



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES COMPUESTOS
(POLÍMERO- HIDROXIAPATITA) PARA SU USO COMO SUSTITUTO DE
TEJIDO ÓSEO”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

PRESENTA
ING. GUILLERMO ESPINOSA ACOSTA

TUTOR
DRA. MIRIAM ROCÍO ESTÉVEZ GONZÁLEZ
CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA

COMITÉ TUTOR
DRA. SUSANA VARGAS MUÑOZ
CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Índice.....	1
Índice de figuras.....	4
Índice de tablas.....	7
I.- Resumen.....	8
II.- Abstract.....	9
III.- Introducción.....	10
III.1.- Planteamiento del problema.....	12
III.2.- Hipótesis.....	12
III.3.- Justificación.....	13
III.4.- Objetivos.....	14
III.4.1.- Objetivos generales.....	14
III.4.2.- Objetivos específicos.....	14
IV.- Antecedentes.....	15
V.- Biomateriales y sus aplicaciones.....	18
V.1.- Biomateriales.....	18
V.2.- Materiales implantables.....	20
V.2.1.- Materiales metálicos.....	20
V.2.2.- Materiales cerámicos.....	21
V.2.3.- Materiales poliméricos.....	21

VI.- Polímeros.....	22
VI.1.- Reacciones de polimerización.....	22
VI.2.- Formación de polímeros.....	23
VI.3.- Procesos de polimerización.....	25
VII.- Nuevos biomateriales poliméricos: Aportes de la química	
Macromolecular.....	27
VII.1.- Historia de los poliuretanos.....	28
VII.2.- Reacciones de isocianatos.....	31
VII.3.- Poliuretanos en biomateriales.....	34
VII.4.- Definición de biodegradabilidad.....	35
VII.5.- Poliuretanos biodegradables.....	36
VII.6.- Un biomaterial hecho por la naturaleza: El tejido óseo.....	37
VII.7.- Fosfatos de calcio como biomateriales.....	39
VIII.- Descripción de las técnicas.....	41
VIII.1.- Espectroscopía de reflexión en el infrarrojo medio (ATR)....	41
VIII.2.- Difracción de rayos X (DRX).....	43
VIII.3.- Espectroscopía óptica de emisión con plasma acoplado por inducción (ICP- OES).....	43
VIII.4.- Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	44
VIII.5.- Pruebas de abrasión.....	45
VIII.6.- Pruebas mecánicas.....	46
VIII.7.- Pruebas de evaluación del efecto de los hongos fungi sobre materiales poliméricos sintéticos.....	47
IX.- Desarrollo experimental.....	49
IX.1.- Síntesis del copolímero poli (éster uretano urea) biodegradable no tóxico.....	49
IX.2.- Síntesis de hidroxiapatita.....	52

IX.3.- Preparación de los materiales híbridos para ser usados como biomateriales.....	56
IX.4.- Procedimiento para formar materiales híbridos.....	57
IX.5.- Caracterización de materiales.....	60
IX.6.- Preparación de las muestras en cada una de las técnicas de caracterización.....	61
X.- Discusión y análisis de resultados.....	71
X.1.- Resultados de espectroscopía infrarroja tipo ATR para el poliuretano biodegradable.....	71
X.2.- Resultados de difracción de rayos X (DRX) para la hidroxiapatita.....	76
X.3 Espectrometría óptica de emisión con plasma acoplado por inducción (ICP-OES).....	79
X.4.- Resultados pruebas de abrasión.....	80
X.5.- Resultados pruebas mecánicas.....	83
X.6.- Resultados microscopía electrónica de barrido (SEM).....	85
X.7.- Resultados pruebas de evaluación del efecto de los hongos fungi sobre materiales poliméricos sintético.....	89
XI.- Conclusiones.....	93
XII.- Bibliografía.....	97

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.- Reacción general para formar poliuretano.....	30
FIGURA 2.- Reacciones primarias de isocianatos.....	32
FIGURA 3.- Reacciones secundarias de isocianatos.....	33
FIGURA 4.- Distribución de los constituyentes del tejido óseo.....	37
FIGURA 5.- Representación esquemática del proceso de síntesis del copolímero poli (éster uretano urea).....	51
FIGURA 6.- Preparación de soluciones de Nitrato de Calcio (a) y Fosfato de Amonio (b).....	53
FIGURA 7.- Procedimiento de reacción.....	54
FIGURA 8.- Formulación 1F-PB1 del material híbrido.....	58
FIGURA 9.- Formulación 2F-PM1 del material híbrido.....	59
FIGURA 10.- Formulación 3F-PM1 del material híbrido.....	59
FIGURA 11.- Formulación 4F-PM1 del material híbrido.....	60
FIGURA 12.- Difractómetro de rayos X.....	62
FIGURA 13.- Porta muestras para Rayos X.....	63

FIGURA 14.- Tubos de teflón.....	64
FIGURA 15.- Horno digestor.....	65
FIGURA 16.- Microscopio Electrónico de Barrido.....	66
FIGURA 17.- Equipo de pruebas de abrasión.....	67
FIGURA 18: Probeta para pruebas mecánicas (compresión).....	68
FIGURA 19: Moldes de teflón usados para hacer las probetas para las pruebas mecánicas de compresión.....	68
FIGURA 20: Ensayo de compresión.....	69
FIGURA 21.- Espectro ATR del Poli (éster uretano) urea con la relación estequiométrica: 2:1:1 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente.....	71
FIGURA 22.- Espectro ATR del Poli (éster uretano) urea sintetizado con la relación estequiométrica: 2:1:2 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente.....	73
FIGURA 23.- Espectro ATR del Poli (éster uretano) urea con la relación estequiométrica: 1:2:2 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente.....	74
FIGURA 24.- Difractograma de la muestra HAp700-12.....	76
FIGURA 25.- Difractograma de la muestra HAp900-15.....	77

FIGURA 26.- Comparación entre hidroxiapatita comercial y sintetizada.....78

FIGURA 27: Resultados de la resistencia a la abrasión.....82

FIGURA 28: Módulo de Young.....84

FIGURA 29: Micrografía de la formulación 1F-PB1, que está constituida por 30.8% de poli (éster uretano) urea, 30.8% de hidroxiapatita y 38.4% de poliuretano bicomponente.....85

FIGURA 30: Micrografía de la formulación 2F-PM1, que está constituida por 33.3% de poli (éster uretano) urea, 33.3% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente.....86

FIGURA 31: Micrografía de la formulación 3F-PM1, formada por 53.4% de poli (éster uretano) urea, 13.3% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente.....87

FIGURA 32: Micrografía de la formulación 4F-PM1, que está formada por 13.3% de poli (éster uretano) urea, 53.4% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente.....88

FIGURA 33: Muestra 2F-PM1 sometida a prueba de biodegradabilidad y observada a 25 días y 3 meses respectivamente.....90

FIGURA 34: Muestra 3F-PM1 sometida a prueba de biodegradabilidad y observada a 25 días y 3 meses respectivamente.....91

FIGURA 35: Muestra 4F-PM1 sometida a prueba de biodegradabilidad y observada a 25 días y 3 meses respectivamente.....92

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA I.- Rampas de Calentamiento.....55

TABLA II.- Formulaciones para los materiales híbridos.....57

TABLA III.- Etapas de calentamiento en el horno digestor.....65

TABLA IV.- Relación Ca/P de hidroxiapatita sintetizada.....79

TABLA V.- Relación Ca/P de hidroxiapatita sintetizada con exceso de calcio..80

***“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES COMPUESTOS
(POLÍMERO-HIDROXIAPATITA) PARA SU USO COMO SUSTITUTO DE
TEJIDO ÓSEO”***

I.- RESUMEN

En este proyecto se presenta la síntesis y caracterización de nuevos materiales compuestos basados en un copolímero poli (éster uretano urea) biodegradable no tóxico con hidroxiapatita sintética. Este material compuesto presenta las características necesarias para ser usado como biomaterial en implantes y prótesis. El grado de porosidad se controlará por medio de la relación molar utilizada para los diferentes componentes del material; los poros deberán estar interconectados para permitir la vascularización del implante. Adicionalmente, estos materiales deberán presentar una alta resistencia mecánica y a la abrasión. Para la caracterización de estos materiales se realizarán pruebas mecánicas, espectroscopía infrarroja, difracción de rayos X, espectrometría óptica de emisión con plasma acoplado por inducción, microscopía electrónica de barrido y pruebas de biodegradabilidad.

II.- ABSTRACT

In this project we synthesized and characterized a new composite material based on a biodegradable non-toxic copolymer poly (ester urethane urea) and synthetic hydroxyapatite. This composite material has the necessary characteristics to be used as biomaterial in implants and prostheses. The degree of porosity will be controlled by the molar ratio used for the different components of the material; the pores must be interconnected to allow the vascularization of the implant. In addition, these materials must present high mechanical and abrasion resistance. The characterization of these materials will be carried out by mechanical assays, infrared spectroscopy, x-ray diffraction, optical emission spectrometry with coupled plasma induction, scanning electron microscopy and biodegradability assays.

III.- INTRODUCCIÓN

La utilización de biomateriales de diversa naturaleza diseñados para la sustitución de tejido óseo, en lesiones con gran pérdida, constituye uno de los principales temas de investigación básica en traumatología. La naturaleza de los materiales utilizados para tales fines en la actualidad es de origen sintético y de origen natural. Los materiales de origen natural son básicamente derivados óseos y polímeros naturales, como el colágeno. Los materiales sintéticos consisten en ciertos metales, polímeros biodegradables y fosfatos cálcicos que pretenden imitar a los de origen natural como corales y otros. Dejando atrás los materiales sintéticos metálicos los cuales siguen siendo de gran uso en la clínica, la búsqueda de un biomaterial ideal para las lesiones citadas, intenta reproducir los beneficios de los injertos sin llegar a tener que tomar parte de ellos. Un biomaterial ideal debe ser el indicado para cada tipo de lesión, dependiendo de su localización y de cada paciente, pero de modo general se puede definir como un material que presenta las siguientes premisas: Ser biocompatible, no tóxico y dependiendo de su aplicación ser biodegradable. **(1-4)**

La hidroxiapatita pertenece a los materiales basados en fosfato de calcio, los cuales han sido ampliamente usados como sustitutos de hueso, recientemente la hidroxiapatita ha sido usada para aplicaciones biomédicas, incluyendo la liberación controlada de fármacos. Debido a la similitud química entre la hidroxiapatita y el hueso mineralizado del tejido humano, la hidroxiapatita sintética presenta fuerte afinidad al tejido duro. La formación del enlace químico con el tejido ofrece a la hidroxiapatita una gran ventaja en aplicaciones clínicas, mas que otros sustitutos de hueso los cuales son aleaciones o implantes metálicos. Sin embargo sus propiedades mecánicas débiles restringen sus aplicaciones. **(5-7)**

Existen distintos métodos para sintetizar hidroxiapatita en polvo. Uno de los más

utilizados es el método de precipitación acuosa. Donde la reacción química tiene lugar entre el calcio y los iones fosfato de la solución a un pH y temperatura controlados. El polvo precipitado es calcinado de 400-600°C obteniendo una estructura estequiométrica de fósforo-calcio. Se usa una precipitación lenta para obtener una estequiometría y homogeneidad química en el producto final. El cuidado del control de las condiciones de la solución es crítico en el proceso de precipitación acuosa. **(8-10)**

Dentro de los polímeros más usados en aplicaciones biomédicas destaca el uso de poliuretanos debido a sus excelentes propiedades físicas, químicas y mecánicas además de ser biocompatible. Los poliuretanos se utilizan en gran medida en la fabricación de válvulas del corazón, membranas para diálisis, injertos o implantes mamarios. Sin embargo, recientemente se han desarrollado poliuretanos segmentados biodegradables. Estos poliuretanos biodegradables han encontrado un campo de aplicaciones creciente en la de ingeniería de tejidos suaves que requieren una gran elasticidad. **(11-13)**

III.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente el control en el grado de porosidad de materiales usados como sustitutos de tejido óseo, se realiza mediante la adición de compuestos químicos formadores de poros sometiendo a los materiales sintetizados a altas temperaturas, los formadores de poros son eliminados dejando cavidades o poros en el material, lo anterior no ha permitido tener un buen control del grado de porosidad este método es elaborado y costoso. **(14)** Otro problema frecuente en el uso de materiales biodegradables usados como sustitutos de tejido óseo, es justamente, la velocidad de degradación, lo ideal es que al ser implantados en un organismo vivo, la degradación sea muy cercana o igual a la velocidad de regeneración del tejido óseo. **(15)** En este proyecto se plantea la posibilidad de sintetizar un material con porosidad controlada sin necesidad de adicionar un formador de poros, permitiendo que los poros estén interconectados para obtener un material compuesto que sirva como sustituto de hueso y que permita la vascularización una vez implantado, además proponemos diversas formulaciones para evaluar su velocidad de degradación en una prueba acelerada.

III.2.- HIPÓTESIS

El grado de porosidad se puede controlar a través de la reacción química entre los diversos componentes de los materiales sintetizados, mediante la formación de CO_2 como subproducto. Los materiales obtenidos serán estables y mecánicamente resistentes. Además debido a las diferentes formulaciones que se desean sintetizar se espera poder tener un mejor control en la velocidad de biodegradación.

III.3.- JUSTIFICACIÓN

Actualmente la ciencia e ingeniería de tejidos presenta grandes avances en el área de biomateriales, específicamente en la regeneración de tejido óseo, mediante implantes hechos a base de polímeros biocompatibles, biodegradables y bioactivos, que nos permiten no solo la recuperación del daño, sino la regeneración del tejido.

Justamente hablando de polímeros, los grandes inconvenientes son su alta o baja velocidad de degradación, lo que ocasiona deformaciones o cavidades en la regeneración del hueso una vez que se implanta el biomaterial.

Para dar una posible alternativa a esta problemática, en este proyecto se plantea la idea de sintetizar materiales compuestos poliuretano biodegradable / hidroxiapatita con una porosidad y velocidad de biodegradación controlables y que además, presenten la resistencia mecánica y morfología adecuada para desempeñarse como un material que puede sustituir el tejido óseo. Para lograr lo anterior, además del poliuretano y la hidroxiapatita, se propone el uso de una amina llamada putresina que además de proporcionar mejores propiedades mecánicas y de biocompatibilidad, permite controlar la velocidad de degradación del material, dependiendo de la concentración usada en cada formulación propuesta. Finalmente, se controlara la estequiometría en la formación del poliuretano, evitando que el material contenga grupos ciano libres, ya que son tóxicos para el ser humano.

III.4.- OBJETIVOS

III.4.1.- OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis y caracterización de un material compuesto poli (éster uretano urea – hidroxiapatita) para su uso como biomaterial, con porosidad y velocidad de biodegradación controlada.

III.4.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Síntesis del copolímero poli (éster uretano urea), vía polimerización por condensación en solución.
- 2.- Síntesis de la hidroxiapatita, usando el método de precipitación.
- 3.- Síntesis de los compositos: poliuretano biodegradable- hidroxiapatita.
- 4.- Analizar como se puede controlar el grado de porosidad en el material, cambiando las relaciones molares de los reactivos.
- 5.- Analizar y proponer las diferentes concentraciones que se usarán de putresina para controlar la velocidad de degradación de los materiales compuestos.
- 6- Medir la resistencia mecánica de los diferentes materiales compuestos obtenidos según las formulaciones propuestas.
- 7- Analizar como cambia la velocidad de biodegradación de los materiales sintetizados, con las diferentes formulaciones propuestas en la síntesis de los mismos, con la técnica que determina la resistencia de los materiales poliméricos sintéticos usando las pruebas de evaluación del efecto de los hongos fungi sobre materiales poliméricos sintéticos.

IV.- ANTECEDENTES

La clasificación más tradicional de los biomateriales ha sido según su composición química, es decir, metal, cerámico, polímeros o composites. Sin embargo en casi todos los casos estos materiales se usaron en áreas de la ciencia y la tecnología, sin que se les realizara algún rediseño para su uso médico. **(16-18)** En un inicio los materiales usados, tuvieron problemas de biocompatibilidad, de propiedades mecánicas y de biodegradación entre otros, poco a poco estos problemas se fueron solucionando y en la actualidad se están diseñando nuevos materiales que presenten mejores propiedades, biocompatibilidad, que sean biofuncionales y que además puedan ayudar a regenerar el tejido dañado. **(19-20)**

Por lo anterior, se conocen tres generaciones de materiales, en la primera de ellas se buscaba que los materiales proporcionaran: propiedades mecánicas apropiadas, resistencia a la corrosión y ausencia de los efectos nocivos, como por ejemplo que no fueran cancerígenos, tóxicos o que causaran alergia. En cuanto a la segunda generación se comenzó a desarrollar biomateriales que pasaran de ser bioinertes a bioactivos. Por último la tercera generación está compuesta de materiales diseñados de tal forma que promuevan la actividad celular, estos materiales han surgido de la llamada “ingeniería de tejidos”. **(20-23)**

Los poliuretanos son utilizados en varias aplicaciones médicas ya sean extracorpóreas e implantables desde 1950 para prótesis mamarias, a mediados de los años 60 se comenzaron a comercializar catéteres de poliuretano. A partir de entonces se comenzaron a desarrollar poliéster uretanos con isocianatos aromáticos y se comenzaron a aplicar en corazones artificiales, prótesis vasculares, bombas de rodillos, etc. Todos los poliuretanos son bioestables ya que

se aplican en dispositivos que están en contacto con la sangre y otros fluidos corporales, por lo que deben ser poco degradables. **(24-25)**

En la obtención de poliuretanos biodegradables se han comenzado a utilizar poliésteres o poliéteres de origen natural en lugar de poliéteres sintéticos, diisocianatos alifáticos en lugar de aromáticos y extendedores de cadena también degradables, evitando que los productos de la descomposición sean tóxicos y/o cancerígenos. **(26-27)**

Al mismo tiempo, en las últimas décadas la hidroxiapatita ha sido ampliamente usada para materiales de implante por su similitud en composición y alta biocompatibilidad con el hueso natural. La bioactividad de estos materiales de implante pueden ser aplicados para la formación de poros. **(28)**

En el caso del grado de porosidad estudios “in vivo” han demostrado la síntesis de huesos a partir de la formación de poros en los materiales cerámicos de fosfato de calcio tales como la hidroxiapatita. **(29)**

Sin embargo, más de las investigaciones sobre la implantación de los poros en los materiales cerámicos de fosfato de calcio, muestra que el grado de infiltración del tejido vivo dentro de los poros y la formación de hueso nuevo, depende de gran manera de las características del poro por ejemplo; la porosidad, el tamaño de poro, la distribución del tamaño del poro y la forma del poro. **(30)**

El tamaño mínimo de poro necesario para la implantación de materiales como sustituto de tejido óseo es de 100 micras y el tamaño de poro que esencial para que se lleve a cabo la osteoconducción es de 200 micras. **(31)**

Se han desarrollado varios métodos para la obtención de la hidroxiapatita con diversas características en los poros tales como la sinterización en estado sólido,

el proceso sol- gel, la reticulación cerámica de células abiertas producida por la réplica de un sustrato poroso etc. **(32-33)**

En la actualidad los materiales biodegradables se han usado en aplicaciones ortopédicas temporales. Varios trabajos se han enfocado en la elaboración de materiales porosos como el ácido poliglicólico, el ácido poliláctico, etc., con la finalidad de crear las condiciones necesarias para la regeneración del tejido. **(34)** Algunos de estos materiales han sido evaluados específicamente para reconstruir, regenerar, y reparar órganos dañados como el cartílago de la nariz y de los oídos, así como tejidos biológicos dañados (nervios, hueso, meniscos). Esto se puede lograr empleando materiales con estructura porosa e interconectada elaborada con materiales biodegradables y biocompatibles. **(35)**

La elaboración de materiales compuestos de poliuretano/ hidroxiapatita pueden presentar osteoconductividad debido a la presencia de hidroxiapatita, la cual se ha demostrado que presenta buenas propiedades de enlace al hueso y ayuda a su regeneración, también la microestructura que se puede obtener en los poliuretanos hace que estos materiales sean una buena alternativa para la reparación del tejido óseo. **(36-37)** Por otra parte, procesar hidroxiapatita por el método sol- gel usualmente resulta en una microestructura de grano fino, que contiene una mezcla de nano a micro cristales, mejor aceptados por los tejidos principales. **(38)**

V.- BIOMATERIALES Y SUS APLICACIONES

V.1.- Biomateriales

La investigación en el área de los Biomateriales se inició hace ya muchos siglos puesto que es posible encontrar trazas de prótesis implantadas en momias egipcias. Sin embargo, es a partir de la segunda guerra mundial que en el intento de resolver los problemas cotidianos asociados al tratamiento masivo de pacientes, aparece un vasto campo asociado a la Tecnología Médica y en concreto va tomando cuerpo una Ciencia de los Biomateriales. **(39)**

La definición de Biomaterial ha sido muy laboriosa y difícil. Tanto es así que no es hasta Marzo de 1986 en una conferencia celebrada en Chéster (Reino Unido) y convocada por las diferentes Sociedades Internacionales de Biomateriales al efecto de encontrar por consenso definiciones comunes, que se aprobó la de Biomaterial: un material no vivo utilizado en un aparato médico y concebido para interaccionar con sistemas biológicos. La segunda conferencia de consenso sobre definiciones en el campo de Biomateriales celebrada en Chéster (Reino Unido) en 1991, consensuó una definición de Biomaterial más amplia y ajustada: "Un material diseñado para actuar interfacialmente con sistemas biológicos con el fin de evaluar, tratar, aumentar o reemplazar algún tejido, órgano o función del cuerpo". **(40-41)**

La implantación de un biomaterial lleva consigo una lesión en los tejidos vivos, reaccionando éstos frente a la lesión, siendo su primera reacción una inflamación, a la que seguirá un proceso reparador y finalmente la cicatrización de la incisión. La Biocompatibilidad se podría interpretar como la aceptabilidad biológica y el estudio de la interacción de los biomateriales con los tejidos susceptibles de estar

en contacto con ellos. Este término quedó en la conferencia de Chéster sin una definición clara ya que la biocompatibilidad no es una propiedad intrínseca de un material, es decir un biomaterial no es en cualquier condición biocompatible. Este hecho, se pone de manifiesto por ejemplo con el polietileno de ultra alta densidad, que es un material bioinerte cuando se utiliza en forma másica como acetábulo en prótesis articulares pero en cambio las partículas de desgaste que se producen por la fricción producen reacción a cuerpo extraño. En esta situación la Ciencia y Tecnología de los Biomateriales se gestó en aquellos países en que había en aquel momento algún tipo de interés industrial por la producción de aparatos médicos o quirúrgicos. **(41-42)**

En el mundo industrializado los primeros científicos involucrados en dicha área, aparte de médicos y cirujanos, fueron los especialistas en Ciencia y Tecnología de Materiales. Su labor consistía en investigar materiales biocompatibles que pudieran llevar a cabo la función biomédica deseada, con lo cual era a su vez imprescindible estudiar dicha función ejercida por el tejido biológico a substituir. **(43)**

