



CENTRO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE  
YUCATÁN, A.C.

POSGRADO EN MATERIALES POLIMÉRICOS

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE POLIURETANOS  
CON ATORVASTATINA PARA SISTEMAS DE  
LIBERACIÓN**

Tesis que presenta:

GUIDO ANTONIO ZAPATA CATZIN

En opción a título de:

MAESTRO EN CIENCIAS EN MATERIALES  
POLIMÉRICOS

Directores de tesis:

Dr. Juan Valerio Cauich Rodríguez

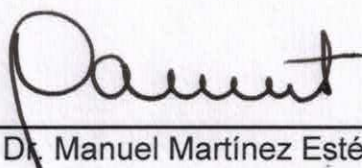
Dr. Humberto Vázquez Torres

*CENTRO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE YUCATÁN, A. C.*  
*POSGRADO EN CIENCIAS DE MATERIALES POLIMÉRICOS*



**RECONOCIMIENTO**

Por medio de la presente, hago constar que el trabajo de tesis de Guido Antonio Zapata Catzin titulado Síntesis y Caracterización de Poliuretanos con Atorvastatina para Sistemas de Liberación, fue realizado en la Unidad de Materiales, en la línea de Materiales para Medicina Regenerativa, Laboratorios de Físicoquímica, Micromecánica, Química Macromolecular, Raman, y Materiales compuestos del Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C. bajo la dirección del(a) Dr.(a) Juan Valerio Cauich Rodríguez, y la Co dirección del Dr. Humberto Vázquez Torres, dentro de la opción de Posgrado en Materiales Poliméricos, perteneciente al Programa de Posgrado en Ciencias de nuestro Centro.  
Atentamente.



---

Dr. Manuel Martínez Estévez  
Director de Docencia

Mérida, Yucatán, México, a 4 de octubre de 2017

## **AGRADECIMIENTOS**

### **AL GOJONZON**

Buda Nichiren Daishonin

Por haber iluminado mi camino y haberme dado la sabiduría para poder concluir esta meta.

### **A MIS PADRES**

Guido Antonio Zapata Baas y Yolanda de la Cruz Catzin Durán.

Porque sin su apoyo y sus enseñanzas a lo largo de mi vida no hubiera podido concluir mi meta.

### **A MIS HERMANOS**

Katia Yolanda Zapata Catzin y Fernando José Zapata Catzin.

Por haberme apoyado con su compañía a lo largo de mí camino.

### **A MI FAMILIA**

Agradezco sus consejos y todo su apoyo porque sin ellos no hubiera logrado consolidar mis esfuerzos.

### **AL CENTRO DE INVESTIGACION CIENTIFICA DE YUCATÁN**

Por el posgrado y las herramientas necesarias para poder concluir de manera satisfactoria con mis estudios.

## **A MI ASESOR**

Dr. Juan Valerio Cauich Rodríguez.

Con sincera admiración y respeto agradezco la enseñanza y conocimientos transmitidos.

## **AL TECNICO**

Q. I. Rossana Vargas Faride

Por su apoyo y enseñanza durante en el desarrollo de los experimentos.

## **A MIS REVISORES**

Por su contribución al enriquecimiento de este trabajo.

## **AL CINVESTAV DEL IPN UNIDAD MÉRIDA**

Por los análisis por difracción de rayos X y de espectroscopia de fotoelectrones de rayos x (XPS), que se realizaron en el Laboratorio Nacional de Nano y Biomateriales (**Financiado por Fomix-Yucatán y Conacyt**), Cinvestav-IPN. Unidad Mérida. Agradecemos a la Dra. Patricia Quintana por el acceso al LANNBIO, al M.C. Daniel Aguilar y al Ing. William Cauich Ruiz por su apoyo técnico en la obtención de los difractogramas.

## **AL CONACYT**

Por el PROYECTO 248378 “Liberación controlada de drogas antidiabéticas mediante nanoesferas de polímeros biodegradables”. Y por el apoyo brindado por la Convocatoria de Proyectos de Desarrollo Científico para Atender Problemas Nacionales (PDCPN 2014-01).

Por la beca otorgada con número de registro 58907 y numero de apoyo 421858.

## **A MIS COMPAÑEROS**

Por el apoyo y asesoramiento brindado durante el desarrollo de este trabajo.

A todas aquellas personas que hicieron posible la realización de este trabajo y la conclusión de esta meta.

*“Nam Miojo Rengue Kyo”*

*Nichiren Daishonin*

# ÍNDICE

<b>INDICE DE TABLAS .....</b>	<b>viii</b>
<b>INDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>ix</b>
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS .....</b>	<b>xii</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>HIPOTESIS .....</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>4</b>
<b>CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Poliuretanos.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Poliuretanos segmentados .....</b>	<b>6</b>
1.2.1. Isocianatos .....	6
1.2.2. Polioles .....	8
1.2.3. Extensor de cadena.....	10
1.2.4. Catalizadores.....	13
<b>1.3. Poliuretanos segmentados como biomateriales .....</b>	<b>14</b>
<b>1.4. Liberación controlada .....</b>	<b>15</b>
<b>1.5. Poliuretanos utilizados en liberación controlada.....</b>	<b>16</b>
<b>1.6. Hiperlipidemias.....</b>	<b>17</b>
<b>1.7. Tratamiento.....</b>	<b>18</b>
1.7.1. Tratamiento dietético .....	18
1.7.2. Tratamiento farmacológico.....	19
1.7.3. Estatinas .....	20
<b>1.8. Liberación controlada de atorvastatina. ....</b>	<b>24</b>
<b>CAPITULO 2. MATERIALES Y METODOS .....</b>	<b>28</b>
<b>2.1. Síntesis de poliuretanos .....</b>	<b>28</b>
<b>2.2. Elaboración de películas.....</b>	<b>32</b>
<b>2.3. Obtención de esferas mediante doble emulsión .....</b>	<b>32</b>

<b>2.4. Caracterización fisicoquímica de poliuretanos segmentados .....</b>	<b>33</b>
2.4.1. Microscopía electrónica de barrido (MEB) .....	33
2.4.2. Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR) .....	33
2.4.3. Difracción de rayos X (DRX) .....	33
2.4.4. Espectroscopía de fotoelectrones emitidos por rayos X (XPS) .....	34
2.4.5. Resonancia magnética nuclear (RMN) .....	34
<b>2.5. Caracterización térmica .....</b>	<b>34</b>
2.5.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC) .....	34
2.5.2. Análisis termogravimétrico (TGA) .....	35
2.5.3. Análisis dinámico mecánico (DMA) .....	35
2.5.4. Caracterización mecánica (ensayos de tensión) .....	35
<b>2.6. Estudios de degradación .....</b>	<b>36</b>
2.6.1. Degradación acelerada .....	36
<b>2.7. Caracterización de emulsiones .....</b>	<b>36</b>
2.7.1. Microscopía electrónica de barrido (MEB) .....	36
2.7.2. Tamaño de partícula por Zeta sizer .....	36
2.7.3. Tamaño de partícula por COULTER .....	37
<b>CAPITULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1. Síntesis de los SPUs .....</b>	<b>38</b>
<b>3.2. Caracterización fisicoquímica .....</b>	<b>40</b>
3.2.1. Morfología mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) .....	40
3.2.2. Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR) .....	42
3.2.3. Análisis elemental (EDX) .....	45
3.2.4. Espectroscopía de fotoelectrones emitidos por rayos X (XPS) .....	47
3.2.5. Resonancia magnética nuclear (RMN) .....	51
<b>3.3. Caracterización térmica .....</b>	<b>56</b>
3.3.1. Comportamiento térmico mediante DSC .....	56
3.3.2. Efecto del contenido de SR en los poliuretanos en la estabilidad térmica .....	58
3.3.3. Efecto del contenido de SR en los poliuretanos en el comportamiento dinámico mecánico .....	62
3.3.4. Difracción de rayos X (DRX) .....	64
<b>3.4. Propiedades mecánicas de tensión .....</b>	<b>66</b>
<b>3.5. Ensayos de degradación acelerada .....</b>	<b>68</b>
<b>3.6. Caracterización de emulsiones de poliuretanos con atorvastatina .....</b>	<b>70</b>



3.6.1.	Determinación del tamaño de partícula por precipitación .....	72
3.6.2.	Determinación del tamaño de partícula en la emulsión con el Coulter .....	73
3.6.3.	Determinación del tamaño de partícula en la emulsión con el Zetasizer .....	77
<b>CONCLUSIONES.....</b>		<b>81</b>
<b>SUGERENCIAS PARA TRABAJOS FUTUROS .....</b>		<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>		<b>84</b>
<b>ANEXOS.....</b>		<b>94</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.1.</b> Extensores de cadena y entrecruzantes comúnmente utilizados en la síntesis de poliuretanos segmentados.....	11
<b>Tabla 1.2.</b> Principales fármacos usados en dislipidemias.....	20
<b>Tabla 3.1.</b> Contenido de segmentos rígidos de los SPUs obtenidos de acuerdo a la ecuación 3.1.....	39
<b>Tabla 3.2.</b> Análisis elemental de SPU-Ato con distintos contenidos de SR medido en EDX.....	46
<b>Tabla 3.3.</b> Relaciones elementales para cada SPUs.....	47
<b>Tabla 3.4.</b> Concentración (porcentaje atómico) y área de pico obtenidos para los SPUs.....	48
<b>Tabla 3.5.</b> Áreas y porcentaje atómico obtenido mediante XPS para los SPUs de 35% y 50% de SR.....	50
<b>Tabla 3.6.</b> Datos obtenidos de RMN <sup>1</sup> H para los SPUs con diferente concentración de segmentos rígidos.....	53
<b>Tabla 3.7.</b> Relaciones de áreas obtenidas para los diferentes SPUs.....	54
<b>Tabla 3.8.</b> Propiedades térmicas de SPU-Ato con distintos contenidos de segmentos rígidos.....	58
<b>Tabla 3.9.</b> Temperaturas de descomposición máxima y porcentaje de masa perdida para los SPUs con distinto contenido de segmento rígido.....	61
<b>Tabla 3.10.</b> Propiedades mecánicas de tensión para los SPUs con diferentes contenidos de segmentos rígidos.....	68
<b>Tabla 3.11.</b> Porcentaje de pérdida de masa durante la degradación de los SPUs.....	69
<b>Tabla 3.12.</b> Índice de polidispersidad (PI), diámetro principal Sauter (D <sub>3,2</sub> ) y moda de la primera y segunda emulsion para todos los segmentos rígidos.....	74
<b>Tabla 3.13.</b> Polidispersidades y promedio de radio obtenidos para poliuretanos con atorvastatina.....	79

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b> Esquema de reacción para la obtención de poliuretanos.....	5
<b>Figura 1.2.</b> Esquema de reacción de agua e isocianato para formar urea y dióxido de carbono.....	5
<b>Figura 1.3.</b> Esquema de reacción de diamina con isocianato para formar poli(urea)s.....	5
<b>Figura 1.4.</b> Mecanismo de reacción para la formación del enlace uretano.....	7
<b>Figura 1.5.</b> Estructura de los isocianatos más comunes.....	7
<b>Figura 1.6.</b> Estructura de macrodioles (polioles) usados en la síntesis de poliuretanos.....	9
<b>Figura 1.7.</b> Puentes de hidrógeno entre los segmentos rígidos.....	12
<b>Figura 1.8.</b> Catalizadores comúnmente utilizados para la formación de uretanos y ureas. Nombres comerciales entre paréntesis.....	14
<b>Figura 1.9.</b> Acción del metabolito de las estatinas para detener la producción de ácido mevalónico y reducir los niveles de colesterol endógeno.....	21
<b>Figura 1.10.</b> Estructura química de la atorvastatina cálcica.....	22
<b>Figura 2.1.</b> Representación estructural de los reactivos utilizados: a) poli( $\epsilon$ -caprolactona) diol (PCL), b) 4, 4''-metileno bis(ciclohexilisocianato) (HMDI), c) atorvastatina de calcio y d) 2-etilhexanoato de estaño (Oct-Sn).....	28
<b>Figura 2.2.</b> Esquema del proceso general llevado a cabo para la síntesis de un poliuretano segmentado con atorvastatina cálcica.....	30
<b>Figura 2.3.</b> Representación esquemática de la reacción llevada a cabo para la obtención de un poliuretano segmentado con extensor de atorvastatina: a) primera etapa, obtención del prepolímero, b) segunda etapa, reacción de extensión de cadena y c) representación estructural del poliuretano obtenido.....	31
<b>Figura 2.4.</b> Diagrama del molde y el embudo utilizados durante la elaboración de la película de poliuretano.....	32
<b>Figura 3.1.</b> Representación de un poliuretano segmentado, siendo el de la izquierda una estructura ideal y el de la derecha una representación más realista.....	39
<b>Figura 3.2.</b> Películas obtenidas por el método de evaporación de solvente.....	40

<b>Figura 3.3.</b> Micrografías de MEB obtenidas para las muestras con a) 50% y b) 35% de segmentos rígidos, con ampliaciones de 1500 y 500x.....	41
<b>Figura 3.4.</b> Espectros de FTIR de los poliuretanos con diferentes contenidos de segmentos rígidos. ....	42
<b>Figura 3.5.</b> Espectro de FTIR ampliado en la región 1850-1450 $\text{cm}^{-1}$ .....	44
<b>Figura 3.6.</b> Espectro de FTIR ampliado en la zona de $\text{COO}^-$ .....	45
<b>Figura 3.7.</b> Espectro de XPS (general o de inspección) obtenido para las muestras con 35% y 50% de segmentos rígidos. ....	48
<b>Figura 3.8.</b> Espectro ampliado de XPS para C1s y Ca 2p de los SPUs de a) 35% y b) 50% de SR.....	49
<b>Figura 3.9.</b> Espectros de a) $^1\text{H}$ RMN y b) $^{13}\text{C}$ RMN obtenido para todas las concentraciones de segmentos rígidos.....	52
<b>Figura 3.10.</b> Espectro ampliado de $^1\text{H}$ RMN para todos los SPUs a) protones adyacentes al grupo uretano (g) y metino de la atorvastatina (n) y b) metino perteneciente al benceno de la atorvastatina (i) y metileno del ciclohexano.....	55
<b>Figura 3.11.</b> Termogramas de DSC de los poliuretanos con distintos porcentajes de segmentos rígidos.....	57
<b>Figura 3.12.</b> Termograma de pérdida de masa TGA y DTGA para los SPUs con distinto contenido de segmento rígido y atorvastatina pura.....	60
<b>Figura 3.13.</b> Termogramas de DMA de los poliuretanos sintetizados con atorvastatina. Módulo de almacenamiento (a) y factor de disipación $\text{Tan } \delta$ (b).....	63
<b>Figura 3.14.</b> Difractograma de DRX obtenido para poliuretanos con atorvastatina y distintos contenidos de segmentos rígidos.....	64
<b>Figura 3.15.</b> Difractograma obtenido para la atorvastatina cálcica.....	65
<b>Figura 3.16.</b> Curva esfuerzo-deformación de los SPUs con todas las concentraciones de segmentos rígidos.....	66
<b>Figura 3.17.</b> Esquema de mecanismo de degradación por hidrólisis de a) esterres y b) uretanos.....	70
<b>Figura 3.18.</b> Emulsiones obtenidas para los poliuretanos de 35% y 50% SR presentados de izquierda a derecha.....	71
<b>Figura 3.19.</b> Micrografías de MEB obtenidas para las emulsiones a partir de los SPUs de a), b) 35% SR, y c), d) 50% de SR.....	73

<b>Figura 3.20.</b> Influencia de la doble emulsión en la distribución de tamaño de partícula para las emulsiones realizadas con todos los porcentajes de segmentos rígidos (rojo, primera emulsión y azul, segunda emulsión).....	75
<b>Figura 3.21.</b> a) Influencia del porcentaje de segmentos rígidos en la distribución del tamaño de partícula y b) influencia de la doble emulsión y el porcentaje de segmentos rígidos en el diámetro principal Sauter (D3,2) (rojo, primera emulsión y azul, segunda emulsión).....	76
<b>Figura 3.22.</b> Distribución de tamaños de partícula de poliuretanos con distintos contenidos de segmentos rígidos contra porcentaje de a) número, b) volumen e c) intensidad (azul 35% y rojo 50% SR).....	78

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

ATV-C	Atorvastatina cálcica
SPUs	Poliuretanos segmentados
SR	Segmento rígido
SEM	Microscopia electrónica de barrido
FTIR	Análisis infrarrojo con transformada de Fourier
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
XPS	Espectroscopía de fotoelectrones emitidos por rayos X
EDX	Análisis elemental
DRX	Difracción de rayosX
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
TGA	Análisis termogravimétrico
DMA	Análisis dinámico mecánico
NaOH	Hidróxido de sodio
HCl	Ácido clorhídrico
M	Molaridad
D [3,2]	Diámetro principal Sauter
E'	Módulo de almacenamiento
$\epsilon_{\max}$	Deformación máxima
$\sigma_{\max}$	Esfuerzo máximo
PVA	Polivinil alcohol
PCL	Poli(- $\epsilon$ -caprolactona) diol
HMDI	4, 4'-metilén bis(ciclohexilisocianato)
THF	Tetrahidrofurano
DMF	Dimetil formamida
Xc	Cristalinidad relativa
Oct-Sn	Octoato de estaño o Tin II etil hexanoato
nm	Nanómetros
$\mu\text{m}$	Micrómetros
MDSC	Calorimetría diferencial de barrido modulado
PI	Índice de polidispersidad

LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HDL-C	Lipoproteínas de alta densidad cargadas con colesterol
Tan $\delta$	Factor de disipación
$\Delta H_f$	Entalpía de fusión
$T_\alpha$	Temperatura de transición $\alpha$
$T_m$	Temperatura de fusión
E	Módulo de Young

## RESUMEN

Nuevos poliuretanos segmentados (SPUs) fueron sintetizados a partir de atorvastatina cálcica (ATV) como extensor de cadena y un prepolímero a base de poli (-ε-caprolactona) diol (PCL) y 4, 4'-metilen-bis-ciclohexildiisocianato (HMDI). Se sintetizaron poliuretanos con 35% y 50%, de segmentos rígidos (SR), con el fin de evaluar su influencia en sus propiedades fisicoquímicas y elaboración de micro y nanoesferas para liberación controlada de Atorvastina.

La presencia de ATV fue confirmada mediante FTIR por absorciones correspondientes a los grupos C=C aromáticos a  $1596\text{ cm}^{-1}$ . Mediante RMN  $^1\text{H}$  se observaron picos a 3.49 y 3.59 ppm asignados a metinos de la atorvastatina, mientras que las señales a 125.6 ppm, y el doblete a 128.6 ppm, obtenidos por RMN  $^{13}\text{C}$ , fueron atribuidos a los grupos aromáticos de la atorvastatina. De igual modo, la presencia de flúor y calcio fue confirmada mediante EDX y XPS.

Los resultados de DSC y DRX mostraron la obtención de poliuretanos semicristalinos (temperaturas de fusión entre 50 y 55 °C, y reflexiones a  $2\theta = 21.7^\circ$  y  $24^\circ$ ) en todos los SPUs sintetizados. Mediante DMA se observó que  $T_\alpha$  aumentó proporcionalmente al disminuir el contenido de segmentos rígidos; esto es, -38 y -42 °C para el 35% y 50%, de segmentos rígidos. Ensayos de tensión mostraron que los SPUs con 35% SR presentaron la mayor deformación ( $947 \pm 12\%$ ).

Los ensayos de degradación mostraron una pérdida total de masa en medios ácidos y oxidantes y una pérdida considerable en medios alcalinos. Cuando la degradación ocurrió en agua destilada, la masa perdida aumentó con el contenido de segmentos rígidos.

Las micro y nanoesferas de los SPUs fueron obtenidas mediante el método de doble emulsión. De este modo, se obtuvieron microesferas de menor tamaño ( $D_{3,2} = 1.277\ \mu\text{m}$ ) y menor polidispersidad (6.08) para la concentración de 35% de SR, observándose un mayor número de partículas menores a 1000 nm. Sin embargo, la microscopía electrónica de barrido (MEB) únicamente mostró aglomerados, después del secado a 25°C o mediante liofilización. En conclusión se obtuvieron poliuretanos que contienen la atorvastatina cálcica en su cadena principal, siendo estos degradables en medios acuosos, en forma de micro y nanoesferas, y que pueden ser considerados como un vehículo adecuado para la liberación de este fármaco.



## ABSTRACT

Segmented polyurethanes (SPUs) containing atorvastatin (ATV) as chain extender were synthesized after prepolymer reaction between poly( $\epsilon$ -caprolactone) diol (PCL) and 4, 4'-methylene-bis-cyclohexyldiisocyanate (HMDI). Segmented polyurethanes with 35% and 50% of rigid segments (RS) were prepared in order to study their physicochemical properties and their ability to form micro and nanospheres for Atorvastatin delivery

The incorporation of ATV was demonstrated by FTIR through the presence of absorptions at  $1596\text{ cm}^{-1}$  corresponding to aromatic carbons.  $^1\text{H}$  NMR showed signals at 3.49 y 3.59 ppm assigned to methynes in atorvastatin whereas  $^{13}\text{C}$  NMR showed signals at 125.6 ppm and 128.6 ppm due to aromatic carbons. In addition, the presence of fluor and calcium by EDX and XPS analysis confirmed the incorporation of atorvastatin.

DSC and XRD showed the formation of a semicrystalline polymer ( $T_m$  between 50 and  $55^\circ\text{C}$ ;  $2\theta=21.7^\circ$  and  $24^\circ$ ) while DMA showed that  $T_g$  increased by lowering the RS content (i.e.  $-38$  and  $-42$ ,  $^\circ\text{C}$  for 35, and 50% of RS, respectively). Tensile test showed that polyurethanes with 35% RS exhibited the highest deformation ( $947\pm 12\%$ ).

Accelerated degradation studies showed complete degradation in acid and oxidative media, and a considerably mass lost in alkaline media. In the control media (distilled water), the mass loss increased as higher was the content of rigid segment in the polyurethane.

Micro and nanospheres were obtained by a double emulsion system. Microparticles with the smallest size ( $D_{3,2} = 1.277\ \mu\text{m}$ ) and polydispersity (6.08) were obtained with SPUs containing 35% of RS. At this composition, there was a higher number of particles with particle size lower than 1000 nm. However, Scanning Electron Microscope (SEM) only showed agglomerates, after drying at  $25\ ^\circ\text{C}$  or freeze drying.

In conclusión, polyurethanes with calcium atorvastatin in the main chain were obtained, being all degradable in aqueous media. Micro and nanospheres can be prepared with this material, and considered as a suitable vehicle for atorvastatin delivery.

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos o de ambos, se denominan dislipidemias o hiperlipidemias. Las dos secuelas clínicas importantes de la hiperlipidemia son la aterosclerosis y la pancreatitis aguda. Para el tratamiento de la aterosclerosis existen medicamentos llamados estatinas que son fármacos análogos que inhiben de manera competitiva y reversible la HMG-CoA-reductasa, la enzima limitante de la síntesis endógena del colesterol [1, 2]. La atorvastatina es una estatina sintética que posee un grupo flúor y muestra actividad desde su ingesta, su tiempo de vida media es de 14 h y su porcentaje de absorción va de 40 a 75% [1-5].

La mayoría de las formulaciones convencionales que contienen atorvastatina liberan de manera súbita al fármaco y no de manera controlada y dirigida [6,7], se han preparado algunas dispersiones con leche desnatada [8] o sistemas de auto emulsificación con ezetimibina [9] para mejorar la biodisponibilidad y aumentar su efecto hiperlipidémico, obteniendo incrementos en este último. En relación a esto, actualmente también se estudian hidrogeles, apósitos, microesferas, etc., elaborados con polímeros tanto sintéticos como naturales, como son la poli ( $\epsilon$ - caprolactona) [10], la zeína [11], el poli (láctico co glicol) (PLGA) [1] y el quitosano [12, 2] por mencionar algunos como medios para controlar la dosificación de los antihiperlipidémicos. Varios de estos polímeros, usados como vehículos de fármacos o conjugados polímero-fármaco, se pueden preparar a partir de polímeros sintéticos biodegradables no tóxicos como la policaprolactona (PCL) los cuales tienen un tiempo de degradación muy corto y se erosionan en masa.

Con base en lo anterior, se sintetizó un poliuretano con una estatina comercial de amplia prescripción. La síntesis del poliuretano se realizó mediante el método de dos etapas, en el cual inicialmente se obtiene un prepolímero utilizando PCL como polioliol y un exceso de isocianato 4,4`-metilenbis(ciclohexilisocianato) (HMDI, por sus siglas en inglés), y en la segunda etapa, se incorporó la ATV. Mediante la variación de la proporción HMDI/ATV/PCL se sintetizaron poliuretanos con distintos contenidos de segmentos rígidos con el objetivo de tener una mayor disponibilidad del fármaco después de su degradación, regulando así su liberación como una posible solución a la problemática antes mencionada.

## **HIPOTESIS**

La síntesis de un poliuretano segmentado con distintas concentraciones de atorvastatina como extensor de cadena permitirá la obtención de un conjugado polímero-fármaco con potencial uso en el tratamiento de hiperlipidemias.

## **OBJETIVO GENERAL**

Sintetizar y caracterizar poliuretanos biodegradables con extensor de cadena de atorvastatina.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Sintetizar poliuretanos segmentados (SPUs) con contenidos diferentes de segmentos rígidos a base de HMDI, PCL y atorvastatina.
- 2) Caracterizar fisicoquímicamente los PUS mediante FTIR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, EDX, XPS, DSC, DMA, TGA y DRX y mecánicamente mediante pruebas de tensión.
- 3) Estudiar la degradación *in vitro* de los PUS sintetizados en medios ácidos, alcalinos y oxidantes.
- 4) Obtener micro y nanosferas de PUS como vehículo de liberación de atorvastatina.

# CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

## 1.1. Poliuretanos

Los poliuretanos son polímeros que contienen el grupo uretano, formado típicamente por medio de la reacción de isocianatos y alcoholes como se muestra en la figura 1.1.



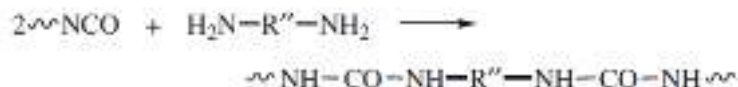
**Figura 1.1.** Esquema de reacción para la obtención de poliuretanos.

Los productos espumados tales como los cojines de los asientos y las camas son las más comunes aplicaciones de los poliuretanos. El agua es comúnmente utilizada para la producción de espumas flexibles de poliuretano. Los grupos isocianato reaccionan con el agua para formar ureas en la cadena polimérica con la eliminación de dióxido de carbono (Figura 1.2). El dióxido de carbono actúa como un agente espumante para formar el producto final espumoso (en ocasiones se agregan disolventes de bajo punto de ebullición como el fluorotriclorometano para que actúe como agente espumante en la síntesis de espumas de poliuretano rígidas).



**Figura 1.2.** Esquema de reacción de agua e isocianato para formar urea y dióxido de carbono.

Muchos uretanos han sido sintetizados usando una mezcla de dioles y diaminas. Las diaminas reaccionan con los grupos isocianato introduciendo un grupo urea adicional en la cadena principal del polímero (Figura 1.3). Por tanto, el poliuretano típico puede contener ambos grupos, urea y uretano, en sus unidades repetidas.



**Figura 1.3.** Esquema de reacción de diamina con isocianato para formar poli(urea)s.

Las diversas modificaciones posibles en la síntesis anterior dan lugar a una amplia variedad de productos de poliuretano, tales como espumas flexibles y rígidas, elastómeros sólidos, recubrimientos y adhesivos [13, 14].

## **1.2. Poliuretanos segmentados**

Los poliuretanos segmentados se pueden sintetizar utilizando un diisocianato y un diol, formando un prepolímero con funcionalidad doble, para luego extender o terminar la reacción con un compuesto que se acople a los grupos isocianatos de éste.

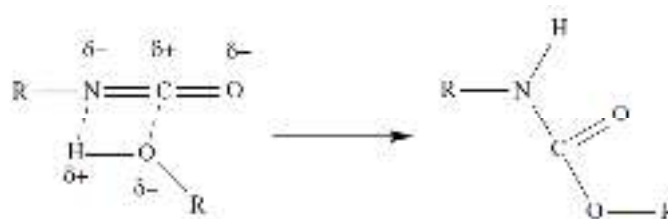
Los poliuretanos segmentados son copolímeros de multibloques  $(X-Y)_n$  que consisten en segmentos termodinámicamente incompatibles. En este copolímero, X y Y son las secuencias de los segmentos flexible y rígido, respectivamente. En temperaturas de operación, el segmento rígido actúa como un relleno eficiente, tan bueno como los enlaces entrecruzados, de la matriz del segmento flexible elastomérico, proveyendo así de estabilidad mecánica. Debido a estas diferencias termodinámicas, los segmentos generalmente se segregan para formar una estructura de dos pseudo fases [15].

### **1.2.1. Isocianatos**

Los isocianatos representan la clase de compuestos químicos que se caracterizan por su alta reactividad y versatilidad. Esta combinación de atributos positivos ha contribuido en gran medida a las aplicaciones de los poliuretanos, pero también es parte importante de las complicaciones asociadas con los isocianatos. El atributo químico más importante de los isocianatos es su reactividad con moléculas que tienen hidrógenos activos.

Para la polimerización por adición se requieren monómeros capaces de propagar una cadena mediante múltiples reacciones, y en el caso de los monómeros de isocianato se necesitan al menos dos grupos isocianatos en una misma molécula. La buena resistencia a la intemperie puede ser proporcionada por estructuras lineales, por lo que los isocianatos alifáticos fueron desarrollados para este uso.

La triada  $N=C=O$  resulta en un carbono electrofílico y un nitrógeno relativamente nucleofílico. Esto crea condiciones ventajosas para la adición de moléculas con hidrógenos activos y la formación de uretanos, ureas, alofanatos, "biurets" y otras estructuras (Figura 1.4) [16].



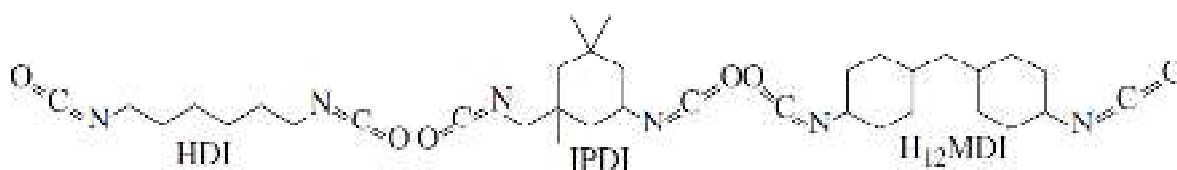
**Figura 1.4.** Mecanismo de reacción para la formación del enlace uretano.

### *Isocianatos alifáticos*

La mayoría de los isocianatos alifáticos son utilizados como recubrimientos. Esta aplicación toma particular ventaja de la reducida descoloración inducida por el intemperismo en los uretanos producidos a partir de isocianatos alifáticos, comparados con los poliuretanos obtenidos con isocianatos aromáticos.

Los isocianatos alifáticos son caracterizados, en contraste a los isocianatos aromáticos, por su superior resistencia a la intemperie, por su relativa baja reactividad, y por ser notablemente más caros [16].

Tres isocianatos alifáticos representan más del 95% de la producción total de isocianatos en el mundo. Ellos son, en orden según su tamaño, diisocianato de hexametileno (HDI por sus siglas en inglés) diisocianato de isoforona (IPDI) y la versión hidrogenada del MDI, 4,4'-metilenbis(ciclohexilisocianato) ( $H_{12}$ MDI) (Figura 1.5).



**Figura 1.5.** Estructura de los isocianatos más comunes.

Recientemente han aparecido numerosos trabajos que emplean diisocianatos derivados de aminoácidos, como el diisocianato de L-lisina, y poliésteres o poli(éster-éter) como macrodioles [17].

Existen varios estudios que utilizan diisocianatos alifáticos para la industria de la biotecnología, regeneración de tejido, ingeniería tisular o liberación de fármaco controlada, como son el 4,4'-metilen bis(ciclohexil isocianato) (HMDI), hexametileno diisocianato (HDI), L-Lisina etil éster diisocianato (LDI), diisocianato de tolueno (TDI) y 4,4'-difetil metano diisocianato (MDI) por mencionar algunos [18-26].

### 1.2.2. Polioles

El término poliol o macrodiol se refiere simplemente a los polímeros que contienen nominalmente dos o más grupos hidroxilo. Los polioles son el mayor volumen de materia prima utilizados en aplicaciones de poliuretano con fracciones en peso que van de 90% p/p en sellantes flexibles de módulos bajos, 70% p/p en espumas flexibles y tan bajo como 30% p/p en espumas aislantes rígidas. Como se infiere de estos datos, los polioles tienden a proveer suavidad y flexibilidad en las formulaciones de uretanos, mientras que los isocianatos y los extensores de cadena de bajo peso molecular proveen de rigidez y dureza a la estructura.

