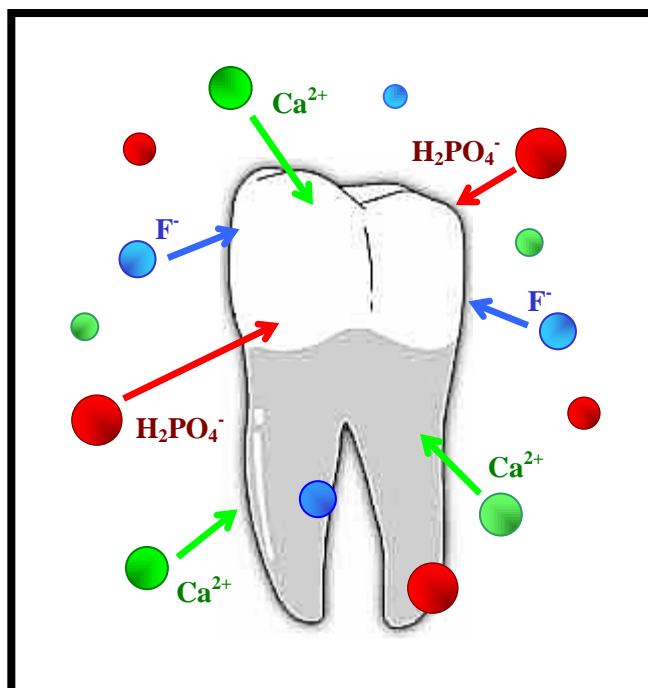


UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Escola de Doctorat i Formació Continuada  
Departament de Química

## Estudi de processos de bescanvi iònic per a l'alliberació controlada en sistemes aplicats al tractament de teixits organominerals

Desenvolupament i caracterització d'una pasta dental



Anna Torrado Bonals

2003

El treball que es recull a la present Tesi Doctoral ha consistit en el desenvolupament i caracterització d'una pasta dental basada en la tecnologia de l'alliberació controlada mitjançant la utilització de resines de bescanvi iònic, i la seva aplicació a processos de remineralització de l'esmalt dental.

El treball s'ha estructurat en tres grans blocs: en el primer d'ells s'han estudiat una sèrie de paràmetres físico-químics que afecten a la cinètica d'alliberació dels ions de les resines de bescanvi iònic, en el segon s'ha desenvolupat una base de pasta dental compatible amb l'alliberació dels ions d'aquestes resines i finalment, s'ha caracteritzat la pasta dental mitjançant assaigs utilitzats en odontologia.



## Centre Grup de Tècniques de Separació en Química

---

Universitat Autònoma de Barcelona  
Bellaterra

Membre de:



XARXA DE CENTRES  
DE SUPORT  
A LA INNOVACIÓ  
TECNOLÒGICA



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Escola de Doctorat i Formació Continuada  
Departament de Química

# **Estudi de processos de bescanvi iònic per a l'alliberació controlada en sistemes aplicats al tractament de teixits organominerals**

Desenvolupament i caracterització d'una pasta dental

Centre Grup de Tècniques de Separació en Química

Memòria presentada per **Anna Torrado i Bonals**  
per aspirar al grau de Doctor en Química

Bellaterra, setembre de 2003

**Manuel Valiente i Malmagro**, Catedràtic de Química Analítica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona,

**CERTIFICA:** Que els estudis descrits a la present memòria sota el títol, “Estudi de processos de bescanvi iònic per a l’alliberació controlada en sistemes aplicats al tractament de teixits organominerals. Desenvolupament i caracterització d’una pasta dental” que presenta la Llicenciada en Química na Anna Torrado i Bonals per optar al Grau de Doctor en Química, han estat realitzats sota la meva direcció.

I perquè així es faci constar, signo la present certificació a

Bellaterra, 3 de Setembre de 2003

Manuel Valiente Malmagro



Els estudis que recull la present memòria s'han desenvolupat dins del “Convenio Marco de Colaboración entre la Universidad Autónoma de Barcelona y la Empresa Desarrollo Científico Aplicado, S.L (DCA, S.L)”, així com també dins de la col·laboració amb el *Biomaterials Research Center* de l'Escola d'Odontologia de la Universitat de Loma Linda (California, USA).

Igualment voldria agrair:

- Al Ministerio de Educación y Ciencia la concessió d'una beca de col·laboració durant el curs 1997-1998 i el suport econòmic complementari per a la finalització dels estudis (Projecte PPQ2002-04267-C03-01)
- A la Universitat Autònoma de Barcelona la concessió d'una beca predoctoral per a la Formació d'Investigadors, així com també d'una bossa de viatge per tal de dur a terme una estada de tres mesos a la Universitat de Loma Linda (California, USA) per realitzar els estudis de caracterització de la pasta dental desenvolupada en la present memòria.
- Al Departament de Tecnologia Farmacèutica Industrial de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona la seva col·laboració per al desenvolupament d'una pasta dental compatible amb el producte NMTD.
- A la Universitat Internacional de Catalunya la realització d'assaigs clínics *in vitro* i *in vivo* amb la pasta dental desenvolupada.

*Als de casa, per l'esforç que us ha costat*

*Al meu germà, per haver-me animat a començar*

*Al Gerard, per tot el que aquesta etapa ha suposat*

*Al meu director de Tesi, per haver confiat en mi i haver-me donat la  
oportunitat de realitzar aquest treball*

*I finalment, a la resta de “jefes”, companys de laboratori i amics,  
gràcies pel suport i per les bones i no tan bones estones, que d'una  
manera o altra, hem compartit i superat junts*

**Índex**

---

# ÍNDIX

<b>SUMMARY.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ GENERAL .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. ELS POLÍMERS EN SISTEMES D'ALLIBERACIÓ CONTROLADA.....</b>	<b>13</b>
1.1.1. Propietats generals.....	17
1.1.1.1. Estructures físiques.....	17
1.1.1.2. Solvatació .....	18
1.1.1.3. Porositat.....	20
1.1.1.4. Estabilitat.....	21
<b>1.2. BESCANVI IÒNIC .....</b>	<b>23</b>
1.2.1. Concepte .....	24
1.2.2. Classificació dels materials bescanviadors.....	26
1.2.3. Procediments per als processos de bescanvi iònic .....	30
1.2.4. Bescanviadors iònics en farmàcia i medicina.....	31
<b>1.3. CINÈTICA DEL BESCANVI IÒNIC.....</b>	<b>32</b>
1.3.1. Mecanisme del bescanvi iònic.....	33
1.3.2. Factors que afecten a la velocitat de bescanvi. Etapla determinant de la velocitat .....	34
1.3.3. Lleis del procés de bescanvi iònic .....	36
<b>1.4. PREVENCIÓ DE LA CARIES DENTAL.....</b>	<b>40</b>
<b>1.5. OBJECTIUS .....</b>	<b>44</b>
<b>1.6. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>45</b>
<b>CAPÍTOL 2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL .....</b>	<b>51</b>
<b>2.1. CARACTERITZACIÓ DELS PROCESSOS DE BESCANVI IÒNIC .....</b>	<b>55</b>
2.1.1. Preparació de les resines de bescanvi iònic .....	55
2.1.2. Determinació de la cinètica del bescanvi iònic.....	57
2.1.2.1. Mostreig.....	61
2.1.2.2. Tractament de les dades.....	61
<b>2.2. CARACTERITZACIÓ DE LA PASTA DENTAL.....</b>	<b>63</b>
2.2.1. Tractament de les dades .....	65
<b>2.3. TÈCNiques D'ANÀLISI .....</b>	<b>66</b>
2.3.1. Determinació d'espècies iòniques.....	66
2.3.2. Determinació d'espècies atòmiques.....	67
2.3.3. Determinació d'espècies moleculars.....	70
2.3.4. Determinació de propietats físiques.....	70
<b>2.4. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>72</b>



<b>CAPÍTOL 3. DISCUSSIÓ GLOBAL DELS RESULTATS .....</b>	<b>75</b>
<b>3.1. ESTUDI DE LA CINÈTICA DELS PROCESSOS DE BESCANVI IÒNIC DE RESINES CARREGADES AMB IONS CALCI I FLUORUR.....</b>	<b>77</b>
3.1.1. Condicions dinàmiques (Tècnica del llit prim).....	78
3.1.2. Condicions en discontinu (Tècnica del volum limitat) .....	86
<b>3.2. DESENVOLUPAMENT D'UNA BASE DE PASTA DENTAL COMPATIBLE AMB EL PROCUCTE NMTD .....</b>	<b>95</b>
<b>3.3. CARACTERITZACIÓ DE LA PASTA DENTAL DESENVOLUPADA.....</b>	<b>100</b>
<b>3.4. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>106</b>
<b>CAPÍTOL 4. CONCLUSIONS.....</b>	<b>109</b>
<b>CAPÍTOL 5. ANNEXOS.....</b>	<b>115</b>
<b>FE D'ERRADES EN LES PUBLICACIONS.....</b>	<b>117</b>

#### **Annex 1**

Kinetics of release of calcium and fluoride ions from ion-exchange resins in artificial saliva. MURAVIEV, D.; TORRADO, A.; VALIENTE, M. *Solv. Extr. & Ion Exch.*, **2000**, 18(2), 345-374.

#### **Annex 2**

Kinetics characterization of ions release under dynamic and batch conditions. I. Weak acid and weak base type resins. TORRADO, A.; VALIENTE, M. To be submitted.

#### **Annex 3**

Kinetics characterization of ions release under dynamic and batch conditions. II. Strong acid and strong base type resins. TORRADO, A.; VALIENTE, M. To be submitted.

#### **Annex 4**

Calcium and fluoride release from ion exchange polyphasic systems. TORRADO, A.; VALIENTE, M. *J. Chem. Tech. & Biotech.*, accepted.

#### **Annex 5**

The effect of resins particle size on the rate of ions release. Interactions in mixed bed systems. TORRADO, A.; VALIENTE, M. *Anal. & Bional. Chem.*, accepted.

#### **Annex 6**

Dentifrice product. TORRADO, A.; VALIENTE, M. *PCT Int. Appl.* (2002), WO 02/049588 A3.

### **Annex 7**

In vitro cytotoxicity of a new toothpaste based on an ion-exchange resins mixture releasing calcium, fluoride, phosphate and zinc ions. TORRADO, A.; VALIENTE, M.; ZHANG, W.; LI, Y.; MUÑOZ, C.A. Submitted to American Journal of Dentistry.

### **Annex 8**

Remineralization potencial of a new toothpaste based on an ion-exchange resins mixture releasing calcium, fluoride and phosphate ions: an in vitro study. TORRADO, A.; VALIENTE, M.; ZHANG, W.; LI, Y.; MUÑOZ, C.A. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, accepted.

### **Annex 9**

In vitro study on cleaning power and abrasivity of a new toothpaste based on ion-exchange resins. TORRADO, A.; VALIENTE, M.; MUÑOZ, C.A. *Am. J. Dent.*, accepted.

**Summary**

---

Nowadays dental caries is one of the most common diseases and the main cause of loss of teeth in young people. Bacteria normally present in the mouth, convert food (specially sugars and starch) into acids that dissolve enamel surface leading to cavities. However, dental caries progression can be reduced with treatments that aim to protect teeth and preventing from such illness. Ideally, a good dental education is the best weapon for the prevention of this disease.

It has been demonstrated that people who take fluoride through drinking water or fluoride supplements present less caries incidence. In this sense, fluoride topical application using dentifrices, mouthrinses, gels, etc, is also recommended.

At the moment, future perspectives in fluoride application to dental tissues are focused in optimizing its retention and/or obtaining a low fluoride release in oral media. Thus, taking into account the advantages of ion exchange resins, the aim of the present studies concerns with characterizing these resins as active components of a toothpaste that will incorporate the controlled release technology. Calcium, fluoride and phosphate ions are loaded on the ion exchange resins for its application to remineralizing processes of dental tissues.

Studies have been structured in three blocks: ion exchange resins characterization, development of a toothpaste matrix compatible with the ions release from the loaded ion exchange resins and finally, characterization of the toothpaste.

In the first one, a physico-chemical study of parameters, i.e., particle size, temperature, porosity, resin type and resin ionic form, that affect the kinetics release of calcium and fluoride ions from ion exchange resins by an artificial saliva solution, has been carried out. The individual behaviour of each resin as well as resins mixtures in different proportion have been evaluated under two different experimental conditions: dynamic conditions as well as discontinuous ones, depending on the particle sizes studied. In all cases a clear difference between calcium and fluoride ions release has been observed. A higher relative affinity of the cationic functional groups, of both weak or strong acid character, towards calcium ion is observed against the corresponding anionic functional groups towards fluoride ion, what explains the different release rates. On the other hand, the rate of release of ions from the respective polymeric matrices is favoured when temperature and the effective surface increase and also when particle size decreases.

The interpretation of experimental data by the application of kinetic models, selected after identifying the rate determining step, allows to quantitatively describe the rate of the ions release.

The system becomes more complex when is formed by mixtures of cationic resin in calcium ion form and anionic resins in fluoride and/or phosphate form, due to the formation insoluble solids (in particular calcium fluoride). Such solid formation can be regulated by controlling the resins particle size and the composition of the mixture. This will condition the amount of available fluoride. Additionally, when working with mixtures, the rate of the individual ions release is modified due to the displacement of the corresponding ion exchange by the formation of species with high stability. Thus, the rate of calcium ion release increases when resin in fluoride or phosphate ion form is present. The same occurs to phosphate ion when resin in calcium form is present, whereas the rate of fluoride ion release decreases when contacting resin in calcium ion form. In this latter case fluoride release is regulated by the reaction with ions of lower release.

In the second part, the composition of a toothpaste matrix has been developed and optimized in order to make it compatible with the release of calcium, fluoride and phosphate ions from the active principle based on a mixture of ion exchange resins, formally known as NMTD. The presence of excipients, habitually used in conventional toothpaste matrices that contain residual ionic groups like for example carboximethylcellulose and sodium laurylsulphate, prevent from the release of calcium ion. Its substitution by alternative products with the same function in the toothpaste lead to the obtention of a toothpaste matrix totally compatible with the active principle developed. Thus, the rate of ions release in presence and absence of toothpaste matrix does not differ significantly.

Finally, studies including assays normally used in dentistry for the characterization of dental materials have been carried out. Due to the risk associated to the ingestion of high concentrations of fluoride, any dental material to be introduced in the market must overcome a series of rigorous established tests. From the biologic point of view a cytotoxicity test must be carried out. The quantity of fluoride releasable from the developed toothpaste makes it not cytotoxic because the cellular inhibition percentage does not overcome 50% and, at simple sight, in the different cultures, variations in

shape and density of cellulose are not appreciated. On the other hand, the potential of the developed toothpaste to remineralize artificial carious lesions in dental human enamel by the application of a protocol based on a cyclic demineralization-remineralization process has been evaluated. After the initial demineralization of the samples, the progressive recovery of dental human enamel hardness with successive cycles verifies that the simultaneous release of calcium, fluoride and phosphate ions contributes positively to the remineralization of the affected tooth. Another basic characteristic of a toothpaste is the ability of cleaning teeth surfaces with minimum reactivity on enamel or dentin. The abrasion of dental tissues is responsibility of the toothpaste, that's why abrasives play a very important role in the cleaning potential of the toothpaste. Despite incorporating an active principle in powder form, the developed toothpaste presents low abrasive properties.

The possibility offered by the ion exchange resins to immobilize fluoride prevents its immediate release to the oral media what reduces its toxicological potential. On the other hand, calcium and phosphate can also be immobilized so the active principle NMTD provides calcium, fluoride and phosphate simultaneously, what enhances remineralization of damaged dental tissues by caries action. The developed toothpaste, despite showing a good kinetic/chemical behaviour needs improving some of the basic properties that any toothpaste present in the market must offer. However, results obtained from the different studies have been successful and with acquired experience lacks will be overcome.

The work has been published (or in process of publication) as it is indicated in Annexes 1-9:

- Annex 1: Kinetics of release of calcium and fluoride ions from ion-exchange resins in artificial saliva. MURAVIEV, D.; TORRADO, A.; VALIENTE, M. *Solv. Extr. & Ion Exch.*, **2000**, 18(2), 345-374.
- Annex 2: Kinetics characterization of ions release under dynamic and batch conditions. I. Weak acid and weak base type resins. TORRADO, A.; VALIENTE, M. To be submitted.

- Annex 3: Kinetics characterization of ions release under dynamic and batch conditions. II. Strong acid and strong base type resins. TORRADO, A.; VALIENTE, M. To be submitted.
- Annex 4: Calcium and fluoride release from ion exchange polyphasic systems. TORRADO, A.; VALIENTE, M. *J. Chem. Tech. & Biotech.*, accepted.
- Annex 5: The effect of resins particle size on the rate of ions release. Interactions in mixed bed systems. TORRADO, A.; VALIENTE, M. *Anal. & Bional. Chem.*, accepted.
- Annex 6: Dentifrice product. TORRADO, A.; VALIENTE, M. *PCT Int. Appl. (2002)*, WO 02/049588 A3.
- Annex 7: In vitro cytotoxicity of a new toothpaste based on an ion-exchange resins mixture releasing calcium, fluoride, phosphate and zinc ions. TORRADO, A.; VALIENTE, M.; ZHANG, W.; LI, Y.; MUÑOZ, C.A. Submitted to American Journal of Dentistry.
- Annex 8: Remineralization potencial of a new toothpaste based on an ion-exchange resins mixture releasing calcium, fluoride and phosphate ions: an in vitro study. TORRADO, A.; VALIENTE, M.; ZHANG, W.; LI, Y.; MUÑOZ, C.A. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, accepted.
- Annex 9: In vitro study on cleaning power and abrasivity of a new toothpaste based on ion-exchange resins. TORRADO, A.; VALIENTE, M.; MUÑOZ, C.A. *Am. J. Dent.*, accepted.

## **Capítol 1**

---

### ***Introducció General***

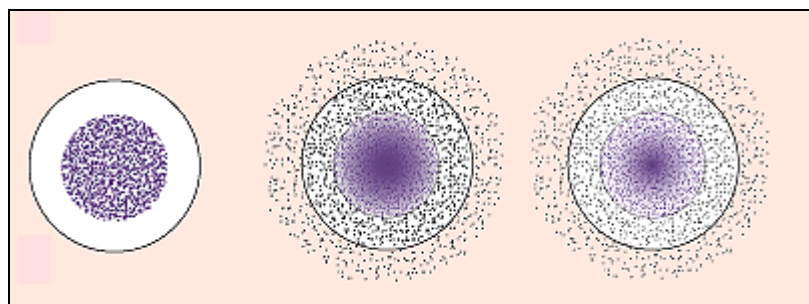


Durant els darrers anys, la tecnologia de l'alliberació controlada ha sorgit com a una aproximació alternativa que promet solucionar els problemes associats a l'aplicació d'alguns agents biològicament actius.

La finalitat de les formulacions d'alliberació controlada és protegir el proveïment de l'agent actiu i permetre una aportació contínua del mateix a la zona a tractar a una velocitat adient i, per tant, controlada. D'aquesta manera es pretén mantenir la seva concentració en el sistema dins d'uns límits òptims durant un determinat període de temps i així, millorar-ne l'especificitat i la persistència.

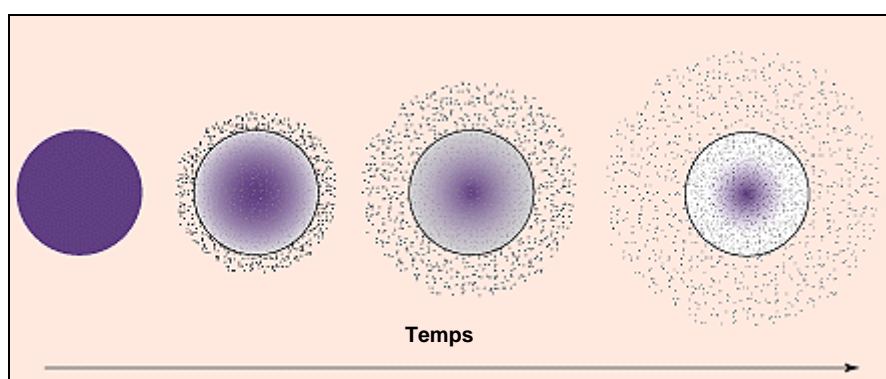
L'alliberació controlada es basa en el concepte de combinar substàncies biològicament actives amb materials polimèrics, ja sigui per *combinació física* (amb la finalitat d'actuar com a mecanisme de control de la velocitat) o per *combinació química* (amb la finalitat d'actuar com a portador de l'agent):

- *Combinacions físiques.* Existeixen dues formes de combinar físicament l'agent biològicament actiu amb la matriu polimèrica:
  - Encapsulament de l'agent biològicament actiu en un material polimèric en el qual el control de la seva alliberació es fa per difusió de tipus Fick a través dels microporus de les parets de la càpsula<sup>1</sup>.



**Figura. 1.** Alliberació de l'agent actiu d'un sistema encapsulat.

- Dispersió heterogènia o dissolució de l'agent biològicament actiu en una matriu polimèrica sòlida, la qual pot ser biodegradable o no biodegradable. L'alliberació de l'agent actiu es controla generalment per difusió a través de la matriu, per erosió química o biològica o per combinació d'ambdues: difusió i erosió<sup>2</sup>.



**Figura. 2.** Alliberació de l'agent actiu d'una matriu típica d'un sistema d'alliberació controlada.

- Combinacions químiques: l'agent actiu s'uneix químicament (iònica o covalentment) a un material polimèric natural o sintètic. El material actiu és alliberat degut a la lenta degradació del polímer o a través del trencament de l'enllaç agent actiu-polímer per acció d'un medi reactiu<sup>3,4</sup>.

En aquests moments però, la necessitat d'innovació ha portat ja a l'aparició d'estudis en els quals es combinen substàncies biològicament actives amb materials polimèrics de manera *físico-química*; així per exemple existeixen preparacions líquides d'alliberació controlada en les quals el medicament actiu està enllaçat a un bescanviador iònic de naturalesa orgànica, coneguts normalment com a resines de bescanvi iònic (combinació química), i el conjunt és posteriorment recobert amb un polímer determinat (combinació física), és a dir, és encapsulat<sup>5</sup>.

La selecció del millor sistema per alliberar l'agent actiu en la quantitat necessària per desenvolupar l'efecte desitjat amb el mínim d'efectes secundaris biològics i econòmics, depèn molt tant de les propietats biològiques i químiques del compost actiu com de les seves interaccions físico-químiques en el sistema.

La present memòria inclou l'estudi d'algunes d'aquestes resines sintètiques de bescanvi iònic per al posterior desenvolupament d'una pasta dental d'aplicació com a sistema d'alliberació controlada. El principal objectiu de la utilització d'aquest tipus de producte per a la higiene dental en odontologia és prevenir i actuar sobre problemes de remineralització dels teixits dentals i intentar reduir així la incidència de la caries, malaltia que cada vegada afecta a generacions més joves. El concepte de remineralització es descriurà detalladament més endavant (vegeu l'apartat 1.4).

Donada la multidisciplinarietat implícita dels estudis i aplicacions dels bescanviadors iònics inclosos en la present memòria, a continuació es descriuen els diferents elements bàsics que s'han fet servir per al desenvolupament dels sistemes que es presenten per tal de fer-los així més comprensibles als lectors no especialitzats.

Abans de passar a descriure els polímers, bescanviadors iònics o resines, que s'utilitzen en aquest tipus de sistemes, i la síntesi i aplicació dels mateixos, és important definir alguns termes i conceptes fonamentals<sup>6</sup>.

En termes estrictes, un *polímer* és una substància composta per una successió de molècules que posseeixen llargues seqüències d'un o més àtoms o grups d'àtoms unides entre elles mitjançant enllaços, normalment covalents. Anàlogament també es pot definir com a cadascuna de les molècules d'elevat pes molecular constituïdes per unitats estructurals idèntiques simples (*monòmers*), repetides i unides entre elles mitjançant enllaços covalents. El procés pel qual s'aconsegueix aquesta unió es coneix com a polimerització.

D'altra banda, la definició formal de *copolímer* és un polímer amb dos o més tipus de monòmers a la seva molècula.

### **1.1. ELS POLÍMERS EN SISTEMES D'ALLIBERACIÓ CONTROLADA**

Els primers polímers utilitzats per al control de l'alliberació d'agents actius sorgiren en camps de caràcter no biològic i s'escolliren per les seves bones propietats físiques (Taula 1). És més, una estructura física adequada, químicament inert i lliure d'impureses fa que aquests materials puguin ser utilitzats en formulacions d'alliberació controlada de fàrmacs. Alguns dels materials que s'utilitzen més correntment en aquests tipus de sistemes són el polivinil alcohol, la poliacrilamida, el polietilenglicol, els àcids acrílic i polimetacrílic, entre d'altres<sup>7-11</sup>. Aquest tipus de polímers sintètics són emprats en varies aplicacions dentals com dentadures postisses, dents artificials, reparacions de cavitats, materials d'impressió i ciments dentals, etc<sup>12</sup>. Les resines acríliques són els principals materials utilitzats ja que proporcionen la millor combinació de propietats físiques, químiques i cosmètiques per a un gran nombre d'aplicacions dentals<sup>13</sup>. D'altra banda, en el camp de l'alliberació controlada s'han introduït, en els últims anys, altres polímers dissenyats per al seu ús en aplicacions mèdiques, degradables dins del cos, com per exemple: polilàctids (PLA), poliglicòlids (PGA), polianhídrids, poliortoesters,

etc<sup>14,15</sup>. La principal avantatge d'aquests polímers degradables és que es trenquen en molècules biològiques metabolitzables i fàcilment eliminables del cos mitjançant rutes metabòliques normals. Tot i això els subproductes generats del procés de trencament han de ser també convenientment compatibles amb l'entorn biològic.

**Taula. 1.** Primers polímers utilitzats per al control de l'alliberació de fàrmacs.

<b>Polímers</b>	<b>Propietat física</b>
Poliuretans	Elasticitat
Polisiloxans o silicones	Habilitat d'aïllament
Polimetil metacrilat	Força física i transparència
Polivinil alcohol	Força i hidrofilitat
Polietilè	Resistència i manca d'inflament
Polivinil pirrolidona	Capacitat de suspensió

En aquestes condicions, tant la velocitat d'alliberació del grup actiu de la matriu polimèrica i, en conseqüència, l'eficàcia i la durada del procés, com la biodegradació de la matriu polimèrica estan influenciades principalment per factors com els que es mostren a continuació<sup>16,17</sup>:

1. Característiques químiques de l'agent actiu.
2. Tipus i força dels enllaços agent actiu-polímer.
3. Naturalesa química de l'esquelet del polímer i dels grups que envolten els grups actius.
4. Condicions ambientals, temperatura i pH del medi.
5. Dimensions i estructures de la molècula del polímer.
6. Presència d'unitats no esperades o defectes de la cadena.

Un altre tipus de polímers àmpliament utilitzats dins del camp de l'alliberació controlada són els polímers funcionalitzats. Aquests constitueixen la base de formulacions, no solament per a la vessant mèdico-farmacèutica<sup>18,19</sup> sinó també de pesticides<sup>20</sup>, fertilitzants<sup>21</sup>, pintures<sup>22</sup>, etc.

Els polímers funcionalitzats estan constituïts per macromolècules a les quals s'enllacen grups químics amb característiques específiques. Les seves propietats i característiques, potencialment similars a les d'altres molècules de mida més petita amb el mateix grup funcional, depenen tant del grup funcional com de la naturalesa del polímer.

Els polímers funcionalitzats amb grups bescanviadors d'ions, o resines de bescanvi iònic, són un tipus destacat de polímers funcionalitzats. En el seu procés de preparació i síntesi cal tenir en compte dos factors importants, que són:

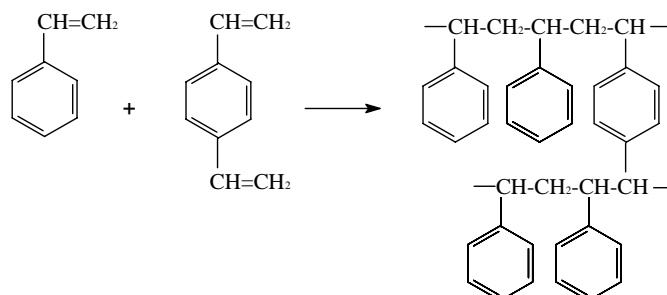
- 1- La construcció de la matriu polimèrica base.
- 2- La introducció de grups funcionals a la matriu per al bescanvi iònic. Aquesta es pot dur a terme mitjançant dos camins diferents: partir de monòmers que ja contenen el grup funcional desitjat o fer reaccionar, adequadament, el grup funcional amb el polímer.

Així en el nostre cas, la *matriu polimèrica* es pot definir com la xarxa molecular d'una resina de bescanvi iònic que suporta els *grups ionogènics* que són els grups funcionals específics enllaçats o units a la mateixa.

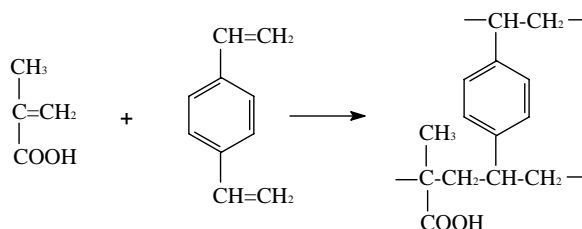
La síntesi d'aquest tipus de resines es pot dur a terme via *polimerització* o via *policondensació* de bescanviadors iònics. En el primer cas es tracta d'unir molècules no saturades sense donar lloc a la formació de subproductes. La policondensació, en canvi, té lloc entre parells de grups funcionals amb la conseqüent alliberació de molècules petites com a subproductes, normalment aigua.

Actualment la polimerització de resines és pràcticament més important que la policondensació ja que les primeres tenen una estabilitat tèrmica i química molt més alta. El material més important de partida és l'estirè el qual, polimeritzat amb ell mateix i amb divinilbenzè, dona lloc a una xarxa polimèrica l'estructura de la qual es mostra a la Figura 3. Així, a més dels copolímers d'estirè-divinilbenzè són també àmpliament utilitzats els d'acrilat-divinilbenzè o metacrilat-divinilbenzè. En tots ells, el divinilbenzè actua com a agent entrecruador i dona estabilitat estructural al copolímer. Al mateix temps però, fa que la cinètica del procés de bescanvi sigui més lenta, ja que el bescanviador adquireix una estructura més rígida i tancada, augmentant en conseqüència, la resistència del medi a la difusió que té lloc a través del llit de resina.