El biomaterial debe cumplir desde una función mecánica como en las prótesis ortopédicas hasta una función eléctrica como en los marcapasos o químico-biológica como en el caso de membranas para diálisis. Con el tiempo se vio que eran sólo las intercaras biomaterial-tejido vivo las que gobernaban la biocompatibilidad y con ello en muchos casos la función física que se exigía al implante. Así fueron entrando en el área físicos y químicos de superficies. Esta situación ha evolucionado más todavía, y en la actualidad, en orden a encontrar una favorable interacción organismo- implante, son los biólogos celulares los que pueden venir a comprobar si un determinado material con un tipo de superficie determinada fomenta el crecimiento de células diferenciadas tales como osteoblastos, condroblastos, etc. **(44)**

En un momento en que se están pidiendo para ciertas aplicaciones biomateriales resistentes biodegradables, o bien para otras biomateriales inertes que a la larga no encuentren ningún tipo de rechazo, es imprescindible la estrecha colaboración entre expertos en Ciencia de Materiales, diseñadores, expertos en Física y Química de Superficies, Biólogos Celulares, y como no, Médicos y Cirujanos de las distintas especialidades involucradas. **(45)**

V.2.- Materiales implantables

V.2.1.- Materiales metálicos

Aunque históricamente se han utilizado diversos materiales metálicos para implantes en el organismo, en la actualidad el número de metales y aleaciones que se utilizan comúnmente es bastante limitado. La mayoría de metales utilizados solos o aleados para la manufactura de implantes, tales como Fe, Cr, Co, Ni, Ti, Ta, Mo o W los puede tolerar el organismo en pequeñas cantidades e incluso algunos son esenciales para la vida humana, por ejemplo en las células rojas de la sangre el hierro o en la síntesis de la vitamina B el cobalto, aunque no pueden tolerarse en grandes cantidades. **(46)**

Los materiales metálicos se corroen en un ambiente hostil como el organismo humano y como consecuencia el material se deteriora y el implante se debilita, mientras que al mismo tiempo los productos de la corrosión que se liberan a los tejidos circundantes producen efectos no deseables. Los metales y aleaciones utilizadas como biomateriales tienen como característica común una buena resistencia a la corrosión. Se utilizan aceros inoxidable, aleaciones base cobalto-cromo, titanio y aleaciones y entre otros de menor uso el tantalio y metales nobles como platino y oro. **(47)**

V.2.2.- Materiales cerámicos

El uso de materiales cerámicos es bien conocido en odontología, pero su uso en otro tipo de implantes médicos es relativamente nuevo. La principal ventaja de las cerámicas en comparación con otros materiales es que tienen una muy baja reactividad química lo cual les hace inertes y por lo tanto biocompatibles en el cuerpo humano. Los implantes de carbono se han demostrado especialmente convenientes como intercara con la sangre, como en el caso de válvulas cardíacas. Asimismo, son utilizados cementos óseos basados en fosfatos de calcio, hidroxiapatita que tiene el contenido mineral del hueso para relleno de cavidades. **(48)**

V.2.3.- Materiales Poliméricos

Las posibilidades que ofrecen los polímeros para ser implantados en el cuerpo humano son muy grandes debido al hecho que pueden fabricarse fácilmente en formas muy distintas tales como fibras, tejidos, películas y bloques de diferentes tamaños y formas. Cabe destacar que en realidad los constituyentes de los tejidos naturales no son más que estructuras poliméricas, y por consiguiente los polímeros sintéticos poseen un buen número de similitudes con aquellas. Sus usos van desde cementos óseos acrílicos, sustitutos de venas o arterias, fibras de sujeción de órganos, hilos de suturas, etc. **(49-50)**

Cabe destacar los materiales compuestos, que son combinaciones de los otros tres tipos de materiales que han sido citados (metálicos, cerámicos y/o polímeros). Estos materiales pueden combinar las propiedades más adecuadas de los diferentes materiales. Caben destacar de esta familia, las fibras de carbono, compuestos cerámica- polímero para sistema de obturación en odontología o materiales compuestos de fibra de vidrio para su aplicación en placas de osteosíntesis. **(51)**

VI.- POLÍMEROS

El vocablo polímero significa una molécula constituida por la repetición de una unidad más simple: el mero o monómero. También se usa la palabra macromolécula. Generalmente las grandes moléculas de los polímeros tienen enlaces covalentes, mientras que las moléculas o segmentos de la misma molécula se atraen entre sí por fuerzas intermoleculares también denominadas secundarias o de Van der Waals. **(52)**

VI.1.- Reacciones de polimerización

La polimerización es el proceso de unir entre sí pequeñas moléculas por enlaces covalentes. El proceso para formar polímeros a partir de unidades simples y repetitivas (monómeros), puede proceder con muchas variaciones. Podemos clasificar algunos como sigue:

- 1.- Por el número de enlaces que cada monómero puede formar en la reacción que se use, la funcionalidad.
- 2.- Por el esquema cinético que gobierne la reacción de polimerización, por adición o por condensación.
- 3.- Por la reacción química que se usa para producir nuevos enlaces.
- 4.- Por la forma física, en masa, en solución, en suspensión o en emulsión

Un monómero puede convertirse en polímero por cualquier reacción que produzca enlaces nuevos. Para cualquier esquema de polimerización es fundamental el

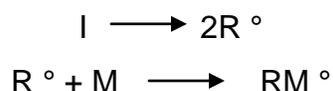
número de enlaces que puede formar un monómero dado. Este número de enlaces se define como la funcionalidad de un monómero en una reacción dada.
(53-56)

VI.2.- Formación de polímeros

Polimerización por adición o en cadena

La polimerización eténica es una clase importante económicamente cuya cinética tipifica la polimerización por adición o en cadena. Generalmente son esenciales tres etapas para la formación de un polímero útil de alto peso molecular:

1.- Iniciación: que es la creación de un centro activo, tal como un radical libre.



2.- Propagación: es la adición de más de un monómero en el extremo de una cadena en crecimiento, generalmente muy rápida.



3.- Terminación: es la desaparición de un centro activo.



Polimerización por condensación o etapas.

Una polimerización por condensación es una reacción entre una especie que posee cuando menos un par disponible de electrones (nucleófila) y otra que presenta un átomo polarizado positivamente (electrófilo). Para producir una macromolécula haciendo uso de una reacción de condensación es indispensable que las moléculas monoméricas sean capaces de reaccionar por lo menos es dos de sus partes, es decir que sea polifuncional. En los casos en que una o más de las moléculas monoméricas posean más de dos grupos reactivos es posible formar polímeros del tipo red, es decir que puede crecer en varias direcciones. **(57-60)**

La forma, las dimensiones y las propiedades finales de una macromolécula obtenida por policondensación van a depender del número de funciones reactivas pertenecientes al o los monómeros. Es importante tomar en cuenta que la propagación hasta un peso molecular final, en las reacciones en cadena, es muy rápida. Por ejemplo, en la polimerización del estireno se podría empezar una polimerización en masa con un peróxido y detenerla después de que solamente 1% del monómero se convierta en polímero. El análisis mostraría que la mezcla consiste de 99% de monómero sin reaccionar y 1% de polímero. La conversión del resto del monómero a polímero no afectará el material ya formado el que, con excepción de algunos sistemas de polímeros vivientes, está muerto. Ordinariamente no se puede hacer un polímero de bajo peso molecular con la polimerización por adición y después aumentar su peso molecular por continuar con la misma reacción. Este es un punto de diferencia importante entre la polimerización por adición y por condensación. **(61- 63)**

La mayor parte de las reacciones, llevan a cadenas de polímeros que contienen átomos diferentes de los carbonos alifáticos en la cadena principal. Otra distinción es que generalmente los polímeros que se forman en las primeras etapas de la conversión no están muertos sino que pueden reaccionar tan fácilmente como los monómeros. El principio de reactividad igual a pesar del peso molecular también es fundamental en la polimerización por etapas. Algunas reacciones implican una

condensación, en la que alguna parte del sistema se elimina como una molécula pequeña. **(64-65)**

VI.3.- Procesos de polimerización

La polimerización puede llevarse a cabo con solamente el monómero (**en masa**), en un solvente (**en solución**), como una emulsión en agua (**en emulsión**) o en gotas, cada una comprendiendo una polimerización en masa, suspendidas en agua (**en suspensión**). **(66)**

Polimerización en masa

En la polimerización en masa, también llamada polimerización en volumen o en bloque, el monómero y el iniciador son los únicos componentes. Este sistema se aplica donde el polímero es soluble en el monómero y progresivamente aumenta la viscosidad con la conversión. La rapidez de la reacción es difícil de controlar debido al calor de polimerización y el auto aceleración. La alta viscosidad y la baja conductividad térmica impiden la eliminación del calor. La eliminación de las trazas del monómero no reaccionado del producto final, es difícil debido a la baja rapidez de difusión. Por la misma razón es difícil la conversión de todo el monómero. **(67)**

Polimerización en solución

En la polimerización en solución, el monómero, el iniciador y el diluyente son los componentes. La ventaja principal de un diluyente es para sacar el calor de polimerización por una elevación en temperatura o por vaporización. **(68)**

Polimerización en suspensión

Si el monómero es insoluble en agua, se puede llevar a cabo la polimerización en masa en gotitas suspendidas. La fase acuosa se vuelve el medio de transferencia

de calor. Puesto que es la fase continua, la viscosidad cambia muy poco con la conversión, de manera que la transferencia de calor hacia las paredes del reactor puede ser eficiente. El comportamiento dentro de las gotitas es muy semejante a la polimerización en masa. **(69)**

Polimerización en emulsión

Algunas diferencias importantes entre la polimerización en emulsión y en suspensión, son:

- 1.- Las emulsiones generalmente están formadas por partículas pequeñas, de 0.05 a 5 μm en comparación con las suspensiones, cuyas partículas tienen de 10 a 1000 μm de diámetro.
- 2.- Se prefieren los iniciadores solubles en el agua en vez de los solubles en monómero.
- 3.- El producto final es generalmente un látex estable, una emulsión de polímero en agua, más bien que una suspensión filtrable.

Debido a estas condiciones, el mecanismo de polimerización es básicamente diferente. Los componentes esenciales de un sistema de polimerización en emulsión son: el monómero, un agente tensoactivo, el iniciador y el agua. **(70)**

VII.- NUEVOS BIOMATERIALES POLIMÉRICOS: APORTES DE LA QUÍMICA MACROMOLECULAR

La mayoría de los materiales poliméricos utilizados actualmente en dispositivos médicos son “commodities” o sea materiales estándar aplicados no solo en medicina, sino en otras áreas muy diversas. Los principales polímeros empleados en aplicaciones médicas y farmacológicas son polietileno de baja densidad (LDPE, acrónimo de low density polyethylene), en un 22% del total, policloruro de vinilo (PVC) 20%, poliestireno (PS) 20%, polietileno de alta densidad (HDPE, acrónimo de high density polyethylene), 12%, polipropileno (PP) 10%, poliésteres termorrígidos 4%, poliuretanos (PU) 2%, acrílicos 2%, nylon 2%, epoxis 1% y otros (poliacetales, celulósicos, poliésteres termoplásticos, policarbonatos, polisulfonas, siliconas, resinas urea-formaldehído) en un 5%. **(71)**

Todos estos materiales tienen la característica de no haber sido originalmente diseñados para aplicaciones médicas, aunque han demostrado ser clínicamente aceptables. Recientemente, ha habido un mayor impulso para desarrollar polímeros sintéticos biodegradables con las características adaptadas para cumplir los requisitos bioquímicos y biomecánicos para varias aplicaciones médicas, como la ingeniería de tejidos, en la cual la tendencia actual es desarrollar matrices que promuevan angiogénesis y soportar las células del tejido que intenta reemplazar, pero de los polímeros disponibles comercialmente hay muy pocos que tengan propiedades elastoméricas. **(72)**

Los polímeros que se degradan de forma intencionada pueden evitar diversos problemas y respuestas fisiológicas negativas: encapsulación fibrosa, necesidad

de una segunda intervención quirúrgica para la extracción del implante, etc. Por ello se ha investigado mucho sobre ellos, pero la mayoría de los disponibles comercialmente son esencialmente materiales rígidos, como por ejemplo el poliglicólico, primer polímero sintético absorbible que apareció a principio de los años 70's, lo que hace deseable la existencia de materiales con una amplia variedad de propiedades físicas que permitan su integración con los varios tejidos encontrados en el cuerpo. **(73)**

Uno de los polímeros investigado durante los últimos años y del cual se hablará de aquí en adelante en este trabajo, es el poliuretano (PU).

VII.1.- Historia de los Poliuretanos

El trabajo pionero de polímeros de poliuretano fue realizado por Otto Bayer y sus colaboradores en 1937 en los laboratorios de IG Farben en Leverkusen, Alemania. Ellos reconocieron que la utilización del principio de poliadición para producir poliuretanos de diisocianatos líquidos y poliéster líquido o dioles de poliéster parecían apuntar a las oportunidades especiales, sobre todo cuando se compara con los plásticos ya existentes que se han hecho por polimerización de olefinas, o por policondensación. La nueva combinación de monómero también evita las patentes existentes obtenidas por Wallace Carothers sobre poliésteres. **(74)**

Inicialmente, el trabajo se centró en la producción de fibras y espumas flexibles. Con el desarrollo limitado por la Segunda Guerra Mundial (cuando los PUs fueron aplicados en una escala limitada como revestimiento de aviones **(75)**), no fue hasta 1952 que se convirtió en poliisocianatos disponibles comercialmente. La producción comercial de espuma de poliuretano flexible comenzó en 1954, sobre la base de diisocianato de tolueno (TDI) y los polioles de poliéster. La invención de estas espumas (inicialmente llamadas imitación de queso suizo por los inventores **(76)**) fue gracias a la introducción accidental de agua en la mezcla de reacción. Estos materiales también fueron utilizados para producir espumas rígidas, de

goma y elastómeros. Fibras lineales fueron producidas a partir de diisocianato de hexametileno (IDH) y 1,4-butanodiol (BDO). **(77)**

El primer polirol de poliéter comercialmente disponible, poli (éter de tetrametileno) glicol, fue presentado por DuPont en 1956 por polimerización de tetrahidrofurano. Glicoles de polialquileno menos costosos fueron introducidos por la empresa BASF y Dow Chemical el año siguiente, 1957. Estos polioles de poliéter ofrecen ventajas técnicas y comerciales, tales como bajo costo, facilidad de manejo, y una mejor estabilidad hidrolítica; y rápidamente se suplantaron polioles de poliéster en la fabricación de productos de poliuretano. **(78)**

En 1967, fueron introducidas espumas rígidas de uretano modificado con poliisocianurato, ofreciendo una mejor estabilidad térmica y resistencia a la inflamabilidad para productos de aislamiento de baja densidad. También durante los años 60, los componentes de automoción de seguridad interior tales como instrumentos y paneles de la puerta fueron producidos rellenando pieles termoplásticas con espuma semirrígida. **(79)**

La espuma rígida de poliuretano es el mejor aislante térmico, se distingue por su buena resistencia mecánica y sus propiedades térmicas. Una adaptación de las formulaciones de las materias primas y de los procesos de fabricación permite a las espumas rígidas de poliuretano satisfacer las más diversas exigencias, ajustando la densidad a cada aplicación de la manera más favorable, desde el punto de vista económico. El comportamiento del poliuretano a largo plazo es inmejorable. Hasta en condiciones climáticas extremas presentan una excelente resistencia al envejecimiento, sin alterar sus propiedades técnicas de aislamiento. **(80)**

Desde entonces, se ha evolucionado de tal forma que hoy en día el poliuretano forma parte de nuestro modo de vida: en los automóviles (volantes, spoilers, alerones, asientos, guardafangos, etc.). existen multitud de piezas hechas con

poliuretano; las suelas del calzado, sobre todo deportivo, también son de poliuretano; muchos muebles se fabrican con sistemas de poliuretano, ayudando así a la conservación de nuestros bosques; en ingeniería médica se utilizan poliuretanos para la fabricación de piezas que se usarán en trasplantes y ortopedias; también en la ingeniería aeroespacial y, por supuesto, en la construcción y en la industria del frío (tuberías, cámaras frigoríficas, neveras, etc..) y en muchos otros sectores. **(81)**

Esta evolución se debe en gran parte a que los poliuretanos son una clase muy versátil de polímeros, ya que pueden ser formulados y procesados en formas muy diversas, como por ejemplo: plásticos termoplásticos y termoestables; espumas flexibles, rígidas y semirígidas; elastómeros blandos y duros; revestimientos, adhesivos, fibras, filmes, etc. **(82-83)**

Los poliuretanos son polímeros que contienen un número significativo de grupos uretano (-NH-CO-O-) en la cadena molecular. El método más común de preparación de poliuretano es la reacción de condensación de un diisocianato y un poliol (Figura 1).

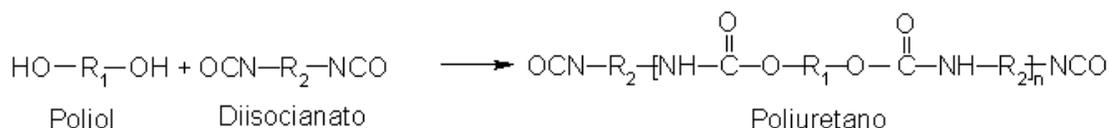


FIGURA 1.- Reacción general para formar poliuretano

La estructura de poliuretano puede ser compleja y diversa conteniendo segmentos “duros” y “suaves” los cuales contribuyen al balance entre las propiedades rígidas y elastoméricas. Los poliuretanos son sintetizados por dos métodos llamados, método de prepolímero y método de disparo. En el primero, el poliisocianato y el poliol se hacen reaccionar para formar un polímero intermedio llamado “prepolímero”. Entonces es convertido en un polímero de alto peso molecular final por la reacción de adición con un diol o diamina como extendedor de cadena. En

el método de disparo, la formación del polímero es llevada a cabo por reacciones simultáneas de poliol, poliisocianato y el extendedor de cadena. **(84)**

Isocianatos

Los isocianatos son comercialmente preparados por fosgenación de aminas primarias. Los isocianatos más ampliamente usados en la síntesis de poliuretano son: diisocianato de Tolueno, diisocianato difenil-metano, diisocianato de hexametileno, diisocianato de xileno y el diisocianato de isoforona. Cabe mencionar que los isocianatos aromáticos son más reactivos que los alifáticos. **(85)**

Poliol

Los compuestos polihidroxilados más ampliamente usados, comúnmente llamados como poliol, en la síntesis de poliuretano son poliéster y poliéter terminados en hidroxilos, poliolefinas y glicoles. Las propiedades del poliuretano dependen principalmente sobre el tipo de poliol utilizado para la síntesis. Generalmente, poliol de cadena larga y alto peso molecular son usados en la síntesis de elastómeros. **(86)**

VII.2.- Reacciones de Isocianatos

El grupo isocianato ($-N=C=O$) es un grupo altamente insaturado y extremadamente reactivo, conteniendo dos dobles enlaces acumulativos. Los grupos más importante que reaccionan con isocianatos son amino, grupos hidroxilo y carboxilo. Los isocianatos sufren dos tipos de reacciones, llamadas reacciones primarias y secundarias. **(87)**

1) Reacciones primarias

Las reacciones primarias son relativamente rápidas y ocurren a temperaturas relativamente bajas comparadas con las reacciones secundarias. El isocianato reacciona con el grupo hidroxilo, como se muestra en la Figura 2, reacción (1), para producir enlaces de uretano. Esta reacción es exotérmica y los isocianatos reaccionan fácilmente con los grupos hidroxilos primarios que con los secundarios.

Los isocianatos reaccionan con grupos amino a 0-25°C para formar urea sustituida como se muestra en la reacción (2), los grupos amino primarios tienen mayor reactividad con el isocianato que los grupos secundarios. La reacción de isocianato con ácido carboxílico, como se muestra en la reacción (3), permite la formación de enlaces amida, los cuales son similares a los enlaces de uretano. Esta reacción produce dióxido de carbono (CO₂). Los isocianatos reaccionan fácilmente con agua para producir aminas y dióxido de carbono (reacción (4)). El dióxido de carbono desarrollado en esta reacción causa la formación de espuma.