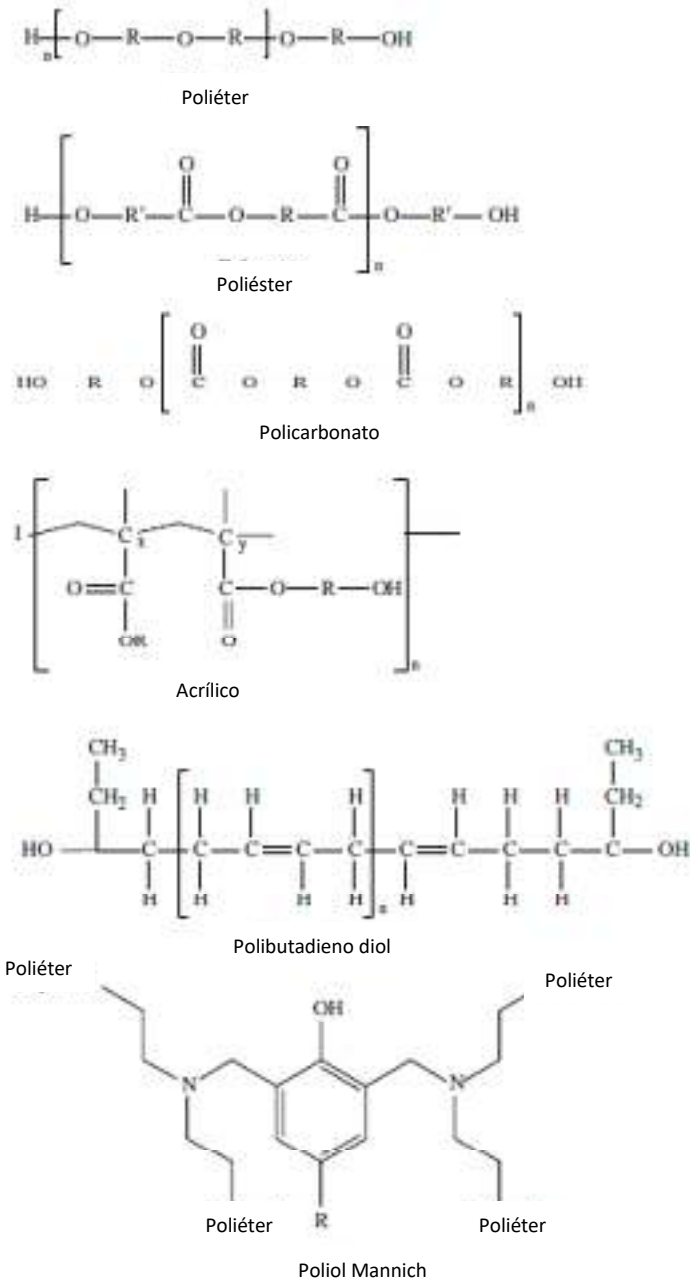
La estructura de los polioles, tipo poliéteres o poliésteres, más comúnmente utilizados se presenta en la Figura 1.6. Estas estructuras definen en gran parte las propiedades de los poliuretanos resultantes, así como el compromiso de cada demanda estructural para su comportamiento final. Por ejemplo, los poliéteres generalmente proveen buen rendimiento a bajas temperaturas, un fácil procesamiento, y un costo aceptable. Del mismo modo, es bien conocida la inestabilidad hidrolítica de los poliésteres, siendo un compromiso que puede ser muy bien acomodado si se toma en cuenta la ventaja de su bajo costo y su alta estabilidad térmica [16].

#### *Polioles tipo poliésteres*

Los poliésteres pueden sintetizarse por policondensación o por polimerización por apertura de anillo de ésteres cíclicos (lactonas o lactidas). Las desventajas de la polimerización por condensación por etapas son varias: el agua tiene que ser eliminada continuamente, requiere condiciones muy controladas y largos tiempos de reacción, y se obtiene una amplia distribución de longitudes de cadena. Por ello, la polimerización por apertura de anillo es el método preferido para producir poliésteres de alto peso molecular, baja polidispersidad y con mayor control del proceso, ya sea en masa, solución, emulsión o dispersión.

La producción de polioles de poliésteres es sólo cerca del 25% del total de la producción de polioles. Dentro de la producción de poliuretanos, los polioles de poliéster son la principal materia prima para la formulación de recubrimientos, adhesivos, elastómeros y espumas rígidas. Los poliésteres aromáticos son empleados generalmente con el propósito de mejorar la resistencia a la flama, incrementando la  $T_g$ , reduciendo la

permeabilidad de gases, y son ampliamente utilizados en espumas de poliuretano aislantes. Los poliésteres alifáticos usados en la formulación de uretanos mejoran la resistencia a la tensión, a la abrasión, a la radiación UV, presentan baja Tg y son usados principalmente como recubrimientos y elastómeros [16, 17].



**Figura 1.6.** Estructura de macrodioles (polioles) usados en la síntesis de poliuretanos.



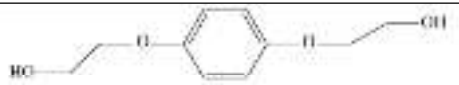

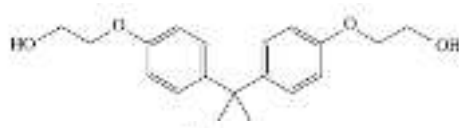
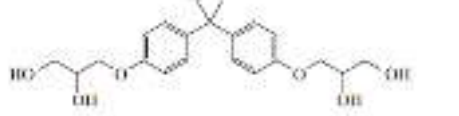
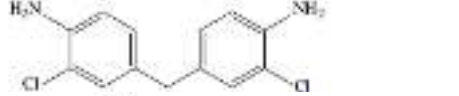

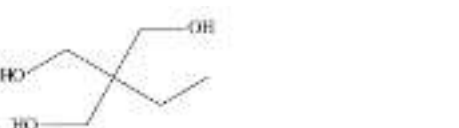

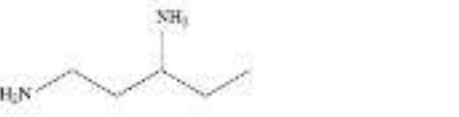

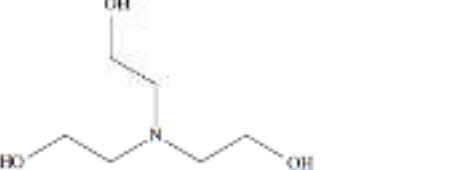
Un ejemplo de poliéster muy utilizado es la poli( $\epsilon$ -caprolactona), la cual se comercializó gracias a los esfuerzos de la Unión Carbide para desarrollar polímeros sintéticos que podrían degradarse bajo la acción de microorganismos. Es un polímero semicristalino, con una Tg muy baja,  $-60^{\circ}\text{C}$ . Su alta solubilidad, bajo punto de fusión y su excepcional capacidad para formar mezclas ha estimulado enormemente la investigación para su aplicación como biomaterial. El carácter hidrofóbico de la PCL le confiere una menor rapidez de degradación que el PLA, propiedad que se aprovecha para la liberación de fármacos por más de un año. En Europa la PCL ya está en uso clínico como grapa biodegradable para el cierre de heridas [17].

Amplias investigaciones reportan el uso de dioles para la síntesis de poliuretanos biodegradables tales como la poli( $\epsilon$ -caprolactona) diol (PCL), poli(ácido D, L- Láctico) diol, polietilén glicol (PEG) con PCL, poli (trimetilén carbonato) diol (PTMC), poli( $\delta$ -valerolactona-co- $\epsilon$ -caprolactona) diol (PVLCL) y poliláctido (PLA) diol para la regeneración de tejido vivo en ingeniería tisular o en la elaboración de micelas o nanoesferas para la liberación de fármaco controlada o como material para diversas aplicaciones biomédicas [18-21, 25, 27-29].

### **1.2.3. Extensor de cadena**

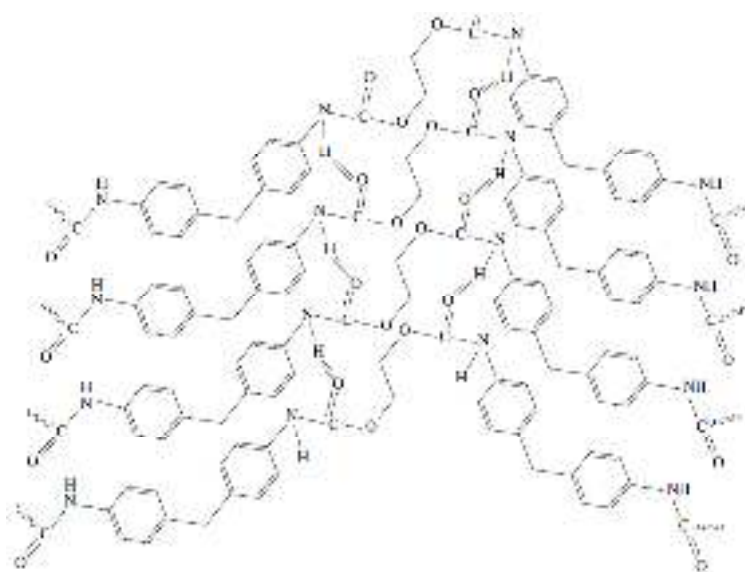
De un poliuretano segmentado dado, el 95% lo conforman el segmento flexible y los isocianatos. Comúnmente se agrega un componente de bajo peso molecular, que sirve principalmente como espaciador entre los isocianatos vecinos. Así, el poliuretano queda formado por un segmento flexible conformado por una molécula de 1000 o 2000 de peso molecular y un segmento rígido, formado por el isocianato enlazado a una cadena corta de un diol o una diamina [16]. La molécula corta enlazada al isocianato es conocida como extensor de cadena. Los compuestos difuncionales son considerados extensores de cadena, mientras que compuestos con funcionalidad mayor son considerados agentes entrecruzantes. La Tabla 1.1 muestra los entrecruzantes y extensores de cadena más usados [30].

**Tabla 1.1.** Extensores de cadena y entrecruzantes comúnmente utilizados en la síntesis de poliuretanos segmentados.

Extensor de cadena/entrecruzante	Estructura	Mol peso (g/m)
Hidroquinona bis(2-hidroxietil) éter		138
Resorcinol bis(2-hidroxietil) éter		138
Bisfenol A bis(2-hidroxietil) éter		316
Bisfenol A bis(2,3-dihidroxiopropil) éter		376
4,4' -Metilénbis (2-cloroanilina) (MBOCA)		267
Glicerina		92
Trimetilopropano		134
1,6-Hexandiamina		116
1,3-Diamino pentano		102
Dietanol amina		105
Trietanol amina		149

La importancia de estos detalles estructurales radica en que, cuando la polimerización por adición ocurre, estos segmentos rígidos y su inmiscibilidad con los segmentos flexibles

determinan la morfología del poliuretano resultante. Por tanto, el extensor de cadena tiene un efecto significativo en la cinética y el grado de separación de fases en estos sistemas. El extensor de cadena puede tener un efecto significativo en la resistencia del segmento rígido (similar a una fase cristalina) en virtud del enlace débil, puente de hidrógeno, formado entre un carbonilo y un hidrógeno (Figura 1.7). La energía cohesiva entre los segmentos rígidos de la cadena es influenciada por el extensor de cadena, por un espaciado entre las interacciones de los puentes de hidrógeno y el arreglo regular de las cadenas en una estructura quasi cristalina [16].



**Figura 1.7.** Puentes de hidrógeno entre los segmentos rígidos.

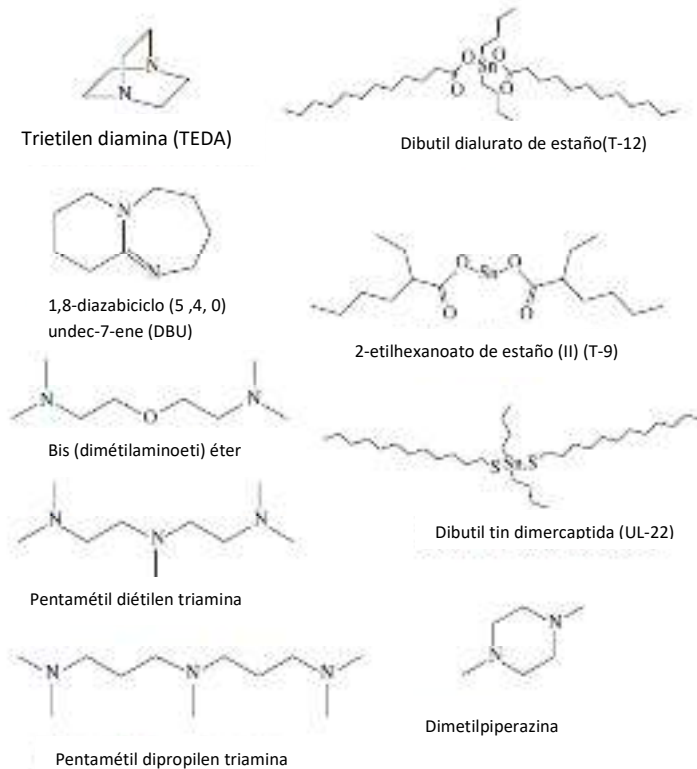
Existen varios tipos de extensores de cadena usados en la industria con fines biomédicos, ya sea en la regeneración de tejido vivo o en la liberación controlada de fármacos, como por ejemplo, el ácido ascórbico y la L-glutamina para regeneración ósea [18]. Para este propósito también fue reportado el uso de ácido ascórbico, L-glutamina,  $\beta$ - glicerol fosfato y dexametasona [31], piperazina (PP), 1,4- butanediol (BDO) y 1,4- butadiamina (BDA) los cuales fueron usados con el fin de comparar sus efectos en degradación térmica y degradación *in vitro*, encontrando que los mejores resultados fueron obtenidos con PP y BDA [19]. Otro ejemplo es el uso de cis- taminedihidrocloruro (Cys) como extensor con grupos disulfuros que funcionan como enlaces lábiles en la degradación de los poliuretanos para liberar fármaco [32] o el uso de tert-butiloxicarbonil (Boc), que cumple la

misma función con enlaces amino lábiles [33]. El 1,1,1-trimetilol propano (TMP), ditioeritritol, 2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoro-1,6-hexanediol (OFHD) y 1,4-diaminobutano (putrecina), entre otros, son compuestos usados como extensores de cadena en poliuretanos segmentados para usos biomédicos [22, 23, 25, 27].

En resumen, los extensores de cadena tienen efectos significativos en las propiedades de los poliuretanos, debido a su capacidad de inducir la separación de fases y para complementar o interferir con los segmentos rígidos regulares de la estructura, y promover la interacción de los segmentos rígidos mediante puentes de hidrógeno [16].

#### **1.2.4. Catalizadores**

Los extensores de cadena que contienen grupos hidroxilos, frecuentemente reaccionan lentamente con los diisocianatos alifáticos, y se requiere uno o más catalizadores para alcanzar una reacción lo suficientemente rápida. Tales catalizadores son típicamente organometálicos, y la Figura 1.8 muestra los catalizadores más comúnmente usados. Otro problema de los extensores de cadena con grupos hidroxilo es que en algunos casos tienen una limitada solubilidad con el poliol empleado como compuesto primario con hidrógenos activos, limitando así la cantidad de extensor de cadena que se puede utilizar [30].



**Figura 1.8.** Catalizadores comúnmente usados para la formación de uretanos y ureas. Nombres comerciales en paréntesis.

### 1.3. Poliuretanos segmentados como biomateriales

Se denominan biomateriales a los productos naturales o sintéticos, empleados para reproducir la función de tejidos vivos en los sistemas biológicos de forma segura, mecánicamente funcional y fisiológicamente aceptable, que son temporal o permanentemente implantados en el cuerpo y que tratan de restaurar el defecto o daño existente y, en algún caso, conseguir la regeneración tisular [34]. Los biomateriales pueden ser de naturaleza metálica, cerámica, polimérica o una combinación de ellos conocida como materiales compuestos. Estos materiales pueden emplearse para la fabricación de implantes, dispositivos médicos, en ingeniería tisular y en la liberación de fármacos.

Los poliuretanos segmentados (SPUs) han sido utilizados como biomateriales por varias décadas debido a sus propiedades físicas únicas y a su relativamente buena biocompatibilidad [35]. Los SPUs fueron usados por primera vez en medicina en la década de 1950 para elaborar una espuma de poliuretano empleada como prótesis de

mama. Por la década de 1960, los recubrimientos de marcapasos también se empezaron a fabricar de PU. Desde entonces, la popularidad de este polímero para el uso en aplicaciones médicas ha aumentado de forma constante [36]. En los últimos años los poliuretanos biodegradables han sido objeto de numerosos esfuerzos de investigación dadas sus excelentes propiedades mecánicas y biocompatibilidad. Dependiendo de la composición química, propiedades mecánicas y características superficiales, los poliuretanos pueden ser potencialmente empleados en aplicaciones tales como injertos cardiovasculares, catéteres, bombas de sangre, prótesis valvulares cardíacas, aislamiento en marcapasos, barreras no adhesivas en procedimientos quirúrgicos y dispositivos para liberación controlada de medicamentos [37]. El diseño de poliuretanos bioabsorbibles para la liberación controlada requiere que los productos de degradación, eliminados a través de ciclos metabólicos, sean esencialmente no tóxicos.

#### **1.4. Liberación controlada**

Los sistemas de administración de fármacos convencionales, a menudo, sólo alcanzan concentraciones terapéuticamente efectivas cuando se toman varias veces al día. En contraste, los sistemas de liberación controlada están diseñados para sostener la liberación del ingrediente farmacéutico activo a rapidez constante en un periodo definido de tiempo, de tal forma que se mantenga la concentración apropiada en el plasma dentro del intervalo terapéutico. Así, el perfil de liberación de un sistema de administración de fármacos, puede permitir una reducción en la frecuencia de dosificación, por lo que trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica de la droga que sea estable en el organismo y, por lo tanto, mejore el cumplimiento y la eficacia global del tratamiento [38, 39]. Los sistemas monolíticos o matriciales son los sistemas más simples y menos costosos para controlar la administración de fármacos y, en función de las propiedades y proporción de los polímeros utilizados en el diseño de la matriz, es posible controlar el mecanismo predominante en la liberación. Los sistemas de liberación que obedecen a una cinética de orden cero son aquellos que presentan una rapidez de liberación del ingrediente activo constante e independiente de la concentración de este; tal es el caso de los hidrogeles y las micro y nanoesferas.

## 1.5. Poliuretanos utilizados en liberación controlada

Los poliuretanos han sido ampliamente empleados para mejorar la biodisponibilidad y transportar diversos fármacos. Pardini y colaboradores evaluaron las propiedades de un híbrido poliuretano/N,N dietilamino etil metacrilato (PU/DEA) como un material sensible al pH, con el fin de probar su potencial uso en un sistema de liberación de fármaco, utilizando Rodamina 6G como fármaco modelo. En este sistema, se obtuvo una mayor liberación del fármaco (97.2% del fármaco cargado a un pH de 4) para el híbrido con un contenido de poliuretano (sintetizado con diisocianato de isoforona y polipropilenglicol) de 70% y 30% 2-dietilamino etil metacrilato [40]. Micelas a base de un poliuretano sintetizado con diisocianato L-lisina etil éster (LDI), polietilén glicol (PEG) y PCL, con enlaces lábiles de hidrazona sensibles al pH, fueron desarrolladas como potenciales transportadores de un fármaco anticancerígeno a pH 4 [41]. En este estudio se obtuvieron partículas con diámetros entre 100-200 nm con polidispersidad menor a 0.3, demostrando que son candidatos adecuados para la liberación de fármaco a nivel intercelular.

De igual modo, partículas de poliuretanos han sido empleados para el transporte de doxorubicina (DOX) un fármaco utilizado para el tratamiento del cáncer [42]. En este caso, el poliuretano fue sintetizado con diisocianato de hexametileno (HDI), polietilenglicol (PEG) y se hizo sensible al pH con enlaces lábiles de disulfuro respondiendo así al pH ácido de las células cancerígenas. Estas partículas, exhibieron diámetros de 165 nm y 266 nm con PDI de 0.3 y 0.5 respectivamente.

En un estudio similar, se obtuvieron micelas de poliuretano con enlaces lábiles de disulfuro a base de PCL para liberación de Paclitaxel (PTX) [21]. En este caso, se obtuvieron mezclas para liberación intracelular, observándose además de que a concentraciones micelares mayores a  $500 \mu\text{g mL}^{-1}$  no fue citotóxico.

El acetato de dexametasona, un fármaco utilizado para el tratamiento de la uveítis, ha sido incorporado a un poliuretano a base de PCL, PEG y IPDI para su liberación controlada [43]. Este complejo liberó dexametasona hasta por 325-355 días para alcanzar valores cercanos al 100% de fármaco liberado. Otro ejemplo es dado por Akduman, quien elaboró fibras de poliuretano a base de 4,4'-metilén-bis-fenilén-diisocianato (MDI), politetra óxido de metileno y 1,4-butanodiol, cargándolas con naproxeno, un fármaco antiinflamatorio no esterooidal. En este caso, las fibras obtenidas por electrohilamiento presentaron diámetros de 523.6 y 723.5 nm y una liberación directamente proporcional a la cantidad de fármaco inicial cargado [33].

Hay reportes de la fabricación de nanopartículas para el reconocimiento de células cancerígenas, elaboradas con poliuretanos funcionalizados a base de PCL y utilizando PVA como agente tensoactivo, obteniendo tamaños de partícula de 450 y 220 nm [28], o únicamente partículas preparadas a base de PCL alcanzando diámetros de partícula de 235 nm [44].

## **1.6. Hiperlipidemias**

El colesterol forma parte de las membranas celulares y es el punto de partida para la síntesis de ácidos biliares y de hormonas esteroideas en las glándulas suprarrenales y en las gónadas, mientras que los triglicéridos son una de las principales fuentes de energía para el organismo. Sin embargo, el colesterol y los triglicéridos son sustancias insolubles en medios acuosos que se transportan en el plasma, unidos a fosfolípidos y proteínas específicas o apolipoproteínas, formando macrocomplejos hidrosolubles denominados lipoproteínas.

De acuerdo a su estructura, densidad, movilidad electroforética y acción biológica, se diferencian cinco tipos de lipoproteínas: los quilomicrones, que transportan fundamentalmente las grasas de la dieta; las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que transportan los triglicéridos y el colesterol sintetizados en el hígado hacia los tejidos periféricos, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que representan el principal sistema de transporte del colesterol hacia las células de los tejidos periféricos, y las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que transportan el colesterol desde los tejidos al hígado para su excreción en forma de ácidos biliares.

El aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL y remanentes) se asocia a una reducción del HDL-C (lipoproteínas de alta densidad que están transportando colesterol en su interior), a la presencia de LDL-C de pequeño tamaño, más densas y aterogénicas, resistencia a la insulina y un estado protrombótico. En conclusión, la hipertrigliceridemia asociada a hipertensión arterial, aumento de la resistencia a la insulina, diabetes, niveles bajos de HDL-C y obesidad visceral constituyen el síndrome metabólico, que se acompaña de un aumento acusado del riesgo aterogénico y de la morbimortalidad [5].

En México estudios estadísticos demuestran que la prevalencia de hipoalfalipoproteinemia y otras dislipidemias es muy alta en adultos, prevaleciendo dislipidemias severas en



hombres, con 5.5% de la población evaluada (953) y 1.4% de la población evaluada en mujeres (1303), siendo el segundo padecimiento, después de la hipertrigliceridemia, más común en pacientes con diabetes tipo 2 [45].

Los trastornos metabólicos en los que se observan incrementos de lipoproteínas reciben el nombre de hiperlipoproteinemias o hiperlipidemias. Las dos secuelas clínicas importantes de las hiperlipidemias son la pancreatitis aguda y la aterosclerosis, la primera aparece en individuos con hiperlipidemia notable. El control de los triglicéridos evita recidivas de este trastorno que puede ser letal.

La aterosclerosis es la causa principal de muerte en ambos sexos en Estados Unidos y otros países del hemisferio occidental. Las lipoproteínas que contienen apolipoproteína (apo) B-100 son las que transportan lípidos a la pared arterial; se trata de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), densidad intermedia (IDL), muy baja densidad (VLDL) y la lipoproteína(a) (Lp[a]). Las lipoproteínas restantes que se forman durante el catabolismo de los quilomicrones que contienen proteína B-48 (apo B-48) también penetran en la pared arterial y contribuyen a la aterosclerosis.

El ateroma crece por la acumulación de células espumosas, colágena, fibrina y a menudo calcio. Dichas lesiones pueden ocluir de forma gradual los vasos coronarios.

Las personas que padecen diabetes mellitus son más propensas a padecer aterosclerosis, debido a la mala circulación de sangre, aumento en los triglicéridos y a disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) o colesterol bueno [3, 5, 46, 47].

## **1.7. Tratamiento.**

### **1.7.1. Tratamiento dietético**

Las personas que padecen hiperlipidemias deben tener un control adecuado de la glucemia en caso de ser diabético, así como tener una dieta estricta que consiste en el consumo de 3 a 4 g de ácidos grasos omega- 3 por día, debido a que estos presentan una disminución de los triglicéridos en algunos pacientes.

También se debe disminuir el consumo de grasas saturadas a menos de 8%, debido a que está relacionada con el aumento de LDL-C en el plasma. De igual forma es importante elevar el gasto energético mediante el incremento del ejercicio físico, reducir el aporte de colesterol exógeno a menos de 300 mg/día. Las grasas totales deben ser menos del 30% de las calorías totales diarias siendo:

- 5-10% de grasa saturada (animal)
- 10% ácidos grasos poliinsaturados (aceites de pescado y vegetales)
- 10-15% de ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva)

Para pacientes con diabetes se debe disminuir la ingesta de alcohol, hidratos de carbono y colesterol. Los individuos con quilomicronemia primaria y otros con lipemia mixta deben consumir alimentos con restricción estricta de la cantidad de grasas totales y recibir vitaminas liposolubles. En la homocisteinemia grave está indicada la administración de complementos de ácido fólico y otras vitaminas del complejo B.

Es importante reducir factores de riesgo tales como el tabaquismo, sedentarismo, consumo de alcohol, obesidad, estrés, hipertensión arterial o diabetes. La identificación de causas secundarias que provocan las dislipemia podría evitar el tratamiento farmacológico [3, 5, 47].

### **1.7.2. Tratamiento farmacológico**

Existen diversos tipos de fármacos que sirven para el tratamiento de este padecimiento, según su tipo de función. Los principales fármacos utilizados se describen en la Tabla 1.2. El tratamiento farmacológico es recomendado cuando se tiene riesgo de sufrir un accidente coronario, así como en el defecto metabólico específico y su capacidad para originar aterosclerosis o pancreatitis [3, 5, 46, 47].

**Tabla 1.2.** Principales fármacos usados en dislipidemias

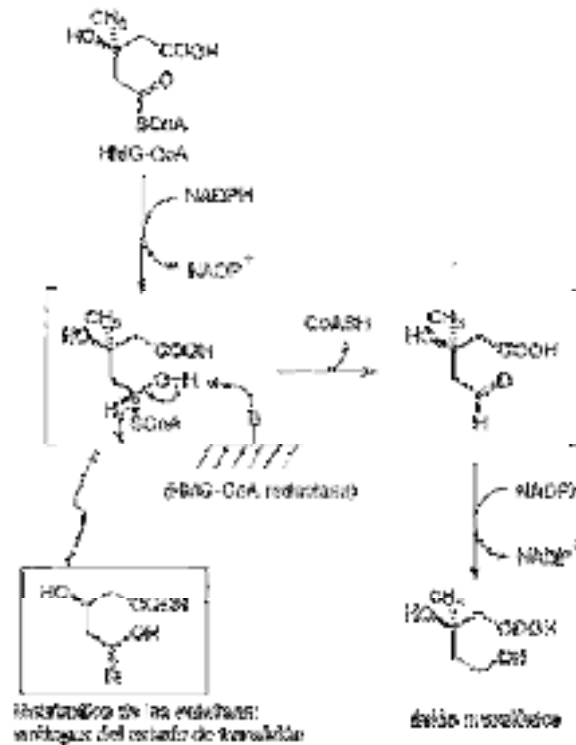
Subclase	Mecanismo de acción	Efectos	Aplicaciones clínicas	Farmacocinética, efectos tóxicos e interacciones
<b>Estatinas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atorvastatina</li> <li>• Simvastatina</li> <li>• Rosuvastatina</li> <li>• Pitavastatina</li> </ul>	Inhiben la HMG-Co-A reductasa	Disminuyen la síntesis de colesterol y aumentan el número de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL) en los hepatocitos. Disminución pequeña de triglicéridos	Enfermedad vascular aterosclerótica (prevención primaria y secundaria). Síndromes coronarios agudos.	Vía oral. Duración, 12 a 24 h. Efectos tóxicos: miopatía, disfunción hepática. Interacciones: el metabolismo que depende de CYP (3A4, 2C9) interactúa con inhibidores de CYP.
<b>Fibratos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenofibrato</li> <li>• Gemfibrozilo</li> </ul>	Agonistas del receptor activado por el inductor de la proliferación de peroxisomas $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ )	Menor secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Intensifica la actividad de la lipasa de lipoproteína. Incrementa la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL)	Hipertrigliceridemia, menor nivel de HDL	Vía oral. Duración, 3 a 24 h. efectos tóxicos: miopatía, disfunción hepática.
<b>Secuestradores de ácidos biliares:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestipol</li> </ul>	Se une a ácidos biliares en los intestinos. Evita su resorción. Incrementa el catabolismo de colesterol. Aumenta el número de receptores de LDL.	Disminuye la concentración de LDL	Incremento de la concentración de LDL efectos tóxicos de digitálicos y prurito	Vía oral. Se ingiere con los alimentos. No se absorbe. Efectos tóxicos: estreñimiento, distensión abdominal. Interfiere con la absorción de algunos fármacos y vitaminas.
<b>Inhibidores de la absorción de esteroides:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ezetimiba</li> </ul>	Bloquea el transportador NPC1L1 de esteroides en el borde en cepillo del intestino	Inhibe la resorción del colesterol excretado por la bilis. Disminuye la concentración de LDL y fitosteroides	Incremento de LDL, fitosterolemia	Vía oral. Duración 24 h. efectos tóxicos: pequeña incidencia de disfunción hepática, miositis
<b>Niacina</b>	Disminuye el catabolismo de apo A1. Aminora la secreción de VLDL por el hígado	Incrementa la concentración de HDL. Disminuye las concentraciones de lipoproteína(a) [Lp(a)], LDL y triglicéridos	Disminución de HDL. Mayor nivel de VLDL, LDL, Lp(a).	Vía oral. Grandes dosis. Efectos tóxicos: irritación gástrica, hiperemia cutánea, pequeña incidencia de efectos tóxicos en hígado. Puede disminuir la tolerancia a la glucosa

### 1.7.3. Estatinas

La reducción de los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad con colesterol (LDL-C) y triglicéridos retrasa la progresión e incluso puede reducir el tamaño de la placa de ateroma y disminuye la mortalidad y los accidentes cardiovasculares graves. En 1984, el Programa Clínico de Investigación en Lípidos (LRCP por sus siglas en inglés) demostró

que la reducción de un 25% del colesterol plasmático total reducía hasta en un 50% la incidencia de accidentes coronarios [48].

La biosíntesis del colesterol es un proceso complejo que requiere más de 20 etapas a partir del acetil-CoA. De entre ellas, la etapa determinante de la velocidad del proceso es la conversión del 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) en ácido mevalónico, proceso catalizado por el enzima HMG-CoA reductasa (Figura 1.9) [49].



**Figura 1.9.** Acción del metabolito de las estatinas para detener la producción de ácido mevalónico y reducir los niveles de colesterol endógeno.

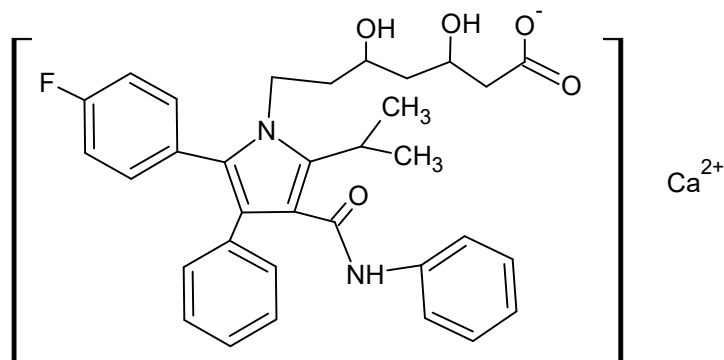
Las estatinas inhiben la síntesis celular de colesterol interfiriendo en la síntesis del mevalonato, al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa, y reducen los niveles circulantes de LDL-C; la afinidad que muestra la enzima frente a las estatinas es varias miles de veces superior en comparación con la exhibida frente al sustrato natural. Por otra parte, las estatinas son selectivas frente a esta enzima y no interfieren en ningún otro punto con la biosíntesis del colesterol.

En la Figura 1.9, el metabolito procedente de la hidrólisis de la lactona presente en las estatinas, es el dihidroxiácido, el cual es semejante al estado de transición tetraédrico por el que transcurre la reducción del acil-CoA a aldehído en la primera etapa del proceso catalizado por la HMG-CoA reductasa. Las estatinas pueden considerarse fármacos que,

por hidrólisis metabólica, conducen a un análogo del estado de transición de la reacción enzimática [48].

Las células responden a esta reducción aumentando la expresión, particularmente en el hígado, de los genes que codifican la HMG-CoA-reductasa, por lo que la síntesis de colesterol disminuye sólo ligeramente.

La reducción de los niveles celulares de colesterol libre también activa los factores de transcripción SREBP (proteínas de unión del elemento regulador por esteroides), que estimulan la síntesis de los receptores para las LDL, aumentando la captación, particularmente en los hepatocitos, de LDL y VLDL. Si a ello se añade que las estatinas también reducen la degradación de dichos receptores, el resultado es un aumento de la captación celular de ambas lipoproteínas y una disminución de sus niveles plásmicos. El primer fármaco de este grupo fue la lovastatina, aislada del hongo *Aspergillus terreus*; derivados de ella son la pravastatina y la simvastatina. Estos tres fármacos presentan un anillo hexahidronaftaleno, al que se unen un éster metilbutírico y un hidroxácido, que puede formar una lactona de seis miembros. La atorvastatina y la fluvastatina son compuestos sintéticos, que contienen una cadena lateral de ácido heptanoico.



**Figura 1.10.** Estructura química de la Atorvastatina cálcica.

La atorvastatina (Figura 1.10) se administra en dosis de 10 a 80 mg/día y, por lo regular, los alimentos disminuyen su absorción, que va de 40 a 75%. Su semivida plásmica es de 14 h y junto con la fluvastatina y rosuvastatina, son congéneres que contienen flúor y muestra actividad desde que se ingieren [3, 5].

