



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabajo de Tesis Doctoral

**Híbridos poliuretano/acrílico pH-
responsivos: Síntesis, caracterización y
aplicaciones potenciales**

Lic. Francisco Martín Pardini

Director: Dr. Javier I. Amalvy

2016

AGRADECIMIENTOS

A Pauli, por darme fuerzas todos los días, por su apoyo incondicional y su valiosa colaboración en este trabajo, pero sobre todo, por la gran esposa y mamá que sos.

A Emma y Sarita, mis hijas, mi inspiración, mi todo.

A mis padres, por la ayuda constante para esta Tesis y en todos los aspectos de la vida. Gracias a ustedes llegue hasta acá.

A mis hermanos, mi compañeros de la vida.

A Javier, mi director, por permitirme realizar la Tesis con total libertad y sin preocupaciones, por la comprensión y su permanente ayuda.

A mis abuelos, tíos y primos, mi gran familia, por estar siempre que los necesito.

A mis compañeros y amigos del Grupo Materiales Poliméricos, por ser una constante compañía durante todo el trayecto.

A mis amigos de toda la vida, por los buenos momentos, por estar siempre.

Al CIDEPINT y su gente, por permitirme realizar mi trabajo de Tesis en sus instalaciones con total comodidad y por la permanente colaboración.

Al INIFTA por permitirme utilizar sus instalaciones cada vez que lo necesité.

A mis colegas docentes de la Cátedra de Química para Ingeniería, por acompañarme en este proceso y por la buena onda de siempre.

A la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP por permitirme realizar el Doctorado.

RESUMEN

Los polímeros inteligentes han mostrado grandes avances en diferentes áreas de interés como la agronomía, la medicina y la farmacia, debido a su capacidad de modificar sus características estructurales o conformacionales a partir de un estímulo específico adecuado. En ese sentido, los polímeros pH responsivos son de gran utilidad y han sido utilizados en base a la posibilidad de emplearlos en medios o entornos donde el estímulo viene dado por una modificación del pH.

Entre las posibles áreas de aplicación, la farmacéutica y el medioambiente surgen como dos ramas de marcado interés y de potenciales aplicaciones para polímeros pH responsivos.

Dentro de los polímeros que pueden ser sensibles al cambio de pH, se encuentran los acrílicos con grupos funcionales en sus cadenas, como por ejemplo los derivados de los acrílicos metacrilato de 2-(dietilamino)etilo (DEA) y metacrilato de 2-(diisopropilamino)etilo (DPA), que han sido los seleccionados en el presente trabajo. Estos polímeros, sin embargo, al ser utilizados en forma de películas en sistemas acuosos, no presentan una buena estabilidad física por lo cual su vida útil es limitada. La posibilidad de combinarlos con un polímero como el poliuretano (PU), mecánicamente estable con buenas propiedades de película, permite superar el mencionado inconveniente de forma de obtener un sistema más completo.

En ese sentido, se propone la síntesis de un sistema híbrido poliuretano/acrílico (PU/A), unidos mediante enlaces químicos, con el objetivo de obtener un polímero formador de películas, que sea estable en medios acuosos, y que a su vez posea propiedades pH responsivas. En este caso, a partir de los componentes seleccionados, se espera obtener un sistema híbrido polimérico que responda al pH en medios ácidos y que pueda ser potencialmente aplicable en dos áreas específicas: en la farmacéutica, como sistema de transporte y liberación de fármacos; en el saneamiento ambiental, como medio para remover metales pesados de efluentes acuosos.

En primer lugar, dado que ciertas patologías generan un entorno ácido dentro del organismo y que en el cuerpo humano, dependiendo de la región o tejido, el pH varía, se espera que los sistemas sintetizados sean aptos para incorporar un principio activo (PA) determinado y puedan liberarlo al modificar el pH del medio. De este modo, resultaría una interesante aplicación el hecho de que la síntesis de un polímero pH responsivo sea

capaz de transportar un PA de interés y que ante variaciones de pH pueda liberarlo en una zona específica del cuerpo humano, evitando de esa forma la sobredosis y la aparición de posibles efectos secundarios.

En segundo lugar, una problemática que afecta la calidad del agua es la presencia en exceso de metales pesados. En la búsqueda de tratamientos eficaces que resuelvan ese inconveniente, los sistemas híbridos sintetizados pueden resultar de utilidad. A partir de la presencia de los grupos amino en la cadena polimérica, aportados por los monómeros DEA y DPA, que pueden interaccionar con los mencionados metales, se propone utilizar los híbridos PU/DEA y PU/DPA como sistemas captadores de metales pesados en medios acuosos.

El presente trabajo está organizado en nueve capítulos, cuyo contenido se detalla a continuación. En el Capítulo I se introduce el tema con una breve exposición de los conceptos generales de los polímeros inteligentes, sus propiedades generales, aplicaciones y estrategias de preparación. Además, se describen los sistemas de transporte y liberación de fármacos, sus características, aplicaciones y sus mecanismos de liberación. Por último, se trata la problemática de la contaminación por metales pesados, haciendo hincapié en sus características generales como contaminantes, así como también en los diferentes tratamientos propuestos para su control. Finalmente se plantean las hipótesis y objetivos que se desarrollarán a lo largo de la tesis.

En el Capítulo II se describe la síntesis de los sistemas híbridos pH-responsivos (PU/DEA y PU/DPA), del PU y de los homopolímeros derivados de DEA y DPA, así como también se detallan los materiales y métodos empleados para el mencionado desarrollo.

En el capítulo III se estudian las propiedades fisicoquímicas de los sistemas sintetizados, empleando diferentes técnicas de caracterización. Se discuten las características espectrales, las propiedades térmicas y las características superficiales. Como caracterización específica para las potenciales aplicaciones de los polímeros, se estudian el grado y la cinética de hinchamiento en agua a diferentes valores de pH, a fin de determinar si los sistemas son compatibles con los objetivos propuestos.

En el Capítulo IV se estudia el comportamiento de los híbridos PU/DEA y PU/DPA como sistemas de incorporación y liberación de PA empleando Rodamina 6G (R6G) como droga modelo. Principalmente se evalúa la capacidad de modificar la velocidad y la cantidad de PA liberado en respuesta a los cambios en el pH del medio para las diferentes proporciones poliuretano/acrílico y para los dos sistemas híbridos

sintetizados. En primer lugar, se realiza un estudio sobre la influencia del pH y el método de carga en las cantidades de R6G incorporada; en segundo lugar, se analizan las interacciones entre el PA y la matriz de los polímeros para los dos métodos de carga propuestos; en tercer lugar, se determinan las cantidades liberadas de R6G por las distintas composiciones de los polímeros en diferentes condiciones de pH y para los dos métodos de carga ensayados. Con los datos obtenidos se estudian los mecanismos de liberación, correspondientes a cada sistema, a pH ácido.

En el Capítulo V, se evalúa el desempeño de los polímeros híbridos como sistemas captadores de metales pesados empleando Cu y Zn como metales modelos. En primer lugar, se estudia la eficiencia de incorporación y la cantidad de metal incorporado en función de las variables siguientes: el tipo de monómero acrílico seleccionado (DEA o DPA), la proporción PU/A utilizada, la concentración inicial del metal en solución y el pH del medio de captación. En segundo lugar, se analizan las interacciones metal-polímero por medio de espectroscopía IR y UV-visible.

En el Capítulo VI se detallan las conclusiones generales de este trabajo y en el Capítulo VII, se anexa el material complementario de los capítulos II al V.

Finalmente, en el Capítulo VIII se detallan los artículos publicados y los trabajos de divulgación presentados, a partir de los resultados obtenidos durante la realización de la presente tesis, mientras que en el Capítulo IX se plantean actividades y líneas de estudio que pueden ser motivo de trabajos futuros.

ÍNDICE

I.1. INTRODUCCIÓN GENERAL	1
I.1.1. Polímeros	
I.1.2. Polímeros inteligentes	
I.1.2.1. Selección del tipo de respuesta y estímulo	
I.1.3. Selección de los componentes	
I.1.3.1. Acrílicos	
I.1.3.2. Poliuretanos	
I.1.4. Combinación del poliuretano con componentes acrílicos	
I.1.4.1. Materiales híbridos	
I.1.5. Aplicación de los polímeros híbridos poliuretano/acrílico	
I.1.5.1. Sistemas de transporte y liberación de fármacos	
I.1.5.2. Captación de metales pesados	
I.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	20
I.2.1. Hipótesis	
1.2.2. Objetivo general	
1.2.3. Objetivos específicos	
I.3. BIBLIOGRAFÍA	22
<hr/>	
II. SÍNTESIS Y PREPARACIÓN DE LOS SISTEMAS POLIMÉRICOS	27
II.1. INTRODUCCIÓN	27
II.1.1. Poliuretanos	
II.1.2. Acrílicos	
II.1.3. Híbridos poliuretano/acrílico	
II.1.4. Selección de los monómeros funcionales	
II.2. PARTE EXPERIMENTAL	36
II.2.1. Reactivos empleados para la síntesis de los polímeros	
II.2.1.1. <i>Purificación y acondicionamiento de los reactivos utilizados para las polimerizaciones de los monómeros.</i>	
II.2.2. Síntesis del poliuretano	
II.2.2.1 <i>Síntesis de prepolímero</i>	
II.2.2.2 <i>Síntesis del poliuretano polimerizado</i>	

II.2.3. Síntesis de los homopolímeros DEA y DPA	
II.2.4. Síntesis de los sistemas híbridos poliuretano/acrílico	
II.2.5. Contenido de sólidos	
II.2.6. Fracción gel o porcentaje de entrecruzamiento	
II.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	45
II.3.1. Contenido de sólidos	
II.3.2. Fracción gel o porcentaje de entrecruzamiento	
III.3.3. Preparación de las películas	
II.4. CONCLUSIONES	47
II.5. BIBLIOGRAFÍA	47
<hr/>	
III. CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS POLIMÉRICOS	49
III.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCOPICA	49
III.1.1. INTRODUCCIÓN	49
III.1.1.1. Espectroscopía infrarroja de transmisión por transformada de Fourier (FTIR)	
III.1.1.2. Espectroscopía UV-visible	
III.1.2. PARTE EXPERIMENTAL	50
III.1.2.1. Espectroscopía FTIR	
III.1.2.2. Espectroscopía UV-visible	
III.1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
III.1.3.1. Espectroscopía FTIR	
<i>III.1.3.1.1. Sistema PU</i>	
<i>III.1.3.1.2. Sistema híbrido PU/DEA</i>	
<i>III.1.3.1.3. Sistema híbrido PU/DPA</i>	
III.1.3.2. Espectroscopía UV-visible	
<i>III.1.3.2.1. Sistema PU</i>	
<i>III.1.3.2.2. Sistema PU/DEA</i>	
<i>III.1.3.2.3. Sistema PU/DPA</i>	
III.4. CONCLUSIONES	64
III.2. PROPIEDADES TÉRMICAS	64
III.2.1. INTRODUCCIÓN	64
III.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido modulada en temperatura (MDSC)	
<i>III.2.1.1.1. Temperatura de transición vítrea (T_g)</i>	
<i>III.2.1.1.2. Modelos de variación de la T_g con la composición del polímero</i>	

III.2.1.2. Análisis termogravimétrico (TGA)	
III.2.2. PARTE EXPERIMENTAL	70
II.2.2.1. Calorimetría diferencial de barrido modulada en temperatura (MDSC)	
III.2.2.2. Análisis termogravimétrico (TGA)	
III.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	71
III.2.3.1. Determinación de la temperatura de transición vítrea	
<i>III.2.3.1.1. Sistema PU</i>	
<i>III.2.3.1.2. Sistema PU/DEA</i>	
<i>III.2.3.1.3. Sistema PU/DPA</i>	
III.2.3.2. Variación de la Tg con la composición del polímero	
III.2.3.3. Estabilidad térmica	
<i>III.2.3.3.1. Sistema PU</i>	
<i>III.2.3.3.2. Sistema PU/DEA</i>	
<i>III.2.3.3.3. Sistema PU/DPA</i>	
III. 2.4. CONCLUSIONES	88
III.3. GRADO Y DINÁMICA DE HINCHAMIENTO	89
III.3.1. INTRODUCCIÓN	89
III.3.2. PARTE EXPERIMENTAL	89
III.3.2.1. Grado de hinchamiento	
III.3.2.2. Dinámica de hinchamiento	
III.3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	90
III.3.3.1 Análisis del grado de hinchamiento en el equilibrio	
<i>III.3.3.1.1. Sistema PU</i>	
<i>III.3.3.1.2. Sistema PU/DEA</i>	
<i>III.3.3.1.2.1. Análisis del grado de hinchamiento en función del pH a 25°C</i>	
<i>III.3.3.1.2.2. Análisis del grado de hinchamiento en función del pH a 37 °C</i>	
<i>III.3.3.1.2.3. Comparación del grado de hinchamiento a 25 y 37 °C</i>	
<i>III.3.3.1.3. Sistema PU/DPA</i>	
<i>III.3.3.1.3.1. Análisis del grado de hinchamiento en función del pH a 25 °C</i>	
<i>III.3.3.1.3.1. Análisis del grado de hinchamiento en función del pH a 37 °C</i>	
<i>III.3.3.1.3.3. Comparación del grado de hinchamiento a 25 y 37 °C</i>	
III.3.3.2 Análisis de la dinámica de hinchamiento	
<i>II.3.3.2.1. Sistema PU</i>	

III.3.3.2.2. Sistema PU/DEA	
III.3.3.2.3. Sistema PU/DPA	
III.3.4. CONCLUSIONES	109
III.4. CARACTERIZACIÓN SUPERFICIAL	109
III.4.1 INTRODUCCIÓN	109
III.4.2 PARTE EXPERIMENTAL	110
II.4.2.1. Ángulo de contacto (AC)	
III.4.2.2. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)	
III.4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	112
III.4.3.1. Análisis de los ángulos de contacto de los sistemas	
III.4.3.1.1. <i>Determinación del ángulo de contacto de la superficie de las películas poliméricas</i>	
III.4.3.2. Análisis microscópico de la morfología superficial e interna de las películas poliméricas	
III.4.3.2.1. Sistema PU	
III.4.3.2.2. Sistema PU/DEA	
III.4.3.2.3. Sistema PU/DPA	
III.4.4. CONCLUSIONES	123
III.6. BIBLIOGRAFIA	123

IV. ESTUDIO DE LOS POLÍMEROS HÍBRIDOS COMO SISTEMAS DE TRANSPORTE Y LIBERACIÓN CONTROLADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS

IV.1. INCORPORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	129
IV.1.1. INTRODUCCIÓN	129
IV.1.1.1. Principio activo empleado	
IV.1.1.2. Incorporación de R6G en los sistemas poliméricos	
IV.1.2. PARTE EXPERIMENTAL	132
IV.1.2.1. Incorporación de R6G por el método de inmersión	
IV.1.2.2. Incorporación de R6G por el método de dispersión	
IV.1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	133
IV.1.3.1. Incorporación de R6G por el método de inmersión para sistemas PU/DEA	
IV.1.3.1.1. <i>Elección del pH del medio para la incorporación del principio activo</i>	
IV.1.3.2. Incorporación de R6G por método de inmersión para sistemas PU/DPA	

IV.2. INTERACCIÓN ENTRE R6G Y LA MATRIZ DEL POLÍMERO	139
IV.2.1. INTRODUCCIÓN	139
IV.2.2 PARTE EXPERIMENTAL	140
IV.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	140
IV.2.3.1. Espectroscopía ATR-FTIR de las películas cargadas con R6G	
<i>IV.2.3.1.1. Sistema PU y PU/DEA por método de inmersión</i>	
<i>IV.2.3.1.2. Comparación entre los métodos de carga para el sistema PU/DEA</i>	
<i>IV.2.3.1.3. Sistema PU y PU/DPA por método de inmersión</i>	
IV.2.3.2. Determinación del ángulo de contacto de las películas con R6G	
<i>IV.2.3.2.1. Sistemas PU, PU/DEA y PU/DPA cargados por inmersión</i>	
<i>IV.2.3.2.2. Comparación entre los métodos de carga para el sistema PU/DEA</i>	
IV.3. ENSAYOS DE LIBERACIÓN	150
VI .3.1. INTRODUCCIÓN	150
IV.3.1.1. Sistemas empleados	
IV.3.1.2. Liberación del PA	
IV.3.2. PARTE EXPERIMENTAL	153
IV.3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	154
IV 3.3.1. Ensayos de liberación	
<i>IV 3.3.1.1 Sistemas PU y PU/DEA cargados por método de inmersión</i>	
<i>IV 3.3.1.2. Comparación entre los métodos de carga para el sistema PU/DEA</i>	
<i>IV 3.3.1.3. Sistemas PU y PU/DPA cargados por método de inmersión</i>	
<i>IV 3.3.1.4 Comparación entre los sistemas híbridos cargados por inmersión</i>	
IV.4. CONCLUSIONES	171
IV.4.1. Incorporación del principio activo	
IV.4.2. Interacción entre R6G y la matriz del polímero	
IV.4.3. Liberación del principio activo	
IV.5. BIBLIOGRAFÍA	174

V. ESTUDIO DE LOS HÍBRIDOS DE POLIURETANO/ACRÍLICO COMO SISTEMAS PARA LA CAPTACIÓN DE METALES PESADOS	177
V.1. CAPTACIÓN DE METALES PESADOS	177
V. 1. 1. INTRODUCCIÓN	177
V.1.1.1 Captación de los metales	
V.1.1.2. Modelos matemáticos	

<i>V.1.1.2.1 Modelo de Langmuir</i>	
<i>V.1.1.2.2. Modelo de Freundlich</i>	
V.1.1.3. Parámetros termodinámicos	
V.1.2 PARTE EXPERIMENTAL	182
V.1.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	183
V.1.3.1. Evaluación de la influencia del pH en los valores de metal cargados	
V.1.3.2. Ensayos de captación de cobre y zinc	
<i>V.1.3.2.1. Sistema PU/DEA</i>	
<i>V.1.3.2.2. Sistema PU/DPA</i>	
V.1.3.3. Comparación entre los sistemas PU/DEA y PU/DPA	
V.1.3.4. Estudio de la selectividad de los sistemas por el cobre y zinc	
V.2. INTERACCIÓN ENTRE EL METAL Y LA MATRIZ DEL POLÍMERO	
V.2.1. INTRODUCCIÓN	198
V.2.2. PARTE EXPERIMENTAL	199
V.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	199
V.2.3.1. Espectroscopía ATR-FTIR de las películas con metal incorporado	
<i>V.2.3.1.1. Sistema PU</i>	
<i>V.2.3.1.2. Sistema PU/DEA 50/50</i>	
<i>V.2.3.1.3. Sistema PU/DPA 50/50</i>	
V.2.3.2. Espectroscopía UV-visible de las películas con metal incorporado	
<i>V.2.3.2.1. Películas con cobre</i>	
<i>V.2.3.2.2. Películas con zinc</i>	
V.3. CONCLUSIONES	208
V.3.1. Captación de cobre y zinc	
V.3.2. Interacción entre los metales y los polímeros	
V.4. BIBLIOGRAFÍA	209
VI. CONCLUSIONES GENERALES	211
VII. APÉNDICE	213
VIII. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	222
IX. TRABAJOS FUTUROS	224

I.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

I.1.1. Polímeros

Los polímeros son moléculas de gran tamaño (macromoléculas) formados por unidades más pequeñas (monómeros) unidas mediante enlaces covalentes. La disposición de los monómeros, los diferentes tipos de cadenas que pueden sintetizarse y las formas en las que esas cadenas se unen entre sí dan como resultado un material que se caracteriza principalmente por una vasta e interesante variedad de propiedades y una amplia posibilidad de aplicaciones (Painter y Coleman 2009). En ese sentido, dependiendo del tipo de monómero utilizado, se pueden obtener polímeros con características específicas y múltiples aplicaciones.

En la última década, la investigación en el área de polímeros se ha orientado al desarrollo de sistemas más complejos que combinen las propiedades valoradas de dos o más polímeros y/o monómeros en un único material, a fin de obtener determinadas características que permitan ampliar o aumentar su versatilidad. De esta forma se buscaba obtener sistemas más completos, que permitieran incrementar el área de aplicación mejorando las propiedades mecánicas, físicas y/o químicas. En este sentido se han desarrollado diferentes estrategias de combinación que dan origen a los llamados materiales poliméricos compuestos. La posibilidad de sintetizar sistemas complejos formados por diferentes polímeros, que posean propiedades mecánicas adecuadas y tengan grupos funcionales en sus cadenas, ofrece un gran horizonte de posibilidades. En ese sentido la presencia de grupos funcionales en el material final da lugar a la obtención de sistemas que se conocen como materiales poliméricos inteligentes, los que se describirán a continuación.

I.1.2. Polímeros inteligentes

Los polímeros inteligentes pertenecen a una gran familia de materiales que han sido caracterizados como “materiales inteligentes” cuya principal característica es su propiedad estímulo-respuesta, por lo que se los conoce también como polímeros responsivos. Dicha propiedad les permite, por ejemplo, variar su estructura en respuesta a cambios generados en alguna variable del medio en que se encuentran presentes. Así, estos sistemas poseen la capacidad de variar su estructura o propiedades (hincharse, encogerse, unirse o degradarse) en respuesta a cambios en las condiciones del entorno

tales como pH, fuerza iónica, temperatura o en presencia de compuestos químicos específicos, etc. (Bettini 1995, Atta y Arndt 2004).

En presencia del estímulo adecuado, la estructura del polímero puede pasar de un estado contraído o colapsado a un estado expandido o hinchado, situación que se revierte si se elimina dicho estímulo. Por lo tanto se produce una transición de fase reversible en presencia o ausencia del estímulo (Figura I.1.2.1).

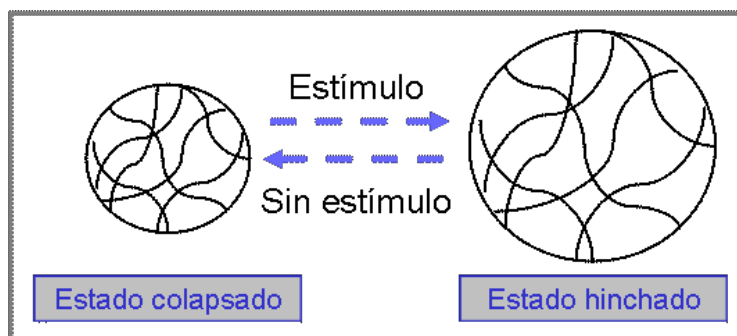


Figura I.1.2.1. Cambio morfológico que sufre un polímero responsivo en presencia de un estímulo

Los polímeros responsivos pueden ser sintetizados a partir de un gran número de precursores y de maneras muy diferentes para ajustar sus propiedades a la aplicación determinada.

Debido a estas propiedades, en los últimos años estos sistemas han ganado una atención creciente y han sido propuestos para un número de aplicaciones tales como liberación controlada de fármacos, terapias biomédicas, técnicas de separación, recubrimientos industriales, sensores, estabilización coloidal y remediación de aguas (Qiu y Park 2001, Soppimath, Aminabhavi y col. 2002, Schmaljohann 2006, Richter, Paschew y col. 2008, Xinming, Yingde y col. 2008, Jagur-Grodzinski 2010).

Los materiales poliméricos responsivos se obtienen en particular por inclusión de especies monoméricas con grupos funcionales en su estructura, y que dependiendo del tipo de monómero incorporado en el polímero, pueden presentar propiedades estímulo-responsivas frente a una variedad de cambios en el entorno tales como fuerza iónica, campo eléctrico, radiación electromagnética, pH, temperatura y/o, presión (García, Escobar y col. 2004, Bajpai, Shukla y col. 2008). En la Tabla I.1.4.1 se muestran los diferentes tipos de estímulo y las posibles respuestas del polímero responsivo.

Tabla I.1.4.1. Naturaleza de las posibles respuestas del polímero frente a diferentes tipos de estímulos externos.

Tipos de estímulos	Tipos de respuestas
pH	- Química/bioquímica (estimula o inhibe las reacciones o los procesos)
Temperatura	- Cambio de forma (hinchamiento o deshinchamiento)
Agentes químicos o bioquímicos	- Separación de fases (precipitación)
Disolventes o sales	- Superficie (se vuelve más hidrófobo)
Campo eléctrico	- Permeabilidad (aumenta o disminuye)
Radiación electro-magnética	- Propiedades mecánicas (se reduce la dureza)
Tensión mecánica	- Óptica (se vuelve más transparente u opaco, o se colorea)
	- Eléctrica (genera señales, ocurre una reacción electroquímica)

El surgimiento de estos materiales responsivos ha permitido ampliar el campo de aplicación de los polímeros en áreas biomédicas, farmacéuticas, agrícolas, etc. (Ostroha, Pong y col. 2004). Su buena versatilidad se debe a que combinan las propiedades de dos o más polímeros, con la posibilidad de regular la captación o liberación de sustancias (fármacos, anticuerpos, enzimas, pesticidas, complejos, sustancias inorgánicas etc.) en respuesta a los cambios producidos en el entorno.

1.1.2.1. Selección del tipo de respuesta y estímulo

La mayoría de los trabajos de investigación, que se orientan a la liberación controlada de fármacos, se han centrado en el efecto del pH y la temperatura debido a la importancia de estas variables en sistemas fisiológicos, biológicos y químicos (Schmaljohann 2006). Una respuesta al cambio en el valor de pH del entorno abre un abanico de amplias posibilidades de aplicación debido a los diferentes valores de acidez que se encuentran en el organismo. Por lo tanto un sistema que ante una modificación en el pH del medio modifique su estructura y pueda liberar un principio activo específico sería de suma utilidad. A su vez un sistema pH responsivo no sólo tendría múltiples aplicaciones en la industria farmacéutica, sino que también podría emplearse

en áreas como la medicina, agronomía, pinturas, remediación de aguas, etc. (de Las Heras Alarcon, Pennadam y col. 2005, Dai, Ravi y col. 2008).

Asimismo, esta propiedad estímulo respuesta que permite al sistema modificar su estructura y propiedades en presencia del estímulo, invita también a considerar no solo su aplicación como sistema de transporte y liberación de principios activos, sino también como un sistema que tenga la capacidad de captar sustancias o compuestos de interés que se encuentren en el entorno. En este sentido otra área de posible aplicación, aprovechando las propiedades mencionadas, es la correspondiente al medioambiente, en particular a la recuperación de aguas contaminadas con metales pesados de distintos lechos acuosos. Estos sistemas poliméricos inteligentes podrían actuar removiendo dichos metales, según el pH de las aguas contaminadas, incorporándolos en la matriz, ya sea por medio de la difusión del metal o complejando el mismo para formar complejos metal-polímero.

I.1.3. Selección de los componentes

Anteriormente se discutió la importancia de la selección adecuada de los componentes para obtener polímeros inteligentes. A continuación se discuten los diferentes monómeros que pueden utilizarse de forma de obtener sistemas responsivos adecuados.

I.1.3.1. Acrílicos

Dentro de la gran familia de monómeros que pueden ser usados para la síntesis de materiales funcionales o responsivos, se encuentran los acrílicos, que son compuestos derivados del ácido acrílico y/o del ácido metacrílico. Cuando estos monómeros se incluyen en la estructura del polímero, se incorporan grupos funcionales en la estructura del polímero y adquieren propiedades responsivas a cambios en el entorno, volviéndose entonces polímeros con características estímulo-respuesta (Alvarado, Cortés y col. 2016). Algunas de las ventajas que poseen los monómeros acrílicos respecto de otros componentes monoméricos es que en general son de costo relativamente bajo, muchos de ellos son biocompatibles, y tienen la capacidad de combinarse con otros monómeros de manera de obtener sistemas versátiles (Dittgen, Durrani y col. 1997).

En particular, los polímeros pH- sensibles se preparan generalmente incluyendo monómeros con grupos funcionales ácidos o básicos como grupo pendiente de la cadena

durante la polimerización. Algunos ejemplos de grupos funcionales sensibles al cambio de pH se muestran en la Tabla I.1.4.2.

En estos sistemas se observa que la variación del pH del medio induce cambios en el grado de ionización de los electrolitos presentes en la matriz del polímero y, como consecuencia, genera un cambio que da lugar a una transición de fase reversible en su estructura o volumen interno. La ionización del polímero y el intervalo de pH en el cual cambia de un estado abierto a un estado cerrado dependerán de las propiedades ácido-base de sus monómeros y de las interacciones inter- e intra-moleculares de estos grupos. En general, los polímeros con grupos aniónicos presentan un estado abierto a pH alcalino o neutro, mientras que, los sistemas que poseen grupos catiónicos, su estado abierto predomina a pH ácido o neutro.

Tabla I.1.3.1.1. Grupos funcionales sensibles al cambio de pH.

Grupos aniónicos		Grupos catiónicos	
-COO ⁻	-OPO ₃ ⁻	-N ⁺	-NRNH ₂ ⁺
-OPO ₃ ⁻²	-OSO ₃ ⁻	-NH ⁺	-NR ₂ H ⁺
-PO ₃ ⁻²	-SO ₃ ⁻	-NH ₂ ⁺	-HR ₃ ⁺
-PO ₂ ⁻²	-OCS ₂ ⁻	-NH ₃ ⁺	-S ⁺
-SiO ₂ ⁻²		-P ⁺	

Algunos ejemplos de los monómeros que se han utilizado para la síntesis de sistemas pH responsivos son N-(3-aminopropil) metacrilamida, el ácido metacrílico y el metacrilato de 2-aminoetilo para diferentes aplicaciones biomédicas (Bawa, Pillay y col. 2009, París y Quijada-Garrido 2010). También se han utilizado monómeros catiónicos como el metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo y los ya mencionados metacrilatos de 2-(dietilamino)etilo (DEA) y de 2-(diisopropilamino)etilo (DPA) en medicina regenerativa (Calejo, Hasirci y col. 2014), en sistemas híbridos responsivos (Amalvy, Wanless y col. 2004) y como partículas estímulo-responsivas que actúen como emulsificantes en emulsiones de aceite en agua (Amalvy, Unali y col. 2004).

En el caso particular del presente trabajo se seleccionaron a los polímeros derivados de DEA y DPA, como monómeros que le conferirían las propiedades pH responsivas al sistema. Se considera que los polímeros sintetizados con estos monómeros presentarán buenas propiedades estímulo respuesta en el rango de pH

fisiológico y al tener grupos amino protonables modificarán su estructura a pH ácido. Dado que muchos de los entornos del organismo (estómago, tracto digestivo) así como varias patologías de la piel poseen pH ácido, el sistema podría responder eficazmente liberando un PA en la zona de interés.

Por otro lado, al poseer grupos aminos con pares de electrones libres, tienen la posibilidad de coordinarse con metales pesados. Dado que ambos son monómeros catiónicos (poseen grupos amino) predominará su estado morfológico abierto a valores de pH ácido. Este comportamiento es deseado y seleccionado ex profeso, ya que los metales pesados se encuentran solubles a valores de pH menores a 6, por lo tanto el sistema podría actuar captando el metal desde la solución ácida hacia el interior de la matriz polimérica.

Una cuestión importante que se debe tener en cuenta, es que muchos de estos materiales en estado puro (homopolímeros) forman películas con baja resistencia mecánica y suelen ser inestables en medio acuoso, lo que dificulta y complica su manipulación y utilización como sistemas de transporte y liberación de fármacos y/o como sistemas captadores de metales pesados en medios acuosos.

Con el objetivo de suplir dichos inconvenientes y aprovechando la capacidad que poseen los compuestos acrílicos de interactuar con otros materiales, es posible combinarlos con un polímero base que sea mecánicamente estable y posea buenas propiedades de formación de película. Un ejemplo de este tipo de polímeros son los poliuretanos.

1.1.3.2. Poliuretanos

Dentro de la gran familia de polímeros se encuentran los poliuretanos, polímeros formados a partir de la reacción entre un poliisocianato y un polialcohol. La amplia variedad de sustancias disponibles para la elección de las materias primas permite realizar diversas combinaciones en la síntesis de estos sistemas, mediante la elección apropiada del poliisocianato, polioliol y de los monómeros funcionales, pudiéndose obtener en consecuencia un gran número de poliuretanos con propiedades muy diferentes. En general, estos sistemas presentan una excelente calidad de película (brillo y terminación) y cuentan con una alta resistencia a la intemperie, a la abrasión y a la radiación UV, además de una gran resistencia a los agentes químicos, solventes, aceites y grasas. Además estos polímeros suelen ser biocompatibles por lo que son utilizados en diversas aplicaciones en el área de la salud, específicamente en áreas biomédicas, debido

particularmente a su versatilidad (Puoci 2015), y especialmente en sistemas de liberación controlada de principios activos (Varron, Charrière-Peroud y col. 1998, Shelke, Sairam y col. 2007, Saha, Butola y col. 2014).

Una de las ventajas que poseen los poliuretanos es que permiten la incorporación de otros materiales (orgánicos o inorgánicos), ya sea mediante la preparación de mezclas físicas como también mediante la preparación de materiales híbridos.

De este modo, es posible combinar las características de los materiales de origen, explorar posibles sinergias entre ellos y/o acceder a nuevas propiedades que pueden ser de interés en el campo de la liberación de principios activos o en remediación ambiental (Peruzzo, Anbinder y col. 2010).

I.1.4. Combinación del poliuretano con componentes acrílicos

A partir de lo discutido en las secciones anteriores, resulta interesante poder acoplar las propiedades de los poliuretanos con la de los polímeros acrílicos (derivados de los monómeros DEA y DPA) de manera de obtener sistemas poliméricos que aprovechen las ventajas de ambos materiales, y que a la vez minimicen o eliminen las características no deseables para una aplicación dada. En la Tabla I.1.4.1, se resumen las ventajas y desventajas que poseen los poliuretanos y los polímeros acrílicos con respecto al transporte y liberación de principios activos y/o captación de metales.

Los primeros intentos de combinar diferentes polímeros fueron mediante la preparación de mezclas físicas (*blendas*) de dispersiones uretano /acrílico (Bakker 1992, Coogan, Bilancieri y col. 1994). En la actualidad este tipo de prácticas se utiliza cuando lo que se desea es mejorar el comportamiento del sistema en cuanto a su flexibilidad, resistencia a la abrasión y propiedades de formación de película. No obstante, en algunos casos extremos puede observarse la inmediata coagulación del sistema durante la mezcla (Thomas 2008), por lo que se debe corroborar la compatibilidad de ambas dispersiones antes de realizar la mezcla.

Debido a que la combinación de ciertos polímeros mediante mezclas físicas podía ser poco efectiva por causa de la incompatibilidad existente entre ambos tipos de materiales (Dirk 2007), se recurrió a otras estrategias de síntesis como por ejemplo los sistemas conocidos como híbridos (Kim y Lee 1995, Kim y Suh 1996, Kukanja, Golob y col. 2000).

Tabla I.1.4.1. Ventajas y desventajas de los poliuretanos y acrílicos para su utilización como sistemas de transporte y liberación de PA y/o captadores de metales.

Polímeros	Ventajas	Desventajas
Poliuretanos	<ul style="list-style-type: none"> -Forman películas con excelentes propiedades mecánicas -Poseen alta resistencia a las condiciones ambientales, a los agentes químicos, radiación UV, etc -Biocompatibles y versátiles -Permiten la incorporación de grupos funcionales y de otros materiales 	<ul style="list-style-type: none"> -Baja respuesta a estímulos externos.
Acrílicos	<ul style="list-style-type: none"> -Pueden ser responsivos a cambios de pH, temperatura, fuerza iónica, etc. -Se pueden combinar con otros materiales poliméricos para formar películas <ul style="list-style-type: none"> -Biocompatibles - De bajo costo -Permiten la incorporación y posterior liberación de principios activos - Pueden complejar metales pesados 	<ul style="list-style-type: none"> -Películas con baja resistencia mecánica. -Pueden ser inestables en estado coloidal en medio acuoso.

1.1.4.1. Materiales híbridos

El término híbrido se aplica para referirse a la combinación, a una escala pequeña, de dos componentes diferentes con el fin de obtener un material con propiedades mejoradas o totalmente nuevas.

Los beneficios derivados de la creación de un material híbrido pueden ser variados, dependiendo del tipo de material que se utilice, y pueden incluir una mayor flexibilidad y resistencia mecánica, un mayor rango de temperatura de trabajo, mayor durabilidad, mejores propiedades eléctricas, magnéticas o redox, etc. (Nicole, Rozes y col. 2010).

Las propiedades de los materiales híbridos no sólo resultan de la suma de las contribuciones individuales de los dos componentes, sino también pueden ser el resultado de su interacción (sinergia). En ese sentido se han dividido los materiales

híbridos en dos categorías distintas en función de la naturaleza de la interacción y el tipo de enlace entre los componentes:

Clase I: Si la interacción entre los componentes es a través de enlaces débiles como por ejemplo las fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno o uniones iónicas.

Clase II: Si los componentes interaccionan entre sí a través de uniones covalentes (Drisko y Sanchez 2012).

Los híbridos de clase I a menudo se encuentran formando nanocompuestos. Por ejemplo el Nácar o madreperla, es un híbrido natural de clase I, en el que los grupos carbonato de la proteína conchiolin se utilizan para orientar el crecimiento de los cristales de calcita dando como resultado una carcasa fuerte y resistente (Berman, Ahn y col. 1995). Los híbridos clase I sintéticos incluyen por ejemplo nanocompuestos a base del intercalado de biopolímeros aniónicos con compuestos inorgánicos como arcillas y fosfatos; o híbridos a base de líquidos iónicos, conocidos como ionogeles (Berman, Ahn y col. 1995, Darder, López-Blanco y col. 2005, Delahaye, Xie y col. 2011).

Como híbrido de clase II natural el ejemplo más conocido que puede mencionarse es la hemoglobina de la sangre. En cuanto a los sintéticos, los más comunes son aquellos obtenidos a partir de la hidrólisis y condensación de organopolialcoxilanos funcionales o xerogeles hechos por medio de la química sol-gel (Sanchez y Ribot 1994, Schubert, Huesing y col. 1995, Asefa, MacLachlan y col. 1999, Hoffmann, Cornelius y col. 2006, Rogez, Massobrio y col. 2011).

Las formas de combinar los componentes para obtener un sistema híbrido incluyen tratamientos con calor o presión, para modificar el material desde una forma amorfa a un (poli) material cristalino; o el envejecimiento post síntesis en un ambiente húmedo, que a menudo ayuda a desarrollar la estructura de mesoporos (Hench y West 1990). Otros ejemplos de técnicas de procesamiento o síntesis importantes que pueden mencionarse son: la separación de fases espinodal, donde la separación de fases y la gelificación de la matriz se controla cinéticamente; la separación de fases inducida o controlada por el ambiente (temperatura, composición del disolvente); post procesado, tal como fotolitografía; y ataque químico (Göltner-Spickermann 2003, Kanamori y Nakanishi 2011). También pueden mencionarse técnicas como el recubrimiento por inmersión y por rotación, electrohilado y formación de espumas poliuretánicas (Sanchez, Boissière y col. 2008, Brun, Ungureanu y col. 2011). Muchos de estos

métodos se pueden combinar o manipular para producir estructuras cada vez más complejas y multifuncionales.

La utilización de diferentes técnicas de procesamiento o síntesis para la obtención de híbridos repercute directamente en parámetros como el tamaño y distribución de partícula así como también en el rendimiento de la reacción. De esta forma se aprecia la importancia en la elección de combinación y síntesis de estos sistemas (Dirk 2007, Drisko y Sanchez 2012).

Los materiales híbridos se han vuelto omnipresentes en la vida diaria ya que se utilizan en las industrias textil, y de la construcción, en la micro-óptica, la microelectrónica y la fotónica (Sanchez, Julian y col. 2005, Nicole, Rozes y col. 2010, Sanchez, Belleville y col. 2011). Los nanocompuestos híbridos se utilizan en la industria automotriz (neumáticos, sistemas de seguridad, etc.) y en la síntesis de recubrimientos o pinturas funcionales con propiedades anticorrosivas, antifouling, autolimpieza, y decorativas. En el ámbito de la energía, estos materiales se utilizan en las células flexibles solares, baterías, células fotovoltaicas y en membranas de pilas de combustible. Otras aplicaciones incluyen sensores y catalizadores ecológicos. También se han desarrollado híbridos para su uso en odontología, champús, cosméticos y productos de belleza, en prótesis, tratamiento de imágenes, y vectores terapéuticos.

Hay que subrayar una vez más la importancia del acoplamiento o combinación utilizada en la síntesis química de estos materiales. A través de las diferentes técnicas y materiales utilizados para el procesamiento, la variedad de aplicaciones que se pueden desarrollar es muy amplia y versátil. Por ejemplo en el campo de la catálisis, la óptica, la fotónica, sensores, y captación, se busca obtener materiales estructurales ultraligeros que presentan porosidad de múltiples escalas, de forma de optimizar los regímenes de difusión y de confinamiento, así como también el acceso a los sitios activos de interés (Soler-Illia, Sanchez y col. 2002, Su, Sanchez y col. 2011).

En el presente trabajo, la unión entre los polímeros es por medio de interacciones químicas a partir de enlaces covalentes entre ambas fases (Hirose, Kadowaki y col. 1997, Hirose, Zhou y col. 2000, Li, Daniels y col. 2005), lo cual permite superar la incompatibilidad entre los polímeros a combinar, dando lugar a la síntesis de polímeros híbridos complejos (Pardini, Amalvy y col. 2007, Peruzzo, Anbinder y col. 2010).

En base a lo mencionado anteriormente, se propone la síntesis de sistemas híbridos de poliuretano/DEA y poliuretano/DPA, de manera de combinar sus

propiedades para obtener sistemas pH- responsivos y que a la vez sean estables en medios acuosos y con buena resistencia mecánica.

I.1.5. Aplicación de los polímeros híbridos poliuretano/acrílico

Previamente se discutieron las múltiples aplicaciones posibles que poseen los polímeros inteligentes en las diferentes áreas, y las posibilidades que ofrecen dependiendo del método de síntesis y de los monómeros que se utilizan para su preparación. A continuación se describen las dos posibles aplicaciones que se desarrollarán a lo largo de la presente tesis, utilizando polímeros híbridos pH- responsivos en dos grandes áreas de creciente interés, como son el transporte y la liberación controlada de fármacos, dentro de la industria farmacéutica, y la captación de metales pesados, dentro de los procesos de remediación ambiental.

I.1.5.1. Sistemas de transporte y liberación de fármacos

La ciencia de los sistemas de liberación controlada o *delivery* de drogas se describe como la aplicación de principios químicos y biológicos para controlar *in vivo* la localización temporal y espacial de las moléculas de la droga activa para obtener beneficios clínicos (Uchgbu y Schätzlein 2006).

El principio de liberación lenta ha sido utilizado en la industria farmacéutica desde 1950, pero no fue hasta 1960 en que los polímeros fueron usados con estos fines (Goldberg y Nakajima 1980). Folkman y Long fueron los primeros en reportar, en 1964, la liberación sostenida de droga empleando materiales poliméricos como sistemas de liberación (Folkman y Long 1964). Desde entonces las investigaciones en el campo de la liberación controlada vienen desarrollándose en todas las áreas de la medicina (Ratner 1989, Uchgbu y Schätzlein 2006). El fundamento de estos sistemas consiste en localizar el fármaco en el sitio de acción específico y en suministrar la cantidad necesaria durante el tiempo requerido, con el propósito de mejorar la biodisponibilidad y disminuir los efectos no deseados (Goldberg y Nakajima 1980).

El control de la liberación del fármaco puede ser de tipo espacial, temporal, o de ambos (Díez Peña 2002). Los sistemas de control espacial buscan dirigir la liberación del fármaco al/los lugar/es específico/s para aumentar su biodisponibilidad en ese sitio, y minimizarla en otras partes del organismo buscando evitar efectos secundarios. Este control se puede lograr colocando directamente el sistema o dispositivo en el lugar de acción; algunos ejemplos son los parches e insertos o ungüentos. Por otra parte, se

puede emplear un sistema que permita accionar la liberación del fármaco cuando este se encuentre próximo a determinados sitios específicos, convenientes para su estabilidad o absorción. Un ejemplo de este tipo serían las formulaciones de administración oral que retrasan la liberación del fármaco en el estómago para proteger fármacos lábiles a pH ácido, o para proteger el estómago de fármacos irritantes (Chien 1992, Díez Peña 2002). Ambos casos mejoran la absorción del fármaco, la biodisponibilidad y minimizan las manifestaciones secundarias.

Los sistemas de control temporal son diseñados para regular la velocidad de liberación del fármaco y para mantener una concentración terapéutica estable en el organismo, con el fin de prolongar sus efectos terapéuticos y evitar que se produzcan fluctuaciones en sus niveles plasmáticos. En este caso la frecuencia de dosificación disminuye, el peligro de sobredosis es menor, mejora la absorción, se genera un mayor tiempo de residencia y se producen menos manifestaciones secundarias. La administración de la cantidad apropiada del fármaco en el sitio de acción específico es esencial para el éxito de todo tratamiento. En este concepto se basa el fundamento de los sistemas de liberación controlada de droga (Goldberg y Nakajima 1980). Una representación gráfica del nivel del fármaco en sangre lograda con un dispositivo de liberación sostenida se muestra en la Figura I.1.5.1.1 (Brannon-Peppas y Peppas 1997).

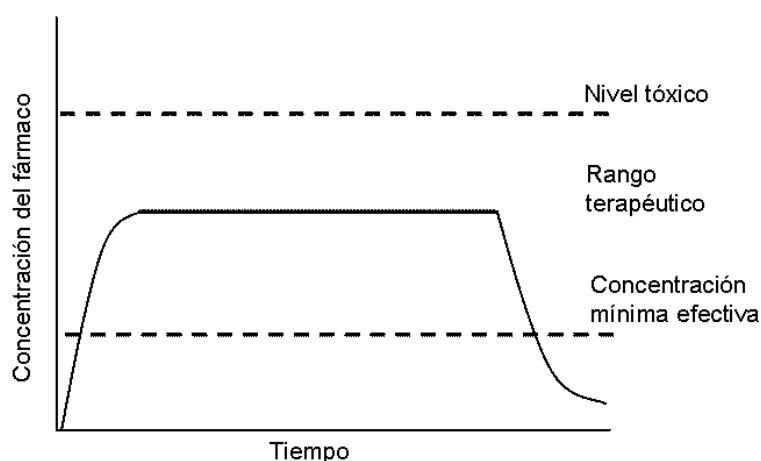


Figura I.1.5.1.1. Esquema del nivel de droga en sangre obtenido con un dispositivo de liberación controlada.

El *delivery* de droga ocurre cuando se combinan en forma adecuada un polímero, natural o sintético, con una droga determinada, y luego la droga es liberada durante un período de tiempo deseado en el entorno biológico apropiado (Brannon-Peppas y Peppas 1997). La liberación de la droga puede ser constante, durante un

período largo; o bien puede estar promovida por la presencia de un determinado entorno u otro factor externo (Brannon-Peppas y Peppas 1997).

Los sistemas de liberación controlada se pueden dividir según la forma en que almacenan el principio activo en dos grandes grupos: los sistemas tipo reservorio, y los sistemas matriciales (Brannon-Peppas y Peppas 1997) ambos esquematizados en la Figura I.1.5.1.2.

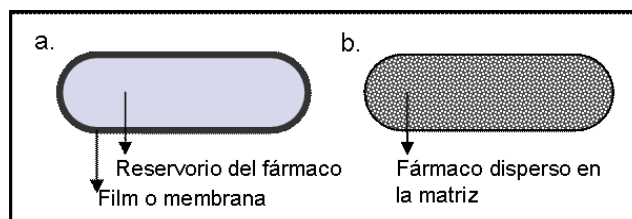


Figura I.1.5.1.2. Tipos de sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos según su característica de almacenamiento del principio activo: sistema tipo reservorio (a), y sistema tipo matricial (b).

En los sistemas tipo reservorio el fármaco se encuentra recubierto o encapsulado por un film o una membrana (generalmente un polímero), cuya función es controlar la velocidad de liberación. En este caso las dos partes son fácilmente diferenciables. En los sistemas matriciales, el fármaco se encuentra suspendido y distribuido, de forma homogénea, en el interior de la matriz del material. En este sistema no es posible diferenciar el principio activo de la matriz que lo soporta o contiene.

Por otro lado los sistemas de liberación también se pueden clasificar según el método de liberación. Se distinguen tres mecanismos principales en función del proceso que permite la liberación del principio activo: difusión, degradación o erosión, e hinchamiento seguido de difusión (Peppas, Bures y col. 2000).

- Liberación controlada por difusión

Es el mecanismo de liberación más común y ocurre casi siempre, en mayor o menor medida, en sistemas de tipo reservorio y matricial. Este ocurre cuando el dispositivo se coloca en un medio acuoso y el fármaco egresa desde el interior del material hacia el medio externo, controlado por el gradiente de concentración. Este proceso puede ocurrir de forma macroscópica (a través de los poros), o a nivel molecular (difundiendo a través de las cadenas poliméricas) (Brannon-Peppas y Peppas 1997). Una característica que presentan los materiales, que accionan principalmente por

este mecanismo, es que son estables en medio fisiológico o acuoso, y su tamaño no varía por hinchamiento o degradación (Brannon-Peppas y Peppas 1997).

- Liberación controlada por erosión o biodegradación

Este mecanismo ocurre principalmente cuando se emplean polímeros biodegradables, que como consecuencia de su degradación, el fármaco (disuelto en el interior de la matriz) se libera al medio. La degradación ocurre por mecanismos biológicos naturales, y consiste en una hidrólisis aleatoria de las cadenas poliméricas, con formación de compuestos biológicamente aceptables (Brannon-Peppas y Peppas 1997). En este caso la velocidad de liberación es controlada por la velocidad de degradación del polímero, que a su vez depende principalmente del volumen de la matriz.

- Liberación controlada por hinchamiento

En este mecanismo, el fármaco migra hacia el exterior de la matriz o del reservorio como consecuencia de cambios estructurales que se producen en el material. El mecanismo mencionado proporciona condiciones para la liberación de orden cero, y se aprecia en la mayoría de los sistemas responsivos, los cuales poseen la capacidad de modificar su estructura (generalmente su hinchamiento y tamaño) frente a estímulos externos.

El empleo de uno u otro mecanismo se encuentra sujeto a las características del material y del sitio de aplicación.

Con el presente trabajo se pretende ampliar los conocimientos en el desarrollo de nuevos sistemas poliméricos para la administración controlada de fármacos a partir de materiales especialmente diseñados para esta finalidad, para su aplicación como matrices de carga, transporte y liberación de la droga.

1.1.5.2. Captación de metales pesados

Los metales pesados constituyen un grupo de aproximadamente 40 elementos, de elevado peso atómico (mayor a 44) con una densidad mayor o igual que 5 g/cm^3 (excluyendo a los metales alcalinos y alcalinotérreos). Una característica distintiva de los metales pesados es que, aún cuando muchos de ellos son esenciales para el crecimiento como V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, y Mo, en concentraciones elevadas tienen efectos tóxicos sobre las células, alterando principalmente el funcionamiento de proteínas o provocando su desnaturalización. Las aguas residuales contienen gran número de metales pesados diferentes. Entre ellos se puede destacar níquel, manganeso, plomo, cromo, cadmio, zinc, cobre, hierro y mercurio, entre otros. Todos ellos se encuentran catalogados en la Directiva Europea 96/61/CE IPPC (Ley 16/2002) como sustancias contaminantes que deben tenerse obligatoriamente en consideración para fijar valores límites de emisiones.

La contaminación por metales pesados es seguramente uno de los problemas ambientales más serios en la actualidad. Las fuentes habituales de aguas residuales que contienen grandes cantidades de metales como el cromo, cadmio, cobre, mercurio, plomo y zinc proceden, principalmente de industrias como la minería, la fundición de metales, la producción de combustible y energía a partir del petróleo, la industria de fertilizantes y pesticidas y sus aplicaciones, la industria del curtido de cuero, la industria fotográfica, la producción de energía atómica, curados, refinado de fosfato y bauxita, generación de cloro, fabricación de baterías y teñidos entre otras (Bose, Aparna Bose y col. 2002). Dichas industrias producen residuos que contienen metales pesados y éstos terminan transfiriéndose al medio ambiente debido a un incorrecto tratamiento o disposición final.

Los metales pesados pueden ser acumulados en los distintos eslabones de la cadena trófica, e incluso trasladados a sitios muy alejados del punto de origen de la contaminación, usualmente a través de los cursos de agua. Estos dos procesos traen consecuencias ambientales graves para el ecosistema, como por ejemplo la mortalidad de peces, moluscos y plancton, o el envenenamiento de ganado; y también para la salud del hombre (Wang y Chen 2009). La peligrosidad de los metales pesados es aún mayor al no ser degradables por medios químicos ni biológicos. Actualmente, se conoce más sobre los efectos adversos de estos elementos tanto en la salud humana como en los

animales y plantas. Por lo tanto la eliminación de los metales constituye una posible solución al problema de polución que afecta, entre otros factores, a la calidad del agua.

Tabla I.1.5.2.1 Valores máximos de metales permitidos en agua (μg metal/L de agua) para diferentes usos: (a) Para fuente de consumo humano con tratamiento convencional; (b) Para protección de la vida acuática. Agua dulce superficial; (c) Para protección de vida acuática. Aguas saladas superficiales; (d) Para protección de vida acuática. Aguas salobres superficiales; (e) Agua para irrigación; (f) Para bebida de ganado; (g) Para pesca industrial. Niveles guías de la calidad de agua establecidos por Decreto Reglamentario 831/93 de la República Argentina).

Metal	a	b	c	d	e	f	g
Cadmio	5	0.2	5	10	20	-	-
Cobre	1000	2	4	50	2000	1000	40
Cromo	50	-	18	50	-	-	-
Mercurio	1	0.1	-	0.1	-	3	-
Níquel	25	25	-	100	200	1000	-
Zinc	5000	30	0.2	170	2000	50	-

Existen varios métodos para remover metales pesados de soluciones acuosas, entre los cuales se encuentran; el intercambio iónico, la adsorción sobre carbón activado, la extracción por solvente, la precipitación química, la nanofiltración, osmosis inversa y adsorción (Moradi, Aghaie y col. 2009). Sin embargo muchos de estos métodos carecen de la eficiencia necesaria y pueden llegar a ser muy costosos.

En los últimos años, debido a los inconvenientes que generaban las altas cantidades de metales en los diferentes usos del agua, se comenzaron a investigar tratamientos alternativos como la adsorción o absorción de metales utilizando materiales accesibles con características específicas. La atención se centró en numerosos tipos de sorbentes con la capacidad de unirse a los metales de forma de removerlos de las soluciones acuosas de interés, a un bajo costo (Babel y Kurniawan 2003). Dentro de estos materiales denominados “sorbentes de bajo costo”, debido a su disponibilidad y accesibilidad se encuentran: el quitosano, las zeolitas y los polímeros responsivos entre otros (Babel y Kurniawan 2003).

Los polímeros hidrofílicos entrecruzados poseen una amplia aplicación como sistemas en campos desde la agricultura hasta la liberación controlada, aplicaciones en medicina en la adsorción de proteínas y en la remoción de algunos iones de soluciones acuosas para tratamientos de medioambiente y aguas residuales (Moradi, Aghaie y col. 2009). Dentro de los potenciales sistemas adsorbentes de metales pesados tales como el

plomo y el cobre, los polímeros adsorbentes con grandes áreas de superficie y estructuras porosas resultaron ser buenos candidatos (Moradi, Aghaie y col. 2009).

Tian mostró que el polímero sintético policatiónico poli(metacrilato dimetilamino etilo/metacrilato de 2-hidroxietilo) P(DMAEMA/HEMA), era capaz de remover más del 99,5% de los iones nitrato de las soluciones acuosas (Tian 2008), mientras que Salih y colaboradores demostraron que el poli(dimetacrilato de etilenglicol/metacrilato de 2-hidroxietilo poli(EDGMA/HEMA), puede usarse para remover iones de metales pesados (Salih, Denizli y col. 1998). Los polímeros que pueden selectivamente absorber iones metálicos suelen tener al menos dos grupos de monómeros, cada uno ejerciendo una función diferente. Uno de los monómeros suele formar un complejo con el metal objetivo (ejerciendo la función de absorción) y el otro debe permitir al polímero la expansión o el hinchamiento reversible en respuesta a un cambio en el medio (función responsiva). Generalmente monómeros de la familia de los metacrilatos, como por ejemplo el HEMA, son los elegidos como monómeros responsivos (Moradi, Aghaie y col. 2009). A veces el mismo monómero puede ejercer las dos funciones, y en ese caso se busca complementar el sistema con un polímero base que mejore el comportamiento del sistema en cuanto a estabilidad, durabilidad, propiedades mecánicas, etc.

En este trabajo de tesis de doctorado, la síntesis de los híbridos PU/A brindaría la posibilidad de preparar polímeros responsivos que sean capaces de remover y/o captar iones metálicos a partir de su capacidad de modificar su estructura ante un estímulo dado. Los monómeros DEA y DPA son pH-responsivos y al ser monómeros catiónicos en medio ácido, modificarán su estructura al disminuir el pH. Dado que los iones metálicos se encuentran generalmente disueltos a pH ácido (son prácticamente insolubles a pH alcalinos) y que la mayoría de los efluentes contaminados presentan aguas con valores de pH por debajo de 7, un sistema que responda ante una disminución del pH del medio resultaría muy ventajoso. Precisamente, la elección de los monómeros DEA y DPA es adecuada para este fin.

La parte de poliuretano actuará como polímero base que aporte una buena estabilidad mecánica y las propiedades de película adecuadas para funcionar correctamente en soluciones acuosas. El componente acrílico (DEA y DPA) actuará como la parte responsiva del sistema y también como la parte responsable de la captación del metal. La posibilidad de formar complejos entre los iones y el grupo

amino de los híbridos hace que el análisis, caracterización y evaluación de estos polímeros pH responsivos sea de interés y generen expectativas favorables para su utilización como polímeros captadores de metales pesados.

En primer lugar, se seleccionarán cobre y zinc como metales modelo o de prueba ya que sobresalen tanto por su abundancia como por su peligrosidad en efluentes acuosos de múltiples usos (residenciales, industriales, agrícolas, etc.). A continuación se describen las características más sobresalientes de dichos metales relacionados con su peligrosidad en el medioambiente.

-Cobre:

Como parte integrante de numerosas enzimas, el cobre es un elemento traza esencial. Los iones de cobre son de particular interés debido a su toxicidad y amplia presencia en las aplicaciones industriales, por ejemplo, eléctrica, acabado de metales y de las pinturas industriales. También se encuentra en la descarga de gases de escape de los automóviles (Sekar, Sakthi y col. 2004) . Este metal se difunde al agua y al medio ambiente a través de los efluentes de las fundiciones de plomo, los fabricantes de baterías, papel y pulpa las industrias y las industrias de municiones (Sekar, Sakthi y col. 2004). La toxicidad del cobre puede causar picazón y dermatitis, queratinización de las manos y las plantas de los pies (Al-Asheh y Banat 2001). La intoxicación se produce fundamentalmente por inhalación de polvos y "humos" de cobre. La toxicidad de esta sustancia se basa en el enlace de los iones de cobre libres a ciertas proteínas, lo que afecta sus funciones fisiológicas. Los niños menores están mucho más expuestos (peligro de muerte por cirrosis hepática) cuando hay un alto contenido de cobre en el agua potable. Por lo tanto, la concentración de este ión debe reducirse a los niveles que cumplan las regulaciones ambientales.

-Zinc:

El zinc es uno de los cationes divalentes más abundantes en el ambiente y un elemento esencial, necesario para la vida de los organismos. Este metal es ampliamente usado por muchas industrias, como el galvanizado, y la fabricación de acero y otras aleaciones, baterías y pigmentos (Luna, Costa y col. 2010). Además, se requiere como componente de muchas proteínas, desempeñando un papel crucial en la actividad

catalítica y/o estructural de éstas, entre las que se incluyen DNA polimerasas, proteasas, proteínas ribosomales, etc. (Vallee y Falchuk 1993).

La cantidad total de zinc en el organismo humano es de aproximadamente 2,3 gramos siendo la concentración de zinc libre muy baja. A pesar de su importancia el zinc es tóxico a altas concentraciones, debido a que compite con otros metales por la unión a centros activos de enzimas, pudiendo llegar incluso a inhibir la cadena de respiración aeróbica.

En vista de lo mencionado con anterioridad, resulta de elevada importancia la posibilidad de disminuir la cantidad presente de iones metálicos que se encuentren en solución utilizando un sistema estable y no contaminante para dicho fin. Los polímeros inteligentes y en particular los sistemas híbridos pH-responsivos propuestos resultan prometedores en este aspecto.

I.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

I.2.1. Hipótesis

De lo discutido anteriormente en este capítulo, se plantean las siguientes hipótesis y los objetivos del presente trabajo de tesis:

- Dado que la síntesis de sistemas poliméricos híbridos permite resolver ciertos problemas de incompatibilidad durante la combinación de dos o más polímeros, se puede emplear este método para la obtención de un polímero híbrido poliuretano/acrílico (PU/A) de interés. El empleo de los monómeros acrílicos DEA y DPA, le conferirán al polímero híbrido propiedades pH- responsivas.
- A partir de las propiedades responsivas que tendrían los híbridos PU/DEA y PU/DPA sintetizados, se podrán aplicar como sistemas de transporte y liberación controlada de principios activos. Estos materiales regularán la velocidad y la cantidad de principio activo liberado en respuesta al cambio del pH del medio. A su vez, la modificación en la proporción PU/A dará lugar a sistemas con diferente capacidad y distinta respuesta.
- Considerando que los grupos aminos pueden formar parte de la esfera de coordinación de un complejo metálico, su presencia en la matriz de los polímeros híbridos PU/DEA y PU/DPA le conferirá afinidad hacia los metales pesados, pudiendo de esta forma ser aplicados como sistemas captadores de dichos metales.

I.2.2. Objetivo general

El objetivo general del presente trabajo consiste en sintetizar polímeros híbridos PU/A pH-responsivos formadores de películas para su potencial empleo en la liberación controlada de principios activos y en la captación de metales pesados en medio ácido.

I.2.3. Objetivos específicos

Los objetivos específicos que se plantean son los siguientes:

- Sintetizar polímeros híbridos pH-responsivos, por medio de una polimerización en masa seguida por otra en dispersión acuosa, con diferentes proporciones (90/10, 70/30 y 50/50) de PU y acrílico (DEA o DPA).

- A partir de las dispersiones obtenidas, preparar películas, caracterizar sus propiedades superficiales, térmicas y espectrales, y además estudiar los cambios morfológicos y estructurales que se producen durante la transición de fase reversible que se lleva a cabo en medios con diferentes valores de pH.
- Estudiar diferentes formas de incorporación de una droga modelo, los valores finales obtenidos para los diferentes sistemas y proporciones PU/A.
- Analizar las interacciones que puedan tener lugar entre el polímero y el principio activo a fin de analizar la relación entre las interacciones presentes y el comportamiento de los diferentes sistemas en cuanto a los valores de carga y liberación obtenidos.
- Estudiar la liberación de la droga modelo incorporada bajo diferentes condiciones de pH, y determinar el/los mecanismos y la cinética de liberación para cada proporción de los diferentes sistemas PU/A ensayados. A partir de estos resultados, evaluar las capacidades para regular la velocidad de liberación de los principios activos a partir de modificaciones en el medio (pH) o en la relación PU/A.
- Evaluar la capacidad de estos sistemas para ser aplicados en la captación de metales pesados. Ensayar la eficiencia de la incorporación de los metales bajo diferentes condiciones experimentales (pH y concentración del metal) en los diferentes sistemas PU/A y sus proporciones.
- Analizar las interacciones entre el polímero y el metal con el fin de comprender y dilucidar el mecanismo de captación y tipo de complejo de coordinación formado entre el ión metálico y la matriz polimérica.

I.3. BIBLIOGRAFÍA

- Al-Asheh, S. yF. Banat** (2001). "Adsorption of copper and zinc by oil shale." Environmental Geology **40**(6): 693-698.
- Alvarado, A. G., J. Cortés, L. A. Pérez-Carrillo, M. Rabelero, J. Arellano, J. C. Sánchez-Díaz, J. E. Puig yM. Arellano** (2016). "Temperature and pH-Responsive Polyacrylamide/Poly(Acrylic Acid) Interpenetrating Polymer Network Nanoparticles." Journal of Macromolecular Science, Part B **55**(11): 1086-1098.
- Amalvy, J. I., G. F. Unali, Y. Li, S. Granger-Bevan, S. P. Armes, B. P. Binks, J. A. Rodrigues yC. P. Whitby** (2004). "Synthesis of sterically stabilized polystyrene latex particles using cationic block copolymers and macromonomers and their application as stimulus-responsive particulate emulsifiers for oil-in-water emulsions." Langmuir **20**(11): 4345-4354.
- Amalvy, J. I., E. J. Wanless, Y. Li, V. Michailidou, S. P. Armes yY. Duccini** (2004). "Synthesis and characterization of novel pH-sensitive microgels based on tertiary amine methacrylates." Langmuir **21**(21): 8992-8999.
- Asefa, T., M. J. MacLachlan, N. Coombs yG. A. Ozin** (1999). "Periodic mesoporous organosilicas with organic groups inside the channel walls." Nature **402**(6764): 867-871.
- Atta, A. M. yK. F. Arndt** (2004). "Swelling behavior of pH- and temperature-sensitive copolymers containing 2-hydroxy-ethyl methacrylate and N-vinyl-2-pyrrolidone crosslinked with new crosslinkers." Polymer International **53**(11): 1870-1881.
- Babel, S. yT. A. Kurniawan** (2003). "Low-cost adsorbents for heavy metals uptake from contaminated water: a review." Journal of Hazardous Materials **97**(1-3): 219-243.
- Bajpai, A. K., S. K. Shukla, S. Bhanu yS. Kankane** (2008). "Responsive polymers in controlled drug delivery." Progress in Polymer Science **33**(11): 1088-1118.
- Bakker, F.** (1992). "Developments and application properties of acrylic and urethane dispersions." Polymer Paint Colour Journal **182**: 376-377.
- Bawa, P., V. Pillay, Y. E. Choonara yL. C. du Toit** (2009). "Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery." Biomedical Materials **4**(2): 022001.
- Berman, A., D. J. Ahn, A. Lio, M. Salmeron, A. Reichert yD. Charych** (1995). "Total alignment of calcite at acidic polydiacetylene films: cooperativity at the organic-inorganic interface." Science **269**(5223): 515-518.
- Bettini, R., Colombo P. and Peppas N.A.** (1995). "Solubility effects on drug transport through pH-sensitive, swelling-controlled release systems: Transport of theophylline and metoclopramide monohydrochloride." Journal of Controlled Release **37**: 105-111.
- Bose, P., M. Aparna Bose yS. Kumar** (2002). "Critical evaluation of treatment strategies involving adsorption and chelation for wastewater containing copper, zinc and cyanide." Advances in Environmental Research **7**(1): 179-195.
- Brannon-Peppas, L. yN. A. Peppas** (1997). "Polymers in Controlled Drug Delivery." Medical Plastics and Biomaterials Magazine: 34-46.
- Brun, N., S. Ungureanu, H. Deleuze yR. Backov** (2011). "Hybrid foams, colloids and beyond: from design to applications." Chem Soc Rev **40**(2): 771-788.
- Calejo, M. T., N. Hasirci, S. Bagherifam, R. Lund yB. Nyström** (2014). Stimuli-Responsive Structures from Cationic Polymers for Biomedical Applications. Cationic Polymers in Regenerative Medicine, Royal Society of Chemistry: 149-177.
- Coogan, R. G., J. J. Bilancieri yG. Pollano** (1994). "Water-borne urethane/acrylic latex blends." American Paint Coating Journal **78**: 49-54.
- Chien, Y. W.** (1992). Novel Drug Delivery Systems, en la serie "Drugs and the Pharmaceutical Sciences". New York, Marcel Dekker.

- Dai, S., P. Ravi y K. C. Tam** (2008). "pH-Responsive polymers: synthesis, properties and applications." *Soft Matter* **4**(3): 435-449.
- Darder, M., M. López-Blanco, P. Aranda, F. Leroux y E. Ruiz-Hitzky** (2005). "Bio-Nanocomposites Based on Layered Double Hydroxides." *Chemistry of Materials* **17**(8): 1969-1977.
- de Las Heras Alarcon, C., S. Pennadam y C. Alexander** (2005). "Stimuli responsive polymers for biomedical applications." *Chem Soc Rev* **34**(3): 276-285.
- Delahaye, E., Z. Xie, A. Schaefer, L. Douce, G. Rogez, P. Rabu, C. Gunter, J. S. Gutmann y A. Taubert** (2011). "Intercalation synthesis of functional hybrid materials based on layered simple hydroxide hosts and ionic liquid guests--a pathway towards multifunctional ionogels without a silica matrix?" *Dalton Trans* **40**(39): 9977-9988.
- Díez Peña, E.** (2002). *Desarrollo y caracterización de hidrogeles poliméricos con aplicación en la liberación controlada de fármacos*, Universidad Complutense de Madrid.
- Dirk, M.** (2007). "Blends and hybrids." *European Coating Journal* (5).
- Dittgen, M., M. Durrani y K. Lehmann** (1997). "Acrylic polymers: a review of pharmaceutical applications." *STP pharma sciences* **7**(6): 403 - 437.
- Drisko, G. L. y C. Sanchez** (2012). "Hybridization in Materials Science – Evolution, Current State, and Future Aspirations." *European Journal of Inorganic Chemistry*: 5097 - 5105.
- Folkman, J. y D. M. Long** (1964). "The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy." *Journal of Surgical Research* **4**(3): 139-142.
- García, D. M., J. L. Escobar, Y. Noa, N. Bada, E. Hernández y I. Katime** (2004). "Timolol maleate release from pH-sensible poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylic acid) hydrogels." *European Polymer Journal* **40**(8): 1683-1690.
- Goldberg, E. P. y A. Nakajima** (1980). *Biomedical Polymers : Polymeric Materials and Pharmaceuticals for Biomedical Use*. New York, Academic Press: 113-137.
- Göltner-Spickermann, C.** (2003). *Nanocasting of Lyotropic Liquid Crystal Phases for Metals and Ceramics*. *Colloid Chemistry I*. M. Antonietti. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 29-54.
- Hench, L. L. y J. K. West** (1990). "The sol-gel process." *Chemical Reviews* **90**(1): 33-72.
- Hirose, M., F. Kadowaki y J. Zhou** (1997). "The structure and properties of core-shell type acrylic-polyurethane hybrid aqueous emulsions." *Progress in Organic Coatings* **31**(1-2): 157-169.
- Hirose, M., J. Zhou y K. Nagai** (2000). "The structure and properties of acrylic-polyurethane hybrid emulsions." *Progress in Organic Coatings* **38**(1): 27-34.
- Hoffmann, F., M. Cornelius, J. Morell y M. Fröba** (2006). "Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials." *Angewandte Chemie International Edition* **45**(20): 3216 - 3251.
- Jagur-Grodzinski, J.** (2010). "Polymeric gels and hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications." *Polymers for Advanced Technologies* **21**(1): 27-47.
- Kanamori, K. y K. Nakanishi** (2011). "Controlled pore formation in organotrialkoxysilane-derived hybrids: from aerogels to hierarchically porous monoliths." *Chemical Society Reviews* **40**(2): 754-770.
- Kim, B. K. y J. C. Lee** (1995). "Modification of waterborne polyurethanes by acrylate incorporations." *Journal of Applied Polymer Science* **58**(7): 1117-1124.
- Kim, J. Y. y K. D. Suh** (1996). "Preparation of PEG-modified urethane acrylate emulsion and its emulsion polymerization." *Colloid and Polymer Science* **274**(10): 920-927.

- Kukanja, D., J. Golob, A. Zupančič-Valant y M. Krajnc** (2000). "The structure and properties of acrylic-polyurethane hybrid emulsions and comparison with physical blends." Journal of Applied Polymer Science **78**(1): 67-80.
- Li, M., E. S. Daniels, V. Dimonie, E. D. Sudol y M. S. El-Aasser** (2005). "Preparation of Polyurethane/Acrylic Hybrid Nanoparticles via a Miniemulsion Polymerization Process." Macromolecules **38**(10): 4183-4192.
- Luna, A. S., A. L. Costa, A. C. da Costa y C. A. Henriques** (2010). "Competitive biosorption of cadmium(II) and zinc(II) ions from binary systems by *Sargassum filipendula*." Bioresour Technol **101**(14): 5104-5111.
- Moradi, O., M. Aghaie, K. Zare, M. Monajjemi y H. Aghaie** (2009). "The study of adsorption characteristics Cu²⁺ and Pb²⁺ ions onto PHEMA and P(MMA-HEMA) surfaces from aqueous single solution." Journal of Hazardous Materials **170**(2-3): 673-679.
- Nicole, L., L. Rozes y C. Sanchez** (2010). "Integrative Approaches to Hybrid Multifunctional Materials: From Multidisciplinary Research to Applied Technologies." Advanced Materials **22**(29): 3208 - 3214.
- Ostroha, J., M. Pong, A. Lowman y N. Dan** (2004). "Controlling the collapse/swelling transition in charged hydrogels." Biomaterials **25**(18): 4345-4353.
- Painter, P. C. y M. M. Coleman** (2009). Essentials of Polymer Science and Engineering. USA, DEStech Publications Inc.
- Pardini, O. R., J. I. Amalvy, N. François y M. E. Daraio** (2007). "Properties of pH-dependent tertiary amine-based gels as potential drug delivery matrices." Journal of Applied Polymer Science **104**(6): 4035-4040.
- París, R. y I. Quijada-Garrido** (2010). "Temperature- and pH-responsive behaviour of poly(2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate-co-N,N-dimethylaminoethyl methacrylate) hydrogels." European Polymer Journal **46**(11): 2156-2163.
- Peppas, N. A., P. Bures, W. Leobandung y H. Ichikawa** (2000). "Hydrogels in pharmaceutical formulations." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **50**(1): 27-46.
- Peruzzo, P. J., P. S. Anbinder, O. R. Pardini, C. A. Costa, C. A. Leite, F. Galembeck y J. I. Amalvy** (2010). "Polyurethane/acrylate hybrids: effects of acrylic content and thermal treatment on polymer properties." Journal of Applied Polymer Science **116**(5): 2694-2705.
- Puoci, F.** (2015). Advanced Polymers in Medicine, Editor Springer International Publishing Switzerland 2015. Switzerland, Springer International Publishing.
- Qiu, Y. y K. Park** (2001). "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery." Advanced Drug Delivery Reviews **53**(3): 321-339.
- Ratner, B. D.** (1989). Comprehensive Polymer Science – The Synthesis, Characterisation, Reactions & Applications of Polymers. A. SK. Oxford, Pergamon Press. **7**: 201-247.
- Richter, A., G. Paschew, S. Klatt, J. Lienig, K.-F. Arndt y H.-J. Adler** (2008). "Review on Hydrogel-based pH Sensors and Microsensors." Sensors **8**(1): 561-581.
- Rogez, G., C. Massobrio, P. Rabu y M. Drillon** (2011). "Layered hydroxide hybrid nanostructures: a route to multifunctionality." Chemical Society Reviews **40**(2): 1031-1058.
- Saha, K., B. S. Butola y M. Joshi** (2014). "Drug-loaded polyurethane/clay nanocomposite nanofibers for topical drug-delivery application." Journal of Applied Polymer Science **131**(10): n/a-n/a.

- Salih, B., A. Denizli, C. Kavakli, R. Say yE. Piskin** (1998). "Adsorption of heavy metal ions onto dithizone-anchored poly (EGDMA-HEMA) microbeads." Talanta **46**(5): 1205-1213.
- Sanchez, C., P. Belleville, M. Popall yL. Nicole** (2011). "Applications of advanced hybrid organic-inorganic nanomaterials: from laboratory to market." Chemical Society Reviews **40**(2): 696-753.
- Sanchez, C., C. Boissière, D. Grosso, C. Laberty yL. Nicole** (2008). "Design, Synthesis, and Properties of Inorganic and Hybrid Thin Films Having Periodically Organized Nanoporosity." Chemistry of Materials **20**(3): 682-737.
- Sanchez, C., B. Julian, P. Belleville yM. Popall** (2005). "Applications of hybrid organic-inorganic nanocomposites." Journal of Materials Chemistry **15**(35-36): 3559-3592.
- Sanchez, C. yF. Ribot** (1994). "Design of hybrid organic-inorganic materials synthesized via sol-gel chemistry." New journal of chemistry **18**: 1007 - 1047.
- Schmaljohann, D.** (2006). "Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery." Advanced Drug Delivery Reviews **58**(15): 1655-1670.
- Schubert, U., N. Huesing yA. Lorenz** (1995). "Hybrid Inorganic-Organic Materials by Sol-Gel Processing of Organofunctional Metal Alkoxides." Chemistry of Materials **7**(11): 2010-2027.
- Sekar, M., V. Sakthi yS. Rengaraj** (2004). "Kinetics and equilibrium adsorption study of lead(II) onto activated carbon prepared from coconut shell." Journal of Colloid and Interface Science **279**(2): 307-313.
- Shelke, N. B., M. Sairam, S. B. Halligudi yT. M. Aminabhavi** (2007). "Development of transdermal drug-delivery films with castor-oil-based polyurethanes." Journal of Applied Polymer Science **103**(2): 779-788.
- Soler-Illia, G. J., C. Sanchez, B. Lebeau yJ. Patarin** (2002). "Chemical strategies to design textured materials: from microporous and mesoporous oxides to nanonetworks and hierarchical structures." Chem Rev **102**(11): 4093-4138.
- Soppimath, K. S., T. M. Aminabhavi, A. M. Dave, S. G. Kumbar yW. E. Rudzinski** (2002). "Stimulus-Responsive "Smart" Hydrogels as Novel Drug Delivery Systems." Drug Development and Industrial Pharmacy **28**(8): 957-974.
- Su, B.-L., C. Sanchez yX.-Y. Yang** (2011). Insights into Hierarchically Structured Porous Materials: From Nanoscience to Catalysis, Separation, Optics, Energy, and Life Science. Hierarchically Structured Porous Materials, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 1-27.
- Thomas, A.** (2008). "Polyurethane dispersions and polyurethane/acrylic hybrid dispersions for coating and printing applications." Surface Coatings Australia: 16-24.
- Tian, Y.** (2008). "Characterization of nitrate ions adsorption and diffusion in P(DMAEMA/HEMA) hydrogels." Chinese Chemical Letters **19**(9): 1111-1114.
- Uchgbu, I. F. yA. G. Schätzlein** (2006). Polymers in drug delivery. Polymers in drug delivery. London Nueva York, CRC press Tylor y Francis group.
- Vallee, B. L. yK. H. Falchuk** (1993). "The biochemical basis of zinc physiology." Physiol Rev **73**(1): 79-118.
- Varron, C., E. Charrière-Peroud, P. Ardaud, J. M. Bernard, C. M., J. T., J. Maxted, G. Rayner, B. Storer, A. Shields, P. Thomas, N. Wheat yV. I. E. L.** (1998). (1998). Polyurethanes. Waterborne & solvent based surface coating resins and their applications. London.
- Wang, J. yC. Chen** (2009). "Biosorbents for heavy metals removal and their future." Biotechnology Advances **27**(2): 195-226.

Xinming, L., C. Yingde, A. W. Lloyd, S. V. Mikhalovsky, S. R. Sandeman, C. A. Howel yL. Liewen (2008). "Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review." Contact Lens and Anterior Eye **31**(2): 57-64.

II. SÍNTESIS Y PREPARACIÓN DE LOS SISTEMAS POLIMÉRICOS

II.1. INTRODUCCIÓN

En esta sección se describen y detallan las técnicas y procedimientos utilizados para la síntesis de los diferentes sistemas poliméricos. Primero se describe la preparación del prepolímero y la consiguiente polimerización del mismo para la obtención del poliuretano polimerizado (PU). Luego se procede a detallar la síntesis de los acrílicos puros para finalmente dar lugar a la preparación de los híbridos poliuretano/acrílico (PU/A).

II.1.1 Poliuretanos

Los poliuretanos se sintetizan mediante una reacción de poliadición en etapas a partir de compuestos polihidroxilados (ya sean moléculas sencillas o polímeros) normalmente conocidos como polioles, y poliisocianatos (también sencillos o poliméricos), ambos con funcionalidad igual o superior a dos, formando enlaces uretano. La Figura II.1.1 muestra una reacción genérica de obtención de un poliuretano lineal a partir de un diol y de un diisocianato.

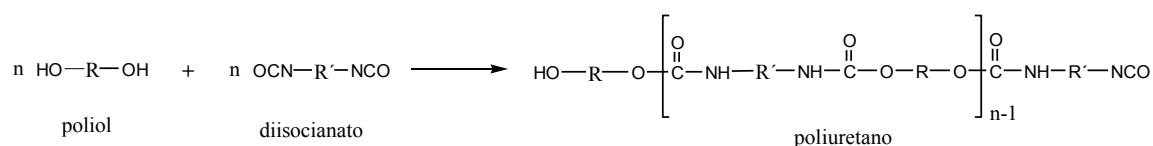


Figura II.1.1.1. Ecuación esquemática que interpreta la reacción de síntesis de un poliuretano.

Las propiedades finales del material poliuretánico estarán determinadas por la funcionalidad del poliol y el poliisocianato, la naturaleza química de R y R' y la relación poliol/poliisocianato, como también por la temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción, el solvente utilizado, el tipo y cantidad de catalizador empleado entre otras variables.

En general, se utiliza un ligero exceso de poliisocianato o de poliol durante la preparación de estos materiales. De esta manera se obtiene un prepolímero constituido de cadenas de bajo peso molecular con grupos terminales –NCO u –OH reactivos, dependiendo de la razón entre el número de equivalentes-gramo de los monómeros. El peso molecular de las cadenas es incrementado posteriormente a través de una reacción de extensión de cadena con un compuesto di- o tri- funcional adecuado, normalmente de

bajo peso molecular, conocido como extensor de cadena. Los más comúnmente usados son compuestos con grupos hidroxilo (-OH) o amino (-NH₂).