(87)

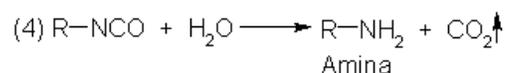
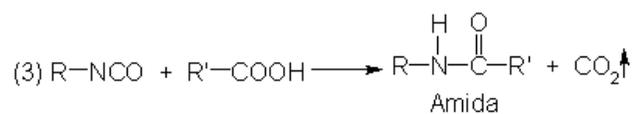
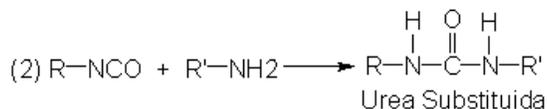
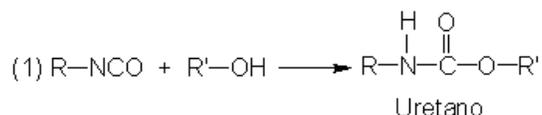


FIGURA 2.- Reacciones primarias de isocianatos

2) *Reacciones secundarias*

Los isocianatos reaccionan con el grupo amino secundario de uretanos, ureas y amidas formando allophanates, biurets substituidos y acil ureas respectivamente, como se muestra en la figura 3. Las reacciones secundarias de isocianato permiten una reticulación y el poliuretano resultante llega a ser insoluble e infusible. Así, el control de la temperatura durante la síntesis de poliuretano es fundamental para evitar reacciones secundarias y por lo tanto el entrecruzamiento o la reticulación. **(88)**

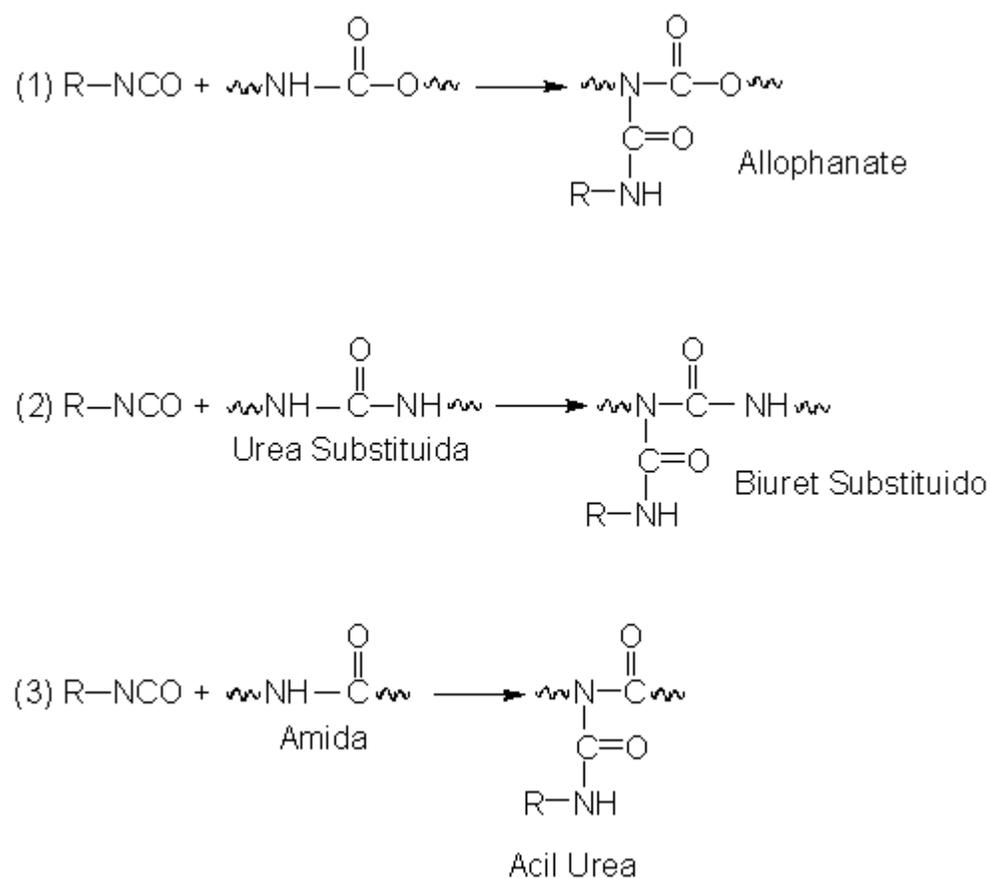


FIGURA 3.- Reacciones secundarias de isocianatos

VII.3.- Poliuretanos en biomateriales

Los poliuretanos son extensamente usados para diversas aplicaciones en biomateriales debido a su amplio rango de propiedades. Los poliuretanos segmentados son una clase única de copolímeros en bloque de alternancia segmento “suave” y segmentos “duros”. **(89)**

El segmento suave de los poliuretanos consiste de un polidiol (diol de peso molecular moderadamente alto) el cual es relativamente amorfo y parecido a la goma en naturaleza. El segmento duro usualmente consiste del diisocianato y un extendedor de cadena diol de peso molecular bajo o diamina, la cual es relativamente cristalina y vidriosa. Dependiendo de la naturaleza física y química de los segmentos, los poliuretanos exhiben una estructura de doble fase y, por lo tanto, tienen una combinación incomparable de diferentes propiedades. La naturaleza bifásica de los poliuretanos segmentados surge de la diferencia en estructura, morfología y distribución de los segmentos. **(90)** Una variedad de polidíoles, diisocianatos y extendedores de cadena han sido usados en la síntesis de poliuretanos y sus efectos sobre las propiedades también han sido investigados. **(91)**

Los poliuretanos se están convirtiendo en biomateriales cada vez más importantes para aplicaciones en ingeniería de tejido. **(92)** Polímeros degradables se utilizan para la fabricación de andamios en 3D para la ingeniería de tejido. Se han empleado en una gran variedad de dispositivos biomédicos experimentales, tales como corazón artificial y válvulas de corazón, dispositivos de asistencia ventricular izquierda, y bombas de sangre debido a la buena biocompatibilidad. **(93-94)**

Para la mayoría de los productos cardiovasculares, en los cuales los poliuretanos se incorporan como material estructural o de revestimiento, es esencial que el material deba ser no sólo estable por un período prolongado sino también compatible con la sangre si está insertado en el torrente sanguíneo. **(95)**

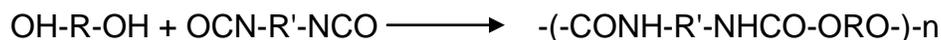
VII.4.- Definición de biodegradabilidad

En 1992, se llevó a cabo con expertos de diferentes partes del mundo un congreso internacional sobre biodegradabilidad, para llegar a un acuerdo sobre definiciones, estándares y metodologías de evaluación. Participaron algunas industrias, autoridades legislativas, laboratorios de evaluación, medio ambientalistas y organizaciones de estandarización en Europa, Estados Unidos de América y Japón. Desde esta fructífera reunión, hay acuerdos concernientes a los siguientes puntos:

- 1.- Para toda práctica de propuestas y aplicaciones de una definición la manufactura de un material biodegradable, debe describir una específica ruta de composición.
- 2.- La velocidad de descomposición de un material manufacturado que sea biodegradable, ha de ser consistente con un método disponible y otros componentes de la ruta dentro de los cuales es introducido y controlado.
- 3.- Los productos finales de la biodegradación aeróbica, de un material manufacturado para ser biodegradable son dióxido de carbono, agua y minerales y que los productos intermedios incluya materiales de biomasa. (La biodegradación anaeróbica fue discutida a mayor detalle por los participantes).
- 4.- Los materiales deben de ser cuidadosamente biodegradables y que no tenga impacto negativo sobre el proceso o el uso del producto final disponible. **(96)**

VII.5.- Poliuretanos biodegradables

En términos generales, los poliuretanos son el producto de la condensación de un poliisocianato con un poliol, en presencia de otros reactivos. Durante el proceso de policondesación, se producen reacciones químicas que producen diversos enlaces, entre ellos el grupo uretano según la siguiente ecuación:



En la síntesis de un poliuretano, son muchas las variables que se deben controlar para la obtención de un producto adecuado a las aplicaciones requeridas. Entre esas variables se incluyen la optimización de las cantidades relativas de los reactivos, las variaciones en la funcionalidad del poliol, la relación isomérica del isocianato, y el proceso de mezclado de los reactivos, entre otras. **(97)**

Un material de poliuretano biodegradable con ajuste de la hidrofiliidad/hidrofobicidad, cuyos productos de degradación son sustancialmente no tóxicos, se caracteriza por estar formado por el producto resultante de la reacción entre un poliol, un poliisocianato y un extendedor de cadena. El término “extendedor de cadena” hace referencia a una molécula multifuncional de peso molecular relativamente bajo, con un número de grupos reactivos frente al grupo isocianato igual o mayor de 2, preferiblemente grupos alcohol o amina, pero también otros como fenol o tiol. **(98)**

Un poliuretano biodegradable se caracteriza por que el poliol resulta de la combinación de los siguientes monómeros: El glicol o el etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, hexametilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, glicerina, trimetilolpropano, y en general cualquier glicol que de lugar a productos de degradación sustancialmente no- tóxicos, o una mezcla de ellos. **(99)**

En la síntesis de los poliuretanos si es muy lenta la reacción entre los grupos hidroxilo y los grupos isocianato se favorece con la adición de un catalizador. El catalizador más usado es el 2-etil-hexanoato de estaño, habitualmente denominado octoato de estaño. También es válido cualquier otro catalizador de tipo amínico u organometálico sustancialmente no- tóxico. **(100)**

VII.6.- Un biomaterial hecho por la Naturaleza: El tejido óseo

El hueso es el tejido especializado que caracteriza a los animales vertebrados. Los huesos y los dientes son organismos vivos compuestos de sustancias minerales y tejidos; estos últimos consisten de células, sustancias grasas, polímeros naturales (como polisacáridos, colágeno y polifosfatos) y otras sustancias. Si bien las propiedades del tejido óseo, así como las proporciones de las sustancias que los forman, varían de acuerdo con las diferentes partes del esqueleto, podemos considerar que contienen alrededor de dos terceras partes de material inorgánico y una tercera parte de material orgánico en promedio. **(101)**

El tejido óseo está compuesto por una fase mineral que ocupa un 69% de su peso total, un 9% de agua y un 22% de una matriz orgánica, la cual se compone, a su vez, básicamente de colágeno (90-96%) (Figura 4).

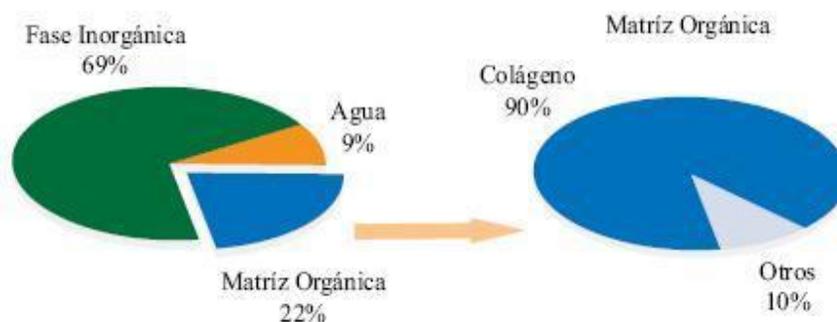


FIGURA 4.- Distribución de los constituyentes del tejido óseo

La fase mineral está compuesta principalmente de cristales microscópicos de fosfatos de calcio, dentro de los cuales la Hidroxiapatita (HAp), cuya formulación química es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, es la más importante. Otras fases minerales presentes en el hueso son el fosfato dicálcico ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$), el fosfato de calcio dibásico (CaHPO_4), el fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO})_2$) y algunas fases amorfas de fosfatos de calcio. Existen además otros iones como el citrato ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{4-}$) el carbonato (CO_3^{2-}), fluoruro (F^-) y también iones hidroxilo (OH^-), los cuales pueden dar lugar a sutiles diferencias microestructurales en el tejido óseo. Finalmente, también se encuentran algunas impurezas tales como magnesio y sodio, con trazas de cloro y hierro. **(102)**

La HAp y el fosfato de calcio dibásico son las únicas fases de fosfato de calcio que son químicamente estables a la temperatura y pH del cuerpo humano (36.5 °C y alrededor de 7, respectivamente). **(103)**

Desde el punto de vista biológico, los huesos se definen como tejido conectivo y sus funciones como componente estructural del cuerpo humano son bien conocidas: sirve de soporte, protege partes y órganos delicados y proporciona conexión entre los músculos, permitiendo así los movimientos. Desde el punto de vista de la Ciencia de Materiales, el tejido óseo se clasifica como un “composito”, en el que la parte mineral soporta casi la totalidad de las cargas mecánicas y la parte orgánica (colágeno) sirve como un material de enlace, que además amortigua impactos, proporcionando flexibilidad a los huesos. **(104)**

Lo anterior resalta la importancia que ha cobrado tanto el estudio como el desarrollo de procesos de síntesis y aplicaciones de nuevas Biocerámicas a base de hidroxiapatita y otros fosfatos de calcio.

VII.7.- Fosfatos de calcio como biomateriales

Como se ha visto anteriormente, el tejido óseo (hueso y dientes) está compuesto por una fase orgánica y una fase inorgánica, estando esta última compuesta a su vez de fosfatos de calcio casi en su totalidad. Por otra parte, los investigadores consideran que son precisamente las sales de fosfato de calcio las que tienen una gran influencia en la regeneración del tejido óseo ya que, tanto las propiedades físicas, químicas y estructurales de dichos materiales cerámicos, son muy semejantes a las de los huesos. De ahí la idea del uso de cerámicas de fosfatos de calcio para aplicaciones médicas. **(105)**

A principios de siglo, en los años 20's, se realizó el primer estudio en animales y en pacientes humanos utilizando fosfato tricálcico en problemas de fractura de hueso. Sin embargo este material se disponía únicamente en polvo y las aplicaciones se restringieron a usarlo sólo como material de relleno. Aún así, se encontró que el material fue reemplazado gradualmente por nuevo tejido óseo, sobre todo cuando se utilizaban sales con proporciones atómicas de Ca/P dentro del rango de 1.5-1.7. **(106)** Con el desarrollo de nuevas tecnologías en la manufactura de materiales cerámicos se ha vuelto la vista hacia las cerámicas de fosfatos de calcio ya que presentan una excelente biocompatibilidad y su composición química es muy semejante a la del tejido óseo, lo cual induce otra propiedad que incrementa su superioridad comparada con otras biocerámicas, esto es, que son bio-activas. **(107)**

Aunque se disuelvan (o desaparezcan) al ser implantadas nunca causarán una reacción desfavorable con los tejidos circundantes (tal es el caso del fosfato tricálcico biodegradable). Si bien el material permanece en el sitio del implante, éste es capaz de unirse al tejido óseo (tal es el caso de la hidroxiapatita, que es

casi insoluble en el medio fisiológico y tiene una influencia positiva en la formación de hueso). **(108)**

Estos materiales proveen una superficie adecuada para la adhesión de células, la cual permanece mediante la acción enzimática de las mismas. El comportamiento in vivo de los implantes de fosfato de calcio depende de varios factores, entre los cuales los más importantes son la relación Ca/P, la estructura cristalina y la porosidad. El ambiente fisiológico puede tener también una influencia decisiva en la respuesta biológica. En el caso de cerámicas porosas fabricadas con hidroxiapatita, los implantes son rodeados por tejido conectivo y osteoides, desarrollándose una estructura reticular acompañada de cierto grado de desmoronamiento de la cerámica alrededor, a menos que una osteointegración tenga lugar en el sitio del implante. **(109)**

Las únicas fases de fosfatos de calcio que son estables a la temperatura y pH del cuerpo humano son la hidroxiapatita (HAp) y el fosfato de calcio dibásico (DCP). El pH del medio determina la presencia de una u otra fase; la HAp es estable para $\text{pH} > 4.2$ (dentro del cual se encuentra el pH del cuerpo humano), mientras que el DCP es estable en medios ácidos ($\text{pH} < 4.2$). El fosfato tricálcico (TCP) y el fosfato tetracálcico son estables a temperaturas más elevadas, pero a la temperatura del cuerpo humano y al contacto con el agua se transforman en HAp. **(110-113)**

VIII.- DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

VIII.1.- ESPECTROSCOPIA DE REFLEXIÓN EN EL INFRARROJO MEDIO

La espectroscopía de reflexión en el infrarrojo ha encontrado varias aplicaciones, particularmente en el caso de muestras sólidas difíciles de manipular, como películas de polímeros y fibras, alimentos, gomas, productos agrícolas y muchos otros. Los espectros de reflexión en el infrarrojo medio, aunque no son idénticos a los correspondientes espectros de absorción, en general son de apariencia similar y proporcionan la misma información que sus equivalentes de absorción. Los espectros de reflectancia se pueden utilizar tanto para el análisis cualitativo como cuantitativo. La mayoría de los actuales fabricantes de instrumentos ofrecen adaptadores que se colocan dentro de los compartimentos para las cubetas de los instrumentos de absorción en el infrarrojo y hacen posible la obtención, sencilla, de espectros de reflexión. **(114)**

Uno de los tipos de reflexión es la reflexión total atenuada (ATR).

ESPECTROSCOPIA DE REFLECTANCIA TOTAL ATENUADA.

La espectroscopía de reflexión interna es una técnica que permite la obtención de espectros de infrarrojo de muestras que presentan alguna dificultad, como sólidos de limitada solubilidad, películas, fibras, pastas adhesivos y polvos.

Principios del método.

Cuando un haz de radiación pasa de un medio más denso a uno menos denso, se produce una reflexión. La fracción del haz incidente que se refleja es mayor a medida que aumenta el ángulo de incidencia; más allá de un cierto ángulo crítico, la reflexión es completa. Teórica y experimentalmente se ha demostrado que durante el proceso de reflexión el haz se comporta como si penetrase una cierta distancia en el medio menos denso antes de reflejarse. La profundidad de penetración, que puede variar desde una fracción de longitud de onda o varias longitudes de onda, depende de la longitud de onda de la radiación incidente, del índice de refracción de los dos materiales, y del ángulo que forma el haz incidente con la interfase. La radiación que penetra se denomina onda evanescente. Si el medio menos denso absorbe la radiación evanescente, se produce una atenuación del haz en las longitudes de onda de las bandas de absorción. Este fenómeno se conoce como reflectancia total atenuada (ATR). **(115)**

Espectros de reflectancia total atenuada.

Los espectros de reflectancia total atenuada son similares, pero no idénticos, a los espectros de absorción ordinarios. En general se observan los mismos picos pero sus intensidades relativas son distintas. Las absorbancias, aunque dependen del ángulo de incidencia, son independientes del espesor de la muestra, debido a que la radiación solo penetra unos pocos micrómetros de la muestra. **(116)**

Una de las mayores ventajas de la espectroscopía de reflectancia total atenuada es que, con una mínima preparación, se pueden obtener fácilmente los espectros de absorción de una gran variedad de tipos de muestras. Se pueden estudiar fibras, hilos y tejidos comprimiendo las muestras sobre el cristal denso. De una forma semejante se pueden manipular pastas, polos o suspensiones. También se pueden analizar disoluciones acuosas siempre que el cristal sea insoluble en agua. Cuando se trata de muestras líquidas, se introduce el cristal ATR en el líquido. La espectroscopía de reflectancia total atenuada se ha aplicado a muchas sustancias como polímeros, gomas y otros sólidos. **(117)**

VIII.2. DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La técnica más utilizada en difracción de rayos X es el método de polvo cristalino. En esta técnica se utiliza una muestra pulverizada de muchos cristales para que tenga lugar una orientación al azar y asegurar que algunas partículas estarán orientadas en el haz de rayos X para que cumplan las condiciones de difracción de la ley de Bragg. **(118)**

En los análisis modernos de cristales se utiliza un difractómetro de rayos X que tiene un contador de radiación que detecta el ángulo y la intensidad del haz difractado. Un registrador representa automáticamente la intensidad del haz difractado mientras el contador se desplaza por un goniómetro circular, que está sincronizado con la muestra en un intervalo de valores 2θ . De esta forma los ángulos de los haces difractados y sus intensidades pueden ser registrados a la vez. **(119-121)**

VIII.3. ESPECTROMETRÍA ÓPTICA DE EMISIÓN CON PLASMA ACOPLADO POR INDUCCIÓN (ICP-OES)

Esta técnica es usada para determinar las concentraciones de una amplia gama de elementos en solución y se basa en la medida de la radiación emitida por distintos elementos presentes en una muestra introducida en una fuente ICP. Las intensidades de emisión medidas se comparan con las intensidades de patrones de concentración conocida para determinar la concentración presente del elemento correspondiente. **(122)**

VIII.4.- MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO.

En muchos campos de la química, de la ciencia de los materiales, de la geología y de la biología, es cada vez más importante el conocimiento detallado de la naturaleza física de la superficie de los sólidos. El método clásico para obtener tal información fue la microscopía óptica que todavía es una técnica importante para la caracterización de superficies. Sin embargo, la resolución de la microscopía óptica está limitada por los efectos de difracción de la longitud de onda de orden similar a la de la luz. Normalmente, la información se obtiene sobre las superficies con una resolución, considerablemente elevada con la microscopía electrónica de barrido (SEM). **(123)**

En un microscopio electrónico de barrido se barre mediante un rastreo programado en la superficie del sólido con un haz de electrones de energía elevada y como consecuencia de ello se producen en la superficie diversos tipos de señales. Estas señales incluyen electrones retrodispersados, secundarios y auger; fotones debidos a la fluorescencia de rayos X y otros fotones de diversas energías. Todas estas señales se han utilizado en estudios de superficies, pero las más usuales son las que corresponden a: (1) electrones retrodispersados y secundarios, en los que se fundamenta el microscopio de barrido de electrones y (2) la emisión de rayos X, que se utiliza en el análisis con micosonda de electrones. **(124-125)**

Muestra y soportes de muestra.

En las cámaras de muestra se utilizan bombas de vacío de alta capacidad que permite disminuir la presión hasta 10^{-4} Torr o incluso menos. El soporte de la muestra puede moverse en las direcciones x, y o z para que se pueda observar en cualquier perspectiva.

Las muestras que conducen la electricidad son las más fáciles de estudiar, ya que la libre circulación de los electrones a tierra permite minimizar los problemas asociados con la acumulación de carga. Las muestras que son conductoras de electricidad son también buenas conductoras de calor lo que probablemente minimiza su degradación térmica.

Para las muestras no conductoras se han desarrollado una gran variedad de técnicas que permiten obtener imágenes SEM de muestras no conductoras; de entre ellas, las más comunes implican el recubrimiento de la superficie de la muestra con una película metálica delgada producida por evaporación por bombardeo o por evaporación al vacío.

El microscopio electrónico de barrido proporciona información morfológica y topográfica sobre la superficie de los sólidos que normalmente es necesaria para entender el comportamiento de las superficies. **(126-127)**

VIII.5.- PRUEBA DE ABRASIÓN.

Las pruebas de abrasión tiene el objetivo de determinar la pérdida de material al estar sometido a varios ciclos por segundo y constatar que tan resistente es al desgaste.

El método empleado para hacer este tipo de experimento se llama Método de Taber, y está basado en la norma ASTM-D-1242-95^a, la cual necesita ciertas especificaciones:

- Equipo de abrasión.
- Lijas grado 120.
- Peso conocido de 20 gr.
- Una velocidad de 750 rpm.
- Lapsos de tiempo de 20 seg.

El equipo de pruebas abrasión consiste en un disco giratorio con una lija pegada en la superficie y un soporte suspendido que sirva como tope a las muestras para que puedan ser montadas ahí.

Este disco está conectado a una fuente de poder que regula la dirección y las revoluciones por minuto del aparato las cuales están calibradas. **(128)**

Esta prueba se emplea para determinar el comportamiento de cualquier material frente al desgaste que producirá un agente externo.

Se debe tomar en consideración que en las probetas es variable la pérdida de peso entre una formulación y otra. Para tener una medida exacta de la cantidad de material que se pierde durante la prueba, es necesario restarle al peso inicial de la probeta, el peso después de cada lijada.

VIII.6.- PRUEBAS MECÁNICAS

En ingeniería, las propiedades mecánicas de los materiales son una de las características inherentes que permiten diferenciar un material de otro. Se necesita saber cómo responden los materiales sólidos a fuerzas externas como la tensión, la compresión, la torsión, la flexión o la cizalladura.

En este apartado nos enfocaremos a la prueba de compresión. La compresión es una presión que tiende a causar una reducción del volumen de la muestra.

Cuando se somete un material a una fuerza de flexión, cizalladura o torsión, actúan simultáneamente fuerzas de tensión y de compresión. Por ejemplo, cuando se flexiona una varilla, uno de sus lados se estira y el otro se comprime. **(129-130)**

Cuando se aplica una fuerza o carga determinada, esta se presenta en una zona específica, un punto de ruptura, significando que en esta zona el material es más frágil, obteniendo así la carga máxima que el mismo puede soportar, determinando el esfuerzo que se produjo en el material y encontrando el módulo de elasticidad o de Young al que se somete al material. **(131)**

VIII.7.- PRUEBAS DE EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LOS HONGOS FUNGI SOBRE MATERIALES POLIMÉRICOS SINTÉTICOS

Esta prueba de biodegradabilidad determina el efecto de los hongos sobre los materiales poliméricos sintéticos para su uso como prótesis de huesos, tubos, películas, etc.

El procedimiento consiste en seleccionar las muestras que se someterán a la prueba, este procedimiento consiste en:

1. Seleccionar adecuadamente los especímenes para determinar las propiedades pertinentes.
2. Inoculación de los especímenes con los organismos adecuados.
3. Exposición de los especímenes inoculados, bajo condiciones favorables de crecimiento.

4. Examinación visual del crecimiento.
5. Remover los especímenes, observarlos o examinarlos todos ya sea antes de la limpieza o después de la limpieza. **(132)**

IX.- DESARROLLO EXPERIMENTAL

Para la síntesis del material compuesto poli (éster uretano urea) biodegradable – hidroxiapatita, se siguieron las siguientes etapas de desarrollo:

1. Síntesis del copolímero poli (éster uretano urea) biodegradable por condensación y en solución.
2. Síntesis de la hidroxiapatita por el método de precipitación.
3. Caracterización de la hidroxiapatita por las técnicas de rayos X y espectrometría de emisión óptica con plasma acoplado por inducción.
4. Preparación de diferentes formulaciones del material compuesto (hidroxiapatita- copolímero)
5. Caracterización del material compuesto a través de las siguientes técnicas: pruebas mecánicas, pruebas de abrasión, microscopía electrónica de barrido (SEM) y pruebas de evaluación del efecto de los hongos fungi sobre materiales poliméricos sintéticos.

