Rev. LatinAm. Metal. Mat.

Artículo Regular

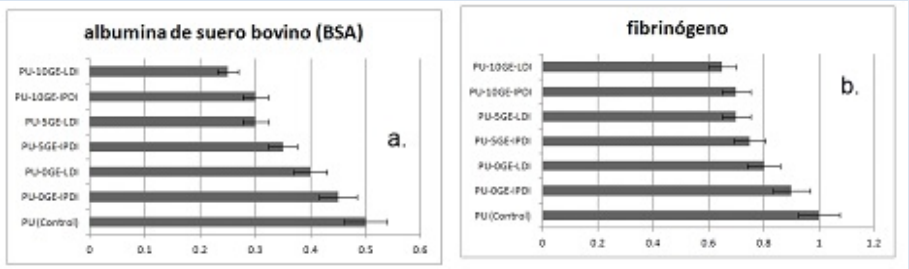
www.rlmm.org

BIOADHESIVOS TIPO POLIURETANO OBTENIDOS A PARTIR POLIOLES DERIVADOS DE ACEITE DE HIGUERILLA Y ALMIDÓN MODIFICADO POR GLUCOSILACIÓN CON ETILENGLICOL CANDIDATOS EN APLICACIONES BIOMÉDICAS

Manuel F. Valero y Luis E. Díaz*

Programa de Ingeniería Química , Universidad de La Sabana, Campus Universitario del Puente del Común, Autopista Norte de Bogotá, D.C. Apartado: 140013. Chía, Cundinamarca, Colombia.

**e-mail: manuelvv@unisabana.edu.co*



RESUMEN

Se sintetizaron bioadhesivos tipo poliuretano a partir del aceite de higuerilla y almidón modificado por glucosilación con etilenglicol, y metil éster diisocianato de lisina (LDI). Los bioadhesivos se caracterizaron mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), análisis termogravimétrico (TGA) y se determinaron las propiedades mecánicas y de adhesión. Finalmente se determinó el módulo de almacenamiento y la tan(δ) mediante ensayos dinamomecánicos (DMTA). La degradación in vitro del material se llevó a cabo en solución de PBS y se determinó la pérdida de masa. También se realizaron mediciones del ángulo de contacto y absorción de agua con el fin de determinar el cambio en el carácter hidrofílico del material. Finalmente se realizaron pruebas de adsorción de proteínas para determinar la biocompatibilidad del material. El objetivo del estudio fue evaluar el cambio en la estructura del material y el efecto en las propiedades mecánicas y de adhesión, degradabilidad y biocompatibilidad del material con el fin de determinar si los bioadhesivos tipo poliuretano sintetizados pueden ser candidatos en aplicaciones biomédicas.

Palabras Claves: Metil éster diisocianato de lisina (LDI), almidón modificado por glucosilación, poliuretanos segmentados, degradación in-vitro

BIOADHESIVE POLYURETHANE OBTAINED FROM POLYOLS DERIVED OF CASTOR OIL AND STARCH MODIFIED CANDIDATES IN BIOMEDICAL APPLICATIONS

ABSTRACT

Polyurethanes were synthesized from castor oil, starch modified via glycosylation with ethylene glycol and lysine methyl ester diisocyanate (LDI). A degradation study of the polyurethanes in PBS solution was performed, and the mass loss was determined for each. The results were compared with homologous material obtained in previous studies using isophorone diisocyanate (IPDI). The degraded polyurethanes were characterized using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), thermogravimetric analysis (TGA) and dynamic mechanical thermal analysis (DMTA). The objective of the study was to evaluate the biodegradation characteristics and proteins adsorption of the materials under various conditions and to evaluate the changes in their mechanical and thermal properties caused by the modification of the structures of the hard and soft segments of the polyurethanes with respect to the structure of the diisocyanate used in the synthesis. This study provided an evaluation of segmented polyurethanes with possible biomedical applications.

Keywords: lysine methyl ester diisocyanate (LDI), starch modified via glycosylation, segmented polyurethanes, in vitro degradation

1. INTRODUCCIÓN

Los poliuretanos se han ganado una posición envidiable como materiales biomédicos, por ser biodegradables y no tóxicos, además de tener excelentes propiedades de flexibilidad, elevada resistencia al impacto y durabilidad, características que lo convierten en polímeros con múltiples aplicaciones. Su carácter de copolímero en bloque (segmentos duros y suaves) los dota de una amplia versatilidad en términos de adaptación de sus propiedades mecánicas (elasticidad) y biocompatibilidad [1]. Para que un polímero pueda ser utilizado para aplicaciones biomédicas debe tener unas propiedades mecánicas según la aplicación y una superficie adecuada para no inducir a inflamación o generar productos tóxicos; debería ser esterilizable y de fácil procesado en un producto final con una vida útil aceptable. Los poliuretanos pueden ser biomateriales debido a su alta biocompatibilidad ya que tiene una estructura similar a la de las proteínas y además por sus características elastoméricas. Diversos biomateriales tipo poliuretano han sido utilizados en contacto con la sangre y algunos tejidos, en aplicaciones tales como prótesis vasculares, válvulas cardiacas, prótesis mamarias, marcapasos, catéteres y hasta en corazones artificiales debido a sus propiedades superficiales generalmente favorables para estas aplicaciones, junto con su buena biocompatibilidad y características de hemocompatibilidad [2]. El equilibrio entre las propiedades superficiales hidrofílicas e hidrófobas es importante para lograr una buena biocompatibilidad en los poliuretanos. Se han evaluado alternativas para cambiar las características superficiales de poliuretanos cambiando así su polaridad superficial, carácter hidrofílico y adhesividad.

Poliuretanos tipo poliéster y poliéter han sido modificados con hidroxipropilcelulosa en busca de un cambio en la superficie para tratar de conferir propiedades como biomaterial. La incorporación de hidroxipropilcelulosa reduce la adhesión en las plaquetas y por lo tanto se recomienda como candidato para uso como material biocompatible. Compuestos poliméricos tipo poliuretano mezclados con polímeros naturales ofrecen mejores propiedades mecánicas y biocompatibilidad. Se ha evaluado la incorporación de componentes a la matriz de poliuretano tales como colágeno, elastina entre otros para la obtención de biomateriales. La introducción de polímeros biodegradables en una matriz polimérica restringe la acción de un ataque por microorganismos. Tales limitaciones aparecen incluso cuando el componente biodegradable se presenta como una fase continua en el material compuesto [3].