En general, estos sistemas se caracterizan por combinar resistencia a los solventes y a diversos compuestos químicos con excelente estabilidad frente a las condiciones ambientales. Tienen la capacidad de formar películas con excelentes propiedades mecánicas con un balance ideal entre propiedades de dureza y flexibilidad aún a bajas temperaturas. El hecho de que cualquier molécula conteniendo un hidrógeno activo tenga la capacidad de reaccionar con un grupo isocianato (-NCO), genera la posibilidad de introducir dentro de la cadena poliuretánica cualquier grupo funcional, tales como vinílico, éster, amonio terciario, etc. Esto abre una nueva ventana dentro de la química de los poliuretanos, ya que mediante la incorporación de nuevos grupos funcionales aparece la variante de combinar las características de distintos tipos de materiales, conduciendo a la preparación de los actualmente llamados materiales híbridos (Revue 2004, Król 2007).

En una dispersión acuosa las partículas poliméricas están dispersas en agua que forma la fase continua. El tamaño de partículas puede variar en el rango de 10 nm a 5 µm y tiene influencia directa sobre la estabilidad de la dispersión. Partículas mayores que 1000 nm generalmente forman dispersiones que son inestables en relación a la sedimentación, mientras que partículas con diámetros menores de 200 nm producen dispersiones estables, aun cuando presentan una gran energía de superficie, lo que favorece la formación de películas (Myers 2002).

Las dispersiones acuosas de poliuretano, cuya tecnología continúa en amplio desarrollo, se están volviendo cada vez más importantes desde su entrada al mercado internacional. Como muchos otros materiales poliméricos, los poliuretanos convencionales no son compatibles con el agua, por tal razón son necesarias algunas modificaciones en el proceso de producción a fin de hacer posible la generación de una dispersión acuosa.

Durante la síntesis, pueden incorporarse a la cadena dioles o diaminas que posean en su estructura grupos funcionales que puedan ser convertidos en sales, dando origen a un tipo de poliuretano que es denominado ionómero. En general, se conocen ionómeros conteniendo grupos catiónicos como sulfonio (R₃S⁺), fosfonio (R₄P⁺) y amonio (R₄N⁺); grupos aniónicos, como carboxilato (COO⁻), sulfonato (SO₃⁻), distribuidos a lo largo de la cadena. La cantidad de esos grupos dentro de la cadena varía entre el 0,5 y el 10 % p/p en relación a los sólidos totales. Esos centros ionizables,

después de ser neutralizados con reactivos adecuados con la consecuente formación de la sal, actúan como emulsificantes internos tornando compatible en agua la cadena polimérica. Existe otro tipo de dispersión polimérica llamada no iónica, donde el poliuretano posee segmentos hidrofílicos, generalmente bajo la forma de ramificaciones como, por ejemplo, los provenientes de poli(etilenglicol) con pesos moleculares en el rango de los 200 a 4000 Da. Este tipo de dispersión presenta la desventaja de ser menos estable en relación a las iónicas (Markusch, Rosthauser y col. 1987).

El proceso de dispersión del prepolímero hidrofílicamente modificado, promovido por alta agitación del medio de reacción (comúnmente entre 300 y 350 rpm), puede realizarse siguiendo dos procedimientos: agregando el agua sobre el prepolímero o volcando el prepolímero sobre el agua. En cuanto al primer procedimiento, pueden observarse tres etapas bien distintas. En el medio orgánico, los grupos iónicos están agregados y estabilizados por fuerzas coulombianas. Con la adición de agua se produce una destrucción de estos agregados debido a la hidratación de los centros hidrofílicos, observándose el descenso de la viscosidad del medio. Las porciones hidratadas van aumentando a medida que se adiciona más agua al sistema, llevando esto a una asociación y alineamiento de los segmentos hidrofóbicos con la consecuente reducción de la movilidad, lo que provoca entonces un aumento en la viscosidad del medio. En el interior de la matriz polimérica, se forman regiones acuosas discretas con la presencia de los centros hidrofílicos en la interfase. A medida que se adiciona más agua las regiones hidrofóbicas se van haciendo cada vez más pequeñas hasta que finalmente ocurre la inversión de fases, desintegrándose la matriz polimérica en gotas esféricas (Hepburn 1991). El agua incorporada en la matriz (Figura II.1.1.2) podría servir de sitio donde podrían alojarse principios activos hidrofílicos (Satguru, McMahon y col. 1994).

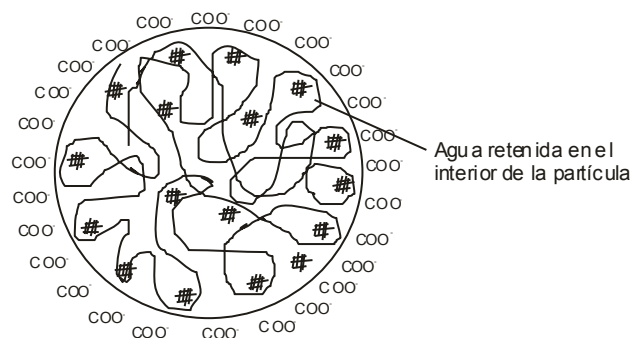


Figura II.1.1.2. Modelo esquemático de una partícula de poliuretano dispersa en agua.

El proceso que involucra la síntesis en masa de un prepolímero ionómero es conocido como el método del prepolímero (*prepolymer-ionomer mix process*), el cual inicialmente conduce a la formación de cadenas de bajo peso molecular que son dispersadas en agua y aumentan su peso molecular mediante una reacción de extensión de cadena (Figura II.1.1.3).

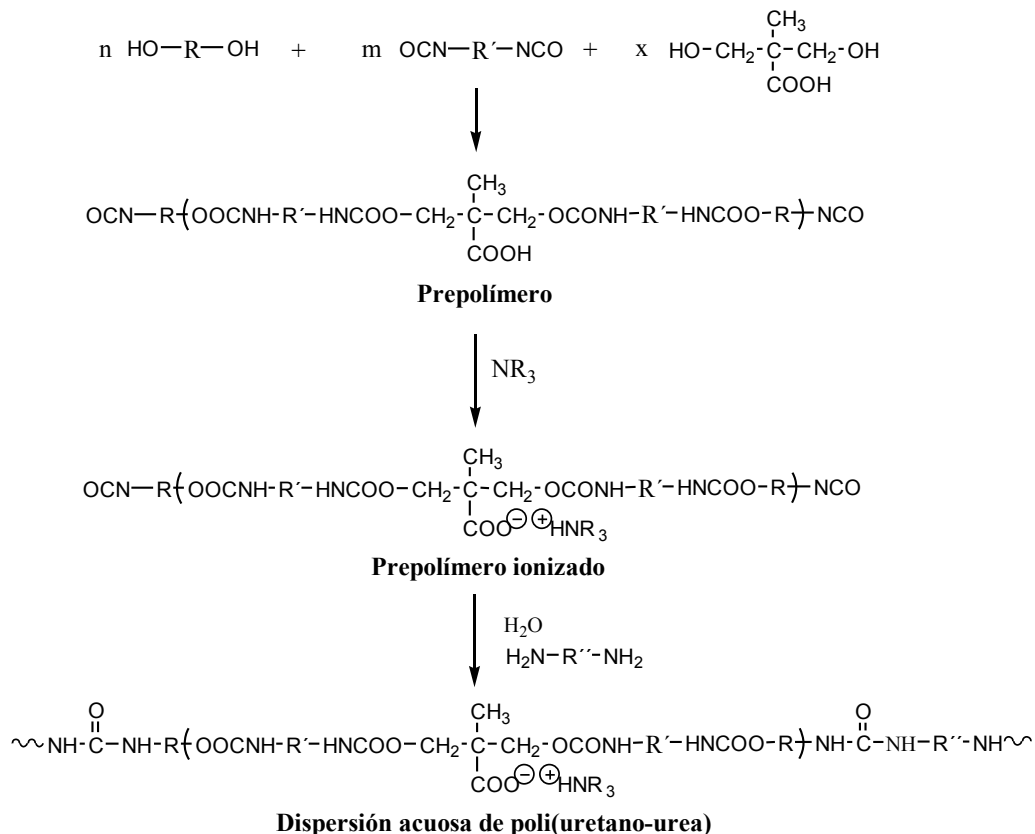


Figura II.1.1.3. Representación esquemática de la síntesis de poliuretanos en dispersión acuosa preparados por el método de prepolímero en masa.

Los poliuretanos son en su mayoría obtenidos a partir de dioles de tipo poliésteres o de poliéteres. Los poliuretanos a base de poliéteres presentan menor costo, mayor flexibilidad a baja temperatura, mayor resiliencia, alta resistencia a la hidrólisis y mayor biocompatibilidad. Uno de los poliéteres más ampliamente utilizados en la síntesis de poliuretanos acuosos es el poli(propilenglicol), y es del tipo que se seleccionó para la realización de este trabajo.

Existe una amplia gama de diisocianatos para ser utilizados en la síntesis de poliuretanos. El diisocianato elegido en este caso fue el diisocianato de isoforona (IPDI) por ser el diisocianato más común y versátil además de estar permitido en aplicaciones biomédicas vinculadas con la salud (Pereira, Ayres y col. 2010).

Los monómeros comúnmente utilizados para introducir dentro de la cadena grupos funcionales ionizables son: el ácido dimetilol propiónico (DMPA) y las diaminas conteniendo grupos sulfónicos, los cuales confieren propiedades aniónicas a las cadenas poliméricas, y también N-metildietanolamina, que proporciona a las cadenas poliuretánicas características catiónicas. En este trabajo se seleccionó el DMPA para la síntesis del poliuretano.

En el caso de monómeros que introducen funcionalidad a la cadena de poliuretano pueden emplearse compuestos hidroxilados a base de acrilatos o metacrilatos. El grupo hidroxilo reacciona con un grupo -NCO libre y ocurre por lo tanto la formación de un oligómero uretánico conteniendo dobles enlaces terminales. Estas insaturaciones pueden ser polimerizadas vía radicales libres mediante la adición de un iniciador apropiado. El monómero seleccionado en este caso fue el metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).

La reacción de formación del enlace uretano es catalizada por aminas terciarias (aromáticas o alifáticas) y compuestos organometálicos. Dentro de éstos, los más utilizados son trietilamina, 1,4-diazabicyclooctano, octoato de estaño y el dibutildilaurato de estaño. La acción de estos compuestos sobre la reacción de un alcohol con isocianatos alifáticos y aromáticos ha sido ampliamente estudiada. El efecto catalítico depende de la estructura del isocianato. Las aminas terciarias o el diazabicyclooctano aceleran la reacción de isocianatos aromáticos pero tienen un efecto limitado sobre isocianatos alifáticos. Por otro lado, los compuestos organometálicos (ácidos de Lewis) tales como derivados de estaño, bismuto o zinc, catalizan eficientemente la reacción de los alcoholes con los isocianatos aromáticos y alifáticos. El dilaurato de dibutil de estaño (DBTDL) es uno de los más utilizado en la química de los poliuretanos y fue el catalizador elegido para desarrollar este trabajo.

II.1.2. Acrílicos

Los polímeros vinílicos son producidos por una polimerización por adición de monómeros vinílicos, denominando con este último término a moléculas de tipo $H_2C=CRX$ (donde R puede ser H, CH_3 o un halógeno y X incluye halógeno, arilo, amida, éster, éster sustituidos, nitrilo y grupos carboxilo) que poseen un doble enlace $C=C$ reactivo. Dentro de esta familia son muy importantes una diversidad de monómeros derivados del ácido acrílico y el ácido metacrílico (Figura II.1.2.1). Estos monómeros son llamados comúnmente como “acrilatos” y “metacrilatos”

respectivamente, y los polímeros derivados a partir de estas especies son conocidos colectivamente como resinas acrílicas.

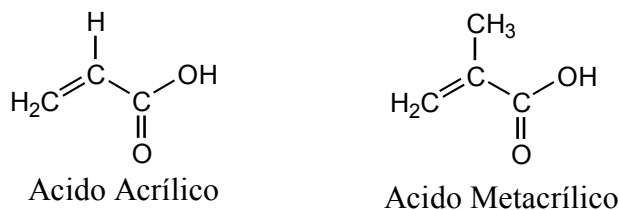
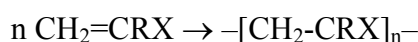


Figura II.1.2.1. Estructura del ácido acrílico y del ácido metacrílico

Como se expresó previamente, mediante una polimerización por adición de monómeros acrílicos puede generarse un polímero. Esta puede ser representada como:



en la cual pueden describirse en forma general tres etapas diferentes:

- 1) **Iniciación:** ataque de una especie iniciadora (radical libre, catión, anión) sobre el doble enlace C=C. Si bien la mayoría de los monómeros acrílicos pueden reaccionar mediante cualquiera de los mecanismos mencionados, algunos monómeros sólo pueden ser polimerizados cuando una técnica de polimerización iónica es utilizada. En la práctica, la ionización iónica es restringida a la producción de los llamados “*high polymers*” empleados para aplicaciones estructurales. Los polímeros sintetizados para aplicaciones generales son normalmente preparados empleando técnicas de iniciación de radicales libres, las cuales fueron utilizadas para realizar este trabajo.
- 2) **Propagación:** crecimiento de la cadena polimérica por adición sucesiva de unidades monoméricas. Una vez que el monómero radical ha sido formado, la propagación de esta especie procede rápidamente, aumentando el número de unidades monoméricas que se agregan a la cadena de polímero en crecimiento. Luego de cada adición sucesiva, el radical libre es retenido sobre el átomo de carbono vinílico al final de cada cadena. Una reacción puede ser considerada como una reacción de propagación solamente si el peso molecular del radical resultante se incrementa y si el radical resultante permanece disponible para una futura reacción de propagación.
- 3) **Terminación:** desactivación de las cadenas poliméricas y finalización del agregado de monómeros. Para terminar el crecimiento de la cadena polimérica, es necesario eliminar los radicales libres de las cadenas poliméricas en crecimiento. Esto puede realizarse de diferentes maneras, pero todas ellas involucran o una reacción de combinación, una reacción de desproporción o una reacción de transferencia. El mecanismo exacto

depende de la estructura química del/de los monómeros, la cadena polimérica y la naturaleza de otras especies presentes (solvente, etc.).

Existen diferentes métodos para realizar una polimerización en adición radicalaria. Estos son: polimerización en masa, polimerización en solución, polimerización en suspensión, polimerización en emulsión y polimerización en miniemulsión. A continuación se describe brevemente la polimerización en solución que fue el proceso utilizado en esta tesis.

En la polimerización en solución, además del monómero y del iniciador, se emplea un solvente (que debe disolver ambos componentes), formando un sistema homogéneo. El solvente ideal debe ser económico, de bajo punto de ebullición y de fácil eliminación luego de obtener el polímero. La polimerización en solución presenta como ventaja que la temperatura es homogénea en todo el volumen de reacción, debido a la fácil agitación del sistema, evitando el problema del sobrecalentamiento. El costo del disolvente y los mayores tiempos de reacción son las principales desventajas de esta técnica. Este método se utiliza principalmente cuando se desea aplicar la propia solución polimérica resultante.

II.1.3. Híbridos poliuretano/acrílico

Los poliuretanos/acrílicos son uno de los materiales poliméricos que más interés han despertado en los últimos años, debido a las excelentes propiedades que desarrollan y al gran número de aplicaciones que presentan. Estos combinan las características de los poliuretanos con las características de los acrílicos. En general, estos sistemas híbridos pueden desarrollar una morfología compleja (la mayoría de los casos son del tipo “*core-shell*” (corazón-coraza), aunque también “*core-shell*” invertido o semiesfera, etc.) que afecta las propiedades de las dispersiones y de las películas.

La síntesis de estos sistemas comprende en general la polimerización radicalaria de monómeros acrílicos en presencia de una dispersión de partículas de poliuretano. El poliuretano utilizado suele ser un poliuretano ionómero funcionalizado con dobles enlaces (el cual fue descrito en la sección II.1.1). En general, la síntesis de estos sistemas posee algunas variantes dependiendo de la vía de incorporación de los monómeros acrílicos, donde se destacan las siguientes (De la Fuente, Fernández-García y col. 2003, Thomas 2008):

- a) Tipo I: Sobre el prepolímero ionómero funcionalizado con doble enlace, se adicionan el/los monómero/s acrílico/s y posteriormente se realiza su dispersión en agua conteniendo el extensor de cadena.
- b) Tipo II: El prepolímero ionómero funcionalizado con doble enlace se dispersa sobre el agua conteniendo los monómeros acrílicos y el extensor de cadena.
- c) Tipo III: El prepolímero ionómero funcionalizado se dispersa en agua conteniendo el extensor de cadena, y luego de realizada la dispersión se adicionan los monómeros acrílicos. Posteriormente, en todos los casos, se realiza una reacción de polimerización en dispersión mediante la adición de un iniciador radicalario o mediante una polimerización fotoinducida.

En la Figura II.1.3.1, puede verse un diagrama simplificado de los procesos utilizados para la preparación de sistemas híbridos poliuretano/acrílico. En el caso de la tercer variante, la incorporación de los monómeros acrílicos se puede efectuar mediante una alimentación continua de los mismos durante la polimerización en dispersión, o realizando un procedimiento en *batch* en el cual se adiciona la totalidad de los monómeros acrílicos antes de proceder a la iniciación de la reacción (Hegedus y Kloiber 1996, Amalvy 2002, Kukanja, Golob y col. 2002, Otts, Dutta y col. 2004). Además presenta la ventaja de que, cuando se desean preparar materiales con distinto contenido de acrílicos, se puede partir de un poliuretano base sin necesidad de realizar una nueva síntesis de un prepolímero poliuretánico por cada composición de acrílico. Por tal motivo, en este trabajo se seleccionó como metodología de síntesis para los sistemas híbridos poliuretano/acrílico la variante Tipo III, empleando un proceso en *batch*.

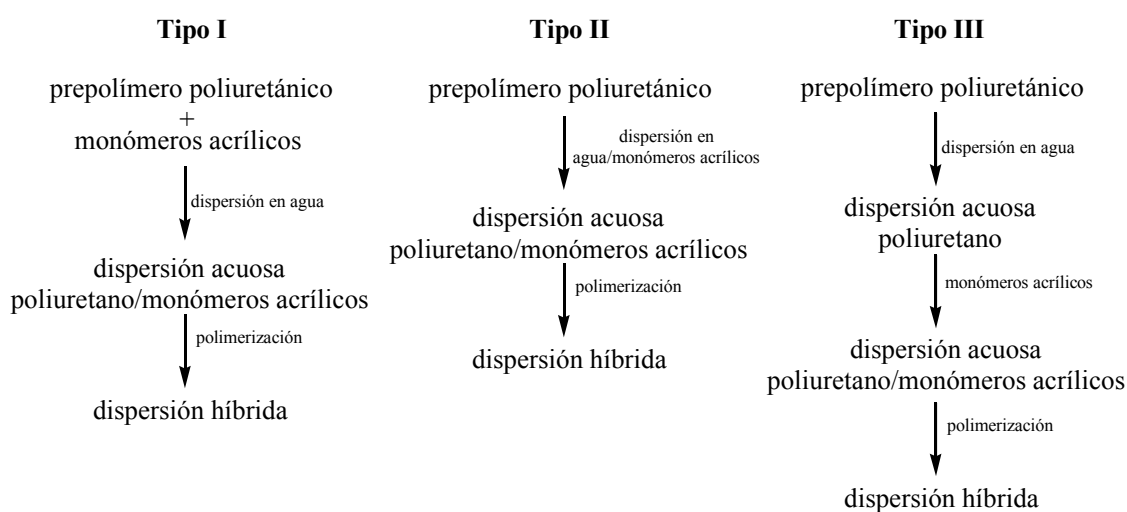


Figura II.1.3.1. Procesos alternativos utilizados para la preparación de sistemas híbridos poliuretano/acrílico.

II.1.4. Selección de los monómeros funcionales

Como se indicó anteriormente, los monómeros de mayor importancia para la producción de dispersiones acrílicas son aquellos derivados del ácido acrílico y el ácido metacrílico. De la elección adecuada de los monómeros acrílicos dependerán las propiedades finales del polímero híbrido sintetizado, como la funcionalidad, la respuesta ante diferentes estímulos, la temperatura de transición vítrea (T_g), la temperatura de formación de película, etc. (Barbour, Clarke y col. 1996).

En el caso particular de este trabajo, se seleccionaron dos monómeros acrílicos con el objetivo de obtener dos sistemas PU/AC con propiedades pH-responsivas. Los monómeros seleccionados fueron el metacrilato de 2-(dietilamino)etilo (DEA) y el metacrilato de 2-(diisopropilamino)etilo (DPA). A continuación en las Figuras II.1.4.1 y II.1.4.2 se presentan las estructuras de ambos monómeros acrílicos.

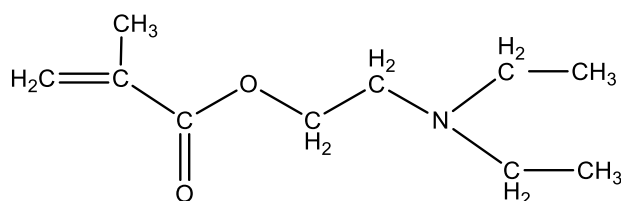


Figura II.1.4.1. Estructura química del DEA

El polímero derivado ha sido ensayado previamente en liberación de principios activos en forma de microgel presentando un comportamiento pH-responsivo (Amalvy, Wanless y col. 2004, Pardini, Amalvy y col. 2007). Además estudios previos mostraron que los microgeles de pDEA son blandos y forman películas blandas en contraste con microgeles con valores elevados de T_g . (Amalvy, Wanless y col. 2004). La transición del latex – microgel se observó a pH aproximadamente neutro, con un pK_a entre 7,0 y 7,3, por lo que debería hincharse a pH fisiológico o menor, lo cual es de utilidad para aplicaciones en humanos así como también la posibilidad incorporar agua en un proceso reversible (Amalvy, Wanless y col. 2004). Sin embargo, dependiendo de las condiciones del medio, las películas formadas por microgeles entrecruzados de pDEA pueden ser duras, quebradizas y difíciles de manipular (Echeverría, Pardini y col. 2015). La incorporación de otro componente polimérico, ya sea en forma de mezcla o químicamente unido, permite modificar esta situación y obtener películas adecuadas desde el punto de vista de sus propiedades mecánicas (Peruzzo, Anbinder y col. 2010).

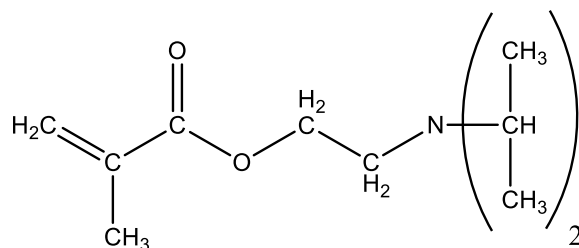


Figura II.1.4.2. Estructura química del DPA

El DPA es un monómero catiónico de la familia de los metacrilatos que posee una amina terciaria como grupo funcional. Este monómero presenta buenas propiedades pH responsivas cuando es sintetizado como homopolímero en forma de microgel, además su cambio morfológico en respuesta al pH se reportó cercano al rango de pH fisiológico (pKa alrededor de 6), lo que sugiere aplicaciones biomédicas potenciales (Butun, Armes y col. 2001, Amalvy, Wanless y col. 2004).

Por lo tanto a partir de los monómeros responsivos seleccionados se espera obtener sistemas poliméricos híbridos de PU/DEA y PU/DPA con propiedades pH-responsivas.

II.2. PARTE EXPERIMENTAL

En esta sección se detallarán los pasos realizados para llevar a cabo la síntesis de los diferentes sistemas poliméricos. En primer lugar se especifican los materiales utilizados y a continuación se describen el procedimiento de síntesis y la técnica utilizada para la formación de las películas. Por último se detalla el acondicionamiento de los polímeros obtenidos para su ulterior caracterización y aplicación.

II.2.1. Reactivos empleados para la síntesis de los polímeros

Para la síntesis del prepolímero se utilizó poli(propilenglicol), PPG1000, como poliéter; diisocianato de isoforona (IPDI); ácido dimetil propiónico (DMPA) y metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) como funcionalizadores de las cadenas; y dilaurato de dibutil de estaño (DBTDL) como catalizador. Además se adicionó trietilamina (TEA) en acetona para neutralizar y etilendiamina (EDA) como extensor de cadena. Para el proceso de polimerización del poliuretano puro se utilizó persulfato de amonio (APS) como iniciador radicalario.

En el caso de la preparación de los híbridos, además de los monómeros acrílicos responsivos (DEA y DPA) y de la dispersión poliuretánica con grupos vinílicos terminales (PU), se utilizó lauril sulfato de sodio (SDS) como emulsificante;

polietilenglicol metacrilato (PEGMA) como estabilizador estérico; y polipropilenglicol diacrilato (PPGDA) como entrecruzador. Como iniciador también se utilizó APS. Las estructuras químicas del DBTDL, TEA, EDA, SDS, PEGMA y PPGDA se presentan en el Apéndice (capítulo VII) Figura VII.1.1.

En la Tabla II.2.1.1 se resumen los reactivos utilizados y sus funciones en el proceso de síntesis.

Tabla II.2.1.1. Reactivos utilizados en los procesos de síntesis y sus respectivas funciones principales

Reactivos	Función
PPG1000	Poliéter
IPDI	Diisocianato
DMPA	Funcionalizador de cadena
HEMA	Funcionalizador de cadena
DBTDL	Catalizador
TEA	Neutralizador
EDA	Extensor de cadena
APS	Iniciador
SDS	Emulsificante
PEGMA	Estabilizador estérico
PPGDA	Entrecruzador

II.2.1.1. Purificación y acondicionamiento de los reactivos utilizados para las polimerizaciones de los monómeros

El proceso de polimerización radicalario es termodinámicamente espontáneo y por tal razón ciertos monómeros están estabilizados con sustancias que capturan radicales libres (agentes estabilizantes o inhibidores de polimerización), a modo de evitar la polimerización durante el transporte y el almacenamiento. Sin embargo, durante la polimerización, la presencia de estos compuestos puede retardar el comienzo de la polimerización y consumir iniciador. Por tal razón, dichos monómeros deben purificarse antes de ser utilizados.

Para la extracción del agente estabilizante presente en el monómero, se empleó la técnica de cromatografía de adsorción en columna. Esta técnica consiste en separar mezclas de compuestos mediante la elución de dicha mezcla en un sistema bifásico equilibrado, compuesto por una fase móvil líquida y otra fase estacionaria sólida.

Para esto, se empleó una columna vertical de vidrio de 10 ml, con un tapón de algodón en su parte inferior para retener la fase sólida. Para la purificación de HEMA,

DEA y PPGDA se utilizó alúmina básica activada como adsorbente en forma de polvo marca *Acros organics*, con un tamaño de partículas comprendido entre 50 y 200 μm , CAS: 1344-28-1. Para la purificación del DPA se utilizó una columna DHR-4 Lote #800218014 específica para este monómero. La velocidad de elución fue de aproximadamente 0,5 ml cada 30 s. Los monómeros purificados se reservaron en freezer a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por un tiempo máximo de 7 días, tras el cual fueron descartados.

Por otro lado el PPG1000 se secó y desgasó en estufa de vacío a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a 1-2 mmHg de presión toda la noche previa a la polimerización. El DMPA se secó en estufa a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 h y la TEA utilizando tamiz molecular de 4 Å de poro.

El resto de los reactivos empleados (IPDI, PEGMA, EDA y SDS) se utilizaron sin tratamiento previo.

II.2.2. Síntesis del poliuretano

II.2.2.1 Síntesis de prepolímero

En un reactor de seis bocas de 1000 ml de capacidad provisto de agitador mecánico, termocupla, condensador, tubo de muestreo, burbujeo de gases y ampolla de compensación para el agregado de reactivos, se colocaron el PPG1000 y el DMPA. La mezcla se calentó a $98\text{ }^{\circ}\text{C}$ manteniendo agitación continua y burbujeo de aire seco durante media hora. Transcurrido ese tiempo, se ajustó la temperatura a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó el diisocianato (IPDI) con el DBTDL. La mezcla de reacción se mantuvo en esas condiciones durante 140 minutos.

Pasado ese lapso de tiempo, la temperatura del reactor conteniendo el prepolímero poliuretánico obtenido se llevó a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se adicionó gota a gota HEMA (disuelto en acetona). El sistema se dejó reaccionar durante 90 minutos y posteriormente se llevó la temperatura a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ manteniendo las condiciones hasta obtener el valor esperado de grupos isocianato libres (4,5 %) (Pardini y Amalvy 2008). El tiempo requerido para alcanzar dicho valor fue de 50 minutos. Los detalles del método de determinación del contenido de grupos isocianato se muestran en la sección del Apéndice.

La temperatura de la mezcla de reacción se ajustó a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionó lentamente TEA (en acetona) y se dejó reaccionar durante 50 minutos con el objeto de neutralizar los grupos carboxílicos. Finalizada la reacción de neutralización se permitió al sistema alcanzar la temperatura ambiente.

El prepolímero neutralizado se dispersó en agua conteniendo la cantidad adecuada de EDA para realizar la reacción de extensión de cadena, obteniéndose así una dispersión acuosa de poliuretano con dobles enlaces terminales. La dispersión se realizó a 300 rpm y 30 °C durante 45 min (Pardini y Amalvy 2008). La receta utilizada para obtener poliuretano con un 30 % de sólidos y el esquema de la síntesis del mismo se presentan en la Tabla II.2.2.1.1 y en la Figura II.2.2.1.1 respectivamente.

Tabla II.2.2.1.1. Formulación para la síntesis de dispersión de poliuretano[#]

Componente	Masa (g)	Moles
Reacción de prepolímero		
IPDI	102,20	0,46
PPG1000	140,40	0,28
DMPA	14,00	0,10
HEMA/Acetona	12,03 / 10	0,09 / 0,17
DBTDL	0,406	$7,54 \times 10^{-4}$
Reacción de neutralización		
TEA/Acetona	53 / 10	0,52 / 0,17
Reacción de dispersión y extensión de cadena		
EDA	5,108	0,08
Agua	695,26	38,61

[#] para preparar 1000 g de dispersión con 30 % p/p de sólidos.

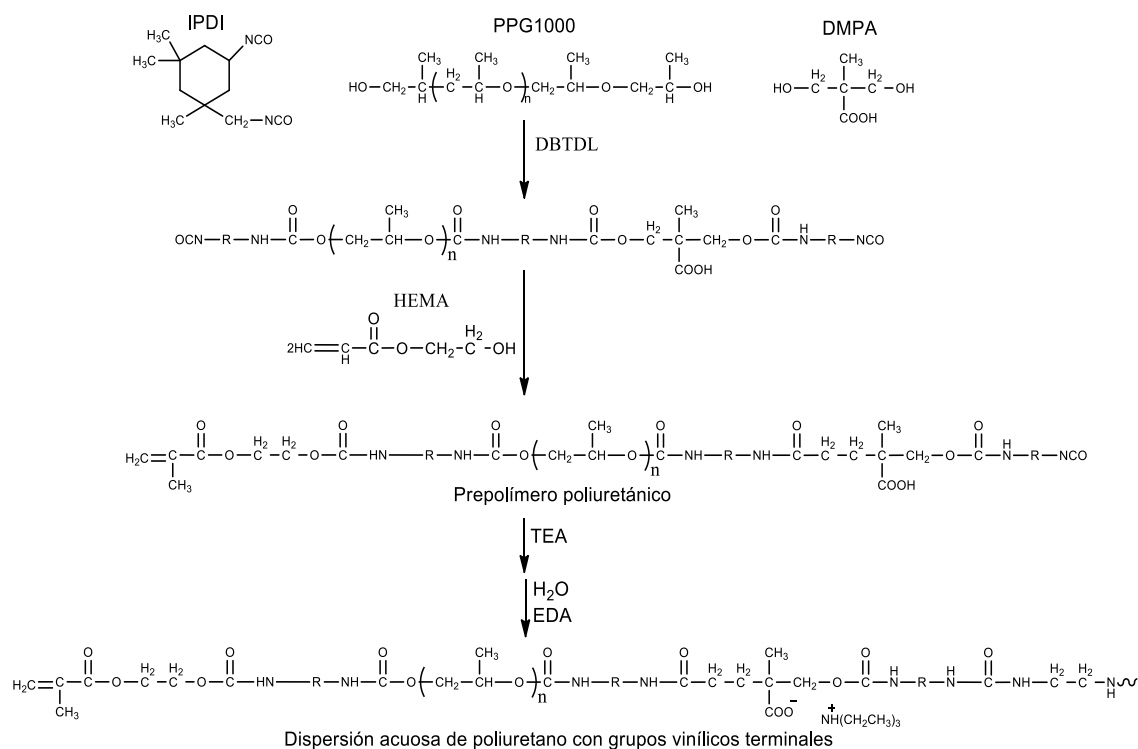


Figura II.2.2.1.1. Síntesis esquemática de la dispersión acuosa de poliuretano.

II.2.2.2 Síntesis del poliuretano polimerizado

La dispersión poliuretánica conteniendo grupos vinílicos terminales se sometió posteriormente a una polimerización en dispersión mediante el agregado de APS para obtener una dispersión de poliuretano polimerizada (PU). Dicho proceso se resume en la Figura II.2.2.2.1. El procedimiento se llevó a cabo, colocando la dispersión de poliuretano en un reactor provisto de agitador mecánico, refrigerante con trampa para gases y sistema para burbujeo de N₂. El sistema se desgasó durante 40 minutos mientras se llevó la temperatura de la mezcla hasta 80 °C. Posteriormente se adicionó una solución de APS en agua (0,015 % p/p de iniciador respecto del contenido de HEMA), previamente desgasada. El sistema se dejó reaccionar durante dos horas. Concluido el tiempo de reacción la mezcla se llevó a temperatura ambiente, se filtró y se reservó en frasco de vidrio color caramelo.

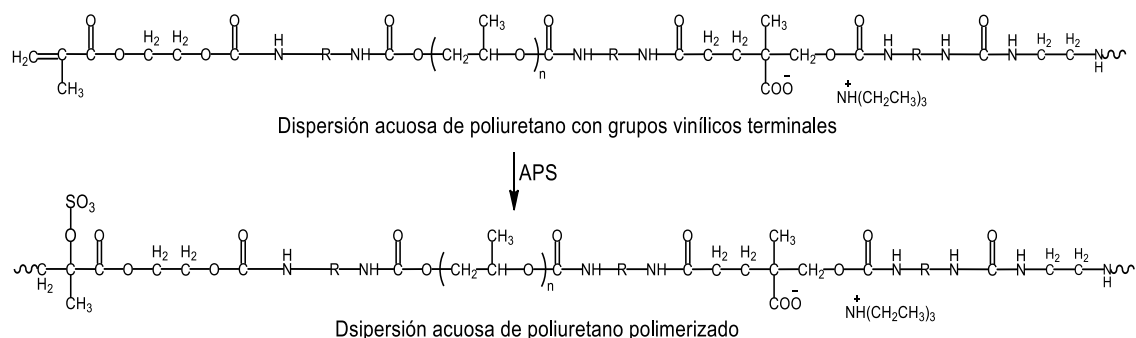


Figura II.2.2.2.1 Síntesis esquemática de una dispersión acuosa de poliuretano polimerizado.

II.2.3. Síntesis de los homopolímeros DEA y DPA

En un reactor equipado con agitador mecánico, termocupla, condensador con trampa de gases, sistema para burbujeo de gases (N_2) y ampolla con compensación para el agregado de reactivos, se colocó la cantidad necesaria de agua y SDS. La mezcla se agitó hasta obtener una solución homogénea (formación de las micelas). Posteriormente se adicionó lentamente y con agitación continua el estabilizador estérico (PEGMA), monómero acrílico (DEA) y el entrecruzador (PPGDA). Una vez obtenida la mezcla de reacción se comenzó el burbujeo de N_2 y se llevó la temperatura del sistema a $80\text{ }^\circ\text{C}$ (40 min). Posteriormente se inyectó una solución del iniciador APS en agua (1 % de iniciador respecto de la masa del monómero acrílico). El sistema se dejó reaccionar durante 3 horas, al cabo de las cuales se llevó a temperatura ambiente (Pardini, Amalvy y col. 2007). La dispersión obtenida se filtró y se preservó en frasco de vidrio color caramelo. La formulación para la preparación de la dispersión de pDEA y pDPA se muestra en la Tabla II.2.3.1.

Tabla II.2.3.1. Formulación para la síntesis de las dispersiones de pDEA y pDPA[#]

Componente	Masa (g)	Moles
DEA / DPA	100,00	0,540 / 0,470
PEGMA	19,52	0,068
PPGDA	2,00	0,013
Agua	876,50	48,80
SDS	2.00	0.007

[#] para preparar 1000 g de dispersión 13 % p/p de sólidos

II.2.4. Síntesis de los sistemas híbridos poliuretano/acrílico

En un reactor provisto de agitador mecánico, refrigerante con trampa para gases y burbujeador de N₂ (Figura II.2.4.1), se colocó la dispersión poliuretánica conteniendo dobles enlaces terminales. Sobre ésta, se adicionó con agitación constante el agua conteniendo el SDS disuelto. Luego se agregó al reactor el monómero acrílico de manera lenta con agitación continua. Posteriormente, se comenzó el burbujeo de N₂ y se llevó la temperatura de la mezcla a 80 °C (40 minutos). Sobre la misma se inyectó una solución de APS disuelto en agua (0,015 % de iniciador respecto de la masa del monómero acrílico). El sistema se dejó reaccionar durante 3 horas (Pardini, Amalvy y col. 2007). Concluido el tiempo de reacción, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y luego se filtró y guardó en frasco de vidrio color caramelo.

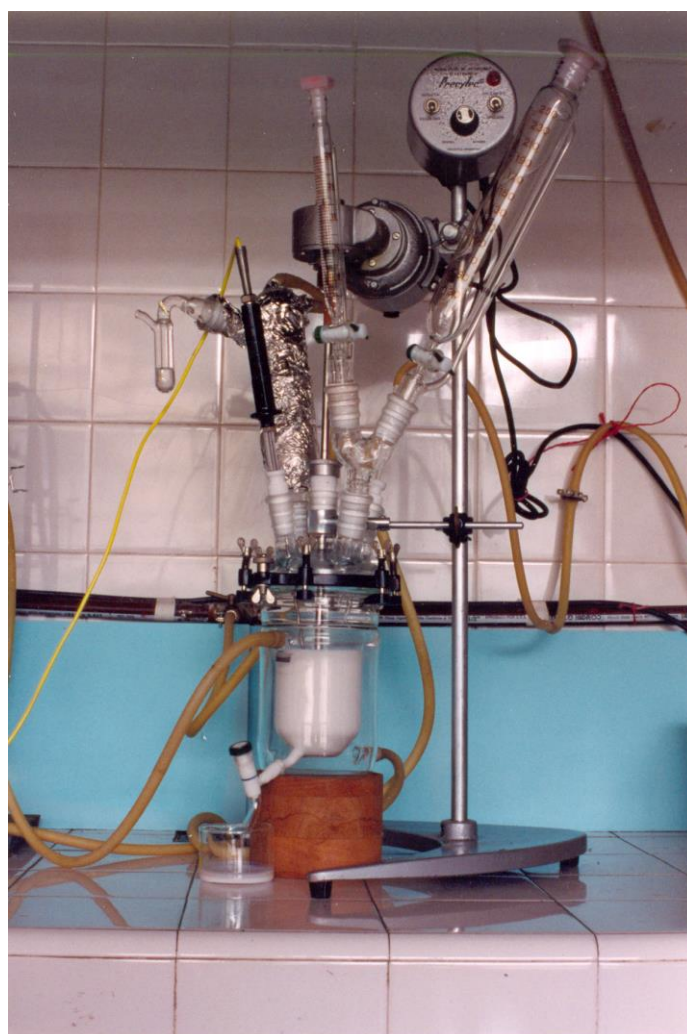
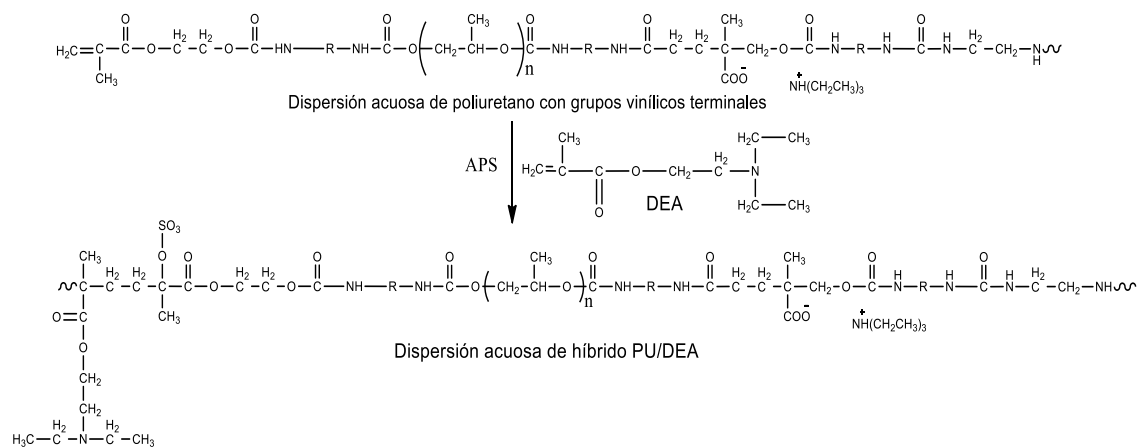


Figura II.2.4.1. Reactor empleado en la síntesis de los sistemas poliméricos.

Se sintetizaron dos tipos de sistemas híbridos diferentes dependiendo del monómero acrílico agregado (DEA o DPA) y además para cada sistema se formularon

diferentes proporciones. La notación que se utilizará para denominar a los sistemas es la siguiente: H_{DEA} representa un sistema híbrido compuesto por poliuretano y DEA, mientras que H_{DPA} representa un sistema híbrido compuesto por poliuretano y DPA. Las proporciones que se utilizarán en los dos sistemas serán 90/10, 70/30 y 50/50 %p/p de poliuretano/acrílico. De esta forma, un sistema nominado H_{DEA} 90/10 corresponde a un híbrido compuesto por un 90 % de poliuretano y un 10 % de DEA. En la Figura II.2.4.2 se muestra la síntesis esquemática de los híbridos de PU/DEA y PU/DPA y en la Tabla II.2.4.1 se presentan las proporciones de los reactivos utilizados para las preparaciones de todas las dispersiones híbridas utilizadas.

a)



b)

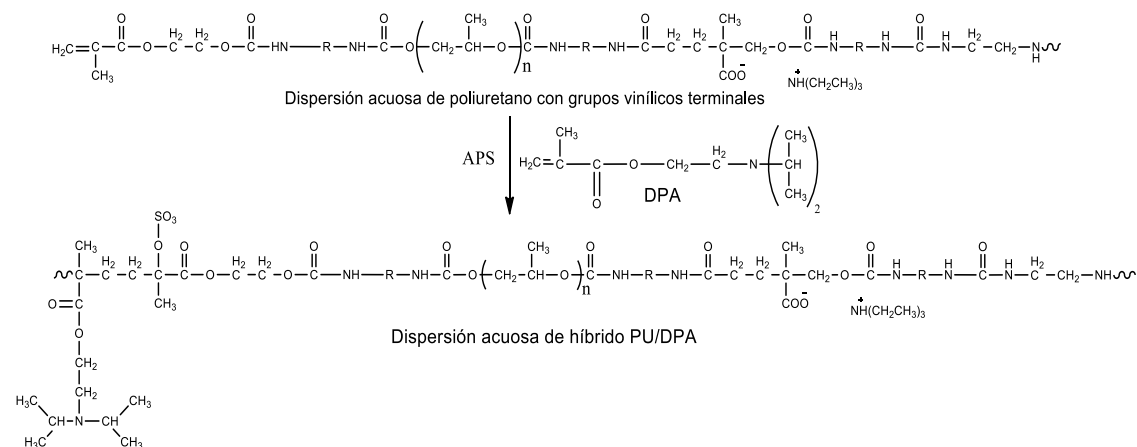


Figura II.2.4.2. Síntesis esquemática de una dispersión acuosa de híbrido a) PU/DEA b) PU/DPA.

Tabla II.2.4.1. Formulaciones para la síntesis de las dispersiones híbridas y de PU[#]

Sistema	DEA (%p/p)	DPA (%p/p)	Dispersión de PU (g) ^a	Acrílico/PPGDA/PEGMA (g)	Agua (g)
PU	0	0	47,42	-	52,58
H _{DEA} 90/10	10	0	42,60	1,41/0,03/0,25	55,71
H _{DEA} 70/30	30	0	32,95	4,23/0,08/0,76	61,98
H _{DEA} 50/50	50	0	23,31	7,05/0,13/1,27	68,24
H _{DPA} 90/10	0	10	42,60	1,41/0,03/0,25	55,71
H _{DPA} 70/30	0	30	32,95	4,23/0,08/0,76	61,98
H _{DPA} 50/50	0	50	23,31	7,05/0,13/1,27	68,24

[#] para preparar 100 g de dispersión (15% p/p)

^a dispersión acuosa de PU sin polimerizar (30 %p/p)

II.2.5. Contenido de sólidos

Los sólidos son la porción no volátil presente en una dispersión. Después de la aplicación de la dispersión en un determinado sustrato, la porción sólida de ésta formará la película. El contenido de sólidos se determinó gravimétricamente mediante el agregado de aproximadamente 1 g de dispersión (m_2) a una cápsula de papel aluminio (m_1), la cual posteriormente se colocó en estufa a 60 °C hasta obtener peso constante (m_3). El contenido de sólidos se calculó según la siguiente expresión:

$$\% \text{ Sólidos} = \frac{(m_3 - m_1)}{(m_2 - m_1)} \times 100 \quad (6)$$

II.2.6. Fracción gel o porcentaje de entrecruzamiento

Para la determinación de la fracción gel se procedió a colocar en un cartucho de papel de filtro (de masa m_1), 1 g de polímero (m_2) y posteriormente se realizó la extracción Soxhlet durante 24 horas empleando THF como solvente. Al finalizar la misma, el cartucho se secó en estufa a 60 °C para eliminar el solvente y luego se llevó a un desecador a temperatura ambiente hasta peso constante (m_3). La fracción gel se determinó mediante la expresión:

$$\text{Fracción gel} = \frac{m_3 - m_1}{m_2 - m_1} \quad (7)$$

II.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

II.3.1. Contenido de sólidos

Para minimizar las diferencias entre las dispersiones y obtener películas con propiedades físicas similares, los contenidos de sólidos de las dispersiones fueron ajustados al 10 % p/p mediante el agregado de agua destilada. De esta forma se espera que luego del casting para obtener las películas, las diferencias de espesor, peso y demás propiedades sean como consecuencia de la naturaleza de la dispersión sintetizada.

II.3.2. Fracción gel o porcentaje de entrecruzamiento

En la Figura se muestran los valores de la fracción gel de los sistemas híbridos junto al PU y a los acrílicos puros. La fracción gel es del 91 % para PU, debido a la reacción de los dobles enlaces terminales la cual incrementa el entrecruzamiento entre las cadenas de este material (Peruzzo, Anbinder y col. 2010). Por otra parte, la fracción gel de los polímeros acrílicos (pDEA y pDPA) fueron del 63,62 y 72,47 % respectivamente, como consecuencia del agregado del entrecruzador PPGDA. La presencia de poliuretano aumenta el contenido gel de todas las muestras a un valor superior al 75 %, independientemente del contenido de acrílico y de la presencia de SDS. Se observa un aumento progresivo de la fracción gel a medida que se incrementa la cantidad de acrílico, obteniéndose valores superiores para los híbridos PU/DEA.

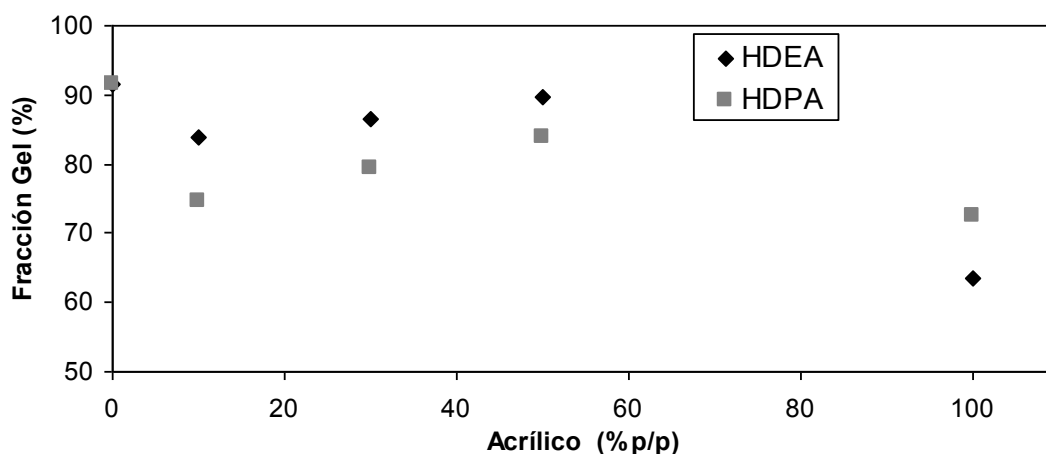


Figura II.3.2.1. Fracción gel de PU, pDEA, pDPA y sistemas híbridos

Los resultados indican que los híbridos poliuretano/acrílico (PU/DEA y PU/DPA) son sistemas entrecruzados, explicando su insolubilidad en los disolventes de uso común en el laboratorio (THF, DMF, DMSO). Esto dificulta su caracterización, en particular para la determinación del peso molecular de estos polímeros (Peruzzo, Anbinder y col. 2010). Sin embargo, un elevado valor de fracción gel dará lugar a materiales más resistentes, lo cual es requerido para las aplicaciones deseadas en el presente trabajo.

III.3.3. Preparación de las películas poliméricas

La presencia de compuestos residuales de muy bajo peso molecular atrapados en el interior del polímero es una de las principales causas de inflamación y eventualmente rechazo de implantes de biomateriales (Ratner y Hoffman 1976, Peppas y Moynihan 1987). Es por ello que un requerimiento necesario para que un material pueda ser empleado en aplicaciones biomédicas es que sea químicamente inerte, y no contenga impurezas o compuestos que puedan causar reacciones de hipersensibilidad o toxicidad al liberarse al medio.

Si bien, en este trabajo no se realizan pruebas con tejidos vivos, de todas formas se lleva a cabo el proceso de lavado para evitar interferencia en las experiencias de caracterización y especialmente en los ensayos de liberación.

Las películas fueron preparadas por deposición (“*casting*”) de las dispersiones acuosas sobre un molde plástico circular previamente nivelado y por posterior evaporación del agua a temperatura ambiente, obteniéndose films con un espesor de $150 \pm 50 \mu\text{m}$. Los espesores se obtuvieron midiendo con un espesímetro en cinco zonas diferentes de cada película. Luego se cortaron en piezas circulares de 22 mm de diámetro empleando un sacabocados y se trataron térmicamente (“*curado*”) a $60 \text{ }^\circ\text{C}$ por 48 hs para permitir una coalescencia completa. Las condiciones fueron seleccionadas en base a información presente en la literatura y a ensayos de absorción de agua realizados en nuestro laboratorio. En la Figura II.3.3.1 se muestran a modo ilustrativo el procedimiento de *casting* y la película obtenida luego de los procesos de corte y curado.

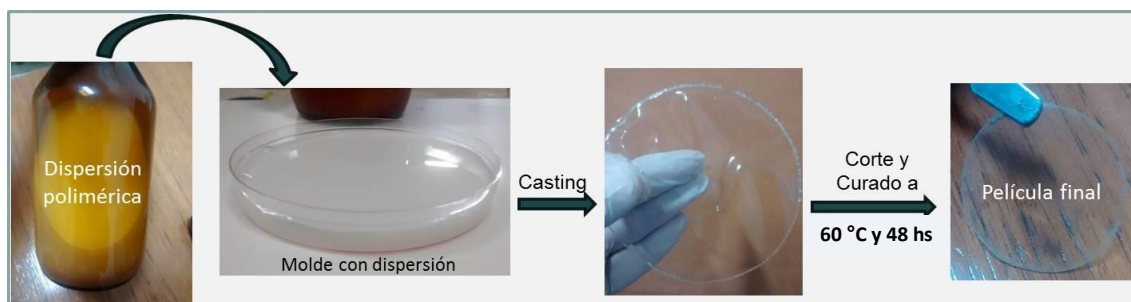


Figura II.3.3.1. Representación del proceso de preparación de las películas

A continuación se sometió a las películas curadas a un proceso de lavado por medio de agua destilada y ultrasonido con el objetivo de eliminar las posibles impurezas o restos de reactivos que pudieran haber quedado del proceso de síntesis. El tiempo de lavado se ajustó hasta obtener un valor de conductividad constante (7 días). Por último las películas lavadas se enjuagaron con agua miliQ y se dejaron secando a 30° C por 48 hs. Una vez secas, se pesaron en balanza analítica, obteniendo un peso promedio de 0,08 gramos con una desviación estándar de 0,005; y finalmente se almacenaron en un desecador con silica gel.

II.4. CONCLUSIONES

Fue posible sintetizar los sistemas poliméricos PU, pDEA, pDPA y los híbridos de PU/DEA y PU/DPA en las diferentes proporciones, mediante polimerización radicalaria en emulsión-dispersión. Las películas híbridas obtenidas resultaron ser resistentes a la manipulación y con una apariencia transparente y homogénea.

Los porcentajes elevados de entrecruzamiento obtenidos para todos los sistemas, indican que son materiales mecánicamente resistentes.

Las características observadas muestran que los sistemas obtenidos pueden ser adecuados para aplicarlos como sistema de transporte y liberación de fármacos, así como también para captación de metales pesados.

II.5. BIBLIOGRAFÍA

- Amalvy, J. I.** (2002). "A kinetic study in emulsion polymerization of polyurethane-acrylate hybrids." *Pigment and Resin Technology* **31**(5): 275-283.
- Amalvy, J. I., E. J. Wanless, Y. Li, V. Michailidou, S. P. Armes y Y. Duccini** (2004). "Synthesis and characterization of novel pH-sensitive microgels based on tertiary amine methacrylates." *Langmuir* **21**(21): 8992-8999.
- Barbour, M., J. Clarke, D. Fone y A. Hoggan** (1996). *Waterborne and Solvent Based: Acrylics and their End User Applications*, Wiley-Blackwell.

- Butun, V., S. P. Armes y N. C. Billingham** (2001). "Synthesis and aqueous solution properties of near-monodisperse tertiary amine methacrylate homopolymers and diblock copolymers." Polymer **42**(14): 5993-6008.
- De la Fuente, J. L., M. Fernández-García, P. F. Cañamero y E. L. Madruga** (2003). "Poliuretanos Acrílicos." Rev. Plás. Mod. **85**: 149-158.
- Echeverría, M. G., O. R. Pardini, M. V. Debandi, N. J. François, M. E. Daraio y J. I. Amalvy** (2015). "Polyurethane/Poly(2-(Diethyl Amino)Ethyl Methacrylate) blend for drug delivery applications." Polímeros **25**: 336-343.
- Hegedus, C. R. y K. A. Kloiber** (1996). "Aqueous Acrylic-Polyurethane Hybrid Dispersions and their use in Industrial Coatings." Journal of Coatings Technology **68**: 39 - 48.
- Hepburn, C.** (1991). Polyurethane Elastomers. Second ed. Elsevier Science: London.
- Król, P.** (2007). "Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, copolymers and ionomers." Progress in Materials Science **52**(6): 915-1015.
- Kukanja, D., J. Golob y M. Krajnc** (2002). "Kinetic investigations of acrylic-polyurethane composite latex." Journal of Applied Polymer Science **84**(14): 2639-2649.
- Markusch, P. H. D., J. W. D. Rosthauser y R. E. Tirpak** (1987). A process for the preparation of an aqueous polyurethane-urea dispersion, Google Patents.
- Myers, D.** (2002). Surfaces, interfaces, and colloids. Principles and Applications.
- Ott, D. B., S. Dutta, P. Zhang, O. W. Smith, S. F. Thames y M. W. Urban** (2004). "Synthesis and phase separation during film formation of novel methyl methacrylate/n-butyl acrylate/methacrylic acid (MMA/BA/MAA) hybrid urethane/acrylate colloidal dispersions." Polymer **45**(18): 6235-6243.
- Pardini, O. R. y J. I. Amalvy** (2008). "FTIR, ¹H-NMR spectra, and thermal characterization of water-based polyurethane/acrylic hybrids." Journal of Applied Polymer Science **107**(2): 1207-1214.
- Pardini, O. R., J. I. Amalvy, N. François y M. E. Daraio** (2007). "Properties of pH-dependent tertiary amine-based gels as potential drug delivery matrices." Journal of Applied Polymer Science **104**(6): 4035-4040.
- Peppas, N. A. y H. J. Moynihan** (1987). Structure and Physical Properties of Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Hydrogels," in "Hydrogels in Medicine and Pharmacy. CRC Press, Boca Raton, FL., Polymers.
- Pereira, I. H. L., E. Ayres, P. S. Patrício, A. M. Góes, V. S. Gomide, E. P. Junior y R. L. Oréfice** (2010). "Photopolymerizable and injectable polyurethanes for biomedical applications: Synthesis and biocompatibility." Acta Biomaterialia **6**(8): 3056-3066.
- Peruzzo, P. J., P. S. Anbinder, O. R. Pardini, C. A. Costa, C. A. Leite, F. Galembeck y J. I. Amalvy** (2010). "Polyurethane/acrylate hybrids: effects of acrylic content and thermal treatment on polymer properties." Journal of Applied Polymer Science **116**(5): 2694-2705.
- Ratner, B. D. y A. S. Hoffman** (1976). Hydrogels for Medical and Related Applications. Washington D.C., American Chemical Society.
- Revue** (2004). "Polyurethane for high performance coatings III." Revista de Plásticos Modernos **88**: 128 - 139.
- Satguru, R., J. McMahon, J. C. Padgett y R. G. Coogan** (1994). "Aqueous polyurethanes - polymer colloids with unusual colloidal, morphological, and application characteristics." Journal of Coatings Technology **66**(830): 47-55.
- Thomas, A.** (2008). "Polyurethane dispersions and polyurethane/acrylic hybrid dispersions for coating and printing applications." Surface Coatings Australia: 16-24.

III. CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS POLIMÉRICOS

La caracterización de las propiedades fisicoquímicas de los materiales es fundamental para evaluar su potencial aplicación. En esta sección se realizará una caracterización general de los polímeros empleando las técnicas de espectroscopia UV-Visible y espectroscopia infrarroja. También se analizarán las propiedades térmicas determinando la temperatura de transición vítrea y la estabilidad térmica empleando las técnicas de calorimetría diferencial de barrido modulada en temperatura (MDSC) y análisis termogravimétrico (TGA) respectivamente. Las características que definen las propiedades de los polímeros responsivos, tales como el grado de hidratación y la dinámica de hinchamiento se determinarán por gravimetría, y las características morfológicas se analizarán empleando microscopia electrónica de barrido (SEM). Además se evaluarán las propiedades y características superficiales de las películas poliméricas por medio de la determinación del ángulo de contacto.

Particularmente se realizará una caracterización de las propiedades específicas para su aplicación como sistemas con potenciales aplicaciones en liberación controlada de fármacos, así como también como sistemas captadores de metales pesados.

III.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

En esta sección se discutirá la caracterización espectral de las películas poliméricas sintetizadas, empleando la espectroscopia infrarroja de transmisión por transformada de Fourier y la espectroscopia UV-visible.

III.1.1. INTRODUCCIÓN

III.1.1.1 Espectroscopía infrarroja de transmisión por transformada de Fourier (FTIR)

La espectrometría de infrarrojo es una herramienta versátil que se aplica a la determinación cualitativa y cuantitativa de especies moleculares de todo tipo. Las aplicaciones se dividen en tres grandes categorías relacionadas con las tres regiones espectrales del infrarrojo. La región más utilizada es la región de infrarrojo medio que se extiende entre 670 y 4000 cm^{-1} . En esta región, para los análisis cualitativos y cuantitativos, se emplean los espectros de absorción, reflexión y emisión.

La utilización de instrumentos que utilizan la transformada de Fourier presentan varias ventajas importantes. La primera es que poseen un mayor rendimiento debido a sus pocos elementos ópticos y a que carecen de rendijas que atenúan la radiación. Además, poseen un mayor poder de resolución y reproductibilidad en la longitud de onda lo que posibilita el análisis de espectros complejos, como por ejemplo el de los polímeros. Otra de las ventajas es que todas las radiaciones provenientes de la fuente llegan al detector a la vez, lo que permite obtener espectros completos en un menor tiempo. Por último, la técnica de FTIR posee una relación señal/ruido superior que las demás técnicas espectroscópicas lo cual permite obtener espectros más “limpios” y definidos (Skoog, Holler y col. 2001).

III.1.1.2. Espectroscopía UV-visible

La espectroscopía UV-visible es una técnica habitual para caracterizar materiales poliméricos. La banda de absorción del grupo carbonilo es sensible al entorno químico, por lo tanto puede obtenerse información de los centros activos que se encuentran en la red polimérica. Para algunas aplicaciones, como por ejemplo lentes de contacto terapéuticas, liberación controlada de fármacos oculares y monitoreo de cicatrización de heridas, la transparencia es una propiedad importante por lo que el comportamiento en la región visible del espectro también es de interés para estos sistemas (Faccia 2013). Además, en el caso de formación de complejos, permite inferir la estructura de los mismos a partir de los valores de absorción obtenidos (Bjerrum, Ballhausen y col. 1954).

III.1.2. PARTE EXPERIMENTAL

II.1.2.1. Espectroscopía FTIR

Los espectros FTIR en el modo transmisión fueron obtenidos utilizando un espectrofotómetro FT-IR Nicolet 380 Thermo Scientific, USA. Para realizar la medida, se obtuvieron películas de los polímeros sobre ventanas de CaF_2 y ZnSe por evaporación del agua a temperatura ambiente de las dispersiones diluidas. Cada espectro se adquirió con 64 barridos entre 4000 y 400 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} . Los espectros se analizaron y procesaron utilizando el software EZ Omnic.

III.1.2.2. Espectroscopía UV-visible

Los espectros de absorción UV-visible se obtuvieron utilizando un espectrofluorómetro UV-Visible Nicolet Genesys 10, en el rango de longitud de onda de 200 a 800 nm y en el modo de transmisión. Para este ensayo se emplearon películas rectangulares de 5,0 x 15,0 mm (de aproximadamente 200 μm de espesor) en estado seco. Las películas secas se colocaron directamente en el portacelda del equipo y las medidas se registraron por duplicado. Cada espectro se normalizó dividiendo la absorbancia por el espesor de la película.

III.1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.1.3.1. Espectroscopía FTIR

En esta sección se discutirán los espectros FTIR obtenidos para el PU y para los sistemas híbridos de PU/DEA y PU/DPA y sus diferentes composiciones. Se comenzará analizando el sistema PU, dado que es el polímero base común a todos los sistemas y que además se utilizará como blanco en la discusión en los capítulos IV y V. Luego se analizarán los espectros de los homopolímeros acrílicos que conforman cada uno de los sistemas, asignando las bandas características más relevantes para luego continuar discutiendo los espectros obtenidos correspondientes al sistema híbrido en cuestión. En este caso se dará especial atención en la posible interacción entre sus componentes y las variaciones espectrales que se producen al combinar ambos polímeros. También se analizarán los cambios espectrales que se producen al variar el contenido del monómero acrílico.

III.1.3.1.1. Sistema PU

El espectro FTIR del PU se presenta en la Figura III.1.3.1.1. El espectro de PU puro presenta las bandas típicas correspondientes a los segmentos duros (HS), donde la absorción a 3337 cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento N-H que interacciona con otros grupos funcionales, mientras que la vibración de estiramiento N-H libre de interacciones aparece como un hombro a aproximadamente 3460 cm^{-1} . La absorción a 1534 cm^{-1} se asigna a una banda de combinación entre la del estiramiento C-N y la de flexión N-H, correspondiente a la banda amida II. Una banda ancha a 1712 cm^{-1} se asigna al estiramiento de C=O libre y de C=O H-enlazado (principal contribución de los grupos uretano), y otra en 1655 cm^{-1} se asigna al C=O de los grupos urea desordenados (Pardini y Amalvy 2014). Esta banda es débil en intensidad y no fue observada en

trabajos anteriores sobre poliuretanos (Pardini y Amalvy 2008, Peruzzo, Anbinder y col. 2010). En dichos trabajos se utilizó hidrazina como extensor de cadena, sin embargo, debido a cuestiones de reglamentación, el extensor de cadena fue reemplazado por EDA generando de esta forma una mayor proporción de grupos urea (Delpech y Coutinho 2000). Otras de las bandas principales que se pueden observar son la banda centrada a 1305 cm^{-1} (combinación entre la flexión NH y el estiramiento C-N), la de absorción a 1242 cm^{-1} (combinación entre la flexión NH y el estiramiento C-N, banda amida IV), y una banda a 1110 cm^{-1} que se asigna a la vibración de estiramiento del C-O-C del polipropilenglicol. También se pueden apreciar las bandas correspondientes a los segmentos blandos (SS), asignadas principalmente a los grupos C-H: a 1373 cm^{-1} (flexión de los grupos metilo), a 1457 cm^{-1} (flexión antisimétrica del metilo y “scissoring” del metileno) y desde 2960 a 2875 cm^{-1} (bandas de la vibración de estiramiento de los C-H saturados (Irusta y Fernández - Berridi 1999). El hombro ubicado alrededor de 3510 cm^{-1} se ha asignado al estiramiento OH del DMPA (Peruzzo, Anbinder y col. 2010). Las principales asignaciones para PU se resumen en la Tabla III.1.3.1.1.1.

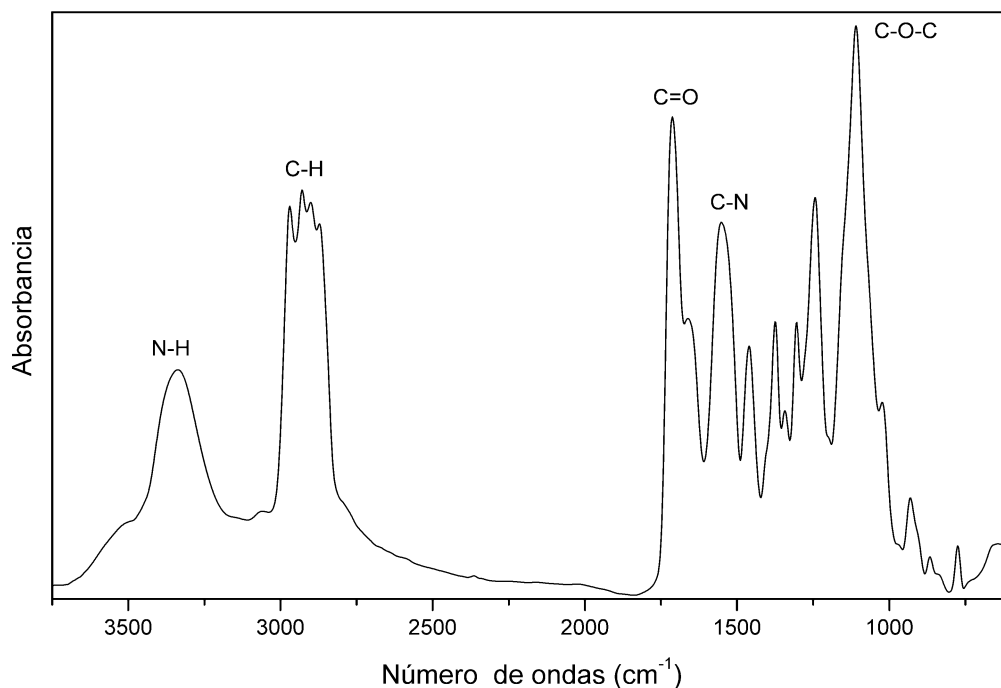


Figura III.1.3.1.1.1. Espectro FTIR del PU.

Tabla III.1.3.1.1.1. Principales asignaciones de las bandas FTIR de PU.

Número de ondas (cm ⁻¹)	PU
3510	vO-H (DMPA)
3460	N-H (libre)
3380	vN-H (uretano-urea; no enlazado a H)
3337	vN-H (uretano-urea; enlazado a H)
2960	vC-H (asimétrico)
2875	vC-H (simétrico)
1712	vC=O (uretano-urea; enlazado y libre)
1655	C=O (urea desordenado)
1534	Amida II (vC-N + γNH)
1457	γC-H (simétrica) + scissoring C-H
1373	γC-H
1305	γNH + vC-N
1242	Amida IV (vC-N + γNH)
1110	vC-O-C (polipropilenglicol)

v: vibración de estiramiento, s (simétrica) y as (asimétrica); δ, deformación angular; γ, flexión *rocking*; ω, flexión *wagging*; τ, flexión *twisting* y *scissoring*

III.1.3.1.2. Sistema híbrido PU/DEA

El espectro FTIR para el homopolímero de DEA (pDEA) se presenta en la figura III.1.3.1.2.1. Se pueden apreciar tres regiones características, la de estiramiento del grupo C-H, la de estiramiento del grupo C=O y la denominada “huella digital”.

En la región de estiramiento C-H se observan varias señales. La banda intensa a 2970 cm⁻¹ y las bandas a 2935 2885 y 2811 cm⁻¹ corresponden a las vibraciones de estiramiento C-H pertenecientes a los grupos alifáticos (Cervantes-Uc, Cauich-Rodríguez y col. 2008).

La vibración de estiramiento del C=O de los grupos éster del acrílico aparece como una única banda intensa y simétrica a 1729 cm⁻¹ (Cervantes-Uc, Cauich-Rodríguez y col. 2008). En la región de 1500 a 600 cm⁻¹ aparecen bandas correspondientes a las deformaciones angulares de los grupos CH₃ y CH₂ y del estiramiento C-N. Las señales a 1466 y 1389 cm⁻¹ corresponden a las deformaciones (antisimétrica y simétrica) de los grupos CH₃ y CH₂ (Silverstein, Webster y col. 2002).

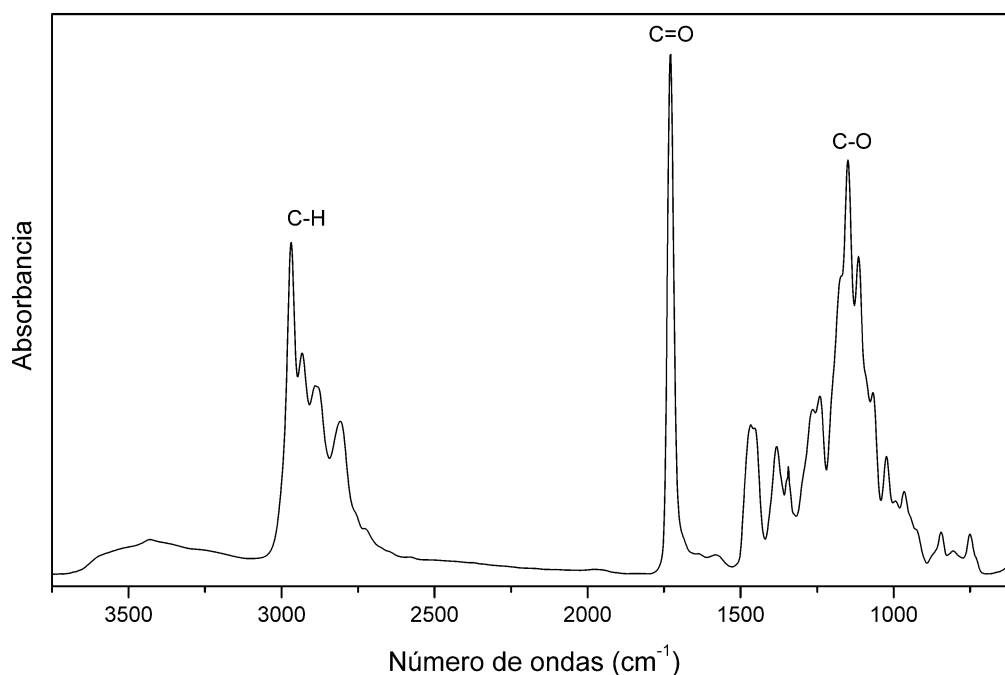


Figura III.1.3.1.2.1. Espectro FTIR del homopolímero DEA.

El estiramiento C-N está acoplado con los movimientos del esqueleto y aparece generalmente entre 1380 y 1265 cm^{-1} , por lo que la banda débil a 1340 cm^{-1} es asignada a este grupo (Elliott, Hamerton y col. 2003). Las señales a 1266, 1241 y 1148 cm^{-1} se asignan a movimientos de *twisting* y *wagging* de los grupos CH_2 . La banda intensa a 1150 cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento del C-O. Las bandas a 1067 y 1023 cm^{-1} se asignan a bandas de movimientos complejos (osciladores acoplados) que involucran al grupo C-O del éster. La banda a 749 cm^{-1} puede asignarse al *rocking* de los grupos CH_3 . En la tabla III.1.3.1.2.1 se resumen las bandas principales de pDEA.

Tabla III.1.3.1.2.1. Principales asignaciones de las bandas FTIR de pDEA.

Número de ondas (cm^{-1})	pDEA
2970, 2935, 2885, 2811	ν C-H (grupos alifáticos)
1729	ν C=O (grupos éster)
1645	ν C=C
1466 y 1389	δ CH_3 y CH_2
1340	ν C-N
1266, 1241 y 1148	ω CH_2 , τ CH_2
1150	ν C-O
1067 y 1023	C-O éster
749	γ CH_3

ν : vibración de estiramiento; δ , deformación angular; γ , flexión *rocking*; ω , flexión *wagging*; τ , flexión *twisting* y *scissoring*

En la Figura III.1.3.1.2.2 se muestran los espectros FTIR correspondientes a los híbridos de PU/DEA, al PU y al pDEA.

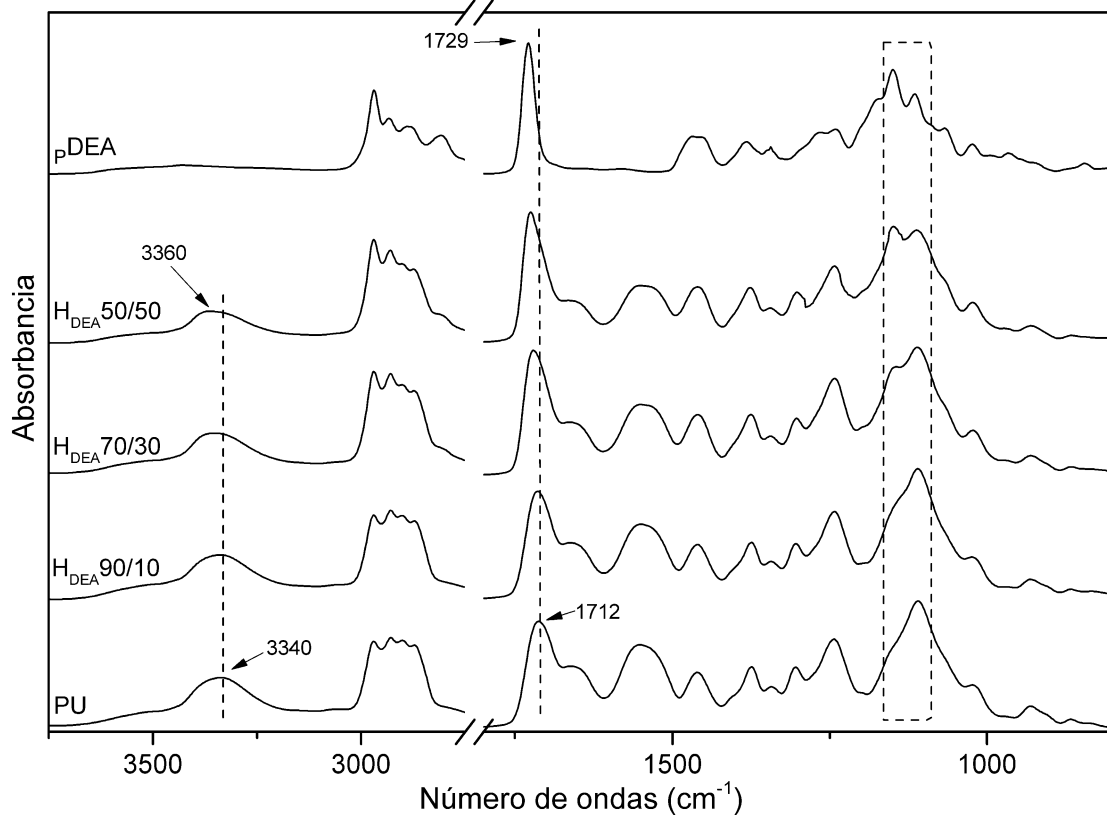


Figura III.1.3.1.2.2. Espectros FTIR de los híbridos PU/DEA, del PU y PDEA.

En los sistemas híbridos se observa un cambio progresivo de sus espectros con el aumento del contenido de acrílico. Si bien estos están compuestos por la combinación de las bandas de los componentes poliuretánico y acrílico puros, en adición se observan corrimientos en la región de vibración de estiramiento de C=O y de la banda de estiramiento NH al incrementar la proporción del componente acrílico. Se puede observar un corrimiento a números de ondas más altos en las bandas de estiramiento NH (de 3340 a 3360 cm⁻¹), a medida que se incrementa el contenido de DEA (de 10 a 50 % p/p respectivamente). Este comportamiento se debe a la ruptura de las interacciones de puente de hidrógeno. La presencia de las diferentes cantidades de DEA produce un cambio en la distribución de las interacciones de este tipo. Puede apreciarse que a bajas proporciones del monómero acrílico (10 % p/p), no es suficiente para modificar dicha interacción, pero al incrementar la proporción de DEA (a partir de un 30 % p/p) se produce un corrimiento del máximo de absorción de la banda NH hacia mayores números de onda (región 3450 – 3340 cm⁻¹), característico de la vibración de

estiramiento del NH libre (Figura III.1.3.1.2.3). Además se observan cambios en la forma de la banda que no pueden ser interpretados como una contribución del componente acrílico. Por tanto, la presencia de DEA cambia la interacción mediante puentes de hidrógeno presente en el material poliuretánico, lo cual indica que existe una interacción entre ambos componentes en el material híbrido (Peruzzo, Anbinder y col. 2010).

Por otra parte en la región del C=O, el espectro muestra que el máximo de dicha banda se corre ligeramente a mayores números de onda (de 1712 a 1724 cm^{-1}) a medida que se incrementa la proporción de DEA. El desplazamiento se produce hacia la posición que ocupa esta banda en el pDEA (1729 cm^{-1}), sugiriendo que este corrimiento está asociado a la contribución de la banda C=O como consecuencia del cambio gradual de la composición del material híbrido. La banda C=O de la urea (1655 cm^{-1}) prácticamente no se desplazó, lo cual es esperable dado que la DEA no posee banda de absorción en dicha región.

Un examen minucioso de la región de estiramiento C-H revela la contribución que ejerce la fracción de DEA a 2807 cm^{-1} para los grupos CH_2 cercanos al átomo de nitrógeno

En la región baja de números de onda, se pueden ver incrementos en las intensidades de las bandas a 1469 y 1385 cm^{-1} correspondientes a la deformación angular asimétrica (δ_a) y simétrica (δ_s) del grupo CH_3 de la DEA. También se puede apreciar la contribución de los grupos metilenos de la DEA, adyacentes al átomo de nitrógeno, a 1452 cm^{-1} y la contribución correspondiente del scissoring de los CH_2 .

Asimismo se puede observar como al incrementar la cantidad de DEA la banda intensa asignada a la vibración de estiramiento C-O (1150 cm^{-1}) se hace más notoria y llega a apreciarse con claridad en el híbrido 50/50.

A 750 cm^{-1} puede observarse la aparición de una banda definida al incrementar la cantidad de DEA, correspondiente al *rocking* de los grupos CH_2 .

Por lo tanto los cambios observados en los espectros híbridos PU/DEA se atribuyen a la ruptura de los enlaces puente de hidrógeno del PU y a la formación de nuevos enlaces de hidrógeno con el componente acrílico (Peruzzo, Anbinder y col. 2010). La inclusión de DEA afecta en mayor medida los enlaces puente de hidrógeno correspondientes a los grupos uretano y éter del PU. Este comportamiento se debe a que la fuerza de los enlaces puente hidrógeno en los grupos urea son mayores que en los grupos uretano, a causa de su mayor polaridad (Luo, Wang y col. 1997). Estos cambios

indican entonces que hay presentes interacciones entre las cadenas poliméricas del DEA y PU.

III.1.3.1.3. Sistema híbrido PU/DPA

El espectro FTIR para el homopolímero de DPA (pDPA) se presenta en la Figura III.1.3.1.3.1.

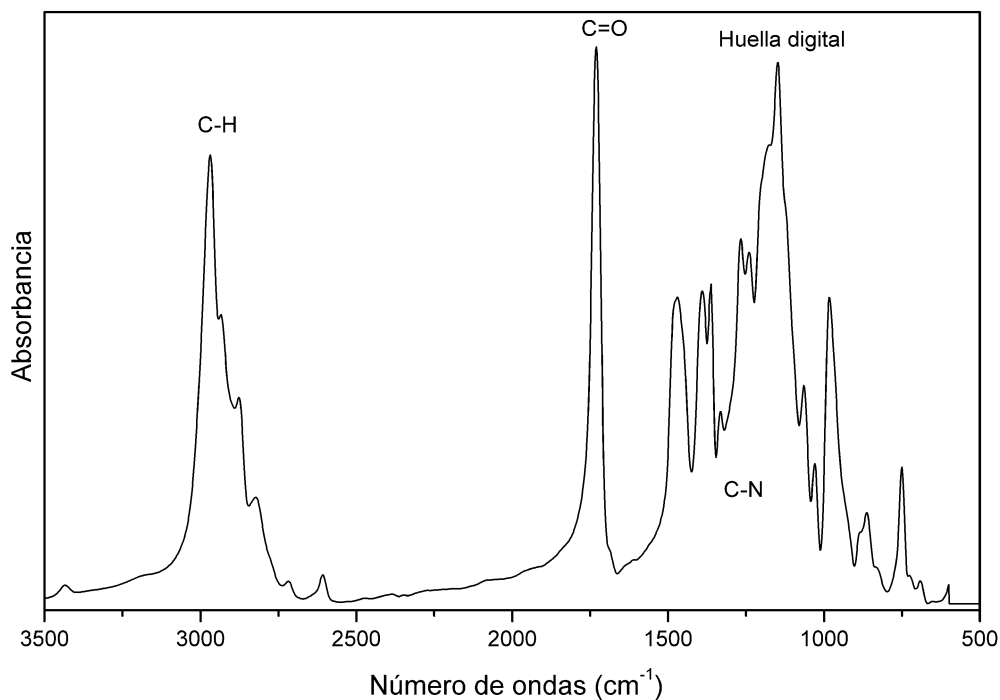


Figura III.1.3.1.3.1. Espectro FTIR del homopolímero del DPA.

