

Poliuretanos: Revisión bibliográfica y resultados experimentales obtenidos en la síntesis y caracterización de poli(éster-uretano-urea)s

Emerson O. Pérez-Valdez¹, Juan Miguel Palomino Luna², Karla Alejandra Barrera Rivera² y Antonio Martínez Richa^{2*}

¹ Escuela de Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Ciudad de Guatemala, Guatemala.; email: jm.palominoluna@ugto.mx¹

² Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, Guanajuato, Gto. 36050. México; emails: jm.palominoluna@ugto.mx, fionita@ugto.mx, richa@ugto.mx

Resumen

El interés en poliuretanos sintéticos biodegradables se ha incrementado recientemente en base a las aplicaciones que de estos materiales se han hecho en el área de biomedicina e ingeniería en tejidos. En este artículo se presenta en primer lugar una revisión bibliográfica sobre la historia, generalidades, propiedades y usos de los polímeros naturales, polímeros sintéticos, y biodegradables. Posteriormente se muestran los resultados experimentales obtenidos durante la estancia de verano. En la sección experimental se presenta (a) los métodos de síntesis y la caracterización de varios poli(éster-uretano-urea)s que son de interés en ingeniería de tejidos y biomedicina y (b) la síntesis de un poliuretano a partir de PCL-diol, 4,4'-diisocyanato dicyclohexylmethane (H12MDI) conteniendo el aminoácido L-histidina. Asimismo, se evaluó la liberación de fármacos del polímero obtenido en el inciso (b). Se utilizó el medicamento acetaminofén como modelo para el estudio de liberación controlada. Los polímeros obtenidos se caracterizaron por Infrarrojo por Transformada de Fourier (FT-IR) y Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Palabras clave: Polímeros, poliuretanos, ingeniería de tejidos, liberación de fármacos, elastómero.

Introducción

Los poliuretanos (PUs) son una familia de compuestos químicos que se obtienen a partir de la reacción química entre polioles y diisocyanatos, lo que conduce a una estructura molecular única que permite una amplia modulación de propiedades físicas y químicas. Los PUs han sido utilizados con éxito en una multitud de campos industriales, como la fabricación de pinturas, recubrimientos, adhesivos, espumas, elastómeros, fibras y sellantes, entre otros.

Para comprender mejor los principios del comportamiento de los poliuretanos, es importante revisar los antecedentes históricos relacionados con el estudio de polímeros en general, incluyendo polímeros sintéticos y biopolímeros. Dentro de ello es importante considerar tanto la evolución en la producción de polímeros y los problemas ambientales derivados del mal manejo de los desechos de polímeros sintéticos. Estos desafíos han motivado la búsqueda de alternativas para reemplazar los plásticos de un solo uso, lo que ha generado un nuevo campo de interés en la comunidad científica: el uso de polímeros biodegradables y biopolímeros sintéticos, entre los cuales los poliuretanos ocupan un punto de interés especial.

Los poliuretanos (PUs) son materiales que se pueden diseñar en base a las relaciones estructura propiedad, ya que las propiedades mecánicas, físicas y químicas de estos materiales pueden ser modificadas para fines específicos. La incorporación de diferentes aditivos, sustancias químicas (como aminoácidos) y la creación de grupos funcionales ramificados entre otros, permite obtener una gama de propiedades en el producto final, lo cual hace posible el desarrollo de un producto con funciones específicas (Akindoyo, Beg, Ghazali, Islam, Jeyaratnam & Yuvaraj, 2016).

Historia

Los polímeros sintéticos han sido objeto de estudio por los científicos, directa e indirectamente; para eso debemos remontarnos al año 1846, en el que Christian Schönbein, a quien se acredita el descubrimiento de la nitrocelulosa, realizó su síntesis mediante la reacción de ácido nítrico y ácido sulfúrico con celulosa; este fue un precursor importante para la producción del primer plástico en 1868, cuando John W. Hyatt sintetizó celuloide utilizando nitrocelulosa y alcanfor, los cuales reaccionaron en condiciones de alta temperatura y presión (Saunders & Taylor, 1990).

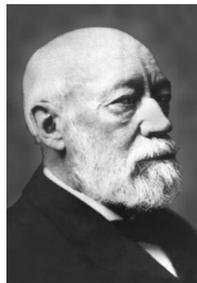


Figura 1. Fotografía de John W. Hyatt

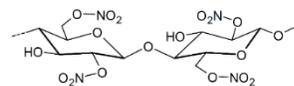


Figura 2. Estructura química de la nitrocelulosa

Posteriormente, en 1909 el químico Leo Hendrik Baekeland sintetizó la baquelita; la primera en el desarrollo de una serie de resinas sintéticas que revolucionaron la vida iniciando la era del plástico, gracias a sus propiedades ya que puede moldearse a medida que se forma y al solidificar se convierte en un material duro, aislante, resistente al agua y a una gran cantidad de disolventes.

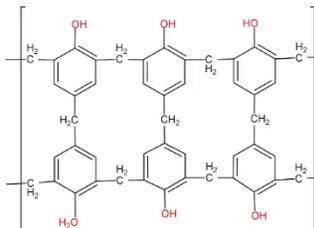


Figura 3. Estructura química de la Baquelita

Sin embargo, no es hasta hace 103 años que se inició la “Ciencia de polímeros” gracias a la publicación de Hermann Staudinger (1920), *Über Polymerisation*, en el cual detalla su visión sobre los procesos de polimerización, y la posible unión de varios monómeros en cadenas largas para formar dichos polímeros. Y junto al estudio “*Über Isopren und Kautschuk*” (1922), se inicia la “Ciencia Macromolecular”; siendo hasta finales de los años 30’s que sus propuestas fueron probadas experimentalmente (Frey & Johann, 2020). Gracias a estos descubrimientos en el campo de la química macromolecular, Staudinger ganó un premio Nobel en 1953.

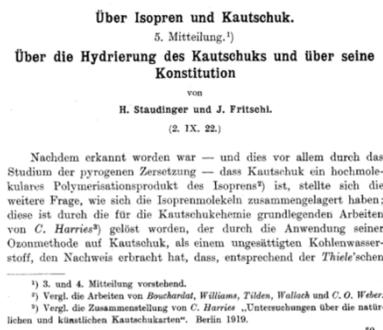


Figura 4. Estudio titulado “Über Isopren und Kautschuk” por Hermann Staudinger

Paralelo a estas investigaciones en los años 30's Wallace H. Carothers investigó la construcción de polímeros haciendo reaccionar pequeñas moléculas orgánicas con grupos funcionales específicos para la síntesis de largas cadenas macromoleculares; por ejemplo, combinando ácidos dicarboxílicos con dioles o diaminas para formar las cadenas (American Chemical Society, s. f.).