Numerosos estudios se han realizado empleando aceite de higuerilla y almidón en la síntesis de poliuretanos. Los resultados mostraron que cuando el almidón se adiciona de manera directa sin modificación se incrementan la tensión de ruptura y la dureza y disminuye la elongación de ruptura. Sin embargo el cambio en las propiedades no es significativo debido a que al adicionar el almidón sin modificar los grupos hidroxilo del almidón no reaccionan para formar enlaces uretano, es decir la densidad de entrecruzamiento del material no se modifica y el principal efecto de los gránulos de almidón es actuar como relleno reforzante del material. Adicionalmente se encontró que debido a la diferencia entre el carácter hidrofílico del almidón en contraste con el carácter hidrófobo del poliuretano aumenta la separación de fases. Diferentes alternativas se han evaluado con el fin de lograr que los grupos hidroxilo presentes en la estructura del almidón conduzcan a la formación de enlaces uretano mejorando la adhesión interfacial entre el almidón y la matriz de poliuretano [4]. Una de estas alternativas es la modificación del almidón por reacción de glucosilación. Al dividir el almidón en unidades más pequeñas (disacáridos y monosacáridos) se logra obtener un poliol con mayor funcionalidad hidroxílica y por lo tanto es posible obtener un poliuretano con mayor densidad de entrecruzamiento [5].

En trabajos previos se han sintetizado y caracterizado una diversa gama de poliuretanos obtenidos a partir de polioles derivados del aceite de higuerilla –original y modificado- y almidón, pero en la mayoría de estos trabajos se han empleado diisocianatos derivados de la petroquímica como diisocianato de difenil metano (MDI), diisocianato de tolueno (TDI) y diisocianato de isoforona (IPDI). Algunos diisocianatos aromáticos pueden producir productos tóxicos y cancerígenos por lo que estos materiales no son adecuados para la fabricación de soportes (scaffolds) biodegradables. Mientras que los diisocianatos alifáticos se degradan en productos no tóxicos. Por otro lado la mayoría de estos trabajos se han enfocado en la síntesis y

©2016 Universidad Simón Bolívar

caracterización mecánica, térmica y morfológica pero pocos trabajos se han centrado en la evaluación del carácter biodegradable y biocompatible de estos materiales en aras de encontrar materiales candidatos en aplicaciones biomédicas [6].

El objetivo de este trabajo fue obtener un adhesivo tipo poliuretano a partir de recursos renovables (aceite de higuerilla y almidón) utilizando un diisocianato (metil éster diisocianato de lisina (LDI)) que sea fácilmente hidrolizable (presencia de enlaces éster) y biocompatible. Se sintetizaron poliuretanos (a través del procedimiento de dos etapas del prepolímero) a partir de polioles derivados del aceite de higuerilla y almidón modificado por glucosilación con etilenglicol y diisocianatos derivados de lisina (LDI). Se estudió el efecto de la modificación de la estructura del diisocianato sobre las propiedades mecánicas y de adhesión, y el carácter biodegradable del material (ángulo de contacto, hinchamiento en agua y degradación *in-vitro*) y la adhesión de proteínas en función de los cambios entre las interacciones de los segmentos blandos y rígidos y la densidad de entrecruzamiento del poliuretano. Los resultados se compararon con materiales homólogos obtenidos en trabajos previos utilizando diisocianato de isoforona (IPDI). El objetivo fue evaluar bioadhesivos tipo poliuretano biodegradable que puedan ser útiles en aplicaciones biomédicas.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Materiales

Aceite de Higuerilla (índice de hidroxilo: 163 mg KOH / g e índice de acidez: 2,33 mg KOH / g) grado USP, distribuido por laboratorios León, Bucaramanga, Colombia. Etilenglicol grado USP marca Fisher, distribuidos por Produquímica de Colombia S.A. El metil éster diisocianato de lisina (LDI) fue de marca Sigma-Aldrich Chemical Co. Los reactivos utilizados para la caracterización fueron de grado analítico marca Aldrich, distribuidos por Arquilab Ltda. El almidón de yuca se obtuvo de DISA SA (Cali, Colombia).

2.2 Métodos

Modificación química del almidón por glucosilación y posterior transesterificación con el aceite de higuerilla para obtener los denominados poliol-glucósidos: El almidón de yuca comercial reaccionó con el etilenglicol, en presencia de ácido sulfúrico como catalizador en una proporción 0.5 % peso de catalizador/peso de etilenglicol. Se utilizó un balón-reactor de cuatro bocas equipado con termómetro, agitador mecánico y entrada de nitrógeno. La reacción de glucosilación se llevó a cabo durante 2 horas, a 110 ± 5 °C y 150 ± 5 mbar. Luego se adicionó óxido de bario. El óxido de bario reaccionó con el ácido sulfúrico y el producto de la reacción precipitó; este precipitado se separó por filtración. El contenido residual de etilenglicol después de la reacción se separó por destilación al vacío a 110 ± 5 °C y 125 ± 5 mbar [7] (en artículos anteriores se realizó el análisis por espectroscopia de masas MALDI TOF y se validó la obtención del glicol glucósido).

El glucósido de etilenglicol (GE) se mezcló con el aceite de higuerilla en cantidades de 5% y 10 % (peso de glucósido/peso de poliol) con una cantidad de catalizador (óxido de plomo) de 0.05 % durante 2 horas a 210 ± 5 °C, bajo atmósfera de nitrógeno. El óxido de plomo se retiró posteriormente por filtración. Los polioles obtenidos se caracterizaron mediante la determinación del índice de hidroxilo (ASTM D1957-86) y espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR) en un equipo Nicolet Avatar 360 spectrophotometer.

Síntesis de los bioadhesivos: El aceite de higuerilla modificado por transesterificación con el almidón de yuca modificado por glucosilación se mezcló con el diisocianato de lisina LDI (Figura 1). El producto se agitó por 5 minutos para obtener una mezcla homogénea. El prepolímero obtenido se sometió a vacío y luego se vertió en un molde de acero. La solución se aplicó con una brocha en el substrato con un espesor de 0.1 mm (ASTM D4147-93). El período de curado constó de dos etapas, la primera a temperatura ambiente y la segunda a 90 °C, ambas durante 4 horas. Se utilizó para la síntesis de los poliuretanos una relación NCO/OH=1. Se utilizaron como blanco los poliuretanos obtenidos -sin modificar el poliol- pero utilizando diisocianato de isoforona (IPDI). Los poliuretanos se identificaron con base al siguiente código: PU-X-Y. Donde X es el porcentaje de glucósido de etilenglicol (GE) y Y es el tipo de diisocianato (metil éster diisocianato de lisina: LDI o el diisocianato de isoforona: IPDI).

