



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA  
BARCELONATECH  
Escola d'Enginyeria de Barcelona Est

TREBALL FI DE GRAU

**Grau en Enginyeria Química**

**ESTUDI D'ENCAPSULACIÓ D'UN OLI ESSENCIAL I  
AVALUACIÓ DE TEIXITS FUNCIONALS.**



**Memòria i Annexos**

**Autor:** Carla Salinas Arnas  
**Director:** Luis Javier del Valle Mendoza  
**Co-Director:** Meritxell Martí Gelabert  
**Convocatòria:** Juny 2020



## Resum

En aquest projecte s'ha realitzat un estudi experimental basat en l'encapsulació de l'oli essencial d'orenga amb propietats antimicrobianes, determinant les propietats físico-químiques de les nanocàpsules, i la posterior aplicació sobre un teixit funcional. L'objectiu principal és aconseguir elaborar nanocàpsules polimèriques de policaprolactona (PCL) amb un alt rendiment i eficàcia d'encapsulació. Aquest paràmetre s'ha mesurat amb les tècniques HPLC i espectrofotometria UV-VIS. Els resultats d'encapsulació han donat per sota del 50%, un percentatge que es considera insuficient. També s'ha dut a terme la caracterització de les nanopartícules, mesurant el diàmetre de les partícules, el potencial zeta i l'índex de polidispersitat. Els resultats del diàmetre han donat entre 177 i 206 nm, aproximadament. Els valors de potencial zeta són negatius i inferiors al valor absolut de 30. L'índex de polidispersitat ha donat al voltant de 0.22, i s'ha considerat que no hi ha presència d'agregats ni comportament bimodal.

Després s'ha realitzat una discussió sobre l'aplicació al teixit a partir de resultats bibliogràfics obtinguts d'estudis previs realitzats en el centre d'investigació IQAC-CSIC. Com no hi havia cap experiment que coincidís amb les condicions del projecte present, s'ha decidit fer una comparativa dels elements principals que intervenen en el procés de funcionalització d'un teixit, utilitzant àcid gàl·lic (GA) com a principi actiu, en comptes d'orenga. En primer lloc s'han comparat resultats en funció del tipus de vehicle. Aquests han estat els liposomes i les micel·les mixtes en comptes de nanocàpsules de PCL. S'ha arribat a la conclusió que els liposomes s'ajusten més als objectius d'un teixit biofuncional. Després s'han comparat resultats en funció de dos mètodes d'aplicació: l'esgotament del bany i el fulard. En aquest cas no s'ha pogut decantar per una tècnica, ja que els dos procediments s'han dut a terme en diferents condicions, el que fa que no es puguin comparar.

Pel que fa a les fibres, s'ha comparat l'aplicació sobre el cotó (CO), la poliamida (PA), el polièster (PET), l'acrílica (PAC), i la llana (WO). Els teixits que han donat millors resultats, comparant els valors d'absorció i desorció, són CO i PA. Finalment s'ha realitzat la modelització matemàtica d'aquestes dues fibres amb microesferes de PCL. S'ha fet un estudi teòric per tal d'explicar el mecanisme d'alliberament i també s'ha determinat quantitativament el comportament del sistema, a partir d'equacions semi-empíriques. Amb el càlcul del coeficient de difusió (D) ha sigut possible predir el comportament de les dues fibres i comparar-les. El valor de D és menor en el cas de CO, per tant, la desorció és més controlada al llarg del temps que en el cas de PA. Aquest fet s'ha justificat amb el concepte d'hidrofilitat, comparant l'afinitat que existeix entre principi actiu-teixit i vehicle-teixit. En conclusió, s'ha comprovat que la solidesa d'encapsular un principi actiu i aplicar-ho sobre un teixit depèn de la relació entre teixit, principi actiu i vehicle, però a demès també s'ha vist com les condicions d'aplicació juguen un gran paper.

## Resumen

Con este proyecto se ha desarrollado un estudio experimental basado en la encapsulación del aceite esencial de orégano con propiedades antimicrobianas, determinar las propiedades físico-químicas de las nanocápsulas preparadas y la posterior aplicación sobre un tejido funcional.

El objetivo de este proyecto es elaborar nanocápsulas de policaprolactona (PCL) con alto rendimiento de encapsulación. Este parámetro se ha medido con las técnicas HPLC y espectrofotometría UV-VIS. Los resultados de encapsulación han sido inferiores al 50%, un porcentaje que se considera insuficiente. En segundo lugar, se ha realizado la caracterización de las nanopartículas, para ello se ha medido el diámetro de las partículas, el potencial zeta y el índice de polidispersidad. Los resultados del diámetro han dado entre 177 y 206 nm, aproximadamente. Los valores de potencial zeta son negativos e inferiores al valor absoluto 30. El índice de polidispersidad ha dado 0.22, y se ha considerado que no hay presencia de agregados ni comportamiento bimodal. Después se ha realizado una discusión sobre la aplicación del tejido a partir de resultados teóricos realizados previamente en el centro de investigación IQAC-CSIC. Como no se ha encontrado ningún experimento que coincidiera con las condiciones del proyecto presente, se ha decidido comparar resultados en función de las variables que intervienen en el proceso de funcionalización de un tejido, usando ácido gálico (GA) como principio activo, en vez de orégano. Primero se han comparado valores en función del tipo de vehículo. Estos han sido liposomas y micelas mixtas, en vez de nanocápsulas de PCL. Se ha llegado a la conclusión que los liposomas se ajustan más a los objetivos de un tejido biofuncional. Después se han comparado resultados en función de dos métodos de aplicación: agotamiento de baño y foulard. En este caso no se ha podido decantar por ninguna técnica, ya que los dos procedimientos se han llevado a cabo en diferentes condiciones, por lo que no se pueden comparar.

Por lo que hace referencia a las fibras se ha comparado la aplicación del algodón (CO), la poliamida (PA), el poliéster (PET), la acrílica (PAC) y la lana (WO). Los tejidos que han dado mejor resultado, comparando los parámetros de absorción y desorción, han sido CO y PA. Finalmente se ha realizado la modelización matemática de estas dos fibras con microesferas de PCL. Se ha hecho un estudio teórico para determinar cuantitativamente el comportamiento del sistema, aplicando ecuaciones semiempíricas. Mediante el cálculo del coeficiente de difusión (D), ha sido posible predecir el comportamiento de las dos fibras i compararlas. El valor de D es menor en el caso de CO, con lo que la desorción es más controlada a lo largo del tiempo que en el caso de PA. Este hecho se justifica con el concepto de hidrofiliadad, comparando la afinidad que existe entre principio activo-tejido y vehículo-tejido. En conclusión, se ha comprobado que la encapsulación de un principio activo i la aplicación sobre un tejido depende de la relación entre tejido, principio activo y vehículo, pero, además también depende de las condiciones en las que se aplica.

## **Abstract**

In this project, it has been carried out an experimental study based on oregano essential oil encapsulation. Physical and chemical properties has been determined, and then, biofunctional textile application is studied.

The main objective is to achieve high encapsulation efficiency of polymeric nanocapsules made of polycaprolactone (PCL). This value can be measured with HPLC and spectrophotometer techniques. Encapsulation results are below expectations, because all values are under 50%. About nanoparticles characterization three measures has been done: particles diameter, zeta potential and polydispersity index. Diameter results are between 177 and 206 nm, all zeta potential values are negative and under 30. Finally, polydispersity index is around 0.22, so there are not aggregate or bimodal behaviour.

Then, a discussion about textile application has been done. It has been used theoretical results from previous results done in IQAC-CSIC. There is not any experiment that applies the same conditions as the present study, so it has been decided to compare main characteristics, which take place in a textile functionalization. Acid Gallic is used as active principle, instead of oregano. In first place, it has been compared results considering two vehicles: liposomes and mixed micelles, instead of PCL nanocapsules. In conclusion, liposomes are better to encapsulate and fit with a functional textile objective. Then, results are compared taking account two application methods: bath exhaustion and foulard. In this case, it is not possible to affirm which is better, because application conditions are different.

It has also been compared results with different textile application. Fibbers considered are cotton (CO), polyimide (PA), polyester (PET), acrylic (PAC) and wooden (WO). CO and PA both are fibres with the best results, taking account adsorption and desorption. Finally, mathematical model for these two textiles is carried out with PCL microspheres. In first place, it has been done a theoretical study in order to explain the drug mechanism. Then, system behaviour has been determined by semi-empirical equations. Thanks to diffusivity coefficient (D) it has been possible to predict fibbers conduct and compare each other. In the case of CO, D value is lower than PA, so desorption is more controlled in time. This fact could be explained with hydrophilicity concept and comparing the affinity between principle active-textile and vehicle-textile.

To sum up, it can be affirmed that active principle encapsulation and textile application depends on the relation between textile, active principle and vehicle, but also the conditions are important enough to consider it as a variable.



## **Agraïments**

Agrair al meu tutor de la universitat, Luis del Valle, per l'ajuda i l'atenció prestada al llarg del quadrimestre. També agrair a tot l'equip del departament dermo-cosmètics del centre d'investigació IQAC-CSIC, per deixar-me utilitzar les seves instal·lacions i ajudar-me en tot el possible, però sobretot agrair a la meva tutora del CSIC, Meritxell Martí, per la implicació i dedicació en el meu projecte.







## **Glossari**

*ACN: Acetonitril*

*CO: Cotó*

*GA ó ME-GA: Àcid Gàl·lic*

*H<sub>2</sub>O: Aigua*

*LDD: Límit de detecció*

*LDQ: Límit de quantificació*

*NC: Nanocàpsules*

*NP: Nanopartícules*

*OE: Oli essencial*

*OEO: Oli essencial d'orenga*

*PA: Poliamida*

*PAC: Acrílica*

*PCL: Policaprolactona*

*PDI: Índex de polidispersitat*

*PET: Poli-(etilè-tereftalat), polièster*

*PHB: Poli (β-hidroxibutirat)*

*PMLA: Àcid poli (β,L-màlic)*

*SPF: Sobre pes de fibra*

*TLH: Tassa legal d'humitat*

*WO: Llana*



# Índex

<b>RESUM</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>AGRAÏMENTS</b>	<b>7</b>
<b>GLOSSARI</b>	<b>9</b>
<b>ÍNDEX IL·LUSTRACIONS</b>	<b>13</b>
<b>ÍNDEX GRÀFICS</b>	<b>15</b>
<b>ÍNDEX TAULES</b>	<b>16</b>
<b>1. FONAMENTS TEÒRICS</b>	<b>18</b>
1.1. Estat de l'art .....	18
1.2. Olis essencials.....	19
1.2.1. Mètodes obtenció olis essencials.....	19
1.2.2. Oli essencial d'orenga.....	20
1.2.3. Aplicacions de l'oli essencial d'orenga .....	21
1.3. Encapsulació d'olis essencials .....	21
1.3.1. Introducció als sistemes d'encapsulació .....	21
1.3.2. Nanopartícules .....	22
1.3.3. Variables de les nanocàpsules.....	23
1.3.4. Nanocàpsules polimèriques .....	24
1.3.5. Mètodes d'encapsulació .....	24
1.4. Teixits biofuncionals.....	26
1.4.1. Teixit de polièster .....	26
1.4.2. Preparació del teixit biofuncional .....	27
1.4.3. Absorció percutània del principi actiu des del teixit biofuncional.....	29
1.4.4. Modelització matemàtica: drug delivery de teixits biofuncionals.....	31
<b>2. PLANTEJAMENT I OBJECTIUS</b>	<b>34</b>
<b>3. MATERIALS I MÈTODES</b>	<b>35</b>
3.1. Materials .....	35
3.2. Mètodes .....	35

3.2.1.	Preparació nanocàpsules .....	35
3.2.2.	Caracterització de les nanopartícules.....	37
3.2.3.	Avaluació de l'eficàcia d'encapsulació.....	38
3.2.4.	Preparació del teixit funcional.....	40
3.2.5.	Determinació de carvacrol en el teixit.....	41
<b>4.</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>42</b>
4.1.	Preparació nanocàpsules.....	42
4.2.	Caracterització nanocàpsules.....	42
4.3.	Avaluació de l'eficàcia d'encapsulació .....	44
4.4.	Aplicació al teixit .....	47
4.5.	Modelització matemàtica.....	50
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>54</b>
<b>6.</b>	<b>ANÀLISI DE L'IMPACTE AMBIENTAL</b> .....	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>ANÀLISI ECONÒMICA</b> .....	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>59</b>
8.1.	Bibliografia complementaria .....	61
<b>9.</b>	<b>ANNEX A</b> .....	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>ANNEX B</b> .....	<b>65</b>
10.1.	Centrífuga .....	65
10.2.	Zetasizer.....	67
10.3.	HPLC.....	69
10.4.	Espectrofotòmetre UV-VIS .....	72
<b>11.</b>	<b>ANNEX C</b> .....	<b>74</b>

## Índex il·lustracions

Il·lustració 1. Esquema resum dels sistemes d'encapsulació. _____	21
Il·lustració 2. Representació nanocàpsula vs nanoesfera. Font [18]. _____	23
Il·lustració 3. Procés d'obtenció de la Policaprolactona (PCL). Font [13]. _____	24
Il·lustració 4. Estructura química del polièster (PET). _____	27
Il·lustració 5. Representació capes teixit cutani. a) Epidermis, b) Dermis, c) Hipodermis. Font [24]. _____	29
Il·lustració 6. Representació de la ruta intercel·lular i la ruta transcel·lular. Font [4] _____	30
Il·lustració 7. Representació quatre perfils possibles d'alliberació d'un agent actiu. Font [15]. _____	31
Il·lustració 8. Representació del procediment de nanoprecipitació. Font [12] _____	36
Il·lustració 9. Terminació de l'estructura molecular protonada de PCL. _____	43
Il·lustració 10. Esquema de l'afinitat a tenir en compte entre els elements principals que intervenen en funcionalització d'un teixit. _____	47
Il·lustració 11. Representació gràfica de la massa alliberada entre el temps per a les fibres de CO i PA. ____	50
Il·lustració 12. Càlcul del paràmetre n a partir de la representació del logaritme de la relació de la massa alliberada entre el valor màxim de la massa, en funció el logaritme del temps. _____	51
Il·lustració 13 . Càlcul del paràmetre K a partir de la representació de la relació de la massa alliberada entre el valor màxim de la massa, en funció de l'arrel quadrada del temps. _____	51
Il·lustració 14. Pantalla i tecles del model de centrífuga utilitzat. _____	65
Il·lustració 15. Representació del model de zetazizer utilitzat. Font proporcionada pel centre d'investigació CSIC. _____	68
Il·lustració 16. HPLC amb referència dels elements que el componen. _____	70

Il·lustració 17. Diagrama de flux de la validació del mètode analític HPLC. \_\_\_\_\_ 72

Il·lustració 18 numeració dels elements principals de l'espectrofotòmetre utilitzat. \_\_\_\_\_ 73

## Índex gràfics

- Gràfic 1. Representació gràfica sobre la qualitat de la mostra a partir del Zetasizer. Gràfic de temps en funció al coeficient de correlació. \_\_\_\_\_ 38
- Gràfic 2. Representació temps en funció del coeficient de correlació de les dues rèpliques. \_\_\_\_\_ 43
- Gràfic 3. Representació de l'absorbància en funció de la concentració amb la tècnica de l'espectrofotometria UV/VIS. \_\_\_\_\_ 44
- Gràfic 4. Representació de l'àrea en funció de la concentració amb la tècnica HPLC. \_\_\_\_\_ 46

## Índex taules

Taula 1. Propietats fisicoquímiques Carvacrol. _____	20
Taula 2. Diferències entre nanocàpsules i nanoesferes. Font [4] _____	23
Taula 3. Valors de la tasa legal d'humitat per a determinades fibres. Font [4] _____	28
Taula 4. Paràmetres que influeixen en el procés de tractament de tèxtils. Font [4] _____	28
Taula 5. Classificació dels sistemes de Drug Delivery segons el valor de n. Font [15]. _____	32
Taula 6. Condicions de tractament del PET en el bany. _____	40
Taula 7. Volum i pH de les dues mostres de nanopartícules preparades. _____	42
Taula 8. Mitjana dels resultats de la caracterització amb Zetasizer de les dues rèpliques realitzades. ____	42
Taula 9 . Mitjana dels resultats de la caracterització de la dissolució conjunta. _____	44
Taula 10. Valor mitjà d'absorbància i càlcul de concentració a partir de la recta de regressió. _____	45
Taula 11. Límit de detecció i límit de quantificació en termes de concentració i àrea. _____	46
Taula 12. Valor mitjà de l'àrea i el càlcul de la concentració, per a les mostres de NC i les de OEO. _____	47
Taula 13. Resum de característiques principals de les fonts seleccionades per el tractament de dades. ____	48
Taula 14. Resultats del pes en tant per cent després del primer bany i després del rentat total aplicat al CO i PA. _____	48
Taula 15. Resultats del pes en tant per cent després del primer bany i després del rentat total aplicat a CO, PA, PES, PAC, WO. _____	49
Taula 16. Paràmetres de la constant de Higuchi (K), el gruix de la fibra ( $\delta$ ) i el coeficient de difusió (D per als teixits de CO i PA. _____	52
Taula 17. Resum d'afinitats entre teixit, principi actiu GA i microesferes de PCL. _____	52



Taula 18. Costos aparells utilitzats. _____	56
Taula 19. Cost material laboratori. _____	56
Taula 20. Costos reactius o productes químics. _____	57
Taula 21. Costos del personal. _____	57
Taula 22. Costos totals. _____	58
Taula 23. Resultats caracterització nanopartícules amb Zetasizer. _____	62
Taula 24. Resultats de la caracterització de la dissolució conjunta. _____	62
Taula 25. Valors d'absorbàncies amb la tècnica espectrofotometria i càlcul de les concentracions a partir recta calibratge. _____	63
<i>Taula 26. Valors d'àrees mesurades amb la tècnica HPLC i càlcul de les concentracions a partir recta calibratge, de les mostres de NC. _____</i>	<i>63</i>
Taula 27 . Valors d'àrees mesurades amb la tècnica HPLC i càlcul de les concentracions a partir recta calibratge, de les mostres d'OEO. _____	64
Taula 28. Característiques principals de la centrífuga. _____	65
Taula 29. Referència i explicació de les tecles de la il·lustració 14. _____	66
Taula 30. Referència i explicació a la numeració de la il·lustració 15. _____	68
Taula 31. Explicació a les referències de la il·lustració 16. _____	70
Taula 32. Característiques principals del model d'espectrofotòmetre utilitzat. _____	72
Taula 33. Descripció de la numeració de la il·lustració 18. _____	73

# 1. Fonaments teòrics

En aquest apartat es parla dels olis essencials, específicament de l'orenga, que es el que s'utilitzarà en el camp experimental, i dels mètodes d'obtenció i aplicacions. També es parla de l'encapsulació dels principis actius: utilitat, mètodes experimentals, tipus de material que actua com a càpsula, entre d'altres. Un altre aspecte important a definir són els teixits funcionals, en específic s'aprofundirà amb el polièster que a més de tenir un gran ventall d'aplicacions és el que s'estudia en l'estudi present. A més, també s'inclouen altres fonaments com l'aborció percutània de teixits funcionals o l'explicació de la modelització matemàtica dels teixits biofuncionals (*drug delivery*).