En este espectro, al igual que para el pDEA, se aprecian tres regiones, la región de estiramiento del grupo C-H, la región de estiramiento del grupo C=O y la correspondiente a la región denominada “huella digital”. Se puede observar en la región de estiramiento C-H varias señales. La banda intensa a 2968 cm^{-1} se asigna a la vibración de estiramiento asimétrico de los grupos CH_3 (incluyendo la contribución de los grupos isopropilo), la señal a 2933 cm^{-1} a la vibración de estiramiento asimétrico de los grupos CH_2 , aquella a 2875 cm^{-1} a las vibraciones del estiramiento simétrico de los grupos CH_3 y las bandas a 2822 (h) y 2717 cm^{-1} a las vibraciones de estiramiento antisimétrico y simétrico respectivamente del grupo CH_2 cercano al átomo de nitrógeno. La banda C-H terciario del grupo isopropilo es generalmente débil, aparece cerca de 2890 cm^{-1} y generalmente queda enmascarada por las absorciones intensas de los otros grupos CH (Silverstein, Webster y col. 2002).

La vibración de estiramiento del C=O libre aparece como una única banda intensa y simétrica a 1730 cm^{-1} . En la región de $1500\text{ a }600\text{ cm}^{-1}$ aparecen bandas

características de las deformaciones angulares de los grupos CH₃ y CH₂ y del estiramiento C-N. Las señales a 1472, 1449 (h), 1392, 1362 y 1332 cm⁻¹ corresponden a las deformaciones (antisimétrica y simétrica) de los grupos CH₃ y CH₂ y a los grupos *gem*-dimetilo del isopropilo (-HC(CH₃)₂) (Silverstein, Webster y col. 2002). El estiramiento C-N está acoplado con los movimientos del esqueleto y aparece generalmente entre 1380 y 1265 cm⁻¹, por lo que la banda débil a 1311 cm⁻¹ es asignada a este grupo (Elliott, Hamerton y col. 2003). Las señales a 1266, 1239 y 1148 cm⁻¹ se asignan a movimientos de *twisting* y *wagging* de los grupos CH₂. Las bandas a 1064 y 1029 cm⁻¹ se asignan a bandas de movimientos complejos (osciladores acoplados) que involucran al grupo C-O del éster. La banda a 862 cm⁻¹ puede asignarse a estiramientos C-C y la correspondiente a 749 cm⁻¹ al *rocking* de los grupos CH₃.

Tabla III.1.3.1.3.1. Principales asignaciones de las bandas FTIR de pDPA.

Número de ondas (cm ⁻¹)	pDPA
2968	v CH ₃ as
2933	v CH ₂ as
2875	v CH ₃ s
2822	v CH ₂ as
2717	v CH ₂ s
1730	v C=O
1472, 1449, 1392, 1362 y 1332	δ CH ₃ as y s, δ CH ₂ as y s
1311	v C-N
1266, 1239 y 1148	ω CH ₂ y τ CH ₂
862	v C-C
749	γ CH ₃

v: vibración de estiramiento, s (simétrica) y as (asimétrica); δ, deformación angular; γ, flexión *rocking*; ω, flexión *wagging*; τ, flexión *twisting* y *scissoring*

En la Figura III.1.3.1.3.2 se muestran los espectros FTIR correspondientes a los híbridos de PU/DPA, al PU y al pDPA.

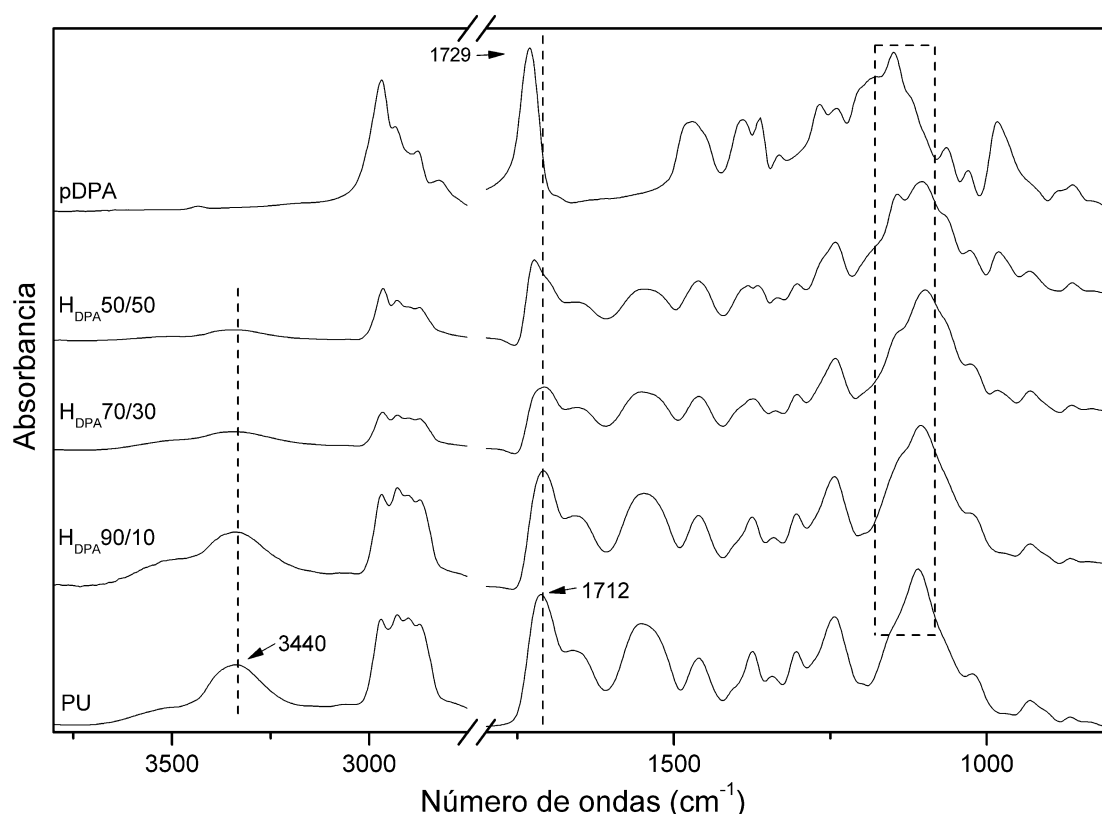


Figura III.1.3.1.3.2. Espectros FTIR de los híbridos PU/DPA, del PU y del pDPA.

En los sistemas híbridos PU/DPA Se puede observar un cambio progresivo en las bandas de absorción a medida que se incrementa la cantidad de DPA. Los cambios más importantes se observan por un lado, en la región de altos número de ondas, donde se aprecia una disminución de la banda centrada a 3338 cm^{-1} , debido al menor número de grupos NH correspondientes a la fracción del uretano. Además, el pico característico del grupo metino de la proporción del isopropilo $((\text{CH}_3)_2\text{-CH})$, ubicado en 2968 cm^{-1} , sufre un incremento de intensidad. Por otro lado se aprecia una disminución en la intensidad de la señal a 1549 cm^{-1} perteneciente a la banda del grupo amida II a medida que la proporción de DPA aumenta.

Se aprecia un corrimiento hacia mayores números de ondas en la banda de estiramiento NH (zona $3460 - 3330\text{ cm}^{-1}$), a medida que se aumenta la proporción de acrílico. Este comportamiento viene dado por la ruptura de las interacciones de puente de hidrogeno entre el uretano – éter y el uretano – éster (Król 2007). Bajas proporciones de DPA (10 % p/p) no parece suficiente para modificar las interacciones de puente de hidrógeno, pero al alcanzar un 30 % p/p del acrílico o más, el máximo de la banda del NH se corre hacia mayores números de ondas (3367 cm^{-1}), valor asignado a la vibración de estiramiento del NH no enlazado o libre. En el caso del híbrido con más proporción

de DPA (H_{DPA} 50/50) la cantidad de grupos NH es menor por lo que la intensidad de dicha banda disminuye.

En la región de estiramiento C-H, se observa un incremento de la intensidad y ancho de la banda centrada a 2930 cm^{-1} debido a la contribución del pico característico del grupo metino en el resto isopropilo $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, y un hombro a 2820 cm^{-1} y una banda débil a 2720 cm^{-1} del grupo CH_2 próximo al átomo de nitrógeno. La banda del estiramiento C=O presenta un corrimiento sistemático hacia números de ondas más elevados y un incremento en la intensidad de la misma a medida que se aumenta la cantidad de DPA muestra, indicando la formación de grupos C=O libres. Puede apreciarse la contribución del DPA dando una señal más ancha centrada a 1723, entre los valores de los componentes individuales. El máximo de dicha banda se corre hacia mayores números de ondas (de 1712 cm^{-1} en el PU a 1723 cm^{-1} en el H_{DPA} 50/50).

En la región de bajos números de ondas se observan nuevas bandas a 1026 y 981 cm^{-1} correspondientes al estiramiento C-N y a los grupos CH_3 respectivamente. El doblete del grupo isopropilo se manifiesta claramente en el H_{DPA} 50/50 (1390 y 1362 cm^{-1}). Por otro lado, el C=O de la banda de la urea (1655 cm^{-1}) no sufre desplazamiento alguno, probablemente por la mayor fuerza de los puentes de hidrógeno.

Los cambios observados en los espectros FTIR se deben en su mayoría a la ruptura de las interacciones de puente de hidrógeno entre el carbonilo y los grupos éter. Al incrementar el contenido de DPA, los dos grupos voluminosos asimétricos isopropilos del nitrógeno de la amina terciaria, se oponen a la formación de nuevos enlaces tipo puente de hidrogeno. Este comportamiento fue observado en otros sistemas poliméricos con grupos amino (Teo, Chen y col. 1997). Los cambios observados ponen de manifiesto las interacciones presentes entre las cadenas del DPA y el PU.

III.1.3.2. Espectroscopia UV-visible

La banda de absorción del grupo carbonilo en el espectro UV-visible es sensible al entorno químico por lo sus características permiten obtener información sobre la simetría existente en la red polimérica. La introducción de un monómero en diferentes proporciones, puede inducir cambios en la red y por ende en la simetría del grupo carbonilo. Para evaluar este aspecto, a continuación se presentan y discuten los espectros UV-Visible de los sistemas híbridos (PU/DEA y PU/DPA) del PU y de los acrílicos puros (pDEA y pDPA). Para comparar los espectros, los mismos han sido normalizados por el espesor de la película.

III.1.3.2.1. Sistema PU

En la Figura III.1.3.2.1.1. se presenta el espectro de absorción UV-visible del PU. La baja absorbancia observada en la región de los 400 - 800 nm para este sistema el PU está en concordancia con la alta transmitancia y transparencia que poseen las películas. Si nos enfocamos en la región del UV, comprendida entre los 200 y 400 nm, se puede observar que el PU presenta una importante absorción en la región comprendida entre 200 y 240 nm (ver ampliación) asignable a las transiciones electrónicas del grupo uretano del carbonilo.

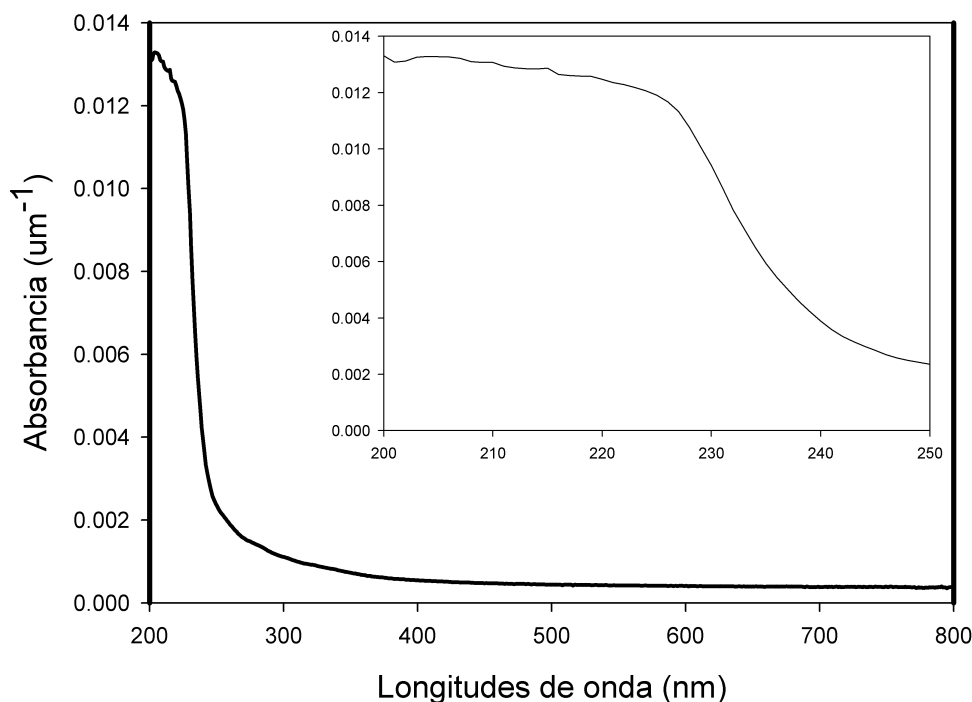


Figura III.1.3.2.1.1. Espectro de absorción UV-visible del PU. La ampliación muestra la región 200 – 250 nm.

III.1.3.2.2. Sistema PU/DEA

En la Figura III.1.3.2.2.1 se presenta el espectro de absorción UV-visible de los sistemas híbridos PU/DEA y de los extremos puros PU y pDEA.

La baja absorbancia observada en la región visible (400 - 800 nm) para el pDEA y los sistemas híbridos PU/DEA, está en concordancia con la alta transmitancia ($T > 70\%$) y la alta transparencia que poseen las películas de un espesor comprendido entre 150 – 300 μm . En la región del UV, comprendida entre los 200 y 400 nm (ver ampliación), se pueden apreciar modificaciones interesantes cuando la composición de DEA se incrementó desde un 10 a un 50 % p/p, observándose un aumento de la

intensidad de absorción en la región comprendida entre los 200-250 nm, a medida que la proporción de DEA aumenta.

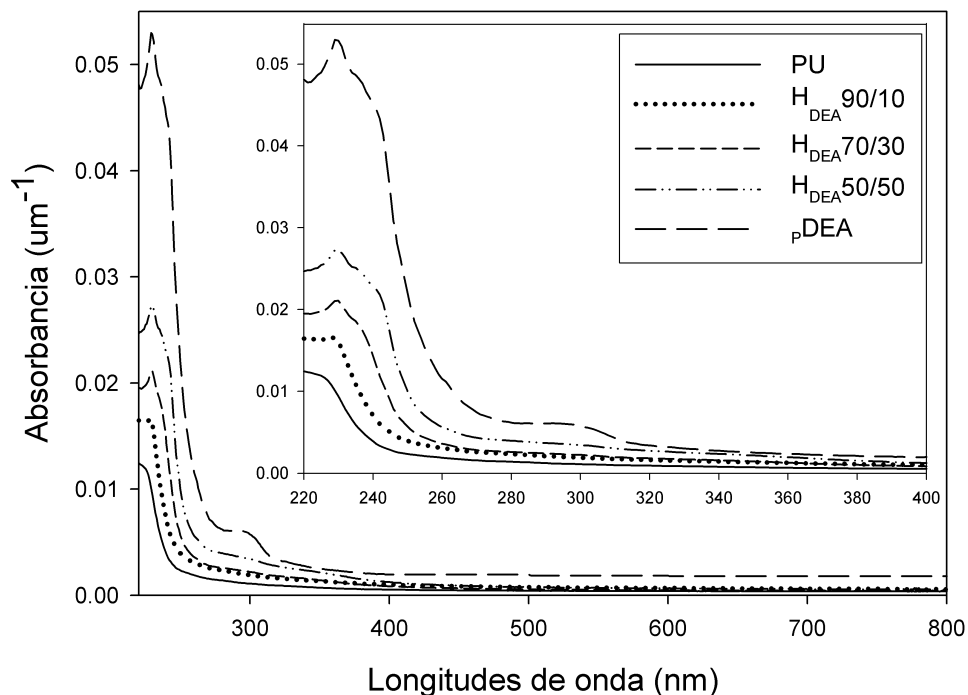


Figura III.1.3.2.2.1. Espectros de absorción UV-visible de las películas híbridas PU/DEA, del PU y pDEA. La ampliación muestra la región 220 – 400.

La absorción electrónica mencionada, proviene de la transición $n \rightarrow \pi^*$ de los grupos carbonílicos tanto del PU como del éster perteneciente a la fracción de DEA. De acuerdo a las reglas de selección, esta transición está prohibida por simetría, sin embargo es observable y la banda asociada a la transición es sensible a la simetría del entorno, tal como se indicó al comienzo de esta sección. Si bien la intensidad creciente de absorbancia se relaciona al incremento de la cantidad del monómero DEA, también indica entonces una pérdida de simetría local alrededor de los grupos carbonilos.

La banda más débil a 295 nm del espectro de pDEA se asigna al grupo carbonilo del éster de la fracción de PEGMA (Pardini y Amalvy 2014).

III.1.3.2.3. Sistema PU/DPA

En la Figura III.1.3.2.3.1 se presenta el espectro de absorción UV-visible de los sistemas PU/DPA, PU y pDPA.

Las películas poseen alta transmisión en la región de luz visible lo cual es una característica importante para ciertas aplicaciones, como por ejemplo en lentes de contacto (Faccia 2013). En el rango entre 350 y 700 nm la transmisión observada fue

superior al 93 %, para películas con un espesor del orden de los 200 μm , en los diferentes híbridos PU/DPA.

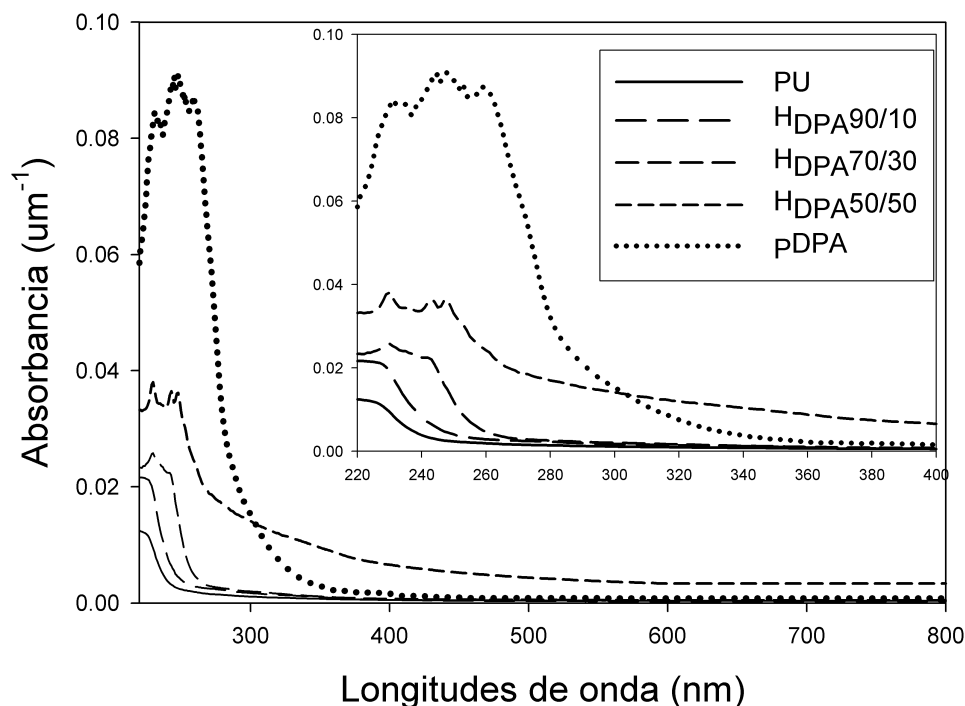


Figura III.1.3.2.3.1. Espectros de absorción UV-visible de las películas híbridas PU/DPA, del PU y pDPA. La ampliación muestra la región 220 – 400 nm.

Se pueden apreciar diferencias interesantes en el espectro UV-visible a medida que el contenido de DPA aumenta (del 10 al 50 %), como por ejemplo un aumento de la intensidad de absorción así como también la aparición de nuevas bandas características del pDPA (en H_{DPA} 70/30 y 50/50 en particular).

La absorción en la región 200 – 280 nm aumenta con el contenido de DPA. Dicha absorción proviene de la transición $n \rightarrow \pi^*$ del C=O del carbonilo de los grupos éster pertenecientes al DPA. Generalmente, tal como se indicó, la intensidad de las bandas en el espectro que surgen de la transición $n \rightarrow \pi^*$ es comparativamente baja. En sistemas poliméricos, cuando se los compara con moléculas individuales, la diferencia en los coeficientes de extinción surge a causa de la perturbación de los estados electrónicos debido a la estero-estructura de las macromoléculas.

El incremento de la absorbancia de la banda del C=O en este caso, indica la pérdida de simetría alrededor de los grupos carbonilos relacionado probablemente con el efecto estérico del grupo isopropilo que previene o impide la formación de un empaquetamiento (“packing”) más simétrico.

III.1.4. CONCLUSIONES

Tanto en el PU como en los homopolímeros DEA y DPA fue posible asignar las bandas correspondientes a los grupos característicos y otras resultantes de las interacciones intermoleculares, utilizando la técnica FTIR.

En los híbridos PU/DEA y PU/DPA se pudo determinar, a partir de la espectroscopía infrarroja, la interacción entre los diferentes meros de la cadena a partir del corrimiento de bandas características. Dichos corrimientos siguieron un cambio progresivo a medida que se incrementaba el contenido de acrílico.

Los espectros UV-Visible mostraron un aumento de la intensidad de absorción en la región comprendida entre los 200-300 nm a medida que la proporción de DEA o DPA crecía. Este incremento es consecuencia de la transición $n \rightarrow \pi^*$ de los grupos carbonílicos del éster pertenecientes a la fracción del componente acrílico.

III.2. PROPIEDADES TÉRMICAS

El efecto de la temperatura sobre los polímeros es relativamente complejo y de una importancia fundamental en las propiedades físicas de los mismos. En esta sección se estudian las propiedades térmicas de los polímeros, como son la temperatura de transición vítrea (T_g) y las temperaturas de degradación, a fin de caracterizar los sistemas poliméricos en estado sólido.

Para el análisis de la temperatura de transición vítrea de las películas, se utilizó la técnica de calorimetría diferencial de barrido modulada en temperatura, y para el análisis de la temperatura de descomposición se utilizó la termogravimetría.

III.2.1. INTRODUCCIÓN

III.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido modulada en temperatura (MDSC)

Las técnicas de calorimetría diferencial de barrido permiten estudiar el comportamiento térmico de los materiales, y en particular la técnica modulada permite la separación de los fenómenos reversibles y cinéticos (no reversibles) facilitando la interpretación y la determinación de la temperatura de transición vítrea en los sistemas poliméricos.

III.2.1.1.1. Temperatura de transición vítrea (T_g)

Las propiedades fisicoquímicas de los polímeros amorfos se caracterizan por tener un comportamiento dependiente de la temperatura. Cuando la temperatura aumenta o disminuye con respecto a un valor crítico, se producen cambios en el sistema polimérico que determinan las propiedades del mismo. Este valor crítico de temperatura (o rango de temperatura) se denomina temperatura de transición vítrea (T_g), y es característica de cada material. La transición que ocurre alrededor de la temperatura de transición vítrea de un polímero, presenta las características de una transición termodinámica de segundo orden (Schneider 1997). Por debajo de dicha temperatura el polímero se comporta como un sólido rígido, mientras que por arriba de la T_g lo hace como un sólido elástico o “gomoso”. De esta forma, las propiedades como el coeficiente de expansión, la permeabilidad, el módulo de elasticidad, el índice de refracción y la dureza entre otras, tendrán un valor por debajo y otro por arriba de la temperatura mencionada. Los cambios que acontecen durante este cambio de fase se interpretan en términos de procesos de relajación intermolecular. Es decir que, cuando la temperatura es menor que la T_g , el polímero se encuentra rígido y el movimiento de sus segmentos está prácticamente congelado, por lo que solo posee movimientos moleculares localizados en los que están implicados grupos pequeños de átomos. Cuando la temperatura se incrementa por arriba de la T_g , se produce un aumento en el volumen libre en el interior del polímero, que da a lugar a los movimientos moleculares cooperativos entre segmentos de las cadenas principales del polímero.

Existen diferentes técnicas experimentales para determinar el valor de la T_g , como por ejemplo la dilatometría, el análisis termomecánico (TMA), el análisis dieléctrico (DEA), el análisis mecánico dinámico (DMA), la calorimetría diferencial de barrido (DSC), y mediante cambios en el índice de refracción (Privalko y Korskanov 1999, Bilyeu, Brostow y col. 2001, Lucas, Soares y col. 2001, Menard y Menard 2002). La técnica más ampliamente utilizada por su accesibilidad y sencillez es la DSC. Esta técnica permite medir el cambio en la capacidad calorífica del sistema que se produce durante la transición vítrea, al someter al polímero a una rampa de temperatura controlada. Una variante de esta técnica es la calorimetría diferencial de barrido modulada en temperatura (MTDSC o MDSC). Esta técnica consiste en aplicar, sobre un programa de calentamiento lineal típico de un DSC, una perturbación sinusoidal donde

la temperatura oscila alrededor de una temperatura promedio, sin segmentos de enfriamiento, y se incrementa con los cambios en la rampa de velocidad.

En este caso el flujo de calor total es equivalente al obtenido con el DSC. Sin embargo, la ventaja que presenta el MDSC es que la modulación de la temperatura permite separar el flujo de calor total en: el flujo de calor reversible, y el flujo de calor no-reversible. El primer caso, es el flujo de calor correspondiente a los procesos que son reversibles durante el calentamiento modulado. Estos procesos se deben a las transiciones térmicas capaces de responder directamente a los cambios generados durante la rampa de calentamiento, como son la transición vítrea y la fusión de las regiones cristalinas de polímeros semicristalinos (Menczel y Prime 2009). Los procesos que generan un flujo de calor no reversible son: la entalpía de relajación (ó pico de histéresis) que ocurre en la transición vítrea, la evaporación, la descomposición, el curado, la oxidación y otras reacciones químicas. En estos casos la cinética del proceso no responde a los cambios en la rampa de calentamiento. Se debe aclarar que el denominar a un proceso como no-reversible durante el empleo del MDSC, no significa necesariamente que el proceso sea termodinámicamente no-reversible. Por ejemplo, la evaporación es una transición de fase reversible, pero aparece en la señal de flujo de calor de no inversión, ya que la pérdida de masa causa un acontecimiento de no reversibilidad (Menczel y Prime 2009). Otra ventaja, que posee el MDSC es que mejora la calidad de los datos, y por ende aumenta su aplicabilidad (Menczel y Prime 2009).

En este caso el flujo de calor total (THF) es el valor correspondiente al promedio de la señal modulada del flujo de calor; y el flujo de calor reversible (RHF) se calcula multiplicando la capacidad calorífica reversible ($C_{p,rev}$) por el promedio de la rampa de velocidad (URF) como se muestra en la Ec. III.2.1.1.1.1

$$RHF = -C_{p,rev} \times URF \quad (\text{Ec. III.2.1.1.1.1})$$

La capacidad calorífica reversible esta dada por:

$$C_{p,rev} = K \times \frac{\textit{Amplitud} \cdot \textit{del} \cdot \textit{flujo} \cdot \textit{de} \cdot \textit{calor}}{\textit{Amplitud} \cdot \textit{de} \cdot \textit{la} \cdot \textit{velocidad} \cdot \textit{de} \cdot \textit{calentamiento}} \quad (\text{Ec. III.2.1.1.1.2})$$

donde, K ($C_{p,rev}$) es la constante de calibración para la capacidad calorífica reversible. El flujo de calor no reversible (NHF) se obtiene de la diferencia entre el flujo total y el flujo reversible (Ec. III.2.1.1.1.3):

$$NHF = TFH - RHF \quad (\text{Ec. III.2.1.1.1.3})$$

Como se mencionó anteriormente, la transición vítrea no es un punto sino una región durante la cual se produce un aumento en la capacidad calorífica del sistema (Brostow, Chiu y col. 2008), como se muestra en la Figura III.2.1.1.1.1. Generalmente la temperatura vítrea se informa como el valor correspondiente al punto medio de la curva de inflexión determinado por (Menczel y Prime 2009):

$$T_g = \frac{(T_{onset} + T_{offset})}{2} \quad (\text{Ec. III.2.1.1.1.4.})$$

Donde T_{onset} y T_{offset} son la temperatura inicial y final del proceso. A su vez la transición vítrea esta caracterizado por dos parámetros, la variación en la capacidad calorífica específica (ΔC_p) y el rango de temperatura ΔW . El valor de ΔC_p esta asociado con los cambios de entropía que se producen en el sistema durante la T_g , por lo que nos permite obtener información sobre las interacciones moleculares. Por ejemplo, cuando los compuestos sean miscibles, el valor de ΔC_p presentará una dependencia lineal con la composición de la mezcla. Por otra parte, ΔW refleja el número de relajaciones responsables de la transición, cuanto mayor sea el número de tipos diferentes de interacciones, mayor será su valor. Esto se explica debido a que dominios con diferentes tipos de interacciones, dan origen a varios procesos de relajación con diferentes velocidades, de esta forma se genera un ensanchamiento de la transición vítrea del sistema (Cassu y Felisberti 1997).

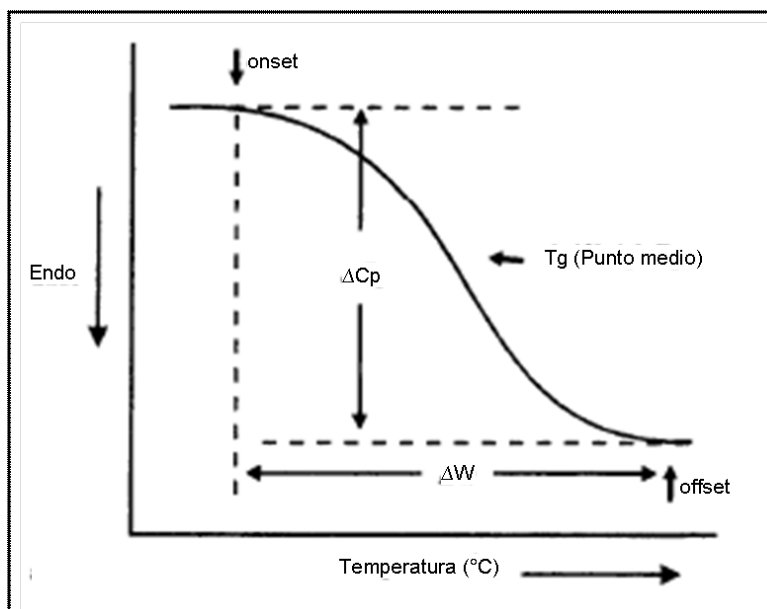


Figura III.2.1.1.1.1. Determinación del ancho de la transición vítrea (ΔW) y el cambio en la capacidad calorífica (ΔC_p) durante la transición de fase alrededor de la temperatura de transición vítrea. Tomado de (Cassu y Felisberti 1997).

III.2.1.1.2. Modelos de variación de la T_g con la composición del polímero

Se han propuesto numerosos modelos (Luengo Rico 1993) con el objetivo de describir la variación de T_g con la composición de los polímeros y las mezclas poliméricas. Dichos modelos permiten estimar el grado de miscibilidad que tendrán los polímeros, en función de la composición de los componentes de los mismos (Figura III.2.1.1.2.1).

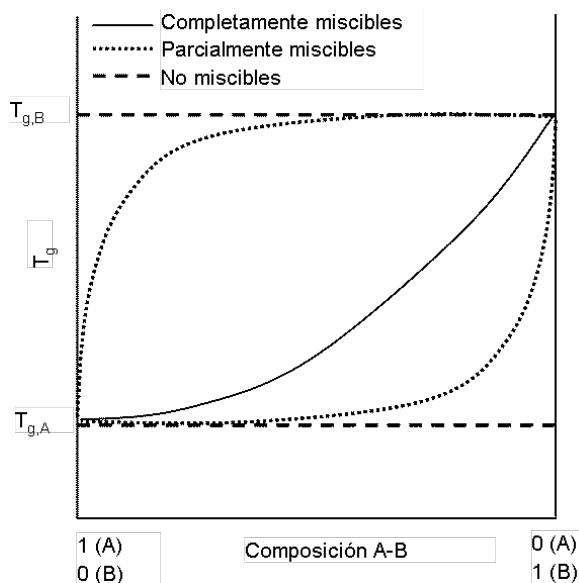


Figura III.2.1.1.2.1. Representación esquemática de la dependencia de la T_g con la composición en mezclas binarias de polímeros A y B. Tomado de Brostow (Brostow, Chiu y col. 2008).

Uno de los modelos más utilizado es el de Fox, que deriva de la hipótesis de aditividad de volúmenes libres, y la suposición de continuidad de la entropía de transición. El modelo de Fox establece la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{T_g} = \frac{x_1}{T_{g,1}} + \frac{x_2}{T_{g,2}} \quad (\text{Ec. III.2.1.1.2.1})$$

Donde el valor de T_g corresponde al valor del copolímero, $T_{g,1}$ y $T_{g,2}$ corresponde a las T_g de los homopolímeros, y x_1 y x_2 , son las fracciones volumétricas de ambos compuestos. Esta ecuación es simétrica con respecto a los dos componentes y permite una predicción basándose en las propiedades solamente de los componentes puros. Su principal aplicación fue en copolímeros, pero luego se extendió al análisis de mezclas poliméricas (Turi 1997).

Brostow y col. (Brostow, Chiu y col. 2008) sugieren que en el comportamiento ideal de sistemas miscibles, la ecuación de Fox puede resultar suficiente para describir

el proceso; pero cuando se incrementa la complejidad del sistema, esta ecuación, basada en la regla de aditividad, puede no ajustarse adecuadamente a los datos experimentales. Conclusiones similares han sido informadas por otros autores (Schneider 1997, Rozsa, Danay y col. 2004). En este caso la complejidad de los sistemas se da por la presencia del entrecruzador (PPGDA), el cual modifica el volumen libre del polímero con respecto al de los homopolímeros. En estos casos se requiere el empleo de otras ecuaciones más complejas que permiten una correcta descripción del sistema como es la ecuación de Gordon-Taylor (GT) (Brostow, Chiu y col. 2008):

$$T_g = \frac{x_1 T_{g,1} + k_{GT} x_2 T_{g,2}}{x_1 + k_{GT} x_2} \quad (\text{Ec. III.2.1.1.2.2})$$

Donde x_1 y x_2 , representan la fracción en masa de los componentes en la fase amorfa, $T_{g,1}$ y $T_{g,2}$ son la temperatura de transición vítrea de la mezcla, del componente 1 y del componente 2 respectivamente. En este caso, el subíndice 2 representa al componente con mayor valor de T_g . El parámetro k_{GT} es un parámetro de interacción, que se determina mediante el ajuste de los datos experimentales, y representa la contribución desigual de los componentes de la mezcla (Gordon y Taylor 1952, Fox 1956, Kwei 1984, Brostow, Chiu y col. 2008) y está dado por la relación entre las densidades (ρ_i) y la diferencia entre los coeficientes de expansión de las fases fundida y vítrea ($\Delta\alpha_i = (\alpha_{\text{fusión}} - \alpha_{\text{vítrea}})$) de ambos componentes presentes en la mezcla (Schneider 1997):

$$k_{GT} = \frac{(\rho_1/\rho_2)}{(\Delta\alpha_2/\Delta\alpha_1)} \quad (\text{Ec. III.2.1.1.2.3})$$

Esta ecuación fue propuesta para predecir la T_g de copolímeros, con un arreglo al azar, a partir de las T_g de los homopolímeros, suponiendo la aditividad de volúmenes, y considerando que las densidades de los polímeros no son muy diferentes. k_{GT} adopta el valor de uno cuando las diferencias entre los coeficientes de expansión térmica entre el estado gomoso y vítreo son similares para ambos compuestos. En este caso la T_g varía linealmente con la fracción en peso de los componentes.

III.2.1.2. Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico es una técnica donde la masa de una muestra es medida en función de la temperatura o el tiempo, mientras la misma se somete a un programa de temperatura controlado en una atmósfera controlada. El estudio termogravimétrico aplicado a polímeros permite evaluar la composición, la presencia de

compuestos volátiles, la estabilidad térmica y la temperatura de descomposición o de degradación.

La estabilidad térmica es una propiedad que permite definir la temperatura máxima a la cual el material puede ser expuesto, sin que se produzcan modificaciones en la composición del mismo. Particularmente, en este caso, permite definir si el material es térmicamente estable a las temperaturas usuales de desinfección térmica (entre 70 a 80 °C) o de esterilización en autoclave (120 °C). Por otra parte, desde un punto de vista práctico, permite asegurar que, en las experiencias donde la temperatura se emplee como variable, no se liberen productos de descomposición.

III.2.2. PARTE EXPERIMENTAL

III.2.2.1. Calorimetría diferencial de barrido modulada en temperatura (MDSC)

La temperatura de transición vítrea (T_g) de los sistemas estudiados se determinó empleando un equipo TA Instrument Q 200 con módulo MDSC. El compartimento de muestra se purgó con nitrógeno a una velocidad de flujo de 30 ml.min⁻¹, y como referencia se utilizó una cápsula vacía y sellada de aluminio. La velocidad de calentamiento y enfriamiento fue de 2,5 °C.min⁻¹, modulada con una curva sinusoidal, con una amplitud de 1 °C y un período de 60 s. El rango de temperatura barrida fue desde -100 °C hasta 200 °C. Las cápsulas se prepararon con aproximadamente 5,00 mg de muestra previamente seca. La temperatura de transición vítrea fue determinada empleando la señal reversible de la curva de calentamiento (RHF) y tomando el punto de inflexión medio del cambio en la capacidad calorífica, empleando el software TA Instrument Analyzer.

III.2.2.2. Análisis termogravimétrico (TGA)

Los análisis termogravimétricos (TGA) fueron realizados utilizando un equipo DTG-60, Shimadzu Scientific Instruments, USA.

Aproximadamente 5,00 mg de muestra, seca y cortada en pequeños trozos, se colocó y selló dentro de una cápsula de aluminio, la cual fue perforada antes de la medida para permitir la salida de gases y de los productos de descomposición. Las muestras se calentaron a una velocidad de 10 °C.min⁻¹ desde 35 hasta 500 °C en condiciones de atmósfera inerte, con una velocidad de flujo de nitrógeno de 50 ml.min⁻¹. Los resultados fueron analizados empleando el software TA60 versión 2.11.

III.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.2.3.1. Determinación de la temperatura de transición vítrea

Dado que la temperatura de transición vítrea depende de la fracción de volumen libre en el estado amorfo, la misma se verá afectada por: el tamaño, posición, rigidez y simetría de los grupos sustituyentes; la flexibilidad y longitud de las cadenas laterales; la flexibilidad y longitud de la cadena principal; las interacciones intramoleculares entre los grupos funcionales; las ramificaciones de la cadena principal; y el entrecruzamiento de las cadenas del polímero.

En esta sección se discuten los resultados de las temperaturas de transición vítreas obtenidas para los diferentes polímeros sintetizados empleando MDSC. En especial se discute en detalle sobre el valor de la temperatura de transición vítrea obtenido para los diferentes sistemas, así como también de sus respectivos homopolímeros. Adicionalmente se evalúa la compatibilidad del sistema formado por más de un monómero, como es el caso de los híbridos, y se estudiará la influencia de la composición sobre el valor de la T_g . Esta última parte se basa en que la existencia de una sola T_g en los copolímeros, es un indicador de compatibilidad termodinámica (Luengo Rico 1993) y por lo tanto de una distribución homogénea de las unidades monoméricas. En otras palabras, existe un criterio de miscibilidad que establece que si los polímeros son compatibles entre sí, se observará una única T_g , con un valor intermedio a los mismos. Si, por el contrario, se observan dos T_g coincidentes con los valores de los componentes puros o bien, dos valores intermedios entre ellos, el sistema se considera inmisible o parcialmente inmisible respectivamente (Luengo Rico 1993). De acuerdo al número y valor de transiciones vítreas que se presenten, se obtiene información sobre la miscibilidad de ambos monómeros. Además, la dependencia de la T_g con la composición, aporta información sobre las interacciones entre las cadenas, dado que ambos factores modifican la T_g del copolímero.

III.2.3.1.1. Sistema PU

Los poliuretanos en general, presentan múltiples transiciones relacionadas con los segmentos duros (HS) y los segmentos blandos (SS). Dentro de ellas pueden ser citadas las transiciones vítreas de los segmentos flexibles o blandos (T_{g_s}) y rígidos (T_{g_h}), y la fusión de los segmentos flexibles y rígidos (T_{m_s} y T_{m_h} , respectivamente). Los poliuretanos lineales generalmente presentan una primera endoterma correspondiente a la T_g de los segmentos blandos, seguida de una exoterma que indica

la cristalización de esos segmentos. La endoterma siguiente es la fusión de los cristales recién formados (Bhattacharyya 1989). Sin embargo, muchas veces la calorimetría diferencial de barrido (DSC) es poco sensible para detectar todas estas transiciones, en particular en sistemas con baja cristalinidad donde las transiciones se producen en un rango extenso de temperatura, como es el caso del presente sistema.

La curva MDSC del PU se presenta en la Figura III.2.3.1.1.1. En este caso, el poliuretano polimerizado muestra una transición vítrea (T_g) perteneciente a los SS ubicada a $-33,60\text{ }^\circ\text{C}$, con un ancho de la transición vítrea (ΔW) de $43.63\text{ }^\circ\text{C}$ y un cambio en la capacidad calorífica (ΔC_p) de $0.052\text{ J/g}^\circ\text{C}$. Estos resultados demuestran la naturaleza segmentada de estos polímeros, los cuales están separados en fases amorfas de SS y dominios parcialmente cristalinos de HS. En base a que la T_g de los segmentos blandos en el polímero es mayor que la correspondiente al PPG1000 ($T_g = -75\text{ }^\circ\text{C} / -80\text{ }^\circ\text{C}$ (Johari, Hallbrucker y col. 1988) , la separación de fases entre SS y HS no es completa (Wang 1998), indicando cierta afinidad entre dominios duros y blandos lo cual influye sobre la T_g por restricción del movimiento de las cadenas de PPG1000 y por su interacción con los segmentos duros (Yu, Lin y col. 1999).

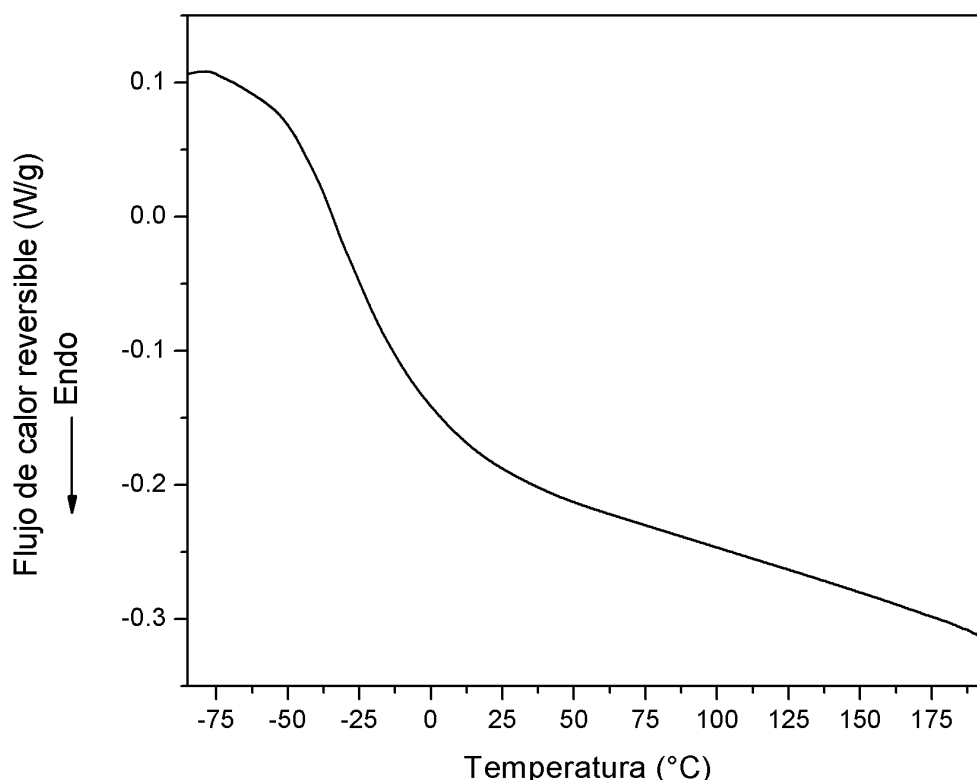


Figura III.2.3.1.1.1. Curva RHF MDSC para la película de PU (*RHF* = reversing heat flow).

III.2.3.1.2. Sistema PU/DEA

La curva de MDSC (flujo de calor reversible, *RHF*) para el homopolímero DEA (pDEA) se muestra en la Figura III.2.3.1.2.1.

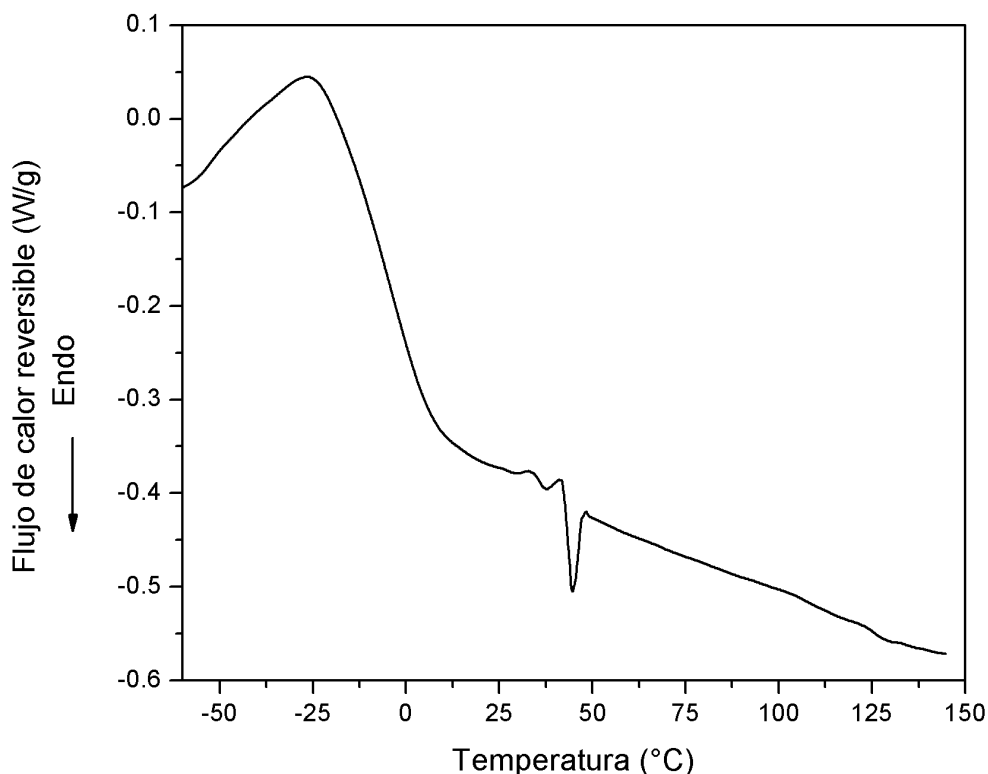


Figura III.2.3.1.2.1. Curva RHF MDSC del homopolímero DEA (pDEA)

La curva RHF para pDEA presenta una T_g de $-4,48\text{ °C}$ y dos endotermas a $37,58$ y $44,66\text{ °C}$, correspondientes a la disociación de la interacción hidrofóbica, que estarían indicando la existencia de dos regiones principales en la matriz (Shibayama, Morimoto y col. 1994). Puede observarse que el calor asociado a la segunda endoterma ($0,0123\text{ W/g}$) es mayor a la primera ($0,0021\text{ W/g}$).

Respecto a la T_g , si bien este valor se encuentra por encima del encontrado por Anderson y col. (Anderson y Mallapragada 2002), los cuales obtuvieron una T_g de $-19,8\text{ °C}$ para el homopolímero DEA, es consecuencia, seguramente, de la presencia del entrecruzador PPGDA en la dispersión de pDEA utilizada en éste trabajo. Como se detalló en el capítulo II (Tabla II.2.3.1), para la síntesis de pDEA se utilizó un 2 % de PPGDA. La presencia del entrecruzador provoca una restricción en el movimiento de las cadenas del polímero y como consecuencia el valor de la T_g aumenta.

El cambio de entropía que se produce durante la transición vítrea, se ve limitado por la disminución del movimiento de los segmentos de las cadenas principales, producto de un mayor entrecruzamiento en la matriz.

A continuación en la Figura III.2.3.1.2.2, se muestran las curvas de MDSC de los híbridos PU/DEA en sus tres proporciones (90/10, 70/30 y 50/50).

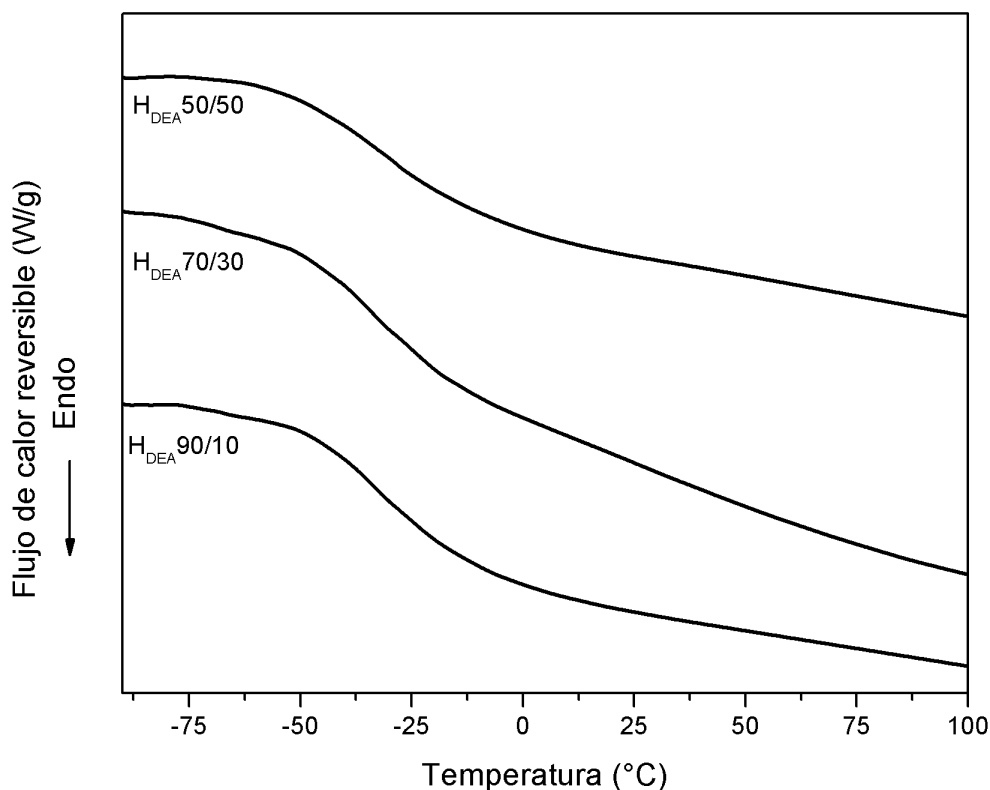


Figura III.2.3.1.2.2. Curvas RHF MDSC de las películas PU/DEA 90/10, 70/30 y 50/50.

En la sección III.2.3.1.1. se observó que la T_g correspondiente a los segmentos blandos del poliuretano se ubica en $-33,60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para el caso de los sistemas híbridos, se puede apreciar un aumento progresivo de la T_g a medida que se incrementa la proporción de DEA. Este comportamiento es el esperado, dado que la T_g del homopolímero de DEA posee un valor superior al PU. En la Tabla III.2.3.1.2.1 se recolectan los valores de T_g y se presentan además los valores de ΔC_p y de ΔW para los sistemas mencionados.

Tabla III.2.3.1.2.1. Valores de temperatura, ancho de la transición vítrea y capacidad calorífica de los sistemas híbridos PU/DEA y de PU y pDEA puros.

Sistema	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	ΔW ($^{\circ}\text{C}$)	ΔC_p ($\text{J/g}\cdot^{\circ}\text{C}$)
PU	-33,60	43,63	0,052
H_{DEA}90/10	-33,30	34,56	0,057
H_{DEA}70/30	-33,20	34,52	0,056
H_{DEA}50/50	-28,21	20,1	0,040
pDEA	-4,48	23,91	0,047

Respecto los valores de ΔC_p para los híbridos se puede ver que disminuyen levemente a medida que se incrementa el contenido de DEA y en concordancia con el aumento de la Tg. Esto podría significar una pequeña disminución en los grados de libertad que da como resultante dicha disminución en los valores de ΔC_p .

El ΔW también disminuye al incrementar la proporción de DEA en los híbridos indicando un menor número de relajaciones responsables de la transición (Cassu y Felisberti 1997).

III.2.3.1.3. Sistema PU/DPA

La curva de MDSC (flujo de calor reversible, *RHF*) para el homopolímero DPA (pDPA) se muestra en la Figura III.2.3.1.3.1.

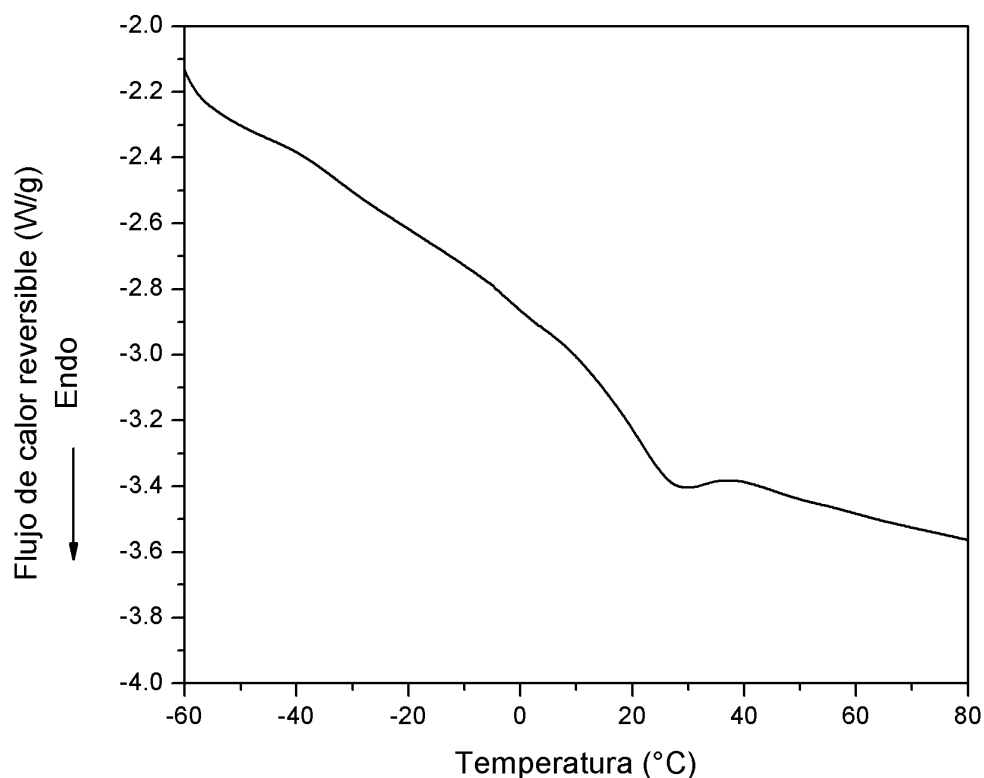


Figura III.2.3.1.3.1. Curvas RHF MDSC del homopolímero DPA (pDPA).

La curva RHF para el homopolímero pDPA presenta una Tg de 22,5 °C y una endoterma centrada a 28,0 °C. Este valor está relacionado con la flexibilidad de la cadena principal (formada por $-\text{CH}_2-$); la presencia de los grupos isopropilo, que aumentan el volumen libre del polímero favoreciendo el movimiento entre los segmentos de la cadena; y por el hecho de que el pDPA posee capacidad limitada para

formar enlaces intermoleculares del tipo puente de hidrógeno, como ya se observó por FTIR discutido en la sección III.1.3.1.3.

El valor de T_g es mayor al obtenido para la pDEA (-4,8 °C), sin embargo, no es posible hacer una correlación teniendo en cuenta la longitud del grupo pendiente, ya que los grupos sustituyentes del grupo amino en el DPA no son lineales.

A continuación en la Figura III.2.3.1.3.2, se muestran las curvas de MDSC para sistemas híbridos PU/DPA en sus tres proporciones.

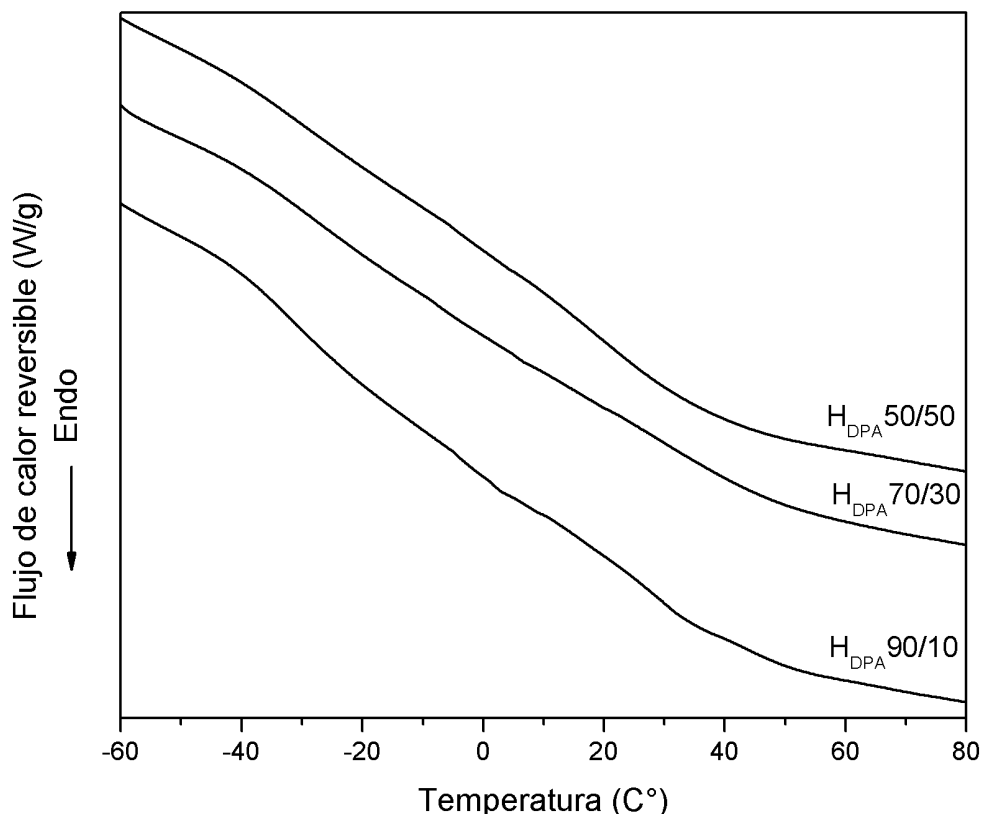


Figura III.2.3.1.3.2. Curvas RHF MDSC de las películas PU/DPA 90/10, 70/30 y 50/50.

Se puede observar un aumento progresivo de la T_g a medida que se incrementa la proporción del componente acrílico DPA. En este caso los híbridos mostraron un aumento más importante en el valor de la T_g , tomando de base la T_g del PU (-33,60 °C), respecto de los híbridos PU/DEA. Este comportamiento resulta lógico dado el mayor valor de la T_g que posee el pDPA respecto al pDEA. En la Tabla III.2.3.2.3.1 se recolectan los valores de T_g y se presentan además los valores de ΔC_p y de ΔW para los sistemas mencionados.

Los valores de ΔW aumentan levemente en los sistemas PU/DPA al incrementar la proporción de DPA seguramente como consecuencia de la presencia de diferentes interacciones entre los monómeros que generan una heterogeneidad en los entornos

químicos en la muestra. Respecto a los valores de ΔC_p para los híbridos, se puede ver que disminuyen levemente a medida que se incrementa el contenido de DPA, al igual que en los híbridos PU/DEA. Esto podría significar una pequeña disminución en los grados de libertad que da como resultante dicha disminución en los valores de ΔC_p .

Tabla III.2.3.2.3.1. Valores de temperatura, ancho para la transición vítrea y capacidad calorífica de los sistemas híbridos PU/DPA y de PU y pDPA puros.

Sistema	T_g (°C)	ΔW (°C)	ΔC_p (J/g.°C)
PU	-33,60	43,63	0,0520
H_{DPA}90/10	-27,32	14,03	0,0086
H_{DPA}70/30	-12,14	15,05	0,0082
H_{DPA}50/50	-4,26	15,53	0,075
pDPA	23,49	32,88	0,0429

III.2.3.2. Variación de la T_g con la composición del polímero

La dependencia de la T_g con la composición de un copolímero se debe a muchos factores, como las interacciones entre ambos meros de los monómeros que lo conforman, el arreglo conformacional del copolímero y la compatibilidad o miscibilidad del sistema (Luengo Rico 1993). Como se apreció en las curvas MDSC discutidas, en los híbridos se observa una única transición de fase, y los valores de temperatura vítrea obtenidos, se encuentran dentro del rango de los valores de T_g correspondientes a cada homopolímero. Este hecho indica que ambos compuestos son miscibles entre sí y que poseen una conformación aleatoria (Luengo Rico 1993). En este caso se espera que la T_g varíe de acuerdo a la curva esquematizada en la Figura III.2.3.2.1 para sistemas miscibles, donde el único valor de T_g que se aprecia varía con la concentración. Por el contrario, en el caso de sistemas donde los compuestos sean compatibles, pero no totalmente miscibles, se observarán dos valores de T_g que dependerán de las concentraciones de cada compuesto; mientras que en sistemas incompatibles, y por lo tanto inmiscibles, se observarán dos valores de T_g constantes, que no variarán con la composición de la mezcla y que corresponderán a los valores de T_g de cada compuesto (Brostow, Chiu y col. 2008).

A continuación se analizan los resultados experimentales utilizando la ecuación de Gordon-Taylor, a fin de evaluar si dicha ecuación permite predecir la variación de la temperatura de transición vítrea con la composición del sistema considerado como un

copolímero. En la Figuras III.2.3.2.1 y III.2.3.2.2 se muestra la variación de la T_g con la composición para los híbridos PU/DEA y PU/DPA respectivamente.

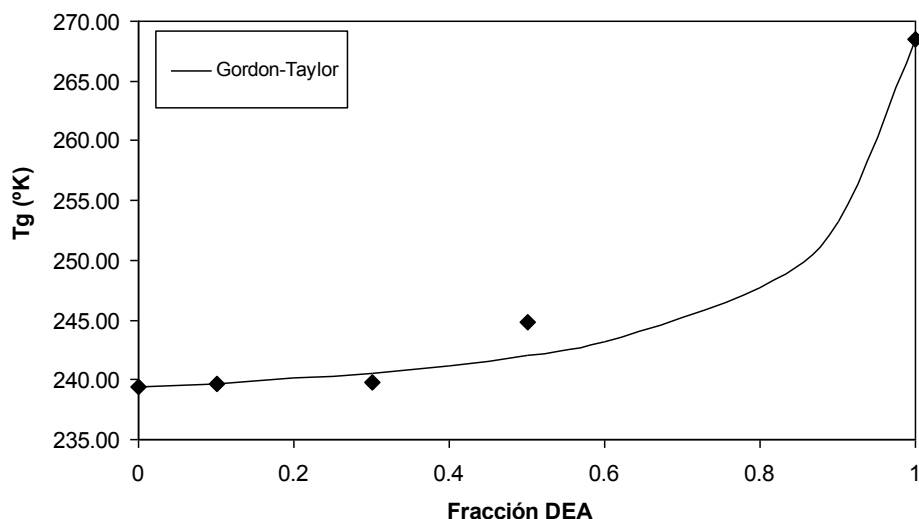


Figura III.2.3.2.1. Variación de la T_g con la composición del híbrido PU/DEA. Ajuste empleando la ecuación de Gordon-Taylor (Ec. III.2.1.1.2.2.).

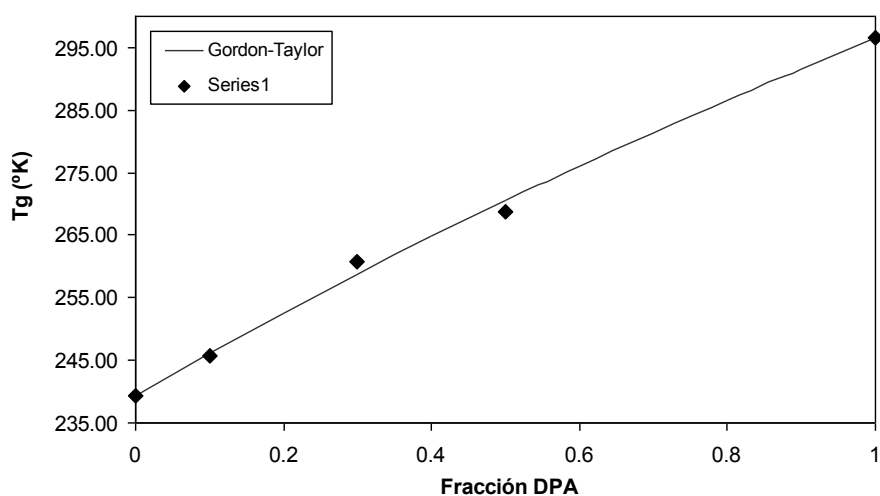


Figura III.2.3.2.2. Variación de la T_g con la composición del híbrido PU/DPA. Ajuste empleando la ecuación de Gordon-Taylor (Ec. III.2.1.1.2.2.).

En la Tabla III.2.3.2.1 se comparan los valores de T_g calculados con esta ecuación con los valores experimentales. Se puede apreciar un acuerdo aceptable entre los valores experimentales y teóricos según Gordon-Taylor. Esto evidencia una buena miscibilidad de los componentes durante la polimerización, en el intervalo de composiciones estudiado. Los valores de k_{GT} obtenidos fueron de 0,1 y 1,2 para los

sistemas PU/DEA y PU/DPA respectivamente. Un valor de $k_{GT} > 1$, indica que hay una fuerte interacción entre los componentes del polímero (Rozsa, Danay y col. 2004). Díez-Peña en su trabajo de tesis para copolímeros de MAA y N-iPAAm, observó que con pequeñas proporciones de N-iPAAm los copolímeros formaban complejos muy estables debido a interacciones moleculares por puentes de hidrógeno entre los grupos amida y carboxílico, que da lugar a desviaciones de los modelos clásicos en el comportamiento de T_g versus la composición (Díez Peña 2002). Cualquier aspecto que incremente la magnitud de los enlaces intermoleculares, debido a dipolos o enlaces tipo puente de hidrógeno, incrementará la temperatura de transición vítrea T_g , al aumentar las fuerzas de atracción entre las moléculas. Por ejemplo, la mayor polaridad de los grupos laterales actúa en este sentido.

Los valores correspondientes al ajuste de la variación de la T_g con la composición deben ser considerados solo como orientativos debido a que, a pesar de que el acuerdo con los datos experimentales es bueno, el número de puntos empleados para el ajuste es reducido.

Tabla III.2.3.2.1. Temperaturas de transición vítrea experimentales y predichas por la ecuación de Gordon-Taylor (Ec. III.2.2.1.6) en sistemas híbridos, PU y acrílicos puros.

Sistema	T_g experimental (K)	T_g (K) Ec. Gordon-Taylor
PU	239,40	239,40
H _{DEA} 90/10	239,70	239,72
H _{DEA} 70/30	239,80	240,60
H _{DEA} 50/50	244,79	242,05
pDEA	268,52	268,52
H _{DPA} 90/10	245,68	246,12
H _{DPA} 70/30	260,86	258,79
H _{DPA} 50/50	268,74	270,54
pDPA	296,49	296,49

III.2.3.3. Estabilidad térmica

En esta sección se discutirán los resultados obtenidos por TGA, para los polímeros híbridos, PU y los homopolímeros pDEA y pDPA.

El camino específico seguido durante la degradación térmica de los polímeros está relacionado con las fuerzas de unión intermoleculares e intramoleculares, y la estructura particular del mismo, aunque en general puede ocurrir de tres formas: por *escisión aleatoria* de las cadenas del polímero, que se caracteriza por tener una alta energía de activación; por “*despolimerización*” o *ruptura en monómeros*; ó mediante la *eliminación de grupos funcionales*, proceso que posee una menor energía de activación (Menczel y Prime 2009). Es sabido que el mecanismo de degradación de los polímeros acrílicos transcurre mediante la formación de radicales libres, iniciados por la disociación de las uniones a la temperatura de pirólisis, y la despolimerización con formación de monómeros como únicos productos (Bagby, Lehrle y col. 1969, Solomon 1982, Zulfiqar, Zulfiqar y col. 1987, Hatada, Kitayama y col. 1993).

La estabilidad térmica se puede analizar utilizando diferentes valores de las curvas de TGA. Generalmente, en sistemas poliméricos, las temperaturas de degradación inicial (TDI), la temperatura del 5 % (T_5) y del 50 % (T_{50}) de pérdida de peso son una forma aceptada de expresar la estabilidad térmica (Pardini y Amalvy 2008, Wang, Niu y col. 2016). Además en el caso de procesos de síntesis en medios acuosos, como es nuestro caso, suele tenerse en cuenta también la temperatura de deshidratación (T_d) o el porcentaje de agua residual del polímero.

III.2.3.3.1. Sistema PU

En la Figura III.2.3.3.1.1 se presenta la curva de TGA obtenida para la película de PU. Se observa que la degradación del PU ocurre en dos etapas, con una primera etapa bien definida donde se descompone casi el 90 % del polímero, debido a la ruptura de los enlaces uretano. La temperatura de degradación inicial (TDI) se encuentra a 224 °C y la T_{50} a 355 °C.

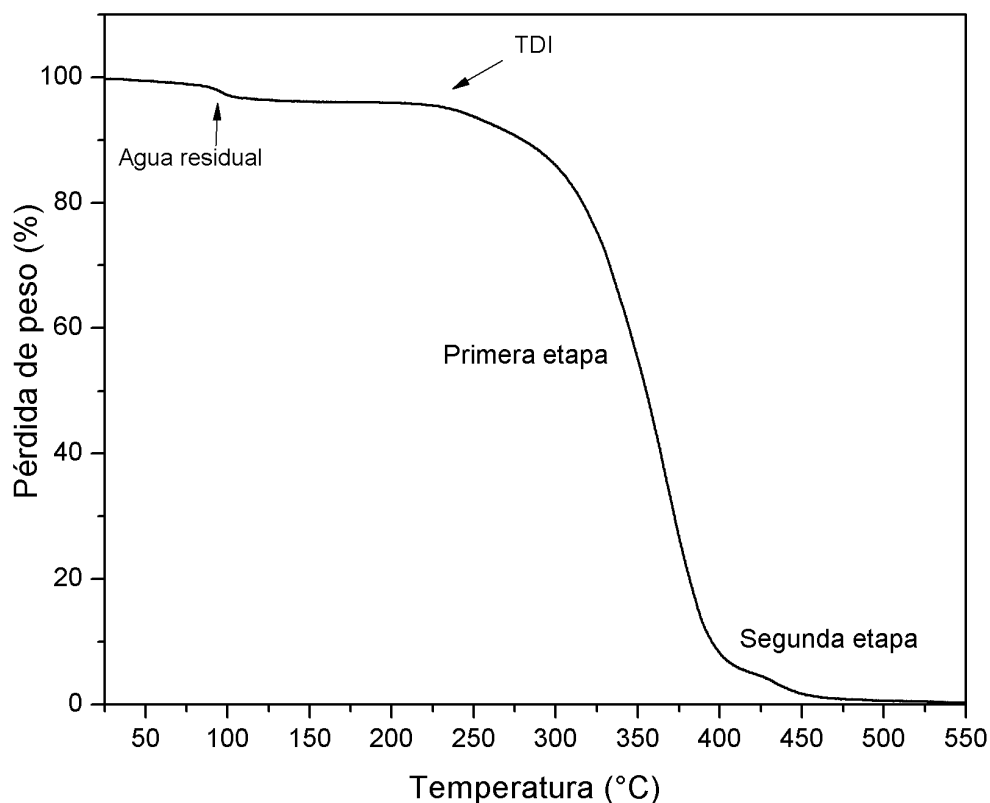


Figura III.2.3.3.1.1. Curva TGA del PU

La segunda etapa comienza a los 412 °C y posee una pérdida de masa de solo el 5% de la masa inicial, razón por la cual se observa levemente. Los residuos carbonosos corresponden al proceso final de la descomposición, que ocurre luego de la segunda etapa, y en el caso del PU es prácticamente nulo (menos del 1%).

Además se puede observar una pérdida inicial de masa entre la temperatura ambiente y los 120 °C aproximadamente. Este comportamiento también ha sido observado en el estudio de otros polímeros hidrofílicos, como el poli(N-carboxietilquitosano), estudiado por Kang y colaboradores (Kang, Cai y col. 2006). Estos autores atribuyen esta pérdida de masa a la evaporación del agua absorbida en la muestra. También han sido reportadas pérdida de masa a bajas temperaturas debido a la deshidratación, por ciclación entre los grupos carbonilos adyacentes, con consecuente pérdida de agua, como se ha encontrado por ejemplo en el caso del PAA o del poli(N-carboxietilquitosano), sin embargo estos procesos ocurren a temperaturas cercanas a los 160 °C (Kang, Cai y col. 2006). Otros autores sugieren que la pérdida de masa a bajas temperaturas, se debe también a la eliminación de compuestos volátiles como pueden ser monómeros sin polimerizar, aditivos o plastificantes (Menczel y Prime 2009). Dado que en este trabajo los tiempos de polimerización se ajustaron de forma que reaccionaran la totalidad de los monómeros y reactivos utilizados; y que las muestras

fueron exhaustivamente lavadas, la pérdida de masa observada a baja temperatura (<120 °C) se atribuye únicamente a la presencia de agua retenida en la matriz. En el caso del PU el agua residual representa un 3 % respecto de la masa del polímero con una temperatura de deshidratación de 102 °C.

Por otra parte si se analiza la forma de la curva de TGA se aprecia que la velocidad de degradación de la muestra no es constante, y esto se debe a la superposición de varias etapas simultáneas de descomposición. Para determinar los límites de cada una de ellas y cuantificar la pérdida de masa asociada a las mismas se aplicó, a las curvas de TGA, la primera derivada con respecto a la temperatura (DTGA). De esta forma además, se obtuvo la temperatura a la que la velocidad de descomposición es máxima para cada etapa (T_{max}), con valores de 371 y 442 °C para la primer y segunda etapa de degradación del poliuretano respectivamente.

Los valores de temperatura obtenidos en las diferentes etapas de degradación de la película PU, indican la elevada estabilidad que posee este polímero en el rango analizado.

III.2.3.3.2. Sistema PU/DEA

La curva TGA del homopolímero DEA (pDEA) se presenta a continuación en la Figura III.2.3.3.2.1. Se pueden observar 2 etapas de descomposición bien definidas en el rango estudiado. La primera etapa posee una TDI de 180°C con una pérdida de masa del 57 %; y la segunda etapa una TDI de 360°C con una pérdida de peso del 33 %. La T_{50} se ubicó a 349 °C indicando también que la estabilidad térmica del pDEA es elevada. Además, a partir de la DTGA, se obtuvo T_{max} con valores de 356 y 426 °C para la primer y segunda etapa de degradación del homopolímero respectivamente

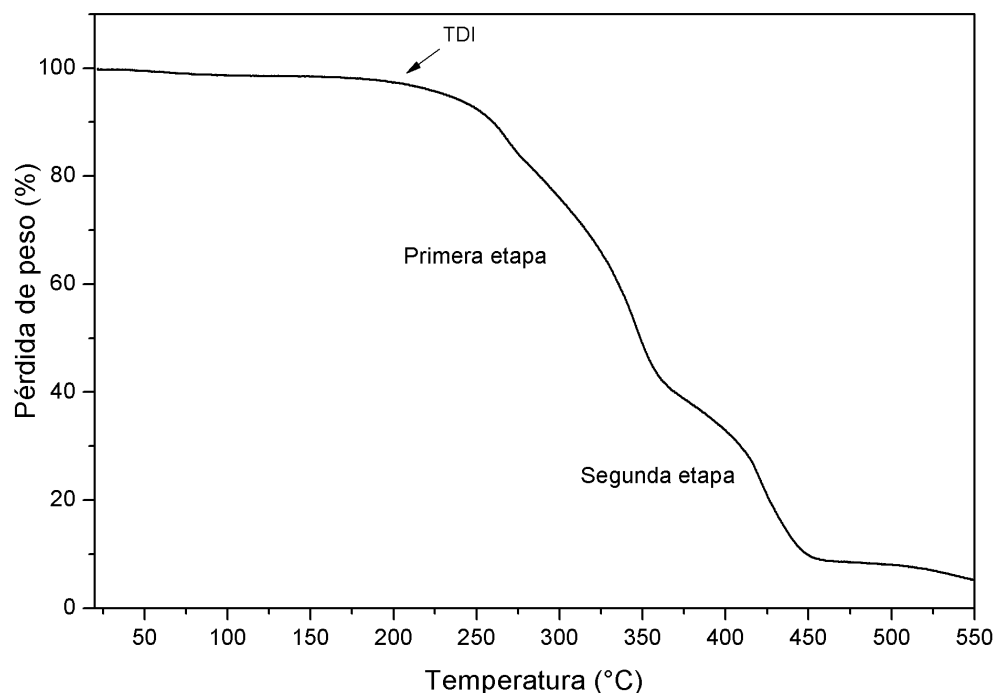


Figura III.2.3.3.2.1. Curva TGA del homopolímero DEA (pDEA)

El mecanismo de degradación térmica del pDEA ha sido estudiado en profundidad (Cervantes-Uc, Cauich-Rodríguez y col. 2008, Doğan, Akat y col. 2008), y se ha propuesto como reacción principal la despolimerización con producción de algunos compuestos secundarios. Esta degradación se encuentra descrita en la bibliografía como un proceso de dos etapas principales, donde la primera corresponde a la ruptura de los enlaces ésteres eliminando la amina terciaria y alcoholes y la formación de estructuras tipo anhídrido, y la segunda a la degradación del polianhídrido formado en la etapa previa con eliminación de varios compuestos entre ellos monómeros y oligómeros (Cervantes-Uc, Cauich-Rodríguez y col. 2008). En la Figura III.2.3.3.2.2 se presenta un esquema de la ruta de degradación simplificada, propuesta por Cervantes y col., en el cual se indican los principales productos de degradación.

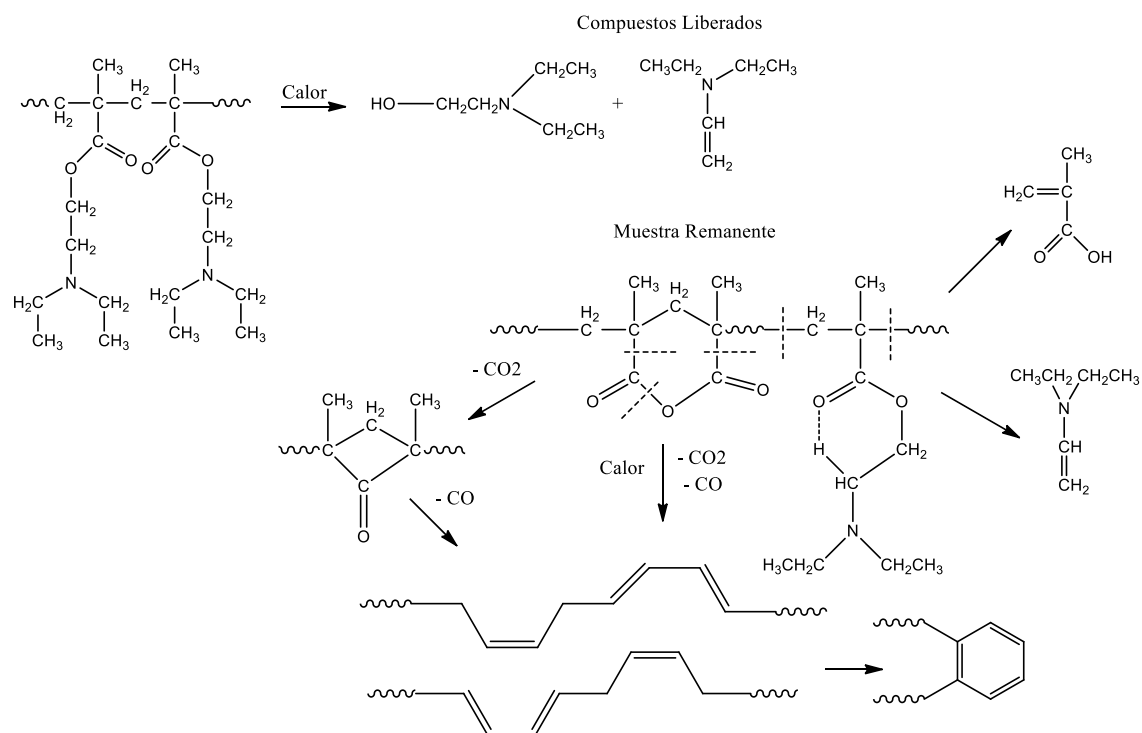


Figura III.2.3.3.2.2. Ruta de degradación del pDEA simplificada. Esquema extraído de (Cervantes-Uc, Cauch-Rodríguez y col. 2008).

