

POLIURETANOS OBTENIDOS A PARTIR DE ACEITE DE HIGUERILLA MODIFICADO Y POLI-ISOCIANATOS DE LISINA: SÍNTESIS, PROPIEDADES MECÁNICAS Y TÉRMICAS Y DEGRADACIÓN *IN VITRO*

Manuel F. Valero y Luis E. Díaz*

Programa de Ingeniería Química, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Recibido em 12/02/2014; aceito em 18/06/2014; publicado na web em 11/08/2014

Artigo

POLYURETHANE NETWORKS FROM PENTAERYTHRITOL-MODIFIED CASTOR OIL AND LYSINE POLYISOCYANATES: SYNTHESIS, MECHANICAL, AND THERMAL PROPERTIES AND *IN VITRO* DEGRADATION. Biodegradable polyurethanes (PUR) were prepared from polyols derived from castor oil by transesterification of pentaerythritol-modified castor oil and lysine polyisocyanates (LDI and LTI). The polyurethanes obtained were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy, thermogravimetric analysis (TGA), and dynamic mechanical thermal analysis (DMTA). The mechanical behavior of the polyurethanes was measured by Shore A hardness and tensile testing (stress-strain curves). The biodegradable nature of the material was determined by contact angle, water absorption tests, and *in vitro* degradation in PBS solution. This study aims to examine the effect of the structure and functionality of diisocyanate on the mechanical properties and *in vitro* degradation of the material. The results were compared with homologous materials obtained from isophorone diisocyanate (IPDI) used in previous works. The objective was to evaluate candidate materials that can be potentially used in tissue engineering.

Keywords: lysine polyisocyanates; *in vitro* degradation; polyurethanes.

INTRODUCCIÓN

Los poliuretanos (PUR) son materiales que consisten en segmentos duros (SD) y segmentos blandos (SB). Estos segmentos son termodinámicamente incompatibles lo que conduce a una estructura de microfases separadas. La extensión de la separación de fases depende de la naturaleza del polioliol y el isocianato.¹ Los poliuretanos son ampliamente utilizados en la preparación de dispositivos médicos debido a su biocompatibilidad, la capacidad para promover la adhesión celular y actuar en contra de la adhesión bacteriana cuando se compara con otros polímeros.² Dentro de las aplicaciones como biomateriales de los poliuretanos se encuentran el uso como catéteres, corazón artificial, prótesis vasculares, recubrimientos para heridas y revestimiento compatible con la sangre.^{3,4} La aplicabilidad de los poliuretanos depende de las propiedades mecánicas, de adhesión y de superficie. Además el carácter biodegradable juega un papel importante para seleccionar la aplicación de los polímeros para una función específica dentro del cuerpo humano.⁵

En trabajos previos se han sintetizado y caracterizado una diversa gama de poliuretanos obtenidos a partir de polioles derivados del aceite de higuera modificados por diversas rutas. Estos poliuretanos se obtuvieron utilizando diisocianatos como diisocianato de difenil metano (MDI), diisocianato de tolueno (TDI) y diisocianato de isoforona (IPDI). El aceite de higuera con sus largas cadenas de ácidos grasos proporciona un carácter hidrofóbico a la estructura del polímero, mientras que los ésteres de glicérido sirven como enlaces hidrofílicos. Los resultados mostraron que los materiales tienen bajas propiedades mecánicas y de adhesión debido a la alta separación de fases entre los segmentos del poliuretano producida por la incompatibilidad entre los polioles poliéster y los diisocianatos.⁶ El objetivo de este trabajo es utilizar diisocianatos que permitan obtener un material que sea fácilmente hidrolizable (presencia de enlaces éster) y biocompatible. Se utilizaron los diisocianatos derivados de lisina como el metil éster diisocianato de lisina (LDI) y el triisocianato de lisina (LTI).^{7,8} Poliuretanos obtenidos a partir de diisocianatos de lisina

deberían tener un mayor carácter biodegradable que los poliuretanos obtenidos a partir de diisocianatos aromáticos debido a la presencia de grupos éster y al mayor carácter hidrofílico de estos compuestos.

