

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
Facultad de Ciencias Exactas



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UNA
MATRIZ POLIMÉRICA PARA LA LIBERACIÓN
CONTROLADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS**

Francisco Martín Pardini

Laboratorio de Procesos Biotecnológicos
Licenciatura en Biotecnología y Biología Molecular
La Plata, Noviembre de 2010.

El presente trabajo se realizó bajo la dirección del **Dr. Javier Ignacio Amalvy** en el Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teórica y Aplicada (INIFTA), y en el Centro de Investigación en Tecnología de Pinturas (CIDEPINT) para optar al grado de Licenciado en Biotecnología y Biología Molecular.

Este trabajo se lo quiero dedicar a mis padres Oscar y Guillermina, a mis hermanos Juan y Alejo, a Pauli, a mis abuelos Negro, Pichi y Oti y especialmente a mi abuelo Tata.

AGRADECIMIENTOS

A mi Papá, Oscar, por permitirme estudiar sin preocupaciones y por su ayuda constante en la realización de este trabajo, y más importante aún, en todos los aspectos de la vida.

A mi Mamá, Guillermina, que siempre me dio los ánimos y fuerzas para seguir adelante y que siempre confió en que iba a llegar.

A mi Pauli, por ser mi gran compañera en todo el trayecto, por su valiosa ayuda en este trabajo y sobre todo, por el amor que me da día a día.

A mis hermanos, Juan y Alejo, mis compañeros de mesa, de mates, de anécdotas y de la vida.

A mis abuelos, Oti, Negro y Pichi por el cariño que me dieron y por estar siempre que los necesito.

A mis compañeros y amigos de la facultad que me acompañaron y ayudaron para llegar hasta acá

A mis amigos por estar siempre y brindarme buenos momentos

A Javier por la paciencia, dedicación y enseñanzas pero por sobre todas las cosas por hacerme sentir parte del grupo y permitirme realizar la tesina con total libertad.

A mis compañeros del Grupo de Materiales Poliméricos por la buena onda y predisposición para ayudarme siempre.

Al INIFTA y CIDEPINT por permitirme llevar a cabo este trabajo.

A la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP y Docentes de la misma por la enseñanza y educación que me brindaron.

Por último quiero agradecerle de corazón a mi querido abuelo Tata, por todo el cariño que me dio, por ser mi primer profesor, por transmitirme la pasión albirroja y disfrutarla juntos, por tu ayuda incondicional en este trabajo y en la vida y sobre todo por la gran persona, marido, padre y abuelo que fuiste.

Sé que donde estés vas a estar muy orgulloso y contento.

ÍNDICE

I- INTRODUCCIÓN	1
I.1- INTRODUCCIÓN GENERAL	1
I.2- POLIURETANOS	2
I.2.1- Química de los poliuretanos	2
I.2.2- Poliuretanos dispersables en agua	3
I.3- SISTEMAS POLIURETANO/ACRÍLICO	6
I.3.1 - Química de los acrílicos	6
I.3.2- Mezclas físicas de dispersiones acuosas de poliuretano y acrílico	8
I.3.3- Dispersiones acuosas de híbridos poliuretano/acrílico	9
I.3.4- Monómeros acrílicos utilizados en la preparación de dispersiones acrílicas y dispersiones de híbridos poliuretano/acrílico en base acuosa	10
I.4- LIBERACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS	11
I.5- OBJETIVOS	12
II- MATERIALES Y MÉTODOS	13
II.1- LISTA DE REACTIVOS	13
II.2- SÍNTESIS DE LOS SISTEMAS POLIMÉRICOS Y PREPARACIÓN DE LAS PELÍCULAS	14
II.2.1- Síntesis del prepolímero	14
II.2.2- Síntesis de la dispersión poliuretánica polimerizada	15
II.2.3- Síntesis de la dispersión acrílica	16
II.2.4- Síntesis de las dispersiones híbridas poliuretano/DEAEMA	16
II.2.5- Preparación de dispersiones mezcla de poliuretano/poliDEAEMA	18
II.2.6- Incorporación de rodamina 6G	19

II.2.7- Preparación de las películas	19
II.3- CARACTERIZACIÓN DE LAS PELÍCULAS DE POLIURETANO, MEZCLAS E HÍBRIDOS	19
II.3.1- Contenido de sólidos	19
II.3.2- Espectroscopia infrarroja de transmisión por transformada de Fourier (FTIR)	20
II.3.3- Absorción de agua	21
II.3.4- Ángulo de contacto	21
II.4- ENSAYOS DE LIBERACIÓN DE R6G	22
II.4.1- Espectro de absorción de Rodamina 6G	22
II.4.2- Preparación de los buffers	22
II.4.3- Películas cargadas con rodamina	22
II.4.4- Sistema de liberación	23
II.4.5- Experiencia de liberación	23
II.4.6- Cálculos	23
III- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
III.1- POLIURETANO CON GRUPOS VINÍLICOS TERMINALES (PU)	25
III.1.1- Caracterización del poliuretano	25
<i>III.1.1.1- Absorción de agua</i>	<i>25</i>
<i>III.1.1.2- Ángulo de contacto</i>	<i>25</i>
<i>III.1.1.3- Análisis espectroscópico: ATR-FTIR</i>	<i>25</i>
III.1.2- Ensayo de Liberación	26
<i>III.1.2.1- Espectro de absorción de la R6G</i>	<i>26</i>
<i>III.1.2.2- Experiencia de liberación</i>	<i>27</i>
III.2- PoliDEAEMA	29
III.2.1- Caracterización de poliDEAEMA	29

<i>III.2.1.1- Ángulo de contacto</i>	29
<i>III.2.1.2. Análisis espectroscópico: ATR-FTIR</i>	29
<i>III.2.1.3 Absorción de agua y liberación</i>	30
III.3. MEZCLAS DE POLIURETANO/poliDEAEMA	31
III.3.1- Caracterización de las mezclas poliuretano/poliDEAEMA	31
<i>III.3.1.1- Absorción de agua</i>	31
<i>III.3.1.2- Ángulo de contacto</i>	31
<i>III.3.1.3- Análisis espectroscópico: ATR-FTIR</i>	32
<i>III.3.1.3.1- FTIR de las películas mezcla poliuretano/poliDEAEMA</i>	32
<i>III.3.1.3.2- FTIR de las películas mezcla poliuretano/poliDEAEMA con R6G</i>	33
III.3.2- Ensayo de liberación	35
III.4- HÍBRIDOS DE poli(POLIURETANO/DEAEMA)	40
III.4.1- Caracterización de híbridos poli(poliuretano/DEAEMA)	40
<i>III.4.1.1- Absorción de agua</i>	40
<i>III.4.1.2- Ángulo de contacto</i>	41
<i>III.4.2.3- Análisis espectroscópico: ATR-FTIR</i>	43
<i>III.4.2.3.1- FTIR de las películas híbridas poli(poliuretano/DEAEMA)</i>	43
<i>III.4.2.3.2- Espectro de las películas híbridas poli(poliuretano/DEAEMA) con R6G</i>	44
<i>III.4.3 Ensayo de Liberación</i>	45
IV- CONCLUSIONES	49
V- TRABAJOS FUTUROS	50
VI- APÉNDICE	51
VI.1- Curvas de calibración de R6G	51
VI.2- Cálculo de los coeficientes n y k	51

VII- REFERENCIAS **54**

VIII- PUBLICACIONES **57**

I- INTRODUCCIÓN

I.1- INTRODUCCIÓN GENERAL

Los poliuretanos son polímeros o macromoléculas 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, 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. Por otra parte, estos polímeros son biocompatibles y son usados en diversas aplicaciones en el área de la salud. Esto pone de manifiesto la gran versatilidad de este polímero, motivo por el cual es de interés su aplicación en sistemas de liberación de principios activos ^[1].

Por otra parte, estos materiales permiten la incorporación de otros (orgánicos o inorgánicos), ya sea mediante la preparación de mezclas físicas como también mediante la preparación de materiales híbridos orgánico-orgánico u orgánico-inorgánico, en un intento por combinar las características de los materiales de origen, explorar posibles sinergias entre ellas y/o acceder a nuevas propiedades que pueden ser de interés en el campo de la liberación de principios activos ^[2,3].

La primera parte de este trabajo presenta una breve introducción a los aspectos generales de los poliuretanos, ya que éstos constituyen el componente base de los materiales poliméricos que aquí se preparan. A continuación se presenta una breve descripción de el polímero obtenido de un metacrilato de una amina terciaria, el monómero 2-(diethyl amino) etilmetacrilato. Por último, se detallan los aspectos más importantes de los sistemas híbridos y mezclas utilizados.

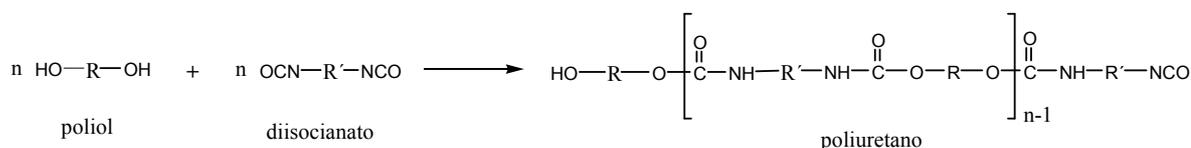
La segunda parte se dedica a la sección experimental, donde se describen los métodos sintéticos, las técnicas analíticas empleadas en la caracterización de los materiales y el estudio de la cinética de liberación, utilizando una molécula modelo.

Posteriormente se presentan y discuten los resultados obtenidos y por último, se presentan las conclusiones generales y posibles trabajos futuros.

I.2- POLIURETANOS

I.2.1- Química de los 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. El Esquema I.2.1 muestra una reacción genérica de obtención de un poliuretano lineal a partir de un diol y de un diisocianato.



Esquema I.2.1- Representación esquemática de la 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 es llevada a cabo la reacción, el solvente utilizado, tipo y cantidad de catalizador empleados 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 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 [4,5].

I.2.2- Poliuretanos dispersables en agua

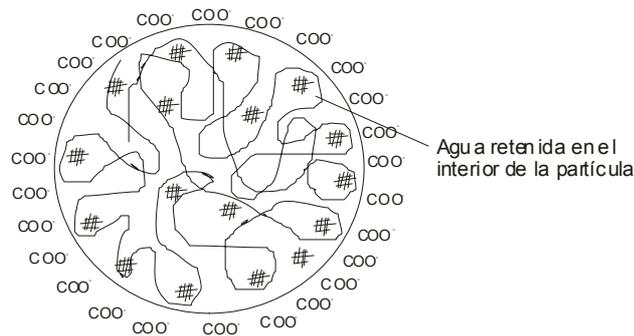
Una dispersión acuosa es un sistema coloidal, en el cual las partículas poliméricas están dispersas en una fase continua acuosa. El tamaño de partículas puede variar en el rango de 10 a 5000 nm y tiene influencia directa sobre la estabilidad de la dispersión. Partículas mayores que 1000 nm generalmente forman dispersiones que son inestables en relación a la sedimentación, mientras que partículas con diámetros menores de 200 nm producen dispersiones estables, aún cuando presentan una gran energía de superficie, lo que favorece la formación de películas [6].

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 (R_3S^+), fosfonio (R_4P^+) y amonio (R_4N^+); grupos aniónicos, como carboxilato (COO^-), sulfonato (SO_3^-), 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 soluble en agua la cadena polimérica. Existe otro tipo de dispersión 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 [7].

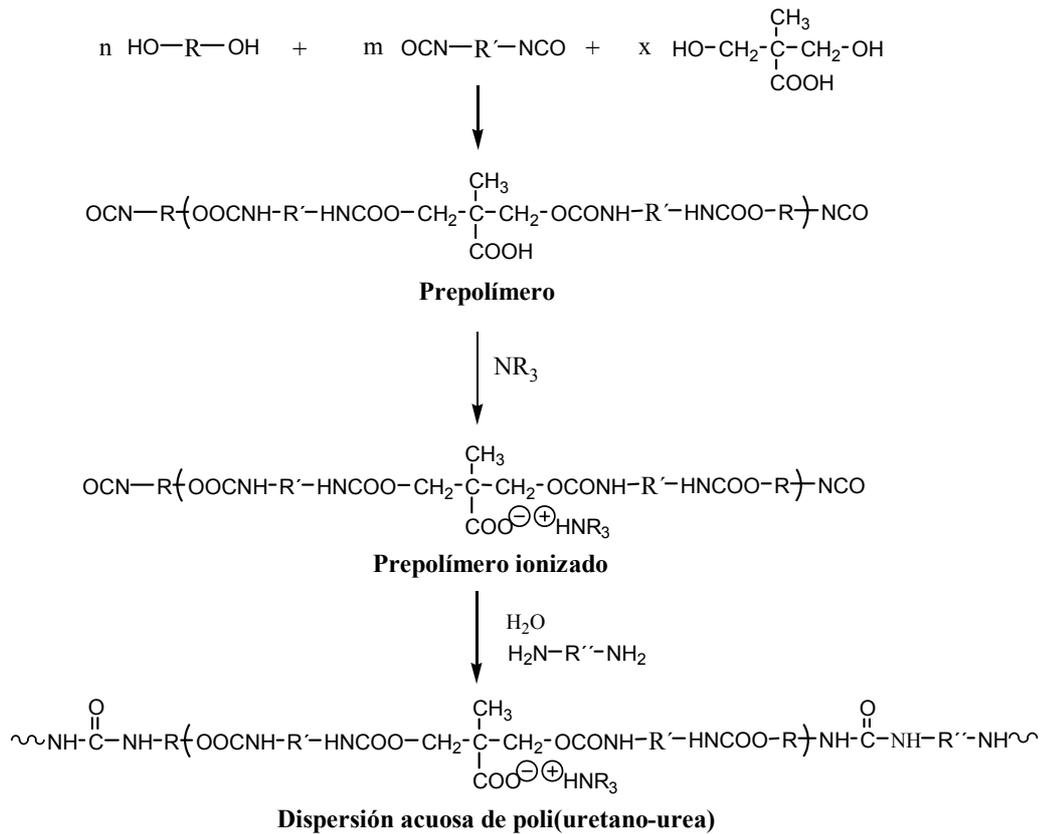
El proceso de dispersión del prepolímero hidrofílicamente modificado, promovido por alta agitación del medio de reacción (comúnmente entre 300 y 350 rpm), puede realizarse de

dos formas: 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 [8]. El agua incorporada en la matriz (Esquema I.2.2.1) podría servir de sitio donde podrían alojarse principios activos hidrofílicos [9].



Esquema I.2.2.1- 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 *prepolymer-ionomer mix process*, el cual inicialmente conduce a la formación de cadenas de bajo peso molecular que son dispersadas en agua y tienen su peso molecular aumentado por una reacción de extensión de cadena (Esquema I.2.2.2).



Esquema I.2.2.2- 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, aunque polímeros hidroxilados como politioéteres, poliaminoésteres, poliacetales, policarbonatos, polisiloxanos, poliolefinas y polibutadieno di-hidroxilado también pueden ser utilizados. 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. De un modo general, éstos pueden clasificarse en aromáticos (cuando el grupo isocianato está unido directamente al resto aromático) y alifático (cuando el grupo isocianato se encuentra unido directamente al resto hidrocarbonado alifático). 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 ^[10].

Los monómeros comúnmente utilizados para introducir dentro de la cadena grupos funcionales ionizables son el ácido dimetilol propiónico (DMPA) y 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 al DMPA para la síntesis del poliuretano.

En el caso de monómeros que introduzcan 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 utilizados en la química de los poliuretanos y fue el catalizador elegido para desarrollar este trabajo.

I.3- SISTEMAS POLIURETANO/ACRÍLICO

I.3.1 - Química de los 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 I.3.1). 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.