La atorvastatina es un fármaco con efectos adversos menores en comparación con otras estatinas. Sin embargo, posee una biodisponibilidad (lo cual alude a la fracción y la rapidez a la que la dosis administrada de un fármaco alcanza su diana terapéutica, muy baja (12-14%) [2, 50-53], atribuido a su baja solubilidad y al efecto de primer paso (efecto

de metabolización en el hígado, donde al ser formados diversos metabolitos no deseados, estos son eliminados por medio de bilis) que sufren al ser administradas por vía oral, lo cual limita sus efectos.

A pesar de esto, continúa siendo la estatina más vendida a nivel mundial según Meena y colaboradores [1]. En el anexo 1, se muestra un cuadro comparativo entre las estatinas más comunes.

La atorvastatina, es útil como las otras estatinas, sola o en combinación con resinas, niacina o ezetimiba, las cuales aumentan el efecto de la disminución de LDL-C. Esta disminución alcanza su valor máximo al cabo de 2 semanas, y es de un 35 %, al duplicar la dosis únicamente se consigue una disminución de un 6 % adicional [2, 54-57].

Debido al efecto notable de primer paso que la atorvastatina tiene en el hígado, y a la concentración plasmática puede tener efectos adversos gastrointestinales, hepatotoxicidad, aumentos reversibles de transaminasas, hepatitis y en casos más graves miopatía, que se caracteriza por mialgia, debilidad y fatiga muscular asociada a un aumento de los niveles plasmáticos de creatinina (CK). En este último caso, se suspende el tratamiento lo cual limita su uso en determinadas ocasiones. Una de las secuelas menos frecuentes pero más perjudiciales es la rabdomiolisis, con un cuadro caracterizado por dolor muscular y valores de CK que superan en más de diez veces el límite de referencia superior, mioglobinuria y fallo renal [58]. En raras ocasiones se han notificado síndromes de hipersensibilidad que incluyen un cuadro similar al lupus y neuropatía periférica [3, 5].

Otra limitante es que algunos fármacos se metabolizan por la vía de la isoenzima CYP3A4 o la inhiben, misma que metaboliza la atorvastatina, provocando reducción en su metabolismo, por lo que incrementan sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de hepatotoxicidad y de miopatías, lo cual impide tratamientos conjuntos [5].

Cabe mencionar que más de la mitad del colesterol en el organismo es de origen endógeno (700 mg/día). Siendo el hígado y el intestino los que aportan el 20% del total, el restante es sintetizado por células nucleadas, en el retículo endoplasmático y los compartimientos citosólicos. En un cuerpo sano esta síntesis endógena es inhibida por una familia de proteínas denominadas proteínas de unión del elemento regulador por esteroides (SREBP) que, dependiendo de la concentración de colesterol, regulan la transcripción del gen que codifica la HMG-CoA reductasa, además de otros 20 genes codificadores de enzimas que intervienen en la captación y síntesis del colesterol. Están incrustadas en el retículo endoplasmático. Solo el dominio amino terminal soluble de una SREBP funciona como activador de la transcripción. No obstante, este dominio no tiene

acceso al núcleo, por lo que no puede participar en la activación génica mientras continúa formando parte de la molécula de SREBP.

Para activar la transcripción del gen de la HMG-CoA reductasa y otros genes, se separa del dominio activo sobre la transcripción del resto de la SREBP mediante corte proteolítico.

Cuando los niveles de colesterol son elevados, las SREBP son inactivadas, siendo retenidas en el retículo endoplasmático por otra proteína denominada proteína activadora del corte de la SREBP (SCAP). Es la SCAP la que une el colesterol y otros esteroides, actuando de este modo como un sensor de esteroides. Cuando los niveles de esteroides son elevados, el complejo SCAP-SREBP interacciona con otra proteína que retiene todo el complejo en el RE. Cuando disminuye el nivel de esteroides en la célula, un cambio de conformación en la SCAP produce la liberación del complejo SCAP-SREBP de su retención en el RE y el complejo migra dentro de vesículas hasta el complejo Golgi. Allí la SREBP es cortada dos veces por dos proteasas diferentes.

El segundo corte libera el dominio amino-terminal al citosol. Este dominio se desplaza hasta el núcleo y activa la transcripción de sus genes diana. El dominio amino terminal de las SREBP tiene una vida media corta, siendo rápidamente degradado por los proteasomas. Cuando los niveles de esteroides aumentan vuelve a bloquearse la liberación proteolítica de los dominios amino-terminales de las SREBP, con lo que la rápida degradación por el proteasoma de los dominios activos existentes da lugar a una desconexión rápida de los genes diana [49, 59].

### **1.8. Liberación controlada de atorvastatina.**

En el mercado, la atorvastatina se encuentra mayoritariamente en presentación de tabletas. En Bangladesh se realizaron estudios de equivalencia farmacéutica de atorvastatina de calcio a cinco marcas diferentes usando disolución *in vitro*; y, de éstas, sólo tres alcanzaron disoluciones de más de 75% en 45 min, además de que sólo estas tres cumplieron las normas de la farmacopea para tabletas [60].

Debido a que la atorvastatina es una estatina con baja solubilidad, ésta presenta baja biodisponibilidad (12%), y por lo tanto, se han realizado estudios para mejorar estas dos propiedades. Una forma sugerida por Prasanta *et al.* [57], es la formulación auto-microemulsificada (SMEDDS) donde utilizan crospovidona, maltodextrina y celulosa

microcristalina para formar las tabletas, obteniendo resultados positivos directamente proporcionales a la concentración de crospovidona y maltodextrina e inversamente proporcionales a la celulosa microcristalina [57]. Esta formulación, presentó mucho mejor biodisponibilidad que la formulación comercial en la misma dosis. Del mismo modo, se ha sugerido el cargado de nanopartículas liofilizadas de poli( $\epsilon$ -caprolactona) con atorvastatina de calcio (AC) con el fin de mejorar su comportamiento *in vivo* siguiendo una administración oral [54]. En este caso, se obtuvieron resultados farmacodinámicos y farmacocinéticos que indican una disminución en el metabolismo intestinal y un aumento de la captación hepática, mejorando la eficacia y disminuyendo los efectos adversos. También se encontró que el tamaño de partícula y la polidispersidad juegan un papel importante en la absorción oral y la biodistribución

Por otro lado, se han sintetizado hidrogeles sensibles al pH y a la temperatura, mediante la copolimerización del ácido 2-metilacrilico modificado con  $\beta$ -ciclodextrina y N, N'-metilbis acrilamida en DMSO, con el propósito de aumentar la biodisponibilidad de la atorvastatina [61]. Se encontró que los hidrogeles tuvieron un hinchamiento máximo a pH de 8.06 veces, con aumento de la solubilidad de la atorvastatina de 0.13 a 1.2 mg/ml en el hidrogel, por lo que es un transportador prometedor.

También se han hecho estudios incorporando sistemas combinados de atorvastatina (ATR) con ezetimiba (EZT) (un fármaco que reduce la captación intestinal del colesterol de la dieta y el colesterol biliar sin afectar la absorción de los nutrientes solubles en grasa), con el fin de mejorar sus efectos terapéuticos, mejorar su disolución *in vitro* y su biodisponibilidad [56]. Se elaboraron sistemas de liberación de fármaco auto-microemulsionante (SMEDDS) mezclando cantidades específicas de ATR y EZT, una fase orgánica (Aceite de ricino, Etil oleato y Capriol 90), un surfactante (Solutol HS 15, Labrasol, y Tween 80) y un cosurfactante (Capmul C8, Akolina MCM, y polietileno glicol 600). Sin embargo, se observó adherencia de la atorvastatina únicamente en la capa surfactante-cosurfactante y no en el núcleo, donde se deseaba.

Para mejorar la biodisponibilidad también se han propuesto nanopartículas de quitosano cargadas con atorvastatina de calcio, como sistemas para liberación sostenida vía oral [2]. Se encontró que el quitosano tiene compatibilidad con el fármaco y es un transportador efectivo para fármacos con baja solubilidad en agua. También se han preparado tabletas bucodispersables de atenolol y atorvastatina de calcio, obteniendo mejores resultados con los superdispersantes Kyron T<sub>134</sub> y croscamelosa sódica [62]. Al comparar los métodos



de efervescencia, compresión y sublimación, de los cuales el último realizado con alcanfor como agente sublimante, se obtuvieron tabletas con liberación más rápida que los otros.

Otro método para mejorar la solubilidad de atorvastatina es su combinación con excipientes seleccionados considerados como seguros (GRAS, por sus siglas en inglés). Rajiv y colaboradores prepararon tabletas con bicapa de atorvastatina de calcio y telmisartan, y hallaron una formulación óptima para la liberación con una combinación de múltiples desintengrantes, croscarmelosa de sodio (CCS), glicolato sódico de almidón (SSG) y crospovidona (CP) [4]. Asimismo, encontraron que a mayor concentración de los dispersantes se tenía una mayor liberación. En el caso de la atorvastatina, únicamente fue necesario usar la combinación óptima de los dispersantes, y comparando con productos comerciales, se obtuvo un perfil de liberación *in vitro* similar.

Se han llevado a cabo estudios de la interacción de la atorvastatina con excipientes, con el propósito de mejorar su solubilidad [63]. Es muy difícil observar la interacción por DSC; por lo tanto, se utilizó la correlación de Pearson (la cual es una comparación, entre un espectro IR experimental y uno teórico, mediante la aplicación de un algoritmo especializado que realiza la correlación de Pearson, sobre rangos espectrales decrecientes). En este estudio, se observó que la ATV no interactúa con croscarmelosa, almidón pre-gelatinizado, estearato de magnesio, glicolato de almidón, lauril sulfato de sodio ni lactosa y únicamente el manitol presentó interacción. También, se han formulado dispersiones sólidas con leche desnatada por liofilización con atorvastatina, debido a que la leche desnatada es una suspensión coloidal de micelas de caseína, proteínas globulares y partículas de lipoproteínas, donde las principales fracciones de caseína son anfifílicas y actúan como detergente molecular con propiedades de surfactante [50]. En este sentido, se obtuvieron suspensiones sólidas estables a temperatura ambiente, y un incremento en el efecto hipolipidémico comparado con el fármaco puro, lo que representa un método nuevo y comercialmente factible para mejorar el comportamiento *in vitro* e *in vivo* de la atorvastatina.

En otros esfuerzos por mejorar la estabilidad y biodisponibilidad de la atorvastatina, se reporta en la construcción de conjugados poliméricos-atorvastatina de tamaño nano, mediante la síntesis del conjugado de quitosano-atorvastatina mediante reacción de acoplamiento con amidas [12]. En este estudio, se obtuvieron conjugados nanométricos de  $215 \pm 14$  nm preparados mediante el proceso de homogeneización a alta presión (HPH). Los complejos mostraron mejor estabilidad y solubilidad, además comparados con

la atorvastatina en suspensión mostraron menos variación y cinco veces más biodisponibilidad oral.

Del mismo modo, se han desarrollado sistemas de liberación de fármaco auto microemulsificante (SMEDDS), utilizando Capmul MCM (7.16%, aceite), Tween 20 (48.25%, surfactante), y Tetraglicol (44.59%, cosurfactante) [64]. Estos sistemas mostraron excelente disolución *in vitro* y biodisponibilidad oral *in vivo* en ratas cuando se comparó con atorvastatina en suspensión, con un buen porcentaje de liberación de fármaco en 15 minutos.

Por otro lado, la zeína, un polímero natural, seguro y biocompatible se ha usado para desarrollar nanoesferas con atorvastatina [11]. En este estudio se varió el porcentaje de zeína y atorvastatina, pH y tiempo de agitación, lo que resultó en la obtención de nanoesferas de 183 nm de diámetro y una eficiencia de carga de 14.86% y de encapsulación de 29.71%. Las nanoesferas mostraron biodisponibilidad tres veces mayor que la atorvastatina en suspensión y la comercialmente disponible en tabletas.

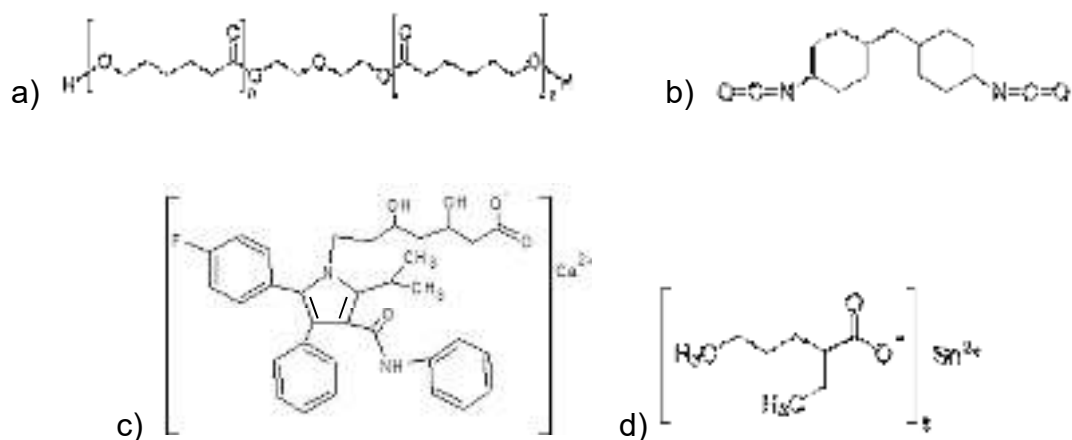
Finalmente, se han diseñado y caracterizado sistemas sólidos y líquidos de liberación controlada auto emulsificante (SEDDS) mediante la técnica de rociado seco, utilizando ácido oleico o Capryol 90 como aceite, Tween 80 como surfactante y 1,2 propilén glicol como cosurfactante [51]. En este caso, se concluyó con base en la disolución *in vitro*, que las mejores propiedades de solubilización fueron presentadas por la formulación sólida y no por la líquida. Esto demostró la posibilidad de formulaciones líquidas y sólidas SEDDS como transportadores de atorvastatina, los cuales pueden ser dosificados como tabletas multicomponentes o cápsulas.

Los antecedentes presentados muestran la importancia de la atorvastatina para el tratamiento de los niveles elevados de colesterol y, de este modo, prevenir enfermedades cardiovasculares. También es evidente que siendo un fármaco de baja solubilidad y baja disponibilidad, es necesario mejorar estas propiedades. Por lo tanto, en este trabajo se pretende desarrollar un poliuretano que contenga como ingrediente activo a la atorvastatina en su cadena principal, para luego desarrollar sistemas de liberación controlada mediante la degradación del mismo.

## CAPITULO 2. MATERIALES Y METODOS

### 2.1. Síntesis de poliuretanos

La reacción de obtención del poli(uretano-urea) segmentado se llevó a cabo en dos etapas: en la primera se obtuvo un prepolímero mediante la reacción de los grupos hidroxilo (OH) la poli( $\epsilon$ -caprolactonadiol) (PCL, Sigma Aldrich,  $M_n=2000$  g/mol) con un exceso (10%) de 4, 4'-metilén bis(ciclohexilisocianato) (grupos isocianato NCO)(HMDI, Sigma Aldrich 90%,  $M_n=262.35$  g/mol) y con 2-etilhexanoato de estaño como catalizador (Oct-Sn, Sigma Aldrich 95%,  $M_n=405.12$  g/mol). Para esto, la PCL (previamente secada a 60 °C bajo presión reducida durante 24 h) se añadió al reactor cuando alcanzó 60-65 °C. Inmediatamente después, se agregaron 10 mL de dimetilformamida como disolvente (DMF, Sigma Aldrich 99.5 %,  $M_n=73.09$  g/mol), seguidamente se adicionó 0.4 % de Oct-Sn respecto al peso total del polímero, y por último, se añadió el HMDI gota a gota dejando la mezcla reaccionar por 4 h, bajo agitación mecánica constante (120 rpm) y flujo de nitrógeno. La Figura 2.1 muestra las estructuras de los monómeros y catalizadores usados.



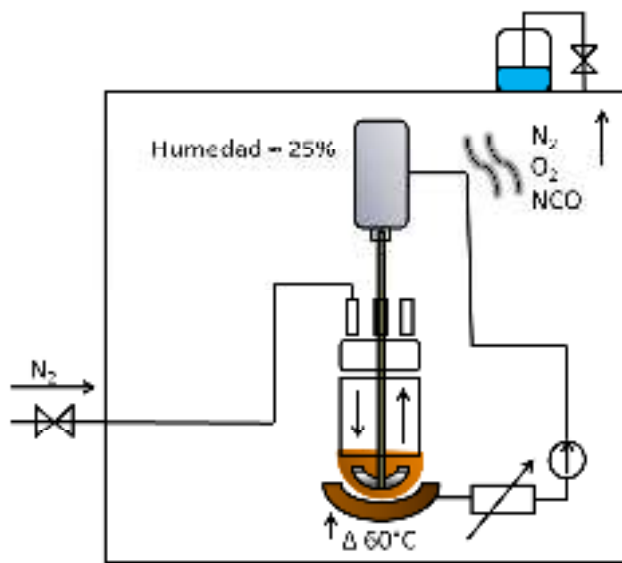
**Figura 2.1.** Representación estructural de los reactivos utilizados: a) poli( $\epsilon$ -caprolactonadiol) (PCL), b) 4, 4'-metilén bis (ciclohexilisocianato) (HMDI), c) atorvastatina de calcio y d) 2-etilhexanoato de estaño (Oct-Sn).

En la segunda etapa, la extensión de cadena se realizó reaccionando el prepolímero con cantidades equimolares de atorvastatina. Para esto la ATV-C, disuelta en 5 mL de dimetilformamida, se añadió al prepolímero formado y se dejó reaccionar durante 2 h bajo

agitación mecánica constante (120 rpm). Se sintetizaron 2 poliuretanos con diferente porcentaje de segmento rígido (35% y 50%). Para el polímero con 35% SR la relación molar fue 1:2:1 (PCL:HMDI:ATV) y para el 50%SR fue 1:3.2:2.2. Además, se sintetizó un compuesto modelo con 100% de segmento rígido, producto por la reacción entre el diisocianato y el extensor de cadena con una relación molar 1:1. Todas las reacciones se realizaron en una caja con guantes, totalmente sellada y con una entrada de nitrógeno. Se realizaron purgas con el gas nitrógeno cada hora, durante todo el proceso.

Al término de la reacción, la mezcla se precipitó en 600 mL de agua destilada y se dejó en agitación constante durante toda la noche. El precipitado fue filtrado con un embudo y papel filtro en un matraz Kitazato bajo presión reducida. Finalmente, el producto fue colocado en una placa de teflón y secado en una estufa de vacío YAMATO a 60 °C y -60 kPa por 24 h. Se pesó el polímero resultante y se calculó su rendimiento por diferencia de peso. Los cálculos se realizaron en base a la obtención de 3 g totales de poliuretano. La Figura 2.2 muestra un esquema del proceso de obtención de los poliuretanos con atorvastina.

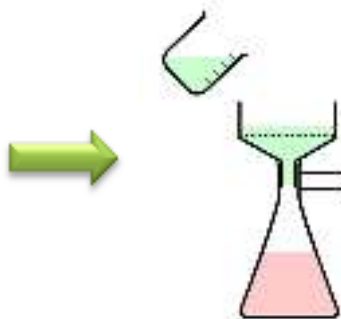
Las muestras fueron almacenadas en bolsas herméticas y cubiertas con papel aluminio, para evitar la degradación por efecto de la luz [65]. Un esquema sugerido para la formación del poliuretano con atorvastina cálcica se muestra en la Figura 2.3.



Reacción en caja de guantes



Precipitado y agitación de la muestra por 24h



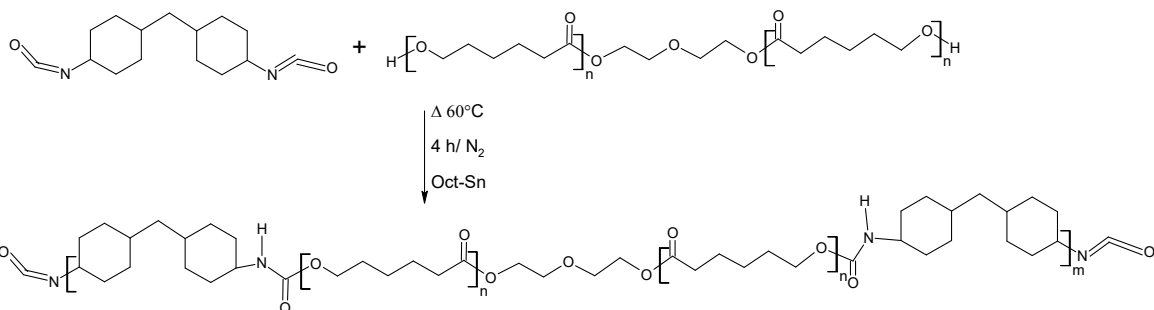
Filtrado v recuperación del sólido



Secado del producto a 60°C/60 kPa por 24h

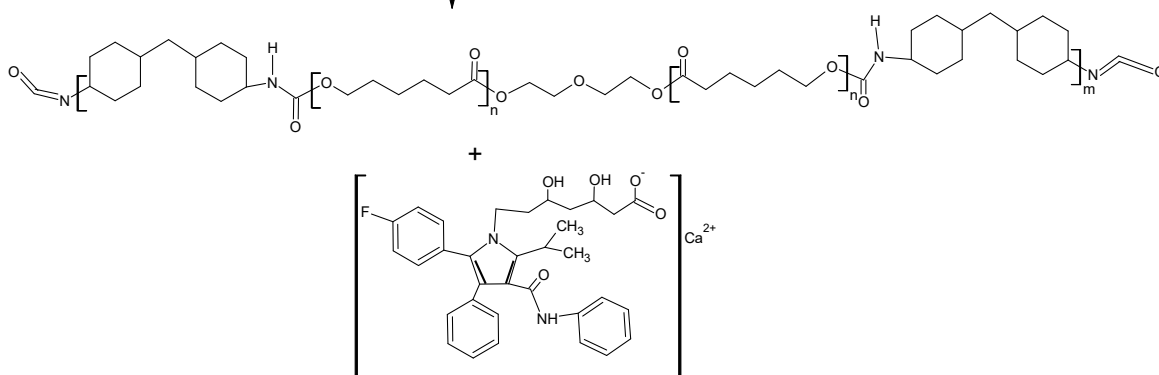
**Figura 2.2.** Esquema del proceso general llevado a cabo para la síntesis de un poliuretano segmentado con atorvastatina cálcica.

a) Primera etapa (prepolímero)

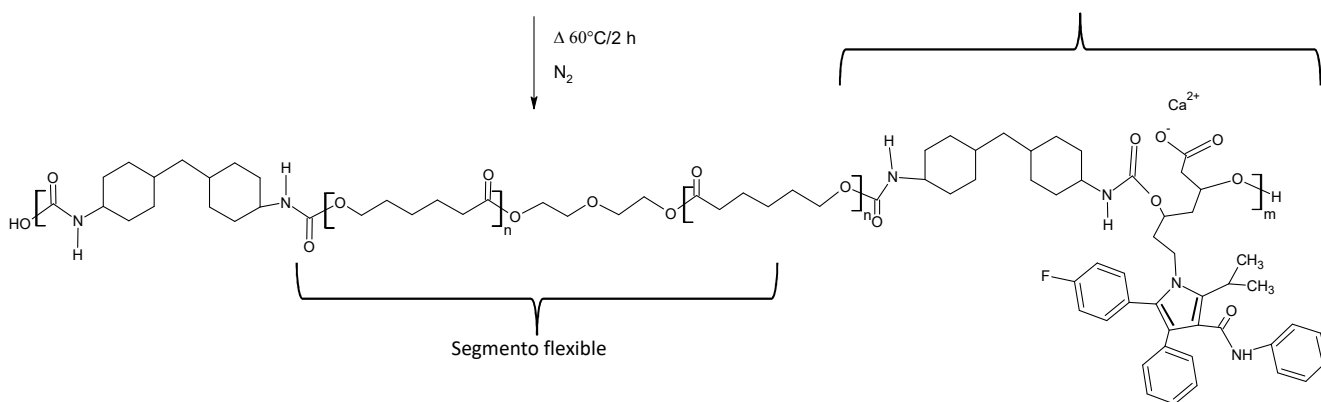


b)

Segunda etapa (extensor)



c)

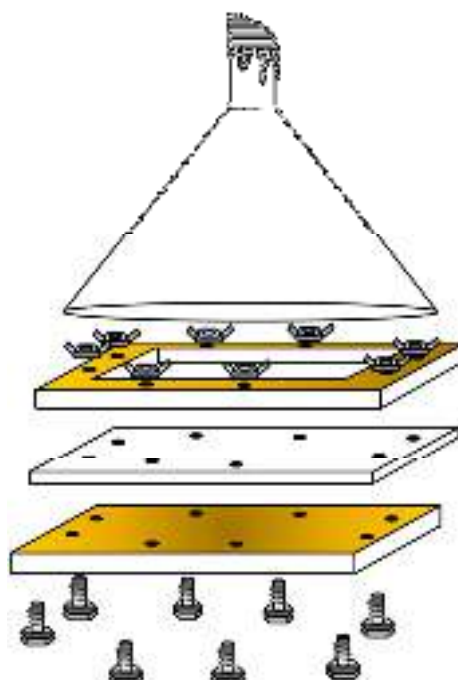


**Figura 2.3.** Representación esquemática de la reacción llevada a cabo para la obtención de un poliuretano segmentado con extensor de atorvastatina: a) primera etapa, obtención del prepolímero, b) segunda etapa, reacción de extensión de cadena y c) representación estructural del poliuretano obtenido.

## 2.2. Elaboración de películas

Con los poliuretanos sintetizados se obtuvieron películas para los distintos análisis. Para esto, se disolvieron 2 g de la muestra en 60 mL de THF y esta solución polimérica fue vertida en un molde de teflón de 12 cm x 12 cm. La solución se dejó secar durante dos días a temperatura y presión ambiente, en una campana con extracción vertical. La evaporación del THF grado HPLC fue regulada mediante el uso de un embudo de Pyrex tapado con algodón y papel aluminio.

La figura 2.4 muestra un diagrama ampliado del equipo utilizado para este procedimiento.



**Figura 2.4.** Diagrama del molde y el embudo utilizados durante la elaboración de la película de poliuretano.

## 2.3. Obtención de esferas mediante doble emulsión

Las esferas de poliuretano-ATV fueron obtenidas mediante el método de doble emulsión (w/o/w) presentado en la literatura [68, 69, 70], utilizando como agente de dispersión o tensoactivo poli(alcohol vinílico) (PVA, 99% hidrolizado,  $M_w=88000 - 98000$ ).

Para esto, se disolvieron 400 mg de poliuretano-ATV con 35 y 50% de SR en 16 mL de cloroformo como fase orgánica (O), y al mismo tiempo se preparó una solución acuosa de

PVA al 3% (W). 40 mL de la solución acuosa de PVA fueron agregados a la disolución PU-ATV en cloroformo y la mezcla fue sometida a agitación mecánica con ayuda de un Ultraturrax IKA T50 Digital S1 por 1 h a 1200 rpm para formar la primera emulsión (w/o). Posteriormente, se agregó 425.6 mL de la solución acuosa de PVA 3% a la mezcla y se agitó nuevamente por 3 h a 1200 rpm para formar la segunda emulsión (w/o/w). Las emulsiones resultantes fueron almacenadas en viales de vidrio y puestos en una nevera a 16 °C para su posterior análisis.

## **2.4. Caracterización fisicoquímica de poliuretanos segmentados**

### **2.4.1. Microscopía electrónica de barrido (MEB)**

Para determinar la composición elemental y la morfología en los poliuretanos se utilizó un microscopio electrónico de barrido (SEM, JEOL JSM-6360LV) acoplado a un espectrómetro de energía dispersiva de rayos x (EDX por sus siglas en inglés), (INCA X-Sight, Oxford Instruments), a 20 kV y 10 mm de distancia de trabajo para la morfología, y a una aceleración de voltaje de 8kV con una energía de 1.3 eV y una elevación de 35°, calibrado con cobre, para los análisis de composición elemental. Las muestras fueron recubiertas con oro en un metalizador DESK II Denton Vacuum para ambos casos.

### **2.4.2. Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR)**

La composición química de los poliuretanos fue determinada por un espectrofotómetro de infrarrojo con transformada de Fourier (Nicolet 8700 Thermo Scientific). Los espectros fueron obtenidos mediante la técnica de Reflectancia Total Atenuada (ATR) utilizando un cristal de selenuro de zinc, en el intervalo de 4000 a 650  $\text{cm}^{-1}$ , promediando 100 barridos a 4  $\text{cm}^{-1}$  de resolución.

### **2.4.3. Difracción de rayos X (DRX)**

Para determinar la cristalinidad de las muestras se utilizó difracción de rayos X de ángulo amplio en un difractómetro Bruker D-8 Advance con radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1.5416\text{\AA}$ ) con un



paso de 0.02° con un tiempo de paso de 0.5s, 40kv y 30 mA en un portamuestras de silicio sin grasa.

#### **2.4.4. Espectroscopía de fotoelectrones emitidos por rayos X (XPS)**

Para el análisis de XPS se utilizó el equipo K alpha surface analysis de Thermo scientific, con un haz de rayos X de línea monocromada Al K $\alpha$  (1486.6 eV), que incide con una potencia de 40 watts en un área de 400  $\mu$ m. Se utilizó una fuente de compensación de cargas para neutralizar los efectos por acumulación de electrones en la superficie. Las muestras fueron erosionadas durante 15 s con una fuente de iones a 4 kv, antes de realizar el análisis.

#### **2.4.5. Resonancia magnética nuclear (RMN)**

El análisis de resonancia magnética nuclear se realizó en un espectrómetro de RMN Varian/Agilent Premium Compat 600 MHz (14.1 T) con módulo de gradiente de campo pulsado y sonda de 5 mm  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$ / $^{15}\text{N}$ - $^{31}\text{P}$ , programa Varian VNMRJ-2.3 Revisión A y un tubo de resonancia de 5 mm límite de frecuencia 600 MHz Wilmad<sup>®</sup>, Sigma Aldrich. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (25 mg/ml).

### **2.5. Caracterización térmica**

#### **2.5.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

Para las pruebas de DSC se utilizó el equipo DSC Diamond Perkin Elmer Precisely para la muestra modelo. Las muestras de 5 a 6 mg fueron encapsuladas en charolas de aluminio y calentadas en un intervalo de temperaturas de 0 a 170 °C con una tasa de calentamiento de 10 °C/min, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se registraron dos termogramas para cada muestra: después del primer calentamiento, se aplicó un enfriamiento rápido seguido del segundo calentamiento.

Para las muestras de 35 y 50% de SR (segmentos rígidos) se utilizó un MDSC TA Instruments 2920. Se utilizaron muestras de 5 a 6 mg, puestas en charolas de aluminio semiherméticas, y, calentadas en un intervalo de -60 a 150 °C con una tasa de calentamiento de 10 °C/min, bajo una atmósfera de nitrógeno con un flujo de 50 cm<sup>3</sup>/min. Las condiciones de modulación fueron; amplitud de modulación de T de  $\pm 1.062$ , variación

de temperatura sinusoidal, y período de 40 s. La  $\Delta H_f$  se calculó mediante la temperatura de flujo total (heat flow).

Se calculó el porcentaje de cristalinidad relativa en todos los SPUs utilizando la ecuación 2.1:

$$X_c = \frac{\Delta H_f}{140 \times W_{ss}} \times 100 \quad \text{Ec.1}$$

Donde  $\Delta H_f$  es la entalpía de fusión de la PCL obtenida de manera experimental, 140 J/g es la entalpía de fusión de la PCL 100% cristalina [7] y  $W_{ss}$  la fracción en masa del segmento flexible [66].

### **2.5.2. Análisis termogravimétrico (TGA)**

Para las pruebas de TGA se utilizó el equipo TGA 7 Perkin Elmer Thermogravimetric Analyzer TGA 8000. Se tomaron muestras de 5 a 6 mg, las cuales fueron analizadas en un intervalo de temperaturas de 50 a 700 °C con una tasa de calentamiento de 10 °C/min, bajo un flujo de nitrógeno de 20 mL/min. Se realizaron dos repeticiones para cada composición de segmento rígido evaluado.

### **2.5.3. Análisis dinámico mecánico (DMA)**

El análisis dinámico mecánico fue llevado a cabo en el equipo DMA 7 Perkin Elmer en modo de extensión. El intervalo de temperaturas utilizado fue de -100 a 100°C con una tasa de calentamiento de 5 °C/min, la fuerza estática aplicada fue de 80 mN y la fuerza dinámica de 65 mN a 1 Hz de frecuencia. Las dimensiones de las probetas utilizadas fueron de 4-5 mm de ancho, 0.1 mm de espesor y 15 mm de longitud.

### **2.5.4. Caracterización mecánica (ensayos de tensión)**

Los ensayos de tensión se realizaron en una maquina universal mini Shimadzu AGS-X (Kyoto, Japón). Se utilizaron probetas en forma de hueso de 13 mm de largo x 5 mm de ancho x 0.1 mm de espesor (n= 5). Las pruebas se realizaron con una celda de carga de 100 N, una velocidad de desplazamiento del cabezal de 5 mm min<sup>-1</sup>, y una distancia entre

mordazas de 12.7 mm. Las probetas fueron cubiertas en los extremos superior e inferior con cinta adhesiva, para evitar desplazamiento en las mordazas durante el ensayo. Se calcularon el módulo elástico (módulo de Young, E), el esfuerzo máximo ( $\sigma_{\max}$ ) y la deformación máxima ( $\epsilon_{\max}$ ), de acuerdo a la norma ASTM D638.

## **2.6. Estudios de degradación**

### **2.6.1. Degradación acelerada**

Los estudios de degradación hidrolítica acelerada se llevaron a cabo en reflujo a 100°C por 24 h en soluciones de HCl 2M, NaOH 5M, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% y agua destilada. Los residuos obtenidos se secaron a temperatura ambiente y se determinó el porcentaje de pérdida de masa mediante la ecuación 2

$$\%Masa\ perdida = \frac{m_i - m_f}{m_i} \times 100 \quad \text{Ec. 2}$$

Donde  $m_i$  es la masa inicial antes de la degradación y  $m_f$  la masa seca posterior a la degradación.