Un polímero sintetizado a principios de 1935 a partir de ácido adípico y hexametilendiamina, denominado fibra 66 porque cada uno de sus monómeros tenía 6 carbonos en su estructura, marcó un avance muy importante en el uso de polímeros sintéticos ya que 4 años más tarde, comenzó la producción de la primera planta de nylon a gran escala, para la fabricación de medias para mujer (ACS, s. f.).

Nylon 6/6

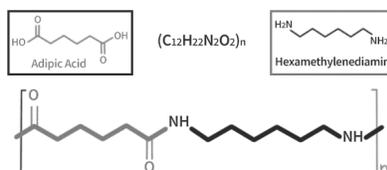


Figura 5. Fibra 66

Desde ese entonces, ha aumentado el uso de los polímeros sintéticos en el día a día de la humanidad, siendo otro evento importante el desarrollo de la pintura Kem-Tone® por parte de Sherwin-Williams, donde se utilizan polímeros sintéticos formados a partir de alcoholes y ácidos complejos (alquídicos) y elaborados a partir de compuestos aromáticos que contienen grupos OH (fenólicos); presentando una transición de pinturas “naturales” a pinturas de proteínas modificadas con aceite en agua (ACS, s. f.).



Figura 6. Línea de montaje Kem-Tone® durante la segunda guerra mundial

En 1946 Mark fundó el Instituto de investigación de polímeros, aunque inicialmente contaba con una cantidad limitada de químicos, en la actualidad muchas universidades destacadas cuentan ya con un instituto de polímeros u ofrecen programas de polímeros (ACS, s.f.). Y poco tiempo después, en 1951 J. Paul Hogan y Robert L. Banks desarrollaron el polipropileno y el Polietileno de alta densidad, productos importantes hasta el día de hoy en la industria de polímeros. A partir de estos años, se desarrollaron una amplia gama de polímeros utilizados en una variedad de industrias, como pinturas, resinas, aislantes térmicos, entre otros; y utilizando también una variedad de técnicas de polimerización.

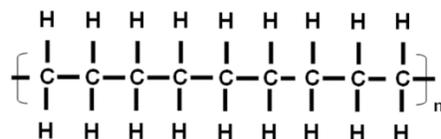


Figura 7. Estructura química del polietileno

La ciencia de polímeros ha evolucionado y con ello la objetividad de los productos, ya que durante las últimas décadas la comunidad científica ha mostrado un interés en biopolímeros, polímeros sintéticos degradables, destacando sus usos en la ingeniería médica e ingeniería de tejidos.

Clasificación de los polímeros

Por su origen

Teniendo un previo acercamiento a la evolución de los polímeros, se observa una clara división o clasificación de los polímeros dependiendo del origen de sus precursores, los polímeros naturales (biopolímeros), cuyo origen radica en polímeros encontrados y sintetizados mediante procesos metabólicos de especies en específico. Entre los más importantes encontramos la celulosa, un polisacárido compuesto de unidades de glucosa unidas por enlaces 1,4-glucosídicos; tanto la celulosa como sus principales derivados, como el acetato de celulosa y el celofán cuentan entre sus aplicaciones como membranas, fibras textiles, películas de celofán, embalaje, entre otros.

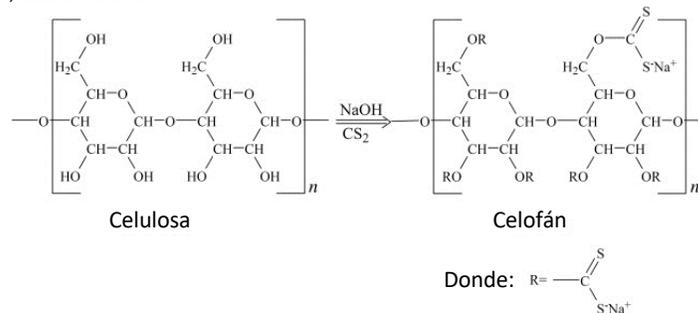


Figura 8. Síntesis de celofán a partir de celulosa

El segundo biopolímero más abundante es la quitina, constituida por unidades de N-acetil glucosamina y N-glucosamida; cuenta con propiedades hidrofóbicas, de estructura cristalina y rígida, propiedades por las que es importante como exoesqueleto en muchos organismos como el de los artrópodos (como camarón, cangrejo, insectos, etc) y en la pared celular de hongos (Rodríguez-Pedroso *et al*, 2009). Por último, dentro de esta clasificación podemos encontrar al almidón, cuya fuente principal es el maíz, trigo y la papa; y se compone de amilosa con capas externas de amilopectina; este biopolímero suele utilizarse en la actualidad en industrias de cemento, para fabricación de envases, adhesivos, bioplásticos, etc. (Oliva, 2012).

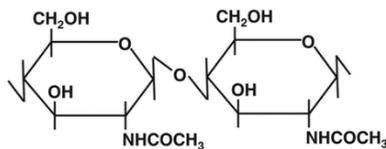


Figura 9. Estructura química de la quitina

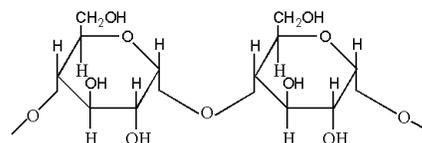


Figura 10. Estructura química del almidón

Y por otro lado, los polímeros sintéticos, los cuales tienen propiedades biológicamente inertes, al ser sintetizadas de manera controlada cuentan con propiedades predecibles y específicas. Entre los polímeros sintéticos más importantes para el uso diario que se han desarrollado encontramos los derivados de petróleo, donde el Polietileno (PET) destaca como el termoplástico más utilizado, incluyendo PET de alta y baja densidad (Nakajima, Dijkstra & Loos, 2017).

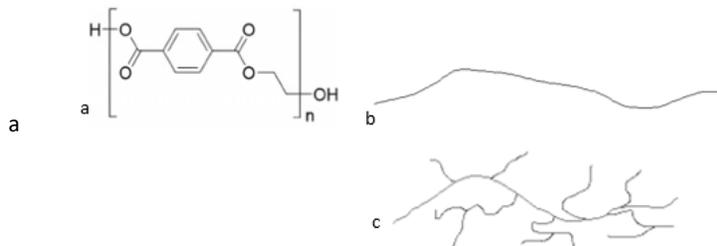


Figura 11. a estructura general del Polietilenglicol PET. b. Cadena lineal del Polietileno de alta densidad (HDPE) c. Cadena ramificada de Polietileno de baja densidad (LDPE)

En la familia de los vinilos se encuentra el cloruro de polivinilo (PVC), utilizado en fabricación de tuberías, juguetes, revestimientos aislantes, etc. Y los acetatos de polivinilo, utilizados en mayor cantidad para la fabricación de adhesivos (Nakajima et al, 2017).