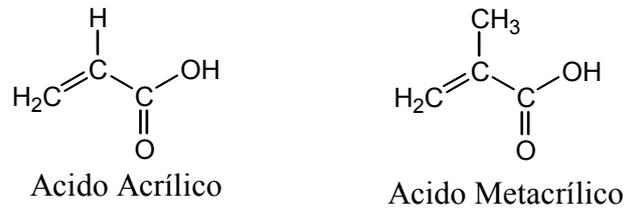
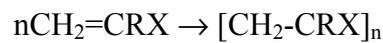


Figura I.3.1- Estructura del ácido acrílico y el ácido metacrílico

Como se dijo anteriormente, 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 tesina:

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, que evita 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.

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.

Se han realizado distintos estudios con el objetivo de combinar estos materiales. Los primeros intentos fueron la preparación de mezclas físicas de ambas dispersiones ^[11,12]. Sin embargo, la combinación de estos polímeros mediante esta vía no es muy efectiva ya que se observa separación de fases debido a la incompatibilidad existente entre ambos tipos de materiales, por lo cual se recurre a otras estrategias de síntesis que conducen a los sistemas conocidos como híbridos poliuretano/acrílico ^[13,14,15].

En general, estos sistemas híbridos pueden desarrollar una morfología compleja (la mayoría de los casos son del tipo “*core-shell*”, aunque también “*core-shell*” invertido o semiesfera, etc.) que afecta las propiedades de las dispersiones y de las películas.

I.3.2- Mezclas físicas de dispersiones acuosas de poliuretano y acrílico

El método más sencillo para obtener un sistema poliuretano/acrílico en base acuosa es realizar la mezcla de las dos dispersiones puras: una dispersión acrílica y una dispersión poliuretánica. En general, este tipo de prácticas se utiliza cuando lo que se desea es mejorar el

comportamiento del acrílico en cuanto a su flexibilidad, resistencia a la abrasión y propiedades de formación de película.

No obstante, es recomendable corroborar la compatibilidad de ambas dispersiones antes de realizar la mezcla. La incompatibilidad puede ser detectada mediante la observación de opalescencia y reducción del brillo de las películas obtenidas a partir de las dispersiones mezcla, y también por la sedimentación o incremento de la viscosidad de la dispersión durante su almacenamiento. En algunos casos extremos puede observarse incluso la inmediata coagulación del sistema durante la mezcla ^[16].

I.3.3- Dispersiones acuosas de híbridos poliuretano/acrílico

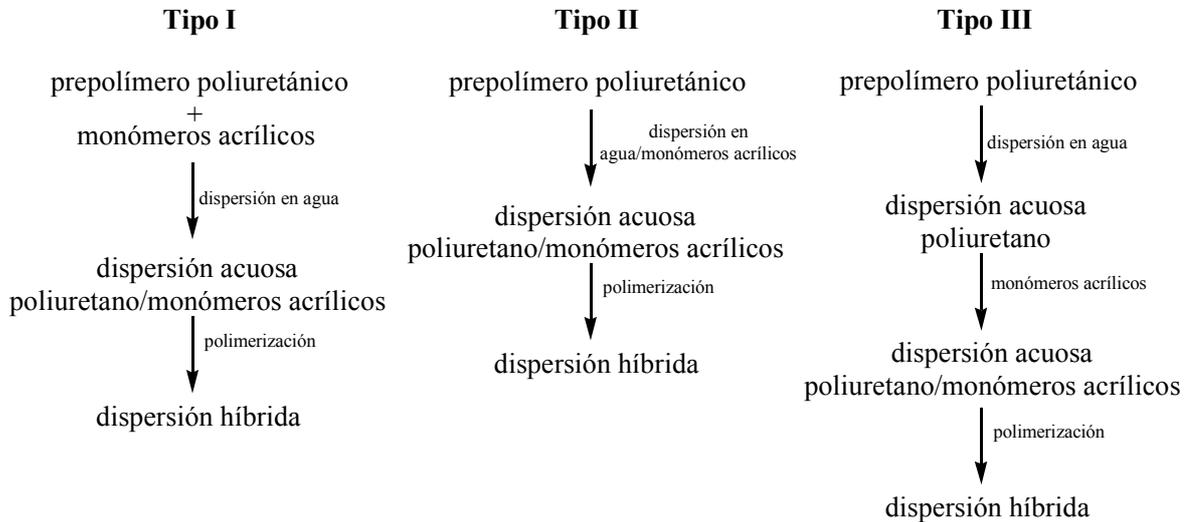
La síntesis de estos sistemas comprende en general la polimerización radical de monómeros acrílicos en presencia de una dispersión de partículas de poliuretano. El poliuretano utilizado suele ser un poliuretano ionómero funcionalizado con dobles enlaces (el cual fue descrito anteriormente en este trabajo). 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 ^[16,17]:

- 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, y
- 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 el Esquema I.3.3 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 ^[18,19,20,21]. Además presenta la ventaja de que, cuando se desean preparar materiales con distinto contenido de

acrílicos, se puede partir del mismo poliuretano base sin necesidad de realizar una 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 c), empleando un proceso en *batch*.



Esquema I.3.3- Procesos utilizados para la preparación de sistemas híbridos poliuretano/acrílico.

I.3.4- Monómeros acrílicos utilizados en la preparación de dispersiones acrílicas y dispersiones de híbridos poliuretano/acrílico en base acuosa

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 sintetizado (temperatura de transición vítrea (Tg), temperatura de formación de película, funcionalidad, etc.) [22].

En el caso particular de este trabajo, el monómero acrílico seleccionado para la síntesis de la dispersión acrílica fue el 2-(diethyl amino) etilmetacrilato (DEAEMA ,Figura I.3.4).

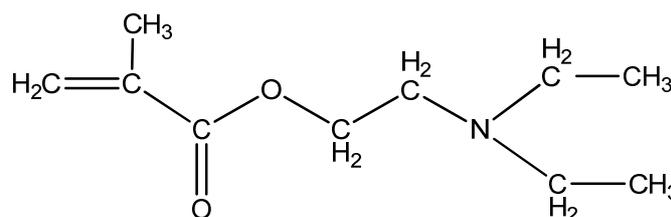


Figura I.3.4- Estructura química de la DEAEMA

El polímero derivado ha sido ensayado previamente en liberación de principios activos en forma de microgel presentando un comportamiento pH-responsivo [23,24]. Cuando se pretende emplear en forma de película, las mismas son blandas por su baja Tg y difícil de manipular. 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 [25].

I.4- LIBERACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

El colorante Rodamina 6G (R6G, Figura I.4) es empleado frecuentemente como principio activo modelo debido a su estabilidad en soluciones acuosas (20 g/l a 25 °C), su fácil detección por espectroscopia UV-visible y su similitud estructural y química con varios fármacos. 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 [26,27]. Por otra parte la elección de esta molécula modelo permite una visualización rápida y efectiva del proceso, como también la posibilidad de trabajar con bajas concentraciones.

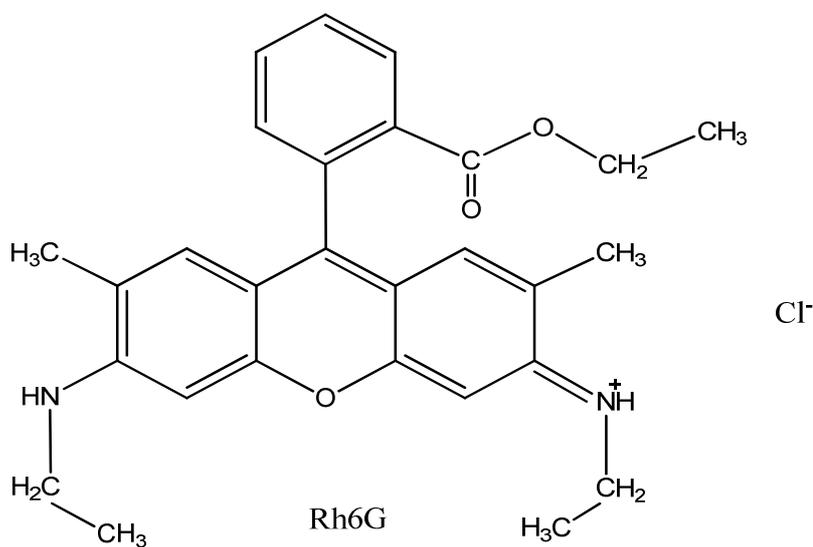


Figura I.4-: Estructura química de la R6G

I.5- OBJETIVOS

En base a la información descrita anteriormente, los objetivos de este trabajo de tesina son:

- Sintetizar y caracterizar películas de poliuretano.
- Sintetizar y caracterizar películas pH responsivas a base de pDEAEMA, en forma de mezclas o híbridos con poliuretano.
- A partir de las películas obtenidas y caracterizadas, realizar ensayos de liberación controlada, a pH 4 y 9, de una molécula modelo para poder determinar la cinética de liberación.

II- MATERIALES Y MÉTODOS

II.1- LISTA DE REACTIVOS

Los principales reactivos utilizados en el desarrollo de este trabajo fueron los siguientes:

Acetona (Cicarelli, p.a.);

Ácido Cítrico (Anedra, p.a)

Ácido dimetilolpropiónico (DMPA, Aldrich, p.a.);

Diisocianato de isoforona (IPDI, BAYER donado por ADELFA S.A.);

Dilaurato de dibutil estaño (DBTDL, Aldrich, p.a.);

Dodecil sulfato de Sodio (SDS, Anedra, p.a.);

Fosfato ácido de Sodio (Anedra, p.a);

Fosfato diácido de Sodio (Anedra, p.a);

Metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA, Aldrich);

Nitrógeno (AGA): se secó por pasaje a través de un tren de secado conteniendo $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{conc})$, cloruro de calcio y silicagel durante su empleo;

Persulfato de amonio (APS, Anedra, p.a.);

Poli(propilenglicol) M=1000 Da (PPG1000, Voranol 2110, Dow Chemical S.A.): fue secado a 80 °C y 1-2 mm de Hg antes de ser empleado;

2-(dietil amino) etilmetacrilato (DEAEMA, Aldrich);

Rodamina 6G (R6G, Sigma);

Trietilamina (TEA, Anedra).

II.2- SÍNTESIS DE LOS SISTEMAS POLIMÉRICOS Y PREPARACIÓN DE LAS PELÍCULAS

II.2.1- Síntesis del 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 °C manteniendo agitación continua y burbujeo de aire seco durante media hora. Transcurrido ese tiempo, se ajustó la temperatura a 90 °C y se adicionó el diisocianato (IPDI) con el DBTDL. La mezcla de reacción se mantuvo en esas condiciones durante 140 minutos.

La temperatura del reactor conteniendo el prepolímero poliuretánico obtenido se llevó a 45 °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 °C manteniendo las condiciones hasta obtener el valor esperado de grupos isocianato (50 minutos).

La temperatura de la mezcla de reacción se ajustó a 55 °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 obteniéndose así una dispersión acuosa de poliuretano con dobles enlaces terminales (PU). La dispersión se realizó a 300 rpm y 30 °C durante 45 min ^[28].

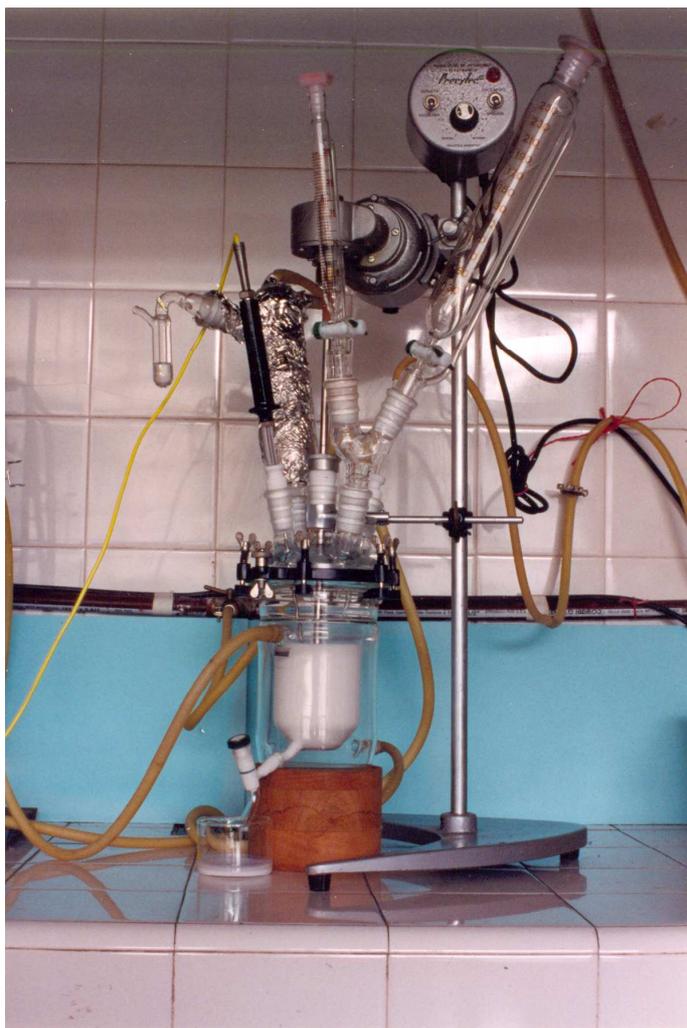


Figura II.2.4- Reactor empleado en la síntesis de los sistemas poliméricos

II.2.5- Preparación de dispersiones mezcla de poliuretano/poliDEAEMA

El pH de la dispersión acrílica se llevó a neutralidad con TEA y se filtró con el objeto de eliminar posibles agregados formados durante el procedimiento. Posteriormente, se adicionó gota a gota y con agitación constante la cantidad adecuada de dispersión acrílica (pDEAEMA) sobre la dispersión poliuretánica polimerizada. Finalizado el agregado, se mantuvo la agitación durante una hora. La mezcla obtenida se filtró luego de 24 horas por malla de 63 mesh. Se sintetizaron dos tipos de mezcla diferentes dependiendo de la cantidad de acrílico agregado. La notación B90/10 corresponde una mezcla preparada utilizando 90 % p/p de dispersión poliuretánica polimerizada y 10 % p/p de dispersión acrílica y la notación B70/30 corresponde a una mezcla preparada utilizando 70 % p/p de poliuretano y 30 % p/p de polímero acrílico.

II.2.6- Incorporación de rodamina 6G

Se adicionó a las diferentes dispersiones de poliuretano puro, mezclas e híbridos una solución 5000 ppm de R6G a fin de obtener una concentración aproximada de 50 mg/l, respecto del acrílico, en la película seca. La misma se agregó de forma gradual con agitación constante. Para el caso de las mezclas, la R6G se adicionó sobre la pDEAEMA y luego se incorporó el PU. En el caso del PU puro, la cantidad de R6G fue la misma que para la proporción 90/10.

II.2.7- Preparación de las películas

Las películas fueron preparadas por deposición (“*casting*”) de las dispersiones acuosas con rodamina sobre un molde plástico circular previamente nivelado y por posterior evaporación del agua a temperatura ambiente. Luego se trataron térmicamente (“*curado*”) a 60 °C por 48 h para permitir una coalescencia completa.

También se prepararon de la misma forma películas sin rodamina 6G de todos los sistemas para poder utilizarlas como controles y tener la posibilidad de realizar una comparación de las películas aditivadas con la molécula modelo y películas sin aditivar.

II.3- CARACTERIZACIÓN DE LAS PELÍCULAS DE POLIURETANO, MEZCLAS E HÍBRIDOS

II.3.1- 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 látex (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:

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

Los contenidos de sólidos de las dispersiones fueron ajustados a 10 % mediante el agregado de agua destilada.

II.3.2- Espectroscopia 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 posee un mayor rendimiento debido a sus pocos elementos ópticos y a que carecen de rendijas que atenúen 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 ^[29].

Los espectros FTIR en el modo transmisión fueron obtenidos utilizando un espectrofotómetro FT-IR Nicolet 380. 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. Se adquirieron 64 barridos con una resolución de 4 cm^{-1} por experiencia. Los espectros se analizaron utilizando el software EZ Omnic.

