

DESARROLLO DE CAPAS BIOCOMPATIBLES PARA CARBONES ACTIVADOS GRADO HEMOPERFUSIÓN CON DIFERENTES ADITIVOS DE PESO MOLECULAR DE POLIETILENGLICOL EN ACETATO DE CELULOSA**DEVELOPMENT OF BIOCOMPATIBLE LAYERS FOR DEGREE HEMOPERFUSION ACTIVATED CARBONS WITH MOLECULAR WEIGHT DIFFERENT ADDITIVES OF POLYETHYLENGLICOL IN CELLULOSE ACETATE**

Aramís Fernández ⁽¹⁾, Blasa Delgado ⁽¹⁾, Dolly Granados ⁽²⁾, Ana María Rodríguez ⁽²⁾, Hugo Silva ⁽²⁾, Ariel Ochoa ⁽³⁾, Julio Cesar Hernández ⁽¹⁾, Tania Lubian ⁽¹⁾, Lidia Calzada ⁽¹⁾.

El presente trabajo tiene como objetivo el desarrollo de capas biocompatible con diferentes aditivos de peso molecular de Polietilenglicol en acetato de celulosa para el recubrimiento de sólidos porosos, en específico, para carbones activados utilizados como destoxificantes de la sangre y denominado como Carbón Activado grado Hemoperfusión. En el mismo, se seleccionó el acetato de celulosa como material precursor y el proceso de inversión de fase y la técnica de precipitación por inmersión para la obtención de membranas. Se probaron diferentes formulaciones empleando el ácido acético como solvente, el polietilenglicol como aditivo modificador de diferentes pesos moleculares (300, 400) y el agua como no solvente. Se estableció una metodología para la obtención de las membranas poliméricas las que fueron caracterizadas por microscopía electrónica de barrido. Para el proceso de recubrimiento se utilizó un carbón activado microporoso con características exigentes en cuanto a capacidad de adsorción, selectividad y grado de pureza para la eliminación de compuestos tóxicos en la sangre. Este proceso fue comprobado con la formulación óptima para un tiempo de inmersión, secado y número de ciclo de impregnaciones que permitieron obtener resultados satisfactorios en relación al control de la capa biocompatible comprendida en un rango de 2 a 10 micras.

Palabras clave: Carbón activado, acetato de celulosa, membranas

The objective of the present work is the development of biocompatible layers with different molecular weight additives of polyethylene glycol in cellulose acetate for the coating of porous solids, specifically for activated carbons used as blood detoxifiers and named as Degree Hemoperfusion Activated Carbon. For this work, the cellulose acetate was selected as precursor material and the phase investment process and the precipitation technique by immersion for obtaining membranes. Different formulations were tested using the acetic acid as a solvent, polyethylene glycol as an additive modifier of different molecular weights (300, 400) and the water as no solvent. A methodology was established for obtaining polymeric membranes which were characterized by scanning electron microscopy. It was used a microporous activated carbon with features demanding in terms of adsorption capacity, selectivity and degree of purity for the elimination of toxic compounds in the blood in the process of coating. This process was checked with the best formulation for a time of immersion, drying and cycle number of impregnations that allowed us to obtain satisfactory results in relation to the control of the biocompatible layer within a range of 2 to 10 microns.

Keywords: Activated Carbon, cellulose acetate, membranes

Recibido: 7 de junio del 2016

Aprobado en su forma original: 5 de febrero del 2017

1. Centro Investigaciones para la Industria Minero Metalúrgica, CIPIMM, Carretera Varona No.12028, km 1½, Boyeros, La Habana, Cuba, CP 10800, aramis@cipimm.minem.cu
2. Universidad Nacional de San Juan
3. Universidad Nacional de San Luis.

INTRODUCCIÓN

El carbón activado grado Hemoperfusión a utilizar en procesos destoxicantes de la sangre requiere poseer no solo una elevada capacidad de adsorción y alta selectividad sino además estar recubierto por una membrana biocompatible que permita el paso de los compuestos tóxicos a la partícula de carbón para ser retenidos y a la vez impida el acceso de los componentes de la sangre al mismo.