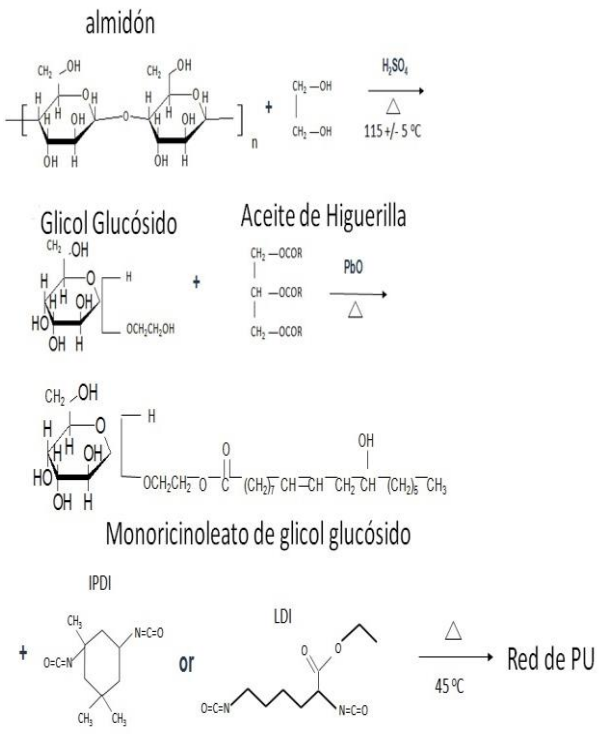


Figura 1. Esquema de síntesis de los poliuretanos obtenidos a partir del aceite de higuerilla y almidón modificado por glucosilación y diisocianato (metil éster diisocianato de lisina (LDI) o el diisocianato de isoforona: IPDI.

Caracterización de los poliuretanos: Los adhesivos de poliuretano se prepararon sobre láminas de aluminio de 25 mm (ancho) x 100 mm (longitud) x 3 mm (espesor). Las piezas fueron pulidas con papel de lija de grano de número 60 (250 µm). Las láminas de aluminio se limpiaron después del proceso de pulido manteniéndolas 10 min en etanol y otros 10 min en agua. Finalmente las láminas se secaron durante 24 h a temperatura ambiente. Los adhesivos se aplicaron sobre paneles de ensayo y se dejaron secar a temperatura ambiente durante siete días para asegurar un curado completo. La solución de adhesivo se aplicó con un pincel con un espesor entre 80 - 100 µm (el espesor de estos recubrimientos se midió por micrómetro digital).

Análisis de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR): Los poliuretanos se sometieron a un análisis de FTIR usando un espectroscopio Pelkin Elmer en un cuarto a temperatura ambiente (10 °C). Se mezcló una muestra del polímero en polvo con cristales de KBr y se pasó por una prensa hidráulica para obtener una pastilla (pellet). Se escaneó en un intervalo entre 400 y 4000 cm^{-1}.

Propiedades mecánicas y de adhesión: La resistencia a la tracción y alargamiento a la rotura se midieron usando la máquina de ensayo universal (UTM) Shimadzu EZ-LX, con una celda de carga de 5 KN usando muestras con dimensiones de 115 mm x 19 mm x 3 mm. Se utilizaron mordazas planas con una velocidad de 25 mm/min, según la norma ASTM D638. Se realizaron 3 ensayos por cada muestra bajo las mismas condiciones. La dureza de las muestras se midió usando un durómetro Shore A con punzón (SHR-MARK-III), de acuerdo con la norma ASTM D 676-59. Se tomaron medidas en al menos 10 puntos dentro de la lámina del material. A los paneles revestidos se les caracterizó mediante ensayos de tracción y cizalladura que se realizaron en una máquina Zwick UTM modelo 1445 de acuerdo con la norma ASTM 906-82 y ensayos de adherencia según la norma ASTM 2651-01. Cada medición de adherencia se repitió al menos tres veces y se reporta el valor teniendo en cuenta la desviación estándar.

Análisis térmico: Los ensayos de análisis termogravimétrico (TGA) se realizaron con un TGA/DSC de Mettler Toledo (peso de la muestra entre 14-16 mg en crisoles de aluminio) con una tasa de flujo de 30 ml / min de nitrógeno a una velocidad de calentamiento 10 º C / min (ASTM D3850-94)

Análisis térmico dinamomecánico (DMTA): Las pruebas de DMTA se realizaron en un equipo Rheometrics DMTA V, en modo Cantilever. Se utilizó una Frecuencia de 1 Hz, una deformación del 0.1% y un programa de temperatura entre -100 °C y 170 °C, con una velocidad de calentamiento de 5 ° C / min. Se empleó una purga de nitrógeno 60 ml / min. Se usaron probetas rectangulares de 20 mm * 6 mm * 3 mm. Se midió el módulo de almacenamiento (E') y el factor de pérdida, tanδ=E''/E'. La densidad de entrecruzamiento del poliuretano se calculó por la siguiente ecuación, derivada de la teoría de la elasticidad [8]:

$$E' = 3 * \nu_e * (RT) \qquad (1)$$

E' es el módulo de almacenamiento del material en la región de comportamiento como caucho (Rubbery Plateau a Tg + 20 °C), R es la constante de los gases, T es la temperatura absoluta y ν_e es la concentración de cadenas de la red, denominada

también como densidad de entrecruzamiento o número de moles de cadenas de la red por unidad de volumen del material entrecruzado.

Ángulo de contacto: Las mediciones del ángulo de contacto con agua se realizaron con el fin de estudiar la capacidad relativa de los materiales de interactuar con el agua de la superficie, lo que nos da una idea de su polaridad relativa. Los ensayos se realizaron depositando gotas de agua sobre la superficie del polímero (método de la gota sésil: sessile drop method). El ángulo de contacto reportado es el valor promedio encontrado para cinco diferentes posiciones a una temperatura de 20 °C.

Ensayos de absorción de agua: A partir de mediciones de la cantidad de agua que absorbe cada polímero se determinó el carácter hidrofílico del poliuretano. La prueba de absorción de agua se llevó a cabo por triplicado. Las muestras se secaron y luego se determinó el porcentaje de absorción de agua por la siguiente ecuación (ASTM D 570-98) [9].

$$porcentaje\ de\ absorción\ de\ agua\ (\%) = \frac{(m_w - m_0)}{m_0} * 100 \quad (2)$$

donde m_w es el peso del material hinchado (húmedo) y m_0 es el peso del material seco.