En algunos casos se empleó el accesorio de ATR (reflectancia total atenuada) ya que es una técnica de análisis de amplia utilidad para una gran variedad de muestras y de fácil empleo debido a que muy poca o ninguna preparación de la muestra es requerida para su realización ^[30]. Como su nombre lo indica, el principio de esta medida se basa en el fenómeno de la reflexión total interna y la transmisión de luz a través de un cristal con un elevado índice de refracción. Cuando el haz IR de un espectrofotómetro es dirigido hacia un cristal ópticamente denso (de alto índice de refracción) con un cierto ángulo de incidencia (el cual debe ser mayor que el ángulo crítico), éste es reflejado a través del mismo. Si una muestra es colocada en contacto con el cristal, la radiación infrarroja interactuará con la muestra

produciendo de esta manera un espectro. Esta interacción se produce a través de una serie de ondas, llamadas ondas evanescentes, las cuales se generan cada vez que el haz es reflejado por la superficie interna del cristal. La onda evanescente penetra una corta distancia en la muestra (1 a 4 μm) en cada punto de reflexión, interactuando con ésta. De esta manera, la luz que viaja a través del cristal se verá atenuada por la absorción de la muestra (de ahí el nombre de la técnica) obteniendo así información espectral de la misma. La radiación (atenuada) deja el cristal en el lado opuesto y es dirigida hacia el detector, que registra la radiación infrarroja como un interferograma el cual es utilizado para generar el espectro infrarrojo de la muestra.

II.3.3- Absorción de agua

La absorción de agua se realizó por gravimetría empleando agua destilada. Para este proceso las películas híbridas (H90/10 y H70/30) y las películas mezclas (B90/10 y B70/30), fueron secadas en ambiente de laboratorio y pesadas en balanza analítica. Posteriormente se sumergieron en vasos de precipitados conteniendo agua destilada y se volvieron a pesar a diferentes tiempos, hasta peso constante. El mismo procedimiento se realizó para las películas de poliuretano.

II.3.4- Ángulo de contacto

El ángulo de contacto (θ) de un líquido sobre una superficie plana determina la difusión o las propiedades de humectabilidad del sistema. Además es un aspecto importante del flujo de los líquidos así como también de las características de adhesión del sistema. El ángulo de contacto de una gota sésil sobre una superficie se muestra en la figura II.3.4, donde la superficie es caracterizada como hidrofílica o hidrofóbica dependiendo del valor de su θ para dicha superficie.

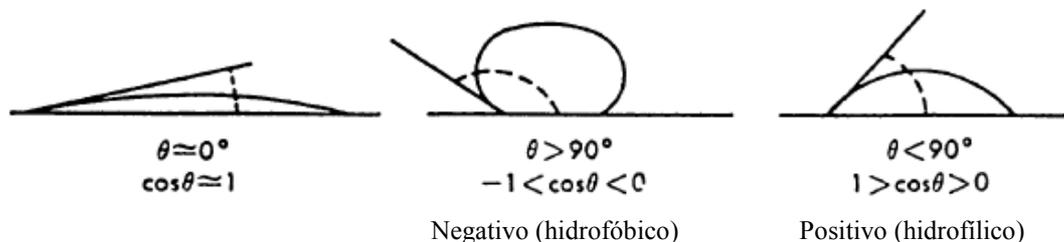


Figura II.3.4: Ángulos de contacto entre una gota y una superficie

El ángulo de contacto normalmente presenta dos valores dependiendo de la variación del área de contacto líquido – sólido. Si el área se incrementa, los valores corresponden al ángulo de contacto de avance (θ_A); y si disminuye, corresponden al ángulo de contacto de retroceso (θ_R). El promedio de esos dos valores se llama normalmente ángulo de contacto (θ) [31,32].

Para llevar a cabo este experimento se utilizó un goniómetro Rame-Hart 500, agua destilada como fase líquida, aire como fase externa y la película como fase sólida. El tiempo empleado para cada medida fue de 1 minuto. Los datos se analizaron utilizando el software DropImage.

II.4- ENSAYOS DE LIBERACIÓN DE R6G

Para evaluar la propiedad responsiva de los sistemas que se van a utilizar (PU, mezclas e híbridos) se ensayó la liberación de R6G a dos valores de pH (4 y 9) seleccionados de acuerdo a trabajos previos [24]. Los valores de pH mencionados corresponden a los extremos donde el polímero a base de amina terciaria (pDEAEMA) se encuentra desprotonado (pH 9) y protonado (pH 4).

II.4.1- Espectro de absorción de Rodamina 6G

Para determinar las condiciones experimentales del ensayo de liberación y definir la longitud de onda con la cual se iba a trabajar, se realizó un espectro de absorbancia de la R6G en el rango entre 210 y 700 nm. El equipo utilizado fue un espectrofotómetro FLUORAT (Lumex, Rusia).

II.4.2- Preparación de los buffers

Las soluciones buffer fosfato pH 9 (0.2 M) y buffer fosfato citrato pH 4 (0.2 M) se prepararon como se indica en la tabla II.4.2.

Tabla II.4.2: Reactivos y cantidades utilizadas para la preparación de las soluciones

Buffer	NaH ₂ PO ₄	Na ₂ HPO ₄	ácido cítrico	H ₂ O
pH 9	3.7 ml	96.3 ml	-	-
pH 4	-	19.3 ml	30.7 ml	50 ml

Los valores de pH de las soluciones buffer preparadas se corroboraron utilizando tanto un pH-metro como papel indicador de pH.

II.4.3- Películas cargadas con rodamina

Las películas cargadas con Rodamina 6G (obtenidas con la técnica antes mencionada), se cortaron en círculos de 13 mm. El espesor de las películas se midió con un espesímetro.

II.4.4- Sistema de liberación

El recipiente utilizado para la liberación consta de dos compartimientos uno superior donde se coloca la película y uno inferior donde se colocó el buzo para mantener una agitación constante en todo el sistema. El recipiente se colocó en un baño de agua a 30 °C, la temperatura se controló con una termocupla.

II.4.5- Experiencia de liberación

Se sumergieron las películas en solución buffer a pH 9 y se fue determinando la absorbancia en función del tiempo; luego se retiraron de la solución buffer con la ayuda de una pinza, se enjuagaron con agua destilada, se traspasaron a una solución buffer pH 4 y se midió la absorbancia de la solución en función del tiempo.

En ambos casos, la película se encontraba sumergida en la solución de un volumen de 40 ml a 30° C, con agitación constante. La longitud de onda utilizada para determinar la absorbancia fue 526 nm.

Para el cálculo de la concentración se utilizó una curva de calibración previamente obtenida para ambos valores de pH.

II.4.6- Cálculos

Aplicando la Ley de Lambert-Beer ($A = a \cdot b \cdot c$) y utilizando una curva de calibración con un $R^2 = 0.999$ para pH 9 y 4 (ver sección VI.1), se calcularon con los datos de absorbancia, los valores de concentración de Rodamina 6G liberada. Con estos valores se obtuvieron las masas (en miligramos) de droga liberada por masa de película (en gramo) en función del tiempo.

A continuación los datos obtenidos en la liberación a pH 4, fueron ajustados utilizando la ecuación 1 la cual tiene validez hasta un 60% de la cantidad total del fármaco liberado ^[33].

$$m_t / m_\infty = k t^n \quad (1)$$

donde m_t y m_∞ es la cantidad de masa del fármaco liberada luego de un tiempo t y a tiempo infinito respectivamente; k es una constante relacionada a un comportamiento cinético y a las condiciones experimentales, y n es un exponente que depende del proceso de liberación.

Para procesos de difusión pura (Fickianos), es decir procesos que posean un $n = 0.5$ o cercanos a ese valor, se aplicó la ecuación 2 que posee una validez hasta un 20 % de la cantidad total del fármaco liberado [34].

$$m_t/m_\infty = 4(Dt/\pi L^2)^{1/2} \quad (2)$$

donde D es el coeficiente de difusión y L es el espesor de la película.

III- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se procederá a presentar, interpretar y analizar los datos obtenidos por las diferentes técnicas antes mencionadas de los tres sistemas propuestos en este trabajo. Primero se analizará el sistema correspondiente al poliuretano puro, luego las mezclas y por último los híbridos.

III.1- POLIURETANO CON GRUPOS VINÍLICOS TERMINALES (PU)

Se obtuvieron películas de PU sin R6G las cuales se utilizaron para llevar a cabo los experimentos de caracterización y películas de PU con R6G que se utilizaron para el ensayo de liberación controlada.

III.1.1- Caracterización del poliuretano

III.1.1.1- Absorción de agua

La absorción de agua por parte de las películas de poliuretano se determinó conforme a lo descrito anteriormente. El valor del porcentaje de absorción de agua obtenido fue de 15.7 % y corresponde al promedio de seis determinaciones independientes. Como era de esperar la absorción de agua por parte del PU es baja debido a la poca hidrofiliidad que posee este sistema.

III.1.1.2- Ángulo de contacto

El valor obtenido en este procedimiento fue de 80.9 ° y corresponde al promedio de los ángulos de contacto de avance y retroceso de cuatro determinaciones independientes realizadas en el tiempo descrito anteriormente.

Como es de esperar se observa un valor elevado de ángulo de contacto debido al marcado carácter hidrofóbico que posee el PU. Se puede observar una correlación entre la poca cantidad de agua absorbida con el elevado valor del ángulo de contacto. Esto demuestra las propiedades hidrofóbicas que poseen las películas de poliuretano puro.

III.1.1.3- Análisis espectroscópico: ATR-FTIR

El espectro FTIR del PU se presenta en la figura III.1.1.3. El espectro de PU puro presenta las bandas típicas correspondientes a los segmentos duros (HS): estiramiento NH a

3330 cm^{-1} ; estiramiento de C=O libre y de C=O H-enlazado (banda ancha centrada en 1717 cm^{-1}); banda amida II a 1535 (combinación de N-H y C-N), y C-O-C del polipropilenglicol (1110 cm^{-1}). También se observan las bandas correspondientes a los segmentos blandos (SS), asignadas principalmente a los grupos C-H (1375, 1459, 2872 a 2969 cm^{-1}). El hombro ubicado alrededor de 3510 cm^{-1} se ha asignado al estiramiento OH del DMPA ^[35].

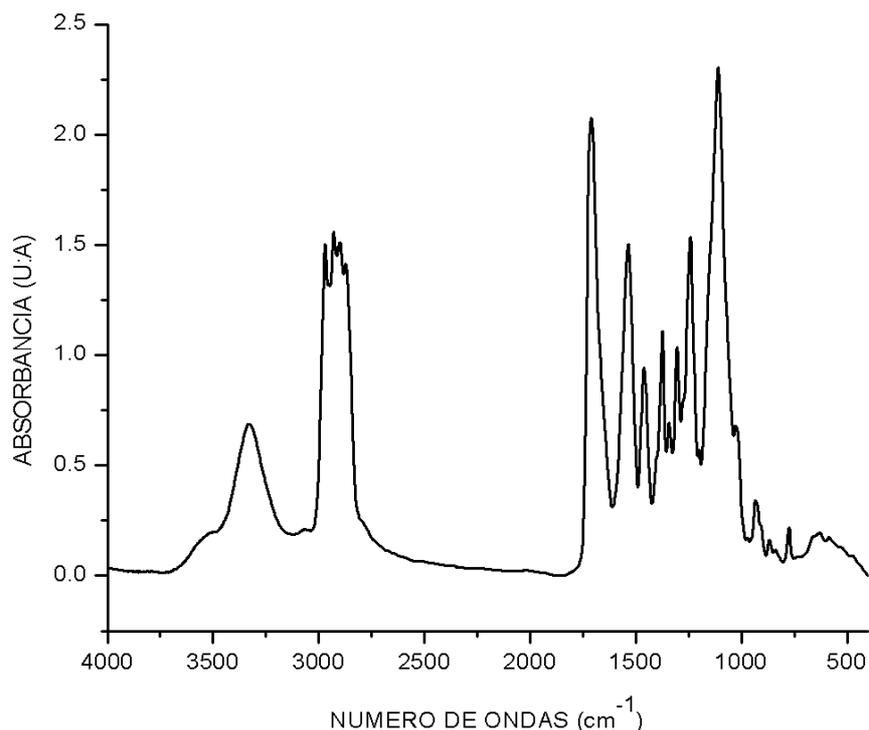


Figura III.1.1.3: Espectro FTIR del PU

III.1.2- Ensayo de Liberación

III.1.2.1- Espectro de absorción de la R6G

En la figura III.1.2.1 se muestra el espectro de absorción de la rodamina 6G. Como puede observarse, la R6G presenta un pico máximo de absorbancia a 526 nm y por esa razón fue la longitud de onda elegida para realizar los ensayos de liberación en todos los sistemas.

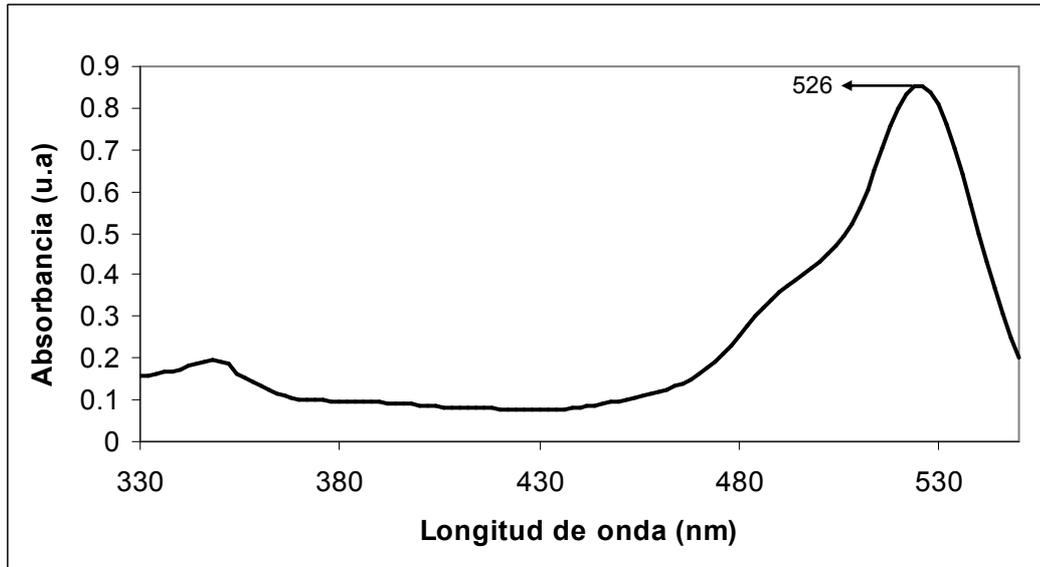


Figura III.1.2.1: Espectro de absorción de R6G

III.1.2.2- Experiencia de liberación

En la figura III.1.2.2 se presenta la masa (en mg) de R6G liberada por gramo de película del PU en función del tiempo a pH 4 y 9.