La hemoperfusión es el paso de la sangre a través de materiales que adsorben diversas sustancias o solutos y es un método que obtiene ventajas de la enorme capacidad de adsorción del carbón activo. Con este procedimiento la sangre del paciente se perfunde continuamente a través de un pequeño cartucho de gránulos de carbón vegetal, los cuales están encapsulados en una membrana de celulosa biocompatible que protege los componentes de la sangre celular del contacto directo con el carbón vegetal. . Cuando el adsorbente es revestido, cada partícula es micro-encapsulada por una membrana protectora. El espesor de esta membrana y el tamaño de sus poros afectan la velocidad de difusión del soluto para el adsorbente. Además, la interacción directa entre el material revestido y el soluto es posible (Plaut et al. 1977; Richardson et al. 1978)

Varios polímeros se han utilizado como material para las membranas de diálisis como son el acetato de celulosa, el poli-acrilonitrilo (PAN), el poli-metil metacrilato (PMMA), el alcohol etilen vinilo (EVAL) copolímero, polisulfona (PS) y poliamiduro (Brandt, y Leitner, 1993). Para las membranas de diálisis, el material polimérico debe poseer excelente biocompatibilidad y un costo comparativo bajo. Además, debe tener una fibra con una buena textura para hilado y adecuada morfología (Klein, 1987). Entre estos materiales poliméricos, el acetato de celulosa ha sido siempre utilizado como el material básico para las membranas de diálisis con su máxima uniformidad, permeabilidad selectiva y propiedades físicas óptimas tales como

fortaleza y flexibilidad. Adicionalmente, los polímeros de acetato de celulosa son muy convenientes por características tales como su buena tenacidad, biocompatibilidad [5,6], buena eliminación de sales, flujo elevado (Bokhorst, Altena, 1981) y costo relativamente bajo (Barzin, et.al, 2004). Muchos estudios han demostrado que el acetato de celulosa se compara ventajosamente con otros materiales poliméricos sintéticos en su efectividad en procesos de hemodiálisis (Kim y Lee, 1994; Sakai, 1994).

El uso de aditivos tales como el Polietilen glicol (PEG), en lugar de modificar químicamente el polímero fue propuesto para incrementar la propiedad hidrofílica de la membrana (Hayama; Yamamoto; Kohori; Sakai, 2004) y también las propiedades difusivas de transporte del soluto a través de la membrana de ultrafiltración. Las investigaciones más recientes han mostrado que las adiciones de PEG en la membrana de ultrafiltración de acetato de celulosa influyen las características de la membrana en términos del tamaño de poros, flujo permeado y la proporción de rechazo de proteínas (Han y Nam, 2002). El número de combinaciones de polímero, solvente y aditivos empleado en la producción de membranas es muy elevado, y aunque se ha investigado mucho sobre el efecto de la composición del polímero sobre las propiedades de la membrana, la mayor parte de estos trabajos se han centrado en la ósmosis inversa, ultrafiltración, microfiltración y membranas para gases.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materias primas utilizadas.

Por lo antes expuesto, las materias primas utilizadas para el desarrollo de la capa biocompatible fueron las siguientes:

1. Acetato de celulosa -peso molecular promedio 30 000 Da (Marca-Sigma-Aldrich) fue usado para formar la membrana polimérica.
2. Ácido acético- 99 % pureza, fue usado como solvente.

3. Agua destilada – Fue usada como agente no-solvente.
4. Polietilen Glicol (PEG-300) (PEG 400) – Fueron usados como aditivo modificante.

Equipamiento utilizado

Plancha de calentamiento con agitación magnética

Balanza analítica (± 0.001 g)

Baño ultrasónico con control de tiempo

Estufa eléctrica de laboratorio (± 5 °C)

Metodología empleada

Con relación a la formulación de la película biocompatible para recubrir los gránulos de carbón activado, el programa experimental abarcó ensayos preliminares sobre el desarrollo de películas porosas obtenidas por la polimerización de acetato de celulosa. En este sentido, se deben alcanzar dos objetivos principales: el desarrollo de una formulación que tenga las características fisicoquímicas (básicamente propiedades estructurales) necesarias y que se adhiera a la superficie del gránulo de carbón.