Se sintetizaron poliuretanos (a través del procedimiento de dos etapas del prepolímero) a partir de polioles derivados del aceite de higuera modificados por transesterificación con pentaeritritol y diisocianatos derivados de lisina LTI y LDI. Se estudió el efecto de la modificación de la estructura y la funcionalidad del diisocianato sobre las propiedades mecánicas y térmicas, y el carácter biodegradable del material (ángulo de contacto, hinchamiento en agua y degradación *in-vitro*). El objetivo fue evaluar materiales candidatos que puedan ser útiles en aplicaciones de ingeniería de tejidos.

PARTE EXPERIMENTAL**Materiales**

Aceite de Higuera (índice de hidroxilo: 163 mg KOH g⁻¹ e índice de acidez: 2,33 mg KOH g⁻¹) grado USP, distribuido por laboratorios León, Bucaramanga, Colombia. Pentaeritritol marca Fisher, distribuido por Produquímica de Colombia S.A. Los diisocianatos de metil éster diisocianato de lisina (LDI) y el triisocianato de lisina (LTI) fueron de marca Sigma-Aldrich Chemical Co. Los reactivos utilizados para la caracterización fueron de grado analítico marca Aldrich, distribuidos por Arquilab Ltda.

Métodos*Modificación del aceite de ricino por transesterificación con pentaeritritol*

La transesterificación del aceite de ricino usando pentaeritritol se realizó en un balón reactor de cuatro bocas equipado con termómetro, agitador mecánico, atmósfera inerte y condensador de reflujo. El balón reactor se cargó con el aceite de ricino, pentaeritritol y óxido de plomo (PbO), en relación 0.05% (PbO/masa de aceite). La reacción se llevó a cabo a 210 °C, por 2 horas. Los polioles penta 0 (P0) que contiene 1.32% de pentaeritritol y penta 1 (P1) que contiene

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

2.64% de pentaeritritol (porcentaje en masa), respectivamente. Los polioles obtenidos se caracterizaron mediante la determinación del índice de hidroxilo (ASTM D1957-86) y espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR) en un equipo Nicolet Avatar 360 spectrophotometer.

Síntesis de los poliuretanos

El aceite de higuera modificado por transesterificación con pentaeritritol se mezcló con los diisocianatos de lisina LDI y LTI (Figura 1). El producto se agitó por 5 minutos para obtener una mezcla homogénea. El prepolímero obtenido se sometió a vacío y luego se vertió en un molde de acero. El período de curado constó de dos etapas, la primera a temperatura ambiente y la segunda a 90 °C, ambas durante 4 horas. Se utilizó para la síntesis de los poliuretanos una relación NCO/OH=1. Se utilizaron como blanco los poliuretanos obtenidos sin modificar el polioli pero utilizando diisocianato de isoforona (IPDI). Los poliuretanos se identificaron con base al siguiente código: PU-X-Y. Donde X es el polioli (aceite de higuera: CO, polioli 0: P0 y polioli 1: P1) y Y es el diisocianato (metil éster diisocianato de lisina (LDI) y el triisocianato de lisina (LTI) y el diisocianato de isoforona: IPDI).

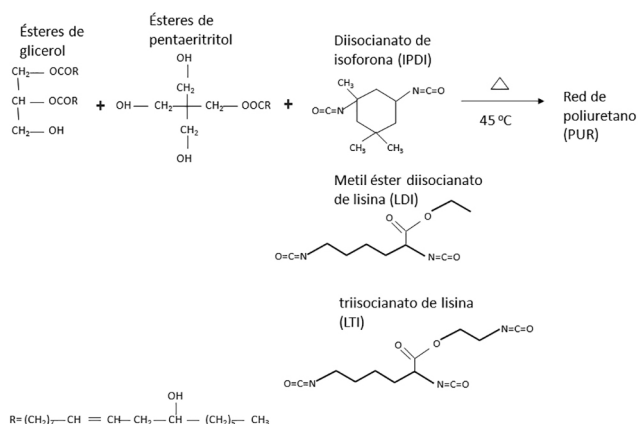


Figura 1. Esquema de síntesis de los poliuretanos obtenidos a partir del aceite de higuera modificado por transesterificación e IPDI, LDI y LTI