**Polimerització estirè-divinilbenzè**

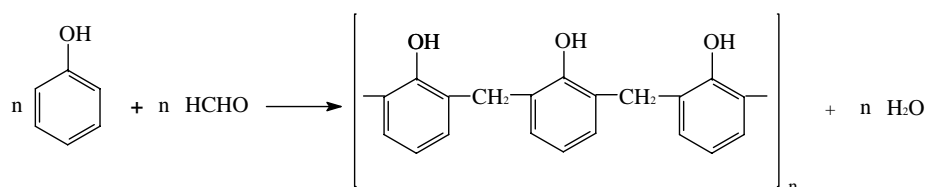


**Polimerització àcid metacrílic-divinilbenzè**



**Figura. 3.** Esquema de la reacció de polimerització.

L'altre tipus de resines són les obtingudes per policondensació, aquest és el cas de les matrius construïdes a partir de fenol i formaldehid:



on les propietats del bescanviador depenen entre d'altres, de la naturalesa dels fenols i de la quantitat de material de partida utilitzada. Així, si s'addiciona un excés considerable de formaldehid, la reacció de condensació donarà lloc a la formació de llargues cadenes unides tridimensionalment per grups metilè.

A continuació, es descriuran les característiques principals que han de presentar les resines de bescanvi iònic per tal d'aconseguir resultats eficaços en els seus múltiples camps d'aplicació<sup>23</sup>.

### **1.1.1. Propietats generals**

Un polímer funcionalitzat amb grups bescanviadors d'ions ha de presentar una estructura tal que permeti una bona difusió dels ions cap als llocs actius de l'interior del polímer. Això depèn de propietats com el grau d'inflament (de l'anglès: *swelling*), la mida dels porus, la compatibilitat amb el medi en el qual es troben, la porositat i l'estabilitat química, tèrmica i mecànica de les resines quan es troben en situacions amb reaccions químiques concretes. Addicionalment s'hauran de tenir en compte també el grau d'entrecreuament de la resina i les condicions emprades durant la seva preparació.

#### **1.1.1.1. Estructures físiques**

##### **a) Polímers lineals**

Un polímer lineal és una estructura de cadena llarga en la qual els monòmers s'han enllaçat de manera contínua l'un a costat de l'altre. Es poden presentar en forma cristal·lina on les molècules s'orienten de manera regular entre elles, o amorfa on la forma més probable vindrà determinada per la màxima entropia.

##### **b) Polímers entrecreuats**

Aquest tipus de polímers es formen en presència d'un agent entrecreudador o bé un cop sintetitzat el polímer s'entrecreu en un procés de post-polimerització, així s'aconsegueix que totes les cadenes quedin interconnectades tot formant una xarxa infinita.

Els polímers entrecreuats mostren diferències considerables en les seves propietats en funció del grau d'entrecreuament i del mètode de preparació. És més, això ens determinarà la solubilitat, l'extensió amb que tindrà lloc el grau d'inflament, la mida dels porus, l'àrea superficial total i l'estabilitat mecànica del polímer.

Així, segons l'estructura de la seva xarxa polimèrica podrem dur a terme la següent classificació:

##### **b.1) Resines microporoses o tipus gel**

Aquestes tenen una xarxa macroscòpicament homogènia i elàstica que conté una certa quantitat del dissolvent emprat en la seva obtenció i que presenta canals (no porus) en la seva estructura.

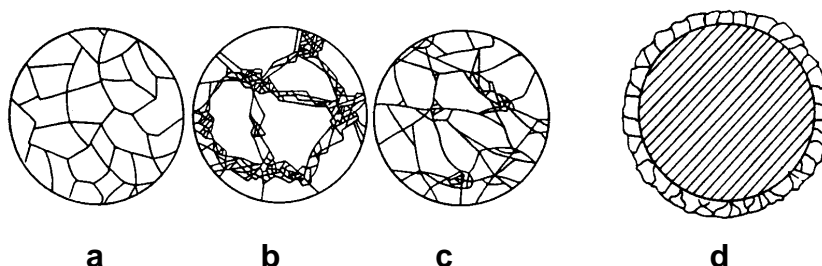
### **b.2) Resines macroporoses**

Tenen com a característica una matriu fortament entrecreuada amb estructura porosa i elevada àrea superficial en la qual coexisteixen macroporus i microporus.

### **b.3) Resines isoporoses**

L'estructura dels seus porus i el grau d'entrecreuament es modifiquen de tal manera que s'obtenen polímers amb una mida de porus força uniforme. Això s'aconsegueix aprofitant la possibilitat de formar ponts de metilè durant el seu procés d'obtenció, la qual cosa millora la selectivitat de la resina.

Un tipus de bescanviadors iònics especials són les **resines pel·liculars**. Aquestes es componen de capes molt primes d'un material bescanviador, immobilitzades sobre un suport inert. Aquest material es sol utilitzar en cromatografia iònica perquè presenta cinètiques de bescanvi iònic molt ràpides. A més, el suport inert fa que el material bescanviador pugui resistir a les elevades pressions a les quals ha d'estar sotmès<sup>24</sup>.



**Figura. 4.** Models estructurals de les resines de tipus:  
(a) gel (b) macroporoses (c) isoporoses (d) pel·liculars

#### **1.1.1.2. Solvatació**

El volum d'un bescanviador iònic depèn de varis factors: el medi que l'envolta (aire, aigua, dissolvents orgànics), la naturalesa de l'esquelet de la resina (tipus de matriu i entrecreuament), la densitat de càrrega (caràcter i concentració de grups iònics) i el tipus de contraïns. El canvi de volum que té lloc durant la transferència d'un medi a un altre, i que també està influenciat per altres factors, es coneix amb el nom de grau d'inflament (de l'anglès: *swelling*). Aquest es produeix per la diferència de pressió osmòtica entre l'interior i l'exterior del bescanviador iònic.

El grau d'entrecreuament controla el comportament de la resina en contacte amb els dissolvents i és inversament proporcional al grau d'inflament. Quan un dissolvent adient



s'addiciona a un polímer amb un grau d'entrecreuament baix, les molècules de dissolvent difonen lentament cap a l'interior del polímer provocant l'inflament i la gelació, fent-lo tornar altament porós. A mesura que el grau d'entrecreuament s'incrementa, la possibilitat que té la xarxa polimèrica per expansionar-se amb un dissolvent apropiat es redueix i la penetració dels reactius al seu interior pot veure's perjudicada.

La propietat que tenen els polímers per ser inflats pot determinar-se mesurant tant la densitat de la resina seca (el grau d'inflament absolut s'assoleix quan s'humiteja una resina assecada a l'aire) com el pes del dissolvent absorbit (important quan es treballa amb columnes de bescanvi iònic), emprant tècniques de centrifugació<sup>25,26</sup> o bé a partir de la relació entre el volum específic de la partícula de gel i el seu volum una vegada ha estat inflat<sup>27</sup>. El coeficient volumètric d'inflat,  $B$ , pot ser calculat emprant l'equació de Duesseck:

$$B = \frac{\rho_{ap}}{\rho} + (w - 1) \frac{\rho_{ap}}{\rho_{solv}} \quad (1)$$

on  $\rho_{ap}$  és la densitat aparent (g/ml),  $\rho$  és la densitat de l'esquelet (g/ml),  $\rho_{solv}$  és la densitat del dissolvent (g/ml) i  $w$  és el quocient entre el pes del polímer inflat i el pes del polímer sec.

Els processos d'inflament en resines de bescanvi iònic esdevenen més difícils d'interpretar quan es canvia d'aigua a altres dissolvents. L'aigua amb el seu caràcter de dipol fort interacciona amb els grups ionogènics altament hidrofílics. Si el caràcter de dipol d'un dissolvent esdevé més feble, el grau d'inflament del bescanviador serà menys pronunciat ja que la seva solvatació electrostàtica tendeix a disminuir.

Les condicions de la relació entre el grau d'inflament i els contraions no sempre és simple; malgrat la norma accepta que el volum d'un bescanviador iònic inflat és més petit quan més gran és la valència del contraió, el tipus d'ions equivalents també té un paper important, ja que aquests poden diferir en mida i grau de solvatació. Així, si els contraions mostren un grau més alt de dissociació, el grau d'inflament serà més pronunciat, mentre que la formació de parells iònics i l'associació d'ions conduiran a una disminució del grau d'inflament.

Pel que fa a la dependència del grau d'inflament amb la temperatura s'ha vist que aquesta no influeix però sí que ho fa, i de manera positiva, sobre la velocitat del procés d'inflament així com també a la seva energia d'activació.

### **1.1.1.3. Porositat**

Quan un polímer entrecreuat ja ha dut a terme el procés d'inflament té una certa porositat en la qual la mida i forma dels porus pot canviar contínuament degut tant als efectes solvatants del dissolvent com a la mobilitat dels diferents segments del polímer. Els suports sòlids secs poden ser convenientment caracteritzats en termes de la seva àrea superficial total,  $S$ , (tant interna com externa), del volum total dels porus,  $P$ , i de la mitja del diàmetre dels porus. Aquests paràmetres físics no són independents entre ells però generalment s'interrelacionen per simples equacions geomètriques:

$$P = n \pi r^2 l \qquad S = 2 n \pi r l \qquad (2)$$

on  $P$  és el volum dels porus,  $S$  és l'àrea superficial,  $r$  és la mitja del radi dels porus,  $n$  és el nombre de porus,  $l$  és la mitja de la llargada i  $nl$  és la llargada total efectiva dels porus.

Els suports tipus gel normalment tenen un diàmetre de "porus" (ja que estrictament no existeixen sinó que es tracta de canals) relativament petit i una gran àrea superficial efectiva la qual, en algunes circumstàncies, dóna lloc a altes capacitats de càrrega. Els suports macroporosos tenen un major diàmetre de porus i també una superfície interna força elevada. A més, són extremadament uniformes en la seva forma externa. La modificació química d'aquests polímers es suposa que té lloc majoritàriament a la superfície dels porus, això fa que les cadenes polimèriques amb un alt grau d'entrecreuament no estiguin realment disponibles per a la seva funcionalització.

L'àrea superficial normalment es mesura mitjançant les isoterms d'adsorció-desorció de  $N_2$  (mètode Brunauer-Emmet-Teller, BET)<sup>28</sup> i el volum dels porus  $P$  dels polímers pot ser calculat emprant la següent equació:

$$P = \frac{1}{\rho_{ap}} - \frac{1}{\rho} \qquad (3)$$

on  $\rho_{ap}$  és la densitat aparent (g/ml) i  $\rho$  és la densitat de l'esquelet (g/ml) i tot això es pot mesurar per la tècnica picnomètrica<sup>29</sup>. La microscòpia electrònica i l'escombrat de raigs-X també poden utilitzar-se per mesurar el diàmetre dels porus. La mitja del diàmetre dels porus,  $r$ , també pot estimar-se segons l'equació:

$$r = \frac{2P}{S_{BET}} \times 10^4 \quad (4)$$

on  $P$  és el volum dels porus i  $S_{BET}$  és l'àrea superficial mesurada mitjançant les isoterms d'adsorció-desorció de  $N_2$ .

La porositat del polímer (%P) pot calcular-se segons:

$$\%P = 100 \left( 1 - \frac{\rho_{ap}}{\rho} \right) \quad (5)$$

S'ha d'assenyalar que, en qualsevol cas, les interaccions entre el dissolvent i el polímer determinen decisivament l'estructura porosa de la xarxa polimèrica.

#### **1.1.1.4. Estabilitat**

La degradació de la cadena del polímer generalment és possible per efectes tèrmics, hidrolítics o mecànics.

L'estabilitat mecànica de la xarxa pot variar considerablement d'un material a un altre i depèn, a més, de la naturalesa de l'estrès mecànic i del grau d'entrecreuament. Així, materials molt poc entrecreuats són extremadament fràgils (en particular quan estan en contacte amb un bon dissolvent). Fins i tot amb les tècniques d'agitació convencionals es pot provocar una considerable degradació mecànica/física del suport, fet important a tenir en compte en el camp de la catàlisi amb polímers suportats on les velocitats de reacció depenen de la mida de partícula.

L'increment de l'estabilitat física del polímer pot dur-se a terme augmentant el seu grau d'entrecreuament però caldria tenir en compte també el balanç entre, d'una banda els requeriments mecànics i de l'altra, la porositat de la xarxa. Les resines macroreticulars poden emprar-se així en condicions d'alta pressió i presentar una certa flexibilitat en presència d'alguns dissolvents.

Tenint en compte les característiques descrites, els principals requeriments que ha de tenir una resina bescanviadora d'ions es resumeixen en:

- Ha d'estar suficientment reticulada com perquè sigui insoluble en aigua i altres líquids i tenir unes bones propietats tèrmiques i mecàniques.
- Sigui tipus gel o porosa, ha de ser suficientment hidrofílica per tal de possibilitar la difusió dels ions a través de la seva estructura a una velocitat acceptable.
- Ha de tenir un nombre adequat de llocs de bescanvi iònic accessibles per tal de potenciar una elevada capacitat de bescanvi.
- Ha de ser estable químicament per evitar la seva degradació durant la utilització.

## **1.2. BESCANVI IÒNIC**

El terme *bescanvi iònic* no és un descobriment recent. La natura com a tal, ja des de temps immemorables i molt abans que l'home iniciés els seus estudis en el camp dels bescanviadors i n'apliqués els seus principis, sempre ha fet un ús extensiu de les reaccions de bescanvi iònic. El bescanvi d'ions té lloc en sòls, sorres i rocs, i en organismes vius. Al principi, aquests processos passaven desapercebuts pels químics, biòlegs i geòlegs però més tard, quan es va descobrir el bescanvi iònic en sòls, va ser considerat com un fenomen excepcional.

De fet el bescanvi iònic té una història que es remunta a l'època de la Sagrada Bíblia quan Moisès va desenvolupar un sistema, basat en el bescanvi iònic, per a la preparació d'aigua potable a partir d'aigua amb una elevada concentració de sals. Aproximadament mil anys després, Aristòtil afirmava que l'aigua del mar perdia part del seu contingut en sal quan es filtra a través de determinats tipus de sorres. Posteriorment no es troben masses referències sobre aquest tipus de fenomen fins que el 1850, Thompson<sup>30</sup> i Way<sup>31</sup> redescobreixen el bescanvi iònic en sòls, concretament en argiles, glauconites, zeolites i àcids húmics. Aquests descobriments serviren per utilitzar aquests materials per exemple, en plantes per al tractament d'aigües, i per sintetitzar productes amb propietats semblants. Així el 1903, Harm i Rümpler<sup>32</sup> sintetitzaren el primer bescanviador iònic industrial, però l'evolució espectacular va començar el 1935, quan Adams i Holmes, van sintetitzar els primers bescanviadors iònics de naturalesa orgànica (resines de bescanvi iònic)<sup>33</sup>. Aquests materials tenen propietats que superen clarament als descoberts o desenvolupats fins aleshores i predominen en les aplicacions tècniques.

Avui dia els processos de bescanvi iònic estan plenament establerts en camps d'aplicació tant a nivell industrial com de laboratori. Així, per exemple en química analítica, s'han utilitzat en diverses situacions: eliminació d'ions interferents prèvia a l'anàlisi d'una mostra (per exemple, columnes supressores)<sup>34</sup>, separació d'ions metàl·lics<sup>35,36,37</sup>, catàlisi<sup>38</sup> i preconcentració d'analits<sup>39</sup>. Altres aplicacions importants a destacar són la seva utilització en la indústria de l'alimentació, en agricultura, en medicina i en la purificació de substàncies orgàniques, inorgàniques i biològiques<sup>40</sup>.

També són ben coneguts els fenòmens de bescanvi iònic en els sòls<sup>21,41,42</sup>; tot i això, l'aplicació més important encara és el tractament d'aigües<sup>43,44,45</sup>. De fet, la tècnica del bescanvi iònic té una gran potencialitat en el camp de la separació i recuperació de

metalls en aplicacions hidrometal·lúrgiques i en els tractaments d'aigües residuals<sup>46,47,48</sup>, tot i que les seves aplicacions són encara limitades degut, principalment, a la baixa selectivitat de les resines comercials. Des del punt de vista pràctic, el gran avantatge sobre els sistemes d'extracció líquid-líquid és que no hi ha pèrdues de reactiu i, per tant, la possibilitat de contaminació de l'aigua tractada és menyspreable.

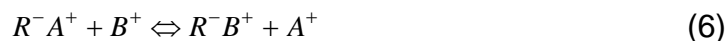
A part de la manca de selectivitat dels materials de bescanvi iònic, una altra limitació important en la utilització d'aquesta tècnica és la generació de quantitats importants d'efluents de l'agent eluent o regenerant, els quals han de ser tractats posteriorment.

En aquest sentit però, s'han desenvolupat mètodes per minimitzar aquesta generació de residus. Aquests inclouen la regeneració de la resina a contracorrent (cal una quantitat menor d'agent regenerant i dissolució de rentatge)<sup>49</sup>, la utilització de regenerants recuperables<sup>50</sup> i la reutilització dels residus generats en altres processos. No obstant això, existeix una estratègia completament diferent que permet eliminar total o parcialment l'etapa de regeneració de la resina i que està basada en la possibilitat de desplaçar la reacció de bescanvi iònic a causa de la modificació d'alguna variable termodinàmica intensiva com pot ser la temperatura<sup>51</sup>.

### **1.2.1. Concepte**

El bescanvi iònic produït entre una resina bescanviadora d'ions i una dissolució d'electròlit, és un fenomen o procés que consisteix en la substitució reversible entre els ions presents a la dissolució, normalment aquosa, i els ions immobilitzats en el material sòlid amb propietats bescanviadores. Així, un bescanviador iònic podrà ser qualsevol material capaç de captar els ions d'una dissolució i alliberar-ne simultàniament un nombre equivalent cap a la mateixa dissolució, mantenint-se en tot moment la electroneutralitat en el sistema.

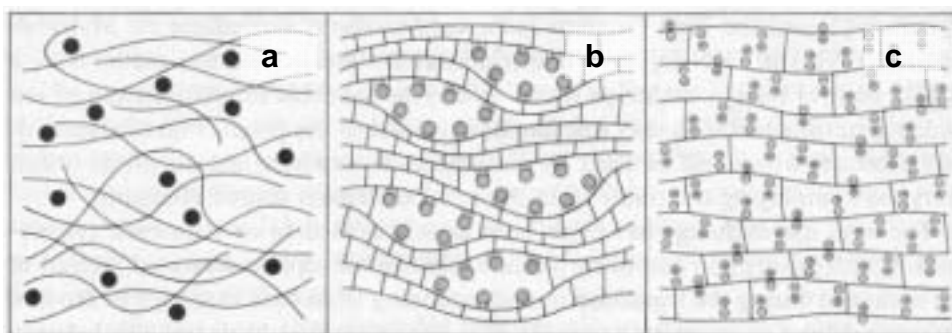
Els materials emprats per al bescanvi d'ions són doncs, polielectròlits insolubles que contenen un cert nombre de posicions fixes carregades que estan neutralitzades per ions làbils de signe oposat o contraions. D'altra banda, s'anomena co-ions a les espècies iòniques mòbils amb càrrega del mateix signe que la dels ions fixes. Generalitzant, un bescanviador catiònic (representat com a  $R$ ) té llocs actius carregats negativament amb cations  $A^+$  làbils enllaçats electrostàticament que poden dur a terme un bescanvi amb cations  $B^+$  presents a la dissolució, segons l'equació:



i, de forma equivalent, un bescanviador aniònic (també representat com a  $R$ ) té llocs actius carregats positivament amb anions  $C^-$  làbils enllaçats electrostàticament que poden dur a terme un bescanvi amb anions  $D^-$  presents a la dissolució, segons:



Sovint es considera que els fenòmens d'adsorció i absorció estan molt estretament relacionats amb els processos de bescanvi iònic. L'absorció és un procés en el qual el sòlid absorbent incorpora una substància distribuint-la al llarg de tota la seva estructura sense produir-ne canvis en la seva concentració. L'adsorció, en canvi, té lloc principalment a la superfície del sòlid absorbent i consisteix en la interacció del solut amb l'adsorbent mitjançant forces físiques associades amb el sòlid, donant lloc a un canvi en la concentració d'un dels components dissolts que formen part del sistema. Tenint en compte això, el bescanvi iònic produït a la superfície d'un bescanviador no porós es podria considerar com a adsorció mentre que, el bescanvi d'un ió que ha penetrat a l'interior de la xarxa polimèrica d'un bescanviador porós es podria considerar com a absorció. Tot i això, el bescanvi iònic, l'adsorció i l'absorció són processos que es diferencien clarament en el mecanisme a través del qual retenen soluts. A la següent figura es pot veure un esquema dels tres fenòmens:



**Figura. 5.** Descripció esquemàtica dels processos de:  
 (a) Absorció (b) Adsorció (Forces de Van der Waals) i (c) Bescanvi iònic.

En el procés d'absorció té lloc una penetració uniforme d'un solut en un sòlid absorbent tot seguint la regla de similituds entre la naturalesa del solut i del material absorbent.

D'aquesta manera les substàncies polars penetraran més fàcilment els materials polars mentre que les substàncies apolars penetraran millor als materials apolars. En el procés d'adsorció, en canvi, el solut normalment és retingut pel sòlid a través de forces físiques (per exemple, de tipus Van der Waals) associades amb la superfície interna del sòlid. Finalment, en el cas dels processos de bescanvi iònic el solut és retingut per associació o reacció química amb els grups iònics del sòlid.

A continuació es descriuran breument, diferents punts de vista sota els quals es poden classificar els materials bescanviadors d'ions<sup>52</sup>.

### **1.2.2. Classificació dels Materials Bescanviadors**

Segons la seva constitució química:

#### **a) Bescanviadors inorgànics:**

Foren els primers materials bescanviadors coneguts però, malgrat ser gairebé completament desplaçats per l'aparició de les resines de bescanvi iònic sintètiques, la necessitat d'utilitzar processos de bescanvi iònic dins del món de l'energia nuclear els va donar un nou impuls degut a la baixa estabilitat de les resines orgàniques sintètiques a la radioactivitat i a les bones propietats mecàniques, tèrmiques i químiques dels bescanviadors inorgànics.

Entre els materials bescanviadors inorgànics més freqüents trobem les zeolites naturals<sup>53</sup> i sintètiques, els hidròxids de Cr(III), Zr(IV) i Th(IV), les sals de metalls polivalents, les sals d'heteropoliàcids, etc.

#### **b) Bescanviadors orgànics:**

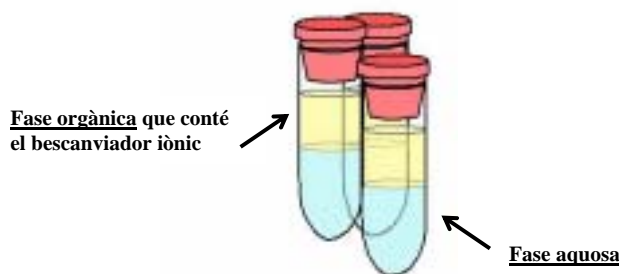
Aquests tipus de bescanviadors poden ser de procedència natural (polisacàrids entrecreuat o substàncies derivades de la cel·lulosa, per exemple, àcids húmics) o sintètica (resines orgàniques, àmpliament utilitzades).



Segons la forma d'utilització:

**a) Bescanviadors iònics líquids:**

Es tracta de dissolucions d'espècies iòniques de caràcter altament hidrofòbic (degut a la possessió de llargues cadenes hidrocarbonades) en dissolvents orgànics immiscibles amb dissolucions aquoses (Figura 6). Quan es posen en contacte ambdues fases i es duu a terme una agitació de les mateixes es produeix un bescanvi efectiu d'ions a través de la interfase, d'aquí que formalment es consideri aquesta modalitat com un "bescanvi iònic" encara que realment s'hauria de considerar com una modalitat d'extracció líquid-líquid.

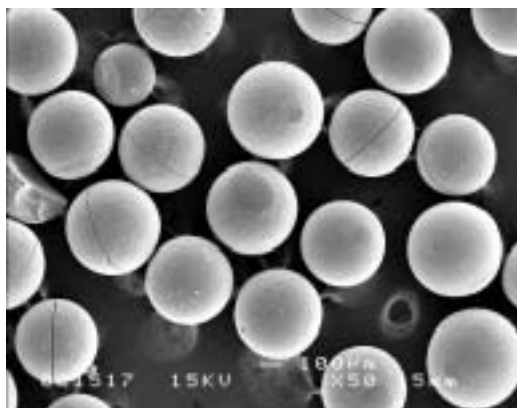


**Figura 6.** Representació del procés de bescanvi iònic entre dues fases líquides.

**b) Bescanviadors sòlids:**

Aquests es poden presentar en forma de:

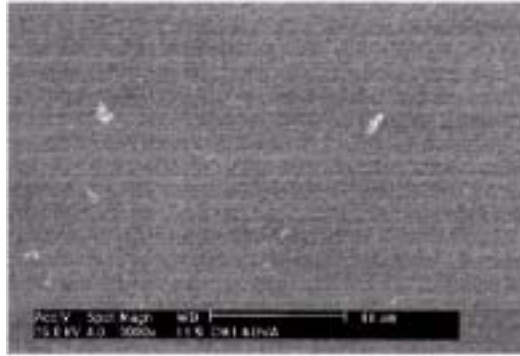
- a.1) Grànuls de diferent mida i uniformitat



**Figura 7.** Microfotografia de grànuls d'una resina de bescanvi iònic.

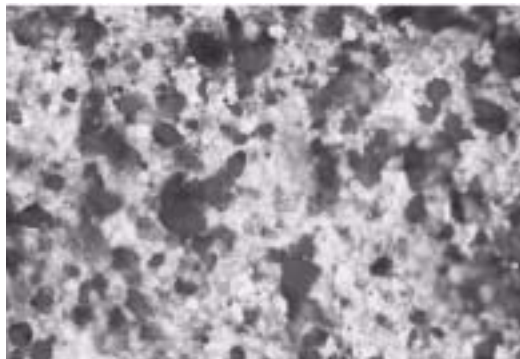
a.2) Membranes bescanviadores d'ions permeables a determinats ions en funció de les seves característiques, i que podem classificar en dos tipus:

- homogènies: preparades per formació de pel·lícules fines a partir de les resines habituals.



**Figura. 8.** Microfotografia d'una membrana homogènia<sup>54</sup>.

- heterogènies: adhesió de les resines en pols sobre làmines de plàstic.



**Figura. 9.** Microfotografia d'una membrana heterogènia<sup>55</sup>.

a.3) Paper bescanviador d'ions que es sol preparar mitjançant dues vies clarament diferenciades:

- Tractament químic del paper per tal d'introduir els grups funcionals bescanviadors.
- Impregnant el paper amb un material bescanviador líquid.

Segons el ***fonament de la seva actuació*** que vindrà determinat pel grup funcional actiu que posseeixi el material bescanviador:

**a) Bescanviadors catiónics:**

Contenen grups aniònics fixos amb cations units per forces electrostàtiques i que poden ser bescanviats pels cations de la dissolució. Aquest grup de bescanviadors inclou: els àcids forts de tipus sulfònic, els àcids moderadament forts de tipus fosfat i els àcids febles de tipus carboxílic.

**b) Bescanviadors aniònics:**

Contenen grups catiónics fixos amb anions units per forces electrostàtiques i que poden ser bescanviats pels anions de la dissolució. També poden classificar-se segons la força del grup funcional en bescanviadors de base forta (tipus sals d'amoni quaternari) o de base feble (tipus amina i piridina).

**c) Bescanviadors bifuncionals:**

Són aquells bescanviadors que es caracteritzen per contenir dos grups funcionals, o bé àcids o bé bàsics, o si són bescanviadors anfòters un d'àcid i un de bàsic. Així per exemple, els bescanviadors catiónics bifuncionals contenen dos grups iònics immobilitzats de la mateixa càrrega<sup>56</sup>.

**d) Bescanviadors quelants:**

Aquest són un tipus de bescanviadors iònics específics que incorporen un grup quelant o complexant (el lligand presenta més d'un lloc per on es pot enllaçar al metall) responsable de l'especificitat esmentada<sup>57</sup>.

Hi ha una gran quantitat de lligands que han estat incorporats a les resines amb aquesta finalitat i que tenen com a principal característica el fet de contenir àtoms donadors d'electrons (N, O, S, Se, Te, P, As, Sb) capaços de formar enllaços de coordinació amb ions metàl·lics acceptors d'electrons.

Finalment, segons la ***naturalesa de les espècies bescanviadores***, podrem trobar bescanviadors d'espècies iòniques (tant orgàniques com inorgàniques), bescanviadors redox i bescanviadors de molècules no carregades.

### **1.2.3. Procediments per als processos de bescanvi iònic**

Existeixen quatre procediments mitjançant els quals es poden dur a terme els processos de bescanvi iònic: en discontinu utilitzant recipients amb agitació, en columna, en continu i en llit fluïditzat. Els processos continus han guanyat popularitat en els darrers anys perquè treballen amb quantitats de resina menors i poden tolerar la presència de sòlids en suspensió, malgrat el seu disseny presenta algunes dificultats de tipus tècnic.

A continuació es descriuen breument les característiques d'aquests diferents procediments:

- *Processos en discontinu*: la dissolució a tractar i la resina es posen en contacte en un recipient adequat amb agitació fins a assolir l'equilibri. Aquest procés només és efectiu quan la reacció de bescanvi es veu molt afavorida a causa de la formació d'un electròlit molt feble (per exemple, H<sub>2</sub>O), d'un producte insoluble o d'un complex molt estable<sup>58</sup>.
- *Processos continus*: en aquest tipus de processos l'objectiu es obtenir un flux de dissolució tractada contínuament. La resina és propulsada gravitacionalment i/o mecànicament en forma compacta a través del recipient o columna on es duu a terme el procés de bescanvi. Per un dels extrems de la columna s'introdueix resina fresca i per l'altre s'extreu la resina exhaurida de manera que s'obté un flux continu en contracorrent entre la resina i la dissolució.
- *Processos en columna*: la dissolució a tractar passa a través d'un llit fix de resina situat dins d'una columna fins que, per exemple, l'espècie que es vol recuperar comença a sortir pel final de la columna. Hi ha diferents tipus de dissenys<sup>59</sup>:
  - *Cocorrent*: és el disseny menys eficient però el més simple i, per tant, el més barat. Tant l'etapa de càrrega com la de rentatge i regeneració de la resina es realitzen utilitzant un flux en el mateix sentit (de la part superior a la part inferior del llit de la resina).
  - *Contracorrent*: aquest disseny té una elevada eficàcia, consumeix quantitats menors de regenerant, cosa que implica també una menor generació de residus, i poden obtenir-se dissolucions molt més

concentrades en l'espècie que es vol recuperar. Les etapes de càrrega i regeneració de la resina tenen lloc per mitjà de fluxos en sentit oposat (normalment el regenerant és introduït per la part inferior de la columna).