Entre los métodos empleados para sintetizar membranas, se seleccionó el proceso de inversión de fases, por ser uno de los más utilizados, usando particularmente la técnica de precipitación por inmersión. En esta técnica, una solución de polímero (polímero + solvente), es esparcida en forma de una película delgada sobre un soporte adecuado, e inmersa en un baño de precipitación conteniendo un no-solvente para el polímero. (Márchese, 1995). Una explicación más detallada de este método aparece a continuación

Se preparaba la formulación polimérica en un vaso de precipitado (beaker), en el cual se adicionaba el ácido acético primero, y a continuación el acetato de celulosa. Esta mezcla era calentada hasta una temperatura de 70 °C y se empleaba un agitador para efectuar la disolución del polímero. El acetato de celulosa era adicionado lentamente, para asegurar una completa disolución. Finalmente,

se añadía lentamente el polietilenglicol como aditivo modificador de diferentes pesos moleculares (300, 400) para dos formulaciones diferentes y el agua destilada para evitar cualquier aglomeración del polímero en solución. Cuando el polímero se encontraba disuelto completamente, lo cual era indicado por la obtención de una solución clara, ésta era enfriada y guardada en un recipiente tapado. A continuación, la solución era desgasificada en un baño ultrasónico durante unas 2 horas para eliminar cualquier microburbuja presente y se protegía de la luz solar directa para retardar el proceso de envejecimiento.

Después, esta solución se esparcía sobre una placa de vidrio para obtener una película de dicha membrana y a continuación se realizaba la evaporación parcial del solvente por exposición al aire. Finalmente, se hacía su inmersión en un baño de precipitación.

El no solvente empleado en la fabricación de membranas fue agua destilada. Cuando el baño de precipitación era de agua destilada a temperatura ambiente, el rango de tiempo de evaporación parcial del solvente era de 20 s., 1 ó 2 min. , y cuando el baño de precipitación era de agua destilada a 5 °C se obtenían las membranas con un rango de tiempo de evaporación parcial del solvente entre 20 s y 2 min. Las membranas preparadas se mantenían en agua dentro de una estufa a 60 °C como mínimo durante 12 h para la remoción completa del solvente residual.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Castillo Rafael y Granados Dolly y colaboradores en el desarrollo experimental de su investigación la primera etapa fue dirigida a obtener películas poliméricas a partir de diferentes formulaciones y condiciones de síntesis, para luego proceder a su caracterización, con el objeto de buscar la formulación y la ruta para su desarrollo.

En la Tabla 1 aparecen las formulaciones que fueron empleadas en las pruebas iniciales de obtención de membranas, las cuales fueron desarrolladas a partir de la metodología ya descrita.

Tabla 1. Formulaciones empleadas para sintetizar membranas poliméricas.

Componentes	% en Peso Prueba A	% en Peso Prueba B	% en Peso Prueba C	% en Peso Prueba D
Acetato de celulosa	19.24	17.56	15.64	14.08
Ácido acético	67.30	70.17	70.31	70.41
Polietilenglicol 600	3.84	3.5	3.12	2.83
Agua destilada	9.63	8.77	10.93	12.68
Ácido acético/PEG	17.52	20.04	22.53	24.96

De las siguientes formulaciones los resultados obtenidos mostraron que la viscosidad de la solución del polímero se incrementaría significativamente cuando la cantidad de aditivos añadidos esté por encima del 10% en peso y que el flujo disminuiría drásticamente.

En nuestro caso el valor del por ciento de PEG (2.83 %) empleado justifica la disminución de la viscosidad de la solución polimérica formulada.