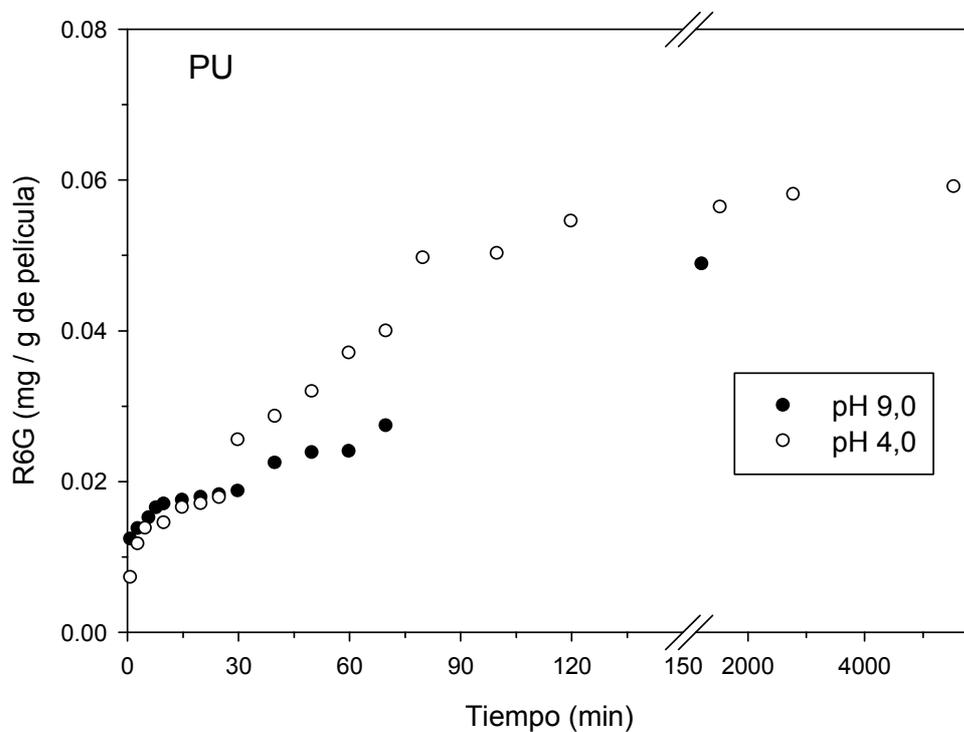


Figura III.1.2.2: Liberación de R6G a pH 4 y 9

Como puede observarse, la cantidad de R6G liberada fue muy baja (menor al 5%) respecto a la concentración inicial en ambos valores de pH y correspondería a las moléculas de la misma que no ingresaron al sistema y a la hidratación limitada de la película. Esto puede explicarse a partir de las propiedades que presenta este sistema. Como se mencionó anteriormente el PU no presenta propiedades pH-responsivas por lo tanto es lógico que una variación de pH no modifique la situación.

Este experimento permitió demostrar que un sistema formado solo con poliuretano no es eficiente para realizar una liberación controlada de R6G en las condiciones antes mencionadas. Ante esta desventaja como sistema de liberación se realizó una mezcla con un acrílico pH- responsivo (pDEAEMA) a fin de mejorar estas propiedades.

Igualmente los valores obtenidos del sistema PU se utilizaron como referencia comparándolos con los demás sistemas estudiados.

III.2- PoliDEAEMA

Como se mencionó anteriormente el monómero acrílico con propiedades responsivas elegido fue la DEAEMA. A continuación se pasan a analizar algunas de las características de este compuesto a fin de tener una mayor comprensión de los sistemas mezcla e híbridos que se describirán más adelante.

III.2.1- Caracterización de poliDEAEMA

III.2.1.1- Ángulo de contacto

El valor obtenido en este procedimiento fue de 46.8° y corresponde al promedio de los ángulos de contacto de avance y retroceso de tres determinaciones independientes realizadas en el tiempo descrito anteriormente.

Previsiblemente se observa un valor bajo de ángulo de contacto comparado con el valor obtenido del PU puro (80.9°). Esta marcada diferencia se debe a las pronunciadas características hidrofílicas que posee la pDEAEMA lo cual puede deducirse a partir de su estructura molecular (ver figura I.3.4).

III.2.1.2. Análisis espectroscópico: ATR-FTIR

El espectro FTIR de la pDEAEMA se presenta en la figura III.2.1.2. El espectro del polímero acrílico pDEAEMA muestra una banda en 1726 cm^{-1} asignada a la vibración de estiramiento C=O de los grupos éster del acrílico; y una banda a 1142 cm^{-1} correspondiente a la vibración de estiramiento de C-O^[36].

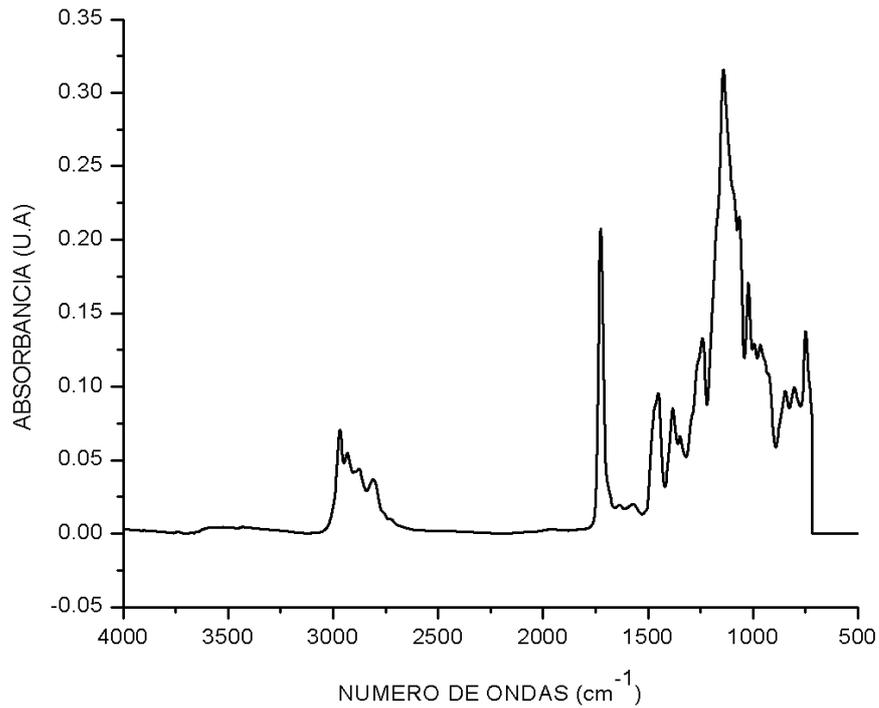


Figura III.2.1.2: Espectro FTIR de la pDEAEMA

III.2.1.3 Absorción de agua y liberación

No se realizaron ensayos de absorción de agua ni de liberación para pDEAEMA puro, debido a las deficientes propiedades mecánicas de las películas hidratadas lo que hace dificultosa la manipulación requerida en estos ensayos.

III.3. MEZCLAS DE POLIURETANO/poliDEAEMA

Las películas de mezclas de PU/pDEAEMA se prepararon como se describió en la sección de materiales y métodos obteniéndose las denominadas B90/10 y B70/30 con y sin R6G.

III.3.1- Caracterización de las mezclas poliuretano/poliDEAEMA

III.3.1.1- Absorción de agua

La absorción de agua se determinó tal como se describió en la sección de materiales y métodos. Los valores de porcentaje de absorción de las B90/10 y B70/30 fueron de 26.6 % p/p y 98.0 % p/p que corresponden al promedio de seis determinaciones independientes. Como es de esperar las muestras con mayor proporción de pDEAEMA absorben mayor cantidad de agua. Esto se debe a una característica hidrofílica superior como consecuencia de una mayor cantidad de grupos aminos protonables aportados por la pDEAEMA.

III.3.1.2- Ángulo de contacto

Los valores obtenidos para los sistemas B90/10 y B70/30 con y sin R6G se presentan en la tabla III.3.1.2. Los datos presentados corresponden al promedio de cuatro determinaciones independientes.

Tabla III.3.1.2: Ángulo de contacto de las mezclas

Sistema	Ángulo de contacto (θ , °)	
	Sin R6G	Con R6G
B90/10	79.3	80.5
B70/30	68.5	77.9

En correlación a lo obtenido en la experiencia anterior se observa que una mayor proporción de pDEAEMA se traduce en un menor ángulo de contacto debido a una capacidad de absorción de agua superior por parte de la película. Los valores obtenidos para los sistemas sin R6G son cercanos a los valores calculados de acuerdo a la regla de mezcla ideal (76° y 70°).

Comparando los ángulos de contacto de las mezclas aditivadas con R6G con aquellas sin aditivar, se observa un mayor ángulo de las mezclas con R6G.

Este comportamiento podría deberse a que la interacción de la R6G con el componente acrílico (pDEAEMA) dejaría una menor cantidad de grupos hidrofílicos libres capaces de interactuar con el agua y en consecuencia se forman películas con un mayor ángulo de contacto.

III.3.1.3- Análisis espectroscópico: ATR-FTIR

III.3.1.3.1- FTIR de las películas mezcla poliuretano/poliDEAEMA

La caracterización de las mezclas se llevó también a cabo mediante espectroscopía FTIR. La Figura III.3.1.3.1.1 muestra los espectros FTIR del PU, pDEAEMA y de las mezclas PU/pDEAEMA 90/10 y 70/30.

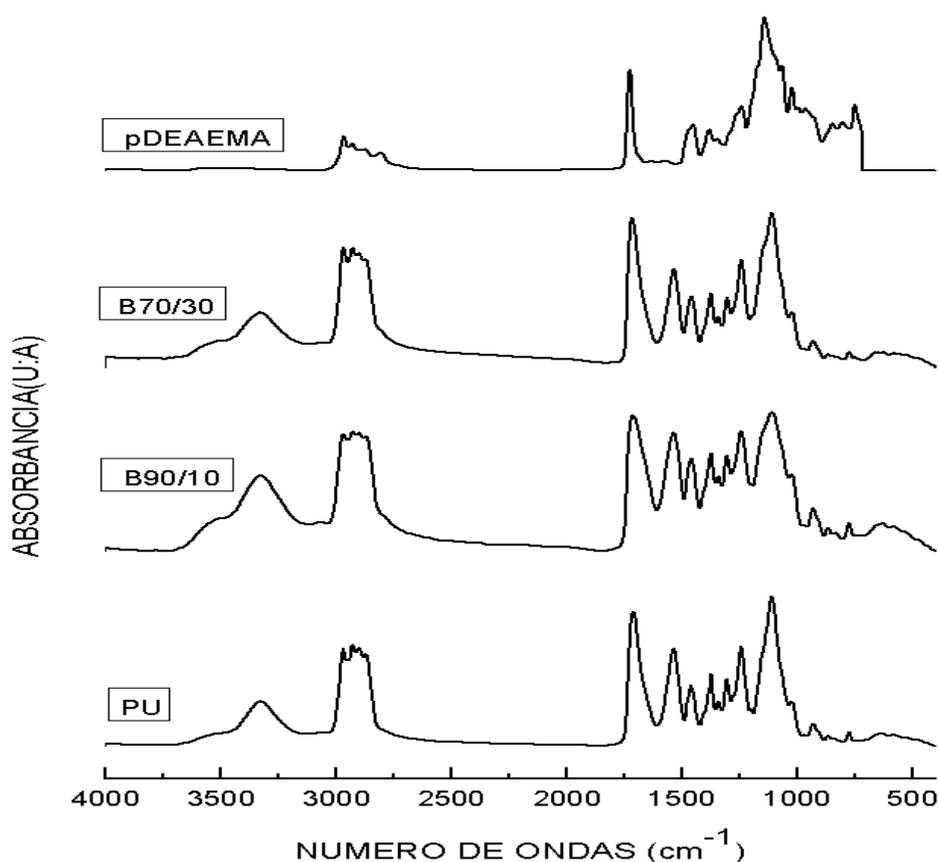


Figura III.3.1.3.1.1: Espectro FTIR de las mezclas B90/10 y 70/30, del PU y pDEAEMA

A partir de los espectros pueden verse diferencias importantes en la región del estiramiento carbonilo y en la del estiramiento C-O-C cuando se los compara con el correspondiente del PU puro (ver Figura III.3.1.3.1.2)

Los cambios más importantes en los espectros de las mezclas se observan en las bandas del estiramiento C=O y del grupo C-O-C (flexión y estiramiento) de los segmentos blandos del PU. En la primera región se observa la contribución correspondiente al pDEAEMA [28]. La banda observada a 1240 cm^{-1} que se asigna al estiramiento asimétrico de los grupos C-O-C se ensancha como también la banda asignada a la vibración de estiramiento del C-O del uretano y los grupos éter 1109 cm^{-1} , indicando una fuerte interacción o perturbación de las cadenas a través de los grupos éter del PPG y/o N-H de la fracción uretánica y los grupos carbonilos del éster del pDEAEMA [36].

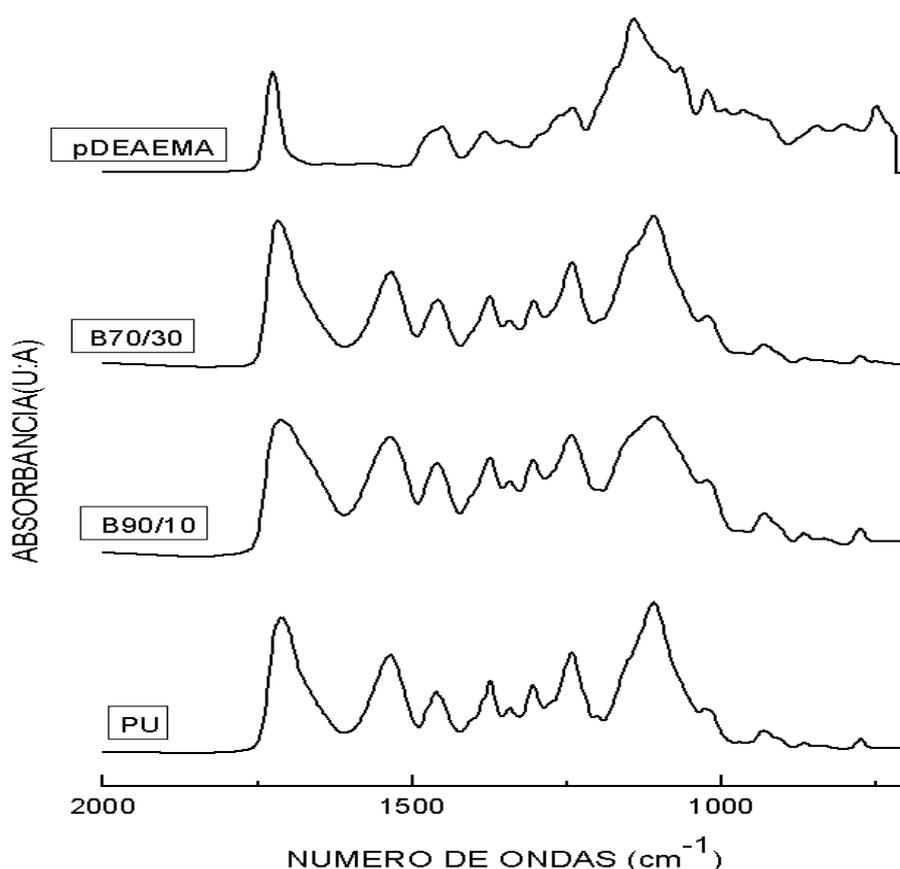


Figura III.3.1.3.1.2: Espectro FTIR de las mezclas B90/10 y 70/30, del PU y pDEAEMA acotado a un rango entre 2000 y 700 cm^{-1}

III.3.1.3.2 FTIR de las películas mezcla poliuretano/poliDEAEMA con R6G

La figura III.3.1.3.2.A muestra el espectro FTIR de R6G. La banda principal a altos números de ondas corresponde al estiramiento N-H y está localizada a 3229 cm^{-1} . Las bandas débiles observadas en la región de 3000 cm^{-1} son asignadas al estiramiento C-H. En la región

por debajo de 2000 cm^{-1} las principales bandas que se observan son a 1717 cm^{-1} (vibración de estiramiento del enlace C=O); y a $1647, 1606\text{ cm}^{-1}$ (movimientos del anillo xanteno). Las bandas a $1564, 1528, 1501, 1443$ y 1367 cm^{-1} son modos de vibración en los que participa el anillo de xanteno pero además involucra los movimientos de los grupos etilamino, metilos y fenilos ^[37,38].

