

## ***I. Introducción***



Desde finales del siglo XIX, y especialmente a lo largo del siglo XX, se ha producido un gran incremento en el número y variedad de polímeros, en sus propiedades y aplicaciones, consiguiéndose desarrollar materiales de gran importancia en la ingeniería. En los últimos años, la creciente demanda de materiales biodegradables para su utilización en el campo de la biomedicina ha incrementado el interés en la síntesis de productos con mejores prestaciones y propiedades.

Actualmente, existen numerosos polímeros utilizados en el campo biomédico. Algunos de ellos son estables y se utilizan para aplicaciones permanentes, como el polimetilmetacrilato o el polietileno. Sin embargo, en los últimos años se han ido desarrollando los polímeros biodegradables, para aplicaciones temporales. Kulkarni *et al.* introdujeron en los años 60, el concepto de material bioabsorbible <sup>[1,2]</sup>. Estos materiales tienen la capacidad de ser compatibles con el tejido y de degradarse cierto tiempo después de ser implantados dando lugar a productos que no son tóxicos y que pueden ser eliminados por el organismo o metabolizados por éste. Generalmente, este grupo está representado por los polímeros biodegradables, aunque existen ciertos materiales cerámicos que también son reabsorbibles.

Las principales características que han de considerarse en los materiales biodegradables para poder ser utilizados en aplicaciones clínicas son la velocidad de degradación, la resistencia mecánica del material y la seguridad de sus productos de degradación, es decir, no deben ser mutagénicos, carcinogénicos, antigénicos, tóxicos y, lógicamente, deben ser antisépticos, esterilizables y compatibles con el tejido receptor. Hoy en día, una gran parte de la investigación en el área de los polímeros para aplicaciones biomédicas se encuentra sobre todo dirigida al desarrollo de polímeros sintéticos.

Los biomateriales se definen como cualquier sustancia o combinación de sustancias diseñadas para actuar interfacialmente con sistemas biológicos con el fin de evaluar, tratar, aumentar o sustituir algún tejido, órgano o función del organismo humano <sup>[3,4]</sup>.

Según su origen, los biomateriales pueden ser:

## *I. Introducción*

- Naturales: Son materiales complejos, heterogéneos y difícilmente caracterizables y procesables. Algunos ejemplos son las proteínas, como la lana, la seda o el colágeno y los polisacáridos, como la celulosa o el almidón.
- Sintéticos: Los biomateriales sintéticos pueden ser metales, cerámicos o polímeros y comúnmente se denominan materiales **biomédicos**, para diferenciarlos de los biomateriales de origen natural.

En el caso particular de los biomateriales poliméricos, se puede hacer una clasificación según el tiempo que deben mantener su funcionalidad cuando se aplican como implantes quirúrgicos.

- En el primer grupo se incluyen todos aquellos implantes que deben tener un carácter permanente, como son los sistemas o dispositivos utilizados para sustituir parcial o totalmente a tejidos u órganos destruidos como consecuencia de una enfermedad o trauma. En este caso, se requieren materiales **bioestables**.
- El segundo grupo lo constituyen los biomateriales que deben mantener una funcionalidad adecuada durante un periodo de tiempo limitado, ya que el organismo humano puede desarrollar mecanismos de curación y regeneración tisular para reparar la zona o el tejido afectado. En estos casos se necesita un dispositivo de aplicación temporal, es decir, un material **biodegradable** <sup>[5]</sup>.

Los materiales biodegradables pueden degradarse parcialmente por alteración de su estructura química lo cual conlleva una pérdida de propiedades específicas, o totalmente. En este caso, generalmente se produce una mineralización completa con producción de CO<sub>2</sub>, agua, sales minerales y biomasa, aunque también pueden quedar fragmentos (oligómeros) resistentes a la degradación.

Los polímeros biomédicos son ampliamente utilizados en medicina y cirugía. En el tratamiento de heridas, la aplicación del biomaterial puede ser a modo de sutura, ligamento artificial o bien como fijador óseo. Los biomateriales más comúnmente utilizados son los metales, los cerámicos y los polímeros. En la tabla 1.1 se resumen

algunas de las aplicaciones más importantes en medicina de los materiales más utilizados.

**Tabla 1.1.-** Aplicaciones en biomedicina.

CLASIFICACIÓN	MATERIAL	APLICACIÓN
Materiales y aleaciones	Acero	Corrección de fracturas/ Sustitución de huesos
	Titanio	Reemplazos dentales/ Marcapasos
	Aleaciones de oro	Implantes dentales
	Plata	Antibacteriales
Cerámicas y vidrios	Fosfato cálcico	Regeneración ósea
	Vidrio bioactivo	Sustitución de huesos
	Porcelana	Dentaduras
Polímeros	Poliétileno	Sustitución de articulaciones
	Polipropileno	Suturas quirúrgicas
	Politetrafluoroetileno	Injertos vasculares
	Poliéster	Injertos vasculares/ Suturas quirúrgicas
	Poli(vinil alcohol)	Sistema de liberación de fármacos
	Poliacrilamida	Diagnósticos
	Polisulfona	Membranas para diálisis
	Poliuretanos	Sistemas de contacto sanguíneo
	Polimetilmetacrilato	Lentes de contacto
	Silicona	Ingeniería de tejido/Oftalmología
	Poliglicólico	Suturas quirúrgicas/ Cemento óseo