## **2.7. Caracterización de emulsiones**

### **2.7.1. Microscopía electrónica de barrido (MEB)**

Para analizar la morfología de las partículas obtenidas mediante MEB se utilizó el mismo equipo y condiciones descritos en 3.3.2. Las muestras observadas fueron tomadas de los precipitados de cada emulsión, liofilizadas y secadas a temperatura de 25°C.

### **2.7.2. Tamaño de partícula por Zeta sizer**

Para determinar el tamaño de las partículas, así como su distribución en el sistema se utilizó un Zetasizer Nano Zs Malvern. Las muestras fueron analizadas en solución acuosa con un IR del material 1.54 y de absorción de 0.07, con una duración de 50 s por corrida a

25°C, siendo el tiempo de estabilización de cada muestra de 60s. Las muestras fueron analizadas en un intervalo de 0.3 nm a 10 µm.

### 2.7.3. Tamaño de partícula por COULTER

La distribución del tamaño de partícula en escala micrométrica fue medido en un difractómetro laser COULTER LS100 (en un intervalo de 0.1 a 900 µm), equipado con una celda para muestras líquidas de 14 mL. Se realizó una medición únicamente con la fase continua pura (agua y PVA 3%) como blanco, para posteriormente agregar la muestra sin diluir (porcentajes de obscuración superiores al 20%). Para evitar sedimentación se realizó la medición bajo agitación magnética, lo anterior se repitió para cada muestra. El modelo usado para el análisis de la distribución de las partículas fue el modelo Fraunhofer.

Los datos considerados fueron el diámetro moda ( $D_{mod}$ ) y el diámetro principal Sauter ( $D[3,2]$ ):

$$D_{3,2} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2} \quad \text{Ec. 3}$$

Donde  $n_i$  es el número de partículas que tiene un diámetro  $d_i$  [6, 67-69].

La polidispersidad (PI) fue calculada de acuerdo con la ecuación 4.

$$PI = \frac{D(90) - D(10)}{D(50)} \quad \text{Ec. 4}$$

## CAPITULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1. Síntesis de los SPUs.

En la síntesis de los poliuretanos segmentados, el extensor de cadena de atorvastatina fue elegido debido a que el objetivo principal es la liberación controlada de este fármaco a través de la degradación hidrolítica de estos materiales.

En este sentido, es bien sabido que el porcentaje de segmentos rígidos y la micromezcla de fases en los poliuretanos segmentados juega un papel fundamental, tanto en sus propiedades mecánicas como en sus propiedades físicas y químicas [16, 22, 32, 15, 70, 71].

Por lo tanto, el contenido de segmentos rígidos fue verificado mediante la ecuación 3.1 [32, 70]:

$$\% SR = \frac{nM_{HMDI} + nM_{atv-c}}{nM_{HMDI} + nM_{PCL} + nM_{atv-c}} \quad \text{Ec. 5}$$

Donde n es el número de moles del reactivo, M su peso molecular, HMDI es el isocianato empleado (4, 4'- metilen bis (ciclohexil isocianato)), PCL es Poli-ε-caprolactona diol y atv-c es la atorvastatina cálcica utilizada como extensor de cadena

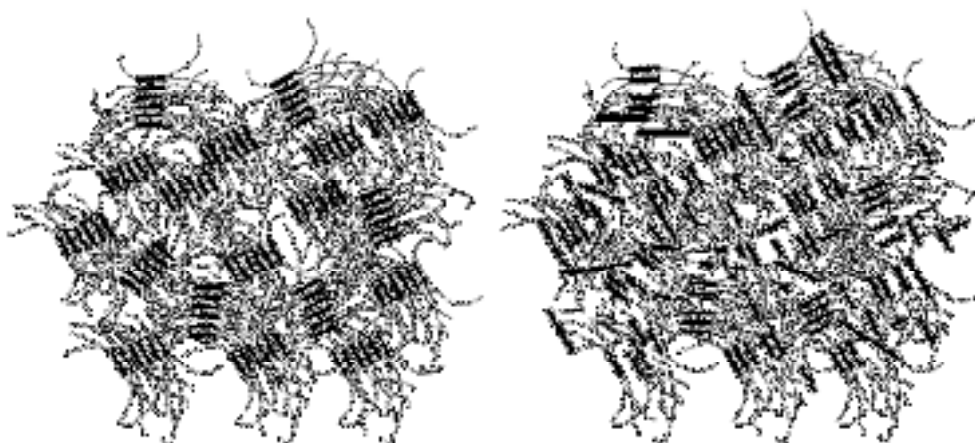
La tabla 3.1 presenta los moles utilizados para cada concentración de segmentos rígidos. La muestra modelo se consideró como un poliuretano son 100% de segmentos rígidos con una concentración molar 1:1, HMDI:ATV-C [16], siendo un polvo únicamente soluble en DMF.

Los resultados de la Tabla 3.1 muestran que los contenidos de segmentos rígidos obtenidos mediante una simple relación de masas, es una buena aproximación para el cálculo del contenido de SR.

De la Tabla 3.1 se observa una disminución en el rendimiento con respecto al incremento de los segmentos rígidos (SR), esto muy probablemente indica que la atorvastatina no reacciona en su totalidad con el HMDI, se puede inferir que existen concentraciones que no favorecen la movilidad de las moléculas y propician impedimentos estéricos que impiden su reacción.

**Tabla 3.1.** Contenido de segmentos rígidos de los SPUs obtenidos de acuerdo a la ecuación 3.1.

<b>Nombre de poliuretano segmentado</b>	<b>Relación molar PCL:HMDI:ATV-C</b>	<b>Segmentos rígidos (%)</b>	<b>Rendimiento</b>
<b>35% SR</b>	1:2:1	35.13	95.03
<b>50% SR</b>	1:3.2:2.2	50.84	85.67
<b>Modelo</b>	0:1:1	100	67.5

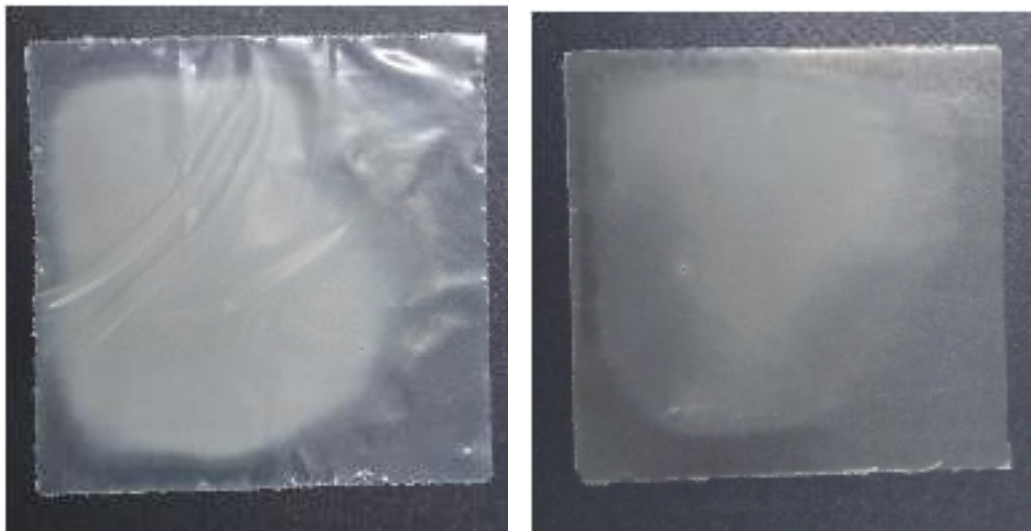


**Figura 3.1.** Representación de un poliuretano segmentado, siendo el de la izquierda una estructura ideal y el de la derecha una representación más realista [91].

La Figura 3.1 muestra una representación general de la estructura de los poliuretanos segmentados, siendo la figura de la derecha una representación más realista del ordenamiento y la distribución monodispersa de los segmentos rígidos y bloques dispersos isotrópicamente de una manera monodispersa para los flexibles [91]. Los poliuretanos segmentados obtenidos se ajustan a esta representación general.

### 3.2. Caracterización fisicoquímica.

#### 3.2.1. Morfología mediante microscopía electrónica de barrido (MEB)

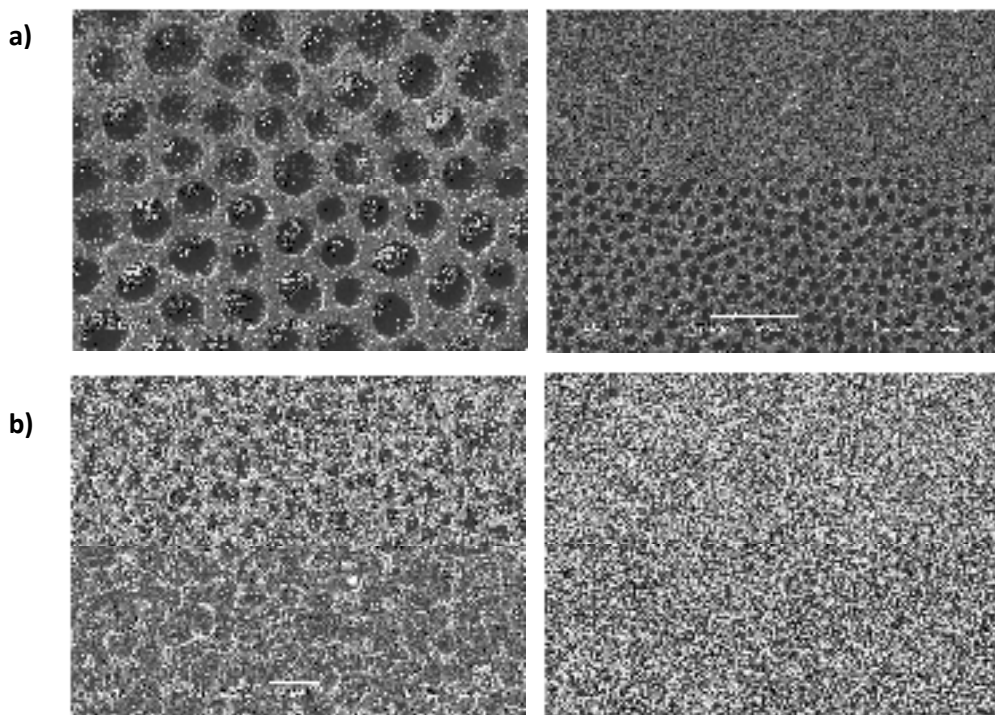


**Figura 3.2.** Películas obtenidas por el método de evaporación de disolvente.

La apariencia de las películas se muestra en la Figura 3.2 mientras que la morfología por microscopía electrónica de barrido se muestra en la Figura 3.3.

Las películas obtenidas tuvieron una apariencia similar para todos los segmentos, sin embargo las del 50% fueron las más rígidas al tacto, y las de 35% presentaron una sensación de flexibilidad, presentando zonas opacas y otras transparentes, debido al ordenamiento de los cristales de PCL en el material.

La Figura 3.3 muestra superficies porosas en las muestras obtenidas después de la evaporación del THF grado HPLC. En las muestras con 35% se observaron poros irregulares menores a 10  $\mu\text{m}$  y al aumentar la cantidad de segmentos rígidos hasta 50%, se obtuvieron poros con forma más regular y con un diámetro más cercano a los 10  $\mu\text{m}$ .



**Figura 3.3.** Micrográficas de MEB obtenidas para las muestras con a) 50% y b) 35% de segmentos rígidos, con ampliaciones de 1500 y 500x.

Una porosidad más uniforme, considerando la relación entre la morfología y el tamaño de los poros, podría ser la obtenida para las muestras con 50% de segmentos rígidos. Es muy probable que ésta se haya obtenido debido a la miscibilidad entre los segmentos rígidos y los flexibles, esto es, una mayor miscibilidad generó poros pequeños (35%) mientras que una menor miscibilidad generó poros grandes y más uniformes (aumentando la miscibilidad la uniformidad aumenta), como en el caso de las muestras con 50% de segmentos rígidos.

La uniformidad en la porosidad de la muestra de 50% SR puede ser debida también a la cristalinidad del material, esto es, la muestra de 50% SR presenta una mayor cristalinidad en DRX y DSC que la muestra de 35% SR, por lo que presenta una mejor uniformidad, debido a que la presencia de los cristales genera ordenamientos moleculares más uniformes.

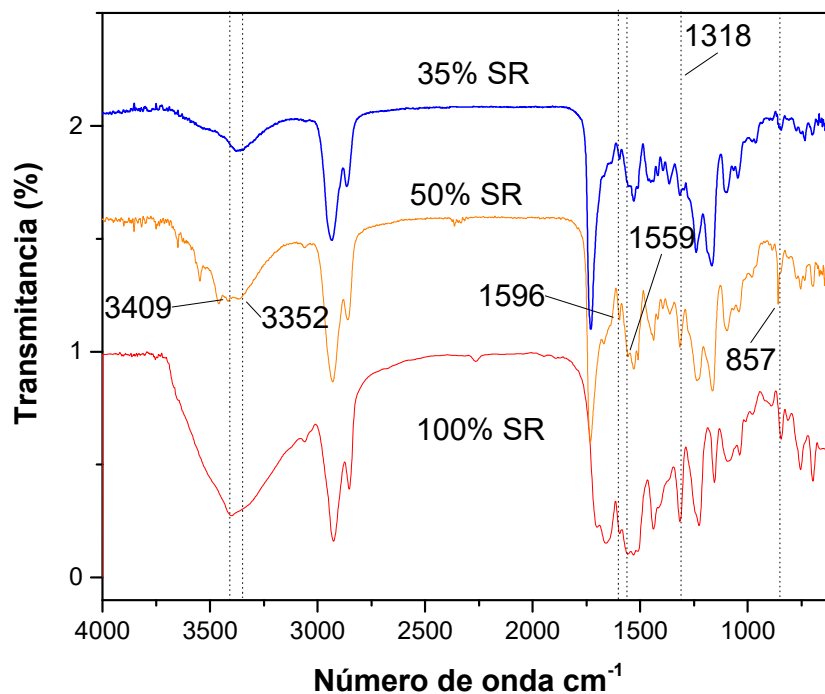
El THF grado HPLC pudo ser de gran influencia en la obtención de estos poros, debido a la rapidez de su evaporación, es decir, este disolvente se evapora mucho más rápido que el THF comúnmente usado. Al evaporarse rápidamente el disolvente es probable que no haya dado tiempo suficiente al material de homogeneizarse, generando pequeñas



burbujas en la superficie, que posteriormente, las cuales al implosionar generan las pequeñas cavidades observadas.

### 3.2.2. Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR)

La Figura 3.4 muestra los espectros de infrarrojo de los poliuretanos segmentados con atorvastatina y con diferentes contenidos de segmentos rígidos. Se observa que todas las muestras presentan las bandas características del grupo N-H del uretano en un intervalo de  $3354\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ , mientras que en las muestras de 100% y 50% de segmento rígido (SR) se observa esta banda y otra a  $3403\text{ cm}^{-1}$ . Afifa y colaboradores atribuyen una banda de  $3364\text{ cm}^{-1}$  a los estiramientos de N-H adjunto al grupo aromático de la atorvastatina [4]; por lo tanto, es probable que la banda a  $3354\text{ cm}^{-1}$  corresponde a estos grupos, la cual, debido a la mayor cantidad de atorvastatina en las muestras con 100% y 50% SR, es más intensa que en la de 35%.

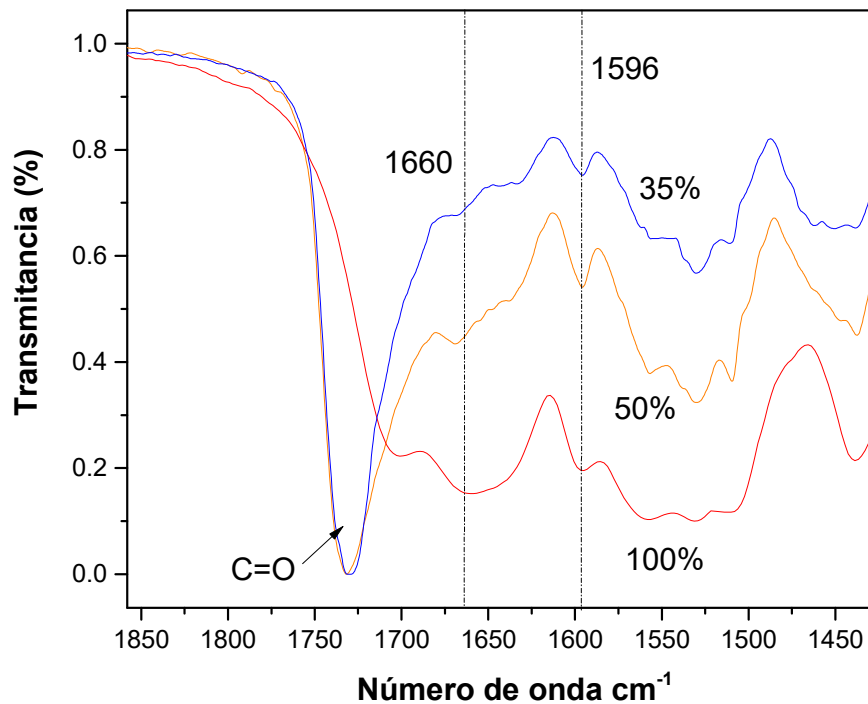


**Figura 3.4.** Espectros de FTIR de los poliuretanos con diferentes contenidos de segmentos rígidos.

La Figura 3.5 muestra la región ampliada entre 1850 y 1450  $\text{cm}^{-1}$  donde se localizan grupos carbonilos e insaturaciones principalmente. La banda a 1729  $\text{cm}^{-1}$  fue atribuida al carbonilo del grupo éster de la PCL, la cual no estaba presente en el compuesto modelo, y se mantiene con igual intensidad para todas las composiciones. A 1660  $\text{cm}^{-1}$  se encuentran los carbonilos que interaccionan entre sí formando puentes de hidrogeno, la intensidad de esta señal incrementa conforme se aumenta la cantidad de SR, sugiriendo una mejor separación de fases para los SPUs de 50% SR; debido a que la señal de 1729  $\text{cm}^{-1}$  no disminuye, es muy probable que sean los carbonilos pertenecientes a la atorvastatina los que estén formando puentes de hidrogeno y provocando esta señal (ver anexo 2). En la muestra modelo es posible observar una banda a 1699  $\text{cm}^{-1}$  el cual de igual manera pertenece a los puentes de hidrogeno generados por los segmentos rígidos [72]. Las bandas de 1596  $\text{cm}^{-1}$  corresponden a estiramientos simétricos del anillo aromático, mientras que a 753 y 693  $\text{cm}^{-1}$  se observaron estiramientos simétricos y asimétricos fuera del plano de C=C para la atorvastatina. El hombro a 1646  $\text{cm}^{-1}$  (enlaces C=O) es atribuido a la absorción de los grupos carbonilos de la atorvastatina. Asimismo, a 1242 y 1226  $\text{cm}^{-1}$  se encuentran los estiramientos C-N y C-O presentes en la atorvastatina [4, 63, 73-75].

Las bandas de 1556 y 1315  $\text{cm}^{-1}$  son estiramientos asimétricos y simétricos atribuidas a grupos carboxilatos  $-\text{COO}^-$  (Figura 3.6) (el hombro a 1646  $\text{cm}^{-1}$  es debido a los enlaces C=O del carboxilato de la atorvastatina) y la banda de 857  $\text{cm}^{-1}$  es atribuida a una disustitución en un grupo bencénico tipo *para* de la atorvastatina [76].

Estas bandas se encuentran presentes en los espectros de IR de todas las muestras, pero son más intensas en las de 100% y 50% SR debido al mayor contenido de atorvastatina.



**Figura 3.5.** Espectro de FTIR ampliado en la región 1850-1450  $\text{cm}^{-1}$  región de los carbonilos.

Las muestras con 100% y 50% SR presentaron también una banda a 2262  $\text{cm}^{-1}$ , característica de los grupos isocianato, atribuible a los residuos de la reacción, los cuales aumentan la citotoxicidad del poliuretano obtenido. Alternativamente, es posible que el enlace de la atorvastatina con el prepolímero solo hubiera ocurrido en un extremo isocianato terminado [76].

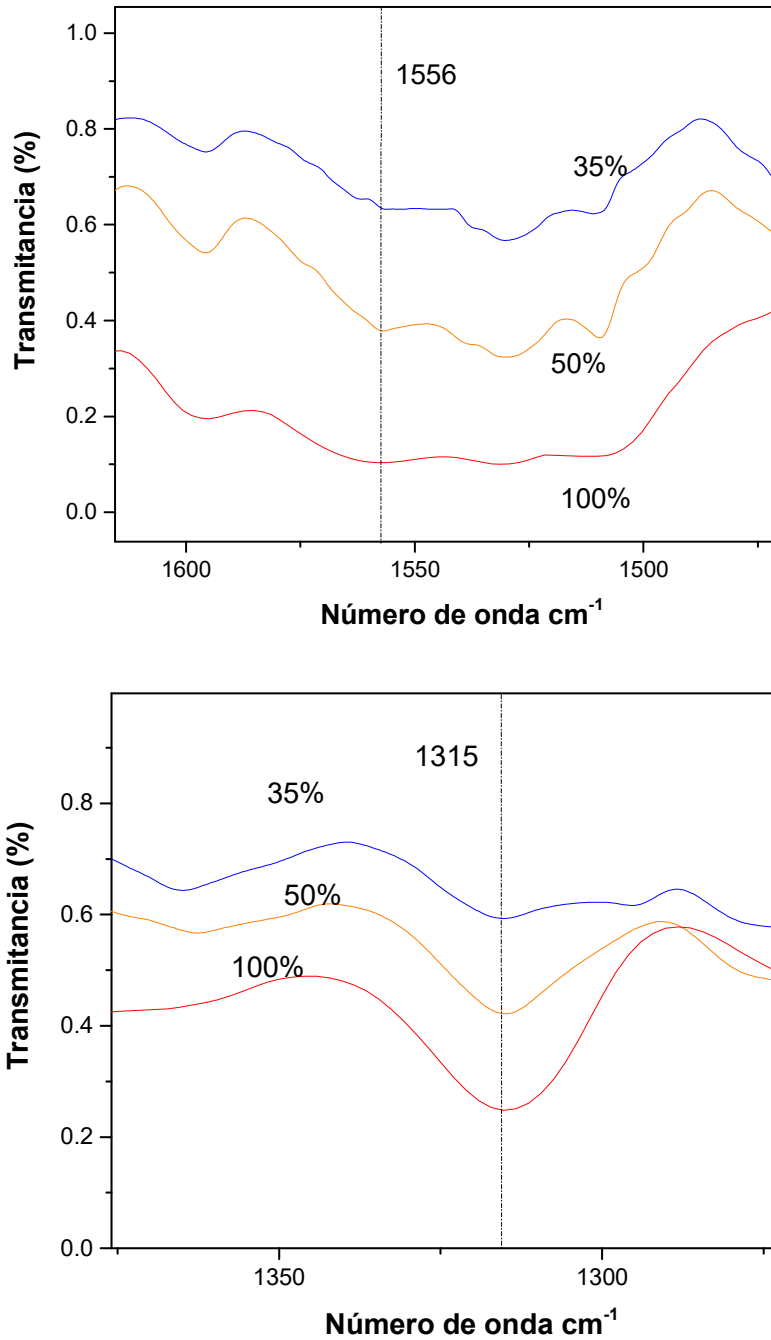


Figura 3.6. Espectro de FTIR ampliado en la zona de COO<sup>-</sup>.

### 3.2.3. Análisis elemental (EDX)

El análisis elemental por energía dispersiva de rayos X (EDX) igualmente mostró evidencia de la presencia de atorvastatina cálcica en el poliuretano. En este caso, se

observó que a mayor número de moléculas de atorvastatina incorporada en los segmentos rígidos, un mayor número de contracciones de calcio fueron detectados.

La Tabla 3.2 muestra que al aumentar el porcentaje de segmento rígido aumentó el porcentaje atómico del calcio y carbono, en el caso de nitrógeno se tiene un incremento de 35 a 50% de SR (13.4 a 13.5%), sin embargo una disminución en el 100% (8.01%), caso similar sucede con el oxígeno, sin embargo para el flúor se tiene por el contrario una disminución de 35 a 50% de SR (de 0.6 a 0.2%) y nuevamente un aumento en la muestra modelo (1.07%). En el caso del nitrógeno, es posible que al aumentar la cantidad de segmentos rígidos, este elemento se ve apantallado por elementos como el calcio, pertenecientes a la atorvastatina, la cual forma puentes de hidrogeno y apantalla al nitrógeno, de igual manera en la muestra de 100% de SR se tiene un material entrecruzado, debido a esto los nuevos enlaces que involucran al nitrógeno impiden su detección por este método.

**Tabla 3.2.** Análisis elemental de SPU-Ato con distintos contenidos de SR medido en EDX.

Elemento (% Atómico)	Segmento rígido		
	35%	50%	100%
C	61.97±0.15	61.67±0.71	79.46±3.25
O	23.75±0.21	24.22±1.82	16.11±0.75
N	13.44±0.12	13.51±2.17	8.01±4.01
F	0.58±0.07	0.19±0.21	1.07±0.28
Ca	0.25±0.05	0.47±0.81	1.22±0.19

La relación entre los átomos de flúor y calcio en el compuesto es originalmente igual a 1 (un átomo de flúor por cada átomo de calcio); sin embargo, las relaciones obtenidas fueron 2.32 para el 35%, 0.404 para el 50% y 0.877 para el 100% de SR, con lo que se puede observar menor presencia de calcio en la muestra del 35% y menor presencia de flúor en la muestra de 50%, debido a la formación de nuevos complejos o su apantallamiento como se menciona en el apartado 3.2.4 en el análisis por XPS.

El nitrógeno, aunque se esperaba que aumentara igualmente con el contenido de segmentos rígidos, es un elemento muy ligero y difícil de observar mediante este análisis,

por lo que su desviación estándar es del orden de su magnitud, a pesar de estar presente en la estructura de los uretanos, tanto en el HMDI como en la atorvastatina.

El porcentaje de carbono presente en la muestra de 50% SR se observa similar a la de 35% (61.67 y 61.97 respectivamente), lo mismo sucede con el oxígeno y el nitrógeno (Tabla 3.3) que poseen una alta desviación en 50% SR (1.82 y 2.17 respectivamente), lo cual indica una distribución heterogénea en la película. Con base en esto, la cantidad de calcio detectada (0.25%) en 35% SR fue menor a la detectada en 50% SR (0.47%) y su relación con respecto al carbono fue casi el doble para la del 35% SR (247.88) con respecto a las otras concentraciones, teniendo un 50% del calcio total en esta concentración formando compuestos que lo apantallan.

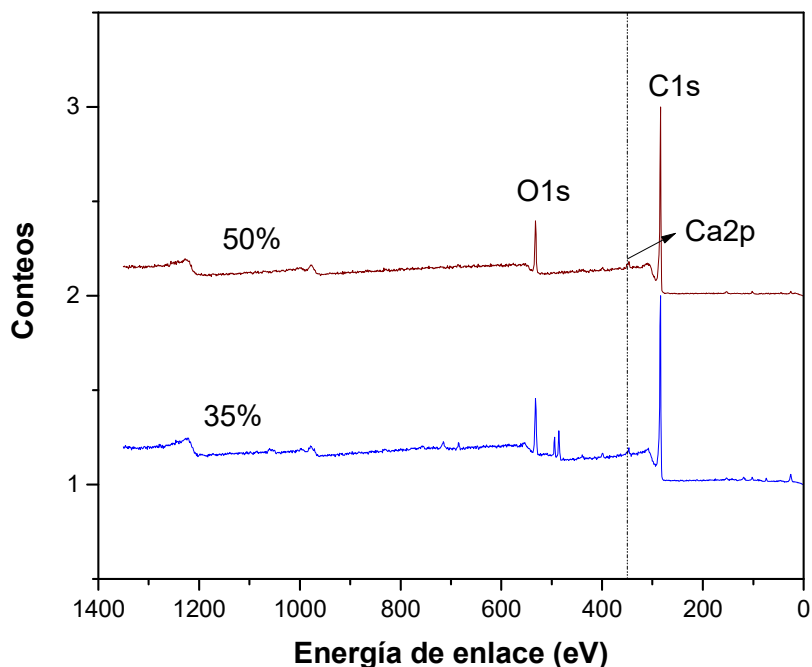
**Tabla 3.3.** Relaciones elementales para cada SPU.

<b>SR</b>	<b>35%</b>	<b>50%</b>	<b>100%</b>
<b>Relación</b>			
<b>C/N</b>	4.61	4.56	9.92
<b>C/O</b>	2.61	2.56	4.93
<b>C/F</b>	106.84	324.57	74.26
<b>C/Ca</b>	247.88	131.21	65.13
<b>F/Ca</b>	2.32	0.404	0.877

### 3.2.4. Espectroscopía de fotoelectrones emitidos por rayos X (XPS)

Mediante el XPS se pudo identificar la presencia de elementos C 1s, N 1s, O 1s y Ca 2p a las energías de enlace de 290-282, 404-397, 537-530 y 354-344 eV respectivamente (Figura 3.7) y en el caso de la muestra de 35% SR fue posible observar la presencia de F 1s (688-683 eV).

La Tabla 3.4 muestra los porcentajes atómicos y las áreas de los picos presentes en las muestras, es posible observar que la cantidad de Ca2p disminuye conforme se aumenta el contenido de segmento rígido, sin embargo el pico más intenso fue obtenido por el SPU de 35% SR con un área de  $4854 \pm 1892.18$ .

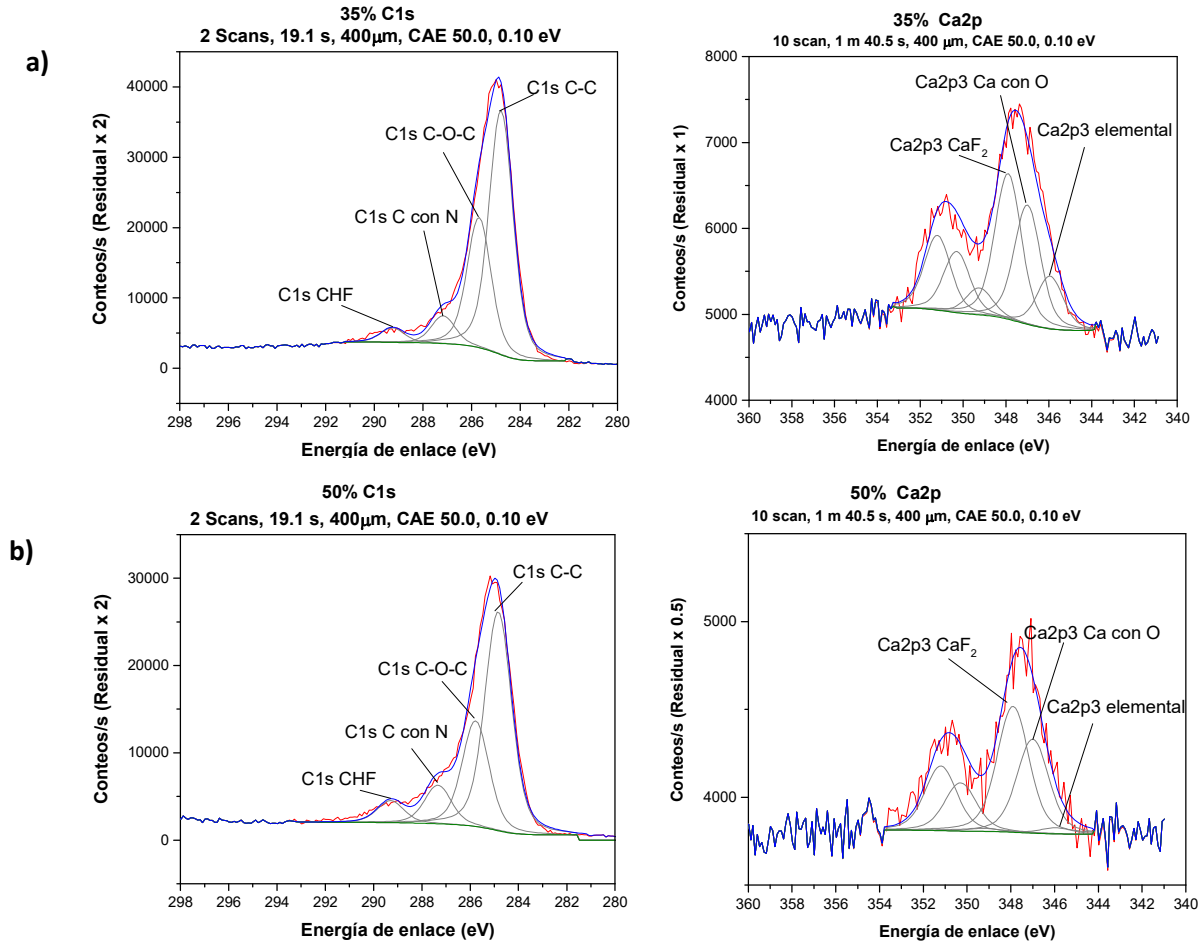


**Figura 3.7.** Espectro de XPS (de inspección) obtenido para las muestras con 35% y 50% de segmentos rígidos.

**Tabla 3.4.** Concentración (porcentaje atómico) y área de pico obtenidos para los SPUs.

Asignación	35			50		
	% Atómico	área	Energía de enlace (eV)	% Atómico	área	Energía de enlace (eV)
<b>C1s</b>	83.66 ± 0.17	78565.12 ± 3781.76	284.72	87.815 ± 2.4	79797.48 ± 12362.41	284.78
<b>O1s</b>	13.47 ± 0.07	32266.5 ± 1447.54	532.44	10.725 ± 1.57	24576.805 ± 471.49	532.64
<b>N1s</b>	1.335 ± 0.08	2123.575 ± 10.24	399.72	1.06 ± 0.25	1598.74 ± 182.09	399.84
<b>F1s</b>	0.49 ± 0.04	1588.605 ± 66.6	684.85	0	0	0
<b>Ca2p</b>	1.045 ± 0.36	4854.285 ± 1892.18	347.54	0.405 ± 0.57	1641.01 ± 2320.73	347.26

Con el fin de profundizar más en el análisis de los datos obtenidos, se realizaron barridos en las regiones de interés de carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y calcio y a los picos obtenidos se les realizó una deconvolución para poder estimar la contribución de cada tipo de enlace. En los anexos 3 y 4 se muestran las contribuciones del oxígeno, nitrógeno y flúor.