Caracterización de los poliuretanos

Análisis de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

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

Propiedades mecánicas

Las propiedades de tensión-deformación se determinaron utilizando una máquina de tensión universal Instron de acuerdo con la norma ASTM D-527 (dimensión de la probeta: 40 mm*6 mm*3 mm; tres muestras de cada espécimen fueron evaluadas). La dureza se determinó utilizando un durómetro (SAH) con base en la norma ASTM-785 y se tomaron medidas en al menos 10 puntos dentro de la lámina del material.

Análisis térmico

Los ensayos de termogravimetría (TGA) se llevaron a cabo en un equipo Mettler Toledo TGA/DSC1, a una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ en atmósfera de nitrógeno y en el intervalo de temperatura de 25-800 $^{\circ}\text{C}$.

Análisis térmico dinámico (DMTA)

Las pruebas de DMTA se realizaron en un equipo Rheometrics DMTA V, en modo Cantilever. Se utilizó una Frecuencia de 1Hz, una deformación del 0.1% y un programa de temperatura entre -100 $^{\circ}\text{C}$ y 170 $^{\circ}\text{C}$, con una velocidad de calentamiento de 5 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Se empleó una purga de nitrógeno 60 ml min^{-1} . Se usaron probetas rectangulares de 2 cm*0.6 cm*0.3 cm. Se midió el módulo de almacenamiento (E') y el factor de pérdida, $\tan\delta = E''/E'$. La densidad de entrecruzamiento del poliuretano se calculó por la siguiente ecuación, derivada de la teoría de la elasticidad:⁹

$$E' = 3 * v_c * (RT)$$

E' es el módulo de almacenamiento del material en la región de comportamiento como caucho (Rubbery Plateau a $T_g + 20$ $^{\circ}\text{C}$), R es la constante de los gases, T es la temperatura absoluta y v_c es la concentración de cadenas de la red, denominada también como densidad de entrecruzamiento o número de moles de cadenas de la red por unidad de volumen del material entrecruzado.

Ángulo de contacto

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

Ensayos de absorción de agua

A partir de mediciones de la cantidad de agua que absorbe cada polímero se determinó el carácter hidrofílico del poliuretano. La prueba de absorción de agua se llevó a cabo por triplicado. Las muestras se secaron y luego se determinó el porcentaje de absorción de agua por la siguiente ecuación (ASTM D 570-98).^{10,11}

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

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

Degradación in-vitro (pérdida de masa)

La degradación in-vitro se llevó a cabo en viales de vidrio de 65 ml que contenían una solución de 0,1 mol L^{-1} de fosfato (PBS) de pH 7,4 a 37 $^{\circ}\text{C}$ en un incubadora con agitación (50 rpm) (ASTM F 1635). Los muestreos se realizaron a tiempos de 15, 30, 60 y 120 días. Después de retirar las muestras éstas fueron puestas en una incubadora durante 7 días para eliminar el disolvente; posteriormente las muestras permanecieron en un desecador con entrada de nitrógeno hasta obtener un peso constante de la muestra. La pérdida de masa se obtuvo mediante la siguiente ecuación.^{12,13}

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

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

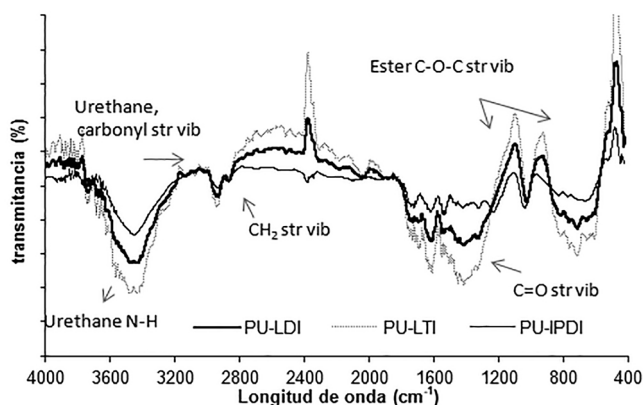
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El esquema de síntesis de los poliuretanos obtenidos a partir