## 1.1. Estat de l'art

El teixit cutani humà actua com a barrera protectora separant el nostre organisme de les infeccions de l'exterior. La pell és l'encarregada de proporcionar funcions vitals com mantenir l'equilibri dels fluids corporals, prevenir agressions microbianes i protegir els teixits interns. A l'hora, existeixen una gran quantitat d'infeccions bacterianes associades a la pell, això té lògica, ja que és l'organisme que es troba directament en contacte amb les amenaces externes. Per tant, el teixit humà és l'encarregat de protegir i actuar com a barrera, però també el que pateix més lesions i es veu més afectat. És per aquest motiu, que el tractament de la pell humana suposa tot un repte des del punt de vista de la medicina.

Un gran nombre d'infeccions cutànies són tractades amb antibiòtics, aquests són útils per a tractar organismes resistents als fàrmacs, però s'han donat casos en els que la infecció cutània ha resistit i ha prevalgut davant d'aquest tipus de medicaments. Per tant, és de gran importància trobar un remei antimicrobià adequat, a més d'altres aspectes com la duració del tractament o la manera de subministrament del medicament.

L'orenga (*Origanum Vulgare*), presenta propietats antimicrobianes, al igual que altres olis essencials. Majoritàriament és utilitzada com analgèsic i anti-inflamatòri. Per aquest motiu, l'orenga serà el principi actiu en el que se centrarà aquest projecte, amb la finalitat de combatre infeccions cutànies causades per bacteris i microbis.

Els teixits biofuncionals constituïts per nanocàpsules polimèriques són una gran aposta per al tractament d'infeccions microbianes cutànies. Aquests teixits tenen la capacitat d'entrar en contacte directe amb la ferida, retenir la humitat i proporcionar un entorn sa i segur, lliure de colonitzacions microbianes. Un cop la infecció ha desaparegut, el teixit és capaç de seguir mantenint un bon entorn amb l'objectiu principal de protegir i assegurar una correcta cicatrització de la ferida, a més, alleuja el dolor i ajuda a aconseguir unes condicions òptimes en la zona tractada.

L'ús de la nanotecnologia com una eina terapèutica ha estat present en els darrers anys en la medicina i en la investigació científica. Les nanopartícules tenen suficient eficàcia per lluitar i combatre infeccions microbianes. Les nanocàpsules polimèriques són de les més investigades gràcies a les múltiples propietats que presenten i la possible combinació d'aquestes. Els materials polimèrics, tan naturals o sintètics, són prometedors candidats per a la regeneració de ferides dèrmiques i epidèrmiques. En l'estudi present és treballarà amb el polímer PCL, degut a les seves característiques d'hidrofobicitat, les múltiples biocompatibilitats, la seva lenta degradació i l'estructura semicristal·lina que presenta, entre d'altres. El PCL ha estat utilitzat en un gran nombre d'aplicacions biomèdiques i és un polímer prometedor per al disseny de nanoestructures per a l'alliberament de fàrmacs.

## **1.2. Olis essencials**

Els olis essencials (OE) són substàncies químiques naturals procedents de les plantes aromàtiques, formades per barreges de components volàtils i poc solubles en aigua. Es poden obtenir de diferents parts de les plantes, així com de les flors, les fulles, branques, arrels... La seva composició química es basa en hidrocarburs, alcohols i cetones, que poden ser acíclics, monocíclics, bicíclics o tricíclics [1]. A més, la composició pot veure's afectada per factors com el medi ambient, la procedència de la planta o el mètode d'extracció.

L'ús dels olis essencials i el coneixement de les seves propietats es considera una de les tècniques més antigues de medicina i cosmètica. Actualment encara tenen un gran ventall d'aplicacions, com per exemple en el món tèxtil, cosmètic, farmacèutic i alimentari.

### **1.2.1. Mètodes obtenció olis essencials**

Els dos mètodes més importants per a l'obtenció d'OE són la destil·lació i l'extracció. La destil·lació és el mètode més utilitzat, consisteix en extreure l'oli essencial mitjançant vapor d'aigua per diferència de volatilitats. La planta es barreja amb aigua i s'escalfa, per un costat es separa l'aigua i per l'altre l'OE. Amb aquest mètode s'obté un producte amb alt rendiment i puresa.

L'extracció, en canvi, no s'utilitza tant perquè és un procés lent i costós. L'extracció es pot donar a partir del procés de centrifugació o bé mitjançant l'ús de solvents. Els solvents més comuns són els alcohols, els hidrocarburs i els èters. L'extracció amb solvents obté millors rendiments, ja que per centrifugació és produeix una gran fricció de la matèria prima, per tant, suposa un augment incontrolat de temperatura que porta a una degradació tèrmica.

### 1.2.2. Oli essencial d'orenga

L'oli essencial d'orenga (OEO) és un dels més utilitzats degut a les seves característiques antimicrobianes, antiinflamatòries i antioxidants, entre d'altres [1]. L'orenga, nom comú del *Origanum vulgare*, pertany a la família Labiaceae i està format per un gran nombre d'espècies, sent les més comuns les procedents d'Europa i Mèxic. Segons l'espècie d'orenga la composició canvia, però majoritàriament està format per hidrocarburs monoterpens ( $\alpha$ -piné,  $\beta$ -piné, p-cimé), sesquiterpens ( $\beta$ -cariofilé), linalol, terpinen-4-ol i fenols (carvacrol i timol) [1]. El component principal és el carvacrol, que suposa al voltant del 68% total de l'orenga [8], i és el component que es farà servir per quantificar l'OEO en aquest estudi.

A continuació es mostra el resum de les propietats principals del carvacrol [Taula 1]:

Taula 1. Propietats fisicoquímiques Carvacrol.

Nom comú	Carvacrol
Nom IUPAC	5-isopropil-2-metilfenol 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol
Fórmula molecular	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O
Fórmula estructural	<p>Carvacrol</p>
Massa molar	150,217 g/mol
Punt fusió	-272°C
Punt ebullició	-35°C
Altres dades	Fenol natural Compost hidrofòbic Soluble en medis hidrofòbics

### 1.2.3. Aplicacions de l'oli essencial d'orenga

L'oli d'orenga té una gran aplicabilitat sobre la pell. Per exemple, és beneficiós en varius, reumatismes i articulacions rígides. L'essència té propietats desinfectants i cicatritzants d'infeccions dèrmiques gràcies a les qualitats antibacterianes i antisèptiques.

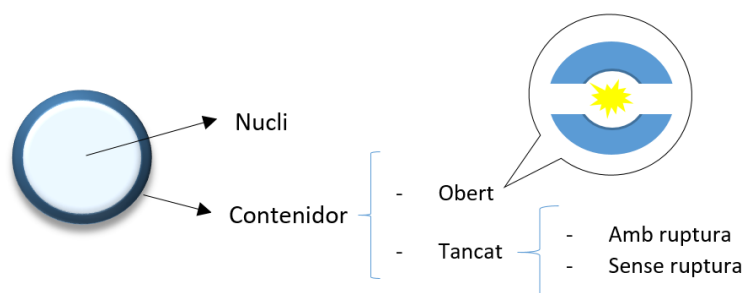
El carvacrol és un dels antisèptics més eficients que existeix. En petita quantitat és capaç d'eliminar patògens com virus, fongs, paràsits i bacteries, d'entre altres. Un gran avantatge d'utilitzar remeis naturals és que els patògens no poden crear immunitat i resistència com passa amb els medicaments farmacèutics, sobre tot amb els antibiòtics.

## 1.3. Encapsulació d'olis essencials

L'encapsulació d'olis essencials permet l'emmagatzematge i protecció necessària per aconseguir una correcta aplicabilitat sobre el teixit [1]. A l'hora d'encapsular substàncies s'ha de tenir en compte el material que actuarà de càpsula, el mètode d'encapsulació escollit i les condicions d'emmagatzematge a les que s'enfrontarà el principi actiu. Per tal d'encapsular l'oli essencial d'orenga, es duran a terme nanopartícules col·loïdals formades per polímers. L'escala nanomètrica és una de les eines més investigades i utilitzades en la medicina. Les nanopartícules aporten significativament en el diagnòstic, la prevenció i el tractament de malalties. Els polímers són macromolècules compostes d'un gran nombre d'unitats repetitives. La seva estructura molecular forma una arquitectura de tipus cadena.

### 1.3.1. Introducció als sistemes d'encapsulació

El concepte d'encapsulació es defineix com l'acció de retenció d'un compost sòlid, líquid o gasós. La funció principal d'un sistema d'encapsulació és protegir i conservar el principi actiu davant d'agents externs, ja que interessa que el compost porti una sèrie de propietats o característiques al material en el que s'inclou el sistema d'encapsulació en qüestió. A continuació, es mostra un esquema representant de forma general un sistema d'encapsulació [Il·lustració 1]:



Il·lustració 1. Esquema resum dels sistemes d'encapsulació.

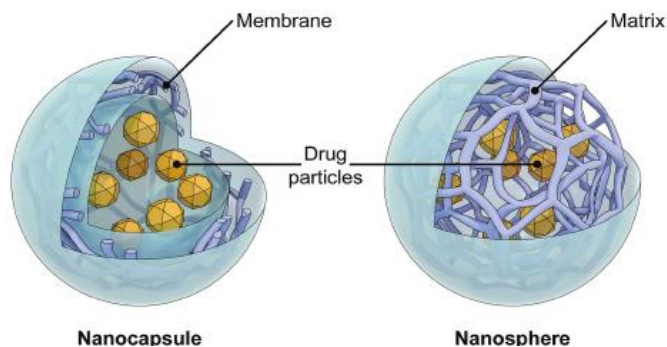
Tot sistema de retenció consta de dues parts: el nucli, que és allò que es vol protegir, i el contenidor o zona d'envàs, que pot ser obert o tancat. El contenidor de tipus obert conté porus o orificis, el principi actiu pot entrar i sortir del contenidor de manera fàcil, per tant, és un procés totalment reversible, o bé la sortida pot resultar més difícil i han d'intervenir factors com el pH, la temperatura o la lluminositat per tal de aconseguir una entrada i sortida més fàcil. Alguns exemples són les ciclodextrines, les zeolites, les sepiolites, els dendrímers o les nano y micro esponges. El contenidor de tipus tancat no és un procés reversible, per tant, un cop el principi actiu s'allibera de l'envàs ja no podrà tornar a la situació inicial. L'alliberació del principi actiu també dependrà d'unes condicions determinades, com per exemple la humitat. Els sistemes tancats poden tenir dos tipus de funcionament: amb ruptura, en aquest cas només ens interessa el interior, i sense ruptura, que aquí sí que es vol aprofitar la càpsula. Per tal d'aconseguir-ho, normalment es juga amb els principis termodinàmics de determinats fluids. Alguns exemples de contenidors tancats són les microcàpsules i nanocàpsules, els liposomes, les nanopartícules lipídics sòlids o les micel·les. En el projecte present es realitzarà el sistema d'encapsulació amb nanocàpsules, per tant serà un sistema tancat i el funcionament serà per ruptura.

### 1.3.2. Nanopartícules

La utilització de nanopartícules és una important àrea d'investigació en el camp de l'alliberament de fàrmacs, ja que aquests sistemes permeten dirigir una àmplia varietat de molècules alliberant-les de manera sostinguda en el temps [4]. Les nanopartícules es relacionen estrictament amb el concepte de sistema col·loïdal, ja que consta d'una fase dispersa i d'una fase continua o medi de dispersió. Una característica imprescindible d'aquests sistemes és la mesura de les partícules, la qual ha d'estar compresa entre  $10^{-9}$  i  $10^{-6}$ m. Són sistemes inestables i per tant, no es troben en estat d'equilibri. Les partícules col·loïdals poden estar en forma sòlida, líquida o gasosa. En aquest cas, les partícules es troben en estat sòlid.

Les nanopartícules engloben els termes nanocàpsules i nanoesferes. [Il·lustració 2] Les nanoesferes són sistemes matricials esfèrics, que tenen l'agent actiu dispers en una matriu polimèrica repartida homogèniament. Les nanocàpsules, en canvi, són sistemes vesiculars que envolten amb un cobriment polimèric el principi actiu i controla la seva alliberació [24].

La selecció de nanopartícules dependrà del mètode d'elaboració, les propietats químiques, físiques i característiques del fàrmac a encapsular [24].



Il·lustració 2. Representació nanocàpsula vs nanoesfera. Font [18].

A continuació es mostra una taula amb les diferències principals entre una nanocàpsula i una nanoesfera [Taula 2]:

Taula 2. Diferències entre nanocàpsules i nanoesferes. Font [4]

Nanocàpsula	Nanoesfera
2 components o més (com a mínim el principi actiu i la membrana)	1 component
La composició Sí s'altera durant l'ús	La composició NO s'altera durant l'ús
NO solen ser reutilitzables	Sí solen ser reutilitzables
La seva funció ve definida pel principi actiu o nucli, l'estructura química de la membrana polimèrica.	La seva funció depèn de la forma, la mida, la porositat i la composició de l'esfera.

### 1.3.3. Variables de les nanocàpsules

A l'hora d'escollir el tipus de nanocàpsules s'han de tenir en compte un seguit de variables que condicionaran la qualitat de l'aplicació del tèxtil. El primer aspecte és la naturalesa de la membrana, es a dir, de la part externa. S'ha de saber si la membrana és o no soluble en aigua, ja que existeixen diverses estructures polimèriques que permeten l'encapsulació dels principis actius. Si el material polimèric és soluble en aigua s'haurà d'escollir un procés d'aplicació que no utilitzi com a base de transport l'aigua, ja que d'aquesta manera l'únic que s'aconseguirà és dissoldre la nanocàpsula abans de l'aplicació prevista, per tant el principi actiu no actuarà allà on estava previst. Altres aspectes que s'han de tenir en compte són la mida de la partícula, o la concentració, és a dir, la quantitat de nanocàpsules que es vol obtenir al final.

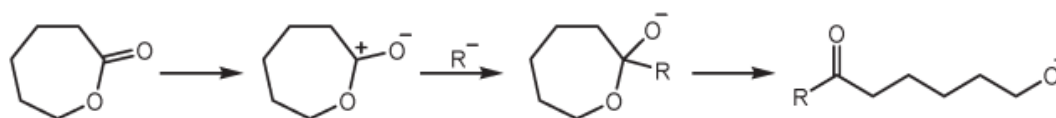
### 1.3.4. Nanocàpsules polimèriques

Els sistemes de transport a base de materials polimèrics en forma de nanopàrticula requereixen polímers biocompatibles i biodegradables [24]. Hi ha dos tipus de materials polimèrics: els naturals i els sintètics. Els polímers naturals no tenen aplicabilitat, ja que tenen alt risc de crear infeccions i per tant, és necessari utilitzar materials sintètics. Alguns exemples que s'utilitzen per crear una ampla varietat de fàrmacs són: l'àcid poli-làctic (PLC), la poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL), poli ( $\beta$ -hidroxibutirat) (PHB), Àcid poli ( $\beta$ ,L-màlic) (PMLA), entre d'altres.

De la gran varietat de polímers biodegradables, per tal d'encapsular OEO s'utilitzarà la poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL). És un polímer semi-cristal·lí i té una temperatura de transmissió vítria de  $-60^{\circ}\text{C}$ , a més el punt de fusió oscil·la entre els  $59$  i  $64^{\circ}\text{C}$ , depenent de l'estructura concreta de PCL. A una temperatura ambient, el PCL és soluble en cloroform, diclorometà, tetraclor de carboni, benzè, toluè, ciclohexanona i 2-nitroclorur [16].

El PCL té una estabilitat tèrmica elevada, la seva degradació és considerablement lenta i té una bona biocompatibilitat. A més, és un polímer hidròfob amb bona elasticitat, té resistència química i es poc absorbent de l'aigua [8]. A més, el PCL és més estable que altres polímers en condicions ambientals, és significativament més barat que altres polímers i és pot obtenir fàcilment en grans quantitats en el mercat [16].

El PCL s'obté a partir de la polimerització de la caprolactona [13]. A continuació, el la il·lustració 3, es mostra un esquema de l'obtenció de PCL a partir del monòmer:



Il·lustració 3. Procés d'obtenció de la Policaprolactona (PCL). Font [13].

### 1.3.5. Mètodes d'encapsulació

Els sistemes d'encapsulació de manera general consten de tres fases. La primera és la incorporació o inclusió de la matèria activa dintre de les nanocàpsules. Aquesta fase es realitzarà per diferents tècniques segons si el principi actiu és un líquid o un sòlid. En segon lloc tenim la dispersió de les partícules del principi actiu o nucli. Finalment té lloc l'estabilització o solidificació del recobrint, que conformarà la membrana endurent-la i fent que la càpsula quedi ben definida.

Hi ha un gran ventall de mètodes de preparació de nanopàrticules de polièsters. A l'hora d'escollir el millor mètode s'ha de tenir en compte el caràcter fisicoquímic del polímer i el principi actiu [3].



L'elecció del mètode de preparació de les nanocàpsules dependrà del polímer que actua com a càpsula. Tots els mètodes tenen com a objectius principals: la utilització de components poc tòxics, la simplificació del procés per tal de produir-ho industrialment i l'optimització de l'eficàcia d'encapsulació.

Els principals procediments són: evaporació del dissolvent a partir d'una emulsió, nanoprecipitació, "salting out" i fluids supercrítics [22].

#### **1.3.5.1. Evaporació del dissolvent a partir d'una emulsió**

Es du a terme una emusificació d'una solució orgànica. El polímer es troba contingut en una solució aquosa amb un tensioactiu. La fase orgànica s'afegeix sobre la fase aquosa mitjançant la ultrasonificació. Posteriorment s'evapora el dissolvent orgànic i esdevé la precipitació del polímer, com a conseqüència, es formen les nanopartícules.

#### **1.3.5.2. Nanoprecipitació**

En aquest procediment primer es prepara la fase orgànica, que consisteix en dissoldre el polímer amb un solvent polar miscible en aigua. Després es prepara la fase aquosa en la que el solvent de la fase orgànica sigui miscible i el polímer sigui insoluble. D'aquesta manera, a mesura que s'addiciona la fase orgànica a la fase aquosa mitjançant agitació magnètica es produeix la precipitació del polímer.

#### **1.3.5.3. "Salting Out"**

Amb aquest procediment el polímer es dissol amb acetona i es produeix una emulsió de la dissolució gràcies a l'agitació mecànica en un gel aquós, on aquest conté electròlits i un estabilitzant. Posteriorment, el dissolvent i els electròlits s'eliminaran a partir d'una filtració.

#### **1.3.5.4. Fluids supercrítics**

En aquesta tècnica, el polímer es solubilitza en un fluid supercrític. Aquest fluid s'evaporarà posteriorment mitjançant el procés de generació d'aerosol, i les partícules del polímer precipitaran. Amb aquest procediment és complicat dissoldre substàncies molt polars en CO<sub>2</sub>.

## 1.4. Teixits biofuncionals

Els teixits biofuncionals són materials que tenen un efecte biològic en la pell humana, a més, constitueixen la base del sistema de subministrament de substàncies farmacèutiques o cosmètiques quan el tèxtil es troba en contacte amb la pell. Els ingredients actius s'incorporen normalment en vehicles que puguin trencar-se quan es frega el tèxtil en la pell, permetent l'alliberació dels components presents amb la finalitat de ser absorbits per la pell [16].

Actualment, ja existeixen en el mercat diversos productes tèxtils que assegurin tenir propietats hidratants, refrescants, relaxants, revitalitzants, per aprimar, etc. Per tal de comprovar l'eficàcia d'aquestes característiques és necessari desenvolupar uns mètodes d'anàlisi per tal de comprovar l'eficiència i la durabilitat de dites propietats.