**Figura 3.8.** Espectro ampliado de XPS para C1s y Ca 2p de los SPUs de a) 35% y b) 50% de SR.

Con base en la presencia de calcio en la atorvastatina, y el alto contenido de carbono en la cadena principal, se consideraron estos como los más representativos en la estructura, teniendo en cuenta que el flúor no fue detectado en los SPUs de 50% SR en el espectro de inspección. En los poliuretanos, independientemente del contenido de SR, en la región del carbono se obtuvieron cuatro tipos de enlaces correspondientes a los enlaces C-C, de la mayor parte de la estructura, C-O-C del segmento flexible, C-F del extensor de cadena y C-N, pertenecientes al segmento rígido y los grupos uretanos (Figura 3.8).

En el SPUs de 35%, se pudieron observar tres tipos de calcio, Ca interactuando con F, probablemente debido a la formación de complejos iónicos durante la síntesis (Figura 3.8b), interacción de Ca con O, pertenecientes a los segmentos rígidos, lo que les da cierta cristalinidad, y calcio elemental presente en cantidad suficiente para ser cuantificado en el SPUs de 35% (0.34% atómico, área de 1046.48).



La Tabla 3.5 muestra las áreas (en UA) y el porcentaje atómico para todas las interacciones de carbono y calcio.

**Tabla 3.5.** Áreas y porcentaje atómico obtenido mediante XPS para los SPU de 35% y 50% de SR.

Asignación	35			50		
	Área	%Atómico	Energía de enlace	Área	%Atómico	Energía de enlace
<b>C1s C-C</b>	47278.36	50.27	284.79	38506.94	48.25	284.84
<b>C1s C-O-C</b>	25183.01	26.79	285.69	18580.66	23.29	285.78
<b>C1s CHF</b>	2793.74	2.98	289.26	6781.38	8.51	289.3
<b>C1s C con N</b>	5386.81	5.73	287.16	3868.29	4.86	287.33
<b>Ca2p3 Ca con F</b>	2897.63	0.95	347.9	1442.49	0.56	347.9
<b>Ca2p3 Ca con O</b>	2372.8	0.78	347	1076.12	0.42	347
<b>Ca2p3 elemental</b>	1046.48	0.34	345.94	-	-	-

Al incrementar el porcentaje de segmentos rígidos de 35 a 50%, se observó que el contenido de enlaces C-C disminuye (50.27% a 48.25%) y que el C-O disminuye (26.79% a 23.29%). Interesantemente, se muestra la presencia de la interacción entre Ca con O a 347 eV, la cual disminuye de 0.78% a 0.42% para el 50% de SR, a pesar de tener un material con mayor contenido de atorvastatina, por otro lado el Ca elemental desaparece para el SPU de 50% SR. Sin embargo de 35 a 50% de SR se tiene un incremento en el contenido de enlaces C-F de 2.98 a 8.51%, lo cual nos indica la mayor presencia de flúor en el material, y, por tanto, mayor contenido de atorvastatina; como era de esperarse.

El área de la interacción del C1s correspondiente a C-O-C disminuye conforme incrementamos los segmentos rígidos, de 47278.36 para 35% SR a 18580.66 para 50% SR, debido a que se está disminuyendo la cantidad de segmentos flexibles o PCL. La concentración de los enlaces C-N correspondiente al segmento rígido, sin embargo, disminuyó conforme se aumentó la cantidad de estos (de 5386.81 para 35% de SR a 3868.29 para 50% de SR). Aunque no se esperaba este resultado, una posible explicación es que después de cierto contenido de SR no es posible incorporar más ATV en la cadena polimérica, o que haya reaccionado sólo en un extremo de la misma en la

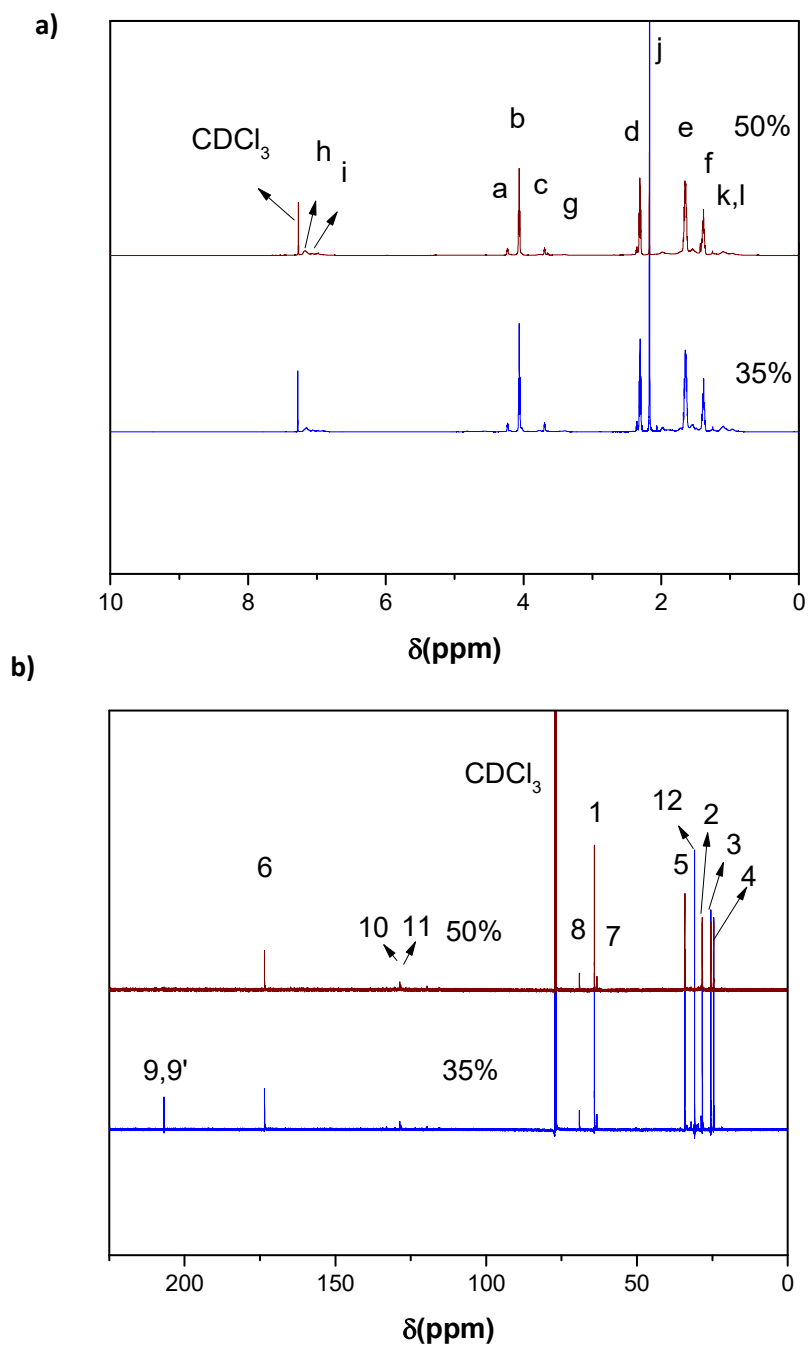
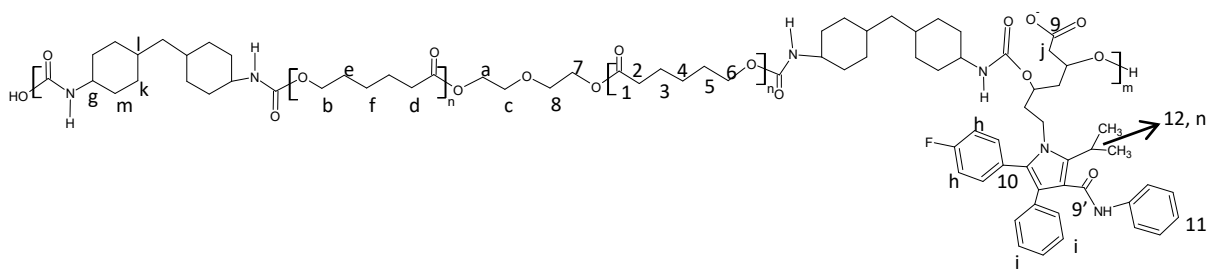
etapa de extensión de cadena. Alternativamente, es posible que una parte de la ATV quede dispersa, sin formar parte del polímero y otra atrapada físicamente por la formación de puentes de hidrogeno, como se mencionó anteriormente en el análisis de EDX. Esto queda claro al observar que el área del C-F fue mayor conforme se incrementaron los segmentos rígidos (2793.74 para 35% a 6781.38 para 50%).

### 3.2.5. Resonancia magnética nuclear (RMN)

Las muestras de SPU-Ato de todos los segmentos fueron analizadas por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ , la muestra modelo no fue analizada por esta técnica debido a que se obtuvo un polvo poco soluble y una resonancia en estado sólido era poco comparable con las obtenidas para las otras muestras.

El pico de 3.39 ppm, que aparece en todos los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 3.9a), se asignó a los protones del HMDI adyacente al grupo uretano (g), confirmando la reacción del extensor con el HMDI (Tabla 3.6). Además, se observó un multiplete perteneciente al metino de la atorvastatina (3.49 a 3.59 ppm, n) (Figura 3.10a) [77, 78], el cual tiene un decremento en el número de protones proporcionalmente a la micromezcla en los SPUs (la micromezcla de fases en los materiales fue corroborada con otras técnicas, tales como DSC, TGA, DRX y DMA). Esto es, el SPUs con 35% SR posee una micromezcla de fases mayor que la concentración del 50%, por lo que esta concentración (35%) tiene un área mayor para estas señales (mayor número de protones).

Sin embargo, a 3.64 ppm se tienen los protones adyacentes a grupos OH pertenecientes a la PCL sin reaccionar, la relación de esta área con respecto a la de los protones j y b (Tabla 3.7), adyacentes a los grupos uretano de la PCL y la atorvastatina, muestran que a 50% de SR se tiene mayor número de PCL libre sin reaccionar, esto es una relación b/OH de PCL libre de 14.67, menor al 58.06 obtenido para 35% de SR, esto puede explicar la alta cristalinidad obtenida mediante DRX y DSC, es decir la PCL residual forma cristales en el material, los cuales reflejan un pico de cristalinidad alto tanto en DRX como en DSC, siendo esta cristalinidad reflejo de la PCL residual y no del material en sí.



**Figura 3.9.** Espectros de a) RMN  $^1\text{H}$  y b) RMN  $^{13}\text{C}$  obtenido para todas las concentraciones de segmentos rígidos.

A 1.38, 1.65, 2.3 y 4.03 ppm se observaron los protones correspondientes de la PCL (f, e, d y b) [79, 80], que conforman los segmentos flexibles. De 0.89 a 1.17 ppm se tienen los protones pertenecientes a los metilenos de los ciclohexanos alifáticos del HMDI, correspondientes al segmento rígido (k, e l) tal y como ha sido reportado por otros autores (Figura 3.10b) [18, 22].

Entre 6.95 y 7.22 ppm se tienen los multipletes de los metinos de los grupos aromáticos de la atorvastatina (h e i) [76, 77, 81]. También se observó una disminución en el número de protones (área), de la misma manera que sucede con las señales obtenidas para los metinos de la atorvastatina (n) (Figura 3.9a), esto es, a una mayor separación de fases se tiene una menor área (menor número de protones detectados), debido muy probablemente a la interacción entre los segmentos rígidos, los cuales al haber una alta distinción entre fases como el caso de los SPUs de 50%, tienden a formar puentes de hidrogeno interacción entre los segmentos rígidos, por lo que las señales tienden a enmascararse debido a la protección que se otorga y el intercambio de protones en esta fase.

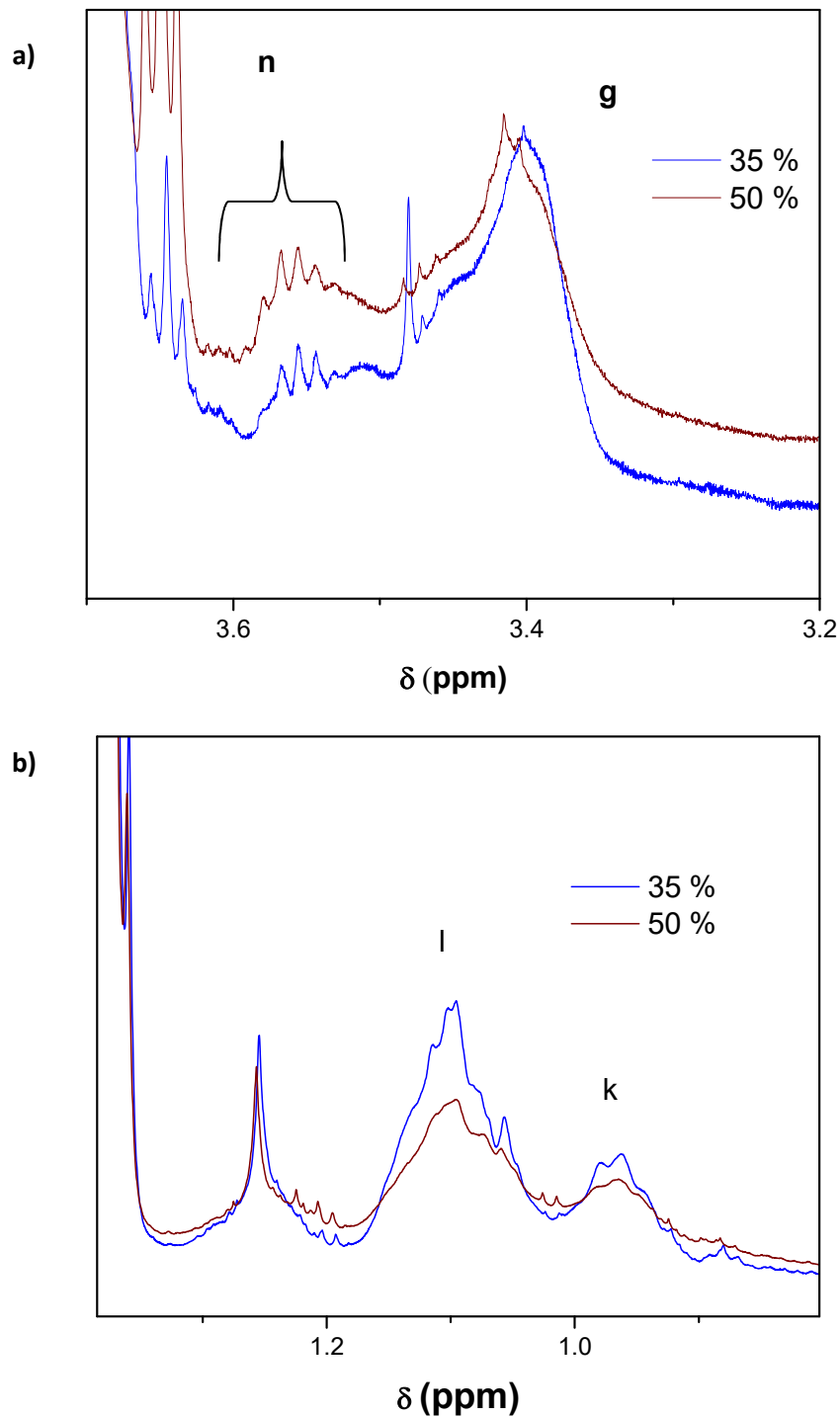
**Tabla 3.6.** Datos obtenidos de RMN <sup>1</sup>H para los SPUs con diferente concentración de segmentos rígidos.

Protón	% Segmentos Rígidos	δ(ppm)	área
h, i	35	6.95-7.22	18.36
	50		0.28
g, n	35	3.34-3.58	9.77
	50		0.12
K, l	35	0.89-1.17	26.91
	50		0.28
j	35	2.17	138.6
	50		0.13
m	35	1.98	8.43
	50		0.10
b	35	4.05	87.09
	50		0.44
OH de PCL	35	3.64	1.5
	50		0.03

La Tabla 3.6 muestra los desplazamientos y las áreas obtenidas para los protones que confirman la reacción de la atorvastatina con el HMDI. En efecto los protones correspondientes a los metilenos enlazados directamente al carboxilato de la atorvastatina exhiben un área muy grande para el 35% SR en comparación con las de las otras concentraciones, con lo que se confirma la interacción entre los segmentos rígidos pertenecientes a estos materiales, los cuales en una mezcla homogénea de fases no ejercen efecto debido a la separación de estos por el segmento flexible.

**Tabla 3.7.** Relaciones de áreas obtenidas para los diferentes SPUs.

<b>Relación</b>	<b>35% de SR</b>	<b>50% de SR</b>
<b>j/OH de PCL</b>	92.4	4.3
<b>b/OH de PCL</b>	58.06	14.67
<b>j/b</b>	1.59	0.29
<b>b/h,i</b>	4.74	1.57



**Figura 3.10.** Espectro ampliado de H RMN para todos los SPUs a) protones adyacentes al grupo uretano (g) y metino de la atorvastatina (n) y b) metino perteneciente a los anillos aromáticos de la atorvastatina (i) y metileno del ciclohexano.

La Figura 3.9b muestra el RMN <sup>13</sup>C de los poliuretanos obtenidos donde se observa a 172, 63, 33, 27 y 24 ppm los picos correspondientes a la PCL.

Los picos a un desplazamiento de 125.6 ppm y el doblete a 128.6 ppm (10 y 11, carbonos de los bencenos de la atorvastatina) confirman la presencia de anillos aromáticos en la atorvastatina en los materiales. De igual forma, se observó la presencia de una señal a 207.05 ppm (9 y 9') perteneciente a los grupos carbonilos de la atorvastatina, señal que disminuye de los 35% > 50%. Con esto, se puede confirmar una mayor interacción de los segmentos rígidos, conforme mayor es la separación de fases en los SPU. Una situación similar se observó con los metinos (12) de la atorvastatina a 31.04 ppm [82, 83].

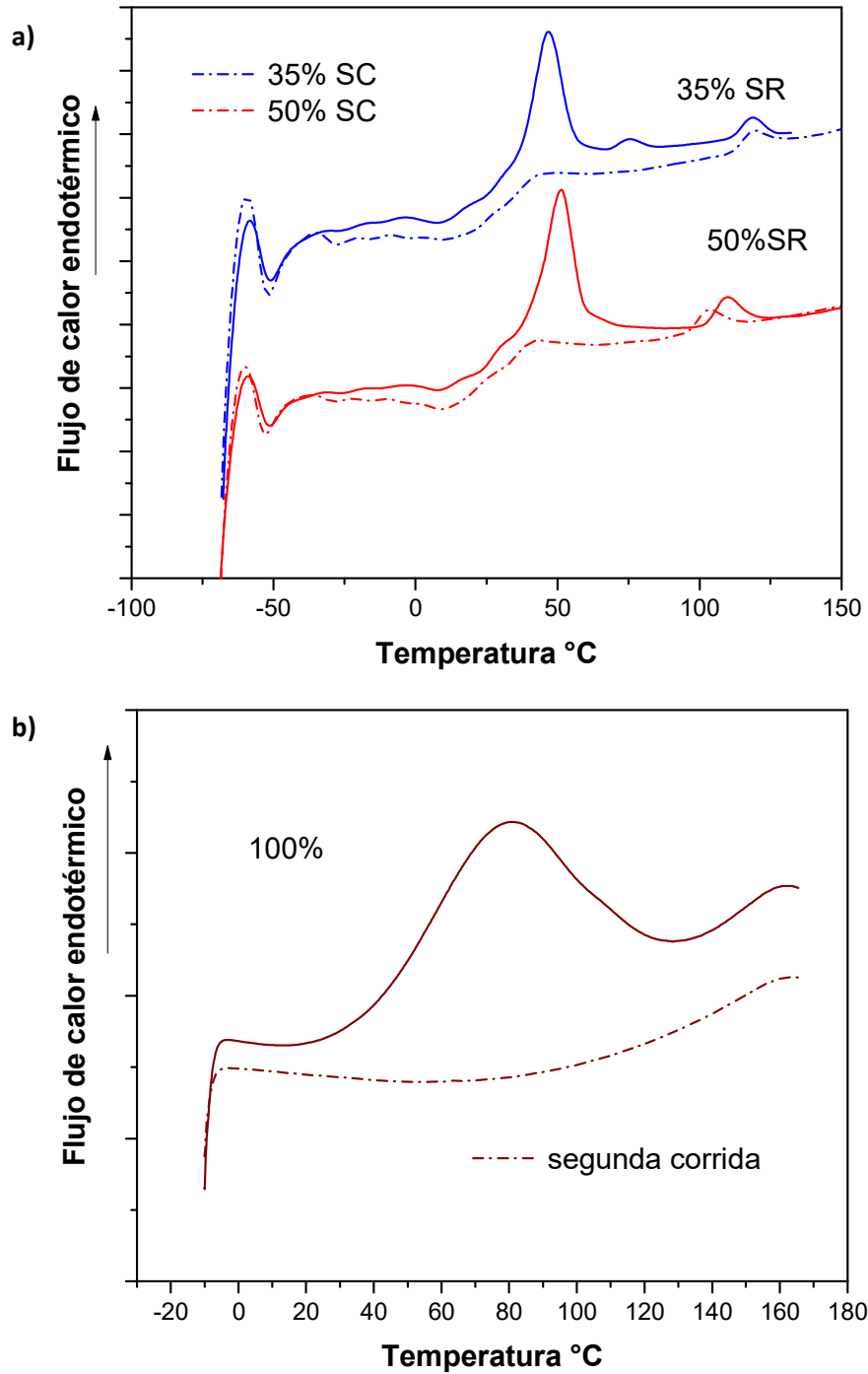
### **3.3. Caracterización térmica.**

#### **3.3.1. Comportamiento térmico mediante DSC**

El análisis de calorimetría diferencial de barrido nos proporcionó las temperaturas de fusión de la PCL con diferente porcentaje de segmentos rígidos; el pico más intenso lo presentó el material con 50% de SR (Figura 3.11, flujo de calor endotérmico es indicado por la flecha).

La Tabla 3.8 muestra las entalpías de fusión ( $\Delta H_f$ ) y la temperatura de fusión ( $T_m$ ) de los poliuretanos con distintos contenidos de segmentos rígidos. Las entalpías de fusión fueron utilizadas para el cálculo de la cristalinidad relativa ( $X_c$ ) utilizando la ecuación 2.1 especificada en la metodología. Se puede observar se obtuvo pico de fusión a 46.6 °C para el poliuretano con 35% de segmentos rígidos con una  $\Delta H_f$  de 32.7 J/g, la cual en comparación con la obtenida para el 50% de SR es mucho menor (62.3 J/g), consistente con las pruebas de DMA. Según Yingjie y Zuwei, una mezcla del segmento rígido y el segmento flexible, es decir, hay una mezcla de fases, se identifica por la disminución en el pico de fusión característico de la PCL [84, 27]. Por lo que, para el poliuretano con 35% de SR se podría considerar que existe una miscibilidad entre las fases mayor que para el 50% de SR, puesto que para tener un pico de cristalización se necesita cierto grado de pureza de la PCL, es decir sin una mezcla de fases que impida el ordenamiento y formación de cristales.

Sin embargo mediante el análisis de RMN se observó una alta presencia de OH pertenecientes a la PCL libre sin reaccionar, por lo que es muy probable que la cristalinidad que se obtuvo sea producto del ordenamiento de este monómero residual y no del segmento flexible del material.



**Figura 3.11.** Termogramas de DSC de los poliuretanos con distintos porcentajes de segmentos rígidos a) 35 y 50% de SR y b) 100% de segmentos rígidos.

En contraste si la cristalinidad es debida al material en sí, en los poliuretanos con 50% de SR, el pico de fusión indica que no se tiene una micromezcla de fases, y es posible la agrupación de los segmentos flexibles y su cristalización. El Xc obtenido para el 50% SR



(89%), sin embargo, es mayor que la reportada para PCL pura (60%), muy probablemente debido a la PCL residual [66].

**Tabla 3.8.** Propiedades térmicas de SPUs con distintos contenidos de segmentos rígidos.

% Segmento rígido	<sup>b</sup> T <sub>α</sub> , °C	<sup>c</sup> T <sub>m</sub> , °C	<sup>c</sup> ΔH <sub>f</sub> , J/g	X <sub>c</sub> (%)
35%	-38	46.6	32.7	35.9
50%	-42	51.1	62.3	89
100%	-	-	-	-
<sup>66,a</sup> PCL	-60 <sup>c</sup>	53	85	60

<sup>a</sup>M<sub>n</sub> = 2000; <sup>b</sup>DMA; <sup>c</sup>DSC.

Para la muestra modelo (100% de SR) no se observó la fusión característica de la atorvastatina de calcio que se encuentra a 150 °C como se muestra en el Anexo 5. Únicamente se observó un pico amplio entre 60 y 110°C, el cual es atribuido a la pérdida de agua de atorvastatina pura, reportado entre 80 a 120°C por Ganesh y colaboradores [52].

### 3.3.2. Efecto del contenido de SR en los poliuretanos en la estabilidad térmica

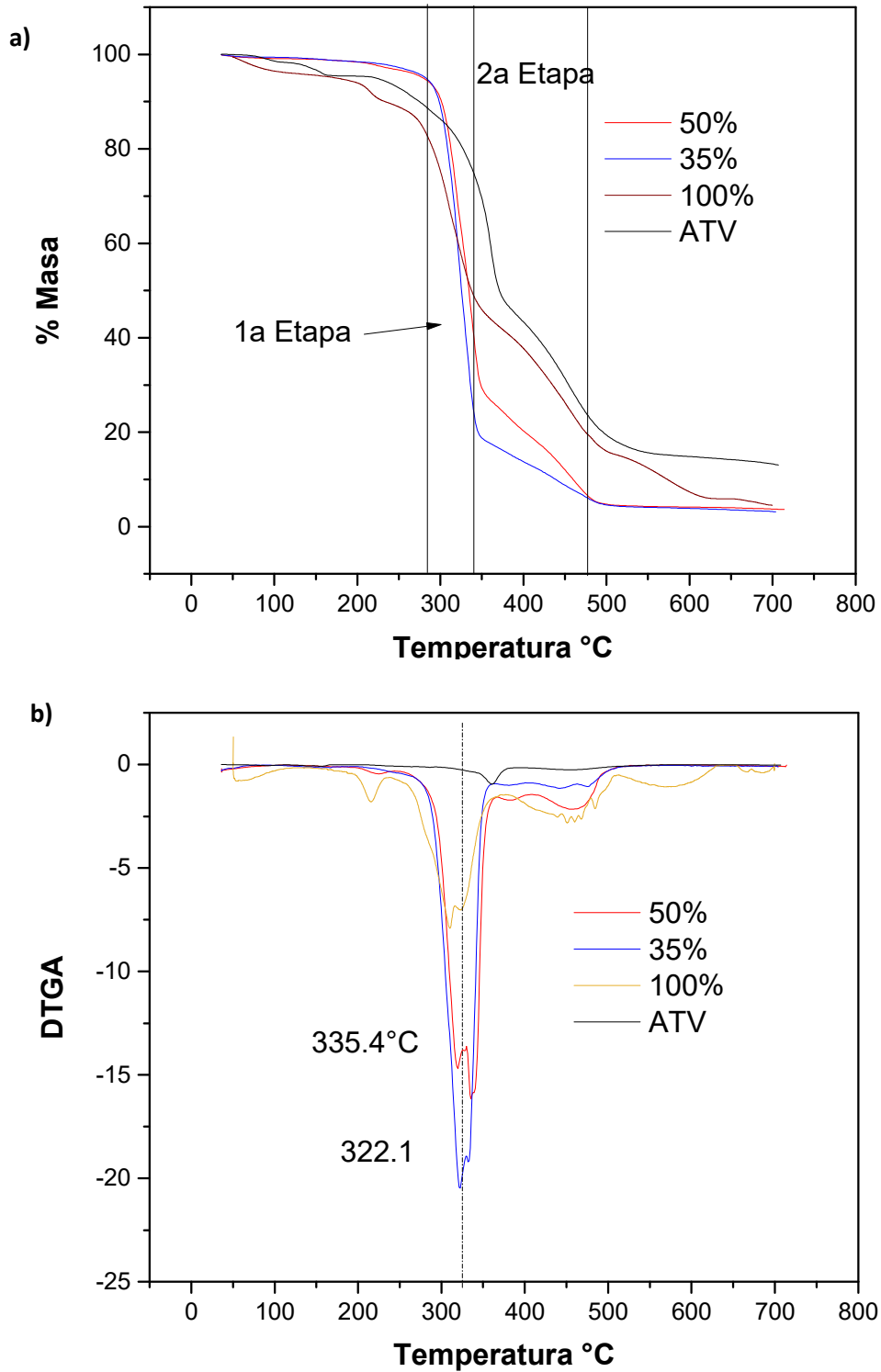
La Figura 3.12a muestra los termogramas de descomposición de los poliuretanos y la Figura 3.12b sus derivadas. Todas las muestras presentaron dos pérdidas de masa; la primera, atribuida a la descomposición de segmentos flexibles y parte de los segmentos rígidos (322-335 °C), mientras que la segunda caída es atribuible únicamente a la descomposición de los segmentos rígidos (341-361 °C) [85-87]. Se observó que existe una pequeña variación en la temperatura de la primera etapa de descomposición con el contenido de segmentos rígidos, la cual se aprecia mejor en la derivada de la curva de masa contra la temperatura (Figura 3.12b). En efecto los poliuretanos con 35% de segmento rígido (35% SR) mostraron una temperatura de descomposición máxima de 322.1°C, mientras que los de 50% presentaron temperaturas de descomposición máxima de 335.4°C, para esta primera descomposición. Esto significa que la temperatura de descomposición aumentó ligeramente con el contenido de segmentos rígidos. Por su

parte, el compuesto modelo HMDI:ATV, mostró cinco pérdidas de masa en el termograma siendo muy similar a la obtenida por Edilamar en estudios previos para la atorvastatina pura [63].

Además, como se observa en la Figura 3.12a, la primera descomposición presentó diferentes porcentajes de pérdida masa, siendo los poliuretanos con 50% SR los que tienen una menor pérdida. La primera descomposición es atribuible a la descomposición de segmentos flexibles más parte de los segmentos rígidos, ya que la masa perdida fue mayor al 70%, lo cual nos indica que parte del segmento rígido está en la matriz conformada por el segmento flexible, es decir en esta concentración se tiene una micromezcla de fases, situación similar sucede con la concentración de 35% de SR, donde se alcanza un 81% en la primera etapa, esto nos indica que la micromezcla de fases es similar para ambos SPU, por lo que la cristalinidad observada en DSC y DRX es para el 50% es debido a la presencia de PCL residual, confirmada por RMN.

Por su parte la masa perdida durante la segunda etapa de descomposición mostró el porcentaje de los segmentos rígidos, atribuido, por lo tanto, a la descomposición de los enlaces HMDI-ATV.

Los poliuretanos con 50% SR presentaron adicionalmente una caída a los 194 °C, la cual es debida a la pérdida de masa característica de la atorvastatina pura (deshidratación), la cual se hace más evidente en el polímero modelo, donde se tiene un 100% de segmentos rígidos, el cual también presentó las pérdidas de masa típicas de la atorvastatina pura (Figura 3.12). A los 700 °C se tiene un porcentaje de cenizas de 3.34 %, que se mantiene a partir de los 650 °C; posiblemente esta masa sea por una degradación parcial del segmento rígido.



**Figura 3.12.** Termograma de pérdida de masa TGA y DTGA para los SPUs con distinto contenido de segmento rígido y atorvastatina pura.

Según Edilamar y colaboradores, la atorvastatina tiene cuatro temperaturas de descomposición: la primera se encuentra entre 35 y 152 °C y es atribuida a la pérdida de tres moléculas de agua [63]. La temperatura a la cual se pierde un 4% de masa es de 94 °C, atribuido a la pérdida de moléculas de agua enlazadas de la atorvastatina; posteriormente, se observa otro 4 % de masa perdida a 199 °C, la cual según Ganesh y colaboradores, se debe a la deshidratación, manteniéndose estable hasta los 273 °C en donde se tiene una pérdida del 17% de masa [52]. Al no observar estas caídas en los poliuretanos sintetizados se tiene una prueba de la reacción de los grupos hidroxilos de la atorvastatina para formar los grupos uretano del segmento rígido.

Edilamar y Ganesh reportan que el intervalo de temperaturas a las cuales se inicia la degradación de la atorvastatina pura se localiza entre 207 y 271 °C [63, 57]. Posterior a este punto, se tiene una caída abrupta que se traduce en la mayor descomposición de la muestra, con una temperatura máxima de 307 °C, seguida de dos caídas más a 411 °C y 539 °C. Por lo tanto, en los compuestos modelo, la primera descomposición (411 °C) se atribuye a la descomposición de los segmentos rígidos, que coincide con la descomposición de estos en las muestras anteriores. La Tabla 3.9 resume las temperaturas de descomposición y el porcentaje de masa perdida para los poliuretanos con distintos contenidos de SR.

**Tabla 3.9.** Temperaturas de descomposición máxima y porcentaje de masa perdida para los SPU con distinto contenido de segmento rígido.