Tabla 1. Propiedades físicas, mecánicas y térmicas de los poliuretanos obtenidos a partir de polioles derivados del aceite de higuera (CO, P0 y P1) e IPDI, LDI y LTI

Poliuretano	σ (MPa)	ϵ (%)	SAH	T_g (°C)	v_e (mol/m ³)	Ángulo contacto	Absorción de agua (%)
PU-CO-IPDI	0.754	224	48	313	192.23	82	19
PU-CO-LDI	0.737	229	47	312	190.89	78	21
PU-CO-LTI	2.038	175	55	315	201.26	77	16
PU-P0-IPDI	4.573	230	52	317	239.76	85	15
PU-P0-LDI	4.327	231	50	316	237.64	81	17
PU-P0-LTI	6.194	163	61	320	246.57	80	12
PU-P1-IPDI	5.428	220	60	321	270.30	89	11
PU-P1-LDI	5.347	225	59	321	268.72	87	13
PU-P1-LTI	7.989	129	72	324	274.94	85	8

de aceite de higuera modificada por transesterificación con pentaeritrol con los diferentes poliisocianatos (IPDI, LDI y LTI) se encuentra en la Figura 1. En la Figura 2 se muestra los espectros de los poliuretanos PU-P0-LDI, PU-P0-LTI y PU-P0-IPDI. La ausencia del pico correspondiente al grupo NCO a una longitud de onda de 2250 cm⁻¹ confirma que el poliuretano está completamente curado. En los poliuretanos obtenidos a partir de los poliisocianatos de lisina se observa un aumento en la intensidad de los picos correspondientes a los enlaces éster C=O a una longitud de onda de 1700 cm⁻¹ y al enlace CO-O-C a una longitud entre 1000 y 1200 cm⁻¹ con respecto a los poliuretanos obtenidos a partir de IPDI. Este aumento está relacionado con la presencia de los grupos éster en los poliisocianatos derivados de lisina (LDI y LTI). También se observa un aumento en la banda de absorción del grupo uretano a una longitud de onda de 3500 cm⁻¹ y del grupo carbonilo (C=O) a una longitud de onda entre 1650 y 1800 cm⁻¹, relacionado con el incremento en el número de enlaces tipo puentes de hidrógeno (entre segmentos duros (que contienen grupos uretano) y entre los segmentos duros y segmentos suaves (que contienen grupos ésteres)).

**Figura 2.** Espectros de los poliuretanos PU-P0-LDI, PU-P0-LTI y PU-P0-IPDI

En la Tabla 1 se encuentran los datos de las propiedades mecánicas tales como esfuerzo de máximo (σ), deformación de ruptura (ϵ) y dureza Shore A (SAH) para los poliuretanos obtenidos a partir de los polioles derivados del aceite de higuera (CO, P0 y P1) e IPDI, LDI y LTI, respectivamente. Se observa que el esfuerzo máximo y la dureza shore A disminuyen mientras que la elongación de ruptura aumentan para los poliuretanos que fueron sintetizados con LDI en comparación con los obtenidos a partir de IPDI. Este resultado se puede explicar en términos de la estructura molecular del isocianato.