### 1.4.1. Teixit de polièster

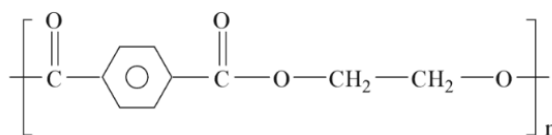
En aquest estudi, s'emprarà un teixit de polièster per tal de preparar el teixit biofuncional amb les nanocàpsules de OEO.

El terme polièster es utilitza per als materials polimèrics que contenen grups ester en la cadena principal de les molècules. També s'aplica a productes derivats dels àcids carboxílics i dels diols. Existeix un gran nombre de polièsters que poden ser preparats variant el contingut dels monòmers, però només alguns específics són comercialitzats. Tot i que els polímers tenen moltes propietats útils, normalment són barrejats o aliats amb altres substàncies per tal de reduir algun dels defectes que presenten.

Els polièsters estan classificats en dos tipus: els termoplàstics i els insaturats. A més, dintre del grup dels termoplàstics existeixen sis subgrups: polímers aromàtics lineals, els quals es divideixen en ftalats i naftalats, els elastòmers, els polímers líquids cristal·lins, l'enginyeria plàstica, els polímers alifàtics i els polímers hidroxil-alcanoats.

Els polièsters tenen bona resistència a la majoria d'àcids minerals, però els àcids sulfúrics concentrats són capaços de dissoldre'ls. El grau de cristal·linitat i l'orientació molecular determina la resistència del polímer. Les substàncies bàsiques ataquen a les fibres de polièster de dues maneres: els alcalins forts dissolen la superfície de la fibra, i les bases febles penetren en les regions no cristal·lines de l'estructura polimèrica.

El polièster aromàtic més important i comercialitzat és el poli-(etilè-tereftalat) [PET]. És un material de color blanquinós, insoluble en aigua, resistent a altes temperatures i químicament estable. La viscositat intrínseca és una mesura del pes molecular i determina la finalitat del PET. El pes molecular del PET és 192, l'índex refractiu és 1.574 i l'estructura química és la següent [Il·lustració 4]:



Il·lustració 4. Estructura química del polièster (PET).

Les fibres de PET són les més utilitzades en el sector tèxtil, degut a l'amplia varietat de característiques físiques i químiques que presenten en comparació a altres fibres naturals. Alguns exemples d'avantatges que presenten les fibres de PET, són: estabilitat dimensional, la tenacitat, la resistència a ser deformat i el baix cost, entre d'altres. A més, el manteniment d'aquesta fibra és senzill, té una bona resistència a tractaments de rentat, a bacteries i microbis. Gràcies a la producció massiva de fibres de PET, ha sigut possible la fabricació d'altres fibres sintètiques.

A nivell industrial, el procés de polimerització del PET es produeix en dos passos. Primer es du a terme l'esterificació i una condensació preliminar, i el segon pas és la poli-condensació o polimerització de fusió.

#### 1.4.2. Preparació del teixit biofuncional

Es du a terme el tractament de tèxtils amb l'objectiu principal de transferir al teixit determinades característiques. Normalment, el procés estarà compost per dos o més productes, un d'ells serà l'aigua i l'altre element serà allò que es vol afegir al teixit, aportant propietats específiques. El bany amb aigua es diu que és la fase dispersant, és contínua, i l'element que s'afegeix, per contra, és la fase dispersa, és discontinua i es troba en menor concentració. Per tant, els elements indispensables per tal de dur a terme el tractament de tèxtils són: la matèria tèxtil, el bany del tractament i el recipient. És d'importància tenir en compte les condicions del procés, així com el temps, la pressió o la temperatura.

Hi ha dos opcions d'aplicabilitat: el producte pot entrar dins de la fibra o bé pot quedar localitzat només a la superfície. La condició indispensable per aconseguir una correcta aplicació és que el producte que es vol afegir, que en aquest cas són les nanocàpsules contingudes d'oli essencial, tingui afinitat amb el teixit. L'afinitat es pot mesurar per la hidrofilitat, és a dir, si la fibra té major o menor tendència a absorbir aigua, a l'hora també es podrà saber si les nanocàpsules seran absorbides pel teixit amb major o menor dificultat. Dit d'una altra manera, si la fibra i el contenidor de les nanocàpsules són hidròfobs, aquests tendiran a atreure's i a repel·lir l'aigua. Els teixits poden absorbir aigua de dues maneres diferents: per imbibició, és quan es submergeix la fibra dintre del bany i aquesta absorbeix una quantitat determinada de líquid. Per altre banda, tenim TLH (la taxa legal d'humitat), que defineix la humitat que és absorbida per les fibres de l'ambient [4]. Segons la regulació, la quantitat legal que ha d'absorbir 100 grams de fibra ve donada pel que seria la taxa legal d'humitat. Aquesta taxa ens permet comparar diferents fibres. A continuació es mostren alguns exemples [Taula 3]:

Taula 3. Valors de la tasa legal d'humitat per a determinades fibres. Font [4]

Fibra	TLH
Llana	17-18,25
Viscosa	13
Lli	12
Seda	11
Cotó	8,5
Poliàmida	4
Acrílica	2
Polièster	1,5

Aquestes dades impliquen que si la tasa legal d'humitat és baixa, com el cas del polièster, per imbibició absorbiran menys humitat, per contra, si la tasa legal sigui alta, per imbibició absorbiran més humitat.

Per a poder controlar aquest tipus de processos existeixen uns paràmetres i terminologia que s'han de tenir en compte [Taula 4]:

Taula 4. Paràmetres que influeixen en el procés de tractament de tèxtils. Font [4]

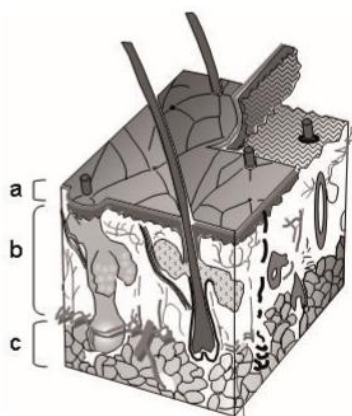
Paràmetre	Unitats
Pes de la matèria	[g ó Kg]
Volum del bany	[l ó ml]
Relació del bany	---
Expressió de la concentració (relació)	---
Percentatge del producte a afegir	[%]

La relació del bany fa referència a la proporció entre el pes de la matèria tèxtil i el volum de bany que servirà per a tractar dita matèria. Normalment els valors de la relació del bany oscil·len entre 1,20 i 1,40 [4]. L'expressió de la concentració és la relació entre l'aigua i el producte (nanocàpsules) que es vol afegir.

A nivell industrial existeixen tres tipus de procés, que es diferencien per les característiques del propi bany. El procés d'esgotament és discontinu i requereix grans volums d'aigua, el procés d'impregnació és continu i les quantitats de fase dispersant són baixes, finalment, amb els processos especials es redueix el consum d'aigua i productes al màxim.

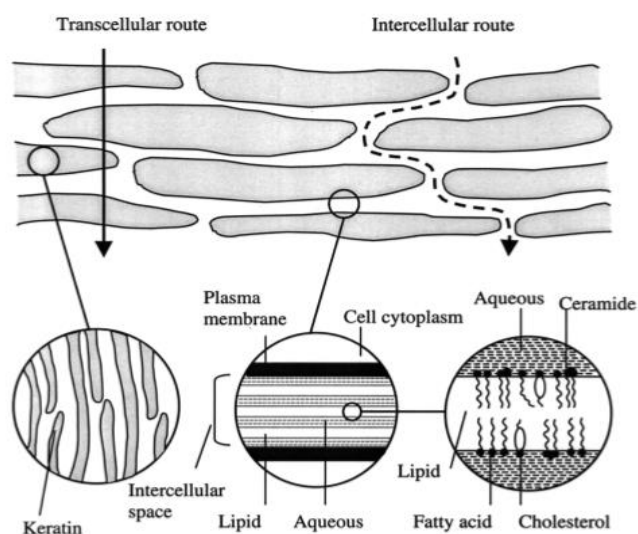
### 1.4.3. Absorció percutània del principi actiu des del teixit biofuncional

La pell és l'òrgan més gran del cos i actua com a protector aïllant l'organisme del medi. Les seves característiques varien al llarg de tot el cos, com per exemple el grossor, el color o la textura. Algunes de les seves funcions principals són: regular la temperatura, emmagatzemar aigua i greix, protecció de patògens, entre d'altres. La pell està composta per l'epidermis, la dermis i l'hipodermis. L'epidermis és la capa més externa i prima que conté les cèl·lules escamoses, les basals i els melanòcits. La dermis és la capa intermitja, la qual conté els vasos sanguinis, els nervis, les glàndules sudorípares, etc. L'hipodermis és la capa més profunda i gruixuda, la qual conté col·lagen i greix.



Il·lustració 5. Representació capes teixit cutani. a) Epidermis, b) Dermis, c) Hipodermis. Font [24].

La funció de barrera de la pell s'atribueix al estrat corni. Aquest es troba situat en la part més externa de l'epidermis, és a dir, l'estrat corni es troba en contacte directe amb l'exterior. Existeixen dos tipus de camí en la penetració de l'estrat corni: la ruta intercel·lular i la ruta transcel·lular. La ruta intercel·lular penetra la capa filtrant-se entre els corneòcits, cèl·lules queratinitzades de la capa còrnia, i la ruta transcel·lular els travessa.



Il·lustració 6. Representació de la ruta intercel·lular i la ruta transcel·lular. Font [4]

Els factors principals que determinen la manera com el principi actiu travessa la barrera cutània i penetra en els diferents estrats de la pell, són: la capacitat de reserva de propietats del principi actiu que tingui el tèxtil, el tipus de contacte amb la pell i l'oclusió de la pell.

Els teixits biofuncionals tenen la capacitat de retenir les nanocàpsules i alliberar-les quan la tela entra en contacte amb la pell. El principi actiu que es troba contingut dintre de les nanocàpsules pot ser un medicament amb propietats curatives o bé una substància amb finalitats cosmètiques.

Un dels principals avantatges d'utilitzar nanotransportadors és la lenta i contínua alliberació del fàrmac del teixit a la pell. Des del punt de vista mèdic, aquest mètode pot ser un dels millors, ja que d'aquesta manera s'eviten els efectes secundaris i el medicament actua només allà on és necessari. El sistema ha de garantir la dosi necessària però evitar la concentració tòxica mínima.

Alguns factors que influeixen en l'ús de nanocàpsules per a l'absorció percutània són: el pes molecular, el tipus de formulació o si hi ha presència de potenciadors químics de penetració. A més, el nivell d'hidratació de la pell influeix en la determinació del grau d'absorció percutani del principi actiu.

L'eficàcia d'un producte en l'aplicació cutània dependrà de la relació entre els coeficients de permeabilitat i les característiques químiques del fàrmac [11].

Les nanopartícules poden ser dissenyades per tal d'obtenir unes característiques fisicoquímiques determinades, amb la finalitat d'interactuar amb les diferents capes de la pell. En les alliberacions més típiques el fàrmac sol fer-ho en l'epidermis o en la dermis.

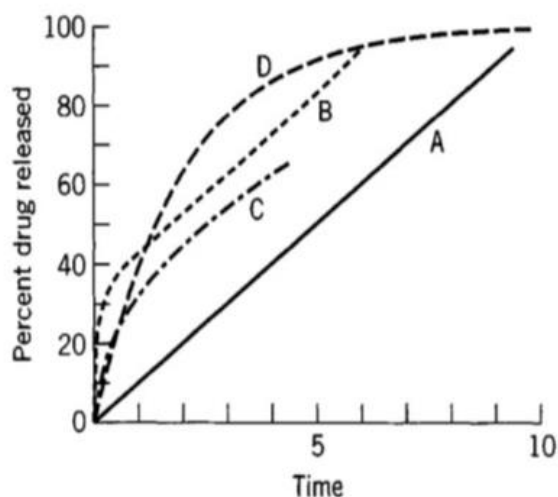
Els teixits biofuncionals poden ser fibres naturals com per exemple el cotó, fibres artificials com les cel·lulòsiques o bé poden ser fibres sintètiques com poliamides o polièsters.

Mitjançant la metodologia in vitro d'absorció percutània és possible la detecció del principi actiu que penetra en la pell [15]. Existeixen tres tècniques principals per mesurar i quantificar la penetració i permeància de la pell. El mètode de difusió de la cel·la és la tècnica estàndard per mesurar la permeació de la pell, la reflectància total atenuada d'infrarojos (ATR-FTIR), que és un mètode més actual, i finalment, també s'utilitza el mètode "tape stripping". Aquestes tres tècniques són utilitzades per obtenir resultats quantitius per a determinar els paràmetres de transport de la pell i per a aconseguir una estratègia de millora.

#### 1.4.4. Modelització matemàtica: drug delivery de teixits biofuncionals

Prèviament a aquest projecte, el grup de recerca del IQAC ja ha estudiat l'encapsulació de principis actius i la seva posterior aplicació sobre teixits, en concret l'àcid gàl·lic microencapsulat i aplicat sobre teixits de cotó i poliamida [2], [15].

Per modelitzar el mecanisme d'alliberament del principi actiu es pot tenir diferents perfils d'alliberació teòrics. Existeixen quatre corbes teòriques que mostren les diferents situacions possibles [Il·lustració 7].



Il·lustració 7. Representació quatre perfils possibles d'alliberació d'un agent actiu. Font [15].

La corba A mostra un comportament ideal en el que la velocitat d'entrega és constant. Representa una velocitat controlada mitjançant la difusió de les molècules del agent actiu a través de la membrana externa.

Si algunes molècules de la situació A queden retingudes en la carcassa, es produirà un retard en l'alliberació. Quan les nanocàpsules migren cap a l'exterior, es produeix un efecte d'explosió. Aquest fenomen es representa en la corba B.

La corba C té lloc quan la càpsula es comporta com a esfera, és a dir, les molècules encapsulades són dispersades per la matriu polimèrica. La corba C representa el percentatge de principi actiu alliberat en base a l'arrel quadrada del temps.

Finalment, l'alliberació de primer ordre ve donada per la corba D. Aquesta tendència serà ideal quan es representi el logaritme del percentatge del material del nucli en base al temps.

Per tal de donar explicació a l'alliberament del principi actiu d'un sistema polimèric s'utilitzaran equacions semiempíriques. La primera equació a utilitzar és la de Korsenmeyer-Peppas [Eq.1]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n \quad [\text{Eq.1}]$$

On  $M_t$  és la quantitat de fàrmac alliberat en el temps,  $M_\infty$  és la quantitat màxima del fàrmac alliberat en temps infinit, K és la constant de velocitat d'alliberació del fàrmac i n és un coeficient de difusió que depèn de la geometria del sistema. Segons el valor de n es tindrà un mecanisme o altre d'alliberació [Taula 5].

Taula 5. Classificació dels sistemes de Drug Delivery segons el valor de n. Font [15].

n	Sistemes Drug delivery
$n \leq 0.5$	Mecanisme de difusió de Fick
$0.5 < n < 1$	Difusió anòmala
$n \geq 1$	Mecanisme d'ordre zero

El transport de sistemes polimèrics en funció del temps pot ser descrit gràcies a la segona llei de Fick, la qual suposa que la difusió de l'agent actiu és una superfície plana.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left( \frac{4 \cdot D \cdot t}{\pi \cdot \delta^2} \right)^{1/2} \quad [\text{Eq.2}]$$

On D és el coeficient de difusió de l'alliberament del fàrmac i  $\delta$  és l'amplada de la matriu plana. El valor de D ens proporciona informació sobre el transport de massa del sistema. Com menor sigui el valor de D, major serà el temps de transport.



Finalment, és possible calcular la constant d'alliberació del fàrmac gràcies a l'equació de Higuchi. Es du a terme a partir de la gràfica de  $\frac{M_t}{M_\infty}$  en funció de  $t^{1/2}$ .

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^{1/2} \quad [\text{Eq.3}]$$

L'alliberament del principi actiu des del teixit es fa en condicions de bany semi-infinit en un bany de sèrum fisiològic on els teixits tractats es submergeixen. L'estudi cinètic permet determinar el comportament d'alliberament del principi actiu aplicant les equacions esmentades.

## 2. Plantejament i objectius

L'objectiu inicial del projecte era encapsular l'oli essencial d'orenga mitjançant nanocàpsules polimèriques i posteriorment aplicar-les a un teixit funcional amb propietats antimicrobianes. A més, determinar les propietats fisicoquímiques de les nanocàpsules i calcular l'eficiència d'encapsulació del principi actiu, així com altres característiques. Després de dur a terme la funcionalització del teixit de polièster la intenció era estudiar l'absorció percutània.

Degut al canvi de condicions, la planificació i estructura del projecte s'han vist afectades. El que havia de ser un treball experimental s'ha hagut d'adaptar ampliant la part teòrica i bibliogràfica, ja que per raons obvies no s'ha pogut continuar amb els experiments. Al laboratori s'han pogut realitzar dues mostres de nanocàpsules, la caracterització i estudi de propietats d'aquestes, a més també s'ha pogut calcular l'eficàcia d'encapsulació amb les tècniques espectrofotometria UV-VIS i HPLC.

La segona part experimental, que consistia en l'aplicació de les nanocàpsules al tèxtil s'ha hagut de realitzar teòricament. Tant el principi actiu, com el vehicle de les nanocàpsules i el teixit d'aplicació a estudiar són diferents als plantejats inicialment. La raó és que no s'han trobat estudis, amb les mateixes característiques, realitzats anteriorment. El principi actiu que s'analitza és l'àcid gàl·lic (GA). Amb aquest compost s'han estudiat nombroses combinacions de vehicle i teixit, per tant, s'ha decidit aprofitar aquesta informació per poder comparar les variables més significatives que intervenen en un sistema d'encapsulació. Els vehicles que s'analitzaran seran liposomes i micel·les mixtes. Els teixits d'aplicació a comparar són principalment la poliamida (PA) i el cotó (CO), però també es farà menció a altres teixits, aquests són la llana (WO), el polièster (PET) i l'acrílica (PAC). També s'ha realitzat una comparació entre els mètodes d'esgotament de bany i fulard, en les mateixes condicions.

Finalment es fa un estudi aplicant el model matemàtic explicat en l'apartat 1.4.4. Aquest apartat servirà per acabar de determinar quin tèxtil, si el CO o PA, s'ajusta més als objectius d'un teixit funcional. És podrà determinar a partir de la constant de Higuchi i del coeficient de difusió.

## 3. Materials i mètodes

En aquest apartat s'inclou tots aquells materials i mètodes que s'han utilitzat, o bé, es tenia previst utilitzar quan es van proposar els objectius inicials.

### 3.1. Materials

Oli essencial d'orenga obtingut del laboratori Terpenic, de Barcelona. Per la preparació de les nanocàpsules s'ha utilitzat policaprolactona (PCL), amb una massa molecular mitjana de 45.000 g/mol, monooleat sorbità (Span 80), el Polisorbat 80 (Tween 80) i l'acetona, que s'utilitza com a solvent orgànic del PCL, han estat obtinguts de Sigma-Aldrich, de Madrid. L'acetonitril (ACN), utilitzat en la tècnica HPLC, i el metanol utilitzat en la cromatografia UV-VIS s'ha obtingut de l'empresa Fisher. El teixit de polièster (PET) utilitzat ha sigut un teixit de calada estandarditzat Style 777 (ISO 105-F04: 2001).