### 1. Mecanismos de degradación.

Los materiales biodegradables de uso biomédico han de mantener sus propiedades mecánicas hasta haber cumplido su función y posteriormente deben ser absorbidos y excretados por el organismo. El mecanismo predominante de la degradación consiste en la hidrólisis de los enlaces lábiles de las cadenas poliméricas. En una primera fase el agua penetra en los dominios amorfos del material atacando los enlaces químicos y convirtiendo las cadenas poliméricas en fragmentos más cortos solubles en agua. En esta primera etapa, el material no pierde sus propiedades porque la matriz del material está soportada aún por las regiones cristalinas. Una posterior hidrólisis con la consecuente reducción de peso molecular da lugar a una pérdida de propiedades físicas, cuando el agua empieza a fragmentar el material. En una segunda fase, tiene lugar el ataque enzimático y la metabolización de los fragmentos dando como resultado una rápida pérdida de peso molecular del polímero.

Otro tipo de biodegradación es la bioerosión que tiene lugar cuando la velocidad a la que el agua penetra en el material es inferior a la velocidad de conversión del polímero en materiales solubles en agua. Dicho proceso provoca un adelgazamiento progresivo del dispositivo. Aunque puede ser debida a la solubilización del polímero intacto, la degradación química del polímero es habitualmente la responsable de este proceso.

En la mayoría de polímeros biodegradables, la hidrólisis es el mecanismo de degradación más importante. Existen varios factores que pueden influir en la velocidad de degradación <sup>[6-8]</sup>, el tipo de enlace químico, el pH, la composición del copolímero y el más importante: la higroscopicidad. Los cambios físicos y químicos que ocurren durante la degradación de los polímeros biodegradables, así como la cristalización de los oligómeros y los monómeros o los cambios de pH también pueden repercutir en la velocidad del proceso. El peso molecular es el parámetro más ampliamente aceptado para evaluar la degradación.

La velocidad de degradación de los polímeros biodegradables depende de su hidrofiliidad y de la accesibilidad de sus enlaces hidrolíticamente inestables a los fluidos corporales. También dependerá del acceso que tengan las enzimas u otras moléculas capaces de romper estos enlaces químicos. Por lo tanto, la higroscopicidad del material, su morfología, cristalinidad y peso molecular serán parámetros clave en la cinética de degradación del polímero <sup>[9-11]</sup> y en la pérdida de sus propiedades mecánicas y de peso durante el tiempo de implantación.

## **2. Biocompatibilidad y biofuncionalidad.**

Las características más importantes que han de presentar los biomateriales son **biofuncionalidad** y **biocompatibilidad**. Generalmente la funcionalidad se cubre satisfactoriamente con las características mecánicas que poseen los materiales habitualmente utilizados. Sin embargo, lo primordial es que un material sea compatible, es decir, que no desencadene una respuesta inmunológica en el organismo.

Los polímeros biomédicos se caracterizan por altos niveles de asepsia, resistencia química y radiológica, y muchas otras propiedades no alcanzables por otros materiales. Según su aplicación, deben cumplir con las más variadas exigencias: alta resistencia

mecánica para soportar esfuerzos en una prótesis; relativa flexibilidad, tratándose de una articulación; alta tenacidad, resistencia al desgaste y a la fatiga en implantes permanentes; capacidad de ser absorbidos por el organismo en suturas o dispositivos liberadores de fármacos.

### **2.1. Ensayos de biocompatibilidad *in vitro*.**

Los ensayos de citotoxicidad constituyen la fase inicial en las pruebas de biocompatibilidad de biomateriales potenciales y dispositivos médicos. Su función es detectar, de forma fiable y reproducible, en un estadio temprano del proceso de prueba, los efectos negativos producidos sobre las funciones celulares.

Los estudios *in vitro* constituyen la primera etapa que se suele realizar para ensayar la biocompatibilidad de los materiales. Los cultivos celulares son sistemas ideales para el estudio y observación de un determinado tipo de células bajo condiciones específicas, dado que estos sistemas no presentan la complejidad que un sistema *in vivo* conlleva, debido al gran número de variables que interaccionan.

La evaluación de la citotoxicidad conforma la base de los métodos de prueba *in vitro* en los estándares nacionales e internacionales. Los ensayos *in vitro* valoran la morfología, citotoxicidad y funciones secretoras de diferentes tipos de células. Los ensayos pueden ser por contacto directo de las células y el material o indirecto, adicionando un extracto del material al cultivo celular.

Si la toxicidad *in vitro* se define como un parámetro negativo o el deterioro de un agente en las funciones bioquímicas celulares normales, estos efectos negativos pueden manifestarse de diferentes modos, originando una variedad de posibilidades en la evaluación de la citotoxicidad. Dicha evaluación se realiza después de un apropiado tiempo de exposición, normalmente de 24 a 72 horas, mediante observación morfológica cualitativa, medidas cuantitativas de muerte celular, inhibición del crecimiento celular, proliferación celular, acumulación de proteínas, o liberación de una o más enzimas u otras entidades medibles <sup>[12]</sup>.