Otra familia representativa de este tipo de polímeros son los estirenos, donde se destaca la producción de poliestireno, un termoplástico duro utilizado en laboratorios, jugueterías embalajes y fabricación de recipientes (vasos, termos, etc.) (Nakajima et al, 2017).

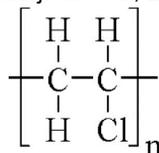


Figura 12. Estructura química del PVC

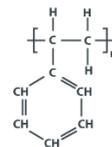


Figura 13 Estructura química del poliestireno

En la revisión histórica observamos como ha incrementado la cantidad de estudios respecto a estos polímeros, por su gran utilidad en la vida diaria de la humanidad; tomando una mayor relevancia en la actualidad los polímeros sintéticos biodegradables, debido a la crisis ambiental que ocasionó la industria de polímeros sintéticos convencionales (en especial el plástico) por falta de políticas para manejo de este tipo de desechos; los polímeros biodegradables más representativos son los poliésteres, polianhídridos, poliésteramidas y poliuretanos, siendo los últimos el objeto principal de estudio durante esta revisión.

Por su comportamiento frente al calor.

Se clasifican en tres grandes grupos: los termoplásticos, un polímero que a temperatura ambiente es plástico o deformable, se endurece en un estado vítreo a bajas temperaturas y cuando se calienta lo suficiente puede derretirse; estos tienen en su mayoría altos pesos moleculares y con fuerzas intermoleculares puede asociar sus largas cadenas, una característica importante es que pueden moldearse más de una vez mediante calentamiento (Oliva, 2012).

Los termoestables, a diferencia de los anteriores, no pueden fundirse después del primer proceso de formación y solidificación. Sus estructuras son más rígidas que los anteriores y en la mayoría de sus síntesis, se utilizan aldehídos como precursores algunos ejemplos son la baquelita, polímeros del fenol y resinas epoxi.

Por último, se encuentran los elastómeros, con estructuras amorfas, transición vítrea inferior a la del ambiente y constituidos por cadenas ligeramente reticuladas, a este grupo pertenecen los Poliuretanos (PUs).

Por su estructura intermolecular

El comportamiento frente al calor explicado en la sección anterior se debe principalmente a la estructura intermolecular de los polímeros y de igual forma pueden dividirse en tres grupos principales: lineales, donde sus cadenas lineales suelen estar unidas únicamente por fuerzas débiles, como fuerzas de Van der Waals y suelen comportarse como termoplásticos. Ramificados, cuyas cadenas suelen tener sustituyentes o pequeñas cadenas en puntos de ramificación y se comportan como elastómeros. Por último, los polímeros entrecruzados, que tienen enlaces químicos uniendo las cadenas, formando una especie de “redes” suelen ser termofijos y de alto peso molecular (M_n) (Oliva, 2012).

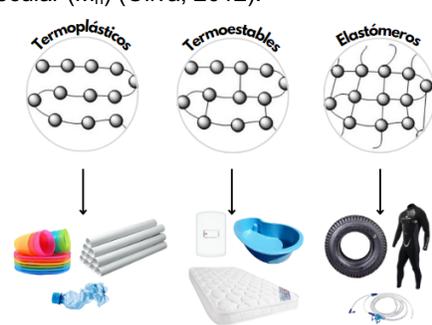


Figura 14. Ejemplos de termoplástico, termoestable y elastómero

Poliuretanos

Los poliuretanos (PUs) son materiales poliméricos versátiles que han sido ampliamente estudiados y aplicados en diversas industrias debido a su amplia gama de propiedades y aplicaciones prácticas. Su estructura única, que resulta de la reacción entre polioles y diisocianatos, permite una amplia modulación de sus características físicas y químicas (Akindoyo et al., 2016). Los PUs son estudiados por su estructura, su comportamiento térmico y otras propiedades relevantes, así como sus aplicaciones actuales y el estado del arte en la investigación de estos materiales.

En base a sus propiedades mecánicas, los PUs pueden ser clasificados en uno de los dos grupos principales:

Poliuretanos Termoplásticos (TPUs). Se trata de materiales lineales y amorfos, y pueden ablandarse y fundirse cuando se calientan. Un caso especial son los termoplásticos elastoméricos (TPEs), los cuales tienen propiedades de elasticidad y flexibilidad, lo que los hace adecuados para aplicaciones que requieren cierta recuperación elástica tras la deformación.

Poliuretanos Termoestables (SPUs). Los PUs termoestables son materiales reticulados tridimensionales, lo que significa que no pueden fundirse ni ablandarse al calentarse. Esta estructura les confiere una mayor resistencia mecánica y estabilidad térmica en comparación con los TPUs.

Los TPEs se obtienen mediante la incorporación de segmentos de cadena de polioles de alto peso molecular, también conocidos como extensores de diol, lo que produce entrecruzamiento físico. Estos segmentos flexibles facilitan la capacidad de estirarse y recuperar su forma original, confiriendo al material su comportamiento elastomérico (Diani, Pantano, & Coltelli, 2021).

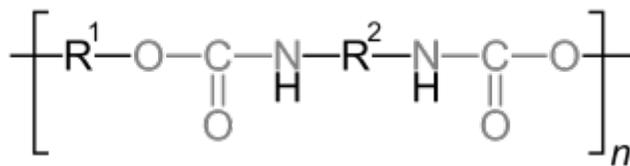


Figura 15. Estructura general de los poliuretanos

Comportamiento térmico y otras propiedades relevantes de los PUs:

El comportamiento térmico de los PUs es un aspecto crítico para muchas de sus aplicaciones. Debido a su naturaleza lineal y amorfa, los TPUs exhiben un punto de fusión más bajo y son más susceptibles a la degradación térmica en comparación con los SPUs, que poseen una estructura reticulada más estable. Sin embargo, se ha avanzado significativamente en la mejora de la estabilidad térmica de los TPUs mediante la incorporación de aditivos y técnicas de modificación química (Gong, Zhang, & Jiang, 2018).

Además de su comportamiento al calor, los PUs presentan otras propiedades destacadas, como su buena resistencia mecánica, alta resistencia al desgaste, flexibilidad, resistencia a la abrasión y la permeabilidad, así como su capacidad de ser modificados para usos como agentes de liberación controlada de fármacos en aplicaciones biomédicas.