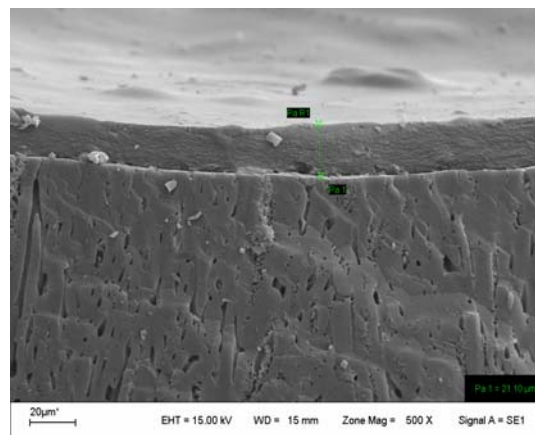
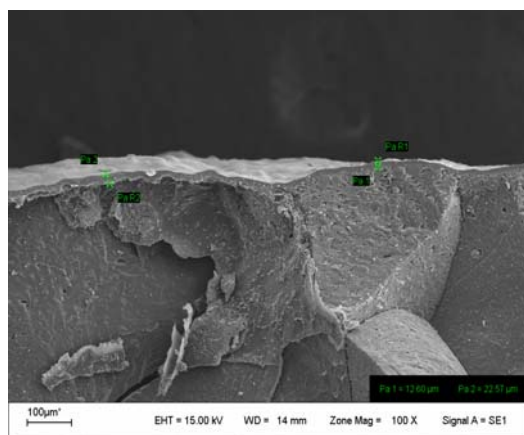
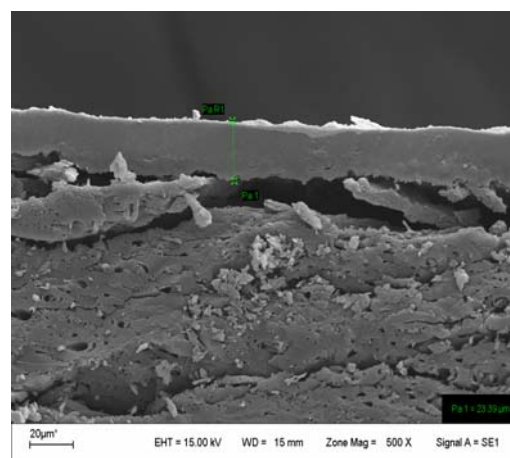
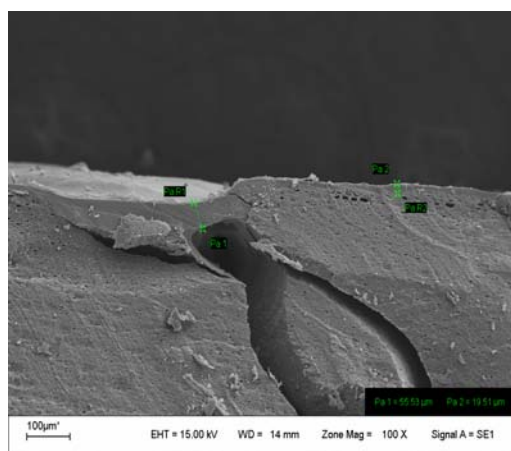
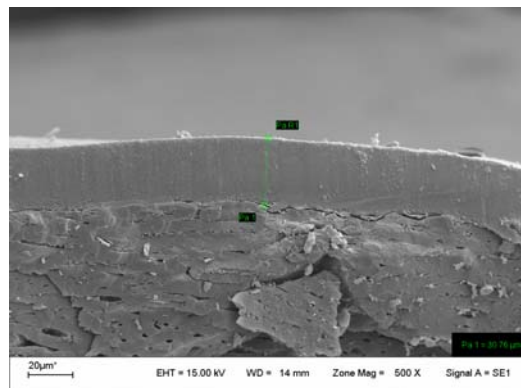
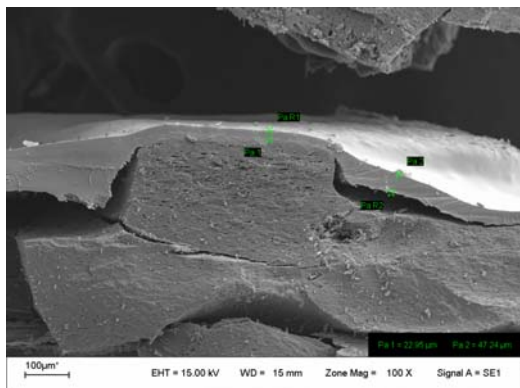
Tomando en consideración lo antes expuesto, se preparó una nueva formulación la que siguió la misma metodología de obtención.

Tabla 2. Formulación de la membrana polimérica empleada para el recubrimiento de los gránulos.

Componentes	% Peso
Acetato de Celulosa	7.24
Ácido Acético	86.9
Polietilenglicol (PEG) 600	2.89
Agua destilada	2.89
Relación Acético/PEG	30

Partiendo de estos resultados y utilizando la formulación empleada por castillo Rafael y Granados Dolly et al para una relación ácido acético/ PEG = 30 se estudió por Hernández Julio y Rodríguez Ana María los ciclos de impregnación, tiempos de inmersión y secado del carbón activado granular seleccionado con

características similares al de la Norit que permitieron obtener los siguientes resultados, vistos, a través de microscopía electrónica de barrido (MEB) donde se puede observar el espesor de la capa biocompatible medida en micras.