En la Figura III.2.3.3.2.3 se grafican las curvas TGA de los híbridos PU/DEA, en sus tres proporciones, del PU y del pDEA. Los híbridos presentaron una elevada estabilidad térmica en el rango analizado en concordancia con los homopolímeros utilizados (PU y pDEA). Se aprecia una tendencia en la cual a medida que se incrementa la cantidad de DEA, las TDI de los híbridos disminuyen levemente (zona 180 – 225 °C). El comportamiento observado no escapa a la lógica esperada ya que las TDI del pDEA se encuentran por debajo de las correspondientes al PU (224 °C), por ende al incrementar la cantidad del componente acrílico es de esperar que las TDI de los híbridos disminuyan. En el caso de la segunda etapa, se aprecia que la estabilidad térmica aumenta a medida que se incrementa la proporción de acrílico. La diferencia observada se debe a la presencia de estructuras tipo anhídrido formadas durante la degradación de la fracción de pDEA. Al incrementar la proporción del mencionado acrílico, la cantidad de estructuras tipo anhídrido formadas será mayor y por lo tanto se necesitará mayor energía para degradar el compuesto.

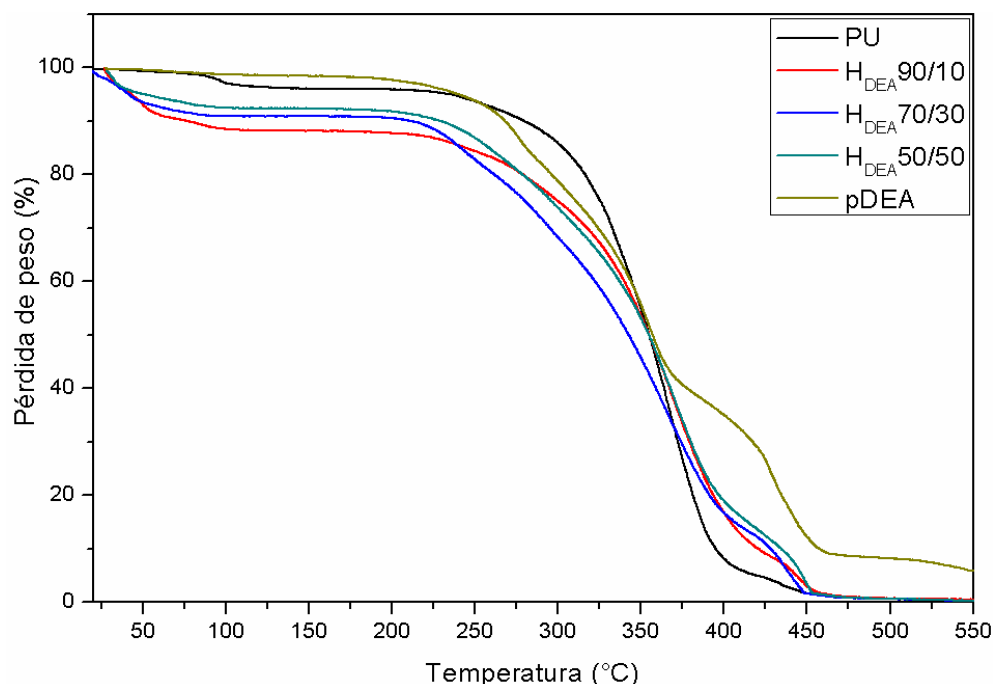


Figura III.2.3.3.2.3. Curvas TGA del PU, pDEA y de los híbridos PU/DEA 90/10, 70/30 y 50/50.

Respecto a la estabilidad por debajo de los 120 °C, se observa que la pérdida de masa fue superior en la muestra H_{DEA} 90/10, donde el agua residual fue del 11 %. A medida que se fue incrementando la cantidad de DEA, la pérdida de peso en ese rango fue disminuyendo, debido seguramente a la naturaleza hidrófoba de la DEA que reduce el número de sitios hidrofílicos disponibles.

A continuación en la Tabla III.2.3.3.2.1 se resumen y presentan los valores de temperaturas y porcentajes de pérdida de peso de las diferentes etapas de descomposición de los sistemas mencionados junto a otros datos relevantes del proceso.

Tabla III.2.3.3.2.1. Valores obtenidos a partir de las curvas TGA para las películas PU, pDEA y PU/DEA. T₂ representa la temperatura a la cual comienza la segunda etapa de degradación.

Sistema	Primera etapa		T ₅₀ (°C)	Segunda etapa		Polímero Residual (% p/p)	Agua Residual (% p/p)
	IDT/T _{max} (°C)	Degradación (%)		T ₂ /T _{max} (°C)	Degradación (%)		
PU	224/371	89,7	355	420/442	4,4	0,24	3,0
H _{DEA} 90/10	208/369	82,1	354	415/445	7,7	0,61	9,6
H _{DEA} 70/30	201/367	71,5	343	410/446	19,0	0,80	9,0
H _{DEA} 50/50	196/365	70,2	354	400/449	21,7	1,13	7,5
pDEA	180/356	57,0	345	360/426	33,0	5,21	1,4

Se puede ver como disminuye el porcentaje de degradación, en la primera etapa, a medida que se incrementa la cantidad de DEA en los híbridos. En la segunda etapa sucede de forma inversa, es decir a mayor cantidad de DEA mayor porcentaje de degradación. Los valores de T_{50} fueron similares en todos los sistemas, obteniéndose valores cercanos a los componentes puros (PU y pDEA).

III.2.3.3.3. Sistema PU/DPA

Para el homopolímero de pDPA, se puede ver claramente, en la Figura III.2.3.3.2.1, que la degradación ocurre en dos etapas bien definidas, con una primera etapa donde se descompone el 59 % del polímero y una segunda etapa con un 39 % de degradación. Las temperaturas iniciales de degradación de cada etapa se ubicaron a 191 y 350 °C respectivamente; y la T_{50} fue de 339°C. La T_{max} para la primer y segunda etapa de degradación del homopolímero se ubicó a 355 y 420 °C respectivamente.

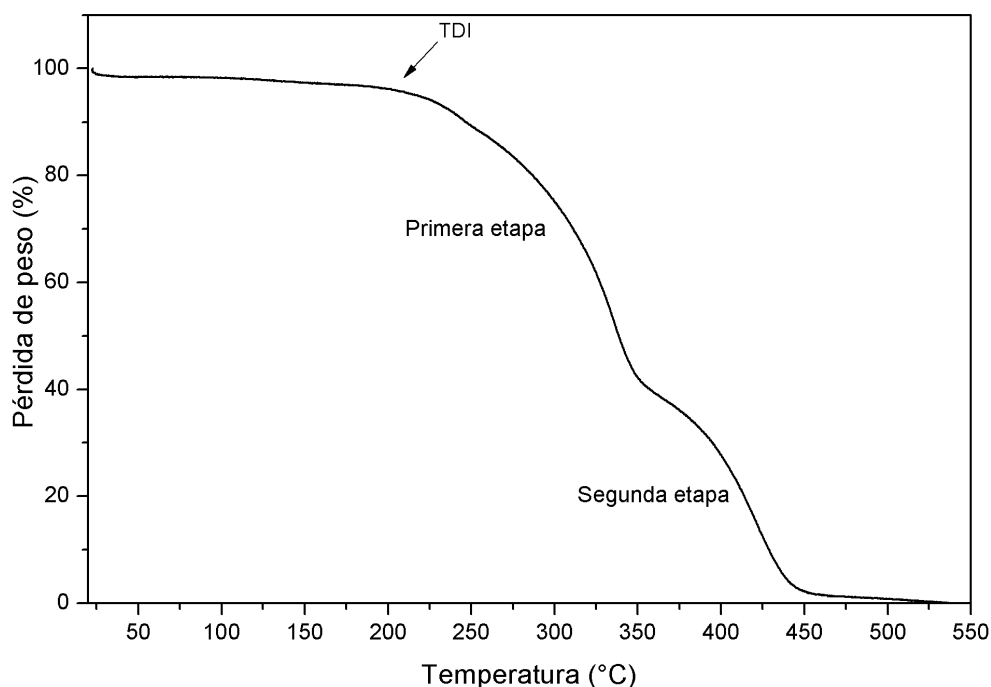


Figura III.2.3.3.3.1. Curva TGA del homopolímero DPA (pDPA)

A partir de los valores obtenidos se aprecia que la estabilidad térmica del pDPA también es elevada y es similar a la del pDEA, lo cual es lógico a partir de su similitud estructural.

En la Figura III.2.3.3.2 se muestran las curvas de TGA de los híbridos PU/DPA, en sus tres proporciones, del PU y del pDPA. En todos los casos las curvas de

TGA de los híbridos, muestran dos etapas bien definidas de descomposición, al igual que sus respectivos homopolímeros (PU y DPA), y una elevada estabilidad térmica en el rango analizado.

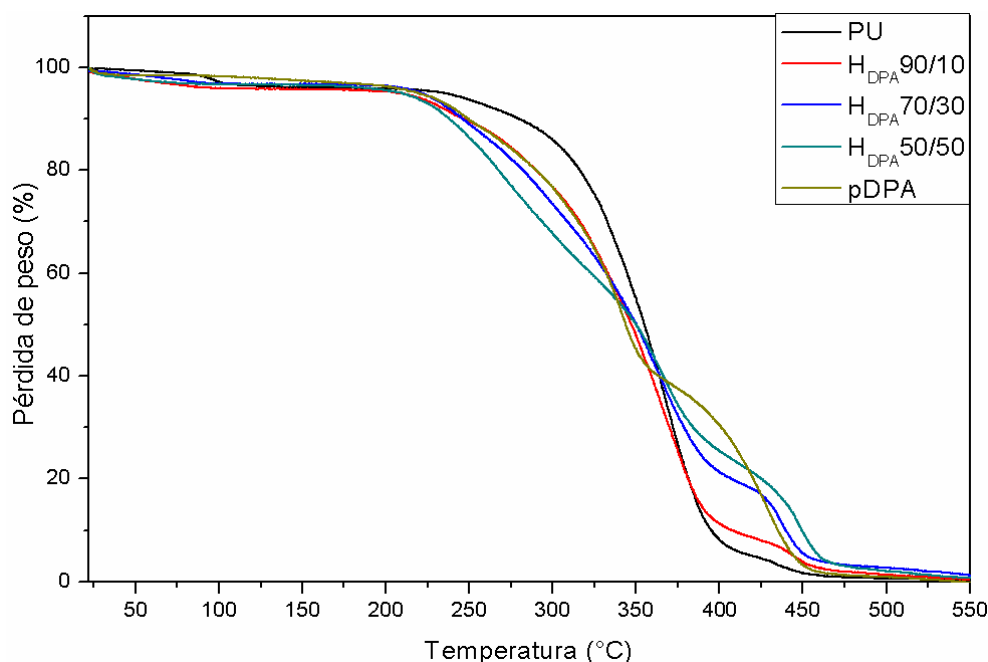


Figura III.2.3.3.3.2. Curvas TGA del PU, del pDPA y de los híbridos PU/DPA 90/10, 70/30 y 50/50.

Se aprecia una tendencia en la cual a medida que se incrementa la cantidad de DPA las TDI de los híbridos disminuyen levemente (zona 180 – 225 °C). El comportamiento observado se debe al menor valor de TDI que posee el homopolímero DPA respecto al PU, por lo tanto al haber más cantidad del acrílico es razonable que disminuya. En el caso de la segunda etapa, al igual que lo observado para los híbridos PU/DEA, la estabilidad aumenta con el incremento de DPA debido a la presencia del metacrílico formado durante la degradación de la DPA. Al incrementar la proporción del monómero acrílico, la cantidad de metacrílico formado será mayor y por lo tanto se necesitará más energía para degradar la muestra.

En la Tabla III.2.3.3.3.1 se resumen y presentan los valores de temperaturas y porcentajes de pérdida de peso de las diferentes etapas de descomposición de los sistemas mencionados junto a otros datos relevantes del proceso.

Al igual que en los híbridos PU/DEA, el porcentaje de degradación disminuye en la primera etapa y aumenta en la segunda, a medida que se incrementa la cantidad de DPA del híbrido. Los valores de T_{50} se ubicaron dentro del rango de los valores de los homopolímeros PU y DPA.

Tabla III.2.3.3.3.1. Valores obtenidos de las curvas TGA de las películas PU, pDPA y PU/DPA. T_2 representa la temperatura a la cual comienza la segunda etapa de degradación.

Sistema	Primera etapa		T_{50} (°C)	Segunda etapa		Polímero Residual (% p/p)	Agua Residual (% p/p)
	IDT/ T_{max} (°C)	Degradación (%)		T_2/T_{max} (°C)	Degradación (%)		
PU	224/371	89,7	355	420/442	4,4	0,24	3,0
H _{DPA} 90/10	197/366	84,0	347	402/444	4,4	0,38	4,1
H _{DPA} 70/30	194/364	74,2	350	396/448	18,6	0,39	3,2
H _{DPA} 50/50	188/362	67,9	350	389/450	24,9	1,47	3,2
pDPA	191/335	59,0	339	350/420	39,0	5,46	1,9

III.2.4. CONCLUSIONES

Fue posible caracterizar las propiedades térmicas del PU, de los homopolímeros (DEA y DPA) y de los híbridos (PU/DEA y PU/DPA) empleando la técnica de MDSC.

Para el PU se obtuvo una T_g de -33,60 °C, para el homopolímero de pDPA la T_g fue de -4,48 °C mientras que para el pDPA la T_g obtenida fue de 22,5 °C.

En el caso de los híbridos, se observó una única transición de fase, con valores de T_g que se encuentran dentro del rango de los valores correspondientes al PU y a cada homopolímero. Este hecho indica que ambos compuestos (PU – Acrílico) son miscibles entre si y que poseen una distribución aleatoria.

Los valores de T_g se pudieron ajustar correctamente con el modelo de Gordon-Taylor obteniéndose una constante (k_{GT}) de 0,1 y 1,2 para los híbridos PU/DEA y PU/DPA respectivamente. Esto indicaría que la interacción entre el PU y el DPA es más fuerte que la correspondiente entre el PU y el DEA.

En cuanto a la estabilidad térmica, tanto el PU como los híbridos PU/DEA y PU/DPA poseen una elevada resistencia a la temperatura. Esta característica los hace aptos para potenciales aplicaciones biomédicas, ya que las mismas requieren de procesos de esterilización a altas temperaturas (generalmente autoclave con temperaturas cercanas a los 120 °C), en donde estos polímeros no sufrirían alteraciones estructurales.

En los híbridos el proceso de descomposición presentó dos etapas bien definidas y la proporción de DEA o DPA modifican los porcentajes de degradación en cada etapa.

III.3. GRADO Y DINÁMICA DE HINCHAMIENTO

III.3.1. INTRODUCCIÓN

Algunas de las características más importantes de los polímeros responsivos como puede ser la permeabilidad, las propiedades mecánicas y de superficie entre otras, son influenciadas por el grado y la dinámica de hinchamiento (GH y DH). Tanto el GH como el DH se modifican por la estructura química de la red polimérica, el grado de entrecruzamiento, el tipo de grupos iónicos en el polímero, el pK_a de los grupos ionizables y factores provenientes del medio o solución como pueden ser la fuerza iónica, pH y temperatura (Brannon-Peppas y Peppas 1988, Brannon-Peppas y Peppas 1991). El efecto de la composición, del pH, del tiempo y la temperatura en el GH y DH de las películas híbridas (PU/DEA y PU/DPA) y del PU se discuten en esta sección.

III.3.2. PARTE EXPERIMENTAL

III.3.2.1. Grado de hinchamiento

El grado de hinchamiento (GH) de los sistemas híbridos con sus diferentes proporciones de PU/Acrílico se determinó empleando la técnica gravimétrica. Para ello, las películas secas se colocaron en un recipiente con 40 mL de solución buffer con valores de pHs entre 4,0 y 8,0 y a dos temperaturas (25,0 y 37,0 °C). Las soluciones y cantidades utilizadas de cada una para preparar las soluciones buffer se muestran en el apéndice sección VII.2. La temperatura se controló con un baño termostatzado ($\pm 0,1$ °C), y el pH con una precisión de $\pm 0,1$. Las películas se pesaron antes y después de permanecer sumergidas durante 24, 48, 72 y 96 horas, hasta alcanzar el equilibrio (96 h), utilizando una balanza analítica (precisión 0,01 mg). En cada caso utilizando una pinza adecuada se extrajo la película del recipiente y con un papel tisú se retiró el excedente de agua superficial, y luego se determinó el peso hidratado de la película (P_h). Se tomaron tres medidas espaciadas cada una hora y el promedio de ella se tomó como valor final del peso hidratado.

El grado de hinchamiento (GH) para cada pH y temperatura evaluada se calculó empleando la Ecuación III.3.2.1.1:

$$GH = ((P_h - P_s) / P_s) \times 100 \quad (\text{Ec. III.3.2.1.1.})$$

donde P_s es el peso de la película seca.

III.3.2.2. Dinámica de hinchamiento

Para la determinación de la dinámica de hinchamiento (DH), las películas secas se sumergieron en solución buffer al pH y temperatura deseados. Luego a tiempos regulares, se retiraron las muestras y pesaron siguiendo el proceso mencionado en GH.

La dinámica de hinchamiento a tiempo t (DH_t) se determinó utilizando la Ecuación III.3.2.2.1:

$$DH_t = ((P_{h,t} - P_s) / P_s) \times 100 \quad (\text{Ec. III.3.2.2.1})$$

donde $P_{h,t}$ es el peso de la película hidratada a tiempo t.

III.3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.3.3.1 Análisis del grado de hinchamiento en el equilibrio

III.3.3.1.1. Sistema PU

En la Figura III 3.3.1.1.1 se presentan los resultados del grado de hinchamiento del PU en función del pH.

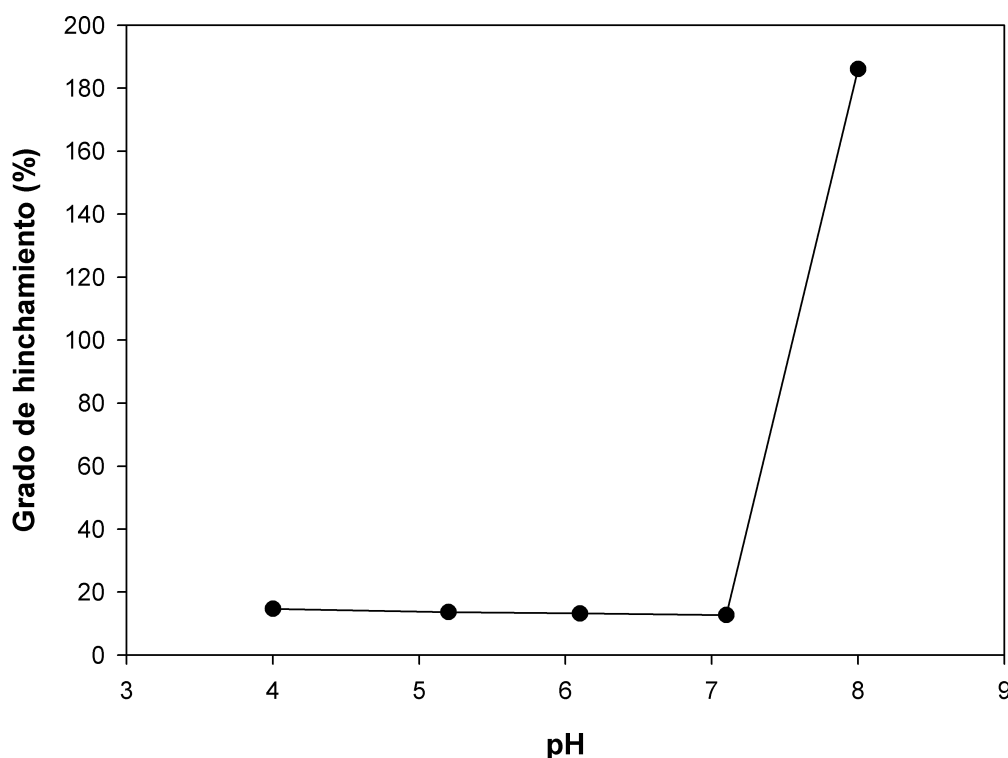


Figura III.3.3.1.1.1. Grado de hinchamiento en el equilibrio entre pH 4.0 y 8.0 para las películas de PU.

El GH a valores de pH entre 4,0 y 7,0 para el PU puro se mantuvo prácticamente invariable con un bajo índice de hidratación (alrededor del 15 % p/p). En cambio el GH se incrementó considerablemente al aumentar el pH hasta 8,0 (186.11 % p/p) debido a la

ionización de los grupos carboxílicos pertenecientes al DMPA. El comportamiento es el esperado, dado que a un pH ácido los grupos carboxílicos del PU se encuentran mayoritariamente en su forma neutra y no tienen la posibilidad de interactuar con el agua. Dicha situación cambia al alcalinizar el medio, dado que los grupos carboxílicos pasan a su forma ionizada (COO^-), y por lo tanto se produce una repulsión electrostática entre los mismos provocando un incremento del volumen de la matriz. Esta situación posibilita entonces el ingreso de agua al polímero generando la consecuente hidratación del mismo. En la Tabla III.3.1.1.1 se resumen los valores de GH obtenidos para este sistema a los diferentes pHs ensayados.

Tabla III.3.1.1.1. Grado de hinchamiento del PU a diferentes valores de pH.

pH	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0
GH (%)	14,69 ± 0,8	13,66 ± 1,1	13,24 ± 0,7	12,75 ± 0,6	186,1 ± 2,5

En el caso del sistema PU, no se presentan los resultados correspondientes al grado de hinchamiento a 37 °C dado que el resultado fue prácticamente el mismo que el obtenido para 25 °C, indicando como era de esperar, un sistema que no modifica su comportamiento con la variación de temperatura en el rango analizado.

III.3.3.1.2. Sistema PU/DEA

III.3.3.1.2.1. Análisis del grado de hinchamiento en función del pH a 25°C

La Figura III.3.3.1.2.1.1 muestra la variación del GH para los polímeros en función de la relación PU/DEA desde pH 4,0 hasta 8,0. Se puede observar que a bajos valores de pH, un incremento en el contenido de DEA produce un aumento en el GH. Este comportamiento sucede dado que la protonación de los grupos amino y el incremento en las fuerzas de repulsión electrostáticas entre los grupos ionizables provocan un incremento en el espacio de la red permitiendo de esa forma el ingreso de agua a la matriz (Yanfeng y Min 2001, Nam, Watanabe y col. 2004).

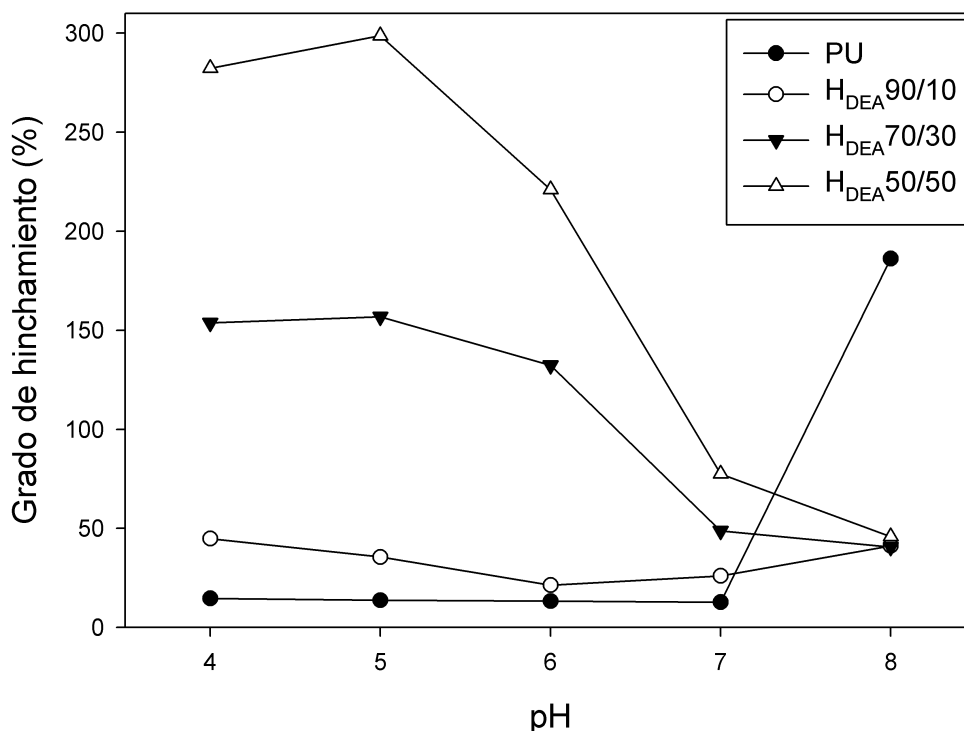


Figura III.3.3.1.2.1.1. Grado de hinchamiento en el equilibrio entre pH 4,0 y 8,0 para el PU y los híbridos PU/DEA a 25°C.

El pH crítico para esta transición de absorción – desorción de agua se encuentra entre 6,5-7,0; valor que se corresponde aproximadamente al pK_a de bibliografía para el homopolímero lineal pDEA, que se encuentra entre 7,0 y 7,3 (Butun, Armes y col. 2001). Cuando el pH de la solución se encuentra por debajo de 7,0, el número de grupos iónicos se incrementa y el efecto de la fuerza osmótica del hinchamiento debido a la presencia de los iones aumenta. Además resulta interesante el comportamiento que se observa por debajo de pH 5,0. Dado que el pK_a del DMPA es de 4,41 (6chem.com.Table 1.1. <http://www.6chem.com/07.asp?id51113> accedido Mayo 20, 2013) y por lo tanto menor que el pK_a del pDEA, los grupos carboxílicos estarán en su forma no ionizada. Esta situación provoca una disminución de los grupos iónicos y por lo tanto un menor GH.

En este sentido, la disminución del GH a pH 4,0 respecto del GH obtenido a pH 5,0, se puede explicar a partir de la reducción de la carga del polímero por la formación de los grupos $-COOH$. Además la formación de enlaces puente de hidrógeno entre los grupos $-NHCO$ y $-COOH$ del PU/DEA (Colinet, Dulong y col. 2010, Rasool, Yasin y col. 2010) le otorga una estructura de red más compacta, la cual restringe el movimiento y la relajación de las cadenas dentro de la matriz provocando una menor capacidad de

absorción de agua. También, el incremento de la fuerza iónica (desde 0,116 hasta 0,172) cuando se varía el pH desde 5,0 a 4,0, resulta en un menor efecto de absorción como consecuencia del apantallamiento de las repulsiones electrostáticas entre los grupos amino protonados.

Al incrementar el contenido de DEA, la cantidad de monómero entrecruzador (PPGDA) también aumenta. Es sabido que los polímeros con alto grado de entrecruzamiento poseen una estructura más rígida y por lo tanto un menor GH comparado con polímeros con grado de entrecruzamiento menores (Faccia y Amalvy 2013). Sin embargo, el monómero entrecruzador (PPGDA) en el sistema híbrido PU/DEA se encuentra en un porcentaje muy bajo (2 % p/p respecto a la DEA), que corresponde a un valor por debajo del 1 % p/p en relación a la película final. A partir de lo mencionado puede deducirse que el efecto que provoca el aumento del PPGDA sobre el GH es despreciable sobre el efecto que produce el incremento de la composición del monómero DEA. Las características de estos sistemas híbridos permiten que el sistema sea capaz de controlar la liberación de un principio activo al modificar el pH del medio (Bajpai, Shukla y col. 2008).

Si se observa todo el rango de pH, se aprecia como el sistema H_{DEA} 50/50 a valores de pH menores a 6 posee el GH más elevado, debido a una mayor cantidad de grupos amino protonables. El sistema H_{DEA}70/30 sigue la misma tendencia, donde la diferencia entre los valores de GH respecto al H_{DEA}50/50, se explican por la menor cantidad de DEA presente en el mismo. En cambio en el sistema H_{DEA}90/10 se observa un mínimo a pH alrededor de 6 y luego se mantiene un valor de GH aproximadamente constante. En este caso, la presencia de un 10 % de DEA y por ende una cantidad de grupos amino relativamente baja, no permite una respuesta tan marcada al acidificar el medio, por lo que los valores de GH bajos son esperables.

A pH básico (8,0) se observan valores de GH relativamente bajos en todos los híbridos. Si bien en el caso de los sistemas con 30 y 50 % p/p de DEA es de esperar dado a la disminución de grupos carboxílicos en las cadenas, en el caso del híbrido H_{DEA} 90/10 podría esperarse un valor de GH más elevado dado que solo posee 10 % de DEA. Sin embargo esto no sucede, y el valor de GH obtenido se mantiene en los valores de los híbridos con mayor cantidad de acrílico. Evidentemente, a pesar de la baja cantidad de acrílico en el sistema H_{DEA}90/10, la estructura adquirida al polimerizarse, interfiere con la repulsión electrostática entre los grupos carboxílicos a ese pH, impidiendo de esa forma el ingreso del agua a la matriz.

Los resultados observados ponen en evidencia que el comportamiento de los copolímeros y las redes interpenetradas no puede describirse simplemente considerando las características aisladas de los homopolímeros. La combinación de ambos monómeros da lugar a nuevos efectos que deben afectar tanto al equilibrio como a la dinámica de hinchamiento de las películas (Díez Peña 2002).

III.3.3.1.2.2. Análisis del grado de hinchamiento en función del pH a 37 °C

Algunos polímeros iónicos y no iónicos sufren una transición de fase volumétrica reversible con la temperatura. Esta propiedad es útil para aplicaciones como separaciones extractivas, liberación controlada de medicamentos, desarrollo de biosensores, y separaciones por membranas (Huffman, Afrassiabi y col. 1986). Este comportamiento está asociado con la separación de fases de polímero, a medida que la temperatura se acerca a un valor crítico, conocido como “temperatura mínima crítica de solubilidad” o *LCST* por sus siglas en inglés. Por encima de dicha temperatura se produce el colapso del sistema polimérico, debido a cambios en el balance hidrofílico/hidrofóbico. Dichos cambios dan lugar a una abrupta transición y el polímero rápidamente expulsa gran cantidad de agua y cambia a una estructura más hidrofóbica (Bae, Okano y col. 1991) Esta característica resulta muy interesante en el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos (Brannon-Peppas y Peppas 1997, Peppas, Bures y col. 2000), debido a la atractiva circunstancia de que la temperatura crítica de la DEA, que se reporta entre los 32 - 37 °C (Rodkate, Rutnakornpituk y col. 2015), se encuentre tan cerca de la temperatura del cuerpo humano.

En este caso particular se seleccionó la temperatura corporal humana (37 °C) de forma de evaluar el GH en esas condiciones, en vista de una posible aplicación. En la Figura III.3.3.1.2.2.1. se muestran los resultados de la absorción de agua en función del pH para las diferentes proporciones de PU/DEA a 37 °C, de forma de evaluar además, la influencia que ejerce la variación de temperatura en el GH para las distintas películas.

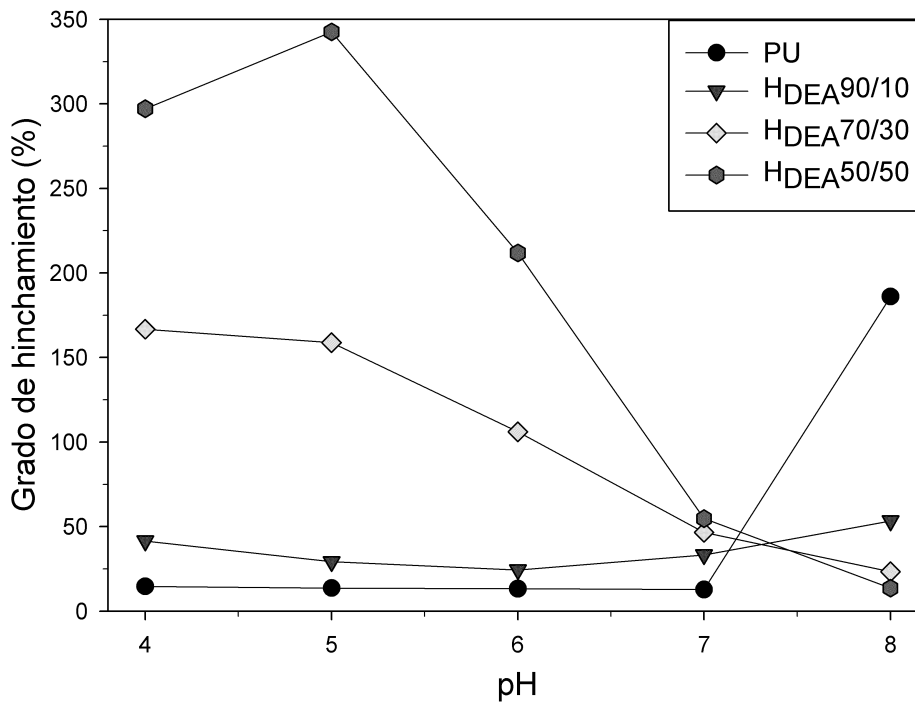


Figura III.3.3.1.2.2.1. Grado de hinchamiento en el equilibrio entre pH 4,0 y 8,0 para el PU y los híbridos PU/DEA a 37 °C.

Se puede apreciar que el comportamiento es similar al observado a 25°C para todos los sistemas. El aumento en la proporción de DEA produce un incremento en el GH obtenido a pHs ácidos. En los sistemas H_{DEA} 70/30 y H_{DEA} 50/50 alcanza el máximo a pH 5,0 coincidiendo con lo observado a 25 °C. A pH neutro la tendencia se mantiene, es decir la mayor proporción de DEA produce un valor más elevado de GH, sin embargo a pH 8,0, el sistema H_{DEA} 50/50 es el que posee el valor más bajo. El comportamiento es lógico dado que es el sistema con más cantidad de acrílico y por lo tanto con menor cantidad de grupos carboxílicos capaces de ionizarse a pH básico. La tendencia se mantiene a pH 8,0 y a medida que disminuye la proporción de DEA aumenta el GH.

III.3.3.1.2.3. Comparación del grado de hinchamiento a 25 y 37 °C

En la Tabla III.3.3.1.2.3.1 se presentan a forma de resumen los valores de GH obtenidos de los sistemas a diferentes pHs; a 37 y 25 °C. Además de forma complementaria se presentan en las Figuras III.3.3.1.2.3.1 (a) y (b) las superficies de respuesta para el grado de hinchamiento en función de la proporción de DEA y del pH del medio a 25 y 37 °C respectivamente.

Tabla III.3.3.1.2.3.1. Valores de GH finales (%), para los sistemas PU y PU/DEA a diferentes valores de pH y a 25 y 37°C

pH	PU		H _{DEA} 90/10		H _{DEA} 70/30		H _{DEA} 50/50	
	25 °C	37°C	25 °C	37°C	25 °C	37°C	25 °C	37°C
8,0	186,1±2,5	188,2±2,2	41,16±1,0	53,40±1,1	40,60±1,5	23,38±1,1	45,89±1,5	13,68±1,1
7,0	12,75±0,6	13,50±0,7	26,06±2,1	33,33±2,1	48,79±2,6	46,70±2,2	77,44±1,8	54,80±1,4
6,0	13,24±0,7	13,74±0,5	21,30±1,9	24,41±2,3	132,3±3,5	106,0±2,6	220,9±3,3	211,9±2,8
5,0	13,66±1,1	13,10±0,9	35,60±2,3	29,31±1,0	156,7±3,1	158,7±2,0	298,7±4,1	342,6±4,3
4,0	14,69±0,8	14,15±0,4	44,85±2,6	41,53±1,4	153,7±4,0	166,8±3,4	282,3±3,8	297,1±5,1

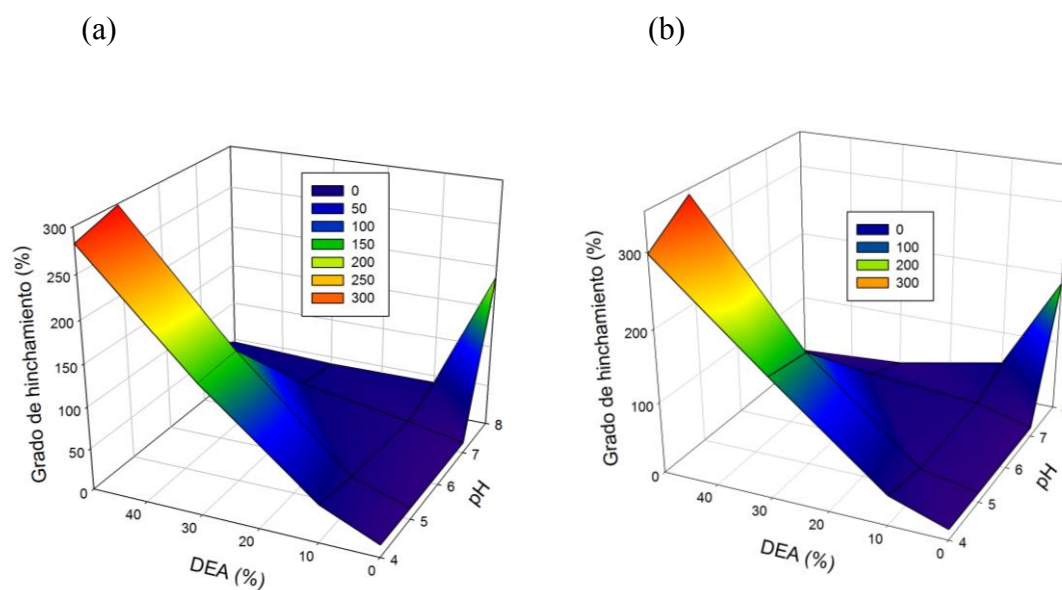


Figura III.3.3.1.2.3.1. Superficies de respuesta de los híbridos PU/DEA en función de la proporción de acrílico y del pH a 25 (a) y 37 (b) °C.

Se puede ver que el aumento de la temperatura modifica, en mayor o menor medida, la absorción de agua dependiendo del tipo de sistema y valor de pH. Sin embargo no se aprecia una tendencia clara y a excepción de los valores de GH

obtenidos a pH 8,0, en el resto de el rango analizado las diferencias fueron relativamente bajas (inferiores al 20 %). En cuanto al GH a pH básico se puede apreciar que a 37°C los valores de absorción de agua de los sistemas con más cantidad de DEA (H_{DEA} 70/30 y 50/50) se reducen significativamente y proporcionalmente respecto de los obtenidos a 25 °C. Este comportamiento es consecuencia, seguramente, de la transición hidrofílica-hidrofóbica que se produce en la matriz una vez superada o alcanzada la LSCT de la DEA (32 – 37°C). Resulta lógico entonces, que el sistema con más cantidad de acrílico sea el más afectado por este suceso. En el otro extremo, el híbrido con sólo un 10 % de DEA no presenta una disminución de su GH a 37 °C, indicando de esa forma que la poca cantidad de acrílico presente en dicha matriz resulta en un sistema que posea una LSCT mayor o más parecida al PU puro, de forma de no verse afectado por el aumento de la temperatura.

En base a los resultados de GH obtenidos de los híbridos a 25 y 37 °C es posible concluir que, salvo a pH 8,0, el sistema no modificó su comportamiento al aumentar la temperatura, obteniéndose valores similares a los pHs ensayados. Esto sugiere que a las temperaturas evaluadas, el sistema no posee una respuesta marcada a dicho cambio, seguramente por ser temperaturas que se encuentran por debajo (25 °C) o muy próximas (37 °C) al valor de LSCT de la DEA. La evaluación del sistema PU/DEA a temperaturas superiores a 37 °C podrá ser motivo de evaluación y estudio en el futuro.

III.3.3.1.3.Sistema PU/DPA

III.3.3.1.3.1. Análisis del grado de hinchamiento en función del pH a 25 °C

En la Figura III.3.3.1.3.1.1 se observa que, a pH 4,0, el incremento en el contenido de DPA provoca un aumento del GH. Dicho aumento se atribuye, al igual que en los híbridos PU/DEA, a la protonación de los grupos amino y al incremento de la repulsión electrostática entre los grupos ionizados. El aumento del espacio/volumen de la red polimérica permite el ingreso del agua a la matriz (Yanfeng y Min 2001, Nam, Watanabe y col. 2004).

A pH 5,0, el H_{DPA} 50/50 posee el valor más elevado de GH. Para las otras composiciones (90/10 y 70/30) el GH es prácticamente el mismo. A pH 6,0 y superiores, los valores de GH son similares en los sistemas 70/30 y 90/10, pero para el sistema con mayor proporción de DPA (H_{DPA} 50/50) el GH es siempre más bajo.

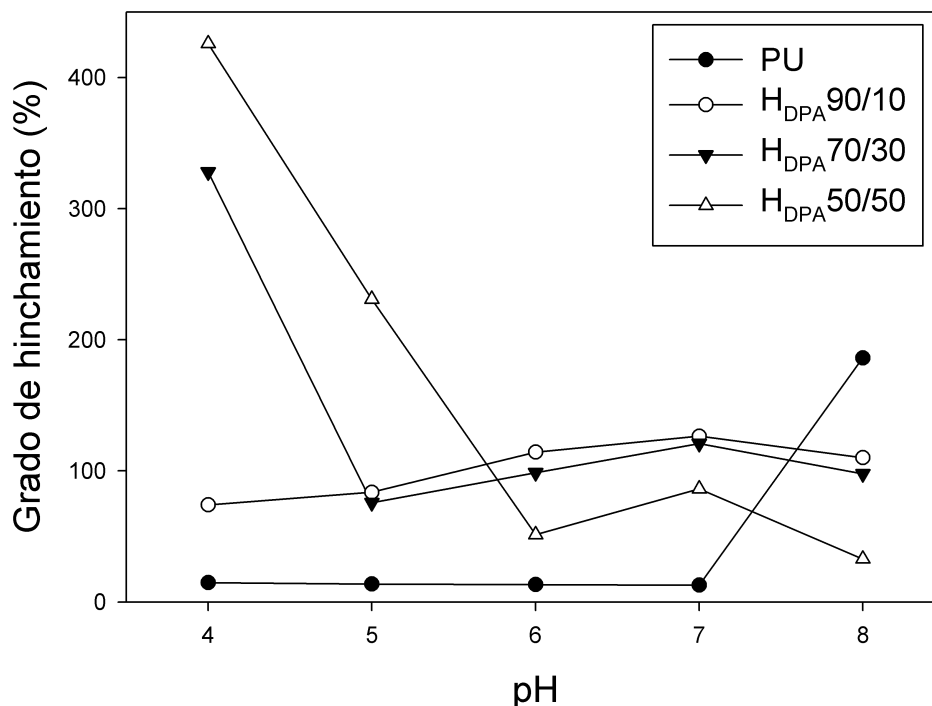


Figura III.3.3.1.3.1.1. Grado de hinchamiento en el equilibrio entre pH 4,0 y 8,0 para el PU y los híbridos PU/DPA a 25 °C.

El pH crítico de hinchamiento del pDPA se encuentra alrededor de 5,0 – 5,5, y se correlaciona con el bajo pK_a del homopolímero DPA (Butun, Armes y col. 2001) y con la baja cantidad de grupos que se encuentran protonados a pH superiores a 6,0, lo que se traduce en un bajo GH. Los grupos aminos del pDPA (pK_a alrededor de 5,8 – 6,6) se encuentran desprotonados e insolubles a pHs por encima de 7,0 (Cabane, Zhang y col. 2012). Al incrementar la cantidad de DPA los grupos protonados, a ese pH, disminuyen y por lo tanto baja el GH. Adicionalmente, los grupos carboxílicos del PU comienzan a ionizarse y se produce un incremento del GH (a pH 7,0), sobretudo en las composiciones con mayor cantidad de poliuretano (90/10 y 70/30).

III.3.3.1.3.1. Análisis del grado de hinchamiento en función del pH a 37 °C

En la Figura III.3.3.1.3.1.2 se aprecia que, a pH 4,0, a pesar de que el GH es menor que a 25°C, la tendencia es la misma, es decir a mayor cantidad de acrílico, mayor GH. Sin embargo a pH 5,0 la situación es diferente, el H_{DPA}50/50 presenta el GH más bajo, indicando que las fuerzas intermoleculares están cambiando debido a una transición hidrofílica-hidrofóbica de la fracción de DPA. A pH 6 el GH es solo del 14 % para el H_{DPA}50/50 y 71 % para el H_{DPA}70/30 y el comportamiento con los cambios de pH es similar. A pH 7,0 y 8,0 el GH sigue la tendencia de la observada a 25 °C, donde a

mayor cantidad de DPA menor GH. Por encima de pH 7,0, como vimos anteriormente, la ionización de los grupos carboxílicos del PU es responsable del aumento del GH, por lo tanto los sistemas con mayor proporción del mismo serán los que incorporen una cantidad de moléculas de agua superior.

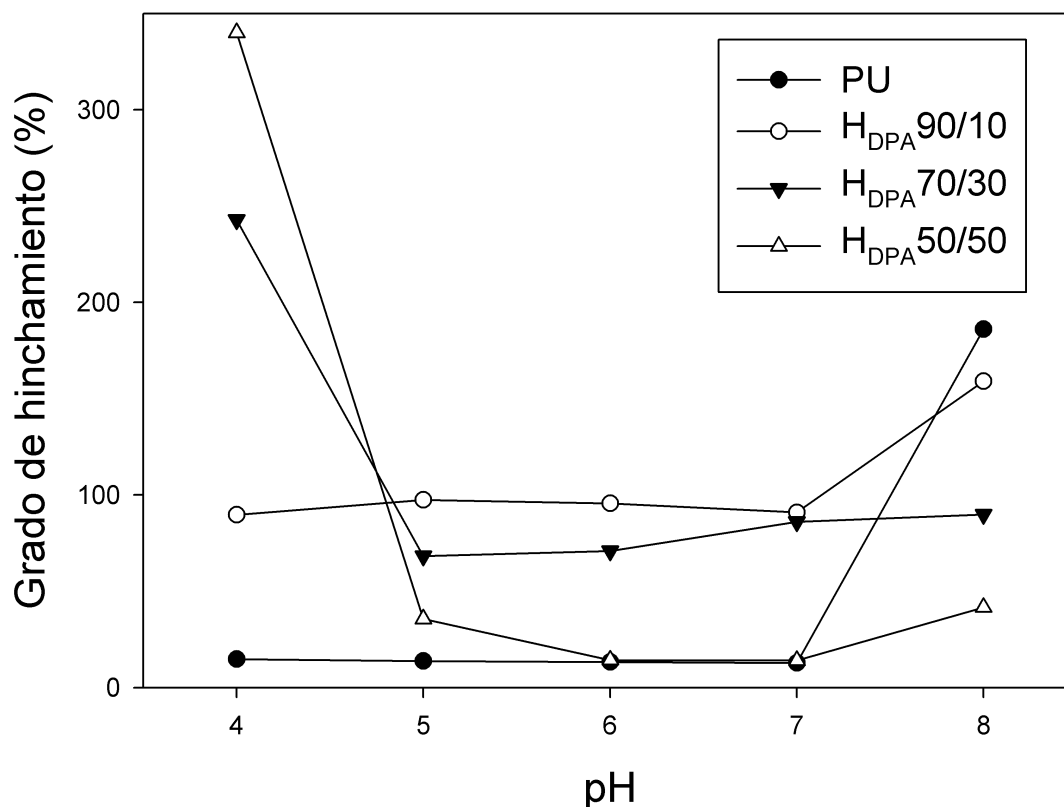


Figura III.3.3.1.3.1.1. Grado de hinchamiento en el equilibrio entre pH 4,0 y 8,0 para el PU y los híbridos PU/DPA a 37 °C.

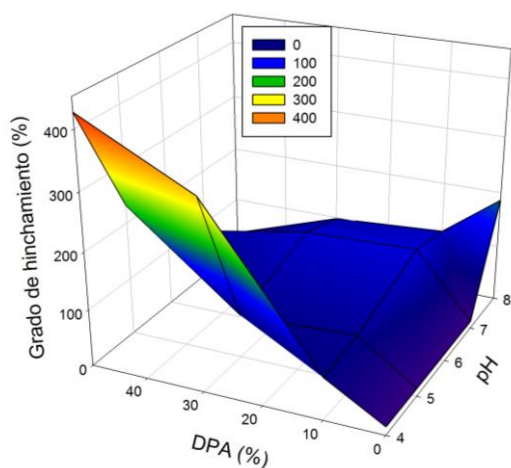
III.3.3.1.3.3. Comparación del grado de hidratación a 25 y 37 °C

En la Tabla III.3.3.1.3.3.1 se presentan en forma de resumen los valores de GH obtenidos de los sistemas a diferentes pHs a 37 y 25 °C. Además de forma complementaria se presentan en las Figuras III.3.3.1.3.3.1 (a) y (b) las superficies de respuesta para el grado de hinchamiento en función de la proporción de DPA y del pH del medio a 25 y 37 °C respectivamente.

Tabla III.3.3.1.3.3.1. Valores de GH finales (%), para los sistemas PU y PU/DPA a diferentes valores de pH y a 25 y 37°C

pH	PU		H90/10		H70/30		H50/50	
	25 °C	37°C	25 °C	37°C	25 °C	37°C	25 °C	37°C
8,0	186,1±2,5	188,2±2,2	126,5±1,2	159,0±2,2	97,73±1,5	89,86±2,2	32,70±2,3	41,67±1,3
7,0	12,75±0,6	13,50±0,7	126,5±2,5	90,91±2,1	120,8±2,4	86,08±2,5	86,20±1,9	13,95±1,0
6,0	13,24±0,7	13,74±0,5	114,3±2,7	148,6±3,2	98,68±1,8	70,83±1,2	51,20±3,4	14,28±1,2
5,0	13,66±1,1	13,10±0,9	83,61±1,8	97,50±2,7	75,81±2,2	68,25±1,6	230,8±4,2	35,60±2,1
4,0	14,69±0,8	14,15±0,4	74,00±1,2	89,66±2,3	328,0±3,2	242,9±3,1	425,8±4,6	340,0±4,2

(a)



(b)

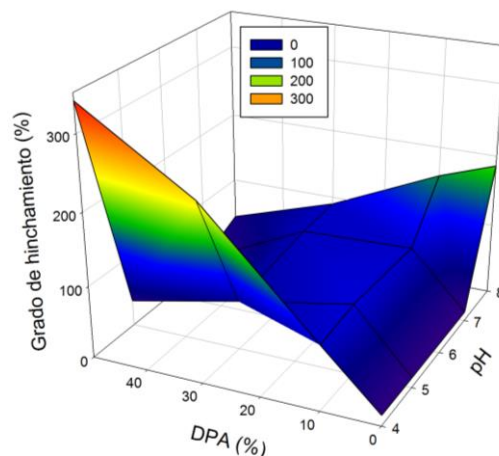


Figura III.3.3.1.3.3.1. Superficies de respuesta de los híbridos PU/DPA en función de la proporción de acrílico y del pH a 25 (a) y 37 (b) °C.

Se puede observar entonces que el aumento de la temperatura produce una disminución en el valor del GH que se relaciona con a la cantidad de DPA en el polímero y es bien marcada en las películas H_{DPA}70/30 y más aún en las H_{DPA}50/50. La

modificación de los valores del contenido acuoso con la temperatura y la proporción de DPA, se pueden atribuir a la existencia de una transición hidrofílica → hidrofóbica (Hirokawa y Tanaka 1984), que en este caso ocurre entre los 28 a 30 °C. Esta transición hidrofílica-hidrofóbica ha sido observada en matrices que poseen en su estructura compuestos relativamente hidrofóbicos, las cuales sufren un hinchamiento-deshinchamiento reversible en respuesta a los cambios en la temperatura (Hirokawa y Tanaka 1984, Kamath y Park 1993). Esta transición se encuentra controlada por el balance entre los grupos hidrofóbicos e hidrofílicos del polímero; y por la dependencia con la temperatura que presentan ciertas interacciones moleculares que contribuye a este tipo de separaciones de fase como los puentes de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas (Díez Peña 2002). En los polímeros esta transición ocurre como consecuencia de la modificación de la naturaleza de las interacciones entre los grupos COOH hidrofílicos del PU y los grupos diisopropilos hidrofóbicos del DPA, con las moléculas de agua (Xue, Hamley y col. 2002). Al superarse la temperatura de transición, se produce una expulsión de moléculas de agua con la consiguiente reducción del contenido acuoso lo que conduce al colapso del polímero.

A partir de los resultados obtenidos puede observarse como el aumento de temperatura modifica el GH de los híbridos PU/DPA. Como era de esperar los sistemas con mayor proporción de DPA ($H_{DPA}70/30$ y $H_{DPA}50/50$) resultaron ser los más responsivos.

Por lo tanto podemos concluir que la respuesta del híbrido PU/DPA al aumento de la temperatura, produce una respuesta diferente indicando de esa forma un comportamiento con mayor carácter termo-responsivo que el híbrido PU/DEA en el rango ensayado. Dado que el LCST del pDPA (28-30 °C) es inferior al del pDEA (32-37 °C), resulta lógico que los híbridos PU/DPA posean una respuesta más pronunciada al incremento de temperatura en el rango estudiado.

III.3.3.2 Análisis de la dinámica de hinchamiento

Aunque en la bibliografía se pueden encontrar numerosos estudios del comportamiento del hinchamiento de polímeros hidrofílicos, la mayoría de ellos se refieren a los valores de hinchamiento en el equilibrio y sus cambios con el pH, la temperatura y la composición y son menos los que estudian aspectos cinéticos del proceso de hinchamiento (Kim, Bae y col. 1992, Andersson, Axelsson y col. 1997, Lowman y Peppas 1999, Vernon, Kim y col. 1999, Pillay y Fassih 2000, Qiu y Park

2001, Hoffman 2002). Un análisis cinético del hinchamiento resulta muy interesante para el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos basados en matrices poliméricas con capacidad de hinchamiento, ya que puede ser empleado para predecir la velocidad de liberación de las sustancias farmacológicamente activas. En el caso de fármacos incorporados en un polímero en estado vítreo, depende de la difusión de agua para mejorar su movilidad en la matriz. Un adecuado diseño de la matriz polimérica, permitirá desarrollar sistemas muy específicos de control. Para ello resulta fundamental un conocimiento profundo de los parámetros que determinan el equilibrio y la dinámica de hinchamiento de los polímeros (Díez Peña 2002).

En la presente sección se estudia y evalúa la cinética de hinchamiento del PU y de los sistemas híbridos a pH 7,0 y pH 4,0; y a 37 °C. La selección de los valores de pH responde al interés de evaluar el comportamiento de los diferentes sistemas poliméricos sintetizados, en condiciones de pH similares a las presentes en diferentes sectores del cuerpo humano.

II.3.3.2.1. Sistema PU

En la Figura III.3.3.2.1.1 se grafica el hinchamiento en función del tiempo de las películas de PU a pH 7,0 y 4,0; y a 37 °C.

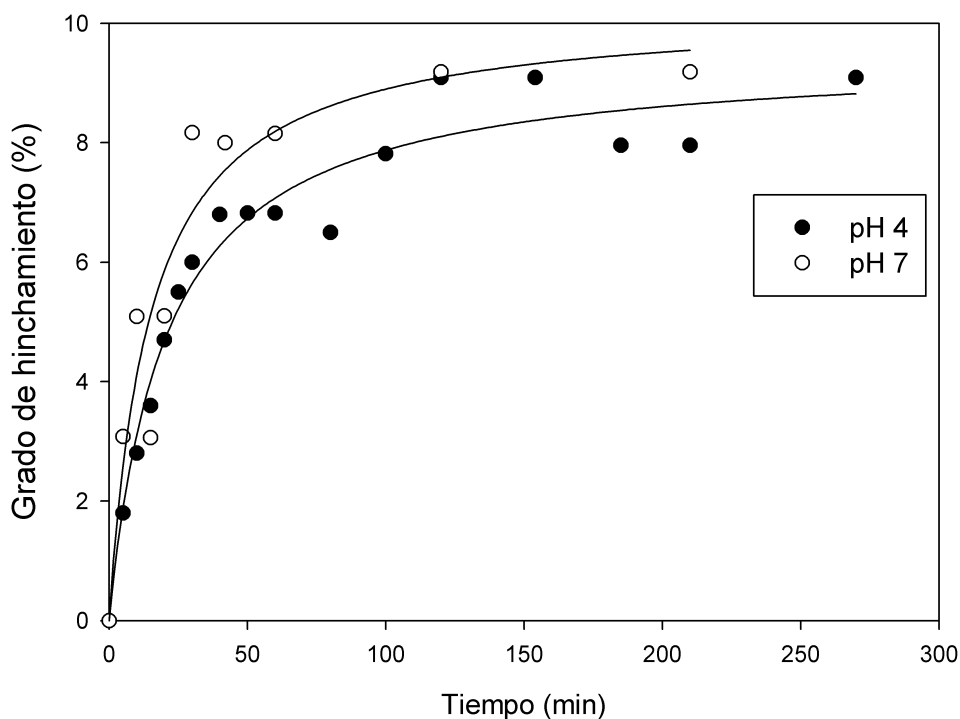


Figura III.3.3.2.1.1. Dinámica de hinchamiento de las películas PU a pH 7,0 y 4,0.

Las películas de PU presentan una velocidad de hinchamiento similar a ambos pH con valores de GH relativamente bajos. Al situarnos a valores de pH neutro o menores los grupos carboxílicos estarán poco ionizados y por lo tanto la absorción de agua por parte de las películas es solo superficial. Los resultados resultan lógicos a partir de los valores de GH obtenidos en el equilibrio, donde los mismos eran menores al 15%.

III.3.3.2.2. Sistema PU/DEA

En la Figuras III.3.3.2.2.1 y III.3.3.2.2.2 se grafica el hinchamiento en función del tiempo a 37 °C de las películas híbridas y del PU a pH 7,0 y 4,0 respectivamente.

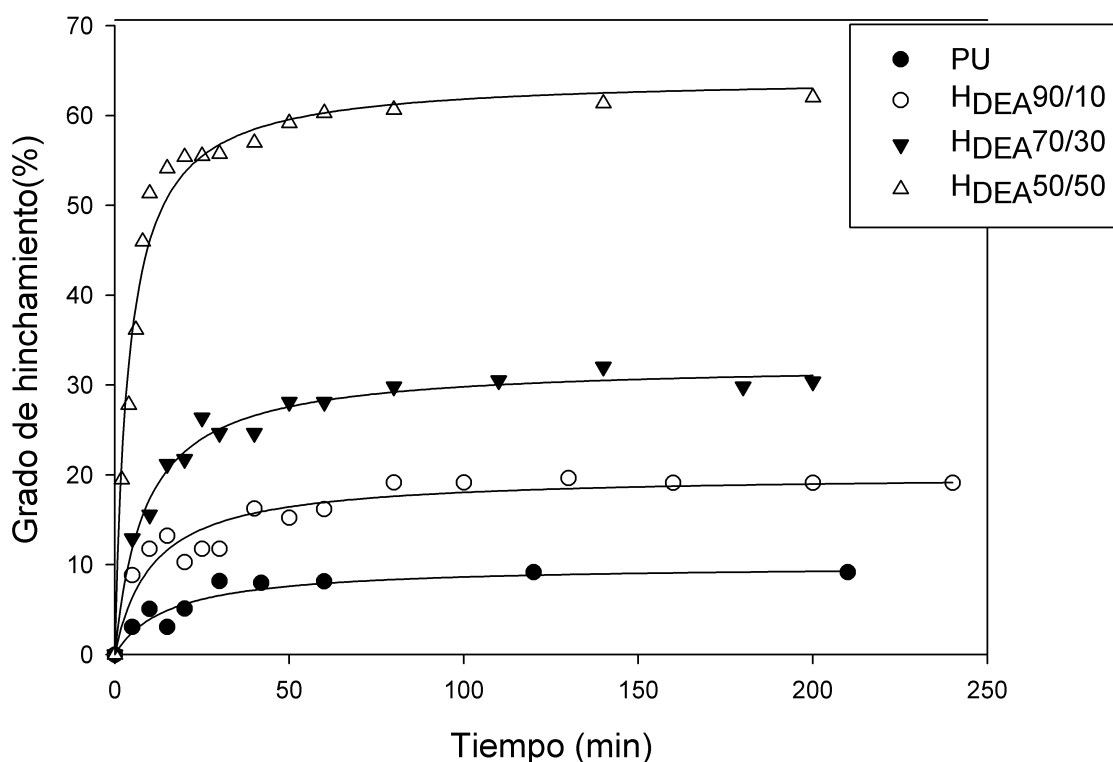


Figura III.3.3.2.2.1. Dinámica de hinchamiento de las películas PU/DEA 90/10, 70/30 y 50/50; y del PU a pH 7,0.

A partir de la figura anterior puede apreciarse la relación proporcional, que posee el híbrido PU/DEA, respecto de la cantidad de acrílico y la velocidad con que se hidrata. Al incrementar la proporción de DEA tanto la velocidad como el grado de hinchamiento aumenta. Resulta interesante que a pesar de estar a un pH neutro donde la protonación de los grupos amino es parcial, la influencia que ejerce la DEA sobre el comportamiento de las películas sea tan marcada. En cuanto a la velocidad con que las películas se hidratan puede observarse que en solo 50 minutos ya se encuentran con un

GH superior al 90%, respecto del valor alcanzado en el equilibrio, ver Tabla III.3.3.1.2.3.1; indicando una velocidad de hidratación superior o del orden de sistemas similares reportados (Moon y Kim 2010, Rodkate, Rutnakornpituk y col. 2015).

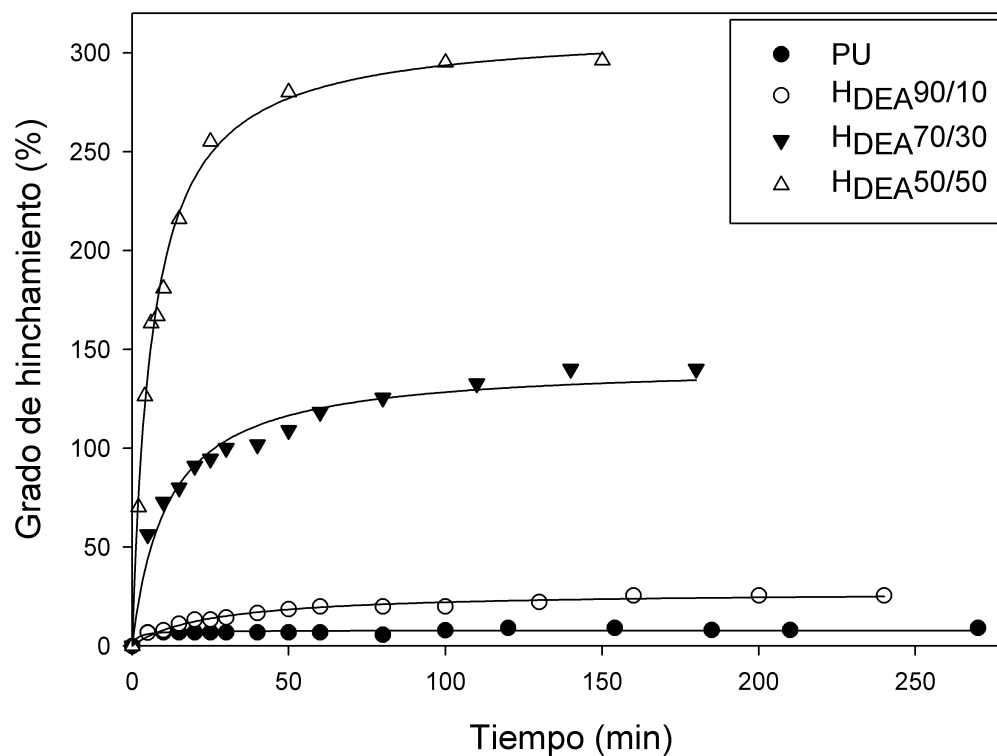


Figura III.3.3.2.2.2. Dinámica de hinchamiento de las películas PU/DEA 90/10, 70/30 y 50/50; y del PU a pH 4,0.

A pH 4,0 ya se observa un incremento importante de los valores de GH, sobretodo para las películas con 30 y 50 % de DEA. La velocidad sigue siendo alta, como puede verse, alcanzando un 90 % de hidratación, respecto del valor en equilibrio, en 50 minutos aproximadamente.

A partir de las figuras anteriores puede deducirse la importancia y dependencia que posee el GH respecto del pH y de la proporción de acrílico presente en la película híbrida. Resulta interesante entonces poder apreciar la relación entre el contenido de DEA en la película y el GH, a pH 7,0 y 4,0. Para ello en la Figura III.3.3.2.2.3 se grafica el GH obtenido en función del contenido de acrílico una vez alcanzado el equilibrio.

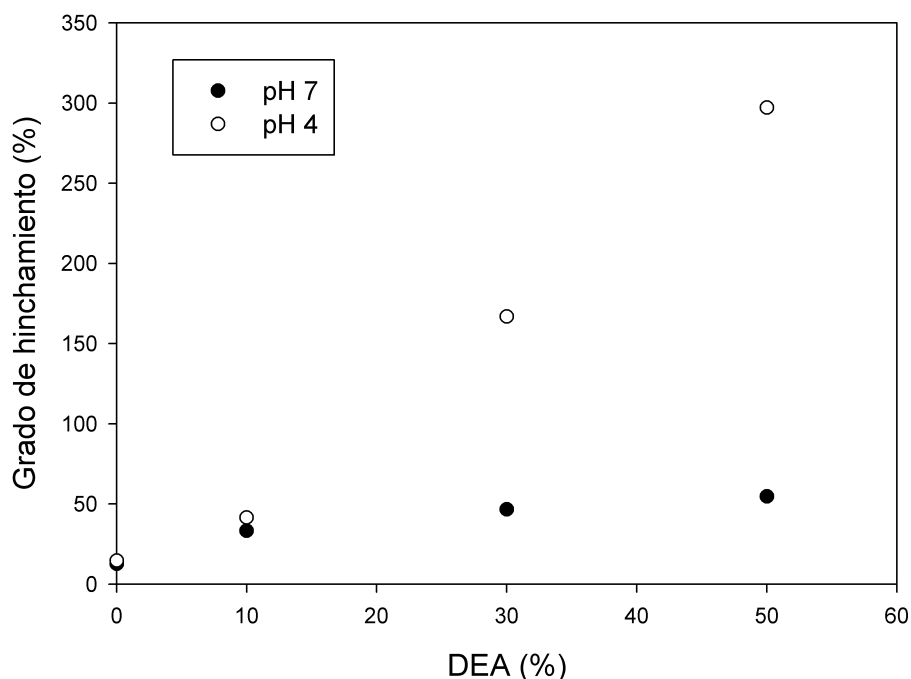


Figura III.3.3.2.2.3. Grado de hinchamiento en el equilibrio de las películas híbridas en función del contenido de acrílico a pH 4,0 y 7,0.

Puede apreciarse una relación prácticamente lineal entre el GH y la cantidad de DEA tanto a pH 4,0 como a pH 7,0, obteniéndose valores de R^2 de 0,99 y 0,89 respectivamente (ver Apéndice Figura VII.2.2.1). Estos resultados indican una dependencia directa del GH con los grupos aminos protonados presentes, lo cual permitiría controlar el hinchamiento de las películas no sólo a través de pH sino también a partir del sistema PU/DEA elegido. La selección, tanto del pH como de la relación PU/DEA a utilizar, en definitiva dependerá de las necesidades y objetivos que se presenten en cada caso.

III.3.3.2.3. Sistema PU/DPA

En la Figuras III.3.3.2.3.1 y III.3.3.2.3.3 se grafica el hinchamiento en función del tiempo a 37°C de las películas híbridas y del PU a pH 7,0 y 4,0 respectivamente.

La velocidad de hinchamiento sigue la misma tendencia, como era de esperar, de los valores obtenidos de GH en el equilibrio, es decir que al incrementar la proporción de DPA en las películas, el GH disminuye. Como se discutió anteriormente, este comportamiento se debe a la transición hidrofílica → hidrofóbica que sucede al superar la LCST del polímero.

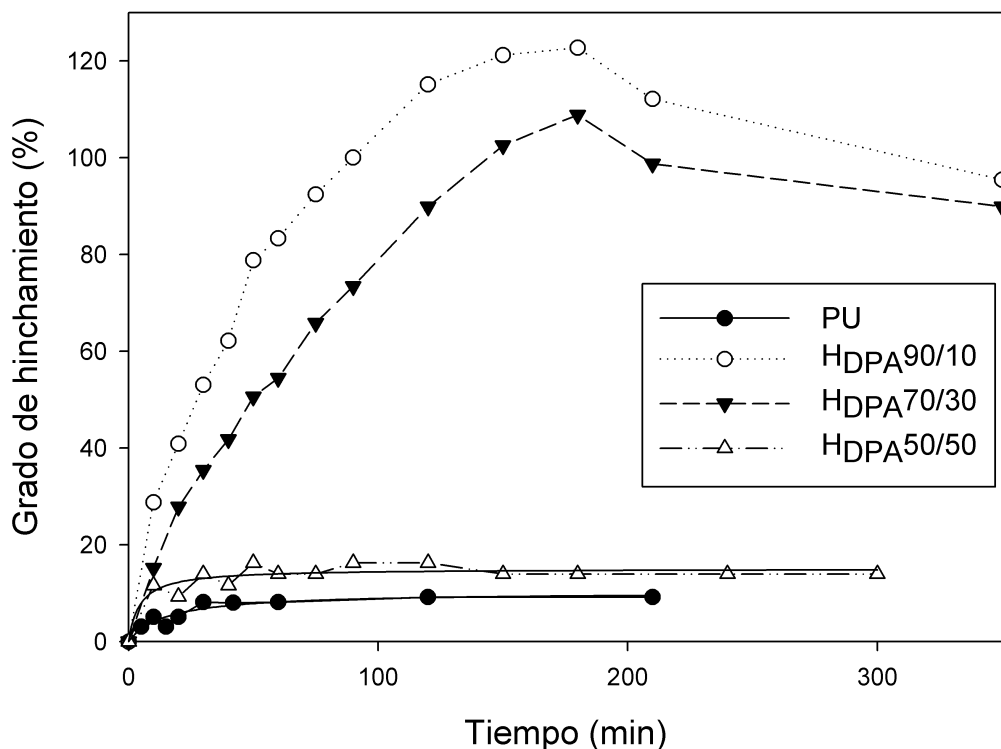


Figura III.3.3.2.3.1. Dinámica de hinchamiento de las películas PU/DPA 90/10, 70/30 y 50/50; y del PU a pH 7,0 a 37 °C.

Además en la figura puede apreciarse en los sistemas H_{DPA} 90/10, y H_{DPA} 70/30, claramente; y H_{DPA} 50/50, en menor medida, como la curvas de hinchamiento presentan una tendencia anómala, en donde la curva alcanza un máximo de GH y luego disminuye hasta alcanzar el valor de equilibrio. Este fenómeno se describe en la bibliografía como efecto de *overshooting* (Díez Peña 2002, Yin, Ji y col. 2008) y consiste en: una primera etapa donde la película se hincha hasta alcanzar un valor máximo, GH_{max} , el cual es seguido de una segunda etapa de deshinchamiento gradual hasta alcanzar finalmente una condición de equilibrio, GH_{eq} . El agua expulsada de la matriz estará dada por $GH_{max} - GH_{eq}$. Una vez alcanzado el GH_{max} ocurre una reorganización interna en la matriz que origina la expulsión de agua desde su interior, lo que da a lugar al deshinchamiento como se muestra esquemáticamente en la Figura III.3.3.2.3.2.

Esta reorganización interna no cambia el valor del equilibrio de hinchamiento obtenido en condiciones normales, y es considerada por diferentes autores como un “entrecruzamiento físico” (Díez Peña 2002, Yin, Ji y col. 2008).

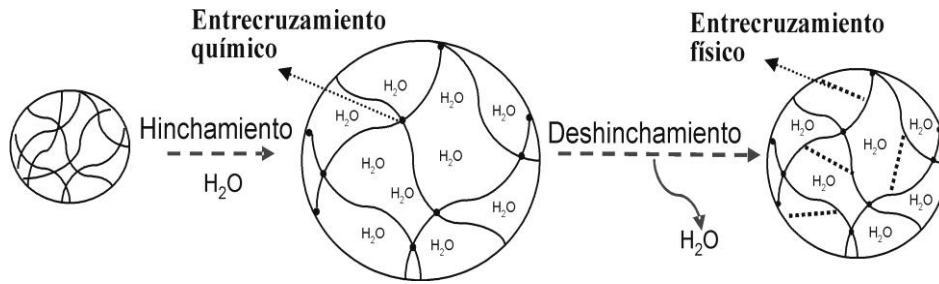


Figura III.3.3.2.3.2. Esquema del fenómeno de *overshooting*.

Una de las interpretaciones más extendidas para explicar el fenómeno de *overshooting* está basada en efectos debidos a la relajación. Por ejemplo, en el caso de sistemas hidrofílicos con cadenas laterales no ionizables, Peppas y colaboradores (Franson y Peppas 1983, Walker y Peppas 1990, Shieh y Peppas 1991); y Lee y colaboradores (Lee y Chen 2001, Lee y Lin 2001) proponen que el agua difunde en la red antes de que la cadena tenga tiempo de relajarse, y la curva alcanza un máximo. Cuando finalmente las cadenas se relajan, fuerzan al agua a abandonar la red, y el sistema alcanza el equilibrio. Por lo tanto, a partir de lo observado en la Figura III.3.3.2.3.1, a pH neutro y 37°C, la velocidad de difusión del agua sería superior a la de relajación de las cadenas poliméricas produciendo de esa forma, a tiempos cortos, el efecto *overshooting*.

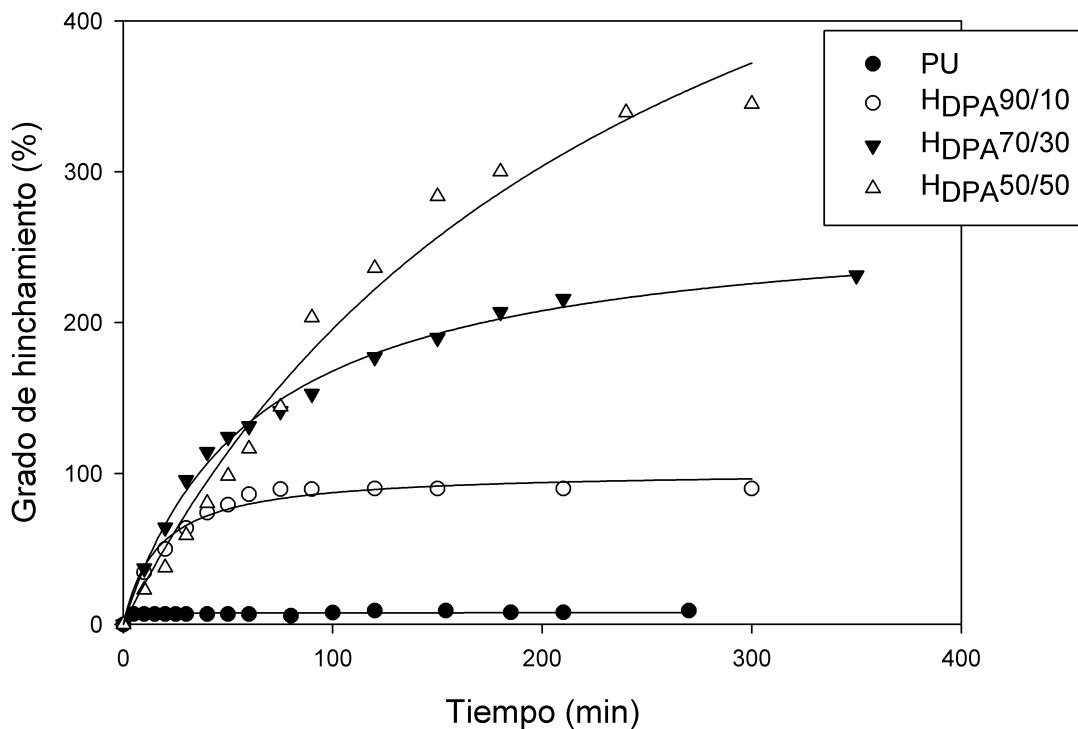


Figura III.3.3.2.3.2. Dinámica de hinchamiento de las películas PU/DPA 90/10, 70/30 y 50/50; y del PU a pH 4,0 a 37 °C.

A pH ácido, la tendencia se revierte y los sistemas con mayor proporción de DPA son los que poseen mayor velocidad y grado de hinchamiento. En este caso no se observó el efecto overshooting, seguramente debido a que la velocidad de relajación de las cadenas poliméricas es mayor a la velocidad de difusión del agua.

Para poder evaluar la dependencia entre el contenido de DPA en la película y el GH, a pH 7,0 y 4,0; se graficó en la Figura III.3.3.2.3.3 el GH obtenido en función del contenido de acrílico una vez alcanzado el equilibrio.

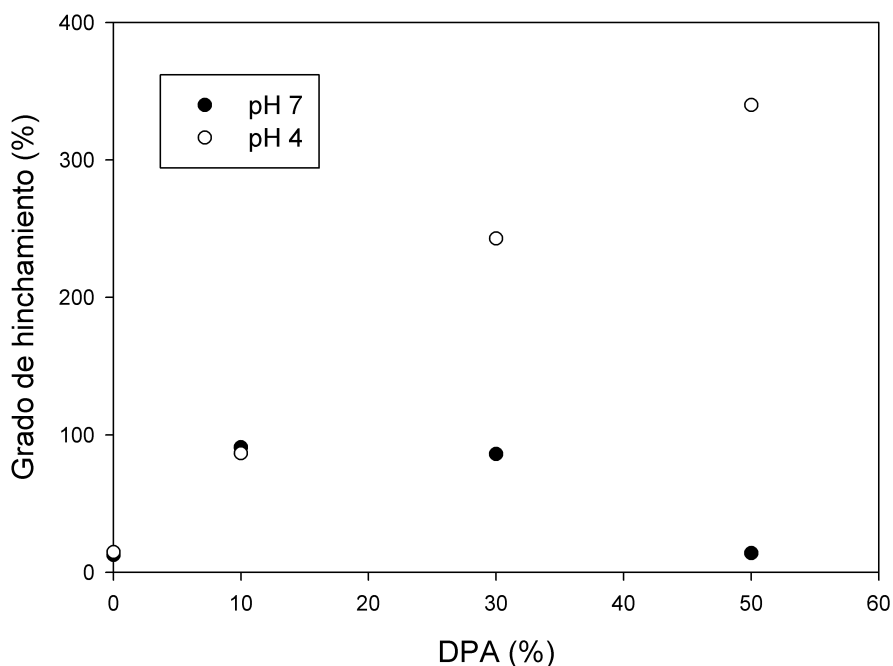


Figura III.3.3.2.3.3. Grado de hinchamiento en el equilibrio de las películas híbridas en función del contenido de acrílico a pH 4,0 y 7,0.

A pH 4,0 se aprecia una relación lineal entre la cantidad de DPA en la película y el GH con un R^2 de 0,99 (ver Apéndice Figura VII.2.2.2), al igual que lo observado para los híbridos PU/DEA. Sin embargo a pH 7,0, como era de esperar a partir de los valores de GH y de la dinámica de hinchamiento, se observa un comportamiento anómalo al superar el 10 % de DPA. A medida que se incrementa el contenido de acrílico a ese pH, el GH disminuye considerablemente. Estos resultados estarían indicando que el efecto de la protonación de los grupos aminos del DPA sobre el GH, es más importante o influyente que el que ejerce la temperatura sobre dicho valor. Este comportamiento se deduce a partir de lo observado para los híbridos PU/DPA donde el efecto de superar la LCST sólo modificó el comportamiento del sistema cuando el grado de protonación de los grupos aminos del DPA era relativamente bajo, es decir a pH neutro o básico.

III.3.4. CONCLUSIONES

Los híbridos PU/DEA y PU/DPA presentaron propiedades pH-responsivas, las cuales se manifestaron a través de cambios en el GH. En estos casos el componente acrílico (DEA o DPA) actúa como grupo hidrofílico generando un aumento en la capacidad de absorción de agua en los polímeros híbridos. A medida que el pH del medio de hidratación se acidifica los grupos amino pertenecientes al DEA y al DPA se protonan y generan una repulsión electrostática entre estos grupos ionizados. Este efecto produce la expansión de la matriz polimérica, y de esta forma permite el ingreso de agua al interior de la misma.

El comportamiento pH-responsivo pudo observarse tanto a 25 °C como a 37 °C, sin mayores cambios, salvo en los híbridos PU/DPA cuando el pH era igual o mayor a 7,0. De estos resultados se deduce que el efecto de la protonación de los grupos aminos del acrílico sobre el GH, es más influyente que el que ejerce la temperatura sobre dicho valor. El efecto de superar la LCST sólo modificó el comportamiento del sistema PU/DPA cuando el grado de protonación de los grupos aminos del DPA era relativamente bajo, es decir a pH neutro o superior.

La posibilidad de trabajar a diferentes temperaturas amplía las potenciales aplicaciones de los sistemas.

Respecto a la dinámica de hinchamiento, los polímeros presentaron velocidades elevadas de hidratación a los valores de pH evaluados.

A pH 4,0 se observó, para ambos sistemas híbridos, una dependencia lineal entre el GH y el porcentaje de acrílico utilizado.

Los resultados obtenidos permiten afirmar que se puede regular el hinchamiento de los polímeros sintetizados no sólo a través del pH, sino también a partir de la proporción de PU/A seleccionada.

III.4. CARACTERIZACIÓN SUPERFICIAL

III.4.1 INTRODUCCIÓN

En la presente sección se estudian las características de la superficie de las películas poliméricas, empleando la técnica de ángulo de contacto para determinar las características hidrofílicas e hidrofóbicas de la superficie; y la técnica de microscopía electrónica para evaluar la topografía y morfología (superficial y transversal).