Degradación in-vitro (pérdida de masa): La degradación *in-vitro* se llevó a cabo en viales de vidrio de 65 ml que contenían una solución de 0,1 M de fosfato (PBS) de pH 7,4 a 37 ºC en un incubadora con agitación (50 rpm) (ASTM F 1635). Los muestreos se realizaron a tiempos de 15, 30, 60 y 120 días. Después de retirar las muestras estás fueron puestas en una incubadora durante 7 días para eliminar el disolvente; posteriormente las muestras permanecieron en un desecador con entrada de nitrógeno hasta obtener un peso constante de la muestra. La pérdida de masa se obtuvo mediante la siguiente ecuación [10]:

$$pérdida\ de\ masa\ (\%) = \frac{(m_0 - m_t)}{m_0} * 100 \quad (3)$$

donde m_0 es el peso del polímero pre-degradado y m_t es el peso del material después de la degradación, en donde t indica el número de días que permaneció el polímero en la solución de PBS.

Adhesión de proteínas: El estudio de la biocompatibilidad de los bioadhesivos tipo poliuretano se llevó a cabo con albumina de suero bovino (BSA) (proteína más abundante en el plasma) y proteínas de fibrinógeno (otra proteína abundante en el plasma). Se prepararon muestras cilíndricas del material de 10 mm de diámetro y 3 mm de espesor de aproximadamente 100 mg de peso. Inicialmente las muestras se sumergieron en una solución de PBS durante 1 h. Posteriormente las muestras se sumergieron en 10 mL de las soluciones de las proteínas (1000 mg / L de solución). Las muestras se incubaron a 37 °C durante 3 h. Luego las muestras se limpiaron con una solución de PBS de pH 7,4 durante 5 min con agitación. Finalmente para retirar la proteína adsorbida la muestra se sumergió en una solución de 1 % de dodecilsulfato sódico en agua durante 1 h, seguido de una ultrasonicación por 5 min. La cantidad de proteína se determinó por el método de electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsultafo sódico (SDS) en un equipo espectrofotómetro nanodrop 3300 T A. Cada medición se realizó por triplicado y los resultados se reportan como µg de proteína / cm^2 de área de la película.

3. RESULTADOS Y DISCUSSIÓN

El detalle de los espectros de poliuretano obtenidos a partir del aceite de higuerilla y el almidón modificado por glucosilación con etilenglicol utilizando LDI e IPDI se muestran en la Figura 2.a. Se observan dos picos a una longitud de onda de 1700 y 1725 cm^{-1} que corresponde al grupo carbonilo libre y enlazado mediante puentes de hidrógeno, respectivamente. Se observa que el pico correspondiente a los grupos carbonilo con enlaces de hidrogeno es mayor para los poliuretanos obtenidos a partir de LDI. Este resultado indica que las interacciones moleculares tipo puentes de hidrógeno son mayores entre los segmentos del poliuretano que contiene LDI en su estructura (enlaces tipo puentes de hidrógeno entre los dominios del segmento duro grupos uretano – grupos carbonil, éster del diisocianato y entre los segmentos duros y los grupos éster del segmento suave). Se observa un pico a una longitud de onda de 1540 cm^{-1} atribuido a los enlaces N-H de flexión y C-H de estiramiento. Se encontró que en los

poliuretanos obtenidos con LDI este pico se hace más amplio con un leve desplazamiento a longitudes de onda más altas indicando fuertes interacciones entre los segmentos suaves y rígidos.

En la Figura 2.b se muestran los espectros FTIR del poliuretano obtenido a partir de LDI sin degradar y degradado (120 días). Se observa que aparece una banda a una longitud de onda de 1050 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones en alcoholes y ácidos carboxílicos, lo que implica que la degradación de los poliuretanos se da por la hidrólisis de los enlaces éster. La aparición de picos adicionales a una longitud de onda de 1650 cm^{-1} asignada a la vibración de las sales de ácidos carboxílicos confirma la hipótesis anterior (las sales de ácidos carboxílicos se forman en la solución de PBS debido a la reacción de los ácidos carboxílicos con las sales de fosfato presentes en el PBS [4]). La disminución en la intensidad del pico a una longitud de onda de 1540 cm^{-1} atribuido a los enlaces N-H de flexión y C-H revela que los enlaces uretano son degradados.

En la Tabla 1 se encuentran los resultados de los ensayos de tensión-deformación, dureza shore A, de los poliuretanos obtenidos. Se observa que los valores de tensión de ruptura y dureza aumentan mientras que la elongación de ruptura disminuye al aumentar el contenido de glucósido. Este resultado se explica en términos del aumento en la densidad de entrecruzamiento del material debido a un aumento en la funcionalidad del poliol. Se observa que para los poliuretanos obtenidos a partir de LDI las propiedades de los materiales disminuyen levemente en comparación con los obtenidos a partir de IPDI. Los materiales obtenidos a partir de IPDI son más rígidos debido a la estructura cíclica de estos diisocianatos lo que disminuye la rotación de las cadenas poliméricas (los átomos de carbono del anillo tienen hibridación sp^3 lo que genera una estructura no planar en configuración de silla). Adicionalmente debido a la fuerte interacción entre los grupos éster (Figura 2.a) se reduce la movilidad de las cadenas de polímero y por lo tanto aumentan las propiedades mecánicas. En la Tabla 1 también se puede observar que al aumentar el contenido de glucósido aumentan las propiedades de adhesión (esfuerzo de tracción y cizalladura y esfuerzo de adhesión). Esto es debido que al aumentar el contenido de glucósido aumenta la rigidez del polímero (mayor cohesión y por lo tanto menor movilidad de las cadenas). Se encontró que en todos los casos la falla fue de tipo cohesiva lo que indica que la fuerza adhesiva puede estar relacionada con las propiedades del poliuretano. Con base en los resultados de los ensayos de adhesión, los materiales obtenidos pueden ser utilizados como adhesivos médicos.