Al incorporar una estructura cíclica en los segmentos duros se obtiene un poliuretano de estructura más rígida debido a la limitada rotación de las cadenas del polímero. Se observa también que los poliuretanos sintetizados con LTI muestran un mayor esfuerzo máximo y dureza shore A y una menor deformación de ruptura que los homólogos obtenidos con LDI e IPDI. Esta diferencia se debe al aumento en la densidad de entrecruzamiento en los polímeros obtenidos con LTI debido a que la funcionalidad de este isocianato es tres mientras que la funcionalidad de los isocianatos LDI e IPDI es de dos.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de los ensayos de TGA. En los termogramas se presentan tres regiones de degradación. En la primera región, de 250 a 320 °C, hay una pérdida de aproximadamente el 10% en peso del material que corresponde a la degradación de componentes minoritarios del aceite de higuera. En segunda región comprendida entre 240 y 400 °C existe una pérdida cercana al 40% en peso. Esta etapa de descomposición corresponde al rompimiento de los enlaces uretano de los segmentos duros. La tercera región de degradación se relaciona con la descomposición de los segmentos suaves del poliuretano (cadenas de triglicéridos de ácidos grasos del aceite de higuera). Se observa también que la velocidad de degradación en la segunda región es menor para el PU-LDI en comparación con PU-LTI. Este resultado puede ser atribuible a que al aumentar la funcionalidad del diisocianato se obtiene un poliuretano con una estructura de red más densa, por lo que el proceso de degradación de la red de poliuretano es más lento.

Se observa que el módulo de almacenamiento E' es mayor para PU-P0-IPDI con respecto al del PU-P0-LDI (Figura 3.a). Esto es

Tabla 2. Datos obtenidos del análisis termogravimétrico para poliuretanos obtenidos a partir de polioles derivados del aceite de higuera (CO, P0 y P1) e IPDI, LDI y LTI

	T_{onset} (°C)	$T_{10\%}$ (°C)	$T_{50\%}$ (°C)	Temperatura final de degradación (°C)
PU-CO-IPDI	250	300	380	468
PU-CO-LDI	248	295	374	462
PU-CO-LTI	252	305	385	472
PU-P0-IPDI	253	306	386	480
PU-P0-LDI	250	293	381	473
PU-P0-LTI	258	308	394	482
PU-P1-IPDI	255	308	392	483
PU-P1-LDI	251	301	391	479
PU-P1-LTI	262	311	399	486

una indicación de que el poliuretano PU-P0-IPDI es más rígido debido a la estructura del diisocianato (anillo alifático que restringe la movilidad de los segmentos del poliuretano). Se observa en la Figura 3.b únicamente la relajación- α asociada a movimientos conformacionales de segmentos de la cadena principal del polímero. Ésta relajación depende del grado de entrecruzamiento del material, y está directamente relacionada con la transición vítrea del material (T_g). Se observa que el pico de amortiguación dado por el máximo valor de $\tan(\delta)$ no varía significativamente para los PU obtenidos a partir de IPDI y LDI. Al observar un solo pico de T_g sugiere que los enlaces químicos (principalmente el enlace uretano) restringe la separación de fases y la cristalinización. Este resultado se debe a que no existe una diferencia estadísticamente significativa en el valor de la densidad de entrecruzamiento de los poliuretanos debido a que no cambia la funcionalidad del polioli ni del diisocianato. Sin embargo el pico de la $\tan(\delta)$ disminuye para PU-P0-IPDI debido a las restricciones impuestas a los movimientos moleculares de las cadenas. En la Figura 3.a se observa el módulo de almacenamiento E' es mayor para PU-P0-LDI con respecto al del PU-P0-LTI. Se observa que el pico de amortiguación dado por el máximo valor de $\tan(\delta)$ se desplaza a una mayor temperatura para el poliuretano obtenido a partir del diisocianato LTI (Figura 3.b). Este resultado sugiere que los movimientos de la cadena principal del polímero disminuyen debido a que aumenta la densidad de entrecruzamiento debido al incremento en la funcionalidad del diisocianato.

