

BM-I-5

PREPARACIÓN DE POLIURETANOS BIOABSORBIBLES CON NUEVAS ESTRUCTURAS PORTADORAS DE AMINOACIDOS

Ángel Marcos-Fernández^{1,*}, Gustavo A. Abraham^{1,2}, Julio San Román¹

¹) Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, CSIC. J. de la Cierva 3, 28006 Madrid, España. Email: ictmf70@ictp.csic.es Fax: +34 91 564 4853

²) INTEMA (UNMdP-CONICET). J. B. Justo 4302, B7608FDQ Mar del Plata, Argentina.

INTRODUCCION

En los últimos años los poliuretanos biodegradables han sido objeto de numerosos esfuerzos de investigación dadas sus excelentes propiedades mecánicas y biocompatibilidad.¹ Dependiendo de la composición química, propiedades mecánicas y características superficiales, éstos pueden ser potencialmente empleados en aplicaciones tales como injertos cardiovasculares, dispositivos para liberación controlada de drogas, barreras no adhesivas en procedimientos quirúrgicos, y en el diseño de matrices para ingeniería de tejidos, área en creciente evolución.^{1,2} El diseño de poliuretanos bioabsorbibles para este tipo de aplicaciones requiere que los productos de degradación, eliminados a través de ciclos metabólicos, sean esencialmente no tóxicos.

Recientemente se ha reportado en la literatura el empleo de diisocianatos derivados de aminoácidos, como el diisocianato de L-Lisina (LDI), en la formulación de poliuretanos bioabsorbibles,³ demostrando la ausencia de reacciones adversas.⁴ Por otra parte, el uso de copolímeros de bloque de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y poli(óxido de etileno) (PEO) como macrodioles, ambos de probada biocompatibilidad, mejora la permeabilidad de agua aumentando la velocidad de degradación, control que se puede ejercer mediante la relación PCL/PEO.⁵ En este trabajo se describe la síntesis y caracterización de estos materiales.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales:

ϵ -caprolactona (ϵ -CL, Merck), PEO (Mn = 900, 2000 y 4000, Aldrich), PCL diol (Mn = 2000, Aldrich), diisocianato de metiléster L-Lisina (LDI, Kyowa Hakko), etilhexanoato de estaño.

Síntesis de macrodioles:

Se sintetizaron tribloques poli(éster-éter-éster) PCL_x-PEO_y-PCL_x por reacción por apertura de anillo de ϵ -CL iniciada por PEO y catalizada con Sn(Oct)₂ con agitación a 130°C. Se emplearon PEOs (previamente secados bajo vacío a 80°C) como bloque central hidrofílico, y relaciones molares [CL/PEO] 10, 20 y 40 (PEOs 900 y 2000), [CL/PEO] 50, 100 y 200 (PEO 4000). De esta manera se obtuvieron nueve macrodioles con diferente grado de hidrofiliidad. Como modelo de bajo peso molecular se utilizó PCL diol (PCL2k, Mn = 2000).

Síntesis de poliuretanos (PUs):

El macrodiol fue secado por destilación azeotrópica de tolueno en rotavapor. En primer lugar se buscó la relación molar LDI/macrodíol que condujera a mayores pesos moleculares usando como PCL2k como macrodiol modelo. Se investigaron las relaciones 0.95, 1, 1.05 y 1.1, siendo 1.05 la relación a la cual se obtuvo un máximo peso molecular, por lo que es la que se empleó en todas las reacciones posteriores. La síntesis de PUs se efectuó en solución de DCE (0.4 M) bajo agitación a 85°C en atmósfera de nitrógeno. El producto fue secado bajo vacío hasta eliminación completa del disolvente.

Tiempo de reacción: Para estimar el tiempo de reacción de polimerización de PUs se estudió la reacción de PCL2k con LDI mediante espectroscopia infrarroja por reflexión total atenuada (ATR-FTIR, Perkin Elmer) a través de la desaparición de la banda del grupo isocianato a 2260 cm⁻¹. Dado que los tribloques terminan en PCL suponemos que tendrá la misma reactividad.