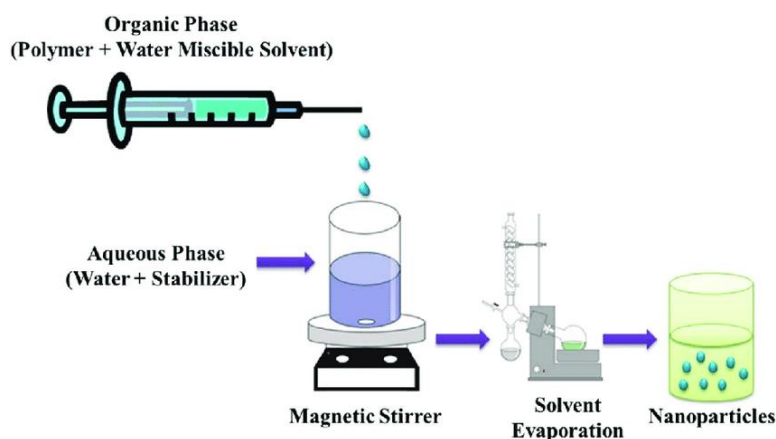
### 3.2. Mètodes

#### 3.2.1. Preparació nanocàpsules

Per tal d'encapsular OEO es durà a terme el mètode de nanoprecipitació, també anomenat substitució del dissolvent. Aquest mètode és adequat per encapsular principis actius hidrofòbics, a més, consumeix poca energia ja que únicament requereix agitació.

Per a dur a terme el procediment primer es barreja el polímer, el principi actiu i un estabilitzant amb un dissolvent polar miscible en aigua, com per exemple acetona o etanol. Aquesta solució, anomenada fase orgànica, es barreja amb un no solvent sota agitació magnètica. El no-solvent o fase aquosa és miscible amb el dissolvent polar i no és miscible amb el polímer, fent que el polímer precipiti. Les partícules es formaran instantàniament per una ràpida difusió amb el dissolvent en el medi aquós [4]. És de gran importància barrejar la part solvent amb la no solvent gota a gota, per tal d'obtenir una eficàcia elevada en la formació de nanopartícules.

Finalment es porta la dissolució a rotaevaporar amb la finalitat que el dissolvent polar s'evapori.



Il·lustració 8. Representació del procediment de nanoprecipitació. Font [12]

A continuació es detalla el procediment a seguir:

#### Elaboració fase orgànica:

1. Preparar en una botella ambre el pes de principi actiu, el de span 80 i el volum de PCL i acetona (17ml). Finalment netejar amb els 10 ml d'acetona restants.
2. Afegir agitador magnètic i col·locar placa agitadora durant 1 hora entre 400 i 700 rpm.

#### Elaboració fase aquosa:

1. Preparar en un vas de precipitats: el pes de Tween 80 i el volum de l'aigua milli Q (desionitzada). S'obté una solució transparent.
2. Afegir agitador magnètic i deixar agitant entre mitja i una hora a 500 rpm.

#### Elaboració de la emulsió de nanocàpsules:

1. Estant la fase aquosa en agitació magnètica s'encén la placa calefactors a 35-40°C.
2. Afegir la fase orgànica gota a gota. La solució passarà de tenir un aspecte transparent a tenir un aspecte blanc amb reflexa blau, característic en les emulsions d'aquest tipus.
3. Deixar en agitació magnètica durant uns 20 minuts (sense la placa calefactors).
4. Passar l'emulsió a un matràs de fons rodó i rotaevaporar o evaporación rotativa a 40°C durant una hora i mitja o dues, fins que desapareix totalment l'olor de l'acetona. S'obté una solució molt més concentrada i completament d'aspecte lletós.
5. Mesurar en una proveta el volum final de l'emulsió de les nanocàpsules.
6. Guardar la solució ben retolada i identificada en la nevera.

### 3.2.2. Caracterització de les nanopartícules

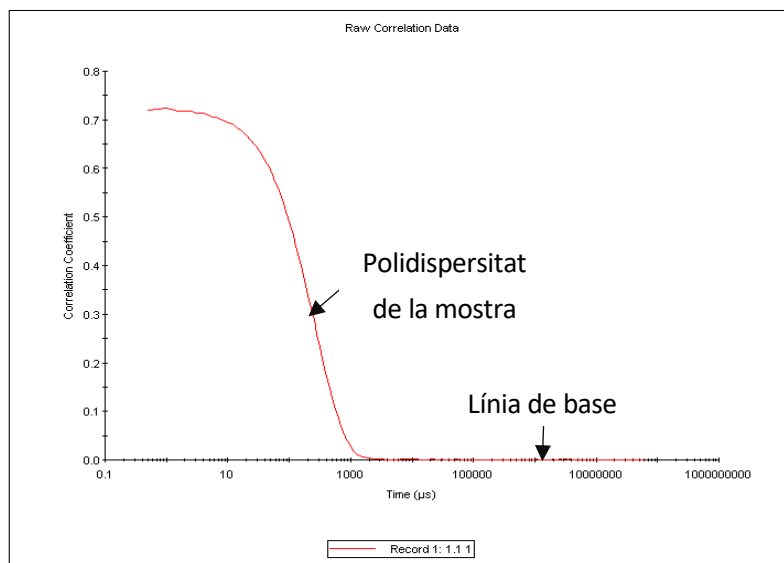
Per tal de caracteritzar les nanocàpsules es duen a terme tècniques instrumentals, que són mètodes que apliquen magnituds físiques o fisicoquímiques i requereixen de la intervenció d'instruments. La caracterització és necessària per a conèixer les propietats d'una matèria i poder determinar la seva utilitat i aplicabilitat.

La caracterització de les nanopartícules es basa en la mida de la partícula, la morfologia i la càrrega de la superfície. Existeixen nombrosos mètodes i eines per a la caracterització de les nanopartícules. L'estudi present es farà mitjançant el Zetasizer nano ZS de Malvern.

Poder determinar la mida mitjana de les partícules ( $z$ ) és vital per estudiar l'alliberament i orientació del fàrmac. Aquest paràmetre és el més estable d'aquesta tècnica. La partícula ha de ser monomodal, és a dir, presentar un sol pic, a més de tenir forma esfèrica o semiesfèrica. L'aparell permet la mesura de les partícules amb un angle de  $173^\circ$  dintre d'un rang de 0,6nm a 6 micres. Cal recalcar que el valor de  $z$  és un paràmetre hidrodinàmic, per tant, només s'aplica a partícules que es trobin en dispersió o molècules en solució.

Com menor sigui la mida de les partícules, més ràpid serà l'alliberament del principi actiu contingut. A més, la degradació i estabilitat del polímer també poden veure's afectats degut a aquest factor [3]. La càrrega superficial i intensitat determinen la interacció de les nanopartícules amb l'entorn biològic [3]. L'estabilitat del material s'analitza, normalment a través del potencial zeta, que és una mesura indirecta de càrrega superficial. L'objectiu és obtenir valors absoluts elevats de potencial zeta, ja siguin positius o negatius, per a poder garantir estabilitat i evitar agregació de partícules [3]. Un altre paràmetre rellevant és l'índex de polidispersitat (PDI). Aquest és un número calculat a partir d'un ajust de les dades de correlació, és a dir, a partir de l'anàlisi d'acumulants. És adimensional i amb valors compresos entre 0 i 1. Els valors superiors a 0,7 indiquen que la mostra presenta una distribució molt ampla i per tant, aquest mètode no és el més indicat.

A partir de les representacions gràfiques també es pot extreure informació sobre la qualitat de la mostra [Gràfic 1]:



Gràfic 1. Representació gràfica sobre la qualitat de la mostra a partir del Zetasizer. Gràfic de temps en funció al coeficient de correlació.

Aquest gràfic dona informació sobre la qualitat de la mida de les partícules. Un comportament similar al assenyalat indica que el rang de polidispersitat és entre baix i mitjà, ja que la pendent de la corba és pronunciada i segueix un trajecte continu, és a dir, no hi ha canvis de pendent en el tram descendent, per tant, es pot confirmar que no hi ha distribució bimodal.

Un altre factor a tenir en compte és la línia de base, si aquesta és plana vol dir que no hi ha presència de partícules grans o agregats, per tant, s'assumeix que totes les partícules tenen una mida petita.

Per a mesurar la mida mitjana de la partícula es pot agafar una mostra directament de les nanocàpsules preparades, però per analitzar el potencial zeta s'ha de diluir la mostra. En el present estudi s'ha diluït en una proporció 1:50.

### 3.2.3. Avaluació de l'eficàcia d'encapsulació

Per tal d'avaluar l'eficàcia d'encapsulació de les nanopartícules s'utilitzaran 2 mètodes: l'espectrofotometria UV/VIS i HPLC. Per tal de fer l'anàlisi primer s'ha de preparar la mostra per accelerar el procés de precipitació mitjançant una centrifuga. S'utilitzarà la centrifuga refrigerada Biocen 22R, que és capaç de separar els components d'una mescla homogènia.

Un sòlid sedimenta o flota depenent de la seva densitat respecte del líquid. Per al cas de les nanopartícules, la seva densitat és major a la del líquid i per tant, el sòlid sedimentarà.

Per a dur a terme el procediment primer es pipeteja 1 mil·lilitre de mostra i s'aboca en un Ependor. Es centrifuga durant 20 minuts a 9.000 rpm i 4°C. Un cop finalitzat aquest procés s'observarà com certa part de la dissolució ha precipitat. Es treu el sobrenedant i es guarda, ja que posteriorment també s'analitzarà. S'afegeix 1ml d'aigua Milli Q i es torna a centrifugar 15 minuts en les mateixes condicions de velocitat i temperatura. Aquest procediment es repeteix un total de 3 vegades.

Finalment s'afegeix 1ml del dissolvent a utilitzar, en el cas de l'espectrofotometria serà el metanol i en el cas de HPLC serà una barreja d'ACN/H<sub>2</sub>O al 50%. Les condicions de temperatura i revolucions seran les mateixes durant 5 minuts.

Per tal d'analitzar el sobrenedant també s'haurà de barrejar amb els dissolvents adients a cada tècnica, obtenint dissolucions de concentració coneguda.

### **3.2.3.1. Espectrofotometria UV/VIS**

L'espectrofotometria és una tècnica que s'utilitza per a mesurar la quantitat de llum que absorbeix una substància química. Aquest mètode es basa en la llei de Beer-Lambert, que relaciona la intensitat de llum entrant en un medi amb la intensitat que surt.

Amb aquesta tècnica es mesura l'absorbància per a diferents concentracions a una mateixa longitud d'ona. Els criteris fonamentals per a escollir la longitud d'ona a la que es treballarà són: el pic més elevat, millor definit i com més a la dreta es trobi el pic, major longitud d'ona i més qualitat, ja que es troba més a prop de la zona visible.

Un cop la longitud d'ona està fixada es procedeix a la realització de la recta de calibratge. Primer de tot es fa una mesura només amb el dissolvent, ja que aquesta serà la referència. Després ja es pot procedir a mesurar l'absorbància per a diferents dissolucions de concentració coneguda. Les concentracions han estat escollides amb la tècnica del tanteig, amb la intenció que la mostra a analitzar quedi dintre de la recta. És d'èstricta necessitat que les dissolucions es facin exactes, ja que només es considerarà vàlida una recta que tingui el valor de R<sup>2</sup> superior a 0,99.

Finalment es pot saber la concentració de les mostres aplicant la recta de regressió, amb aquests resultats es podrà valorar l'eficiència d'encapsulació de les nanocàpsules d'orenga.

### **3.2.3.2. HPLC**

La tècnica HPLC és un tipus de cromatografia en columna on la fase mòbil és un líquid bombejat a alta pressió. Aquest mètode separa els components en funció de la interacció de polaritat. Quan la fase mòbil es apolar i la fase estacionària polar, es diu que l'HPLC és de fase normal. En canvi, si la fase mòbil és polar i la fase estacionària apolar, es diu que l'HPLC és de fase inversa.

La mostra a analitzar és el carvacrol, que es un compost polar. Aquest ha de tenir afinitat amb la fase mòbil, per tant, les seves polaritats han de ser similars. És per això que serà millor utilitzar la tècnica HPLC de fase inversa. La fase mòbil que s'utilitzarà és una barreja de ACN/H<sub>2</sub>O al 50%, i la fase estacionària serà una columna C18, un detector de raigs de díode adient compatible amb la longitud d'ona de la mostra.

Per tal de poder determinar la concentració d'oli encapsulat es realitzarà un procediment molt similar al de l'altre tècnica: es realitzarà una recta de calibratge pel mètode del tanteig i després es procedirà a analitzar les mostres. En aquest cas es detectarà i quantificarà el carvacrol.

### 3.2.4. Preparació del teixit funcional

Un cop preparades i caracteritzades les nanocàpsules de PCL amb OEO s'aplicaran sobre un teixit de PET per esgotament del bany seguit d'un escorregut en fulard. Totes les mostres han d'estar condicionades a temperatura de  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  i amb una humitat relativa de  $65 \pm 5\%$ , han d'estar a la sala acondicionada 24 hores abans de pesar-les i a continuació fer el tractament. L'aplicació de nanocàpsules de PCL en teixit es realitza per triplicat, amb una relació de bany 1/10 (10ml de bany per cada 1 gram de teixit). El bany s'ha de trobar a  $40^\circ\text{C}$  i sota agitació de va-i ve durant 1 hora.

Per facilitar la penetració mecànica del bany dins el teixit, aquest es passarà pel fulard Pad-drier, a una pressió que permeti un pick-up del 90%. El teixit tractat s'assecarà a  $40^\circ\text{C}$  en una estufa i finalment es deixarà 24h a les condicions normals de temperatura i humitat relativa ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$  i  $55 \pm 5\%$ , respectivament), i es tornarà a pesar. La quantitat de producte aplicat es calcularà per diferència de pes, i finalment es quantificarà el contingut de OEO mitjançant l'extracció i posterior detecció de carvacrol per HPCL-DAD.

Les condicions de tractament del PET s'optimitzaran segons es mostra a la taula 6, variant la temperatura del bany, el temps i el nombre d'aplicacions a fer:

Taula 6. Condicions de tractament del PET en el bany.

Paràmetre	Valor
Relació de bany (RB)	1,10-1,50
Temperatura [ $^\circ\text{C}$ ]	60-100
Temps [h]	1-3
Pes del teixit [g]	2



### **3.2.5. Determinació de carvacrol en el teixit**

Per tal de determinar el contingut OEO en els teixits tractats, s'extreu el OEO de les teles mitjançant la tècnica de sonificació. Aquest mètode es basa en submergir 0,1g de teixit en una mescla d'ACN/H<sub>2</sub>O (80:20) i sonicar la barreja durant 1 hora. Les mostres es tallen en mesures de 2x2cm<sup>2</sup> i es col·loquen en virals de 20ml on es troba contingut la mescla d'ACN/H<sub>2</sub>O. Després el líquid es filtra i s'analitza amb la tècnica HPLC, quantificant el carvacrol present als extractes, per saber la quantitat d'OEO present en les mostres. Aquest procediment es podria fer amb altres dissolvents per tal de veure les possibles afinitats amb altres medis.

## 4. Resultats

En aquest apartat s'inclou la discussió de resultats. Com ja s'ha indicat anteriorment en l'apartat d'objectius, els resultats es troben dividits en dues parts. La primera part, que inclou la preparació de les nanocàpsules i la seva caracterització, s'han realitzat al laboratori. La segona part, que inclou l'aplicació al tèxtil, s'ha fet una discussió de resultats d'estudis previs.

### 4.1. Preparació nanocàpsules

Les nanocàpsules s'han preparat per duplicat per obtenir suficient volum per aplicar sobre el teixit de PET, seguint la metodologia explicada en l'apartat 2.

*Taula 7. Volum i pH de les dues mostres de nanopartícules preparades.*

Número de rèplica	Volum (ml)	pH
1	55	5,5
2	54	5,1

El valor total del volum després d'haver evaporat tota la acetona té un valor de 109 ml. El pH mitjà és de 5,3. La mesura de pH és important tenir-la present a l'hora de justificar la coherència del signe del resultat de potencial zeta, ja que, segons el valor d'aquest i comparant-lo amb el valor de pKa, serà possible determinar si la molècula està en forma protonada o desprotonada.

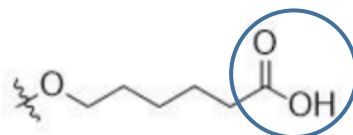
### 4.2. Caracterització nanocàpsules

Mitjançant el Zetasizer s'ha pogut determinar el valor del diàmetre, l'índex de polidispersitat i el potencial Z. S'han mesurat aquests paràmetres per les dues rèpliques preparades de nanocàpsules. Es comprova que els valors mesurats són similars en les dues rèpliques, es barregen donant com a resultat una única dissolució i es tornen a mesurar els paràmetres una última vegada, un total de tres repeticions.

*Taula 8. Mitjana dels resultats de la caracterització amb Zetasizer de les dues rèpliques realitzades.*

Rèplica	Diàmetre [nm]	Índex Polidispersitat	Potencial Z
1	177,1	0,217	-18,6
2	206,1	0,215	-20,8

Es pot apreciar com els valors de diàmetre de la rèplica nº2 són més elevats que els de la rèplica 1º, no obstant, els valors de l'índex de polidispersitat són molt similars. Els valors del potencial Z són negatius perquè l'àcid carboxílic, que es troba en un extrem del polímer PCL, sembla estar desprotonat, per tant, produeix una càrrega negativa [Il·lustració 9].



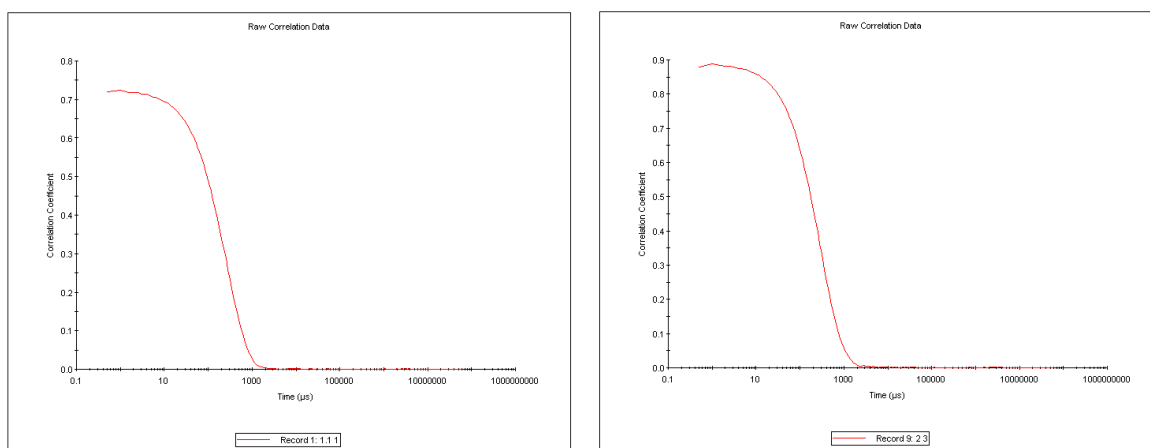
Il·lustració 9. Terminació de l'estructura molecular protonada de PCL.

Per demostrar aquesta afirmació s'aplicarà la relació de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_A + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad [Eq.4]$$

On  $[A^-]$  és la forma desprotonada i  $[HA]$  és la forma protonada. Quan el pH és igual al  $pK_A$  de l'àcid, vol dir que hi ha la mateixa quantitat de la forma protonada i desprotonada. El  $pK_A$  de l'àcid carboxílic pren un valor de 4, depenent de la llargada de la cadena. Com el valor de pH és major al valor del  $pK_A$ , queda justificat el resultat del potencial zeta mesurat.