La cual (capa biocompatible o membrana) aun después de la nueva formulación mantiene un espesor de entre 10 y 20 micras lo que podría afectar la velocidad de difusión del soluto para el adsorbente, por lo que se decide entonces desarrollar capas biocompatible para carbones

activados grado hemoperfusión utilizando el polietilenglicol como aditivo modificador de diferentes pesos moleculares (300, 400) con el objetivo de disminuir el espesor de la capa.

En la tabla que a continuación se presenta se utilizan formulaciones con diferentes pesos moleculares de polietilenglicol con el objetivo de continuar disminuyendo el espesor de la membrana para lo cual se han mantenido constantes la cantidades de ácido acético,

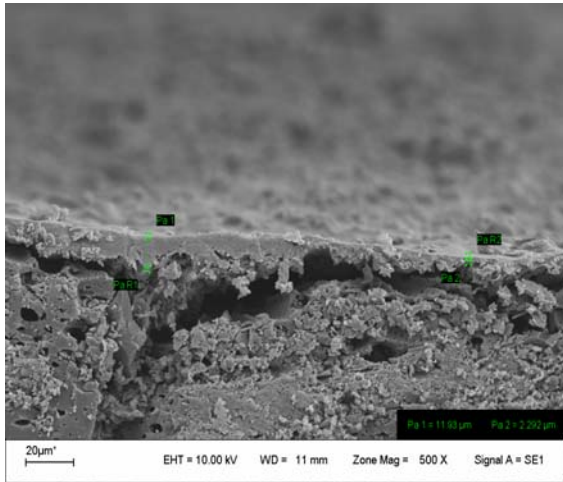
acetato de celulosa y agua, variando solamente el PEG manteniendo al igual que para los casos anteriores la misma metodología para la síntesis de la membrana e impregnación de los gránulos.

Tabla 3. Formulaciones empleadas para diferentes pesos moleculares de POLIETILENGLICOL PEG 300 PEG 400

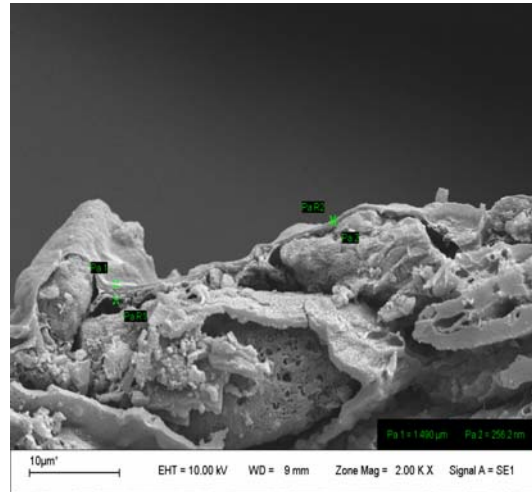
	PEG 300 % en peso	Espesor de cubrimiento. Promedio.(mm)	PEG 400 % en peso	Espesor de cubrimiento. Promedio.(mm)	Relación ácido acético polietilenglicol
1	21,75 Ácido Acético 0,72 Agua 1 g Acetato de Celulosa 0,4 PEG	10,7	21,75 Ácido Acético 0,7225 Agua 1 g Acetato de Celulosa 0,4 PEG	10,8	54.40
2	21,75 Ácido Acético 0,72 Agua 1 Acetato de Celulosa 0,2 PEG	7,11	21,75 Ácido Acético 0,72 Agua 1 g Acetato de Celulosa 0,2 PEG	7,63	108.80
3	21,75 Ácido Acético 0,72 Agua 1 g Acetato de Celulosa 0,1 PEG	2,02	21,75 Ácido Acético 0,72 Agua 1 g Acetato de Celulosa 0,1 PEG	2,89	217.50

De la tabla es posible inferir que en la medida que la relación ácido acético / polietilenglicol aumenta y el PEG disminuye su proporción en la formulación, la membrana disminuyó su espesor de cubrimiento de forma considerable entre un 18.88 y 26.75 % para los diferentes