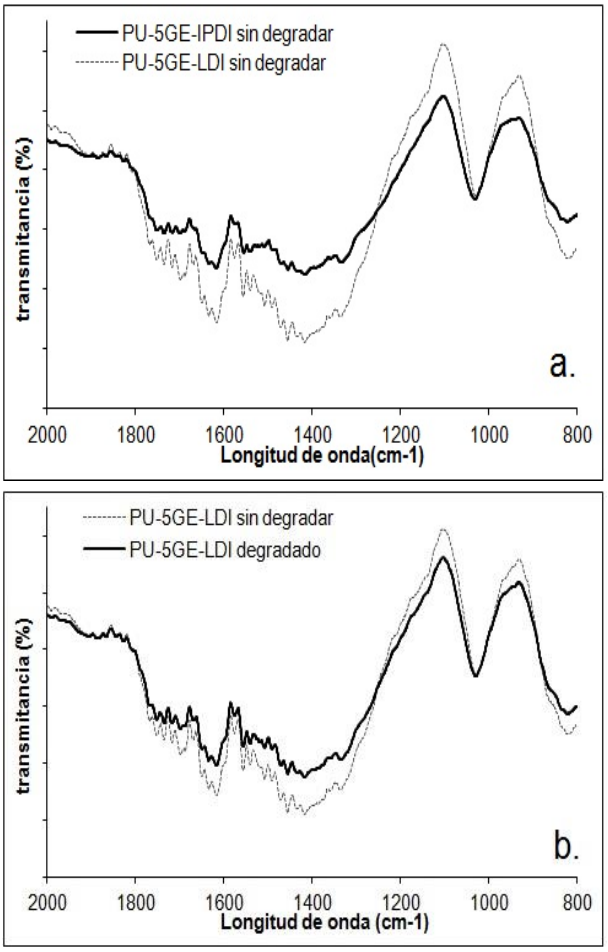


Figura 2. Detalle de los espectros de poliuretano obtenidos a partir del aceite de higuerilla y el almidón modificado por glucosilación con etilenglicol utilizando LDI e IPDI a. sin degradar y b. después del proceso de degradación.

En la Figura 3 se encuentran los termogramas del poliuretano obtenido a partir de glucósido de etilenglicol y LDI no degradado y degradado en solución de PBS. Se observa para el poliuretano no degradado tres etapas de degradación. La primera denominada Td_1 entre 250 y 300 °C y la tercera denominada Td_3 que corresponde a la degradación de los segmentos suaves del poliuretano (Td_1: componentes minoritarios del aceite de higuerilla y

Td_3: cadenas del aceite de higuerilla). La segunda denominada Td_2 entre 300 y 400 °C corresponde a la degradación de los segmentos duros (degradación de los enlaces uretano). Para los poliuretanos degradados se observa que la pérdida de peso en las etapas Td_1 y Td_3 disminuye, pero que la pérdida de peso en la etapa Td_2 se mantiene. Este resultado se puede explicar en términos de la degradación de los segmentos suaves del poliuretano mientras que los segmentos rígidos se mantienen. En la gráfica se observa una leve disminución en la pérdida de peso en la región Td_2 en el caso de los poliuretanos degradados, lo que indica que los segmentos rígidos son parcialmente degradados. En la Tabla 2 se observan los valores de la pérdida de masa correspondientes a las temperaturas de degradación Td_1, Td_2 y Td_3 para los diferentes poliuretanos obtenidos. Se observa que para los poliuretanos obtenidos a partir de LDI la pérdida de masa en la región Td_2 es menor que para los poliuretanos obtenidos a partir de IPDI. Este resultado se debe a la presencia de los enlaces éster del LDI en los segmentos duros del poliuretano lo que favorece la degradación hidrolítica.

Tabla 1. Propiedades mecánicas, de adhesión y densidad de entrecruzamiento de los poliuretanos obtenidos con LDI e IPDI.

Poliuretano (PU-%GE-diisocianato)	σ^a *(MPa)*	ε^b *(%)*	*DSA*^{c}	σc^d *(MPa)*	σa^e *(MPa)*	*Tipo de falla*^{f}	v_e^g *(mol/m*^{3}*)*
PU-0GE-IPDI	1100	150	54	11.0	8.2	CF	193
PU-0GE-LDI	1010	160	52	10.5	7.9	CF	190
PU-5GE-IPDI	2250	125	61	11.4	8.8	CF	228
PU-5GE-LDI	2040	130	59	10.8	8.3	CF	223
PU-10GE-IPDI	4500	95	70	12.0	9.1	CF y AF	259
PU-10GE-LDI	4370	101	68	11.2	8.6	CF y AF	253

a: tensión de ruptura; b: deformación; c: dureza Shore A; d: esfuerzo de tracción y cizalladura; e: esfuerzo de adhesión; f: CF: falla cohesiva del adhesivo; AF: falla de adhesión; SF: Falla del substrato y g: densidad de entrecruzamiento

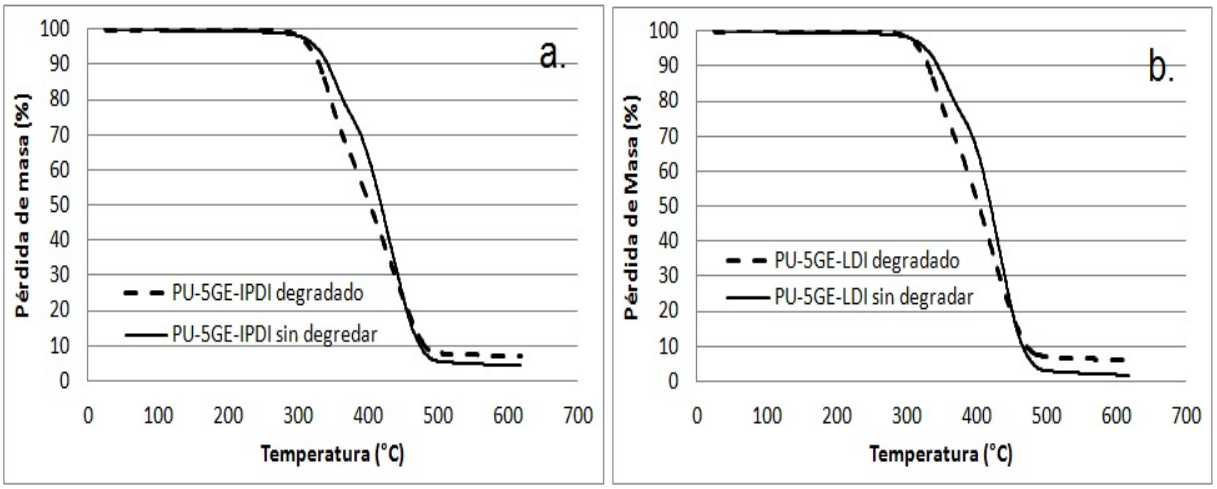


Figura 3. Termogramas del poliuretano obtenido a partir de glucósido de etilenglicol y LDI no degradado y degradado en solución de PBS.