IX.1 Síntesis del copolímero poli (éster uretano urea) biodegradable no tóxico:

Se sintetizó un copolímero de poliuretano biodegradable (Poli- éster uretano) urea, a través de la polimerización por condensación y en solución. Para la síntesis de este polímero se utilizaron los siguientes reactivos y materiales:

Reactivos :

- Caprolactona diol (Sigma Aldrich)
- Etilenglicol (Aldrich)

- 1,4- diisocianatobutano (Aldrich)
- Putresina (Aldrich)
- Octoato de estaño (Aldrich)
- Dimetil sulfóxido (Aldrich)
- Isopropanol (J. T. Baker)

Material:

- Reactor con temperatura e inyección de aire controlado
- Agitador
- Termómetro
- Vaso de precipitado
- Pipeta
- Propipeta
- Espátula
- Refrigerante
- Mangueras para el refrigerante
- Parrilla

El Copolímero Poli (éster uretano urea) se sintetizó usando dos pasos, la polimerización por condensación y en solución. La síntesis se llevó a cabo en un reactor con temperatura, agitación y atmósfera controladas. Se realizaron cuatro síntesis utilizando diferentes relaciones molares para cada una de ellas. La estequiometría de las reacciones fueron 2:1:1, 2:1:2 y 1:2:2 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente.

En el primer paso de la polimerización, una solución de 1,4- diisocianatobutano en dimetil sulfóxido se dejó en condiciones de agitación por 1/3 de hora, pasado este tiempo se le adicionó una solución de 25% en peso de caprolactona diol con

dimetil sulfóxido y dos gotas de octoato de estaño. Esta mezcla se llevó a 80°C por un periodo de 3 horas.

La solución pre-polimerizada se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se le adicionó la putrescina gota a gota bajo condiciones de agitación constante por 18 horas a una temperatura de 40°C. La solución polimérica obtenida se precipitó en agua destilada. El polímero húmedo fue inmerso en isopropanol por un día para remover el monómero residual. Finalmente, el polímero fue secado a 50°C por 24 horas. En la figura 5 se muestra la representación esquemática de la síntesis del poli (éster uretano) urea:

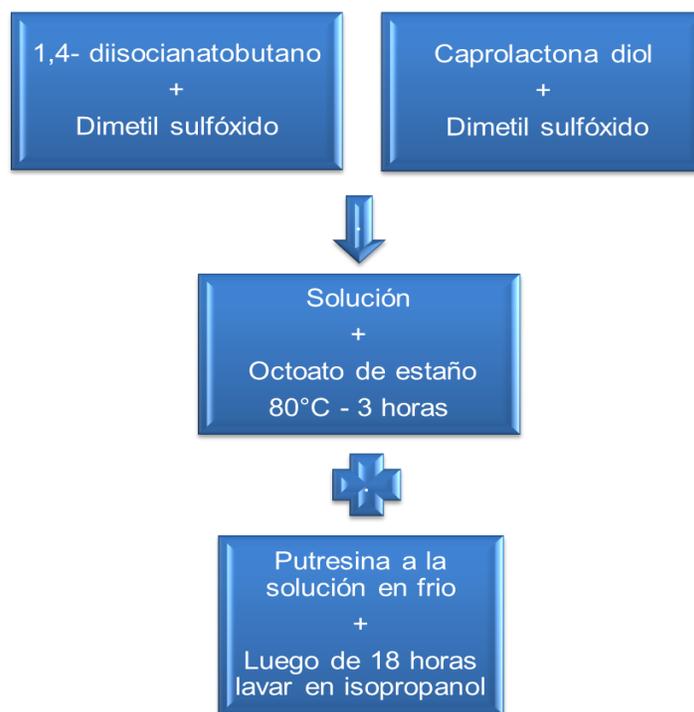
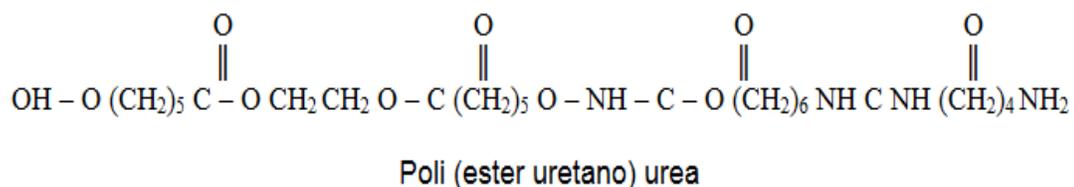
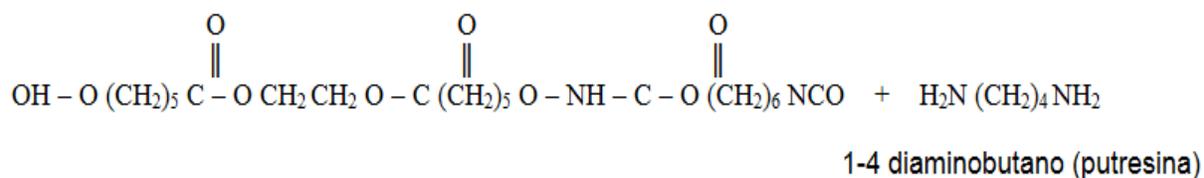
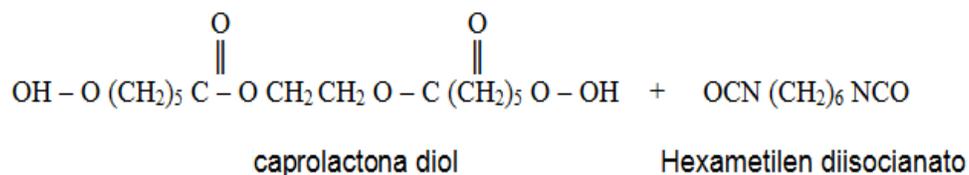


FIGURA 5.- Representación esquemática del proceso de síntesis del copolímero poli (éster uretano) urea).

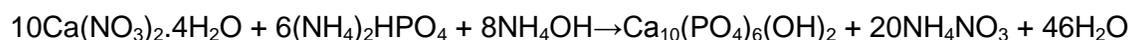
A continuación se hace la representación química de la síntesis del copolímero poli (éster uretano) urea):



IX.2.- Síntesis de la hidroxiapatita:

La síntesis se llevó a cabo haciendo reaccionar 10 moles de Nitrato de Calcio Tetrahidratado 99% A.C.S. grado reactivo (Sigma-Aldrich) con 6 moles de Fosfato de Amonio Dibásico 99.9% grado reactivo (J.T. Baker), y como ajustador de pH se utilizó Hidróxido de Amonio 28-30% (J.T. Baker).

La reacción que se lleva a cabo es la siguiente:



Preparación de la solución de Nitrato de Calcio Tetrahidratado

Se disolvieron 0.01 moles de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ en agua destilada, seguidamente se adicionaron 1.84 moles de NH_4OH para obtener un pH de 12 y se puso en agitación vigorosa durante 10 minutos (Figura 6a).

Preparación de la solución Fosfato de Amonio Dibásico

Se disolvieron 0.06 moles de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ en agua destilada. Al igual que la solución anterior, se agregaron 2.9 moles de hidróxido de amonio hasta alcanzar un pH de 12 (Figura 6b).

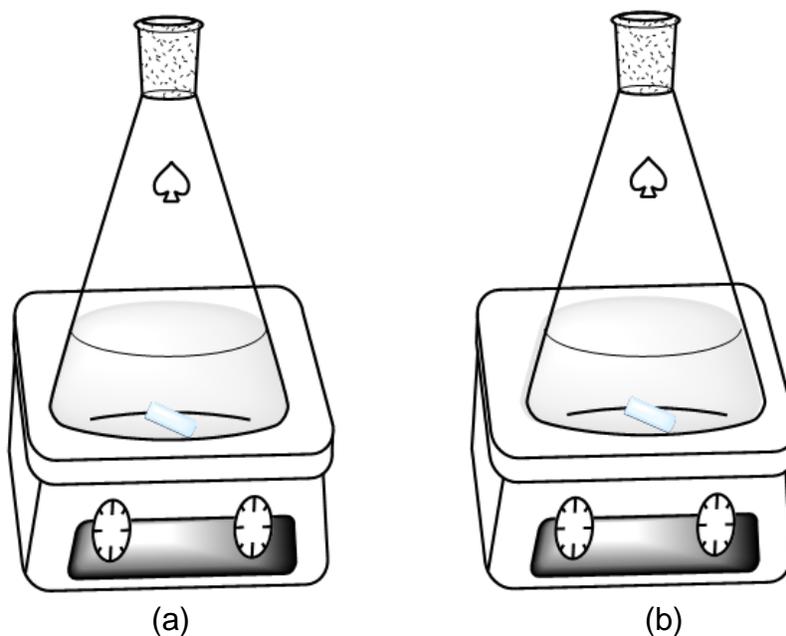


FIGURA 6.- Preparación de soluciones de Nitrato de Calcio (a) y Fosfato de Amonio (b).

Procedimiento de reacción

Se adiciono el fosfato de amonio sobre el nitrato de calcio a una velocidad de 7.3 mL/min., usando un embudo de separación, con agitación por 24 horas (Figura 7) seguida de reposo por el mismo tiempo para una decantación del sobrenadante. Posterior a ello, se realizaron lavados con agua destilada con agitación durante 6 horas. El precipitado final obtenido se filtro en condiciones de vacío y los papeles filtro se colocaron en estufa durante 90 minutos a 60 °C con el fin de evaporar el hidróxido de amonio que no se eliminó en los lavados. Posteriormente, se colocó en agitación con agua destilada y se midió el pH el cual fue de 6.5. Finalmente se volvió a filtrar. Los papeles filtro utilizados fueron Papel 2 Qualitative Médium Whatman.

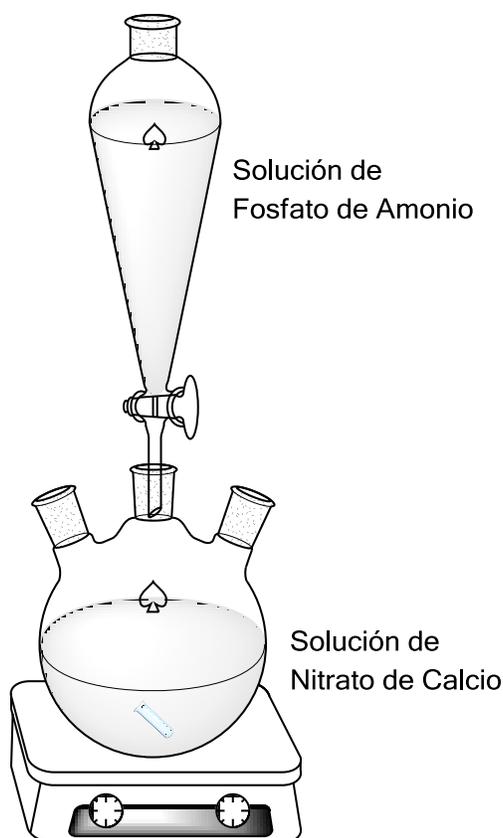


FIGURA 7.- Procedimiento de reacción

Tratamiento térmico

La hidroxiapatita obtenida fue secada a 100 °C en una estufa de calentamiento marca Imperial V durante 1 hora y sinterizada en una mufla marca Lindberg con doble rampa de calentamiento. La velocidad de calentamiento en cada una de las rampas fue de 2 °C/min. En la tabla I se muestran las temperaturas y los tiempos de sinterización para cada rampa.

TABLA I.- Rampas de Calentamiento

Muestras (Clave)	Primera Rampa		Segunda Rampa	
	T (°C)	Tiempo (min)	T (°C)	Tiempo (min)
HAp500-8	120	60	500	480
HAp600-8	120	120	600	480
HAp700-8	150	120	700	480
HAp700-12	150	120	700	720
HAp900-15	150	120	900	900
HAp1050-2.5	120	150	1050	150

El producto resultante se caracterizó usando la técnica de difracción de rayos X y espectrometría de emisión óptica con plasma acoplado por inducción para determinar su relación estequiométrica de Ca/P.

IX.3.- Preparación de los materiales híbridos para ser usados como biomateriales

Se propusieron varias formulaciones utilizando en todas ellas el copolímero poli (éster uretano urea) con las diferentes relaciones molares establecidas (tabla II). No todas las formulaciones resultaron adecuadas en cuanto a resistencia mecánica y consistencia, sólo 12 formulaciones que se detallan en la siguiente tabla resultaron las mejores

El número que está al final de cada clave asignada para cada formulación en la tabla, corresponde al tipo de poli (éster uretano) urea empleado, es decir:

- A) El número 1 corresponde a la relación molar de 2:1:1, de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente.
- B) El número 2 corresponde a la relación molar de 2:1:2 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente.
- C) El número 3 corresponde a la relación molar de 1:2:2 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente.

Las formulaciones fueron hechas básicamente con tres componentes: poli (éster uretano) urea, hidroxiapatita y poliuretano monocomponente o bicomponente que fueron utilizados como aglutinantes.

TABLA II.- Formulaciones para los materiales híbridos

Muestra	Poli (éster uretano) urea (g)	Hidroxi apatíta (g)	Poliuretano monocomponente (g)	Poliuretano bicomponente	
				Resina (g)	Isocianato (g)
1F-PB1	1	1		1	0.25
1F-PB2	1	1		1	0.25
1F-PB3	1	1		1	0.25
2F-PM1	1	1	1		
2F-PM2	1	1	1		
2F-PM3	1	1	1		
3F-PM1	1.6	0.4	1		
3F-PM2	1.6	0.4	1		
3F-PM3	1.6	0.4	1		
4F-PM1	0.4	1.6	1		
4F-PM2	0.4	1.6	1		
4F-PM3	0.4	1.6	1		

IX.4.- Procedimiento para formar los materiales híbridos

Se mezcló el poli (éster uretano) urea correspondiente, con la hidroxiapatita sintética, según la relación que se indicó en la tabla II. Una vez mezclados se agregó el poliuretano monocomponente o bicomponente según la formulación propuesta, como aglutinante y refuerzo para mejorar las propiedades mecánicas. Se fabricaron probetas cilíndricas con las siguientes dimensiones: 2 cm de largo y

1 cm de diámetro del material compuesto obtenido para realizar la caracterización por pruebas mecánicas según la norma ASTM D-695-02^a.

En las siguientes fotografías podemos observar algunas de las formulaciones de los materiales híbridos ya terminados que corresponden a la relación molar de 2:1:1, de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente, se eligieron estas muestras debido a que tuvieron fácil manipulación, mientras que las muestras de las otras dos formulaciones presentaron una resistencia mecánica muy pobre ya que en todos los casos se rompieron al sacarlas del molde.

En la figura 8 podemos observar la formulación 1F-PB1, que está constituida por 30.8% en peso de poli (éster uretano) urea, 30.8% en peso de hidroxiapatita y 38.4% en peso de poliuretano bicomponente.



FIGURA 8.- Formulación 1F-PB1 del material híbrido

En la figura 9 se muestra la fotografía del material 2F-PM1, que está constituida por 33.3% en peso de poli (éster uretano) urea, 33.3% en peso de hidroxiapatita y 33.3% en peso de poliuretano monocomponente.

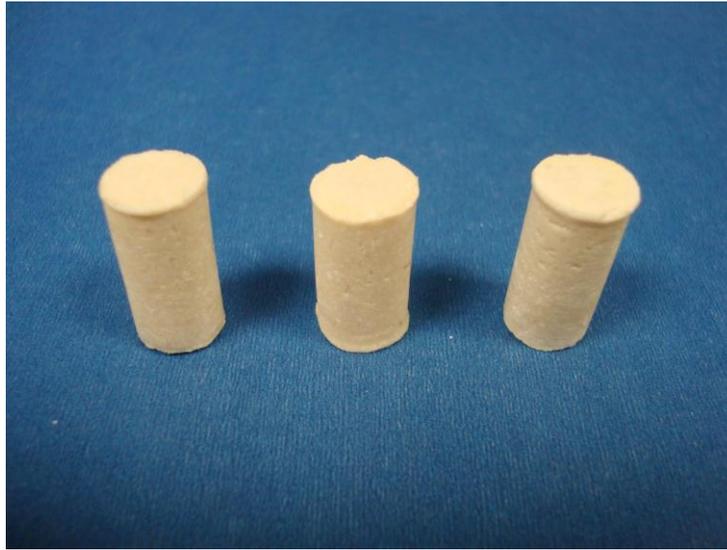


FIGURA 9.- Formulación 2F-PM1 del material híbrido

En la figura 10 podemos observar la formulación 3F-PM1, que está constituida por 53.4% en peso de poli (éster uretano) urea, 13.3% en peso de hidroxiapatita y 33.3% en peso de poliuretano monocomponente.



FIGURA 10.- Formulación 3F-PM1 del material híbrido

En la figura 11 podemos observar la formulación 4F-PM1, que está constituida por 13.3% en peso de poli (éster uretano) urea, 53.4% en peso de hidroxiapatita y 33.3 % en peso de poliuretano monocomponente.



FIGURA 11.- Formulación 4F-PM1 del material híbrido

IX.5.- Caracterización de los materiales.

De manera general, la caracterización que se le realizó al biomaterial durante la realización del proyecto fueron las siguientes:

- ❖ Para la caracterización de la hidroxiapatita: Difracción de rayos X y espectroscopía óptica de emisión con plasma acoplado por inducción.
- ❖ Para el Poli (éster uretano) urea: Espectroscopía por ATR.
- ❖ Para los biomateriales híbridos: Pruebas mecánicas, pruebas de abrasión, microscopía electrónica de barrido (SEM) y pruebas de evaluación del efecto de los hongos fungi sobre materiales poliméricos sintéticos.

A continuación se describen la metodología que se siguió para caracterizar los materiales.

IX.6.- Preparación de las muestras en cada una de las técnicas de caracterización.

Preparación de la muestra para espectroscopía infrarroja tipo ATR:

La espectroscopia infrarroja está basada en la interacción de luz infrarroja con la materia y permite la identificación de los enlaces químicos presentes. Cuando la radiación infrarroja penetra en un material, puede ser absorbida por éste y estimular la vibración de los enlaces químicos presentes. Existe una correlación entre la frecuencia a la que una molécula absorbe radiación infrarroja y su estructura. Esta correlación permite identificar la estructura de moléculas desconocidas a partir de su espectro de infrarrojo, por lo que la espectroscopia infrarroja es una herramienta útil de análisis químico. **(116)**

Esta espectroscopia es ampliamente utilizada en investigación, laboratorios de control de calidad de la rama farmacéutica e industrial, cosmetología, alimentos, química de polímeros, servicios periciales, etc. **(117)**

Esta caracterización fue realizada en el laboratorio de Espectroscopia Óptica del CFATA, el cual cuenta con un espectrómetro de mediano y cercano infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR) marca Bruker modelo Alpha-T, con los accesorios de Reflectancia Difusa (RD) y Reflectancia Total Atenuada (RTA).

Es posible analizar polvos, líquidos y películas, mediante el uso del accesorio apropiado. La cantidad de material requerido para el análisis es de aproximadamente 100 mg.

Esta técnica se utilizó para observar la existencia de grupos cianos en los materiales sintetizados, ya que son muy tóxicos y no deben estar presentes en el material.

Preparación de la muestra para difracción de rayos X:

Esta prueba se llevo a cabo en el laboratorio de difracción de rayos X del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada de la UNAM, el cual cuenta con un Difractómetro marca Rigaku, modelo MiniFlex⁺ (Figura 12), mismo que contiene un tubo de rayos X con blanco de cobre, con lo cual se obtiene una radiación cuya longitud de onda es de 1.54 Å y que corresponde a la radiación k_{α} del Cu. Dicho difractómetro es manejado de forma automática mediante una computadora personal.

También se cuenta con el programa de cómputo “Materials Data Jade”, de la empresa “MDI Materials Data” , mediante el cual es posible analizar uno o varios difractogramas con el fin de determinar las posibles fases cristalinas presentes en las muestras estudiadas.



FIGURA 12.- Difractómetro de rayos X

Los alcances de la técnica están determinados por las limitaciones físicas del equipo, las cuales a su vez limitan las características que deben tener las muestras; éstas deben encontrarse en estado sólido y en polvo, con tamaño de partícula no mayor a 0.1mm y con la mayor uniformidad posible. La cantidad de muestra requerida está determinada por las dimensiones del porta-muestras (Figura 13), el cual es de forma cilíndrica con dimensiones de 23 mm de diámetro y 2 mm de espesor y un volumen de muestra de 831 mm^3 ($.83 \text{ cm}^3$). **(120)**

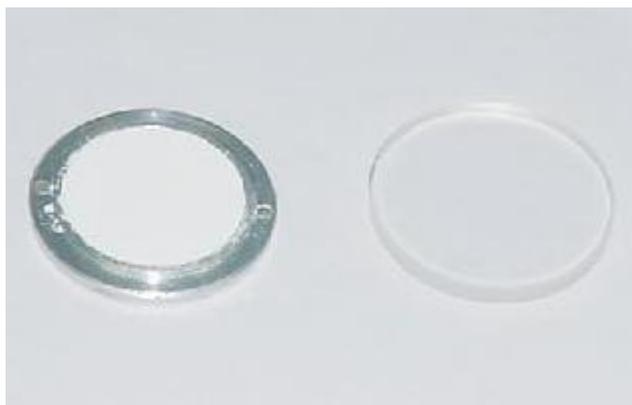


FIGURA 13.- Porta muestras para Rayos X

Esta técnica nos proporcionó información acerca de la cristalinidad de la hidroxiapatita sintetizada y en base a esto se pudo calcular el tamaño de cristalito de la misma. **(133)**

Se realizaron diferentes difractogramas, uno para cada temperatura de sinterizado. El análisis se llevo a cabo en un ángulo 2θ de 5 a 80 °, a una velocidad de $2^\circ/\text{min}$.

Preparación de muestras para espectrometría óptica de emisión con plasma acoplado por inducción (ICP-OES):

Antes de introducir las muestras a analizar en el espectrómetro de emisión óptica con plasma acoplado por inducción marca Thermo iCAP mod. 6500 duoview, se requiere realizarles un proceso de digestión, el cual se llevo a cabo mediante tubos de teflón (Figura 14) que se introducen en un horno digestor marca Mars X press CEM (Figura 15). La digestión se realiza para eliminar cualquier tipo de proteína o moléculas complejas de leer en el espectrómetro y únicamente nos permita observar los elementos puros. Los requerimientos para llevar a cabo esta digestión se enlistan a continuación:

- Peso de la muestra: 0.1 g
- Ácido utilizado: HNO₃ grado INSTRA
- Volumen de ácido: 7 mL
- Aforado: 100 mL (agua desionizada)
- Diluciones: No
- Método utilizado: Sedimentos GEO (HUESOS) **(122)**

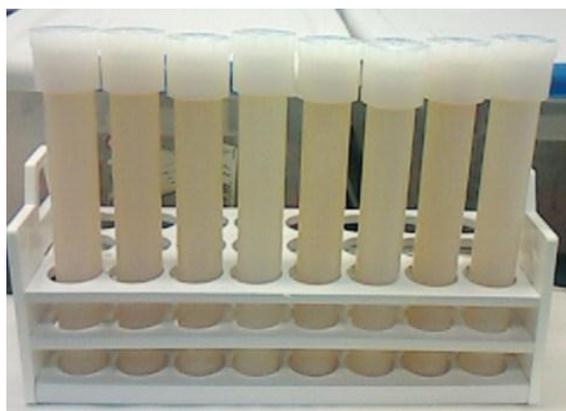


FIGURA 14.- Tubos de teflón



FIGURA 15.- Horno digestor

Las etapas de calentamiento en el horno digestor fueron las siguientes:

TABLA III.- Etapas de calentamiento en el horno digestor

STAGE	POWER		RAMP TIME (min)	TEMP. °C	HOLD TIME (min)
	MAX	%			
1	800	100	10	60	5
2	800	100	10	100	10
3	800	100	10	150	10
4	800	100	15	190	15

Preparación de la muestra para microscopía electrónica de barrido:

1.- Se utilizó un microscopio electrónico de barrido “Jeol JSM-6060 LV” (figura 16), la preparación de la muestra se realiza sobre un portamuestras cilíndrico metálico.