- *Llit mixt*: consisteix en la utilització de dos tipus de bescanviadors en la mateixa columna. Quan s'utilitzen bescanviadors catiònics i aniònics en un llit mixt, s'eliminen simultàniament els cations i els anions presents en una dissolució i, per tant, s'obtenen graus de desionització molt elevats. Les dues resines poden regenerar-se independentment, ja que les resines aniòniques acostumen a ser més lleugeres que les catiòniques i això fa que puguin separar-se hidràulicament.
- *Llit fluiditzat*: el bescanvi iònic té lloc en resines no compactades i permet el tractament d'efluents amb quantitats apreciables de partícules sempre que aquestes tinguin unes dimensions i una densitat que permetin la seva sortida del llit de resina junt amb l'efluent tractat.

#### **1.2.4. Bescanviadors iònics en farmàcia i medicina**

La utilització de resines de bescanvi iònic sintètiques en les indústries farmacèutiques i mèdiques és molt diversa i tecnològicament avançada. De fet, l'ús de materials amb propietats bescanviadores en aquestes indústries (carbó, alumina, argiles, alginats, extractes d'òrgans, fulles, arrels, herbes, etc) és molt més previ a la síntesi de la primera resina bescanviadora d'ions sintètica. Tots aquests materials s'han aplicat durant segles com a productes farmacèutics<sup>60</sup>, portadors de medicaments<sup>61</sup> o com a ajuda per al processament de productes farmacèutics<sup>62</sup>. Aquesta última és potser l'aplicació més important dins del camp industrial. Així per exemple el processament d'antibiòtics normalment implica etapes com una extracció, descoloració, concentració, cromatografia i conversió a sal, en les quals s'utilitzen freqüentment resines de bescanvi iònic<sup>63</sup>.

D'altra banda, les resines de bescanvi iònic també fa molts anys que s'utilitzen en aplicacions galèniques, com per exemple, com a additius per a la desintegració de pastilles<sup>64</sup>, estabilitzadors de medicaments per al tractament de malalties diverses<sup>5</sup>, per al control de l'alliberació<sup>65</sup>, etc. Donat que el principal objectiu de la present memòria

és el desenvolupament d'un sistema d'alliberació controlada per a la seva aplicació al camp dental ens centrarem només en aquesta aplicació.

Hi ha moltes tècniques basades en resines bescanviadors d'ions que poden utilitzar-se per obtenir l'alliberació controlada d'un medicament. Tot i això hi ha una sèrie de paràmetres intrínsecs de la resina que afecten al procés d'alliberació. D'aquesta manera la cinètica d'adsorció-desorció està influenciada per paràmetres físics com la mida de la partícula de resina, el grau d'entrecreuament, la porositat, la temperatura, ... i paràmetres químics com el tipus de resina, la seva forma iònica, el pH i la força iònica del medi, entre altres. Tenint en compte tot això, amb la selecció apropiada de les resines es poden dissenyar preparacions per a aplicacions específiques.

En els treballs que recull la present memòria, s'ha estudiat l'efecte d'alguns dels paràmetres que acabem de mencionar sobre la velocitat d'alliberació de diferents ions biològicament actius ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  i en menor grau F) de resines de bescanvi iònic i, per això, els conceptes bàsics relatius a la cinètica d'aquests processos s'expliquen més detalladament a continuació.

### **1.3. CINÈTICA DEL BESCANVI IÒNIC**

En els processos de bescanvi iònic, la teoria cinètica, a diferència de la de l'equilibri, no està tan desenvolupada degut principalment a dificultats dels models de comportament i del corresponent tractament matemàtic.

Què s'entén per *cinètica d'un procés de bescanvi iònic*?

Tradicionalment, és l'estudi de la velocitat del fenomen que té lloc quan posem en contacte un bescanviador iònic amb una dissolució d'electròlit, de manera que el bescanviador es converteix així a una altra forma iònica, ja sigui de forma parcial o total.

Davant d'un problema cinètic les preguntes que solen plantejar-se s'indiquen a continuació:

- ❑ Quin és el mecanisme del procés?
- ❑ Quina és l'etapa determinant de la velocitat?
- ❑ Quines lleis segueix el procés?
- ❑ Com pot predir-se teòricament la velocitat?

Excepte el quart punt, el qual encara no ha estat resolt satisfactòriament i del que només es disposa d'estimacions, conclusions per analogia o mesures independents de velocitat, els altres tres estan ben definits.

### **1.3.1. Mecanisme del bescanvi iònic**

Considerem d'una banda, un material bescanviador amb contraions làbils d'un determinat tipus (A) i, de l'altra, un líquid que conté contraions B del mateix tipus, i que els posem en contacte. Quan s'hagi assolit l'equilibri, tindrem que alguns ions A fixats al bescanviador s'hauran bescanviat per ions B procedents de la dissolució. En definitiva, ambdues fases contindran els dos tipus d'ions, encara que no amb la mateixa proporció.

Aquesta seria una manera senzilla d'explicar el fenomen o procés de bescanvi iònic i, des d'aquest punt de vista, es tractaria d'un simple fenomen de redistribució d'ions làbils, o el que és el mateix, d'una transferència de massa, més que una reacció química.

Tenint en compte això, el transport de massa total implicat en el procés es pot dividir en cinc etapes clarament diferenciades:

- 1.- Difusió de l'ió B a través de la fase líquida cap a la superfície del bescanviador.
- 2.- Difusió de l'ió B a través de les partícules de bescanviador.
- 3.- Bescanvi iònic.
- 4.- Difusió de l'ió A desplaçat del bescanviador cap a la superfície del mateix.
- 5.- Difusió de l'ió A desplaçat del bescanviador a través de la fase líquida lluny de les partícules d'adsorbent.

Depenent de quina d'aquestes etapes sigui la més lenta, la cinètica del bescanvi vindrà governada bé per una difusió o per un mecanisme d'acció de masses.

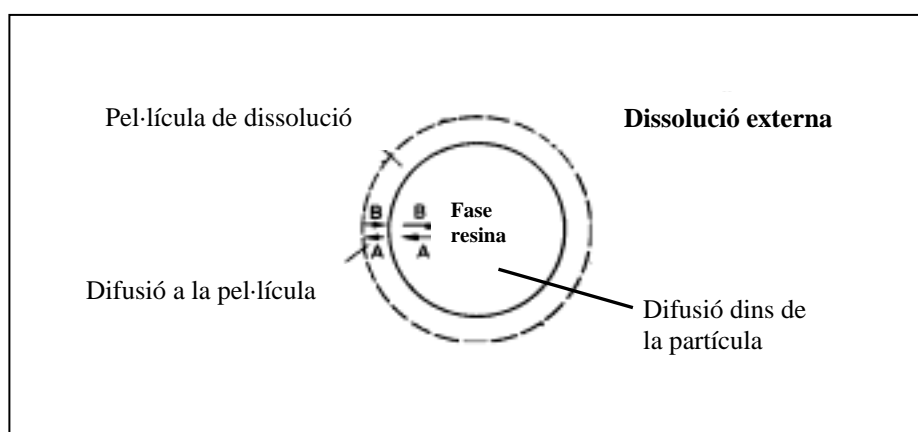
Com que els fluxos d'ambdós ions s'han d'acoblar és requisit indispensable que es compleixi el principi de l'electroneutralitat: la transferència de càrrega d'un ió ha de ser compensada per una altra transferència de càrrega equivalent en direcció oposada.

Això ens condueix a considerar només dues etapes: la transferència de massa dels ions bescanviables bé dins del llit del bescanviador o en la fase líquida.

En els procediments experimentals generalment s'intenten eliminar les etapes 1 i 5 mitjançant una agitació vigorosa del sistema en estudi per tal de mantenir així una concentració constant dels ions bescanviables a la interfase *partícula de bescanviador-dissolució*. Tot i això, si el bescanvi és molt ràpid pot ser que la velocitat de transport d'ions cap al límit de la interfase no sigui el suficientment elevat com per satisfer aquesta condició. Aleshores ens hem d'imaginar una pel·lícula de líquid molt fina que rodeja/acompanya a la partícula de bescanviador i on existeix un gradient de concentració persistent.

Tenint en compte aquesta situació, varis estudis sobre la cinètica del bescanvi iònic per part de Boyd i col·laboradors conclogueren que el bescanvi d'ions no és una reacció química d'un determinat ordre, sinó que es tracta d'un mecanisme de difusió: ja sigui una difusió a la capa líquida adherida al voltant de la partícula del bescanviador o bé, una difusió dins de la pròpia partícula<sup>66-70</sup>.

El concepte bàsic de difusió es mostra a la Figura 10; en ella es poden observar fàcilment els dos tipus de mecanismes de difusió que existeixen durant el procés de bescanvi iònic.



**Figura. 10.** Mecanismes de difusió existents durant el procés de bescanvi iònic.

### **1.3.2. Factors que afecten a la velocitat de bescanvi. Etapa determinant de la velocitat**

Tal i com s'ha pogut observar a la Figura 10, la velocitat de bescanvi iònic vindrà controlada bàsicament per la transferència de massa al llit de la resina o a la fase líquida, sigui quina sigui la més lenta.



D'entrada hi hauria varies raons les quals ens podrien fer pensar en prescindir de la transferència de massa a la fase líquida; la primera d'elles, és que la difusió a l'interior del llit de resina està obstruïda per la pròpia matriu de la resina, cosa que no passa a la fase líquida. A més a més, la distància a recórrer des de la superfície de la resina fins a l'interior de la mateixa és molt més llarga de la que correspon al gruix de la pel·lícula de líquid (capa limitant entre la fase líquida sotmesa a agitació i la superfície sòlida).

Tot i això, la força conductora no és la mateixa en ambdues fases ja que, en la fase líquida, aquesta vindrà regida per la diferència de concentració entre l'interior de la dissolució i la superfície del sòlid bescanviador, mentre que en la fase sòlida, serà la diferència de concentració entre la superfície del bescanviador i l'interior del mateix la que ens la determinarà. Així seran les condicions sota les quals treballem en cada cas (característiques de la resina, dels ions mòbils, de la dissolució externa, la dinàmica del procés,...) les que constituïran l'etapa determinant de la velocitat del procés de bescanvi iònic que tindrà lloc.

Així per exemple, l'etapa determinant de la velocitat del procés de bescanvi iònic esdevindrà la transferència de massa a la fase líquida en condicions de<sup>71</sup>:

- *Baixa concentració a la fase líquida* (la força conductora a la fase líquida és petita). Quan la concentració d'ions a la dissolució externa és baixa (aproximadament 0,001 N), el bescanvi entre la resina i la dissolució està controlat generalment per la difusió a través de la pel·lícula de líquid que envolta la partícula, mentre que quan la concentració és superior a 0,01 N, la difusió intraparticular esdevé l'etapa lenta. En un rang de condicions intermedi ambdós mecanismes poden afectar a la velocitat del bescanvi d'ions.
- *Capacitat elevada del bescanviador iònic* (la força conductora a la fase sòlida és elevada).
- *Mida de partícula petita* (la distància de la transferència de massa al llit de resina és petita). Quan més petit és el diàmetre de les partícules de resina més ràpid és el bescanvi. Tant si la velocitat està controlada per la difusió al film com si està controlada per la difusió intraparticular, les partícules més petites duran a terme un bescanvi més ràpid perquè la superfície específica serà

major i la distància mitja que els ions que es bescanviaran tindran per difondre's a través de la partícula de resina serà menor.

- *Grau d'entrecreuant de la resina baix* (l'obstrucció a la difusió a l'interior del llit de resina és petita).
- *Agitació ineficaç del líquid*. La gruixària de la pel·lícula de líquid que envolta la partícula de resina depèn extremadament de la velocitat d'agitació: si l'augmentem disminueix el seu gruix i en conseqüència augmenta la velocitat de difusió dels ions a través de la mateixa. Aquesta relació és directa però té un límit a partir del qual l'agitació ja no afecta al bescanvi.
- *Preferència de la resina per l'ió que inicialment té immobilitzat*. La selectivitat juga també un paper molt important. Així, si el bescanviador iònic és més afí a l'ió entrant, la concentració d'aquest a la pel·lícula de líquid que envolta la partícula de líquid roman baixa fins que no s'ha assolit una conversió considerable. Contràriament, si el bescanviador iònic és més afí a l'ió que té inicialment immobilitzat, la concentració de l'ió entrant a la pel·lícula de líquid va augmentant a l'espera que sigui acceptat.

### **1.3.3. Lleis del procés de bescanvi iònic**

La velocitat dels processos de bescanvi iònic ve determinada per processos de difusió. Per tant, les lleis que descriuen la velocitat es poden obtenir aplicant les equacions de difusió a sistemes de bescanvi iònic. Tot i això, fenòmens que es donen en aquests sistemes com la difusió induïda per forces elèctriques, la selectivitat, interaccions específiques o canvis en les propietats de l'inflament, provoquen que es desviïn de la linealitat i l'aplicació d'aquestes equacions no és tan senzilla.

Per començar, en el cas dels processos de difusió, el primer pas consisteix en aplicar la primera llei de Fick:

$$J_i = -D_i \nabla C_i \quad (8)$$

on  $J_i$  és el flux de la espècie  $i$  que difon,  $\nabla C_i$  és el seu gradient de concentració i  $D_i$  és el seu coeficient de difusió.

Mentre que les dades dels coeficients de difusió en líquids són totalment accessibles<sup>72</sup>, això no passa per al cas dels bescanviadors iònics. La difusió en els últims és

perjudicada per la presència de la matriu, la qual fa que els ions hagin de recórrer un camí molt més llarg i complicat. De fet, hi ha una sèrie de models que tenen en compte aquest efecte, és més, tots utilitzen diferents aproximacions i, si més no, donen lloc a resultats diferents.

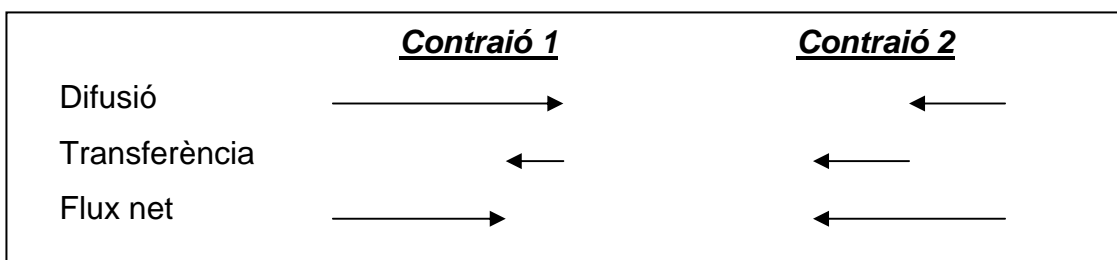
Així, per als bescanviadors iònics tipus gel el model més utilitzat mostra una relació entre el coeficient de difusió efectiu  $\bar{D}_i$  dins de la resina i el coeficient de difusió  $D_i$  a la dissolució aquosa segons l'equació:

$$\bar{D}_i = D_i \left[ \frac{\varepsilon}{2 - \varepsilon} \right]^2 \quad (9)$$

On  $\varepsilon$  és la fracció de volum dels porus a l'interior de la partícula la qual es pot obtenir a partir del pes de la fracció de dissolvent absorbida i la densitat del dissolvent. Aquesta equació és una bona aproximació per al cas de contraions univalents així com també per a co-ions i molècules petites en polímers moderadament entrecreuats.

A part de l'obstrucció imposada per part de la matriu, la faceta més important de la difusió en els bescanviadors iònics és l'acció del camp elèctric induït. La conservació de la electroneutralitat imposa una limitació als fluxos iònics: la transferència de càrrega deguda a la transferència d'una espècie iònica ha de ser compensada per una transferència equivalent d'una o varies espècies iòniques. Per a una bona comprensió de la cinètica del bescanvi iònic s'ha de tenir en compte el mecanisme físic d'aquest acoblament.

Qualsevol desviació de la electroneutralitat donarà lloc a un camp elèctric que afectarà a tots els ions presents i que, a la vegada, produirà una transferència elèctrica dels ions. La direcció de la transferència elèctrica dels contraions és la de la difusió del contraió més lent. Així, tal i com es mostra esquemàticament a la Figura 11, la transferència elèctrica augmenta el flux del contraió més lent i disminueix el flux del més ràpid, igualant els fluxos nets i evitant la presència de qualsevol altra càrrega neta<sup>71</sup>.



**Figura. 11.** Superposició de la transferència elèctrica a la difusió ordinària.

Així, en el corresponent tractament matemàtic, la transferència elèctrica s'ha d'afegir com a un terme més a la difusió ordinària; d'acord amb això s'hauria d'aplicar l'equació de Nernst-Planck enlloc de la llei de Fick:

$$\bar{J}_i = \underbrace{-\bar{D}_i \nabla \bar{C}_i}_{\text{Difusió}} - \underbrace{D_i z_i \bar{C}_i (F/RT)}_{\text{Transferència elèctrica}} \nabla \varphi \quad \text{Equació de Nernst-Planck} \quad (10)$$

On  $\bar{J}_i$  és el flux de l'ió  $i$  a la fase resina,  $\nabla$  és el gradient,  $\bar{C}_i$  és la concentració de l'ió  $i$  a la fase resina,  $z_i$  és la càrrega de l'ió,  $F$  és el nombre de Faraday i  $\varphi$  és el potencial elèctric.

El model de Nernst-Planck clàssic més àmpliament utilitzat s'aplica al bescanvi iònic binari, en absència de co-ions, controlat per difusió intraparticular i amb composició de la fase líquida constant.

Matemàticament la combinació de dues equacions de Nernst-Planck per als contraions A i B sota condicions d'electroneutralitat i sense transferència de càrrega neta ens porta a la següent equació:

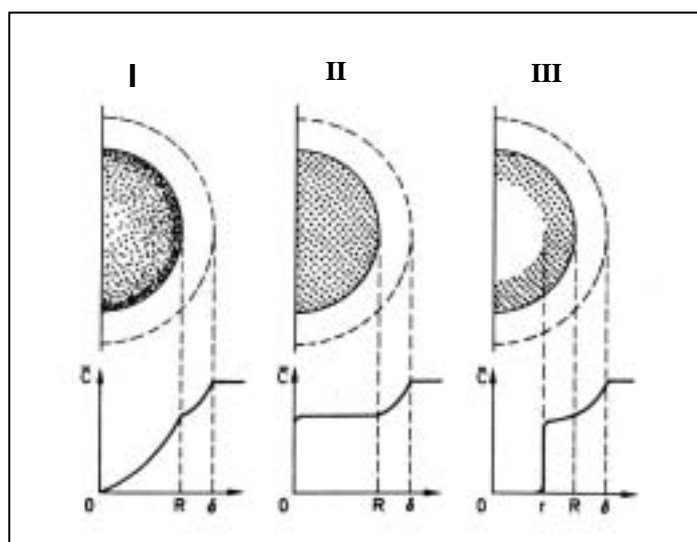
$$\bar{J}_A = -\bar{D}_{AB} \nabla \bar{C}_A \quad (11)$$

On  $\bar{D}_{AB}$  és el coeficient d'interdifusió que s'expressa segons:

$$\bar{D}_{AB} = \frac{\bar{D}_A \bar{D}_B (z_A^2 \bar{C}_A + z_B^2 \bar{C}_B)}{z_A^2 \bar{C}_A \bar{D}_A + z_B^2 \bar{C}_B \bar{D}_B} \quad (12)$$

De manera que quan la concentració de l'ió A a la fase resina tendeix a zero ( $\bar{C}_A \rightarrow 0$ ), el coeficient d'interdifusió tendeix al coeficient de difusió de l'ió A a la fase resina ( $\bar{D}_{AB} \rightarrow \bar{D}_A$ ), i quan la concentració de l'ió B a la fase resina tendeix a zero ( $\bar{C}_B \rightarrow 0$ ), el coeficient d'interdifusió tendeix al coeficient de difusió de l'ió B a la fase resina ( $\bar{D}_{AB} \rightarrow \bar{D}_B$ ) (llei de la minoria: la minoria governa a la majoria).

Hi ha situacions en les quals els processos de bescanvi iònic van acompanyats per reacció química<sup>73</sup>; en ells, la difusió a l'interior de la resina (etapa determinant) es pot aproximar hipotèticament mitjançant almenys tres mecanismes diferents els quals es mostren a la següent figura:



**Figura. 12.** Mecanismes de difusió dins la partícula de resina. I) Mecanisme de Fick; II) Mecanisme homogeni; III) Mecanisme de front d'avançament

- *Mecanisme de difusió de Fick:* existeix un gradient de concentració dins la partícula de resina que va variant amb el temps.
- *Mecanisme de difusió homogeni:* la concentració de l'espècie es considera homogènia dins la partícula a cada moment. L'espècie reacciona amb la partícula globalment.
- *Mecanisme de difusió de front d'avançament* (de l'anglès: *shell progressive*): la concentració de l'espècie a l'interior de la partícula és zero i, conforme anem avançant en el temps, es va formant una "capa" de resina en la que s'ha adsorbit l'espècie a la superfície de la partícula la qual va progressant cap al centre de la mateixa.

Les teories sobre la cinètica del bescanvi iònic es poden desenvolupar doncs a partir de cadascun d'aquests mecanismes hipotètics depenent de si es basen en la llei de Fick, l'equació de Nernst-Planck o en temps més recents en l'equació de Stefan-Maxwell<sup>74</sup>. En funció d'això s'han desenvolupat gran varietat de models per a la interpretació, en cada cas, de la cinètica del bescanvi iònic<sup>71,75</sup>.

Un cop duta a terme una breu descripció de les característiques i propietats dels materials objecte d'estudi en la present memòria, així com del fonament de la seva actuació, es passarà finalment a explicar breument la problemàtica del camp d'aplicació dels estudis realitzats així com també la necessitat de desenvolupar un producte d'higiene dental com una pasta de dents basat en la tecnologia de l'alliberació controlada.

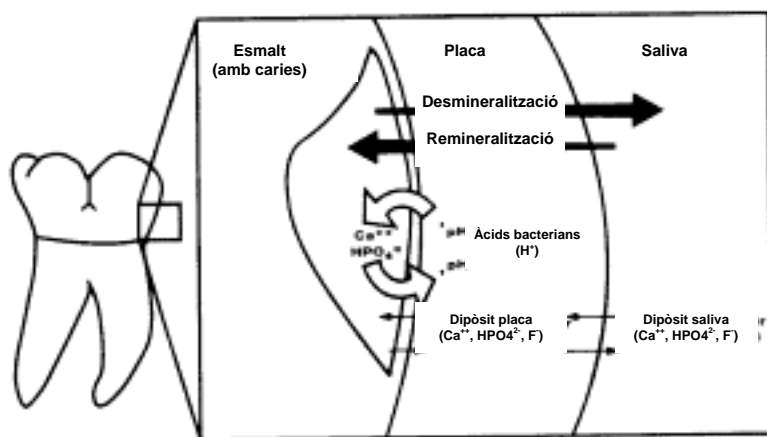
#### **1.4. PREVENCIÓ DE LA CARIES DENTAL**

El grau d'incidència de la caries en la població actual ha disminuït gràcies a la utilització de fluorur. De fet el seu paper de protecció contra la caries dental no va ser reconegut fins a mitjans dels anys 30, quan estudis epidemiològics van demostrar que els nens que consumien aigua fluorada presentaven menys caries que aquells procedents de poblacions amb subministrament d'aigua amb un contingut molt baix de fluorur. Des d'aleshores s'ha potenciat la fluoració de l'aigua de consum i, malgrat hi hagi gent que no la consumeixi, la majoria d'aliments es preparen amb aigua que conté fluorur<sup>76,77</sup>.

Però què es la *caries dental*???

El mineral que forma part del teixit dental està format principalment a base de hidroxiapatita càlcica carbonatada la qual, en medis àcids, és més soluble que la hidroxiapatita càlcica ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). La superfície de l'esmalt està recoberta per una pel·lícula a la qual es poden adherir bacteries donant lloc al que es coneix com a *placa bacteriana*. En aquestes condicions moltes d'aquestes bacteries, unes més eficients que altres, són capaces de produir àcid làctic a partir dels sucres ingerits a la dieta. Així microorganismes com els *Lactobacillus* i la *Streptococcus mutans* són capaços de sobreviure sota condicions àcides, dur a terme la glicòlisi dels sucres ingerits, i els àcids orgànics febles generats difonen a través de la placa cap a la dent provocant una lixiviació del calci i fòsfat de l'esmalt. La conseqüència més immediata d'aquest procés, conegut com a *desmineralització*, és la creació, després d'alguns mesos o anys, d'un defecte estructural a la dent i la formació d'una cavitat o *caries*. La saliva proporciona una font natural d'ions calci i fòsfat per a la *remineralització*, procés invers que té lloc entre períodes de desmineralització.

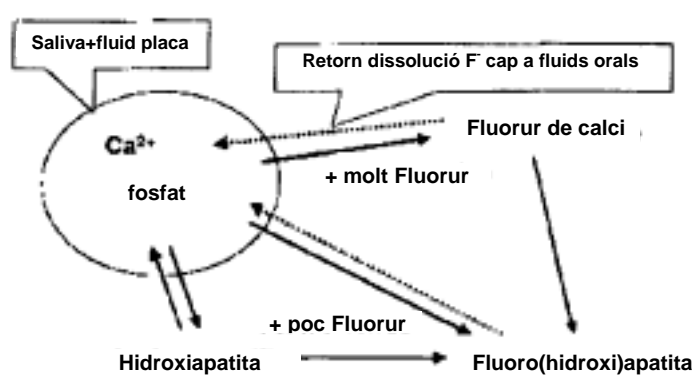
El procés de desmineralització i remineralització, tal i com es mostra a la Figura 13, es pot considerar com un sistema dinàmic caracteritzat pel flux d'entrada i sortida de calci i fòsfat de l'esmalt<sup>78</sup>. Així si es vol evitar la formació d'una càries, el grau de remineralització hauria d'igualar-se o superar a la desmineralització.



**Figura. 13.** Equilibri de desmineralització-remineralització.

La presència de fluorur a la saliva promou la remineralització i inhibeix tant la desmineralització de l'esmalt dental durant el procés de formació de càries com el creixement bacterià. L'efecte antibacterià dependrà de la seva concentració i també del pH ja que és quan aquest és baix que el fluorur es troba en forma d'àcid fluorhídric, difon a través de la membrana de la bactèria, s'introdueix a la cèl·lula i exerceix l'efecte inhibitor. El nou mineral format si el fluorur, el calci i el fòsfat estan presents en la proporció adequada<sup>79</sup>, contindrà hidroxiapatita i fluoroapatita ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ), ambdós compostos menys solubles que la hidroxiapatita càlcica carbonatada<sup>80</sup>.

Així doncs, donat l'avantatjós mecanisme d'acció del fluorur<sup>81</sup>, algunes reaccions del qual es mostren a la Figura 14, se n'han desenvolupat mètodes per a la seva aportació<sup>82</sup>.



**Figura. 14.** Algunes reaccions químiques d'importància en presència de fluorur que tenen lloc durant el procés de formació de la caries.

Probablement el tractament més efectiu per a la prevenció de la caries segueixi sent la fluoració de l'aigua municipal, la concentració òptima de la qual oscil·la entre 0,7-1 ppm de fluorur, però s'ha provat en nombrosos estudis clínics que l'ús de pastes dentals que contenen fluorur (a la normativa americana el límit de concentració està en 1100 ppm) redueix considerablement la incidència de caries. Per aquesta raó, el fluorur s'ha afegit també altres productes tant d'ús tòpic: col·lutoris, gels, xiclets, vernissos, etc<sup>83-86</sup>, com sistèmic: sal, llet, sucs, refrescs, comprimits<sup>87-91</sup>, etc. Amb tot s'ha de considerar que aquest augment en el consum de fluorur incrementa el risc de toxicitat i fluorosi dental<sup>92,93</sup>, i en aquest sentit és on les pastes de dents comercialitzades actualment que incorporen fluorur presenten deficiències, ja que alliberen instantàniament gran quantitat de fluorur als fluids biològics. És per això que s'han identificat tot un seguit d'accions, les quals es presenten a la taula que es mostra a continuació, per tal de reduir aquests riscos<sup>82</sup> de toxicitat.

**Taula. 2.** Mètodes per al control de la fluorosi.

Fluoració de l'aigua	Utilitzar la concentració apropiada de fluorur Monitoritzar els nivells de fluorur
Suplements	Utilitzar la dosi recomanada en el seguiment Informar als pacients amb risc si no compleixen el seguiment. Utilitzar en nens amb risc elevat
Pasta dental	Supervisar el raspallat i la quantitat de pasta en nens menors de 6 anys Considerar pastes pediàtriques en nens menors de tres anys
Col·lutoris	Utilitzar en pacients amb risc elevat majors de sis anys
Fórmules instantànies	Preparar amb aigua no fluorada
En general	Monitoritzar la fluorosi i la exposició total a fluorur de la població



Actualment, les perspectives de futur en la utilització de fluorur es centren en optimitzar la retenció i/o una baixa velocitat d'alliberació del fluorur en el medi oral. Malgrat ja fa relativament temps que les resines de bescanvi iònic carregades amb ions fluorur s'utilitzen en el camp dental<sup>94,95,96</sup>, no es troben en canvi estudis sobre mescles de resines de bescanvi iònic carregades amb ions calci, fluorur i fosfat. L'aplicació de materials de bescanvi iònic presenta avantatges en comparació amb els reactius químics convencionals. No introdueixen ions no desitjables a la dissolució, l'alliberació dels ions té lloc només a través del mecanisme de bescanvi iònic, es caracteritzen per valors de pH pràcticament neutres i poden adsorbir bacteries a la seva superfície. Tenint en compte a més, que el procés de remineralització s'aconsegueix mitjançant l'aportació simultània d'ions calci, fluorur i fosfat a la dent per tal de facilitar la formació de fluoroapatita càlcica (remineralitza i proporciona resistència a la dent), es proposa el desenvolupament d'una pasta dental que incorpori un sistema d'alliberació controlada basat en bescanviadors iònics. D'aquesta manera es poden barrejar els tres ions conjuntament tot evitant que entrin en contacte i precipitin abans de la seva aplicació.