Per a que un sistema es consideri estable ha de tenir valors absoluts de potencial Z superiors a 30. En aquest cas cap de les mesures arriba al valor indicat però cal destacar que la rèplica nº2 és la que té més qualitat de mostra. L'últim paràmetre a observar és la qualitat gràfica de les dues rèpliques [Gràfic 2]:



Gràfic 2. Representació temps en funció del coeficient de correlació de les dues rèpliques.

Per ambdues gràfiques es pot observar com la línia de base és gairebé totalment plana, per tant no hi ha presència de partícules grans o agregats. A més, la pendent indica que l'índex de polidispersitat per a les dues mostres és correcte i no hi ha comportament bimodal.

En definitiva, es pren la decisió a partir dels valors obtinguts, que es poden barrejar les dues dissolucions per a formar una única. Finalment, es torna a mesurar un cop més els paràmetres mitjançant el Zetasizer [Taula 9].

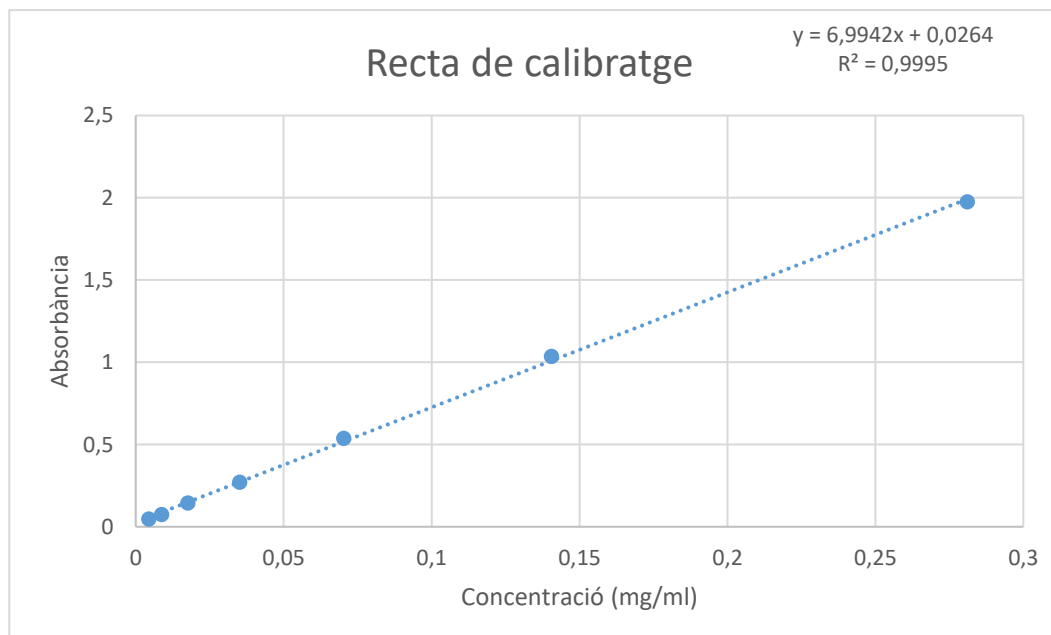
Taula 9. Mitjana dels resultats de la caracterització de la dissolució conjunta.

Barreja nanocàpsules	Diàmetre [nm]	Índex Polidispersitat	Potencial Z
Mitja	174,6 ± 3,24	0,20	-25,3

### 4.3. Avaluació de l'eficàcia d'encapsulació

Per tal de calcular l'eficiència d'encapsulació s'han utilitzat les tècniques d'espectrofotometria UV-VIS i HPLC. Amb l'espectrofotometria s'ha determinat aquest paràmetre a partir de la concentració de l'oli essencial, amb la tècnica HPLC, en canvi, s'ha mesurat mitjançant la concentració de carvacrol.

Amb l'espectrofotòmetre s'han preparat mostres amb el sobrenedant resultant de la centrifugació, seguint el procediment explicat en l'apartat 3.3. S'han pipetejat 20µl i s'ha diluït a 1ml amb metanol. Abans d'analitzar aquestes mostres, s'ha hagut de preparar la recta de calibratge amb diferents concentracions conegudes d'oli essencial d'orenga.



Gràfic 3. Representació de l'absorbància en funció de la concentració amb la tècnica de l'espectrofotometria UV/VIS.

Tal i com es pot apreciar [Gràfic 3], la recta té un comportament lineal i constant, amb concentracions des de 0,002 fins 0,28 mg/ml i amb absorbàncies des de 0,007 fins gairebé un valor de 2. L'equació que representa el gràfic és:  $Y = 6,9942X + 0,0264$  amb un valor de  $R^2 = 0,9995$ , per tant, el resultat es considera fiable.

Un cop es té l'equació de la recta de calibratge, es pot calcular la concentració de sobrenedant analitzada a partir de les dades d'absorbància obtingudes en la taula [10].

Taula 10. Valor mitjà d'absorbància i càlcul de concentració a partir de la recta de regressió.

Mostra sobrenedant	Absorbància	Càlcul concentració (mg/ml)
Mitja	0,4773	3,19

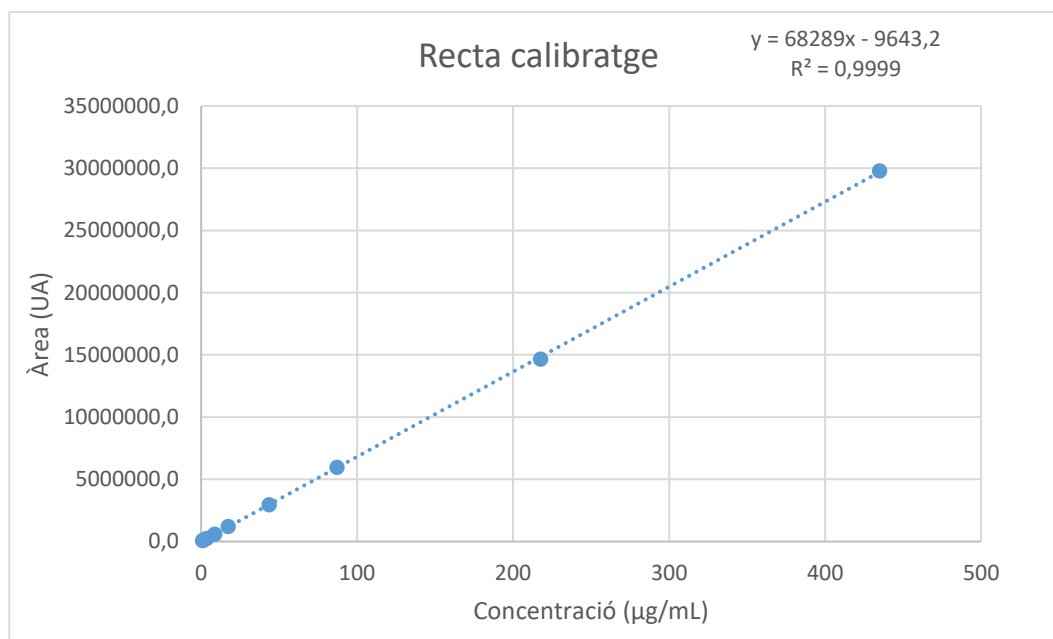
Per tal de calcular l'eficàcia s'aplica el mètode indirecte:

$$\% \text{ encapsulació} = \frac{(\text{Concentració teòrica} - \text{Concentració sobrenedant})}{\text{Concentració teòrica}} \cdot 100 \quad [\text{Eq.5}]$$

$$\% \text{ encapsulació} = \frac{\left(\frac{649,09 \text{ mg}}{102 \text{ ml}} - 3,19 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right)}{\frac{649,09 \text{ mg}}{102 \text{ ml}}} = 49,73\% \quad [\text{Eq.6}]$$

El valor d'encapsulació es insuficient, ja que és inferior al 50%. Els càlculs s'han realitzat amb els valors teòrics, és a dir, amb els mg d'oli essencials pesats al principi i els ml de dissolució obtinguts després de la rotaevaporació.

Amb la tècnica HPLC s'ha seguit un procediment molt similar, primer s'ha realitzat la recta de calibratge i posteriorment s'ha calculat la concentració de les mostres a partir de l'equació obtinguda. En aquest cas s'analitza carvacrol en comptes d'oli essencial, per tant, no es podrà calcular l'eficàcia amb els valors teòrics i s'hauran d'analitzar experimentalment.



Gràfic 4. Representació de l'àrea en funció de la concentració amb la tècnica HPLC.

L'equació obtinguda és  $Y = 68289x - 9643,2$  amb un valor de  $R^2 = 0,9999$ , per tant, la recta de calibratge es considera fiable. En aquest cas el dissolvent de la mescla és ACN/H<sub>2</sub>O al 50%.

Amb els resultats de la recta s'han calculat els límits de detecció i quantificació mitjançant l'anàlisi residual.

Taula 11. Límit de detecció i límit de quantificació en termes de concentració i àrea.

Paràmetre	Concentració (µg/ml)	Àrea (UA)
<b>LDD</b>	0,15	564,88
<b>LDQ</b>	0,45	21290,37

Al observar la taula es pot concloure que, si s'obté un pic d'àrea inferior a 564,88 la mostra es trobarà en una concentració per sota del límit de detecció, i si l'àrea del pic és inferior a 21290,37 la mostra tindrà una concentració per sota del límit de quantificació. Dit d'una altra manera, si es vol detectar una mostra aquesta haurà de tenir una concentració superior a 0,15 µg/ml, i si es vol quantificar una mostra aquesta haurà de tenir una concentració superior a 0,45 µg/ml.

Un cop s'ha obtingut una recta amb un valor de  $R^2$  satisfactori, s'analitzen les mostres de les nanopartícules i mostres d'oli essencial per tal de mesurar la quantitat que hi ha de carvacrol.

Taula 12. Valor mitja de l'àrea i el càlcul de la concentració, per a les mostres de NC i les de OEO.

Paràmetre	Mitja NC	Mitja mostra OEO
Àrea (UA)	4970406	9891647
Càlcul concentració (mg/ml)	3,6	7,2

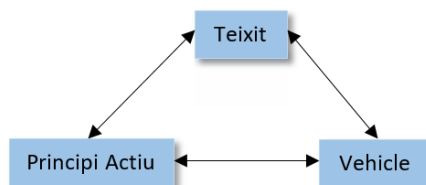
Tenint en compte els valors de les concentracions obtinguts, es calcula l'eficiència d'encapsulació amb la fórmula [5], però en comptes de ser una concentració teòrica serà la concentració experimental de la mostra d'oli essencial. El resultat de l'eficiència és de 49,38%.

Si es comparen les dues tècniques es pot dir que els resultats són molt similars, sent el valor de l'espectrofotometria lleugerament superior. Comparant els dos mètodes d'anàlisi es pot concloure com l'HPLC és una tècnica més precisa, ja que el valor de  $R^2$  ha estat superior. No obstant, és una tècnica més cara, lenta i elaborada que l'espectrofotometria.

#### 4.4. Aplicació al teixit

En aquest apartat, tal i com s'ha mencionat en els objectius descrits, es realitzarà l'anàlisi i comparació de dades extretes d'experiments realitzats al IQAC-CSIC. Es tractaran tots aquells resultats fruit d'experiments que s'haurien hagut de portar a terme personalment al laboratori.

El vehicle, el principi actiu a encapsular i el teixit, són els elements principals que s'han de tenir en compte per poder definir les condicions d'aplicació i la viabilitat del projecte. No es poden encapsular principis actius i aplicar-los aleatòriament, és essencial estudiar les propietats i l'afinitat entre ells.



Il·lustració 10. Esquema de l'afinitat a tenir en compte entre els elements principals que intervenen en funcionalització d'un teixit.

S'han seleccionat els articles amb els que es realitzarà la discussió de resultats i s'han exposat les variables de cada experiment.

Taula 13. Resum de característiques principals de les fonts seleccionades per el tractament de dades.

Referència	Mètode	Ppi actiu	Tèxtil	Vehicle/tipus contenidor
[15]	Esgotament bany	ME-GA	PA/CO/PAC/WO/PET	Liposomes
[17]	Esgotament bany	ME-GA	CO	Liposomes/Micel·les mixtes
[18]	Fulard	ME-GA	PA/CO/PAC/WO/PET	Liposomes
[19]	Esgotament bany	ME-GA	PA	Liposomes/Micel·les mixtes

En primer lloc, s'han seleccionat els articles [17] i [19] per comparar els resultats en funció del vehicle o tipus de contenidor. Es comparará l'encapsulació de GA amb liposomes i amb micel·les mixtes, quan s'apliquen als teixits de PA i CO. Tant els liposomes, com les micel·les mixtes són contenidors de tipus tancat, per tant, el funcionament d'encapsulació i alliberament és el mateix per als dos casos. Respecte als teixits, es comparará el CO, que és una fibra natural, amb el PA, que és una fibra sintètica. A continuació es mostra una taula amb els resultats aplicats al teixit CO:

Taula 14. Resultats del pes en tant per cent després del primer bany i després del rentat total aplicat al CO i PA.

	CO		PA	
	Liposomes	Micel·les	Liposomes	Micel·les
% spf després 1r bany	7,32 ± 2,43	12,72 ± 0,44	12,73 ± 1,94	18,29 ± 1,98
% spf rentat total	5,58 ± 0,39	2,42 ± 0,06	7,31 ± 0,64	3,91 ± 0,11

L'augment de pes després del primer bany calculat en tant per cent sobre pes de fibra, s'ha calculat a partir de la diferència de pes entre el teixit inicial sec i el teixit sec després del primer bany. El càlcul del pes del rentat total en tant per cent s'ha realitzat a partir de la diferència de pes entre el teixit inicial sec i el teixit sec després del rentat total.

Tal i com es pot veure en la taula 14, s'obté un major percentatge després del primer rentat utilitzant micel·les mixtes tant en l'aplicació del CO com del PA. No obstant, es conserva un percentatge més elevat amb liposomes després del rentat total. Això significa que els liposomes aguanten millor el procés de desorció i s'ajusten més als objectius d'un teixit biofuncional, ja que el principi actiu podria ser alliberat lenta i contínuament.



Després, es comenten els resultats dels articles [15] i [18], comparant els mètodes d'aplicació als diferents teixits només amb liposomes com a tipus de vehicle, ja que s'ha demostrat que les micelles mixtes no s'ajusten als objectius. En l'article [15] s'ha utilitzat el mètode d'esgotament de bany, i en l'article [18] s'ha utilitzat el mètode fulard.

El mètode d'esgotament del bany és el que s'anava a utilitzar en l'experiment, i el seu procediment ja ha sigut explicat en l'apartat de mètodes. El mètode de fulard consisteix en la impregnació d'una tela amb la solució que conté el principi actiu encapsulat, seguit d'una compressió mitjançant cilindres. Les dades a comparar recullen resultats aplicats en els teixits CO, PA, PET, PAC i WO.

Taula 15. Resultats del pes en tant per cent després del primer bany i després del rentat total aplicat a CO, PA, PES, PAC, WO.

	Mètode esgotament bany		Mètode fulard	
	% spf després 1r bany	% spf rentat total	% spf després 1r bany	% spf rentat total
<b>CO</b>	7,32 ± 2,43	5,58 ± 0,39	4,48 ± 0,15	2,70 ± 0,09
<b>PA</b>	12,73 ± 1,94	7,31 ± 0,64	4,49 ± 0,35	2,29 ± 0,02
<b>PET</b>	9,64 ± 1,53	2,05 ± 0,50	2,53 ± 0,21	0,48 ± 0,17
<b>PAC</b>	13,20 ± 0,93	4,25 ± 0,33	5,04 ± 0,67	1,96 ± 0,4
<b>WO</b>	12,95 ± 1,05	6,17 ± 0,51	4,58 ± 0,27	3,57 ± 0,33

Amb les dades de la taula 15 es pot veure com quan s'empra el mètode d'esgotament de bany s'obtenen millors resultats que amb el mètode de fulard, tant en l'absorció del primer bany, com en la desorció que provoca el rentat total. Això es pot justificar perquè el mètode d'esgotament ha estat realitzat a 60°C i el mètode de fulard a 30°C. Com la temperatura és un paràmetre que influeix directament, no es pot concloure que un mètode és més eficaç que l'altre. Simplement, es pot afirmar que la relació entre els paràmetres del mètode i els resultats són més òptims els de l'article [15].

Els teixits que han adsorbit més quantitat de principi actiu són PAC, WO i PA, però els que han tingut la capacitat de mantenir més percentatge de pes després del procés de desorció són PA, WO i CO. Aquest fet podria estar causat per l'efecte del pH, ja que aquest paràmetre afecta directament al valor del potencial zeta, i com a conseqüència en l'adsorció i desorció. El procediment d'adsorció s'ha dut a terme a un pH=3 i el procés de desorció a un ph=5, segons la font consultada [18].

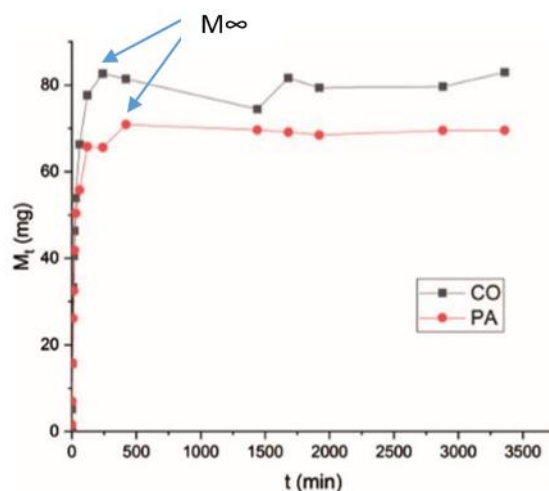
Quan el pH era 3, les fibres es trobaven amb càrrega neutre i s'han assolit valors d'adsorció considerablement alts per a tots els casos. Cal destacar que la PAC ha sigut la fibra amb el major percentatge d'adsorció, perquè presenta una hidrofobicitat similar al vehicle, el que fa que tingui més afinitat que altres fibres més hidròfiles. Tot i que el PET també té un alt índex d'hidrofobicitat, no s'han obtingut resultats tan satisfactoris, ja que al ser un teixit inert es necessitarien temperatures molt elevades per aconseguir la impregnació.

En el cas de la desorció, al augmentar el pH, les fibres més hidròfobes (PET i PAC) han assolit valors de potencial zeta més negatius, el que ha causat forts enllaços iònics amb l'aigua, i per aquest motiu tenen pitjors resultats de desorció en comparació a fibres més hidròfiles (PA, WO i CO).

En conclusió, es pot veure que la solidesa d'un principi actiu encapsulat i aplicat sobre un teixit depèn de molts factors, entre ells els que s'han anomenat en la il·lustració [10]: la relació entre teixit, principi actiu i vehicle, però a més també s'ha vist com les condicions d'aplicació influeixen notablement. És per això, que a nivell industrial s'utilitzen resines polimèriques per tal d'assegurar la retenció de les càpsules sobre els teixits i d'aquesta manera, assegurar la solidesa del rentat.