FIGURA 16.- Microscopio Electrónico de Barrido.

2.- De cada muestra que se desea analizar se corta un trozo con superficie uniforme para colocar en el portamuestras.

3.- Se recubren con oro para que la muestra sea conductora.

Preparación de la muestra para pruebas de abrasión:

La pérdida de peso fue determinada en el equipo que se muestra en la figura 17, utilizando la norma ASTM D1242-95^a, lijando la superficie de las muestras con una lija F- 120 Fandeli montada sobre un disco de acero giratorio a 250 prm en condiciones secas. Una vez que las probetas están listas se pesan para conocer el peso inicial. Encima de estas se coloca un peso de 20 gramos. La pérdida de

peso fue determinada cada 20 segundos, después de este tiempo se detuvo el disco, se limpiaron los restos del material que fue desgastado y se pesaron en la balanza analítica. Este proceso se repitió hasta completar 1/10 de hora. Se limpió la superficie rayada con un paño limpio, seco y suave para remover el polvo, y la arena que queda sobre la lija también es limpiada con un cepillo suave. Para cada formulación se probaron 5 probetas y se obtuvo el promedio. **(128)**



FIGURA 17.- Equipo de pruebas de abrasión

Preparación de la muestra pruebas mecánicas:

Las pruebas mecánicas que se realizaron están basadas en la norma ASTM D-695-02a. Este método de prueba cubre la determinación de propiedades de compresión de polímeros rígidos. En este caso se hicieron para un material formado de un polímero rígido reforzado con partículas de un cerámico. **(134)**

Por medio del procedimiento descrito para la preparación del material híbrido, se fabricaron probetas cilíndricas de 2 centímetros de largo y 1 centímetro de diámetro) como se muestra en la figura 18.

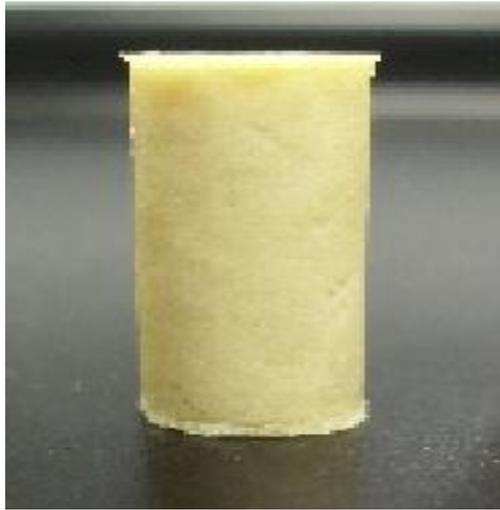


FIGURA 18: Probeta para pruebas mecánicas (compresión)

Para la fabricación de las probetas fue necesario diseñar moldes para garantizar que las dimensiones fueron iguales para cada una de las probetas. En la figura 19 se muestra un molde de teflón en el cual se vació el biomaterial, para que tomara la forma de molde. Se dejó 24 horas y posteriormente se desmoldaron.



FIGURA 19: Moldes de teflón usados para hacer las probetas para las pruebas mecánicas de compresión

Se utiliza el ensayo de compresión que consiste en una carga uniaxial, es decir en una sola dirección por lo que la muestra se coloca entre los dos platos de la máquina de pruebas mecánicas y se le aplica la carga figura 20.

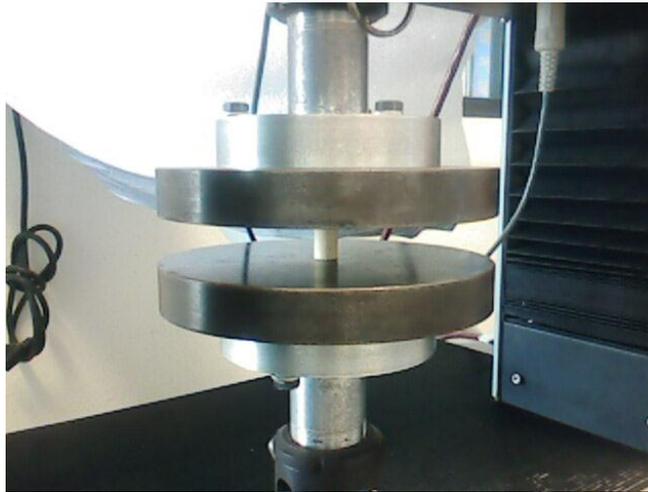


FIGURA 20: Ensayo de compresión

Las dimensiones de la probeta varían, dependiendo de la que se quiera utilizar ya sea cuadrada o cilíndrica, las especificaciones son distintas para el largo y ancho de la probeta, la velocidad a la que se hizo el ensayo fue de 1.3mm/min. Los resultados de las pruebas mecánicas nos dirán la carga máxima que soportan debido a una fuerza de compresión.

Preparación de la muestra para pruebas de evaluación del efecto de los hongos fungi sobre materiales poliméricos sintéticos:

Las pruebas de biodegradabilidad se llevaron a cabo usando el método del hongo fungi para determinar la resistencia de materiales poliméricos sintéticos, según la norma ASTM G 21-90, donde el procedimiento consiste en:

Materiales y reactivos:

1. Cajas Petri
2. Una Incubadora que mantendrá una temperatura entre 28 y 30°C y una humedad relativa no menor a 85%.
3. Alta pureza en reactivos y agua.
4. Solución Agar rica en sales: dihidrógeno fosfato de potasio (KH_2PO_4 - 0.7g), sulfato de magnesio (MgSO_4 - 0.7g), nitrato de amonio (NH_4NO_3 - 1.0g), cloruro de sodio (NaCl - 0.005g), sulfato de hierro (FeSO_4 - 0.002g), sulfato de zinc (ZnSO_4 - 0.002g), sulfato de manganeso (MnSO_4 - 0.001g), Agar (15.0g), monohidrógeno fosfato de potasio (K_2HPO_4 - 0.7g). Este medio será esterilizado a 121°C por 20 minutos, además que se ajustará el pH del medio entre 6.0 y 6.5, con la adición de una solución 0.01N de hidróxido de sodio (NaOH).
5. Suspensión de una mezcla de hongos: *Aspergillus Niger*, *Penecillium Pinophilum*, *Chaetomium Globosum*, *Gliocladium Virehs* y *Aureobasidium Pullulans*.

Procedimiento:

1. Inoculación. Se vierte suficiente agar rica en sales en cajas petri estériles, adecuadas para proporcionar una capa de agar solidificado en la base entre 3 y 6mm. Después de que el agar se solidifique, se colocan las muestras en la superficie del agar. Se inocula la superficie con la suspensión de hongos pulverizados, la suspensión se agrega con un atomizador esterilizado con 110 kPa (16 psi) de presión del aire para que toda la superficie quede humedecida con la suspensión.
2. Incubación. Se cubren las muestras inoculadas e incubarlas con una temperatura entre 28 y 30°C y con una humedad relativa no menor al 85% por mínimo 21 días, observando el crecimiento cada semana.
3. Observación de los efectos visibles. Si la prueba es solo por efectos visibles, hay que remover las muestras desde la incubadora. **(132)**

X.- DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

X.1.- RESULTADOS ESPECTROSCOPIA INFRAROJA TIPO ATR PARA EL POLIURETANO BIODEGRADABLE

La técnica de Espectroscopía ATR se utilizó para observar los diferentes grupos funcionales que se encuentran dentro del poliuretano biodegradable que se sintetizó y es del tipo poli (éster uretano) urea.

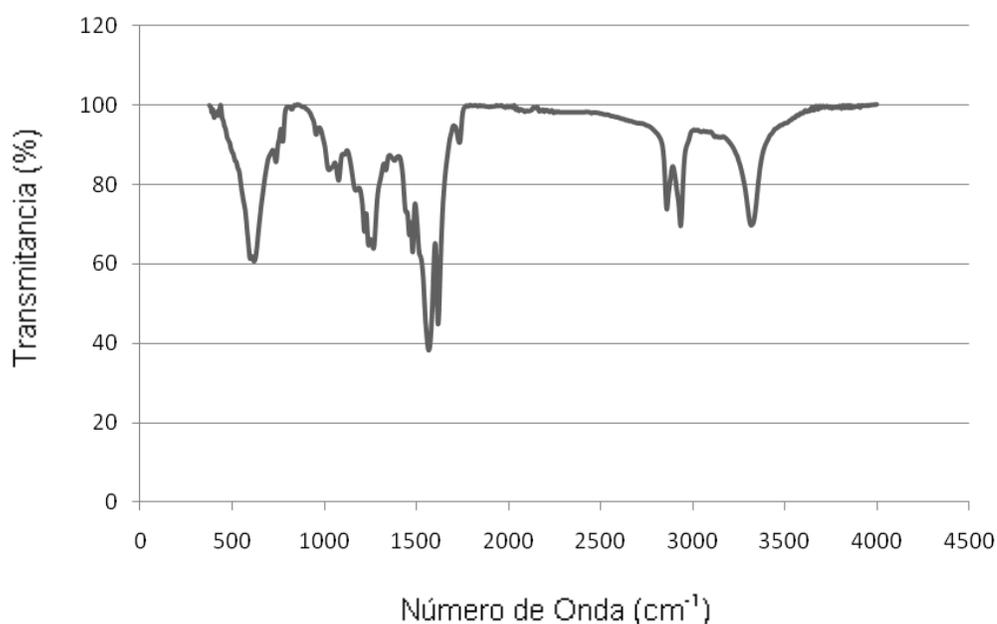


FIGURA 21.- Espectro ATR del Poli (éster uretano) urea con la relación estequiométrica: 2:1:1 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente

En la figura 21 se muestra el espectro correspondiente a la 2:1:1 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente, donde es posible observar en el espectro, algunos picos en el intervalo de $1225-1250\text{cm}^{-1}$ correspondientes al grupo funcional éster ($-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{R}-$), también encontramos que los picos con mayor intensidad del espectro pertenecen al grupo funcional amida ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}$), ya que su intervalo es entre $1475-1575\text{cm}^{-1}$. En esta misma formulación encontramos un pico en 3337cm^{-1} , característico de la molécula NH propia de un poliuretano que también se puede observar a 650cm^{-1} característico de grupos NH. A 1218cm^{-1} aparece la señal que corresponde al enlace C-O característico del poliuretano, el pico a 1640cm^{-1} es propio del enlace C=O también característico de un poliuretano, También en este polímero se observa la presencia de la urea con un pico de poca intensidad a 1740cm^{-1} . Este polímero fue sintetizado con reactivos de cadena alifática lo cual es posible comprobar ya que el pico a 2861cm^{-1} corresponde a CH alifáticos simétricos.

Además de que por medio de esta técnica es posible observar la ausencia de grupos isocianato que son tóxicos para el cuerpo, ya que si estuvieran presentes tendría que haber picos en el rango de $2050-2200\text{cm}^{-1}$ y en el espectro apreciamos que esta formulación tiene una estequiometría controlada y reaccionaron todos los isocianatos.

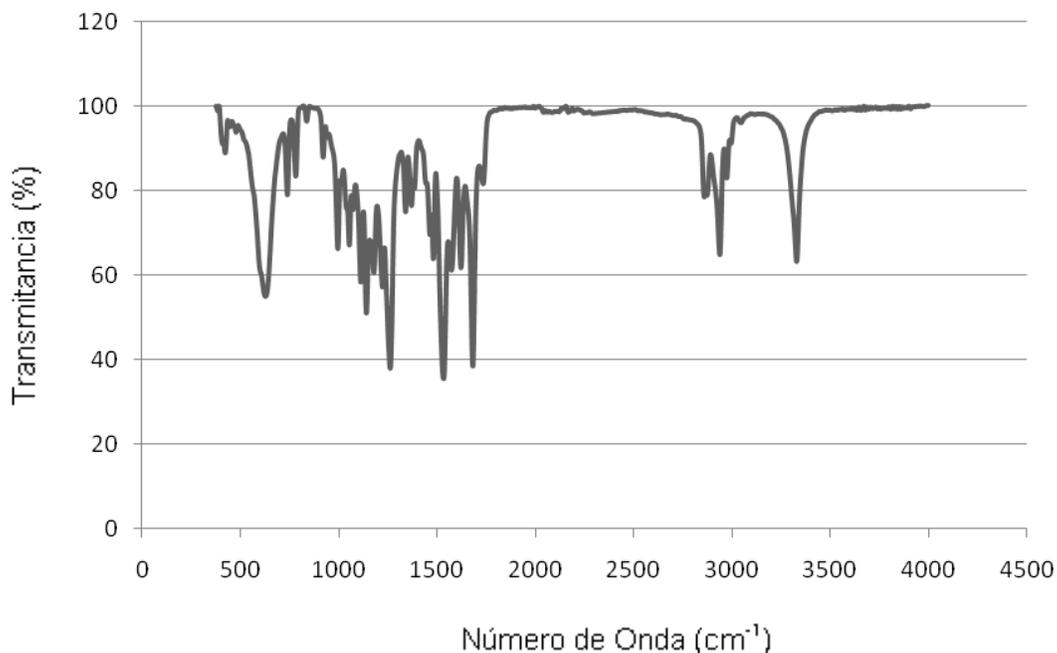


FIGURA 22.- Espectro ATR del Poli (éster uretano) urea sintetizado con la relación estequiométrica: 2:1:2 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente

La figura 22 corresponde al espectro del poli (éster uretano) urea con la relación estequiométrica 2:1:2 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente. Es posible observar varios picos similares al espectro anterior, sin embargo este presenta un pico muy pronunciado a 1683cm^{-1} correspondiente al enlace C=O característico de los poliuretanos. También a 1250cm^{-1} tenemos la presencia del grupo éster (-CH₂-CO-O-R-).

Una desventaja en esta formulación es que aparecen picos en el rango 995-1141 cm^{-1} correspondientes a grupos OH ligados a una cadena de CH, esto se genera por la falta de reacción de los grupos OH de la policaprolactona diol, ya que en esta síntesis no se utilizó ningún catalizador.

Sin embargo también vemos la presencia de picos correspondientes a los poliuretanos como los picos a 650cm^{-1} y 3330cm^{-1} correspondiente a grupos NH propios de los poliuretanos, a 1534cm^{-1} el grupo funcional amida (-CO-NH-R), y una vez más es posible observar la ausencia de los isocianatos ya que no vemos ningún pico en el rango de $2050\text{-}2200\text{cm}^{-1}$.

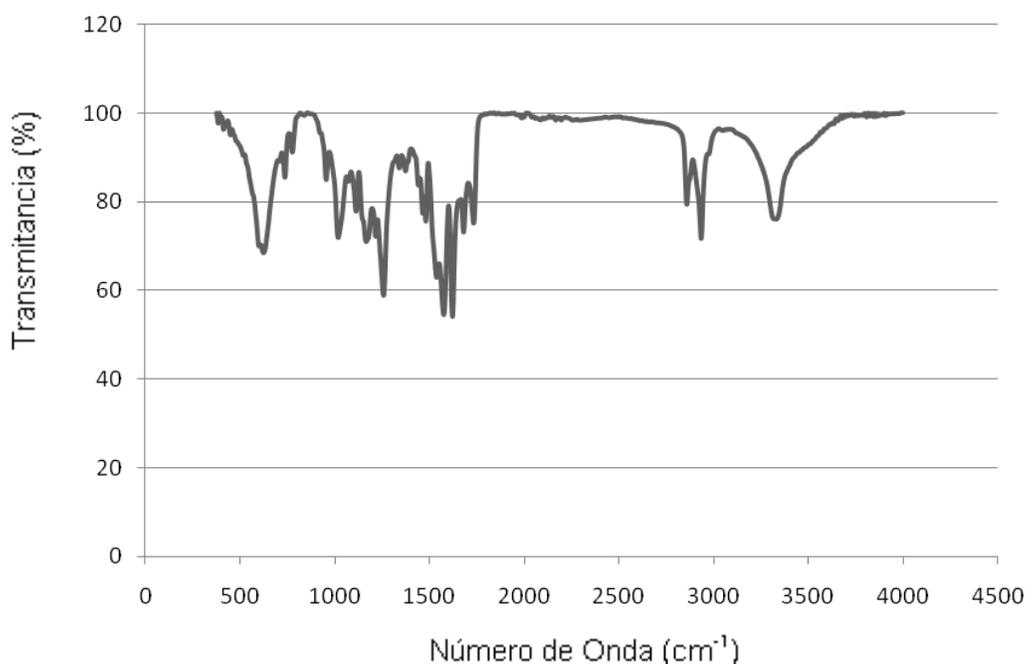


FIGURA 23.- Espectro ATR del Poli (éster uretano) urea con la relación estequiométrica: 1:2:2 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente

La figura 23 corresponde al espectro del poli (éster uretano) urea con la relación estequiométrica: 1:2:2 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente y lo que se observa es mucha similitud en los picos con el primer espectro correspondiente al material que fue sintetizado con putresina y con catalizador, la única diferencia es que este último tiene menor intensidad en los

picos, principalmente en los que contiene la molécula NH, como en el pico a 1570cm^{-1} , correspondiente al grupo funcional amida (-CO-NH-R), u otros picos como los que se encuentran a 635cm^{-1} y 3340cm^{-1} , característicos del grupo NH propio de un poliuretano

La razón de la disminución de la intensidad en los picos es debido a que esta formulación se realizó sin putresina y la putresina es el extendedor de cadena que proporciona al polímero moléculas de NH para la formación del poli (éster uretano) urea.

Sin embargo al igual que en los dos espectros anteriores, se puede observar la ausencia de grupos isocianato en la región de $2050\text{-}2200\text{cm}^{-1}$, comprobando de esta manera que hay formación de poliuretano, entre los grupos -OH de la policaprolactona diol y el hexametileno diisocianato.

Las relación molar 1:2:2, de 1-4 diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente, fue la de mayor dificultad para su manipulación, ya que si analizamos la estequiometría de la reacción, solo tiene una parte de diisocianato que limita la reacción, lo que produce que tengamos la caprolactona diol como reactivo en exceso y por consecuencia no tengamos toda la formación del poli (éster uretano urea).

Debido a las ventajas que nos ofrece la primera relación estequiométrica: 2:1:1 de 1-4, diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente, en la que podemos observar todas las características propias del material que se desea obtener, los materiales compuestos de poliuretano- hidroxiapatita se realizarán con dicha formulación.

X.2.- RESULTADOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X PARA LA HIDROXIAPATITA

A continuación se muestran los difractogramas de las muestras HAp700-12 (Figura 24) y HAp900-15 (Figura 25), los cuales fueron los más representativos y se discutirá cada uno de ellos.

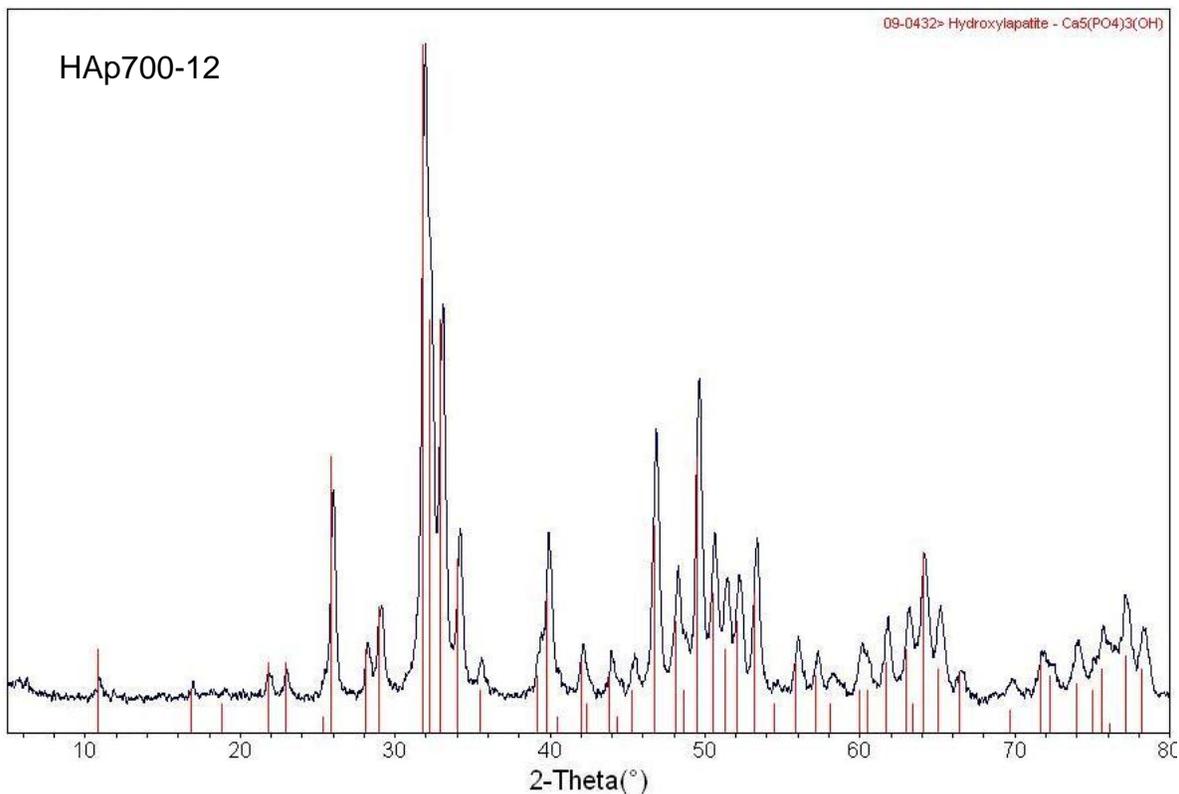


FIGURA 24.- Difractograma de la muestra HAp700-12

El difractograma de la figura 24 pertenece a la muestra de hidroxiapatita sinterizada a 700 °C durante 12 horas. Puede observarse que únicamente se obtuvo la fase de hidroxiapatita como lo muestra la base de datos PDF del equipo utilizado (Powder Diffraction File) correspondiente.

Sin embargo al incrementar la temperatura de sinterización y el tiempo, se observó que aparece una nueva fase que corresponde al fosfato de calcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Esta reportado que por arriba de 850 – 900 °C la hidroxiapatita comienza a transformarse en otras fases. En el siguiente difractograma (figura 25), que se obtuvo a una temperatura de sinterización de 900 °C por 15 horas, puede observarse una nueva fase de fosfato de calcio presente en la muestra. Se calculó el tamaño de cristalito mediante la fórmula de Sherrer.

