímero,

$$r\lambda_{i,j,k}^A = \sum_{a=0}^{\infty} \sum_{f=0}^{\infty} \sum_{r=0}^{\infty} a^i f^j r^k \frac{d[A_{a,f,r}^*]}{dt} \quad (1)$$

$$r\lambda_{i,j,k}^F = \sum_{a=0}^{\infty} \sum_{f=0}^{\infty} \sum_{r=0}^{\infty} a^i f^j r^k \frac{d[F_{a,f,r}^*]}{dt} \quad (2)$$

$$r\lambda_{i,j,k}^P = \sum_{a=0}^{\infty} \sum_{f=0}^{\infty} \sum_{r=0}^{\infty} a^i f^j r^k \frac{d[P_{a,f,r}]}{dt} \quad (3)$$

Donde $A_{a,f,r}^*$, $F_{a,f,r}^*$ representan las cadenas primarias vivas de polímeros que terminan en unidades acrílicas y furánicas respectivamente. $P_{a,f,r}$ representa una cadena de polímero primaria con una unidad terminal muerta. En este modelo los subíndices a , f , r se usan para describir la cantidad de unidades colgantes acrílicas (a), furánicas (f) y entrecruzadas (r) en las cadenas de polímeros primarias. $r\lambda_{i,j,k}^A$, $r\lambda_{i,j,k}^F$, $r\lambda_{i,j,k}^P$ representan las velocidades de los momentos de orden i , j , k del tamaño molecular de las cadenas primarias que finalizan en unidades acrílicas (A), furánicas (F) y muertas (P), respectivamente. El desarrollo de las ecuaciones 1-3

hasta un segundo orden ($i, j, k = 2$), conjuntamente con el balance material por la ley de acción de masas del radical primario (R^*) y del monómero (M) en el mecanismo, permiten obtener un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (SEDO) no lineal. La integración numérica de este SEDO acoplado con un optimizador de parámetros permite simular la evolución en el tiempo de la conversión de monómero, estimar las constantes cinéticas y concentración de las especies en el mecanismo de reacción [7]. Por otra parte, los parámetros estructurales de las cadenas primarias que conforman las redes tridimensionales formadas en la polimerización de los monómeros acrilfuránicos se pueden estimar a partir de la evolución de los momentos totales de orden i, j, k de dicha distribución [4 -7, 9]:

$$\psi_{i,j,k} = \lambda_{i,j,k}^A + \lambda_{i,j,k}^F + \lambda_{i,j,k}^P \quad (4)$$

Aplicación del modelo matemático a la polimerización de compuestos acrilfuránicos.

Simulación de la foto-polimerización en masa del metacrilato de furfurilo a diferentes temperaturas.

El modelo matemático permitió simular exitosamente la polimerización en masa del MF iniciada foto-químicamente con AIBN (ver I en Figura 1) a diferentes temperaturas (273, 283, 303, 313 K) y a bajas conversiones de monómero (< 10%). En la simulación se optimizaron los valores de las constantes cinéticas (k_{in} , k_p , k'_{trd} , k_{trd1} , k_{is} y k_{tc}) a diferentes temperaturas, permitiendo a su vez estimar las ecuaciones de Arrhenius para cada paso elemental [4]. De estos resultados se pudo ahondar en aspectos cinéticos relevantes en la polimerización del MF. Por ejemplo, 1) Los valores estimados de energía de activación de estos pasos, conjuntamente con los valores calculados de la concentración de radicales, grupos colgantes furánicos y acrílicos en las redes revelaron cuales son los pasos dominantes en el mecanismo con la temperatura de polimerización [5], 2) Los valores calculados de la longitud cinética promedio en número y las constantes cinéticas demostraron que la polimerización presenta una auto-retardación débil asemejándose a una polimerización "ideal" [1, 4], 3) El valor calculado de la relación de concentración de unidades furánicas a acrílicas ($\psi_{0,1,0}/\psi_{1,0,0}$) confirma que el paso de propagación en el mecanismo esta favorecido en relación al paso de transferencia degradativa intermolecular, lo cual confirma el resultado en 2) [4], 4) El análisis de la sensibilidad de las constantes de los pasos elementales que involucran al anillo furánico (transferencia degradativa intermolecular y reiniciación) reveló que estos pasos están estrechamente relacionados con el entrecruzamiento del polímero [4]. Con los valores optimizados de las constantes que participan en el entrecruzamiento, y la estimación de las concentraciones de las especies radicálicas y de unidades de grupos colgantes se pudo predecir la densidad de entrecruzamiento promedio acumulado (\bar{p}) en el polímero por el método de las pseudo-constantes de velocidad (método de Tobita). De la aplicación de este

método y el modelo matemático descrito en este trabajo se pudo demostrar que los valores de \bar{p} estimados por ambos métodos no mostraron diferencias significativas, pudiéndose aplicar indistintamente cualquiera de ellos en el diseño de los geles [5]. Ambos métodos demostraron que la densidad de entrecruzamiento en el polímero no varía prácticamente con la temperatura de polimerización, sugiriendo desde un punto de vista de diseño, que la obtención de polímeros con diferentes grados de entrecruzamientos puede ser realizada deteniendo la polimerización a diferentes grados de conversión sin tener en cuenta la temperatura [5, 9].