Tabla 2. Valores de la pérdida de masa correspondientes a las temperaturas de degradación Td_1, Td_2 y Td_3 para los diferentes poliuretanos obtenidos.

Poliuretano	*Primera etapa*		*Segunda etapa*		*Tercera etapa*	
(PU-%GE-diisocianato)	*Td_1 (°C)*	*Pérdida de masa (%)*	*Td_2 (°C)*	*Pérdida de masa (%)*	*Td_3 (°C)*	*Pérdida de masa (%)*
			Sin degradar			
PU-0GE-IPDI	305	10	380	43	453	47
PU-0GE-LDI	307	9	378	40	450	51
PU-5GE-IPDI	309	8	382	41	456	51
PU-5GE-LDI	311	8	380	40	452	52
PU-10GE-IPDI	312	7	385	38	460	55
PU-10GE-LDI	313	6	382	39	455	55
			Degradado a 120 días			
PU-0GE-IPDI	275	13	361	40	439	47
PU-0GE-LDI	276	12	359	38	436	50
PU-5GE-IPDI	278	11	363	39	442	50
PU-5GE-LDI	280	11	361	38	439	51
PU-10GE-IPDI	281	10	366	36	446	54
PU-10GE-LDI	282	9	363	37	441	55

En la Figura 4.a y 4.b se muestran el módulo de almacenamiento (E') y la tan(δ) de los poliuretanos obtenidos con LDI e IPDI. Se observa que el módulo de almacenamiento es mayor para los poliuretanos obtenidos a partir de IPDI debido a que estos materiales poseen una estructura de red más densa. La altura y la forma del pico de tan(δ) proporcionan información sobre el grado de orden y la libertad de movilidad molecular de los dominios de los segmentos del poliuretano. Se observa que para el caso de los PU-IPDI el pico es más bajo y ancho debido a que la movilidad de las cadenas disminuye consecuencia del aumento en la densidad de entrecruzamiento del material (mayor reactividad de los grupos NCO).

En la Tabla 1 se encuentran los resultados de los valores de la densidad de entrecruzamiento para los poliuretanos obtenidos a partir de LDI e IPDI sin degradar y degradados en diferentes medios. Se observa una pequeña disminución en el valor de la densidad de entrecruzamiento para los poliuretanos obtenidos a partir de LDI. Esta disminución puede ser atribuida en términos de la reactividad del diisocianato ya que los grupos aceptores de electrones ligados al NCO aumentan la reactividad por lo que el IPDI es más reactivo que el LDI, lo que genera una mayor formación de grupos uretano en el caso de los poliuretanos obtenidos con IPDI. Se observa también que para los poliuretanos degradados la densidad de entrecruzamiento disminuye. A medida que ocurre el proceso de degradación el material pierde rigidez por los que el módulo de almacenamiento disminuye.

El ángulo de contacto es inversamente proporcional a la energía superficial (una energía superficial o química baja se relaciona con un ángulo de contacto alto, en otras palabras el material tiene un pobre grado de humectación). Los resultados de la medición del ángulo de contacto se presentan en la Tabla 3. Se observa que para un mismo diisocianato (IPDI o LDI) el ángulo de contacto aumenta al aumentar el contenido de glucósido en el poliol. A partir de lo anterior podemos afirmar que al aumentar el contenido de glucósido aumenta el carácter hidrófobo del material. Al aumentar el contenido de glucósido se obtiene un material con

©2016 Universidad Simón Bolívar

una estructura de red con mayor grado de empaquetamiento de los segmentos duros del poliuretano y por lo tanto se restringe la movilidad de las cadenas y se aumenta la intensidad de los enlaces tipo puentes de hidrógeno provocando un aumento en el carácter hidrofóbico del polímero. Este comportamiento se debe a la incompatibilidad termodinámica entre el almidón que pesar de estar modificado no es afín con el agua por lo que disminuye el carácter hidrofílico del poliuretano. Por otro lado al comparar los poliuretanos obtenidos con diferente diisocianato (igual cantidad de glucósido) se observa que el ángulo de contacto disminuye para los poliuretanos obtenidos a partir de LDI. Este resultado se debe a la presencia de los grupos éster del LDI lo que conduce a la obtención de un material con mayor carácter hidrofílico.

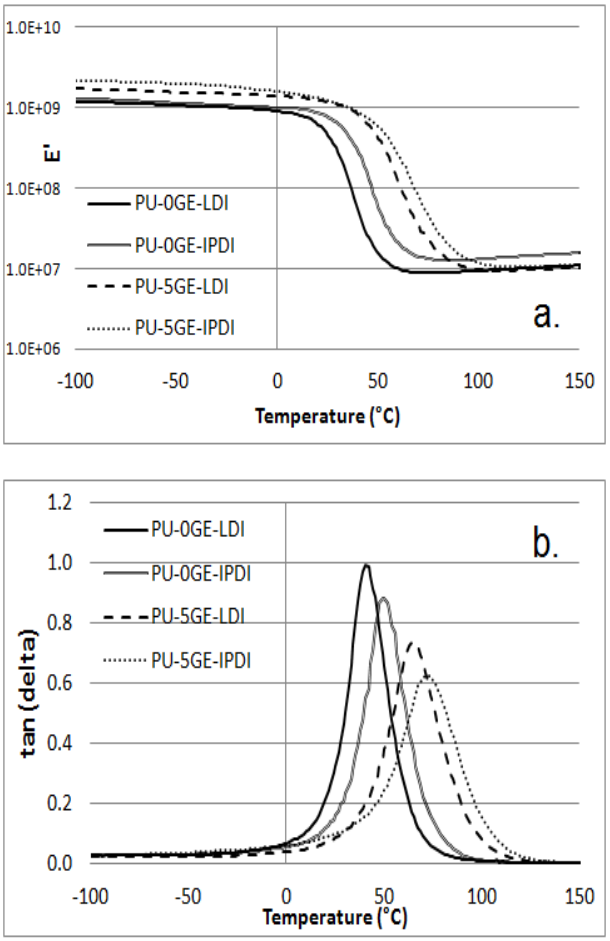


Figura 4. Resultados del análisis DMTA de los poliuretanos obtenidos con LDI e IPDI a. módulo de almacenamiento (E') y b. la tan(δ)

Tabla 3. Ángulo de contacto y absorción de agua de los poliuretanos obtenidos con LDI e IPDI.