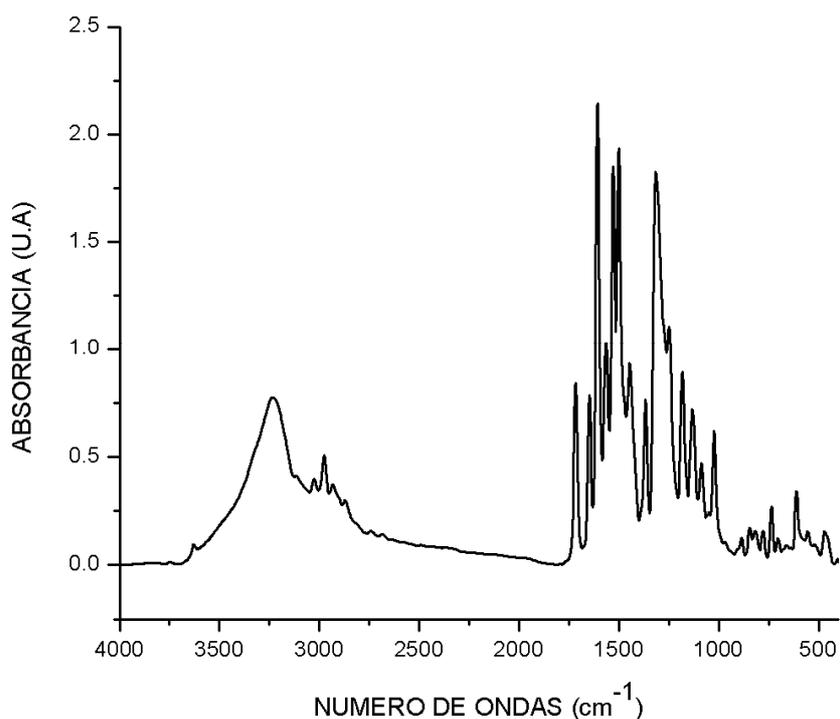


Figura III.3.1.3.2.A: Espectro FTIR de la R6G

Los espectros FTIR de las mezclas B70/30 y B70/30 con R6G se presentan en la figura III.3.1.3.2.B. Se puede observar que la banda perteneciente a los grupos carbonilos, que se encuentra entre 1700 y 1600 cm^{-1} , reduce parcialmente su ancho como consecuencia de la disminución de la contribución de la absorción centrada a 1665 cm^{-1} . Esto es debido seguramente a la perturbación que la presencia de las moléculas de R6G ejerce sobre las interacciones entre ambos polímeros, impidiendo las asociaciones por enlaces de hidrógeno, entre grupos carbonilos y átomos de hidrógeno. Esas interacciones debilitan el enlace CO y por ende modifican la frecuencia de estiramiento. También se observa este fenómeno de perturbación en la banda a 1100 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del C-O-C.

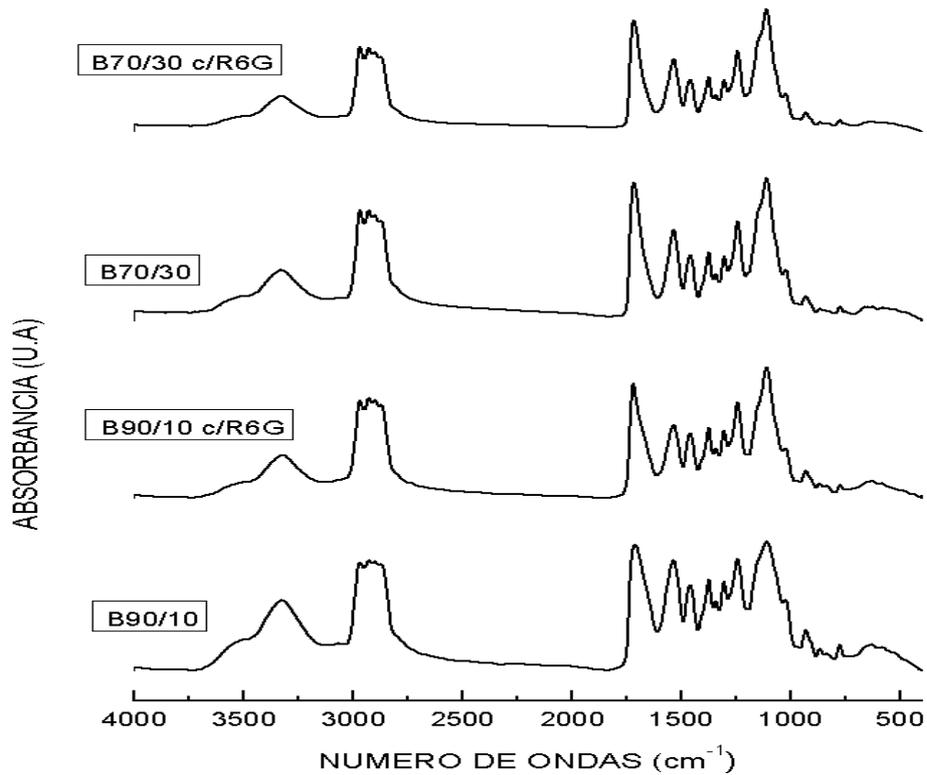


Figura III.3.1.3.2.B: Espectros FTIR de las mezclas B90/10 y 70/30 con y sin R6G

III.3.2 Ensayo de liberación

En las figuras III.3.2.1 (A) y (B) se muestra la masa (en mg) de R6G liberada por gramo de película en función del tiempo de las muestras B90/10 y B70/30 respectivamente a pH 4 y 9.

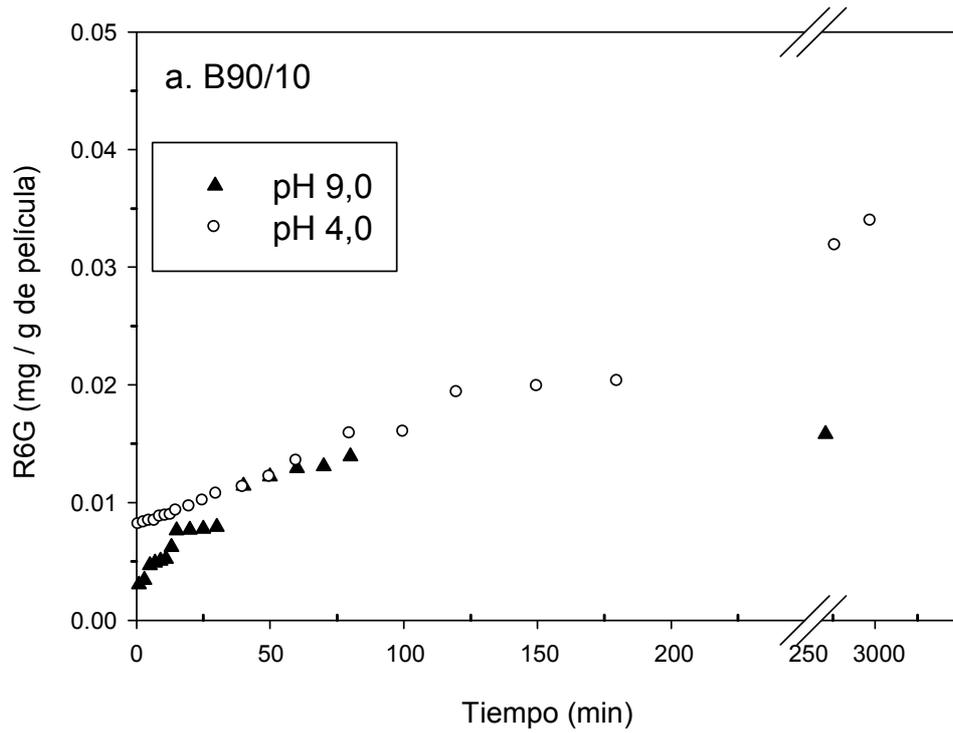


Figura III.3.2.1.A: Liberación de R6G a pH 4 y 9 con la película B90/10

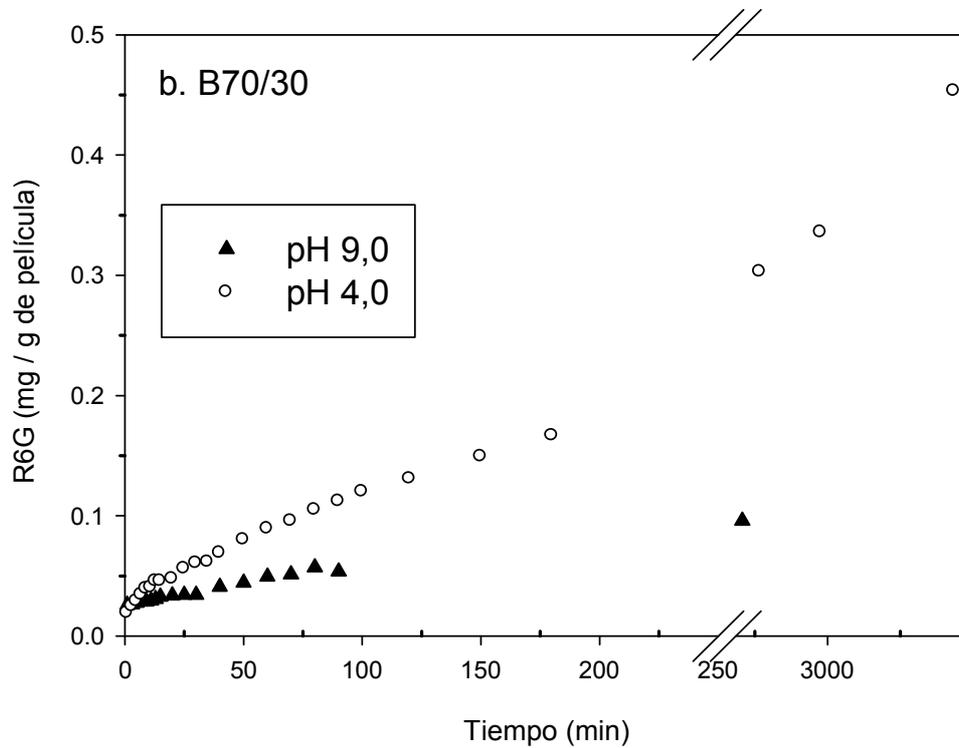


Figura III.3.2.1.B: Liberación de R6G a pH 4 y 9 con la película B70/30

Como era de esperar, puede observarse que para ambos sistemas, la masa de R6G liberada es mayor a pH 4. Esto es debido a que a ese pH, los grupos amino del pDEAEMEA

se encuentran protonados, adquiriendo un carácter hidrofílico por lo que las moléculas de agua ingresan al interior de la matriz produciendo una expansión de la misma que facilita la liberación de las moléculas de R6G.

Si se comparan las muestras B90/10 y B70/30 a pH 4, puede apreciarse que la masa de R6G liberada es mayor en el sistema con mayor proporción de DEAEEMA. Si bien la cantidad de R6G es mayor en este sistema por la forma de incorporación (ver sección de materiales y métodos), el porcentaje de R6G liberado es mayor en este último caso. Si comparamos con el porcentaje liberado por la película de PU puro, se encuentran valores similares a los de la mezcla 90/10. Esto pone en evidencia que las moléculas de R6G se asocian preferentemente a las cadenas de PU. También se concluye que la propiedad pH-responsiva es una característica particular del acrílico, ya que como se mencionó el PU puro no presentó prácticamente diferencias en la liberación de R6G al cambiar el pH del medio (ver sección III.1.2.2).

A continuación se utilizó la ecuación [1] (ver sección II.4.6) para poder estimar el mecanismo del proceso de liberación que prevalece en cada uno de los sistemas. La figura III.3.2.2 muestra la relación entre la masa de R6G liberada a tiempo t y a tiempo infinito hasta el 60 % de la masa liberada.

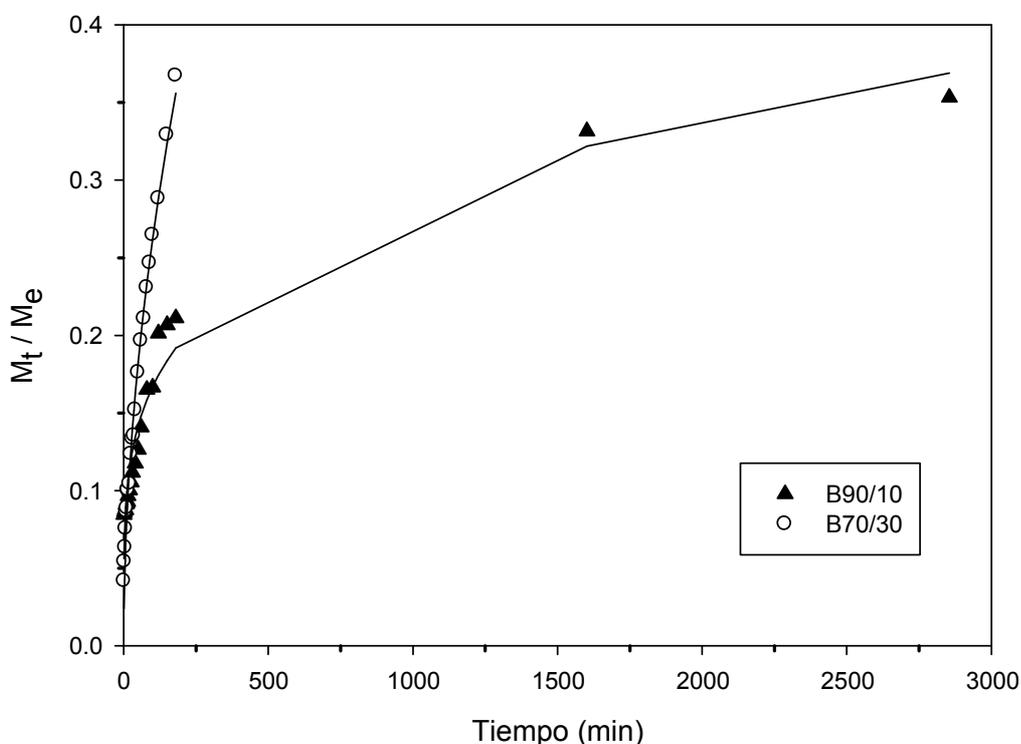


Figura III.3.2.2: Relación entre masa de R6G liberada a tiempo t y a tiempo infinito

A partir de las curvas se obtuvieron los coeficientes n y k pertenecientes a la ecuación [1]. Como se puede apreciar la curva perteneciente al sistema B90/10 no se ajusta correctamente al modelo dado que se obtuvo un valor de R^2 de 0,95, arrojando un valor de $n = 0.24$. Por el contrario, la curva perteneciente al sistema B70/30 se ajusta correctamente con un valor de R^2 de 0,99 arrojando un valor de $n = 0.47$. Este valor de n indica un transporte del tipo Fickiano, es decir un mecanismo de liberación predominantemente difusional para el sistema B70/30 [33].

La ecuación [2] (ver sección II.4.6) se utilizó para calcular el coeficiente de difusión asociado a la película B70/30 a pH 4. La figura III.3.2.3 muestra la relación de la masa de R6G liberada a tiempo t y a tiempo infinito, en función de la raíz cuadrada del tiempo y normalizado por el espesor de la película.

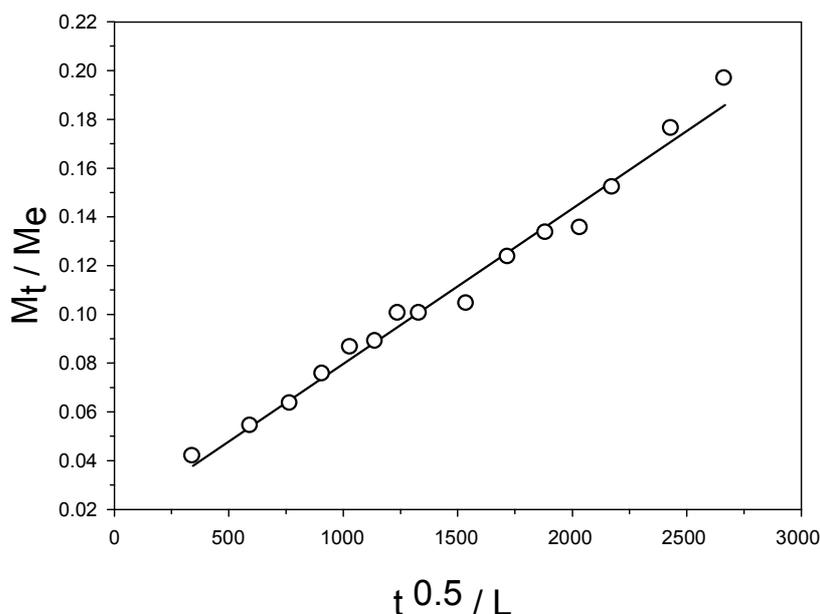


Figura III.3.2.3: Representación de la liberación de R6G a pH 4 de acuerdo a la ecuación 2.