Sembla clar doncs, que el primer pas per al desenvolupament d'una formulació d'alliberació controlada d'ions biològicament actius basada en resines de bescanvi iònic, és el seu desenvolupament a nivell de laboratori, i la primera acció per tal d'aconseguir això passa per la caracterització tant dels materials que s'utilitzaran com dels processos cinètics que tindran lloc en aquesta nova tecnologia per tal de treure'n el màxim de profit.

## **1.5. OBJECTIUS**

Tenint en compte els antecedents anteriorment exposats, la finalitat dels estudis presentats en aquesta memòria és el desenvolupament i caracterització d'una pasta dental basada en la tecnologia de l'alliberació controlada mitjançant la utilització de resines de bescanvi iònic i la seva aplicació a processos de remineralització de l'esmalt dental.

Els estudis a desenvolupar per tal d'aconseguir aquest objectiu són els següents:

- 1- Caracterització cinètica dels sistemes de bescanvi iònic mitjançant diferents procediments. Determinació de l'efecte de diferents paràmetres (temperatura, estructura i mida de partícula de la matriu polimèrica, caràcter del grup funcional actiu) sobre la velocitat d'alliberació dels ions (calci i fluorur).
- 2- Avaluació de la influència de la mida de partícula sobre la velocitat d'alliberació dels ions (calci, fluorur i fosfat) i estudi del mecanisme a través del qual té lloc l'alliberació dels ions de la mescla de resines que constitueixen el principi actiu, conegut formalment com a NMTD<sup>97</sup>, incorporat a una pasta dental.
- 3- Desenvolupament i optimització d'una base de pasta dental compatible amb els processos de bescanvi iònic del producte NMTD.
- 4- Caracterització d'una pasta dental amb NMTD. Estudi de citotoxicologia, potencial d'eliminació de taques, abrasió i capacitat de remineralització de lesions de caries artificial sobre l'esmalt dental.

## 1.6. BIBLIOGRAFIA

- 1 SHAH, K.P.; CHAFETZ, L. *Int. J. Pharm.*, **1994**, 109, 271.
- 2 KHAN, G.M.; ZHU, J.B. *J. Controlled Release*, **1999**, 57, 197.
- 3 SCHOLSKY, K.M.; FITCH, R.M. *J. Controlled Release*, **1986**, 3, 87.
- 4 PLAIZIER-VERCAMMEN, J.A. *Int. J. Pharm.*, **1992**, 85, 45.
- 5 SRIWONGJANYA, M.; BODMEIER, R. *Int. J. Pharm.*, **1997**, 158(1), 29.
- 6 YOUNG, R.J.; LOVELL, P.A. *Introduction to polymers*, Second Edition, CHAPMAN AND HALL (eds.); Londres, 1989, p.3.
- 7 TORRES, D.; SEIJO, B.; GARCÍA-ENCINA, G.; ALONSO, M.J; VILA-JATO, J.L. *Int. J. Pharm.*, **1990**, 59, 9.
- 8 SRIWONGJANYA, M.; BODMEIER, R. *Int. J. Pharm.*, **1997**, 158, 29.
- 9 NUJOMA, Y.N.; KIM, C.J; CHERN, R.T. *ACS Symp. Ser.*, **1998**, 709, 67.
- 10 PAREJO, C.; GALLARDO, A.; SAN ROMÁN, J. *J. Mat. Sci.: Med.*, **1998**, 9, 803.
- 11 AKERMAN, S.; SVARFVAR, B.; KONTTURI, K.; NÄSMAN, J.; URTTI, A.; PARONEN, P.; JÄRVINEN, K. *Int. J. Pharm.*, **1999**, 178, 67.
- 12 MARK, H.F. et al. (eds.); *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. Vol. 7; 3<sup>a</sup> ed., John Willey and Sons: Nova York, 1979.
- 13 WILLIAM, D. (ed.); *Concise encyclopedia of Medical & Dental Materials*; Pergamon Press: Oxford, 1990.
- 14 IRWIN, W.J.; BELAID, K.A. *Int. J. Pharm.*, **1988**, 48, 159.
- 15 ANDREOPOULOS, A.G.; HATZI, E.C.; DOXASTAKIS, M. *J. Mat. Sci.: Med.*, **2000**, 11, 393.
- 16 IRWIN, W.J.; BELAID, K.A.; ALPAR, H.O. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1987**, 13(9-11), 2047.
- 17 BRANNON-PEPPAS, L. a <http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html>.
- 18 FEELY, L.C.; DAVIS, S. S. *Int. J. Pharm.*, **1988**, 44(1-3), 131.
- 19 LYMAN, D.L. *Pure Appl. Chem.*, **1978**, 50, 427.
- 20 ALLAN, G.G.; CHOPRA, C.S.; NEOGI, A.N.; WILKINS, R.M. *Nature*, **1971**, 234, 349.
- 21 SOLDATOV, V.S. *Ion Exchange for Industry*, STREAT, M. (ed.); Ellis Horwood: Chichester, 1988, p.652.
- 22 SUBRAMANIAN, R.V.; SOMASEKHARAN, K.N. *J. Macromol. Sci. Chem.*, **1981**, A-16, 73.
- 23 AKELAH, A.; MOET, A. *Functionalized Polymers and Their Applications*, CHAPMAN AND HALL (eds.); Londres, 1990, p.28.
- 24 DORFNER, K. a: *Ion Exchangers*, DORFNER, K. (ed.); Walter der Gruyter Publisher: Berlín, 1991, p.26.
- 25 PEPPER, K.W.; REICHENBERG, D.; HALE, D.K. *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3129.
- 26 GREGOR, H.P.; HOOESCHELE, G.K.; POTENZA, J.; TSUK, A.G.; FEINLAND, R.; SHIDA, M.; TEYSSIE, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5525.
- 27 HEITZ, W.; PLATT, K.L. *Makromol. Chem.*, **1969**, 127, 113.
- 28 KURAMA, H.; ZIMMER, A.; RESCHETIŁOWSKI, W. *Chem. Eng. & Techn.*, **2002**, 25(3), 301.
- 29 DORFNER, K. a: *Ion Exchangers*, DORFNER, K. (ed.); Walter der Gruyter Publisher: Berlín, 1991, p.311.
- 30 THOMPSON, H.S. *J. Roy. Agr. Soc. Engl.*, **1850**, 11, 68.
- 31 WAY, J.T. *J. Roy. Agr. Soc. Engl.*, **1850**, 11, 313; **1852**, 13, 123.
- 32 HARM, F.; RÜMLER, A. *5th Intern. Congr. Pure Appl. Chem.*, **1903**, 59.

- 33 ADAMS, B.A.; HOLMES, E.L. *J. Soc. Chem. Ind.*, **1935**, 54, 1T.
- 34 JACKSON, P.E.; ROMANO, J.P.; WILDMAN, B.J. *J. Chromatogr. A*, **1995**, 706, 3.
- 35 CHEN, L.; XIN W.; DONG, C., WU, W.; YUE, S. a: *Ion Exchange and Solvent Extraction*, Vol.12, MARINSKY, J.A.; MARCUS, Y. (Eds.); Marcel Dekker Inc.: Nova York, 1995, p.1.
- 36 MURAVIEV, D.; NOGUEROL, J.; VALIENTE, M. a: *Progress in ion exchange: Advances and Applications*, DYER, A.; HUDSON, M.J.; WILLIAMS, P.A. (eds.); The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1995, p.349.
- 37 MURAVIEV, D.; NOGUEROL, J.; VALIENTE, M. *Anal. Chem.*, **1997**, 69, 4234.
- 38 POPHAL, C.; YOGO, T.; YAMADA, K. *Appl. Catal. B, Environm.*, **1998**, 16(2), 227.
- 39 NOVIC, M.; GUCEK, M.; TURSIC, J.; LIU, Y.; AVDALOVIC, N. *J. Chromatogr. A*, **2001**, 909, 289.
- 40 GORSHKOV, V.; MURAVIEV, D.; WARSHAWSKY, A. *Solv.Extr. & Ion Exch.*, **1998**, 16(1), 1.
- 41 GUPTA, R.K.; SINGH, R.R.; TANJI, K.K. *Soil Sci. Soc. Am. J.*, **1990**, 54(5), 1254.
- 42 LUMBANRAJA, J.; EVANGELOU, V.P. *Soil Sci.*, **1994**, 157(5), 269.
- 43 CROLL, B.T. a: *Ion Exchange Processes: Advances and Applications*, DYER, A. (ed.); The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1993, p.141.
- 44 RODRÍGUEZ, J.; ORTIZ, M.M.; HERNÁNDEZ, L. *Environ. Sci. Technol.*, **1997**, 31, 3081.
- 45 BERDAL, A.; VERRIÉ, D.; ZAGANIARIS, E. a: *Ion exchange at the millenium*, Greig, JA (ed.); Society of Chemical Industry: Cambridge, 2000, p.101.
- 46 MARTINOLA, F. a: *Ion Exchangers*, DORFNER, K. (ed.); Walter der Gruyter Publisher: Berlín, 1991, p.845.
- 47 MITCHENKO, T.; STENDER, P.; MAKAROVA, N.: *Solv. Extr. & Ion Exch.*, **1998**, 16(1), 75.
- 48 HÖLL, W.H. a: *Ion Exchange Developments and Applications*, GREIG, J.A. (ed.); The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1996, p.404.
- 49 GORSHKOV, V.I. a: *Ion Exchange and Solvent Extraction*, Vol.12, MARINSKY, J. A.; MARCUS, Y. (ed.); Marcel Dekker Inc.: Nova York, 1995, p.29.
- 50 ETZEL, J.E.; TSENG, D-H. a: *Metals Epeciation, Separation and Recovery*, PATTERSON, J.W., PASSINO, R. (ed.); Lewis Publishers Inc.: Chelsea, 1987, p.571.
- 51 MURAVIEV, D.; NOGUEROL, J.; VALIENTE, M. *Env. Sci. & techn.*, **1997**, 31, 379.
- 52 VALCÁRCEL, M.; GÓMEZ HENS, A.: *Técnicas Analíticas de Separación*; Reverté: Barcelona, 1994, p.248.
- 53 GARCÍA, J.E.; DIAZ, R.; NOTARIO J.S.; GONZÁLEZ, M.M. *Appl. Clay Sci.*, **1994**, 9, 129.
- 54 SCHERER, R.; BERNARDES, A.M.; FORTE, M.M.C.; FERREIRA, J.Z.; FERREIRA, C.A. *Mat. Chem. & Phys.*, **2001**, 71, 131.
- 55 VYAS, P.V.; SHAH, B.G.; TRIVEDI, G.S.; RAY, P.; ADHIKARY, S.K.; RANGARAJAN, R. *J. Membr. Sci.*, **2001**, 187, 39.
- 56 SABHARWAL, K.N.; VASUDEVA RAO, P.R.; SRINIVASAN, M. *Solv. Extr. & Ion Exch.*, **1995**, 13(3), 561.
- 57 MIJANGOS, F. *Can. J. Chem Eng.*, **1994**, 72, 1028.

- 58 DORFNER, K. a: *Ion Exchangers*, DORFNER, K. (ed.); Walter der Gruyter Publisher: Berlín, 1991, p.1.
- 59 BROWN, C.J. a: *Standard Handbook of Hazardous Waste Treatment and Disposal*, FREEMAN, H.M. (ed.); McGraw-Hill Book Company: Nova York, 1989, p. 6.59.
- 60 VILAIN, J. WO Patent, **1990**.
- 61 SELLERS, E.M.; KHOUW, V.; DOLMAN, L. *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(11), 1640.
- 62 RHEINLANDER, T.; CAGLAR, G. US Patent 2003031626, **2003**.
- 63 CHA, D.Y.; JAHNKE, H.K. US Patent 3515717, **1970**.
- 64 LUKACH, C.A.; SAU, A.C. US Patent 4853437, **1989**.
- 65 CUNA, M.; VILA JATO, J.L.; TORRES, D. *Int. J. Pharmaceutics*, **2000**, 199(2), 151.
- 66 BOYD, G.E.; ADAMSON, A.W.; MYERS, L.S., JR. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2836.
- 67 BOYD, G.E.; SOLDANO, B.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 75, 6091.
- 68 SOLDANO, B.A.; BOYD, G.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 75, 6099.
- 69 BOYD, G.E.; SOLDANO, B.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 75, 6105.
- 70 SOLDANO, B.A.; BOYD, G.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 75, 6107.
- 71 HELFFERICH, F.G.; HWANG, Y-L. a: *Ion Exchangers*, DORFNER, K. (ed.); Walter der Gruyter Publisher: Berlín, 1991, p.1278.
- 72 LILEY, P.E.; GAMBILL, W.R. *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, secció 3, PERRY, R.H; GREEN, D.W.; MALONEY, J.O. (eds.); 6<sup>th</sup> ed.; McGraw-Hill: Nova York, 1984.
- 73 DELAYETTE-MILLS, M.; KARM, L.; JANAUER, G.E.; CHAN, P-K.; BERNIER, W.E. *An. Chim. Acta*, **1981**, 124(2), 365.
- 74 HELFFERICH, F. *Ion Exchange*, Dover Publications, Inc.: Nova York, 1995, p. 257.
- 75 PETRUZZELLI, D.; HELFFERICH, F.G.; LIBERTI, L.; MILLAR, J.R.; PASSINO, R. *React. Polym.*, **1987**, 7, 1.
- 76 WHELTON, H.; CROWLEY, E.; DONALDSON, M.; O'MULLANE, D.; GAVIN, G.; WILSON, D.; KELLEHER, V.; CRONIN, M. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-269, 2065.
- 77 CURY, J.A.; CASARIN, R.C.V.; LIMA, Y.B.O. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-211, 1593.
- 78 WINSTON, A.E.; BHASKAR, S.N. *J. Am. Dent. Assoc.*, **1998**, 129(11), 1579.
- 79 LeGEROS, R.Z. *J. Clin. Dent.*, **1999**, 10(2), 65.
- 80 AOBA, T. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, **1997**, 8(2), 136.
- 81 TEN CATE, J.M. *Acta Odontol. Scand.*, **1999**, 57(6), 325.
- 82 CLARKSON, J.; McLOUGHLIN, J. *Int. Dent. J.*, **2000**, 50(3), 119.
- 83 WHITE, D.J. *J. Clin. Dent.*, **1991**, 3(1), 6.
- 84 CHOW, L.C.; TAKAGI, S.; CAREY, C.M.; SIECK, B.A. *Caries Res.*, **2000**, 79(4), 991.
- 85 SANTOS DE LOS, R.; LIN, Y.-T.; CORPRON, R.E.; BELTRAN, E.D.; STRACHAN, D.S.; LANDRY, P.A. *Caries Res.*, **1994**, 28, 441.
- 86 JIN, B.H.; LEE, E.-J.; MA, D.-S.; PAIK, D.-I.; KIM, J.B. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-71, 0471.
- 87 OBRY-MUSSET, A.M.; BETTEMBOURG, D.; CAHEN, P.M.; VOEGEL, J.C.; FRANK, R.M., *Caries Res.*, **1992**, 26(5), 367.
- 88 TOTH, Z.; GINTNER, Z.; BANOCZY, J.; PHILIPS, P.C. *Caries Res.*, **1997**, 31(3), 212.

- 89 KIRITSY, M.C.; LEVY, S.M.; WARREN, J.J.; GUHA-CHOWDHURY, N.; HEILMAN, J.R.; MARSHALL, T. *J. Am. Dent. Assoc.*, **1996**, 127(7), 895.
- 90 HATTS, J.; ZOHOURI, F.V.; MOYNIHAN, P.; MAGUIRE, A. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-267, 2052.
- 91 DRISCOLL, W.S.; HEIFETZ, S.B.; BRUNELLE, J.A. *J. Am. Dent. Assoc.*, 1981, 103(6), 878.
- 92 PADILLA, O.; DAVIS, M.J. *N. Y. State Dent. J.*, **2001**, 67(2), 34.
- 93 BARONI, R.; MEDEIROS, U.V.; GOMES, A.M.M.; SARCINELLI, R. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-269, 2064.
- 94 TURPIN-MAIR, J.S.; RAWLS, H.R.; CHRISTENSEN, L.V. *J. Oral Rehab.*, **1982**, 9, 523.
- 95 COOK, P.A.; YOUNGSON, C.C. *Br. J. Orth.*, **1989**, 16, 207.
- 96 RAWLS, H.R. *Adv. Dent. Res.*, **1991**, 5, 50.
- 97 Desarrollo Científico Aplicado S.L. (Barcelona, Spain (rights owner)). ES Patent 9700016, 1997.

## Capítol 2

---

### *Metodologia Experimental*

Donades les diferents característiques dels objectius proposats, s'han aplicat, i en alguns casos desenvolupat, diferents metodologies adients per tal d'obtenir la informació necessària per assolir l'objectiu central del present treball. Aquest ha consistit en el desenvolupament d'una pasta dental basada en la tecnologia de l'alliberació controlada mitjançant la incorporació d'una mescla de resines de bescanvi iònic carregades amb ions biològicament actius, el que ha implicat l'aplicació de metodologies experimentals i d'anàlisi de dades totalment diferenciades, donades les dues vessants dels estudis realitzats:

- D'una banda, la caracterització físico-química dels processos de bescanvi iònic que tenen lloc a la formulació finalment incorporada a la pasta dental. En aquest punt s'inclouen estudis preliminars per determinar la influència de paràmetres com la mida de la partícula de la resina, la temperatura i el tipus de matriu, així com els estudis amb mescles de resines per tal d'establir, en cada cas, el mecanisme a través del qual té lloc l'alliberació, tot tenint en compte el gran nombre d'interaccions implicades en aquest sistema complex.
- D'altra banda, els estudis de desenvolupament i caracterització de la pasta dental, especialment el seu assaig en proves *in vitro*.

Tenint en compte aquests aspectes, s'han dut a terme els estudis experimentals següents:

1. Estudi de l'efecte de la mida de partícula i la temperatura sobre la cinètica d'alliberació dels ions  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{F}^-$  de resines de bescanvi iònic tipus feble i fort amb saliva artificial (Annexos 1, 2 i 3). Per a això s'ha fet ús de dos tipus de metodologies experimentals diferents: condicions dinàmiques i en discontinu, amb l'objectiu d'avaluar la resposta cinètica dels diferents materials davant de possibles situacions dins del medi oral. Aquesta caracterització permetrà determinar la influència de la temperatura i la mida de partícula sobre la velocitat d'alliberació dels ions en condicions de medi iònic adient. Així mateix, es podrà comparar, en aquestes condicions, el comportament dels sistemes de bescanvi iònic en funció del tipus i caràcter del grup ionogènic immobilitzat a la matriu polimèrica corresponent.
2. Estudi sobre la velocitat d'alliberació dels ions  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{F}^-$  en sistemes polifàsics (Annex 4). Aquests experiments representen la primera fase de l'estudi sobre les



interaccions que tenen lloc quan es mesclen resines de bescanvi iònic de tipus catiònic i aniònic que poden produir la formació de substàncies de baixa solubilitat. La realització dels estudis d'aquest tipus de processos de bescanvi iònic permeten obtenir dades per a la modelització del procés de formació de precipitat en funció de la relació estequiomètrica de resines.

3. Estudi de l'efecte de la mida de partícula de les resines de bescanvi iònic (lilit mixt) que constitueixen el principi actiu NMTD<sup>1</sup> sobre la velocitat d'alliberació dels ions i caracterització de les interaccions que tenen lloc en els processos de bescanvi iònic d'aquesta mescla de resines la qual serà incorporada a la pasta dental (Annexos 1 i 5). Aquests experiments permeten comprovar la importància que té el control de la mida de la partícula de la resina per tal d'obtenir, en una formulació determinada, l'efecte desitjat.
4. Desenvolupament d'una matriu de pasta dental compatible amb el producte NMTD (Annex 6). Amb aquest objectiu, s'ha dut a terme un estudi sistemàtic per determinar la composició de la matriu de pasta dental compatible amb l'alliberació dels ions del principi actiu. L'estudi s'ha basat en l'avaluació de l'efecte dels diferents additius d'una pasta dental sobre l'esmentada alliberació.
5. Caracterització del comportament de la pasta dental amb NMTD (Annexos 7, 8 i 9). En aquest cas s'ha dut a terme una avaluació de la citotoxicitat del producte d'aplicació en higiene dental així com la seva abrasió i poder d'eliminació de taques. S'ha completat l'estudi amb un assaig *in vitro* sobre la capacitat de remineralització de lesions de caries artificials de l'esmalt dental. En tots els casos s'han utilitzat els controls positius i negatius corresponents i necessaris per a l'obtenció de conclusions encertades.

A partir d'ara, procedirem a descriure en termes generals la metodologia experimental que s'ha utilitzat en la present memòria, per tal de fer més comprensibles els resultats obtinguts que es recullen als annexes i es discuteixen en el capítol següent.

## 2.1. CARACTERITZACIÓ DELS PROCESSOS DE BESCANVI IÒNIC

### 2.1.1. Preparació de les resines de bescanvi iònic

El primer pas per dur a terme els estudis de la cinètica d'alliberació d'ions de resines de bescanvi iònic és la càrrega de les mateixes amb els ions desitjats. En els estudis de la present memòria s'utilitzaren bàsicament dos tipus diferenciats de resines de bescanvi iònic en funció del caràcter del grup ionogènic. Per una banda resines de caràcter àcid/base feble i de l'altra de caràcter àcid/base fort, característiques de les quals es resumeixen a la taula següent.

**Taula. 3.** Característiques de les resines estudiades.

Resines Lewatit	S8528	MP62/S3428	SP112WS	MP600	S100	M600
<b>Grup funcional</b>	àcid carboxílic	amina terciària	àcid sulfònic	amina quaternària	àcid sulfònic	amina quaternària
<b>Matriu</b>	Poliacrilat entrecreuat	Poliestirè entrecreuat	Poliestirè entrecreuat	Poliestirè entrecreuat	Poliestirè entrecreuat	Poliestirè entrecreuat
<b>Estructura</b>	Macro-porosa	Macro-porosa	Macro-Porosa	Macro-porosa	gel	gel
<b>Capacitat específica (mmol ió/g resina)</b>	3,11±0,03 (Ca <sup>2+</sup> )	2,91±0,04 (F <sup>-</sup> ) 2,53±0,03 (F <sup>-</sup> )	1,47±0,01 (Ca <sup>2+</sup> )	2,33±0,08 (F <sup>-</sup> )	1,75±0,03 (Ca <sup>2+</sup> )	2,84±0,05 (F <sup>-</sup> )
	3,47±0,03 (Ca <sup>2+</sup> )	3,38±0,01 (H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> )				

Pel que fa a les primeres, aquestes requereixen d'un pas previ per facilitar la seva conversió a la forma iònica desitjada. Aquest consisteix en dissociar l'àcid carboxílic en el cas de la resina catiònica i protonar l'amina terciària en el cas de l'aniònica. Posteriorment es procedia a la càrrega de les mateixes tot fent fluir dissolucions de CaCl<sub>2</sub>, NaF i H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a través dels llits de resina de columnes de bescanvi iònic (Annexos 1, 2, 3 i 4) o en condicions en discontinu en un reactor (Annex 5). Un cop convenientment carregades es rentaven amb aigua per eliminar l'excés d'electròlit o àcid, depenent del cas, es transvasaven quantitativament de la columna a un vas de precipitats, es filtraven o centrifugaven, i finalment s'assecaven. Posteriorment se'n determinava la capacitat específica.

El paràmetre de la capacitat específica de cada una de les resines és clau, tan de cara a la preparació de les mescles de resina com per a la interpretació de les dades obtingudes als diferents experiments per a la caracterització cinètica. El seu càlcul passa per dur a terme primer una elució de l'ió corresponent d'una petita fracció de resina (1 gram aproximadament), que s'introdueix en una columna de bescanvi iònic de 10 cm d'alçada i 8 mm de diàmetre. L'elució es duu a terme mitjançant una dissolució d'àcid clorhídric per al cas de la resina catiònica, o de nitrat sòdic o sosa per al cas de l'aniònica. La dissolució, recollida a la sortida de la columna en un volum controlat, s'analitzava amb la tècnica adequada i els resultats obtinguts permetien, mitjançant l'aplicació de l'equació 13, el càlcul de la capacitat específica de cada una de les resines (aquests valors s'inclouen a la Taula 3 anteriorment presentada).

$$q_s = \frac{VC_i}{W_i} \quad (13)$$

on  $V$  és el volum de la dissolució eluïda,  $C_i$  la concentració de l'ió eluït a la dissolució recollida i  $W_i$  el pes de resina que conté l'ió corresponent.

#### *Mòlta i tamisat*

Donat que un dels principals paràmetres objecte d'estudi en la present memòria ha estat la mida de partícula, a continuació es descriurà breument com s'ha dut a terme el procés de discriminació de mides.

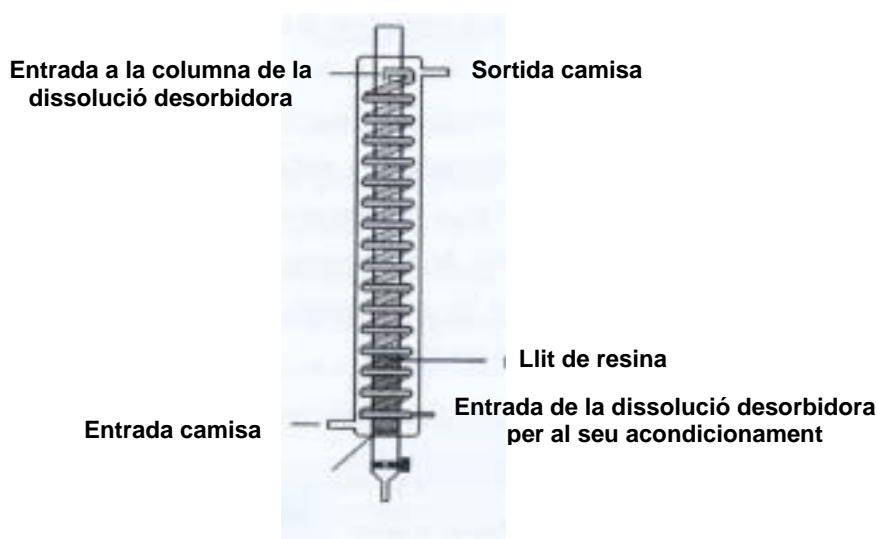
Les fraccions de resina es molien mitjançant un morter d'àngata i es tamisaven amb un conjunt de tamisos d'acer inoxidable de mida de malla: 0,5, 0,42, 0,25, 0,16, 0,1, 0,075, 0,063 i 0,05 mm respectivament per tal d'obtenir fraccions de mida de partícula controlada. Amb ells es recolliren nou fraccions de resina: una fracció corresponent a només les partícules esfèriques que quedaven atrapades en els forats de la malla de 0,42 mm i les fraccions de partícules que quedaven entre les malles de 0,5 i 0,42 mm (0,45 mm), 0,42 i 0,25 mm (0,335 mm), 0,25 i 0,16 mm (0,205 mm), 0,16 i 0,05 mm (0,105 mm), 0,1 i 0,075 mm (0,0875 mm), 0,075 i 0,063 mm (0,069 mm), 0,063 i 0,05 mm (0,0565 mm) i la fracció inferior a 0,05 mm. La mida de partícula present en aquestes últimes es va assignar com la mitjana dels valors nominals de les malles (mm) utilitzades per a la obtenció de la fracció de partícules corresponent (valors indicats entre parèntesis).

### 2.1.2. Determinació de la cinètica del bescanvi iònic

Les metodologies utilitzades per als estudis de caracterització de la cinètica dels diferents sistemes de bescanvi iònic han estat dues: la tècnica del llit prim (de l'anglès: *shallow bed technique*) i la tècnica del volum limitat (de l'anglès: *limited volume technique*)<sup>2</sup>.

#### *Tècnica del llit prim (Annexos 1, 2, 3 i 4)*

Aquesta tècnica consisteix en utilitzar un volum de resina molt petit de manera que es pot considerar que la concentració de la dissolució de treball és constant per tot el llit de resina. Per tal de satisfer la condició de concentració constant, acostuma ser necessari treballar a fluxos elevats de dissolució. El flux utilitzat en aquests experiments fou d'uns 30 ml/min i s'emprà una columna de 1,5 cm de diàmetre intern en el cas dels experiments presentats a l'Annex 1 i una columna amb camisa termostatitzada (a 293 i 310 K) de 1,3 cm de diàmetre intern com la que es presenta a la Figura 15, per als experiments reportats als Annexos 2, 3 i 4.



**Figura. 15.** Esquema d'una columna amb camisa termostatitzada

Els experiments es dugueren a terme de la mateixa manera per a tots els tipus de resina. Un cop la petita porció de resina (0,5-0,1 g) de mida de partícula concreta i carregada amb l'ió corresponent era introduïda dins la columna, es passava una dissolució de saliva artificial (dissolució que conté NaCl i KCl amb una concentració de 0,5 i 1 g/l respectivament) a flux elevat, i es recollia la dissolució a la sortida de la columna en

matrassos aforats de diferents volums per al posterior anàlisi del contingut de cada mostra en l'ió d'interès.

Indicar que per als experiments de l'Annex 1 en els que es va utilitzar la resina catiònica en forma d'ió calci i una dissolució de NaF com a dissolució desorbidora, els matrassos aforats de recollida de l'eluat contenen un 10 % del seu volum d'una dissolució de EDTA 0,1 M i pH= 11,0 per tal d'evitar la precipitació de  $\text{CaF}_2$  a la dissolució recollida. També a l'Annex 4, es dugué a terme un experiment per tal de detectar la formació del sòlid  $\text{CaF}_2$ , en el que els matrassos de recollida contenen un 10 % del seu volum d'una dissolució d'EDTA 0,1 M i pH= 8,0. Les dades així obtingudes es comparaven amb els experiments en els quals no s'addicionava cap agent complexant.