Liberación de fármacos

Podemos definir a un "fármaco" como aquella sustancia de origen natural, sintético o semisintético que una vez administrada en un organismo cumple funciones metabólicas y fisiológicas específicas bajo fines terapéuticos, para tratar de aliviar o curar alguna afectación en la salud de quien lo haya consumido. Los fármacos no son productos mágicos, y obedecen una gran cantidad de principios Biológicos y Químicos para que puedan cumplir sus objetivos. Los principios activos tienen que ser transportados hasta el cuerpo por medio de vehículos de acuerdo con la tarea indicada (bajar respuestas inflamatorias, suprimir el sistema

inmune, disminuir la presión arterial, etc.). Así, la naturaleza química de un medicamento antipirético es diferente al de un anticancerígeno o al desarrollado para auxiliar a un paciente posterior a una operación de trasplante de órganos. Un reto para los investigadores es el de construir vehículos para la correcta entrega de las sustancias de interés en un punto diana deseado.

El uso de medicamentos y agentes terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades se produce en función de las necesidades etiológicas para cada caso. La variedad de formas farmacéuticas y vías de administración giran en torno a este eje, por lo que el uso de polímeros basados en poliuretanos como posibles estructuras para transportar y liberar fármacos se ha estudiado por más de 75 años para la elaboración de variadas presentaciones que aprovechan las propiedades de biocompatibilidad, biodegradación y funcionalización de estos polímeros.

La Química de los poliuretanos permite una buena adaptabilidad en sistemas fisiológicos. Existen dos formas en las cuales estos materiales existen en función de sus usos médicos: (a) PUs bioinertes y (b) PUs biodegradables. Los primeros son principalmente utilizados al ser de difícil degradación como dispositivos médicos y de composición para órganos artificiales, mientras que los segundos pueden ser fabricados para ingeniería de tejidos y vehículos de liberación controlada de fármacos (Basu, 2016).

Los procesos de liberación de los PUs biodegradables están dados por la capacidad de hidrólisis de sus enlaces, generando productos con características lo menos tóxicas posibles para el organismo. Para el caso de los poliéster-uretanos, la primera etapa de degradación está basada en reacciones hidrolíticas de los grupos éster, siendo un proceso rápido que depende del pH del ambiente en el cual se encuentren. PUs basados en ésteres también son degradados por vías enzimáticas de colesterol esterasas, carboxil esterasas y lipasas, por lo que la modificación de la presencia de estos grupos funcionales tienen efecto en la velocidad de liberación. Las secciones duras que poseen los enlaces uretano mimetizan las características de las amidas, por lo que su comportamiento y formas de degradación son muy similares. En particular, es importante el efecto enzimático de la elastasa neutrofílica humana y el peróxido de hidrógeno producido por macrófagos. Dentro de los reactivos para la síntesis se busca el uso de materiales que al deteriorarse generen especies lo más semejantes a los metabolitos corporales, tal es el caso de diisocianatos no aromáticos (como la lisina diisocianato) que son preferidos frente a los aromáticos para experimentos *in vivo*, ya que los compuestos aromáticos suelen producir aminas carcinogénicas (Williams, 2008).

La modificación de los grupos funcionales presentes en las cadenas duras y blandas, la relación entre la química de las amidas y los ésteres, el arreglo del polímero y la forma en la cual los principios activos son distribuidos son posibles gracias a la naturaleza de los poliuretanos. De esta forma, se presentan distintas capacidades para enfrentar problemáticas que la medicina convencional no puede resolver. En base a las características anteriores, los PUs se han abierto paso a una enorme variedad de formas de transporte y liberación (Storey, 1994).

Se ha investigado el uso de películas poliméricas para el tratamiento local de glioblastomas. Los métodos convencionales de ingestión de medicamentos resultan problemáticos puesto que la barrera hematoencefálica representa una barrera casi imposible de atravesar, por lo que el uso de matrices eluyentes para el tratamiento local han sido creadas y han inspirado el diseño de otro tipo de sistemas, como el del uso de Gemcitabina (un análogo de deoxicidina), el cual inhibe la síntesis de ADN en la aplicación a tumores inoperables de tipo pancreático y de conducto biliar. Estudios han demostrado las capacidades de liberación y como estas pueden ser adaptadas en el poliuretano cambiando las cantidades de los excipientes manitol y acetato de sodio. (Choi, 2019).

Con respecto a la tecnología de suturas, estos compuestos pueden ser fácilmente transformados a polímeros con memoria de forma. Esta clase de polímeros es sensible a cambios y a estímulos del medio en donde se encuentren. Así por ejemplo, si intercalamos grupos derivados de la piridina en lugar de hidrógenos en los nitrógenos del uretano construimos una serie de puntos de naturaleza básica a lo largo de la molécula. En presencia de un descenso en el pH la existencia de protones excedentes reaccionará en un proceso ácido-base con las piridinas del polímero y los iones piridinio resultantes tienen la capacidad de coordinarse con los oxígenos de los grupos carbonilos mediante puentes de hidrógeno. Se han reportado hilos de sutura que no

necesitan ser muy apretados al momento del procedimiento quirúrgico, dado que el estrés fisiológico los sella de forma automática (Lendlein, 2014).

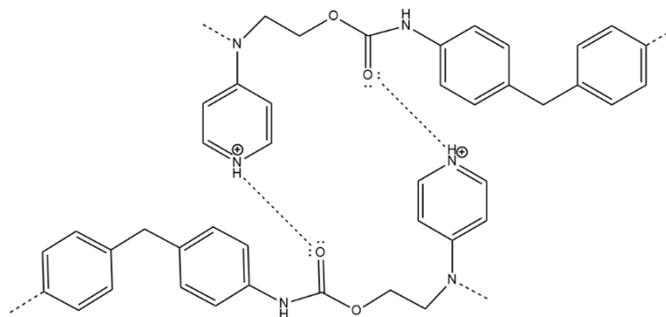


Figura 16. Estructura de polímeros inteligentes sensibles a cambios de pH.

Además de las bondades ya antes mencionadas, se agrega el hecho de que estos polímeros no presentan respuestas inflamatorias de alta importancia (no son sustancias inmunogénicas). Esta característica genera una mayor extensión de desarrollo en ingeniería de tejidos y en películas, fibras y materiales de aplicación local en órganos y sistemas biológicos. Ya mencionamos la posibilidad de usar láminas de poliuretanos degradables para dispersión de medicamentos oncológicos de bajo peso molecular; gracias al estudio de PUs bioinertes se han desarrollado métodos de liberación de componentes de gran tamaño (proteínas, por ejemplo).