Cuando un biomaterial es implantado en el organismo, rápidamente es cubierto por proteínas. Éste es un proceso dinámico, que implica procesos de adsorción-desorción [13]. Mediante ensayos *in vitro*, es posible analizar por separado los diferentes pasos cronológicos del comportamiento celular frente a un biomaterial [14]. Un parámetro clave es la adhesión celular, que implica el reconocimiento molecular de las proteínas adsorbidas en la superficie del biomaterial por los receptores de la membrana plasmática. Dependiendo de la aplicación del biomaterial este efecto puede ser positivo o negativo, por ejemplo los dispositivos que están en contacto directo con la sangre han de tener una superficie inerte y minimizar la adhesión celular, mientras que la integración de un biomaterial en el tejido es condición indispensable en biomateriales empleados como prótesis en huesos. Otros parámetros biológicos a evaluar una vez se ha producido la adhesión celular son la proliferación, la migración y la función celular.

Los ensayos *in vitro* constituyen sólo una fase en la evolución de la biocompatibilidad [12], puesto que es muy arriesgado extrapolar los métodos *in vitro* a la situación *in vivo*. De este modo, los materiales catalogados como biocompatibles *in vitro* deben ser evaluados posteriormente mediante métodos *in vivo*.

### **3. Breve historia de los biomateriales.**

La primera aplicación de biomateriales en medicina no se produce hasta 1860 con la introducción de las técnicas quirúrgicas asépticas. A principios de 1900 se aplican las primeras placas óseas de naturaleza metálica con la finalidad de separar roturas o fracturas. Durante los siguientes años las aleaciones metálicas constituyen la única forma de biomateriales en uso. Sus aplicaciones se extienden desde reparaciones óseas hasta sistemas de liberación de medicamentos. No es hasta la Segunda Guerra Mundial cuando se produce un rápido avance en la ciencia de los polímeros, principalmente enfocado a las aplicaciones médicas. El polimetilmetacrilato (PMMA) fue uno de los primeros polímeros utilizados como material biomédico, aplicándose como material para reparar la córnea humana [15,16].

Los polímeros no sólo reemplazaron a otros materiales en aplicaciones médicas, como la sustitución de los catéteres metálicos por polietileno, sino que abrieron el campo a otras nuevas aplicaciones antes difícilmente asequibles. Así, en 1950 se fabrica el



primer corazón artificial, implantado en el cuerpo humano a finales de 1960. En la actualidad los polímeros continúan en amplio crecimiento y sus aplicaciones son cada vez mayores dentro del campo de la medicina, mejorando las propiedades de los materiales ya existentes y permitiendo el desarrollo de nuevas tecnologías específicas.

#### **4. Biomateriales poliméricos.**

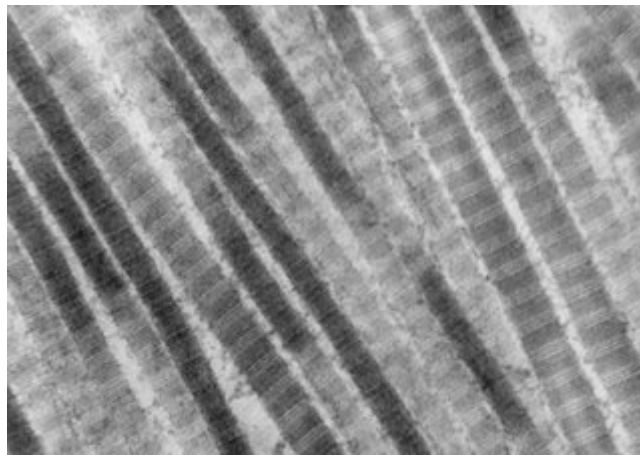
La celulosa es el polímero más abundante en la naturaleza, por lo que ésta y sus derivados han sido ampliamente estudiados como potencial material biodegradable. A pesar de que la celulosa natural no se puede procesar con facilidad, puede convertirse en un material biodegradable mediante modificaciones químicas que alteren su estructura altamente ordenada. Como ejemplo se puede citar el acetato de celulosa que se caracteriza por dar hilos de elevada tensión y la celulosa oxidada (Oxycel Surgical) que tiene aplicación como gasas estériles.

Los poliésteres han sido ampliamente estudiados en ingeniería de tejidos y como sistemas liberadores de fármacos <sup>[17-21]</sup>. Las ventajas de estos polímeros son su biocompatibilidad y su variación en la velocidad de degradación en función de (1) su peso molecular, (2) su grado de cristalinidad y (3) la composición de sus comonomeros y/o aditivos. La mayoría de los sistemas poliméricos biodegradables aplicados en medicina actualmente son poliésteres. Los más ampliamente estudiados son el poli(ácido láctico) (PLA) <sup>[10, 22]</sup>, el poli(ácido glicólico) (PGA) <sup>[23, 24]</sup> y sus copolímeros <sup>[25, 26]</sup>. También se han propuesto otros sistemas biodegradables, aunque son escasos los que han quedado establecidos en el mercado. A continuación se mencionan algunos ejemplos: colágeno, polihidroxibutirato (PHB), policaprolactona (PCL), policarbonatos derivados de tirosina, polifosfocenos, polidioxanona (PDO), derivados de quitina y quitosán, polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de poli(óxido de etileno) y polibutilentereftalato (PEO/PBT).