III.4.2 PARTE EXPERIMENTAL

III.4.2.1. Ángulo de contacto (AC)

Para la determinación del ángulo de contacto (AC, θ) se empleó el método de la gota sesil, el cual consiste en depositar una gota (fase líquida) sobre un sustrato (fase sólida) en una fase gaseosa (aire). En este trabajo se empleó para la fase líquida agua destilada, como fase sólida las películas y como fase gaseosa aire. Las películas se cortaron con forma rectangular de 10,0 mm x 40,0 mm, y se depositaron sobre una superficie de vidrio. Las medidas se realizaron en un ambiente seco a temperatura ambiente en un rango de 20 a 25,0 °C.

Para medir el ángulo de contacto en el equilibrio, el volumen de gota utilizado fue de 8 μl y se depositó a una velocidad de 3 $\mu\text{l/s}$ sobre la película, utilizando un inyector automático (Automated Dispensing System, Ramé-Hart Instrument co., USA). Para registrar el AC se empleó un goniómetro Rame-Hart 500, USA, que se muestra en la Figura III.4.1.1.2.



Figura III.4.2.1.1. Imagen fotográfica del goniómetro Rame-Hart 500 utilizado para medir el ángulo de contacto.

Una vez depositada la gota, se tomaron los valores consecutivos del ángulo cada 1s durante medio minuto; este procedimiento se repitió 5 veces empleando cada vez una parte diferente de la película. El software DropImage, empleado para recolectar los valores de θ , asume que la gota es parte de una esfera y calcula el valor de θ como:

$$\theta = 90 - \tan^{-1} \left(\frac{r - b}{\sqrt{2rb - b^2}} \right) \quad (\text{Ec. III.4.2.1.1})$$

donde r es el radio de dicha esfera y b es la altura de la gota. El cálculo se realiza tomando r desde el centro a la línea triple (punto de contacto de las tres fases sólida, líquida y gaseosa) en cada extremo de la gota, y luego los valores de θ_d (derecho) y θ_i (izquierdo) son promediados para obtener un valor final θ_m .

Los valores de θ_m obtenidos para cada muestra fueron promediados y se calculó la desviación estándar. Finalmente los valores de ángulo de contacto obtenidos corresponden al ángulo de contacto aparente (θ_{App}), que es el ángulo de contacto medido en condiciones de equilibrio para un sustrato no ideal.

III.4.2.2. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

El microscopio electrónico de barrido (SEM) es un instrumento que permite la observación y caracterización superficial de materiales (tanto inorgánicos como orgánicos) aportando información sobre la morfología superficial del material analizado.

Dado que el SEM trabaja en alto vacío es necesario que la muestra esté previamente deshidratada. Para evitar que el proceso de deshidratación provoque cambios de la estructura tridimensional de la muestra, se empleó el método de deshidratación por liofilización. Este método se realiza en dos etapas, primero se congela la muestra, de esta forma el agua presente en su interior se solidifica, y segundo se somete la muestra congelada a una atmósfera a baja presión (vacío). En esta segunda etapa el agua (en estado sólido) se extrae mediante un proceso de sublimación (por pasaje de estado sólido a estado gaseoso), sin alterar la estructura del material congelado. Este método permite conservar la forma y textura de la muestra original. Las ventajas de esta forma de deshidratación se deben a: su sencillez de preparación, que no requiere de solventes u otros compuestos, y que las muestras obtenidas pueden observarse con distintos tipos de microscopios.

Las muestras se hidrataron previamente en diferentes soluciones buffer durante 24 hs a temperatura ambiente (20,0 a 25,0 °C), después se congelaron a - 40 °C en alcohol, y se liofilizaron bajo vacío durante 24 hs. Una vez liofilizadas, se depositaron sobre la superficie de un soporte de aluminio y se recubrieron con una fina capa de oro, para reducir al mínimo la acumulación de carga negativa sobre la superficie del material, empleando el método de “*sputtering*”.

Asimismo, para observar el corte transversal, algunas muestras se fracturaron previamente en estado seco, de forma manual, y luego se prepararon siguiendo el mismo procedimiento.

La observación se realizó empleando un microscopio FEI – Quanta 200 (Holanda), en el modo alto vacío (Hi-Vac), y aplicando un voltaje de aceleración de 15 y 20 kV. En este paso se procuró evitar la distorsión de las muestras como resultado de cambios térmicos durante la observación. Se registraron imágenes del corte transversal y de la superficie de las películas con varios aumentos.

III.4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.4.3.1. Análisis de los ángulos de contacto de los sistemas

El grado de hidrofiliicidad o hidrofobicidad de una superficie pueden determinarse a partir de la medida del ángulo de contacto (θ). Dicha medida está directamente relacionada con las tensiones interfaciales formadas entre las fases sólida, líquida y gaseosa, por medio de la ecuación de Young, de la siguiente manera:

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{SV} - \gamma_{LS}}{\gamma_{LV}} \quad (\text{Ec. III.4.3.1.1})$$

donde γ_{SV} , γ_{LS} y γ_{LV} son las tensiones superficiales asociadas a las interfaces sólido-aire, líquido-sólido y líquido-aire respectivamente; y θ es el ángulo de contacto que se forma entre la tangente a la interface líquido-aire y la superficie del sólido, en el punto de contacto de las tres fases, sólida, líquida y gaseosa, llamada línea triple (Figura III.4.3.1.1).

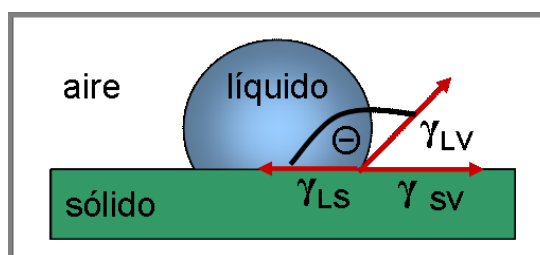


Figura III.4.3.1.1. Esquema de las fuerzas interfaciales involucradas en la medida del ángulo de contacto formado entre un líquido (gota) y un sólido (sustrato).

La ecuación de Young (Ec. III.4.3.1.1) permite calcular el ángulo de contacto para un sistema, asumiendo que es un sistema ideal donde la superficie sólida es lisa,

plana, homogénea, químicamente inerte, insoluble, no reactiva, no porosa, y no deformable. La medida del ángulo de contacto es un método sencillo para caracterizar superficies de baja energía como son los polímeros. Sin embargo debido a la rugosidad superficial y a la heterogeneidad química de las superficies reales, no se determina el ángulo de contacto de equilibrio (para una superficie ideal de Young) (Musthafa 1999), sino que se determina el ángulo aparente (θ_{App}). Dicho ángulo representa el estado estable de equilibrio entre el ángulo de avance y el de retroceso (donde la energía libre del sistema es un mínimo local) (Serrano Saldaña 2002).

La caracterización de la superficie como hidrofílica o hidrofóbica dependerá del valor de θ_{App} para dicha superficie. En el caso del agua una superficie se denomina hidrofílica para $\theta_{App} < 60^\circ$ y para $\theta_{App} > 90^\circ$ se denomina hidrofóbica.

III.4.3.1.1. Determinación del ángulo de contacto de la superficie de las películas poliméricas

En la Tabla III.4.3.1.1.1 se presentan los valores de AC obtenidos para el PU y para las diferentes proporciones de los híbridos PU/DEA y PU/DPA.

Tabla III.4.3.1.1.1. Valores de ángulo de contacto (θ_{App}) para las películas de PU y los diferentes sistemas de PU/DEA y PU/DPA

Sistema	θ_{App} (°)	DE (n = 5)
PU	81,0	3,0
H _{DEA} 90/10	69,0	1,5
H _{DEA} 70/30	63,5	1,3
H _{DEA} 50/50	57,0	3,0
H _{DPA} 90/10	67,0	1,5
H _{DPA} 70/30	63,0	2,2
H _{DPA} 50/50	58,0	1,5

n: número de medidas; DE: Desviación estándar

Los valores de ángulo de contacto de los sistemas poliméricos muestran que al aumentar el contenido de acrílico en los híbridos, el valor del ángulo aparente disminuye. Este comportamiento se observa tanto en los sistemas PU/DEA como en los PU/DPA e indica que el aumento en la cantidad de acrílico se traduce en una superficie

de película más hidrofílica y por ende con mayor capacidad de absorber agua. Si bien como fase líquida se utilizó agua destilada, ésta presenta un pH levemente ácido (pH 6.8) y como se observó en los ensayos de GH, a dicho valor de acidez ya se pueden encontrar grupos aminos protonados que aumentan la absorción de agua. A medida que se incrementa la proporción de DEA o DPA, la posibilidad de encontrar grupos aminos protonados aumenta y en consecuencia la superficie de la película se torna más hidrofílica. A continuación en la Figura III.4.3.1.1.2 se muestran las imágenes obtenidas de las películas poliméricas.

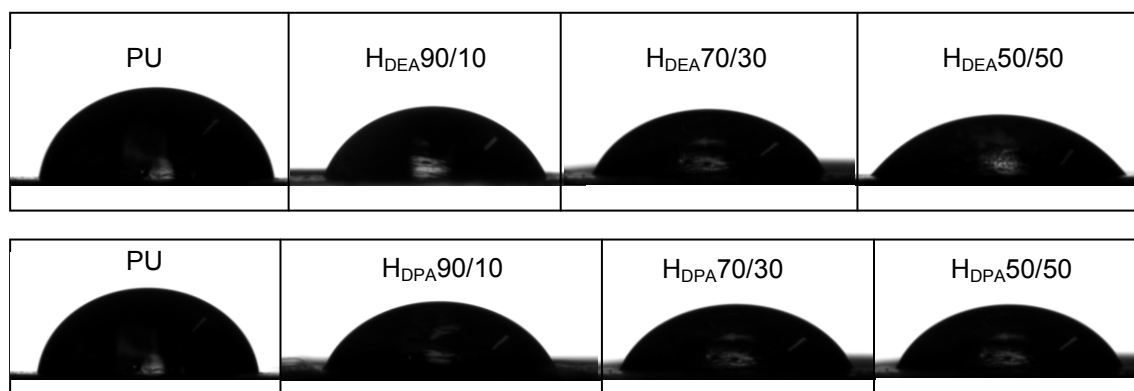


Figura III.4.3.1.1.2. Imágenes del método de gota sécil obtenidas para las películas poliméricas

A partir de la Figura III.4.3.1.1.2, se puede observar como las películas con menores valores de ángulo de contacto, presentan una gota más esparcida y con un mayor contacto con la superficie debido a una hidrofiliidad más elevada, en concordancia con los valores de AC obtenidos.

III.4.3.2. Análisis microscópico de la morfología superficial e interna de las películas poliméricas

La microscopía electrónica de barrido proporciona información morfológica y topográfica sobre la superficie de la muestra, y permite obtener una imagen tridimensional de la superficie de la misma. Para ello se trabaja enfocando y barriendo la superficie de la muestra con un haz de electrones y en condiciones de alto vacío. La versatilidad de esta técnica radica en que brinda información sobre la macro (0,1 a 1,0 mm), meso (1-100 μm) y micro (10-1000 nm) estructura. Además, en muchos instrumentos, el soporte de la muestra permite trabajar con tamaños de muestras que van desde el orden de los nanómetros hasta los centímetros. Esto es posible gracias a que el soporte de muestra puede moverse en las direcciones X, Y y Z y rotar alrededor de cada

uno de los ejes, como consecuencia, la superficie de la muestra se puede observar desde casi cualquier perspectiva.

A pesar de las limitaciones de resolución que posee el SEM, la facilidad con la que se preparan y observan las muestras, hace que sea una técnica muy utilizada para el estudio de tamaños de partícula, de la topografía de la superficie, textura, rugosidad, morfología interna (en muestras seccionadas) y en el análisis de la composición superficial (en muestras metálicas).

En particular en los sistemas de liberación controlada de droga, el SEM es probablemente el método más utilizado para caracterizar la microestructura del dispositivo. Éste proporciona información sobre la porosidad superficial; la diferenciación y localización de las regiones amorfas y cristalinas; el tamaño de las partículas en sistemas dispersos, la separación de fases en sistemas de mezclas y la distribución del PA (principio activo) en la microestructura del sistema de liberación (Mathiowitz 1999). A su vez, el análisis por SEM nos permitirá en este caso estudiar los cambios morfológicos que se originan en los sistemas responsivos frente a diferentes estímulos.

Es por ello que en esta sección se estudiaron los cambios en la morfología interna y superficial de las películas poliméricas hidratadas a pH 4,0 y 8,0.

III.4.3.2.1. Sistema PU

La Figura III.4.3.2.1.1 muestra las imágenes de SEM correspondientes a la superficie y al corte transversal del poliuretano a pH 8,0 y 4,0. Se puede observar como varía la estructura del PU al modificar el pH de la solución de hidratación. A pH 4,0 se aprecia una estructura compacta, cerrada y homogénea tanto en su superficie (Figura III.4.3.2.1.1. der.) como en su interior (Figura III.4.3.2.1.1. izq.). Sin embargo con un pH de hidratación de 8,0 la morfología cambia visiblemente. Se puede observar un incremento importante en la rugosidad con terminaciones más elevadas y bordes puntiagudos. Además en las imágenes correspondientes al corte transversal se aprecian la aparición de poros, propios de una morfología de estado abierto, a raíz de la alta hidratación que obtuvo la película a ese pH. Los comportamientos observados, se conciben con los resultados obtenidos en los análisis de GH, en donde la absorción de agua de las películas de PU viene dada a partir de la ionización de los grupos OH pertenecientes al DMPA. Cuando el GH es elevado, la morfología del sistema tiende a

un estado abierto con una rugosidad superficial elevada, mientras que a bajos GH, la película presenta un estado del tipo colapsado con una superficie más lisa y compacta.

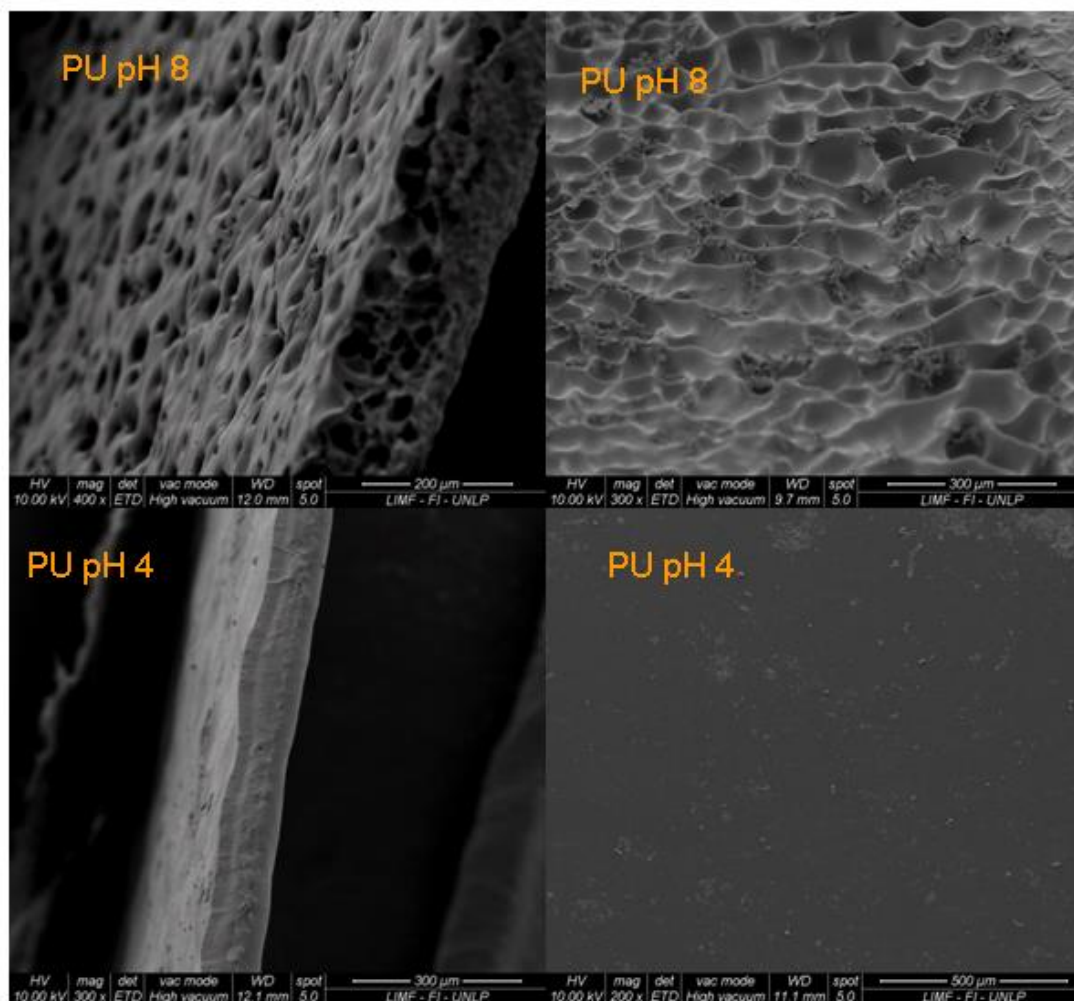


Figura III.4.3.2.1.1. Imágenes de SEM del corte transversal (izq.) y de la superficie del PU (der.) a pH: 4,0 y 8,0.

III.4.3.2.2. Sistema PU/DEA

A continuación en las figuras siguientes se presentan y analizan las imágenes de SEM (superficiales y corte transversal) correspondientes a las películas híbridas PU/DEA en sus tres composiciones: (90/10, 70/30 y 50/50); a pH 4,0 y 8,0.

A pH 8,0 se puede ver una estructura compacta, sin presencia de poros y lisa tanto en la superficie como así también en el corte transversal (Figura III.4.2.2.2.1). Esta morfología colapsada de la matriz es el resultado de la baja hidratación que tiene la película híbrida a pH alcalino y está relacionada con los bajos valores de GH observados anteriormente.

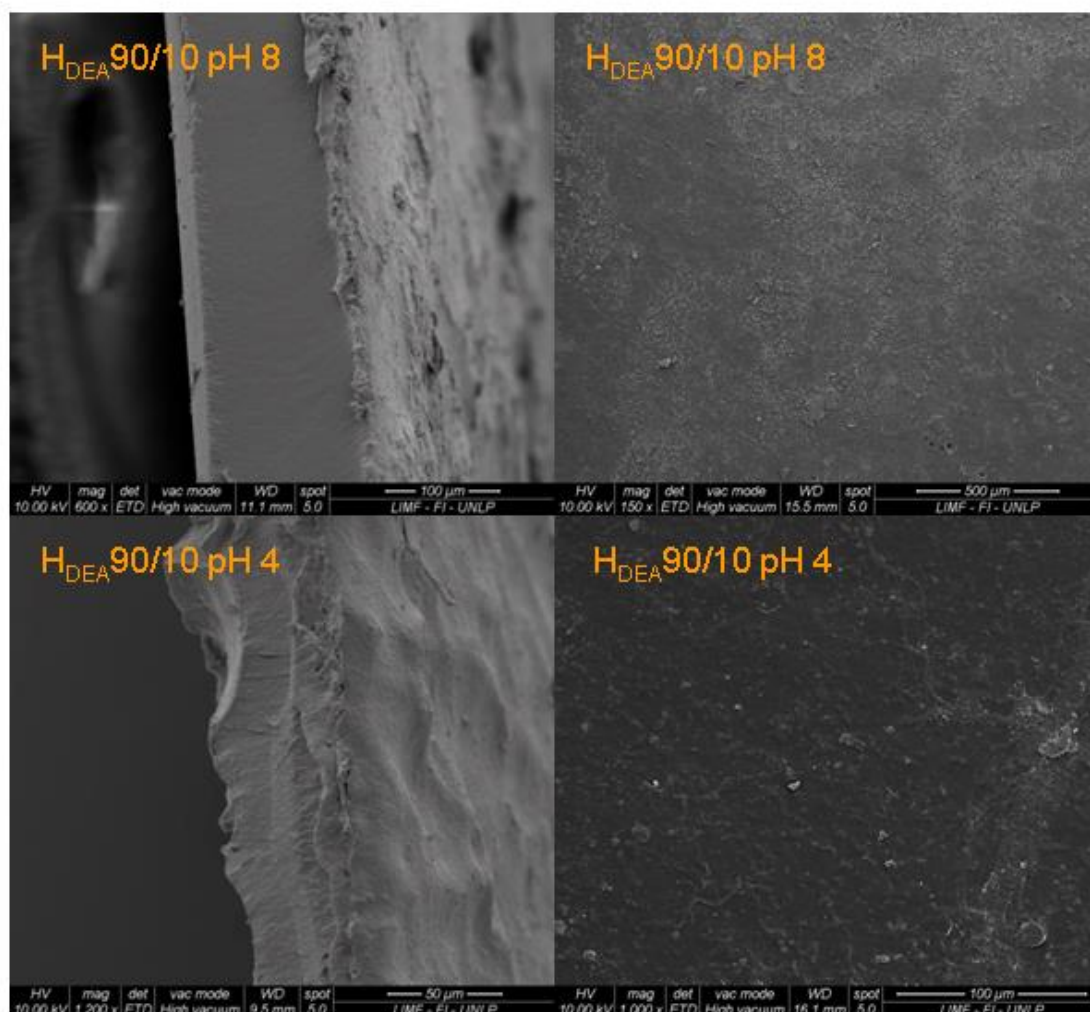


Figura III.4.3.2.2.1. Imágenes de SEM del corte transversal (izq.) y de la superficie (der.) del híbrido PU/DEA 90/10 a pH 4,0 y 8,0.

A pH ácido el comportamiento del H_{DEA}90/10 se modifica levemente como se puede apreciar en la Figura III.4.3.2.2.1. Se aprecia como la superficie se altera moderadamente, aumentando la rugosidad pero sin la aparición de poros. La matriz permanece con un estado más bien cerrado, en consecuencia con una baja hidratación que caracteriza a este sistema.

En el híbrido PU/DEA 70/30 (Figura III.4.3.2.2.2), a pH 4,0, la superficie ya presenta una rugosidad más importante y la matriz muestra un estado morfológico más abierto con la aparición de poros en toda su superficie. El corte transversal nos permite apreciar como la estructura interna también se modifica donde se puede ver con mayor

precisión la formación de los poros característicos de un sistema polimérico con alto valor de GH.

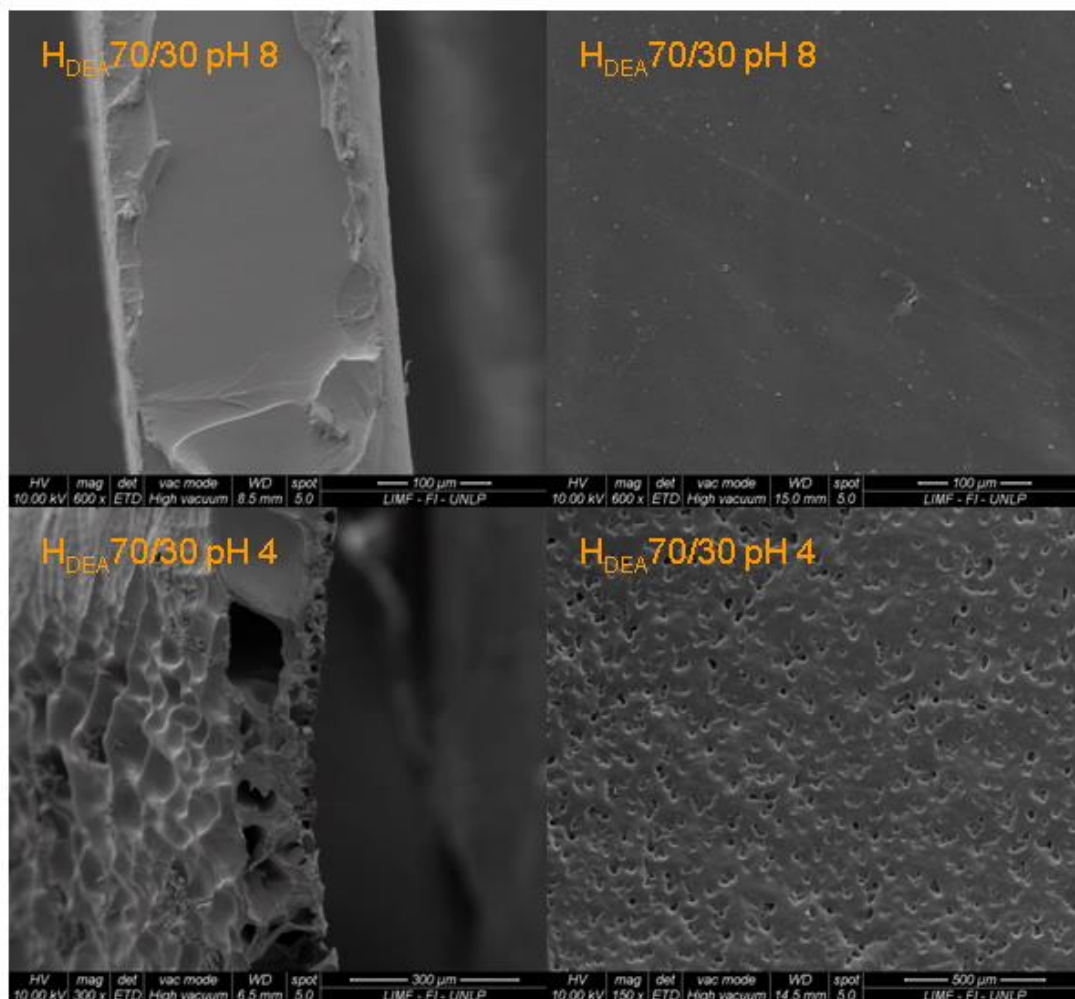


Figura III.4.3.2.2.2. Imágenes de SEM del corte transversal (izq.) y de la superficie (der.) del híbrido PU/DEA 70/30 a pH 4,0 y 8,0.

A pH 8.0 el comportamiento es similar al observado para el sistema $H_{DEA}90/10$. Se puede ver una estructura compacta, sin presencia de poros y lisa, tanto en la superficie como en el corte transversal. Esta estructura colapsada está en concordancia con el bajo GH del híbrido a este pH.

Por último, en el híbrido PU/DEA 50/50 (Figura III.4.2.2.2.3), a pH 4,0, se observa una cantidad y tamaño de poros superior al sistema anterior debido a un GH más elevado por parte de las películas híbridas con mayor cantidad de DEA, así como también una superficie más rugosa con paredes más puntiagudas.

A pH 8,0 la tendencia respecto a las demás composiciones (70/30 y 90/10) se mantiene, y se observa una superficie homogénea, “cerrada”, sin presencia de poros como consecuencia de la baja hidratación que presenta este híbrido a pH alcalino.

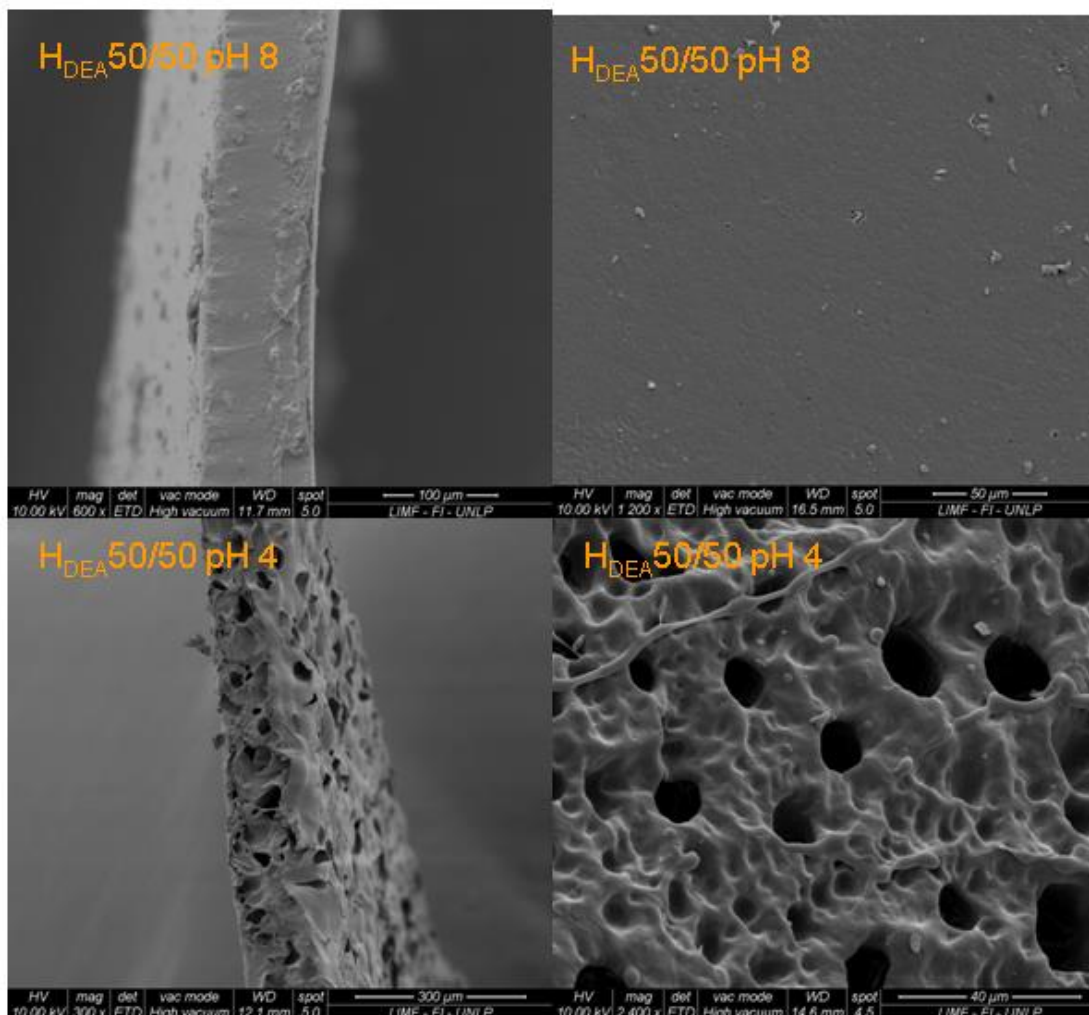


Figura III.4.3.2.2.3. Imágenes de SEM del corte transversal (izq.) y de la superficie (der.) del híbrido PU/DEA 50/50 a pH 4,0 y 8,0.

Se puede ver como a medida que aumenta la proporción de DEA, los cambios y alteraciones en la estructura de la matriz son más pronunciados. Los resultados concuerdan con lo esperado, es decir que cuanto mayor es el hinchamiento del polímero, mayor es la expansión interna de la matriz, y por ende mayor será el volumen disponible para la incorporación de moléculas. Al variar el pH de 8,0 a 4,0, la morfología de los

híbridos se modifica acentuando los cambios a medida que se aumenta el contenido de DEA en el sistema.

III.4.3.2.3. Sistema PU/DPA

A continuación se presentan las imágenes de SEM (superficiales y corte transversal) correspondientes a las películas híbridas PU/DPA en sus tres composiciones (90/10, 70/30 y 50/50) y a pH 4,0 y 8,0.

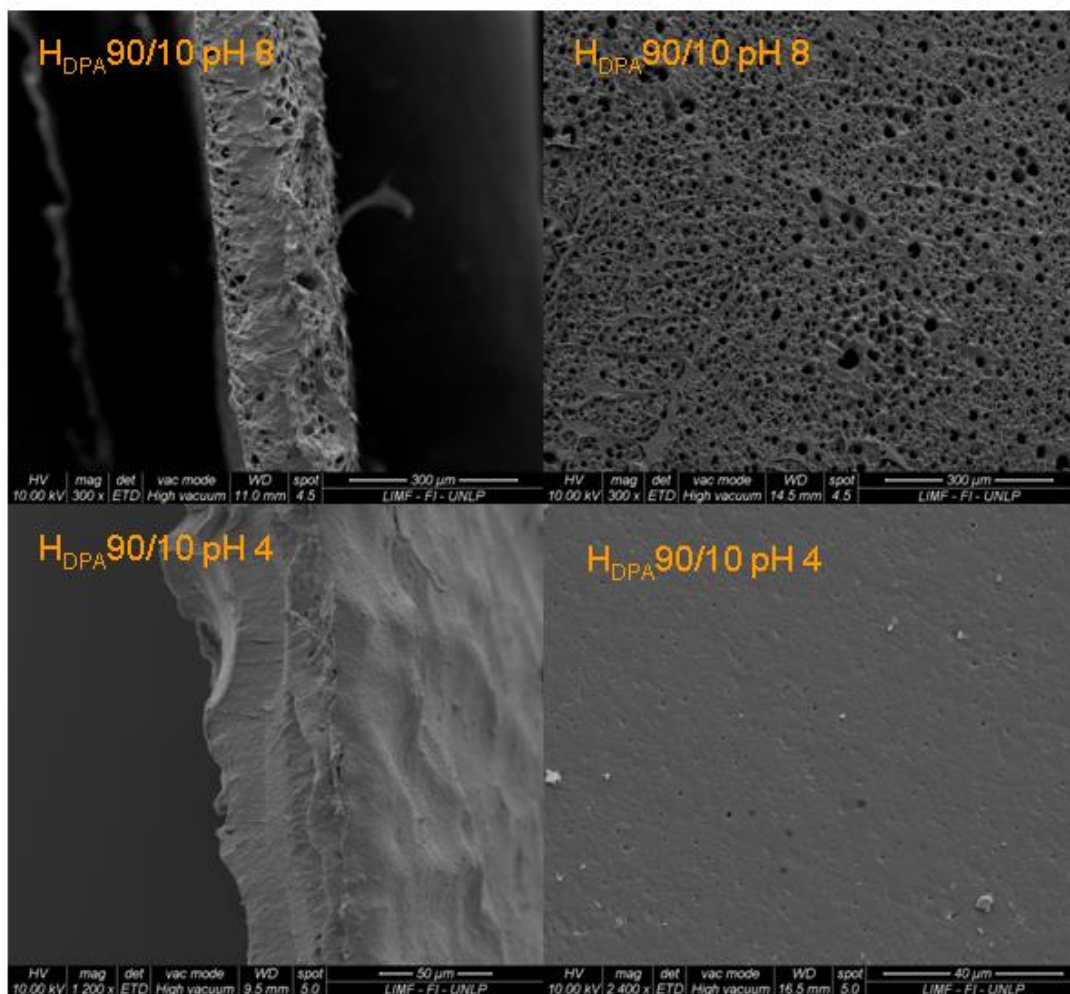


Figura III.4.3.2.3.1. Imágenes de SEM del corte transversal (izq.) y de la superficie (der.) del híbrido PU/DPA 90/10 a pH 4,0 y 8,0.

A pH 8,0 el híbrido PU/DPA 90/10 (Figura III.4.3.2.3.1) presenta una estructura más bien porosa, tanto en la superficie como en su interior. La presencia de poros se observa en toda la superficie estudiada con una distribución homogénea. El comportamiento a este pH se relaciona con el elevado valor de GH de éste híbrido (110

%), donde el estado abierto de la matriz permite el ingreso del agua al interior del polímero.

A pH 4,0 la situación cambia, y si bien la morfología presenta ondulaciones y cierta rugosidad, la película se presenta más compacta con solo algunos pequeños poros visibles en la zona estudiada. Los resultados vistos se condicen con la disminución del GH a pH 4.0 para este híbrido, el mismo posee un valor del 74 %, respecto del valor obtenido a pH 8,0.

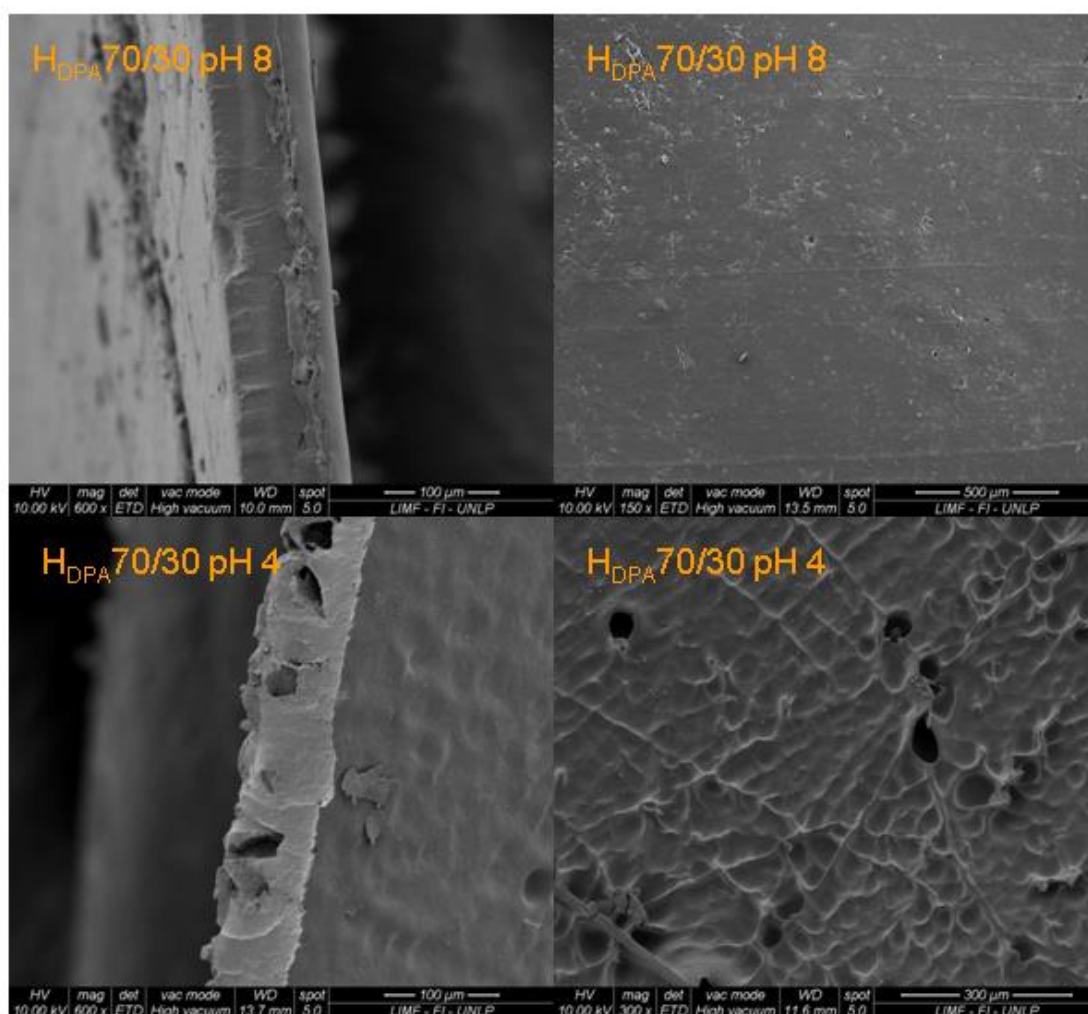


Figura III.4.3.2.3.2. Imágenes de SEM del corte transversal (izq.) y de la superficie (der.) del híbrido PU/DPA 70/30 a pH 4,0 y 8,0.

Las imágenes SEM del híbrido PU/DPA 70/30 se presentan en la Figura III.4.3.2.3.2. A pH 8,0 se observa un estado de la matriz predominantemente cerrado, homogéneo, liso y sin la presencia visible de poros como consecuencia de la baja

hidratación de este híbrido a pH alcalino. Sin embargo, a pH 4,0 la matriz sufre un cambio y tanto en el corte transversal como en la superficie se aprecian la aparición de algunos poros así como también un aumento de la rugosidad como consecuencia de un incremento en el GH de este híbrido.

Finalmente, las imágenes SEM del híbrido PU/DPA 50/50 se presentan en la Figura III.4.2.2.3.3.

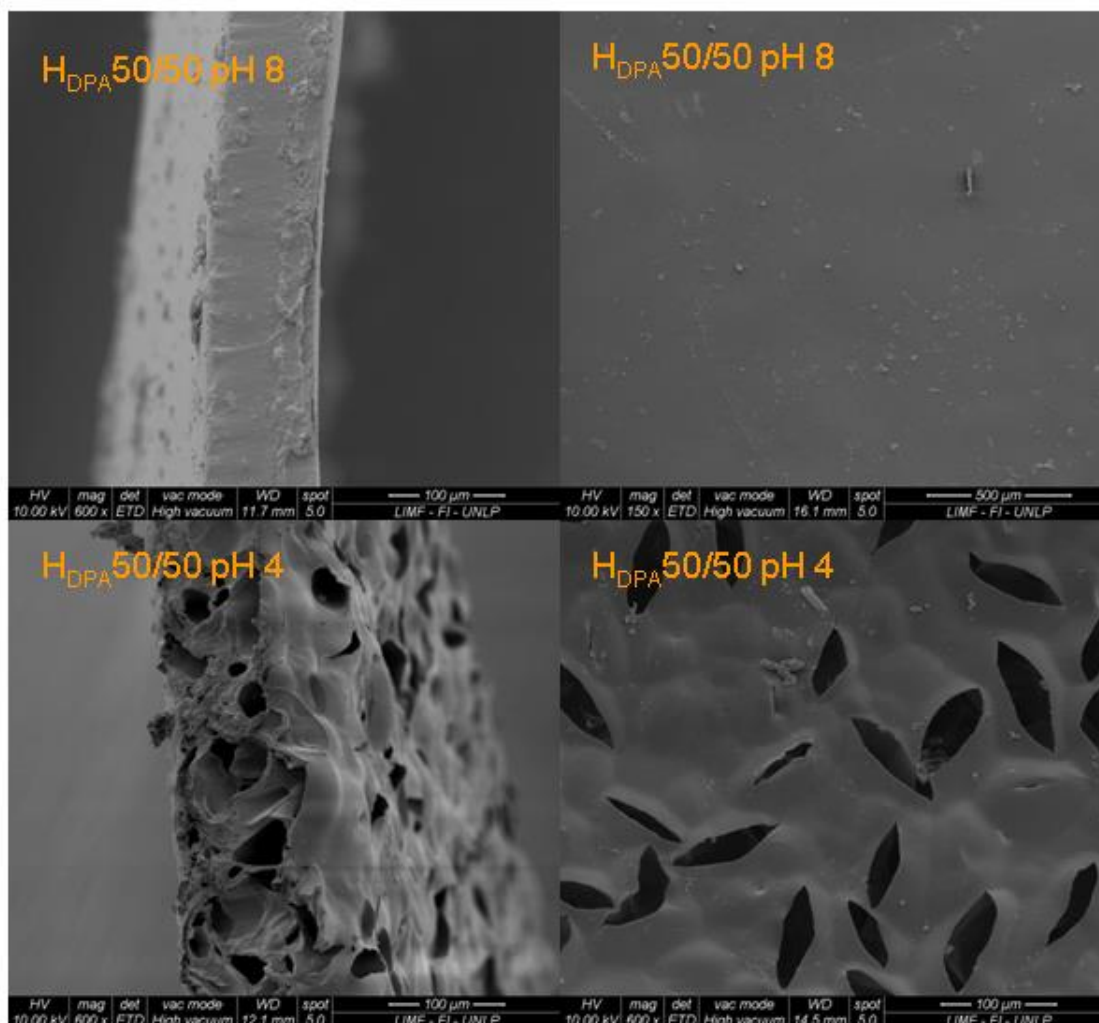


Figura III.4.3.2.3.3. Imágenes de SEM del corte transversal (izq.) y de la superficie (der.) del híbrido PU/DPA 50/50 a pH 4,0 y 8,0.

Continuando con la tendencia observada en el $H_{DPA}70/30$, a pH 8,0 se observa una matriz colapsada y homogénea mientras que a pH 4,0 debido al elevado grado de hinchamiento del presente híbrido (425,8 %) se produce un cambio bien marcado. Se puede observar la aparición de poros, con forma predominantemente ovalada, distribuidos por toda la superficie así como también una morfología más rugosa y

abierta como consecuencia de la repulsión electrostática que se produce en la matriz a este pH.

III.4.4. CONCLUSIONES

Las películas poliméricas mostraron valores de AC entre 86 ° (PU) y 57 ° (H_{DEA} 50/50), 58° (H_{DPA} 50/50) indicando que la hidrofiliidad de la superficie disminuye con el agregado del acrílico DEA o DPA

A medida que se incrementa la proporción de DEA o DPA, la posibilidad de encontrar grupos aminos superficiales protonables aumenta y en consecuencia la superficie de la película híbrida se torna más hidrofílica.

Los valores de θ_{App} obtenidos para los sistemas híbridos PU/DEA y PU/DPA a iguales proporciones fueron prácticamente los mismos, con diferencias que no superan los 2°.

A partir de las imágenes de SEM obtenidas, se observó en los híbridos PU/DEA y PU/DPA, que la respuesta a cambios de pH, observada por la técnica gravimétrica a través del hinchamiento, también está acompañada por cambios morfológicos internos y superficiales, donde los cambios apreciados por SEM se correlacionan cualitativamente con los cambios en el grado de hinchamiento cuando se comparan los resultados para diferentes composiciones y sistemas.

En base a estos resultados, se espera que los polímeros híbridos presenten la capacidad de modificar la liberación de un PA en función de los cambios morfológicos observados al variar el pH. De esta forma y si no hay otros factores predominantes como fuerzas de interacción o efectos asociados a la solubilidad del PA, los sistemas con mayor tamaño de poro presentarán una mayor velocidad de liberación del PA, mientras que para aquellos más compactos será menor.

III.6. BIBLIOGRAFÍA

- Anderson, B. C. yS. K. Mallapragada** (2002). "Synthesis and characterization of injectable, water-soluble copolymers of tertiary amine methacrylates and poly(ethylene glycol) containing methacrylates." *Biomaterials* **23**(22): 4345 - 4352.
- Andersson, M., A. Axelsson yG. Zacchi** (1997). "Diffusion of glucose and insulin in a swelling N-isopropylacrylamide gel." *Int J Pharm* **157**(2): 199-208.
- Bae, Y. H., T. Okano yS. W. Kim** (1991). "'On-Off' Thermocontrol of Solute Transport. I. Temperature Dependence of Swelling of N-Isopropylacrylamide Networks Modified with Hydrophobic Components in Water." *Pharmaceutical Research* **8**(4): 531-537.

- Bagby, G., R. S. Lehrle y J. C. Robb** (1969). "Kinetic measurements by micropyrolysis-GLC: Thermal degradation of polymethylmethacrylate possessing lauryl-mercaptyl end groups." *Polymer* **10**: 683-690.
- Bajpai, A. K., S. K. Shukla, S. Bhanu y S. Kankane** (2008). "Responsive polymers in controlled drug delivery." *Progress in Polymer Science* **33**(11): 1088-1118.
- Bhattacharyya, B.** (1989). *Physical and chemical crosslinking of polyurethane. Handbook of polymer science and technology science and technology. Vol 2.* New York, Marcel Dekker, Inc.
- Bilyeu, B., W. Brostow y K. P. Menard** (2001). "Compuestos epóxidos termoestables y sus aplicaciones III. Ecuaciones cinéticas." *Journal of Materials Education* **23**: 201 - 219.
- Bjerrum, J., C. J. Ballhausen y C. K. Jørgensen** (1954). "Studies on Absorption Spectra. I. Results of Calculations on the Spectra and Configuration of Copper(II) Ions." *Acta Chemica Scandinavica* **8**: 1275 - 1289.
- Brannon-Peppas, L. y N. A. Peppas** (1988). "Structural analysis of charged polymeric networks." *Polymer Bulletin* **20**(3): 285-289.
- Brannon-Peppas, L. y N. A. Peppas** (1991). "Time-dependent response of ionic polymer networks to pH and ionic strength changes." *International Journal of Pharmaceutics* **70**(1-2): 53-57.
- Brannon-Peppas, L. y N. A. Peppas** (1997). "Polymers in Controlled Drug Delivery." *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*: 34-46.
- Brostow, W., R. Chiu, I. M. Kalogeras y A. Vassilikou-Dova** (2008). "Prediction of glass transition temperatures: Binary blends and copolymers." *Materials Letters* **62**(17-18): 3152-3155.
- Butun, V., S. P. Armes y N. C. Billingham** (2001). "Synthesis and aqueous solution properties of near-monodisperse tertiary amine methacrylate homopolymers and diblock copolymers." *Polymer* **42**(14): 5993-6008.
- Cabane, E., X. Zhang, K. Langowska, C. G. Palivan y W. Meier** (2012). "Stimuli-Responsive Polymers and Their Applications in Nanomedicine." *Biointerphases* **7**(1): 1-27.
- Cassu, S. N. y M. I. Felisberti** (1997). "Poly(vinyl alcohol) and poly(vinyl pyrrolidone) blends: miscibility, microheterogeneity and free volume change." *Polymer* **38**(15): 3907-3911.
- Cervantes-Uc, J. M., J. V. Cauich-Rodríguez, W. A. Herrera-Kao, H. Vázquez-Torres y A. Marcos-Fernández** (2008). "Thermal degradation behavior of polymethacrylates containing amine side groups." *Polymer Degradation and Stability* **93**(10): 1891-1900.
- Colinet, I., V. Dulong, G. Mocanu, L. Picton y D. Le Cerf** (2010). "Effect of chitosan coating on the swelling and controlled release of a poorly water-soluble drug from an amphiphilic and pH-sensitive hydrogel." *Int J Biol Macromol* **47**(2): 120-125.
- Delpech, M. C. y F. M. B. Coutinho** (2000). "Waterborne anionic polyurethanes and poly(urethane-urea)s: influence of the chain extender on mechanical and adhesive properties." *Polymer Testing* **19**(8): 939-952.
- Díez Peña, E.** (2002). *Desarrollo y caracterización de hidrogeles poliméricos con aplicación en la liberación controlada de fármacos*, Universidad Complutense de Madrid.
- Doğan, F., H. Akat y I. Kaya** (2008). "Synthesis, characterization and thermal degradation kinetics of poly(imino isophthaloyl imino (2,4,8,10-tetraoxaspiro [5,5] undecan-3,9-dipropylene))." *Chinese Journal of Polymer Science* **26**(01): 47-53.

- Elliott, J., I. Hamerton, J. N. Hay yS. J. Shaw** (2003). "Synthesis and characterisation of novel methyl methacrylate-2-(dimethylamino)ethyl methacrylate copolymer salts containing polymerisable anions." Polymer **44**(14): 3775-3784.
- Faccia, P. A.** (2013). Síntesis y caracterización de materiales poliméricos para sistemas de transporte y liberación de fármacos con potenciales aplicaciones en terapias oftalmológicas, UNLP.
- Faccia, P. A. yJ. I. Amalvy** (2013). "Synthesis, characterization, and swelling behavior of new pH-sensitive hydrogels derived from copolymers of 2-hydroxyethyl methacrylate and 2-(diisopropylamino)ethylmethacrylate." Journal of Applied Polymer Science **127**(3): 1974-1980.
- Fox, T. G.** (1956). "Influence of diluent and of copolymer composition on the glass temperature of a polymer system." Bulletin of the American Society **1**: 123.
- Franson, N. M. yN. A. Peppas** (1983). "Influence of copolymer composition on non-fickian water transport through glassy copolymers." Journal of Applied Polymer Science **28**(4): 1299 - 1210.
- Gordon, M. yJ. S. Taylor** (1952). "Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. i. non-crystalline copolymers." Journal of Applied Chemistry **2**(9): 493 - 500.
- Hatada, K., T. Kitayama, N. Fujimoto yT. Nishiura** (1993). "Stability and Degradation of Polymethacrylates with Controlled Structure." Journal of Macromolecular Science, Part A **30**(9-10): 645-667.
- Hirokawa, Y. yT. Tanaka** (1984). "Volume phase transition in a nonionic gel." The Journal of Chemical Physics **81**(12): 6379-6380.
- Hoffman, A. S.** (2002). "Hydrogels for biomedical applications." Advanced Drug Delivery Reviews **54**(1): 3-12.
- Huffman, A. S., A. Afrassiabi yL. C. Dong** (1986). "Thermally reversible hydrogels: II. Delivery and selective removal of substances from aqueous solutions." Journal of Controlled Release **4**(3): 213-222.
- Irusta, L. yM. J. Fernández - Berridi** (1999). "Aplicación de la espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier al estudio de recubrimientos de poliuretano." Revista de Plásticos Modernos **78**: 245 - 251.
- Johari, G. P., A. Hallbrucker yE. Mayer** (1988). "Calorimetric relaxation and glass transition in poly(propylene glycols) and its monomer." Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics **26**(9): 1923 - 1930.
- Kamath, K. R. yK. Park** (1993). "Modern Hydrogel Delivery Systems Biodegradable hydrogels in drug delivery." Advanced Drug Delivery Reviews **11**(1): 59-84.
- Kang, H.-M., Y.-L. Cai yP.-S. Liu** (2006). "Synthesis, characterization and thermal sensitivity of chitosan-based graft copolymers." Carbohydrate Research **341**(17): 2851-2857.
- Kim, S. W., Y. H. Bae yT. Okano** (1992). "Hydrogels: swelling, drug loading, and release." Pharm Res **9**(3): 283-290.
- Król, P.** (2007). "Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, copolymers and ionomers." Progress in Materials Science **52**(6): 915-1015.
- Kwei, T. K.** (1984). "The effect of hydrogen bonding on the glass transition temperatures of polymer mixtures." Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition **22**(6): 307 - 313.

- Lee, W.-F. y Y.-J. Chen** (2001). "Synthesis and swelling properties of 2-hydroxyethyl methacrylate-co-1-vinyl-3-(3-sulfopropyl)imidazolium betaine hydrogels." Journal of Applied Polymer Science **81**(12): 2888 - 2900.
- Lee, W.-F. y Y.-H. Lin** (2001). "pH-reversible hydrogels. IV. Swelling behavior of the 2-hydroxyethyl methacrylate-co-acrylic acid-co-sodium acrylate copolymeric hydrogels." Journal of Applied Polymer Science **81**(6): 1360 - 1371.
- Lowman, A. M. y N. A. Peppas** (1999). Encyclopedia of controlled drug delivery Vol 1. Brown University, Providence, Rhode Island, John Wiley & Sons, Inc.
- Lucas, E. F., B. G. Soares y E. Monteiro** (2001). "Caracterização de Polímeros." e-papers, Rio de Janeiro **217**.
- Luengo Rico, G.** (1993). Mezcla de polímeros. Estudio de su compatibilidad, Facultad de Ciencias Químicas.
- Luo, Wang y Ying** (1997). "Hydrogen-Bonding Properties of Segmented Polyether Poly(urethane urea) Copolymer." Macromolecules **30**(15): 4405-4409.
- Mathiowitz, E.** (1999). Encyclopedia of Control drug delivery. . New York, John Wiley & Sons, Inc. .
- Menard, K. P. y N. R. Menard** (2002). Dynamic Mechanical Analysis in the Analysis of Polymers and Rubbers. Encyclopedia of Polymer Science and Technology, John Wiley & Sons, Inc.
- Menczel, J. D. y R. B. Prime** (2009). Thermal analysis of polymers. Fundamentals and applications. Wiley, Wiley.
- Moon, J. R. y J.-H. Kim** (2010). "Biodegradable stimuli-responsive hydrogels based on amphiphilic polyaspartamides with tertiary amine pendent groups." Polymer International **59**(5): 630 - 636.
- Musthafa, Z.** (1999). Caracterización de superficies poliméricas mediante la técnica de ángulo de contacto. Aplicación al látex de poliestireno como sistema modelo. Cap. IV.
- Nam, K., J. Watanabe y K. Ishihara** (2004). "Modeling of swelling and drug release behavior of spontaneously forming hydrogels composed of phospholipid polymers." International Journal of Pharmaceutics **275**(1-2): 259-269.
- Pardini, F. M. y J. I. Amalvy** (2014). "Synthesis and swelling behavior of pH-responsive polyurethane/poly[2-(diethylamino)ethyl methacrylate] hybrid materials." Journal of Applied Polymer Science **131**(2): 39799.
- Pardini, O. R. y J. I. Amalvy** (2008). "FTIR, 1H-NMR spectra, and thermal characterization of water-based polyurethane/acrylic hybrids." Journal of Applied Polymer Science **107**(2): 1207-1214.
- Peppas, N. A., P. Bures, W. Leobandung y H. Ichikawa** (2000). "Hydrogels in pharmaceutical formulations." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **50**(1): 27-46.
- Peruzzo, P. J., P. S. Anbinder, O. R. Pardini, C. A. Costa, C. A. Leite, F. Galembeck y J. I. Amalvy** (2010). "Polyurethane/acrylate hybrids: effects of acrylic content and thermal treatment on polymer properties." Journal of Applied Polymer Science **116**(5): 2694-2705.
- Pillay, V. y R. Fassihi** (2000). "A novel approach for constant rate delivery of highly soluble bioactives from a simple monolithic system." J Control Release **67**(1): 67-78.
- Privalko, V. P. y V. V. Korskanov** (1999). "Thermoelastic Behaviour of Amorphous Polymers Above and Through the Glass Transition Interval I. Polystyrene." Journal of Thermal Analysis and Calorimetry **55**(3): 741-750.
- Qiu, Y. y K. Park** (2001). "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery." Advanced Drug Delivery Reviews **53**(3): 321-339.

- Rasool, N., T. Yasin, J. Y. Y. Heng yZ. Akhter** (2010). "Synthesis and characterization of novel pH-, ionic strength and temperature- sensitive hydrogel for insulin delivery." Polymer **51**(8): 1687-1693.
- Rodkate, N., B. Rutnakornpituk, U. Wichai, G. Ross yM. Rutnakornpituk** (2015). "Smart carboxymethylchitosan hydrogels that have thermo- and pH-responsive properties." Journal of Applied Polymer Science **132**(8).
- Rozsa, C., D. Danay, N. Galego, V. Cyras yA. Vázquez** (2004). "Miscibilidad de mezclas poliméricas de polihidroxialcanoatos." Revista Iberoamericana de Polímeros **5**(2): 55 - 66.
- Schneider, H. A.** (1997). "Conformational Entropy Contributions to the Glass Temperature of Blends of -Miscible Polymers " Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology **102**(2): 229 - 2481.
- Serrano Saldaña, E.** (2002). Tensión interfacial y mojabilidad de sistemas sólido/salmuera/n-dodecano: estudio experimental del efecto de la fuerza iónica y de la concentración de surfactante., Universidad Autonoma Metropolitana.
- Shibayama, M., M. Morimoto yS. Nomura** (1994). "Phase separation induced mechanical transition of poly(N-isopropylacrylamide)/water isochore gels." Macromolecules **27**(18): 5060-5066.
- Shieh, L. Y. yN. A. Peppas** (1991). "Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. XI. The dynamic swelling behavior of hydrophilic copolymers containing multiethylene glycol dimethacrylates." Journal of Applied Polymer Science **42**(6): 1579 - 1587.
- Silverstein, R. M., F. X. Webster yD. J. Kiemle** (2002). Spectrometric identification of organic compounds. New York, John Wiley & Sons, Inc. .
- Skoog, D., J. Holler yT. Nieman** (2001). Principios de Análisis instrumental. Principios de Análisis instrumental. McGraw-Hill. **5**.
- Solomon, D. H.** (1982). "Abnormal Groups in Vinyl Polymers." Journal of Macromolecular Science: Part A - Chemistry **17**(2): 337-367.
- Teo, L.-S., C.-Y. Chen yJ.-F. Kuo** (1997). "Fourier Transform Infrared Spectroscopy Study on Effects of Temperature on Hydrogen Bonding in Amine-Containing Polyurethanes and Poly(urethane-ureas)." Macromolecules **30**(6): 1793-1799.
- Turi, E. A.** (1997). Thermal Characterization of Polymeric Materials, Second Edition. New York, Academic Press.
- Vernon, B., S. W. Kim yY. H. Bae** (1999). "Insulin release from islets of Langerhans entrapped in a poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) polymer gel." J Biomater Sci Polym Ed **10**(2): 183-198.
- Walker, C. M. yN. A. Peppas** (1990). " Solute and penetrant diffusion in swellable polymers: X. Swelling of multiethylene glycol dimethacrylate copolymers " Journal of Applied Polymer Science **39**(10).
- Wang, F.** (1998). Polydimethylsiloxane modification of segmented thermoplastic polyurethanes and polyureas. Dissertation Submitted to the in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Chemistry., Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University.
- Wang, H., Y. Niu, G. Fei, Y. Shen yJ. Lan** (2016). "In-situ polymerization, rheology, morphology and properties of stable alkoxysilane-functionalized poly (urethane-acrylate) microemulsion." Progress in Organic Coatings **99**: 400-411.
- Xue, W., I. W. Hamley yM. B. Huglin** (2002). "Rapid swelling and deswelling of thermoreversible hydrophobically modified poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels prepared by freezing polymerisation." Polymer **43**(19): 5181-5186.

Yanfeng, C. y Y. Min (2001). "Swelling kinetics and stimuli-responsiveness of poly(DMAEMA) hydrogels prepared by UV-irradiation." Radiation Physics and Chemistry **61**(1): 65-68.

Yin, Y., X. Ji, H. Dong, Y. Ying y H. Zheng (2008). "Study of the swelling dynamics with overshooting effect of hydrogels based on sodium alginate-g-acrylic acid." Carbohydrate Polymers **71**(4): 682-689.

Yu, T. L., T. L. Lin, Y. M. Tsai y W. J. Liu (1999). "Morphology of polyurethanes with triol monomer crosslinked on hard segments." Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics **37**(18): 2673 - 2681.

Zulfiqar, S., M. Zulfiqar, T. Kausar y I. C. McNeill (1987). "Thermal degradation of phenyl methacrylate-methyl methacrylate copolymers." Polymer Degradation and Stability **17**(4): 327-339.

IV. ESTUDIO DE LOS POLÍMEROS HÍBRIDOS COMO SISTEMAS DE TRANSPORTE Y LIBERACIÓN CONTROLADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Un tratamiento con medicamentos exitoso requiere que se administre la cantidad apropiada de dicho fármaco en el sitio de acción específico. Para poder lograr este resultado, se deben tener en cuenta diferentes factores al momento de diseñar una estrategia de administración como son: el lugar de aplicación, el tipo y magnitud de variables del entorno, la velocidad de liberación frente a los cambios del entorno, los niveles de fármaco deseados, las características del sistema polimérico empleado, las características y propiedades fisicoquímicas del fármaco, y la interacción fármaco sustrato. En este capítulo se estudia el desempeño de los sistemas híbridos (PU/DEA y PU/DPA) como sistemas de captación y liberación de principios activos, y su capacidad de controlar la velocidad de liberación a través de cambios en la proporción PU/A y en el pH del medio.

IV.1. INCORPORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

La capacidad de incorporar fármacos depende de muchos factores como: el grado de hinchamiento, características físicas del polímero (espesor, peso, forma), el peso molecular del fármaco, el método de carga, las condiciones de la solución de carga (concentración del fármaco, pH, temperatura, etc.), la solubilidad del fármaco en la matriz del gel, el tiempo de inmersión del sistema en la solución, y las interacciones específicas entre el fármaco y la matriz polimérica.

En esta sección se estudia la influencia de diversos factores como son el pH, el método de carga, la proporción PU/A y tipo de grupo acrílico, en la capacidad de carga de los sistemas híbridos.

IV.1.1. INTRODUCCIÓN

IV.1.1.1. Principio activo empleado

A fin de estudiar estos factores se empleó como principio activo modelo (PA) un colorante de forma de estudiar el comportamiento general de los diferentes sistemas híbridos pH-responsivos mediante un seguimiento cualitativo (visual) y cuantitativo (espectroscópico). El colorante seleccionado como principio activo modelo fue la rodamina 6G (R6G).

La rodamina 6G es un heterociclo que pertenece a la familia de los xantenos y su fórmula empírica es $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$. Es un polvo de color púrpura oscuro, con una masa molar de 479,02 g/mol, y una densidad de 1,26 g/cm³. En la Figura IV.1.1.1.1 se muestran la estructura química del clorhidrato de rodamina 6G (R6G).

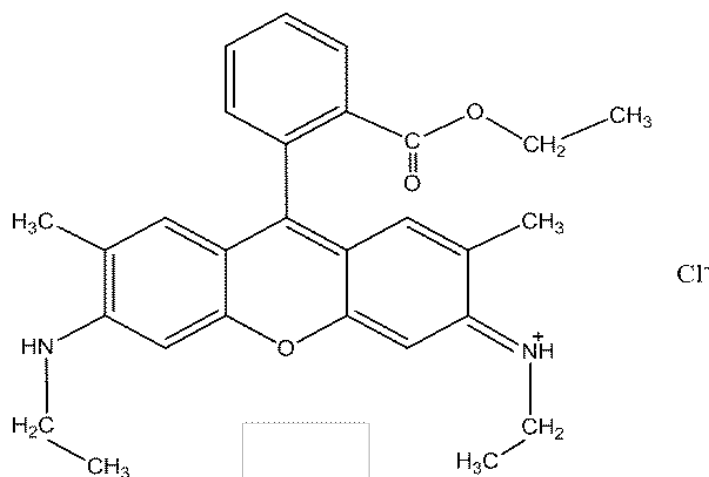


Figura IV.1.1.1.1. Estructura química del clorhidrato de rodamina (R6G).

Esta molécula es ampliamente usada como molécula modelo debido a su gran solubilidad en agua (20 g/l a 25 °C), etanol, metanol, acetona y sulfóxido de dimetilo, entre otros solventes. Tanto su estabilidad química, su fácil detección por espectroscopia UV-visible (absorción a 348 y 526 nm) y fluoroscopia, y en particular por su similitud estructural y química con varios fármacos; hacen de la R6G un compuesto útil para múltiples propósitos y una adecuada elección como molécula modelo. En particular la parte catiónica de la molécula es similar a las de drogas lipofílicas pequeñas y por tal razón se usa comúnmente como droga modelo en estudios de liberación de las mismas (De Jalón, Blanco-Prieto y col. 2001). También se utiliza como marcador para la detección y el seguimiento de las moléculas en microscopía por fluorescencia, citometría de flujo, inmuno-histoquímica y espectroscopia convencional. Adicionalmente ha sido utilizada como colorante para la tinción mitocondrial y también como un medio de contraste para formación de imágenes de nanopartículas (Betancourt, Shah y col. 2009).

Por lo tanto, la evaluación de la capacidad de absorción del PA por parte de los sistemas, se realizó utilizando rodamina 6G (R6G). Las propiedades de este compuesto se encuentran en la Tabla IV.1.1.1.1.

Tabla IV.1.1.1.1. Propiedades y características de R6G

Masa Molar (g)	479,02
Solubilidad en agua a 25°C (mg/ml)	20
% iónico	Sal catiónica
Naturaleza química	Xanteno
Fórmula química	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O

IV.1.1.2. Incorporación de R6G en los sistemas poliméricos

Dentro de los posibles métodos para la incorporación del PA, los más utilizados son la adición del PA en la mezcla de polimerización; o la inmersión del polímero, ya sintetizado, en una solución concentrada del PA.

En el primer método el fármaco se incorpora a la mezcla de polimerización (compuestas por los monómeros y el iniciador), y se lleva a cabo la reacción de polimerización atrapando el fármaco en la matriz polimérica. La ventaja de este método es que permite definir la cantidad de PA que se quiere incorporar en la matriz. Sin embargo, presenta como desventajas que el PA puede reaccionar o interaccionar con alguno de los componentes durante la síntesis, y requiere que además sea estable frente a las condiciones de reacción (temperatura, luz, etc.).

En el caso de nuestros sistemas, una alternativa es la incorporación del PA en la dispersión poliuretánica una vez concluida la polimerización, este método de carga se conoce como dispersión. Así, el PA se adiciona sobre una cantidad adecuada de dispersión polimérica para luego, por medio de la deposición en moldes (casting), formar las películas poliméricas con el PA incorporado. De esta forma se evitan posibles reacciones entre los componentes y el PA durante la síntesis. Es por ello que el método de carga en dispersión es viable y será uno de los métodos de carga evaluados en el presente capítulo.

El segundo método de carga se denomina carga por inmersión, y consiste en sumergir la película polimérica en una solución concentrada del PA. El hinchamiento del polímero provoca la difusión del PA desde la solución concentrada hacia al interior de la matriz, impulsado por la presión osmótica y el gradiente de concentración. Este método permite obtener sistemas más inertes, debido a que presenta la posibilidad de purificar la película antes de realizar la carga, y así eliminar todos los componentes que no han reaccionado durante la síntesis. Otra de las ventajas es que las moléculas del PA

se incorporan a la matriz a través de canales naturales formados durante el proceso de formación de la película, por lo tanto en presencia del estímulo adecuado, las moléculas incorporadas tendrán mayor libertad para liberarse. La desventaja es que no permite controlar la cantidad exacta de PA incorporado y en algunos casos el nivel de carga del polímero con este método puede ser inadecuado.

Ante lo expuesto, en este trabajo se seleccionaron dos métodos de carga del PA: carga por inmersión y carga en dispersión para la incorporación de R6G en los sistemas poliméricos.

IV.1.2. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1.2.1. Incorporación de R6G por el método de inmersión

Las películas secas, circulares de 22,0 mm de diámetro y espesores comprendidos entre 150 y 250 μm ($\pm 5 \mu\text{m}$), se colocaron en una solución concentrada (100 mg/L) de rodamina 6G (Sigma 95 % pureza), en un recipiente con agitación constante, fijando la temperatura de carga en 25,0 °C (controlada con un baño termostatzado) y un tiempo de carga de 72 horas (tiempo necesario para que todos los sistemas alcancen el equilibrio).

El medio empleado para preparar las soluciones concentradas del PA fue un buffer fosfato de sodio (BF) 0,1 M (pH 7,0 y 8,0) y buffer acetato 0,1 (pH 4,0). La cantidad de R6G incorporada por la película se obtuvo determinando la absorbancia de la solución de carga antes y después de colocar la película (una vez alcanzado el equilibrio) utilizando un espectrofotómetro UV-Visible Thermo Genesys 10S, USA. A partir del espectro de absorbancia UV-visible de la R6G (ver Apéndice Figura VII.3.1.1), se seleccionaron las longitudes de onda de 348 nm, para concentraciones entre 10 y 120 mg/L, y 526 nm, para concentraciones entre 0,15 y 10 mg/L. Estas longitudes de onda se utilizaron para determinar la cantidad del PA incorporado y liberado utilizando las curvas de calibración correspondientes (ver Apéndice Figuras VII.3.2.1 y VII.3.2.2). Los ensayos se realizaron por duplicado. La masa de PA incorporada se obtuvo por diferencia entre la masa inicial y final de PA contenido en la solución, aplicando la ley de Lambert-Beer. Las películas con R6G incorporada se trataron con agua destilada, de forma de eliminar posibles restos del PA que pudiera haber quedado en la superficie, luego fueron secadas a 30 °C por 24 horas y finalmente almacenadas en desecador con sílica-gel hasta su posterior utilización. En la Figura IV.1.2.1.1 se presenta un dibujo esquemático del método de carga por inmersión.

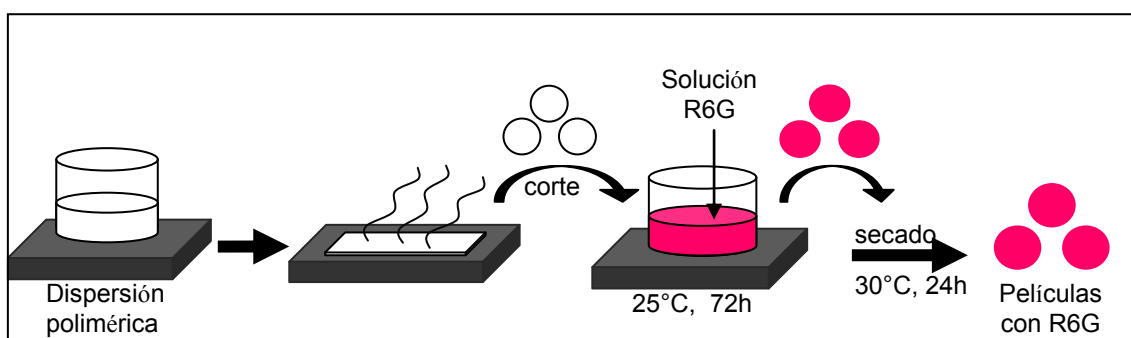


Figura IV.1.2.1.1. Esquema del método de carga por inmersión

IV.1.2.2. Incorporación de R6G por el método de dispersión

En este método la R6G disuelta en buffer pH 8,0 se incorporó a las dispersiones poliméricas antes de formar la película. En la Figura IV.1.2.2.1 se presenta esquemáticamente este método.

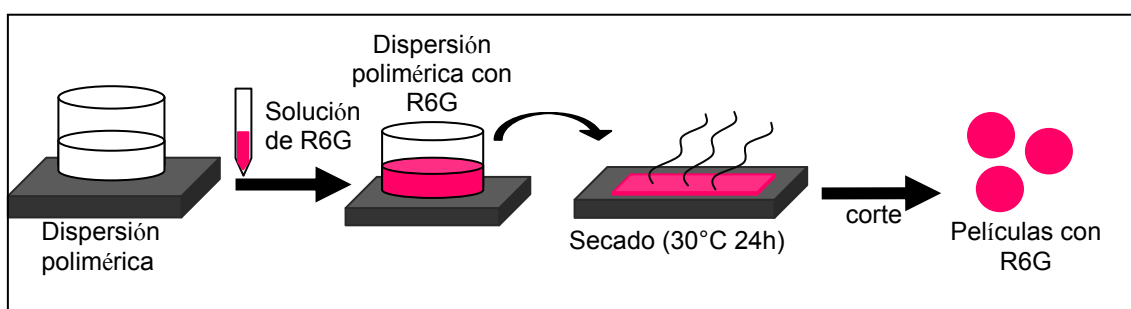


Figura IV.1.2.2.1. Esquema del método de carga por dispersión

Se tuvo en cuenta los valores de carga obtenidos por el método anterior, de forma de obtener, en este caso, películas cargadas con cantidades equivalentes de R6G incorporada. Las dispersiones poliméricas con R6G se utilizaron para preparar las películas cargadas, de la misma forma que se mencionó en el capítulo II (sección II.3.3).

IV.1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1.3.1. Incorporación de R6G por el método de inmersión para sistemas PU/DEA

Es sabido que cuando se coloca el polímero seco en una solución concentrada de PA, el hinchamiento del mismo provoca la difusión del PA desde la solución concentrada hacia al interior de la matriz, hasta que finalmente se alcanza un equilibrio. En sistemas pH-responsivos, el cambio de pH de la solución de carga puede modificar

la cantidad o la forma de incorporación de los fármacos. A continuación se discutirá el efecto del pH sobre la cantidad de R6G incorporada en las películas poliméricas, de forma tal de determinar el pH más adecuado para la carga del principio activo seleccionado.

IV.1.3.1.1. Elección del pH del medio para la incorporación del principio activo

Como se mencionó anteriormente, las condiciones del medio de carga influyen directamente en la cantidad y eficiencia de incorporación del principio activo en la matriz. En esta sección se discute la cantidad de R6G incorporada por el PU y por los híbridos PU/DEA a tres pHs diferentes, (4,0, 7,0 y 8,0) a fin de seleccionar el pH de carga en donde la incorporación del principio activo sea mayor. La concentración de R6G en la solución de carga fue en todos los casos de 100 mg/L y el tiempo óptimo de carga se fijó en 72 horas (tiempo necesario y suficiente para alcanzar el equilibrio en todos los sistemas).

En la Figura IV.1.3.1.1.1 se muestran las películas secas con R6G incorporada a los diferentes pHs.

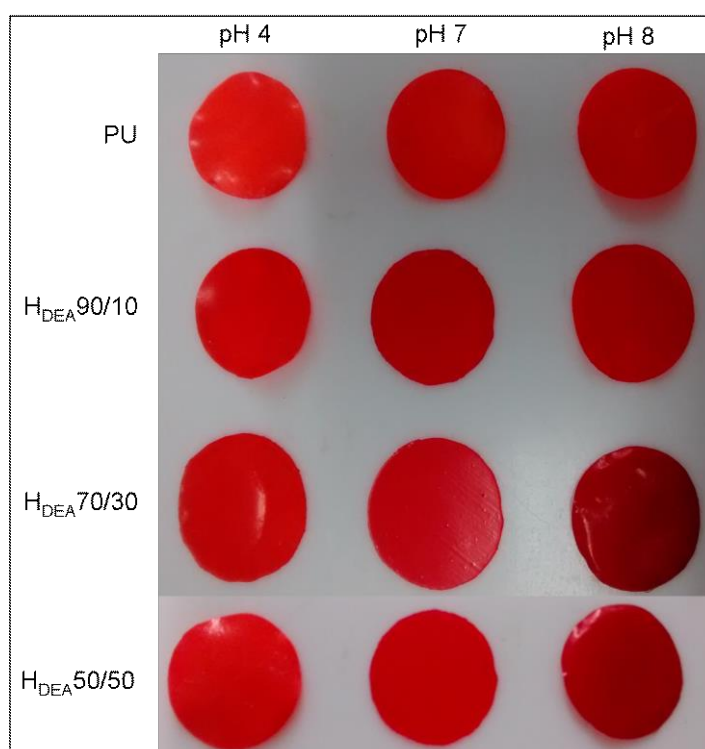


Figura IV 1.3.1.1.2. Películas híbridas PU/DEA y PU con R6G incorporada a pH 4,0, 7,0 y 8,0.

A partir de las imágenes puede observarse que todas las películas, a los tres pHs ensayados, fueron capaces de incorporar R6G. Se aprecia una intensidad de color

elevada, característica de este PA, lo que permitió visualizar de forma rápida el ingreso de R6G a la matriz polimérica sin provocar daños en la película. A continuación, en la Tabla IV.1.3.1.1.1, se presentan las cantidades de R6G incorporados a los diferentes pHs en los híbridos PU/DEA y en el PU.

Tabla IV 1.3.1.1.1. Masa de R6G incorporada en las películas híbridas PU/DEA y en PU a pH 4,0, 7,0 y 8,0.

Sistema	R6G (mg/g película)		
	pH 4	pH 7	pH 8
PU	10,65 ± 0,8	13,65 ± 1,0	19,28 ± 0,6
H _{DEA} 90/10	7,31 ± 1,1	10,99 ± 0,9	19,35 ± 0,5
H _{DEA} 70/30	10,44 ± 1,2	16,64 ± 1,1	24,36 ± 1,0
H _{DEA} 50/50	14,86 ± 1,5	20,84 ± 2,1	32,48 ± 1,6

El incremento de la cantidad de R6G incorporada a medida que el pH aumenta se puede observar en todos los sistemas.

En el caso del PU, a pH 4, la incorporación de R6G se explica a partir de las interacciones por puentes de hidrógeno entre los grupos uretanos del PU y los grupos amina secundaria (etilamina en posición 6) y los grupos éster del sustituyente en posición 9 del anillo de xanteno (2-etoxicarbonilfenil) de la R6G. Al aumentar el pH, el incremento del PA incorporado viene dado a partir de la ionización de los grupos carboxílicos a medida que el pH se hace más básico. Estos grupos al estar desprotonados poseen carga negativa y por lo tanto pueden interaccionar con las moléculas positivas de la R6G, favoreciendo el ingreso de las mismas a la matriz. A pH 8,0, esto se maximiza y se logra la máxima incorporación de R6G. En la Figura IV.1.3.1.1.3 se ilustra la interacción mencionada.

cadena de PU con el grupo pendiente carboxilato

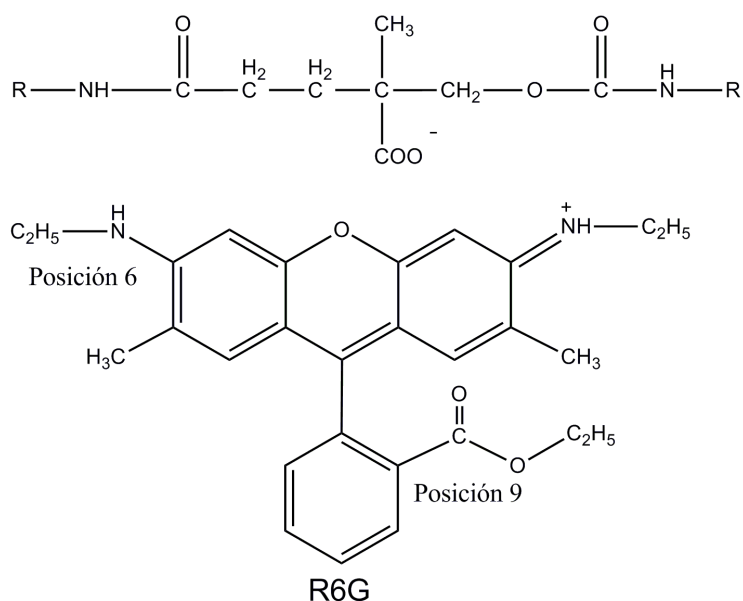


Figura IV.1.3.1.1.3. Esquema de la interacción iónica entre la molécula catiónica de R6G y el grupo carboxilato del DMPA de los sistemas PU y PU/DEA.

Además el elevado grado de hinchamiento (186 %) que posee el PU a pH básico, incrementa el volumen interno del sistema y colabora con la difusión de R6G hacia el interior del polímero.

En la figura IV.1.3.1.1.4 se presentan los resultados de la incorporación de R6G y el GH en función del pH para los sistemas PU y PU/DEA.

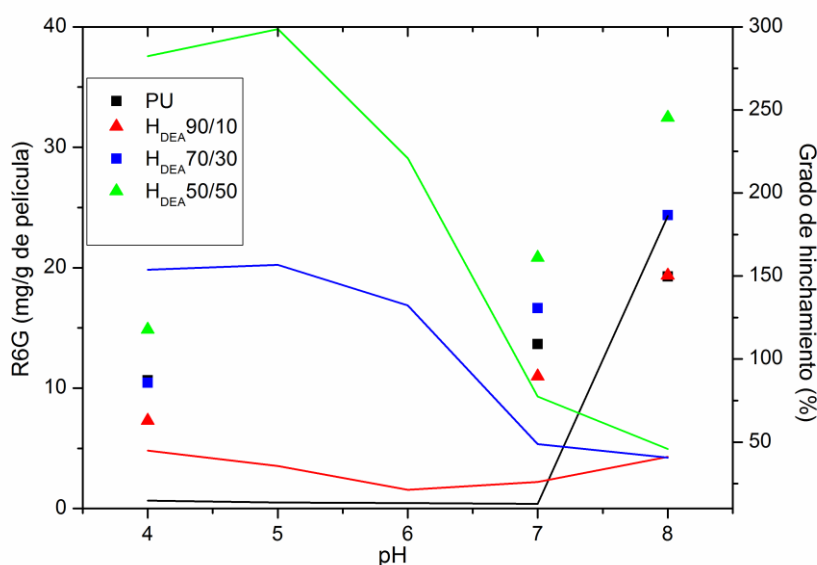


Figura IV.1.3.1.1.4. Incorporación de R6G (símbolos) y GH (líneas) en función del pH.