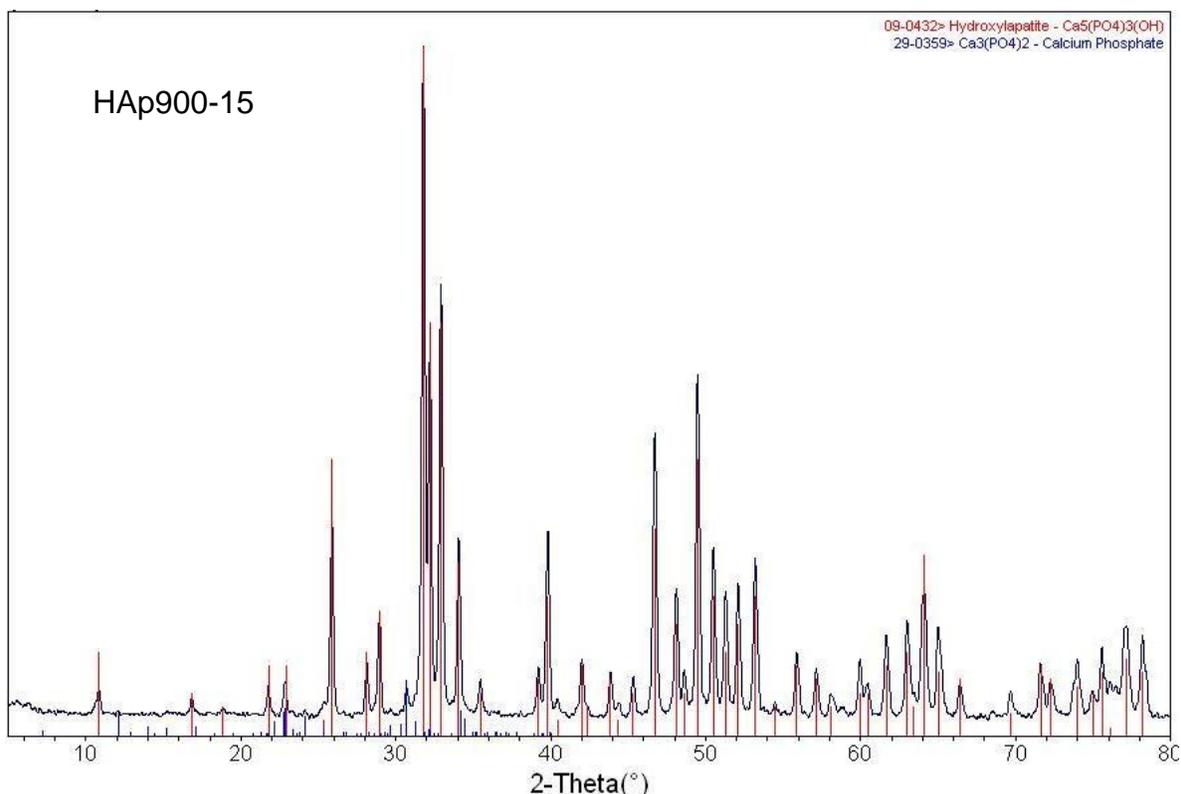


FIGURA 25.- Difractograma de la muestra HAp900-15

Adicionalmente se comparó la muestra HAp 700-12 con una hidroxiapatita comercial, como se muestra en la figura 26, ambos difractogramas tienen los picos más representativos de la hidroxiapatita.

La hidroxiapatita que se utilizó para preparar los materiales híbridos fue la que se sintetizó a 700 °C durante 12 horas debido a que se obtuvo hidroxiapatita pura estequiométrica.

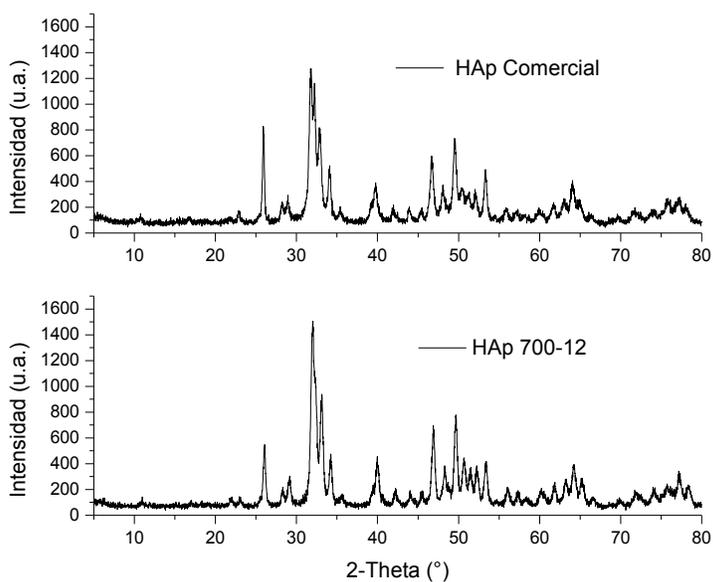


FIGURA 26.- Comparación entre hidroxiapatita comercial y sintetizada

Como se menciono anteriormente, se calculó el tamaño de cristalito empleando la formula de Sherrer, la cual se muestra a continuación.

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta}$$

Donde:

D = Tamaño de cristalito (Å)

K = Factor de forma, el cual tiene un valor típico de 0.9

λ = La longitud de onda de los rayos X, la cual es de 1.54Å

β = El ancho total a la mitad del máximo, FWHM por sus siglas en ingles, en radianes

θ = Angulo de Bragg

Cabe mencionar que este cálculo solo se realizo a las muestras de HAp700-12 y HAp900-15 debido a que fueron las más representativas para nuestro caso, obteniendo un valor de 111.6 Å y de 353 Å respectivamente.

X.3 ESPECTROMETRÍA ÓPTICA DE EMISIÓN CON PLASMA ACOPLADO POR INDUCCIÓN (ICP-OES)

Las muestras salidas del horno digestor, se guardaron bajo refrigeración por un periodo de 5 días y posteriormente se analizaron por ICP-OES en un Espectrómetro ICP marca Thermo Scientific modelo iCAP 6000 series. Esta caracterización se realizó con el fin de determinar si la relación de Calcio respecto a Fosforo de nuestra hidroxiapatita sintetizada estaba en el valor estequiométrico, el cual es de 1.6667.

Los resultados de esta técnica se muestran en la tabla IV:

TABLA IV.- Relación Ca/P de hidroxiapatita sintetizada

Muestra	Ca (mg/kg)	P (mg/kg)	Relación Ca/P
HAp700-12	446130	293626	1.58749566

Como puede observarse, la hidroxiapatita sintetizada se encuentra por debajo del valor estequiométrico, por lo que se sintetizó nuevamente hidroxiapatita a la cual se le agrego un 9% en peso de exceso de nitrato de calcio tetrahidratado para alcanzar un valor más cercano al estequiométrico. Sin embargo consideramos que el valor de Ca/P mostrado en la tabla IV no esta tan alejado del valor estequiométrico como para no poder usar la hidroxiapatita en la síntesis del biomaterial. A continuación se muestran los resultados de la hidroxiapatita con el exceso de calcio (Tabla V).

TABLA V.- Relación Ca/P de hidroxiapatita sintetizada con exceso de calcio

Muestra	Ca (mg/kg)	P (mg/kg)	Relación Ca/P
HAp700-12	177114	105488	1.67899478

Como puede observarse, al agregar un 9 % en peso de exceso de nitrato de calcio en el momento de la síntesis de hidroxiapatita, la relación Ca/P se encuentra ligeramente arriba del valor estequiométrico.

X.4.- RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ABRASIÓN

A partir de esta prueba se obtienen las propiedades para los materiales híbridos, es por eso que para facilitar la comparación de cada una de las formulaciones realizadas, se muestra nuevamente la tabla II.

TABLA II.- Formulaciones para los materiales híbridos

Muestra	Poli (éster urea) (g)	Hidroxi apatíta (g)	Poliuretano monocomponente (g)	Poliuretano bicomponente	
				Resina (g)	Isocianato (g)
1F-PB1	1	1		1	0.25
1F-PB2	1	1		1	0.25
1F-PB3	1	1		1	0.25
2F-PM1	1	1	1		
2F-PM2	1	1	1		
2F-PM3	1	1	1		
3F-PM1	1.6	0.4	1		
3F-PM2	1.6	0.4	1		
3F-PM3	1.6	0.4	1		
4F-PM1	0.4	1.6	1		
4F-PM2	0.4	1.6	1		
4F-PM3	0.4	1.6	1		

A continuación se muestra una gráfica (figura 27) con los resultados obtenidos para las pruebas de abrasión de las muestras que resultaron con mejores resultados, ya que, de las doce formulaciones iniciales solo las cuatro que se muestran abajo tuvieron un buen desempeño, las restantes, se fracturaron al desmoldar o al terminar de secar, por lo que no pudieron ser probadas y por lo tanto se tomó la decisión de caracterizar sólo las siguientes formulaciones:

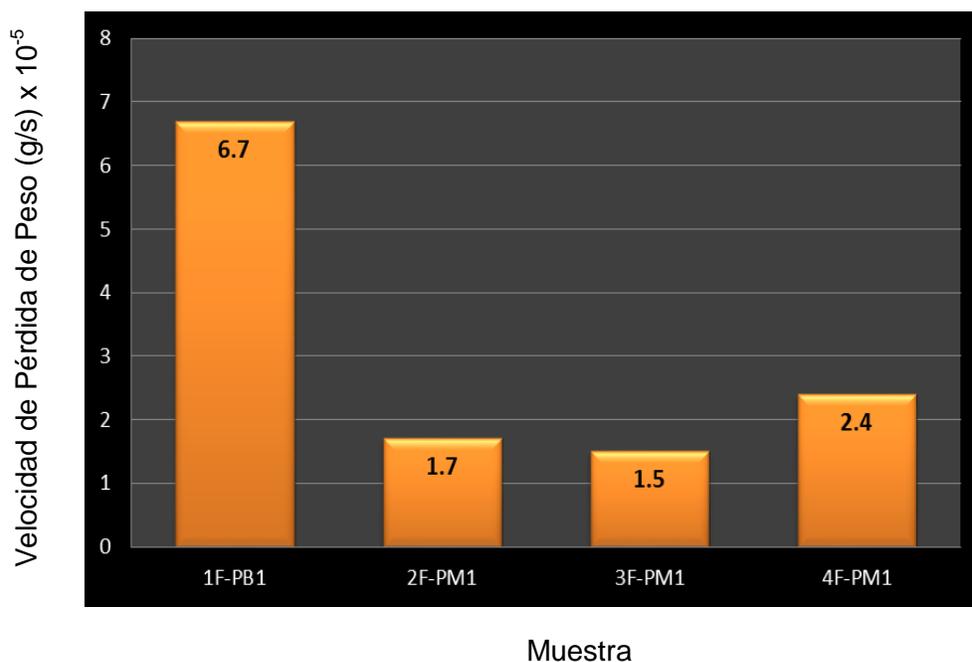


FIGURA 27: Resultados de la resistencia a la abrasión

En la figura 27 podemos observar que la formulación que es más resistente a la abrasión fue la 3F-PM1, que corresponde a 53.4% de poli (éster uretano) urea, 13.3% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente. Sin embargo la muestra 2F-PM1 que está constituida por 33.3% de poli (éster uretano) urea, 33.3% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente mostró una diferencia de velocidad de pérdida de peso casi nula en comparación con la formulación 3F-PM1.

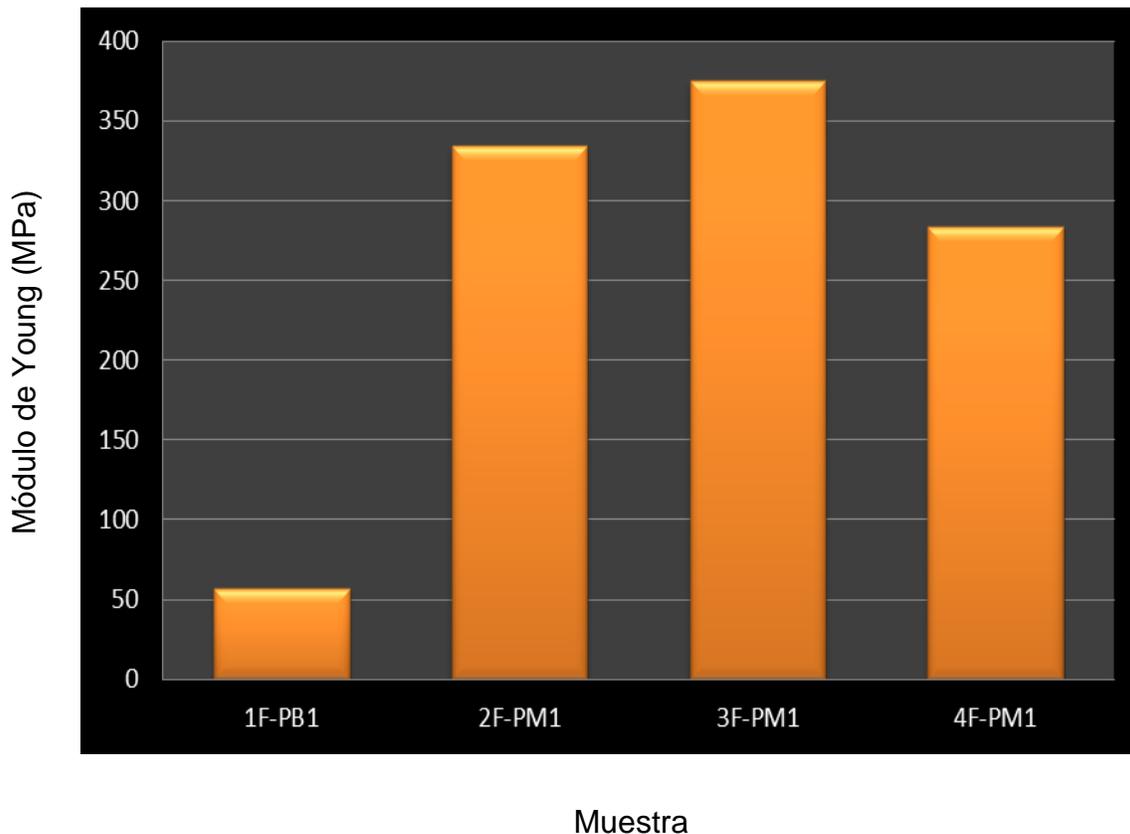
En la muestra 4F-PM1 que corresponde a 13.3% de poli (éster uretano) urea, 53.4% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente, podemos observar que la resistencia a la abrasión es menor a la 3F-PM1 y la 2F-PM1 sin embargo la diferencia sigue siendo poca, ya que solo pierde masa a una velocidad de 2.5×10^{-5} g/s, que aún es mucho menor que la muestra 1F-PB1 en la que se observa una pérdida de 6.7×10^{-5} g/s. Los resultados obtenidos nos muestran que

si usamos poliuretano bicomponente como aglutinante, se obtienen resultados de menor resistencia a la abrasión que los materiales que tienen poliuretano monocomponente, lo anterior es congruente a lo reportado en la literatura que menciona que los poliuretanos monocomponentes, tienen un isocianato bloqueado y aromático que le confiere mejor resistencia a la abrasión y el desgaste que el poliuretano bicomponente que tiene un isocianato alifático, además el poliuretano monocomponente es mejor aglutinante en comparación al bicomponente. Además se observa que para una misma formulación si se mantienen fijas los porcentajes de poliéster uretano urea y poliuretano aglutinante a mayor porcentaje de hidroxiapatita también disminuye la resistencia a la abrasión esto se debe a que no se logra integrar en su totalidad la hidroxiapatita quedando más expuesta y por consiguiente se desprenderá del material con mayor facilidad ocasionando que su resistencia a la abrasión disminuya.

X.5.- RESULTADOS PRUEBAS MECÁNICAS

Con los datos obtenidos de esta prueba, se calculó el módulo de Young para cada formulación. Esto se realizó a partir de las gráficas de esfuerzo- deformación calculando la pendiente en cada una de ellas, la cual es el módulo de Young.

La figura 28 muestra los resultados del módulo de Young de las diferentes formulaciones, es decir el grado de deformación del material cuando se le aplica una fuerza.

**FIGURA 28:** Módulo de Young

En la figura 28 podemos observar, que la muestra que obtuvo mayor módulo de Young fue la 3F-PM1, (375 MPa) que corresponde a 53.4% de poli (éster uretano) urea, 13.3% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente comprobando que los poliuretanos tienen excelentes propiedades mecánicas. Las formulaciones, 2F-PM1 y 4F-PM1 aunque tienen un módulo de Young menor que la 3F-PM1, (340MPa y 275MPa respectivamente), también poseen buenas propiedades mecánicas, con una gran resistencia a la compresión, a diferencia de la formulación 1F-PB1 con 30.8% de poli (éster uretano) urea, 30.8% de hidroxiapatita y 38.4% de poliuretano bicomponente en la que su módulo de Young es muy bajo (60MPa). Como podemos observar en el caso de la resistencia a la compresión el factor determinante es el uso de un poliuretano

monocomponente que proporciona una marcada diferencia en la resistencia debido al isocianato aromático que se utiliza en su síntesis.

X.6.- RESULTADOS MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

A continuación se muestran las micrografías de cada una de las distintas formulaciones, además que en cada una de las imágenes se obtuvo el tamaño promedio de poro, midiendo la longitud de cada uno de los poros de manera manual y relacionando estadísticamente las medidas directamente con la escala en micrómetros de cada una de las imágenes:

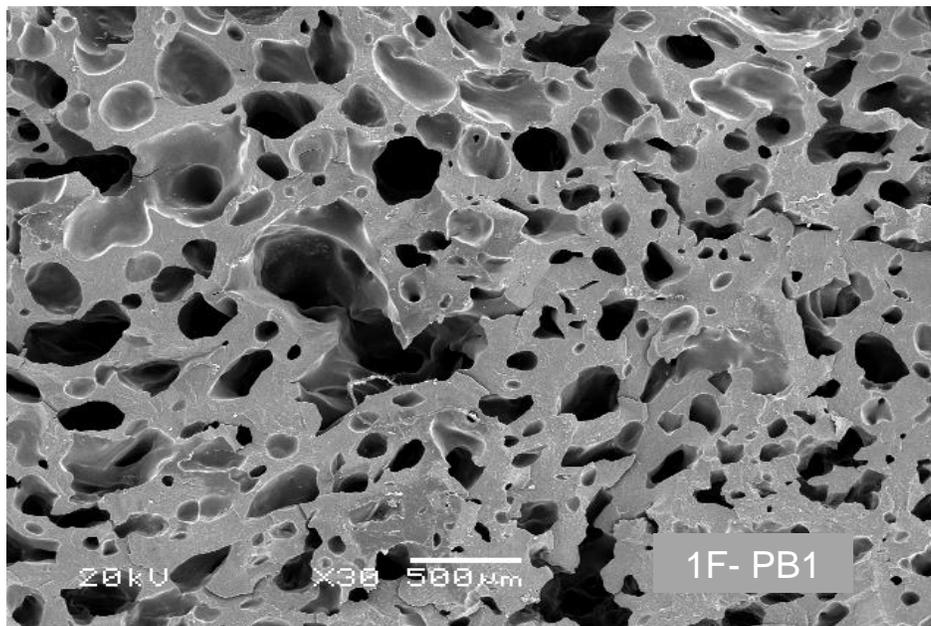


FIGURA 29: Micrografía de la formulación 1F-PB1, que está constituida por 30.8% de poli (éster uretano) urea, 30.8% de hidroxiapatita y 38.4% de poliuretano bicomponente.

En la figura 29 podemos observar la micrografía con la formulación 1F- PB1, donde podemos observar que el material es poroso, se realizó el cálculo del tamaño promedio de poro que corresponde a $178.7\mu\text{m}$, además de mostrar una porosidad mas o menos uniforme en toda la muestra.

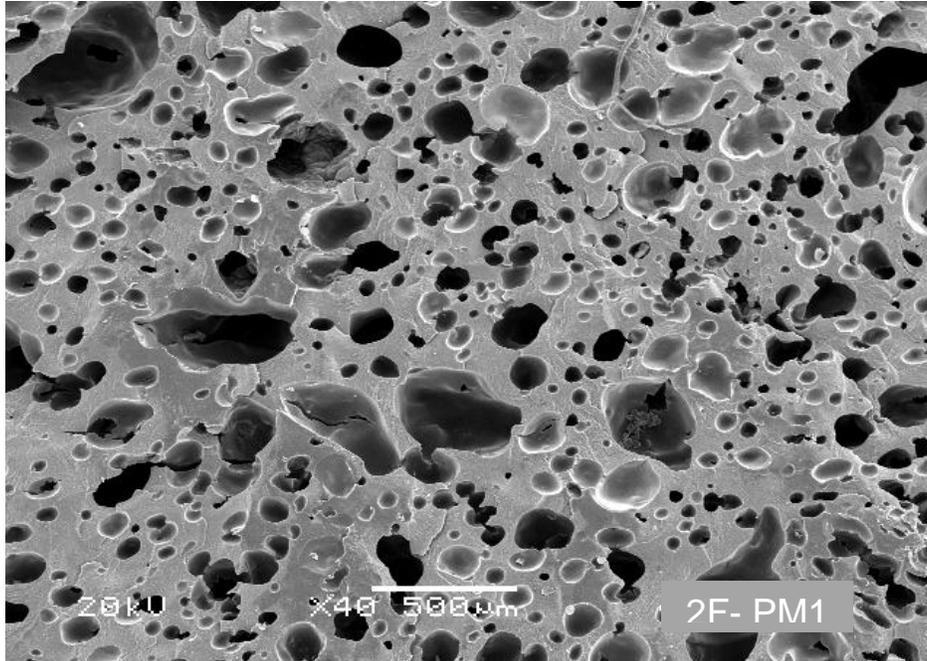


FIGURA 30: Micrografía de la formulación 2F-PM1, que está constituida por 33.3% de poli (éster uretano) urea, 33.3% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente.

En la figura 30 se muestra la micrografía que corresponde a la formulación 2F-PM1, el material también es poroso y el tamaño promedio de poro es de $130.5\mu\text{m}$.

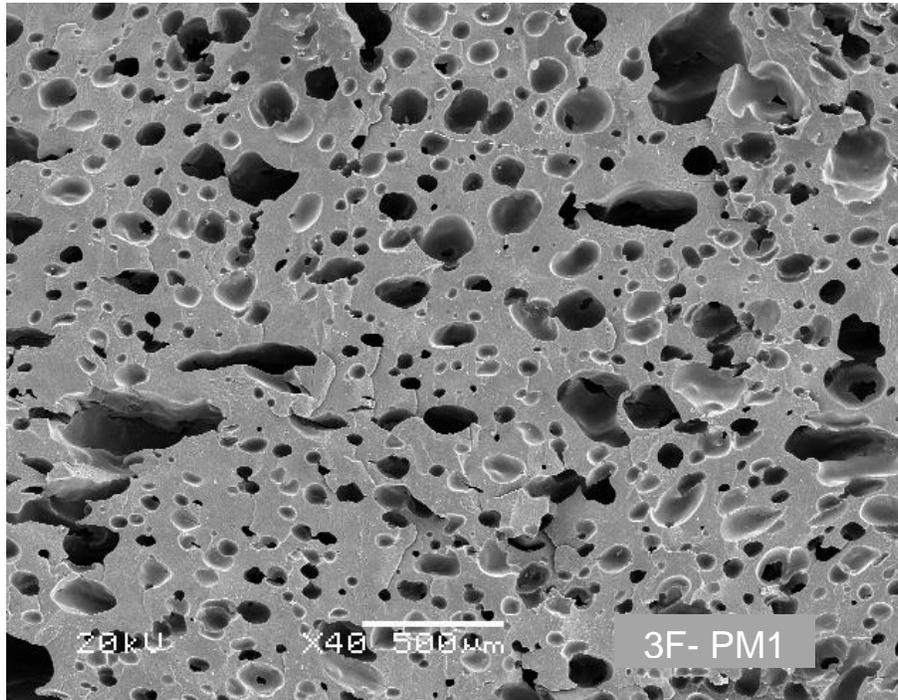


FIGURA 31: Micrografía de la formulación 3F-PM1, formada por 53.4% de poli (éster uretano) urea, 13.3% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente.