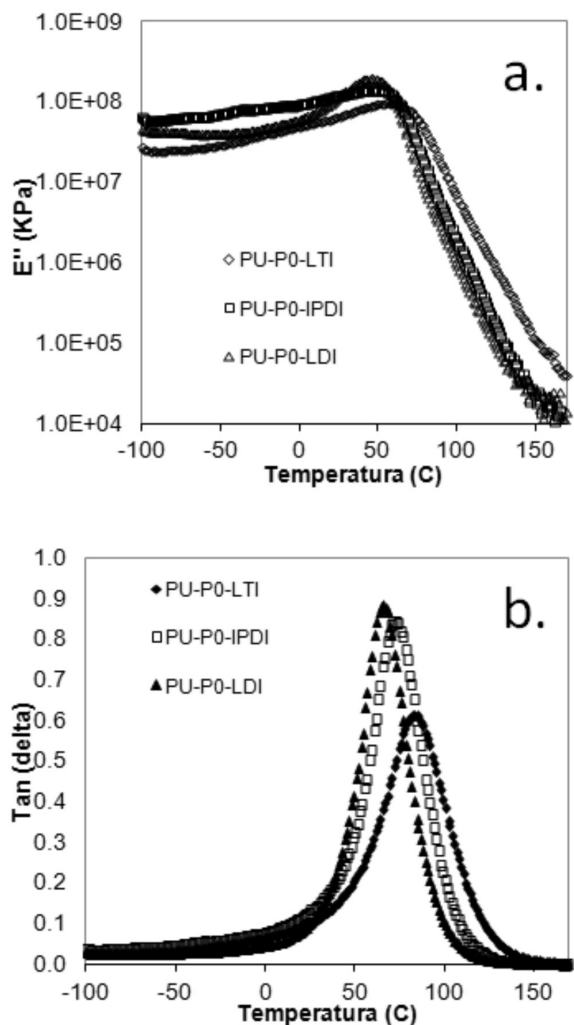


Figura 3. a. módulo de almacenamiento y b. $\tan(\delta)$ de los poliuretanos PU-P0-IPDI y PU-P0-LDI

Los resultados de la densidad de entrecruzamiento (ν_c) de los poliuretanos se muestran en la Tabla 1. Pese a que se esperaba un comportamiento constante de la densidad de entrecruzamiento de los poliuretanos obtenidos a partir de IPDI y LDI se hicieron los cálculos correspondientes y se encontró una pequeña variación. La explicación de este fenómeno se relaciona con el posible aumento del entrecruzamiento físico debido a las interacciones adicionales entre los segmentos suaves y duros en el caso de los poliuretanos obtenidos a partir de LDI. En el caso de los poliuretanos obtenidos a partir de LTI al aumentar la funcionalidad del diisocianato la densidad de entrecruzamiento aumenta, como respuesta a una mayor probabilidad de formación de grupos uretano.

En la Tabla 1 se observa el efecto del tipo de diisocianato en los valores del ángulo de contacto en los diferentes PU a temperatura ambiente. Se observa que los poliuretanos obtenidos con LDI y LTI disminuye el ángulo de contacto con respecto a los poliuretanos obtenidos con IPDI. La presencia de los enlaces éster en la estructura de los poliisocianatos de lisina hace que se mejore el carácter hidrofílico del material.

En la Tabla 1 se observan las curvas de absorción de agua para los diferentes poliuretanos obtenidos. Se encontró un aumento en la absorción de agua en los PU-LDI con respecto a los PU-IPDI. Los grupos éster presentes en los poliisocianatos de lisina favorecen la absorción de agua en dichos poliuretanos. Por otro lado la penetración de agua hacia el interior de la matriz de poliuretano se hace más difícil debido al aumento de las fuerzas intermoleculares tipo puentes de hidrógeno. En general se puede afirmar que mientras que las largas cadenas de ácidos grasos del aceite de higuera presente en los segmentos suaves del poliuretano incrementan el carácter hidrófobo de los materiales obtenidos mientras que los grupos éster de los poliisocianatos de lisina aumentan el carácter hidrofílico de los materiales. Se observa también que para los poliuretanos obtenidos a partir de LTI la absorción de agua disminuye. Al incrementar la funcionalidad del diisocianato utilizado en la síntesis del PU disminuye la capacidad de penetración del solvente a la matriz del polímero debido al aumento en la densidad de entrecruzamiento del material (el material alcanza el equilibrio a un menor volumen de hinchamiento).