#### **4.1. Polímeros de origen natural.**

##### **4.1.1. Colágeno.**

El colágeno es una proteína fibrosa que forma el tejido conectivo, abundante en la naturaleza ya que, por ejemplo, constituye una cuarta parte de las proteínas totales en los mamíferos. Existen varios tipos de colágeno, siendo el más abundante el denominado tipo I. Éste está constituido por tres cadenas polipeptídicas unidas entre sí por puentes de hidrógeno que se establecen entre los grupos amino y carboxilo de las unidades de glicina, que suelen constituir un tercio de la composición. La prolina (X) y la hidroxiprolina (Y) suelen ser los otros aminoácidos fundamentales dando lugar a secuencias características tipo Gly-X-Y. El resultado de la asociación intermolecular es una triple hélice que posteriormente se agrupa para formar fibrillas (figura 4.1)



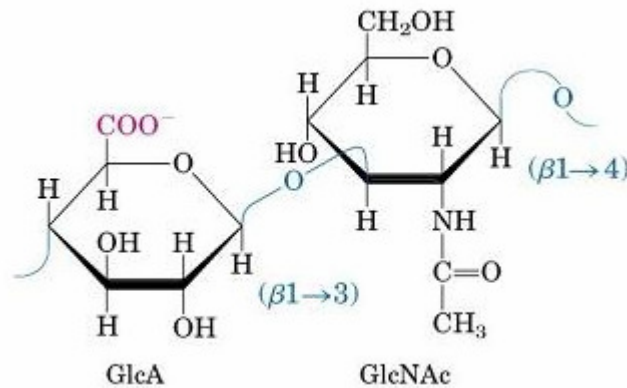
**Figura 4.1. Micrografía electrónica de fibrillas de colágeno.**

El colágeno se puede procesar en forma de fibras, films y microesferas y ha sido ampliamente utilizado como material de sutura <sup>[9]</sup>. En el campo de la liberación de fármacos no se ha empleado demasiado debido a que sufre hinchamiento y tiene baja elasticidad, por lo que se pierde la estabilidad dimensional. Además se ha observado que produce una cierta respuesta antigénica. Para evitar estos problemas y conseguir una importante mejora en las propiedades, el colágeno se modifica entrecruzándolo con formaldehído.

#### **4.1.2. Ácido hialurónico.**

Los glucosaminoglicanos están constituidos por cadenas de carbohidratos, caracterizándose por contener aminoazúcares y ciclos urónicos. El ácido hialurónico es

un glucosaminoglucano formado por una cadena de disacáridos constituidos por ácido-D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina (figura 4.2)

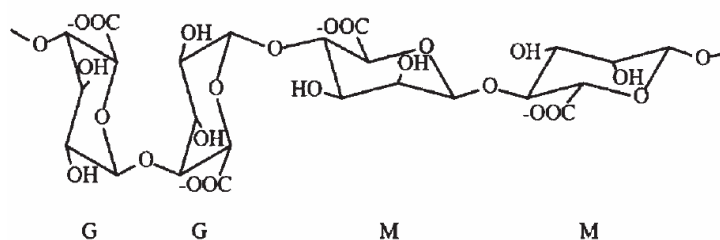


**Figura 4.2. Disacárido del ácido hialurónico.**

El ácido hialurónico puede ser modificado químicamente con facilidad. Su interés como biomaterial radica en el hecho de no ser antigénico, es decir evita que se produzcan procesos inflamatorios o de rechazo. Varias formulaciones esponjosas de derivados del ácido hialurónico (producidas por Fidia Advanced Biopolymers, Italia) están siendo usadas en experimentos de ingeniería de tejidos para la regeneración de huesos y cartílagos.

#### 4.1.3. Alginato.

El alginato es un polisacárido lineal que se obtiene a partir de algas pardas como la *Laminaria hyperborea* y la *Lessonia*. Está formado por homopolímeros en bloque de dos tipos de monosacáridos, el ácido manurónico (M) y el ácido gulurónico (G) (figura 4.3).



**Figura 4.3. Estructura del alginato.**

Las ventajas de este polímero son su biocompatibilidad y su no-inmunogenicidad. Además se caracteriza por una elevada hidrofiliidad que le confiere una naturaleza de gel y lo hace idóneo para la encapsulación de principios activos. Actualmente se emplea abundantemente como sistema de liberación controlada de fármacos <sup>[27]</sup>.

#### 4.1.4. Quitosán.

La quitina es el segundo polisacárido más abundante en la naturaleza, después de la celulosa, siendo producido por una variedad de animales marinos, insectos y hongos. Este material es el componente orgánico del esqueleto de los invertebrados. El quitosán (figura 4.4) se obtiene por desacetilación de la quitina presente en los caparazones de camarones y gambas. La velocidad de biodegradación de este polímero viene determinada por el contenido residual de acetilo, que es un parámetro fácilmente controlable.