En la figura 31 se observa la formulación 3F-PM1 que obtuvo los mejores resultados en pruebas mecánicas y de abrasión, por lo que podemos observar la uniformidad de los poros y un tamaño promedio de poro óptimo de 130.2 μ m.

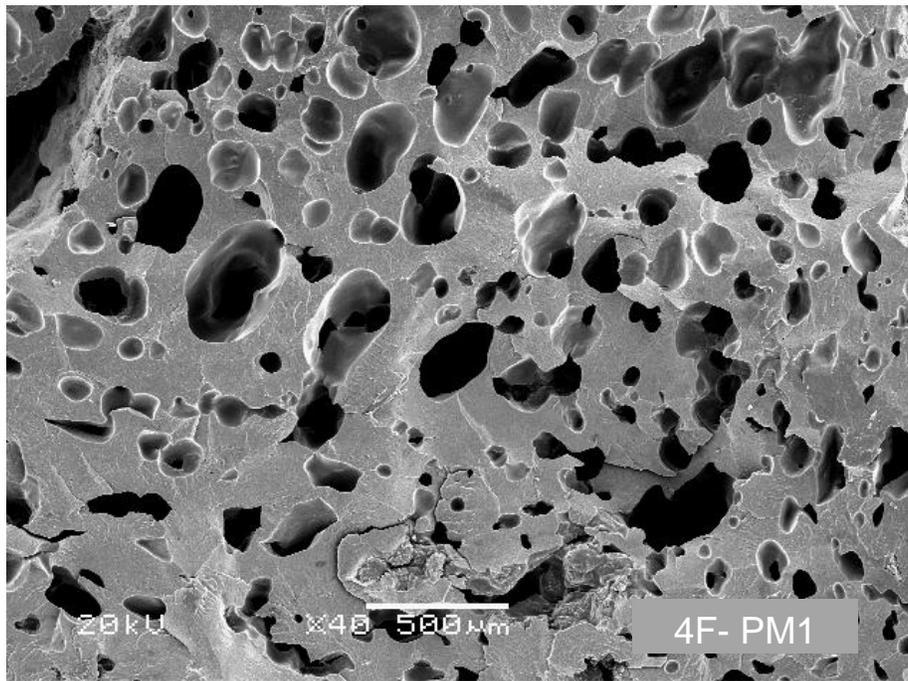


FIGURA 32: Micrografía de la formulación 4F-PM1, que está formada por 13.3% de poli (éster uretano) urea, 53.4% de hidroxiapatita y 33.3% de poliuretano monocomponente

En la figura 32 podemos observar la imagen de SEM de la formulación 4F- PM1, el material también es poroso, se realizó el cálculo del tamaño promedio de poro que corresponde a 166.5µm, además de mostrar una porosidad uniforme en toda la muestra.

En las cuatro micrografías presentadas anteriormente, se determinó el tamaño promedio de poro en micrómetros y los cuatro valores entran dentro del intervalo de biomateriales que permiten tener una buena vascularización del implante, ya que los materiales osteoconductivos deben tener una porosidad que permita un área de adherencia de las células osteogénicas y vascularización, el tamaño de

poro óptimo para que esto ocurra es entre 100 y 500 μ m, con un volumen total de poros de 75 a 80%. **(74)**

Si analizamos la figura 28 podemos observar que a menor tamaño de poro, el Módulo de Young es más alto, ya que entre más pequeños sean los poros, las propiedades mecánicas de los materiales, en este caso la resistencia a la compresión es mayor, y cuando el tamaño de poro es mayor en una muestra, la resistencia a la compresión es menor.

De igual manera la muestra 3F- PM1, es la que tiene un mayor módulo de Young, el tamaño de poro es menor que las otras muestras y además la resistencia a la abrasión es mayor, ya que es la muestra que tiene mayor porcentaje de poliuretano, el cual proporciona mejores propiedades mecánicas.

X.7.- RESULTADOS DE PRUEBAS DE EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LOS HONGOS FUNGI SOBRE MATERIALES POLIMÉRICOS SINTÉTICOS

Se aplicó la prueba de biodegradabilidad a las 3 formulaciones con mejores propiedades mecánicas, 2F-PM1, 3F-PM1 y 4F-PM1. A continuación se comparan las imágenes de cada una de las formulaciones en 25 días y 3 meses, en cada una de las fotografías se muestra de manera cualitativa el proceso de biodegradación en dos muestras de la misma formulación.

En las fotografías que se muestran en la figura 33 de la formulación 2F-PM1 podemos observar la pérdida de material durante el proceso de biodegradabilidad a 25 días en comparación con los 3 meses.

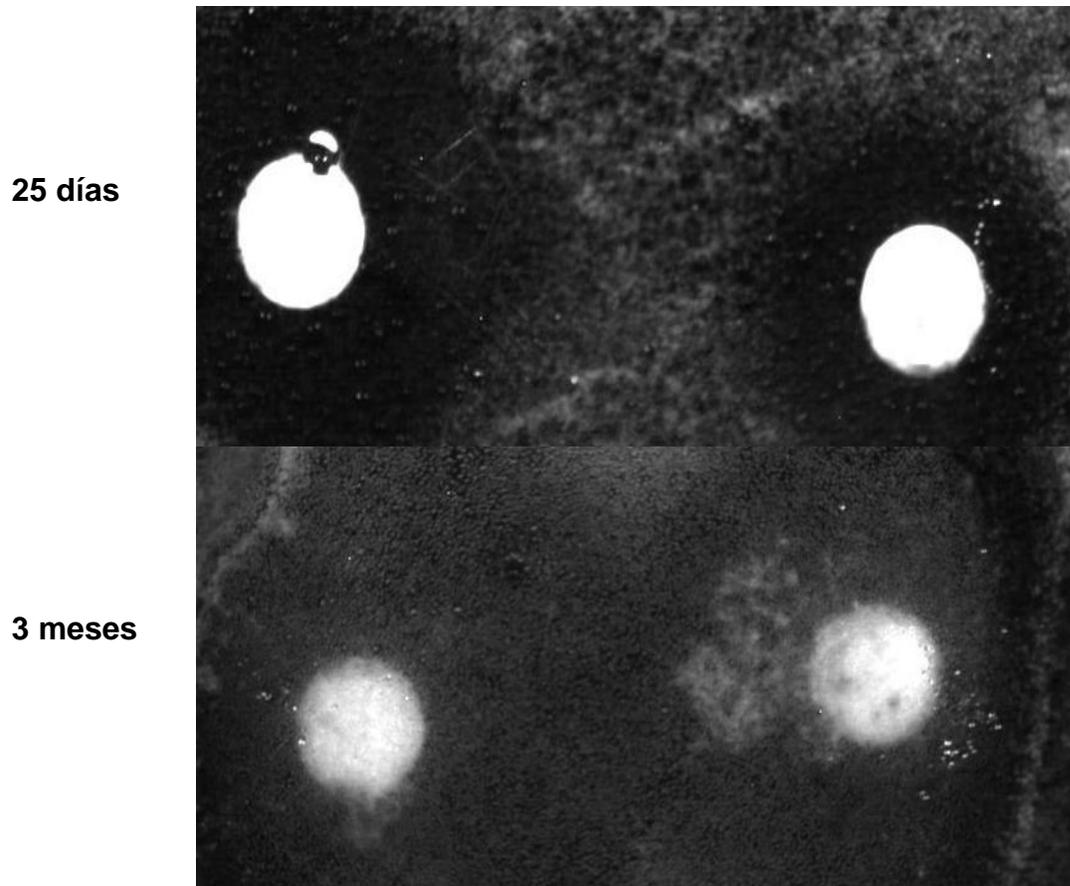


FIGURA 33: Muestra 2F-PM1 sometida a prueba de biodegradabilidad y observada a 25 días y 3 meses respectivamente.

A continuación se muestra en la figura 34, las imágenes de la formulación 3F-PM1 a 25 días y 3 meses respectivamente en donde podemos observar una mayor pérdida de material durante el proceso de biodegradabilidad en comparación con las otras formulaciones, ya que esta muestra es la que tiene mayor contenido del copolímero poli (éster uretano urea). Por lo tanto la velocidad de biodegradación es mayor para la muestra de mayor contenido de biopolímero.

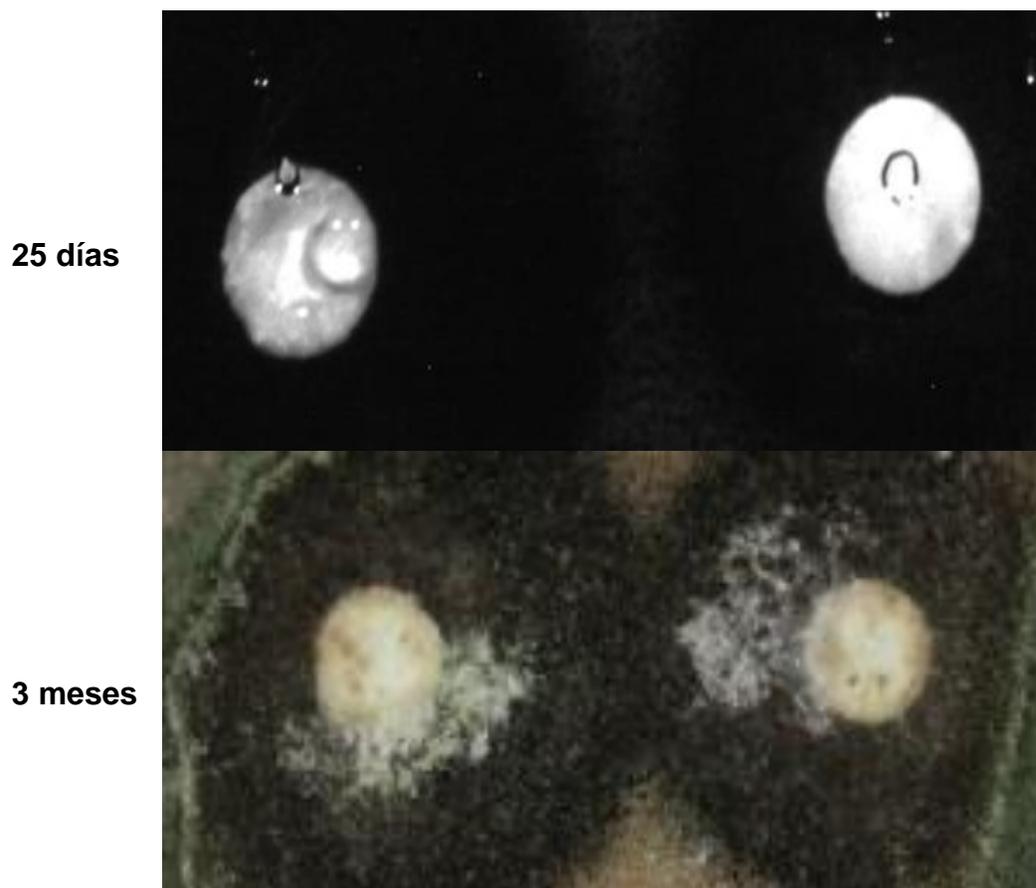


FIGURA 34: Muestra 3F-PM1 sometida a prueba de biodegradabilidad y observada a 25 días y 3 meses respectivamente.

Por último la figura 35 muestra las imágenes de la formulación 4F-PM1 a 25 días y 3 meses respectivamente en donde podemos observar la menor pérdida de material durante el proceso de biodegradabilidad en comparación con las otras formulaciones, ya que esta muestra es la que tiene menor contenido del copolímero poli (éster uretano urea).

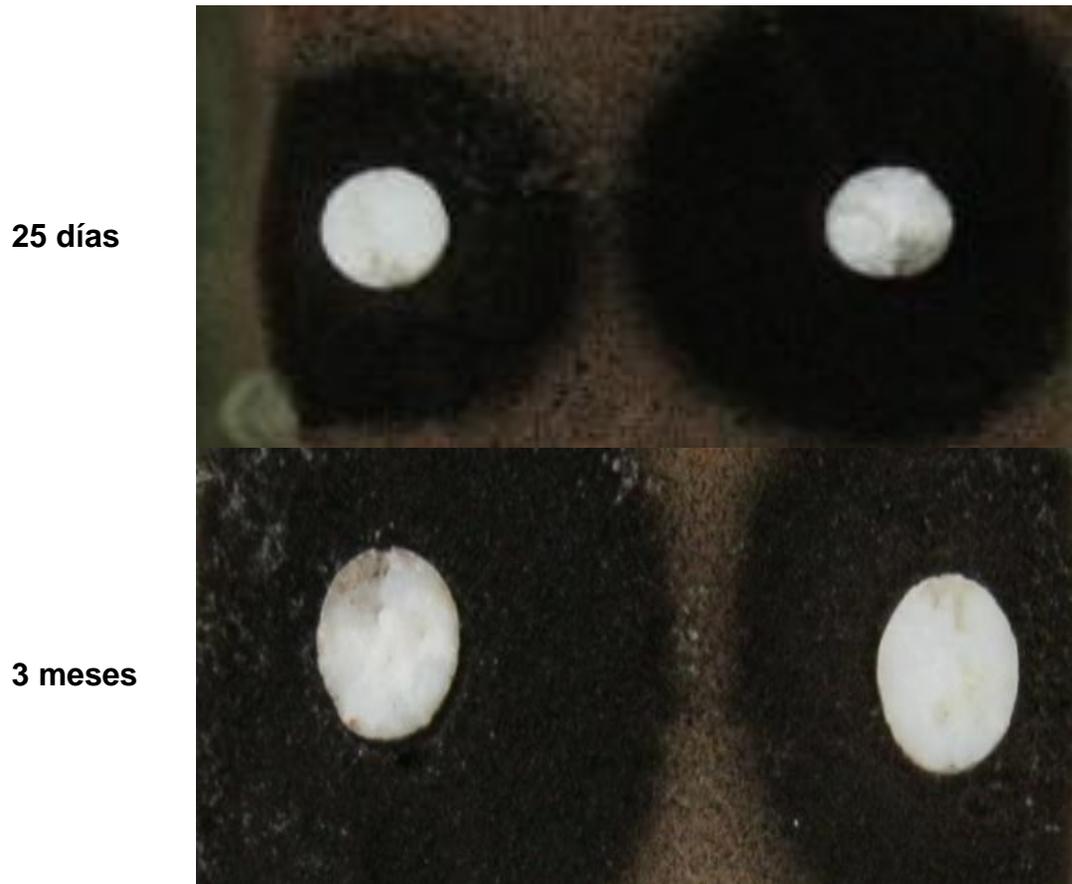


FIGURA 35: Muestra 4F-PM1 sometida a prueba de biodegradabilidad y observada a 25 días y 3 meses respectivamente.

XI.- CONCLUSIONES

- ❖ En esta investigación se puede observar que es posible realizar un poliuretano biodegradable con una estequiometría controlable y de fácil manipulación.
- ❖ La relación molar 2:1:1, de 1-4 diisocianatobutano :caprolactona diol: putresina, respectivamente, fue la de mayor facilidad manipulación a diferencia de las otras relaciones estequimétricas que se sintetizaron. Además que con esta relación estequiométrica dependiendo del porcentaje de polímero-hidroxiapatita, el tamaño de poro puede ser controlado aún a temperatura ambiente.
- ❖ Las formulaciones del material compuesto poli (éster uretano urea)/ hidroxiapatita que utilizaron como aglutinante el poliuretano monocomponente, presentan mejor resistencia a la compresión y a la abrasión que las formulaciones que se aglutinaron con poliuretano monocomponente. La razón principal es que aunque el poliuretano bicomponente es de cadena alifática y tiene mejor resistencia a la degradación, el poliuretano monocomponente tiene mayor viscosidad y la hidroxiapatita se incorpora de una manera más efectiva en este aglutinante. Además aunque el poliuretano monocomponente sea de cadena cíclica y se degrade más fácilmente cuando se expone a la luz solar, en su aplicación como biomaterial no es un factor que afecte, ya que estará expuesto a otras condiciones que no afectarán.

- ❖ Con la técnica de espectroscopía infrarroja tipo ATR fue posible observar la ausencia de grupos isocianato y eso es una gran ventaja ya que estos son tóxicos para el cuerpo humano. En cada uno de los espectros de las formulaciones que se sintetizaron se observó la ausencia de picos en el rango de $2050-2200\text{cm}^{-1}$ que corresponden a la presencia del grupo isocianato y en los espectros apreciamos que las formulaciones sintetizadas tienen una estequiometría controlada y reaccionaron todos los grupos isocianato.

- ❖ En los difractogramas se puede comparar la hidroxiapatita sintética con la base de datos del difractómetro de rayos X de la hidroxiapatita de calcio representada con líneas verticales debajo de cada difractograma, las cuales coinciden en su gran mayoría con los picos del difractograma de la hidroxiapatita sintetizada, además de que se puede apreciar que los picos son más finos que en el difractograma de la hidroxiapatita comercial. Por lo que se tuvo la certeza de haber trabajado con una hidroxiapatita óptima para la investigación.

- ❖ Se obtuvo la relación Ca/P donde se puede observar que la hidroxiapatita sintetizada se encuentra por debajo del valor estequiométrico, por lo que se sintetizó nuevamente hidroxiapatita a la cual se le agregó un 9% en peso de exceso de nitrato de calcio tetrahidratado, y se logró un valor equivalente al estequiométrico. Sin embargo la primera síntesis solo quedó un poco debajo del valor reportado en la literatura, lo que no impide que pueda ser utilizada.

- ❖ Por medio de las pruebas de abrasión se determinó que la formulación 3F-PB1 que corresponde a 54.3% de poli (éster uretano) urea, 13.3% de hidroxiapatita y 33.3 de poliuretano monocomponente, es la que tiene mayor resistencia a la abrasión, sin embargo la formulación 2F-PB1 que está constituida por 33.3% de poli (éster uretano) urea, 33.3% de

hidroxiapatita y 33.3 de poliuretano monocomponente la diferencia en velocidad de pérdida de peso es casi nula en comparación con la formulación anteriormente mencionada.

- ❖ Mediante la aplicación de pruebas mecánicas pudimos observar, que la muestra que obtuvo mayor módulo de Young fue la 3F-PM1 que está constituida por 53.4% de poli (éster uretano) urea, 13.3% de hidroxiapatita y 33.3 de poliuretano monocomponente, comprobando que los poliuretanos tienen muy buenas propiedades mecánicas. Las demás formulaciones aunque tienen menor módulo de Young, también poseen muy buenas propiedades mecánicas, con una muy buena resistencia a la compresión, excepto la que contiene como aglutinante el poliuretano bicomponente.

- ❖ En las cuatro micrografías realizadas a las cuatro formulaciones mediante la técnica de microscopía electrónica de barrido, se determinó el tamaño promedio de poro en micrómetros y los cuatro valores entran dentro del rango de biomateriales que permiten tener una buena vascularización del implante, ya que los materiales osteoconductivos deben tener una porosidad que permita un área de adherencia de las células osteogénicas y vascularización, el tamaño de poro óptimo para que esto ocurra es entre 100 y 500 μm .

- ❖ En cuanto a las pruebas de evaluación del efecto de los hongos fungi sobre materiales poliméricos sintéticos, se observó que las formulaciones que tenían mayor cantidad de polímero biodegradable presentaron velocidades de degradación mayores.

- ❖ En cada una de las formulaciones se relacionan cada una de las técnicas de caracterización que se realizaron, por ejemplo a menor tamaño de poro en cada una de las muestras se obtuvo un mayor Módulo de Young respectivamente, ya que entre más pequeños sean los poros, la resistencia

a la compresión es mayor, y como consecuencia presentan una mayor resistencia a la abrasión.

- ❖ La formulación 3F- PM1, presenta características que lo hacen un buen candidato para ser usado como sustituto de hueso, ya que es la muestra que tiene un mayor Módulo de Young, su tamaño de poro es ideal para que se lleve a cabo la vascularización, la resistencia a la abrasión es mayor, presenta buenas propiedades de biodegradabilidad, además de no ser tóxico.
- ❖ La relevancia de este trabajo consiste en tener un material con las características de la formulación 3F-PM1 ya que además de tener excelentes propiedades mecánicas, es un poliuretano biodegradable y no tóxico, que le da potenciales aplicaciones para usarse como biomaterial.
- ❖ Las limitaciones de este proyecto fue que solo se realizó el diseño del material, pero no se realizó ninguna prueba in vivo o in vitro.
- ❖ Las direcciones futuras es poder probar este material para que sea aplicado como sustituto óseo, poder controlar las características del poliuretano de manera que podamos hacer que sea más flexible, y que también se pueda utilizar como sustituto de cartílago.

XII.- BIBLIOGRAFÍA

- (1) Salvado Muñoz M., Martín Rodríguez A. P. Colliá Fernández F. Estudio de la regeneración ósea mediante la implantación endomedular de biomateriales. *Patología del aparato locomotor* 2005; 3(1): 25.
- (2) Dean- Mo Liu, T. Troczynski, Wenjea J. Tseng. Water- based sol- gel synthesis of hidroxyapatite: process development. *Biomaterials* 2001; 22: 1721- 1730.
- (3) A. Ravaglioli, A. Krajewski, *Bioceramics; Materials Properties and Applications*. Chapman & Hall, London. 1992.
- (4) L.L. Hench. Biomaterials; from concept to clinic, *J. Am. Ceram. Soc.*, 74 (1991): 1487-1510.
- (5) V.M. Castaño, D. Suárez, E. Rivera, M. Estévez and J.C. Hernández. Growth of hidroxyapatite on silica gels, *Ceram. Trans.*, 53 (1996): 49-56.
- (6) H. Oonishi. Orthopaedic applications of hidroxyapatite, *Biomaterials*, 12 (1991): 171-178.
- (7) A. Castaldini, A. Cavallini. Setting properties of bone cement with added synthetic hidroxyapatite, *Biomaterials*, 6 (1985): 50-56.
- (8) M. Descamps, J. C. Hornez, A. Leriche. Manufacture of hidroxyapatite beads for medical applications. *Journal of the European Ceramic Society*. 29 (2009): 369- 375.
- (9) Shaw T.M., Gotshall R.J., Chen Y. Synthesis and processing of ceramics: scientific issues. *Mater Res Symp Proc*, Pittsburgh. 1992.