A partir de la pendiente de la gráfica y utilizando la ecuación [2] se calculó el coeficiente de difusión (D) obteniéndose un valor de $D = 7.98 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{seg}$.

Este valor se encuentra en el orden de magnitud de los valores encontrados por Faccia para R6G en sistemas poliméricos basados en HEMA [39].

Si bien con el sistema de mezclas se mejoró la eficiencia en la liberación, los valores de la R6G obtenidos siguen siendo bajos (menores al 10 % del total de R6G por gramo de película). La incorporación de pDEAEMA a la matriz PU, conduce a un sistema separado en

fases ya que ambos polímeros son incompatibles. Por esta razón, es que el proceso está dominado por la fase mayoritaria del componente poliuretánico. Por este motivo es que se optó por preparar sistemas híbridos poli(PU/DEAEMA) donde los componentes forman sistemas nanofásicos, con la intención de mejorar y optimizar las características respecto del sistema mezcla PU-DEAEMA y de esta forma obtener una liberación controlada más efectiva.

III.4- HÍBRIDOS DE poli(POLIURETANO/DEAEMA)

Las películas de híbridos de p(PU/DEAEMA) se prepararon como se describió en la sección de materiales y métodos obteniéndose las denominadas H90/10 y H70/30 con y sin R6G.

III.4.1- Caracterización de híbridos poli(poliuretano/DEAEMA)

III.4.1.1- Absorción de agua

La absorción de agua se determinó como se describió anteriormente. Los valores de porcentaje de absorción de agua de las H90/10 y H70/30 fueron de 16.20 % p/p y 92.0 % p/p que corresponden al promedio de seis determinaciones independientes. Al igual que en las películas mezcla, las muestras con mayor proporción de pDEAEMA absorben más cantidad de agua debido a un carácter hidrofílico superior. En la figura III.4.1.1 se presentan a modo de comparación los valores obtenidos de porcentaje de absorción de agua para los sistemas híbridos y para los demás sistemas estudiados anteriormente.

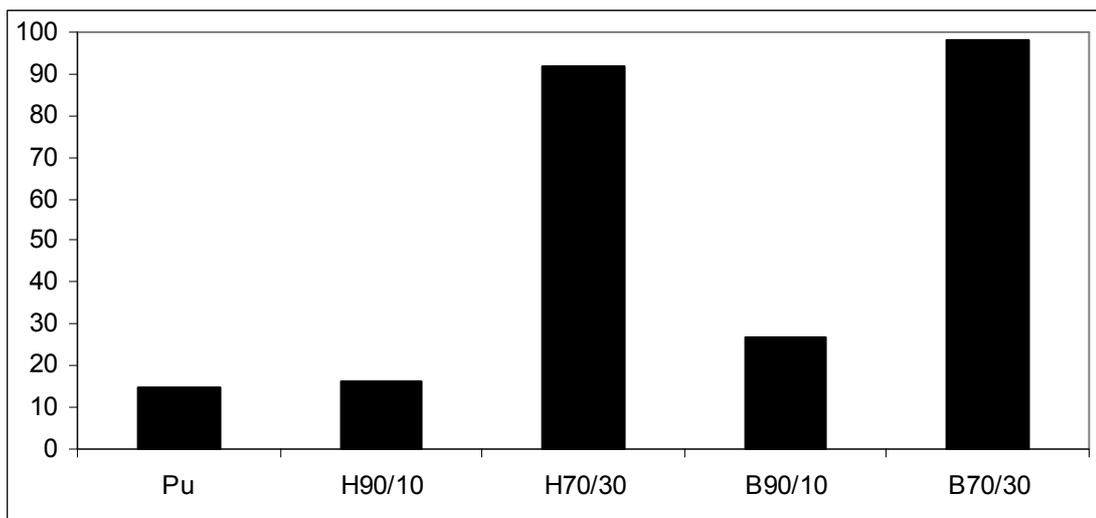


Figura III.4.1.1: Porcentajes de absorción de agua del PU y de los sistemas mezcla e híbridos 90/10 y 70/30.

Si comparamos los valores obtenidos de los híbridos con los de las mezclas, se observa que las mezclas presentan valores ligeramente mayores que los híbridos probablemente por la presencia de las fases microscópicas bien definidas de pDEAEMA, lo que facilita el proceso de hinchamiento. Por otra parte, la separación de fases en los híbridos, está limitada por la unión química entre cadenas, formando así un sistema compuesto por nanofases ^[25]. En este caso los grupos aminos estarán menos disponibles ya que

interaccionarán con las cadenas de los poliuretanos. Esa restricción limita la absorción de agua por parte de la película.

III.4.1.2- Ángulo de contacto

Los valores obtenidos para los sistemas H90/10 e H70/30 con y sin R6G se muestran en la tabla III.4.1.2. Los datos presentados corresponden al promedio de tres determinaciones independientes.

Tabla III.4.1.2: Ángulo de contacto de las películas obtenidas de sistemas híbridos

Sistema	Ángulo de contacto (θ, °)	
	Sin R6G	Con R6G
H90/10	70.1	79.0
H70/30	68.0	77.9

En correlación a lo obtenido en la experiencia anterior se observa que también para este sistema, una mayor proporción de pDEAEMA se traduce en un menor ángulo de contacto debido a una capacidad de absorción de agua superior por parte de la película.

Al igual que en las mezclas, las películas híbridas con R6G poseen un mayor ángulo de contacto respecto de las películas sin aditivar. Este comportamiento, como se explicó anteriormente, es consecuencia de una menor cantidad de grupos hidrofílicos libres debido a la interacción de la R6G con pDEAEMA.

A continuación se muestra en la figura III.4.1.2 (A) y (B) los ángulos de contacto de los sistemas híbridos, mezclas, PU y pDEAEMA; y los ángulos de contacto de los sistemas híbridos y mezcla con y sin R6G, respectivamente.

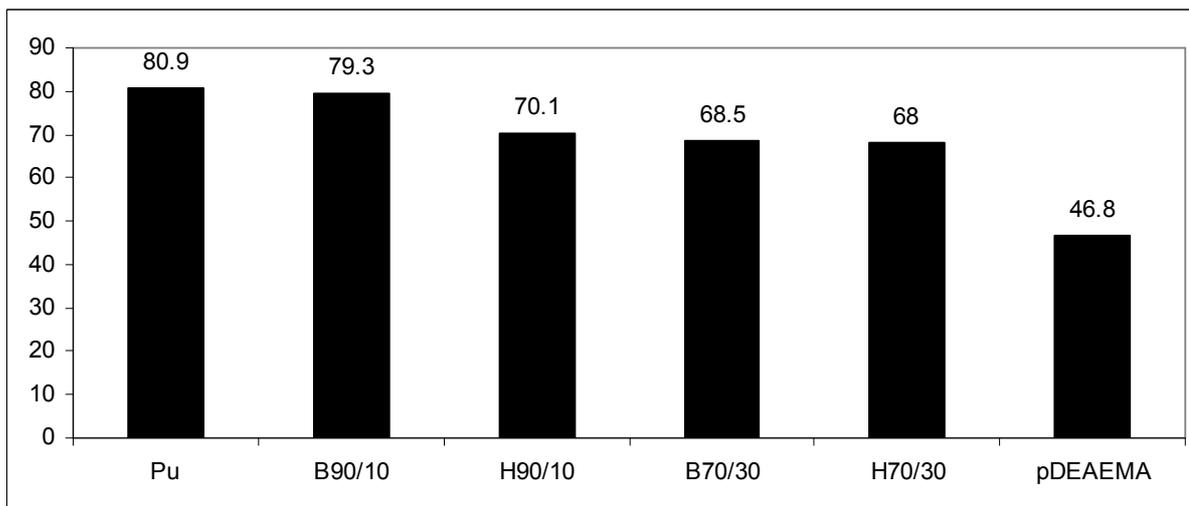


Figura III.4.1.2.A: Ángulos de contacto de los sistemas híbridos, mezclas y PU y pDEAEMA puros

Las diferencias mostradas en el ángulo de contacto de los sistemas con distintas proporciones de pDEAEMA pueden apreciarse en la figura III.4.1.2.A las cuales se describieron y discutieron anteriormente. En cuanto a los sistemas con iguales proporciones de DEAEMA puede observarse que el H90/10 posee mayor cantidad de grupos hidrofílicos (grupos aminos) disponibles en su superficie comparado a la B90/10 lo que deriva en un menor ángulo de contacto. Estas diferencias pueden atribuirse a la diferente disposición que adopta el componente DEAEMA en los diferentes sistemas (híbridos y mezclas). En este caso los valores experimentales no se comparan favorablemente con los calculados con la regla de mezcla ideal debido a las interacciones entre los componentes unidos químicamente. En los sistemas con proporción 70/30 no se observaron mayores diferencias lo que indicaría características superficiales similares. Esto podría ser motivo de un estudio más detallado, que escapa a los objetivos del presente trabajo.

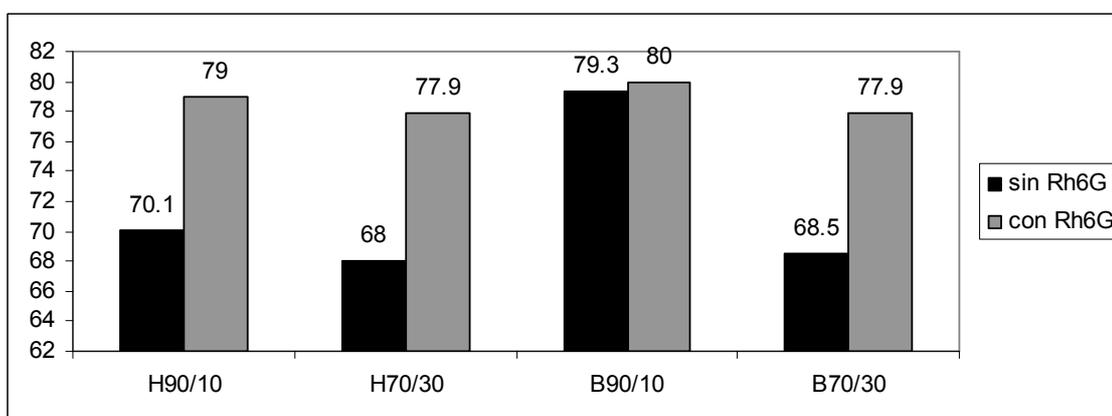
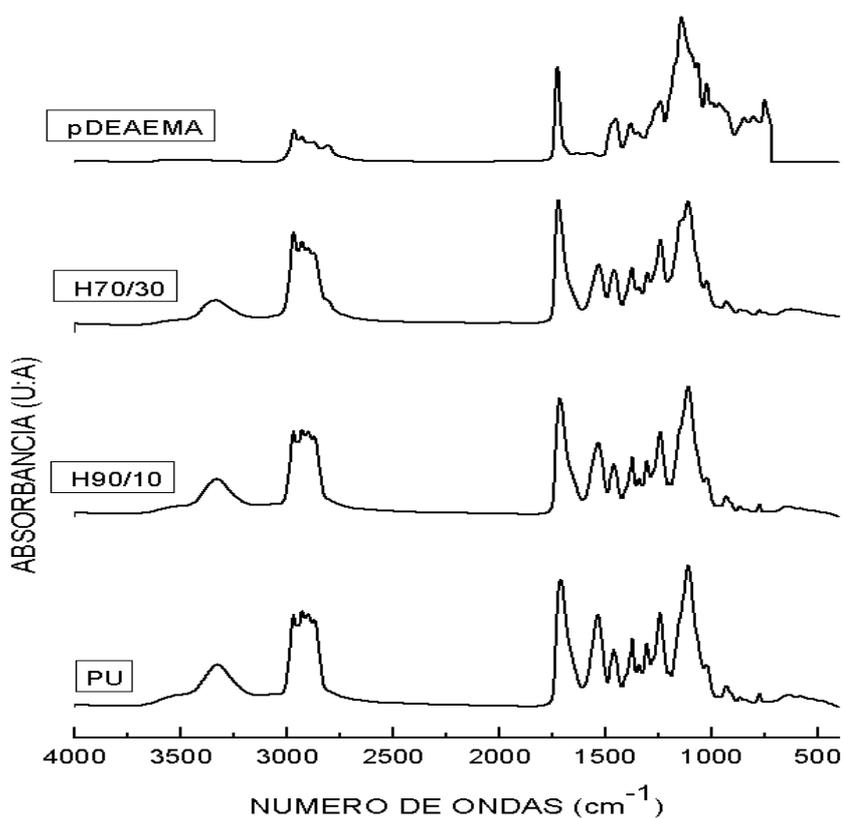


Figura III.4.1.2.B: Ángulos de contacto de los sistemas híbridos y mezclas con y sin R6G.

Como puede observarse en la figura III.4.1.2.B, tanto los sistemas híbridos como las mezclas poseen un mayor ángulo de contacto cuando se encuentran aditivados con R6G. Este comportamiento podría deberse a que la interacción de la R6G con las cadenas de pDEAEMA dejaría una menor cantidad de grupos hidrofílicos libres capaces de interactuar con el agua y en consecuencia superficies con un mayor ángulo de contacto.

III.4.2.3- Análisis espectroscópico: ATR-FTIR**III.4.2.3.1- FTIR de las películas híbridas poli(poliuretano/DEAEMA)**

La caracterización de los híbridos se llevó también a cabo mediante espectroscopía FTIR. La figura III.4.2.3.1 muestra los espectros FTIR de los híbridos H90/10 y H70/30.

**Figura III.4.2.3.1:** Espectros FTIR de las películas híbridas, del PU y pDEAEMA

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. La banda perteneciente al estiramiento C=O sufre un corrimiento progresivo desde la posición que ocupa en el PU (1710 cm^{-1}) hasta 1722 cm^{-1} valor próximo a la posición que ocupa esta banda en el pDEAEMA (1726 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. Esta situación es diferente para la banda de estiramiento NH, la cual se ve afectada por cambios entre las interacciones por puente de hidrógeno en el material. Bajos contenidos de acrílico (10 % p/p) no parecen ser suficientes para modificar esta interacción, pero cuando éste se incrementa al 30 % p/p se observa no sólo un corrimiento del máximo de absorción del enlace NH a valores de números de ondas más altos donde se encuentra la región de NH libre, sino también cambios en la forma de la banda que no pueden ser interpretados como una contribución del componente acrílico. Por tanto, la presencia de éste 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 ^[35].

III.4.2.3.2-Espectro de las películas híbridas poli(poliuretano/DEAEMA) con R6G

El espectro de la R6G se presentó anteriormente en la caracterización de las películas mezcla. En la figura III.4.2.3.2 se muestra el espectro FTIR del H70/30 con y sin R6G.