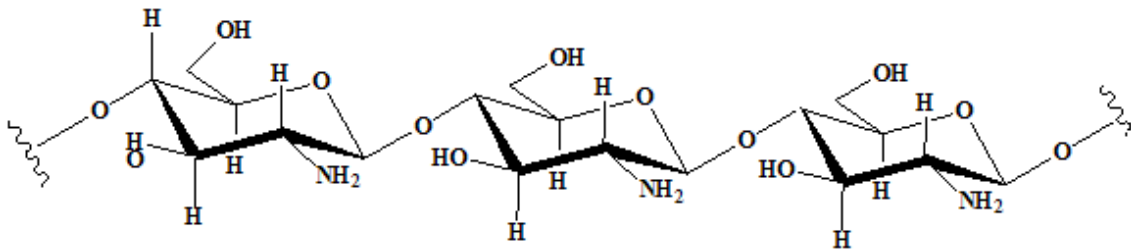
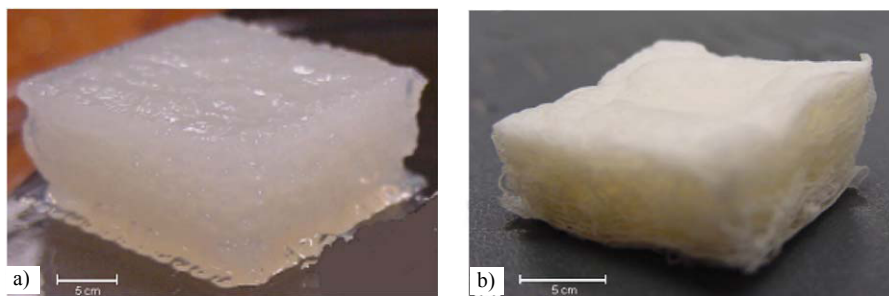


Figura 4.4. Estructura del quitosán

La combinación de propiedades como la biocompatibilidad, la actividad antibacteriana intrínseca, la posibilidad de unión de factores de crecimiento y la posibilidad de procesado en diferentes formas hacen que el quitosán tenga una amplia gama de posibles aplicaciones tanto en ingeniería de tejidos como en implantes ortopédicos <sup>[28]</sup>. Por ejemplo, se emplea como andamios tridimensionales del tejido cartilaginoso (figura 4.5), puesto que es un material con facilidad para formar poros. También se han realizado numerosas pruebas para su aplicación en la encapsulación de principios activos, como barrera de membrana, como material para lentes de contacto o como inhibidor de la coagulación de la sangre.



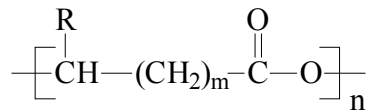
**Figura 4.5.** Andamios de quitosán totalmente hidratado (20 x 20 x 8.3 mm) (a) y secado mediante liofilización (14.8 x 15 x 5.8 mm) para potenciar la formación de poros (b) [28].

#### 4.1.5. Polihidroxialcanoatos (PHA).

Los polihidroxialcanoatos (figura 4.6) son poliésteres de origen natural sintetizados por microorganismos [29]. Dado que generalmente son biodegradables y presentan una buena biocompatibilidad, resultan interesantes para aplicaciones en la ingeniería de tejidos. Sin embargo, sólo se puede disponer de cantidades suficientes para aplicaciones en investigación de algunos PHA como el poli(3-hidroxi butirato) (PHB), copolímeros de 3-hidroxi butirato y 3-hidroxi valerato (PHBV), poli(4-hidroxi butirato) (P4HB), copolímeros de de 3-hidroxi butirato y 3-hidroxi hexanoato (PHBHHx) y el poli(3-hidroxi octanoato) (PHO) (figura 4.7) [30].



**Figura 4.6.** Síntesis de PHA en el interior de una bacteria.



**Figura 4.7. Estructura general de polihidroxicanoatos.  $m = 1, 2, 3$ .  $R$  es una cadena lateral de longitud variable.**

En los últimos años, los PHA y sus composites han sido muy utilizados en una amplia gama de dispositivos como suturas, barreras de adhesión, dispositivos de regeneración de tejidos, sistemas de liberación de fármacos, etc. El PHA más ampliamente estudiado es el poli(3-hidroxiбутирато) que es altamente cristalino, frágil y relativamente hidrofóbico. Estos polímeros presentan degradación hidrolítica y enzimática. Sin embargo, los tiempos de degradación *in vivo* son del orden de años. Variando las composiciones de los copolímeros se pueden mejorar las propiedades mecánicas, la biocompatibilidad y los tiempos de degradación.

#### **4.2. Polímeros sintéticos.**

Actualmente, los polímeros sintéticos biodegradables más extensamente estudiados y más comúnmente empleados son los poliésteres en general y el poli(ácido glicólico) (PGA), el poli(ácido láctico) (PLA) y sus copolímeros en particular. Estos poli( $\alpha$ -hidroxiácidos) abarcan la mayor parte del mercado actual en el ámbito biomédico.

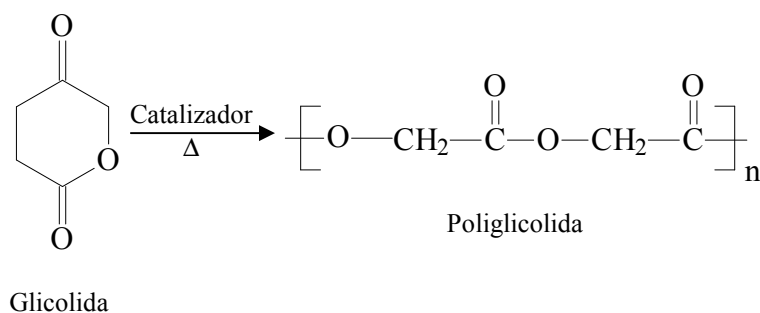
##### **4.2.1. Poliésteres.**

Los poliésteres han sido tradicionalmente utilizados como materiales biodegradables sintéticos, principalmente como suturas quirúrgicas. Actualmente, los poliésteres son particularmente atractivos como sistemas poliméricos inyectables para la liberación controlada por su biodegradabilidad, falta de toxicidad, biocompatibilidad y por ser fácilmente combinables con una amplia variedad de principios activos.