<b>% Segmentos rígidos</b>	<b>T<sub>d1</sub> (°C)</b>	<b>T<sub>d2</sub> (°C)</b>	<b>masa perdida en primera etapa (%)</b>	<b>masa perdida en segunda etapa (%)</b>
<b>35</b>	322.1	341.2	81.1	18.9
<b>50</b>	335.4	461.4	71.7	28.3

Td= Temperatura de descomposición

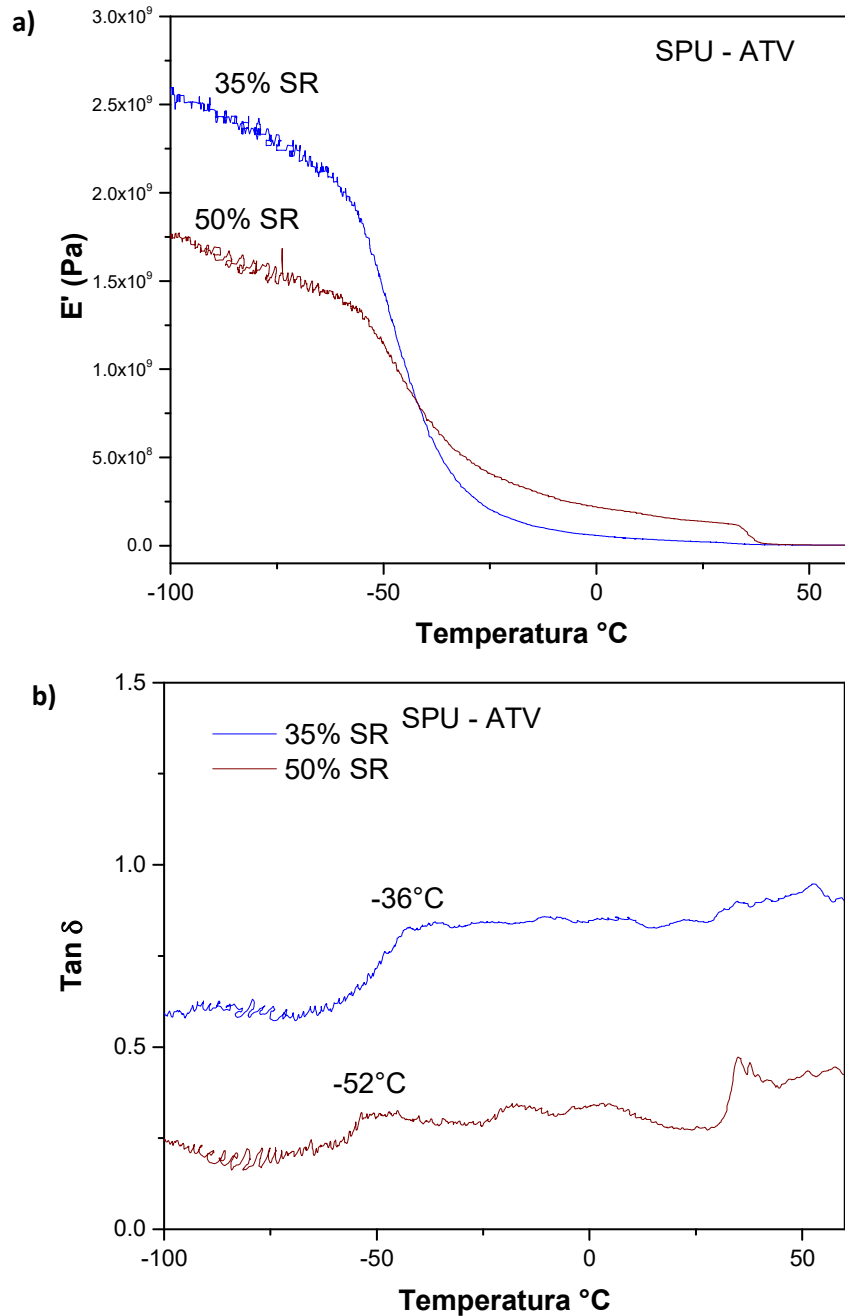
### 3.3.3. Efecto del contenido de SR en los poliuretanos en el comportamiento dinámico mecánico.

El análisis dinámico mecánico proporciona información sobre las propiedades viscoelásticas de los polímeros. Por este método fue posible identificar el comportamiento del material a diferentes temperaturas, mediante la aplicación de un esfuerzo dado. En la gráfica del módulo de almacenamiento ( $E'$ ) contra la temperatura (Figura 3.13a), se puede observar el comportamiento de los polímeros con diferente porcentaje de segmento rígido [88]. En este termograma se observa que a  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $E'$  fue menor conforme aumentó el contenido de segmentos rígidos. Esto puede explicarse, debido a que la mayor cantidad de PCL en la muestra está en forma cristalina, puesto que la  $T_{\alpha}$  de la PCL se encuentra a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  [66] y por lo tanto, el polímero se encuentra en estado semicristalino. Es decir, a mayor cantidad de PCL en el sistema, este adquiere mayor rigidez y, por tanto, mayor  $E'$  a estas temperaturas [60].

Sin embargo, el efecto del contenido de SR en el SPUs puede apreciarse en el módulo de almacenamiento a temperatura ambiental. A  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  se observa un módulo de  $1394.81\text{ MPa}$  para el polímero con mayor contenido de segmentos rígidos (50% SR), el cual es mayor comparado con el obtenido para 35% SR ( $225.47\text{ MPa}$ ). A  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la PCL está por arriba de su  $T_{\alpha}$  y el comportamiento mecánico depende, en su mayoría, de los segmentos rígidos, esto es, con un mayor contenido de estos se tiene un módulo más alto, debido a la presencia de puentes de hidrogeno que proporcionan rigidez.

El comportamiento de los poliuretanos posterior a la  $T_m$  representa el comportamiento de los segmentos rígidos y su estabilidad, en este intervalo de temperaturas para estos materiales no se observó cambio en su módulo, el cual se mantuvo similar para ambas composiciones, por lo que es posible inferir que la micromezcla de fases es similar para ambos poliuretanos [7].

El pico de fusión característico de la PCL, a los  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , es debido a la presencia de PCL residual, como se discutió en los apartados anteriores. En efecto, la  $T_g$  de la PCL pura se encuentra a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por lo que un aumento en ésta, indica la presencia de la fase rígida alrededor del segmento flexible, según Yingjie y colaboradores, lo cual sucede al disminuir la cantidad de segmentos flexibles [84, 31].



**Figura 3.13.** Termogramas de DMA de los poliuretanos sintetizados con atorvastatina. Módulo de almacenamiento (a) y factor de disipación  $\tan \delta$  (b).

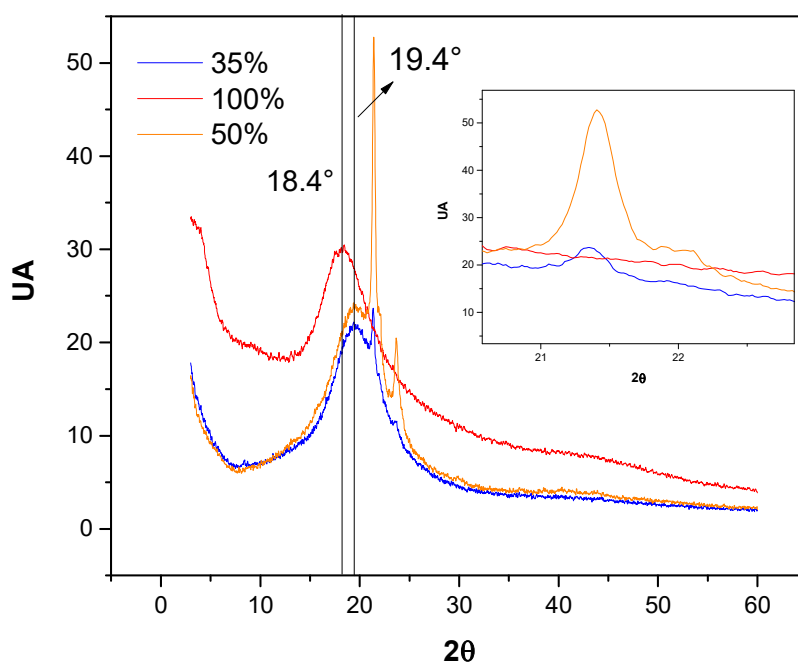
La Figura 3.13b presenta el factor de disipación ( $\tan \delta$ ) de los materiales a diferentes temperaturas. En esta gráfica es posible observar una temperatura de transición  $T_{\alpha}$  a  $-42^{\circ}\text{C}$  para el poliuretano con 50% de SR y  $-36^{\circ}\text{C}$  para el de 35% de segmentos rígidos. La  $T_{\alpha}$  puede ser asociada a la  $T_g$  del material, y fue de mayor intensidad en 35% SR. Con base en esto, se puede ver que la  $T_g$  del segmento flexible aumenta conforme disminuye

el contenido de segmentos rígidos. A una concentración de 35% de segmentos rígidos se genera una mezcla con el segmento flexible, es decir no hay separación de ambas fases [89, 90], por lo que no se observa la  $T_m$  de la PCL, siendo el poliuretano con 50% de SR un material que presenta una micromezcla de fases similar al de 35%, presenta un pico de fusión por debajo a los 50 °C, correspondiente a la PCL residual.

Debido a que el compuesto modelo fue un polvo insoluble, no fue posible obtener su  $T_g$  mediante DMA ( $T_\alpha$ ). Sin embargo, se espera que en este poliuretano sólo exista la región amorfa correspondiente al segmento rígido formado por el HMDI-ATV.

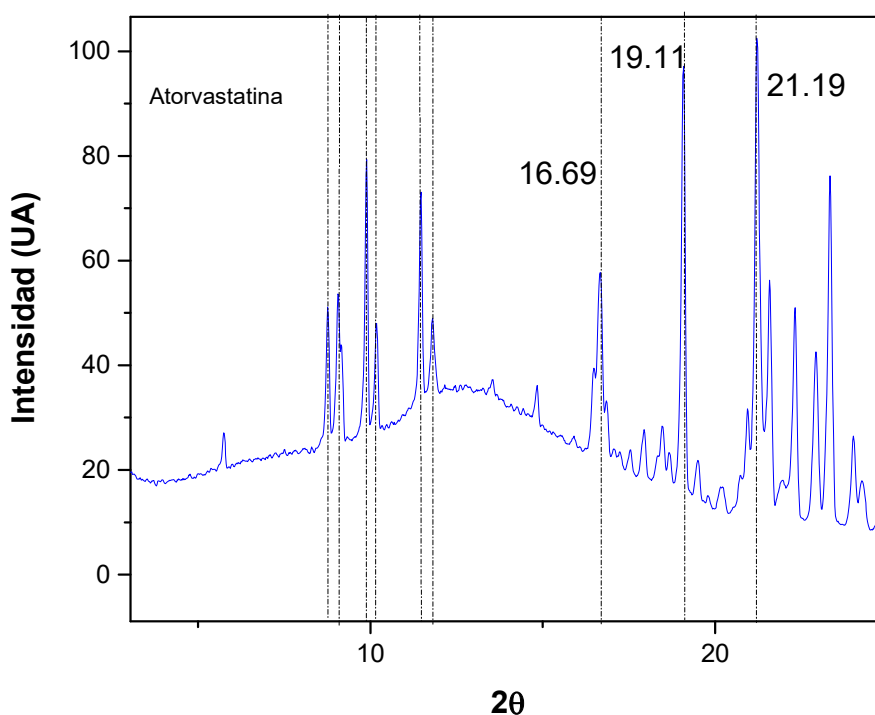
### 3.3.4. Difracción de rayos X (DRX)

Los difractogramas de los poliuretanos sintetizados mostraron picos de cristalinidad a  $2\theta=21.5^\circ$  corresponde a los segmentos flexibles de la PCL, ya que este compuesto en estado puro presenta picos de cristalinidad en  $2\theta=21.7^\circ$  y  $24.0^\circ$  [85]. La reflexión ancha localizada entre  $10^\circ$  y  $30^\circ$  corresponde a la fase amorfa constituida por el segmento rígido (Figura 3.14).



**Figura 3.14.** Difractograma de DRX obtenido para poliuretanos con atorvastatina y distintos contenidos de segmentos rígidos.

La fase cristalina de la PCL se observó mejor en las muestras con el 50% de segmentos rígidos, donde el pico correspondiente a la PCL fue más intenso (ver inserto de la Figura 3.14). En contraste, la muestra con 35% presentan una disminución en la intensidad del pico de la PCL, presentando una cristalinidad menor, esto debido a que la PCL residual en esta composición es menor. En el compuesto modelo no se observó el pico debido a la ausencia total de la PCL y su reflexión correspondiente a la fase amorfa se mostró más angosta que la de las otras composiciones, esto debido a la cristalinidad de la atorvastatina, compuesto presente en mayor cantidad en este material (ver figura 3.15). Los resultados concuerdan con los datos obtenidos en DSC (ver Figura 3.10), donde se corrobora que la muestra de 35% tienen una fracción cristalina menor que la de 50%.



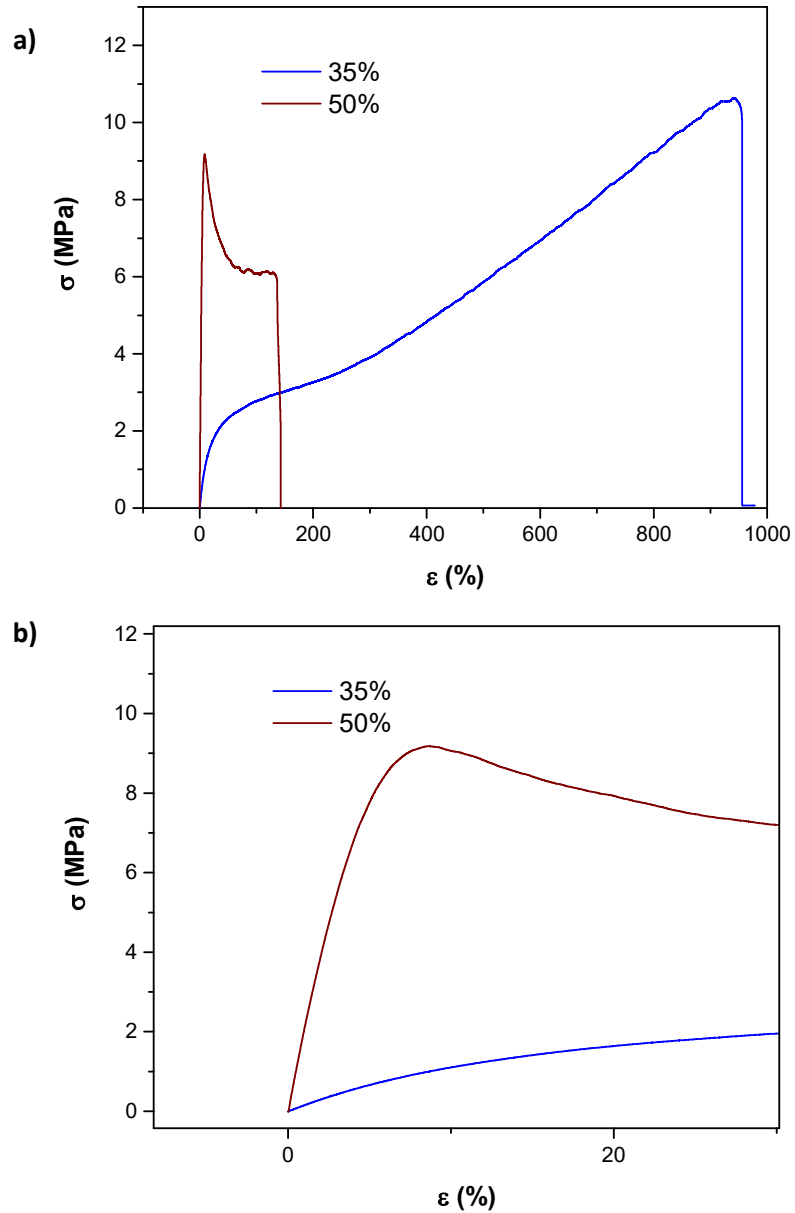
**Figura 3.15.** Diffractograma obtenido para la atorvastatina cálcica.

En estos difractogramas también fue posible observar un leve corrimiento ( $\Delta 2\theta = 1^\circ$ ) en el punto máximo de la amplia reflexión del poliuretano modelo con respecto a los otros poliuretanos. Es muy probable que esto sea debido a la presencia de atorvastatina en polímero modelo, la cual posee un pico principal en  $2\theta = 19.1^\circ$  según el difractograma obtenido para la atorvastatina cálcica utilizada (ver Figura 3.15), la cual, según Skorda y colaboradores corresponde a la polimorfa 1 de este fármaco [74].



### 3.4. Propiedades mecánicas de tensión

Las propiedades mecánicas de los SPUs están fuertemente relacionadas con la estructura química y la morfología que presentan [91]. La Figura 3.16a muestra las curvas de esfuerzo contra deformación para todos los poliuretanos con distintos contenidos de segmentos rígidos.



**Figura 3.16.** Curva esfuerzo-deformación de los SPUs con todas las concentraciones de segmentos rígidos.

El módulo elástico (E de 0 a 5% de deformación) presenta un valor de  $13.3 \pm 2.59 \times 10^{-2}$  MPa para el 35% SR, el cual aumentó a  $156.7 \pm 0.7$  MPa para 50% SR (Figura 3.16b). Este comportamiento se explica debido a que los segmentos rígidos proporcionan mayor rigidez al material, debido a la presencia de los puentes de hidrogeno en el SPU [32, 73, 92, 93]. Sin embargo, en este caso el módulo elevado no solo es atribuido al contenido de segmentos rígidos sino también a la presencia de la fase cristalina de la PCL, ya que como se mencionó en los apartados anteriores, el SPU con 50% de SR presenta mayor contenido de PCL residual, como fue demostrado mediante DSC y DRX, la cual tiende a formar complejos cristalinos debido a la ausencia de impedimentos.

Esto quiere decir, que a altos contenidos de segmentos rígidos, son estos los que en su mayoría proporcionan módulos altos mientras que a bajos contenidos de SR es la PCL la mayor responsable del comportamiento mecánico, es decir, ambos contribuyen según sea su proporción en el material. Los poliuretanos sintetizados con un contenido de 35% SR son un caso especial, ya que presentó el módulo menor, debido a una baja interacción entre los segmentos rígidos y a una menor cantidad de PCL residual, de igual forma se podría decir que en este contenido, debido a lo anterior, tiene una micromezcla de fases mayor que el de 50% de SR, es decir, en el SPU de 50% existe una separación de microfases entre la PCL residual y la micromezcla entre los segmentos rígidos y flexibles del material [94].

En términos de la deformación ( $\epsilon$ ), estos poliuretanos exhibieron un comportamiento interesante ya que el poliuretano con 35% de SR es capaz de deformarse más de 900%, comportamiento típico de elastómeros. Por otro lado, los poliuretanos con 50% de SR presentaron, como se esperaba, la menor deformación siendo ésta de 130%, esto debido a su carácter más rígido (ya que la PCL es la responsable de la elasticidad del polímero, los de 35% de SR son los que presentaron una deformación mayor), y por la cantidad de segmento rígido es posible que se tenga cierta interacción entre los segmentos rígidos haciendo una especie de efecto de entrecruzamiento, de igual forma, no solo se observa una zona de deformación plástica (alrededor de 5 MPa) sino que también se da el fenómeno de endurecimiento con la deformación (strain hardening por sus siglas en inglés) producto de la alineación de las cadenas poliméricas a altas deformaciones [95]. Los esfuerzos máximos ( $\sigma_{max}$ ) promedios estuvieron alrededor de 10 MPa y no variaron con el contenido de segmentos rígidos pues como se mencionó a bajos contenidos de SR las propiedades son controladas por la PCL mientras que a altos contenidos de SR, las propiedades depende de la fracción HMDI-ATV. A 35% de SR las fases mezcladas

inicialmente pueden separarse producto de la deformación y aumentando la interacción de los segmentos rígidos entre sí o entre los segmentos flexibles entre sí, conduciendo a una cristalización inducida [73, 96, 97].

La Tabla 3.10 resume las propiedades mecánicas de tensión para los poliuretanos sintetizados con atorvastatina y diferentes contenidos de SR.

**Tabla 3.10.** Propiedades mecánicas de tensión para los SPUs con diferentes contenidos de segmentos rígidos.

<b>Segmentos Rígidos (%)</b>	<b>E (MPa)</b>	<b><math>\epsilon_{\max}</math> (%)</b>	<b><math>\sigma_{\max}</math> (MPa)</b>
35	$13.286 \pm 2.5 \times 10^{-2}$	$947.09 \pm 11.7$	$10.83 \pm 0.3$
50	$156.656 \pm 0.6$	$131.35 \pm 37.6$	$9.64 \pm 0.5$

### 3.5. Ensayos de degradación acelerada

Los ensayos de degradación fueron llevados a cabo en un sistema de reflujo. Los porcentajes de pérdida de masa se presentan en la Tabla 3.11.

Se han reportado métodos para caracterizar los productos de degradación de atorvastatina, irbesartan y amlodipina. Se han empleado técnicas de HPLC-DAD (Cromatografía líquida de alta resolución con detector de diodos; High Performance Liquid Chromatograph with Diode Array Detector), bajo condiciones de estrés de hidrólisis ácida y básica, oxidación [98], exposición a luz UV y exposición a temperatura (calor seco). Este método (utilizando medios ácidos, básicos y oxidativos) permite separar grupos amina de estos compuestos sin la necesidad de usar un modificador básico como trietilamina, y está validado para análisis simultáneo de estos fármacos en forma activa y en forma de dosificación [60, 99].

Los estudios demostraron que los medios oxidativos, ácidos y alcalinos degradan a estos materiales, exceptuando al poliuretano modelo que presenta un 37.6% de masa perdida en HCl y 12.9% en NaOH. Aunque este comportamiento era esperado para las muestras con alto contenido de PCL, como los poliuretanos con 35% de SR, también se observó en los poliuretanos con 50% de SR. Es posible que la temperatura fuera un factor

importante (100°C) debido a que, en estas condiciones, los cristales de la PCL ya están fundidos y su degradación se torna más sencilla, pues las moléculas del medio tienen más facilidad de interactuar con el material amorfo, y, por tanto, ocurre mayor número de escisiones en las cadenas de los poliuretanos.

**Tabla 3.11.** Porcentaje de pérdida de masa durante la degradación de los SPUs.

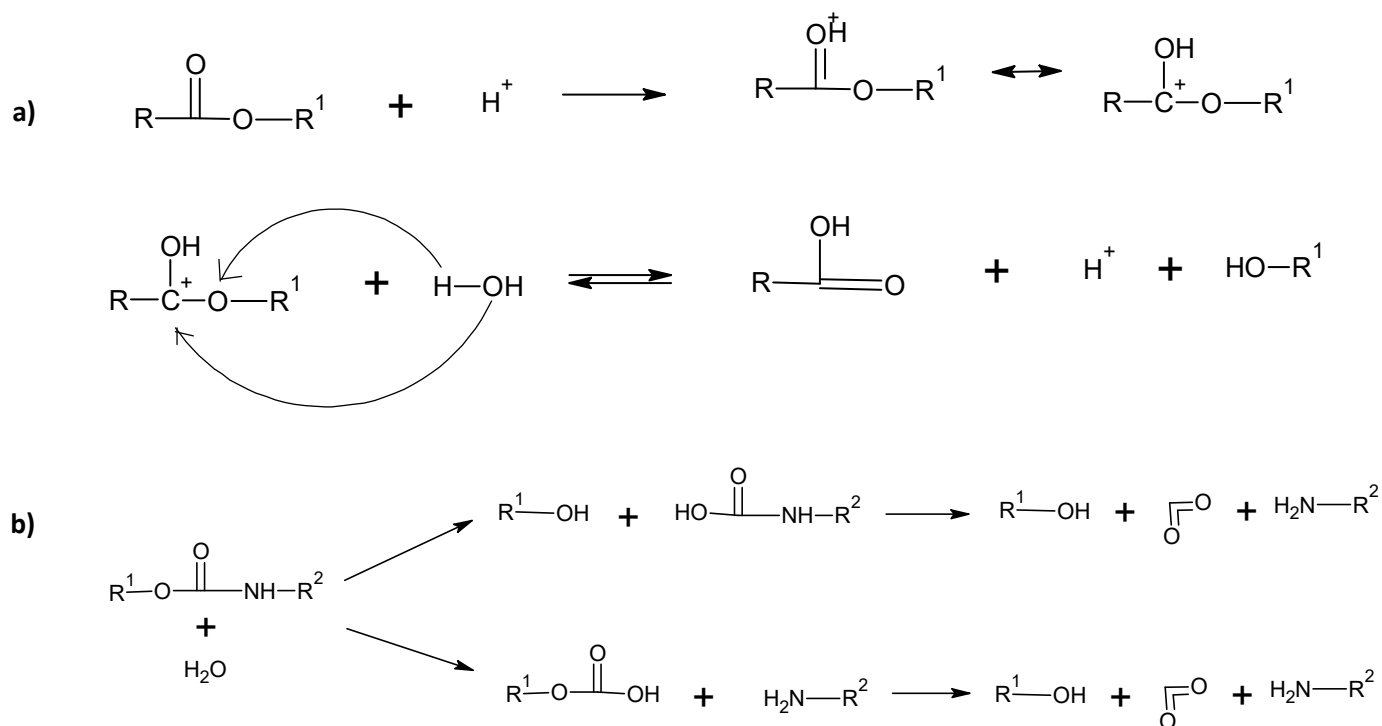
%SR	Control (%) H <sub>2</sub> O	Degradación oxidativa (%) H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Degradación hidrolítica (%)	
			HCl	NaOH
35	24.3	100	100	95.9
50	14.6	100	100	93.4
100	22.1	100	37.6	12.9

También fue evidente que a medida que se incrementó la cantidad de segmentos rígidos, la degradación por hidrólisis en un medio acuoso disminuyó notablemente. Esto es, desde una pérdida de masa de 24.3% para las muestras con 35% de segmentos rígidos hasta alcanzar pérdidas de masa del 14.6% para las muestras con 50% de segmentos rígidos. Sin embargo, la pérdida de masa aumentó hasta 22.04% para la muestra modelo, conformada únicamente por los enlaces del segmento rígido (ATV-HMDI). Es probable que la baja degradación en el SPU con 50% de SR se deba a la presencia de PCL residual, la cual impida el flujo libre de las moléculas de agua a través del polímero, esto debido a que al aumentar el porcentaje de segmentos rígidos hasta un 100%, el poliuretano aumenta su degradación, teniendo en cuenta el entrecruzamiento del material, estos resultados demuestran que la PCL afecta en la degradación.

En los poliuretanos con distintos contenidos de SR, es muy probable que esto se deba a que la atorvastatina posee un contraion de calcio positivo y un anión COO<sup>-</sup>, los cuales interactúan con las moléculas de agua actuando como grupos lábiles que facilitan la degradación por hidrólisis. Esto no sucede con el poliuretano modelo, debido a que su estructura se encuentra entrecruzada, lo cual sugiere que también, los grupos COO<sup>-</sup> pertenecientes a la atorvastatina se encuentran enlazados con los isocianatos del HMDI,

dejando pocos sitios de acción para iniciar la interacción con el medio y posteriormente la ruptura de las cadenas.

Dentro de este esquema de degradación hay que considerar también la degradación de la PCL ya que se ha encontrado que los ésteres de poliuretano pueden ser degradados por enzimas presentes en el cuerpo, como son el colesterol esterasa, carboxil esterasa y la lipasa. Por otra parte, los grupos uretanos pueden ser hidrolizados por enzimas como la elastasa humana derivada de neutrófilos y la elastasa pancreática [55, 27, 100-103]. De igual forma los grupos uretano tienden a ser degradados mediante hidrólisis a temperaturas elevadas (cerca de los 100°C) según Le Gac y colaboradores [104]. La Figura 3.17 presenta los mecanismos de degradación para los uretanos y los ésteres mediante hidrólisis.



**Figura 3.17.** Esquema de mecanismo de degradación por hidrólisis de a) ésteres y b) uretanos.

### 3.6. Caracterización de emulsiones de poliuretanos con atorvastatina

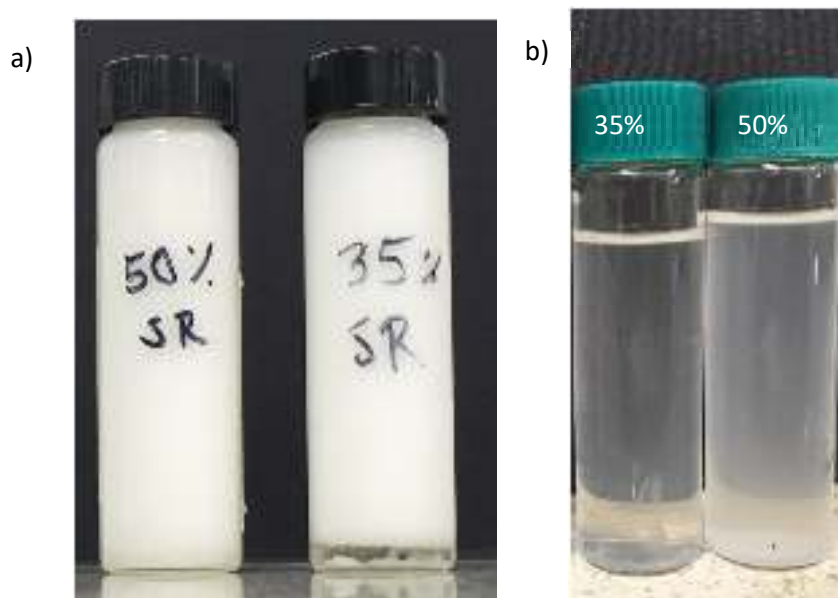
Para el transporte del fármaco es necesario llevar a cabo la formación de partículas de tamaño micro o nanométrico, que entren en el sistema y puedan pasar a través del

endotelio celular. Más aun, para tener una liberación controlada controlado o de orden cero, se ha sugerido que se requieren de hidrogeles o nanoesferas [1, 42, 54, 61, 69].

El metabolismo de los fármacos consiste en dos etapas. La primera consiste en la creación de grupos polares a través de reacciones enzimáticas de oxidación, reducción o hidrolisis. La segunda consiste en la conjugación de estos grupos polares generados con moléculas endógenas de elevada polaridad. De este modo se forman especies hidrosolubles que pueden eliminarse por vía renal.

La transformación hepática en algunos casos es muy extensa como consecuencia del llamado efecto de primer paso. Ciertos compuestos que se administran por vía oral entran directamente al hígado desde el intestino a través del sistema porta (sistema venoso que une dos lechos capilares, encargado de pasar nutrientes del tracto alimentario a los lechos capilares o sinusoides del hígado) y se metabolizan extensamente. En ocasiones, este efecto puede ser determinante para la utilidad terapéutica del fármaco, ya que puede generar metabolitos no deseados y transformar los necesarios, dejándolos inservibles [48].

Con base en esto, se pretende mejorar la biodisponibilidad de la atorvastatina, con un transportador hidrofílico, evitando así el mecanismo de primer paso llevado a cabo por parte el hígado, que enfrenta la mayor parte del fármaco al entrar al organismo [105-109].



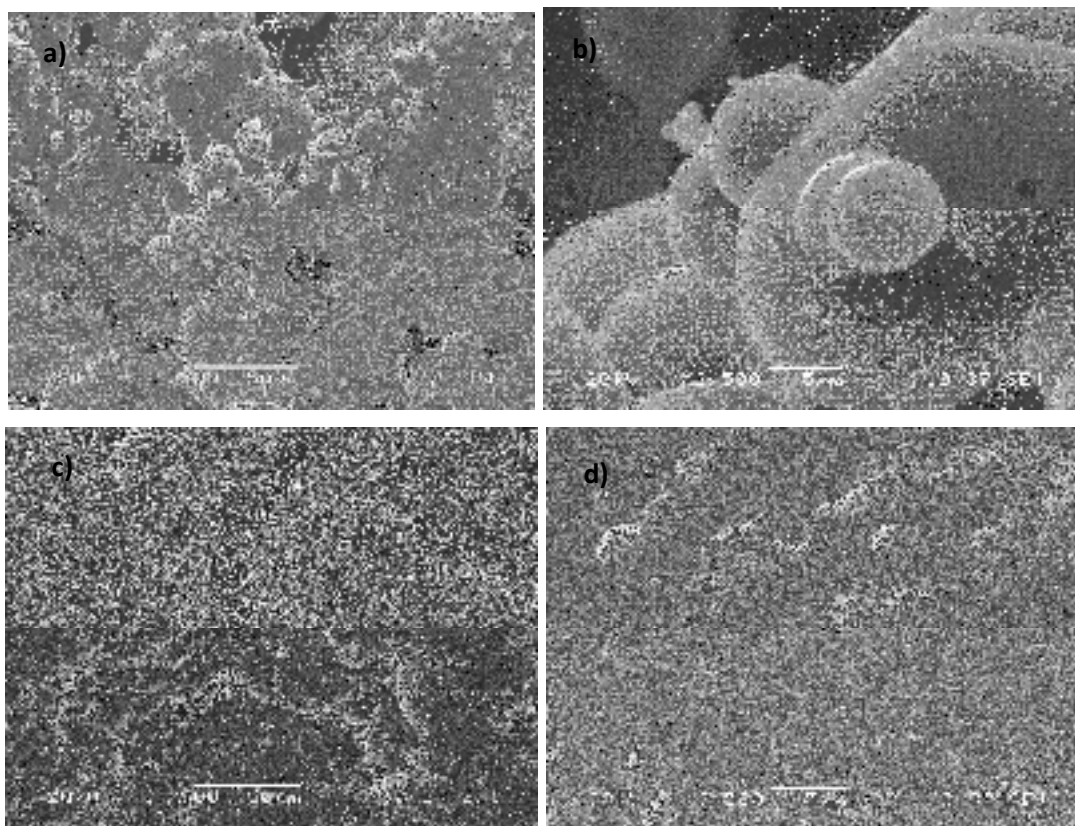
**Figura 3.18.** Emulsiones obtenidas para los poliuretanos de 35% y 50% SR, a) primera emulsión y b) segunda emulsión.