Un cop acabada la cinètica de desorció amb saliva artificial s'eliminaven les restes d'electròlit passant petites porcions d'aigua desionitzada a través del llit de resina per tal de dur a terme una elució posterior dels ions residuals que no havien pogut ser desorbits amb la dissolució salina. Així, en el cas de la resina catiònica es va utilitzar una dissolució de HCl 1 M o 0,5 M (Annexos 1, 2 i 3) mentre que per al cas de l'aniónica s'utilitzava una dissolució de  $\text{NaNO}_3$  0,5 M, determinant així la capacitat específica de la petita porció de resina utilitzada (Annexos 1, 2, 3 i 4). En els experiments de l'Annex 4, la desorció de la resina catiònica posterior als experiments cinètics es duia a terme mitjançant una dissolució 0,1 M de EDTA de pH= 8,0 per tal de desorbir selectivament el calci restant immobilitzat a la fase resina i evitar així la dissolució del fluorur de calci format a la superfície de la mateixa. Indicar que en el cas dels sistemes de llits mixtos es procedia a la desorció final després d'haver separat ambdós components mitjançant un tamís (els dos tipus de resines emprats tenien diferent mida de partícula) i havent transvasat quantitativament el component de major mida de partícula a una petita columna de bescanvi iònic, a través de la qual es faria fluir la dissolució desorbidora adequada per a cada cas. D'aquesta manera s'evita una possible interacció entre els ions calci i fluorur que encara romanen immobilitzats a la corresponent matriu polimèrica després de l'experiment de desorció amb saliva artificial.

#### *Tècnica del volum limitat (Annexos 1, 2, 3 i 5)*

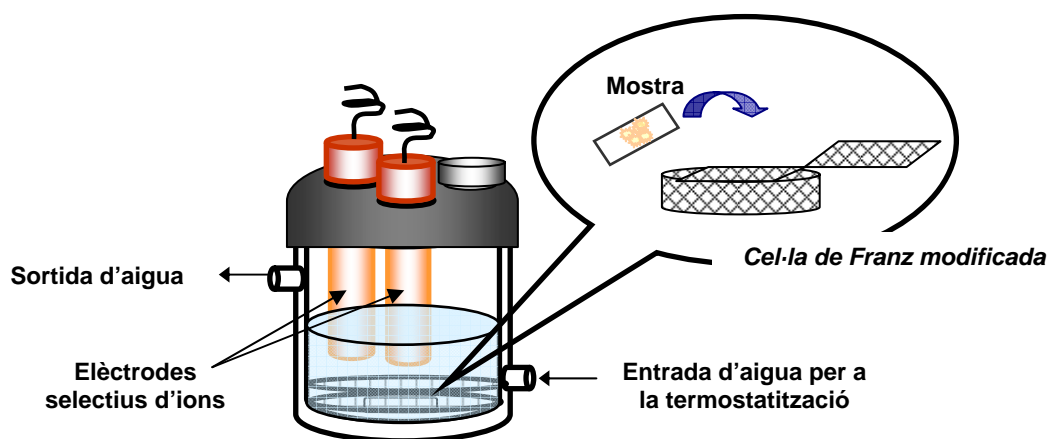
Aquesta tècnica és la que s'utilitza normalment en els estudis d'alliberació controlada de fàrmacs així com també en els processos d'immobilització dels mateixos a les matrius polimèriques desitjades<sup>3,4</sup>. Bàsicament consisteix en addicionar una petita

fracció del compost o material objecte d'estudi a una dissolució vigorosament agitada que contindrà o bé el medi de reacció en el qual es durà a terme l'alliberació o el compost a immobilitzar sobre el material corresponent.

Així, en els estudis que es presenten als Annexos 2 i 3, s'introduïa una petita quantitat de resina (0,05 g) a una cel·la de 5,5 cm de diàmetre intern, que contenia 50 ml de dissolució de saliva artificial termostatitzada a 293 o 310 K vigorosament agitada. El moment en el qual la resina entrava en contacte amb la dissolució es considerava com el temps inicial (temps zero) a partir del qual s'iniciava l'alliberació de l'ió de la matriu polimèrica corresponent. El període de seguiment de la cinètica d'alliberació depenia de la rapidesa amb què s'assolia l'equilibri entre els ions presents a la dissolució i els immobilitzats a la resina.

Un dels motius pels quals l'estudi de la cinètica del bescanvi d'ions per al cas de les resines de mida de partícula inferior a 0,105 mm es va dur a terme només en condicions en discontinu (Annexos 1 i 5), és l'elevada resistència hidrodinàmica que té lloc en els processos en columna i que no faria viable l'estudi proposat. En general, a més, les resines que s'utilitzen normalment en les formulacions farmacèutiques tenen mides de partícula de 10-150  $\mu\text{m}$  (forma de pols)<sup>5</sup>. És per això que les condicions experimentals en discontinu són tan àmpliament utilitzades.

Així doncs, per tal d'estudiar la cinètica d'alliberació dels ions d'aquest tipus de resines carregades amb ions calci, fluorur o fosfat, així com també la influència mútua que s'exerceixen entre elles quan es troben mesclades dos a dos o finalment constituint el principi actiu NMTD, es va desenvolupar una metodologia per a la seva immobilització a l'interior de la cel·la, esquema del qual es presenta a la següent figura.



**Figura. 16.** Esquema de la cel·la termostatitzada que incorpora la *cel·la de Franz modificada* amb la mostra de resina de mida de partícula inferior a 100 micres immobilitzada. El seguiment d'alguns dels ions es fa amb elèctrodes selectius.

La mostra es col·locava a l'interior d'un tub de membrana de cel·lulosa prèviament sotmès a un tractament convenient per tal d'eliminar-ne les possibles impureses. El tub es tancava hermèticament per ambdós costats i es col·locava a sobre d'una plataforma, construïda a partir d'una malla d'acer inoxidable, formalment anomenada *cel·la de Franz modificada*<sup>6</sup>. Aquesta s'introduïa al fons de la cel·la i, al moment en que el suport amb la mostra (*cel·la de Franz modificada*) entrava en contacte amb la saliva artificial termostatitzada a 310 K (50/60 ml) se'l considerava com el temps zero per a l'inici dels diferents experiments cinètics realitzats. El període de seguiment de l'alliberació dels ions en aquest cas era de 20 minuts.

Amb aquesta simple modificació es van poder dur a terme les determinacions corresponents i, la verificació de la seva idoneïtat per al seguiment dels analits objecte d'estudi (ions calci, fluorur i fosfat), ens va permetre la seva posterior aplicació en l'avaluació de l'alliberació d'aquests ions del principi actiu NMTD en presència de la matriu de pasta dental. En aquesta sèrie d'experiments, inclosos a l'Annex 6, es pesava aproximadament 0,5 gram de pasta contenint la resina, o mescla de resines corresponent, directament a l'interior del tub de membrana de cel·lulosa i, un cop seguit el procediment descrit al paràgraf anterior, s'avaluava el comportament de la velocitat d'alliberació d'un o varis dels ions. Es comparaven els resultats obtinguts amb els corresponents resultants dels experiments amb resina o mescla de resines en absència de

matriu de pasta dental i es modificava la formulació de la mateixa fins a obtenir velocitats d'alliberació comparables en ambdós sistemes.

#### **2.1.2.1. Mostreig**

En tots els casos per tal de poder seguir el procés d'alliberació dels ions de les respectives matrius polimèriques, cal dur a terme una presa de mostra al llarg del temps. Així, els estudis d'alliberació dels ions calci i fluorur en els quals s'utilitzava la tècnica del llit prim, es transvasava el contingut de les fraccions de volum controlat a vials de vidre o se'n prenia una alíquota en el cas de les fraccions de més de 25 ml. La concentració dels ions a la dissolució es podia determinar així directament mitjançant la tècnica de l'espectroscòpia d'emissió atòmica per plasma d'acoblament inductiu (ICP-OES) per al cas de l'ió calci o mitjançant un elèctrode selectiu per al cas de l'ió fluorur (ISE). En el cas dels experiments en discontinu, les determinacions dels ions calci i fluorur es realitzaven en continu mitjançant un sistema d'elèctrodes selectius controlats automàticament per un programa d'adquisició de dades. En el cas de l'ió dihidrogenfosfat (Annexos 5 i 6), donat que no es disposa d'un elèctrode selectiu comercial que ens permeti fer-ne un seguiment en continu, calia prendre mostres de la dissolució de la cel·la termostatitzada a diferents intervals de temps. En total es prenién vuit alíquotes de 2,5 ml de dissolució les quals es guardaven en vials de plàstic per a la posterior determinació mitjançant la tècnica de l'espectroscòpia d'emissió atòmica per plasma d'acoblament inductiu. En aquest últim cas, el volum de mostreig venia condicionat per la quantitat mínima necessària requerida per la tècnica que es va utilitzar per a la determinació de l'ió en qüestió.

#### **2.1.2.2. Tractament de les dades**

En tots els experiments, la velocitat d'alliberació dels ions de la matriu polimèrica corresponent es va determinar mitjançant el grau de conversió,  $F$ , el qual relaciona la quantitat d'ions presents a la dissolució procedents de la fase resina amb la quantitat d'ions inicialment immobilitzats a la mateixa. Així, en el cas dels experiments en condicions dinàmiques (llit prim) els resultats de l'anàlisi de les mostres de dissolució eluïdes permetien calcular el grau de conversió segons l'equació:



$$F = \frac{\sum_{t_i=1}^{t_n} C_i V_i}{q_\infty} \quad (14)$$

on  $V_i$  és el volum de la mostra eluïda  $i$ ,  $C_i$  és la seva concentració i  $q_\infty$  és la capacitat total de la resina. Aquesta última inclouria la quantitat total de mil·limols d'ions recuperats a l'experiment de desorció, més la quantitat recuperada en l'elució posterior, i s'expressaria com:

$$q_\infty = \sum C_i V_i + V_{str} C_{str} \quad (15)$$

on  $V_{str}$  és el volum de la dissolució eluïda recollida i  $C_{str}$  és la concentració de l'ió d'interès de la mateixa. En els experiments de l'Annex 4, donada la complexitat dels sistemes de llits mixtos estudiats, es va considerar la capacitat total de la resina utilitzada a l'experiment ( $q_\infty$ ) com a producte de la quantitat de mostra pesada per la capacitat específica de la mateixa vers l'ió immobilitzat ( $q_\infty = m q_s$ ).

En els experiments en condicions en discontinu (volum limitat) en canvi, amb els resultats obtinguts del seguiment dels ions, el grau de conversió es calculava segons l'equació:

$$F = \frac{V_{as} c(t_i)}{q_\infty} \quad (16)$$

on  $V_{as}$  és el volum de saliva artificial present a la cel·la,  $c(t_i)$  és la concentració de l'ió estudiat en el període de temps  $t_i$  des de l'inici de l'experiment de desorció i,  $q_\infty$  és la capacitat total de la resina i que es calcula tal i com s'ha indicat anteriorment. Quan es duïen a terme experiments amb mescla de resines, calia afegir un terme a l'expressió de la capacitat total que tingués en compte el percentatge de resina de la forma iònica d'interès a la mescla.

## **2.2. CARACTERITZACIÓ DE LA PASTA DENTAL**

Donada la varietat de metodologies implicades en cadascun dels estudis pertanyents a aquest bloc, es tractarà cadascun per separat.

### *Estudi de citotoxicitat (Annex 7)*

En aquests assaigs s'utilitzaren cultius de cèl·lules de fibroblasts de ratolí. En primer lloc es preparaven plaques de 96 pouets (de l'anglès: *96-well microplate*) amb una suspensió de medi de cultiu amb cèl·lules de concentració  $10^5$  cèl·lules / ml, i es posaven a incubar durant 24 h a 37 °C en una atmosfera al 5 % en CO<sub>2</sub>. Es preparaven suspensions de pasta dental de concentracions de 0,7 a 5000 ppm en un medi salí i a l'hora de carregar les plaques es mesclaven amb medi de cultiu cel·lular diluït. De la mateixa manera s'inclouïa un control negatiu (medi salí) i un de positiu (fenol). Per a cada tipus de pasta assajada es carregava una placa en absència de cultiu cel·lular (blanc) i dues amb presència del mateix que s'incubaven durant 24 o 48 hores. Per tal de dur a terme la determinació del grau de citotoxicitat es va emprar un assaig colorimètric, basat en la reducció d'una sal de tetrazoli (bromur de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazoli, MTT) a un producte insoluble, per acció de deshidrogenasses. Així s'afegien 10 µl de reactiu MTT a cadascun dels pouets i, passades quatre hores més d'incubació, es dissolia el producte resultant de la reacció (formazan) amb una dissolució 10 % de laurilsulfat sòdic i 0,01 N en àcid clorhídric. S'incubava finalment durant 24 hores més i es duia a terme la determinació mitjançant un espectrofotòmetre UV-VIS.

### *Estudi de desmineralització i remineralització (Annex 8)*

En primer lloc es va dur a terme la preparació de les mostres d'esmalt dental (espècimens). Es seccionaven dents tercers molars humanes, es muntaven sobre varetes de plàstic mitjançant la seva adhesió, es polien per tal d'aconseguir una superfície d'esmalt perfectament plana i se n'avaluava la duresa inicial. La finalitat d'aquesta mesura era assegurar que la composició de la superfície de cadascun dels espècimens preparats era esmalt i no dentina producte d'un excés de poliment. Es creaven lesions de caries artificial submergint els espècimens en una dissolució àcida a pH= 5,0 durant 72 hores, de composició: àcid làctic 0,1 M, àcid poliacrílic (Carbopol C907) al 0,2 % i hidroxiapatita saturada al 50 %. Passat aquest temps es duia a terme una segona mesura

de control de la duresa, la qual es prenia com a valor de partida. Aleshores, s'iniciava l'aplicació, durant 16 dies, del protocol de desmineralització i remineralització. Aquest consistia en submergir els espècimens durant un minut en una suspensió de pasta dental en saliva humana quatre vegades al dia per tal de simular la exposició al raspallat. Entre aquestes etapes els espècimens es submergien en saliva humana en agitació a 37 °C durant una hora. D'aquesta manera s'aconsegueix la simulació del procés de remineralització. Pel que fa a la simulació de l'atac de l'àcid generat per les bacteries presents a la placa, aquesta es duia a terme mantenint els espècimens durant tres hores en el mateix tipus de dissolució àcida amb la qual es creaven les lesions de caries artificial inicials. Es feia un altre control de la duresa de l'esmalt als 10 dies i finalment un cop acabat el tractament.

*Estudi d'abrasió i poder d'eliminació de taques (Annex 9)*

Els espècimens en aquest cas procedien de dents centrals incisives de boví. Aquestes s'encabien en un motlle a base de resina polimetacrílica, de mida adequada per al seu encaix a la màquina de raspallat, i es polia la superfície de l'esmalt. En el cas de l'estudi d'abrasió els espècimens, prèvia mesura de la rugositat de la superfície, estaven preparats per ser sotmesos al procés de raspallat amb les pastes dentals corresponents. En el cas de l'estudi sobre el poder d'eliminació de taques, en canvi, calia sotmetre els espècimens a una etapa prèvia de formació de taques. Així, es feia un lleuger gravat àcid de la superfície de l'esmalt per tal de facilitar l'acumulació i adherència de les taques i es fixaven els espècimens a una roda giratòria de l'aparell on tindria lloc el procés de formació de les mateixes. El tractament consistia en l'exposició, durant 96 hores, a una dissolució a 37 °C de soja esterilitzada que contenia cafè i te instantanis, mucina gàstrica i cultiu d'una bactèria, que es canviava cada 12 hores. Acabat aquest llarg període es rentaven els espècimens, es duia a terme una mesura inicial del color, en concret de la coordenada L\* (veure apartat 2.3.4. a la pàgina 70) (en aquest estudi només es pretenia avaluar el grau de variació de la foscor que presenten els espècimens respecte a l'inici de l'estudi), i es fixaven a la màquina de raspallat. En ambdós estudis calia un calibratge previ de la pressió exercida pels raspalls de dents sobre la superfície de l'esmalt dental. Es preparaven suspensions homogènies de les pastes dentals en aigua i es duien a terme 800 raspallades en el cas de l'estudi d'eliminació de taques i 2000, 4000 i 8000 en el cas de l'estudi d'abrasió. Després del procés de raspallat es duia a

terme la mesura final de color. Com a controls es van utilitzar el material de referència de la *American Dental Association* (ADA), pirofosfat càlcic, com a control positiu en el cas de l'estudi d'eliminació de taques i pastes dentals de coneguda alta i baixa abrasió segons la literatura, com a controls positius i negatius respectivament, per al cas de l'estudi d'abrasió.

### 2.2.1. Tractament de les dades

En tots els estudis les dades obtingudes de les determinacions dels diferents paràmetres: absorbància, duresa (unitats Knoop), rugositat (Ra) i la coordenada L\* de l'espai de color CIELab (coordenades L\*a\*b\*), van ser tractades mitjançant un anàlisi de variàncies (ANOVA). Tot seguit es va aplicar el mètode de Student-Newman-Keuls per determinar diferències significatives entre els grups considerats en cada cas.

A l'estudi sobre l'avaluació de la citotoxicitat de la pasta dental desenvolupada (Annex 7), els valors d'absorbància obtinguts es van utilitzar també per al càlcul del percentatge d'inhibició de les pastes dentals assajades sobre el creixement de les cèl·lules, a partir de l'equació que es mostra a continuació:

$$\% \text{ inhibició} = \left[ 1 - \left( \frac{Abs_m}{Abs_{neg}} \right) \right] \times 100 \quad (17)$$

on  $Abs_m$  és l'absorbància ja sigui de la mostra problema o del control positiu i  $Abs_{neg}$  és l'absorbància del control negatiu.

De manera semblant, es va dur a terme el càlcul dels percentatges tant de remineralització (Annex 8) com del poder de neteja (Annex 9), aconseguits amb les pastes dentals assajades (Equacions 18 i 19).

$$\% \text{ Remineralització} = \frac{KHN_{fin}}{KHN_{in}} \times 100 \quad (18)$$

on  $KHN_{in}$  és el valor de la duresa en unitats Knoop a l'inici de l'estudi de remineralització, és a dir, després de la desmineralització i  $KHN_{fin}$  és el valor de la duresa en unitats Knoop després d'un cert període de temps de tractament.

$$\% \text{ eliminació de taques} = \frac{L_{Tf} - L_{Ti}}{L_{Cf} - L_{Ci}} \times 100 \quad (19)$$

on  $L_{Ti}$  i  $L_{Tf}$  són els valors de la coordenada  $L^*$  abans i després d'haver sotmès els espècimens al raspallat amb les suspensions de pasta dental, mentre que  $L_{Ci}$  i  $L_{Cf}$  són els valors de la coordenada  $L^*$ , abans i després d'haver sotmès els espècimens al raspallat amb la suspensió de pirofosfat càlcic.

## **2.3. TÈCNIQUES D'ANÀLISI**

Les tècniques emprades han estat diverses al llarg dels diferents estudis recollits a la present memòria, en funció de les propietats, físiques o químiques, a mesurar. Bàsicament han estat tècniques per a la determinació d'espècies iòniques i atòmiques: calci, fluor i fòsfor però també de propietats físiques com la duresa, el color i la rugositat de superfícies.

### **2.3.1. Determinació d'espècies iòniques**

Com ja s'ha comentat anteriorment, l'alliberació dels ions d'interès: calci, fluorur o calci i fluorur a la vegada, en el cas tant dels experiments en que es van utilitzar resines com dels experiments amb pasta dental, Annexos 1, 2, 3, 5 i 6, es va determinar mitjançant un sistema d'elèctrodes selectius (ISEs) controlats automàticament mitjançant un programa d'adquisició de dades. Aquesta tècnica permetia una determinació directa i ràpida d'ambdós ions.

Les determinacions van realitzar-se mitjançant un elèctrode selectiu a ions calci de tipus indicador i un elèctrode selectiu a ions fluorur de tipus combinat. En el primer dels casos calia incloure el corresponent elèctrode de referència. En el segon cas, l'elèctrode selectiu a ions i el de referència constituïen una sola unitat. Aquest sistema basa el seu funcionament en el fet que quan s'introdueixen els elèctrodes en una dissolució s'estableix un flux momentani d'ions a través de la interfase existent entre la membrana selectiva d'ions i la dissolució, de manera que, un cop assolit l'equilibri termodinàmic es genera una diferència de potencial. Així mateix, l'element sòlid que constitueix l'elèctrode de referència interacciona amb la dissolució interna del mateix donant lloc a una altra diferència de potencial. La dissolució interna de l'elèctrode de referència i la dissolució problema estan en contacte directe a través d'un orifici del mateix elèctrode de referència: la *unió líquida*; en aquest punt els ions poden migrar d'una dissolució a

l'altra. El circuit queda tancat quan connectem els cables a l'element de mesura el qual ens permet mesurar la diferència de potencial entre elèctrodes.

Els elèctrodes responen logarítmicament als canvis que es produeixen en la concentració de l'ió corresponent a la dissolució, de manera que representant el potencial proporcionat per l'elèctrode en funció del logaritme de la concentració de les diferents dissolucions patró obteníem una relació lineal. Així previ a la quantificació de la concentració d'ions a la dissolució als diferents intervals de temps, es deixava establir el potencial inicial proporcionat per l'elèctrode amb la dissolució de saliva artificial a la temperatura de treball.

Un cop dut a terme aquest pas, es procedia al calibratge dels elèctrodes amb la mesura dels patrons (mitjançant una addició estàndard), a la construcció de la recta de calibratge corresponent, i seguidament a la mesura de la variació de la concentració de l'ió a la dissolució de treball per interpolació en aquesta recta.

En el cas de l'estudi de remineralització *in vitro* (Annex 8), on s'inclou la determinació de la disponibilitat de fluorur a les pastes dentals estudiades, les mesures es dugueren a terme en discontinu sota un fons de TISAB (dissolució ajustadora de la força iònica) i també mitjançant un elèctrode selectiu a ions fluorur. Es mesuraven els patrons per a la construcció de la recta de calibratge i les mostres es quantificaven per interpolació de les seves mesures en aquesta recta.

### **2.3.2. Determinació d'espècies atòmiques**

S'han utilitzat diferents tècniques d'espectroscòpia per a la determinació dels ions en estudi en funció de les necessitats de cada cas. De fet la selecció s'ha dut a terme segons es tractava d'una mostra líquida o sòlida i de la informació final requerida.

#### *Espectroscòpia d'emissió atòmica per plasma d'acoblament inductiu (ICP-OES)*

La determinació dels elements calci i fòsfor mitjançant aquesta tècnica es duia a terme per quantificar la quantitat d'ions calci i dihidrogenofosfat alliberats de les matrius polimèriques corresponents a la dissolució de saliva artificial. En el cas del calci la tècnica s'utilitzava per a la determinació de les concentracions de les alíquotes obtingudes dels experiments duts a terme mitjançant la tècnica del llit prim, Annexos 1 a 4, donat que en aquestes sèries d'experiments no es requeria d'un anàlisi tan ràpid i

directe. Al mateix temps també ens permetia dur a terme alguna comparació amb les determinacions obtingudes mitjançant la tècnica potenciomètrica descrita anteriorment.

La font d'ICP és la part més característica d'un aparell d'emissió atòmica per plasma d'acoblament inductiu. Consta d'una torxa on es produeix i es manté el plasma calent, gas parcialment ionitzat (típicament argó), al qual es transfereix una potència de radiofreqüència mitjançant una bobina enrotllada al voltant de la torxa<sup>7,8</sup>. Aquesta bobina, que està refrigerada per aigua, acobla inductivament l'energia al plasma i un cop energitzada induïx un camp electromagnètic dins la torxa que escalfa inductivament el plasma format a temperatures que superen els 5000 K. La torxa consisteix en una sèrie de tubs concèntrics de quars els quals condueixen els gasos a diferents velocitats a través de la regió de la bobina de radiofreqüència. Allà, el gas s'escalfa i s'ionitza ràpidament. Un cop l'aerosol de la mostra arriba al plasma es desolvata, dissocia, s'atomitza i s'excita. A mesura que les espècies iòniques i atòmiques passen a través del plasma, es relaxen cap als seus estats fonamentals emetent la radiació característica. La llum emesa és enfocada a l'obertura d'entrada d'un monocromador o policromador per controlar l'emissió dels diferents elements de manera, en el nostre cas, seqüencial. El senyal detectat depèn tant del nombre d'ions (o àtoms) al plasma com de la fracció d'aquests ions (o àtoms) que són excitats<sup>9</sup>.

En la següent taula es mostren les línies d'emissió utilitzades en l'anàlisi dels elements d'interès, així com també el seu límit de detecció i interferències<sup>10</sup>:

**Taula. 4.** Especificacions espectroscòpiques.

	<b>Ca</b>	<b>P</b>
<b>Línia d'emissió (nm)</b>	422,67	214,94
<b>Límit de detecció (ppm)</b>	0,150	0,3
<b>Interferències</b>	Fe	Al, Cu

Les línies van ser escollides de manera que no hi haguessin interferències espectrals entre els elements presents a la mostra i al mateix temps perquè el rang lineal fos el més ampli possible i reduir així la manipulació de les mostres al mínim.

La determinació es feia per interpolació sobre una recta de calibratge preparada amb patrons del no metall en el mateix medi de les mostres i mesurada abans de cada anàlisi.

### *Microscòpia electrònica*

La tècnica de la microscòpia electrònica és una de les tècniques més típicament utilitzada per a la caracterització de superfícies: membranes, polímers, entre altres. Es poden distingir dues tècniques bàsiques: la microscòpia electrònica d'escombrat (SEM, de l'anglès: *scanning electron microscopy*) i la microscòpia electrònica de transmissió (TEM, de l'anglès: *transmission electron microscopy*).

El microscopi electrònic d'escombrat (SEM), utilitzat en els estudis de la present memòria (Annexos 4 i 5), és un dels instruments més versàtils que tenim a l'abast per a l'estudi i anàlisi de les característiques microestructurals dels objectes sòlids. La primera raó que justificaria la utilitat d'aquesta tècnica és l'alta resolució que es pot obtenir quan s'estudien objectes voluminosos (de l'ordre de 2 a 5 nm, encara que pot arribar a ser inferior a 1 nm). El principi amb el qual treballa el microscopi electrònic d'escombrat consisteix en que un feix d'electrons primaris molt estret (d'energia cinètica de l'ordre de 1-25 KV) xoca contra la mostra i genera un feix d'electrons secundari o reflexat, procedent de l'alliberació dels elements presents a la superfície; aquests són els que determinen principalment la imatge obtinguda a la pantalla.

Donat que l'acció del feix d'electrons pot afectar greument al polímer, es recobria la mostra amb una capa d'or, per tal de dur a terme fotografies (l'or permet reflexar els electrons incidits i mostrar el relleu de la mostra) o carboni, per tal de dur a terme l'anàlisi qualitativa per raigs X dels elements presents a la superfície del polímer (el carboni permet el pas d'electrons cap a la mostra i la protegeix de la llum incident). Per a la caracterització dels espectres de raigs X es va utilitzar un espectròmetre d'energia dispersiva (EDS). Els raigs X mesurats s'aprofiten també per determinar la composició química de la mostra comparant la intensitat (nombre de fotons de raigs X emesos per unitat de temps) d'una emissió de raigs X característica de l'element d'interès amb la d'un estàndard de composició coneguda (exactitud i precisió properes a l'1 %). La combinació d'aquest mètode amb la microscòpia electrònica d'escombrat ens va facilitar, d'una banda, la identificació qualitativa d'elements i, per l'altra, ens donava una idea de la seva distribució per tota la superfície del sòlid<sup>11</sup>.



### **2.3.3. Determinació d'espècies moleculars**

#### *Espectrofotometria UV-VIS*

L'ús d'aquesta tècnica ens ha permès l'avaluació directa i ràpida de la citotoxicitat de la pasta dental desenvolupada a la present memòria (Annex 7). La determinació del producte resultant de l'assaig colorimètric utilitzat, va realitzar-se a 570 nm mitjançant un equip que permetia la lectura simultània de fins a 96 mostres diferents d'una mateixa placa (de l'anglès: *microplate reader*). Es prenia com a referència una mescla del medi diluït de creixement de les cèl·lules amb: el medi salí en el que es preparaven les suspensions de pasta per al control negatiu, el fenol per al control positiu i finalment les suspensions de pasta de diferent concentració. L'aparell duia a terme un autocalibratge la qual cosa permetia procedir a la mesura directa tan dels blancs com de les plaques de diferents períodes d'incubació.

### **2.3.4. Determinació de propietats físiques**

#### *Duresa*

El test de microduresa és un mètode que s'utilitza per mesurar la duresa d'un material a escala microscòpica. Amb ell es va fer el seguiment del potencial remineralitzador de la pasta dental desenvolupada mitjançant l'avaluació dels canvis en la duresa de l'esmalt dental. Es va poder investigar així la relació entre ambdós (Annex 8). Una peça de diamant d'alta precisió marca el material aplicant un pes determinat (200 g en el present estudi) i juntament amb la mesura microscòpica de la llargada de la marca d'impressió es calcula el valor de duresa automàticament. Si la peça de diamant té la forma de piràmide de base quadrada es parla de duresa Vickers mentre que si té forma romboèdrica, com era el cas, es parla de duresa de tipus Knoop. Els valors de duresa obtinguts s'utilitzen com a indicador de les propietats dels materials així com del seu possible comportament.

#### *Colorimetria*

Aquesta tècnica ens permetia determinar les diferències de color existents a la superfície de l'esmalt dental abans i després d'haver estat sotmès al procés de raspallat amb pastes dentals diverses. Previ calibratge de l'aparell, es procedia a la determinació del color mitjançant l'espai de color CIELab (coordenades  $L^*a^*b^*$ ). Cadascuna d'aquestes coordenades representen la foscor o lluminositat, i les cromaticitats, vermell-verd i

groc-blau respectivament, de la percepció de l'ull humà. La necessitat de poder quantificar el color i expressar-lo numèricament, va resultar en l'aparició, el 1905, del primer mètode per a l'expressió dels colors<sup>12</sup>. Avui dia, aquests espais de color (mètodes per expressar el color d'un objecte o font de llum utilitzant algun tipus de notació, com per exemple números) són utilitzats internacionalment per a la comunicació del color.

L'ull humà pot veure llum en el rang visible, tot i això, "llum" no és el mateix que "color". La llum es defineix com a radiació que estimula la retina de l'ull i permet la visió. L'estimulació de l'ull és transmesa cap al cervell, i és aquí on es genera el concepte de "color" com a resposta del cervell a la informació rebuda de l'ull. El principi pel qual els humans perceben el color i el principi pel qual un colorímetre "veu" el color són bàsicament comparables. Així en el colorímetre, un conjunt de sensors reben llum d'un objecte i en transmeten la informació a un microcomputador que determina els valors numèrics segons un espai de color predeterminat.