#### 4.2.1.1. Poli(ácido glicólico) (PGA).

El poli(ácido glicólico) o poliglicolida fue dado a conocer por Bischoff y Walden en 1893. Dichos autores repararon en que la reacción de polimerización a partir del monómero de glicolida es un proceso reversible <sup>[31]</sup>. Esta reacción fue estudiada posteriormente por Carothers en 1932 <sup>[32]</sup> aunque no dio lugar a un producto comercial hasta que Schmitt inventó su aplicación como sutura absorbible en 1967 <sup>[33]</sup>. Fue la primera sutura absorbible totalmente sintética y se comercializó como DEXON<sup>®</sup> por Davis & Geck, Inc. El polímero también es empleado como mecanismo de fijación ósea (clavos óseos) que es conocido bajo la marca comercial Biofix.

El método más habitual para la obtención de poliglicolida de elevado peso molecular es la polimerización por apertura de anillo del dímero cíclico del ácido glicólico <sup>[34, 35]</sup> tanto en disolución como en estado fundido (figura 4.8). Los catalizadores más comúnmente utilizados son los típicos de la polimerización catiónica (ácidos de Lewis o sales de estaño como el cloruro de estaño, SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, o el octanoato de estaño). Aunque es posible sintetizar la poliglicolida mediante catálisis ácida, el polímero resultante generalmente tiene un peso molecular bajo y, a menudo, propiedades mecánicas pobres.



**Figura 4.8. Síntesis del poli (ácido glicólico) PGA.**

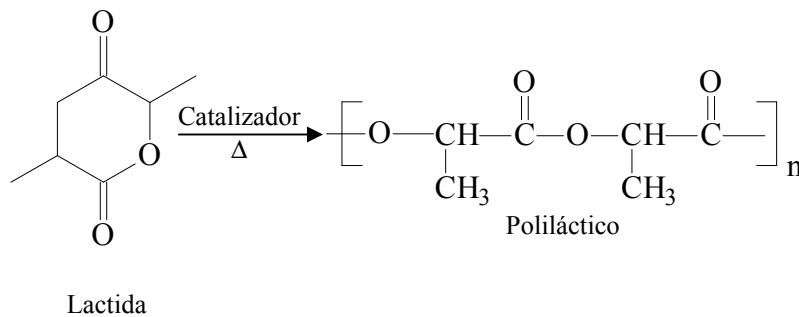
El poli(ácido glicólico) es el poliéster alifático lineal más sencillo. Es un material termoplástico rígido de elevada cristalinidad (46-50%). Sus temperaturas de transición vítrea y de fusión son 36 i 225 °C, respectivamente. Debido a su elevada cristalinidad el PGA es insoluble en la mayoría de disolventes orgánicos con excepción de los altamente fluorados como el hexafluoroisopropanol.

La propiedad que hace más interesante la aplicación del PGA como polímero degradable es que su producto de degradación, el ácido glicólico, es un metabolito natural. Debido a su biodegradabilidad y biocompatibilidad el PGA ha sido ampliamente utilizado como sistema transportador de fármacos y proteínas [36].

El poli(ácido glicólico) es absorbido a los pocos meses de la implantación debido a su susceptibilidad a la hidrólisis. Las fibras obtenidas a partir de PGA tienen un elevado módulo de Young y resistencia. Su rigidez dificulta, sin embargo, su uso como sutura, excepto cuando se emplea como material trenzado. Las suturas de PGA pierden alrededor del 50% de su resistencia después de dos semanas, el 100% en un mes, y son totalmente absorbidas en 4-6 meses. El poli(ácido glicólico) ha sido copolimerizado con otros monómeros para reducir la rigidez de sus fibras.

#### 4.2.1.2. Poli(ácido láctico) (PLA).

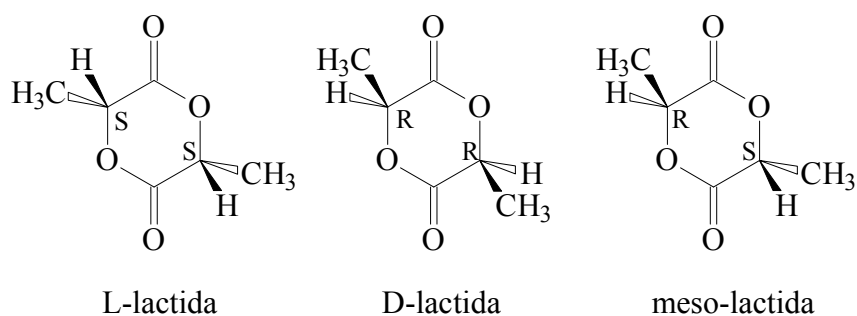
El poli(ácido láctico) o polilactida se obtiene por polimerización por apertura de anillo del dímero cíclico del ácido láctico, la lactida (figura 4.9).