Simulación de la foto-polimerización en masa del acrilato de furfurilo a diferentes intensidades de luz incidente y temperatura de 313K

El modelo matemático también se ajustó satisfactoriamente a los valores experimentales de conversión de monómero AF a diferentes intensidades de luz incidente y a 313 K [6]. En la simulación se optimizaron los valores de las constantes cinéticas (k_p , k_{trd1} , k_{is} y k_{tc}) pudiéndose comparar con los obtenidos para el MF (ver sección 2.2.1). Los valores de estas constantes con respecto a los obtenidos en la polimerización del MF, fueron razonables desde un punto de vista químico, lo cual se pudo justificar por cálculos mecánicos-cuánticos utilizando la teoría de los orbitales moleculares fronteras [8]. Asimismo, la comparación de los valores de constantes cinéticas estimados para ambos sistemas a 313 K, demuestra que la foto-polimerización del AF tiene un efecto de retardación que se inclina a la inhibición alejándose notablemente del comportamiento ideal de una polimerización. De hecho, el valor más alto de densidad de entrecruzamiento y menor peso molecular del polímero en el sistema AF con respecto al MF, se explica por el valor más alto de k_{trd1} encontrado para el sistema AF [6]. Además, el modelo reveló que la variación de la intensidad de luz incidente no afecta la densidad de entrecruzamiento del polímero sino el peso molecular de las cadenas primarias de las redes, lo cual constituye un resultado importante en el diseño de los geles en estos sistemas [6].

Simulación de la polimerización térmica del metacrilato de furfurilo y de carbometoxifurfurilo

Con el objetivo de verificar la versatilidad del modelo propuesto se procedió a la simulación de la polimerización del MF en otras condiciones experimentales, por ejemplo altas conversiones y altas temperaturas de iniciación térmica [7]. En el modelo matemático se asumió que la constante de terminación cruzada (k_{tc}) es dependiente del grado de conversión, lo cual permitió simular el efecto gel a altas conversiones de monómero. Para reducir el número de constantes a optimizar en el modelo, se usaron los valores de las constantes cinéticas (k_{in} , k'_{trd} , k_p , k_{trd1} , k_{is} , k_{tc}) a 333, 343, 353 K calculadas con las ecuaciones Arrhenius obtenidas en la fotopolimerización del MF (sección 2.2.1). De este modo, la simulación de los datos experimentales en la polimerización térmica del MF y del metacrilato de carbometoxifurfurilo (MACMF, homólogo al MF bloqueado en la posición 5 del anillo furánico por un grupo carbometoxi) fue exitosa [7]. Los valores de las constantes involucradas en la iniciación térmica fueron optimizados, siendo casi prácticamente iguales a los valores obtenidos para la polimerización térmica del

metacrilato de metilo, y demostrándose así la validez de las ecuaciones Arrhenius obtenidas. El estudio del análisis de sensibilidad de las constantes cinéticas y los momentos totales de la distribución de la longitud de las cadenas primarias permitieron elucidar aspectos cinéticos relevantes, como por ejemplo que 1) La iniciación radicalica del sistema transcurre preferentemente por la vía de transferencia degradativa primaria (k_{trd}) y luego reiniciación de los radicales alílicos (k_{is}) [7], 2) El paso de transferencia degradativa intermolecular es la reacción predominante al inicio de la reacción, lo cual explica la auto-retardación observada experimentalmente al comienzo de la polimerización [7], 3) La polimerización de MF transcurre como una polimerización radicalica viviente. [9] El modelo reveló también que la densidad de entrecruzamiento del polímero no se afecta con la temperatura de polimerización en condiciones de iniciación térmica.

Conclusiones

El modelo matemático desarrollado permitió ahondar en aspectos cinéticos relevantes de la polimerización de monómeros acrilfuránicos tales como AF, MF y MACMF, donde reveló que la temperatura de polimerización y la intensidad de luz incidente no influyen en el grado de entrecruzamiento del polímero obtenido. La metodología empleada en este trabajo para el estudio de fenomenologías de reacción, así como el modelo desarrollado se puede aplicar a la simulación de la polimerización de monómeros homólogos acrilfuránicos y acrílicos de uso en biomateriales.