En la Figura 4 se encuentran las curvas de pérdida de peso para los poliuretanos. A partir de las curvas se sugiere dos etapas de degradación: en la primera etapa la velocidad de degradación es elevada debido al rompimiento de los enlaces éster y la lixiviación de los oligómeros solubles en agua. En la segunda etapa la velocidad de degradación disminuye debido a que en esta etapa se da el rompimiento de los enlaces uretano que son menos sensibles. Al comparar las curvas de pérdida de peso se observa una mayor degradación para los poliuretanos obtenidos a partir de LDI en comparación con los homólogos obtenidos a partir de IPDI. Este comportamiento obedece a una mayor ruptura hidrolítica de los enlaces éster presentes en los PU-LDI. Debido a que los poliuretanos obtenidos a partir de LDI tienen un mayor carácter hidrófilo (resultado de la medición del ángulo de contacto) el proceso de penetración del agua se hace más favorable. Entonces el polímero se hidrata rápidamente y la velocidad de rompimiento de los enlaces éster aumenta. Finalmente producto de la degradación del material el proceso de disolución de los oligómeros se hace más favorable. El proceso de degradación de los poliuretanos entonces depende de tres factores: la difusión del medio hacia el interior de la matriz del poliuretano, la velocidad de rompimiento de los enlaces químicos presentes en la estructura del polímero (reacción química) y finalmente la disolución de los diferentes productos resultado del proceso de degradación. En el caso de los poliuretanos obtenidos con LTI se observa una disminución en la velocidad de degradación debido al aumento en la densidad de entrecruzamiento del material (ver resultados Tabla 1). En este caso

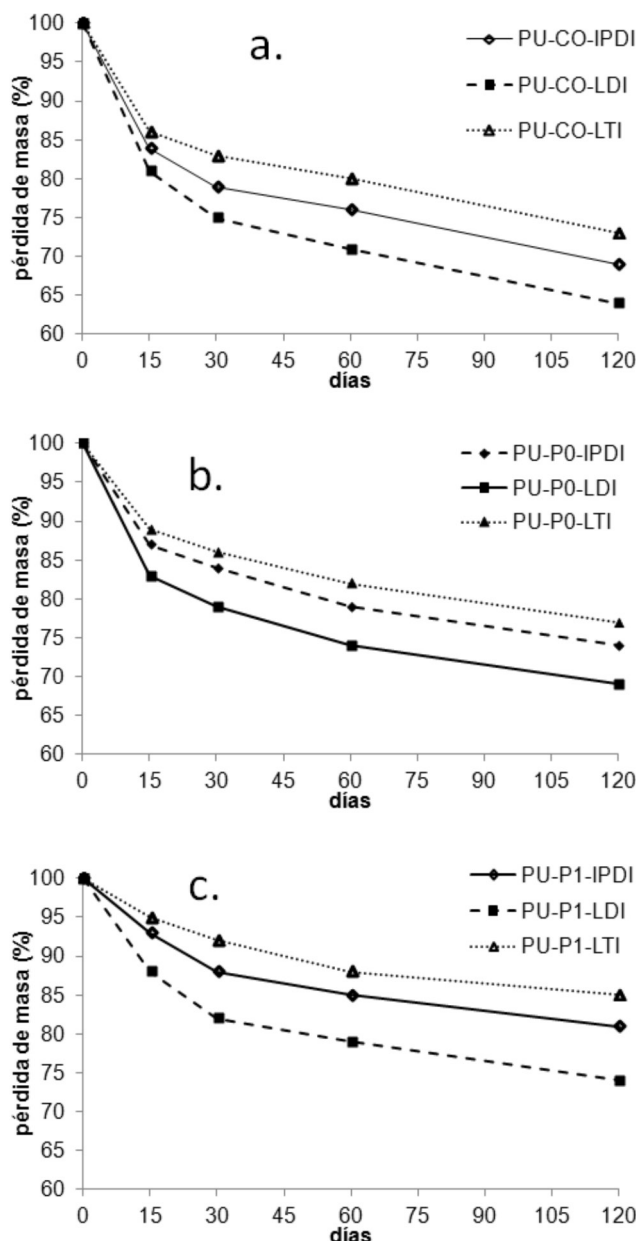


Figura 4. Curvas de pérdida de peso para los poliuretanos obtenidos a partir de poliols derivados del aceite de higuera (CO, P0 y P1) e IPDI, LDI y LTI. a. PU-CO, b. PU-P0 y c. PU-P1