**Figura 4.9. Reacción de polimerización de la lactida.**

El ácido láctico es un compuesto que presenta isomería óptica, es decir, que su imagen real y especular no son superponibles. Pueden por tanto considerarse los enantiómeros L y D, siendo el primero de ellos el que se presenta en la naturaleza. La combinación de dos unidades de ácido láctico puede dar lugar a tres estereoisómeros del correspondiente diéster cíclico (figura 4.10).





**Figura 4.10. Estereoquímica de los dímeros de lactida.**

En 1966 Kulkarni comprobó que el poli(ácido láctico) podría ser adecuado como implante quirúrgico degradable, puesto que su hidrólisis daba lugar al ácido láctico, un intermedio normal del metabolismo de carbohidratos <sup>[2]</sup>. Encontró que las fibras de poli(ácido-L-láctico) ( $T_f = 170\text{ °C}$ ) presentan una elevada cristalinidad mientras que las de poli(ácido-D,L-láctico) ( $T_f = 60\text{ °C}$ ) son mucho más amorfas a pesar de estar molecularmente alineadas <sup>[1]</sup>. Además, el poli(ácido-L-láctico) es más resistente a la degradación hidrolítica que la forma racémica del mismo polímero, factor que puede ser atribuido a la diferencia en el grado de cristalinidad.

La dependencia de las propiedades mecánicas y la velocidad de degradación del PLA con su estereoregularidad fue estudiada por Vert, quien polimerizó L-lactida y D,L-lactida y mezclas de ambas en distintas relaciones molares <sup>[37]</sup>. A los dos meses de la implantación *in vivo* del polímero moldeado en forma de barras se observó que la pérdida de propiedades mecánicas (pérdida de resistencia a la tensión) era mayor cuanto mayor era la proporción de D,L-lactida. El poli(ácido-D,L-láctico) puro perdía sus propiedades mecánicas a los dos meses, mientras que el poli(ácido-D-láctico) no mostró debilitamiento y fue considerado como un producto prácticamente bioestable.

Como se ha indicado anteriormente, el poli(ácido-L-láctico) presenta un elevado grado de cristalinidad (37%) debido a su estereoregularidad. El material tiene elevada resistencia a la tensión, una reducida deformación y, consecuentemente, un módulo de Young elevado. El polímero es idóneo para aplicaciones que tienen que soportar una carga como son las suturas y las fijaciones ortopédicas. El tiempo real requerido para que los implantes de poli(ácido-L-láctico) sean completamente absorbidos es relativamente largo y, obviamente, depende de la calidad del polímero, las condiciones

de procesado, el lugar de implante y las dimensiones físicas del implante. Brady calculó un tiempo de absorción de alrededor de 1.5 años para muestras de entre 50 y 90 mg de poli(ácido-D,L-láctico) marcado isotópicamente e implantado en la pared abdominal de ratas <sup>[38]</sup>. Placas de poli(ácido-L-láctico) puro implantadas en fémures de oveja mostraron deterioro mecánico pero pérdida de masa insignificante, tras cuatro años <sup>[39]</sup>. No obstante, estos implantes parecían ser bien tolerados por el tejido que los rodeaba. Los estudios con implantes marcados revelaron que su metabolización daba lugar principalmente a excreción vía respiración.

Una de las aplicaciones más recientes del PLA se encuentra en el campo de la ingeniería de tejidos como andamio reabsorbible. Este tipo de terapia ha sido estudiada para la regeneración de diferentes tejidos como el cutáneo, el hepático, el cardiovascular y, más recientemente, el cartilaginoso y el óseo. Hoy en día se encuentran en el mercado productos basados en poli(ácido láctico) para la reparación de tejido cutáneo. Otros tejidos como el óseo y el cartílago se encuentran todavía en fase de estudio.

#### **4.2.1.3. Copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.**

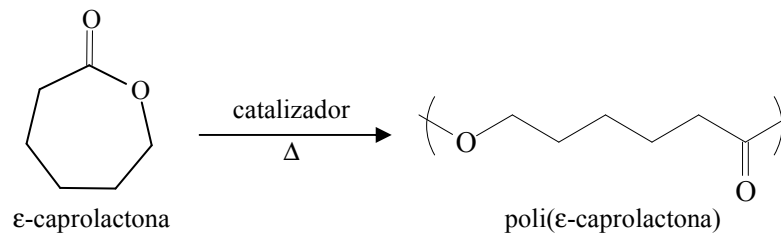
Se ha investigado también una amplia gama de copolímeros preparados a partir de la glicolida, L-lactida y D-lactida. Los copolímeros son más fácilmente degradables que los homopolímeros correspondientes <sup>[36]</sup>. El primer material clínico de este tipo fue un copolímero constituido por un 90 % de ácido glicólico y un 10 % de ácido láctico y fue desarrollado por Ethicon como sutura quirúrgica (VICRYL<sup>®</sup>). Esta sutura es absorbida entre los 90 y 120 días posteriores a la implantación. Respecto a la sutura de PGA, mantiene sus propiedades mecánicas un poco más de tiempo y es absorbida antes. Estas diferencias en la velocidad de absorción se deben a la diferente microestructura de los polímeros, ya que el PGA es altamente cristalino mientras que en los copolímeros la cristalinidad disminuye, incrementándose así las velocidades de hidratación e hidrólisis <sup>[40]</sup>. Sin embargo, debe también considerarse que la mayor hidrofobicidad del PLA limita la absorción de agua. Por ejemplo en films delgados esta absorción alcanza aproximadamente un 2 %, reduciéndose así la velocidad de hidrólisis en los enlaces de la cadena principal respecto al PGA. No se ha encontrado una relación lineal entre la proporción de glicólico y láctico y las propiedades físico-mecánicas del copolímero correspondiente.