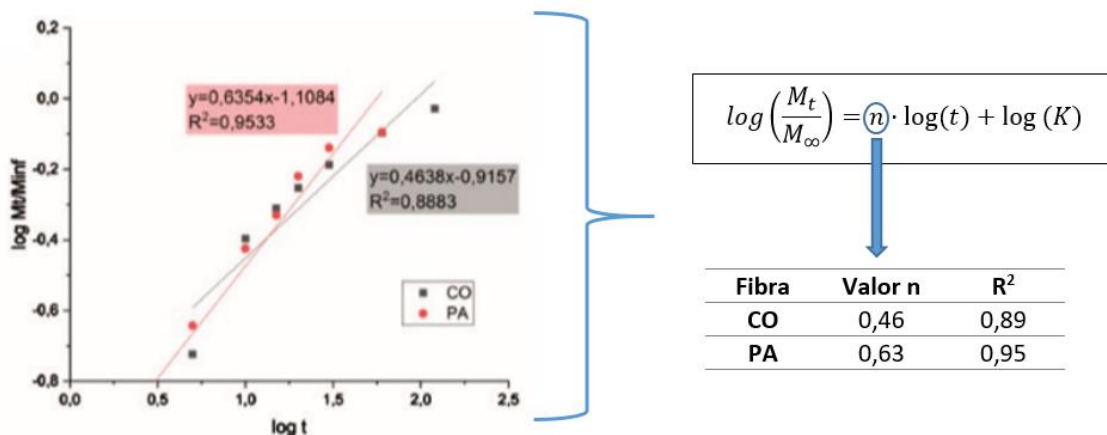
## 4.5. Modelització matemàtica

Aquest estudi es compon de dues parts. En primer lloc es fa un estudi teòric per tal d'explicar el mecanisme d'alliberament, i en segon lloc es fa un estudi quantitatiu per tal de descriure el comportament del sistema, mitjançant equacions semi-empíriques. Els resultats han estat extrets de la font [20]. El principi actiu és GA, el vehicle utilitzat són microesferes de PCL i s'ha fet l'estudi en els teixits de CO i PA. En primer lloc es representa la quantitat de principi actiu alliberat en funció del temps:



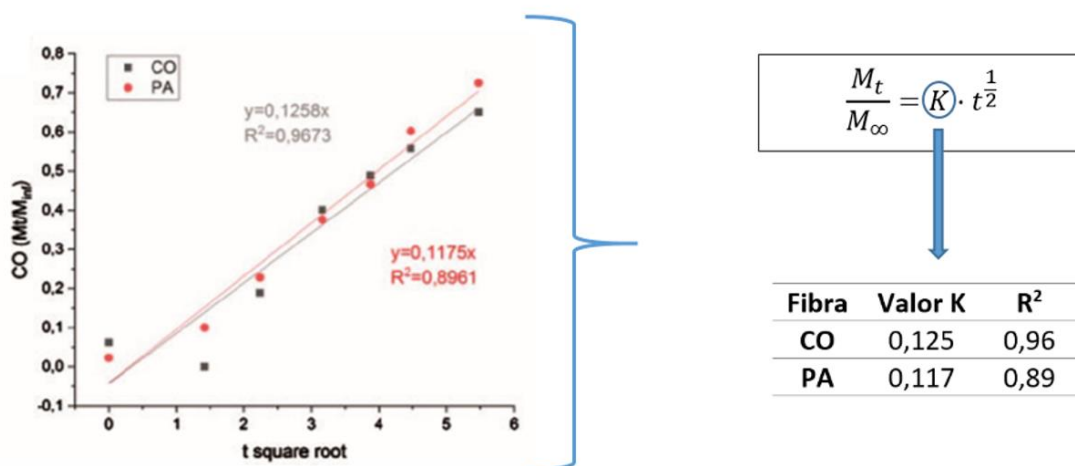
Il·lustració 11. Representació gràfica de la massa alliberada entre el temps per a les fibres de CO i PA.

Tal i com es pot apreciar en el gràfic la tendència dels dos teixits és similar. La recta del CO es troba per sobre de la recta de PA, això significa que el CO allibera més quantitat de principi actiu. D'altra banda, el PA aconsegueix l'equilibri abans. D'aquesta gràfica és important distingir el punt màxim, ja que amb aquest es podrà aconseguir la linealització de les rectes.



Il·lustració 12. Càlcul del paràmetre n a partir de la representació del logaritme de la relació de la massa alliberada entre el valor màxim de la massa, en funció el logaritme del temps.

En la il·lustració [12] es pot veure l'exemple del procediment a seguir per calcular el valor de n. Tenint en compte la taula 5, el valor de n per al CO correspon al mecanisme de difusió de Fick, i el valor de n per a PA correspon a una difusió anòmala. Es pot assumir que per a les dues fibres es pot utilitzar la segona equació de Fick.



Il·lustració 13. Càlcul del paràmetre K a partir de la representació de la relació de la massa alliberada entre el valor màxim de la massa, en funció de l'arrel quadrada del temps.

Tal i com es veu en la il·lustració [13] per a calcular el valor de la constant de Higuchi (K) es representa els valors de  $M_t/M_\infty$  en funció de l'arrel quadrada del temps. Es pot observar com els valors de la constant d'Higuchi són similars per a les dues fibres, per tant, es pot dir que en termes de transport de massa no hi ha gaire diferència.

El coeficient de difusió, serveix per a determinar quina de les dues fibres s'ajusta més als objectius, els quals són alliberar lenta y contínuament el principi actiu. L'expressió per a determinar el valor de D és la següent:

$$D = \frac{K^2 \cdot \pi \cdot \delta^2}{4} \quad [\text{Eq.7}]$$

Taula 16. Paràmetres de la constant de Higuchi (K), el gruix de la fibra ( $\delta$ ) i el coeficient de difusió (D per als teixits de CO i PA.

Fibra	K	$\delta$	D
CO	0,125	0,267	0,005
PA	0,117	0,383	0,012

Els valors de  $\delta$  han estat mesurats mitjançant un micròmetre digital 40 MAHR. Tal i com es pot observar en la taula [16], el valor de D per a PA és molt major al de CO. Com ja s'ha comentat anteriorment, els valors de K eren molt similars per als dos tèxtils, per tant, la diferència entre els resultats de D es deu al valor de  $\delta$ , que es directament proporcional al resultat. Per tant, el gruix de la fibra ( $\delta$ ) de PA és major a la fibra de CO, que implica que PA ha adsorbit més quantitat de microesferes. Aquest fet pot ser degut a l'alta interacció entre teixit i vehicle, ja que els dos són hidròfobs.

En canvi, com el valor de D és menor en el cas de CO, es pot assumir que la desorció és més lenta i controlada al llarg del temps. Aquest fet es pot explicar amb l'afinitat del principi actiu amb el CO. Quan les microesferes s'alliberen queden fixades dintre de la tela de CO, ja que tenen hidrofilitats similars.

Taula 17. Resum d'afinitats entre teixit, principi actiu GA i microesferes de PCL.

	Microesferes GA	Principi actiu GA
PA	✓ Afinitat → Hidròfobs	✗ Afinitat
CO	✗ Afinitat	✓ Afinitat → Hidròfils

Aquesta justificació coincideix amb els resultats de la taula [14]. Amb els valors obtinguts a partir de la tècnica d'esgotament de bany, es pot observar com l'adsorció del PA és major a la del CO. En canvi, els valors de la desorció del PA són majors que els del CO, ja que, si s'observa la comparació entre el primer rentat i el total, CO és capaç de mantenir major proporció de principi actiu.

Fent un balanç general es pot assegurar que la hidrofilitat juga un paper molt important a l'hora d'escollir la millor combinació entre vehicle, principi actiu i teixit. A més, és necessari tenir present la diferència entre l'afinitat que pot tenir el vehicle amb el teixit, que influeix en l'adsorció, i l'afinitat del principi actiu amb el teixit, que influeix en la desorció. Idealment, s'hauria de fer un estudi previ optimitzant les condicions per aconseguir el major percentatge d'adsorció amb la mínima desorció possible. Aquest concepte rep el nom de substantivitat, i les principals variables que influeixen són la interacció càrrega a càrrega i la hidrofilitat, tal i com s'ha comprovat.

## 5. Conclusions

L'objectiu d'aquest projecte era demostrar la viabilitat d'utilitzar teixits funcionals per al tractament d'infeccions cutànies microbianes. Tal i com s'ha mencionat al llarg del projecte, l'estudi de l'aplicació de principis actius mitjançant fibres és de gran importància, ja que s'aconsegueix un alliberament del fàrmac controlat i continu al llarg del temps. D'aquesta manera, el teixit és capaç de mantenir un bon entorn amb l'objectiu de protegir i assegurar una correcta cicatrització.

Amb el projecte present, s'ha aconseguit encapsular l'oli essencial d'orenga amb nanocàpsules de PCL. Després de caracteritzar les partícules, és conegut que la mida es troba entre 177 i 206nm, l'índex de polidispersitat és suficientment baix per a considerar que no s'han format agregats i no té comportament bimodal, però l'eficàcia d'encapsulació ha sigut per sota del 50%, resultats inferiors al que s'esperava.

En segon lloc, s'han tractat resultats d'estudis previs realitzats al IQAC-CSIC, amb diferent principi actiu i vehicle dels objectius inicials. S'ha comparat l'encapsulació de GA com a principi actiu i l'aplicació a diferents teixits amb liposomes i micel·les mixtes actuant com a vehicle, donant resultats més satisfactoris als liposomes. A més, s'han comparat dos procediments d'aplicació sobre teixits de CO, PA, PAC, PET i WO. Finalment, s'ha realitzat la modelització matemàtica dels teixits CO i PA, que són els que han donat millor resultat. Amb tota aquesta informació s'ha arribat a la conclusió que l'efectivitat d'un sistema encapsulat ve determinada per la relació entre principi actiu, vehicle i teixit, però a més, també s'ha vist com les condicions del procés juguen un paper molt important. Per tant, es conclou que cada cop que canvia algun paràmetre no es pot predir el comportament del sistema o fer una estimació dels resultats, fent que no es pugui relacionar la part experimental realitzada amb el tractament de resultats teòrics. A més, ja s'ha vist com la fibra de polièster, que és amb la que s'anava a realitzar l'estudi, no segueix la tendència general, ja que és una fibra inert.

Cal destacar la importància del terme hidrofilitat en aquest projecte, ja que la justificació dels resultats s'ha basat en l'afinitat entre vehicle-teixit i principi actiu-teixit, a més de la interacció càrrega-càrrega. S'ha arribat a la conclusió que l'afinitat entre vehicle i teixit està relacionada amb l'adsorció, i l'estudi d'afinitat entre principi actiu i teixit està relacionada amb la desorció. Per tant, l'objectiu de tot teixit funcional és trobar l'equilibri entre els termes d'adsorció i desorció, és a dir, aconseguir que el teixit adsorbeixi el màxim de principi actiu i la desorció sigui mínima, amb el fi d'aconseguir una fibra substantiva.

## 6. Anàlisi de l'impacte ambiental

L'impacte ambiental d'aquest projecte es basa en el consum d'energia que requereixen els aparells utilitzats i la utilització dels productes i reactius químics. Pel que fa al consum energètic, els aparells HPLC i l'espectrofotòmetre UV-VIS són els que han generat un major impacte, ja que han estat els més utilitzats. L'impacte mediambiental de l'energia recau en el consum de combustibles fòssils.

Pel que fa als reactius i productes químics, cal recalcar la importància de fer un correcte tractament de residus. En el centre d'investigació on s'han dut a terme els experiments, s'ofereix una formació obligatòria per a tot el personal de laboratori. La normativa exigeix la correcta identificació, classificació i etiquetatge de tots els tipus de residus. Una empresa externa s'encarrega de tractar-los seguint el marc legal.

Els residus al laboratori es classifiquen a partir de les característiques fisicoquímiques. Pel projecte present s'ha hagut de tractar el metanol, l'ACN i la acetona. El metanol es classifica en contenidors de solucions aquoses orgàniques, i l'ACN i la acetona en contenidors de dissolvents no halogenats. En el cas que les dissolucions no es tractessin correctament, aquest fet tindria greus repercussions. El metanol principalment és tòxic si és inhalat o ingerit, és inflamable i lentament biodegradable. L'ACN i la acetona també són productes nocius i inflamables. Per tant, cal tenir present que els productes químics no han de ser barrejats amb altres residus, llençats per la pica o altres accions que no s'especifiquin en el PNT d'un laboratori.

Tots els residus sòlids generats al laboratori, majoritàriament material de vidre i plàstic no reutilitzable, també s'han de gestionar correctament en contenidors. En aquest projecte s'han utilitzat recipients de plàstic per a emmagatzemar les mostres, i pipetes Pasteur de vidre i plàstic. Un cop el residus són llençats correctament, una empresa externa s'encarrega d'incinerar-los.

Tot i que no s'hagi arribat a realitzar la segona part pràctica, es considera important mencionar l'impacte de les fibres PA, PAC, WO, PET i WO. Les fibres sintètiques (PA, PAC i PET) són productes derivats del petroli i generalment no són biodegradables. A més, les fibres sintètiques desprenen microplàstics que acaben en el mar. Per tant, aquestes generen un major impacte que les fibres naturals (CO i WO), les quals sí es poden reciclar i biodegradar. El problema de les fibres naturals no està en la gestió del residu, sinó en el procés de producció, ja que normalment és necessiten grans quantitats d'aigua i energia, pel que fa que també generin un gran impacte en el medi ambient.

## 7. Anàlisi Econòmica

L'estimació del cost que ha suposat aquest projecte s'ha calculat tenint en compte els aparells utilitzats, els materials de laboratori, el consum d'energia i d'aigua, els productes químics i el cost del personal.

El consum d'energia i aigua s'ha estimat a partir de les tarifes contractades pel centre d'investigació i les hores dedicades al laboratori. El valor del cost total d'energia i aigua és de **94,36€**.

El cost dels aparells s'ha comptabilitzat tenint en compte la inversió inicial, l'amortització i el temps d'us. La inversió inicial i l'amortització són dades facilitades pel centre d'investigació.

Taula 18. Costos aparells utilitzats.

Aparell	Cost (€/h)	Cost total (€)
Zetasizer	7,12	35,60
Vortex	0,45	1,35
Centrífuga	1,33	3,99
UV-VIS	8,57	77,13
HPLC	11,95	239,00

Amb els materials de laboratori només s'ha tingut en compte el preu unitari i la quantitat que s'ha necessitat. La majoria d'aquests materials són reutilitzables, però per fer una estimació s'ha comptabilitzat el preu de compra.

Taula 19. Cost material laboratori.

Material laboratori	Unitats	Preu total (€)
Vas precipitats	5	100,00
Pipetejador (pera goma)	6	5,50
Matràs aforat	20	125,40
Matràs de fons rodó	2	52,50
Embut	1	4,00



<b>Proveta</b>	1	17,20
<b>Suport</b>	3	83,97
<b>Pipeta pasteur</b>	15	1,15
<b>Pots vidre no reutilitzables</b>	100	44,00

El preu dels reactius que s'han utilitzat s'ha estimat a partir de les quantitats en grams o litres que han estat necessàries.

Taula 20. Costos reactius o productes químics.

<b>Reactiu/producte químic</b>	<b>Preu total (€)</b>
<b>OEO</b>	4,95
<b>PCL</b>	3,24
<b>Span 80</b>	7,30
<b>Tween 80</b>	5,60
<b>Acetona</b>	12,40
<b>Acetonitril</b>	22,20
<b>Metanol</b>	26,78
<b>Aigua milli Q</b>	8,50

Per a calcular el cost del personal s'ha tingut en compte la persona que ha realitzat el projecte i un responsable de laboratori.

Taula 21. Costos del personal.

<b>Personal</b>	<b>Salari (€/h)</b>	<b>Temps invertit (h)</b>	<b>Cost total (€)</b>
<b>Projectista</b>	20	700	14.000
<b>Responsable laboratori</b>	20	200	4.000

Finalment es mostra una taula amb el resum dels costos totals que ha suposat aquest projecte:

*Taula 22. Costos totals.*

<b>Energia i aigua</b>	94,36€
<b>Aparells</b>	357,07€
<b>Material laboratori</b>	433,72€
<b>Reactius químics</b>	90,97€
<b>Personal</b>	18.000€
<b>TOTAL</b>	<b>18.976,12€</b>

## 8. Bibliografia

- [1] Acevedo, D., Navarro , Monroy, L. *Composició química del aceite esencial de hojas de orégano (Origanum vulgare)*. Cartagena: 2013.
- [2] Alonso, C. *Efecto antioxidante de cosmeto-textiles con ácido gálico encapsulado en microesferas. Artículos científicos , 2016.*
- [3] Bhatia, S. *Natural polymer drug delivery systems*. Gurgaon, India: Springer International Publishing Switzerland, 2016.
- [4] Bonet, M., Bou, E. *Microcápsulas: Caracterización y aplicación*. edX. [En línea] [Últim accés: 27 d'abril 2020] Disponible a:  
<<https://courses.edx.org/courses/coursev1:UPValenciaX+MCAP101x+3T2019/course/>>
- [5] Carreras, N. Alonso, C. Martí, M. Lis, M. *Mass transport model through the skin by microencapsulation system*. Barcelona: 2018.
- [6] Chi , H., Chen, Y. *A review of recent progress in drug and protein encapsulation: Approaches, applications and challenges*. Elsevier, 2018.
- [7] Cui, H., Zhang, C., Lin, L. *Antibacterial mechanism of oregano essential oil*. Elsevier, 2019.
- [8] De Vincenzi, M., Stamatii, A., De Vicenzi , A., Silano, M. *Constituents of aromatic plants: Carvacrol*. Elsevier, 2004.
- [9] Fraj, A. *A comparative study of oregano (Origanum Vulgare L.) essential oil-based polycaprolactone nanocapsules/microspheres: Preparation, physicochemical characterization and storage stability*. Elsevier, 2019.
- [10] Guarda, A., Rubilar , J., Miltz, J., Galotto, M. J. *The antimicrobial activity of microencapsulated thymol and carvacrol*. Elsevier, 2011.
- [11] Guterres, S., Polhmann, A., Alves, M. *Polymeric nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications*. 2007.
- [12] Jou, C. H. *Biofunctional properties of polyester fibers grafted with chitosan and collagen. Polymers for advanced technologies*. 2007.
- [13] Labet, M. Thielemans, W. *Synthesis of polycaprolactone*. Chemical Society Reviews, 2009.

- [14] Lárez Velásquez, C., Koteig Khatib, S., López González, F. *Nanopartículas: fundamentos y aplicaciones*. Mérida, Venezuela: 2009.
- [15] Lis, M., Martí, M., Coderch, L. *Advances in textile engineering. Biofunctional textiles*. Barcelona: 2015.
- [16] Martí, M. *Textiles with gallic and microspheres: in vitro release characteristics*. Journal of Microencapsulation: 2014.
- [17] Martí, M. Alonso, C. Martínez, V. Lis, M. De la maza, A. Parra, J. Coderch, L. *Cosmetotextiles with gallic acid: skin reservoir effect*. Barcelona: Journal of drug delivery, 2013.
- [18] Martí, M. Alonso, C. Martínez, V. Lis, M. De la maza, A. Parra, J. Coderch, L. *Gallic acid vehiculized through liposomes or mixed micelles in biofunctional textiles*. Barcelona: The journal of the textile institute, 2013.
- [19] Martí, M. Alonso, C. Martínez, V. Lis, M. De la maza, A. Parra, J. Coderch, L. *Permeación en piel de ácido gálico desde un cosmeto-textil: tejidos de algodón y poliamida*. Barcelona: 2013.
- [20] Martí, M. Martínez, V. Lis, M. Coderch, L. *Mathematical models for drug delivery from textile*. Barcelona: Journal of industrial textiles, 2019.
- [21] Moser, K. *Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro*. Elsevier: 2001.
- [22] Rocha Formiga, F. *Sistemas nanoparticulados a base de poliésteres*. Navarra: Research Gate, 2009.
- [23] Suffredini, G. *New applications of nanotechnology for neuroimaging*. American society of neuroradiology, 2013.
- [24] Urrejola, M. *Sistemas de nanopartículas poliméricas II: Estructura, Métodos de elaboración, Características, Propiedades, biofuncionalización y tecnologías de auto-ensamblaje Capa por Capa*. International Journal of Morphology, 2018.