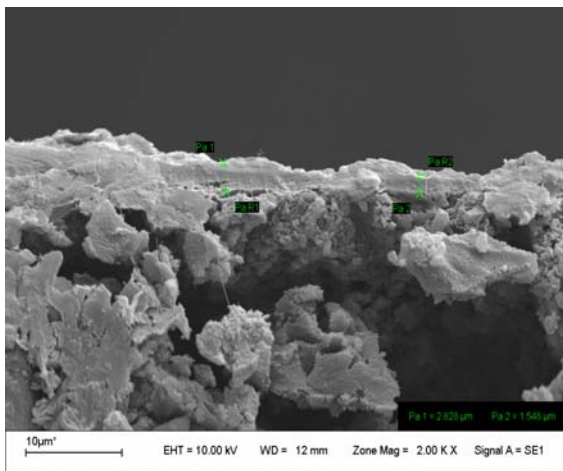
pesos moleculares de polietilenglicol utilizados y que vistos a través de microscopía electrónica de barrido (MEB) también puede observarse la disminución del espesor de la capa biocompatible en comparación con las anteriores para PEG-600.



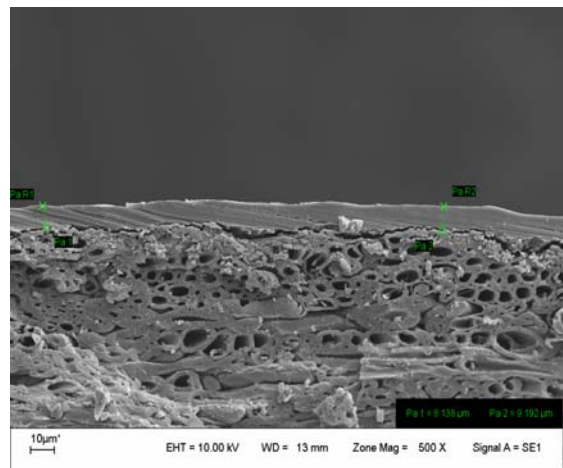
Muestra No 1 PEG-300



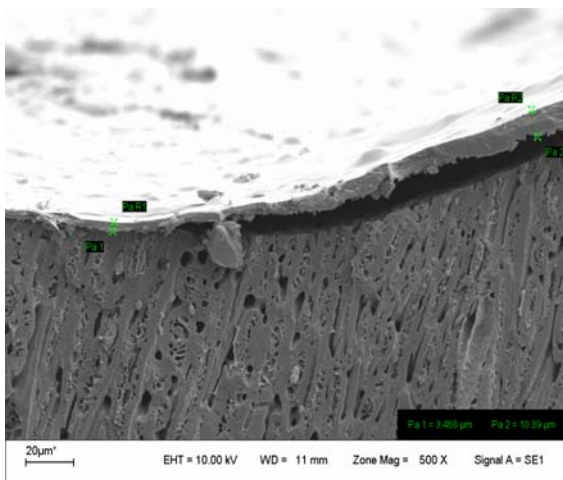
Muestra No 2 PEG-300



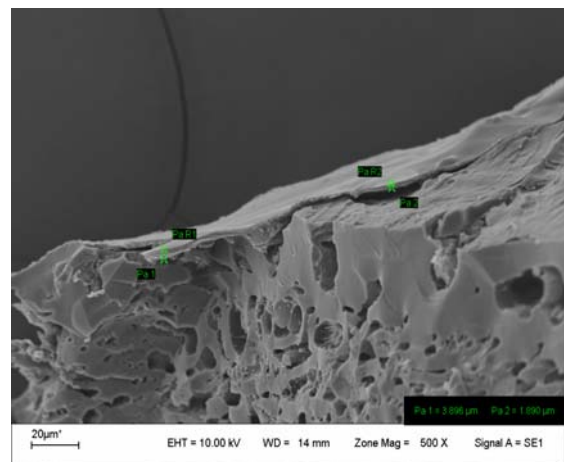
Muestra No 3 PEG-300



Muestra No 1 PEG-400



Muestra No 2 PEG-400



Muestra No 3 PEG-400

Finalmente es posible predecir que para la nueva formulación la velocidad de difusión del soluto para el adsorbente debe de mejorar dada la marcada disminución del espesor de la membrana

CONCLUSIONES

- 1- Se obtuvieron membranas poliméricas sintetizadas con diferentes formulaciones a partir de acetato de celulosa (precursor), ácido acético (solvente), y polietilenglicol (PEG 300) y PEG-400 aditivo modificador y agua como no solvente.
- 2- Es posible, mediante el proceso de inversión de fase y la técnica de precipitación por inmersión obtener membranas de acetato de celulosa e integrarlas a la superficie de los conformados de carbón activado.