Normalmente este tipo de componentes se administra de maneras no entéricas a causa de la inactivación provocada por los ambientes hidrolíticos del aparato digestivo. La insulina tiene que ser forzosamente administrada por vías parenterales (inyecciones subcutáneas) y así como ella otros medicamentos de esta naturaleza presentan las mismas dificultades para poder actuar en los pacientes.

La manufactura de microesferas inyectables conteniendo rhBMP-2 (proteína morfogénica humana recombinante) en huesos fracturados de rata han demostrado la capacidad de liberar este factor de crecimiento por un tiempo de hasta tres semanas una vez depositado (Li, 2009), indicando la estimulación de la sanación del tejido y exponiendo una nueva alternativa de afrontar este tipo de problemáticas.

Otro exponente del uso de PUs con fines aplicables a la salud humana y que no tiene una relación directa con la utilización de drogas, es la síntesis de sistemas de matrices basadas en poliuretanos. Aprovechando la capacidad de los polímeros bioinertes (aplicando una base fuerte y la adición de un halógeno), se pueden producir materiales de liberación de sustancias antimicrobianas con potencial en cobertura de dispositivos médicos, en sanitización y en purificación de agua (Aviv, 2013).

Los polli (éster-uretanos) pueden ser modificados consecutivamente de su obtención con ayuda de aminoácidos como extendedores y terminadores de cadena. La adición de estas moléculas supone una mayor facilidad de interacciones con medios acuosos, haciendo más rápido y eficaz la fragmentación y degradación en dispositivos médicos, injertos y películas para liberación controlada (Barrera-Rivera 2018).

Síntesis de Poli (éster-uretano-urea)s.

Los poliuretanos y las poliureas son polímeros que se forman a partir de la reacción de un diisocianato con un compuesto que contiene dos o más grupos funcionales activos. La diferencia entre ellos radica en el tipo de compuesto utilizado: los poliuretanos se forman a partir de polioles, mientras que las poliureas se forman a partir de aminas (Hess & O'Connell, 2001).

Para esta investigación fue utilizada la metodología descrita por Antolín-Cerón, Nuño-Donlucas, Barrera-Rivera, & Martínez-Richa (2018), realizando la síntesis en dos pasos de poliuretanos.

Sección experimental

Con el fin de contrastar el comportamiento mecánico de los poliuretanos comunes frente a poliuretanos biodegradables, se planteó la síntesis de Poli (éster-uretano-urea)s, partiendo de poly ϵ -caprolactone obtenido mediante una síntesis de ruptura de anillo de ϵ -caprolactona catalizada por la enzima *Yarrowia lipolytica lipase* (YLL) inmovilizada utilizando el procedimiento descrito en el estudio de Barrera-Rivera *et al.*

Se utilizaron dos métodos de preparación, de un paso y dos pasos (método del prepolímero); para el primer método se colocó en un matraz de fondo redondo 5 g de PCL-diol, 899.62 μ L de Hexametildiisocianato (H_{12} MDI) disueltos en 20 mL de 1,2-dicloroetano; posteriormente se añadieron 36.04 μ L de Octanoato de Estaño (II) (Oct_2Sn), se calentó por 2 horas y se dejó evaporar el solvente a temperatura ambiente por 72 horas. El polímero obtenido se caracterizó por sus propiedades mecánicas y estructurales.

En la segunda parte se evaluó la efectividad en la síntesis de poli (éster-uretano-urea)s. Para ello se preparó el pre-polímero mencionado anteriormente, y utilizando distintas proporciones mostradas en la tabla 1 se realizó la segunda etapa añadiendo Hexametildiamina (HMDA) y manteniendo a la misma temperatura (80°C) por 3 horas.

Tabla 1. Proporciones de sustratos utilizados para la síntesis de Poli(éster uretano urea)s.

Polímero	PCL-diol (g)	H_{12} MDI (mL)	HMDA (g)
PCL- HMDA (1:1)	1	0	1
PCL- H_{12} HMDI-HMDA (1:3:2)	1	3	2
PCL- H_{12} HMDI-HMDA (2:1:3)	2	3	1

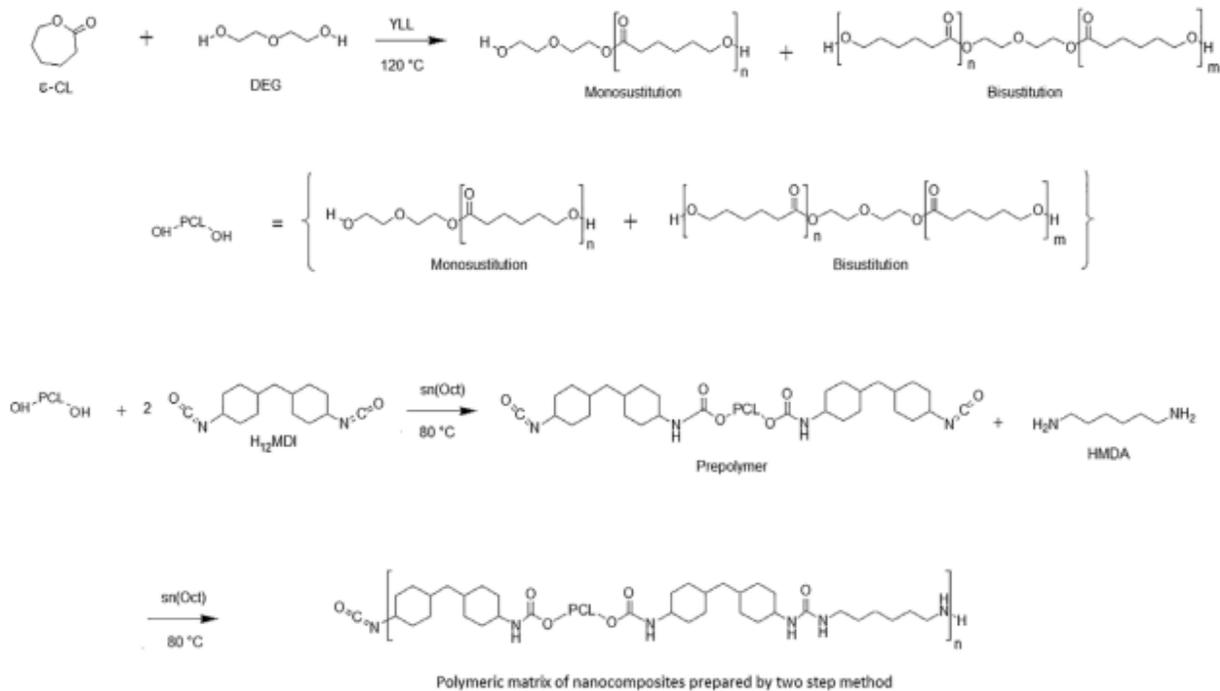


Figura 16. Ruta sintética de la preparación de PCL-diól y posterior síntesis de PU y PU sintetizado en dos pasos.