Acreditación de la introducción del resultado y su impacto en el plano científico

La presente propuesta de Premio corresponde a un resultado de investigación básica en el área de la Química-Física de Polímeros. El impacto real de este resultado puede medirse por el conocimiento generado en el estudio de fenomenologías de polimerización de monómeros bi-funcionales derivados de la biomasa de la caña de azúcar, tales como los acrilfuránicos. La importancia de esta investigación está avalada por la publicación de 6 artículos científicos en revistas indexadas en bases de datos internacionales, discusión de una maestría y doctorado del autor principal. Las referencias [2] y [3] fueron reconocidas como *Mejor Artículo en la Revista CENIC Ciencias Químicas durante el año 1998*. Por otra parte, el impacto en el plano científico se refleja en la citación de estos artículos en trabajos publicados del 1999 hasta la fecha en el tema de modelación, en los que se corrobora la fenomenología de la polimerización de monómeros acrilfuránicos por diferentes métodos de simulación (ver trabajos que citan los artículos en este premio).

Contribución de las Instituciones

Los resultados de esta investigación fueron obtenidos en su mayor parte en el Centro de Biomateriales de la Universidad de la Habana (BIOMAT), institución donde se gestó, inició y culminó la investigación. No obstante, algunos resultados relacionados con la validación de las constantes cinéticas por métodos de Química Computacional fueron obtenidos en el Instituto de Ciencia y Tecnologías de

Polímeros, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (ICTP-CSIC), España con el cual nuestro grupo de investigación mantiene una colaboración sostenida.

Referencias

- (1) J. Lange, J. Rieumont, N. Davidenko, R. Sastre. *Polymer* **1998**, 39(12), 2537-2542
- (2) J. Lange, J. Rieumont, N. Davidenko, R. Sastre. *Revista CENIC Ciencias Químicas* **1998**, 29(3), 174-179.
- (3) J. Lange, J. Rieumont, N. Davidenko, R. Sastre. *Revista CENIC Ciencias Químicas* **1998**, 29(3), 169-173.
- (4) J. Lange, J. Rieumont, N. Davidenko, R. Sastre. *Computational and Theoretical Polymer Science* **1999**, 9, 63-72.
- (5) J. Lange, J. Rieumont, N. Davidenko, R. Sastre. *Polymer* **2002**, 43, 1003-1011.
- (6) J. Lange, N. Davidenko, J. Rieumont, R. Sastre. *Macromol. Theory Simul.* **2004**, 13(7), 641-654.
- (7) J. Lange, N. Davidenko, R. Sastre. *Macromol. Theory Simul.* **2009**, 18(9), 511–527
- (8) J. Lange, A. E Lozano, I. García-Yoldi. *Macromol. Theory Simul.* 2011, 20(9), 850-866.
- (9) J. Lange, A. E Lozano, I. García-Yoldi. *Macromol. Theory Simul.* 2012, 21(4).

Artículos publicados relativos a la Propuesta de Premio y Factor de Impacto de las Revistas

- (1) J. Lange, J. Rieumont, N. Davidenko, R. Sastre. "Photoinitiated bulk polymerization of furfuryl methacrylate. Experimental and kinetic modelling results obtained at different temperatures". *Polymer* 1998, 39(12), 2537-2542. *IF: 3,57*
- (3) J. Lange, J. Rieumont, N. Davidenko, R. Sastre. "Un modelo teórico para la descripción de la densidad de entrecruzamiento en polímeros acrilfuránicos". *Revista CENIC Ciencias Químicas* 1998, 29(3), 174-179.
- (4) J. Lange, J. Rieumont, N. Davidenko, R. Sastre. "Estudio cinético de la fotopolimerización en masa del metacrilato de furfurilo por la técnica del análisis de sensibilidad". *Revista CENIC ciencias Químicas* 1998, 29(3), 169-173.

- (5) J. Lange, J. Rieumont, N. Davidenko, R. Sastre. "Kinetic modelling of the crosslinking in the photopolymerization of furfuryl methacrylate in bulk". *Computational and Theoretical Polymer Science* 1999, 9, 63-72. IF: 3,57
- (6) J. Lange, N. Davidenko, R. Sastre. "Kinetic Study of the Thermopolymerization of Furfuryl Methacrylate in Bulk by Mathematical Modeling. Part A: Simulation of Experimental Data and Sensitivity Analysis of Kinetic Parameters", *Macromol. Theory Simul.* 2009, 18(9), 511–527. IF: 1.68
- (7) J. Lange, A. E Lozano, I. García-Yoldi. "Reactivity Study of Elementary Steps in the Polymerization Mechanism of Acrylfuranic Compounds by Frontier Molecular Orbital Theory". *Macromol. Theory Simul.* 2011, 20(9), 850-866. IF: 1.68
- (8) J. Lange, A. E Lozano, I. García-Yoldi. "Kinetic Study of the Thermopolymerization of Furfuryl Methacrylate (FM) by Mathematical Modeling. Part B: Moments of Molecular Size Distribution of the Primary Chains in the Networks". *Macromol. Theory Simul.* 2012, 21(4). IF: 1.68
- (8) J. Lange , N. Davidenko, J. Rieumont , "El análisis de sensibilidad de las constantes cinéticas como herramienta en la elucidación del mecanismo de la polimerización de compuestos acrilfuránicos" *Avances en Ciencias e Ingeniería* 2013 (Aceptado, en los avales se exponen los correos de confirmación de la aceptación)