Componentes	% Peso
Acetato de Celulosa	1.00
Ácido Acético	21.75
Polietilen Glicol (PEG)	0.10
Agua destilada	0,72
Relación Acético/PEG	217.50

- 3- Se estableció una formulación óptima para la obtención de membranas poliméricas y un procedimiento de recubrimiento para carbones activados granulares las cuales se describen a continuación:

Formulación óptima:

Características del recubrimiento:

Tiempo de inmersión:	1- 10 minutos
Tiempo de secado:	1- 20 minutos
Ciclo de impregnaciones:	1- 5 ciclos
Espesor de la capa	1- 10 micras

- 4- Se obtuvo un producto que permite la continuación a la siguiente fase de pruebas hemodinámicas y análisis de alternativas tecnológicas para su aplicación industrial

BIBLIOGRAFÍA

Aramís Fernández, Blasa Delgado, Dolly Granados, Ana maría Rodríguez, Ariel Ochoa; Julio Cesar Hernández. 2012. Desarrollo de capas biocompatible para carbones activados grado hemoperfusión. La Habana, diciembre del 2012. V Convención de Ciencias de la tierra

D.C. Brandt, G.F. Leitner, 1993. Reverse osmosis membranes state of the art, in: Z. Amjad (Edu.) Reverse osmosis membranes Technology, Water Chemistry, and Industrial Applications, Van Nostrand Reinhold, New York, 1-36p.

E. Klein. 1987. Membrane processes-dialysis, in: W.R. Ronald (Edu), Handbooks of Separation Process Technology, John Wiley and Sons, USA, 954-970p.

G. Artanareeswaran, P. Thanikaivelan, K. Srinivasn, D. Mohan, M. Rajendran. 2004. Synthesis, characterization and thermal studies on cellulose acetate membranes with additives, eur. Polym. J. 40, 2004, 2153-2159p.

G. Dunweg; S. Lothar, A. Wolfgang. 1995. Dialysis membrane made of cellulose acetate, US Patent 5,403,485.

G. Sevillano, M. Rodríguez-Puyol, R. Martos, I. Duque, S. Lamas, M.L. Diez-marques et al.1990. Cellulose acetate membrane improves some aspects of red blood cell function in haemodialysis patients, Nephrol. Dial. Transplant. 5,1990, 497-499.

H. Bokhorst, F.W. Altena, C.A. 1981. Smolders, Formation of asymmetric cellulose acetate membranes. Desalination 38, 1981, 349-360p.

J. Barzin, C. Feng; K.C. Khulbe, T. Matsuura; S.S. Madaeni, H. Mirzadeh. 2004 Characterization of polyethersulfone hemodialysis membrane by ultrafiltration and atomic force microscopy, J. Membr. Sci.237, 2004, 77-85p.

J.H. Kim; K.H. Lee.1998. Effect of PEG additive on membrane formation by phase inversión, J. Membr. Sci. 138, 1998, 153-163p.

K. Sakai. 1994.Determination of pore size and pore size distribution 2: dialysis membranes, J. Membr. Sci. 96,1994, 91-130p.

M. Hayama, K. Yamamoto, F. Kohori, K. Sakai.2004. How polysulfone dialysis membranes containing polyvinylpyrrolidone achieve excellent biocompatibility? J. Membr. Sci 234,2004 41-49p.

M.J. Han; S.T. Nam.2002. Thermodynamic and rheological variation in polysulfone solution by PVP and its effect in the preparation of phase inversion membrane, J. Membr. Sci. 202, 2002 55-61p.

R. E. Kesting. 1985. Synthetic Polymeric Membranes, 2nd ed., Wiley and Sons Publication, New York.

R.M. Schaefer; L. Huber; U. Gilge, K; Bausewein, J.; Vienken; A. Heidland.1989. Clinical

evaluation of new high-flux cellulose acetate membrane, Int. J. Artif. Organs 12 (2),1989, 85-90p.