Para la elaboración de PUs con intenciones de generar vehículos de liberación de fármacos de efecto controlado, se procedió a preparar el polímero base del proyecto utilizando 5 gramos de PCL-diól, generado a partir de la catálisis enzimática de la YLL. Fueron depositados en un matraz redondo de 25 mL bajo una temperatura de 80 °C y disueltos en un volumen suficiente de 1,2-dicloroetano. Una vez disuelto el reactivo y homogenizado, se procedió a la adición de 899 µL de hexametil diisocianato en conjunto con 36.04 µL de SnOct₂ como catalizador. La reacción se aseguró por un periodo de 2 horas, el producto obtenido fue depositado en una caja con fondo de papel de teflón para la formación de una película que reposó por 24 horas. Posterior al tiempo de descanso se efectuaron pruebas mecánicas para evaluar las propiedades del PU en conjunto con el análisis de FT-IR.

Una vez desarrollados los experimentos de elongación se repitió la síntesis de PU bajo el protocolo anterior por un tiempo de 1 hora y 45 minutos, posteriormente se agregaron 146.66 mg de L-histidina con 291.2 µL de trietilamina por 5 horas a 80 °C. El contenido fue vertido en otra caja con papel de teflón para la formación de otra película a la cual se le aplicaron los mismos estudios. Dos poliuretanos fueron generados, uno con la cantidad exacta del aminoácido y otro con un exceso de este. Los mismos análisis para el producto fueron efectuados en conjunto de un análisis DSC.

Para obtener el sistema de liberación controlada, se disuelven el PU conteniendo el aminoácido y el 1 % en peso de acetaminofén, mediante agitación sencilla en 1,2-dicloroetano. La película obtenida después de evaporar el disolvente se desprende y luego se analizan sus propiedades mecánicas, sus espectros de infrarrojo. El comportamiento de liberación de fármacos se determinó mediante análisis de UV a 250 nm de longitud de onda a dos diferentes pHs: 7 y 5.

Resultados y discusión

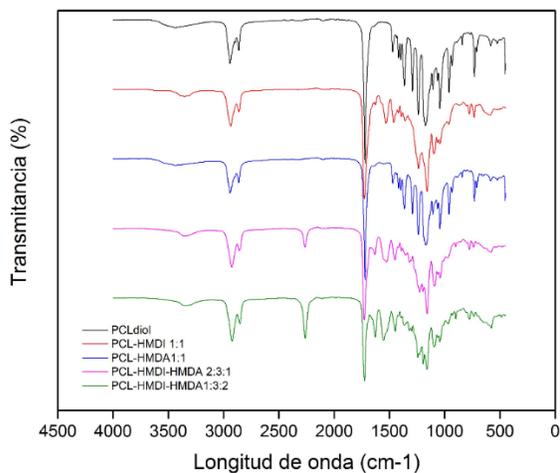


Figura 17. Espectro FT-IR de los 5 polímeros sintetizados por: síntesis catalizada por enzima, síntesis de poliuretano, y síntesis en dos pasos de poliuretano.

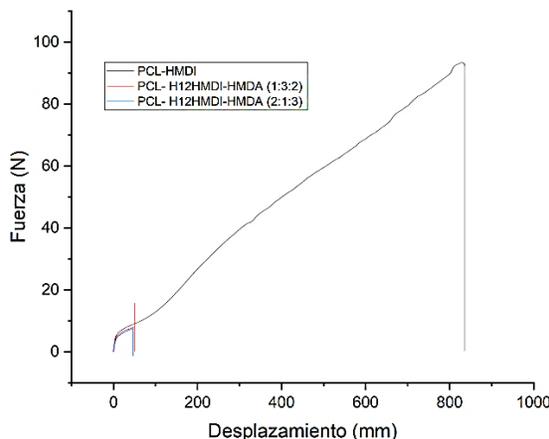


Figura 18. Propiedades mecánicas de los polímeros sintetizados

Como se observa en los espectros FT-IR de la figura 17, todos los compuestos presentaron una señal intensa alrededor de 1720 cm^{-1} , confirmando la presencia del carbonilo del grupo éster, un hombro en los espectros correspondientes al uretano y la urea en los compuestos PCL-HMDI (1:1), PCL-HMDI-HMDA (2:3:1 y 1:3:2), y la señal en 1105 cm^{-1} se atribuye al grupo éster y se observa una mayor concentración en el PCL diol. Los picos presentes en 2235 cm^{-1} de los últimos dos espectros indican la presencia de grupos isocianato sin reaccionar, lo cual pudo deberse al tiempo de reacción, el cual se recomienda aumentar, así como la cantidad de catalizador.

En la figura 18 se muestra la curva de esfuerzo-elongación de los poliuretanos; donde destaca el comportamiento del polímero PCL-HMDI (1:1) pues fue altamente distensible con deformaciones de rotura hasta de 810 veces a partir de su longitud original, mientras que los poliuretanos sintetizados mediante dos pasos PCL-HMDI-HMDA (2:3:1 y 1:3:2) mostraron una menor capacidad de deformación; la presencia de isocianato mencionada anteriormente podría ser una causa de este comportamiento, pues indica que no sucedió una polimerización estequiométrica, sin embargo en este estudio no se presenta una correlación entre este comportamiento y su estructura.

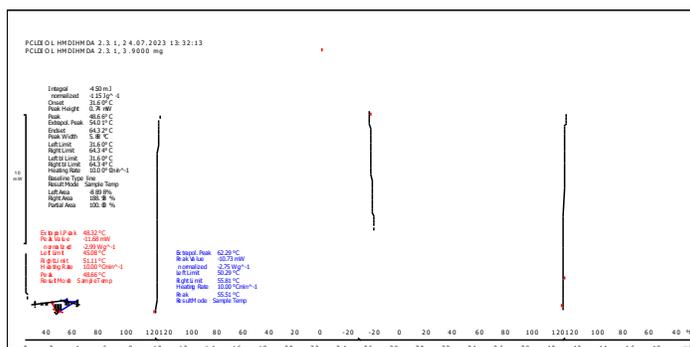


Figura 18. Curva de calentamiento DSC del PCL-HMDI-HMDA (2:3:1).

Los termogramas de las muestras se muestran en la figura 18, donde se observa que para la muestra PCL-HMDI-HMDA (2:3:1) no se observan transiciones cristalinas.