Como se discutió anteriormente, se puede ver en el PU, que la masa de R6G incorporada y el GH siguen la misma tendencia.

En el caso de los híbridos también se observa que la incorporación varía con el pH y que la misma es mayor a pH 8,0. En estos sistemas, si bien el grado de hinchamiento a pH 4,0 es mayor que a pH 8,0 lo que favorecería la difusión, a pH ácido se genera una repulsión de cargas entre los grupos aminos protonados de la DEA y las moléculas cargadas positivamente de la R6G.

A medida que aumenta el pH, la repulsión electrostática es menor como consecuencia de la disminución del grado de ionización de la matriz, y por tal razón la incorporación de R6G aumenta en los híbridos, observándose valores más altos en los casos que contiene 30 y 50 % del componente acrílico. Además al incorporar DEA, se incorporan grupos éster y amino que contribuyen a la interacción con la R6G por medio de puentes de hidrógeno.

Si se observan los valores a pH 4,0, se puede ver que el contenido de R6G en el híbrido PU/DEA 90/10 es menor que el PU. Si bien un análisis detallado de las contribuciones relativas de los grupos funcionales está fuera del alcance de esta tesis, el comportamiento podría deberse a que a pH ácido, los grupos amino de la R6G se encuentran parcialmente protonados ($pK_a = 3,22$, referencia) y por lo tanto se manifiesta una repulsión electrostática con los grupos aminos protonados del DEA. En el híbrido 70/30, el aporte de los grupos funcionales de la DEA, compensa las interacciones electrostáticas y el nivel de carga es similar al del PU puro. En el híbrido 50/50, las interacciones aportadas por la DEA superan la contribución de las repulsiones electrostáticas, lográndose un aumento de la incorporación de R6G.

Si comparamos los sistemas híbridos entre sí, se observa un incremento sistemático de incorporación de R6G, tanto al aumentar el contenido de DEA, como al aumentar el pH, indicando una mayor afinidad entre la matriz polimérica y la R6G.

Este resultado es interesante, ya que a partir de la disminución de los grupos carboxílicos a medida que se incrementa la proporción de DEA, cabría esperar una disminución de la cantidad de R6G incorporada. Este comportamiento puede apreciarse claramente en la Figura VII.3.3.3.1 del Apéndice.

Respecto a la eficiencia de incorporación, los porcentajes de R6G incorporados para el PU y los híbridos PU/DEA 90/10, 70/30 y 50/50 fueron 84,0; 85,5; 90,5; y 92,0 % respectivamente, indicando una elevada eficiencia de incorporación en todos los sistemas.

De esta forma se puede concluir que la incorporación del PA se encuentra gobernada por las interacciones entre la R6G y la matriz polimérica y que depende de la proporción PU/A del sistema y del pH del medio de carga. Los resultados indican por lo tanto que es posible modificar la incorporación final de PA variando el pH del medio de carga o la proporción PU/A. De esta forma es posible regular la cantidad de fármaco incorporada al polímero dependiendo de la dosis que sea necesaria suministrar. Esto presenta una ventaja ya que por ejemplo, la dosis de un tratamiento depende de las características del paciente y del estado de gravedad de la patología (Katzung Bertram 2005). Además emplear películas cargadas en condiciones de equilibrio permite obtener velocidades de liberación más controladas y reproducibles (Jain 1988, Leshner y Gunderson 1993).

A partir de los resultados obtenidos, la incorporación de R6G para los ensayos de carga, caracterización y liberación se realizó a pH 8,0, valor en el que se obtuvo mayor cantidad de R6G incorporada en todos los sistemas con una eficiencia superior al 80 %.

IV.1.3.2. Incorporación de R6G por método de inmersión para sistemas PU/DPA

En la Tabla IV.1.3.2.1. se presenta la masa de R6G incorporada a pH 8,0 para los híbridos PU/DPA y el PU (a modo de referencia). Los valores de masa de R6G incorporada son similares a los obtenidos para los híbridos PU/DEA y no presentan diferencias significativas. Se aprecia la elevada eficiencia de incorporación que también poseen estos sistemas, la cual se incrementa levemente al aumentar la proporción de DPA.

Tabla IV 1.3.2.1. Masas y porcentajes de R6G incorporada en las películas híbridas PU/DPA y en el PU a pH 8,0.

Sistema	R6G (mg/g película)	R6G (%)
PU	19,28 ± 0,6	84,0
H _{DPA} 90/10	20,04 ± 0,8	85,0
H _{DPA} 70/30	23,00 ± 1,0	91,0
H _{DPA} 50/50	33,91 ± 1,5	92,5

IV.2. INTERACCIÓN ENTRE R6G Y LA MATRIZ DEL POLÍMERO

IV.2.1. INTRODUCCIÓN

La importancia de conocer las interacciones entre el PA y la matriz, y su distribución en el polímero, radica en que estos factores influyen en la cinética y el mecanismo de liberación (Balazs, Calef y col. 1985). La distribución e interacción del PA en uno u otro sitio de la matriz polimérica dependerá: de la ubicación u orientación de los grupos funcionales del polímero durante la carga, de la afinidad del PA por los grupos que se encuentren en la superficie o en el interior del sistema, y del método de carga.

En muchos trabajos se ha atribuido una liberación rápida, tipo pulso, a la liberación del PA que se encuentra en la superficie o en las capas más superficiales del polímero; mientras que una liberación más prolongada en el tiempo se le atribuye a la difusión del PA cuando ésta ocurre desde el interior de la matriz a través de los poros (Swami 2004, Tomić, Mičić y col. 2007).

Asimismo algunos autores realizaron estudios sobre como el método de carga influye en los parámetros de liberación (Orienti, Gianasi y col. 1993, Wang, Chen y col. 2004). Por ejemplo, Sriamornsak obtuvo que la liberación del PA, desde geles de pectinato de calcio, era más rápida cuando se incluía el PA en la mezcla de polimerización, comparada con la incorporación por inmersión. (Sriamornsak, Nunthanid y col. 2010).

A partir de lo mencionado, en este apartado se analizarán las interacciones entre el PA y la matriz; y la distribución de R6G en el polímero, de forma de complementar los posteriores resultados de liberación. Se utilizará la técnica de ATR-FTIR para estudiar las posibles interacciones entre el PA y los grupos funcionales presentes en las cadenas poliméricas de los sistemas. Además de forma complementaria, se utilizará también la técnica de goniometría (medición del ángulo de contacto) sobre las películas con R6G incorporada. La determinación del ángulo de contacto es una herramienta utilizada para evaluar la distribución de la droga en la superficie del sistema y además permite obtener una idea de la biocompatibilidad del sistema polimérico (Vlad, Butnaru y col. 2010).

IV.2.2 PARTE EXPERIMENTAL

Para el análisis espectroscópico de las películas con R6G incorporada, se utilizó el accesorio para reflectancia total atenuada (ATR), MIRacle™ Single Reflection de Pike Technologies, USA en un espectrofotómetro FTIR Nicolet 380, Thermo Scientific, USA. Cada espectro se adquirió con 64 barridos entre 4000 y 600 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} utilizando un cristal de ZnSe. Los espectros se corrigieron por los efectos propios de la técnica ATR, utilizando la aplicación Advanced ATR Correction del software EZ Omnic antes de su análisis. La técnica ATR permite obtener espectros con alta resolución sobre películas poliméricas de diferentes espesores sin los inconvenientes en cuanto a posibles saturaciones que se presentan en la modalidad de transmisión. Además la penetración de la onda evanescente varía en función del ángulo de corte y del cristal utilizado, lo que permite realizar un análisis superficial a distintas profundidades, dependiendo de los objetivos buscados. Los espectros recogidos en la presente sección se obtuvieron utilizando un cristal de ZnSe, que posee una penetración de 4 μm , y permite entonces un análisis de la superficie del polímero.

Para la obtención del espectro de R6G, se preparó una pastilla a partir de la mezcla de una parte de muestra y tres partes de KBr espectroscópico. El armado de la pastilla consiste en colocar la mezcla pulverizada de muestra y KBr en un soporte (pastillero) y mediante una prensa aplicar la presión necesaria para compactar el polvo. El espectro FTIR en el modo de transmisión fue obtenido utilizando el espectrofotómetro (FT-IR Nicolet 380) y realizando 64 barridos entre 4000 y 400 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} .

Los materiales y parámetros utilizados para las determinaciones de los ángulos de contacto de los diferentes sistemas cargados con R6G, se explicaron detalladamente en el capítulo III.

IV.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.2.3.1. Espectroscopía ATR-FTIR de las películas cargadas con R6G

IV.2.3.1.1. Sistema PU y PU/DEA por método de inmersión

La Figura IV.2.3.1.1.1 muestra el espectro correspondiente a la rodamina 6G y su estructura química.

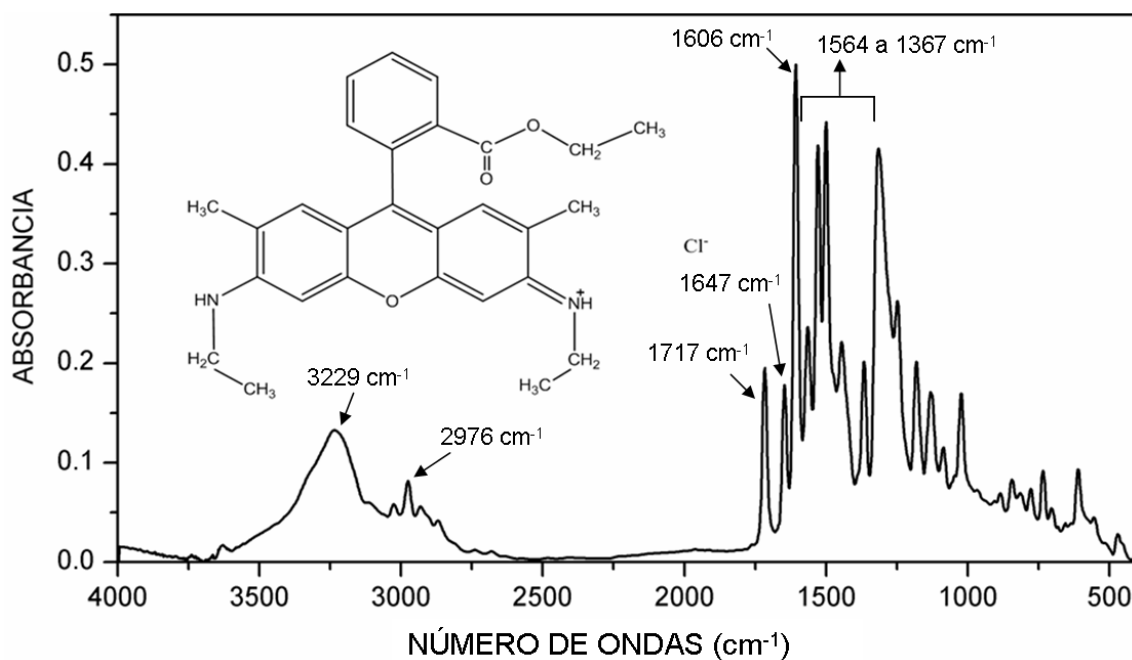


Figura IV 2.3.1.1.1. Espectro FTIR y estructura química de la rodamina 6G.

La principal banda que aparece en la región alta del espectro es el estiramiento N-H a 3229 cm^{-1} . Una banda débil se observa a 2976 cm^{-1} asignada al estiramiento C-H. En la región por debajo de los 2000 cm^{-1} las principales picos están a 1717 cm^{-1} asignado a la vibración de estiramiento del enlace C=O y las bandas a 1647 , 1606 cm^{-1} asignadas al anillo xanteno. Las bandas a 1564 , 1528 , 1501 , 1443 cm^{-1} y 1367 cm^{-1} son modos de vibración de este anillo, que involucran los grupos etilamino, metilo y fenilo (Watanabe, Hayazawa y col. 2005, Tripathi, Monga y col. 2009).

En la Figura IV.2.3.1.1.2 se presentan los espectros correspondientes a las películas PU con y sin R6G.

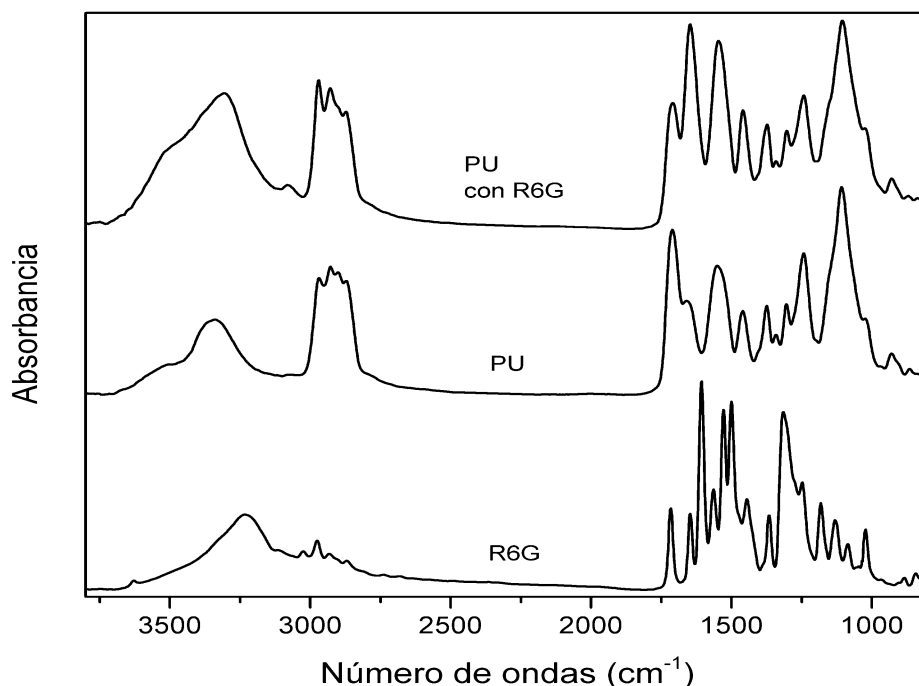


Figura IV.2.3.1.1.2. Espectros ATR-FTIR de R6G y de las películas de PU con y sin R6G.

La principal diferencia al incorporar el PA que se observa en la parte alta del espectro corresponde al pequeño incremento de la intensidad de la banda de estiramiento del grupo O-H a 3510 cm^{-1} y al corrimiento de la banda NH desde 3341 a 3305 cm^{-1} . La disminución del número de ondas del grupo amino, indica un debilitamiento del enlace N-H del uretano producido por la interacción por puentes de hidrógeno con los grupos éster de la R6G. Esta interacción se pone en evidencia ya que se observa un pequeño corrimiento de la vibración de estiramiento del grupo C=O del uretano (de 1712 a 1708 cm^{-1}).

También se produce un aumento en la intensidad del pico centrado en 2969 cm^{-1} , en la región de estiramiento C-H, debido al aporte de la banda centrada en 2976 cm^{-1} de la R6G.

En la región de bajos número de ondas (2000 a 700 cm^{-1}) se observa principalmente, un aumento de la intensidad y corrimiento del hombro correspondiente al grupo urea, desde 1657 a 1647 cm^{-1} , como consecuencia de la contribución de la banda centrada a 1647 de la R6G, correspondiente al anillo de xanteno.

Los cambios observados en el espectro del PU al incorporarle R6G, indican que el PA está interaccionando con los grupos funcionales de la matriz del polímero, particularmente con los grupos uretano.

En el caso de los híbridos PU/DEA, Figura IV.2.3.1.1.3, se pueden observar cambios progresivos a medida que se incrementa la proporción de acrílico y por consiguiente, la cantidad de R6G incorporada.

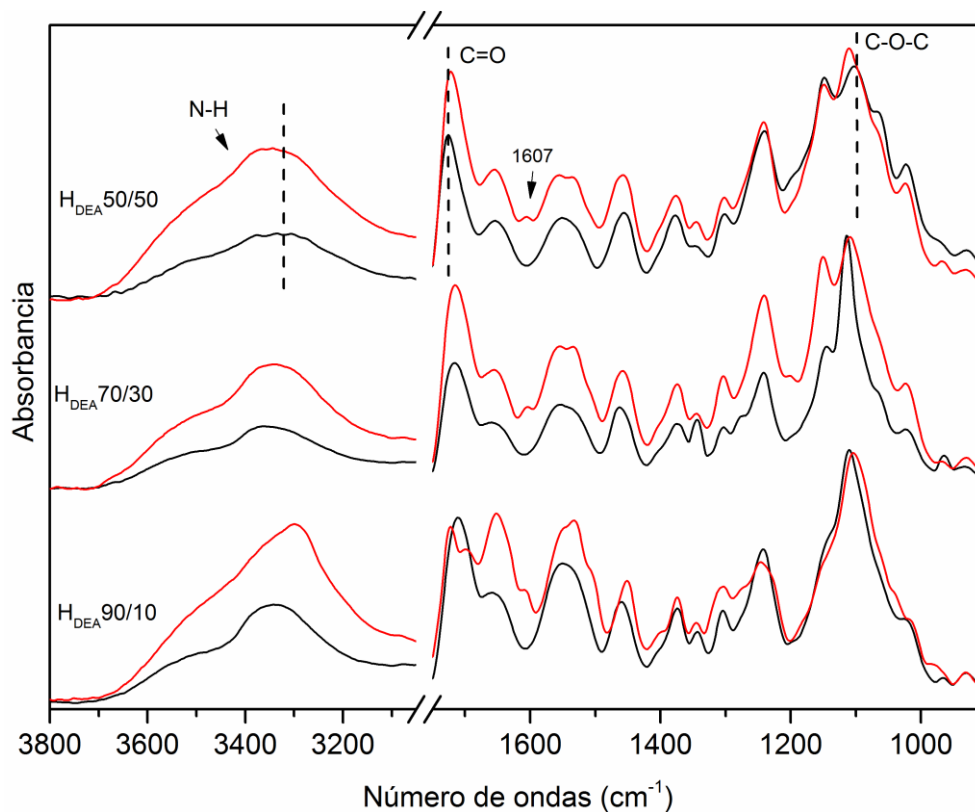


Figura IV.2.3.1.1.3. Espectros ATR-FTIR de las películas híbridas con (rojo) y sin (negro) R6G.

Si nos enfocamos en el sistema más responsivo y con más cantidad de PA ($H_{DEA}50/50$), al incorporar R6G a la película híbrida, se puede apreciar que la intensidad de la banda correspondiente a los estiramientos N-H, ubicada a 3344 cm^{-1} , aumenta de intensidad considerablemente. Además se aprecia un corrimiento de dicha banda al incorporar el PA. En ese sentido, tanto el corrimiento como el aumento de intensidad, indica la existencia de puentes de hidrógeno entre los grupos funcionales de R6G y la matriz polimérica.

Además cambios en los números de ondas en los grupos C=O ($1725\text{ a }1705\text{ cm}^{-1}$) y C-O-C (de $1102\text{ a }1110\text{ cm}^{-1}$), corroboran la existencia de interacciones específicas entre la matriz polimérica y las moléculas de R6G.

Por último se aprecia la aparición de una pequeña banda centrada a 1607 cm^{-1} correspondiente a los modos vibracionales del anillo de xanteno de la R6G, así como

también cambios en la zona entre 1600 a 1350 cm^{-1} como consecuencia de dichos modos.

IV.2.3.1.2. Comparación entre los métodos de carga para el sistema PU/DEA

Dado que el método de carga puede influir en la interacción y ubicación del PA en la matriz, a continuación en la Figuras IV.2.3.1.2.1 y IV.2.3.1.2.2, se presentan los espectros infrarrojos para el sistema $\text{H}_{\text{DEA}}70/30$ cargado por ambos métodos (dispersión e inmersión) con el objetivo de analizar las posibles diferencias entre dichos métodos. Para complementar el análisis también se muestran los espectros correspondientes al sistema sin carga y a la R6G.

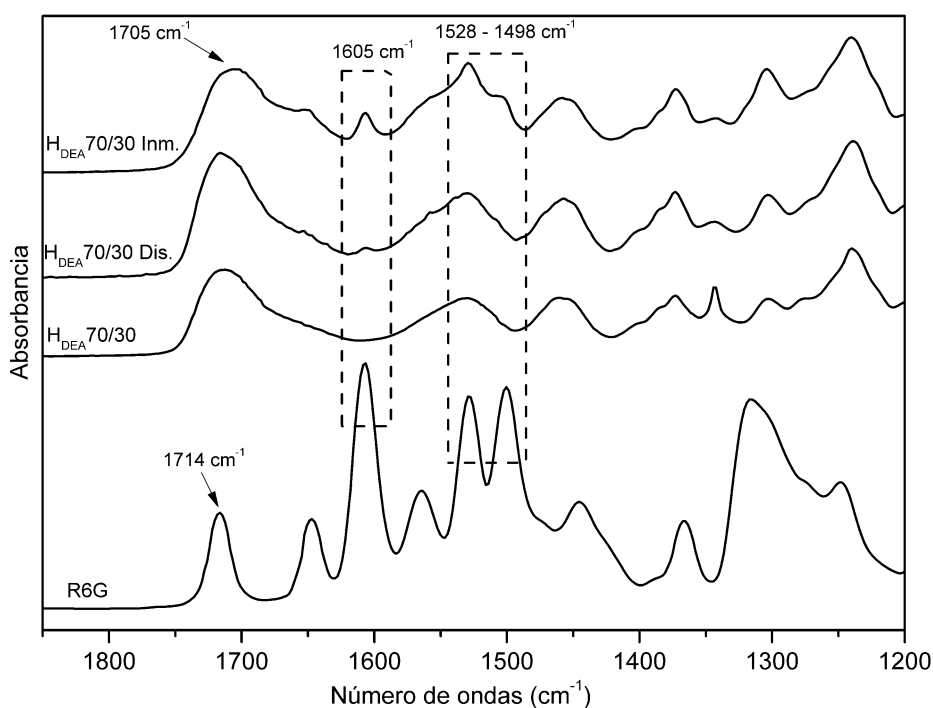


Figura IV.2.3.1.2.1. Espectros ATR-FTIR, en el rango entre 1750 – 1200 cm^{-1} , de R6G y de las películas $\text{H}_{\text{DEA}}70/30$ sin R6G y con R6G cargada por dispersión (Dis.) e inmersión (Inm.).

Mediante la comparación de los espectros de los híbridos $\text{H}_{\text{DEA}}70/30$ cargados por ambos métodos y $\text{H}_{\text{DEA}}70/30$ sin R6G (Figura IV.2.3.1.2.1), se puede apreciar que la intensidad de las bandas de R6G asignadas a la vibración de estiramiento de C=O (1714 cm^{-1}) y a los movimientos del anillo xanteno (1528 y 1498 cm^{-1}) son diferentes. La intensidad de estas bandas es mayor en la película con R6G cargada por inmersión, lo que indica una mayor concentración de R6G en la superficie, en comparación con la película con R6G cargadas por dispersión. Esto podría resultar entonces, en una

liberación inicial más rápida de R6G para sistemas cargados por el método de inmersión.

Además, la banda de C=O a 1714 cm^{-1} del $H_{\text{DEA}}70/30$ se mueve hacia menores números de ondas (1705 cm^{-1}) en la película cargada por inmersión. Esto indicaría interacciones del tipo puente de hidrógeno entre el R6G y la matriz de polímero. Sin embargo, en la película cargada por dispersión, la banda C=O del híbrido se encuentra en los mismos números de onda que el híbrido sin R6G, lo que indica un entorno diferente de estos sistemas.

Si nos enfocamos en la zona de altos números de onda (Figura IV.2.3.1.2.2) también se observan cambios entre las películas cargadas por ambos métodos.

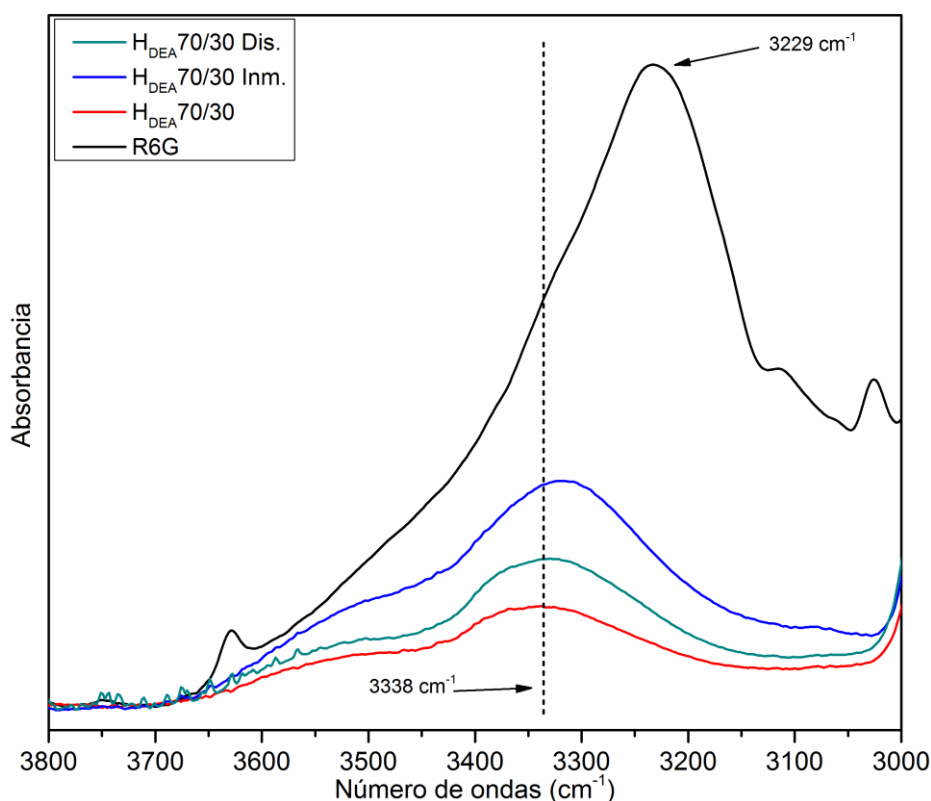


Figura IV.2.3.1.2.2. Espectros ATR-FTIR, en el rango entre $3800 - 3000\text{ cm}^{-1}$, de R6G y de las películas $H_{\text{DEA}}70/30$ sin R6G y con R6G cargada por dispersión (Dis.) e inmersión (Inm.).

La banda del sistema híbrido centrada a 3338 cm^{-1} , correspondiente a los estiramientos NH, se desplaza hacia menores números de onda en la película cargada por inmersión, como consecuencia de la presencia de R6G, cuya banda de estiramiento NH se encuentra a 3229 cm^{-1} . En el caso del híbrido cargado por dispersión, no se observa la influencia de dicha banda de R6G, indicando, en principio, una menor cantidad de R6G en la superficie, al igual que lo observado en la figura anterior.

IV.2.3.1.3. Sistema PU y PU/DPA por método de inmersión

En la Figura IV.2.3.1.3.1 se presentan los espectros correspondientes a las películas híbridas PU/DPA con y sin R6G en sus tres proporciones. Se pueden observar cambios progresivos a medida que se incrementa la proporción de acrílico y por consiguiente, la cantidad de R6G incorporada.

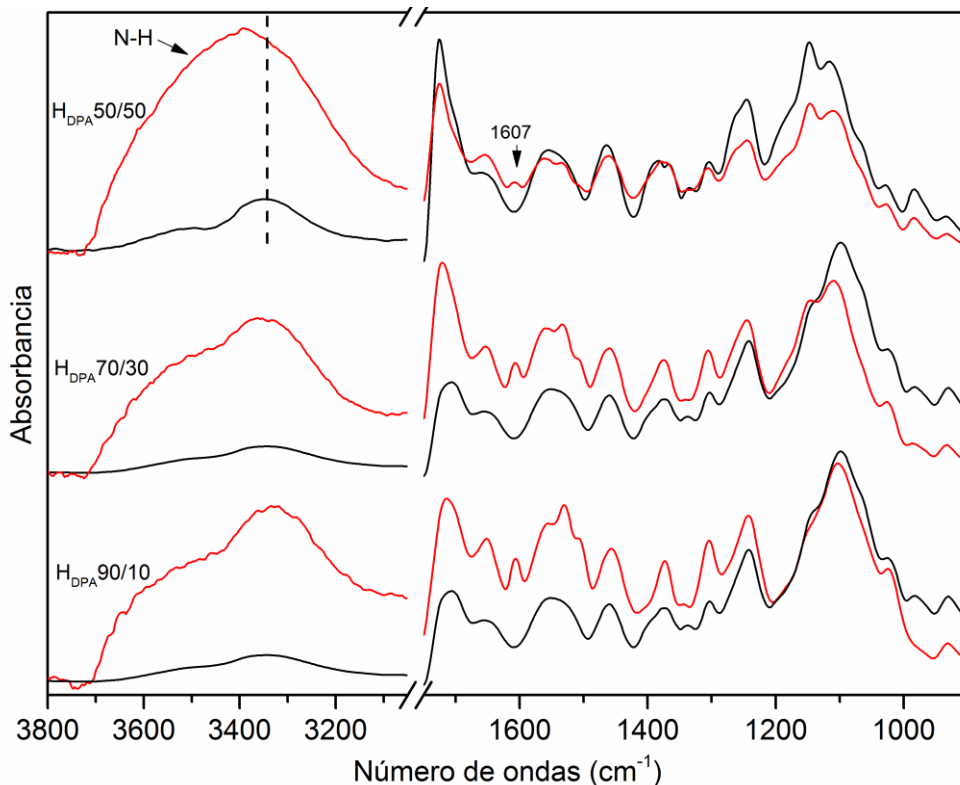


Figura IV.2.3.1.3.1. Espectros FTIR de R6G y de las películas híbridas PU/DPA 90/10,70/30 y 50/50 con (rojo) y sin R6G (negro).

Si se analiza el H_{DPA}50/50 (sistema más responsivo y con mayor cantidad de R6G incorporada), la principal diferencia al incorporar el PA que se observa en la parte alta del espectro corresponde al marcado incremento del ancho de la banda NH (zona 3730 a 3070 cm⁻¹) y al corrimiento del pico centrado en 3347 cm⁻¹ hacia mayores números de ondas (3400 cm⁻¹). Estas modificaciones indican interacciones entre el polímero y la R6G a través de interacciones tipo puentes de hidrogeno. El corrimiento de la banda C=O desde 1721 a 1724 cm⁻¹ corrobora dichas interacciones.

Al igual que en la película H_{DEA}50/50 con R6G, se aprecia la aparición del pequeño pico característico de la R6G, correspondiente a los modos de vibración del

anillo, a 1607 cm^{-1} , lo que indica la presencia del PA en distintas regiones de la matriz polimérica. También pueden apreciarse en la zona entre 1600 y 1350 cm^{-1} algunos cambios en el espectro de la película híbrida con R6G como consecuencia del aporte de los modos vibracionales del PA.

IV.2.3.2. Determinación del ángulo de contacto de las películas con R6G

IV.2.3.2.1. Sistemas PU, PU/DEA y PU/DPA cargados por inmersión

Dado que la R6G es una molécula hidrofílica su presencia puede producir un cambio en el ángulo de contacto dependiendo del tipo de interacción con la matriz y del sitio de locación del PA en la matriz. En este sentido, las medidas de ángulo de contacto pueden utilizarse para estudiar aspectos vinculados a la migración del PA, la orientación de las moléculas o para evaluar los grupos funcionales presentes en la superficie de la matriz (Kang, Cho y col. 2004, Grundke, Michel y col. 2008). En la Tabla IV.2.3.2.1 se presentan los valores de ángulo de contacto con agua obtenidos con las películas híbridas cargadas con R6G por el método de inmersión.

Tabla IV.2.3.2.1. Ángulos de contacto aparentes con agua de las películas poliméricas conteniendo R6G

Sistema	$\theta_{\text{App}} (^{\circ})$	DE (n = 5)
PU	74,82	2,0
H _{DEA} 90/10	66,6	1,5
H _{DEA} 70/30	58,82	2,3
H _{DEA} 50/50	49,9	3,0
H _{DPA} 90/10	64,6	1,5
H _{DPA} 70/30	58,32	2,2
H _{DPA} 50/50	50,9	1,5

n: número de medidas; DE: Desviación estándar

Se puede ver que al aumentar la proporción del componente acrílico, el ángulo de contacto (CA) disminuye, para ambos sistemas híbridos. Si se comparan los valores obtenidos de ángulo de contacto de las películas híbridas con R6G con los obtenidos para los mismos sistemas y proporciones sin carga (Figura IV.2.3.2.1.1) se observa una pequeña, pero sistemática, disminución de los valores de AC en todas las películas que poseen el PA incorporado.

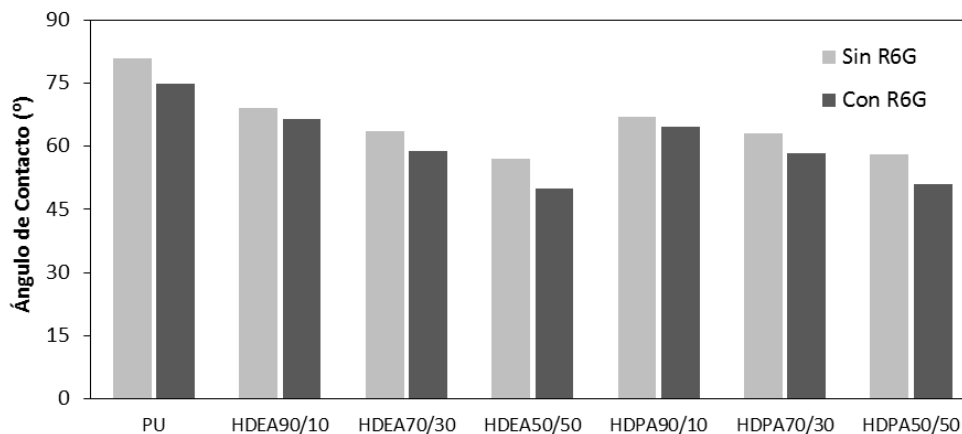


Figura IV.2.3.2.1.1. Ángulos de contacto aparentes con agua de las películas PU, PU/DEA y PUDPA con y sin R6G.

La disminución del AC que se observa en las películas con R6G se debe a las características hidrofílicas que posee el PA. En la sección anterior, a partir de los espectros ATR-FTIR, se pudo inferir la presencia de R6G en la superficie de las películas híbridas cargadas por el método de inmersión. En ese sentido, de acuerdo a las medidas goniométricas, al incorporar R6G, los grupos polares de esta molécula quedan orientados hacia la superficie de la matriz, de forma que la cara expuesta al aire de las películas poliméricas presenta una mayor cantidad de grupos afines al agua. Además, los bajos valores de desviaciones estándares obtenidos entre las diferentes medidas realizadas sobre cada uno de los sistemas (menores a 3,0), indican que las características superficiales son similares, lo que indicaría una distribución de las moléculas del PA en la matriz de una forma prácticamente homogénea en toda la superficie.

IV.2.3.2.2. Comparación entre los métodos de carga para el sistema PU/DEA

De forma de comparar la influencia del método de carga en el valor del AC, en la Figura IV.2.3.2.2.1 se presentan los valores obtenidos para los híbridos PU/DEA 90/10 y 70/30 cargados por ambos métodos. También se muestran los valores de AC correspondientes al sistema sin R6G a modo de referencia.

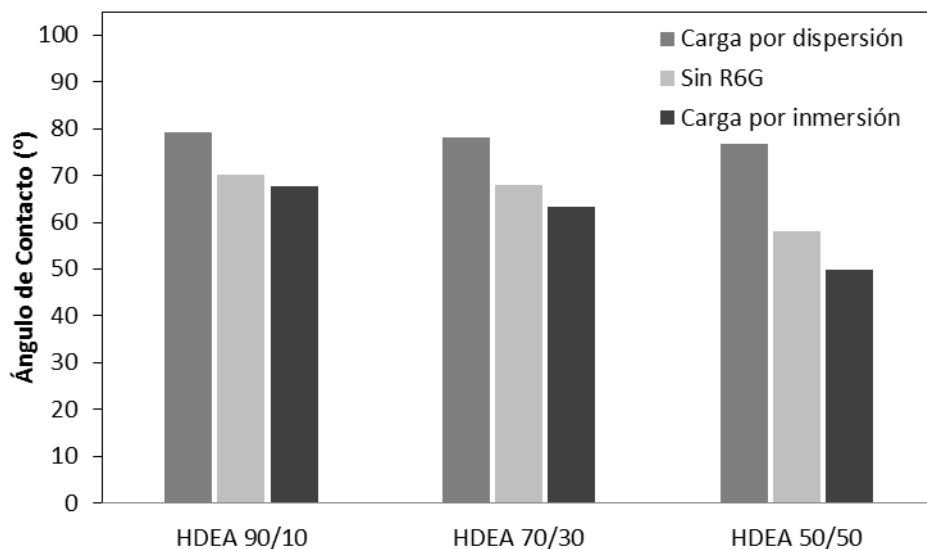


Figura IV.2.3.2.2.1. Ángulos de contacto con agua de los híbridos PU/DEA 90/10, 70/30 y 50/50 sin R6G y con R6G cargada por dispersión e inmersión.

Se aprecia una diferencia clara en el valor del ángulo de contacto para las películas cargadas por los dos métodos a igual proporción PU/DEA. El ángulo de contacto de los sistemas cargados por dispersión, es mayor que la de los híbridos puros, lo que indica una superficie más hidrófoba y sugiere una distribución del PA diferente en la superficie de la matriz polimérica. En este caso las moléculas iónicas de R6G se encuentran atrapadas en sitios no específicos de la matriz polimérica, por lo que el sistema posee un carácter más hidrofílico en su interior. Esta situación, reduce la migración de la R6G hacia la superficie, durante el proceso de formación de la película, y modifica en consecuencia la distribución de los grupos funcionales. Como resultado de estos cambios, la superficie de las películas posee un menor número de grupos hidrofílicos disponibles y por ende un valor de ángulo de contacto más elevado.

Por otra parte, en el proceso de carga por inmersión, las moléculas de R6G se incorporan a la matriz a través de los canales naturales formados durante el proceso de preparación de la película. En este caso las moléculas del PA no estarían modificando la distribución de los grupos funcionales en la superficie. Además, la mayor cantidad de moléculas de R6G en la superficie (tal como se dedujo mediante los estudios ATR-FTIR) le confieren a las películas una característica más hidrofílica en su superficie, disminuyendo de ese modo el valor del ángulo de contacto observado.

IV.3. ENSAYOS DE LIBERACIÓN

VI.3.1. INTRODUCCIÓN

El comportamiento de las películas poliméricas como sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos se estudia en esta sección.

IV.3.1.1. Sistemas empleados

Parámetros como la composición, tipo, forma y dimensión del polímero juegan un papel importante en la determinación del comportamiento de liberación. Los sistemas que se ensayaron son los híbridos de PU/DEA y PU/DPA con las composiciones de 90/10, 70/30 y 50/50 y el homopolímero de PU a modo de referencia. Los homopolímeros de DEA y DPA no han sido ensayados debido a que no presentaron buenas propiedades mecánicas y de película para su uso como material de transporte y liberación en medios acuosos (propiedades de hinchamiento, mecánicas y dureza inadecuadas que no se incluyen en este trabajo).

IV.3.1.2. Liberación del PA

Existen grandes diferencias de valores de pH entre los distintos órganos, tejidos y compartimientos celulares, por lo cual los sistemas pH responsivos tienen gran potencial como sistemas de “drug delivery” ya que se puede controlar la liberación en respuesta al pH característico de la zona en la que se quiere liberar. En la Tabla IV.3.1.2.1 se presentan los valores de pH en diferentes zonas del cuerpo humano.

Tabla IV.3.1.2.1. Valores de pH en varias regiones del cuerpo humano. Datos extraídos de Schmaljohann (Schmaljohann 2006).

Tejido/ compartimiento celular	pH
Sangre	7,35 – 7,45
Estómago	1,0 – 3,0
Duodeno	4,8 – 8,2
Cólon	7,0 – 7,5
Endosoma	5,0 – 6,5
Lisosoma	4,5 – 5,0
Golgi	6,4
Tumores	7,2 – 6,5

Como puede apreciarse, se pueden encontrar valores de pH variables en un amplio rango en diferentes regiones del cuerpo. En el caso particular de este trabajo, a fin de evaluar los sistemas sintetizados en sus estados colapsado y expandido, se seleccionaron los valores de 8,0 y 4,0 como pH de liberación. El análisis de la liberación a otros valores de pH queda supeditado a una aplicación específica en una región determinada y será objeto de posibles trabajos a futuro.

Persiguiendo el objetivo de evaluar el funcionamiento de los sistemas sintetizados como sistemas de transporte y liberación sostenida de PA en medios ácidos y básicos, se realizaron ensayos de cesión del PA in vitro, en condiciones acumulativas a valores de pH 8,0 y 4,0 y la temperatura corporal normal promedio (37,0 °C).

Los mecanismos por los cuales funcionan los sistemas de liberación controlada se diferencian en función del proceso que involucran, y se distinguen: la difusión, la erosión, y el hinchamiento seguido de difusión. Sin embargo para un dado sistema pueden tener lugar uno o más mecanismos combinados. En los sistemas responsivos la liberación ocurre principalmente por el cambio en la estructura de la matriz del polímero (generalmente su hinchamiento y tamaño) frente a estímulos externos.

El transporte o liberación del fármaco por medio de un dispositivo polimérico de liberación controlada puede ser descrito por la clásica teoría de difusión de Fick. Esta teoría asume que el factor que gobierna el transporte del fármaco en polímeros es ordinariamente difusional (Lowman y Peppas 1999).

Para el caso del transporte en una dimensión, la ley de Fick puede expresarse como:

$$J_i = -D_{ip} \frac{\partial C_i}{\partial X} \quad (\text{Ec. IV.3.1.2.1})$$

dónde J_i es el flujo molar de la droga ($\text{mol}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$), D_{ip} es el coeficiente de difusión de la droga en el polímero, C_i es la concentración de la droga, X es la distancia que atraviesa el soluto y $\partial C_i/\partial X$ es el gradiente de concentración a través del eje de X .

Para muchos dispositivos de *delivery*, la velocidad de liberación puede ser dependiente del tiempo, en estos casos donde el proceso de difusión ocurre en condiciones no estacionarias se puede utilizar la segunda ley de Fick para analizar dicho comportamiento, la que escribe como:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial X} \left(D_{ip} \frac{\partial C_i}{\partial X} \right) \quad (\text{Ec. IV.3.1.2.2})$$

Para tiempos cortos la ecuación IV.3.1.2.2 se puede resolver como:

$$\frac{M_t}{M_e} = 4 \left(\frac{D_p t}{\pi l^2} \right)^{1/2} \quad (\text{Ec. IV.3.1.2.3})$$

donde M_t y M_e es la cantidad de masa del fármaco liberada luego de un tiempo t y en el equilibrio a tiempo infinito respectivamente, y l es el espesor de la película. Esta ecuación es válida hasta el 60 % de la masa total liberada. Esta ecuación permite ajustar los sistemas donde el principal mecanismo de liberación de la droga es la difusión.

Existen muchos modelos que buscan describir el comportamiento de los sistemas que no pueden ser representados por la ley de Fick y que son denominados como de comportamiento anómalo. Uno de ellos es el modelo de relajación molecular (Ritger y Peppas 1987, Ritger y Peppas 1987) y se describe como:

$$\frac{M_t}{M_e} = k_p t^n \quad (\text{Ec. IV.3.1.2.4})$$

En este caso k incorpora características estructurales y geométricas del sistema, y n es el exponente de liberación y que permite describir cual es el o los mecanismos principales involucrados en el proceso de liberación.

En la tabla IV.3.1.2.2. se muestran los diferentes mecanismos de liberación de acuerdo al valor del exponente de liberación n .

Tabla IV.3.1.2.2. Relaciones entre el valor del exponente n y el mecanismo y tipo de liberación en el modelo semi-empírico de Ritger-Peppas.

Valor de n	Mecanismo de transporte	Tipo de liberación
0,5	Difusión Fickiana	Dependiente del tiempo $f(t^{-1/2})$
$0,5 < n < 1$	Transporte no Fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$
1	Transporte caso II	Independiente del tiempo (orden cero)
$n > 1$	Transporte super caso II	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$

Cuando el valor de n es igual a 0,5 la velocidad de difusión es menor que la velocidad de movimiento de las cadenas poliméricas, por lo tanto el mecanismo que regula la velocidad es la difusión Fickiana. Cuando el valor de n es igual a 1 el proceso de relajación es muy lento comparado con la difusión y por lo tanto la velocidad se encuentra regulada por dicho proceso, en este caso el mecanismo es denominado transporte caso II o de orden cero. Finalmente cuando n adopta valores entre 0,5 y 1 las

velocidades de ambos procesos presentan el mismo orden de magnitud, y por ende, el mecanismo es una combinación de ambos, y se denomina transporte anómalo.

Los valores de k y n se calcularán de la ordenada y la pendiente del gráfico del $\ln(M_t/M_e)$ en función de t de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\ln(M_t/M_e) = \ln k + n \ln t \quad (\text{Ec. IV.3.1.2.5})$$

IV.3.2. PARTE EXPERIMENTAL

Los ensayos de liberación se llevaron a cabo empleando un recipiente como el que se esquematiza en la Figura IV.3.2.1 Este cuenta con dos compartimientos, uno superior donde se coloca la película, y uno inferior donde se coloca el buzo o barra magnética para obtener una agitación constante en todo el sistema, separados por un separador de Teflón[®]. Los ensayos de liberación se realizaron empleando como medio receptor 80 mL de solución buffer 0,1 M estabilizado a una temperatura de 37,0 °C en un baño termostático (desviación $\pm 0,3$ °C) y con una agitación constante de 400 rpm.

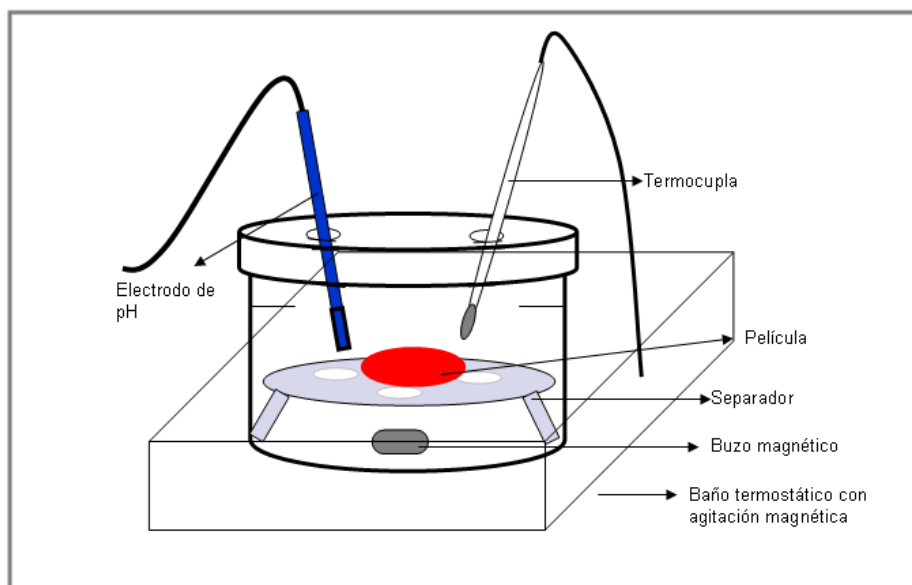


Figura IV.4.1.1. Esquema del recipiente empleado para realizar los ensayos de liberación.

Para los ensayos de liberación, se emplearon películas secas cargadas con R6G en solución BF a pH 8,0 con una concentración del PA de 100 mg/L. Las características geométricas de las películas se determinaron en una etapa previa al ensayo de liberación, el espesor se registró utilizando un espesímetro ($\pm 0,001$ mm) y el diámetro utilizando un calibre ($\pm 0,01$ cm). Previo al ensayo de liberación del PA, las películas se retiraron de la solución de carga, se les quitó el excedente de solución presente en la

superficie con un papel tisú y se dejaron secando a 30 °C durante 24 horas. A continuación se colocaron en el recipiente de liberación y se registró, en función del tiempo, la absorbancia de la solución receptora a 524 nm. Empleando las curvas de calibración se obtuvo la masa de PA liberada. En los casos que la liberación superó los 10 mg/L de concentración de R6G, la longitud de onda utilizada fue de 342 nm. Los ensayos se realizaron por duplicado.

En primer lugar, las películas fueron colocadas en solución buffer a pH 8,0 hasta que se alcanzó una lectura constante de la absorbancia de la solución. Entonces, se retiraron y después de ser lavadas con agua destilada y secadas cuidadosamente con papel tisú, las películas se sumergieron en una solución buffer de pH 4,0 para continuar los experimentos de liberación de R6G.

IV.3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV 3.3.1. Ensayos de liberación

Una de las características principales que presentan los polímeros híbridos sintetizados en este trabajo es la capacidad de variar su estructura en respuesta a cambios en el pH del entorno. A partir de esta propiedad se puede pensar en estos materiales como potenciales sistemas de liberación controlada de fármacos. Ésta aplicación se basa en la posibilidad de ajustar la velocidad de liberación del fármaco frente a los cambios del entorno y las necesidades del tratamiento terapéutico (Kim, Bae y col. 1992, Pillay y Fassihi 2000, Qiu y Park 2001). Por lo tanto es interesante estudiar como varía la velocidad de liberación de los sistemas sintetizados con el cambio del pH del medio. Dado que la velocidad de liberación depende de la concentración inicial de PA, del grado de hinchamiento del polímero y de las interacciones entre el PA y la matriz (Karlgaard, Wong y col. 2003, Bajpai, Shukla y col. 2008), se tendrán en cuenta esos factores al momento del análisis y discusión de los resultados.

En esta sección se analiza como influye el cambio de pH en la cinética y el mecanismo de liberación, así también como incide en las cantidades finales de R6G liberada. También se evalúa como influye el incremento de la proporción del componente acrílico responsivo (DEA y DPA) y el método de incorporación del PA en los aspectos mencionados.

IV 3.3.1.1 Sistemas PU y PU/DEA cargados por método de inmersión

En las Figura IV 3.3.1.1.1. se muestran las curvas de R6G liberada por las películas híbridas PU/DEA y por el PU, en función del tiempo a dos pHs (4,0 y 8,0) y a 37,0 °C.

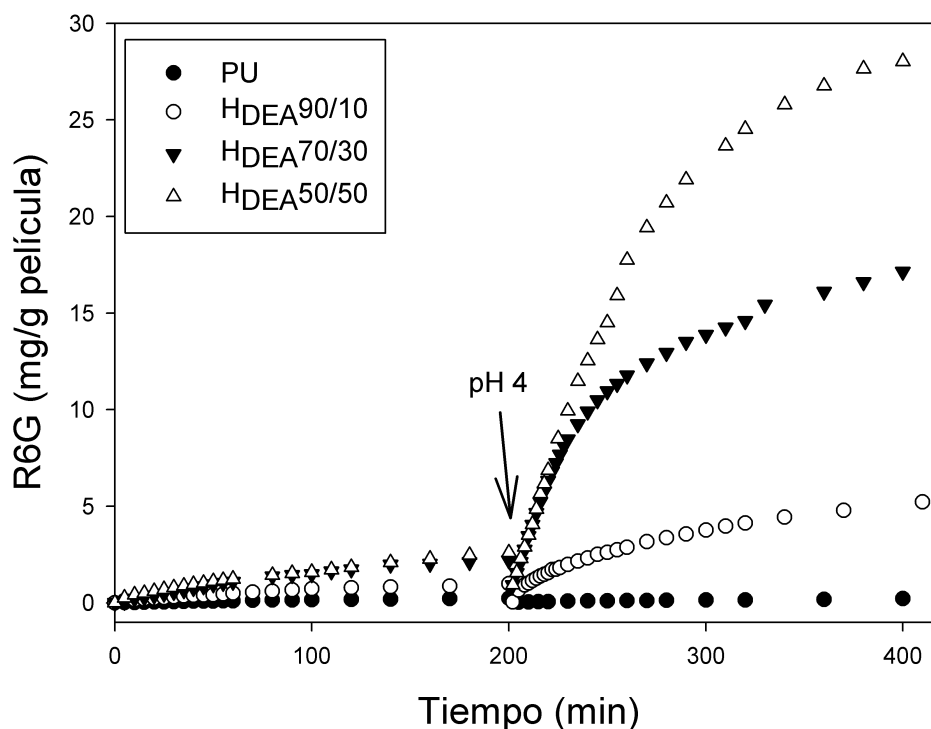


Figura IV 3.3.1.1.1. Curvas de liberación de R6G en función del tiempo, con cambio de pH dinámico, para las películas híbridas PU/DEA y de PU a 37 °C.

Se puede apreciar que todas las películas presentan la capacidad de liberar R6G, tanto la velocidad como la masa de R6G liberada varían en función de la composición y del pH del medio.

A pH 8,0 (0 – 200 min) se observa que la cantidad de R6G liberada por todos los sistemas es relativamente baja. Este comportamiento resulta lógico y se explica a partir de la interacción iónica entre la carga positiva de la R6G y el grupo carboxilato del DMPA presente en las cadenas poliméricas de los sistemas (ver Figura IV.1.3.1.1.3). Por lo tanto, si bien no se aprecian grandes diferencias al incrementar la proporción de DEA, dado que el sistema PU posee más cantidad de grupos carboxílicos, es esperable que sea el sistema que menos R6G libera.

Continuando con el análisis se puede deducir que el factor que predomina en la liberación de la R6G es la interacción entre el PA y la matriz. Como vimos en el capítulo III, a pH 8,0 los grupos carboxílicos del PU se encuentran ionizados y por lo

tanto con carga negativa (-COO⁻). Este “estado” le permite a la matriz interactuar iónicamente con las moléculas de R6G, que como se discutió anteriormente, es un PA catiónico que posee carga positiva. Si bien las películas de PU a pH básico se encuentran altamente hidratadas y el gradiente de concentración favorecería la liberación, la interacción entre el PA y la matriz dificulta la salida de las moléculas de R6G del interior del polímero lo que da como resultado una baja liberación.

En el caso de los híbridos, a pH básico, se puede observar como la cantidad de R6G liberada es baja respecto al mismo sistema a pH ácido. Además puede verse que incluso aumentando la proporción de DEA, los valores de R6G liberada a pH 8,0 siguen siendo más bajos que los correspondientes al sistema con solo 10 % de acrílico (H_{DEA}90/10) a pH 4,0. Este comportamiento permite notar el marcado efecto en la respuesta de los sistemas híbridos que provoca la variación del pH del medio. A pH 8,0 el GH de los híbridos es relativamente bajo, lo que se traduce en una matriz preponderantemente colapsada o “cerrada” como se observa en las imágenes de SEM. Además a dicho pH el grupo amino de la DEA no se encuentra protonado, por lo que el comportamiento observado es el esperado, es decir una liberación de R6G “pobre”, en términos de cantidad, en todos los sistemas.

Dentro del mismo análisis, a pH básico, podemos apreciar que el sistema 50/50 fue el que mayor cantidad de PA liberó y de forma más rápida, aunque sin marcar una diferencia superior al 10% de R6G liberada. En este caso particular si bien el sistema 50/50 posee un GH inferior a las otras dos composiciones, también tiene, como es evidente, un menor número de grupos carboxílicos que interactúen iónicamente con las moléculas de R6G. Además, a partir de la incorporación del acrílico en la matriz, el volumen interno en el sistema será mayor. En esta situación las moléculas de R6G se encuentran con mayor libertad para moverse y difundir hacia la solución. En la Tabla IV.3.3.1.1.1 se presentan los valores, en porcentaje, de R6G liberada y el GH a pH 8,0, del PU y los híbridos PU/DEA.

Tabla IV.3.3.1.1.1. R6G liberada y GH de los híbridos PU/DEA y PU a pH 8,0.

Sistema	R6G liberada (%)	GH (%)
PU	2,82 ± 1,0	186,1
H _{DEA} 90/10	7,16 ± 1,1	53,40
H _{DEA} 70/30	13,20 ± 1,3	23,38
H _{DEA} 50/50	17,94 ± 1,6	13,68

A partir de la tabla pueden apreciarse, como era de esperar, los bajos porcentajes de liberación obtenidos para todos los sistemas.

Al modificar el pH, de 8,0 a 4,0, se observa, en la Figura IV.3.3.1.1.1 un cambio en la cinética de liberación que se acrecienta a medida que aumenta la proporción de DEA. Se puede observar que la respuesta de los sistemas híbridos es inmediata, cuando se modifica el pH, aumentando drásticamente la velocidad de liberación del PA.

Como se discutió previamente, la incorporación de DEA en la matriz poliuretánica interfiere con la interacción iónica entre la R6G y el PU (Figura IV.1.3.1.1.3). Al disminuir el pH a 4,0, los grupos carboxílicos se encuentran protonados como así también los grupos aminos de la DEA. En esta situación, la interacción iónica entre la R6G y los grupos $-\text{COOH}$ del PU disminuye, permitiendo de esa forma que mayor cantidad de moléculas de R6G difundan hacia la solución. Además al mismo tiempo, se produce una repulsión electrostática entre las moléculas de la R6G con carga positiva y el grupo dietil amino protonados perteneciente a la DEA ($-\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$). Por lo tanto, dos fuerzas impulsoras actúan en simultáneo, la creciente solubilidad de la R6G debido al ingreso de agua en el sistema y la repulsión electrostática entre las moléculas de R6G y la matriz poliuretánica. Este comportamiento también lo observaron Bettini y colaboradores al utilizar la droga monoclórohidrato de metoclopramida en sistemas pH-sensibles (Bettini 1995).

De forma de observar con mayor detenimiento el comportamiento de los sistemas a pH 4,0, y el tiempo final de liberación, en la Figura IV.3.3.1.1.2 se presentan las curvas de liberación de R6G de los sistemas poliméricos en función del tiempo.

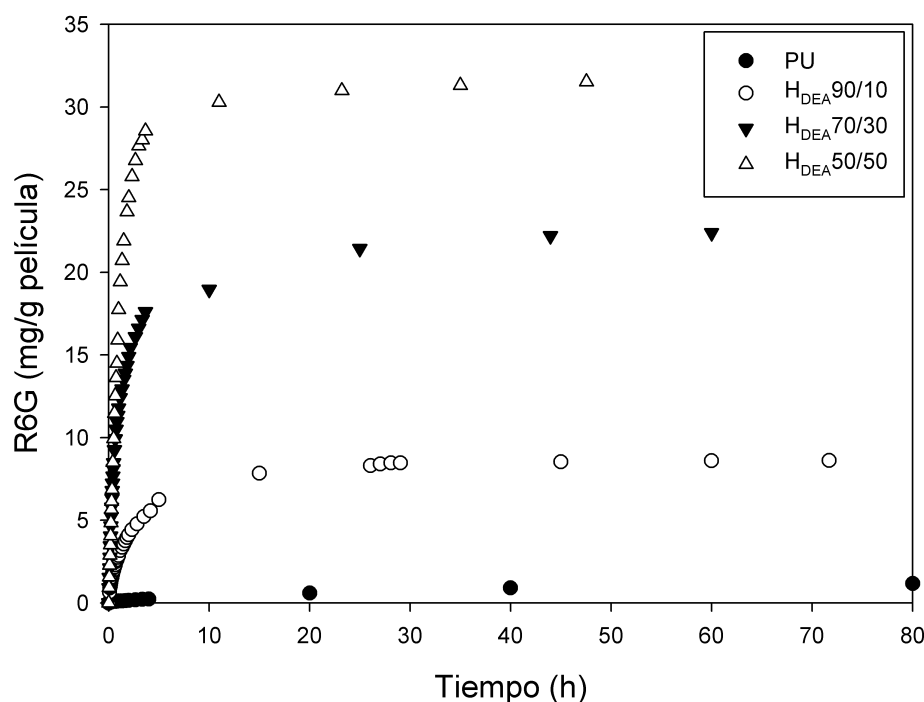


Figura IV 3.3.1.1.2. Curvas de liberación de R6G en función del tiempo y a pH 4.0 para las películas híbridas y para el PU.

En todos los casos las curvas de liberación muestran una etapa inicial rápida, seguida de una segunda etapa lenta, en la cual la velocidad comienza a desacelerarse hasta que se alcanza una meseta y finalmente llega al estado de equilibrio. Antes de las 10 horas, todos los sistemas alcanzaron prácticamente el valor de máximo de la liberación.

En el caso de los híbridos, se observa que a medida que se incrementa la proporción de DEA, aumenta la cantidad de R6G liberada, como consecuencia del incremento de las fuerzas de repulsión y del GH.

En el caso del PU, a pH 4,0, los grupos carboxílicos se encuentra ionizados (-COOH) por lo que la interacción iónica entre la matriz y la R6G pierde fuerza y adquiere mayor relevancia la difusión por gradiente de concentración. Sin embargo, los bajos valores de GH a éste pH impiden un incremento importante en el volumen interno de la matriz obstruyendo la salida del PA.

En la Tabla IV.3.3.1.1.2 se presentan los valores de R6G liberada, una vez alcanzado el equilibrio, así como también el tiempo medio (tiempo necesario para liberar el 50 % del PA) y el GH de cada sistema, a pH 4,0.

Tabla IV.3.3.1.1.2. R6G liberada, tiempo medio y grado de hinchamiento de los sistemas PU/DEA a pH 4,0.

Sistema	R6G liberada (%)	$t_{1/2}$ (h)	GH (%)
PU	6,54 ± 1,2	*	14.69
H _{DEA} 90/10	71,23 ± 2,6	5,0	41.53
H _{DEA} 70/30	97,08 ± 1,3	1,0	166.8
H _{DEA} 50/50	97,86 ± 1,8	0,92	297.1

* No alcanzó el 50% de liberación

A partir de los valores obtenidos en la tabla anterior, puede observarse como el agregado de solo un 10 % de acrílico, permite transformar un sistema con bajos índices de liberación, como es el caso del PU, a un sistema con un porcentaje de liberación superior al 70 % (H_{DEA}90/10). Los resultados obtenidos muestran el elevado porcentaje de R6G liberada a pH 4,0 en las tres proporciones ensayadas, donde se puede apreciar que con tan solo un 30 % de DEA en el sistema, prácticamente se logra un 100 % de liberación.

El comportamiento observado es acorde a lo discutido previamente, donde al aumentar la proporción de DEA se logra una velocidad y porcentaje de liberación de R6G superior. Al aumentar tan solo un 10 % la cantidad de DEA, se ve como el $t_{1/2}$ disminuye desde 5 horas (H_{DEA}90/10) a 1 hora (H_{DEA}70/30) y como el porcentaje de liberación crece considerablemente (de 71 a 97 % para los mismos sistemas). También resulta interesante observar la respuesta que poseen los sistemas al variar el pH, obteniendo un incremento en la liberación de R6G mayor al 60 % para el híbrido H_{DEA}90/10 y superior al 80 % para los restantes. Estos resultados permiten apreciar la respuesta, en términos de liberación, a la variación del pH que poseen los híbridos PU/DEA.

En cuanto a la relación existente entre el GH de las películas con la cantidad de PA activo liberada, se ha discutido anteriormente como la fuerza preponderante en el proceso de salida del PA desde la matriz hacia el medio, eran las correspondientes a las interacciones iónicas entre las moléculas de R6G y las cadenas del polímero. En el caso de los híbridos con 30 y 50 % de DEA, la mayor cantidad de R6G liberada coincide con un mayor GH por parte de los sistemas. Para el sistema H_{DEA}90/10 se da una situación interesante, ya que si bien el valor del GH a pH 4,0 es menor que a pH 8,0 (ver Tabla IV.3.3.1.1.1), la cantidad de R6G liberada a pH ácido es muy superior a lo obtenido a pH básico. Este resultado confirma lo discutido en el caso de pH 8,0 indicando que la

fuerza impulsora principal, y la que mayor influencia ejerce sobre el proceso de liberación, es la correspondiente a las interacciones iónicas entre el PA y la matriz.

Para poder determinar el tipo de mecanismo de liberación que se presenta en los híbridos PU/DEA sintetizados, los datos se analizaron empleando la Ecuación IV 3.1.2.5. En la Figura IV 3.3.1.2.3 se presentan los gráficos M_t/M_e en función del tiempo para cada curva de liberación obtenida a pH 4,0. No se analizó el mecanismo de liberación a pH 8,0 de los híbridos debido a que los valores obtenidos de R6G liberados fueron muy bajos (menores al 20 %) en los tres sistemas sintetizados.

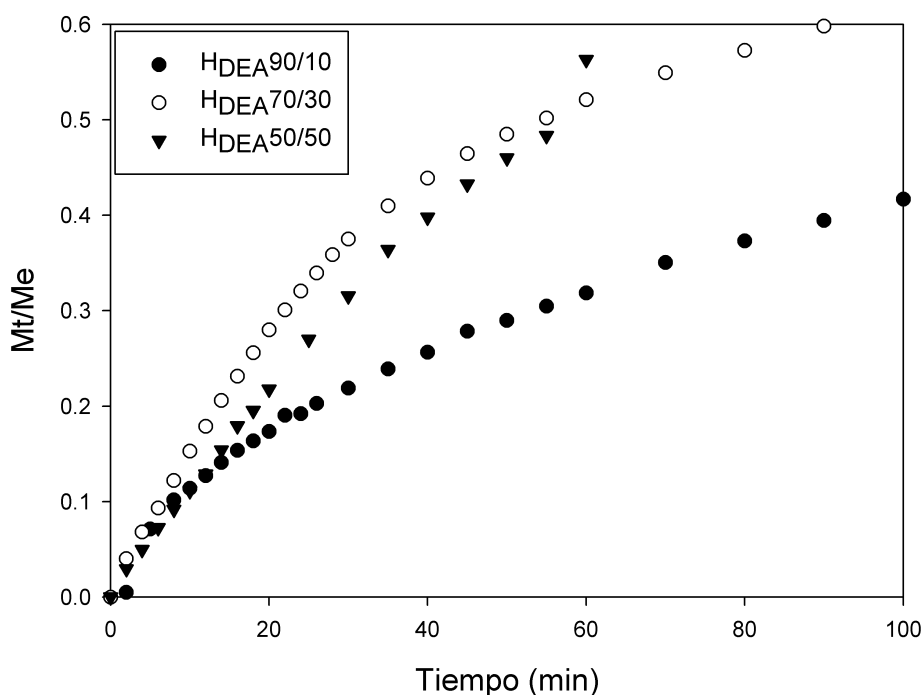


Figura IV.3.3.1.2.3. Curvas M_t/M_e en función del tiempo a pH 4,0 de las películas híbridas PU/DEA en sus tres proporciones.

Para obtener los valores de k y n de la Ecuación IV 3.1.2.5 se graficó el $\ln(M_t/M_e)$ versus el $\ln(t)$ (ver Apéndice Figura VII.3.4.1). A partir de la pendiente y ordenada de origen se obtuvieron los valores de dichos coeficientes que se presentan en la Tabla IV.3.3.1.1.3 junto al correspondiente mecanismo de transporte y al tipo de liberación de acuerdo al modelo de Ritger-Peppas.

Tabla IV.3.3.1.1.3. Parámetros obtenidos de la ecuación IV 3.1.2.5 a partir de la figura IV.3.3.1.2.3.

Sistema	Modelo Ritger-Peppas R ²	K x10 ² (min ⁻¹)	Coefficiente n	Mecanismo de transporte	Tipo de liberación
H _{DEA} 90/10	0,9950	3,34	0,54	Difusión Fickiana	Dependiente del tiempo f(t ^{-1/2})
H _{DEA} 70/30	0,9903	2,51	0,78	Transporte no Fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo f(t ⁿ⁻¹)
H _{DEA} 50/50	0,9986	1,52	0,88	Transporte no Fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo f(t ⁿ⁻¹)

Todos los sistemas presentan un buen ajuste con éste modelo, obteniendo un R² mayor a 0,99 en todos los casos. El sistema H_{DEA} 90/10 presenta un valor de n igual a 0,54 indicando un mecanismo de liberación del tipo Fickiano, es decir un mecanismo de transporte regulado por la velocidad de difusión. En el caso de los sistemas H_{DEA} 70/30 y 50/50, ambos híbridos presentan un valor de n entre 0,5 y 1,0 indicando un transporte del tipo no Fickiano (anómalo). En este caso el mecanismo de transporte del PA viene regulado por la velocidad de difusión pasiva acompañado por la relajación de las cadenas poliméricas.

Frente a lo expuesto se puede concluir que el mecanismo de liberación de estos polímeros se encuentra regulado por la capacidad de modificar su estructura (su hinchamiento y tamaño) frente a cambios en el pH del entorno, como sucede en sistemas pH estímulo-responsivos. De esta forma acidificando o alcalinizando el medio se puede aumentar o disminuir la velocidad de liberación de la droga, de forma tal de ejercer un control temporal en la administración/cesión del fármaco.

IV 3.3.1.2. Comparación entre los métodos de carga para el sistema PU/DEA

Para evaluar la influencia que tiene el método de carga en las cinéticas de liberación de R6G, se presentan a continuación las curvas de liberación a pH 4,0, correspondientes a los híbridos PU/DEA 90/10 y 70/30 cargados por dispersión e inmersión.

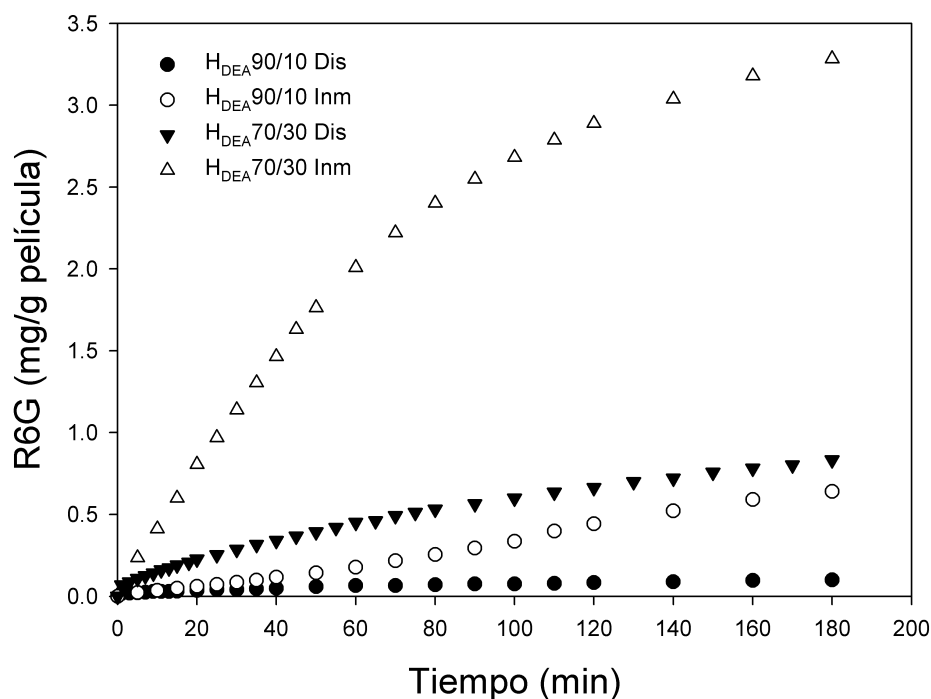


Figura IV.3.3.1.2.1. Curvas de liberación de R6G a pH 4,0 para los sistemas híbridos PU/DEA 90/10 y 70/30 cargados por dispersión (Dis) e inmersión (Inm).

Para las películas con la misma proporción de DEA, la cantidad de R6G liberada, fue mayor en los híbridos cargados por inmersión. Además se aprecia que al incrementar la cantidad de DEA, la diferencia entre ambos métodos de carga se hace mayor.

Este comportamiento se debe a que en el método de carga por dispersión las moléculas de R6G, después de la formación de película, como se discutió anteriormente, quedan atrapadas dentro de sitios no específicos de la matriz, por lo que hay una mayor dificultad para la difusión de las moléculas hacia el medio de liberación. En cambio, en el método de carga por inmersión las moléculas R6G se incorporan a la matriz a través de los canales naturales, formados durante el proceso de formación de la película, lo que favorece su posterior difusión. De esa forma las moléculas del PA tienen mayor libertad para difundir del polímero al medio. Previamente se discutió que a pH 4,0, las moléculas de R6G eran expulsadas de la matriz polimérica como consecuencia de la repulsión electrostática que se da entre el grupo iminio protonado de la R6G con el grupo dietilamino protonado de la DEA ($-N + (CH_2CH_3)_2$). Por lo tanto, la mayor libertad que poseen las moléculas de R6G para abandonar la matriz en los

sistemas cargados por inmersión, hace que la cantidad de PA activo liberado sea superior en dicho método.

De forma de enriquecer la discusión, las cantidades relativas de R6G liberadas (%) en los híbridos cargados por ambos métodos a pH 4,0 y 8,0; y después de alcanzar el estado de equilibrio se muestran en la Figura IV.3.3.1.2.2.

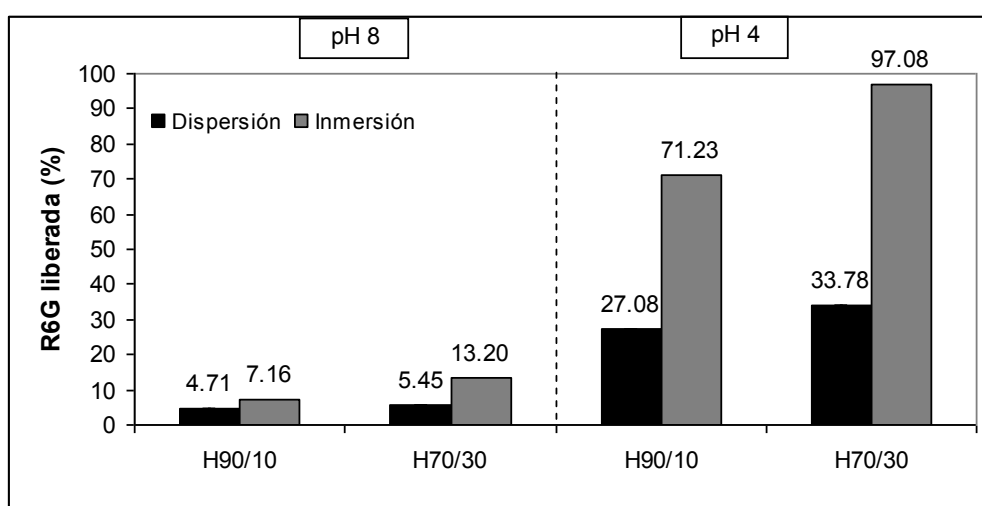


Figura IV.3.3.1.2.2. Porcentajes de R6G liberada a pH 4 y 8, para los híbridos PU/DEA 90/10 y 70/30 cargados por los dos métodos.

Es posible ver que las cantidades relativas de R6G liberadas para ambos métodos de carga dependen del valor pH. A pH 8,0 la cantidad de liberada es baja en ambos casos, como era de esperar, debido a la baja repulsión y al bajo GH que hay a pH básico. A pH 4,0 se observa el comportamiento opuesto como se ha explicado antes en el texto.

Resulta interesante observar la diferencia entre los porcentajes del PA liberado en ambos métodos. A pH 4,0, donde ambos sistemas se encuentran abiertos, favoreciéndose la salida del PA, los híbridos cargados por inmersión superan ampliamente a los correspondientes cargados por dispersión. Incluso, el sistema $H_{DEA90/10}$ cargado por inmersión duplica en cantidad de R6G liberada al sistema $H_{DEA70/30}$ cargado por dispersión. Para el sistema $H_{DEA70/30}$ cargado por inmersión la liberación es casi completa y triplica el valor obtenido para el sistema $H_{DEA70/30}$ cargado por dispersión. A partir de estos resultados se desprende que el método de incorporación por inmersión es más eficiente en cuanto al porcentaje de PA liberado y tiene una mejor respuesta en términos de liberación de R6G.

De forma de comparar también los mecanismos y tipos de transporte entre los dos métodos de carga, las curvas de liberación a pH 4,0 de los sistemas cargados por dispersión también se ajustaron empleando la Ecuación IV 3.1.2.5. En la figura IV 3.3.1.2.3 se presentan las curvas M_t/M_e en función del tiempo para cada curva de liberación obtenida a pH 4,0.

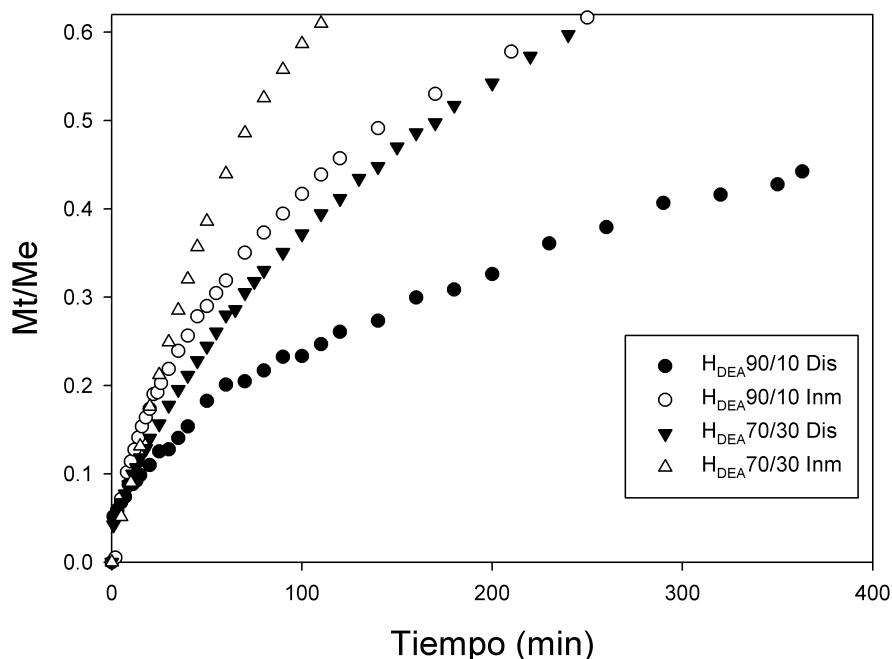


Figura IV.3.3.1.2.3. Curvas M_t/M_e en función del tiempo y a pH 4,0 de las películas híbridas PUDEA 90/10 y 70/30 cargadas por dispersión (dis) e inmersión (inn).

Para obtener los valores de k y n de los híbridos cargados por dispersión, se graficó el $\ln(M_t/M_e)$ versus el $\ln(t)$ (ver Apéndice Figura VII.3.4.2). A partir de la pendiente y ordenada de origen se obtuvieron los valores de dichos coeficientes que se presentan en la Tabla IV.3.3.1.2.1 junto al mecanismo de transporte y al tipo de liberación.

Los sistemas cargados por dispersión también presentaron un buen ajuste con éste modelo, obteniendo un R^2 mayor a 0,99 en ambas proporciones. El sistema H_{DEA} 90/10 Dis. presenta un valor de n igual a 0,45 indicando un mecanismo de liberación del tipo Fickiano, es decir un mecanismo de transporte regulado por la velocidad de difusión. En cambio el sistema H_{DEA} 70/30 dis presenta un n igual a 0,58 indicando un transporte del tipo no Fickiano (anómalo). En este caso el mecanismo de transporte del PA viene regulado por la velocidad de difusión pasiva acompañado por la relajación de las cadenas poliméricas. Wang y colaboradores obtuvieron resultados similares en el

estudio del efecto de los métodos de carga del fármaco en el mecanismo de liberación (Wang, Chen y col. 2004).

Tabla IV.3.3.1.2.1. Parámetros obtenidos de la ecuación IV 3.1.2.5 a partir de la figura IV.3.3.1.2.3.

Sistema	Modelo Ritger-Peppas R ²	k x10 ² (min ⁻¹)	Coefficiente n	Mecanismo de transporte	Tipo de liberación
H _{DEA} 90/10 Inm	0,9950	3,34	0,54	Difusión Fickiana	Dependiente del tiempo f(t ^{-1/2})
H _{DEA} 70/30 Inm	0,9903	2,51	0,78	Transporte no Fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo f(t ⁿ⁻¹)
H _{DEA} 90/10 Dis	0,9979	2,53	0,45	Difusión Fickiana	Dependiente del tiempo f(t ^{-1/2})
H _{DEA} 70/30 Dis	0,9986	3,12	0,58	Transporte no Fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo f(t ⁿ⁻¹)

Si se comparan los valores obtenidos para las mismas proporciones de híbridos se observa que el tipo y mecanismo de liberación se mantiene. Sin embargo para los sistemas cargados por inmersión, los valores de n están más cerca de 1,0, lo que indicaría una mayor contribución de la relajación de las cadenas al proceso de liberación. Por lo tanto la diferencia en cuanto a la liberación de R6G entre ambos métodos viene dada a partir de la mayor dificultad que poseen las moléculas del PA para difundir desde la matriz hacia el medio de liberación. Estos resultados coinciden con los expuestos en el análisis espectroscópico y ángulo de contacto.

IV 3.3.1.3. Sistemas PU y PU/DPA cargados por método de inmersión

En las Figura IV 3.3.1.3.1 se muestran las curvas de R6G liberada por las películas híbridas PU/DEA y por el PU, en función del tiempo, a dos pHs (4,0 y 8,0) y a 37,0 °C. El sistema PU se analizó en la sección IV.3.3.1.1. y en la presente sección solo se utilizará a modo de referencia para enriquecer la discusión.