La Figura 3.18 muestra las primeras y segundas emulsiones obtenidas para todas las concentraciones de segmentos rígidos. La primera emulsión obtenida fue inestable ya que presentaron separación de fases después de 24 h. La segunda emulsión mostró ser más estables, no presentó separación de fases para ninguna concentración de segmentos rígidos aunque fueron translúcidas. Esto es debido a que en la primera emulsión se encuentra en su mayor concentración la fase orgánica, y por tanto tiende a precipitar, debido a que el tensoactivo se encuentra disuelto en la fase acuosa. En la segunda emulsión se tiene una mayor concentración de la fase acuosa, la cual tiende a mantenerse más estable con el tiempo, conservando la homogeneidad de la mezcla.

### **3.6.1. Determinación del tamaño de partícula por precipitación**

La Figura 3.19 muestra las micrografías de MEB de las partículas de poliuretanos con atorvastatina para las dos concentraciones de segmentos rígidos después de su precipitación. La emulsión del SPUs de 35% SR (Figuras 3.19a y 3.19b) presentó aglomeración de las partículas posterior al secado. Similarmente, las partículas obtenidas con las emulsiones de poliuretano con 50% de SR (Figuras 3.19c y 3.19d) se aglomeraron pero se detectaron partículas menores a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro.

El aglutinamiento es un efecto no deseado en la elaboración de partículas debido a que son sistemas termodinámicamente desfavorables que tienden a descomponerse por mecanismos como la separación gravitacional, la floculación, coalescencia, coalescencia parcial, y separación de fases por recristalización (maduración de Ostwald) [110]. Esta aglutinación puede atribuirse a la pobre estabilización proporcionada por la solución de PVA al 3% empleada ya que es muy probable que las interacciones entre partículas se incrementaran y consecuentemente la estabilidad disminuyera después de la evaporación del medio.



**Figura 3.19.** Micrografías de MEB obtenidas para las emulsiones a partir de los SPUs de a), b) 35% SR, y c), d) 50% SR.

Estos resultados, contrastan con lo reportado por otros autores ya que se ha sugerido que a partir de una concentración de 0.2 % de PVA se tiene un tamaño de partícula constante sin aglutinamiento [44].

### **3.6.2. Determinación del tamaño de partícula en la emulsión con el Coulter**

Las corridas se llevaron a cabo con un porcentaje de obscuración superiores e inferiores al 20%; se observaron resultados reproducibles únicamente para porcentajes de obscuración superiores, debido a que al estar en agitación y cambiar la concentración de surfactante en el fase continua de la emulsión provoca cambios en el tamaño de partícula, por lo que se rellenó la celda por completo y se trabajó con porcentajes superiores al 20%.



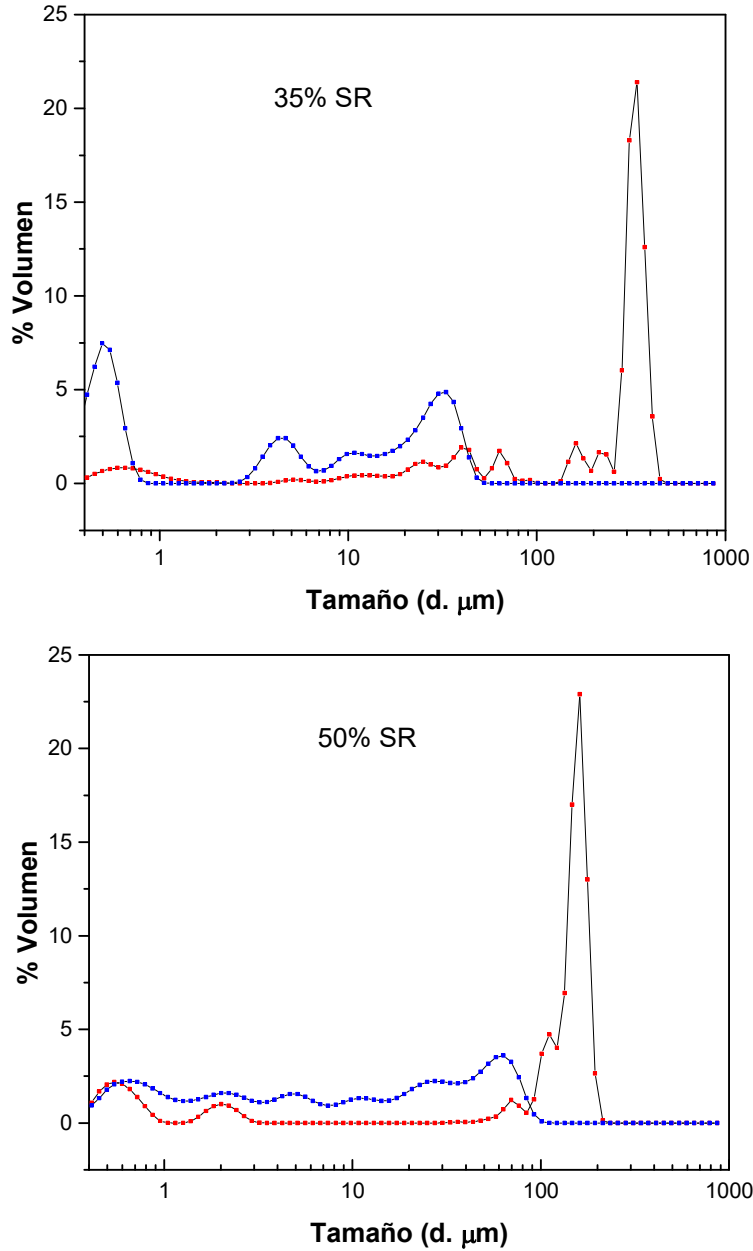
No se observó diferencia en los datos obtenidos para los diferentes blancos utilizados como fase continua pura (agua destilada y PVA 3%).

**Tabla 3.12.** Índice de polidispersidad (PI), diámetro principal Sauter (D3,2) y moda de la primera y segunda emulsión para todos los segmentos rígidos.

<b>Segmentos</b>				
<b>rígidos</b>	<b>Emulsión</b>	<b>PI</b>	<b>D3,2 (µm)</b>	<b>Moda (µm)</b>
<b>(%)</b>				
<b>50</b>	1	1.21	3.594	168.8
	2	6.45	2.331	66.44
<b>35</b>	1	1.19	8.059	356.1
	2	6.08	1.277	0.52

La Tabla 3.12 muestra los tamaños de partículas obtenidos con el Coulter LS100 durante la primera y la segunda emulsión para los poliuretanos con distintos contenidos de segmentos rígidos.

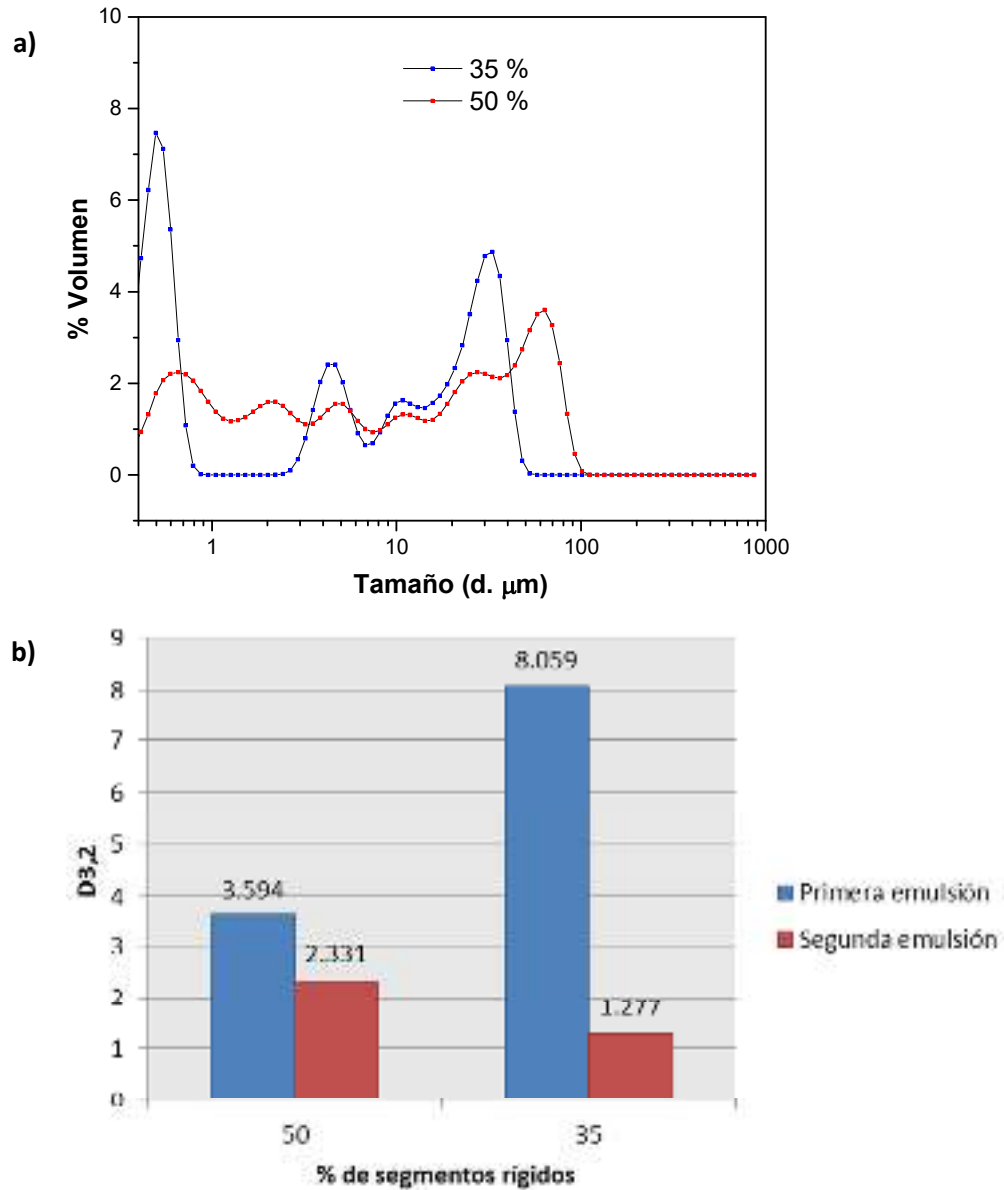
En esta tabla se puede observar que el diámetro principal (D3,2) fue 3.59 µm para 50% de SR durante la primera emulsión. Sin embargo, el poliuretano con un contenido de 35% de SR el tamaño de partícula fue mayor (8.059 µm). En esta tabla, también es evidente que el tamaño de partícula disminuyó durante la segunda emulsión. En este caso, las partículas preparadas con poliuretanos con 50% de SR presentaron los diámetros mayores (2.33 µm) y los de 35% de SR los valores más pequeños (1.27 µm). Sin embargo, la polidispersidad aumentó en la segunda emulsión para las concentraciones de 50% y 35% de SR, teniendo valores similares (6.45 y 6.08 µm respectivamente).



**Figura 3.20.** Influencia de la doble emulsión en la distribución de tamaño de partícula para las emulsiones realizadas con todos los porcentajes de segmentos rígidos (rojo, primera emulsión y azul, segunda emulsión).

La Figura 3.20 presenta la variación en el tamaño para de partícula de la primera a la segunda emulsión para todas los SPUs con las diferentes concentraciones de segmentos rígidos. Claramente se observa el efecto de la segunda emulsión en el tamaño de partícula, el cual disminuye para todos los poliuretanos.

La Figura 3.21 resume el efecto del contenido de segmentos rígidos en el poliuretano sobre el tamaño de partícula. De manera general, se puede decir que el tamaño de las partículas disminuyó con una segunda emulsión, y que un alto contenido de segmentos rígidos conduce a partículas mayores con alta polidispersidad.

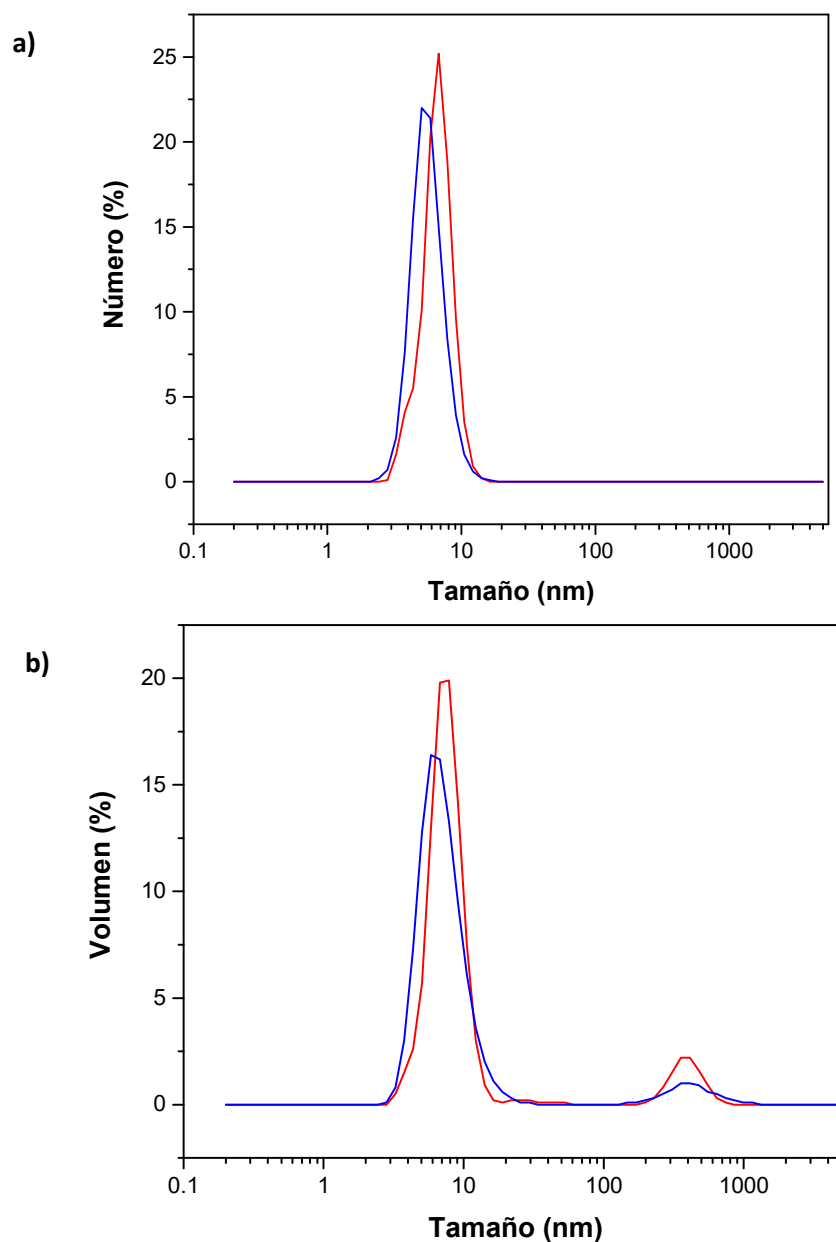


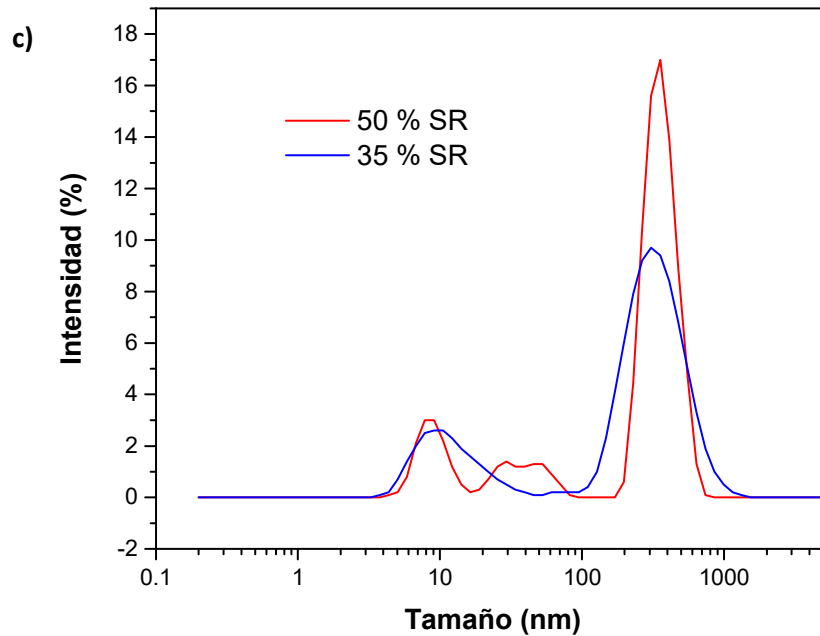
**Figura 3.21.** a) Influencia del porcentaje de segmentos rígidos en la distribución del tamaño de partícula y b) influencia de la doble emulsión y el porcentaje de segmentos rígidos en el diámetro principal Sauter (D<sub>3,2</sub>) (rojo, primera emulsión y azul, segunda emulsión).

### 3.6.3. Determinación del tamaño de partícula en la emulsión con el Zetasizer

Las partículas menores a  $0.4\ \mu\text{m}$  no ejercen influencia en los datos obtenidos previamente y no fue posible observarlos mediante el Coulter LS100. Por lo tanto, para tener información sobre partículas menores a  $0.4\ \mu\text{m}$  se midieron los tamaños de partícula mediante un Zetasizer, de esta manera se observaron las partículas en un intervalo de  $0.3\ \text{nm}$  a  $10\ \mu\text{m}$ , teniendo un marco más amplio de observación.

La Figura 3.22 muestra la distribución de tamaños de partícula de poliuretanos con distintos contenidos de segmentos rígidos obtenidos con el Zetasizer.





**Figura 3.22.** Distribución de tamaños de partícula de poliuretanos con distintos contenidos de segmentos rígidos contra porcentaje de a) número, b) volumen e c) intensidad (azul 35% y rojo 50% SR).

Las distribuciones de tamaño, en promedio en número, representan una medición donde las partículas con mayor número presente en la emulsión dan una señal más intensa en la gráfica. La Figura 3.22a muestra las curvas obtenidas, donde las partículas de menor tamaño presentan una señal más intensa (para todas las concentraciones), es decir, partículas que rondan los 100 nm están presentes en mayor número, contrario a partículas que rondan los 1000 nm, por lo que se puede inferir que en su mayoría se tienen partículas entre 500 y 200 nm de radio en promedio siendo los poliuretanos de 35% SR los que proporcionan partículas de menor tamaño seguidas por el 50% de SR.

La Figura 3.22b muestra el promedio en volumen para las muestras. En este caso, las partículas que ocupan mayor volumen en la emulsión proporcionan una señal más intensa, por lo que en concordancia con los datos obtenidos por el promedio medio en número, las partículas más pequeñas son las que brindan la mayor señal para todas las concentraciones debido a que se encuentran en mayor cantidad. De este modo, las partículas más pequeñas con estos datos fueron los poliuretanos sintetizados con 35% de SR.

Las partículas que dieron una señal de mayor intensidad fueron las de mayor tamaño en la emulsión (partículas que rondan los 1000 nm), donde a pesar de ser las que ocupan un menor volumen (Figura 3.22b) y están presentes en menor número (Figura 3.22a) brindan una señal más intensa en la gráfica de promedio en intensidad (ver Figura 3.22c). en este caso, las partículas más grandes (mayores a 1000 nm) presentan tamaños similares para ambas concentraciones.

Las polidispersidades, y los tamaños promedios de radio, son presentadas en la Tabla 3.13 para todos los poliuretanos con distintas concentraciones de segmentos rígidos. En congruencia con los resultados obtenidos con el Coulter, los tamaños de partícula fueron menores cuando los poliuretanos fueron sintetizados con un 35% de SR, presentando un tamaño de radio de 327.6 nm. Sin embargo, en la Figura 3.22 se presenta la distribución de las partículas donde es posible corroborarlo. En el caso del 50% es posible observar una menor polidispersidad (0.8), sin embargo se obtienen partículas mayores a las de 35% de SR, esto puede deberse a que la PCL influye en la generación de partículas pequeñas, y por tanto al tener una disminución de este segmento flexible, los puentes de hidrogeno presentes en el SR no permiten el ambiente propicio para la formación de las partículas.

El 35% SR presentó una polidispersidad superior a 1, siendo una emulsión con la mayor cantidad de tamaños diferentes y fuera del intervalo de medición del equipo.

**Tabla 3.13.** Polidispersidades y promedio de radio obtenidos para poliuretanos con atorvastina.

<b>Segmentos rígidos. (%)</b>	<b>PDI</b>	<b>Promedio r (nm)</b>
<b>35</b>	1	327.6
<b>50</b>	0.794	439.2

Contrario a lo esperado, una alta polidispersidad se observó en esta región de partículas pequeñas para los poliuretanos con tres contenidos de SR. Nuevamente, es probable que se deba a una concentración muy elevada de PVA en las emulsiones, provocando el aglutinamientos de las partículas con diferentes tamaños y morfologías.

Los promedios de diámetros obtenidos nos indican que existen en su mayoría partículas que tienen tamaños debajo de los 1000 nm, por lo que no se obtienen por definición partículas de tamaño nano. Para algunos autores, una partícula con dimensiones menores a 100 nm se puede considerar nanométrica [4, 88, 48]. Sin embargo, otros autores señalan que se tienen nanopartículas cuando se obtienen diámetros inferiores a los 1000 nm [2, 109, 111].

## CONCLUSIONES

Poliuretanos con distintos contenidos de segmentos rígidos, 35% y 50%, fueron sintetizados mediante una polimerización en dos etapas con PCL:HMDI:ATV. De este modo, se logró una mayor incorporación de la ATV al aumentar el contenido de segmentos rígidos en el poliuretano.

La incorporación de la ATV como extensor de cadena fue comprobada mediante FTIR, RMN, EDX y XPS. En general, se observaron los enlaces correspondientes a la formación de uretanos y el aumento en la concentración de calcio y flúor cuando se incrementó el contenido de segmentos rígidos. Mediante RMN se detectó la presencia de PCL residual, en mayor cantidad en el SPU de 50% de SR que en la otra concentración.

Los poliuretanos obtenidos mostraron una temperatura de transición vítrea entre -30 y -40°C y una temperatura de fusión entre 50°C y 55°C atribuidos al segmento flexible de PCL. La Tg del segmento rígido no fue detectada mediante DMA donde se detectó un incremento en esta, de -52 a -36 °C de 50 a 35% de SR. Mediante TGA se observaron dos regiones de degradación siendo la primera (322-335°C) asociada a la descomposición del segmento flexible y el segmento rígido donde se pierde hasta un 80% de la masa, donde ambas concentraciones perdieron masa similar, determinando así que la micromezcla de fases es similar para ambos poliuretanos; la segunda descomposición (341-461°C) fue atribuida al segmento rígido únicamente.

La presencia de una fase cristalina atribuida a la PCL fue detectada mediante DSC y por DRX ( $2\theta = 21.5^\circ$ ), principalmente en poliuretanos con 50% de segmentos rígidos, la cual fue atribuida a la presencia de PCL residual en esta concentración (detectada por RMN). Esta fase cristalina tuvo importantes implicaciones en la respuesta mecánica ya que condujo a módulos elevados ( $156.6 \pm 0.6$  MPa para 50% de SR). Sin embargo, para el poliuretano con 35 % de segmentos rígido se la deformación fue superior a 900% con una resistencia máxima de 10 MPa lo cual fue atribuido a una buena dispersión de la fase rígida en el segmento flexible.

Micro y nanoesferas fueron preparadas mediante una doble emulsión observándose que los poliuretanos con 35% de SR exhibieron los tamaños de partícula menores ( $1.27 \mu\text{m}$ ) y una polidispersidad similar para ambos poliuretanos (6.45 para 50% de SR y 6.08 para 35% de SR). Sin embargo, la fracción de partículas menores a 0.4 micrometros, es decir, las partículas detectadas por Zeta Ziser, muestran una polidispersidad baja para los SPU



de 50% de SR, y un tamaño de partícula de 439.2 nm, siendo las obtenidas por el SPU de 35% de SR las de menor tamaño (327.6 nm). En base a esto se concluye que la presencia de PCL como segmento flexible en el poliuretano segmentado favorece la formación de partículas de menor tamaño, y la PCL residual no genera ningún efecto favorable o negativo observado, en la formación de estas.

## **SUGERENCIAS PARA TRABAJOS FUTUROS**

Con base en los resultados obtenidos para los poliuretanos segmentados con diferentes concentraciones en este trabajo, se recomienda variar la concentración, peso molecular y grado de hidrólisis del PVA utilizado para la emulsificación y formación de las partículas de menor tamaño y menor polidispersidad.

Otro parámetro importante, es la velocidad de agitación durante la segunda emulsión ya que al aumentar este parámetro disminuiría el tamaño de partícula.

También se recomienda realizar estudios de cinética de liberación de la atorvastina a partir de las microesferas de poliuretanos usando UV o HPLC.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bertram G. Katzung, MD, PhD. *Farmacología básica y clínica*. San Francisco: McGrawHill. 2013.
2. Velázquez Lorenzo, B. *Farmacología básica y clínica*. Buenos aires: Medica Panamericana. 2008.
3. A. K. Meena, D. V. Oral Nanoparticulate Atorvastatin Calcium is More Efficient and Safe in Comparison to Lipicure in Treating Hyperlipidemia. *Springer AOCS Lipids*, 231-24. 2008.
4. Afifa Bathool, G. D. Development and characterization of atorvastatin calcium loaded chitosan nanoparticles for sustain drug delivery. *Advanced Materials letters*, 466-470. 2012.
5. Rajiv Bajracharya, K. R. Compatibility Study of Atorvastatin Calcium and Telmisartan with Selected Excipients and Formulation of a Bilayer Tablet Using Box Behnken Design. *American Journal of Pharmtech Research*, 259-285. 2015.
6. Merkus, H. G. *Particle Size Measurements, Fundamentals, Practice, Quality*. The Netherlands: Springer. 2009.
7. Peng Ping, W. W. The influence of Hard-Segments on Two-Phase Structure and Shape Memory Properties of PCL-Based Segmented Polyurethanes. *Wiley InterScience*, 557-570. 2006.
8. Agnieszka Z. Wilczewska, K. N. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological Reports*, 1020-1037. 2012.
9. Kashif Ahmed, Y. L. Nanoemulsion and emulsion-based delivery systems for curcumin: Encapsulation and release properties. *ELSEVIER, Food chemistry*, 799-807. 2012.
10. Ige, P.P. & Gattani, S. Development of Low Density Microspheres of Metformin Hydrochloride Using Ethyl Cellulose and HPMC K4M: In Vitro and in Vivo Characterization. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 51(15), 1537–1544. 2012.
11. Fahima M Hashem, M. M.-S. Optimized zein nanospheres for improved oral bioavailability of atorvastatin. *International Journal of Nanomedicine*, 4059-4069. 2015.

12. Mohammed Anwar, M. H. Enhanced bioavailability of nano-sized chitosan–atorvastatin conjugate after oral administration to rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 44, 241-249. 2011.
13. Odian, George. *Principles of Polymerization*. New York: Wiley-Interscience, 2004.
14. Fred W. Billmeyer, JR. *Ciencia de los Polímeros*. Barcelona, España: Reverté. 1978.
15. P.N. Lan, S. Corneillie, E. Schacht, M. Davies and A. Shard. Synthesis and characterization of segmented polyurethanes based on amphiphilic polyether diols. *Elsevier, Biomaterials*, 2273- 2280. 1996.
16. Sonnenschein, Mark F. *Polyurethanes Science, Technology, Markets, and Trends*. Midland, MI. USA.: John Wiley and Sons Inc. 2015.
17. Gustavo, A. Abraham, et. al. *Ciencia y Tecnología de Materiales Poliméricos (volumen II)*. Departamento de Química Macromolecular, Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid, España. 2004.
18. S. M. Cetina-Díaz, L. H.-C.-C.-O.-R. Physicochemical characterization of segmented polyurethanes prepared with glutamine or ascorbic acid as chain extenders and their hydroxyapatite composites. *Journal of Materials Chemistry B*, 1966-1976. 2014.
19. Yuanliang Wang, C. R. Degradation studies on segmented polyurethanes prepared with poly (D, L-lactic acid) diol, hexamethylene diisocyanate and different chain extenders. *Elsevier, Polymer Degradation and Stability*, 1687-1694. 2011.
20. Taylor E. Kavanaugh, A. Y.-S.-C.-U.-S.-R. Human mesenchymal stem cell behavior on segmented polyurethanes prepared with biologically active chain extenders. *CrossMark, J. Mater. Sci: Mater Med* , 27:38. 2016.
21. Yonchao Yao, H. X. Biodegradable multi-blocked polyurethane micelles for intracellular drug delivery: the effect of disulfide location on the drug release profile. *CrossMark, The Royal Society of Chemistry*, 9082-9089. 2016.
22. Dick Ferieno Firdaus, M. D. Structure and compatibility study of modified polyurethane/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanocomposite for Shape Memory Materials. *Indones. J. Chem.*, 130-140. 2015.
23. Chan Chan, L. H., R. S. Degradation studies on segmented polyurethanes prepared with HMDI, PCL and different chain extenders. *Elsevier, Acta biomaterialia*, 2035-2044. 2010.

24. Chan, L. H. (s.f.). Síntesis, Caracterización, Degradación y Evaluación Biológica de Poli(uretano ureas) Segmentados Biodegradables a Base de Aminoácidos. Mérida, Yucatán, México: Centro de Investigación Científica de Yucatán, A. C. Posgrado en Materiales Poliméricos. Tesis.
25. Cheng Lung Wu, S. H. Synthesis and properties of biodegradable polycaprolactone/polyurethanes using fluoro chain extenders. *Polymers advanced technologies*, 665-676. 2015.
26. Mitsuka Matsui, M. M. Chitin/polyurethane blends: a thermal and morphological study. *Society of Chemical Industry*, 1090-1098. 2010.
27. Zhihua Gan, Q. L. Enzymatic degradation of poly ( $\epsilon$ -caprolactone) film in phosphate buffer solution containing lipases. *Elsevier, Polymer Degradation and Stability*, 209-213. 1997.
28. Clara Mattu, A. S. Surface- functionalized polyurethane nanoparticles for targeted cancer therapy. *Society of Chemical Industry*, 770-779. 2016.
29. Bin Cui, Q.-Y. W.-B. High Performance Bio-based Polyurethane Elastomers: Effect of Different Soft and Hard Segments. *Chinese Journal of Polymer Science Vol. 34, No. 7*, 901-909. 2016.
30. Micheal Szycher, Ph. D. *Szycher's Handbook of Polyurethanes*. Boca Raton: CRC Press. 2013.
31. Shuenn-kung su, J.-h. G.-t.-h.-l.-c. Effects of an Aromatic Fluoro-diol and Polycaprolactone on the Properties of the Resultan Polyurethanes. *Advances in Polymer Technology*, 1-11. 2016.
32. Xin Liu, T. W. Synthesis and properties of segmented polyurethanes with hydroquinone ether derivatives as chain extender. *J. Polym Res.*, 22: 149 2-11. 2015.
33. Cigdem Akduman, I. Ö. Preparation and Characterization of naproxen-loaded electrospun thermoplastic polyurethane nanofibers as a drug delivery system. *Elsevier, Materials Science and Engineering C*, 383-390. 2016.
34. Lizarbe, M.A. Sustitutivos de tejidos: de los biomateriales a LA. *Real academia de ciencias exactas, físicas y naturales*, 101(1), 227–249. 2007.
35. Skarja, G.A. & Woodhouse, K.A. Structure-Property Relationships of Degradable Polyurethane Elastomers Containing an Amino. *Journal of Applied Polymer Science*, 75(12), 1522–1534. 2000.
36. Fromstein, J.D. & Woodhouse, K.A. Polyurethane Biomaterials. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*, 2304–2313. 2008.

37. Xia Jiang, Jiehua Li, Mingming Ding, Hong Tan , Qiyao Ling, Yinping Zhong, Qiang Fu. Synthesis and degradation of nontoxic biodegradable waterborne polyurethanes elastomer with poly( $\epsilon$ -caprolactone) and poly(ethylene glycol) as soft segment. *European Polymer Journal, Elsevier*, 1838-1846. 2007.
38. Sáez, V., Hernáez, E. & López, L. Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(2), 111– 122. 2003.
39. Khandare, J. & Haag, R. Pharmaceutically Used Polymers: Principles, Structures, and Applications of Pharmaceutical Delivery Systems M. Schäfer- Korting, ed. *Handbook of experimental pharmacology*, 197, 221–250. 2010.
40. Francisco Pardini, P. F. Evaluation of pH-sensitive polyurethane/2-diethylaminoethyl methacrylate hybrids potentially useful for drug delivery developments. *Elsevier, Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 199-208. 2015.
41. Lijuan Zhou, L. Y. Synthesis and Characterization of pH-Sensitive Biodegradable Polyurethane for Potential Drug Delivery Applications. *Macromolecules* , 857-864. 2011.
42. Yangyun Wang, G. W. Temperature-triggered redox-degradable poly(ether urethane) nanoparticles for controlled drug delivery. *Journal of Materials Chemistry*, 25217-25226. 2012.
43. Da Silva Rodrigues Gisele, A. d. Effect of the macromolecular architecture of biodegradable polyurethanes on the controlled delivery of ocular drugs. *J. Mater Sci: Mater Med*, 481-487. 2009.
44. Muhammad Iqbal, J.-P. V. Preparation of biodegradable PCL particles via double emulsion evaporation method using ultrasound technique. *Colloid Polym Sci*. 2014.
45. Carlos A. Aguilar-Salinas, G. O. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *Journal of Lipid Research*, 1298-1307. 2001.
46. Robles, J. C. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med, artículo de revisión*, 315-320. 2013.
47. González Chávez Dr. Antonio, E. G. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Revista Mexicana de Cardiología*, 4-30. 2002.
48. Delgado Cirilo Antonio, C. M. *Introducción a la Química Terapéutica* Barcelona: Diaz de Santos. 2012.
49. K. Murray Robert, M. P. *Harper, Bioquímica ilustrada*. México, D. F.: McGRAW Hill Educación. 2013.