Para el estudio de liberación de acetaminofén, se obtuvieron cuatro muestras distintas, los cuales se caracterizaron por FT-IR. Se obtuvieron (1) polímero sin fármaco obtenido a partir de HMDI y PCL-Diol, (2)

dos muestras de polímeros mezclados con el aminoácido histidina (uno en exceso y otro según se indica en la sección experimental) y (3) una muestra de polímero mezclado con el aminoácido histidina, conteniendo 1% de fármaco. Se estudió la liberación por 50 horas de inmersión en una solución buffer de pH 7.

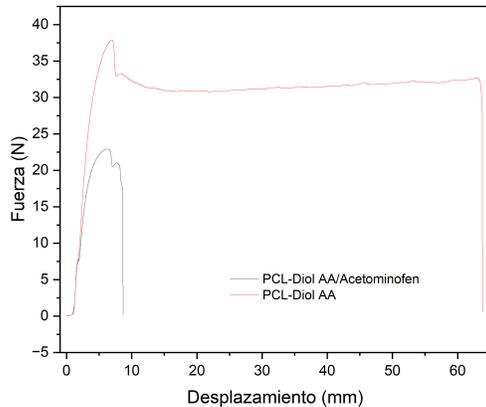


Figura 19. Propiedades elásticas de los polímeros sintetizados

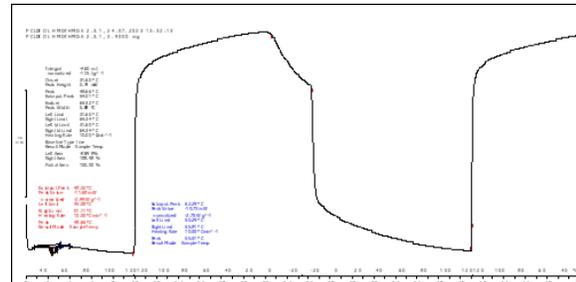


Figura 20. Curva de calentamiento DSC de polímero con exceso de aminoácido

Las propiedades elastoméricas de los PUs disminuyen en la presencia de los aminoácidos y acetaminofén. Esto se refleja en una menor capacidad de elongación. En el PU puro se observa un alargamiento de hasta 700 veces el tamaño original, mientras que en la presencia de histidina se observa un decrecimiento considerable que llegó únicamente hasta 60 veces de estiramiento y menos de 10 mm en la muestra que posee el fármaco. En el estudio de calorimetría diferencial de barrido se observa la presencia de estructuras cristalinas, derivadas muy probablemente de la presencia de histidina excedente, y no como tal de la conformación del polímero.

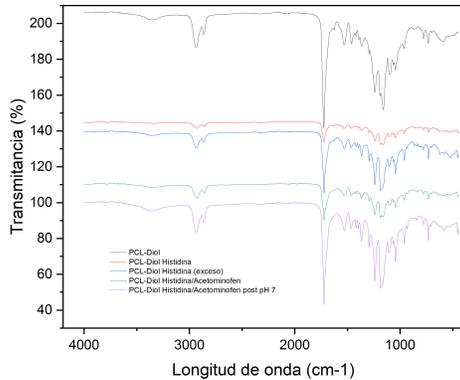


Figura 21. Espectro FT-IR de los 5 polímeros producidos en el proceso de generar vehículos para liberación de fármacos.

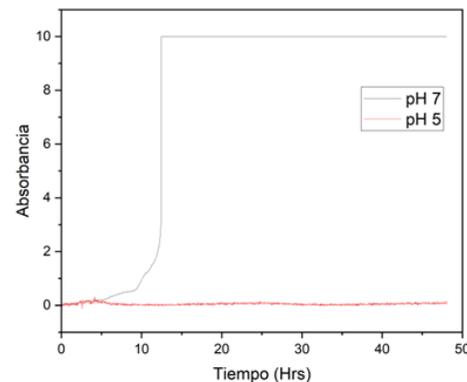


Figura 22. Absorbancia del acetaminofén a través de un periodo de 50 horas en distintos pHs

Los estudios de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier muestran como el aminoácido L-histidina y el acetaminofén, llegan a enmascarar los picos presentes característicos de las estructuras del polímero preparado. Una vez terminada la liberación del fármaco en un tiempo mayor a 50 horas, se observa como estos picos vuelven a regresar a intensidades similares a las del polímero puro, como era de esperarse.

El sistema estudiado para aplicaciones como vehículo de liberación de fármacos presenta un comportamiento prometedor a pH 7, ya que en el transcurso de las 50 horas de liberación se aprecia primero una lenta liberación del fármaco hasta las 12 horas iniciado el proceso. Después no se observan cambios debido a la posible saturación de la solución, lo que indica que se usó demasiado fármaco en el experimento.

En el caso del estudio de liberación a pH 5, se observó que la liberación del fármaco es prácticamente nula. Es de esperarse que este comportamiento pueda deberse a la naturaleza de la histidina como sustancia básica, que puede estar influyendo al llevar a cabo reacciones ácido-base. Otros estudios han demostrado

que para otro fármaco (hidrocortisona) si se observa liberación a pH = 5. Una posible explicación a esta diferencia es que el fármaco utilizado (acetaminofén) tenga la incapacidad de producir disgregación. Estudios futuros necesitan ser realizados para visualizar la causa de la afectación.

Conclusiones

Se obtuvieron varias muestras de Poli(éster uretano urea)s en proporciones 2:3:1 y 1:3:2 a partir de PCLdiol-HMDI-HMDA. El comportamiento mecánico demostró mejores resultados para el poliuretano a partir de la síntesis de un paso (PCL-HMDI), y mediante el estudio térmico DSC, se estableció que no hay cristalinidad en la estructura del PCLdiol-HMDI-HMDA. Para la síntesis de Poliuretanos conteniendo el aminoácido L-histidina, se caracterizaron los productos a través del proceso usando FT-IR, DSC y estudios mecánicos de estiramiento- alargamiento hasta la consolidación del objetivo de conseguir una película liberadora de fármacos (acetaminofén para este proyecto), lo cual produce un sistema con un alto potencial de liberación a pH neutros.