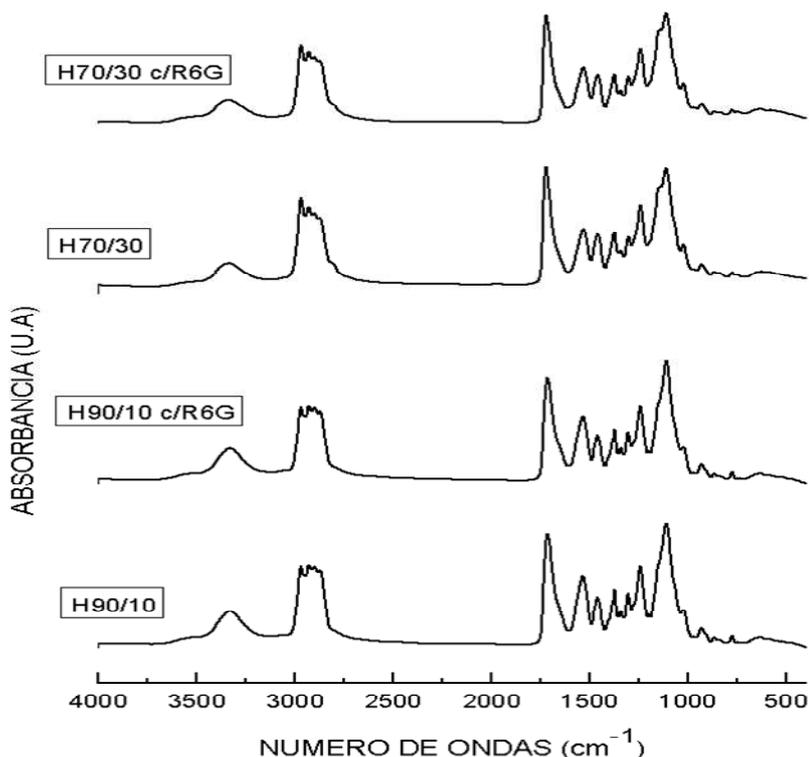
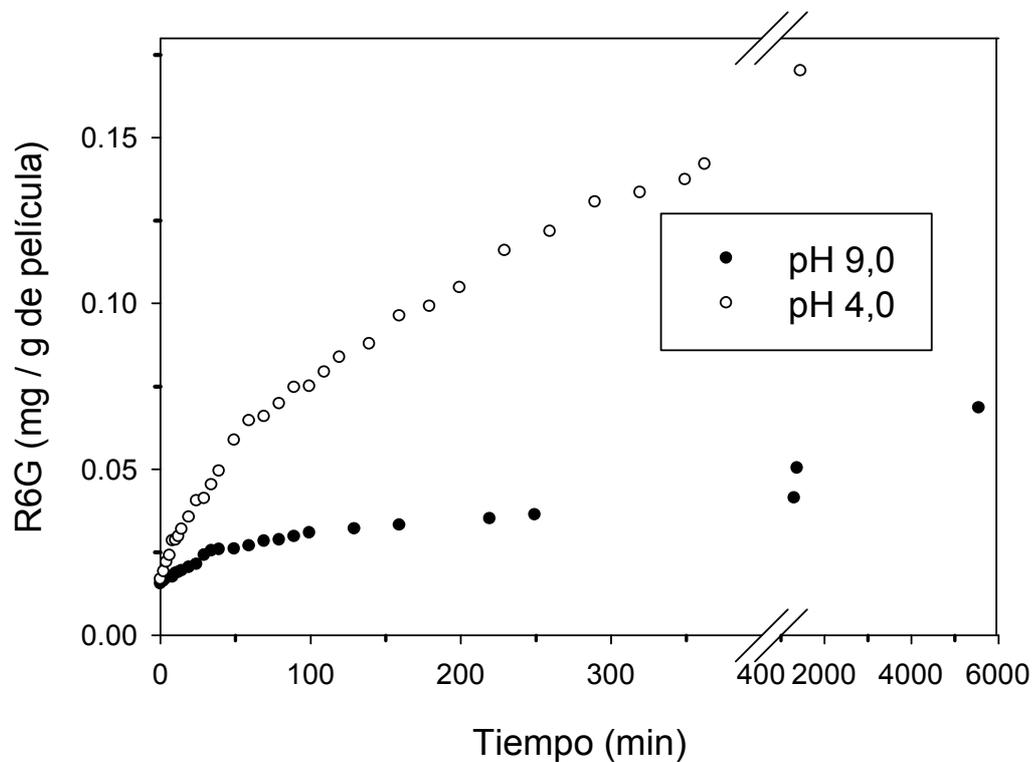


Figura III.4.2.3.2: Espectros FTIR de los híbridos H90/10 y 70/30 con y sin R6G

La incorporación de R6G no produce cambios importantes en los espectros FTIR de los sistemas híbridos, debido posiblemente a una distribución más homogénea de las cadenas poliméricas y a una interacción entre ellas extendida a toda la matriz, a diferencia de las mezclas donde las interacciones deben manifestarse principalmente en las interfases. La forma de incorporación de R6G a la matriz puede ser también un factor a tener en cuenta.

III.4.3 Ensayo de liberación

En las figuras III.4.3.1 (A) y (B) se presentan las masas de R6G liberada por gramo de película en función del tiempo de los sistemas H90/10 y 70/30 respectivamente, a pH 4 y 9.

**Figura III.4.3.1.A:** Liberación de R6G a pH 9 y 4 con la película H90/10

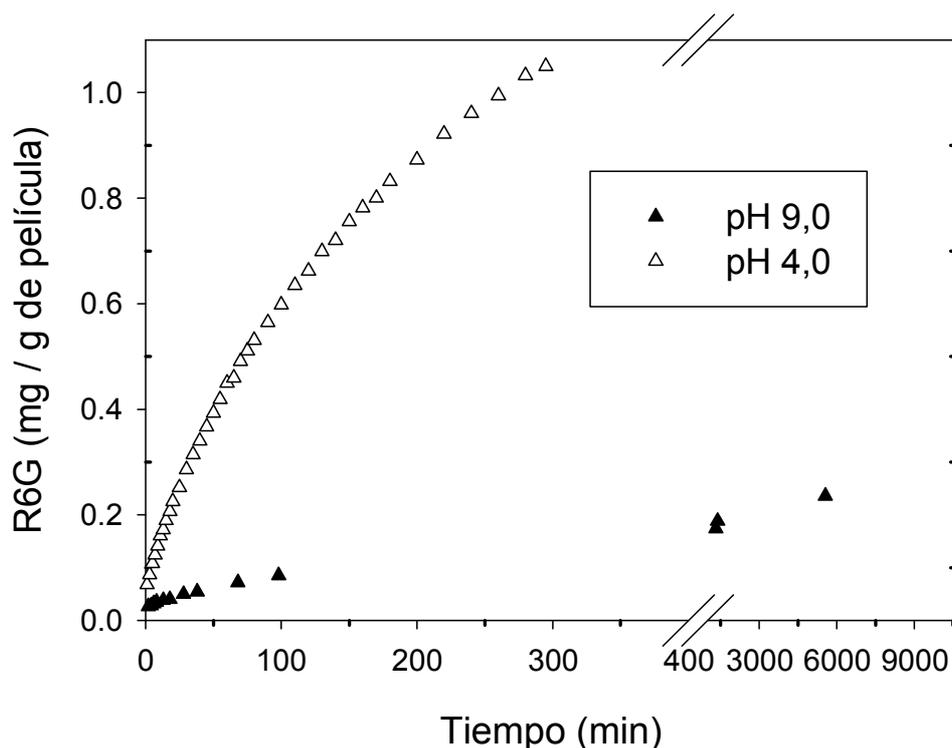


Figura III.4.3.1.B: Liberación de R6G a pH 9 y 4 con la película H70/30

A partir de las figuras anteriores puede observarse, como era de esperar, que al disminuir el pH desde 9 hasta 4, la masa de R6G liberada aumenta considerablemente. Estos resultados permiten ilustrar el comportamiento pH-responsivo que posee el sistema híbrido p(PU/DEAEMA), el cual es más importante que el exhibido por las mezclas.

Si comparamos entre sí los sistemas H90/10 y 70/30, se observa que este último libera para un tiempo dado, una mayor cantidad de R6G, de forma similar a lo observado en los sistemas mezcla. Este comportamiento es lógico, debido a que la proporción de DEAEMA es superior para el sistema H70/30. Comparando con los híbridos la situación de las mezclas analizadas anteriormente es similar, salvo que los porcentajes de los sistemas híbridos son mayores en ambos casos.

Las curvas de liberación a pH 4 obtenidas se ajustan adecuadamente con la ecuación [1] descrita anteriormente. La figura III.4.3.2 muestra la relación entre la masa de R6G liberada a tiempo t y a tiempo infinito de los sistemas H90/10 y 70/30 a pH 4, hasta un 60 % de la masa liberada.

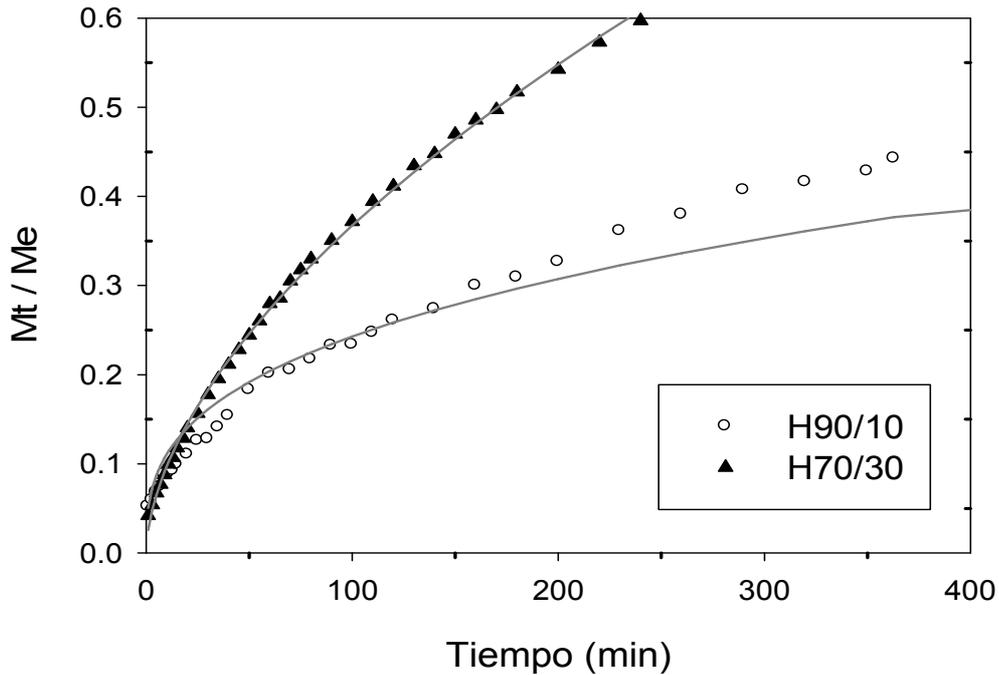


Figura III.4.3.2: Relación entre masa de R6G liberada a tiempo t y a tiempo infinito en función del tiempo.

De la misma manera que en la sección correspondiente a las mezclas, a partir de las curvas presentadas, se obtuvieron los valores de n y k de ambos sistemas híbridos.

Para el H90/10 se obtuvo un valor de $n = 0.45$, lo que indicaría un transporte del tipo Fickiano, es decir un mecanismo de liberación predominantemente difusional. Para el sistema H70/30 se obtuvo un valor de $n = 0.58$, lo que indicaría un proceso de liberación anómalo. En este tipo último caso, la liberación es una combinación entre un mecanismo de difusión Fickiano y un transporte caso II, es decir que el proceso difusional se encuentra acompañado por uno de relajación de las cadenas poliméricas ^[33].

La ecuación [2] se utilizó nuevamente para calcular el coeficiente de difusión de R6G en los sistemas híbridos H90/10 y 70/30 a pH 4. La figura III.4.3.3 muestra la relación de la masa de R6G liberada a tiempo t y a tiempo, en función de la raíz cuadrada del tiempo y normalizado por el espesor de la película.

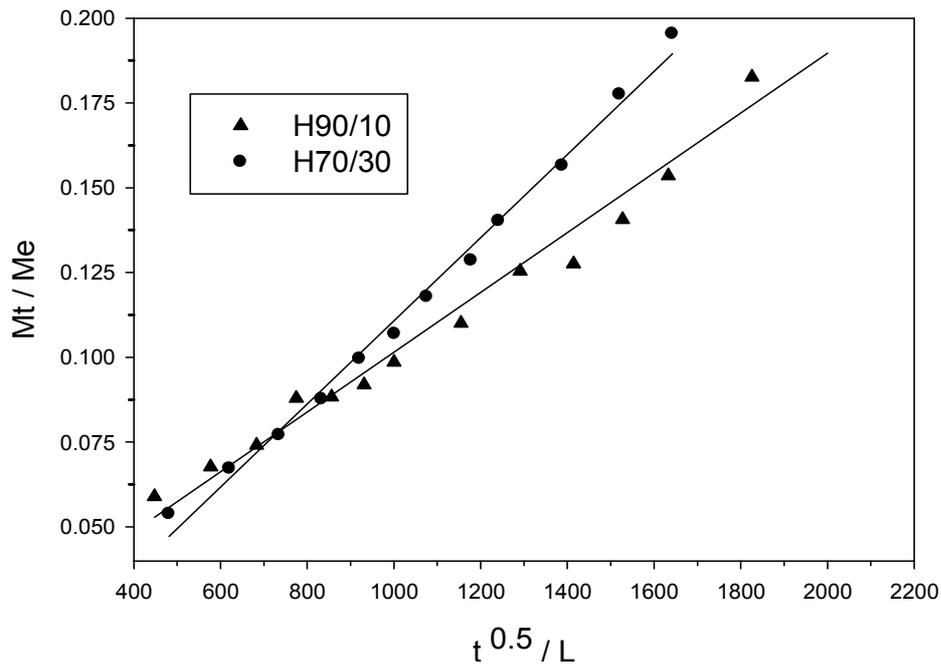


Figura III.4.3.3: Representación de la liberación de R6G a pH 4 de acuerdo a la ecuación [2]

A partir de la pendiente de la gráfica y utilizando la ecuación [2] se calcularon los coeficientes de difusión (D) obteniéndose un valor de $D = 1.52 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{seg}$ para el H90/10 y un $D = 2.94 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{seg}$ para el H70/30. Estos valores son mayores que el calculado para la mezcla 70/30 y se compara favorablemente con los datos calculados por Faccia^[39]. Si bien el valor de n para H70/30 es 0,58, a fin de poder aplicar la ecuación 2, se consideró que el mismo presentaba un comportamiento Fickiano. Por otra parte, el coeficiente de difusión para H70/30 es aproximadamente el doble que el calculado para H90/10, debido al mayor carácter hidrofílico de la primera.

IV- CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos y analizados para los sistemas híbridos, se puede concluir que dicho sistema es efectivo para realizar una liberación controlada a partir de la variación del pH. Por otro lado, los porcentajes de R6G liberada en estos sistemas son superiores a los sistemas mezcla.

A continuación se enumeran algunas conclusiones extraídas de los resultados:

- La incorporación de DEAEMA mejora las características de liberación del PU.
- Los sistemas híbridos poseen mejores características de liberación que los sistemas mezclas debido a su estructura interna organizada en nanofases.
- Los sistemas estudiados (híbridos y mezclas) presentan a diferencia del PU puro un comportamiento pH-responsivo, que se manifiesta en mayor medida en el híbrido 70/30.
- Para los sistemas híbrido 90/10 y mezcla 70/30 los procesos de liberación son preponderantemente difusionales del tipo Fickiano, mientras que los otros sistemas estudiados se apartan del comportamiento ideal. En el caso del híbrido 70/30 el proceso es anómalo. Para el sistema mezcla 90/10 no fue posible establecer un probable mecanismo de liberación.
- Los estudios espectroscópicos indican la existencia de interacciones entre la molécula modelo y las matrices, que permite explicar los valores máximos de R6G liberados.
- Hay una interacción específica entre las cadenas del PU y las moléculas de R6G.
- Modificando la relación de los componentes es posible limitar la liberación de R6G.

V- TRABAJOS FUTUROS

Los resultados de esta investigación dieron lugar a ciertos interrogantes que pueden ser canalizados mediante trabajos futuros, entre los cuales se pueden mencionar:

- Ampliar el rango de composición de los sistemas.
- Analizar el comportamiento pH-responsivo en valores intermedios.
- Modificar y evaluar el efecto del nivel de carga de R6G.
- Evaluar la forma de incorporación del principio activo.
- Modificar el tamaño y la estructura del principio activo.
- Caracterización más detallada de los sistemas mediante técnicas complementarias que permitan explicar resultados como los del ángulo de contacto.
- Implementar un sistema adecuado para aplicaciones dérmicas.
- Evaluar aspectos de biocompatibilidad y toxicidad de los sistemas poliméricos aquí estudiados para sistemas de liberación de fármacos en otras regiones del organismo (gástrica, intestinal, etc.).