50. Ankush Choudhary, A. r. Development and characterization of an atorvastatin solid dispersion formulation using skimmed milk for improved oral bioavailability. *Acta Pharmaceutica Sinica B.*, 421-428. 2012.
51. Anna Czajkowska-Kośnik, M. S. Development and Evaluation of Liquid and Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems for Atorvastatin. *Molecules, MDPI*, 21010-21022. 2015.
52. Ganesh Shete, V. P. Solid State Characterization of Commercial Crystalline and Amorphous Atorvastatin Calcium Samples. *AAPS PharmSciTech. Vol 11*. 2010.
53. Jumah Masoud M. Salmani, H. L. Amorphous solid dispersion with increased gastric solubility in tandem with oral disintegrating tablets: a successful approach to improve the bioavailability of atorvastatin. *Pharmaceutical Development and Technology*, 465-472. 2015.
54. Iman S. Ahmed, R. E.-H.-R. PD-PK evaluation of freeze-dried atorvastatin calcium-loaded poly-ε-caprolactone nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 504, 70-79. 2016.
55. Katarzyna Gorna, S. G. In vitro degradation of novel medical biodegradable aliphatic polyurethanes based on ε-caprolactone and Pluronics with various hydrophilicities. *ELSEVIER, Polymer Degradation and Stability*, 113-122. 2002.
56. Kyu-Mok Hwang, S.-A. P.-Y.-W.-S.-S. Formulation and in Vitro Evaluation of Self-microemulsifying Drug Delivery System Containing Fixed-Dose Combination of Atorvastatin and Ezetimibe. *The pharmaceutical society in japan* 63, 423-430. 2015.
57. Prasanta Kumar Biswal, N. R. Effects of carbohydrate polymers in self-microemulsified tablets on the bioavailability of atorvastatin: In vitro–in vivo study. *LifeScience* 135, Elsevier, 92-100. 2015.
58. Mónica Paula Spalveri, M. E. Estatinas: incidencia de efectos adversos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 727-738. 2011.
59. L. Nelson David, M. M. *Lehninger, Principios de Bioquímica*. Barcelona: Ediciones Omega, S. A. Quinta edición. 2009.
60. Md. Abir Khan, A. A. Comparative in Vitro Pharmaceutical Equivalence Studies of Different Brands of Atorvastatin Calcium Tablets Marketed in Bangladesh. *International Journal of Pharmacy*, 347-351. 2015.

61. Kaiwen Yang, S. W. Dual pH and temperature responsive hydrogels based on beta-cyclodextrin derivatives for atorvastatin delivery. *Carbohydrate Polymers* 136, 300-306. 2016.
62. Rai Muhammad Sarfraz, M. A. Comparative Study of Various Polymeric Superdisintegrants on the Design and Evaluation of Novel Antihypertensive Orodispersible Tablets. *Advances in Polymer Technology*, 21562(1-8). 2015.
63. Edilamar Pereira da Silva, M. A. Compatibility study between atorvastatin and excipients using DSC and FTIR. *CrossMark, Springer*, 933-939. 2015.
64. Dong Woo Yeom, Y. S. Development and optimization of a self-microemulsifying drug delivery system for atorvastatin calcium by using d-optimal mixture design. *International Journal of Nanomedicine, Dovepress*, 3865-3878. 2015.
65. Sara Montanaro, V. L.-V. A Mechanistic Study on the Phototoxicity of Atorvastatin: Singlet Oxygen Generation by a Phenantrene-like Photoproduct. *Chem. Res. Toxicol.*, 173-178. 2009.
66. B. Bogdanov, V. T. Physical properties of poly(ester-urethanes) prepared from different molar mass polycaprolactone-diols. *Elsevier, polymer*, 3171-3182. 1999.
67. L. Baudonnet, J. L. Effect of Dispersion Stirring Speed on the Particle Size Distribution and Rheological Properties of Three Carbomers. *Journal Of Dispersion Science and Technology*, 183-192. 2004.
68. Cyril P. Peter, Y. S. Hydromechanical Stress in Shake Flasks: Correlation for the Maximum Local Energy Dissipation Rate. *Wiley InterScience*, Doi: 10.1002/bit.20827. 2006.
69. Seid Mahdi Jafari, Y. H. Optimization of nano-emulsions production by microfluidization. *Eur Food Res Technol vol. 225.*, 733-741, Doi: 10.1007/s00217-006-0476-9. 2007.
70. LaShanda T. James Korley, B. D. Effect of the degree of soft and hard segment ordering on the morphology and mechanical behavior of semicrystalline segmented polyurethanes. *Elsevier, Polymer*, 3073-3082. 2006.
71. Lonescu, M. *Chemistry and Technology of Polyolsfor Polyurethanes*. UK: Rapra Technology. 2005.
72. C. Lozano Pérez, J. V. Influence of rigid segment content on the piezosensitive behavior of multiwall carbon nanotube/segmented polyurethane composites. *Journal of Applied polymer science*, 1-12. 2016.



73. Chun-Chieh Huang, Y.-F. C.-Y.-H. Synthesis and evaluation of alkoxyated-ether diols of hydroquinone with different chain-lengths as extenders in segmented polyurethanes. *J Polym Res*, 1-11. 2015.
74. Dimitra Skorda, C. G. Identification and quantitative determination of atorvastatin calcium polymorph in tablets using FT-Raman spectroscopy. *Elsevier, Talanta*, 1066-1070. 2008.
75. Min Soo Kim, S. J. Preparation, characterization and in vivo evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (SAS) process. *Elsevier, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 454-465. 2008.
76. Williams, D. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry 6th Edition*. UK: McGraw- Hill Higher Education. 2008.
77. Flavio Cermola, M. D. Photochemical behavior of the drug atorvastatin in water. *Elsevier, Tetrahedron*, 7390-7395. 2006.
78. Paola Rizzarelli, M. C. Aliphatic poly(ester amide)s from sebacic acid and aminoalcohols of different chain length: Synthesis, characterization and soil burial degradation. *Elsevier, Polymer Degradation and Stability*, 90-99. 2015.
79. L. Rueda-Larraz, B. F. Synthesis and microstructure-mechanical property relationships of segmented polyurethanes based on a PCL-PTHF-PCL block copolymer as soft segment. *Elsevier, European Polymer Journal*, 2096-2109. 2009.
80. Y. Zhu, J. H. Effect of soft segment crystallization and hard segment physical crosslink on shape memory function in antibacterial segmented polyurethane ionomers. *Elsevier, acta biomaterialia*, 3346-3357. 2009.
81. Yuji kawato, M. I. A simplified catalytic system for direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamides; application to an enantioselective synthesis of atorvastatin. *Elsevier, Tetrahedron*, 6539-6546. 2011.
82. E., N. J. *NMR SPECTROSCOPY EXPLAINED, Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*. Canada: Wiley-interscience. 2007.
83. Min Lin, D. S. *Process for the production of amorphous [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorophenyl)-β, δ-dihydroxy-5-(1-methylethy)-3-phenyl-4-[(phenylamino) carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt (2:1)*. US 6274740 B1: Patente, Warner - Lambert Company. 2001.
84. Yingjie Li, W. K. Effect of Hard-Segment Flexibility on Phase Separation of Segmented Polyurethanes. *Macromolecules*, 612-614. 1993.

85. Xian Jun Loh, K. B. Synthesis and Water-swelling of thermo-responsive poly(ester urethane)s containing poly( $\epsilon$ -caprolactone), poly(ethylene glycol) and poly(propylene glycol). *Elsevier, Biomaterials*, 3185-3194. 2008.
86. Sung Chul Yoon, B. D. Surface Structure of Segmented Poly(ether urethanes) and Poly(ether urethane ureas) with Various Perfluoro Chain Extenders. An X-Ray Photoelectron Spectroscopic Investigation. *American Chemical Society, Macromolecules*, 1068-1079. 1986.
87. Suwat Rattanapan, P. P.-F. Preparation and properties of bio-based polyurethane foams from natural rubber and polycaprolactone diol. *J Polym Res*, 23:182. 2016.
88. P. Sepe, M. *Dynamic Mechanical Analysis for Plastics Engineering*. USA. Norwich, NY: Plastics Design Library. 1998.
89. Dan-Yang Xie, F. S. Roles of Soft Segment Length in Structure and Property of Soy Protein Isolate/Waterborne Polyurethane Blend Films. *I&EC research*, 1229-1235. 2016.
90. Long Jiang, J. W. Phase Separation and Crystallization in High Hard Block Content Polyurethane Thin Films. *Macromolecules*, 5358-5366. 2015.
91. Iskender Yilgör, E. Y. Critical parameters in designing segmented polyurethanes and their effect on morphology and properties: A comprehensive review. *ELSEVIER, polymer*, 1-36. 2014.
92. Y. I. Tien, K. H. Hydrogen bonding and mechanical properties in segmented montmorillonite/polyurethane nanocomposites of different hard segment ratios. *ELSEVIER, polymer*, 3213-3221. 2001.
93. Shao-Long Li, J.-B. Z.-Z. Succinic Acid Based Biodegradable Thermoplastic Poly(ester Urethane) Elastomers: Effects of Segment Ratios and Lengths on Physical Properties. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 1404-1414. 2014.
94. Cuili Zhang, J. H. Hydrogen- Bonding Interactions in Hard Segments of Shape Memory Polyurethane: Toluene Diisocyanates and 1,6-Hexamethylene Diisocyanate. A Theoretical and Comparative Study. *The Journal of Physical Chemistry ACS*, 12241-12255. 2014.
95. Zuwei Ma, Y. H. Biodegradable Polyurethane Ureas with Variable Polyester or Polycaprolactone Soft Segments: Effects of Crystallinity, Molecular Weight, and Composition on Mechanical Properties. *Macromolecules*, 3265-3274. 2011.
96. Marcia C. Delpech, F. M. Waterborne anionic polyurethanes and poly(urethane-urea)s: influence of the chain extender on mechanical and adhesive properties. *Elsevier, polymer testing*, 939-952. 2000.

97. Qian Xing, R.-b. L.-q.-y.-j. Phase Morphology, Crystallization Behavior and Mechanical Properties of Poly(L-Lactide) Toughened with Biodegradable Polyurethane: Effect of Composition and Hard Segment Ratio. *Chinese Journal of Polymer Science Vol. 33, No. 9*, 1294-1304. 2015.
98. K.C. Ang, K. L. Compressive properties and degradability of poly( $\epsilon$ -caprolactone)/hydroxyapatite composites under accelerated hydrolytic degradation. *Wiley InterScience*. 2006.
99. Mirza., M. M. Stability-indicating HPLC-DAD Method for Simultaneous Determination of Atorvastatin, Irbesartan, and Amlodipine in Bulk and Pharmaceutical Preparations. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2230-2237. 2015.
100. Andrea E. Hafeman, K. J.-J. Characterization of the degradation mechanisms of Lysine derived aliphatic poly (ester urethane) scaffolds. *ELSEVIER, Biomaterials*, 419-429. 2011.
101. J. Paul Santerre, D. G. Interactions of hydrolytic Enzymes at an Aqueous-Polyurethane Interface. *American Chemical Society, Univ of Arizona*, 353-370. 1995.
102. Julianna Kloss, F. S. Polyurethanes Elastomers Based on Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Diol: Biodegradation Evaluation. *Macromolecules*, 651-656. 2006.
103. K.C. Ang, K. L. Compressive properties and degradability of poly( $\epsilon$ -caprolactone)/hydroxyapatite composites under accelerated hydrolytic degradation. *Wiley InterScience*. 2006.
104. P.Y. Le Gac, D. C. Description and modeling of polyurethane hydrolysis used as thermal insulation in oil offshore conditions. *Elsevier, Polymer Testing*, 1588-1593. 2013.
105. Nissim Garti, C. B. Double emulsions: progress and applications. *Nestle Research center-Lausanne, Colloid and Interface Science*, 657-667. 1998.
106. Nissim Garti, A. A. Double emulsions stanilized by macromolecular surfactants. *Advances in colloid and interface science, Elsevier*, 37-69. 1996.
107. Bisperink, N. G. Double emulsions: progress and applications. *Food colloids, emulsions, gels and foams*, 657-667. 1998.
108. Emad I. Wafa, S. M. The effect of polyanhydride chemistry in particle-based cancer vaccines on the magnitude of the anti-tumor immune response. *Acta biomaterialia, Elsevier*, 417-427. 2017.

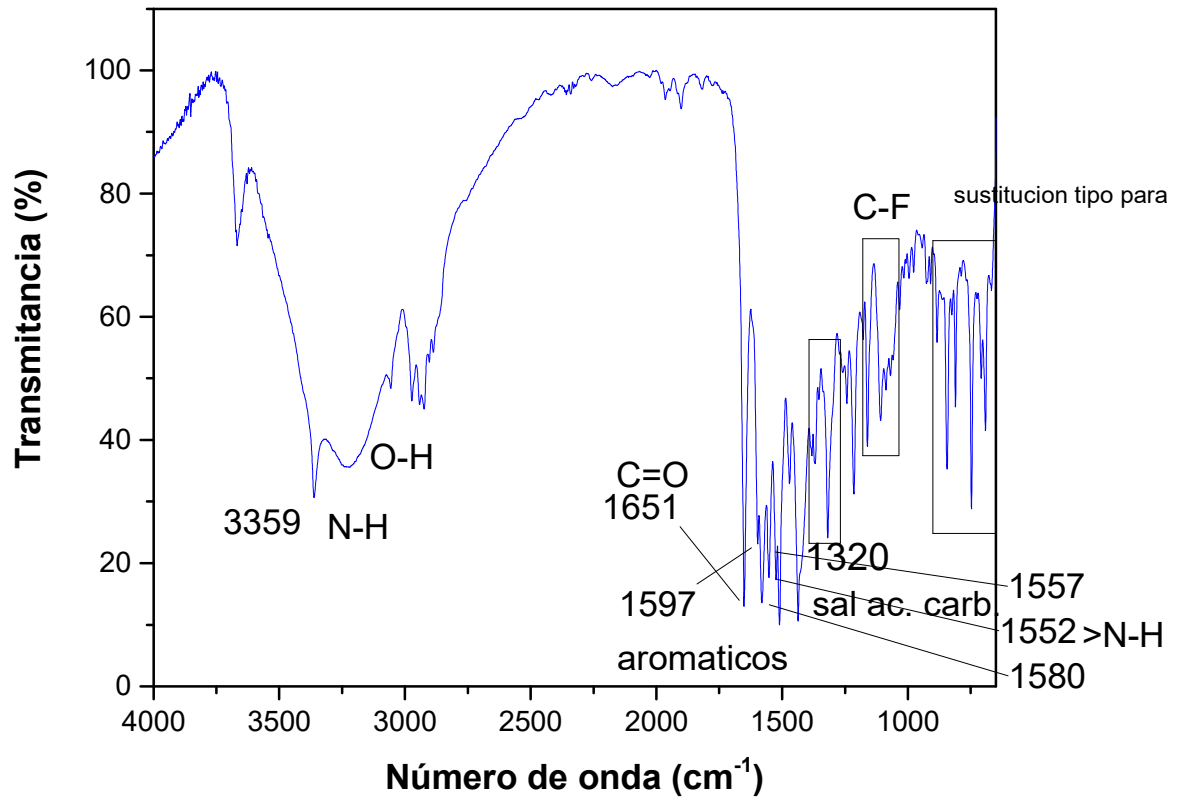
109. V. R. Sinha, K. B. Poly epsilon caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *Elsevier, international journal of pharmaceutics*, 1-23. 2004.
110. McClements, D. J. *Nanoparticle and Microparticle Based Delivery Systems*. Boca Raton, London, New York: CRC Press, Taylor and Francis Group. 2015.
111. Blaine A. Pfeifer, J. A. Poly(ester-anhydride): poly(b-amino ester) micro- and nanospheres: DNA encapsulation and cellular transfection. *Elsevier, international journal of pharmaceutics*, 210-219. 2005.

## ANEXOS

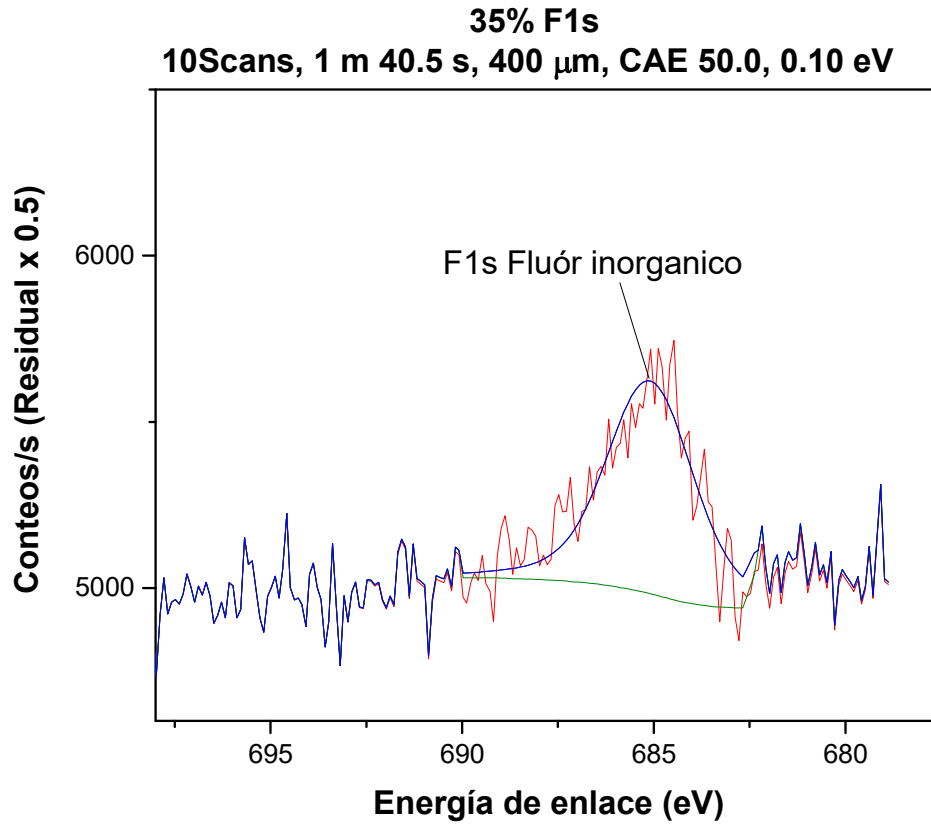
**Anexo 1. Tabla con parámetros farmacocinéticos de las principales estatinas**

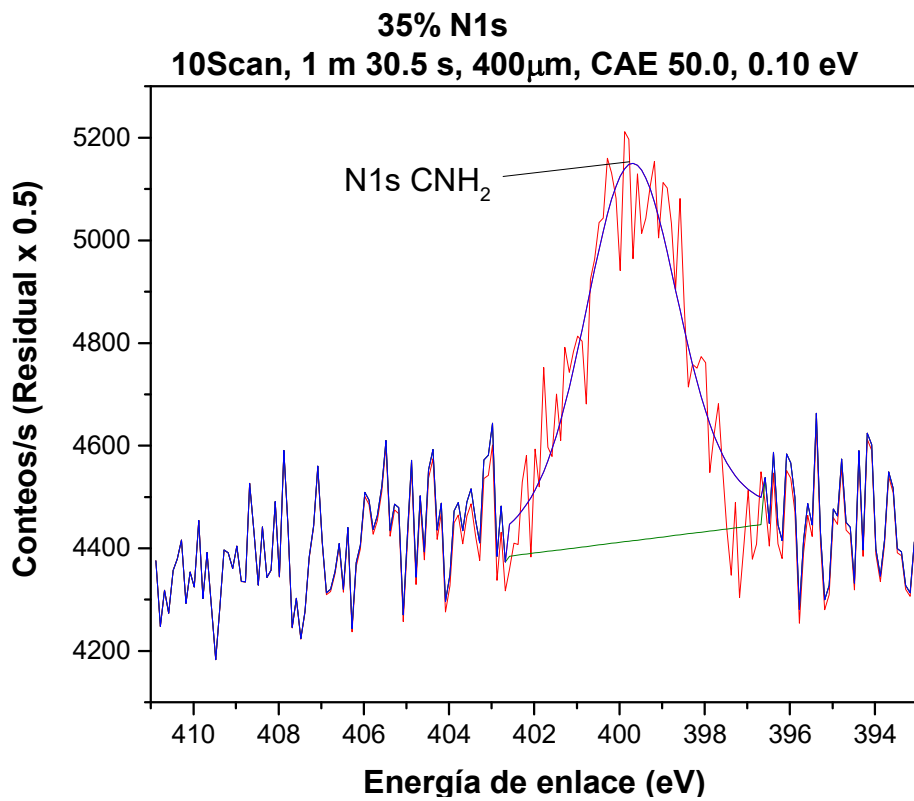
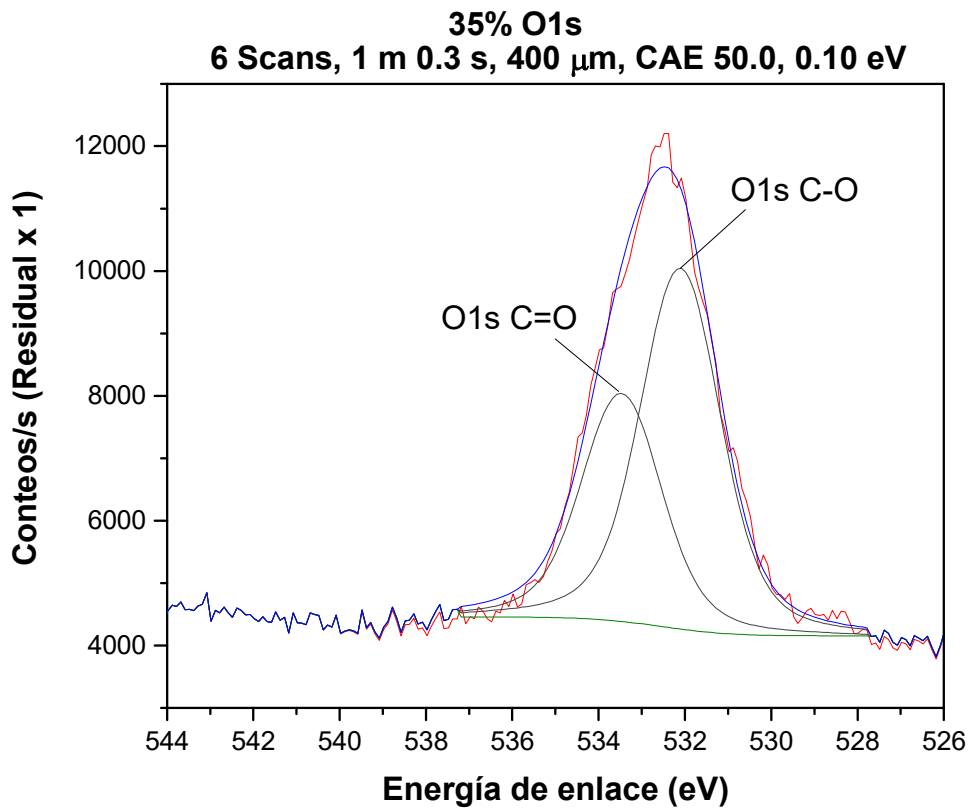
	Biodisponibilidad (%)	T <sub>max</sub> (horas)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Enzimas metabólicas	Semivida (horas)	Eliminación renal (%)	Dosis (mg/día)
Atorvastatina	12	1-2,5	>98	CYP3A4	14	<2	10-80
Fluvastatina	10-35	0,5-1,5	>99	CYP2C9	0,5-3,1	<6	20-80
Lovastatina	30	2-3	95	CYP3A4	3	30	10-80
Pravastatina	17	1-1,5	55	Hidroxilasa	1,5-2	60	10-40
Simvastatina	7	4	>95	CYP3A4	1,9	13	5-80

Anexo 2. FTIR de la atorvastatina cálcica.



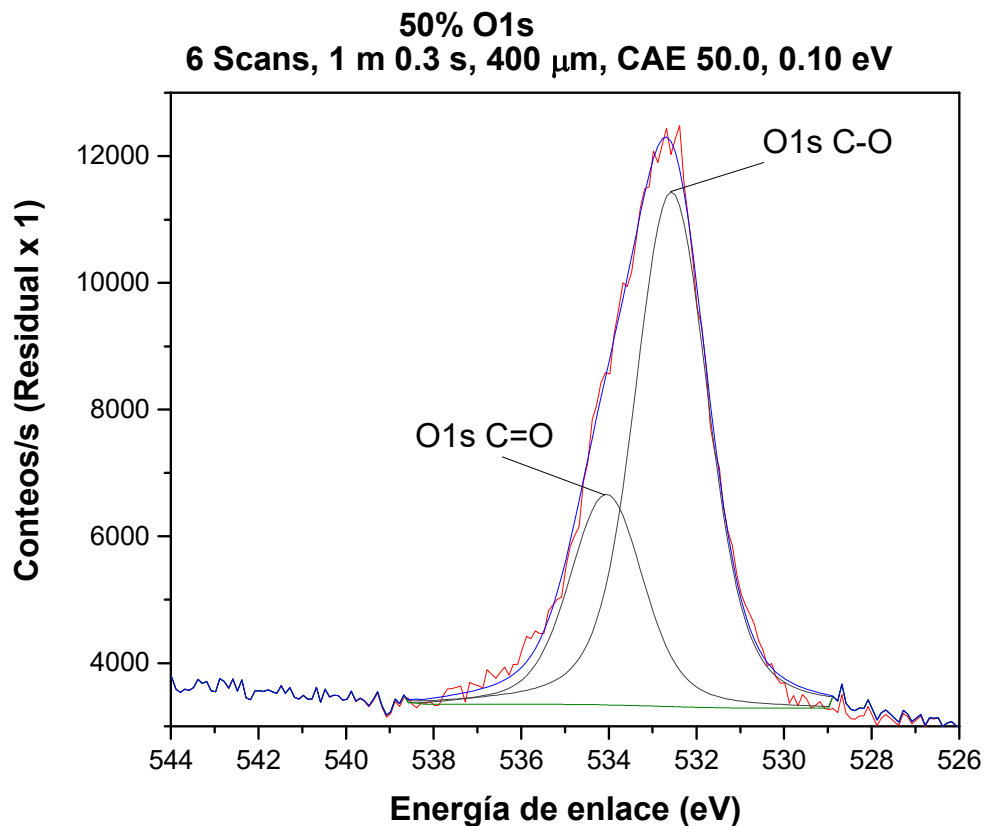
**Anexo 3. Espectros de XPS ampliados con deconvolución para todos los elementos observados en 35% SR.**



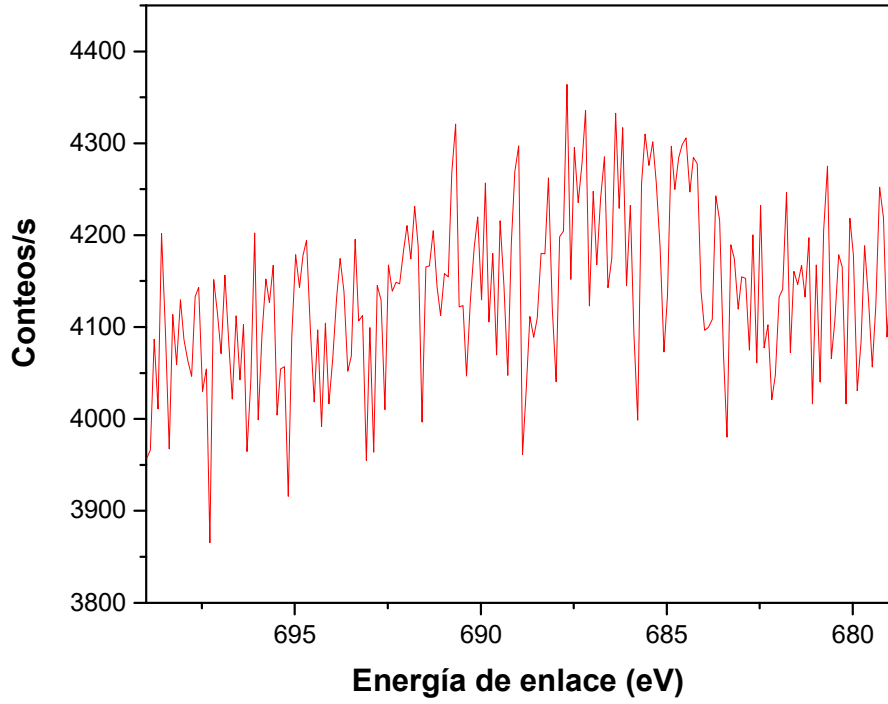




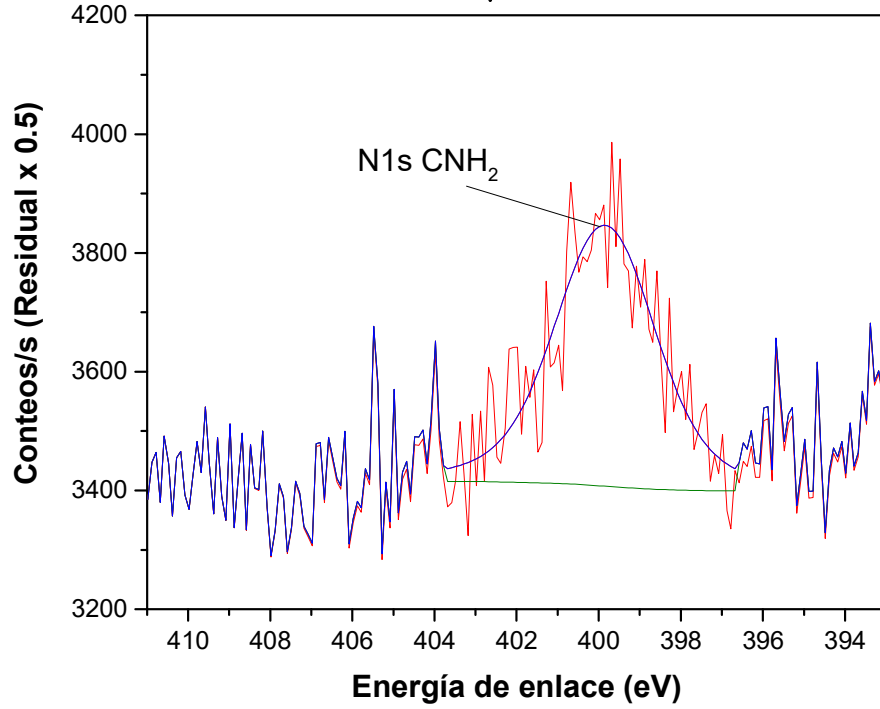
**Anexo 4. Espectros de XPS ampliados con deconvolución para todos los elementos observados en 50% SR.**



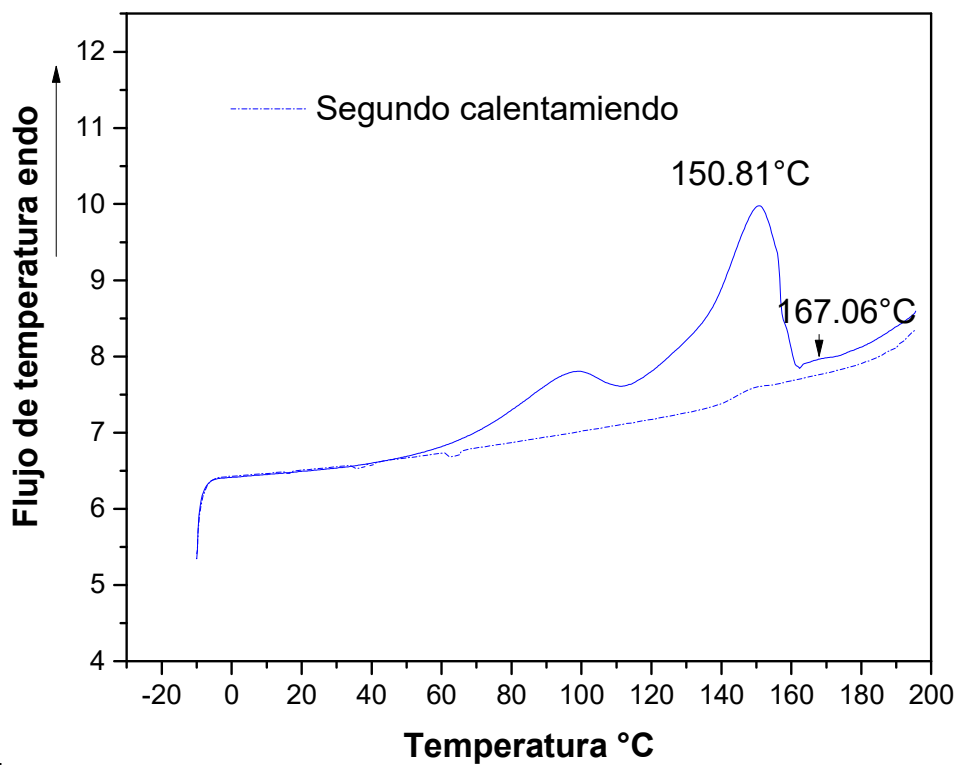
**50% F1s**  
**10 scan, 1 m 40.5 s, 400  $\mu$ m, CAE 50.0, 0.10 eV**



**50% N1s**  
**10Scan, 1 m 30.5 s, 400 $\mu$ m, CAE 50.0, 0.10 eV**



### Anexo 5. Termograma de DSC de la atorvastatina cálcica.



El primer hombro es característico de la pérdida de agua, el pico a 150.8 °C es debido a la fusión del compuesto. A 167.0 °C se presenta un pequeño hombro endotérmico característico de la atorvastatina cálcica.