#### *Profilometria*

Les mesures de profilometria, que consisteixen en la mesura del grau de rugositat de la superfície d'un material, és un dels mètodes que s'utilitzen habitualment en odontologia per a l'avaluació de l'abradió de superfícies d'esmalt i dentina<sup>13</sup>. És per això que es van utilitzar per a l'estudi de l'abradió de la pasta dental desenvolupada en la present memòria (Annex 9). L'aparell de profilometria està constituït per una agulla molt fina que es mou, a una determinada velocitat, a través de la superfície de l'esmalt dental sotmès a abrasió i perpendicularment a la direcció de l'acció del raspallat. S'obté una corba, coneguda com a corba de rugositat, a partir de la qual s'avalua el paràmetre que ens permet quantificar la rugositat de la superfície, *Ra*, i en conseqüència el grau d'abradió.

#### 2.4. BIBLIOGRAFIA

- 1 Desarrollo Científico Aplicado S.L. (Barcelona, Spain (rights owner)). ES Patent 9700016, 1997.
- 2 DORFNER, K. a: *Ion Echargers*, DORFNER, K. (ed.); Walter der Gruyter Publisher: Berlín, 1991, p. 94 i 126, respectivament.
- 3 KHAN, G.M.; ZHU, J.B. *J. Controlled Release*, **1998**, 56, 127.
- 4 SAWAYA, A.; BENOIT, J.P.; BENITA, S. *J. Pharm. Sci.*, **1987**, 76(6), 475.
- 5 BELLAMY, S.A. a: *Ion Exchange Developments and Applications*, GREIG, J.A. (ed.); The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1996, p.494.
- 6 Veure cel·la de Franz a la referència: Conseil de l'Europe: PHARMACOPEÉ EUROPÉENNE, 3e édition; Strasbourg: França, 1996.
- 7 MEYER, G.A. *Anal. Chem.*, **1987**, 59, 1345A.
- 8 MOORE, G.L.: *Introduction to Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy*; Elsevier Science Publishers: Nova York, 1989.
- 9 OLESIK, J.W. *Anal. Chem.*, **1991**, 63, 12A.
- 10 WINGE, R.K.; FASSEL, V.A.; PETERSON, V.J.; FLOYD, M.A.: *Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy. An Atlas of Spectral Information*; Elsevier: Amsterdam, 1985.
- 11 GOLDSTEIN, J.I.; NEWBURY, D.; ECHLIN, P.; JOY, D.; ROMIG, A.D., JR.; LYMAN, C.E.; FIORI, C.; LIFSHIN, E.: *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*; 2<sup>nd</sup> ed.; Plenum Press: Nova York, 1992
- 12 CRAIG, R.G.; POWERS, J.M. *Restorative Dental Materials*, Mosby Inc.: Missouri, 2002, p.38.
- 13 DE BOER, P; DUINKERKE, A.S.; ARENDS, J. *Caries Res.*, **1985**, 19, 232.

## **Capítol 3**

---

### ***Discussió Global dels Resultats***

Aquest capítol recull aquells aspectes més remarcables dels resultats de cadascun dels estudis presentats. D'altra banda, no es pretén repetir el contingut dels treballs que s'adjunten als annexos, sinó que s'intenta donar una visió de conjunt tot ressaltant aquells aspectes que suposen una nova contribució així com les avantatges i inconvenients que presenta el producte objecte de desenvolupament en la present memòria.

### **3.1. ESTUDI DE LA CINÈTICA DELS PROCESSOS DE BESCANVI IÒNIC DE RESINES CARREGADES AMB IONS CALCI I FLUORUR (Annexos 1-5)**

Com ja hem vist en el capítol d'introducció, les resines de bescanvi iònic són àmpliament utilitzades en les indústries mèdiques i farmacèutiques. De fet, hi ha moltes d'aquestes indústries que són pioneres en el desenvolupament de l'ús industrial de polímers sintètics com per exemple les pròpies resines bescanviadores d'ions i els adsorbents polimèrics. En aquest sentit l'aplicació d'aquest tipus de materials en els camps esmentats basen el seu funcionament en molts aspectes de la tecnologia de l'adsorció i el bescanvi iònic. L'interès de la utilització de les resines de bescanvi iònic en aquesta àrea es fonamenta bàsicament en la possibilitat que ofereixen per dur a terme un control de l'alliberació de les substàncies que es troben immobilitzades en les mateixes.

És ben conegut a la literatura que la cinètica d'alliberació d'espècies de resines de bescanvi iònic depèn de paràmetres físico-químics com la porositat, el grau d'entrecreuament, la temperatura, la mida de partícula, el pH i la força iònica de la dissolució externa, el tipus de resina, la forma iònica de la mateixa, entre altres. La modificació de paràmetres com els que s'han mencionat ens permetran obtenir el perfil d'alliberació desitjat. D'aquí la necessitat de dur a terme un estudi preliminar d'avaluació de la influència de paràmetres com la mida de partícula, la temperatura, la porositat, el tipus de resina i la forma iònica de la mateixa sobre la velocitat d'alliberació, en el cas que ens ocupa, d'ions com el calci i el fluorur.

Ara bé però, quan ens preguntem el perquè d'aquest tipus d'estudis amb aquests ions en concret. L'origen de l'explicació el trobem en el desenvolupament i posterior registre de patent l'any 1997, dins del grup de recerca on s'ha dut a terme la present Tesi Doctoral,

d'un material, conegut com a NMTD, per a la remineralització de teixits organominerals. Aquest producte està constituït per una mescla de resines de bescanvi iònic, catiòniques i aniòniques, carregades amb ions calci, fluorur, fosfat i zinc. Si bé es disposava d'uns estudis previs, amb resultats prometedors, basats en:

- Assaigs *in vivo* sobre la composició mineral de la dentina de monos i humans després d'haver dut a terme un tractament de les caries profundes amb diferents materials: agents convencionals com l'hidròxid càlcic en comparació amb el material NMTD, i
- Assaigs *in vitro* sobre la capacitat obliteratedora de túbuls dentinaris del material NMTD, en comparació amb els materials convencionals per al tractament de la hipersensibilitat,

no s'havia dut a terme una caracterització adient, des del punt de vista químic, de les resines de bescanvi iònic a partir de les quals es pot dur a terme la preparació de formulacions d'alliberació controlada per a la remineralització de teixits dentals. De la mateixa manera, tampoc hi havia cap estudi del mecanisme a través del qual té lloc l'alliberació dels ions de les respectives matrius polimèriques.

Tenint en compte tot això, fixats paràmetres com el grau d'entrecruament de les matrius polimèriques utilitzades en els diferents estudis, i el pH i la força iònica de la dissolució externa, que en tots els casos fou saliva artificial preparada anàlogament, es va procedir a avaluar la influència de la resta de paràmetres mencionats anteriorment.

### **3.1.1. Condicions dinàmiques (Tècnica del llit prim) (Annexos 1, 2, 3 i 4)**

Una de les raons per les quals es va dur a terme l'estudi de la velocitat d'alliberació dels ions de les respectives matrius polimèriques en aquestes condicions està relacionada amb l'aplicació final a la qual va destinada el producte desenvolupat en la present memòria. La boca és una cavitat on hi ha una constant renovació de fluids biològics, és per això que es va considerar que aquestes condicions experimentals podien utilitzar-se com a bona simulació del medi oral.

*Influència de la mida de partícula, la temperatura, la porositat, el tipus i caràcter del grup ionogènic immobilitzat*

L'avaluació de la velocitat d'alliberació dels ions de la matriu polimèrica corresponent es va dur a terme a partir de l'anàlisi de la variació del grau de conversió de la resina amb el temps. Tal i com era d'esperar, i independentment de la porositat i del grup ionogènic immobilitzat a la matriu polimèrica, s'ha posat clarament de manifest l'augment de la velocitat d'alliberació al reduir la mida de la partícula i es que, el camí que haurà de recórrer l'ió fins arribar a la superfície del bescanviador serà menor.

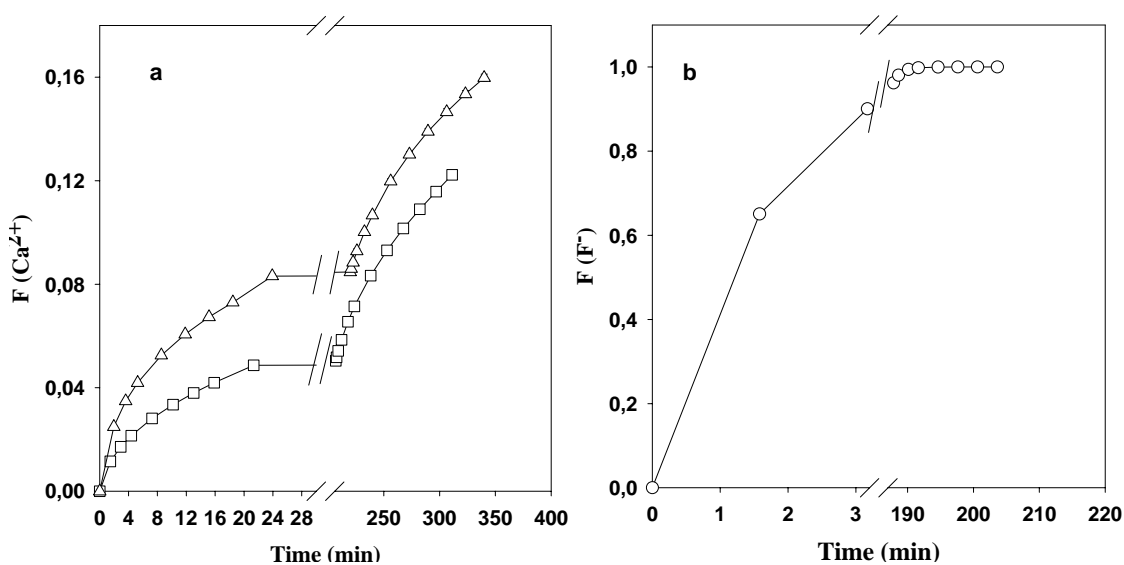
Contràriament, la velocitat d'alliberació, la temperatura i la porositat estan directament relacionades. Un augment de temperatura provoca un augment en els coeficients de difusió la qual cosa es tradueix en una més gran velocitat d'alliberació i d'altra banda porus més grans com és el cas de la resines de tipus macroporós es tradueixen en una més gran àrea superficial efectiva i en conseqüència es facilita el desplaçament dels ions bescanviats i bescanviats a través de la matriu polimèrica. No obstant això, l'efecte que exerceixen aquest dos últims paràmetres sobre els sistemes estudiats no és massa rellevant. No passa el mateix però amb el tipus de grup ionogènic immobilitzat, sobretot pel que fa a les resines de tipus catiònic. Les de tipus aniònic ja siguin de caràcter base forta o feble, donat que l'afinitat de l'ió bescanviat ( $\text{Cl}^-$ ) és més gran que la de l'ió inicialment immobilitzat ( $\text{F}^-$ ), presenten velocitats d'alliberació semblants i considerablement més elevades respecte a les corresponents catiòniques. Aquestes últimes, tant de caràcter àcid feble com fort en canvi, són molt més afins als ions calci que als ions alcalins, com el sodi i el potassi, presents a la dissolució de desorció. Amb tot, la interacció que s'estableix entre l'ió calci i el grup àcid carboxílic és molt més forta que la corresponent amb l'àcid sulfònic ja que en aquest darrer cas s'assoleixen velocitats d'alliberació notablement superiors.

Així doncs, els factors més influents a l'hora de desenvolupar formulacions amb el perfil d'alliberació desitjat seran la mida de partícula i sobretot el tipus i caràcter del grup ionogènic immobilitzat. Donat que les condicions experimentals dinàmiques no ens permetien estudiar la cinètica d'alliberació de les fraccions de mida de partícula petita ( $\phi < 100$  micres, adequades per a la preparació de les formulacions per a les aplicacions dentals), es va dur a terme una extrapolació de les dades experimentals obtingudes amb les partícules de mida més gran.

Ja s'ha comentat en el primer capítol que els processos de difusió són essencials en el camp del bescanvi iònic, de manera que, el bescanvi iònic és bàsicament un procés que assoleix l'equilibri principalment per difusió.

Davant l'existència dels dos mecanismes de difusió ja esmentats durant el procés de bescanvi iònic: difusió intraparticular i difusió en el film, el primer pas era determinar quin dels dos era el responsable de l'etapa determinant de la velocitat, és a dir, el més lent.

Kressman i Kitchener van desenvolupar un mètode, conegut com a test d'interrupció, per distingir experimentalment entre ambdós tipus de difusió. Dels resultats que es mostren a la Figura 17 (Figures 2a i 2b de l'Annex 1) es va deduir que l'etapa determinant de la velocitat en el procés de bescanvi iònic que tenia lloc entre els ions sodi, potassi i clorur presents a la dissolució de saliva artificial i els ions calci i fluorur immobilitzats a la resina corresponent, era el mecanisme de la difusió intraparticular, ja que, després de la parada temporal en la que es separaven les partícules de resina de la dissolució desorbidora (test d'interrupció) es podia apreciar un augment en la velocitat de bescanvi. Aquest fet era degut a que els gradients de concentració interns tenien temps d'anivellar-se.



**Figura. 17.** Corbes de la cinètica d'alliberació dels sistemes (a)  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$ / $\text{K}^+$  i (b)  $\text{F}^-$ - $\text{Cl}^-$  obtingudes quan s'aplica el test d'interrupció. Mida de partícula: 0,42 mm (cercles), 0,335 mm (quadrats) i 0,205 mm (triangles).



Així doncs a l'Annex 1, tenint en compte aquest precedent, es va dur a terme un tractament dels resultats presentats a les figures corresponents amb models cinètics específics, vàlids per a la descripció de la cinètica del bescanvi iònic controlada pel mecanisme de la difusió intraparticular. El bon ajust dels models a les dades experimentals va confirmar les conclusions a les que s'havia arribat prèviament: els processos de bescanvi iònic estudiats estan controlats pel mecanisme de la difusió intraparticular.

Amb el coneixement dels sistemes en estudi adquirit en el tractament de les dades obtingudes al primer dels treballs, es va procedir, en els estudis plantejats als Annexos 2 i 3, a l'aplicació directa dels mateixos models cinètics, la descripció dels quals es presenta a continuació:

**a) Model desenvolupat per Boyd et al<sup>1</sup>:**

Aquest model és vàlid per a graus de conversió baixos ( $F < 0,05$ ) i permet calcular el coeficient de difusió,  $D$ , dels ions a la fase resina mitjançant l'equació:

$$F = 1,08 (Bt)^{1/2} \quad (20)$$

on el paràmetre  $B$  és la velocitat d'alliberació efectiva que es relaciona amb el coeficient de difusió, mitjançant l'equació:

$$B = \frac{D\pi^2}{r^2} \quad (21)$$

on  $r$  i  $t$  són el radi de la partícula de resina i el temps respectivament.

Aquest model només fou aplicable en el cas de la resina caràcter àcid feble carregada amb ions calci donat que fou l'únic sistema que reunia les condicions requerides per a l'aplicació del mateix.

**b) Model desenvolupat per Vermeulen<sup>2</sup>:**

El rang d'aplicabilitat d'aquest model cobreix tot l'interval de possibles valors de graus de conversió, des de 0 fins a 1, i es basa en la utilització de l'equació que es mostra a continuació:

$$-\ln(1 - F^2) = 2 \frac{D\pi^2}{r^2} t = 2Bt \quad (22)$$

A les taules 5 i 6 es recullen de manera resumida els resultats obtinguts de la velocitat d'alliberació efectiva,  $B$ , per a ambdós ions, calci i fluorur, a les diferents fases resina.

**Taula. 5.** Velocitat d'alliberació efectiva,  $B$ , de l'ió calci de les diferents fases resina en condicions experimentals dinàmiques.

<b>B (<math>Ca^{2+}</math>) x 10<sup>6</sup> (s<sup>-1</sup>)</b>						
<b>Model Boyd et al.</b>						
<b>293K</b>			<b>310K</b>			
<b>Ø (mm)</b>	<b>S8528</b>	<b>SP112WS</b>	<b>S100</b>	<b>S8528</b>	<b>SP112WS</b>	<b>S100</b>
0,42	1,4	-	-	2,2	-	-
0,335	1,7	-	-	2,2	-	-
0,205	4,9	-	-	3,1	-	-
0,105	9,3	-	-	14	-	-

<b>B (<math>Ca^{2+}</math>) x 10<sup>4</sup> (s<sup>-1</sup>)</b>						
<b>Model Vermeulen</b>						
<b>293K</b>			<b>310K</b>			
<b>Ø (mm)</b>	<b>S8528</b>	<b>SP112WS</b>	<b>S100</b>	<b>S8528</b>	<b>SP112WS</b>	<b>S100</b>
0,42	0,01	1,0	0,5	0,015	1,0	0,5
0,335	0,01	1,0	1,0	0,015	1,5	1,0
0,205	0,025	2,5	2,0	0,015	2,5	1,5
0,105	0,035	4,0	3,5	0,045	4,0	3,0

**Taula. 6.** Velocitat d'alliberació efectiva,  $B$ , de l'ió fluorur de les diferents fases resina en condicions experimentals dinàmiques.

<b>B (F) x 10<sup>3</sup> (s<sup>-1</sup>)</b>						
<b>Model Vermeulen</b>						
<b>293K</b>			<b>310K</b>			
<b>Ø (mm)</b>	<b>MP62</b>	<b>MP600</b>	<b>M600</b>	<b>MP62</b>	<b>MP600</b>	<b>M600</b>
0,42	4,4	3,3	5,7	3,0	5,9	7,1
0,335	7,1	7,1	6,9	5,0	7,0	8,2
0,205	12,3	13,3	12,5	10,0	11,3	10,1
0,105	35,8	17,0	12,0	13,0	15,0	12,2

A la vista dels resultats es pot concloure que l'aplicació d'aquests models resulta en una quantificació de la velocitat d'alliberació efectiva que es correlaciona amb la mida de

partícula de les resines corresponents. Es pot verificar també com la temperatura i la porositat de la matriu polimèrica no afecten significativament a la velocitat d'alliberació dels ions en els sistemes estudiats. Contràriament, si que s'observa un efecte clar de la mida de partícula de les resines i del tipus de grup ionogènic immobilitzat a la matriu polimèrica i es posen de manifest també les diferències existents en la difusivitat dels ions.

Les relacions lineals obtingudes de la representació del logaritme negatiu dels diferents valors de velocitat d'alliberació efectiva en funció del diàmetre de les partícules de resina, permeten dur a terme una predicció (mitjançant extrapolació) del comportament de les resines que presentin mides de partícula inferiors a 100 micres que no es poden estudiar en condicions experimentals dinàmiques.

Amb això es demostra que l'aplicació d'aquestes condicions pot ser una bona alternativa a les corresponents en discontinu per a l'estudi d'aquest tipus de resines en forma de pols. Malgrat tot, la diferència entre ambdues condicions experimentals és molt clara sobretot en quant al procés de desorció: en condicions dinàmiques el llit de resina està en contacte en tot moment amb una dissolució de saliva artificial fresca, en condicions en discontinu en canvi es disposa d'un volum de saliva artificial limitat que amb el temps es va enriquint amb l'ió objecte d'estudi. Aquest fet repercuteix directament sobre la velocitat d'alliberació de l'ió en qüestió, tal i com es podrà observar en els resultats que es descriuen en el següent apartat i que farà que no siguin directament comparables amb els valors corresponents obtinguts en condicions dinàmiques. Conseqüentment, el volum de dissolució desorbidora necessari per a 25 minuts d'experiment en condicions dinàmiques és 15 vegades superior als 50 ml que són necessaris per a les condicions en discontinu.

#### *Llits mixtos*

Aquests tipus de sistemes són àmpliament utilitzats en el camp del tractament d'aigües, sobretot pel que fa a la reducció de la seva duresa i desionització. En aquest tipus d'aplicacions és important controlar una sèrie de paràmetres com: la selectivitat dels bescanviadors iònics, la seva capacitat específica, la seva estabilitat físico-química, la capacitat de filtració de partícules sòlides, la resistència a l'enverinament, la seva facilitat per a l'assoliment d'una separació completa, una bona predisposició a la seva

regeneració i finalment el tipus de grup ionogènic immobilitzat a la matriu polimèrica<sup>3</sup>. L'aplicació d'aquest tipus de sistemes en el camp de la tecnologia de l'alliberació controlada, en canvi, és molt més novedosa i se la pot caracteritzar d'important innovació, sobretot pel que fa a les aplicacions en el camp dental.

La saliva humana proporciona una font natural d'ions calci i fosfat per al procés de remineralització que té lloc entre períodes de desmineralització. La presència de fluorur a la mateixa s'ha correlacionat amb un augment en el grau de remineralització i en conseqüència amb una disminució de la incidència de caries dental. De fet s'ha vist que traces de concentració de fluorur en dissolucions supersaturades de calci i fosfat ajuden a promoure la formació de hidroxiapatita càlcica (composició del mineral dental). Tot i això, l'acció del fluorur en el medi oral està limitada per la presència de calci a la saliva<sup>4</sup>. Si bé la saliva natural és un sistema de gran complexitat amb nombrosos constituents i variacions segons l'hora del dia, se n'han reportat diferents formulacions i se n'ha avaluat l'efecte de paràmetres com el pH i l'efecte tampó, el paper del  $CO_2$ , la força iònica i conductivitat, la presència d'ions calci (entre 0 i 280 ppm), entre altres<sup>5</sup>. Així, mitjançant mescles de resines de bescanvi iònic carregades amb ions calci i fluorur es podria, d'una banda, aportar el fluorur necessari i de l'altre, regular la concentració de calci present a la saliva i aconseguir una potenciació de la remineralització dels teixits organominerals dentals. Tenint en compte tot això, en el treball presentat a l'Annex 4, es recullen tota una sèrie d'experiments per tal d'avaluar com es modifica la corba d'alliberació dels ions calci i fluorur quan mesquem resines de bescanvi iònic carregades amb els mateixos, mitjançant la utilització d'una dissolució de saliva artificial de composició ja indicada en l'apartat anterior de metodologia. Amb aquesta finalitat es va estudiar la influència de la composició de la mescla de resines de bescanvi iònic en forma d'ió calci i fluorur, respectivament, i la mida de partícula de les mateixes sobre la velocitat d'alliberació dels ions. En els Annexos 1 i 2 ja s'ha pogut constatar l'elevada velocitat d'alliberació de l'ió fluorur de la resina de bescanvi iònic de caràcter base feble per a qualsevol mida de partícula. Pel que fa al calci, la quantitat alliberada al medi mitjançant el sistema estudiat a l'Annex 4 esmentat, vindrà determinada per la mida de partícula de la resina de bescanvi iònic de caràcter àcid feble en forma d'ió calci, així com també per la concentració de fluorur present bé a la dissolució externa o a la corresponent resina bescanviadora d'ions. De fet quan més petita sigui la mida de la

partícula de resina i més gran la concentració de fluorur, més afavorida estarà l'alliberació de l'ió calci. Ara bé s'ha de tenir en compte que aquest sistema posseeix un grau de complexitat addicional que és la formació d'un sòlid insoluble:  $\text{CaF}_2$ , i que dificulta l'estudi de la cinètica dels processos de bescanvi iònic que tenen lloc en els llits mixtos. És important dur a terme un seguiment de la seva formació. La visualització del precipitat format es va dur a terme a partir de l'observació de les imatges obtingudes del microscopi electrònic de rastreig (SEM) i de la detecció d'una disminució en la senyal potenciomètrica pertanyent a l'ió fluorur. En els nostres experiments amb mescles de resines bescanviadores d'ions carregades amb ions calci i amb ions fluorur, la major mida de la partícula de resina en forma d'ió calci, juntament amb la cinètica de caràcter lent per la que es caracteritza, fan que observem un precipitat no uniforme format majoritàriament sobre la superfície d'aquesta resina (Figura 10 de l'Annex 4). Quan el procés de bescanvi iònic va acompanyat per la formació de precipitat tenim d'una banda, un desplaçament de l'equilibri cap a l'alliberació dels ions immobilitzats a la fase resina i de l'altra, la formació de precipitat sobre la superfície de les partícules de bescanviador iònic. Així, en el cas que ens ocupa, s'observa un augment de l'alliberació de l'ió calci que dona com a conseqüència una disminució de la concentració de l'ió fluorur degut a la formació del sòlid fluorur de calci. D'altra banda, anàlogament al medi oral, es considera l'existència de situacions de supersaturació. Aquest fenomen explica el fet que al disminuir la mida de la partícula de la resina en forma d'ió calci s'obté una menor formació de fluorur de calci. Quan més gran sigui la quantitat de resina amb la que treballem (cas del sistema  $\text{R}_2\text{-Ca}^{2+}$  (0,105 mm)- $\text{R-F}^-$  (0,45 mm)) més gran és l'estabilització de la dissolució supersaturada. La dissolució supersaturada roman estable dins l'espai intersticial de la columna i l'eluat recollit pot començar a cristal·litzar després d'un cert període de temps o espontàniament.

El fluorur de calci es forma com a conseqüència de l'aplicació tòpica de fluorur. L'avantatge que suposa la seva formació està relacionada amb la possibilitat que ofereix per actuar com a dipòsit de fluorur per a llargs períodes de temps i facilitar així la formació de fluoroapatita. Ara bé, malgrat la seva formació no seria perjudicial, cal indicar que està qüestionat que aquest sigui l'element bàsic en la prevenció de la caries dental i es que majoritàriament s'accepta, tal i com ja s'ha comentat anteriorment, que el

desenvolupament de la caries es restringeix o inhibeix parcialment amb la concentració adequada dels ions calci, fosfat i especialment fluorur<sup>6</sup>.

### **3.1.2. Condicions en discontinu (Tècnica del volum limitat) (Annexos 1, 2, 3 i 5)**

Aquestes condicions experimentals es van utilitzar donat que, com ja hem comentat en l'apartat de metodologia, aquestes són les condicions més àmpliament utilitzades en la recerca per al desenvolupament i millora de productes farmacèutics, la majoria dels quals s'absorbeixen a l'estómac o l'intestí.

En aquestes sèries d'experiments es van obtenir les mateixes conclusions sobre la influència de la mida de partícula, la temperatura, la porositat i el tipus i caràcter del grup ionogènic immobilitzat, sobre la velocitat d'alliberació dels ions de les respectives matrius polimèriques. A destacar però que en aquest cas la magnitud de la velocitat d'alliberació, concretament de l'ió calci sigui quina sigui la matriu polimèrica sobre la qual es troba inicialment immobilitzat, és considerablement menor. Hem puntualitzat ja, que en aquest tipus de sistema, caracteritzat per una cinètica lenta, la presència de l'ió objecte d'estudi a la dissolució desorbidora a mesura que el procés de bescanvi iònic evoluciona, afecta directament a la velocitat d'alliberació del mateix. La situació d'equilibri que s'estableix entre la fracció d'ions present a la dissolució i els romanents a la fase resina, n'alenteix encara més la velocitat d'alliberació i, en conseqüència, n'accentua la lentitud per la qual es caracteritza aquest sistema.

Una alternativa al test d'interrupció descrit anteriorment en condicions experimentals dinàmiques a l'hora de determinar l'etapa determinant de la velocitat del procés de bescanvi iònic en condicions en discontinu, és avaluar la dependència de la velocitat d'alliberació amb l'agitació de la dissolució desorbidora. En el cas de les resines de caràcter àcid i base fortes, la determinació de l'etapa determinant de la velocitat del procés en condicions experimentals en discontinu es va dur a terme d'aquesta manera (Annex 3). Donat que la velocitat d'alliberació dels ions no depenia de l'agitació de la dissolució desorbidora (Figures 5a-b i 6a-b) s'establí que el procés de bescanvi iònic estava controlat per la difusió intraparticular.

Globalment doncs, els processos de bescanvi iònic dels sistemes estudiats en la present memòria estan controlats per la difusió intraparticular.

Amb la finalitat de determinar els paràmetres cinètics es va prendre com a referència un estudi posterior a Boyd et al. realitzat per Kressman i Kitchener<sup>7</sup> aplicat a condicions experimentals en discontinu, en els que el procés de bescanvi iònic està controlat per la difusió intraparticular. L'expressió desenvolupada es mostra a continuació:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = \frac{6}{r} \frac{Q_0}{Q_0 - Q_\infty} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad (23)$$

on  $Q_0$  representa la quantitat total d'ions inicialment immobilitzats a la fase resina,  $Q_\infty$  la quantitat d'ions alliberats un cop assolit l'equilibri,  $Q_t$  la quantitat d'ions alliberats fins al moment  $t$ ,  $r$  el radi de les partícules de resina,  $D$  el coeficient de difusió de l'ió a través del bescanviador iònic i  $t$  el temps. El coeficient de difusió es relaciona amb la velocitat d'alliberació efectiva mitjançant l'equació 21.

Del tractament de les dades s'obtingueren bons ajustos del model amb els valors experimentals, ara bé, per a les partícules de mida superior, les quals tenen una superfície de contacte amb la dissolució externa menor, resultaren dos comportaments clarament diferenciats (Figures 6a-h de l'Annex 2 i Figures 10a-h de l'Annex 3). Aquest fet es relaciona amb la tendència que tenen les resines a absorbir dissolvent del medi (conegut com a *swelling*). Així, aquestes dues tendències no s'observaven en el cas de les condicions experimentals dinàmiques donat que abans de carregar les resines a la columna de bescanvi iònic per tal d'iniciar els experiments, es mantenien un cert període de temps en aigua.

Aquest fenomen inicial condicionarà de manera significativa els resultats del posterior tractament, els quals es recullen a les taules que es mostren a continuació.

**Taula. 7.** Velocitat d'alliberació efectiva,  $B$ , de l'ió calci de les diferents fases resina en condicions experimentals en discontinu.

<b><math>B (Ca^{2+}) \times 10^4 (s^{-1})</math></b>						
<b>Model Kressman i Kitchener</b>						
<b>293K</b>				<b>310K</b>		
<b><math>\varnothing</math> (mm)</b>	<b>S8528</b>	<b>SP112WS</b>	<b>S100</b>	<b>S8528</b>	<b>SP112WS</b>	<b>S100</b>
0,42	0,42	6,7	4,3	0,1	3,6	5,1
0,335	0,36	9,9	17	0,36	4,1	9,0
0,205	0,37	35,0	30	1,2	19	24
0,105	2,3	49	46	3,8	17	60
<0,05	9,4	130	80	10,7	175	129

**Taula. 8.** Velocitat d'alliberació efectiva,  $B$ , de l'ió fluorur de les diferents fases resina en condicions experimentals en discontinu.