## 8.1. Bibliografia complementaria

En aquest apartat s'inclou tota aquella bibliografia que no ha estat utilitzada en el projecte en sí, però és rellevant. Per aquest projecte, bàsicament s'inclou la bibliografia de les fitxes de seguretat dels productes químics utilitzats.

*Fichas Internacionales de Seguridad. Metanol. ICSC: 0057.* [En línia] [Últim accés: 18 de juny de 2020]

Disponible a:

<[https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/ts\\_fundiciones\\_zestoa/es\\_14745/adjuntos/Ficha\\_SeguridadMETANOL.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/ts_fundiciones_zestoa/es_14745/adjuntos/Ficha_SeguridadMETANOL.pdf)>

*Fichas Internacionales de Seguridad Química. Acetona. ICSC: 0087.* [En línia] [Últim accés: 18 de juny

de 2020] Disponible a: <[http://sct.uab.cat/l-amb-controlat/sites/sct.uab.cat.l-amb-](http://sct.uab.cat/l-amb-controlat/sites/sct.uab.cat.l-amb-controlat/files/Acetona.pdf)

[controlat/files/Acetona.pdf](http://sct.uab.cat/l-amb-controlat/sites/sct.uab.cat.l-amb-controlat/files/Acetona.pdf)>

*Fichas internacionales de Seguridad Química. Acetonitrilo. ICSC: 0088.* [En línia] [Últim accés: 18 de juny

de 2020] Disponible a: <[http://www.insumos-labcentral.unlu.edu.ar/sites/www.insumos-](http://www.insumos-labcentral.unlu.edu.ar/sites/www.insumos-labcentral.unlu.edu.ar/files/site/Acetonitrilo.pdf)

[labcentral.unlu.edu.ar/files/site/Acetonitrilo.pdf](http://www.insumos-labcentral.unlu.edu.ar/files/site/Acetonitrilo.pdf)>

## 9. Annex A

Taula 23. Resultats caracterització nanopartícules amb Zetasizer.

Rèplica	Nanocàpsules	Diàmetre [nm]	Índex Polidispersitat	Potencial Z
1	1.1	177,1	0,206	-18,3
	1.2	179,2	0,217	-19,9
	1.3	176,6	0,235	-18,6
	<b>Mitja</b>	<b>177,1</b>	<b>0,217</b>	<b>-18,6</b>
2	2.1	206,3	0,192	-20,8
	2.2	201,9	0,245	-20,4
	2.3	206,1	0,215	-21,8
	<b>Mitja</b>	<b>206,1</b>	<b>0,215</b>	<b>-20,8</b>

Taula 24. Resultats de la caracterització de la dissolució conjunta.

Barreja nanocàpsules	Diàmetre [nm]	Índex Polidispersitat	Potencial Z
1	177,9	0,20	-25,3
2	175,4	0,19	-29,2
3	173,8	0,21	-20,6
<b>Mitja</b>	<b>174,6 ± 3,24</b>	<b>0,20</b>	<b>-25,3</b>

Taula 25. Valors d'absorbàncies amb la tècnica espectrofotometria i càlcul de les concentracions a partir recta calibratge.

Mostra sobrenedant	Absorbància	Càlcul de concentració (mg/ml)
1	0,4781	3,2291
2	0,4662	3,1440
3	0,4773	3,2234
<b>Mitja</b>	<b>0,4739</b>	<b>3,1990</b>

Taula 26. Valors d'àrees mesurades amb la tècnica HPLC i càlcul de les concentracions a partir recta calibratge, de les mostres de NC.

Mostra NC	Àrea (UA)	Càlcul de concentració (mg/ml)
1.1	5028390	3,7
1.2	4996904	3,7
1.3	5101085	3,7
2.1	4864703	3,6
2.2	4847424	3,5
2.3	4877509	3,6
3.1	4917163	3,6
3.2	5082970	3,7
3.3	5017509	3,7
<b>Mitja</b>	<b>4970406</b>	<b>3,6</b>

Taula 27. Valors d'àrees mesurades amb la tècnica HPLC i càlcul de les concentracions a partir recta calibratge, de les mostres d'OEO.

Mostra OEO	Àrea	Càlcul de concentració (mg/ml)
1	9888390	7,2
2	10102655	7,4
3	9683896	7,0
Mitja	9891647	7,2



## 10. Annex B

En aquest annex s'aprofundeix en la descripció dels aparells utilitzats, el funcionament i la posada en marxa, entre d'altres.

### 10.1. Centrífuga

La centrífuga accelera el procés de separació, sedimentació o flotació. Si la densitat del sòlid és major a la del líquid, llavors sedimentarà. Si la densitat del sòlid és inferior a la del líquid, llavors flotarà.

#### Informació bàsica

Taula 28. Característiques principals de la centrífuga.

<b>Model</b>	Centrífuga refrigerada biocen 22R
<b>Capacitat tubs [ml]</b>	0,2-50
<b>Rang temperatura [°C]</b>	20-40
<b>Utilitat principal</b>	Separar components d'una barreja homogènia

#### Funcionament



Il·lustració 14. Pantalla i tecles del model de centrífuga utilitzat.

Taula 29. Referència i explicació de les tecles de la il·lustració 14.

1	Baixa paràmetre seleccionat
2	Puja paràmetre seleccionat
3	Posa en marxa o para el centrifugat
4	Obra la tapa
5	Canvia de paràmetre (temps, r.p.m, temperatura)

Passos a seguir:

1. Saber les condicions idònies de centrifuga, segons la composició de la dissolució que es vol separar.
2. Definir les condicions utilitzant els botons 1,2 i 5.
3. Introduir la mostra en ependors.
4. Obrir la tapa amb el botó 4.
5. Deixar centrifugar el temps establert.

#### Elecció del rotor

- El rotor rectangular 45º pot processar fins a 24 microtubs de 2,2ml i arribar a un valor de r.p.m màxim de 18.100.
- El rotor horitzontal pot processar fins a 8 tubs cònics de 15ml i arribar a un valor de r.p.m màxim de 8.000.

#### Centrifugació de materials perillosos o altament densos

No es poden utilitzar materials inflamables, explosius o materials que reaccionen violentament, és a dir, no s'ha de centrifugar en el mateix cicle de treball dos materials que reaccionin químicament.

S'ha de tenir en compte que per cada r.p.m existeix un valor de densitat màxim que no es pot sobrepassar. Per tal de centrifugar substàncies amb major densitat serà estrictament necessari reduir la velocitat de treball.

Per a poder determinar nous valors de r.p.m s'ha d'aplicar la següent fórmula:

$$RPM \text{ corregides} = \left( \frac{1.2}{\text{major desidad}} \cdot RPM \text{ definides} \right) \cdot 1/2 \quad [\text{Eq.8}]$$

### Escalfament de la cambra

Depenent de la velocitat de gir i el tipus de rotor, la centrífuga crea un increment de temperatura. És important respectar les distàncies de seguretat per tal d'assegurar la correcta refrigeració.

## **10.2. Zetasizer**

### Definicions

- Anàlisi d'acumulants: analitza la funció de correlació generada per un experiment DLS. Amb aquest anàlisi es pot calcular un valor mig de la mida ( $z$ ), i un paràmetre d'amplada conegut com a índex de polidispersitat (Pdl).
- Índex de polidispersitat: número calculat a partir d'un ajust de les dades de correlació. És adimensional i es troba amb valors compresos entre 0 i 1.
- Mida mitjana ( $z$ ): també és conegut com la mitja dels acumulants. És el paràmetre primari més estable produït per la tècnica. Ha de ser monomodal, de forma esfèrica o quasi esfèrica i monodispersa.
- Diàmetre hidrodinàmic: mida d'una esfera hipotètica, que es difon de la mateixa manera que la partícula que s'està mesurant. El diàmetre hidrodinàmic correspon al diàmetre d'una esfera que té el mateix coeficient de difusió traslacional.

### Objectius

Mesurar i comprovar la qualitat de la mesura de les partícules i el valor del potencial zeta.

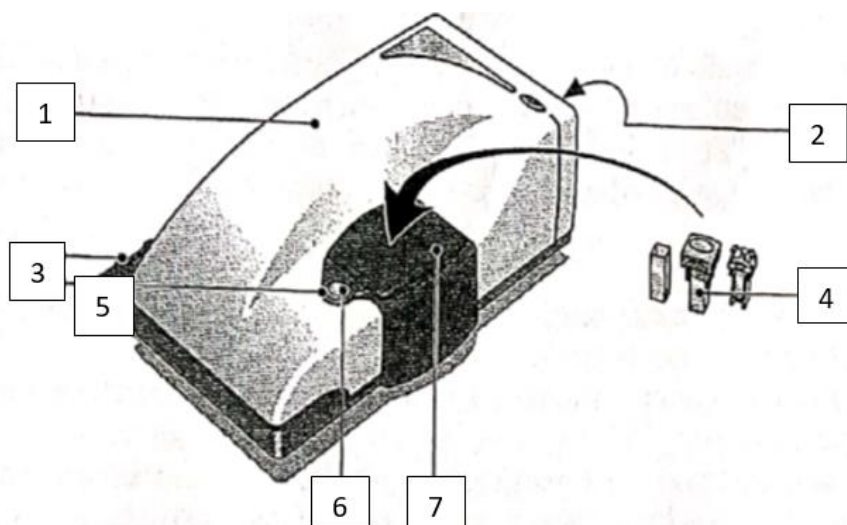
### Descripció

Instrument compacte que s'utilitza per a caracteritzar partícules, polímers, proteïnes o micel·les.

Permet mesurar la mida de les partícules amb un angle de  $173^\circ$  dins del rang de 0,6nm fins 6 micres.

A través del mesurament dels paràmetres de mida de partícula i potencial zeta es pot caracteritzar l'estabilitat d'una dispersió (emulsions, espumes, etc), o bé determinar impureses, entre d'altres utilitats.

## Descripció equip



Il·lustració 15. Representació del model de zetazíster utilitzat. Font proporcionada pel centre d'investigació CSIC.

Taula 30. Referència i explicació a la numeració de la il·lustració 15.

1	Unitat òptica
2	Panell de connexions
3	Zona de col·locació de cel·les en repòs
4	Tipus de cel·la
5	Llum indicadora de l'equip
6	Botó d'apertura de la zona de mesura
7	Àrea de la cel·la

## Preparació de la mostra

1. Les mostres han de tenir una dispersió de partícules en medi líquid (dispersant).
2. Per tal de mesurar la distribució de mides en forma d'intensitat no és necessari conèixer l'índex de refracció de la partícula, ni l'índex d'absorció, només quan es vol obtenir la distribució en número o volum.
3. El dispersant ha de ser transparent, tenir diferent índex de refracció que les partícules. A més, ha de ser compatible amb les partícules i tenir l'índex de refracció i viscositat coneguts.

## Mesura de la mostra

### Tipus de cubeta

- Per a mesures en dispersants aquosos o alcohòlics s'utilitzen cubetes de plàstic.
- Per a mesures en dissolvents orgànics s'utilitzen cubetes reutilitzables de cuarç o vidre.

### Mesura a partir del processament informàtic

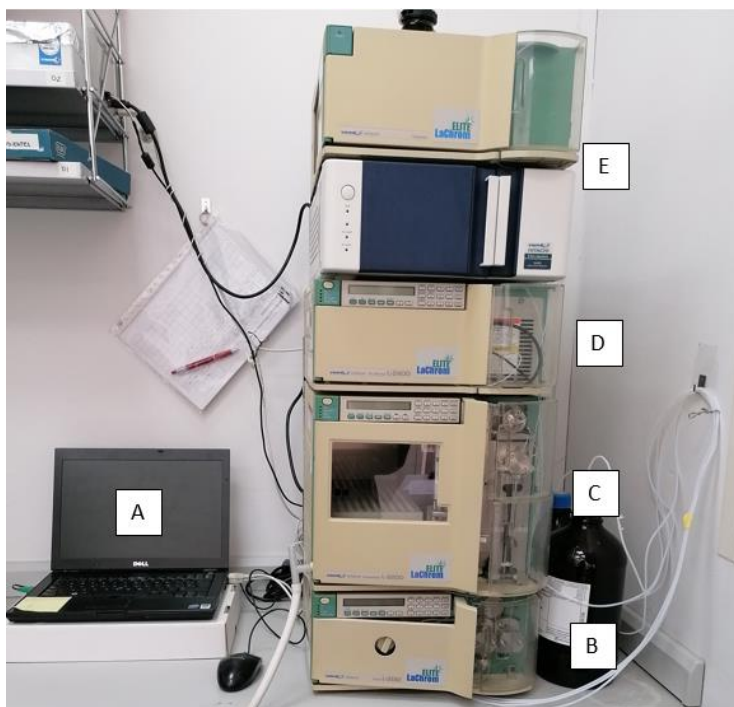
- Nova mesura manual: determinar el tipus de mesura a realitzar. Material del que està compostat la mostra, dispersant, temperatura i tipus de cel·la.
- Després la mesura comença a realitzar-se.
- Per a veure les mesures, s'ha de clicar la barra d'eines (measurement files) i després l'opció Multi-View.

## **10.3. HPLC**

### Definicions

- HPLC: high performance liquid chromatography = cromatografia líquida d'alta resolució.
- BPL: bones pràctiques de laboratori.
- Validació de mètodes: procés pel qual es demostra que els procediments analítics són per al ús indicat.
- Especificitat: capacitat del mètode analític per a poder identificar l'analit de les possibles senyals/interferències dels components de la matriu o d'altres components de la mostra.
- Linealitat: capacitat per obtenir resultats de prova que siguin proporcionals, ja sigui directament o bé mitjançant una transformació matemàtica ben definida.
- Límit de quantificació (LDQ): menor quantitat d'analit en una mostra que pot determinar-se amb precisió i exactitud acceptables sota les condicions de l'experiment.
- Límit de detecció (LDD): menor quantitat d'analit que pot detectar-se d'una mostra, tot i que no sigui necessàriament quantificable, sota les condicions de l'experiment.
- Exactitud: ens indica el grau de proximitat del resultat de l'analit obtingut pel mètode analític amb el valor nominal en la mostra analitzada
- Precisió: grau de coincidència entre els resultats de les mostres individuals d'una mostra homogènia. S'obté mitjançant el càlcul de la covariància i s'expressa en percentatge.

## Funcionament



*Il·lustració 16. HPLC amb referència dels elements que el componen.*

*Taula 31. Explicació a les referències de la il·lustració 16.*

A	Ordinador amb el software EZChrom Elite v 3.3.2
B	Bomba Pump L-2130
C	Autoinjector L-2200
D	Detector UV L-2400 DAD
E	Organitzador L-2000

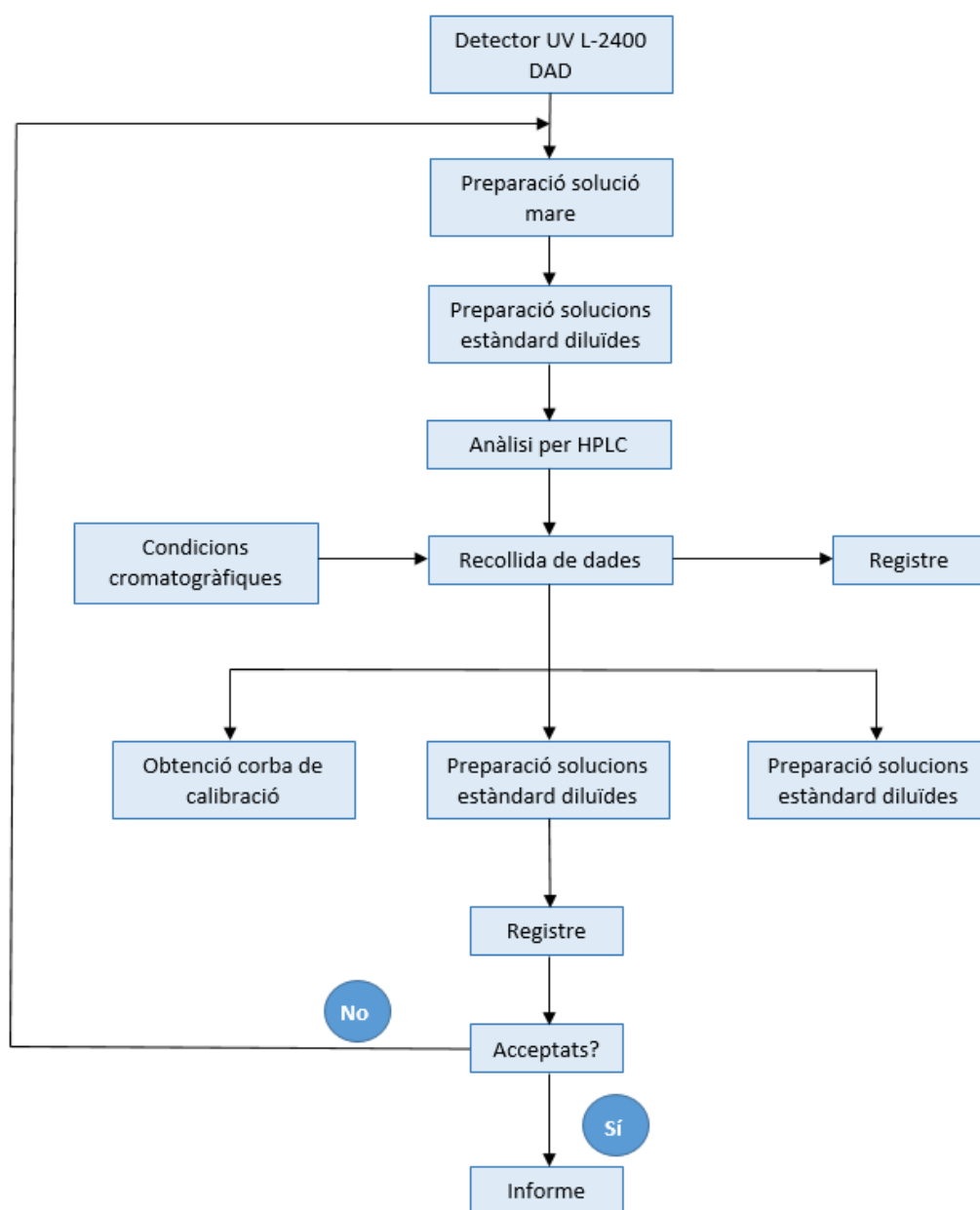
### Passos a seguir

1. Entrada al software EZChrom Elite
2. Determinacions informàtiques per al anàlisi: una sèrie completa consta d'un condicionament, de les punxades de les mostres i d'una neteja.
3. Observacions prèvies al ús de les mostres: totes les mostres han de filtrar-se abans de passar-les pel vial que les contingui. El porus del filtre ha de ser un màxim de 0,45 micròmetres de gran.
4. Adequació de la columna: Si és necessari, es realitzarà un canvi de columna cromatogràfica segons l'estudi determinat.