Poliuretano (PU-%GE-diisocianato)	*ángulo de contacto*	*Absorción de agua (%)*
PU-0GE-IPDI	82	19
PU-0GE-LDI	79	23
PU-5GE-IPDI	86	16
PU-5GE-LDI	83	19
PU-10GE-IPDI	90	12
PU-10GE-LDI	88	15

En la Tabla 3 se encuentran los resultados de los ensayos de absorción de agua. Se observa que el aumentar el contenido de glucósido disminuye el porcentaje de absorción de agua. Este resultado está relacionado con el aumento en el carácter hidrófobo del material al aumentar el contenido de glucósido en el poliol. La disminución en el grado de hinchamiento en el equilibrio está relacionada con el aumento en la extensión de los segmentos duros lo que genera un incremento del grado de cristalinidad al aumentar el contenido de glucósido Se encontró un aumento en la absorción de agua en los PU-LDI con respecto a los PU-IPDI. Los grupos éster presentes en el los poliisocianatos de lisina favorecen la absorción de agua en dichos poliuretanos. Por otro lado la penetración de agua hacia el interior de la matriz de poliuretano se hace más difícil debido al aumento de las fuerzas intermoleculares tipo puentes de hidrógeno. En general se puede afirmar que mientras que las largas cadenas de ácidos grasos del aceite de higuerilla presente en los segmentos suaves del poliuretano incrementan el carácter hidrófobo de los materiales obtenidos mientras que los grupos éster de los poliisocianatos de lisina aumentan el carácter hidrolítico de los materiales. Es decir, al utilizar en la síntesis del poliuretano LDI se incrementa el entrecruzamiento físico del material (hipótesis confirmada mediante el análisis de FTIR que indican el aumento en las interacciones intermoleculares de los segmentos suaves y duros del poliuretano mediante enlaces tipo puentes de hidrógeno) [12]).

La pérdida de peso de los poliuretanos obtenidos a partir de los glucósidos de etilenglicol se muestra en

las Figuras 5.a y 5.b, respectivamente sintetizados a partir de IPDI y LDI. Es importante anotar que los ensayos de degradación se llevaron a cabo en ausencia de plasma, enzimas y células. A partir de las curvas se sugiere dos etapas de degradación: en la primera etapa la velocidad de degradación es elevada debido al rompimiento de los enlaces éster y la lixiviación de los oligómeros solubles en agua. En la segunda etapa la velocidad de degradación disminuye debido a que en esta etapa se da el rompimiento de los enlaces uretano que son menos sensibles. En la primera etapa el mecanismo predominante de degradación es la hidrólisis. Se observa que al aumentar el contenido de glucósido disminuye la velocidad de degradación en la primera etapa (relacionado con los resultados de absorción de agua) debido a que disminuye el volumen libre. Polímeros con altos valores de absorción de agua muestran altas velocidades de degradación debido a que las moléculas de agua pueden penetrar en la matriz del poliuretano y por lo tanto acelerar el proceso de hidrólisis. Se observa que en el caso de los poliuretanos obtenidos a partir de LDI e IPDI no existe una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pérdida de peso. Este resultado se debe a que en el caso de los poliuretanos obtenidos a partir de IPDI la estructura del segmento duro dificulta el proceso de difusión debido a la presencia de los anillos del IPDI (similar a un a camino tortuoso). En el caso de los poliuretanos obtenidos a partir de LDI debería aumentar el porcentaje de pérdida de peso debido a que la absorción de agua debería aumentar debido a la flexibilidad de las cadenas pero la velocidad de difusión también disminuye pero debido a la presencia de los enlaces tipo puentes de hidrógeno [13].

La determinación de la adhesión de proteínas es una importante variable en el estudio de bioadhesivos candidatos en aplicaciones biomédicas (en general se busca recudir la adsorción de proteínas, ya que una mayor adsorción de proteínas puede generar procesos de coagulación). Para el ensayo se utilizó control el poliuretano denominado PU, que registró una adhesión de proteínas de albumina de suero bovino (BSA) de 0.5 µg / L y proteínas de fibrinógeno de 1 µg / L. En general los poliuretanos obtenidos a partir de LDI mostraron una menor adsorción de proteínas con respecto al material de control. En la Figura 6 se observa que la adhesión de proteínas es mayor para los poliuretanos obtenidos a partir de IPDI en comparación con los obtenidos a partir de LDI. La presencia de los enlaces éster en el LDI aumentan el carácter hidrolítico del poliuretano (hidrofilicidad aumenta la resistencia a la adsorción de proteínas; a medida de que el ángulo de contacto decrece la resistencia a la adsorción de proteínas aumenta). Este resultado muestra que los materiales obtenidos a partir de diisocianatos de lisina tienen baja citotoxicidad y buena biocompatibilidad en comparación con los obtenidos a partir de IPDI. Por otro lado se observa que la adhesión de proteínas disminuye levemente al aumentar el contenido de glucósido. Esto podría deberse a que al incrementar el contenido de glucósido se incrementa la densidad de entrecruzamiento del material y por lo tanto se dificulta la adhesión de proteínas, ya que se dificulta el proceso de difusión del sustrato hacia la matriz de poliuretano [14].

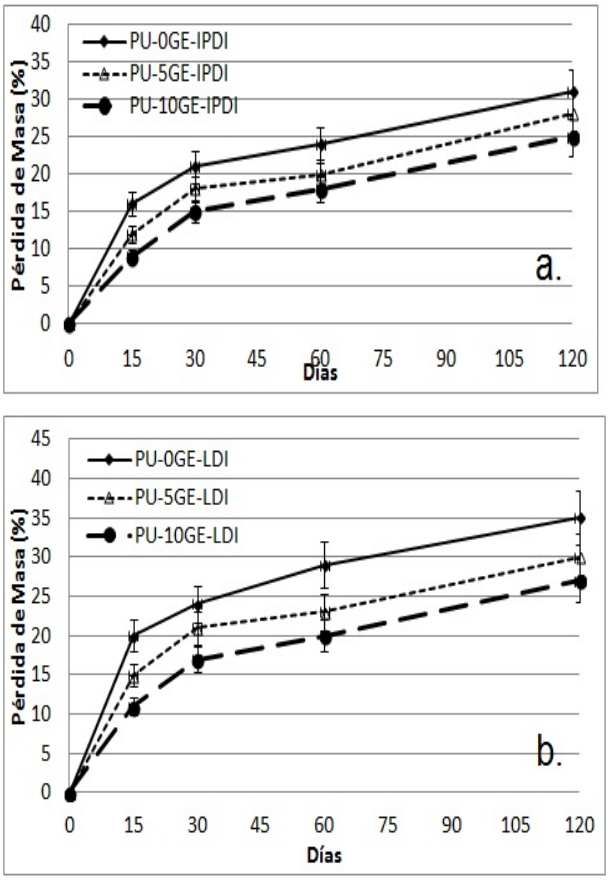


Figura 5. Pérdida de masa (degradación *in vitro*) de los poliuretanos obtenidos con a. LDI y b. IPDI