<b><math>B (F^-) \times 10^5 (s^{-1})</math></b>						
<b>Model Kressman i Kitchener</b>						
<b>293K</b>				<b>310K</b>		
<b><math>\varnothing</math> (mm)</b>	<b>MP62</b>	<b>MP600</b>	<b>M600</b>	<b>MP62</b>	<b>MP600</b>	<b>M600</b>
0,46-0,42	62,1	0,6	5,2	24,9	0,06	18
0,335	0,54	0,9	2,6	0,61	1,1	13
0,205	0,16	19	15	0,8	26	31
0,105	29,7	28	17	58,6	19	51
<0,05	1,0	24	35	3,4	33	125

Els valors obtinguts en condicions experimentals en discontinu difereixen significativament dels obtinguts en condicions dinàmiques, malgrat per al cas de l'ió calci són del mateix ordre de magnitud. A excepció sobretot del cas del sistema amb resina de caràcter base feble carregada amb ions fluorur on s'obtenen valors amb una extremada variabilitat, es segueix reflectint la relació inversa que existeix entre la mida de partícula i la velocitat d'alliberació. De la mateixa manera, anàlogament als estudis en condicions dinàmiques es pot concloure que el model descrit no ens permet posar de manifest l'efecte que exerceixen la temperatura i la porositat de la matriu polimèrica sobre les velocitats d'alliberació dels ions. Ara bé a diferència, aquestes condicions

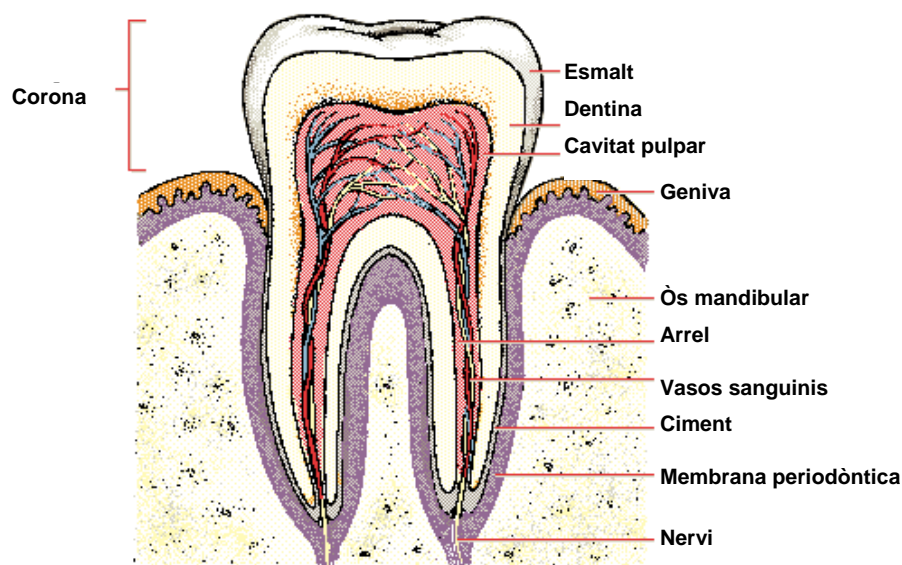


experimentals no permeten determinar amb fiabilitat la influència del caràcter del grup ionogènic immobilitzat. De fet en aquest model, la velocitat d'alliberació és un paràmetre que s'obté a partir del tractament dels valors que resulten a l'inici dels experiments cinètics on paràmetres com la repetitivitat i la reproduïbilitat estan més qüestionades, i es que, petites variacions a priori menyspreables es tradueixen finalment en resultats amb una variabilitat més que significativa. D'altra banda, també s'ha de destacar la complexitat que suposa tant el seguiment de processos de bescanvi iònic d'elevada velocitat on l'alliberació és pràcticament instantània (cas dels bescanviadors aniònics estudiats en la present memòria) com aconseguir una bona homogeneïtzació de la suspensió de resina mitjançant l'agitació donat que les resines catiòniques presenten densitats superiors a la de la dissolució desorbidora utilitzada, de valor equivalent a la de l'aigua.

La conseqüència directa d'aquests resultats és que, per a aquest cas concret, les condicions experimentals dinàmiques, malgrat no permeten l'estudi directe de resines en forma de pols, serien més adequades donat que proporcionarien resultats més correctes i acceptables.

#### *Llits mixtos*

El tractament actual de la caries profunda (lesió molt propera a l'extrem superior de la polpa que conté el nervi i que pot donar lloc a una infecció bacteriana de la mateixa) passa encara, en alguns casos, per la utilització d'hidròxid càlcic. Aquest producte provoca una forta reacció alcalina que pot contribuir a l'augment del dolor i pot ser atacat per l'àcid làctic produït per les bacteries. D'altra banda, els rebliments habituals utilitzats per a omplir la cavitat, poden causar molèsties degut a la conducció de sensacions tèrmiques (diferències entre fred i calor) fins a la proximitat del nervi. A la Figura 18 es mostra un esquema d'una dent humana. Amb la finalitat de proporcionar una solució satisfactòria a aquests problemes es va desenvolupar la mescla de resines de bescanvi iònic, coneguda com a NMTD<sup>8</sup>, objecte d'estudi a l'Annex 5.



**Figura. 18.** Esquema d'una dent humana. La part externa s'anomena corona i l'arrel s'introdueix en el maxil·lar. La capa més externa de la corona està formada per un teixit calcificat que rep el nom d'esmalt, la substància més dura de l'organisme. Per dins de l'esmalt es troba la dentina, una substància de naturalesa òssia que s'estén des de la superfície més interna de l'esmalt i penetra en el maxil·lar per formar l'arrel. La dentina de l'arrel està coberta per una capa prima d'un teixit dur anomenat ciment. Les arrels es mantenen en la seva posició mitjançant fibres elàstiques que formen la membrana periodontal. La dentina tanca la cavitat pulpar que continua cap a l'arrel com a conducte radicular. A través de l'orifici que s'obre a l'extrem de l'arrel, penetren vasos sanguinis, nervis i teixit conjuntiu, que ocupen el conducte radicular i la cavitat pulpar.

Per a l'estudi de l'alliberació dels ions d'aquesta formulació es va utilitzar la *cel·la de Franz modificada* que s'ha desenvolupat en la present Tesi Doctoral, per ser la manera de mantenir en contacte totes les resines que formen part de la preparació i poder predir així quin seria el seu comportament en posteriors aplicacions com a fons cavitari. Cal indicar que la membrana de cel·lulosa que s'utilitza per a la immobilització de la resina a la cel·la indicada no suposa cap barrera de difusió addicional per als ions donat que un cop s'ha produït el procés de bescanvi, la seva aparició a la dissolució externa és immediata. En el treball presentat a l'annex esmentat anteriorment s'ha realitzat un estudi sobre la importància del control de la mida de les partícules de resina degut a l'efecte que aquest paràmetre exerceix sobre la velocitat d'alliberació dels ions, i s'ha intentat donar una explicació del mecanisme a través del qual té lloc l'alliberació dels mateixos.

Sembla clar, a priori, que mitjançant la utilització de malles d'acer inoxidable de les mides d'interès es poden aconseguir les fraccions necessàries amb èxit. Ara bé, la verificació de les mides obtingudes, duta a terme amb l'ajuda de la tècnica de referència de la difracció per làser, ha posat de manifest la dificultat inherent al procés de discriminació el qual és lent i tediós, sobretot quan es tracta de materials de bescanvi iònic dels tipus estudiats i quan es pretenen aconseguir fraccions de mides tan petites i properes entre elles. Amb tot, el control de la mida de la partícula és clau per a l'obtenció de corbes d'alliberació amb la validesa suficient com per poder dur a terme una bona interpretació dels fenòmens que tenen lloc quan mesquem les resines carregades amb els diferents ions.

El procés de càrrega de les diferents resines de bescanvi iònic amb els ions d'interès,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{F}^-$  o  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , també és de vital importància. Així, una deficiente eliminació de l'electròlit de càrrega donaria com a conseqüència una alliberació inicial de l'ió a estudiar al medi, producte de la solubilització de la sal corresponent romanent del procés de càrrega de la resina, el que afectaria conseqüentment no només als processos de bescanvi iònic del mateix ió a la respectiva matriu polimèrica, sinó també als altres ions presents al sistema. Així doncs, tant el procés de preparació de les resines de bescanvi iònic com la seva discriminació per mides, condicionaran l'obtenció de l'efecte adequat mitjançant la formulació objecte d'estudi.

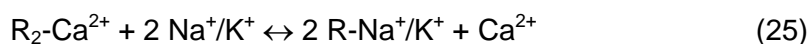
En el present annex, anàlogament als treballs presentats anteriorment als Annexos 1, 2 i 4, es tornen a posar de manifest les diferències de difusivitat que existeixen entre els ions calci i fluorur quan es troben immobilitzats en resines de bescanvi iònic de caràcter àcid i base febles, respectivament. No s'havia estudiat encara però, el comportament de l'ió dihidrogenfosfat. Aquest presenta una elevada velocitat d'alliberació en comparació a la de l'ió calci però lleugerament inferior a la de l'ió fluorur (Figures 4a-b de l'Annex 5). De fet, de l'observació de la seqüència de sorbabilitat d'alguns anions immobilitzables en resines de bescanvi iònic de caràcter base feble<sup>9</sup> que es mostra a continuació:



es pot veure com l'ió dihidrogenfosfat s'adsorbeix més fortament que l'ió fluorur. Així, l'anió clorur present a la dissolució desorbidora de saliva artificial, que es troba enmig d'ambdós ions a la seqüència de sorbabilitat, desplaçarà més fàcilment a l'ió més

feblement adsorbit ( $\text{F}^-$ ), fet que es reflexa coherentment en les corresponents corbes d'alliberació anteriorment indicades. En tots els casos, tant quan s'estudia cadascuna de les resines carregades amb l'ió corresponent per separat com quan es fan mescles amb les mateixes, s'observa altre cop com la velocitat d'alliberació dels ions augmenta al disminuir la mida de les partícules de resina.

Quan es mesclen resines de bescanvi iònic de caràcter àcid i base febles carregades amb els ions calci, fluorur i dihidrogenfosfat, les velocitats d'alliberació en canvi, si que es veuen considerablement modificades. Si bé la velocitat d'alliberació de l'ió dihidrogenfosfat no varia significativament malgrat la presència, bé de resina de bescanvi iònic en forma d'ió calci o d'aquesta juntament amb la carregada amb fluorur, les altres dues si que es veuen considerablement afectades. D'aquesta manera, la velocitat d'alliberació de l'ió calci de la resina catiònica augmenta ja sigui en presència de resina de bescanvi iònic en forma d'ió fluorur o dihidrogenfosfat, o d'ambdues. La influència que exerceix la resina en forma d'ió dihidrogenfosfat és clarament superior a la corresponent en forma d'ió fluorur. En el primer dels casos la formació de complexos solubles carregats de dihidrogenfosfat càlcic és la responsable del desplaçament cap a la dreta de l'equilibri del procés de bescanvi següent:



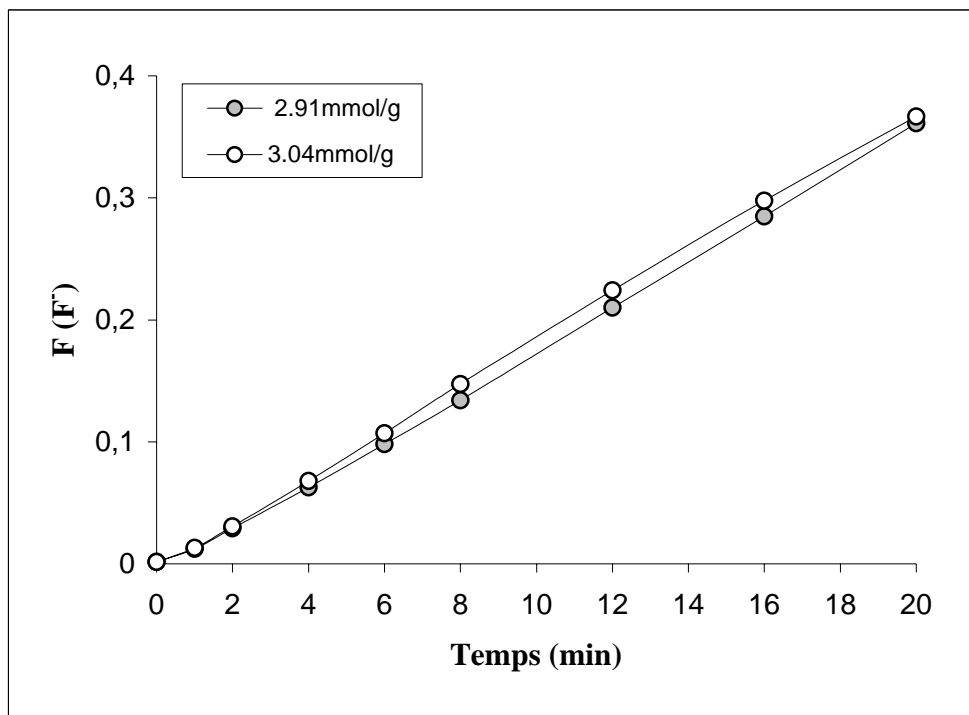
En el segon cas, en canvi, ens trobem davant d'un sistema de més elevada complexitat donat que hi ha involucrada la formació d'una substància insoluble,  $\text{CaF}_2$ . Aquest sistema, el qual ja ha estat objecte de rigorós estudi a l'Annex 4, inclou d'una banda el desplaçament cap a la dreta de l'equilibri prèviament indicat degut a la formació del  $\text{CaF}_2$  sòlid i de l'altra el dipòsit d'aquest a sobre de les partícules de bescanviador iònic. Anàlogament al treball prèviament discutit a l'apartat 3.1.1, s'ha observat que la velocitat d'alliberació de l'ió calci es veu lleugerament incrementada mentre que la corresponent a l'ió fluorur disminuída. En aquest cas la formació del sòlid  $\text{CaF}_2$  s'ha verificat també mitjançant la comparació amb el corresponent sistema binari  $\text{R}_2\text{-Ca}^{2+}$ :  $\text{R-H}_2\text{PO}_4^-$  ja que malgrat la resina en forma d'ió dihidrogenfosfat provoca una acceleració sobre la velocitat d'alliberació de l'ió calci, la magnitud d'aquesta alliberació es veu disminuïda quan s'afegeix resina en forma d'ió fluorur a la mescla. Addicionalment, la presència de fluorur de calci a sobre de les partícules de

bescanviador catiònic carregat amb ió calci s'ha comprovat mitjançant l'estudi qualitatiu dels espectres de raigs X de la superfície de les partícules dels diferents bescanviadors iònics. Aquesta tècnica presenta una gran potencialitat en quan a l'estudi de superfícies planes, en el nostre cas però, es disposava de partícules irregulars amb un cert volum, fet que limita considerablement la qualitat dels resultats obtinguts.

A l'Annex 1, es va dur a terme un estudi preliminar del llit mixt format a partir de la mescla de resines de mida de partícula inferior a 50 micres en forma d'ions calci i fluorur, respectivament, per tal d'avaluar la funcionalitat del sistema experimental desenvolupat. En aquest estudi es van utilitzar resines de bescanvi iònic de capacitats específiques lleugerament diferents a les corresponents emprades a l'Annex 5: la capacitat específica de la resina catiònica en forma d'ió calci del primer dels estudis presenta un valor aproximadament un 2% més elevat mentre que la corresponent a l'ió fluorur és fins a un 6% menor. Si bé el comportament de la resina aniònica en forma d'ió fluorur és totalment comparable (veure Figures 6a de l'Annex 1 i 4b de l'Annex 5) en ambdós casos, no passa el mateix amb la resina catiònica en forma d'ió calci (Figura 7a de l'Annex 1 i 4a de l'Annex 5). No només s'observen diferències d'un ordre de magnitud en la velocitat d'alliberació de l'ió calci sinó que aquest fins i tot presenta un comportament diferent quan es troba en presència d'ió fluorur. En el cas de l'estudi que es presenta a l'Annex 1, la velocitat d'alliberació de l'ió calci de la resina catiònica esdevé molt més lenta quan es troba en presència de resina aniònica carregada amb ions fluorur. La cinètica del bescanvi  $F \leftrightarrow Cl$ , en canvi, no es veu essencialment afectada per la presència de la resina catiònica en forma d'ió calci a la mescla. La interacció doncs, entre els ions calci i fluorur té lloc sobre la superfície de la resina catiònica en forma d'ió calci, donant lloc a la formació d'una capa en aquest cas uniforme del sòlid insoluble  $CaF_2$ , el qual constitueix una important barrera addicional a la difusió dels ions calci cap a la dissolució externa.

La diferència observada en els valors absoluts del factor de conversió corresponent a la resina en forma d'ió calci obtinguts en els diferents sistemes estudiats, s'atribueixen més aviat a una diferència, no controlada fins al moment, en les propietats físico-químiques de les diferents partides de resina subministrades per la casa comercial, que a la diferència, considerada com a no significativa, apreciada en els valors de capacitat específica determinats. En aquest sentit i tal i com es mostra a la Figura 19, en

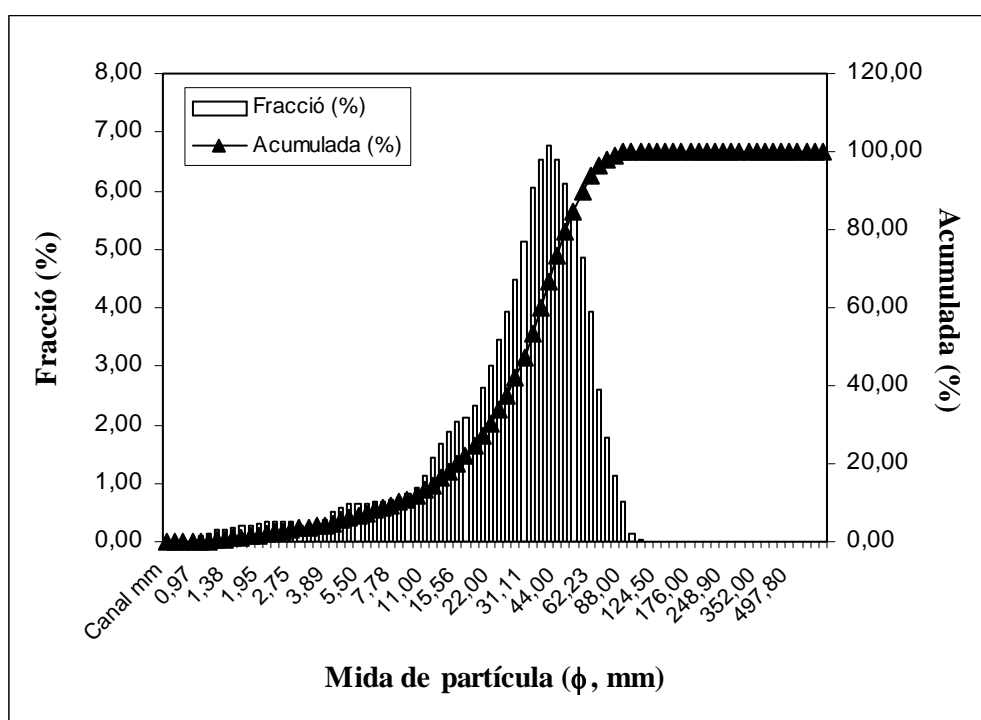
el cas de la resina aniònica en forma d'ió fluorur, cal remarcar que diferències superiors al 4 % entre valors de capacitat específica no han donat lloc a diferències significatives entre corbes d'alliberació.



**Figura. 19.** Corbes d'alliberació de l'ió fluorur de resines de bescanvi iònic de caràcter base feble, funcionalitzades amb ions fluorur, de diferent capacitat específica. Mida de partícula inferior a 50 micres.

Finalment, advertir també altre cop el valor de dur a terme un control acurat de la distribució de mides. Així per exemple, en el cas de les resines de bescanvi iònic de mida de partícula inferior a 50 micres (Figura 20) on la cua de mides inferiors a 40 micres és força important, no es pot apreciar amb claredat l'efecte de la composició del llit mixt sobre la velocitat d'alliberació tant de l'ió calci com del fluorur (Figures 6b i 7b de l'Annex 1). No passa el mateix en el cas dels llits mixtos estudiats a l'Annex 4 (Figures 2a-b i 3 a-b) on es disposava de mides de partícula de resina controlats.

Malgrat tot, en tots els estudis que han involucrat la presència simultània de resines de bescanvi iònic en forma d'ions calci i fluorur respectivament, s'ha pogut constatar una formació del sòlid  $\text{CaF}_2$  a través de l'anàlisi de les corbes d'alliberació d'ambdós ions les quals ens han reflectit, de manera desigual en cada cas, l'efecte dominant sobre l'equilibri 25.



**Figura. 20.** Corba de distribució de mides de partícula d'una mostra de resina de bescanvi iònic de mida de partícula < 50 micres, obtinguda mitjançant la tècnica de la difracció per làser.

### 3.2. DESENVOLUPAMENT D'UNA BASE DE PASTA DENTAL COMPATIBLE AMB EL PRODUCTE NMTD (Annex 6)

Mantenir uns bons hàbits en la higiene bucal, com per exemple: raspallar-se les dents almenys dues vegades al dia, netejar-se les dents amb un fil dental, controlar els sucres i midons de la dieta, visites periòdiques a l'odontòleg i, l'ús de pastes dentals que contenen fluorur, és bàsic per a la prevenció de la caries dental.

En els últims anys s'han dut a terme nombrosos estudis en el camp de la remineralització. Ara bé, totes les formulacions de pastes dentals trobades a la bibliografia incorporen els ions responsables de la mateixa en forma de sals inorgàniques varies. De fet, als anys setanta ja es troben referències on es presenten les propietats remineralitzants de pastes dentals basades en mescles de sals de calci i fòsfor, i fluorur<sup>10</sup>. L'inconvenient que presenten aquest tipus de preparacions és que al posar en contacte els diferents ions hi ha una formació de compostos insolubles, i es que cal destacar que una fracció important de la composició de la pasta és aigua. Això suposa una disminució de la quantitat efectiva d'ions disponibles per dur a terme el procés de

remineralització. No obstant això, sembla ser que els resultats obtinguts de la comparació de mostres de dents tractades amb aquests tipus de pastes dentals amb mostres que no han estat sotmeses a cap tipus de tractament, són clarament significatius.

Per tal de millorar aquesta problemàtica s'han proposat alternatives com la utilització de compartiments separats per als components catiònics i aniònics<sup>11</sup> o, el tractament en dues etapes<sup>12</sup>: primer l'aplicació d'una pasta amb els components aniònics (sals de fosfat, monofluorofosfat i fluorur) i seguidament una altra que conté sals de calci i altres cations. En aquests casos s'aconseguiria una major eficàcia de l'acció remineralitzant de la pasta dental.

Ara bé, les resines de bescanvi iònic objecte d'estudi a la present memòria destaquen per la possibilitat que ofereixen d'immobilitzar els ions, impedit-ne així la interacció entre ells (i per tant, la formació de compostos insolubles) abans que aquests arribin al teixit desmineralitzat. D'altra banda, aquestes actuen com a reguladores dels components d'aquests teixits (per exemple, de l'esmalt de les dents) responnent a la demanda dels mateixos i aconseguint així, un bon efecte remineralitzant. Aquest efecte regulador és degut a la capacitat que presenten d'alliberar no solament ions sinó també d'adsorbir-los en el cas d'un excés, quan la seva concentració és superior a l'apropiada per regenerar el teixit organomineral.

En el treball que es presenta a l'Annex 6, el qual s'ha dut a terme en col·laboració amb el Departament de Tecnologia Farmacèutica Industrial de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, es recull tot el procés de desenvolupament i preformulació d'una pasta dental eficaç i de qualitat galènica tenint en compte les característiques físico-químiques, especialment la insolubilitat, del principi actiu NMTD.

Els assaigs per a la obtenció de les corbes d'alliberació dels diferents ions de les resines de bescanvi iònic "encapsulades" a la matriu de pasta dental es van dur a terme també mitjançant la utilització de la *cel·la de Franz modificada* en condicions experimentals en discontinu. D'aquesta manera es podien comparar els resultats obtinguts amb els corresponents experiments amb resina sola, fet que ens permetia d'una banda avaluar la influència exercida per part de la matriu de pasta dental sobre la velocitat d'alliberació dels diferents ions i de l'altra modificar-ne la composició consegüentment fins a aconseguir-ne la seva compatibilitat amb el principi actiu.



El desenvolupament es va iniciar amb una fórmula bàsica comunament utilitzada en pastes dentals, la qual es presenta a la taula que es mostra a continuació.

**Taula. 9.** Fórmula bàsica per a pasta dental.

<b>Component</b>	<b>Funció</b>
Carboximetilcel·lulosa	Espessant
Fosfat càlcic	Abrasiu
Laurilsulfat sòdic	Tensioactiu
Glicerina	Humectant
Aigua destil·lada	Diluent

La considerable reducció en la velocitat d'alliberació dels components catiónics ( $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Zn}^{2+}$ ) de les respectives matrius polimèriques en presència d'aquesta base de pasta dental, va conduir a la substitució dels excipients iònics (carboximetilcel·lulosa sòdica, fosfat càlcic i laurilsulfat sòdic) per altres de tipus no iònic. Concretament, la presència de carboximetilcel·lulosa sòdica i laurilsulfat sòdic a la base de pasta de dents provoca una acceleració en la velocitat d'alliberació dels anions mentre que la seva interacció (complexació) amb els cations contribueix al retard apreciat sobre la velocitat d'alliberació dels mateixos. Una nova fórmula amb metilcel·lulosa com a espessant, Aerosil 200 com a abrasiu i sense tensioactiu, presentava unes característiques galèniques i d'alliberació de l'ió calci (el  $\text{Zn}^{2+}$  es comporta idènticament i és component minoritari a les mescles donat que actua com a bactericida) acceptables, però per optimitzar la pasta dental cal afegir un tensioactiu no iònic (Figura 1 de l'Annex 6). L'elecció de l'oli de ricí polioxietilenat es va fer en base l'elevat HLB (de l'anglès: *hydrophilic lipophilic balance*) que presenta i per les seves característiques organolèptiques, especialment el seu sabor insípid.

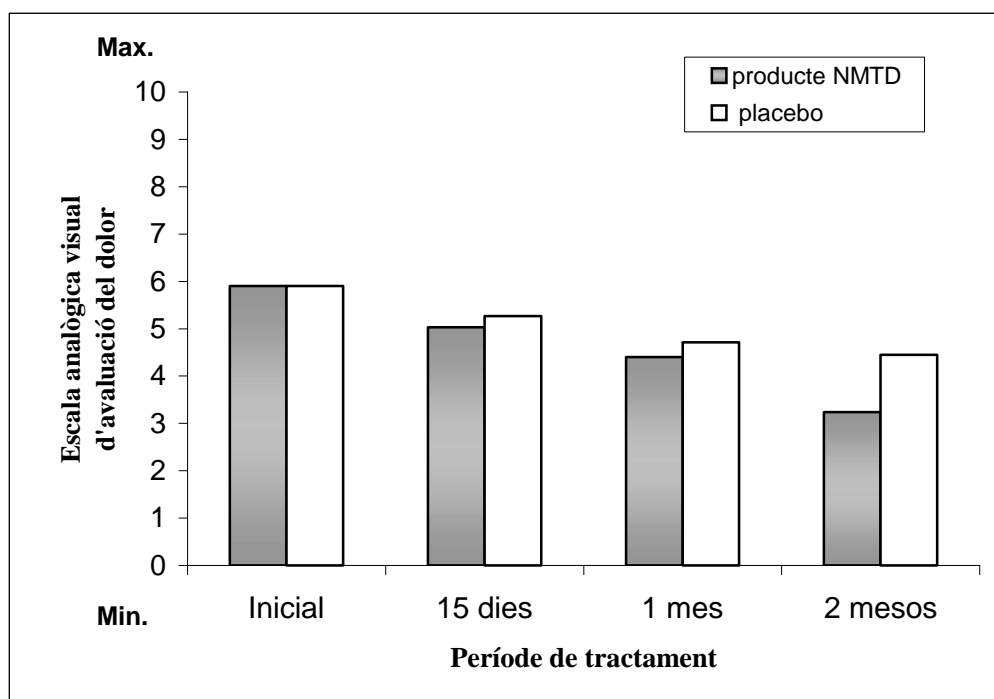
Finalment es va estudiar, d'una banda, la incorporació d'un agent conservant no iònic, i per tant compatible amb el principi actiu, amb la inèrcia química suficient com per prevenir la contaminació del preparat, i de l'altra, es van assajar edulcorants i aromatitzants per tal de fer més agradable l'aplicació de la pasta. Arribats a aquest punt calia dur a terme novament una verificació del comportament de la corba d'alliberació

tant d'un dels components catiònic com aniònic incorporat a la base de pasta dental convenientment modificada.

L'alliberació tant dels ions calci com fluorur de la respectiva nova matriu de pasta dental es duia a terme pràcticament a la mateixa velocitat que quan es realitzava l'estudi amb les resines pures (sense presència de matriu de pasta dental). Tenint en compte aquest precedent, el pas següent fou l'estudi simultani de l'alliberació dels ions que constitueixen el principi actiu com a tal (NMTD) incorporat a la nova base de pasta dental. Davant les bones expectatives dels resultats obtinguts (Figura 2 de l'Annex 6), es va confirmar la compatibilitat de la base de la pasta dental desenvolupada amb la l'alliberació dels ions del principi actiu NMTD.

Així doncs, la fórmula que es considera com a definitiva donat que ofereix unes característiques organolèptiques i de compatibilitat amb l'alliberació dels ions calci, fluorur, fosfat i zinc, més acceptables és la que conté els ingredients que es recullen a la Taula 10. La concentració de principi actiu (NMTD) més eficaç per al tractament de patologies dentals, cal establir-la mitjançant assaigs clínics, tant *in vitro* com *in vivo*, de les formulacions acceptables des del punt de vista galènic. En aquest sentit es va treballar en col·laboració amb el Departament d'Odontologia i Estomatologia de la Universitat Internacional de Catalunya, i dels estudis realitzats s'ha pogut concloure que:

- L'aplicació tòpica *in vitro* amb la pasta dental que incorpora un 15% de principi actiu NMTD és la que registra els millors resultats en quant a la proporció de túbuls dentinaris obliterats (Figura 3 de l'Annex 6). Aquest fet posa de manifest la seva potencial utilitat en la remineralització de teixits dentals (regeneració de la dentina) així com també per al tractament de la hipersensibilitat dentinària.
- El principi actiu manté la seva capacitat d'actuació malgrat la seva incorporació a una matriu de pasta dental degudament desenvolupada.
- Els estudis clínics *in vivo* proven que mitjançant la utilització de la pasta dental a base de NMTD al 15% s'assoleix una reducció significativa, de fins al 45% en dos mesos de tractament continuat i sense cap altre tractament complementari (Figura 21), de la simptomatologia de la hipersensibilitat dentinària.