5. Adequació de les fases mòbils: desgasificació, filtres i canals. Comprovar que existeix suficient volum de fase mòbil, i desgasificar tots els dissolvents/solucions de la fase mòbil amb heli.
6. Adequació de l'ampolla per a la neteja de l'agulla.
7. Control i tractament de la garrafa de residus.
8. Posada en marxa dels components de l'equip.
9. Purga de la bomba
10. Purga de la xeringa
11. Condicionament
12. Començament de la mesura i punxat de les mostres
13. Neteja
14. Finalització de la mesura
15. Visualització i determinació dels resultats emmagatzemats
16. Visualització de l'Audit trail i display log
17. Copia de seguretat

#### Validació del mètode analític per HPLC

- a. Condicions cromatogràfiques. s'han de definir bé les condicions del mètode. Paràmetres a tenir en compte:
  - Tipus columna
  - Longitud onada de detecció
  - Flux de la fase mòbil
  - Volum injecció
  - Composició i percentatge fase mòbil
  - Temps retenció analit
  
- b. Especificitat del mètode  
L'analit ha de poder identificar-se i detectar-se quan es troba en una mostra/matriu amb altres excipients o impureses.
  
- c. Procediments a seguir
  1. Preparar dissolució estàndard de l'analit pur
  2. Preparar diò mostra placebo i 3 rèpliques de cada mostra problema, en el dissolvent extractor apropiat.
  3. Preparar mostra placebo de la matriu que s'utilitzarà en el estudi.



Il·lustració 17. Diagrama de flux de la validació del mètode analític HPLC.

## 10.4. Espectrofotòmetre UV-VIS

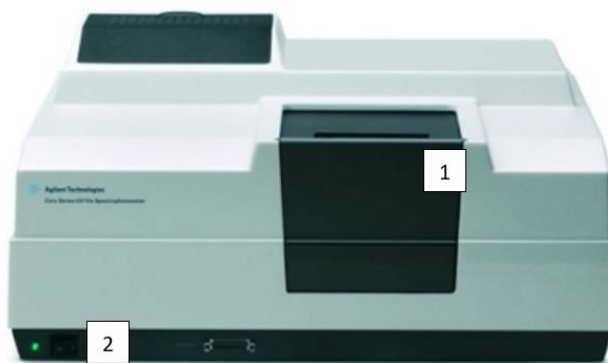
Taula 32. Característiques principals del model d'espectrofotòmetre utilitzat.

Model	Espectrofotòmetre Cary 300 UV-Viible
Detecció	R928 PMT



Format	Faç de llum única
Tipus	UV-VIS
Exactitud	± 2nm
Longitud d'ona	200-800nm
Font llum	Tungstè-Halògen/Deuteri
Software	Cary WinUV
Tipus de mostra	Líquida

Funcionament



Il·lustració 18 numeració dels elements principals de l'espectrofotòmetre utilitzat.

Taula 33. Descripció de la numeració de la il·lustració 18.



1	Tapa manual per introduir cubetes
2	Botó d'encès i apagat

Altres característiques

- Rang d'absorbància de més de cinc unitats.
- S'adapta a diferents temperatures, reflectància, etc.
- Control òptim sobre la resolució espectral.
- Control de fase per tal d'evitar el desplaçament de la suspensió de pics a velocitats d'escanejat elevades.
- Cubetes de vidre i quars que eviten l'exposició a ambients corrosius i fa més senzilla la neteja.

## 11. Annex C

En aquest annex s'adjunten les fitxes de seguretat dels compostos utilitzats en els experiments.

ACETONA		ICSC: 0087 Abril 2009	
CAS: 67-64-1 RTECS: ALS150000 NU: 1090 CE Índex: Anexo I: 606-001-00-8 CE / EINECS: 200-662-2		2-Propanona Dimetil cetona Metil cetona $C_3H_6O / CH_3-CO-CH_3$ Massa molecular: 58.1	
			
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
<b>INCENDIO</b>	Altamente inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, espuma resistente al alcohol, agua en grandes cantidades o dióxido de carbono.
<b>EXPLOSIÓN</b>	Las mezclas vapor/aire son explosivas. El calentamiento intenso puede producir aumento de la presión con riesgo de estallido.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosión. NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular. Utilícense herramientas manuales no generadoras de chispas.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN			
<b>Inhalación</b>	Dolor de garganta. Tos. Confusión mental. Dolor de cabeza. Vértigo. Somnolencia. Pérdida del conocimiento.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio y reposo. Proporcionar asistencia médica.
<b>Piel</b>	Piel seca.	Gautes de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar y lavar la piel con agua y jabón.
<b>Ojos</b>	Enrojecimiento. Dolor. Visión borrosa.	Gafas de protección de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad). Proporcionar asistencia médica.
<b>Ingestión</b>	Náuseas. Vómitos. (Ver Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo. Lavarse las manos antes de comer.	Enjuagar la boca. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Eliminar toda fuente de ignición. Ventilar. Protección personal: filtro para gases y vapores orgánicos de bajo punto de ebullición adaptado a la concentración de la sustancia en el aire. NO verterlo en el alcantarillado. Recoger el líquido procedente de la fuga en recipientes precintables. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. Eliminarlo a continuación con agua abundante.		Clasificación UE Símbolo: F, Xi R: 11-36-66-87 S: (2)-9-16-26-46 Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: II Clasificación GHS Peligro Líquido y vapores muy inflamables. Provoce irritación ocular.	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Código NFPA: H1; F3; R0		A prueba de incendio. Separado de: Ver Peligros Químicos. Almacenar en un área sin acceso a desagües o alcantarillas.	
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2009			
			

VEASE INFORMACIÓN IMPORTANTE AL DORSO

<b>ACETONA</b>		<b>ICSC: 0087</b>
<b>DATOS IMPORTANTES</b>		
<p><b>ESTADO FÍSICO; ASPECTO</b> Líquido incoloro de olor característico.</p> <p><b>PELIGROS FÍSICOS</b> El vapor es más denso que el aire y puede extenderse a ras del suelo. Posible ignición en punto distante.</p> <p><b>PELIGROS QUÍMICOS</b> La sustancia puede formar peróxidos explosivos en contacto con oxidantes fuertes tales como ácido acético, ácido nítrico y peróxido de hidrógeno. Reacciona con cloroformo y bromoformo en medio básico, originando peligro de incendio y explosión. Ataca a los plásticos.</p> <p><b>LÍMITES DE EXPOSICIÓN</b> TLV: 500 ppm como TWA, 750 ppm como STEL. A4 (no clasificable como cancerígeno humano). BEI establecido (ACGIH 2009). LEP UE: 500 ppm, 1210 mg/m<sup>3</sup> como TWA (EU 2000).</p>	<p><b>VÍAS DE EXPOSICIÓN</b> La sustancia se puede absorber por inhalación.</p> <p><b>RIESGO DE INHALACIÓN</b> Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire, sin embargo, más rápidamente por pulverización o cuando se dispersa.</p> <p><b>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN</b> La sustancia irrita los ojos y el tracto respiratorio. La exposición a altas concentraciones puede producir disminución del estado de alerta.</p> <p><b>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA</b> El líquido desengrasa la piel. El contacto repetido puede producir piel seca y agrietada.</p>	
<b>PROPIEDADES FÍSICAS</b>		
<p>Punto de ebullición: 56°C Punto de fusión: -95°C Densidad relativa (agua = 1): 0.8 Solubilidad en agua: miscible. Presión de vapor, kPa a 20°C: 24 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 2.0</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.2 Punto de inflamación: -18°C c.c. Temperatura de autoignición: 485°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 2.2-13 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: -0.24 Viscosidad, mm<sup>2</sup>/s a 40 °C: 0.34</p>	
<b>DATOS AMBIENTALES</b>		
<b>NOTAS</b>		
El consumo de bebidas alcohólicas aumenta el efecto nocivo.		
<b>INFORMACIÓN ADICIONAL</b>		
<p>Límites de Exposición Profesional (INSHT 2011):</p> <p>VLA-ED: 500 ppm; 1210 mg/m<sup>3</sup></p> <p>VLB: 50 mg/l en orina. Nota I.</p>		
<b>NOTA LEGAL</b>	Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.	
© IPCS, CE 2009		



**ACETONITRILO**

ICSC: 0088




ACETONITRILO  
 Cianuro de metilo  
 Cianometano  
 Etanonitrilo  
 $C_2H_3N/CH_3CN$   
 Masa molecular: 41.0

Nº CAS 75-05-8  
 Nº RTECS AL7700000  
 Nº ICSC 0088  
 Nº NU 1648  
 Nº CE 608-001-00-3



TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMERO AUXILIO/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
<b>INCENDIO</b>	Inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar. NO poner en contacto con oxidantes.	Espuma resistente al alcohol, polvo, dióxido de carbono. Los bomberos deberían emplear indumentaria de protección completa, incluyendo equipo autónomo de respiración.
<b>EXPLOSION</b>	Las mezclas vapor/aire son explosivas. Por encima de 12.8°C: pueden formarse mezclas explosivas vapor/aire. Riesgo de incendio y explosión en contacto con oxidantes.	Por encima de 12.8°C: sistema cerrado, ventilación y equipo eléctrico a prueba de explosiones. Evitar la generación de cargas electrostáticas (por ejemplo, mediante conexión a tierra). NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua. Los bomberos deberían emplear indumentaria de protección completa, incluyendo equipo autónomo de respiración.
<b>EXPOSICION</b>		¡HIGIENE ESTRICTA!	
<b>• INHALACION</b>	Dolor de garganta, vómitos, dificultad respiratoria, debilidad, dolor abdominal, convulsiones, pérdida del conocimiento. (Síntomas no inmediatos: véanse Notas).	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo, respiración artificial si estuviera indicada y proporcionar asistencia médica.
<b>• PIEL</b>	¡PUEDE ABSORBERSE! Enrojecimiento, (para mayor información véase Inhalación).	Guantes protectores y traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas, aclarar la piel con agua abundante o ducharse y proporcionar asistencia médica.
<b>• OJOS</b>	Enrojecimiento, dolor.	Pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
<b>• INGESTION</b>	(Para mayor información véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo. Lavarse las manos antes de comer.	Enjuagar la boca, dar a beber agua abundante, provocar el vómito (¡UNICAMENTE EN PERSONAS CONSCIENTES!) y proporcionar asistencia médica.

DERRAMAS Y FUGAS	ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO
Ventilar. Eliminar todas las fuentes de ignición. Recoger el líquido procedente de la fuga en recipientes herméticos, absorber el líquido residual en arena seca o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. (Protección personal adicional: traje de protección completa incluyendo equipo autónomo de respiración).	A prueba de incendio. Separado de ácidos y oxidantes. Mantener en lugar fresco y bien ventilado.	No transportar con alimentos y piensos. símbolo F símbolo T R: 11-23/24/25 S: (1/2-)16/27/45 Clasificación de Peligros NU: 3 Riesgos Subsidiarios NU: 6.1 Grupo de Envasado NU: II CE: 

## ACETONITRILO

ICSC: 0088


<b>D A T O S  I M P O R T A N T E S</b>	<p><b>ESTADO FISICO; ASPECTO</b> Líquido incoloro, de olor característico.</p> <p><b>PELIGROS FISICOS</b> El vapor es más denso que el aire y puede extenderse a ras del suelo; posible ignición en punto distante. El vapor se mezcla bien con el aire, formándose fácilmente mezclas explosivas. Como resultado del flujo, agitación, etc., se pueden generar cargas electrostáticas.</p> <p><b>PELIGROS QUIMICOS</b> Por combustión, formación de humos tóxicos de cianuro de hidrógeno y óxidos de nitrógeno. La sustancia se descompone en contacto con ácidos, agua y vapor de agua produciendo humos tóxicos y vapor inflamable. Reacciona con oxidantes fuertes originando peligro de incendio y explosión. Ataca a algunas formas de plástico, caucho y recubrimientos.</p> <p><b>LIMITES DE EXPOSICION</b> TLV (como TWA): 40 ppm; 67 mg/m<sup>3</sup> (ACGIH 1993-1994). TLV (como STEL): 60 ppm; 101 mg/m<sup>3</sup> (piel) (ACGIH 1993-1994).</p>	<p><b>VIAS DE EXPOSICION</b> La sustancia se puede absorber por inhalación del vapor, a través de la piel y por ingestión.</p> <p><b>RIESGO DE INHALACION</b> Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire.</p> <p><b>EFFECTOS DE EXPOSICION DE CORTA DURACION</b> La sustancia irrita los ojos, la piel y el tracto respiratorio. La sustancia puede causar efectos en la respiración celular (inhibición), dando lugar a alteraciones funcionales. La exposición a altas concentraciones puede producir la muerte. Los efectos pueden aparecer de forma no inmediata. Se recomienda vigilancia médica.</p> <p><b>EFFECTOS DE EXPOSICION PROLONGADA O REPETIDA</b> La experimentación animal muestra que esta sustancia posiblemente cause malformaciones congénitas en recién nacidos.</p>
	<p><b>PROPIEDADES FISICAS</b></p> <p>Punto de ebullición: 81°C Punto de fusión: -45°C Densidad relativa (agua = 1): 0.8 Solubilidad en agua: Miscible Presión de vapor, kPa a 20°C: 9.60 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 1.4</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.04 Punto de inflamación: 12.8°C (c.c.) Temperatura de autoignición: 524°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 3.0-16 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: -0.3</p>
<b>DATOS AMBIENTALES</b>		
<b>NOTAS</b>		
<p>Los síntomas de intoxicación aguda no se ponen de manifiesto hasta pasadas algunas horas.                      Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-148                      Código NFPA: H 2; F 3; R 0;</p>		
<b>INFORMACION ADICIONAL</b>		

FISQ: 3-005 ACETONITRILO		
ICSC: 0088	© CCE, IPCS, 1994	ACETONITRILO
<b>NOTA LEGAL IMPORTANTE:</b>	<p>Ni la CCE ni la IPCS ni sus representantes son responsables del posible uso de esta información. Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. La versión española incluye el etiquetado asignado por la clasificación europea, actualizado a la vigésima adaptación de la Directiva 67/548/CEE traspuesta a la legislación española por el Real Decreto 363/95 (BOE 5.6.95).</p>	

© INSHT

## METANOL

ICSC: 0057

			
<p><b>METANOL</b> Alcohol metílico Carbinol Monohidroximetano CH<sub>3</sub>OH Masa molecular: 32.0</p>			
<p>Nº CAS 67-56-1 Nº RTECS PC140000 Nº ICSC 0057 Nº NU 1230 Nº CE 603-001-00-X</p> <div style="text-align: right;"></div>			
TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
<b>INCENDIO</b>	Altamente inflamable. Arde con una llama invisible. Explosivo.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar. NO poner en contacto con oxidantes.	Polvo, espuma resistente al alcohol, agua en grandes cantidades, dióxido de carbono.
<b>EXPLOSION</b>	Las mezclas vapor/aire son explosivas.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosiones (véanse Notas).	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
<b>EXPOSICION</b>		<b>¡EVITAR LA EXPOSICION DE ADOLESCENTES Y NIÑOS!</b>	
• <b>INHALACION</b>	Tos, vértigo, dolor de cabeza, náuseas.	Ventilación. Extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo y proporcionar asistencia médica.
• <b>PIEL</b>	¡PUEDE ABSORBERSE! Piel seca, enrojecimiento.	Guantes protectores y traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas, aclarar la piel con agua abundante o ducharse y proporcionar asistencia médica.
• <b>OJOS</b>	Enrojecimiento, dolor.	Gafas ajustadas de seguridad o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
• <b>INGESTION</b>	Dolor abdominal, jadeo, pérdida del conocimiento, vómitos (para mayor información véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Provocar el vómito (¡UNICAMENTE EN PERSONAS CONSCIENTES!) y proporcionar asistencia médica.
DERRAMAS Y FUGAS	ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO	
Evacuar la zona de peligro. Recoger el líquido procedente de la fuga en recipientes herméticos, eliminar el líquido derramado con agua abundante y el vapor con agua pulverizada. (Protección personal adicional: traje de protección completa incluyendo equipo autónomo de respiración).	A prueba de incendio. Separado de oxidantes fuertes. Mantener en lugar fresco.	No transportar con alimentos y piensos. símbolo F símbolo T R: 11-23/24/25-39-23/24/25 S: (1/2)-7-16-36/37-45 Clasificación de Peligros NU: 3 Riesgos Subsidiarios NU: 6.1 Grupo de Envasado NU: II CE: <div style="text-align: right;">  </div>	
VEASE AL DORSO INFORMACION IMPORTANTE			
<p>ICSC: 0057 <span style="float: right;">Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión de las Comunidades Europeas © CCE, IPCS, 1994</span></p>			

# METANOL

ICSC: 0057

<b>D A T O S I M P O R T A N T E S</b>	<p><b>ESTADO FISICO; ASPECTO</b> Líquido incoloro, de olor característico.</p> <p><b>PELIGROS FISICOS</b> El vapor se mezcla bien con el aire, formándose fácilmente mezclas explosivas.</p> <p><b>PELIGROS QUIMICOS</b> La sustancia se descompone al calentarla intensamente, produciendo monóxido de carbono y formaldehído. Reacciona violentamente con oxidantes, originando peligro de incendio y explosión. Ataca al plomo y al aluminio.</p> <p><b>LIMITES DE EXPOSICION</b> TLV (como TWA): 200 ppm; 262 mg/m<sup>3</sup> (piel) (ACGIH 1993-1994). TLV (como STEL): 250 ppm; 328 mg/m<sup>3</sup> (piel) (ACGIH 1993-1994).</p>	<p><b>VIAS DE EXPOSICION</b> La sustancia se puede absorber por inhalación, a través de la piel y por ingestión.</p> <p><b>RIESGO DE INHALACION</b> Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire.</p> <p><b>EFFECTOS DE EXPOSICION CORTA</b> La sustancia irrita los ojos, la piel y el tracto respiratorio. La sustancia puede causar efectos en el sistema nervioso central, dando lugar a una pérdida del conocimiento. La exposición por ingestión puede producir ceguera y sordera. Los efectos pueden aparecer de forma no inmediata. Se recomienda vigilancia médica.</p> <p><b>EFFECTOS DE EXPOSICION PROLONGADA</b> El contacto prolongado o repetido con la piel puede producir dermatitis. La sustancia puede afectar al sistema nervioso central, dando lugar a dolores de cabeza persistentes y alteraciones de la visión.</p>
	<p><b>PROPIEDADES FISICAS</b></p> <p>Punto de ebullición: 65°C Punto de fusión: -94°C Densidad relativa (agua = 1): 0.79 Solubilidad en agua: Miscible Presión de vapor, kPa a 20°C: 12.3 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 1.1</p> <p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire=1): 1.01 Punto de inflamación: (c.c.) 12°C Temperatura de autoignición: 385°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 6-35.6 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: -0.82/-0.66</p>	
<p><b>DATOS AMBIENTALES</b></p>  <p>La sustancia presenta una baja toxicidad para los organismos acuáticos y terrestres.</p>		
<b>NOTAS</b>		
<p>EXPLOSION/PREVENCIÓN: Utilícense herramientas manuales no generadoras de chispas. Está indicado un examen médico periódico dependiendo del grado de exposición.</p> <p style="text-align: right;">Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-36 Código NFPA: H 1; F 3; R 0;</p>		
<b>INFORMACION ADICIONAL</b>		
FISQ: 3-138 METANOL		
ICSC: 0057		<b>METANOL</b>
© CCE, IPCS, 1994		
<p><b>NOTA LEGAL IMPORTANTE:</b></p>	<p>Ni la CCE ni la IPCS ni sus representantes son responsables del posible uso de esta información. Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. La versión española incluye el etiquetado asignado por la clasificación europea, actualizado a la vigésima adaptación de la Directiva 67/548/CEE traspuesta a la legislación española por el Real Decreto 363/95 (BOE 5.6.95).</p>	