se hace más difícil la penetración de agua en el interior de la matriz de poliuretano lo que disminuye la hidrólisis del material (Figuras 4.a, 4.b y 4.c).

CONCLUSIONES

Se sintetizaron poliuretanos obtenidos a partir de poliisocianatos de lisina (LDI y LTI) y se compararon en sus propiedades mecánicas, térmicas y carácter biodegradable con los homólogos obtenidos a partir de IPDI. Se encontró que las propiedades mecánicas y térmicas de los poliuretanos PU-IPDI y PU-LDI son similares. Sin embargo, se encontró que los poliuretanos obtenidos a partir de LDI tienen un mayor carácter biodegradable que los obtenidos a partir de IPDI, debido a que los PU-LDI tienen en su estructura sustratos más sensibles a la hidrólisis éster (mayor hidrofiliidad). Por otro lado los PU-LTI mostraron mayores propiedades mecánicas y términos y en contraste un menor carácter biodegradable debido a que estos poliuretanos poseen una mayor densidad de entrecruzamiento (mayor funcionalidad del poliisocianato). Con base en los resultados obtenidos se puede afirmar que los materiales obtenidos son candidatos útiles en aplicaciones de ingeniería de tejidos.

AGRADECIMIENTOS

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

REFERENCIAS

- Cregut, M.; Bedas, M.; Durand, M.-J.; Thouand, G.; *Biotechnol. Adv.* **2013**, *31*, 1634.
- Gunatillake, P.; Mayadunne, R.; Adhikari, R.; *Biotechnol. Annu. Rev.* **2006**, *12*, 1387.
- Zia, K. M.; Zuber, M.; Bhatti, I. A.; Barikani, M.; Sheikh, M. A.; *Int. J. Biol. Macromol.* **2009**, *44*, 23.
- Hettick, J. M.; Siegel, P. D.; *Int. J. Mass Spectrom.* **2012**, *309*, 168.
- Morral-Ruiz, G.; Melgar-Lesmes, P.; Garcia, M. L.; Solans, C.; Garcia-Celma, M. J.; *Int. J. Pharm.* **2014**, *46*, 1.
- Chan-Chan, L. H.; Solis-Correa, R.; Vargas-Coronado, R. F.; Cervantes, J. M.; Cauich-Rodriguez, J. V.; Quintana, P.; Bartolo-Perez, P.; *Acta Biomater.* **2010**, *6*, 2035.
- Guelcher, S. A.; Srinivasan, A.; Dumas, J. E.; Didier, J. E.; McBride, S.; Hollinger, J. O.; *Biomaterials* **2008**, *29*, 1762.
- Sivak, W. N.; Zhang, J.; Petoud, S.; Beckman, E. J.; *Acta Biomater.* **2010**, *6*, 144.
- Sathiskumar, P. S.; Madras, G.; *Polym. Degrad. Stab.* **2011**, *96*, 1695.
- Guan, J.; Fujimoto, K. L.; Sacks, M. S.; Wagner, W. R.; *Biomaterials* **2005**, *26*, 3961.
- Oprea, S.; *Polym. Degrad. Stab.* **2010**, *95*, 2396.
- Guelcher, S. A.; Srinivasan, A.; Hafeman, A.; Gallgher, K.; Doctor, J.; Khetan, S.; McBride, S.; Hollinger, J. O.; *Tissue Eng.* **2007**, *13*, 2321.
- Aranguren, M. I.; González, J. F.; Mosiewicki, M. A.; *Polym. Test.* **2012**, *31*, 7.