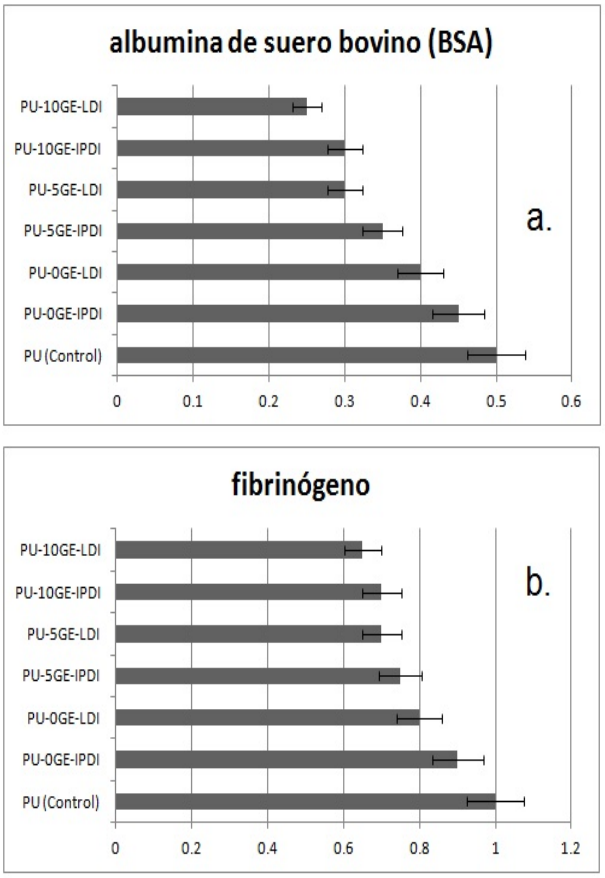


Figura 6. Adhesión de proteínas de los bioadhesivos obtenidos a. proteínas de albumina de suero bovino (BSA y b. proteínas de fibrinógeno

4. CONCLUSIONES

Se sintetizaron bioadhesivos tipo poliuretano a partir de poliol-glucósido de etilenglicol con diferentes diisocianatos, IPDI y LDI. Se determinó que los poliuretanos obtenidos a partir de LDI poseen menores propiedades mecánicas, y de adhesión y un mayor grado de entrecruzamiento en comparación con los homólogos obtenidos a partir de IPDI. Esta disminución puede ser atribuida en términos de la reactividad del diisocianato ya que los grupos aceptores de electrones ligados al NCO aumentan la reactividad por lo que el IPDI es más reactivo que el LDI, lo que genera una mayor formación de grupos uretano en el caso de los poliuretanos obtenidos con IPDI. Sin embargo los resultados del análisis del carácter biodegradable (ángulo de contacto y pérdida de peso) mostraron que estos materiales poseían un mayor carácter hidrófobo debido a la presencia de los enlaces éster en la estructura del segmento duro. También se encontró que los poliuretanos obtenidos a partir de LDI tienen baja citotoxicidad y buena biocompatibilidad en comparación con los obtenidos a partir de IPDI.

5. AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a la Dirección de Investigación de la Universidad de La Sabana por la asistencia financiera a través del proyecto identificado con código ING-132-2012.

6. REFERENCIAS

[1]. A. Kaushik and S. Paramjit, Int. J. Polym. Anal. Ch. 10 (2005) 373.

[2]. I. M. Sonal Desai, B. D. Thakore and S. D. Sarawade, Polym. Eng. Sci. 40 (2000) 1200.

[3]. S. K. Ha and H. C. Broecker, Macromol. Mater. Eng. 288 (2003) 569.

[4]. S. A. Guelcher, A. Srinivasan, J. E. Dumas, J. E. Didier, S. McBride and J. O. Hollinge, Biomaterials 29 (2008) 1762.

[5]. S. Guelcher, A. Srinivasan, A. Hafeman, K. Gallagher, J. Doctor, S. Khetan, S. McBride and J. Hollinger, Tissue Eng. 13 (2007) 2321.

[6]. L. Yongshang, L. Tighzert, F. Berzin and S. Rondot, Carbohyd. Polym. 61 (2005) 174.

[7]. M. F. Valero, J. E. Pulido and A. Ramírez, J. Elastom. Plast. 41 (2009) 223.

[8]. P. S. Sathiskumar and G. Madras, Polym. Degrad. Stabil. 96 (2011) 1695.

[9]. J. Guan, K. L. Fujimoto, M. S. Sacks and W. R. Wagner, Biomaterials 26 (2005) 3961.

[10]. S. Mondal and D. Martin, Polym. Degrad. Stabil. 97 (2012) 1553.

[11]. H. Tian, Y. Wang, L. Zhang, C. Quan and X. Zhang, Ind. Crop. Prod. 32 (2010) 13.

[12]. K. M. Zia, M. Zuber, M. J. Saif, M. Jawaid, K. Mahmood, M. Shahid, M. N. Anjum and M. N. Ahmada, Int. J. Biol. Macromol. 62 (2013) 670.

[13]. L. H. Chan-Chan, R. Solis-Correa, R. F. Vargas-Coronado, J. M. Cervantes-Uc, J. V. Cauich-Rodríguez, P. Quintana and P. Bartolo-Pérez, Acta Biomater. 6 (2010) 2015.

[14]. H. L. Ildeu, E. A. Pereira, P. S. Patrício, A. M. Góes, V. S. Gomide,

[15]. E. P. Junior and R. L. Oréfice, Acta Biomater. 6 (2010) 3056.

©2016 Universidad Simón Bolívar