Métodos de caracterización:

Se empleó resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H, Varian 300) para la caracterización de todos los productos de reacción, a partir de soluciones de CDCl₃ (5% p/v). Las propiedades térmicas se determinaron mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC, Mettler Toledo DSC822e) entre -90 y 80°C. Los pesos moleculares promedio y polidispersidad se obtuvieron mediante cromatografía por permeación de geles (GPC, Perkin Elmer). Asimismo se efectuaron espectros de difracción de rayos X (DRX, Philips).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Determinación de la composición de los macrodioles:

La fracción molar de PCL y PEO en el macrodiol, así como la longitud de cadena de PCL fueron determinadas por RMN ¹H. El grupo hidroxilo terminal fue derivatizado con anhídrido trifluoroacético para permitir la identificación del grupo metileno final, la separación de la señal a campos más bajos (4.3 ppm, t), y el cálculo del peso molecular M_n del copolímero (tabla 1). Debido a la importancia de la determinación exacta del M_n se recurrió a su determinación mediante MALDI-TOF para evaluar la exactitud de los valores estimados por RMN.

Tabla 1: Composición de los macrodioles

M_n bloque central PEO	Rel. molar ε -CL/PEO	M_n calc. copolímero	PEO (% p)
900	10	2020	44.6
	20	3250	27.7
	40	5710	15.8
2000	10	2930	68.3
	20	4370	45.8
	40	6790	29.5
4000	50	8940	44.7
	100	11920	33.6
	200	22470	17.8

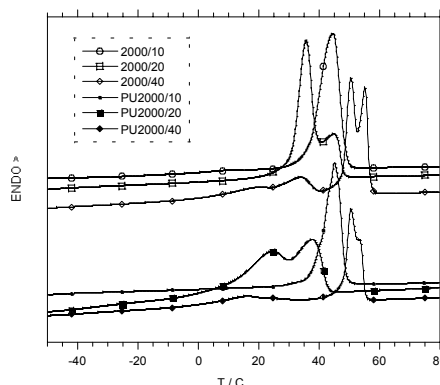


Figura 2: Curvas calorimétricas (segundo barrido) de los macrodioles de la serie 2000 y de sus PUs.

Propiedades térmicas

Tanto los macrodioles como los PU correspondientes presentan endotermas de fusión, generalmente múltiples. Estas endotermas se asocian, las de más baja temperatura a la fusión de segmentos cristalinos de óxido de etileno, y las de más alta temperatura a la fusión de segmentos cristalinos de caprolactona. Para todas las series, la cristalización del óxido de etileno se restringe a medida que aumenta la longitud del bloque de PCL, disminuyendo el área y la temperatura del máximo de fusión.

La difracción de rayos X permitió la identificación del segmento que cristaliza y la observación de la misma tendencia respecto de la cristalinidad. Los poliuretanos muestran el mismo comportamiento respecto a la cristalización del óxido de etileno; los bloques de PCL, a pesar de encontrarse anclados por la reacción con LDI, no modifican sustancialmente su comportamiento más allá del esperado por el aumento del peso molecular del polímero.

Para contenidos bajos de PEO (alrededor de 17% y 30%), la longitud de cadena de los bloques apenas afecta a las transiciones térmicas, mientras que para contenidos del orden de 45%, las variaciones resultan significativas.

Agradecimientos: A Kyowa Hakko por la donación de LDI y proyecto MAT2001/1634 por la financiación parcial de este trabajo.

REFERENCIAS

1. D.L. Lelah, S.L. Cooper, "Polyurethanes in Medicine", CRC Press. Boca Raton, Florida, 1986.
2. S. Gogolewski. Biomedical Polyurethanes: In: Arshady R, editor. Desk reference of functional polymers. Washington, DC: Am. Chem. Soc., 1997.
3. P. Bruin, G.J. Veenstra, A.J. Nijenhuis, A.J. Pennings. Makromol. Chem. Rapid. Commun. 9, 589 (1988).
4. B. Saad, T.D. Hirt, M. Welti, G.K. Uhlschmid, P. Neuenschwander, U.W. Suter. J. Biomed. Mat. Res. 36, 65 (1997).
5. S-M Li, H. Garreau, M. Vert, T. Petrova, N. Manolova, I. Rashkov. J. Appl. Polym. Sci. 68, 989 (1998).