Bibliografía/Referencias

- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(19), 5905. <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
- Akindoyo, J. O., Beg, M. D. H., Ghazali, S., Islam, M. R., Jeyaratnam, N., & Yuvaraj, A. R. (2016). Polyurethane types, synthesis and applications – a review. *RSC Advances*, 6(115), 114453–114482. doi:10.1039/c6ra14525f
- American Chemical Society. (s/f). Herman Mark and the Polymer Research Institute. Recuperado el 25 de julio de 2023, de <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/carotherspolymers.html>
- American Chemical Society. (s/f). Wallace carothers and the development of nylon. Recuperado el 25 de julio de 2023, de <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/carotherspolymers.html>
- American Chemical Society. (s/f). Waterborne Interior Paint: Kem-Tone Wall Finish. Recuperado el 25 de julio de 2023, de <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/carotherspolymers.html>
- Antolín-Cerón, V. H., Nuño-Donlucas, S. M., Barrera-Rivera, K. A., & Martínez-Richa, A. (2018). Synthesis, characterization, and mechanical performance of various functionalized carbon nanotubes-polyurethanes nanocomposites. *Journal of Applied Polymer Science*, 47319.
- Aviv, O., Laout, N. Ratner, S., Harik, O., Kunduru, K.R. and Domb, A.J. Controlled iodine release from polyurethane sponges for water decontamination, *J. Controlled Release* 172 (2013) 634–640.
- Basu, A., Farah, S., Kunduru, K. R., Doppalapudi, S., Khan, W., & Domb, A. J. (2016). Polyurethanes for controlled drug delivery. *Advances in Polyurethane Biomaterials*, 217–246. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100614-6.00008-1>
- BYJU's. (2023). *Preparation of Polythene, Teflon & Polyacrylonitrile*. Recuperado de: <https://byjus.com/chemistry/preparation-polythene-teflon/>
- BYJU's. (2023). *What is Polystyrene?* Recuperado de: <https://byjus.com/chemistry/polystyrene/>
- Choi, S. H., Cho, I. H., & Park, S. (2019). Gemcitabine-incorporated polyurethane films for controlled release of an anticancer drug. *Biomaterials research*, 23, 19. <https://doi.org/10.1186/s40824-019-0169-7>
- Collegedunia. (2023). Bakelite: Definition, Preparation, and Properties. Recuperado de: <https://collegedunia.com/exams/bakelite-chemistry-articleid-7146>

- Diani, J., Pantano, M. F., & Coltelli, M. B. (2021). Advances in thermoplastic polyurethane elastomers: From structure–property relationships to new processing technologies. *Polymer Reviews*, 61(1), 1-46. doi:10.1080/15583724.2020.1785233
- Frey, H., & Johann, T. (2020). Celebrating 100 years of “polymer science”: Hermann Staudinger’s 1920 manifesto. *Polymer Chemistry*. doi:10.1039/c9py90161b
- Khan, S. M., Gull, N., Khan, R. U., & Butt, M. T. Z. (2022). Polyvinylchloride (PVC): Structure and Properties Relationship. *Polyvinylchloride-based Blends: Preparation, Characterization and Applications*, 19-47.
- Lendlein, A., Langer, R.S., Biodegradable Shape Memory Polymeric Sutures, US Patent, 2014, <https://patentimages.storage.googleapis.com/d9/d0/5a/1f8b70ca5b56c0/WO2003088818A2.pdf>
- Li, B., Yoshii, T., Hafeman, A. E., Nyman, J. S., Wenke, J. C., & Guelcher, S. A. (2009). The effects of rhBMP-2 released from biodegradable polyurethane/microsphere composite scaffolds on new bone formation in rat femora. *Biomaterials*, 30(35), 6768–6779. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.08.038>
- Lowinger, M. B., Barrett, S. E., Zhang, F., & Williams, R. O., 3rd (2018). Sustained Release Drug Delivery Applications of Polyurethanes. *Pharmaceutics*, 10(2), 55. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020055>
- McKeen, L. W. (2017). Environmentally Friendly Polymers. *Permeability Properties of Plastics and Elastomers*, 305–323. doi:10.1016/b978-0-323-50859-9.00013-0
- Mármol, Z., Páez, G., Rincón, M., Araujo, K., Aiello, C., Chandler, C., & Gutiérrez, E. (2011). Quitina y Quitosano polímeros amigables. Una revisión de sus aplicaciones. *Revista Tecnocientífica URU*, 1, 53-58.
- D.F. Williams, On the mechanisms of biocompatibility, *Biomaterials* 29 (2008) 2941–2953.
- Master Chemistry. (2021). *Introduction of Starch-Structure-Characteristics-Classification-Reactions-Functions-Uses*. Recuperado de: <https://themasterchemistry.com/introduction-to-starch/>
- R.F. Storey, T.P. Hickey, Degradable polyurethane networks based on d,l-lactide, glycolide, ϵ -caprolactone, and trimethylene carbonate homopolyester and copolyester triols, *Polymer* 35 (1994) 830–838.
- Nakajima, H., Dijkstra, P., & Loos, K. (2017). The Recent Developments in Biobased Polymers toward General and Engineering Applications: Polymers that are Upgraded from Biodegradable Polymers, Analogous to Petroleum-Derived Polymers, and Newly Developed. *Polymers*, 9(12), 523. doi:10.3390/polym9100523
- National Inventors Hall of Fame. (2023). *John Wesley Hyatt*. Recuperado de: <https://www.invent.org/inductees/john-wesley-hyatt>
- Ortega, R. A., Carter, E. S., & Ortega, A. E. (2016). Nylon 6, 6 nonwoven fabric separates oil contaminates from oil-in-water emulsions. *Plos one*, 11(7), e0158493.
- Polymer Data Base. (2022). Cellulose nitrate (celluloid). Recuperado de: <https://polymerdatabase.com/Polymer%20Brands/Celluloid.html>
- Rodríguez-Pedroso, A. T., Ramírez-Arrebato, M.A., Rivero-González, D., Bosquez-Molina, E., Barrera-Necha, L. L., & Bautista-Baños, S.. (2009). Propiedades químico-estructurales y actividad biológica de la quitosana en microorganismos fitopatógenos. *Revista Chapingo. Serie horticultura*, 15(3), 307-317.
- Saunders, C. W., & Taylor, L. T. (1990). A review of the synthesis, chemistry and analysis of nitrocellulose. *Journal of Energetic Materials*, 8(3), 149–203. doi:10.1080/07370659008012572

- Singh, R., Shitiz, K., & Singh, A. (2017). Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *International wound journal*, 14(6), 1276-1289.
- Staudinger, H., & Fritsch, J. (1922). Über isopren und kautschuk. 5. Mitteilung. Über die hydrierung des kautschuks und über seine konstitution. *Helvetica Chimica Acta*, 5(5), 785-806.
- Vital Parts. (s.f.). The Differences Between Nylon and Nylon 66. Recuperado de: <https://www.vital-parts.co.uk/nylon-and-nylon-66-90-w.asp>
- Vroman, I., & Tighzert, L. (2009). Biodegradable Polymers. *Materials*, 2(2), 307-344. doi:10.3390/ma2020307.