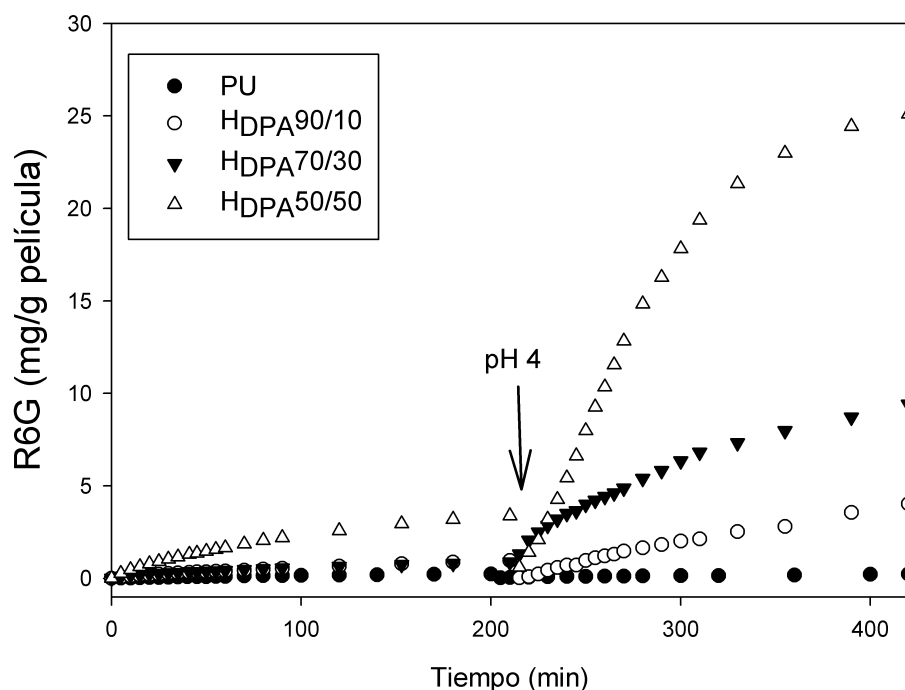


Figura IV 3.3.1.3.1. Curvas de liberación de R6G en función del tiempo, con cambio de pH dinámico, para las películas híbridas y de PU.

Hasta los 200 min, debido al pH básico (8,0) se aprecia una cantidad de R6G liberada relativamente baja para todos los sistemas. Al igual que en los híbridos PU/DEA, el grupo amino del DPA se encuentra desprotonado a pH básico y por lo tanto no ejerce la mencionada repulsión electrostática sobre las moléculas positivas de la R6G. Además los grupos carboxílicos de la porción del PU interaccionan con las moléculas de R6G al mencionado pH, como vimos anteriormente. Estos dos factores sumados al bajo GH de los híbridos a pH 8,0 impiden la salida de R6G de la matriz y resulta, como era de esperar, en una baja liberación del PA. En la Tabla IV.3.3.1.1 se presentan los valores de R6G liberada y GH obtenidos a pH 8,0 una vez alcanzado el equilibrio.

Tabla IV.3.3.1.3.1. R6G liberada y GH de los híbridos PU/DPA y PU a pH 8,0.

Sistema	R6G liberada (%)	GH (%)
PU	2,82 ± 1,0	186,1
H _{DPA} 90/10	8,19 ± 0,8	53,40
H _{DPA} 70/30	9,66 ± 0,6	23,38
H _{DPA} 50/50	10,7 ± 1,1	13,68

Al cambiar el pH se aprecia una modificación en la cinética de liberación en los sistemas híbridos, incrementándose en forma rápida la velocidad de liberación de R6G. El aumento en la liberación concuerda con el incremento en la proporción de DPA de los sistemas híbridos. Al igual que lo discutido para los híbridos PU/DEA, la incorporación de DPA en la matriz poliuretánica interfiere con la interacción iónica entre la R6G y las cadenas de PU. A pH 4,0 los grupos carboxílicos y aminos se encuentran protonados, por lo que la interacción iónica entre la R6G y los grupos –COOH del PU disminuye, y al mismo tiempo, se produce una repulsión electrostática entre las moléculas del PA con carga positiva y el grupo diisopropil amino protonado perteneciente al DPA ($-N^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$). En esta situación dos fuerzas impulsoras actúan en simultáneo, la creciente solubilidad de la R6G debido al ingreso de agua en el sistema y la repulsión electrostática entre las moléculas de R6G y la matriz del polímero.

Para observar con mayor detalle el comportamiento de los sistemas a pH 4,0, y el tiempo final de liberación, en la figura IV.3.3.1.3.2 se presentan las curvas de liberación de R6G de los sistemas poliméricos en función del tiempo.

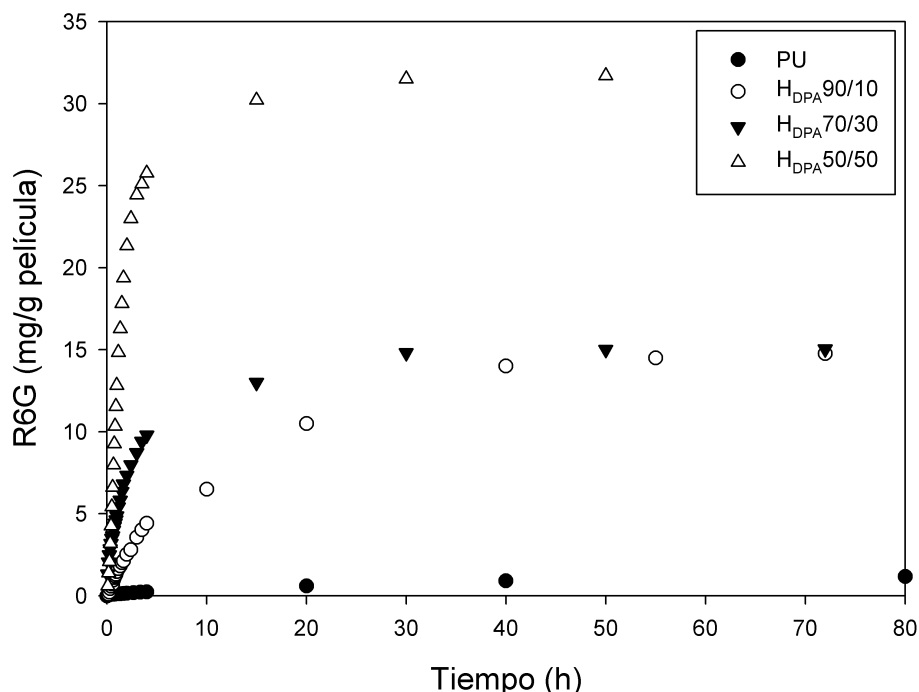


Figura IV 3.3.1.3.2. Curvas de liberación de R6G en función del tiempo y a pH 4,0 para las películas híbridas y para el PU.

En todos los casos las curvas de liberación muestran una etapa inicial, rápida, seguida de una segunda etapa lenta, en la cual la velocidad comienza a desacelerarse hasta que se alcanza una meseta y finalmente llega al estado de equilibrio. Se puede ver que el H_{DPA}50/50 es el que mayor cantidad de R6G libera y el que alcanza el equilibrio más rápidamente.

En la Tabla IV.3.3.1.3.2 se presentan los valores de R6G liberada, una vez alcanzado el equilibrio, así como también el tiempo medio (tiempo necesario para liberar el 50 % del PA) y el GH de cada sistema, a pH 4,0.

Tabla IV.3.3.1.3.2. R6G liberada, tiempo medio y grado de hinchamiento del los sistemas a pH 4,0.

Sistema	R6G liberada (%)	t _{1/2} (h)	GH (%)
PU	6,54 ± 1,2	*	14,69
H _{DPA} 90/10	73,82 ± 2,4	15,0	89,66
H _{DPA} 70/30	82,77 ± 2,2	3,42	242,86
H _{DPA} 50/50	91,80 ± 3,1	1,50	340,0

*No alcanzó el 50% de liberación

Los valores obtenidos indican un elevado porcentaje de R6G liberada por todos los sistemas híbridos. Es interesante observar que con solo un 10 % de DPA, el sistema pasa a liberar más del 70 % del PA contra tan sólo un 6,54 % del PU puro. A medida que se aumenta la proporción de acrílico se incrementa la cantidad de R6G liberada, (aproximadamente un 20 %) y disminuye el tiempo medio, de 15 a 1,5 horas. No sólo el aumento en la cantidad de PA liberado es importante al incrementar el contenido de DPA, sino además la mayor velocidad de liberación. Se puede ver que al variar la proporción de 90/10 a 50/50 el tiempo medio es diez veces menor, obteniendo de esa forma un gran incremento en la velocidad de liberación.

Para poder determinar el tipo de mecanismo de liberación que se presenta en los híbridos PU/DPA sintetizados, los datos se analizaron nuevamente empleando la Ecuación IV 3.1.2.5. En la figura IV 3.3.1.3.3 se presentan los gráficos M_t/M_e en función del tiempo para cada curva de liberación obtenida a pH 4,0.

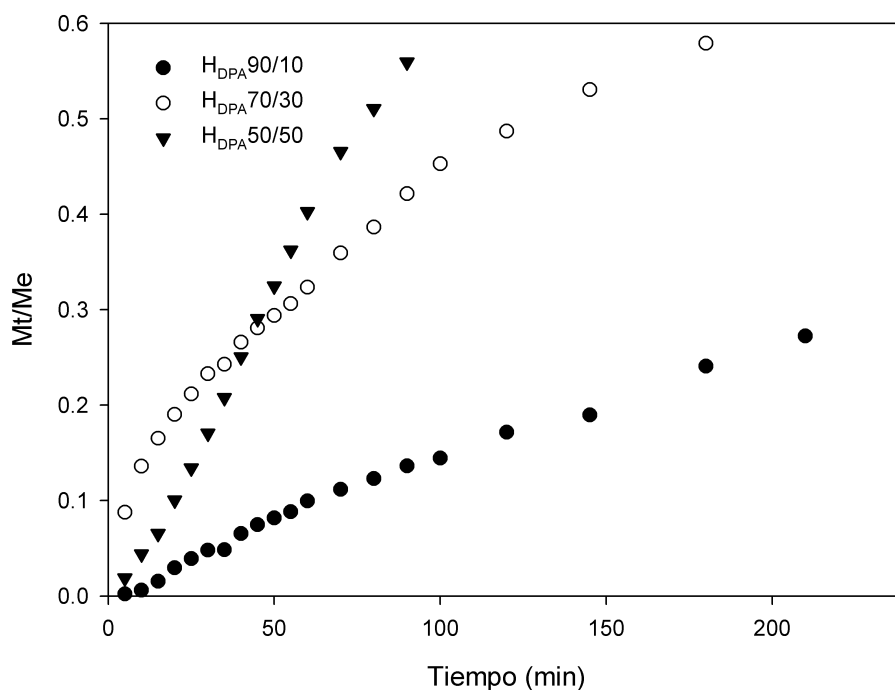


Figura IV.3.3.1.3.3. Curvas M_t/M_e en función del tiempo a pH 4,0 de las películas híbridas PU/DPA en sus tres proporciones.

Para obtener los valores de k y n se graficó el $\ln(M_t/M_e)$ versus el $\ln(t)$ (ver Apéndice Figura VII.3.4.4). A partir de la pendiente y ordenada de origen se obtuvieron los valores de dichos coeficientes que se presentan en la Tabla IV.3.3.1.3.3 junto al mecanismo de transporte y al tipo de liberación.

Tabla IV.3.3.1.1.3. Parámetros obtenidos de la ecuación IV 3.1.2.5 a partir de la figura IV.3.3.1.3.3.

Sistema	Modelo Ritger-Peppas R^2	$k \times 10^2$ (min^{-1})	Coefficiente n	Mecanismo de transporte	Tipo de liberación
$H_{DPA}90/10$	0,9947	0,6	0,68	Transporte no Fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$
$H_{DPA}70/30$	0,9979	1,2	0,84	Transporte no Fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$
$H_{DPA}50/50$	0,9955	0,28	1,2	Transporte super caso II	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$

Todas las muestras presentan un buen ajuste con éste modelo, obteniendo un R^2 mayor a 0,99 en todos los casos. Los valores de n obtenidos indican un transporte del tipo anómalo para los híbridos $H_{DPA}90/10$ y $70/30$, y un transporte supercaso II para el híbrido $H_{DPA}50/50$. En los primeros dos casos el mecanismo de transporte del PA viene regulado por la velocidad de difusión pasiva acompañado por la relajación de las cadenas poliméricas.

Para valores de n mayores a 1, como es el caso del $H_{DPA}50/50$, Sitta y colaboradores han sugerido un mecanismo de transporte que resulta de la contribución de la difusión pasiva, de la relajación macromolecular y de la erosión del polímero (Sitta, Guilherme y col. 2014). Sin embargo en el caso de nuestros sistemas tanto los híbridos PU/DEA como los PU/DPA están ligeramente entrecruzados y no se detectó erosión o pérdida de peso durante los ensayos, inclusive después de varios meses de inmersión. Por lo tanto las fuerzas preponderantes en el proceso de liberación en el híbrido $H_{DPA}50/50$ son la difusión y la relajación de las cadenas poliméricas, no encontrándose implicada la erosión, por lo menos a un nivel detectable por los métodos analíticos empleados en el presente trabajo.

IV 3.3.1.4 Comparación entre los sistemas híbridos cargados por inmersión

A modo comparativo se presentan en la figura IV.3.3.1.4.1. los valores finales de R6G liberada (%) de los híbridos PU/DEA y PU/DPA en sus tres proporciones (90/10, 70/30 y 50/50) a pH 8,0 y 4,0.

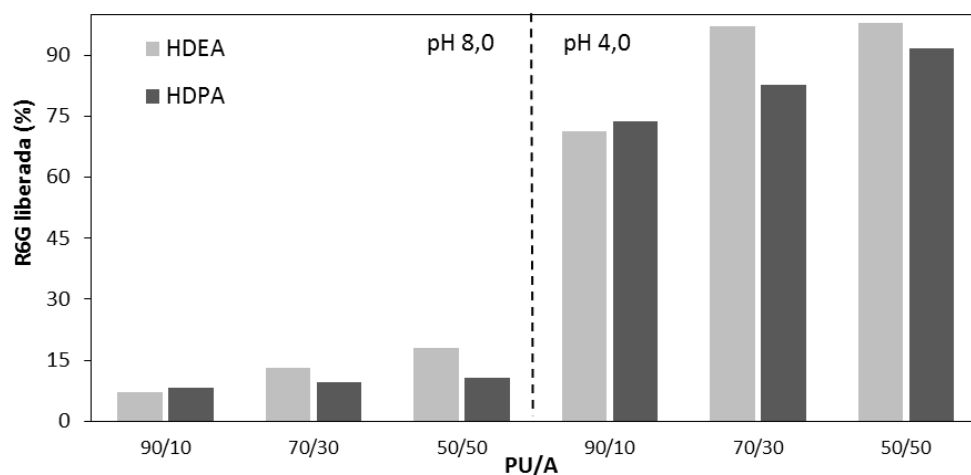


Figura IV 3.3.1.4. Valores finales (%) de R6G liberada por los sistemas híbridos PU/DEA y PU/DPA a pH 4.0 y 8.0.

Se puede apreciar el marcado incremento de R6G liberada que se produce al acidificar el pH en todos los sistemas ensayados. En cuanto a las cantidades liberadas, se observa que en los híbridos PU/DEA fue mayor, salvo en el sistema 90/10 donde fueron aproximadamente iguales. La diferencia en los porcentajes del PA liberado se debe probablemente a un mayor efecto de apantallamiento que posee la amina protonada en el DPA, respecto a la de la DEA, lo que implicaría una reducción en las fuerzas de repulsión electrostática entre los grupos amino protonados y el catión R6G.

En cuanto a las velocidades de liberación, los híbridos PU/DEA presentaron una liberación más rápida que los PU/DPA, dado que los valores de tiempos medios obtenidos para las diferentes proporciones de los híbridos con DEA, fueron menores (ver Tablas IV.3.3.1.1.2 y IV.3.3.1.3.2). Las diferencias en los tiempos de liberación pueden ser útiles a la hora de diseñar un sistema liberador ya que dependiendo de los objetivos deseados puede optarse por un sistemas más rápido o uno que perdure más tiempo.

IV.4. CONCLUSIONES

IV.4.1. Incorporación del principio activo

La capacidad de los polímeros pH-responsivos estudiados en este trabajo de incorporar R6G depende de la proporción PU/A, del método y pH de carga y se encuentra principalmente relacionado a la existencia de interacciones entre el PA y la matriz.

Los dos métodos de carga del PA ensayados fueron exitosos, obteniéndose altos porcentajes de eficiencia y sin observarse degradación o ruptura de las películas.

Para el método de inmersión, al incrementar la proporción de acrílico, la cantidad de R6G incorporada fue superior debido al incremento de los grupos éster y amino que interaccionan favorablemente con las moléculas de R6G.

Si bien el grado de hinchamiento es una característica importante para la difusión de un PA hacia el interior de un sistema, en nuestro caso la fuerza preponderante corresponde a las de interacción electrostática y puente de hidrógeno entre la matriz y el PA.

Los resultados indican que es posible modificar el grado de incorporación del PA variando el pH del medio de carga en lugar de modificar los tiempos de carga. De esta

forma se puede regular la cantidad de fármaco incorporada al polímero en función de la dosis que se pretende liberar.

IV.4.2. Interacción entre R6G y la matriz del polímero

La incorporación de R6G se encuentra principalmente determinada por la existencia de interacciones entre el polímero y el PA. Dichas interacciones, entre los polímeros y el PA, pudieron ser inferidas a partir de los corrimientos y modificaciones observados en las bandas de absorción en los espectros infrarrojos, de las películas con R6G incorporada. Las moléculas de R6G estarían interaccionando con los grupos funcionales de los sistemas a través de enlaces tipo puente de hidrógeno y por medio de interacciones electroestáticas.

Además, a partir de los espectros ATR-FTIR, se observó que el PA activo se incorpora en sitios diferentes de la matriz en ambos métodos. En el método de carga por inmersión las moléculas de R6G quedan alojadas en sitios específicos y con presencia en parte cercana a la superficie del polímero; en cambio en el método de carga por dispersión el PA queda “atrapado” en sitios no específicos durante la formación de la película y se sitúa principalmente en el interior del sistema.

A partir de la determinación del AC pudo corroborarse lo inferido a partir de los espectros, dado que los AC de los sistemas cargados por dispersión fueron mayores que los correspondientes a la carga por inmersión, indicando menor presencia de R6G en la superficie.

La incorporación de R6G modifica las propiedades superficiales de los sistemas. En el caso de las películas cargadas por inmersión, los grupos polares del PA quedarían disponibles en la superficie de la matriz, de forma que la interfase de las películas poliméricas tendrá una mayor cantidad de grupos afines al agua, y por lo tanto un valor de AC menor. Por lo tanto al incrementar la proporción de DEA o DPA disminuye el ángulo de contacto ya que la cantidad de R6G en la superficie será mayor tal y como se determinó en base de los espectros ATR-FTIR.

IV.4.3. Liberación del principio activo

Los sistemas híbridos presentaron una respuesta al cambio de pH que influyó directamente en la liberación, donde al acidificar el medio las velocidades y porcentajes de liberación del PA aumentaron considerablemente en todas las proporciones ensayadas.

La incorporación de DEA o DPA en la matriz poliuretánica interfiere con la interacción iónica entre la R6G y las cadenas de PU. A pH 4,0 los grupos carboxílicos y aminos se encuentran protonados, por lo que la interacción iónica entre la R6G y los grupos $-\text{COOH}$ del PU disminuye, y al mismo tiempo, se produce una repulsión electrostática entre las moléculas del PA con carga positiva y el grupo amino protonado del acrílico. En esta situación dos fuerzas impulsoras actúan en simultáneo, la creciente solubilidad de la R6G debido al ingreso de agua en el sistema y la repulsión electrostática entre las moléculas de R6G y la matriz del polímero.

Se observó en todos los sistemas que, a medida que se incrementaba la proporción de DEA o DPA en las películas, aumentaba la velocidad y la cantidad de droga liberada, como consecuencia del incremento de grupos aminos protonables.

Las cantidades de R6G liberada en los híbridos PU/DEA y PU/DPA fueron superiores al 70 % en todas sus proporciones, alcanzando valores de 97,86 y 91,80 % para los híbridos $H_{\text{DEA}50/50}$ y $H_{\text{DPA}50/50}$ respectivamente.

La masa de R6G liberada por las películas PU/DEA respecto de las PU/DPA, fue mayor, salvo en la proporción PU/A 90/10 donde fueron aproximadamente iguales. Estas diferencias se deben seguramente al mayor apantallamiento que ejerce el grupo isopropilo del DPA sobre el grupo amino comparado con el grupo etilo de la DEA.

Las curvas de liberación ensayadas a pH 4,0, fueron satisfactoriamente ajustadas con la ecuación de Peppas, donde los sistemas presentaron diferentes tipos de mecanismos de liberación dependiendo del sistema híbrido (PU/DEA o PU/DPA) utilizado y de la proporción PU/A de los mismos. Básicamente la liberación se encuentra gobernada por la velocidad de difusión del PA hacia el medio, acompañada en ciertos casos, por la velocidad de relajación de las cadenas poliméricas.

Respecto a la comparación entre los dos métodos de carga, las películas cargadas por inmersión fueron más eficientes y liberaron mayor cantidad de R6G que las cargadas por dispersión. Este comportamiento se debe a que en el método de carga por dispersión, las moléculas de R6G quedan atrapadas dentro de sitios no específicos de la matriz, por lo que se dificulta la difusión hacia el medio de liberación. En cambio, en el método de carga por inmersión las moléculas R6G se incorporan a la matriz a través de los canales naturales por lo que poseen mayor libertad para salir del polímero.

Es posible regular la cantidad y velocidad de PA activo liberado, no sólo a través del pH y el método de carga elegido, sino también a partir de la proporción PU/A utilizada.

IV.5. BIBLIOGRAFÍA

- Bajpai, A. K., S. K. Shukla, S. Bhanu yS. Kankane** (2008). "Responsive polymers in controlled drug delivery." Progress in Polymer Science **33**(11): 1088-1118.
- Balazs, A. C., D. F. Calef, J. M. Deutch, R. A. Siegel yR. Langer** (1985). "The role of polymer matrix structure and interparticle interactions in diffusion-limited drug release." Biophysical Journal **47**(1): 97-104.
- Betancourt, T., K. Shah yL. Brannon-Peppas** (2009). "Rhodamine-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for investigation of in vitro interactions with breast cancer cells." Journal of Materials Science: Materials in Medicine **20**(1): 387-395.
- Bettini, R., Colombo P. and Peppas N.A.** (1995). "Solubility effects on drug transport through pH-sensitive, swelling-controlled release systems: Transport of theophylline and metoclopramide monohydrochloride." Journal of Controlled Release **37**: 105-111.
- De Jalón, E. G., M. J. Blanco-Príeto, P. Ygartua yS. Santoyo** (2001). "PLGA microparticles: Possible vehicles for topical drug delivery." International Journal of Pharmaceutics **226**(1-2): 181-184.
- Grundke, K., S. Michel, G. Knispel yA. Grundler** (2008). "Wettability of silicone and polyether impression materials: Characterization by surface tension and contact angle measurements." Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects **317**(1-3): 598-609.
- Jain, M. R.** (1988). "Drug delivery through soft contact lenses." The British Journal of Ophthalmology **72**(2): 150-154.
- Kang, J. H. O., K. Cho, J. K. Kim, C. E. Park, S.-J. Uhm yB. B. Khatua** (2004). "Investigation of surface molecular orientation of poly(dimethylsiloxane-co-diphenylsiloxane)-modified poly(amic acid) films using dynamic contact angle measurements, NEXAFS and XPS." Journal of Adhesion Science and Technology **18**(15-16): 1815-1831.
- Karlgard, C. C. S., N. S. Wong, L. W. Jones yC. Moresoli** (2003). "In vitro uptake and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon-containing and p-HEMA hydrogel contact lens materials." International Journal of Pharmaceutics **257**(1-2): 141-151.
- Katzung Bertram, G.** (2005). Farmacología básica y clínica, traducción de la 9na edición en inglés, Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.
- Kim, S. W., Y. H. Bae yT. Okano** (1992). "Hydrogels: swelling, drug loading, and release." Pharm Res **9**(3): 283-290.
- Leshner, G. A. yG. G. Gunderson** (1993). "Continuous drug delivery through the use of disposable contact lenses." Optom Vis Sci **70**(12): 1012-1018.
- Lowman, A. M. yN. A. Peppas** (1999). Encyclopedia of controlled drug delivery Vol 1. Brown University, Providence, Rhode Island, John Wiley & Sons, Inc.
- Orienti, I., E. Gianasi, V. Zecchi yR. Mongiorgi** (1993). "Effect of loading method on NSAIDs release from ethylene glycol dimethacrylate crosslinked poly(2-hydroxyethyl methacrylate) microspheres." IL Farmaco **48**(11): 1577-1595.
- Pillay, V. yR. Fassihi** (2000). "A novel approach for constant rate delivery of highly soluble bioactives from a simple monolithic system." J Control Release **67**(1): 67-78.
- Qiu, Y. yK. Park** (2001). "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery." Advanced Drug Delivery Reviews **53**(3): 321-339.
- Ritger, P. L. yN. A. Peppas** (1987). "A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs." Journal of Controlled Release **5**(1): 23-36.

Ritger, P. L. y N. A. Peppas (1987). "A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices." Journal of Controlled Release **5**(1): 37-42.

Schmaljohann, D. (2006). "Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery." Advanced Drug Delivery Reviews **58**(15): 1655-1670.

Sitta, D. L. A., M. R. Guilherme, E. P. da Silva, A. J. M. Valente, E. C. Muniz y A. F. Rubira (2014). "Drug release mechanisms of chemically cross-linked albumin microparticles: Effect of the matrix erosion." Colloids and Surfaces B: Biointerfaces **122**: 404-413.

Sriamornsak, P., J. Nunthanid, K. Cheewatanakornkool y S. Manchun (2010). "Effect of drug loading method on drug content and drug release from calcium pectinate gel beads." AAPS PharmSciTech **11**(3): 1315-1319.

Swami, S. N. (2004). Radiation Synthesis of polymeric hydrogels for Swelling-controlled Drug Release Studies, Universidad de Western Sydney.

Tomić, S. L., M. M. Mičić, J. M. Filipović y E. H. Suljovrujić (2007). "Swelling and drug release behavior of poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels obtained by gamma irradiation." Radiation Physics and Chemistry **76**(5): 801-810.

Tripathi, S. K., A. Monga y G. S. S. Saini (2009). "Characterization of thermally evaporated thin films of Rhodamine 6G." Smart Materials and Structures **18**(12).

Vlad, S., M. Butnaru, D. Filip, D. Macocinschi, A. Nistor, L. M. Gradinaru y C. Ciobanu (2010). "Polyetherurethane membranes modified with renewable resource as a potential candidate for biomedical applications." Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures **5**(4): 1089-1100.

Wang, S. B., A. Z. Chen, L. J. Weng, M. Y. Chen y X. L. Xie (2004). "Effect of drug-loading methods on drug load, encapsulation efficiency and release properties of alginate/poly-L-arginine/chitosan ternary complex microcapsules." Macromolecular Bioscience **4**(1): 27-30.

Watanabe, H., N. Hayazawa, Y. Inouye y S. Kawata (2005). "DFT vibrational calculations of rhodamine 6G adsorbed on silver: analysis of tip-enhanced Raman spectroscopy." Journal of Physical Chemistry B **109**(11): 5012-5020.

V. ESTUDIO DE LOS HÍBRIDOS DE POLIURETANO/ACRÍLICO COMO SISTEMAS PARA LA CAPTACIÓN DE METALES PESADOS

Los materiales poliméricos entrecruzados que contienen grupos funcionales (ácidos carboxílicos, aminos, hidroxilos y ácidos sulfónicos) en su estructura, pueden ser usados como agentes complejantes para eliminación de iones metálicos a partir de soluciones acuosas, a veces en forma selectiva, y con la posibilidad de recuperación de los sistemas utilizados (García Manzano y Alvarez Igarzabal 2010).

Aprovechando las propiedades que mostraron los sistemas híbridos, como su elevada capacidad de absorber agua a pH ácido, y el grupo funcional amino que poseen, con posibilidades de coordinarse con iones metálicos, se pretende evaluar como funcionan los polímeros sintetizados como sistemas captadores de metales pesados.

En el presente capítulo se estudia y evalúa el comportamiento y la respuesta de los sistemas híbridos pH-responsivos PU/DEA y PU/DPA como matrices para la remoción de metales pesados en solución acuosa. Para llevar a cabo dichos ensayos, se utilizó Cu^{+2} y Zn^{+2} como iones metálicos modelo. Asimismo, además de la incorporación de los mismos, se evalúa la interacción entre los iones metálicos y el polímero por medio de espectroscopía ATR- FTIR y UV-Visible.

V.1. CAPTACIÓN DE METALES PESADOS

V. 1. 1. INTRODUCCIÓN

En general, los polímeros que contienen el grupo funcional amino, suelen presentar una excelente capacidad para captar cationes metálicos polivalentes, debido a la fuerte afinidad entre el átomo de nitrógeno (como coordinante, por la disponibilidad del par electrónico sin compartir) y dichos cationes (Bejarano, Blanca Rojas de Gáscue y col. 2008, García Manzano y Alvarez Igarzabal 2010). Además, la estructura de los sustituyentes que contienen los grupos aminos, suele ser un factor importante en la elección con el propósito de retener iones metálicos. En el caso presentado en este trabajo, los monómeros DEA y DPA de los sistemas híbridos, contienen un grupo amino adecuado para el complejamiento de los metales.

V.1.1.1 Captación de los metales

Al poner en contacto un sistema polimérico adecuado con una solución que contiene un ion metálico, la incorporación sucede mediante de la difusión del soluto,

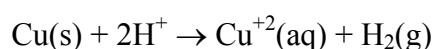
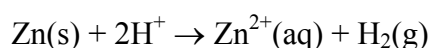
desde la solución hacia la matriz, hasta que se alcanza un equilibrio dinámico de distribución entre el soluto remanente en la solución y el soluto dentro del polímero,

La capacidad de captación de metal (q) se puede determinar por medio de la diferencia de concentración del metal antes y después de la captación según la ecuación (V.1.1.1.2), donde q es la cantidad de metal incorporado por unidad de masa del polímero (mg/g), C_i es la concentración inicial del metal (mg/L), C_f es la concentración en el equilibrio del metal en solución, V es el volumen de reacción (L) y M es la masa de polímero (g).

$$q = \frac{V \cdot (C_i - C_f)}{M} \quad (\text{Ec. V .1.1.1.2})$$

Por otro lado, la captación de metales pesados por sistemas poliméricos es fuertemente influenciada por el pH del medio, a partir de la disponibilidad de iones metálicos en solución y de la activación de grupos funcionales (potenciales centros de captación) en la matriz (Navarro, Ramos y col. 2006). La formación de aquo e hidroxocomplejos de metales en solución acuosa, condiciona la especie química en la cual el catión se encuentra presente (Pagnanelli, Esposito y col. 2003). Dicho comportamiento es regulado por el pH, dado que los iones hidronio y oxhidrilo en solución, proporcionan los ligandos a los que estará unido el ion metálico. Tanto el zinc como el cobre precipitan formando sales hidroxiladas a pH básico, por lo tanto para evitar la precipitación de los metales y favorecer la captación de los mismos en estado acuoso, es necesario trabajar a valores de pH ácidos. Incluso, mediante estudios de especiación química (coexistencia de diversos iones complejos como resultado de la reacción del ion metálico con los demás iones o moléculas presentes en la solución), ha sido demostrado que el ion zinc se mantiene en su forma Zn^{+2} como especie predominante hasta pH 5, valor de pH en el cual la especie $Zn(OH)^+$ aparece como nueva especie emergente (Campos 2004). Resulta entonces interesante ver cómo se comportan el zinc y el cobre en medios ácidos:

pH ácido:



La química acuosa del ion metálico es el rol más importante que desempeña el pH en la adsorción de iones metálicos (Pagnanelli, Esposito y col. 2003). Los metales de transición, entre los cuales se encuentran la mayoría de los metales pesados, se caracterizan por su habilidad en la formación de complejos de coordinación con ligandos que poseen pares de electrones libres, en busca de la estabilización de sus orbitales d vacantes o parcialmente llenos. La molécula de agua es catalogada como un excelente ligando (Barán 1995, Cotton y Wilkinson 1997) y la formación de acuocomplejos con cationes metálicos en solución acuosa es inevitable. A mayor número de ligandos rodeando un catión metálico, mayor será su radio iónico y volumen, convirtiendo al catión en una especie estéricamente impedida para una eficiente interacción con la superficie del adsorbente. La formación de complejos con el agua es regulada por el pH, ya que a altos valores de pH, la concentración de iones oxhidrilo aumenta en la solución y es capaz de formar hidroxocomplejos, los cuales no sólo aumentan el volumen del catión sino que disminuyen su carga neta, disminuyendo también su afinidad con el adsorbente.

En capítulos anteriores se observó el comportamiento de las matrices poliméricas a diferentes estímulos y su respuesta para incorporar y liberar PA, y se determinó la importancia e injerencia directa que ejerce el valor de pH en el comportamiento de los sistemas. Por lo tanto la evaluación del comportamiento de las matrices poliméricas como sistemas captadores de metales a diferentes valores de pH, también será estudiado en el presente capítulo.

V.1.1.2. Modelos matemáticos

El proceso de captación de metales tiene lugar entre una fase sólida (sorbente) y una fase líquida (solvente), que generalmente es agua y que tiene las especies metálicas disueltas que serán incorporadas (sorbato). Si existe una afinidad del sorbente por el sorbato, éste último es atraído por el sólido e inmovilizado por diferentes mecanismos, continuando el proceso hasta que se establece un equilibrio entre el sorbato disuelto y el sorbato enlazado al sólido a una determinada concentración final o residual en la fase líquida. El equilibrio de captación es descrito normalmente por modelos matemáticos (isotermas de captación) que relacionan la cantidad retenida de sorbato y la que permanece en disolución cuando se alcanza el equilibrio a una temperatura constante (Ho, Ng y col. 2001). Aunque son numerosos los modelos que aparecen en bibliografía para el estudio de equilibrio en los sistemas de captación, los más ampliamente usados son el modelo

Langmuir y modelo de Freundlich (Volesky 2003) y son los que se utilizarán en el presente trabajo. A continuación se describen brevemente ambos modelos:

V.1.1.2.1 Modelo de Langmuir

El modelo de Langmuir (Langmuir 1918) fue originariamente desarrollado para representar la adsorción gas-sólido con carbón activado y ha sido generalmente utilizado para la incorporación de un soluto desde una fase líquida. En este modelo la atracción entre los iones metálicos y el material sorbente se basa principalmente en fuerzas físicas (fuerzas electrostáticas o de Van der Waals) y se asume, por un lado que la captación ocurre en lugares específicos del sorbente y por otro, que una vez que el ión ocupa un lugar, no puede ocurrir posteriormente otra captación en ese sitio (Davis, Volesky y col. 2003). La isoterma de Langmuir puede ser representada por la siguiente expresión:

$$q = \frac{b \cdot q_m \cdot C_f}{1 + b \cdot C_f} \quad (\text{Ec. V.1.1.2.1.1})$$

donde q y q_m (mg.g-1 o mmol.g-1), representan respectivamente la capacidad de captación en el equilibrio y la capacidad máxima de captación cuando se alcanza la saturación del sitio de unión. C_f es la concentración final en el equilibrio (mg.L⁻¹ o mmol.L⁻¹); b es el coeficiente de afinidad (L.mg-1 o L.mmol-1), es función de la afinidad entre el soluto y el sorbente, en efecto su valor aumenta con la fuerza de la interacción y depende de la temperatura, siguiendo una relación tipo Arrhenius:

$$b = b_0 e^{(-AT)}$$

Si se representa la capacidad de captación (q) en función de la concentración del metal en equilibrio en la solución (C_f), se obtiene la forma linealizada de la ecuación de Langmuir (linealización de Stum y Morgan) que permite determinar los parámetros b y q_m .

-Linealización de Stum y Morgan:

$$\frac{1}{q} = \frac{1}{q_m} + \frac{1}{q_m \cdot b \cdot C_f} \quad (\text{Ec. V.1.1.2.1.2})$$

Graficando $1/q$ versus $1/C_f$ se obtendría una línea recta de cuya pendiente y ordenada de origen se pueden determinar los valores de b y q_m . Por lo tanto si los

resultados se ajustan a la ecuación y por ende obedecen al modelo de Langmuir, este postula que:

- la matriz posee un número fijo de centros activos idénticos y definidos
- la captación es uniforme e independiente de sitios ocupados,
- todos los centros activos tienen la misma entalpía de captación (Lin y Juang 2002, Romero-González, Peralta-Videa y col. 2005).

V.1.1.2.2. Modelo de Freundlich

Freundlich (1906) estudiando la adsorción sobre carbón de origen animal, encuentra una relación de tipo potencial entre la cantidad de soluto incorporado y la concentración de equilibrio, dada por la siguiente expresión:

$$q = K.C_f^{1/n} \quad (\text{Ec. V.1.1.2.2.1})$$

donde q es el metal captado en el equilibrio (mmol.g⁻¹); C_f es la concentración final en el equilibrio (mmol.L⁻¹); K es una constante de equilibrio (mmol.g⁻¹)(L.mmol⁻¹)^{1/n} sobre la capacidad de captación y n es un parámetro empírico relacionado con la afinidad entre el sorbato y el sorbente. Los parámetros de esta ecuación pueden obtenerse por medio de la regresión lineal, después de la linealización de la ecuación:

$$\log q = \log K_f + \frac{1}{n} \cdot \log C_f \quad (\text{Ec. V.1.1.2.2.2})$$

De forma que representando el $\log q$ vs $\log C_f$ de los valores de la pendiente y ordenada al origen se puede obtener los parámetros de la isoterma de Freundlich, K_f y n .

V.1.1.3. Parámetros termodinámicos

Los parámetros termodinámicos brindan información acerca de la espontaneidad del proceso de captación, así como también la tendencia a que la incorporación del metal tenga lugar. A partir de la constante de Langmuir (b) se puede calcular el factor de separación (R_L) y el ΔG de la unión metal-polímero para cada uno de los sistemas, según las Ecuaciones V.1.1.3.1 y V.1.1.3.2. R_L está basado en la ecuación de Langmuir y predice si el sistema de captación es irreversible ($R_L=0$), favorable ($0 < R_L < 1$) o desfavorable ($R_L > 1$) (Lin y Juang 2002, Wasikiewicz, Nagasawa y col. 2005, Yu, Wu y

col. 2010). En el caso de la energía libre de Gibbs, los valores elevados de la misma sugieren fuertes interacciones entre el ión metálico y el grupo funcional del polímero.

$$R_L = \frac{1}{1 + b.C_i} \quad (\text{Ec. V.1.1.3.1})$$

$$\Delta G = -RT.\ln b \quad (\text{Ec. V.1.1.3.2})$$

V.1.2 PARTE EXPERIMENTAL

Los sistemas que se ensayaron son los híbridos sintetizados de PU/DEA y PU/DPA en las composiciones de 90/10, 70/30 y 50/50 y el homopolímero de PU a modo de blanco. Los homopolímeros de DEA y DPA no se ensayarán debido a que no presentan buenas propiedades mecánicas y de formación de película, lo cual los hace inviabilidades para el objetivo planteado.

Las películas utilizadas para las experiencias poseen forma circular de 22,0 mm de diámetro y espesores comprendidos entre 150 y 250 μm ($\pm 5 \mu\text{m}$). Las películas secas se colocaron en un recipiente similar al utilizado en los ensayos de liberación (ver Figura IV.4.1.1), conteniendo la solución metálica correspondiente, con agitación constante (400 rpm) y a temperatura controlada (25 $^{\circ}\text{C}$) con un baño termostatzado (desviación $\pm 0,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$).

Las sales metálicas se disolvieron agregando las cantidades necesarias de $\text{CuSO}_4.5\text{H}_2\text{O}$ (Anedra) y $\text{ZnSO}_4.7\text{H}_2\text{O}$ (Mallinckrodt) en agua destilada de forma de preparar soluciones de 80 mL con concentraciones de 50, 100, 150, 200 y 250 mg/L de Cu^{+2} y Zn^{+2} de forma separada. El pH se ajustó empleando una solución de HNO_3 0,1 M dentro del rango 2,0 a 6,0. Los tiempos de carga se ajustaron a 96 horas, tiempo donde todos los sistemas evaluados alcanzaron un valor constante de concentración.

Una vez alcanzado el equilibrio, se retiraron las películas de las soluciones de carga y se procedió con el análisis por absorción atómica de la solución remanente. Antes de realizar las medidas, las soluciones se sometieron a una digestión en HNO_3 de forma de eliminar la materia orgánica presente.

Las determinaciones se realizaron utilizando un espectrofotómetro Varian SpectrAA 300 Plus, USA, a temperatura ambiente y por triplicado. Para determinar la cantidad de metal remanente en la solución se emplearon las correspondientes curvas de

calibración utilizando soluciones patrones de Cu y Zn (ver Apéndice Figuras VII.4.1.1 y VI.4.1.2) con un R^2 igual a 1.

La cantidad de metal incorporado se calculó por diferencia de concentración entre la solución inicial y la solución final una vez alcanzado el equilibrio. Dado que las masas de las diferentes películas son prácticamente iguales ($0,08g \pm 0,005$), el porcentaje del metal incorporado (A) se calcula empleando la Ecuación V.1.1.1.1.

$$A = \frac{C_i - C_f}{C_f} \times 100 \quad (\text{Ec. V.1.1.1.1})$$

Donde C_i y C_f son las concentraciones iniciales y en el equilibrio, respectivamente, del metal en solución.

V.1.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V.1.3.1. Evaluación de la influencia del pH en los valores de metal cargados

Las condiciones del medio de carga influyen directamente en la cantidad y eficiencia de incorporación y/o captación del metal en la matriz (Ferrah, Abderrahim y col. 2011). Es por ello que en esta sección se discuten los resultados de incorporar Cu^{+2} y Zn^{+2} en el híbrido $\text{H}_{\text{DEA}50/50}$ a diferentes valores de pH (2,0, 3,0, 4,0, 5,0 y 6,0), y empleando una solución de carga de 250 mg/L, a fin de seleccionar el pH de carga en donde la incorporación del metal sea mayor.

Además de las características del medio, también debe tenerse en cuenta las propiedades que presenta el sistema captador que va a utilizarse. En ese sentido el grado de hinchamiento del polímero es un factor importante que incide en el rendimiento del sistema. En el capítulo III se discutió el comportamiento que mostraban los diferentes sistemas en cuanto al grado de hinchamiento a medida que se modificaba el pH del medio. La proporción para los dos sistemas híbridos que presentó el mejor comportamiento, en términos de grado de hinchamiento, en medios ácidos fue la de PU/A 50/50. Además dado que se espera que los metales interaccionen con los grupos aminos de los acrílicos, la elección del sistema con mayor proporción de monómero pH-responsivo resulta lógica.

Por lo tanto, se seleccionaron el $\text{H}_{\text{DEA}50/50}$ y $\text{H}_{\text{DPA}50/50}$, como sistemas de prueba, ya que son los sistemas híbridos con mejor respuesta al cambio del pH.

A continuación en la Tabla V.1.3.1.1 se presentan los resultados obtenidos para este ensayo.

Tabla V.1.3.1.1. Valores de cobre y zinc (como iones divalentes) incorporados a diferentes pH de carga utilizando el sistema H_{DEA} 50/50 y una solución de carga de 250 mg/L.

pH carga	Cobre (%)	Zinc (%)
2,0	18,5 ± 2,0	24,6 ± 1,8
3,0	57,5 ± 2,4	81,0 ± 2,1
4,0	64,0 ± 1,9	85,0 ± 2,0
5,0	No calculado*	No calculado*
6,0	No calculado*	No calculado*

*Formación de precipitado

Como puede observarse en la tabla anterior, la mayor captación se produjo a pH 4,0 para ambos metales. A pH 2,0 se observa que el porcentaje de incorporación disminuye considerablemente, seguramente debido a la competencia entre los protones y los iones metálicos por los sitios de unión del polímero. Al disminuir el pH, los grupos amino y oxidrilo se encuentran con un mayor grado de protonación por lo que se encuentran menos disponibles para retener los iones metálicos (Ferrah, Abderrahim y col. 2011).

A pH 5,0 se pudo observar pequeñas cantidades de precipitado de ambos metales, debido a la formación de sales hidroxiladas tanto del cobre como del zinc (Campos 2004). A pH 6,0 la cantidad de precipitado fue mayor como era de esperar.

El mismo ensayo se realizó con el híbrido H_{DPA} 50/50 para verificar si coincidía el pH óptimo de carga con el obtenido para el sistema PU/DEA. Los resultados mostraron el mismo comportamiento, es decir una captación de Cu⁺² y Zn⁺² superiores a pH 4,0.

En función de los resultados obtenidos, se seleccionó el pH 4,0 como pH óptimo de carga, para los experimentos de captación de metales posteriores.

V.1.3.2. Ensayos de captación de cobre y zinc

V.1.3.2.1. Sistema PU/DEA

En las figuras V.1.3.2.1.1 y V.1.3.2.1.2 se presentan las curvas correspondientes a la masa de cobre y zinc (en forma de iones divalentes) captada por las películas, respectivamente, una vez alcanzado el equilibrio (q).

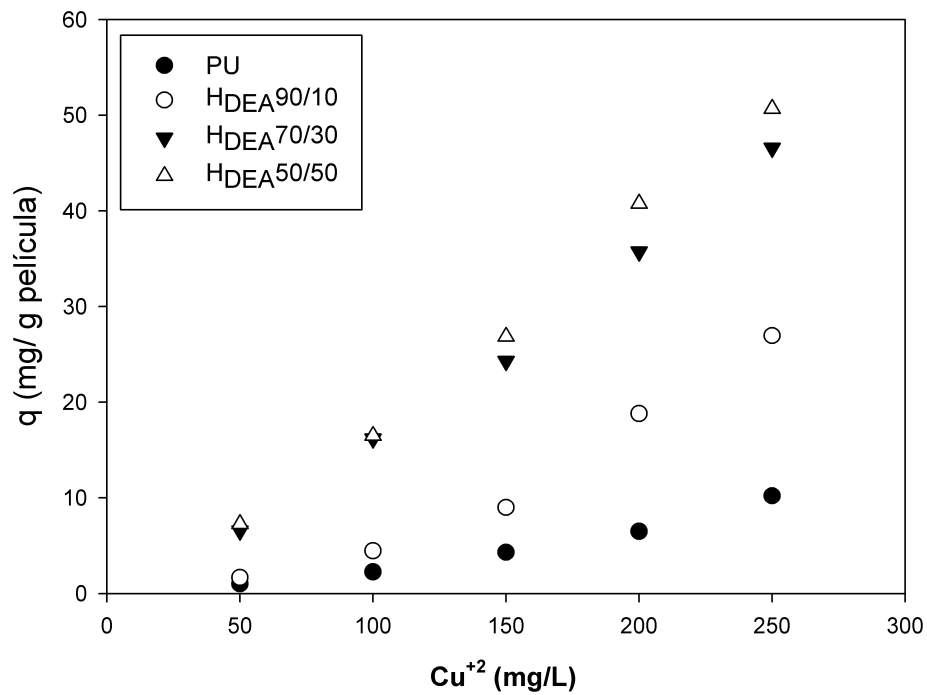


Figura V.1.3.2.1.1. Masa de cobre incorporada por las películas híbridas PU/DEA y PU a diferentes concentraciones de carga.

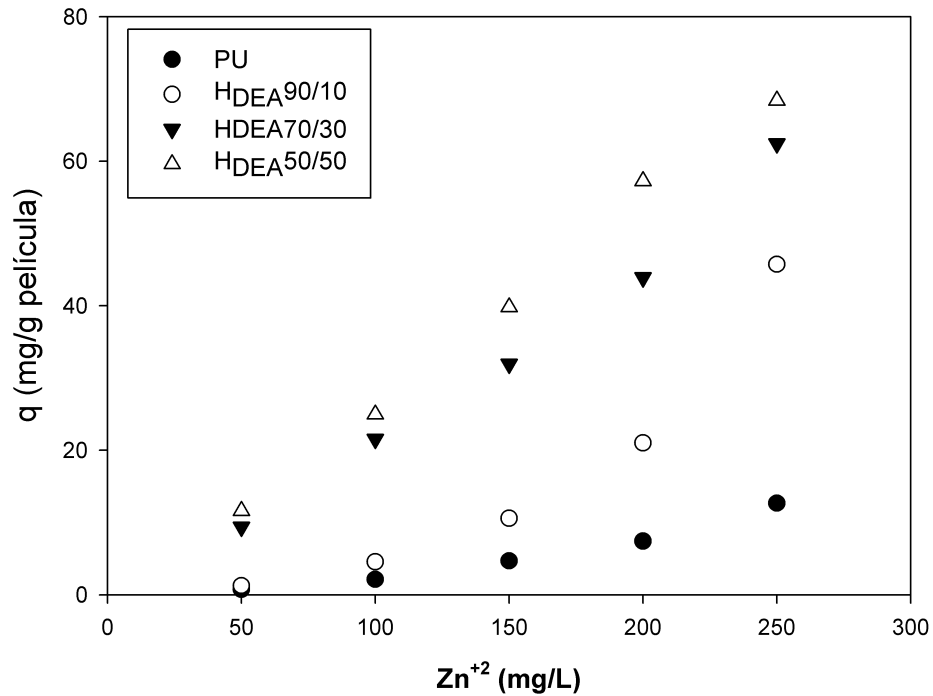


Figura V.1.3.2.1.2. Masa de zinc incorporada por las películas híbridas PU/DEA y PU a diferentes concentraciones de carga

Se observa como la cantidad de iones divalentes de cobre y zinc captada en el equilibrio (q) aumenta a medida que se incrementa la concentración del respectivo metal en solución para todos los sistemas. Al aumentar la cantidad de metal en la solución se produce un gradiente de concentración más importante y además al haber más iones metálicos presentes, permite la formación de un número más elevado de complejos dentro de la matriz polimérica.

La misma tendencia se observa al incrementar la proporción de acrílico de los sistemas. Al incrementar la cantidad de DEA, aumenta la cantidad de grupos aminos protonables presentes, que tienen la capacidad de interactuar con el cobre y zinc en forma de complejos.

En el caso particular del cobre este proceso queda en evidencia dado que se observa una coloración celeste en las películas que se intensifica con el aumento en la concentración, lo que permite apreciar en forma rápida la incorporación del metal en las películas y la consecuente formación del complejo. En la Figura V.1.3.2.1.3 se muestran imágenes de las películas sin carga y con los metales incorporados.

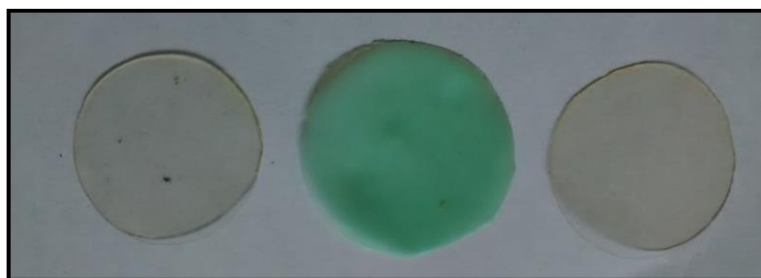


Figura V.1.3.2.1.3. Imágenes de las películas $H_{DEA}50/50$ sin metal (izq.) y con cobre (centro) y zinc (der.) incorporado.

En el caso de las películas con zinc no se observó coloración, lo cual es lógico ya que los complejos del mencionado metal son incoloros.

Además otra cuestión interesante que se puede apreciar es que el aumento de q se produce de forma lineal a medida que se aumenta la concentración de los dos metales. Los ajustes con regresión lineal dieron en todos los casos un R^2 mayor a 0,9, indicando entonces una relación 1 a 1 entre los iones metálicos y los grupos aminos responsables de la coordinación. Este comportamiento, sumado a la coloración observada en las películas híbridas con cobre, permite suponer que los complejos que se estarían formando entre los metales y la matriz serían del tipo $[\text{Metal}(\text{NR}_3)(\text{H}_2\text{O})_5]^{+2}$ donde R representa las cadenas carbonadas de las aminas terciarias. Más adelante, en la sección V.2, se profundizará sobre esa cuestión.

En el caso del PU, el comportamiento es lógico y sigue la tendencia observada en los capítulos anteriores, en donde se determinó que tanto el GH como la liberación por parte del sistema PU eran bajos a pH 4,0. La carencia de grupos aminos disponibles para coordinar los iones metálicos limita el ingreso de los mismos a la matriz polimérica. Como consecuencia la eliminación de los iones metálicos de la solución es baja. Además se deduce que la contribución de los grupos carboxilos del PU a la captación de iones es pequeña. Igualmente, los posibles sitios de interacción y coordinación entre el PU y los metales se estudian con más detalle más adelante en la sección V.2 del presente capítulo.

De forma de apreciar los rendimientos para cada metal, a continuación en la Figura V.1.3.2.1.4 se muestran los valores de porcentajes de captación del metal obtenidos para los híbridos PU/DEA en sus diferentes proporciones y para el PU. Los valores presentados corresponden a los obtenidos a partir de una solución de carga de 250 mg/L de cada metal. Se seleccionó dicha concentración dado que fue la condición de carga donde se obtuvieron los valores más elevados de captación en todos los sistemas. Igualmente vale aclarar que la tendencia se mantiene en las demás concentraciones ensayadas.

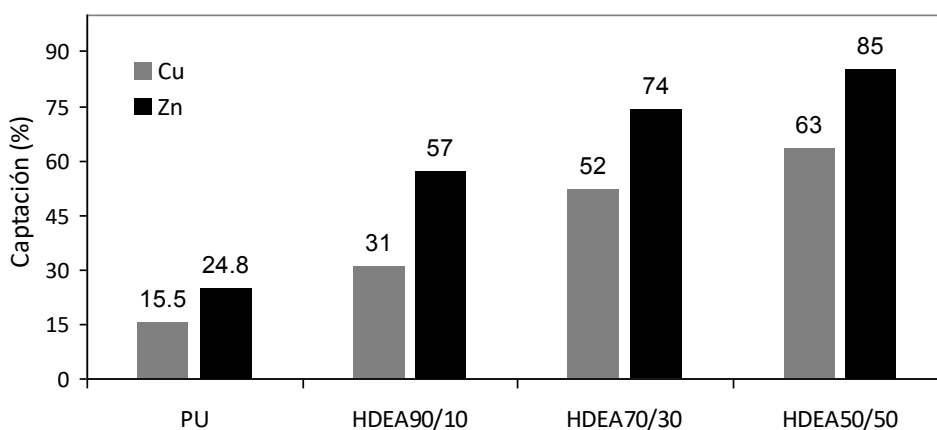


Figura V.1.3.2.1.4. Captación (en porcentaje) de metal incorporado por las películas para una solución de carga de 250 mg/L del metal.

A partir de la figura anterior puede apreciarse como se incrementa el porcentaje de captación de los metales con el aumento del componente acrílico, alcanzando valores del 63 y 85 % p/p de incorporación de cobre y zinc respectivamente, cuando el porcentaje de DEA en el híbrido es del 50 % p/p. Además puede verse que los híbridos incorporan alrededor de un 20 % más de zinc que de cobre.

Los valores obtenidos para ambos iones indican que el sistema posee mayor selectividad por el Zn^{+2} que por el Cu^{+2} . Este comportamiento seguramente está relacionado con la menor estabilidad que poseen los acuocomplejos de zinc, respecto a los acuocomplejos de cobre, lo cual favorecería la incorporación del Zn^{+2} a la matriz polimérica. La selectividad de los polímeros por los iones metálicos se estudiará con más detalle en la sección V.1.3.4 del presente capítulo.

A partir de los valores de q obtenidos para los sistemas híbridos, se realizaron las isotermas de captación para los dos metales, utilizando la Ecuación V.1.1.2.1.2, las cuales se ajustaron adecuadamente con el modelo de Langmuir. En la Tabla V.1.3.2.1.1 se presentan los parámetros obtenidos. Las isotermas se encuentran representadas en forma gráfica en el Apéndice (Figuras VII.4.2.1 y VII.4.2.2).

Tabla V.1.3.2.1.1. Parámetros de captación obtenidos aplicando las isotermas de Langmuir para las películas híbridas PU/DEA

Sistema	Metal	q_{max} (mg/g)	b (L/mg)	R^2
H _{DEA} 90/10	Cu	26,95	1,07E-03	0,999
	Zn	45,73	3,41E-03	0,997
H _{DEA} 70/30	Cu	46,56	3,41E-03	0,991
	Zn	62,41	3,84E-03	0,994
H _{DEA} 50/50	Cu	50,67	3,95E-03	0,998
	Zn	68,37	6,87E-03	0,992

Puede verse a partir de los valores de R^2 obtenidos, que el modelo de Langmuir ajustó de forma precisa los datos adquiridos. Esto indica que el comportamiento obedece al modelo de Langmuir, y por lo tanto estaría indicando que la superficie tiene un número fijo de centros activos idénticos y definidos; que la captación es uniforme e independiente de los sitios ocupados; y que todos los centros activos tienen la misma entalpía de captación.

En la tabla anterior puede apreciarse como aumenta el q_m a medida que se incrementa la cantidad de DEA, indicando una mayor capacidad de captación. Lo mismo sucede con el coeficiente b , indicando una afinidad mayor por el metal a medida que aumentamos la proporción de monómero acrílico. Además tanto q_m como b son mayores para el zinc, lo que se traduce en una afinidad polímero-metal mayor para ese último metal.

Una vez que se realizó la determinación de la constante de Langmuir (b), se pudo calcular el factor de separación (R_L), correspondiente a la intensidad de captación. En la Tabla V.1.3.2.1.2 se muestran los valores obtenidos de los cálculos termodinámicos para los híbridos PU/DEA.

Tabla V.1.3.2.1.2. Valores obtenidos del factor R_L a diferentes concentraciones del metal (mg/L) y energía libre de Gibbs.

			R_L				
Sistema	Metal	ΔG (kJ/K.mol)	50	100	150	200	250
$H_{DEA90/10}$	Cu	-10,45	0,949	0,903	0,862	0,824	0,789
	Zn	-7,69	0,983	0,967	0,951	0,936	0,921
$H_{DEA70/30}$	Cu	-13,32	0,854	0,746	0,661	0,594	0,540
	Zn	-13,68	0,839	0,722	0,634	0,566	0,510
$H_{DEA50/50}$	Cu	-13,68	0,835	0,717	0,628	0,559	0,503
	Zn	-15,12	0,744	0,593	0,492	0,421	0,368

En todos los casos se obtuvo un valor ΔG negativo, indicando un proceso espontáneo, el cual fue incrementando a medida que aumentaba la cantidad de DEA. Dicha respuesta sugiere que hay presentes fuertes interacciones entre el ion metálico y el grupo funcional amino. Además se observan valores más elevados en el caso del zinc, indicando que la entrada de dicho metal está más favorecida respecto a la del cobre, como se pudo ver en los gráficos de adsorción.

En cuanto a R_L , se obtuvieron valores entre 0 y 1, indicando un proceso de captación favorable para cada sistema con cada concentración ensayada.

El modelo de Freundlich también presentó un ajuste satisfactorio para ambos metales indicando que también puede analizarse a través de dicho modelo los resultados obtenidos. Sin embargo, dado que el ajuste por el modelo de Langmuir mostró mejores resultados (R^2 Langmuir > R^2 Freundlich) para todas las proporciones ensayadas, sólo se presentaron los parámetros correspondientes al primero.

V.1.3.2.2. Sistema PU/DPA

En las figuras V.1.3.2.2.1 y V.1.3.2.2.2 se presentan las curvas correspondientes a las masas de cobre y zinc captadas por las películas, respectivamente, una vez alcanzado el equilibrio (q).

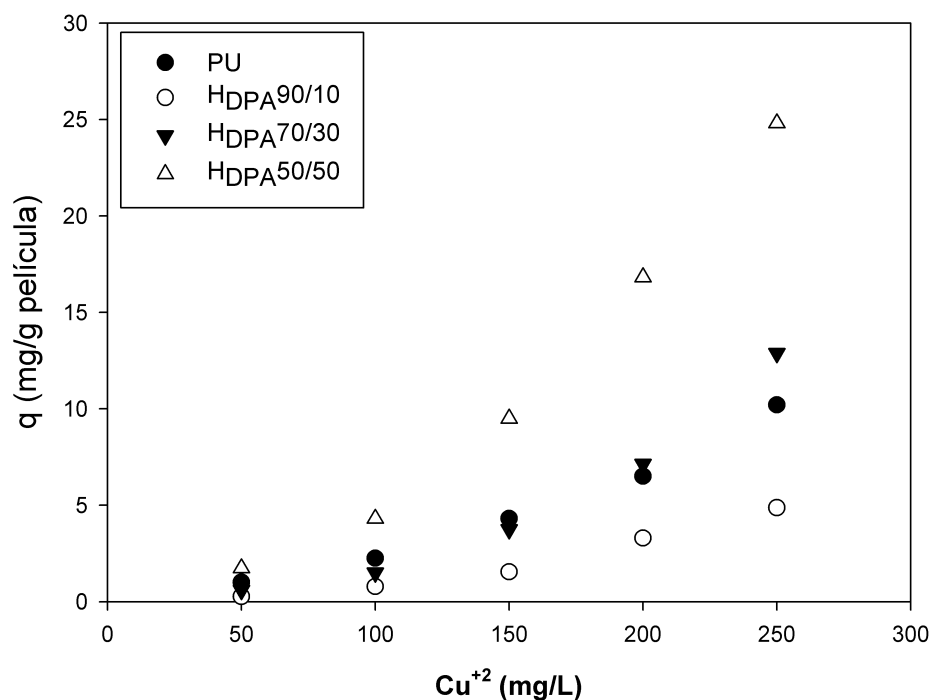


Figura V.1.3.2.2.1. Masa de cobre incorporada por las películas híbridas PU/DPA y PU a diferentes concentraciones de carga.

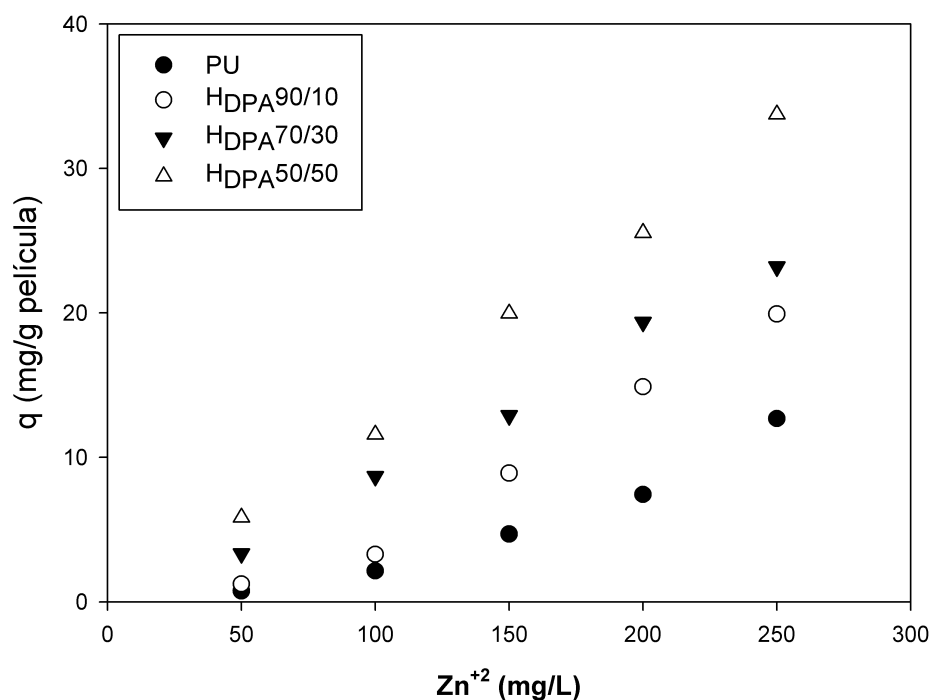


Figura V.1.3.2.2.2. Masa de zinc incorporada por las películas híbridas PU/DPA y PU a diferentes concentraciones de carga.

En las figuras se puede observar como la cantidad de cobre y zinc captado en el equilibrio (q) aumenta a medida que se incrementa la concentración del respectivo metal

en solución para todos los sistemas. En este caso, al igual que en los híbridos PU/DEA, los ajustes con regresión lineal dieron en todos los casos un valor de ajuste R^2 mayor a 0,9, indicando entonces una relación 1 a 1 entre los iones metálicos y los grupos aminos responsables de la coordinación. También el aumento en la proporción de DPA incide en la captación, incrementando la cantidad de iones metálicos incorporados a medida que aumenta su concentración.

A partir de estos resultados se desprende que los complejos que se estaría formando entre los metales y los híbridos PU/DPA, también serían del tipo $[\text{Metal}(\text{NR}_3)(\text{H}_2\text{O})_5]^{+2}$. El color de las películas con cobre incorporado fue el mismo que el obtenido para los híbridos PU/DEA, solo que con menor intensidad.

De forma de apreciar los rendimientos para cada metal, a continuación en la Figura V.1.3.2.2.4 se muestran los valores de porcentajes de captación del metal obtenidos, para el PU y los híbridos PU/DPA en sus diferentes proporciones. Los valores presentados corresponden a los obtenidos empleando una solución de carga de 250 mg/L de cada metal.

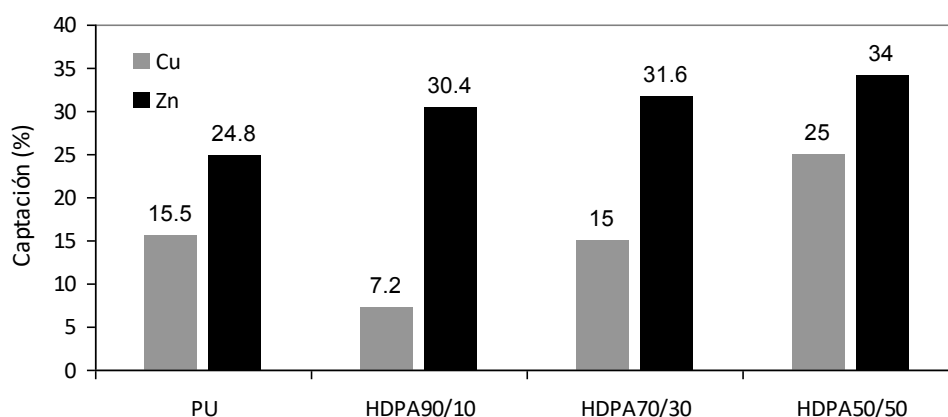


Figura V.1.3.2.2.4. Porcentajes de metal incorporado por las películas para una solución de carga de 250 mg/L del metal.

Puede verse que para los híbridos PU/DPA la incorporación de metales también aumenta con el contenido de acrílico. Se aprecia un incremento proporcional para el caso del cobre, y un incremento menos pronunciado para el zinc. Las diferencias entre los valores captados para ambos metales, a igual proporción de acrílico, son más pronunciadas en los híbridos 90/10 y 70/30. En este caso también la selectividad por los iones zinc es mayor.

A partir de los valores de q obtenidos para los sistemas híbridos, se realizaron las isothermas de captación para los dos metales, utilizando la Ecuación V.1.1.2.1.2, las cuales se ajustaron adecuadamente con el modelo de Langmuir. En la Tabla V.1.3.2.2.1 se presentan los parámetros obtenidos. Las isothermas se encuentran graficadas en el Apéndice (Figuras VII.4.2.3 y VII.4.2.4).

Tabla V.1.3.2.2.1. Parámetros de captación obtenidos aplicando las isothermas de Langmuir para las películas híbridas PU/DPA

Sistema	Metal	q_m (mg/g)	b (L/mg)	R^2
H _{DPA} 90/10	Cu	4,87	9,12E-04	0,996
	Zn	19,92	1,03E-03	0,996
H _{DPA} 70/30	Cu	12,88	7,49E-04	0,998
	Zn	23,18	3,16E-03	0,992
H _{DPA} 50/50	Cu	24,8	1,22E-03	0,999
	Zn	33,73	4,50E-03	0,998

Tabla V.1.3.2.2.2. Valores obtenidos del factor R_L a diferentes concentraciones del metal (mg/L) y energía libre de Gibbs.

Sistema	Metal	ΔG (kJ/K.mol)	R_L				
			50	100	150	200	250
H _{DPA} 90/10	Cu	-10,05	0,956	0,916	0,880	0,846	0,814
	Zn	-10,42	0,951	0,907	0,866	0,829	0,795
H _{DPA} 70/30	Cu	-9,57	0,964	0,930	0,899	0,870	0,842
	Zn	-13,20	0,863	0,760	0,678	0,613	0,559
H _{DPA} 50/50	Cu	-10,77	0,942	0,891	0,845	0,803	0,766
	Zn	-14,08	0,816	0,690	0,597	0,526	0,470

En todos los casos se obtuvo un valor ΔG negativo, indicando un proceso espontáneo, el cual fue incrementando a medida que aumentaba la cantidad de DPA.

En cuanto a R_L , en todos los casos se obtuvieron valores entre 0 y 1, indicando un proceso de adsorción favorable para cada sistema a las diferentes concentraciones ensayadas.

El modelo de Freundlich también presentó un ajuste satisfactorio en el presente sistema híbrido, para ambos metales, indicando que también puede analizarse a través

de dicho modelo los resultados obtenidos. Sin embargo, dado que el ajuste por el modelo de Langmuir fue el más representativo para todas las proporciones ensayadas, sólo se presentaron los parámetros correspondientes al mencionado modelo.

V.1.3.3. Comparación entre los sistemas PU/DEA y PU/DPA

En los capítulos anteriores se discutieron y analizaron las diferencias en las propiedades espectroscópicas, térmicas y de absorción de agua (capítulo III) así como también el comportamiento en la incorporación y liberación de R6G (capítulo IV) que presentaban los sistemas PU/DEA y PU/DPA entre sí. A continuación se discuten brevemente las diferencias que se observaron, en cuanto a los rendimientos, entre ambos sistemas híbridos en los ensayos de captación de metales, y se comparan los valores finales de captación y porcentaje obtenidos para los mismos.

En la Figura V.1.3.3.1 se presentan los valores de captación de Cu^{+2} y Zn^{+2} obtenidos para los híbridos PU/DEA y PU/DPA. Los resultados de captación corresponden a los valores obtenidos para la máxima concentración de iones divalentes Cu y Zn ensayada (de 250 mg/L) en este trabajo. De esta forma se pudo observar con más claridad y detalle las diferencias entre ambos sistemas, así como también evaluarlos a la concentración en donde el porcentaje de adsorción es mayor.

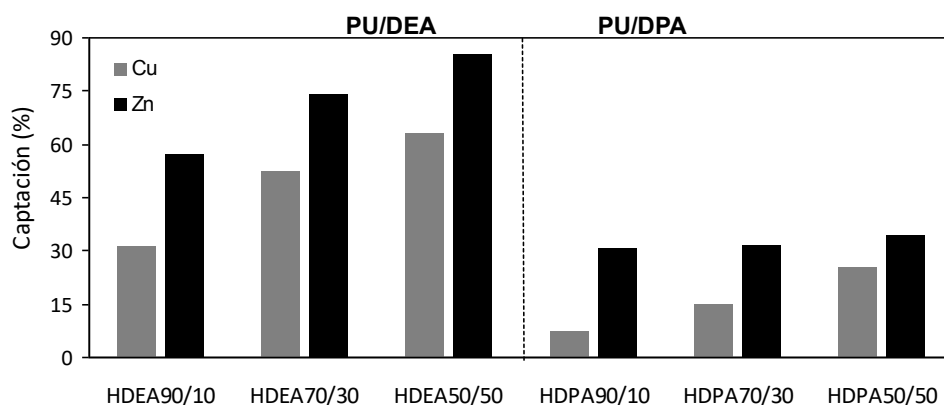


Figura V.1.3.3.1. Captación porcentual de iones Cu^{+2} y Zn^{+2} incorporados por los sistemas híbridos PU/DEA y PU/DPA en sus tres proporciones de composición, empleando como carga una solución acuosa de concentración del ion metálico de 250 mg/L a pH 4,0 y a 25 °C.

Como se discutió anteriormente puede observarse que en ambos casos la incorporación del metal aumenta con el porcentaje de acrílico presente en el híbrido y que en todos los casos, para igual proporción PU/A, la incorporación de Zn^{2+} es mayor. Sin embargo al comparar la cantidad cargada entre ambos sistemas, puede observarse

que el sistema PU/DEA es más eficiente en sus tres proporciones y con ambos metales, obteniéndose diferencias considerables respecto del híbrido PU/DPA. En la composición 50/50, que es donde se manifiestan los valores más altos de captación, el sistema PU/DEA supera al PU/DPA en la captación de Cu y Zn en un 38 % y 51 % respectivamente. En las demás composiciones las diferencias son del 37 y 42.4 % (70/30) y del 23.38 y 26.56 % (90/10) para el Cu y Zn respectivamente.

Las diferencias obtenidas en el rendimiento entre los híbridos PU/DEA y PU/DPA se pueden explicar si se tiene en cuenta la estructura que poseen ambos monómeros acrílicos. En el caso del DPA, los electrones libres del grupo amino se encuentran más solapados, debido a que los grupos isopropilos unidos a la amina del DPA son más voluminosos. Además el impedimento estérico que dicho grupo produce es también superior. En esa situación, la interacción entre los iones metálicos y el grupo NR_3^- se ve dificultada, lo que se traduce en una menor incorporación de los iones metálicos.

En la Tabla V.1.3.3.1, se presentan los porcentajes de captación y la capacidad máxima de incorporación (q_m) de Cu^{+2} y Zn^{+2} obtenidos, para los híbridos PU/DEA y PU/DPA a todas las concentraciones ensayadas.

Tabla V.1.3.3.1. Porcentaje de captación y capacidad máxima de incorporación (mg/g película) de cobre y zinc, para los híbridos PU/DEA y PU/DPA a diferentes concentraciones de carga.

			Metal incorporado (%)				
Sistema	Metal	q_m (mg/g película)	50 (mg/L)	100 (mg/L)	150 (mg/L)	200 (mg/L)	250 (mg/L)
$\text{H}_{\text{DEA}90/10}$	Cu	26,95	10	14	19,5	25,8	31
	Zn	45,73	7,5	14,46	24,5	35	57
$\text{H}_{\text{DEA}70/30}$	Cu	46,56	31,5	40	45	48,3	52
	Zn	62,41	45	56	62	69	74
$\text{H}_{\text{DEA}50/50}$	Cu	50,67	42	50,2	54	59,1	63
	Zn	68,37	67	76	80	83	85
$\text{H}_{\text{DPA}90/10}$	Cu	4,87	1,8	2,2	3,3	5,6	7,2
	Zn	19,92	8,4	13	19	25,3	30,5
$\text{H}_{\text{DPA}70/30}$	Cu	12,88	3,6	5,7	8,5	11,4	15
	Zn	23,18	20	23	27,5	30,2	31,6
$\text{H}_{\text{DPA}50/50}$	Cu	24,8	8,3	11,2	15,7	20,2	25
	Zn	33,73	28	30,1	33	33,7	34

A partir de la tabla se puede notar que la captación de cobre y zinc es mayor en los híbridos PU/DEA en todas las concentraciones ensayadas. La única excepción aparece en los híbridos 90/10 para el zinc, cuando la concentración de carga es de 50 mg/L. Además los valores de q_m fueron superiores en los híbridos con DEA, indicando una mayor capacidad máxima de captación de cobre y zinc para estos híbridos.

A continuación, a modo comparativo e informativo, se presentan en la Tabla V.1.3.3.2, los valores de q_m encontrados en bibliografía para diferentes tipos de materiales con capacidad de captar iones divalentes de cobre y de zinc.

Tabla V.1.3.3.2. Valores de q_m (mg/ g material) de Cu^{+2} y Zn^{+2} para diferentes materiales

Sistema	Cu (II)	Zn (II)	Autor
Poli(2-hidroxietil metacrilato)	0,84	-	(Moradi, Aghaie y col. 2009)
Poli[3metil metacrilato-hidroxietil metacrilato]	31,15	-	(Moradi, Aghaie y col. 2009)
Ascophyllum nodosum (alga)	-	61,08	(Navarro, Ramos y col. 2006)
Coronta de maíz blanco	-	22,58	(Navarro, Ramos y col. 2006)
Saccharomyces cerevisiae (levadura)	-	63,50	(Navarro, Ramos y col. 2006)
Poli(etilenoimina)metileno ácido fosfónico	85,69	-	(Ferrah, Abderrahim y col. 2011)
N-[3-(dimetilamino)propil] metacrilamida	63,5	-	(García Manzano y Alvarez Igarzabal 2010)
Poliaminas funcionalizadas	64,77	-	(Yu, Wu y col. 2010)
Chlorella sp. (alga)	-	66,16	(Sánchez, Garza y col. 2008)
Poli(N,N-dimetilaminoetil metacrilato)	31,46	-	(Zhu, Yang y col. 2009)

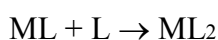
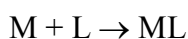
Se puede apreciar que los valores obtenidos en el presente trabajo se encuentran en el orden de los encontrados en la bibliografía, demostrando la buena capacidad de captación que poseen los sistemas sintetizados para incorporar y de esa forma remover cobre y zinc de medios acuosos.

V.1.3.4. Estudio de la selectividad de los sistemas por el cobre y zinc

Anteriormente se observó las diferencias encontradas en las cantidades de cobre y zinc captadas por los sistemas híbridos en sus tres proporciones y a diferentes concentraciones de los iones en solución. Para entender y explicar dicha diferencia es necesario detenerse por un momento en el comportamiento de los metales de transición en medios acuosos.

. La causa que más afecta la estabilidad de un complejo es la fortaleza de la unión metal – ligando (especies que actúan como donadores de electrones). Cuanto mayor sea la carga del catión, menor será su tamaño y por lo tanto tendrá más orbitales vacíos y el complejo será más estable (Basolo y Johnson 1986).

En medio acuoso los cationes de los metales de transición se encuentran solvatados formando auténticos acuocomplejos tales como $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$, $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$, etc. Las reacciones por formación de complejos en medio acuoso pueden considerarse reducidas la mayoría de las veces a un simple desplazamiento de los ligandos acuo por otros ligandos para los que el átomo central posea mayor afinidad. Este proceso de sustitución tienen lugar por etapas, de modo que, se debe considerar la coexistencia de las especie límites y de todas las intermedias. Normalmente, el átomo central se simboliza con M y con L al nuevo ligando. El átomo central tiene un índice de coordinación n, por lo que las reacciones de formación sucesivas de complejos podrían resumirse de la siguiente forma:



... ..



Donde a cada proceso parcial le corresponde una constante de equilibrio de formación de complejo sucesiva:

$$K_1 = \frac{[\text{ML}]}{[\text{M}] \cdot [\text{L}]}$$

$$K_2 = \frac{[\text{ML}_2]}{[\text{ML}] \cdot [\text{L}]}$$

$$K_n = \frac{[\text{ML}_n]}{[\text{ML}_{n-1}] \cdot [\text{L}]}$$

El proceso global de formación del complejo de máxima coordinación en el ligando L sería: $M + nL \rightarrow ML_n$

La correspondiente constante de formación global o de estabilidad del complejo viene dada por la expresión:

$$K_f = [ML_n] / [M] \cdot [L]^n$$

La inversa de la constante de formación de un complejo o de la constante de estabilidad, es la constante de inestabilidad o constante de destrucción. Esta constante valora la estabilidad de los complejos de forma que un complejo es tanto más estable cuanto menor sea su constante de inestabilidad.

Por lo tanto las constantes de estabilidad de los complejos formados, en nuestro caso hexaacuocobre (II) y hexaacuozinc (II), son un parámetro importante para comprender el comportamiento de estos complejos en solución, ya que aquel complejo con una contante más elevada tendrá mayor tendencia a permancer en el medio, mientras que el que posea la constante más pequeña tenderá a interaccionar con la matriz con mayor facilidad. Como se mencionó anteriormente las constantes de estabilidad de los complejos dependen de varios factores como el tamaño del ion metálico, su carga, su configuración electrónica, etc. Donde dicho valor de la constante engloba todos estos parámetros. Basolo y col. encontraron los valores de dichas constantes, que se muestran en la Figura V.1.3.2.1.

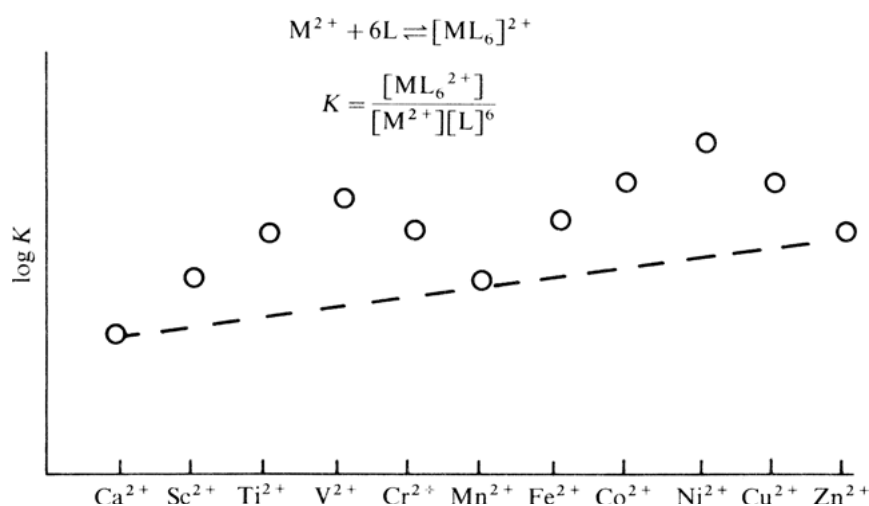


Figura V.1.3.4.1. Logaritmos de las constantes de estabilidad para los complejos de formula $[ML_6]^{+2}$ predichos por la teoría de campo cristalino (Basolo, pag. 85 Coordination Chemistry).