- (10) R. Rodríguez, M. Estévez, S. Vargas, R. Salazar, F. Pacheco. Hap-based porous material with potential application as bio-packages for MEMS. *J Mater Sci: Mater Electron* 19 (2008): 646–652.
- (11) Thomson, Tim. *Polyurethanes as specialty chemical: principles and applications*, CRC Press LLC, United States of America, 2005.
- (12) Zdrahal RJ, Zdrahala IJ. Biomedical applications of polyurethanes: A review of past promises, present realities, and a vibrant future. *J Biomater Appl.*, 14(1999): 67–90.
- (13) Korossis SA, Fische J, Ingham E. Cardiac valve replacement: A bioengineering approach. *Biomed Mater Eng.*,10(2000): 83– 124.
- (14) M. Jarcho. *Retrospective Analysis of hydroxyapatite development for oral implant applications, in dental clinics of North America, Hydroxyapatite-coated implants*. Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, Vol. 36. 1992.
- (15) K. de Groot. *Degradable ceramics: Biocompatibility of clinical implant materials*, vol. I. D.F. Williams, ed. CRC Press, Boca Raton, 1981.
- (16) A.N. Natali and E.A. Meroi. A review of the biomechanical properties of bone as biomaterial. *Biomaterials*, 11(1989): 266-276.
- (17) D.F. Williams. *Biofunctionality and Biocompatibility, Materials Science and Technology. A comprehensive Treatment., Medical and Dental Materials*, Vol.14. R.W. Cahn, P. Haasen, E.J. Kramer, eds., D.F. Williams, vol. ed. VCH, USA, 1991.
- (18) D.H. Kohn and P. Ducheyne. *Materials for bone and joint replacement, Materials Science and Technology. A comprehensive Treatment., Medical and Dental Materials*, Vol.14. R.W. Cahn, P. Haasen, E.J. Kramer, eds., D.F. Williams, vol. Ed. VCH, USA, 1991.

- (19) D.F. Williams. *The Science and Applications of Biomaterials*. Adv. Mater. Tech. Monitor, Vol 1, No. 2, 1994.
- (20) Katherine Nolan, Yoann Millet, Camillo Ricordi and Cherie L. Stabler. *Tissue Engineering and Biomaterials in Regenerative Medicine*. Vol. 17, pp. 241–243, USA. 2008.
- (21) J.E. Lemons. *General Characteristics and Clasifications of Implant Material, Pesrpectives on Biomaterials, Materials Science Monographs*. No. 33. O.C. Lin & E.Y.S. Cho, eds. Elsevier, Amsterdam, 1986.
- (22) Hench LL, Polak JM. Third –Generation Biomaterials Materials. *Science* 295(2002): 1016.
- (23) Narayan RJ. The next generation of biomaterial. *Phil Trans R Soc A* 2010; 368(2010): 1831.
- (24) Langer R, Tirrell DA. Designing materials for biology and medicine. *Nature* 428(2004): 487- 492.
- (25) Pinchuk L. A review of the biostability and carcinogenicity of polyurethanes in medicine and the new generation of biostable polyurethanes. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*. 6(1994): 225.
- (26) Moore T. Design and Synthesis of Biodegradable Thermoplastic Polyurethanes for Tissue Engineering. Australia Swinburne University of Tecnology; 2005.
- (27) Guanatillake PA, Adhikari R. Biodegradable Synthetic Polymers for Tissue Engineering. *European Cells and Materials*. 5(2003): 16.

- (28) C.L. Shields, J.A. Shielda, R.C. Eagle and P. De Potter, Histopathologic evidence of fibrovascular ingrowth four weeks after placement of hydroxyapatite orbital implant. *Am.J. Ophtalm.*, 111(1991): 363-366.
- (29) V.I. Sendax. *Postscript: Hydroxyapatite-coated implants, The dental clinics of north America*. Hydroxyapatite-coated implants, Vol. 36, No. 1. V.I. Sendax, ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992.
- (30) J.F. Kay. *Calcium phosphate coatings for dental implants: Current status and future potential, The dental clinics of north America*. Hydroxyapatite-coated implants, Vol. 36, No. 1. V.I. Sendax, ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992.
- (31) Gustavo A. Abraham, María Fernanda González, Teresita R. Cuadrado, Hacia nuevos biomateriales: aportes desde el campo de la química macromolecular. Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales, Argentina. Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, Madrid España. 2001.
- (32) Mobasherpour, M. Soulati Heshajin, A. Kazemzadeh, M. Zakeri. Synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite by using precipitation method. *J. Alloys Comp.* 430(2007): 330–333.
- (33) T. Anee Kuriakose, S. Narayana Kalkura, M. Palanichamy, D. Arivuoli, Karsten Dierks, G. Bocelli, C. Betzel. Synthesis of stoichiometric nano crystalline hydroxyapatite by ethanol- based sol- gel technique at low temperature. *Journal of Crystal Growth* 263 (2004) 517-523.
- (34) Zunfeng Liu, Xiang Wu, Xiaoying Yang, Dongping Liu, Chen Jun, Ruimin Sun, Xueping Liu, and Fangxing Li. Synthesis and Characterization of Novel Blood Compatible Soluble Chemically Cross-Linked Polyurethanes with

Excellent Mechanical Performance for Biomedical Applications.
Biomacromolecules, 6(2005): 1713-1721.

- (35) Pangman, WJ, inventor. Compound prosthesis device. USA 1958:15.
- (36) Raymond B. Seymour George B. Kauffman, *Polyurethanes: A Class of Modern Versatile Materials* J. Chem. Ed., 69(1992): 909.
- (37) Padilla S., Román J., Vallet-Regi M., *J. Materials Science: Materials in Medicine*. 13(2002): 1193.
- (38) Zhang Y, Tanner KE, Gurav N, Di Silvio L. In vitro osteoblastic response to 30 vol% hydroxyapatite-polyethylene composite. *JBiomed Mater Res*. 81(2007): 17.
- (39) Cong SF. *Polyurethane coating*. Berlin: Springer; 2000. 96–100.
- (40) J.B. Park. *Biomaterials Science and Engineering*. Plenum Press, New York, 1984.
- (41) K. Mattox. *The Global Biomaterials Market Where Hard Tissue Biomaterials*. BIOMATERIALS. Hard Tissue Repair and Replacement. Vol. 3. D. Muster, editor, Elsevier, Amsterdam, 1992.
- (42) Jorge Campa Molina, Guadalupe Sandra Ulloa Godínez, Lauro Bucio Galindo, Irma A. Belío, Rodrigo Velázquez, Eric M. Rivera Muñoz, *Biomateriales: fundamentos, técnicas y aplicaciones*. Universidad de Guadalajara, Primera edición, México 2007.
- (43) H. Oonishi. *Development and application of bioceramics in orthopaedic surgery*. BIOMATERIALS. Hard Tissue Repair and Replacement. Vol. 3. D. Muster, editor, Elsevier, Amsterdam, 1992.

- (44) Temenoff JS, Mikos AG. Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering. *Biomaterials*. 21(2000): 24.
- (45) G. Lewis, The fracture toughness of biomaterials: V. Bone. *J. Mater. Educ.*, 12(1990): 197-222.
- (46) J.A. Planell, F.J Gill. Metales y aleaciones para la substitución de tejidos duros. *Biomecánica*, VIII, 13(1999): 73-78.
- (47) F. J. Gil, M.P. Ginebra, J. A. Planell. *Biomateriales*. Departamento de Ciencia de los materiales e ingeniería metalúrgica. Escuela técnica superior de Ingenieros Industriales de Barcelona. Universidad Politécnica de Cataluña.
- (48) Stern K.H., *Metallurgical and ceramic protective coatings*. 2da. Ed. Chapman & Hall, London. 1996.
- (49) Kong X, Narine SS. Physical properties of polyurethane plastic sheets produced from polyols from canola oil. *Biomacromolecules* 2007; 8: 2203.
- (50) Marcel Dekker. *Polymeric Biomaterials 2nd Edition*. Severian Dumitriu ed. 2002: 351.
- (51) Castaño V., Rodríguez R. *Polymer-base hybrid organic-inorganic materials*. In: *Brostow W. Performace polymers*. VCH. Munich. 2001.
- (52) Rodriguez Ferdinand. *Principios de sistemas de polímeros*. Editorial: El manual moderno. 1984. 365- 367.
- (53) Matyjaszewski K. Controlled/Living Radical Polymerization. Progress in ATRP, NMP, and RAFT, (USA): American Chemical Society, 2000.

- (54) Matyjaszewski K. *Advances in Controlled/Living Radical Polymerization*, (USA): American Chemical Society, 2003.
- (55) Wang, C. B.; Cooper, S. L. *Macromolecules*, 16(1983).
- (56) Wang A, J. *Polym. Sci. A., Polym. Chem.*, 41(2003): 533.
- (57) Hawthorne D, Moad G, Rizzardo E, Thang S, *Macromolecules* 32(1999): 5457.
- (58) Alberti A, Benaglia M, Laus M, Macciantelli D, Sparnacci K, *Macromolecules*, 36(2003): 736.
- (59) Du F, Zhu M, Guo H, Li Z, Li F, Kamachi M, Kajiwara A, *Macromolecules*, 35(2002): 6739.
- (60) Liu J, Hong, C, Pan C, *Polymer*, 45(2004): 4413.
- (61) Christopher B, J. *Polym. Sci. A., Polym. Chem.* 40(2002): 1058.
- (62) Lima V, Jiang X, Schoenmakers P, Klumperman B, Van Der Linde R, J. *Polym. Sci. A., Polym. Chem.*, 43(2005): 959.
- (63) Thomas D, Convertine A, Myrick L, Scales C, Smith A, Lowe A, Vasilieva Y, Ayres N, McCormick C, *Macromolecules* 37(2004): 8941.
- (64) Mertoglu M, Laschewsky A, Skrabania K, Wieland C, *Macromolecules* 38(2005): 3601.
- (65) Albertin L, Stenzel MH, Barner-Kowollik C, Foster LJR, Davis TP, *Macromolecules*, 38(2005): 9075.

- (66) G. Odian. *Principles of Polymerization*. Mc. Graw Hill inc., New York 1970.
- (67) S. Muñoz Guerra. *Introducción a los Polímeros*. Fundación Politécnica de Cataluña, Barcelona 1997.
- (68) F.W. Billmeyer. *Ciencia de los Polímeros*. 2da Ed. Reverte, Barcelona 1973.
- (69) J. Casanovas, C. Alemán. *Introducción a la Ciencia de los Materiales*. Editorial Cálamo, SLU., Barcelona 2002.
- (70) I. Katime. *Química Física Macromolecular*. Servicio Editorial de la UPV, Bilbao, 1994.
- (71) Lamba, N. M. K., Woodhouse, K. A. Cooper, S. L. *Polyurethanes in Biomedical Applications*. CRC Press: New York, 1998.
- (72) Guan, J. Sacks, M. S. Beckman, E. J. Wagner, W. R. *Biomaterials*, 25(2004): 85.
- (73) Zia KM, Zuber M. Molecular engineering of chitin based polyurethane elastomers. *Carbohydrate Polymers* 2008.
- (74) Vermette P, Griesser HJ, Laroche G, Guidoin R. *Biomedical Applications of Polyurethanes: Tissue Engineering Intelligence Unit*: 2001; 2
- (75) Krol P. Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. *Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, copolymers and ionmers*. *Progress in Materials Science*. 52 (2007): 915- 918.
- (76) Petrovic ZS, Ferguson J. *Polyurethane Elastomers*. *Progress in Polymer Science*. 16(1991): 695- 700.

- (77) Russo R, Thomas EL. Phase Separation in Linear and Cross- Linked Polyurethanes. *Journal of Macromolar Science- Physycs* 1983; B22(4): 553-555.
- (78) Bonart R, Morbitzer L. X- Ray Investigation Concerning the Physical Structure of Crosslinking in Urethane Elastomers. *Journal of Macromolar Science- Physycs* 1974; B9(3): 447- 450.
- (79) Kartvelishvil T, Kvintradze A, Katsarava R. Amino acid based bioanalogous polymers. Synthesis of novel poly(urethane amide)s based on *N,N'*-(trimethylenedioxydicarbonyl)bis(phenylalanine). *Macromol. Chem. Phys.* 197 (1996) 249.
- (80) Storey R.F, Wiggins J.S, Puckett A.D. Hydrolyzable poly(ester-urethane) networks from L-lysine diisocyanate and D,L-lactide/ ϵ -caprolactone homo- and copolyester triols. *J. Polym. ScL, Polym. Chem.* 32 (1994): 2345.
- (81) 1 Zhang J.Y, Beckman E.J, Piesco N. P, Agarwal S. A new peptide-based urethane polymer: synthesis, biodegradation, and potential to support cell growth in vitro. *Biomaterials.* 21(2000): 1247.
- (82) Jiang X, Zhang, T. Novel biocompatible waterborne polyurethane using L-lysine as an extender. *J. Appl. Polym. Sci.* 84 (2002): 2474.
- (83) Meng-Shung Yen, Shu-Chin Kuo, PCL–PEG–PCL triblock copolydiol-based waterborne polyurethane. Effects of the soft-segment composition on the structure and physical properties. *Journal of Applied Polymer Science.* 65(1997): 883.
- (84) Goma K, Gogolewski S. The use of biodegradable polyurethane scaffolds for cartilage tissue engineering: potential and limitations. *Polym. Degrad. Stab.* 79 (2003): 465-466.

- (85) Zhang J.Y, Beckman E.J, Hu J, Yang G.G, Agarwal S, Hollinger J. O. Synthesis, biodegradability and biocompatibility of lysine diisocyanate-glucose polymers. *Tissue Engineering*. 8(2002): 771.
- (86) Cohn D, Stern T, González M, F Epstein J. Biodegradable poly(ethylene oxide)/poly(epsilon-caprolactone) multiblock copolymers. *Biomed. Mater. Res* 59 (2002) 273.
- (87) Garreau, H, Vert, M, Petrova, T, Manolova, N, Rashkov, I. Hydrolytic degradation of poly(oxyethylene)-poly-(epsilon-caprolactone) multiblock copolymers. *J. Appl. Polym. Sci.* 68 (1998) 989-990.
- (88) Xia Jiang, Jiehua Li, Mingming Ding, Hong Tan, Qiyao Ling, Yinping Zhong, Qiang Fu. Synthesis and degradation of nontoxic biodegradable waterborne polyurethanes elastomer with poly(epsilon- caprolactone) and poly(ethylene glycol) as soft segment. *European Polymer Journal*; 43(2007): 1838- 1846.
- (89) Briber RM, Thomas EL. Investigation of Two Crystal Forms in MDI/BDO-based Polyurethanes. *Journal of Macromolar Science- Physycs* 1983; B22(4): 509- 511.
- (90) José Vega-Baudrit, Karina Delgado-Montero, María Sibaja Balléstero, Patricia Alvarado Aguilar, Sergio Barrientos Ramírez. Empleo de melaza de caña de azúcar para la obtención y caracterización de poliuretanos potencialmente biodegradables. *Revista iberoamericana de polímeros* 2008; 9(4): 408- 421.
- (91) Jianjun Guan, Kazuro L. Fujimoto, Michael S. Sacks, William R. Wagner. Preparation and characterization of highly porous, biodegradable polyurethane scaffolds for soft tissue applications. *Biomaterials* 26 (2005) 3961- 3971.

- (92) Skarja G.A, Woodhouse K.A. J. Biomater. Synthesis and characterization of degradable polyurethane elastomers containing and amino acid-based chain extender. Science Polymer Edn. 9 (1998): 271.
- (93) Skarja G.A, Woodhouse K.A. Structure-property relationships of degradable polyurethane elastomers containing an amino acid-based chain extender. J. Appl. Polym. ScL, 75 (2000): 1522.
- (94) Ganta S.R, Piesco N. P, Lomg P, Gassner R, Motta L.F, Papworth G. D, Stolz D.B, Watkins S.C, Agarwal, S. Vascularization and tissue infiltration of a biodegradable polyurethane matrix. J. Biomed. Mater. Res. 64 (2003): 242.
- (95) Petrova Ts, Manolova N, Rashkov I, Li S, Vert, M. Synthesis and characterization of poly(oxyethylene)–poly(caprolactone) multiblock copolymers. Polym. Int. 45 (1998): 419.
- (96) *Handbook of Biodegradable Polymers*. Capítulo 1. Rapra Technology Limited 2005. ISBN: 1- 85957-389-4.
- (97) Howard GT. Biodegradation of polyurethane: a review. International Biodeterioration and Biodegradation. 49(2002): 245- 247.
- (98) Marcos Fernández Angel, San Román del Barrio Julio. Non- toxic biodegradable polyurethanes which are intended for the controlled release of farmaceuticals and for tissue engineering. No. de publicación internacional: WO 2005/111110 A1. Fecha de publicación internacional: 24 de noviembre de 2005.
- (99) Li S.M, Che X.H, Gross R.A, McCarthy S.P. Hydrolytic degradation of PCL/PEO copolymers in alkaline media. J. Mater. Science 11 (2000) 227-228.

- (100) Carlos Alberto Martínez-Pérez, Perla García-Casillas, Alberto Martínez-Villafañe, Jorge Romero-García. Preparación y caracterización de un material compuesto poli(uretano)/hidroxiapatita mediante separación de fases. *Biomecánica*. 9(2001): 39- 44.
- (101) W.F. Neuman and M.W. Neuman, *The chemical dynamics of bone mineral*. The University of Chicago Press., Chicago, 1958.
- (102) Jintao Tian, Jiemo Tian. Preparation of porous hydroxyapatite. *Journal of Materials Science*. 36 (2001): 3061- 3066.
- (103) Dean- Mo Liu, Quanzu Yang, Tom Troczynski, Wenjea J. Tseng. Structural evolution of sol- gel derived hydroxyapatite. *Biomaterials* 23(2002): 1679- 1687.
- (104) Wang B., and Wilkes G.L., Novel hybrid organic abrasion resistant coatings prepared by a sol-gel process. *J. Sol-Gel. Sci. Technol.* 31(1994): 249.
- (105) C. Balázsi, F. Wéber, Z. kövér, E. Horváth, C. Németh. Preparation of calcium phosphate bioceramics from natural resources. *J. Eur. Ceram. Soc.* 27(2007): 1601–1606.
- (106) M.H. Prado da Silva, A. Fernández Lemos, J.M. Fonte Ferreira, J. Domingos Santos. Mechanical characterization of porous glass reinforced hydroxyapatite ceramics. *Bonelike. Mat. Res.* 6(2003): 321–325.
- (107) K. deGroot, C.P.A.T. Klein, J.G.C. Wloke and J.M.A. Blicck-Hogervorst, *Chemistry of calcium phosphate ceramics. Handbook of bioactive ceramics*, vol. II. T. Yamamuro, L.L. Hench and J. Wilson, eds. CRC Press, Boca Ratón, 1990.

- (108) K. de Groot, "Bioceramics consisting of calcium phosphate salts", *Biomaterials*, 1(1980): 47-50.
- (109) P. Ducheyne, J. Beight, J. Cuckler, B. Evans and S. Radin. Effect of calcium phosphate coating characteristics on early post-operative bone tissue ingrowth. *Bimaterials*, 11(1990): 531-540.
- (110) J.C. Chae, J.P. Collier, M.B. Mayor, V.A. Suprenant and L.A. Dauphinais, Enhanced ingrowth of porous coated coccr implants plasma-sprayed with ticalcium phosphate, *J. Biomed. Mater. Res.*, 26(1992): 93-101.
- (111) W.J.A.Dhert, C.P.A.T. Klein, J.G.C. Wolke, E.A. van der Velde and K. de-Groot., "A mechanical investigation of fluorapatite, magnesium whitlockite and hydroxyapatite plasma-sprayed coatings in goats", *J. of Biomed. Mat. Res.*, 25, 1183-1200. 1991.
- (112) W. den Hollander, P. Patka, C.P.A.T. Klein and G.A.K. Heidendal. Macroporous calcium phosphate ceramics for bone substitution: a tracer study on biodegradation with ⁴⁵Ca tracer. *Biomaterials*, 12(1991): 569-573.
- (113) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi, N. Soga, T. Nakamura, and T. Yamamuro. Process of formation of bone-like apatite layer on silica gel. *J. of Mat. Sc. Med.*, 4(1993): 127-131.
- (114) Skoog, Holler, Nieman. *Principios de análisis instrumental (quinta edición)*. Mc Graw Hill. 2003.
- (115) K. Nakamoto, Wiley. *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*. 2004.
- (116) Wiley& Sons. *Infrared Characteristic Group Frequencies*. 1994.
- (117) Günzler y Gremlich, Wiley- VCH. *IR Spectroscopy, an introduccion*. 2002.

- (118) 1 Smith William F. Ciencia e ingeniería de materiales. 3ra. Edición. 2004. Capítulo 3. 66.
- (119) B. D. Cullity S.R. Stock. *Elements of X-Ray Diffraction*. 3ra Edición. Prentice Hall 2001.
- (120) C. Giacovazzo. *Fundamentals of Crystallography*. International Union of Crystallography, Oxford University Press, 1998.
- (121) P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi, N. Soga. Apatite formation induced by silica gel in a simulated body fluid, *J. Am. Ceram. Soc.* 75(1992): 2094-2097.
- (122) Guerra Contreras José Antonio. Tesis: “*Síntesis y caracterización de materiales porosos híbridos (cerámica- polímero) con aplicaciones como bio-empaques para sistemas Micro-electro-mecánicos (MEMS)*”. Universidad Nacional Autónoma de México, 2010.
- (123) H. Seiler. *Secondary electron emission, Electron beam Interactions with solids*. 1982.
- (124) M. Aballe, J. Lopez Ruiz, J. M. Badia. *Microscopia electrónica de barrido y microanálisis por rayos X*. Consejo superior de investigaciones científicas (csic). Editorial Rueda ,1996.
- (125) J. C. Powell. *Electron beam interactions with solids for microscopy, microanalysis and microlithography*. Editorial KYSER, 1982.

- (126) P. Rez. Elastic scattering of electrons by atoms and Electron beams interaction with solids for microscopy, microanalysis and microlithography. Editorial KYSER, 1982.
- (127) Pérez- Arantegui, J, Soto M, Castillo J. R. La aplicación de la microscopia electrónica de barrido y el microanálisis por Rayos X al estudio de la cerámica vidriada. En CAPEL MARTÍNEZ, J. (Ed.), *Arqueometría y Arqueología*, 221-229. Granada 1999.
- (128) Norma ASTM D1242-95^a. Método de abrasión para materiales híbridos.
- (129) R.E. Dinnebier, S.J.L. Billinge. *Powder Diffraction. Theory and Practice*. RSC Publishing, 2008.
- (130) L.E. Nielsen, R.F. Landel. *Mechanical Properties of Polymers and Composites*, 2da edición. Marcel Dekker, New York, 1994.
- (131) D.W. Van Krevelen, *Properties of Polymers*, 3ra edición, Elsevier, Amsterdam, 1990.
- (132) Norma ASTM designación: G 21- 90. Standar practice for determining resistance of synthetic polymeric materials to fungi.
- (133) V. Pecharsky, P. Zavalij. *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*. Springer-Verlag New York Inc. 2005.
- (134) Norma ASTM D-695-02^a. Método de compresión para polímeros rígidos.
- (135) Barón Zarate Kalfópulos, Alejandro Reyes Sánchez. Injertos óseos en cirugía ortopédica. *Cirugía y cirujanos*. Mayo- junio, año/vol. 74, número 003. 2006. Academia Mexicana de Cirugía, pag. 217- 222.