**Figura. 21.** Variació de la hipersensibilitat entre els pacients que utilitzen pasta dental de composició placebo i els que utilitzen pasta dental amb un 15% de NMTD.

**Taula. 10.** Formulació final de la pasta dental desenvolupada.

Component	Funció
NMTD	Principi actiu
Parahidroxibenzoat de metil	Conservant
Sacarina sòdica	Edulcorant
Oli de ricí polioxietilenat	Tensioactiu
Mentol líquid	Aromatitzant
Aroma de menta líquida	Aromatitzant
Metilcel·lulosa	Espessant
Aerosil 200	Abrasiu
Glicerina	Humectant
Propilenglicol	Agent portador
Aigua desionitzada	Diluent

### **3.3. CARACTERITZACIÓ DE LA PASTA DENTAL DESENVOLUPADA (Annexos 7, 8 i 9)**

Tothom està d'acord amb que l'ús apropiat de fluorur a través de la fluoració de l'aigua, la ingestió de suplementes que contenen fluorur o l'aplicació tòpica amb productes que el contenen, és un factor molt important en la prevenció de la càries dental i la remineralització de les dents<sup>13</sup>. Tot i això cal anar amb compte donat que la ingestió de concentracions elevades de fluorur poden resultar tòxiques o fins i tot letals. La fluoració de l'aigua de consum ha estat aprovada, per la majoria d'organitzacions professionals de la salut americana, com a mesura de salut dental pública més eficaç. A més, l'Associació Dental Americana disposa de recerca força extensiva en la qual demostra que la fluoració de l'aigua, tenint en compte els nivells de concentració als que es subministra (1,2 ppm com a màxim) no augmenta ni la incidència o el grau de mortalitat en malalties cròniques, ni provoca cap reacció adversa per a la salut<sup>14</sup>. S'haurien de consumir grans quantitats d'aigua en una sola vegada com perquè el fluorur present a l'aigua esdevingués tòxic. Si que cal anar amb compte, en canvi, amb l'administració de productes que contenen una concentració més elevada de fluorur com les pastes dentals, sobretot en els nens.

Tenint en compte tot això, qualsevol material dental que es vulgui introduir al mercat nord-americà haurà de ser sotmès a una sèrie de proves estàndard, rigorosament establertes, per tal de poder ser avaluat en última instància pel màxim organisme que n'aprovarà o no finalment la seva comercialització, la FDA (de l'anglès: *Food and Drug Administration*).

Un dels components bàsics requerit dins de l'avaluació biològica de materials dentals en fase de desenvolupament és el test de citotoxicitat. El principal defecte que presenten les pastes dentals fluorades actualment comercialitzades, és que alliberen una elevada concentració de fluorur de manera instantània al medi oral. Aquest fet dota a la pasta dental d'una elevada potencialitat remineralitzant però contràriament n'augmenta considerablement el risc de toxicitat, pel que cal prendre les mesures de precaució pertinents, sobretot pel que fa a nens menors de sis anys. En aquest sentit, la pasta dental desenvolupada en la present memòria disposa d'un mecanisme, a través de la incorporació de resines de bescanvi iònic, per al control i optimització de l'alliberació de fluorur al medi oral. La quantitat de fluorur alliberable de la pasta dental

desenvolupada no dona lloc a cap efecte citotòxic (veure Figures 1 i 2 de l'Annex 7), el que permet considerar que la seva utilització en el medi oral és completament segura i que no ha de suposar cap mena de risc per a la salut. Ara bé cal destacar que a la realitat, malgrat que els productes presents al mercat hagin estat prèviament sotmesos a rigorosos controls sanitaris establerts per la normativa, es potencia a més una política de prevenció de riscos a través d'una sèrie de recomanacions que van dirigides bàsicament a fabricants de pastes dentals i pares. Els primers haurien d'informar sobre la utilització del producte i fabricar pastes dentals per a nens petits en tubs segurs i amb baix contingut de fluorur, mentre que els pares haurien d'educar als seus fills en la tasca diària del rentat de les dents tot supervisant que la quantitat de pasta dental utilitzada no superi la mida d'un pèsol i ensenyant-los a escopir enlloc d'empassar-se la pasta.

Actualment els estudis de més gran interès en el camp del desenvolupament de productes per a la higiene dental són els que es centren en l'avaluació del poder de remineralització de lesions de caries. El fluorur promou la remineralització dels teixits danyats per l'acció de la càries, n'augmenta la seva resistència a la desmineralització tot millorant la morfologia de la dent i interfereix en la formació i acció dels microorganismes de la placa bacteriana. Ara bé el seu efecte es veu clarament potenciat si aportem calci, fluorur i fosfat simultàniament a la dent<sup>15</sup>. De fet, malgrat les resines de bescanvi iònic en forma d'ió fluorur ja fa més de vint anys que s'utilitzen en el camp dental<sup>16</sup>, no es troben dades sobre pastes dentals que incorporin mescles de resines de bescanvi iònic que alliberin ions calci, fluorur i fosfat de manera simultània.

En el treball presentat a l'Annex 8, s'ha determinat l'habilitat de la pasta dental desenvolupada contenint NMTD en afavorir la remineralització de l'esmalt dental humà, mitjançant l'aplicació d'un protocol basat en un procés cíclic de demineralització-remineralització (de l'anglès *pH-cycling*). Les dades obtingudes s'han comparat amb les que han resultat de l'aplicació del mateix protocol a una pasta dental convencional actualment comercialitzada basada en fluorur sòdic i que s'ha utilitzat com a control.

La possibilitat que ofereixen els resines de bescanvi iònic per immobilitzar el fluorur, evitant-ne així la seva alliberació immediata al medi oral, fa que d'entrada la concentració nominal de la pasta dental desenvolupada pugui ser superior a la establerta per la legislació americana i que està fixada en 1100 ppm. Ara bé, en aquest estudi es

posa de manifest la importància que té dur a terme tant una càrrega de la resina amb la dissolució de concentració adequada com una bona eliminació de la mateixa, o el que és el mateix un bon rentat de la resina. Inesperadament, l'aportació de fluorur al medi per part de la pasta dental desenvolupada ha tingut lloc mitjançant dos mecanismes: en primer lloc, per solubilització directa d'una capa de la sal de fluorur sòdic que envolta a les partícules de resina en forma d'ió fluorur (donat que aquesta sal va quedar romanent durant el procés de càrrega), i en segon lloc, com a producte del propi procés de bescanvi iònic. Així, tal i com es pot observar a la Taula 1 de l'Annex 8, el sobrenadant d'una suspensió de la pasta dental desenvolupada (fluorur lliure) presenta ja una concentració de fluorur equivalent a la pasta control. Amb aquestes dades s'evidencia també el fet, comentat ja anteriorment, que les pastes dentals basades en fluorur sòdic alliberen instantàniament tot el fluorur disponible al medi, i es que la concentració de fluorur lliure equival a la total. No passa el mateix amb la pasta dental desenvolupada, on es disposa d'una quantitat de fluorur residual immobilitzada a la fase resina considerablement inferior a la esperada, que serà alliberada posteriorment en el temps i en funció de la composició del medi oral. Malgrat tot, en aquestes condicions els resultats obtinguts de l'estudi esmentat han demostrat que ambdues pastes dentals presenten un percentatge de remineralització totalment comparable (Veure Figura 4 i Taula 2 de l'Annex 8).

Si bé formalment no podem dir que s'hagi avaluat el potencial real de la pasta dental desenvolupada, s'han pogut dur a terme una sèrie d'observacions d'interès vàlides per a un futur. La pasta dental desenvolupada incorpora un principi actiu el funcionament del qual es basa en l'alliberació controlada. Tal i com el seu nom indica, l'alliberació variarà en funció del temps com a conseqüència tant del funcionament del propi sistema de bescanvi iònic (l'alliberació inicialment és baixa i a mesura que va passant el temps aquesta va augmentant, recordar Annexos 2 i 5) com de la composició del medi extern, la qual vindrà regulada per la demanda existent en cada moment. Així, malgrat a temps inicials, els nivells de fluorur alliberat per ambdues pastes són comparables (cal recordar que la concentració de fluorur lliure en ambdues pastes és idèntica), a mesura que avancem en el temps la pasta desenvolupada en el nostre grup de investigació en proporciona una quantitat addicional fruit del procés de bescanvi iònic. Això ens fa pensar en el fet que, un cop preparada una formulació en condicions, el temps

d'aplicació de la pasta dental desenvolupada haurà de ser superior a l'establert pel protocol emprat en la present investigació donat que el mecanisme a través del qual té lloc l'alliberació dels ions del producte NMTD ja hem vist que és complex i funció del temps. De totes maneres, si la concentració de fluorur que ens pot aportar la pasta dental desenvolupada a temps inicials es veu limitada degut al procés de bescanvi iònic, es podria aprofitar la possibilitat de millorar el sistema a través de la introducció d'una petita fracció fluorur en forma de sal de soluble. Caldria desenvolupar així una metodologia que ens permetés controlar la creació d'una petita capa de, per exemple, fluorur sòdic al voltant de les partícules de resina en forma d'ió fluorur, fet que ens asseguraria un nivell de fluorur adequat a l'inici de la utilització del producte. Passats els primers minuts es reforçaria la concentració no només de fluorur sinó també de calci i fosfat com a conseqüència del procés de bescanvi iònic.

Donades les dades de les que es disposa en aquest moment, el següent pas que cal dur a terme primer seria aconseguir una resina de bescanvi iònic en forma d'ió fluorur lliure de la capa de sal de fluorur sòdic, per tal de poder dur a terme la preparació d'una formulació adient de NMTD amb la qual poder preparar una nova pasta dental. El poder de remineralització determinat aleshores, si que ens permetrà avaluar la potencialitat que ens pot oferir l'alliberació simultània dels ions calci, fluorur i fosfat mitjançant el sistema de bescanvi iònic proposat, sobre la disminució de la incidència de la càries així com també de la seva prevenció.

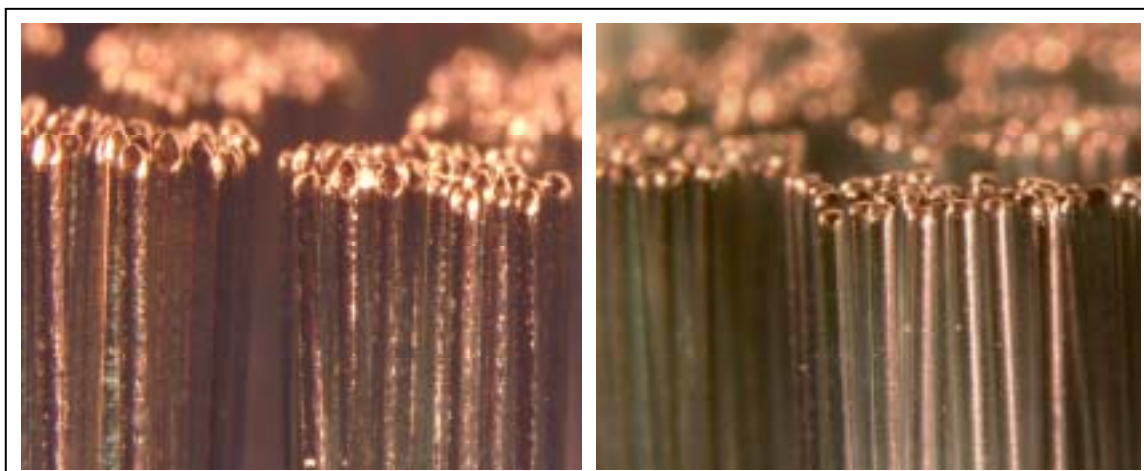
Tenint en compte aquestes consideracions i havent estudiat els paràmetres que més influencien sobre la velocitat d'alliberació dels ions d'una resina de bescanvi iònic (Annexos 1-5) es poden arribar a resoldre amb èxit les possibles mancances. Així mitjançant modificacions de mida de partícula, caràcter d'àcid o de base forta o feble de la matriu polimèrica, o fins i tot de la pròpia composició de la mescla de resines es pot arribar a crear un producte que respongui a les necessitats existents en cada moment.

La composició de la base de pasta dental també és determinant, no només a nivell de compatibilitat amb el principi actiu com ha estat el nostre cas, sinó també pel que respecta a les propietats com l'abradió i la capacitat d'eliminació de taques. De fet, actualment ja comencen a aparèixer estudis en els que s'intenta desenvolupar productes en els que, a part d'aconseguir una remineralització, es milloren característiques com l'emblanquiment i l'eliminació de taques<sup>17-20</sup>.

Una pasta dental ha de ser capaç de netejar de la superfície de les dents amb la mínima reactivitat possible sobre la superfície de l'esmalt o la dentina. De fet, la millor pràctica d'higiene dental diària que existeix per a la eliminació tant de la placa com de les taques, és el raspallat amb una pasta dental. Es podria pensar que l'acció del raspallat és la responsable dels desperfectes que es poden originar sobre els teixits dentals. A la realitat això no és així, ja que el raspall de dents actua només com a vehicle a través del qual la pasta dental pot ser aplicada sobre la superfície de la dent. L'abrasió dels teixits dentals és responsabilitat de la pasta dental. És per això que els agents abrasius juguen un paper molt important en el poder de neteja que caracteritzarà a la pasta dental<sup>21</sup>. L'agent abrasiu escollit en la present formulació de base de pasta dental, indicat pertinentment a l'apartat anterior, és la sílice col·loïdal. Les sílices són els abrasius més comunament utilitzats en la major part de pastes dentals comercialitzades. El seu interès deriva de les múltiples avantatges que ofereixen: són compatibles amb la resta d'ingredients que constitueixen la pasta, presenten una mida i forma de partícula i puresa controlades i possibiliten la variació de la seva concentració per tal d'aconseguir el grau de neteja desitjat. Amb tot la pasta dental desenvolupada no presenta un grau d'abrasió significatiu i conseqüentment la seva potencialitat en quant a eliminació de taques és realment baixa (Veure Figures 4-6 i Taules 2 i 5 de l'Annex 9). Es pensava que el fet d'incorporar un principi actiu en forma de pols influiria positivament sobre el poder abrasiu de la pasta donat que actualment, alguna de les pastes comercialitzades en el mercat nord-americà d'elevat poder abrasiu i eliminador de taques, com per exemple Crest<sup>®</sup> Extra-Whitening, incorporen partícules d'una certa mida, apreciables a simple vista, amb la finalitat de potenciar el seu poder abrasiu. A la pràctica però no ha estat així.

La freqüència del raspallat i la duresa dels pèls del raspall són altres aspectes que no tenen res a veure amb la composició de la pasta dental, i que s'haurien de tenir en compte de cara a la interpretació dels resultats obtinguts. En el cas que ens ocupa però, i independentment a l'estudi al qual es faci referència: eliminació de taques o abrasió, aquests paràmetres s'han mantingut constants en cada cas. Per a cada tipus de pasta assajada en cada estudi, s'han utilitzat el mateix nombre de raspallades i raspalls dentals. D'altra banda, no hi ha diferències significatives entre l'estat dels raspalls abans i després d'haver dut a terme el nombre de raspallades corresponents (Figura 22).





**Figura. 22.** Imatges de l'estat dels raspalls de dents al microscopi òptic a 16 augments. (a) Abans de dur a terme les raspallades (b) Després d'haver dut a terme les raspallades.

Caldria buscar doncs una explicació dels resultats obtinguts en la composició de la pasta. L'abrasió d'una pasta dental s'ha de determinar en base a la composició total de la pasta dental i no limitar-la només a l'acció de l'agent abrasiu donat que, pastes diferents amb el mateix tipus d'abrasiu, poder donar lloc graus d'eliminació de taques diferenciats<sup>22</sup>.

Tal i com s'ha pogut constatar però en l'apartat anterior, el desenvolupament d'una base de pasta dental compatible amb l'alliberació simultània dels ions calci, fluorur i fosfat no ha estat evident, pel que abans de plantejar-se seriosament una revisió de la seva composició s'optaria primer per dur a terme algunes proves més pel que fa a la durada del temps de raspallat i tests d'abrasió sobre la dentina. Els valors de duresa considerablement més baixos que presenta la dentina fan que aquesta sigui molt més vulnerable a l'abrasió, és per això que els estudis d'abrasió sobre l'esmalt dental no siguin prioritaris quan es duen a terme assaigs d'aquest tipus.

Avui dia el desenvolupament de noves formulacions amb millors propietats netejadores s'ha complicat molt degut a la tendència que existeix cap a l'ús de ingredients com antimicrobians<sup>23</sup>, agents dessensibilitzadors<sup>24</sup>, etc, però el que s'ha de tenir molt present i que és bàsic en el desenvolupament de qualsevol producte per a la higiene dental és la compatibilitat entre ingredients, el poder de neteja i la integritat dels teixits biològics del medi oral.

### 3.4. BIBLIOGRAFIA

- 1 BOYD, G.E.; ADAMSON, A.W.; MYERS, L.S. Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2836.
- 2 STREAT, M.; NADEN, D.: *Ion Exchange and Sorption Processes in Hydrometallurgy. Critical Reports on Applied Chemistry*, Vol. 19; STREAT, M.; NADEN, D. (eds.); John Willey & Sons: Chichester, 1987, p.1.
- 3 CALMON, C. a: *Ion Exchange and Solvent Extraction*, vol. 9.; MARINSKY, J. A.; MARCUS, Y. (eds.); Marcel Dekker Inc.: New York, **1985**, p.1.
- 4 WINSTON A.E, *JADA*, **1998**, 129, 1579.
- 5 GAL, J.Y.; FOVET, Y.; ADIB-YADZI, M. *Talanta*, **2001**, 53, 1103.
- 6 SCHEMEHORN, B.R.; ORBAN, J.C.; WOOD, G.D.; FISCHER, G.M. *J. Clin. Dent.*, **1999**, 10(1), 13.
- 7 KRESSMAN, T.R.E.; KITCHENER, J.A. *Disc. Faraday Soc.*, **1949**, 7, 90.
- 8 Desarrollo Científico Aplicado S.L. (Barcelona, Spain (rights owner)). ES Patent 9700016, 1997.
- 9 KORKISCH, J. *Handbook of Ion Exchange Resins: Their Application to Inorganic Analytical Chemistry*, vol. 1; CRC Press, Inc.: Florida, 1989, p.17.
- 10 GAFFAR, M.C.S.; GAFFAR, A. US Patent 4177258, 1979.
- 11 WINSTON, A.E.; USEN, N. US Patent 5858333, 1999.
- 12 MAGAS, S.; GORSKI, Z.; MENDYK, W.; KOSTANSKI, M. *Czas. Stomatol.*, **1990**, 43(6), 323.
- 13 PALMER, C.A.; WATSON, L.M. *J Am. Diet. Assoc.*, **1994**, 94, 1428.
- 14 RIPA, L. *J. Public Health Dent.*, **1993**, 53 (1), 17.
- 15 SCHEMEHORN, B.R. *J. Clin. Dent.*, **1999**, 10(1), 13.
- 16 TURPIN-MAIR, J.S.; RAWLS, H.R.; CHRISTENSEN, L.V. *J. Oral Rehab.*, **1982**, 9(6), 523.
- 17 WINSTON, A.E.; BARTH, J.; USEN, N. WO Patent 2000047173, 2000.
- 18 BRIGNOLI, C.; FERRO, R.; MENDEZ, A.E. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-71, 0470.
- 19 WALSH, T.F.; WILDGOOSE, D.G.; MARLOW, I.; HAYWOOD, J. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-143, 1043.
- 20 PICKLES, M.J.; TANNER, C.L. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-355, 2763.
- 21 CREETH, J.E.; PLATTS, A.T.; JONES, S.P. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-91, 0633.
- 22 SVINNSETH, P.N.; GJERDET, N.R.; LIE, T. *Acta Odontol. Scand.*, **1987**, 45(3), 195.
- 23 ARWEILER, N.B.; AUSCHILL, T.M.; DEIMLING, D.; HELLWIG, E. *J. Dent. Res.*, **2003**, 82(Spec Iss B), B-283, 2175.
- 24 SOWINSKI, J.; AYAD, F.; PETRONE, M.; DeVIZIO, W.; VOLPE, A.; ELLWOOD, R.; DAVIES, R. *J. Clin. Periodontol.*, **2001**, 28(11), 1032.

**Capítol 4**

---

***Conclusions***

Les conclusions més importants que es poden extreure dels resultats obtinguts en els treballs recollits en la present memòria són les següents:

1. Les diferències en la velocitat d'alliberació dels ions calci i fluorur de les matrius polimèriques corresponents de caràcter feble i fort, es pot explicar en termes d'afinitat relativa del grup funcional immobilitzat a la fase resina vers els ions presents a la dissolució i de l'àrea superficial efectiva de la pròpia matriu polimèrica.
2. La velocitat d'alliberació dels ions de les respectives resines de bescanvi iònic, augmenta al disminuir la mida de partícula i al augmentar la temperatura.
3. La cinètica d'alliberació dels ions calci i fluorur de resines de bescanvi iònic tant de caràcter àcid o base feble com forta en contacte amb una dissolució de saliva artificial està controlada pel mecanisme de la difusió intraparticular. Els models cinètics seleccionats han ajustat correctament les dades obtingudes de les cinètiques dutes a terme tan en condicions dinàmiques com en discontinu, el que ha permès descriure quantitativament la velocitat d'alliberació dels ions de la fase resina en termes de velocitat d'alliberació efectiva (B) o coeficients de difusió (D). D'aquesta manera, la dependència lineal obtinguda entre el  $-\log(B)$  i la mida de les partícules de resina superior a 100 micres, ha possibilitat l'estimació dels valors de velocitat d'alliberació efectiva per a fraccions de resina en forma de pols.
4. La cinètica del procés de bescanvi iònic en sistemes trifàsics i quadrifàsics formats per resina de bescanvi iònic de caràcter base feble en forma d'ió fluorur i resina de bescanvi iònic de caràcter àcid feble en forma d'ió calci està acompanyada per la precipitació del sòlid insoluble  $\text{CaF}_2$ . La quantitat de precipitat que cristal·litza sobre la superfície de les partícules de resina depèn del tipus de bescanviador iònic, la seva mida de partícula i de la relació de components catiònic/aniònic presents a la mescla de resines. Aleshores, mitjançant la variació d'aquests dos últims paràmetres es pot aconseguir la precipitació majoritàriament sobre un o altre tipus de bescanviador iònic. Ara bé, donades determinades condicions, la precipitació també pot tenir lloc a la dissolució transcorregut un cert període de temps.

5. El procés de separació de les resines de bescanvi iònic en fraccions de mida de partícula controlada és crític per al posterior estudi de la influència d'aquest paràmetre sobre la velocitat d'alliberació dels ions immobilitzats a les matrius polimèriques corresponents.
6. L'addició d'una tercera resina bescanviadora d'ions de caràcter base feble en forma d'ió dihidrogenfosfat a la mescla binària de resines de caràcter àcid i base febles en forma de pols en forma d'ió calci o fluorur, provoca una acceleració de la velocitat d'alliberació de l'ió calci com a conseqüència de la formació de complexos carregats de dihidrogenfosfat càlcic. D'altra banda es posa de manifest altre cop l'efecte de la precipitació de  $\text{CaF}_2$  sobre les partícules de resina del bescanviador iònic en forma d'ió calci.
7. La potencialitat que ofereixen les resines de bescanvi iònic ha portat a incorporar el producte NMTD com a principi actiu d'una pasta dental per a la prevenció i remineralització de la càries dental. La optimització de la base de pasta dental mitjançant la substitució de la carboximetilcel·lulosa per metilcel·lulosa i del tensioactiu iònic per un de no iònic ha permès aconseguir una pasta dental compatible amb l'alliberació de tots els ions integrants del material NMTD, responsable de la remineralització dels teixits dentals. Aquesta alliberació no es veu afectada per la quantitat de principi actiu introduïble a la matriu de pasta de dents.
8. Els estudis de caracterització de la pasta dental basada en la mescla de resines de bescanvi iònic carregades amb els ions calci, fluorur, fosfat i zinc (NMTD) no és citotòxica i proporciona un grau de remineralització in vitro de l'esmalt humà comparable a l'assolit amb una pasta dental comercial basada en fluorur sòdic. En contrapartida, no és capaç d'eliminar les taques de l'esmalt dental boví el que està directament relacionat amb la baixa abrasió que presenta.

**Capítol 5**

---

***Annexos***

---

**FE D'ERRADES A LES PUBLICACIONS**
**ANNEX 1**

Kinetics of release of calcium and fluoride ions from ion-exchange resins in artificial saliva. MURAVIEV, D.; TORRADO, A.; VALIENTE, M. *Solv. Extr. & Ion Exch.*, **2000**, 18(2), 345.

L'equació corresponent al Model cinètic 2 aplicat, així com els valors numèrics obtinguts, són erronis (pàgines 352 i 360 respectivament).

Les modificacions adients es detallen a continuació:

**Pàgina 352:**

**Model 2** (Vermeulen approximation) [27, 28].

$$-\ln(1 - F^2) = 2 \frac{D\pi^2}{r^2} t = 2Bt \quad (6)$$

**Pàgina 358:**

“...effective diffusion coefficients,  $\bar{D}$ , of ...”, com a substitució de:

“...effective diffusion coefficients, D, of ...”

**Pàgina 359:**

“As follow from Table 3, the  $\bar{D}$  ( $\text{Ca}^{2+}$ ) values calculated by both equation 4 and 6 don't differ much with each other, furthermore both models provide a similar accuracy of D determination. The absolute  $\bar{D}$  ( $\text{Ca}^{2+}$ ) and  $\bar{D}$  ( $\text{F}^-$ ) values...” com a substitució de:

“As follows from Table 3, the D( $\text{Ca}^{2+}$ ) values calculated by both equation 4 and 6 are in a good agreement with each other, the use of Model 1 (equation 4) provides a better accuracy of D determination. The absolute D( $\text{Ca}^{2+}$ ) and D( $\text{F}^-$ ) values...”

**Pàgina 360:**

TABLE. 2. EFFECTIVE DIFFUSION RATES, B, OF Ca<sup>2+</sup> AND F<sup>-</sup> IONS IN RESIN PHASE.

	B (s <sup>-1</sup> )		
	B (Ca <sup>2+</sup> ) x 10 <sup>6</sup>		B (F <sup>-</sup> ) x 10 <sup>3</sup>
Particle diameter (mm)	Model 1	Model 2	Model 2
0.42	1.4	<b>1</b>	<b>4.4</b>
0.335	1.7	<b>1</b>	<b>7.1</b>
0.205	4.9	<b>2.5</b>	<b>12.3</b>
0.105	9.3	<b>3.5</b>	<b>35.8</b>
0.05*	13	<b>4.5</b>	<b>39</b>

\* Estimated from  $-\log(B)$  vs particle size dependencies shown in Fig.5 (see text).

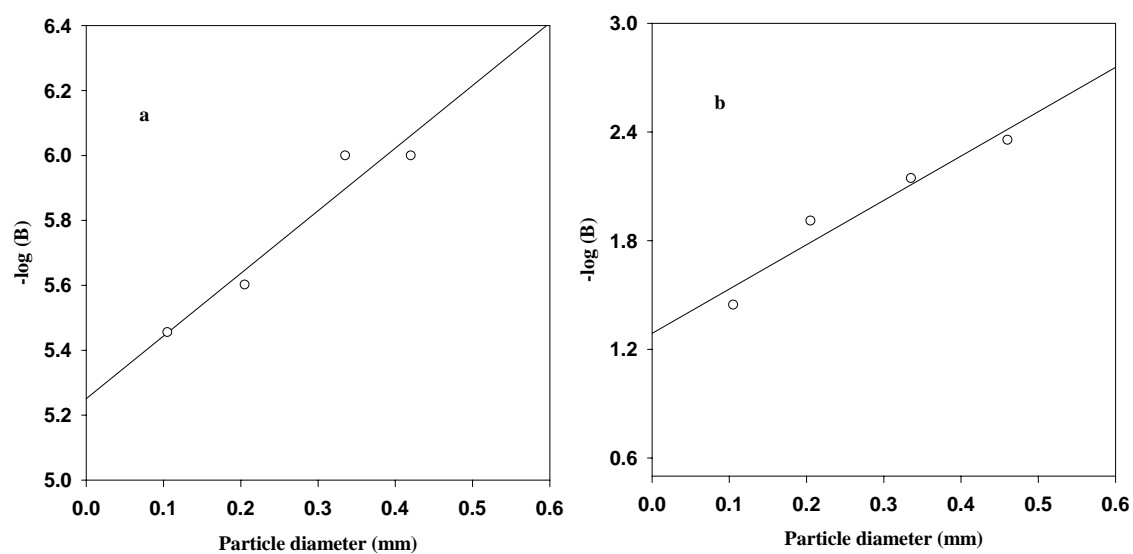
TABLE. 3. EFFECTIVE DIFFUSION COEFFICIENTS,  $\bar{D}$ , OF Ca<sup>2+</sup> AND F<sup>-</sup> IONS IN RESIN PHASE.

	Effective diffusion coefficient (m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> )		
	$\bar{D}$ (Ca <sup>2+</sup> ) x 10 <sup>15</sup>		$\bar{D}$ (F <sup>-</sup> ) x 10 <sup>11</sup>
Particle diameter (mm)	<i>Model 1</i>	<i>Model 2</i>	Model 2
0.42-0.105	<b>4.8 ± 1.6</b>	<b>2.7 ± 1.4</b>	<b>1.6 ± 0.5</b>

**Pàgina 361:**

Com a conseqüència de la modificació de les velocitats d'alliberació efectives dels ions calci i fluorur obtingudes mitjançant el tractament de les dades experimentals amb el model 2, cal substituir les dependències del  $-\log(B)$  amb la mida de partícula presentades a les figura 5a i 5b per les que es mostren a continuació:





Amb la rectificació, les rectes que ajusten el  $-\log(B)$  versus la mida de partícula queden desplaçades cap a valors del  $-\log(B)$  superiors.