A partir de la figura puede verse como los complejos de formula $[CuL_6]^{+2}$ son más estables que los $[ZnL_6]^{+2}$, dado que posee un log K superior. Este resultado indica

por lo tanto, que el complejo hexacuocobre II $[(\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6)^{+2}]$ es más estable que el $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$ y explica el hecho que el Zn^{+2} tenderá a interactuar con la matriz polimérica con mayor facilidad. Este comportamiento se ve reflejado en los valores obtenidos de captaciones de metales, donde se pudo ver con claridad, como la cantidad de zinc incorporado en todos los sistemas ensayados fue superior a la del cobre. En la Figura V.1.3.4.2, se puede apreciar con claridad la mayor facilidad que poseen los sistemas híbridos para incorporar el iones Zn^{+2} en todas sus proporciones. Los valores de captación que se representan corresponden en todos los casos a los obtenidos para una concentración de carga inicial de los metales de 250 mg/L.

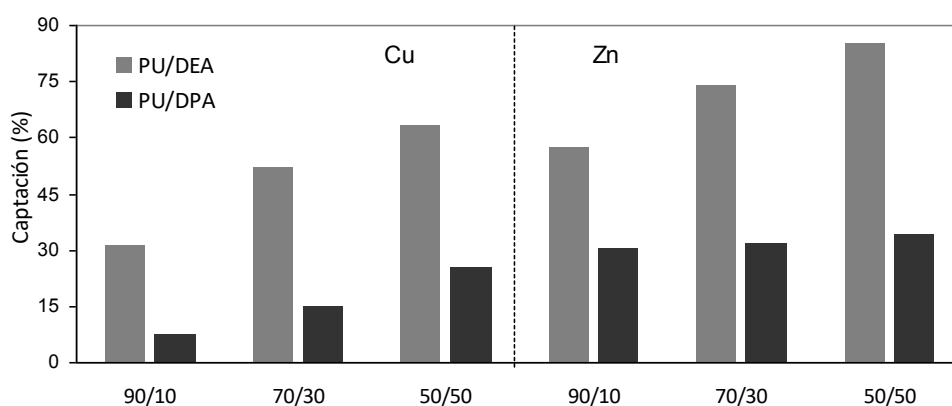


Figura V.1.3.4.2. Porcentajes de captación de cobre y zinc para los híbridos PU/DEA y PU/DPA en sus tres proporciones.

V.2. INTERACCIÓN ENTRE EL METAL Y LA MATRIZ DEL POLÍMERO

V.2.1. INTRODUCCIÓN

Los grupos funcionales tales como NH_2 , OH y CO suelen estar involucrados en la unión entre los iones metálicos y la matriz de los polímeros (Swayampakula, Boddu y col. 2009), donde diferentes estudios de transporte indican que el cobre es quelado por los grupos NH y OH de los sistemas (Findon, McKay y col. 1993). En ese sentido, se ha confirmado que los grupos amino de los sistemas a emplear, son los sitios de unión más efectivos para los iones metálicos, formando complejos estables de coordinación (Chui, Mok y col. 1996). El par de electrones presente en el nitrógeno del grupo amino, puede establecer uniones dativas con los iones de los metales de transición, por lo tanto, el grupo amino del DEA o DPA actuará como ligando de los iones metálicos,

permitiendo de esa manera la formación de complejos de coordinación entre el metal y la matriz polimérica.

De forma de estudiar las posibles interacciones entre los grupos funcionales de los polímeros y los metales empleados, en este apartado se utilizará la técnica de ATR-FTIR sobre las películas con cobre y zinc incorporado. Además de forma complementaria, se utilizará la técnica UV-visible para determinar posibles transiciones energéticas cuando se incorpora el metal en el polímero; y determinar a partir de la longitud de onda de absorción, el tipo de complejo formado.

V.2.2. PARTE EXPERIMENTAL

Los ensayos espectroscópicos se realizaron utilizando las películas con metal incorporado. El procedimiento de medida y análisis fue el mismo al utilizado en los capítulos anteriores.

V.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V.2.3.1. Espectroscopía ATR-FTIR de las películas con metal incorporado

A continuación se evalúan los espectros del PU y de los híbridos H_{DEA}50/50 y H_{DPA}50/50 con el metal incorporado. En el caso de los híbridos se seleccionó la proporción 50/50 % dado que fue la que mayor cantidad de metal incorporó y por ende permiten una mejor apreciación de las interacciones.

V.2.3.1.1. Sistema PU

En la Figura V.2.3.1.1.1 se presentan los espectros ATR-FTIR correspondientes al PU, al PU con cobre y a al PU con zinc.

Se pueden apreciar cambios interesantes en los espectros del PU cuando tiene metal incorporado, indicando la presencia de interacciones entre el metal y los diferentes grupos funcionales del polímero. A continuación se describen los cambios más importantes que se observaron.

En el caso del PU con cobre incorporado, la banda centrada en 1655 cm⁻¹, correspondiente al grupo carbonilo de la urea, no se observa. Además la banda correspondiente a la amida II se desplaza hacia menores longitudes de onda (de 1545 a 1533 cm⁻¹). Estas variaciones indicarían que el Cu⁺² estaría interaccionando con los nitrógenos del grupo uretano y con los grupos carbonilos de la urea.

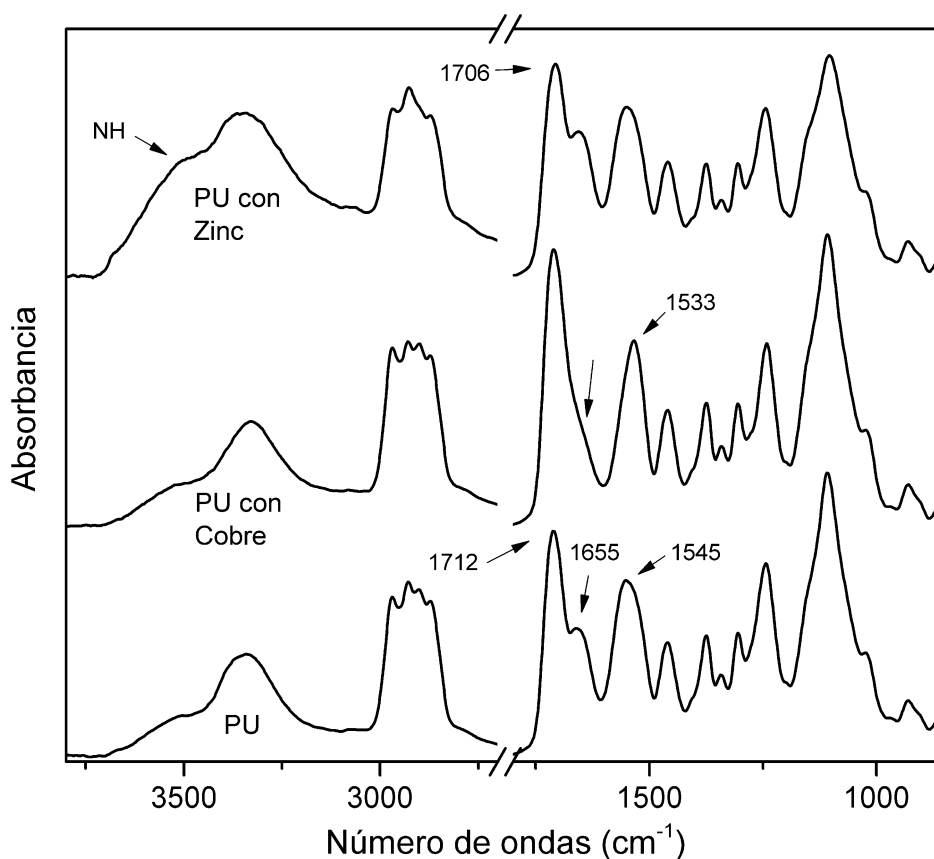


Figura V.2.3.1.1.1. Espectros ATR-FTIR de las películas PU, sin carga y con Cu y Zn incorporado.

Para el caso del PU con zinc incorporado, se aprecia un corrimiento del máximo de absorbancia de la banda del carbonilo del grupo uretano (de 1712 a 1706 cm⁻¹) y de la banda del grupo C-O-C (de 1110 a 1103 cm⁻¹). En la zona de altos números de ondas, se aprecia un corrimiento y ensanchamiento de la banda perteneciente al grupo N-H del uretano. Además la banda correspondiente a las vibraciones de estiramiento del C-H (2898 cm⁻¹) no se observa. Estos cambios estarían indicando que el Zn⁺² además de interactuar con el carbonilo y con el grupo N-H del uretano, también interactuaría con los oxígenos y C-H pertenecientes al polirol.

V.2.3.1.2. Sistema PU/DEA 50/50

En la Figura V.2.3.1.2.1 se presentan los espectros ATR-FTIR correspondientes al H_{DEA}50/50 sin carga, al H_{DEA}50/50 con cobre y al H_{DEA}50/50 con zinc.

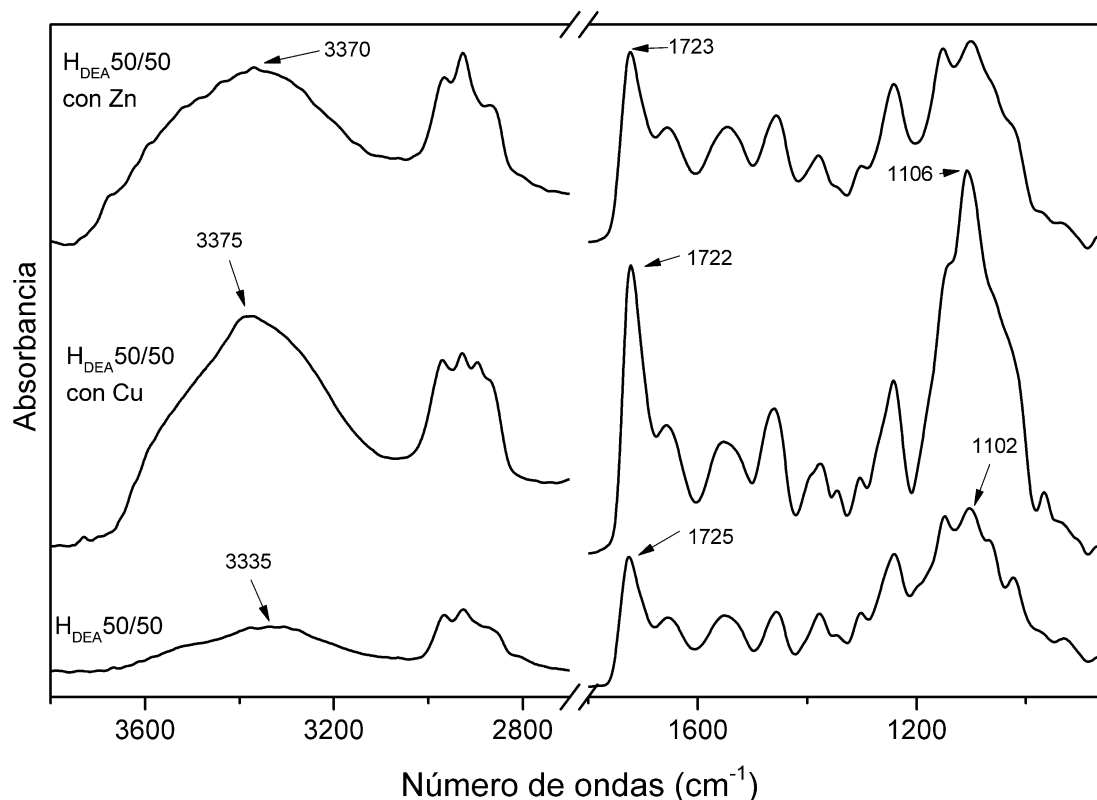


Figura V.2.3.1.2.1 Espectros ATR-FTIR correspondientes al H_{DEA}50/50 sin carga, al H_{DEA}50/50 con cobre y al H_{DEA}50/50 con zinc.

Se observan cambios interesantes en los espectros del híbrido cuando tiene metal incorporado, indicando la presencia de interacciones entre el metal y los diferentes grupos funcionales del polímero. A continuación se describen los cambios más importantes que se observaron.

En el híbrido con cobre incorporado se observan en la zona de altos número de ondas, un corrimiento (de 3335 a 3375 cm⁻¹) y ensanchamiento de la banda del NH (zona 3600-3100 cm⁻¹) correspondiente al uretano.

En la zona del carbonilo, se aprecia un corrimiento de 1725 a 1722 cm⁻¹ de la banda C=O del uretano y de 1102 a 1106 cm⁻¹ del carbonilo de la DEA y del poliol. Además en sendas bandas se produce un incremento importante en la intensidad. Por lo tanto el cobre estaría interaccionando con los nitrógenos del uretano y del DEA afectando además los modos vibracionales del grupo carbonilo del acrílico y del PU.

En el caso del H_{DEA}50/50 con zinc, se observa también un corrimiento (de 3335 a 3370 cm⁻¹) y ensanchamiento de la banda NH del uretano (zona 3600 – 3100 cm⁻¹). Además en la zona del carbonilo, se aprecia un ensanchamiento de la banda (zona 1200 – 1000 cm⁻¹) correspondiente a los grupos C-O-C del poliol y de la DEA; y un

corrimiento de 1725 a 1723 cm^{-1} del C=O del uretano. Por lo tanto el zinc también estaría interaccionando con los nitrógenos del uretano y del grupo amino del DEA.

V.2.3.1.3. Sistema PU/DPA 50/50

En la Figura V.2.3.1.2.2 se presentan los espectros ATR-FTIR correspondientes al $\text{H}_{\text{DPA}}50/50$ sin carga, al $\text{H}_{\text{DPA}}50/50$ con cobre y al $\text{H}_{\text{DPA}}50/50$ con zinc.

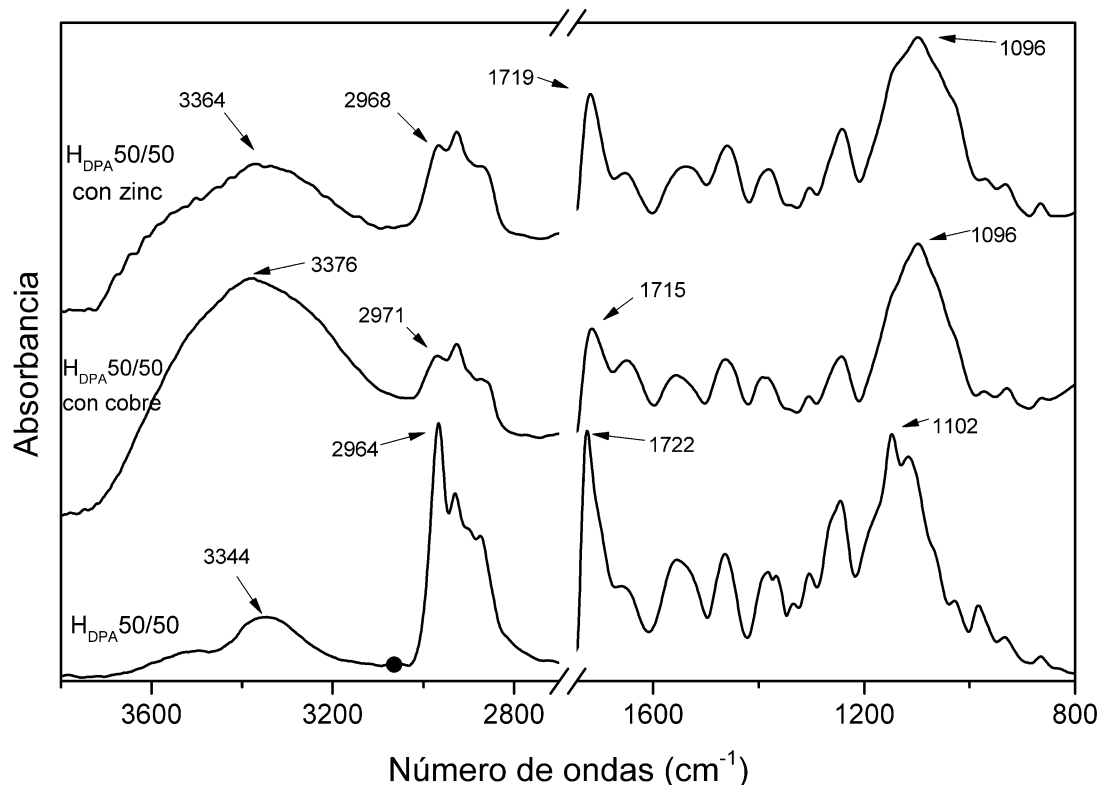


Figura V.2.3.1.2.1 Espectros ATR-FTIR correspondientes al $\text{H}_{\text{DPA}}50/50$ sin carga, al $\text{H}_{\text{DPA}}50/50$ con cobre y al $\text{H}_{\text{DPA}}50/50$ con zinc.

La película con cobre incorporado mostró un corrimiento (de 3344 a 3376 cm^{-1}) y un ensanchamiento de la banda perteneciente al NH del uretano (en la zona de 3700 a 3100 cm^{-1}). Además, se aprecia un corrimiento (de 2964 a 2971 cm^{-1}) de la banda C-H del polirol que podría indicar una interacción con el oxígeno del grupo mencionado. También se observan corrimientos (de 1722 a 1715 y de 1102 a 1096 cm^{-1}) de las bandas del carbonilo del uretano y del polirol respectivamente. Por último, se puede ver un corrimiento de la doble banda del CH_2 en la región comprendida entre 1420 y 1350 cm^{-1} , de 1365 a 1382 cm^{-1} y de 1381 a 1392 cm^{-1} .

En el caso del híbrido con zinc, se aprecia un corrimiento (de 3344 a 3364 cm^{-1}) y un ensanchamiento de la banda NH del uretano (zona 3700 a 3100). La banda y el hombro del CH del polirol se desplazan de 2964 a 2968 cm^{-1} y de 2872 a 2868 cm^{-1}

respectivamente. La banda del carbonilo del uretano y del poliol se desplaza de 1722 a 1719 cm^{-1} y de 1102 a 1096 cm^{-1} respectivamente. También sufre un corrimiento la doble banda CH_2 de 1365 a 1380 y de 1381 a 1392 cm^{-1} .

Por lo tanto, tanto el zinc como el cobre estarían interaccionado con los nitrógenos del uretano y del grupo amino del DPA así como también con los oxígenos del poliol. A partir de los resultados, se corrobora además, la mayor afinidad de los metales por el nitrógeno del uretano que por el de la urea, dado que esta última banda no se modifica con la incorporación de los metales.

V.2.3.2. Espectroscopía UV-visible de las películas con metal incorporado

V.2.3.2.1. Películas con cobre

A continuación, en la Figura V.2.3.2.1.1, se presentan los espectros UV-visible del PU y de los sistemas híbridos $\text{H}_{\text{DEA}}50/50$ y $\text{H}_{\text{DPA}}50/50$ con el cobre incorporado. Se seleccionaron las proporciones 50/50 % de los híbridos dado que fueron las que mayor cantidad de metal incorporaron y por ende permiten una mejor visualización de los efectos.

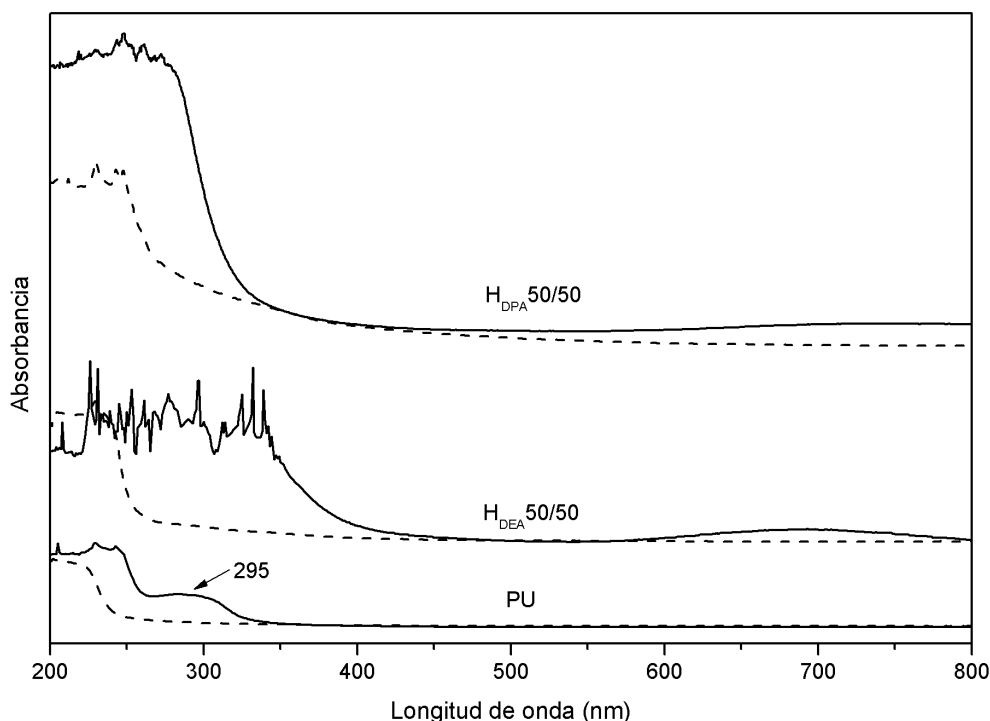


Figura V.2.3.2.1.1. Espectros de absorción normalizados por espesor de las películas PU, $\text{H}_{\text{DEA}}50/50$ y $\text{H}_{\text{DPA}}50/50$ con (línea sólida) y sin (línea punteada) cobre.

En la región UV se aprecia un incremento en las intensidades de absorbanza de todas las películas, debido a las transiciones electrónicas $n \rightarrow \pi^*$ de los grupos carbonilos, débiles normalmente por las reglas de selección, que incrementan su intensidad debido a la pérdida de simetría local alrededor de los grupos carbonilos a partir de la incorporación del metal en la matriz.

En el PU se aprecia también, la aparición de una banda a 295 nm asignable a transiciones electrónicas de menor energía de grupos carbonilos que interactúan con los iones cobre.

En la región del visible, la película de PU no sufre modificaciones al incorporar el metal, lo cual está de acuerdo a lo observado en las películas cargadas, donde se aprecia que éstas no presentan coloración al incorporar cobre (ver Figura V.2.3.2.1.2).

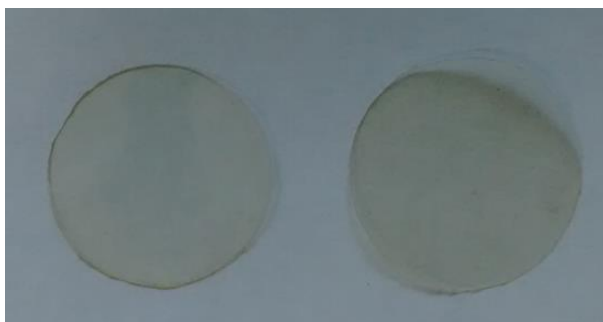


Figura V.2.3.2.1.2. Imágenes de las películas de PU sin (izq.) y con (der.) cobre incorporado.

En el caso de las películas híbridas se aprecia la aparición de bandas en la zona entre 600 y 800 características de los complejos de cobre. En la Figura V.2.3.2.1 se grafican los espectros de absorbanza acotados en la zona del visible, para una mejor visualización.

Se puede observar en la zona del visible que tanto el híbrido $H_{DEA}50/50$ como el $H_{DPA}50/50$, ambos cargados con cobre, presentan una banda de absorción con un máximo en 695 y 745 nm respectivamente, la cual no aparece cuando los sistemas se encuentran sin el metal incorporado. Estos valores obtenidos indican la presencia de complejos de cobre, confirmando lo observado anteriormente.

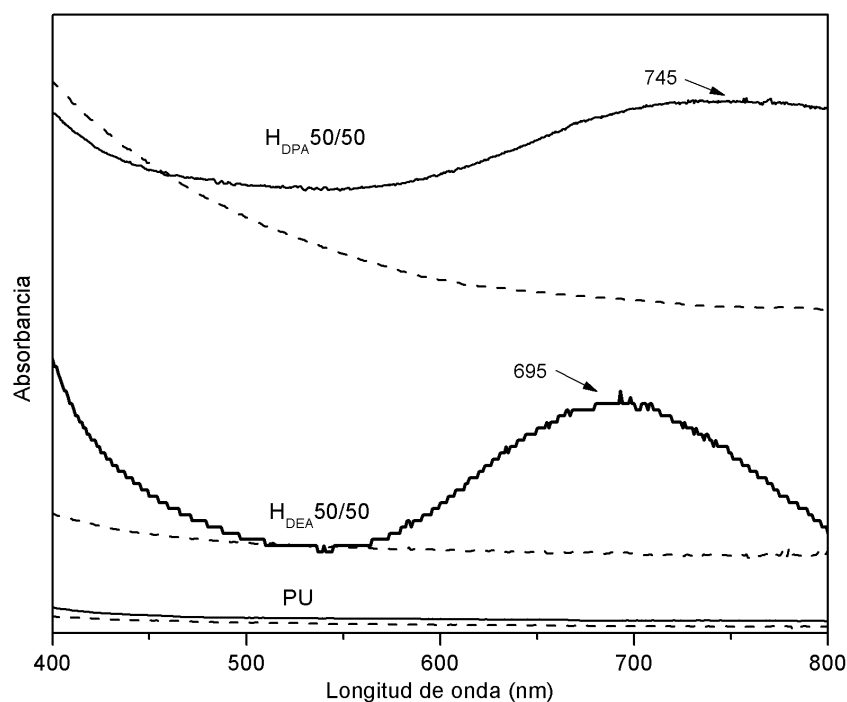


Figura V.2.3.2.1.3. Espectros de absorción, normalizados por espesor, de las películas PU, H_{DEA}50/50 y H_{DPA}50/50 con (línea sólida) y sin (línea punteada) cobre. Región del visible (400 a 800 nm).

A partir de las longitudes del máximo de absorción se puede deducir la fórmula del complejo que se estaría formando en ambos sistemas. Para analizar la fórmula del complejo que se está obteniendo se puede comparar los valores obtenidos con los que obtuvo Bjerrum y colaboradores (Bjerrum, Ballhausen y col. 1954). Los datos se muestran en la Tabla V.2.3.2.1.1.

Tabla V.2.3.2.1.1. Valores máximos de absorción de los complejos de cobre.[#]

Formula del Complejo	Longitud de onda (nm)	
	Valores Calculados	Valores Experimentales
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6^{+2}$	-	790
$\text{Cu}(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_5^{+2}$	710	745
$\text{cisCu}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_4^{+2}$	670	680
$\text{Cu}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_3^{+2}$	660	645
$\text{Cu}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2^{+2}$	590	590

[#]Datos y valores extraídos de “Studies on Absorption Spectra. I. Results of Calculations on the Spectra and Configuration of Copper(II) Ions” (Bjerrum, Ballhausen y col. 1954)

Se puede ver como la incorporación del grupo amino, como ligando, en el complejo modifica el máximo de absorbancia, desplazándolo desde 790 nm en el hexaacuocomplejo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$ hacia menor longitud de onda. Los valores calculados y obtenidos por Bjerrum y colaboradores, se asemejan a los obtenidos en el presente trabajo cuando solo hay presente una molécula de amoníaco, por lo tanto, el complejo que se estaría formando tanto en el híbrido PU/DEA como en el PU/DPA sería del tipo $[\text{Cu}(\text{NR}_3)(\text{H}_2\text{O})_5]^{+2}$. Este resultado sigue la tendencia y el comportamiento de lo analizado previamente, donde se observaba un incremento lineal en la captación a medida que se aumentaba la concentración inicial del metal, indicando que cada molécula de cobre se estaría coordinando con el amino del DEA/DPA. La diferencia en el valor del máximo de absorción (50 nm) entre el híbrido PU/DEA y PU/DPA se debe seguramente a la disponibilidad de los electrones entre uno y otro monómero. Como ya se mencionó anteriormente, el mayor tamaño del grupo isopropilo del DPA, produce un solapamiento más importante modificando de esa forma las interacciones entre el metal-polímero que se manifiesta en un valor de longitud de onda máxima de absorción diferente.

V.2.3.2.2. Películas con zinc

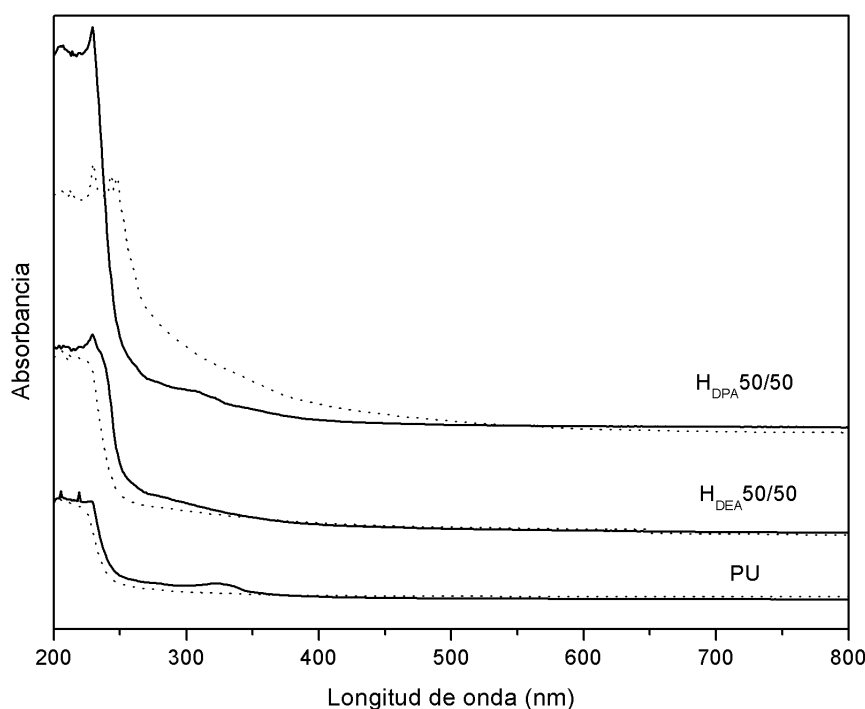


Figura V.2.3.2.1.1. Espectros de absorbancia, normalizados por espesor, de las películas PU, H_{DEA} 50/50 y H_{DPA} 50/50 con (línea sólida) y sin (línea punteada) zinc.

En la Figura V.2.3.2.2.1, se evalúan los espectros UV-visible del PU y de los sistemas híbridos $H_{DEA}50/50$ y $H_{DPA}50/50$ con el zinc incorporado.

En este caso se observa que en la región del visible, los espectros no sufren modificaciones apreciables cuando la película posee zinc incorporado. Estos comportamientos son esperables dado que los complejos que forma el zinc con el agua y grupos aminos no poseen coloración, como se pudo apreciar en la Figura V.1.3.2.1.3. . En cambio, en la región del UV pueden apreciarse ciertas modificaciones cuando las películas incorporan zinc. Para una mejor visualización en la Figura V.2.3.2.1.1 se presentan los espectros de absorbancia acotados en la región del UV (200 a 400 nm).

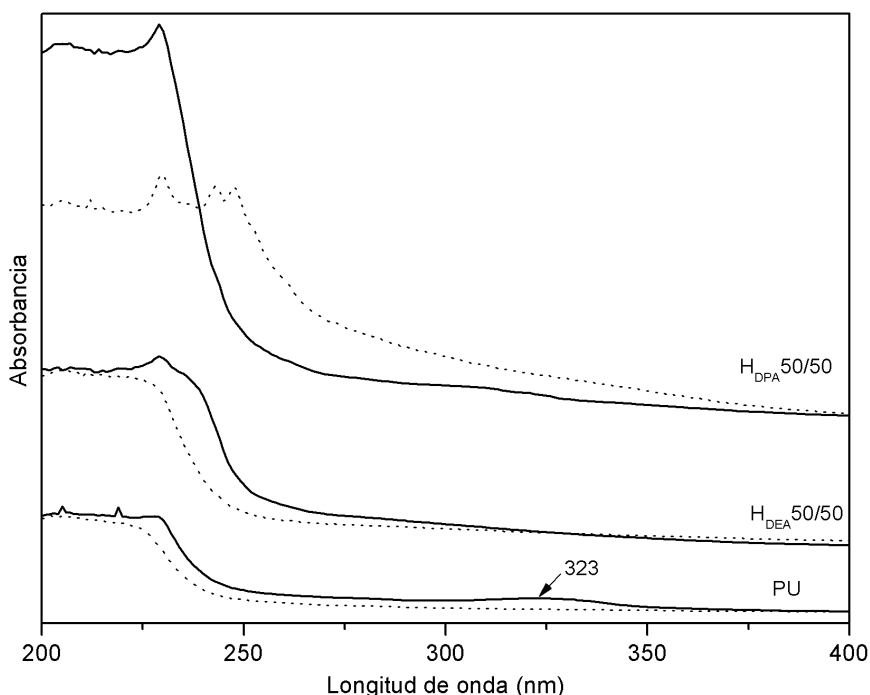


Figura V.2.3.2.1.2. Espectros de absorbancia de las películas PU, $H_{DEA}50/50$ y $H_{DPA}50/50$ con (línea sólida) y sin (línea punteada) zinc. Región del UV (200 a 400 nm).

En la región UV se aprecia un incremento en las intensidades de absorbancia de las películas con zinc, debido a las mencionadas transiciones de los grupos carbonilos y a la pérdida de simetría local alrededor de dichos grupos a partir de la incorporación del metal en la matriz. En el PU además se aprecia la aparición de una banda a 323 nm correspondiente seguramente a las interacciones de los nitrógenos del grupo uretano y de los carbonilos de la urea con el zinc.

Si bien en el caso del zinc no se produce la formación de complejos coloreados que permitan una identificación clara del complejo de coordinación, como es el caso del cobre, a partir de los resultados obtenidos, tanto en la parte espectroscópica como en la

correspondiente a captación, puede inferirse que el complejo formado es también del tipo $[\text{Zn}(\text{NR}_3)(\text{H}_2\text{O})_5]^{+2}$

V.3. CONCLUSIONES

V.3.1. Captación de cobre y zinc

Todos los sistemas ensayados fueron capaces de captar cobre y zinc.

El incremento de la concentración inicial de los metales repercute en el aumento de la captación de los mismos y lo hace de forma lineal en todos los casos ($R^2 > 0,9$), indicando entonces una relación 1 a 1 entre los iones metálicos y los grupos aminos responsables de la coordinación.

El aumento del contenido del componente acrílico en los híbridos, se traduce en un incremento de la cantidad de metal incorporado debido al mayor número de grupos aminos capaces de coordinarse con los iones metálicos.

El rendimiento de los híbridos PU/DEA en sus tres proporciones fue superior para ambos metales comparado con los PU/DPA. El grupo amino del DEA posee un menor solapamiento que el mismo grupo en el DPA, por lo que la interacción entre los iones metálicos y el grupo NR_3 se ve favorecida y se traduce en una mayor captación de los metales.

El PU resultó ser el sistema menos eficiente y el híbrido PU/DEA 50/50, el sistema que más iones metálicos incorporó.

Los sistemas incorporaron mayor cantidad de iones Zn^{+2} que de Cu^{+2} a iguales concentraciones y proporciones PU/A ensayadas, debido a la menor estabilidad que posee el complejo de dicho metal en solución.

Las películas híbridas con cobre incorporado, presentaron una coloración celeste, característica de los complejos de coordinación del cobre.

Los resultados obtenidos para ambos metales y ambos sistemas híbridos pudieron ajustarse satisfactoriamente al modelo de Langmuir indicando entonces que la matriz posee un número fijo de centros activos idénticos y definidos, que la captación es uniforme e independiente de sitios ocupados, y que todos los centros activos tienen la misma entalpía de captación.

Los valores negativos de ΔG , indican un proceso espontáneo y sugieren que hay presentes fuertes interacciones entre el ion metálico y el grupo funcional amino. En cuanto a R_L , se obtuvieron valores entre 0 y 1, indicando un proceso de captación favorable para cada sistema a las diferentes concentraciones ensayadas.

V.3.2. Interacción entre los metales y los polímeros

Los espectros infrarrojos evidenciaron las interacciones presentes entre los metales y los grupos funcionales de los polímeros sintetizados a través de los grupos uretano del componente PU y de los grupos aminos de los monómeros acrílicos DEA y DPA.

A partir de los resultados obtenidos tanto en los ensayos de captación como del análisis de los espectros UV, puede inferirse que los complejos que se formaría entre el metal y los híbridos serían del tipo $[\text{Cu}(\text{NR}_3)(\text{H}_2\text{O})_5]^{+2}$ y el $[\text{Zn}(\text{NR}_3)(\text{H}_2\text{O})_5]^{+2}$ para los iones cobre y zinc respectivamente.

V.4. BIBLIOGRAFÍA

- Barán, E. J.** (1995). Química Bioinorgánica. España, Editorial Mc Graw Hill.
- Basolo, F. y R. C. Johnson** (1986). Coordination chemistry, Science Reviews.
- Bejarano, L., B. Blanca Rojas de Gáscue, J. L. Prin, M. Mohsin, A. García, M. Britt Mostue, L. Rojas, M. Ramírez y I. Katime** (2008). "Síntesis y estudio de hidrogeles obtenidos a partir de acrilamida, poli(ácido acrílico) y ácido maleico como potenciales remediadores de contaminantes metálicos en aguas residuales." Revista Iberoamericana de Polímeros 9(3): 307-312.
- Bjerrum, J., C. J. Ballhausen y C. K. Jørgensen** (1954). "Studies on Absorption Spectra. I. Results of Calculations on the Spectra and Configuration of Copper(II) Ions." Acta Chemica Scandinavica 8: 1275 - 1289.
- Campos, K.** (2004). Selección del mejor biosorbente para la Biosorción de ion Zinc (II): Modelamiento y Cinética. Tesis para optar el Título de Licenciado en Química, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- Cotton, F. A. y G. Wilkinson** (1997). Química Inorgánica Avanzada. México, Editorial Limusa.
- Chui, V. W. D., K. W. Mok, C. Y. Ng, B. P. Luong y K. K. Ma** (1996). "Removal and recovery of copper(II), chromium(III), and nickel(II) from solutions using crude shrimp chitin packed in small columns." Environment International 22(4): 463-468.
- Davis, T. A., B. Volesky y A. Mucci** (2003). "A review of the biochemistry of heavy metal biosorption by brown algae." Water Res 37(18): 4311-4330.
- Ferrah, N., O. Abderrahim, M. Amine Didi y D. Villemin** (2011). "Removal of copper ions from aqueous solutions by a new sorbent: Polyethyleneimine methylene phosphonic acid." Desalination 269: 17-24.
- Findon, A., G. McKay y H. S. Blair** (1993). "Transport studies for the sorption of copper ions by chitosan." Journal of Environmental Science and Health. Part A: Environmental Science and Engineering and Toxicology 28(1): 173-185.

- García Manzano, M. F. y C. I. Alvarez Igarzabal** (2010). "Síntesis de hidrogeles de N-[3-(dimetilamino) propil] metacrilamida para la retención de metales." Revista Iberoamericana de Polímeros **11**(7): 428-441.
- Ho, Y. S., J. C. Y. Ng y G. McKay** (2001). "Removal of lead(ii) from effluents by sorption on peat using second-order kinetics." Separation Science and Technology **36**(2): 241-261.
- Langmuir, I.** (1918). "The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum." Journal of the American Chemical Society **40**(9): 1361-1403.
- Lin, S. H. y R. S. Juang** (2002). "Heavy metal removal from water by sorption using surfactant-modified montmorillonite." Journal of Hazardous Materials **92**(3): 315-326.
- Moradi, O., M. Aghaie, K. Zare, M. Monajjemi y H. Aghaie** (2009). "The study of adsorption characteristics Cu²⁺ and Pb²⁺ ions onto PHEMA and P(MMA-HEMA) surfaces from aqueous single solution." Journal of Hazardous Materials **170**(2-3): 673-679.
- Navarro, A. E., K. P. Ramos, K. Campos y H. J. Maldonado** (2006). "Elucidación del efecto del pH en la adsorción de metales pesados mediante biopolímeros naturales: Cationes divalentes y superficies activas." Revista Iberoamericana de Polímeros **7**(2): 113-126.
- Pagnanelli, F., A. Esposito, L. Toro y F. Veglio** (2003). "Metal speciation and pH effect on Pb, Cu, Zn and Cd biosorption onto *Sphaerotilus natans*: Langmuir-type empirical model." Water Res **37**(3): 627-633.
- Romero-González, J., J. R. Peralta-Videa, E. Rodríguez, S. L. Ramirez y J. L. Gardea-Torresdey** (2005). "Determination of thermodynamic parameters of Cr(VI) adsorption from aqueous solution onto *Agave lechuguilla* biomass." The Journal of Chemical Thermodynamics **37**(4): 343-347.
- Sánchez, E., M. Garza, V. Almaguer, I. Sáenz y A. Liñán** (2008). "Estudio cinético e isotermas de adsorción de Ni (II) y Zn (II) utilizando biomasa del alga *Chlorella* sp. inmovilizada" Ciencia UNAL **11**(2): 168 - 176.
- Swayampakula, K., V. M. Boddu, S. K. Nadavala y K. Abburi** (2009). "Competitive adsorption of Cu (II), Co (II) and Ni (II) from their binary and tertiary aqueous solutions using chitosan-coated perlite beads as biosorbent." Journal of Hazardous Materials **170**(2-3): 680-689.
- Volesky, B.** (2003). Sorption and biosorption, BV Sorbex.
- Wasikiewicz, J. M., N. Nagasawa, M. Tamada, H. Mitomo y F. Yoshii** (2005). "Adsorption of metal ions by carboxymethylchitin and carboxymethylchitosan hydrogels." Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms **236**(1-4): 617-623.
- Yu, Z., R. a. Wu, M. Wu, L. Zhao, R. Li y H. Zou** (2010). "Preparation of polyamine-functionalized copper specific adsorbents for selective adsorption of copper." Colloids and Surfaces B: Biointerfaces **78**(2): 222-228.
- Zhu, S., N. Yang y D. Zhang** (2009). "Poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate) modification of activated carbon for copper ions removal." Materials Chemistry and Physics **113**(2-3): 784-789.

VI. CONCLUSIONES GENERALES

A partir del trabajo realizado, se pudieron establecer los protocolos para la síntesis de sistemas híbridos pH-responsivos con capacidad de formar películas. Dichas películas resultaron ser manipulables y homogéneas, además de presentar buena estabilidad mecánica, térmica y propiedades pH responsivas.

Mediante los ensayos de caracterización espectroscópicos (FTIR y UV-Visible) y de MDSC, se logró determinar la presencia de interacciones en los sistemas híbridos, entre el componente acrílico DEA o DPA y el PU, indicando una buena compatibilidad y un alto grado de miscibilidad entre ambas fases del material. También se pudo caracterizar la relación entre la variación de la proporción PU/A y las propiedades térmicas, superficiales y pH-responsivas para los dos sistemas (PU/DEA y PUDPA).

En los ensayos de hinchamiento, los híbridos mostraron una elevada respuesta al cambio de pH. Además se observó que a partir de la modificación de la proporción de los componentes, del tipo de monómero acrílico utilizado y de las condiciones de pH del medio, se pueden variar el grado y la cinética de hinchamiento de las películas, su morfología y su hidrofiliidad.

Los resultados obtenidos en los ensayos de carga fueron satisfactorios ya que mostraron una elevada eficiencia de incorporación en todos los sistemas. Con respecto a la liberación, se puede afirmar que los híbridos pH responsivos, en las condiciones adecuadas, son sistemas eficientes para liberar R6G, debido a los elevados porcentajes de liberación obtenidos para todos los sistemas.

Los ensayos de incorporación y liberación de R6G indican que las modificaciones de la proporción de los componentes, del tipo de monómero acrílico utilizado y de las condiciones de pH del medio, afectan los valores finales de carga del PA, el mecanismo de transporte, las cinéticas y los porcentajes de liberación del mismo. Además, mediante los dos métodos de carga estudiados, se pudo determinar que la forma de incorporar el PA tiene influencia en las cinéticas y las cantidades finales de R6G liberada.

De los resultados obtenidos en los ensayos de captación de metales se puede concluir que los sistemas híbridos son sistemas aptos y eficientes para la incorporación de los iones cobre y zinc presentes en medios acuosos.

Los experimentos de captación de cobre y zinc mostraron que tanto el monómero acrílico utilizado en la síntesis de los híbridos, las variaciones en la

Capítulo VI. Conclusiones Generales

proporción PU/A y el pH del medio, modifican en mayor o menor medida los valores finales de incorporación de los metales.

En base a los resultados obtenidos en este trabajo, se concluye que es posible sintetizar polímeros híbridos pH-responsivos, empleando poliuretano como polímero base y los acrílicos metacrilato de 2-(dietilamino)etilo o metacrilato de 2-(diisopropilamino)etilo como monómeros responsivos, para ser utilizados en forma de películas inteligentes, que pueden ser aplicados tanto en la liberación controlada de principios activos como también en la captación de metales pesados contaminantes.

Teniendo en cuenta que ciertas patologías generan un entorno ácido dentro del organismo y que en el cuerpo humano, dependiendo de la región o tejido, el pH varía; y que los sistemas sintetizados presentan una propiedad responsiva en esas condiciones de pH y temperatura; se dispone de un sistema que potencialmente puede transportar y liberar el principio activo de acuerdo a las necesidades farmacológicas específicas.

Por otro lado, la posibilidad que poseen los híbridos responsivos sintetizados de coordinarse con cobre y zinc y extraer dichos metales de soluciones acuosas ácidas, permite considerar la utilización de estos sistemas como polímeros que pueden colaborar con la descontaminación de diferentes efluentes acuosos.

VII. APÉNDICE

VII.1. Material complementario del Capítulo II

VII.1.1. Estructuras químicas de los reactivos

A continuación se presentan las estructuras químicas de los reactivos DBTDL, TEA, EDA, SDS, PEGMA y PPGDA utilizados en las síntesis de los sistemas poliméricos.

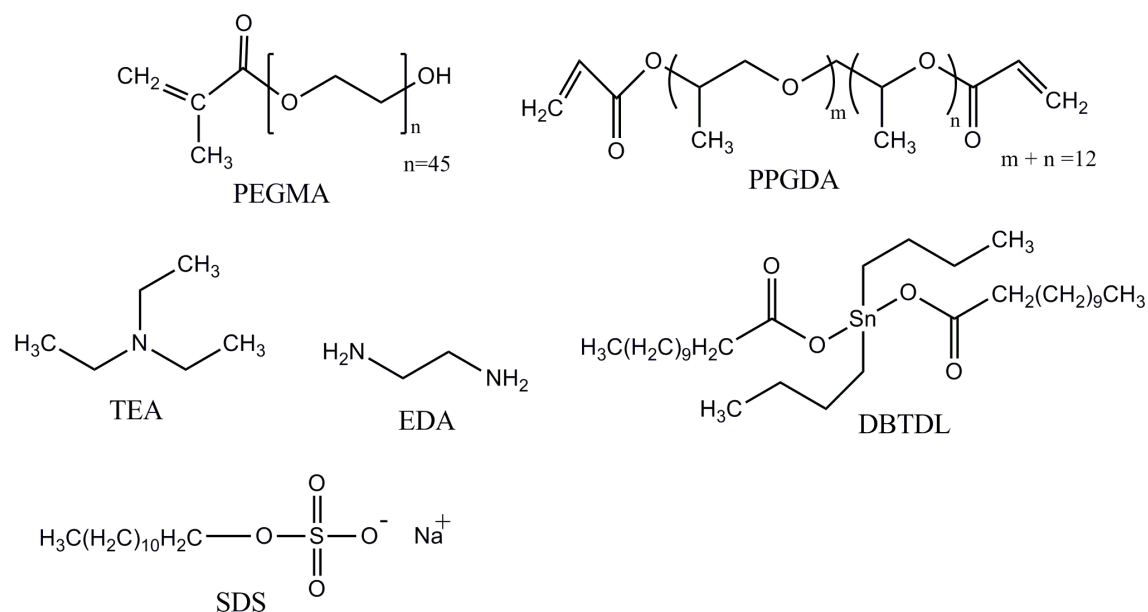


Figura VII.1.1.1. Estructuras químicas de los reactivos utilizados

VII.1.2. Determinación del contenido de grupos isocianato (%NCO)

La determinación del contenido de grupos isocianato (NCO) fue necesaria para ajustar los tiempos de reacción del prepolímero. El método analítico se basa en la reacción entre los grupos NCO con dibutilamina (DBA), para formar grupos urea. El exceso de DBA es titulado con HCl empleando azul de bromofenol como indicador del punto final.

Para esto, en un erlenmeyer de 250 ml se colocó 1 g de muestra y sobre ésta se adicionaron 5 ml de triclorobenceno. Una vez disuelta la muestra se agregaron 10,00 ml de solución de DBA 1 N en triclorobenceno. La mezcla se dejó reaccionar durante 5 minutos. Posteriormente se adicionaron 20 ml de metanol (MeOH), y 5 gotas de solución indicadora de azul de bromofenol, y se tituló con solución de ácido clorhídrico (HCl), 1 N. El %NCO se determinó mediante la Ecuación VII.1.2.1:

$$NCO, \% = \frac{[(B - V) \times N \times 0,0420]}{W} \times 100 \quad (\text{Ec. VII.1.2.1})$$

donde:

B: volumen de HCl empleado en la titulación del blanco, ml;

V: volumen de HCl empleado en la titulación de la muestra, ml;

N: normalidad de la solución de HCl;

0.0420: peso miliequivalente del grupo NCO; y

W: masa de muestra en gramos

VII.2. Material complementario del Capítulo III

VII.2.1. Preparación de las soluciones buffers

Tabla VII.2.1. Reactivos y cantidades utilizadas para la preparación de las diferentes soluciones buffer utilizadas.

pH	Na ₂ HPO ₄ 0,1M (ml)	NaH ₂ PO ₄ 0,1M (ml)	H ₃ PO ₄ 0,1M (ml)	Agua (ml)
8,0	31,57	1,77	-	66,66
7,0	20,07	13,27	-	66,66
6,0	4,43	28,90	-	66,67
5,0	0,5	32,83	-	66,66
4,0	-	49,16	0,84	50,0

VII.2.2. GH de las películas híbridas en función de la cantidad de acrílico

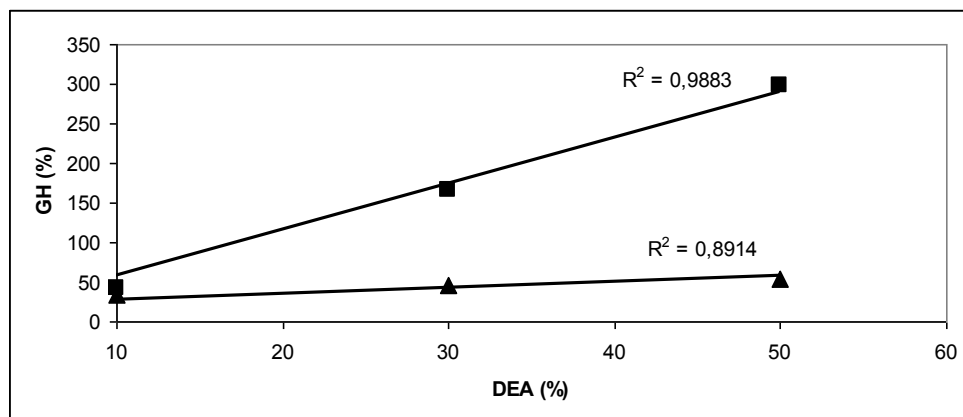


Figura VII.2.2.1. Grado de hinchamiento en el equilibrio de las películas híbridas PU/DEA en función del contenido de acrílico a pH 4,0 (cuadrado) y 7,0 (triángulo).

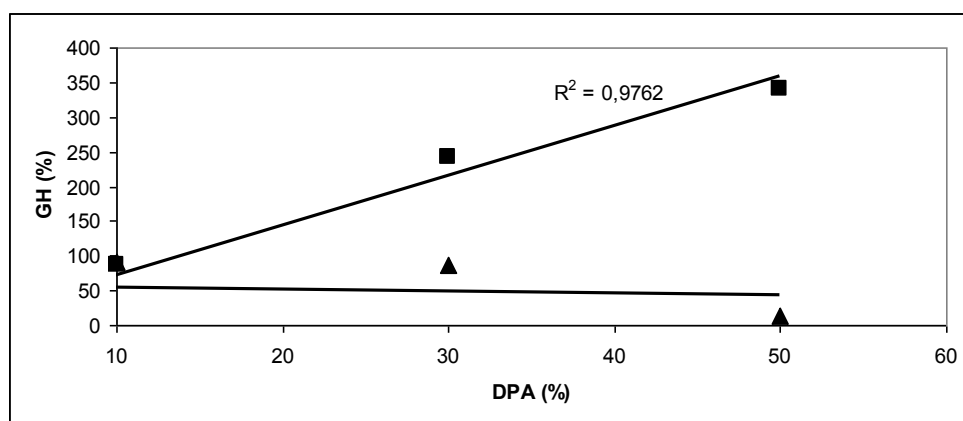


Figura VII.2.2.2. . Grado de hinchamiento en el equilibrio de las películas híbridas PU/DPA en función del contenido de acrílico a pH 4,0 (cuadrado) y 7,0 (triángulo).

VII.3. Material complementario del Capítulo IV

VII.3.1. Espectro UV visible de R6G

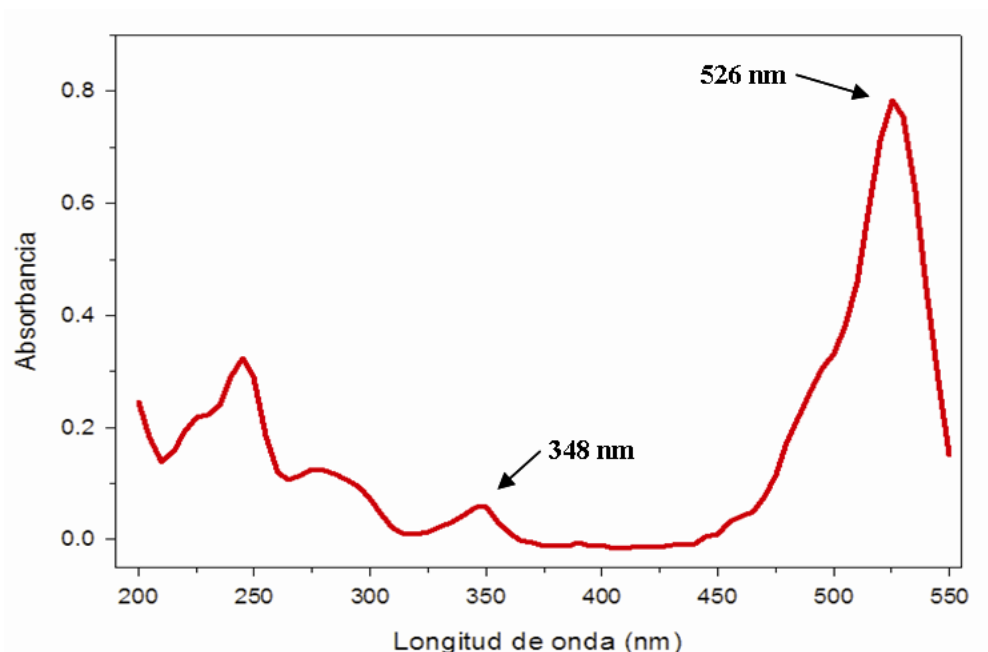


Figura VII.3.1.1. Espectro de absorbancia UV-visible de una solución de rodamina 6G (R6G) con una concentración de 5 mg/L preparada con agua destilada y empleando una celda de 1 cm.

VII.3.2 Curvas de calibración de R6G

Para definir las curvas de calibración para los ensayos de carga y liberación de R6G, previamente se estudió el efecto del pH sobre las bandas de absorción elegidas, y se llegó a la conclusión de que no se afectaban ni en intensidad ni en la posición al variar el pH. Por tal razón, se utilizó la misma curva de calibración para las medidas a diferentes pH.

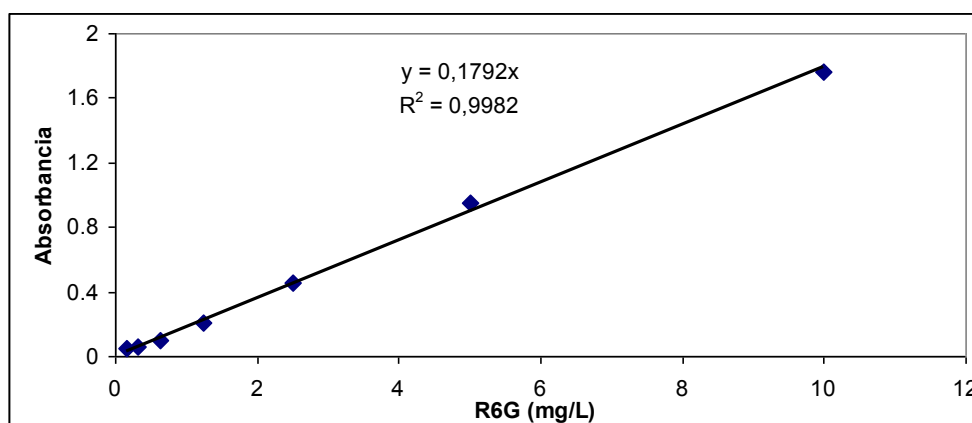


Figura VII.3.2.1. Curva de calibración empleada en los ensayos de carga y liberación de R6G, medida a una longitud de onda de 526 nm en BF a pH 7,0 empleando una celda de 1 cm para soluciones con concentraciones entre 0,15 y 10,0 mg/L.

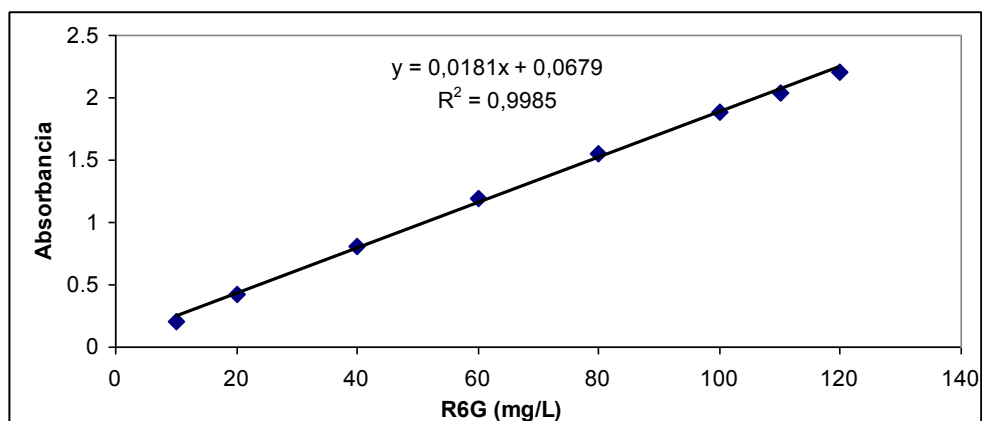


Figura VII.2.3.2.2. Curva de calibración empleada en los ensayos de carga y liberación de R6G, medida a una longitud de onda de 348 nm en BF a pH 7,0 empleando una celda de 1 cm para soluciones con concentraciones entre 10,0 y 120,0 mg/L.

VII.3.3. Relación entre R6G incorporada y cantidad de acrílico a diferentes pHs

En la figura siguiente se presentan las masas de R6G incorporada por los híbridos PU/DEA en sus tres proporciones y a tres valores de pH (4,0, 7,0 y 8,0). Además se presentan los ajustes y ecuaciones correspondientes a los pHs evaluados.

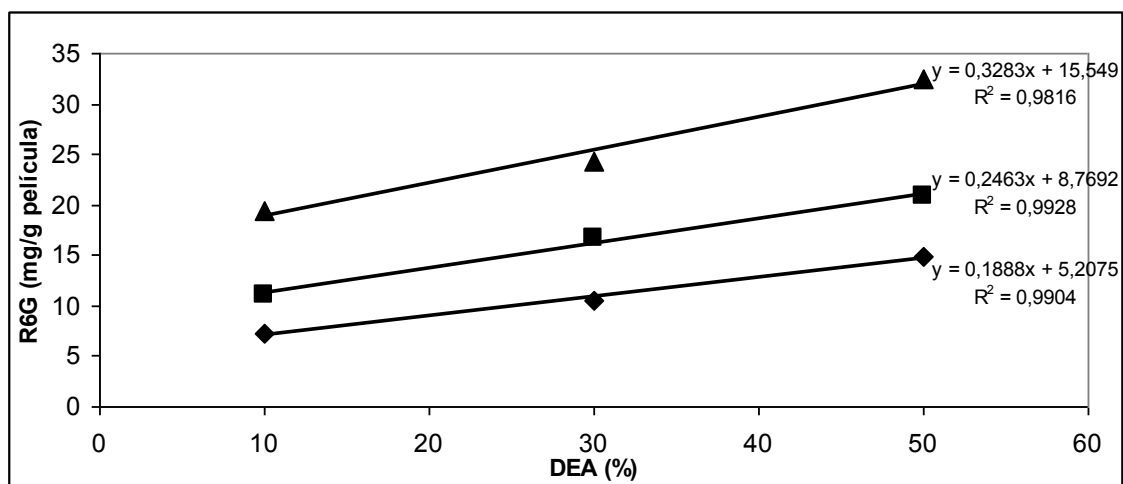


Figura VII.3.3.1. Incorporación de R6G por las películas híbridas PU/DEA a pH 4,0 (rombo), 7,0 (cuadrado) y 8,0 (triángulo).

VII.3.4. Obtención de los coeficientes k y n

A partir de la pendiente y ordenada de origen de las gráficas se obtuvieron los valores de los coeficientes n y k de la Ecuación IV 3.1.2.5. Los ajustes se muestran a continuación:

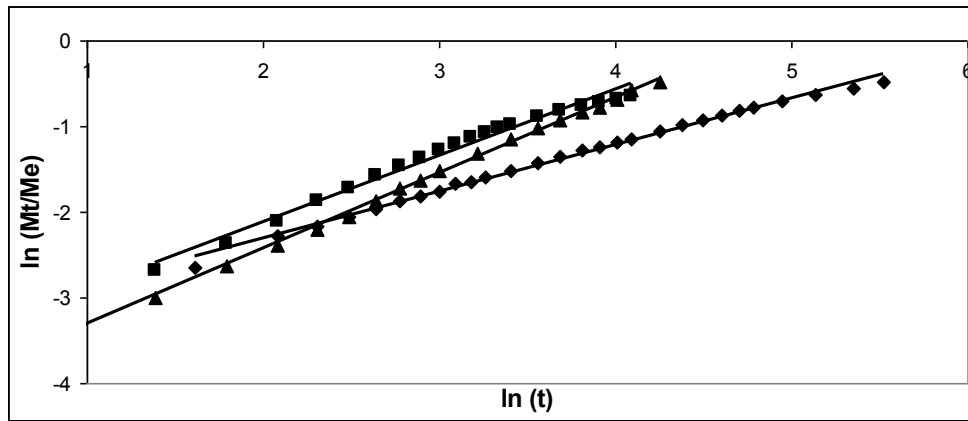


Figura VII.3.4.1. Gráfico del $\ln(M_t/M_e)$ versus el $\ln(t)$ para los datos pertenecientes a la liberación, a pH 4,0, de R6G para las películas PU/DEA 90/10 (rombo), 70/30 (cuadrado) y 50/50 (triángulo) cargadas por inmersión.

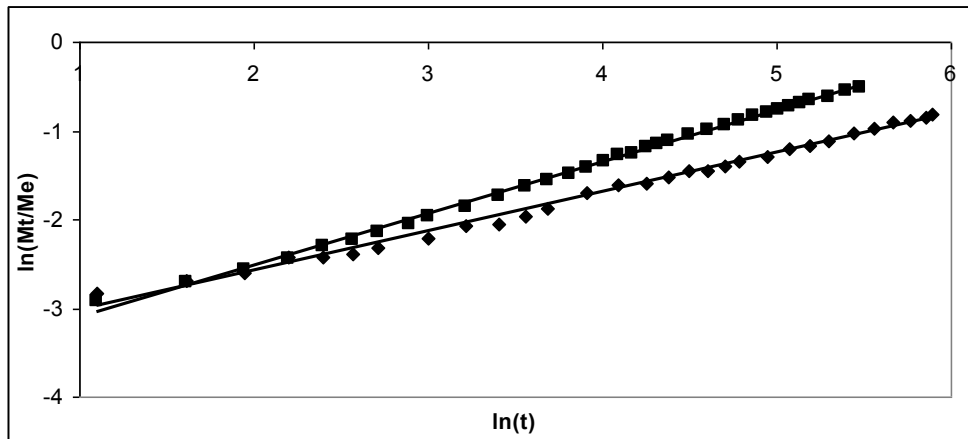


Figura VII.3.4.2. Gráfico del $\ln(M_t/M_e)$ versus el $\ln(t)$ para los datos pertenecientes a la liberación, a pH 4,0, de R6G para las películas PU/DEA 90/10 (rombo), 70/30 (cuadrado) cargadas por dispersión.

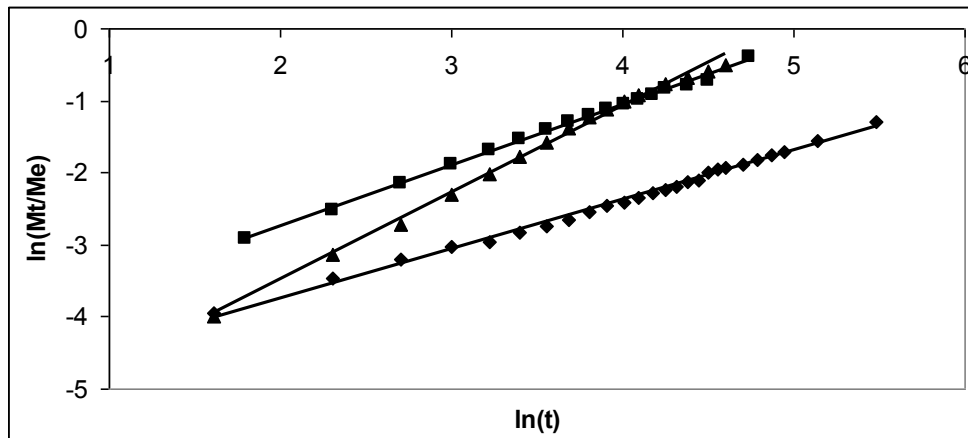


Figura VII.3.4.3. Gráfico del $\ln(M_t/M_e)$ versus el $\ln(t)$ para los datos pertenecientes a la liberación, a pH 4,0, de R6G para las películas PU/DPA 90/10 (rombo), 70/30 (cuadrado) y 50/50 (triángulo).

VII.4. Material complementario del Capítulo V

VII.4.1. Curvas de calibración de los metales

Para realizar las curvas de calibración de cobre y zinc, se prepararon en primer lugar los patrones correspondientes. Para ello, se disolvió la cantidad adecuada de cobre y zinc metálico (99,9 % pureza) en una solución concentrada de HNO_3 . A continuación se muestran las curvas de calibración obtenidas y utilizadas para los ensayos de captación.

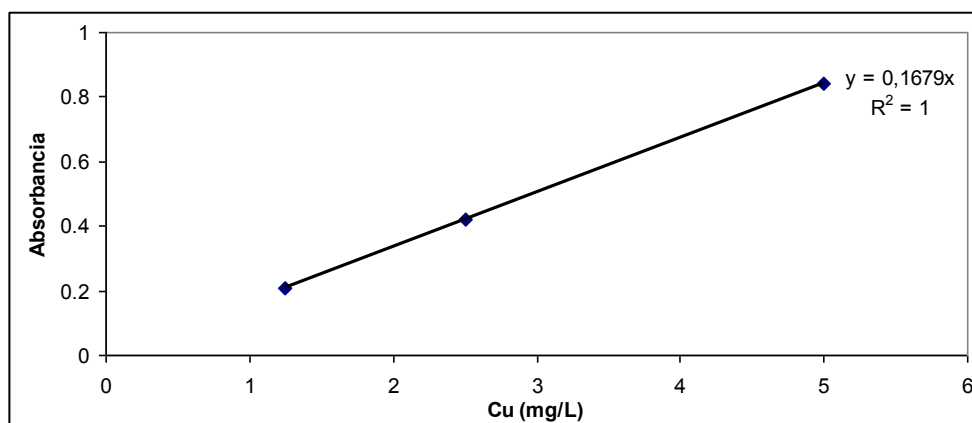


Figura VII.4.1.1. Curva de calibración empleada en los ensayos de captación de cobre, medida a una longitud de onda de 324,8 nm con lámpara de cátodo hueco de cobre, en solución de HNO_3 , empleando el equipo de absorción atómica.

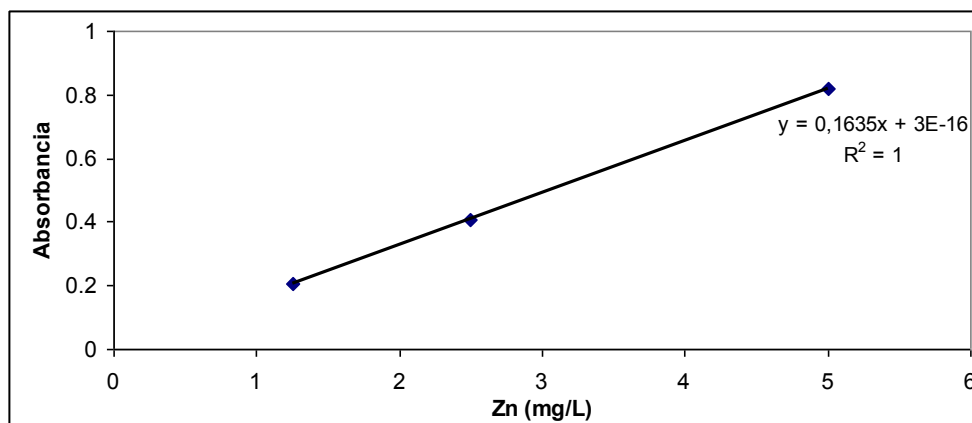


Figura VII.4.1.2. Curva de calibración empleada en los ensayos de captación de zinc, medida a una longitud de onda de 213,9 nm con lámpara de cátodo hueco de zinc, en solución de HNO₃, empleando el equipo de absorción atómica.

VII.4.2. Isotermas de Langmuir

A continuación se grafican las isotermas de Langmuir, obtenidas utilizando la Linealización de Stum y Morgan, para los sistemas híbridos PU/DEA y PU/DPA, en sus tres proporciones, y para los dos metales ensayados. A partir de las isotermas, se obtuvieron los parámetros de Langmuir que se mostraron en el Capítulo V.

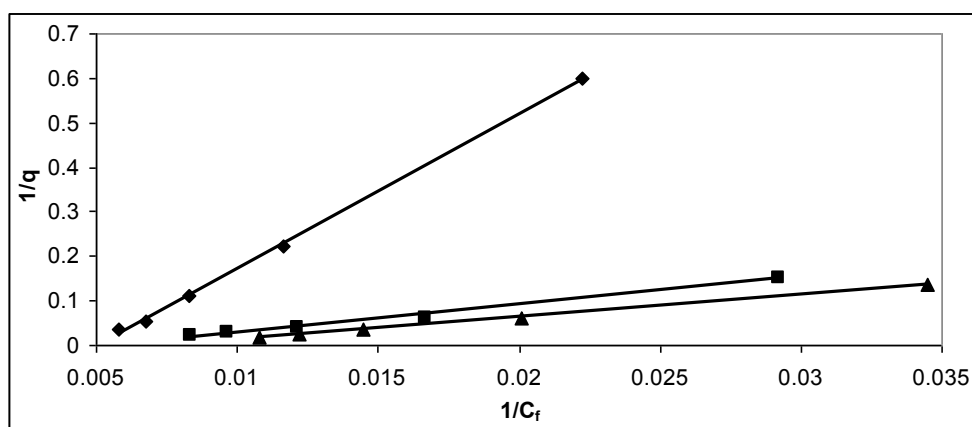


Figura VII.4.2.1. Isotermas de Langmuir para la captación de Cu^{+2} en las películas PU/DEA 90/10 (rombo), 70/30 (cuadrado) y 50/50 (triángulo).

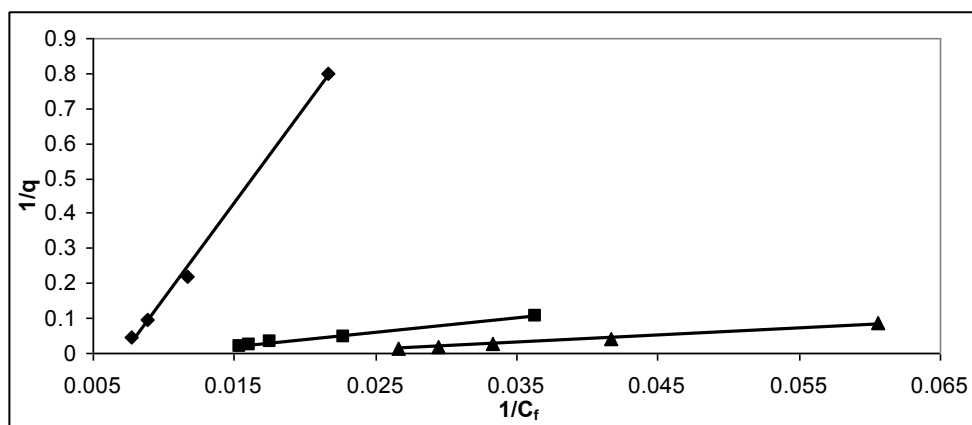


Figura VII.4.2.2. Isotermas de Langmuir para la captación de Zn^{+2} en las películas PU/DEA 90/10 (rombo), 70/30 (cuadrado) y 50/50 (triángulo).

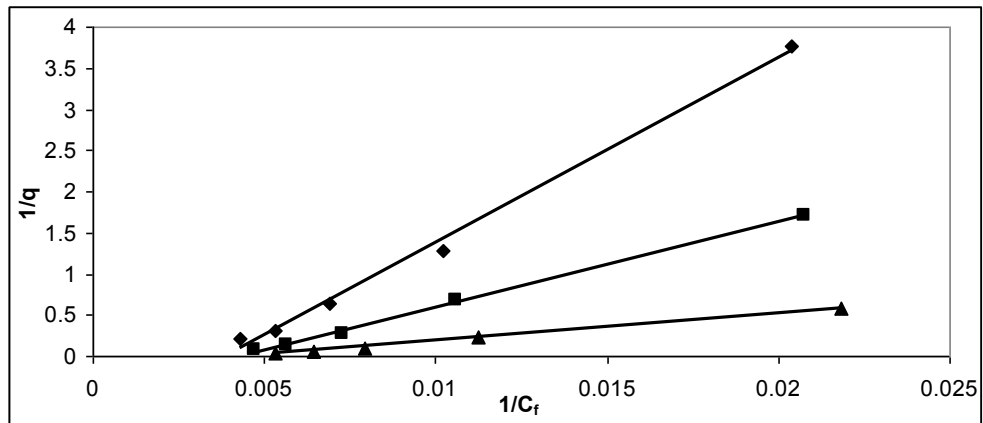


Figura VII.4.2.3. Isothermas de Langmuir para la captación de Cu^{+2} en las películas PU/DPA 90/10 (rombo), 70/30 (cuadrado) y 50/50 (triángulo).

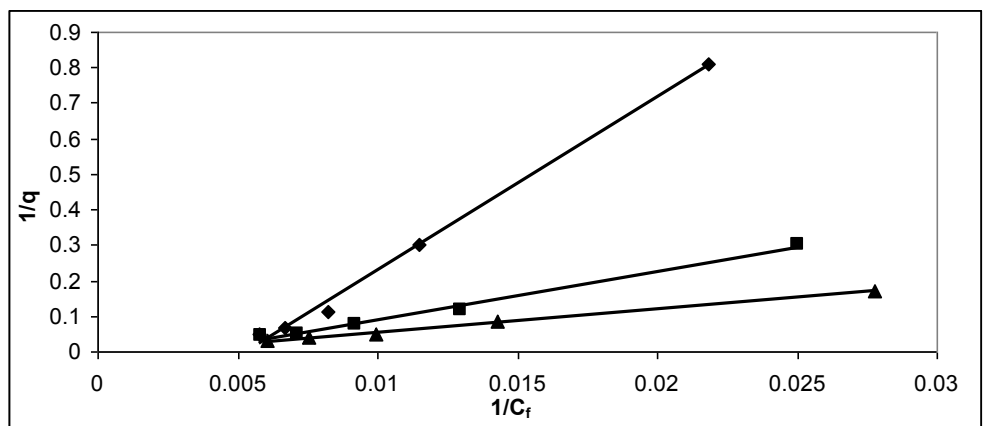


Figura VII.4.2.4. Isothermas de Langmuir para la captación de Zn^{+2} en las películas PU/DPA 90/10 (rombo), 70/30 (cuadrado) y 50/50 (triángulo).

VIII. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Parte de los resultados obtenidos durante el desarrollo de la Tesis fueron publicados y presentados en las siguientes revistas y congresos.

VIII.1. Trabajos publicados en revistas

-Francisco M. Pardini y Javier I. Amalvy. 2013. “**Synthesis and swelling behavior of pH-responsive polyurethane/poly(2-(diethylamino)ethyl methacrylate) hybrid materials**”. Journal of applied polymer science, 2014, 131, 39799.

- Francisco M. Pardini, Paula A. Faccia and Javier I. Amalvy. **Evaluation of pH-sensitive polyurethane/2-diethylaminoethyl methacrylate hybrids potentially useful for drug delivery developments**. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 30 Part A, pp 199-208, 2015.

VIII.2. Trabajos presentados en congresos

- F.M.Pardini, M.G.Echeverría, O.R.Pardini, J.I.Amalvy. 2010. “**pH-Sensitive Polyurethane/Poly(2-(Diethyl Amino) Ethylmethacrylate) Hybrid Polymers For Drug Delivery Applications**”. 1° Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas; Córdoba, Argentina, 25 y 26 de Junio del 2010.

- O. R. Pardini, M. G. Echeverria, F. M. Pardini y J. I. Amalvy. 2010. “**Mezclas de poliuretano y poli 2-(dietil amino) etilmetacrilato. Caracterización y aplicaciones en la captación de iones de cobre**”. XII Simposio Latinoamericano de Polímeros (SLAP 2010) - X Congreso Iberoamericano de Polímeros (CIP 2010) 13 - 16 de Julio del 2010, Costa Rica.

- F.M.Pardini, O.R.Pardini, J.I.Amalvy. 2011. "**Comparación entre híbridos y mezclas de poliuretano/poli(2-(dietil amino)etil metacrilato) pH-responsivos para su aplicación en liberación controlada**". IX Simposio Argentino de Polímeros SAP2011 15-18 Noviembre del 2011, Bahía Blanca.

-Pardini FM, Pardini OR, Amalvy JI. 2012. “ **Effects of the incorporation method of the active pharmaceutical ingredient in pH-sensitive polyurethane/N,N-Diethylaminoethyl Methacrylate hybrids systems for controlled drug release**. 2° Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas. Rosario, Argentina, 22 y 23 de Noviembre del 2012.

- Francisco M. Pardini, Oscar R. Pardini , Javier I. Amalvy. **Síntesis, caracterización e hinchamiento en agua de materiales híbridos responsivos al pH a base de poliuretano y de 2-(dietilamino)etil metacrilato**. X Simposio Argentino de Polímeros, SAP2013, 28 al 30 de Agosto el 2013, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

- Ignacio León, Francisco M. Pardini, Javier I. Amalvy, Susana B. Etcheverry. **Desarrollo de matrices poliméricas con aplicaciones en terapias antitumorales**. X Simposio Argentino de Polímeros, SAP2013, 28 al 30 de Agosto el 2013, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Pardini F.M., Pardini O.R., Amalvy J.I. **Sistemas poliméricos para la captación de metales pesados**. Primer congreso internacional Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires, Comisión de Investigaciones Científicas (CIC), 19 y 20 de septiembre del 2013, La Plata, Argentina.
- Pardini F., Faccia P., Pardini O., Amalvy J. **Synthesis and characterization of novel stimuli-responsive hybrid polymers with potential applications in controlled drug release**. 3° Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas. Córdoba, Argentina, 18 y 19 de Septiembre del 2014.
- Francisco M. Pardini, Oscar R. Pardini, Javier I. Amalvy. **Síntesis y caracterización de matrices poliméricas con aplicaciones en captación de metales pesados**. XXII Jornadas de Jóvenes Investigadores AUGM 2014. Valparaiso, Chile, 29 y 30 de Septiembre y 1 de Octubre de 2014.
- F.M. Pardini. **Polímeros inteligentes con aplicaciones en liberación controlada de fármacos y captación de metales pesados**. 5to Encuentro de Jóvenes Investigadores en Ciencia y Tecnología de Materiales. Tandil, Argentina 1 y 2 de Octubre del 2015.
- F.M. Pardini, P.A. Faccia, O.R. Pardini, J.I. Amalvy. **Desarrollo de sistemas híbridos de poliuretano/acrílico con aplicaciones en captación de metales pesados**. XI Simposio Argentino de Polímeros, SAP2015. Santa Fe, 20 al 23 de Octubre el 2015.

VIII.3. Divulgación

- F.M. Pardini y J.I. Amalvy. **Desarrollo de matrices poliméricas (convencionales y nanocompuestas) para la captación de contaminantes en agua (metales, nitratos y compuestos orgánicos)**. Primeras Jornadas de la REALP, La Plata 8 junio de 2012.

IX. TRABAJOS FUTUROS

- Completar la caracterización de las películas híbridas de PU/DEA y PU/DPA, tanto sin carga como cargadas con R6G, cobre o zinc; empleando técnicas complementarias como microscopía de fuerza atómica (AFM) y rayos X a bajos ángulos (SAXS).
- Seleccionar diferentes fármacos de interés y realizar estudios de incorporación y liberación *in Vitro*, para una posible aplicación específica.
- Realizar estudios de citotoxicidad de los sistemas sintetizados.
- Realizar ensayos de captación de metales utilizando sistemas multicomponentes (presencia de más de un metal), y llevar a cabo pruebas en aguas contaminadas
- Completar los estudios de los sistemas híbridos termo-responsivos, sintetizados a partir de poliuretano y N,N isopropilacrilamida (resultados no presentados).