VI- APÉNDICE

VI.1- Curvas de calibración de R6G

En la figura VI.1 se presentan las curvas de calibración correspondiente a la R6G a pH 9 (A) y pH 4 (B), que fueron los valores de pH utilizados para los ensayos de liberación en este trabajo.

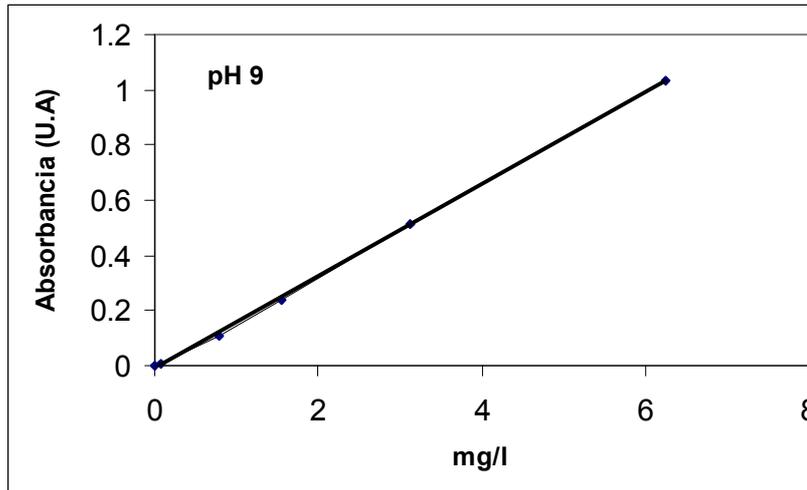


Figura VI.1.A: Curva de calibración de la R6G a pH 9

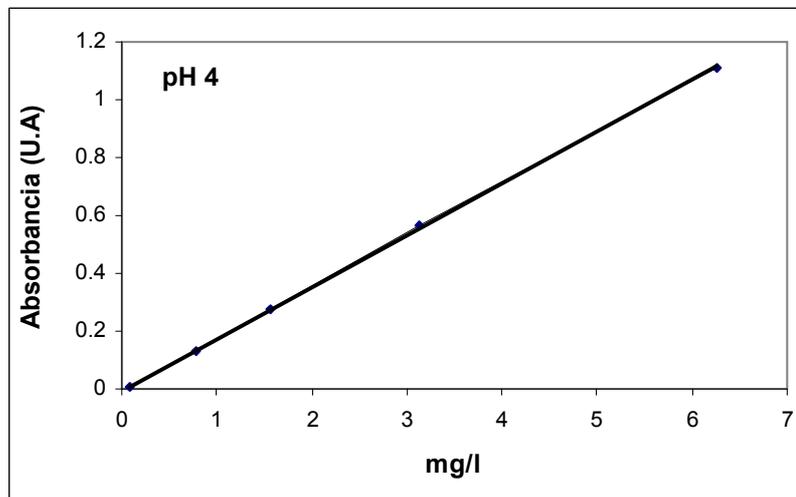


Figura VI.1.B: Curva de calibración de la R6G a pH 4

VI.2- Cálculo de los coeficientes n y k

En las figuras VI.2 (A) y (B) se muestran las curvas obtenidas a partir de la aplicación del logaritmo natural a la relación entre masa de R6G liberada a tiempo t y a tiempo infinito en función del tiempo.

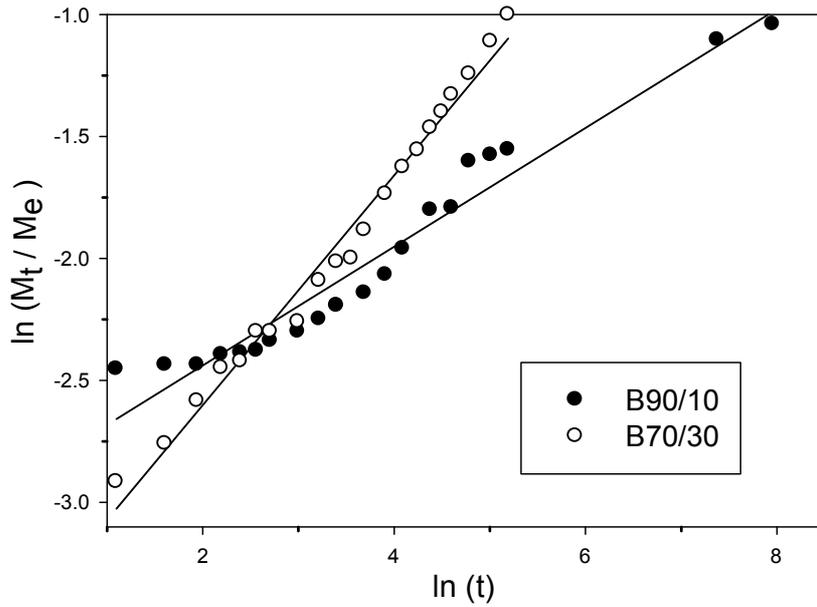


Figura VI.2.A: Relación entre masa de R6G liberada a tiempo t y a tiempo infinito en función del tiempo

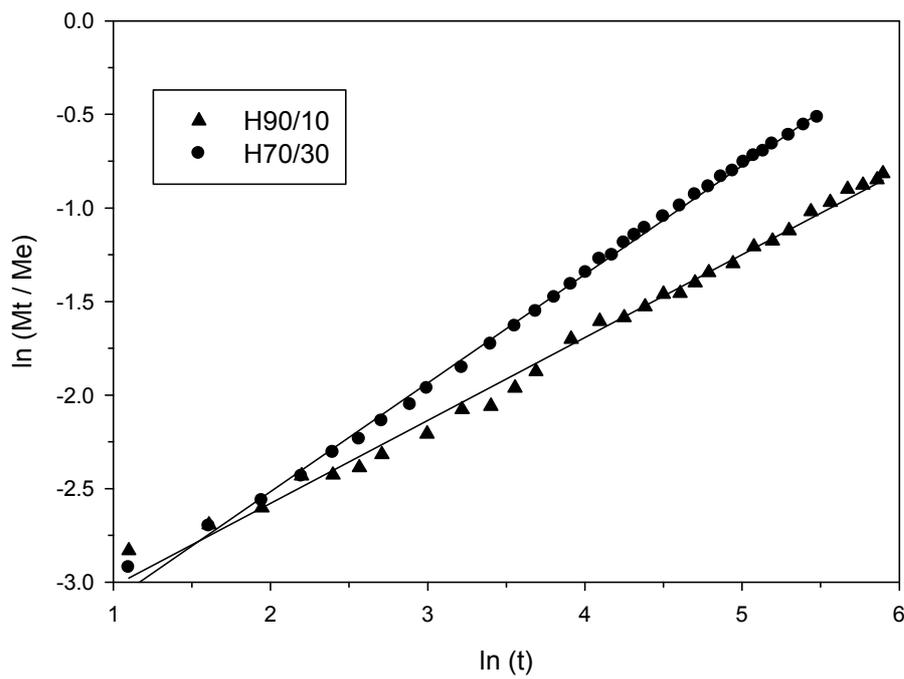


Figura VI.2.B: Relación entre masa de R6G liberada a tiempo t y a tiempo infinito en función del tiempo

A partir de las curvas obtenidas, se pudieron calcular los valores de n y k de los sistemas mezclas e híbridos 90/10 y 70/30, los cuales se presentan en la tabla VI.2.

Tabla VI.2: Valores obtenidos de n y k de los sistemas mezcla e híbridos 90/10 y 70/30

Sistema	n	k	R²
B90/10	0.24	0.05	0.95
B70/30	0.47	0.03	0.99
H90/10	0.45	0.03	0.98
H70/30	0.58	0.025	0.99

Los datos obtenidos se discutieron en la sección III del presente trabajo.

VII- REFERENCIAS

- [1] Varron C, Charrière-Peroud E, Ardaud P, Bernard JM, Cowley M, Jeanette T, Maxted J, Rayner G, Storer B, Shields A, Thomas P, Wheat N. "Volume III. Polyurethanes. Waterborne & solvent based surface coating resins and their applications". Edt: Paul Thomas. John Wiley & Sons Ltd and Sita Technology Limited. London (1998).
- [2] Wang C, Chu F, Graillat C, Guyot A, Gauthier C, Chapel JC. "Hybrid polymer latexes: acrylics-polyurethane from miniemulsión polymerization: properties of hybrid latexes versus blends". *Polymer* (2005); 46: 1113-1124.
- [3] Guyot A, Landfester K, Schork FS, Wang C. "Hybrid polymer latexes". *Prog Polym Sci* (2007); 32: 1439-1461.
- [4] Król P. "Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, coolymers and ionomers". *Prog Mater Sci* (2007); 52: 915-1015.
- [5] "Polyurethane for high performance coatings III". *Rev Plást Mod* (2004); 88: 127-139.
- [6] Myers D. "Surfaces, interfaces, and colloids. Principles and Applications". VCH Publishers, Inc (1991).
- [7] Markusch PH, Rosthauser JW, Tirpak RE. EP 0,219,677 A1. "A process for the preparation of an aqueous polyurethane-urea dispersion". (1987).
- [8] Hepburn, C. "Polyurethane Elastomers". Second ed. Elsevier Science: London (1991).
- [9] Satguru R, McMahon J, Padget JC, Coogan RG. "Aqueous polyurethanes – Polymers colloids with unusual colloidal, morphological, and application characteristics". *J Coatings Technol* (1994); 66:47-55.
- [10] *Acta Biomaterialia* 6 (8) 2010 3056-3066; "Photopolymerizable and injectable polyurethanes for biomedical applications: Synthesis and biocompatibility". Ildeu H.L. Pereira, Eliane Ayres, Patrícia S. Patrício, Alfredo M. Góes, Viviane S. Gomide, Eduardo P. Junior and Rodrigo L. Oréfic.
- [11] Coogan RG, Bilancieri JJ, Pollano, G. "Water-borne urethane/acrylic latex blends". *Amer Paint Coa J* (1994); 78: 49-54.
- [12] Bakker F. "Developments and application properties of acrylic and urethane dispersions". *Polym Paint Colour J* (1992); 182:376-377.
- [13] Kim JY and Suh KD. "Preparation of PEG-modified urethane acrylate emulsion and its emulsion polymerization". *Colloid Polym Sci* (1996); 274:920-927.
- [14] Kim BK and Lee JC. "Modification of Waterborne Polyurethanes by Acrylate Incorporations". *J Appl Polym Sci* (1995); 58: 1117-1124.
- [15] Kukanja D, Golob J, Zupančič-Valant A, Krajnc M. "The structure and properties of acrylic-polyurethane hybrid emulsions and comparison with physical blends". *J Appl Polym Sci* (2000); 78: 67-80.
- [16] Thomas A. "Polyurethane dispersions and polyurethane/acrylic hybrid dispersions for coating and printing applications". *Surface Coatings Australia* (September 2008); 16-24.
- [17] De la Fuente JL, Fernández-García M, Cañamero PF, Madruga EL. "Poliuretanos Acrílicos". *Rev Plás Mod* (2003); 85: 149-158.
- [18] Hegedus CR and Kloiber KA. "Aqueous Acrylic-Polyurethane Hybrid Dispersions and their use in Industrial Coatings". *J Coating Technol* (1996); 68: 39-48.

- [19] Kukanja D, Golob J, Krajnc M. "Kinetic investigations of acrylic-polyurethane composite latex". *J Appl Polym Sci* (2002); 84: 2639-2649.
- [20] Otts DB, Dutta S, Zhang P, Smith OW, Thames SF, Urban MW. "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* (2004); 45: 6235–6243.
- [21] Amalvy JI. "A kinetic study in emulsion polymerization of polyurethane-acrylates hybrids". *Pig & Res Tech* (2002); 31: 275-283.
- [22] "Volume I. Waterborne & solvent based acrylics and their end user applicatons". John Wiley & Sons Ltd and Sita Technology Limited. London (1996).
- [23] Amalvy, J.I.; Wanless, E.J.; Li, Y.; Michailidou, V.; Armes, S.P.; Duccini, Y. 2004." Synthesis and characterization of novel pH-responsive microgels based on tertiary amine methacrylates". *Langmuir* 20, 8992-8999.
- [24] O. R. Pardini "Properties of pH-dependent tertiary amine-based gels as potential drug delivery matrices". *Journal of Applied Polymer Science*. Volume 104, Issue 6, 15 June 2007, Pages: 4035–4040.
- [25] Pablo J. Peruzzo, Pablo S. Anbinder, Oscar R. Pardini, Carlos A. Costa, Carlos A. Leite, Fernando Galembeck, Javier I. Amalvy. "Polyurethane/acrylate hybrids: Effects of the acrylic content and thermal treatment on the polymer properties". *Journal of Applied Polymer Science*. Volume 116, Issue 5, 5 June 2010, Pages: 2694–2705.
- [26] Jalón E.G., Blanco-Prieto M.J., Ygartua P., Santoyo S. "PLGA microparticles: possible vehicles for topical drug delivery". *Int. J. Pharm* (2001); 226 (September (1–2)) 181–184.
- [27] Chavanpatil M.D., Khair A. Panyam J. "Surfactant-polymer Nanoparticles: A Novel Platform for Sustained and Enhanced Cellular Delivery of Water-soluble Molecules". *Pharm. Res* (2007); 24 (4) 803–810.
- [28] Pardini OR, Amalvy JI. "FTIR, ¹H-NMR spectra, and thermal characterization of water-based polyurethane/acrylic hybrids". *J Appl Polym Sci* (2008); 107: 1207-1214.
- [29] Skoog D, Holler J, Nieman T. "Principios de Análisis instrumental" McGraw-Hill Ed 5ta (2001). Capítulos 7 y 16.
- [30] Harrick, NJ. "Internal reflection spectroscopy". Interscience Publishers, New York, London and Sidney, (1967).
- [31] Ihrig, J. L.; Lai, D. Y. F. *J. Chem. Educ.* 1957, 34, 196–198
- [32] Young, J. A.; Phillips, R. J. *J. Chem. Educ.* 1966, 43, 36–37.
- [33] Ritger, P. L.; Peppas, N. A. "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". *J. Control Release* (1987a); 5, 23-36.
- [34] Peppas, N.A., Franson, N.M. "The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers". *J. Polym. Sci., Polym. Phys* (1983); Ed., 21, 983–997.
- [35] Peruzzo P.J., Anbinder P.S., Pardini O.R., Costa C.A., Leite C.A., Galembeck F., Amalvy J.I. 2010. Polyurethane/acrylate hybrids: effects of acrylic content and thermal treatment on polymer properties *J. Appl. Polym. Sci.* 116, 2694 - 2705.
- [36] Shibayama, M.; Morimoto, M.; Nomura, S. "Phase Separation Induced Mechanical Transition of Poly(N-isopropylacrylamide)/Water Isochore Gels". *Macromolecules* (1994); 27, 5060-5066.

- [37] G.S.S. Sainia, Sarvpreet Kaura, S.K. Tripathia, C.G. Mahajana, H.H. Thangab, A.L. Vermab. "Spectroscopic studies of rhodamine 6G dispersed in Polymethylecyanoacrylate". *Spectrochimica Acta Part A* 61 (2005) 653–658.
- [38] Hiroyuki Watanabe, Norihiko Hayazawa, Yasushi Inouye, and Satoshi Kawata. "DFT Vibrational Calculations of Rhodamine 6G Adsorbed on Silver: Analysis of Tip-Enhanced Raman Spectroscopy". *J. Phys. Chem. B* (2005); 109, 5012-5020.
- [39] Faccia, P.A "Síntesis y caracterización de hidrogeles de poli(HEMA-co-DPA) y su evaluación como sistema de liberación controlada" *Jornada de Bacarios, INIFTA* (2010).