Los polímeros formados a partir de glicolida y lactida están constituidos por una secuencia al azar de dímeros de glicolato y lactato. Sin embargo, es posible obtener copolímeros secuenciales a partir del diéster cíclico constituido por una unidad de lactato y una de glicolato <sup>[41]</sup>. Dicho monómero (3-metil-1,4-dioxano-2,5-diona) da lugar a un polímero con la misma fórmula empírica que el obtenido a partir de una mezcla al 50 % de glicolida y lactida, pero con una distribución alternante que cambia ligeramente sus propiedades <sup>[42]</sup>.

Una de las desventajas de los poli( $\alpha$ -hidroxiácidos), en general, es que sus productos de degradación dan lugar a una reducción local del pH. Dicho descenso puede, a su vez, acelerar el proceso de degradación del propio polímero por autocatálisis e inducir una respuesta inflamatoria <sup>[43]</sup>. No obstante, este problema ha podido solventarse mediante la optimización de metodologías de proceso encaminadas a favorecer una rotura gradual. Otra desventaja de estos materiales radica en que las propiedades de los “*scaffolds*” altamente porosos son relativamente débiles, lo cual limita su uso en la regeneración de tejidos duros. Aunque el PGA posee propiedades mecánicas interesantes, se degrada demasiado rápido para la mayoría de aplicaciones y es muy difícil de procesar. Por ello, la industria de manufactura de placas y tornillos óseos se ha orientado más hacia sistemas basados en PLA y/o copolímeros de PLA y PGA.

#### 4.2.1.4. Poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL).

La poli( $\epsilon$ -caprolactona) se prepara comercialmente mediante una polimerización por apertura de anillo de la correspondiente lactona (figura 4.11). El polímero es semicristalino, presenta un bajo punto de fusión (57 °C) y una baja temperatura de transición vítrea (-60 °C). Por esta razón, en condiciones normales siempre se encuentra en estado gomoso. Esta naturaleza física contribuye a conferir una elevada permeabilidad a un gran número de fármacos. El polímero es estable térmicamente y es compatible con otros polímeros para la formación de “*blends*” o aleaciones <sup>[43]</sup>.



**Figura 4.11. Síntesis de la poli( $\epsilon$ -caprolactona).**

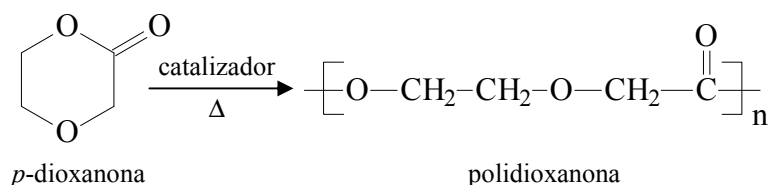
La PCL es un material biocompatible que se degrada fácilmente por hidrólisis de sus enlaces éster. La velocidad de este proceso depende de los aditivos, de la forma y del tamaño del dispositivo final. En el proceso de degradación primero ocurre una rotura de las cadenas moleculares, de forma que disminuye el peso molecular, y posteriormente estas cadenas, más pequeñas, son transportadas fuera del lugar de implantación por los fluidos del cuerpo o por fagocitosis. El homopolímero puede degradarse en un período comprendido entre dos y cuatro años, pero la velocidad de degradación puede aumentarse por copolimerización con poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico), o por adición de ácido oleico o aminas terciarias, que catalizan la reacción de hidrólisis.

La reducida velocidad de degradación de la PCL le confiere una idoneidad como sistema liberador de fármacos en aplicaciones que no pueden ser cubiertas por otros polímeros más degradables como la polilactida. Por ejemplo, el Capronor TM es un dispositivo anticonceptivo válido durante 18 meses, el polímero es absorbido muy lentamente *in vivo* dando lugar a un único metabolito, el ácido 6-hidroxihexanoico. Actualmente, este material se considera no tóxico y compatible con los tejidos. A pesar de su versatilidad, el uso de la policaprolactona es predominante en aplicaciones de liberación controlada de fármacos. No obstante, en los últimos 5 años también ha sido propuesto para aplicaciones en ingeniería de tejidos <sup>[44, 45]</sup>.

#### **4.2.2. Polidioxanona (PDO).**

La polidioxanona es un material de sutura bioabsorbible inicialmente desarrollado para ser aplicado en situaciones en las que los materiales anteriormente descritos resultan excesivamente rígidos. La polidioxanona es un homopolímero de *p*-dioxanona (1,4-

dioxano-2-ona), que se sintetiza mediante polimerización por apertura de ciclo (figura 4.12). Este material se comercializa en el mercado bajo las marcas registradas Monoplus (B.Braun Surgical) y *PDS* y *PDS II* (Ethicon, INC.), siendo esta última una variante que mejora la flexibilidad. En todos los casos el material se manufactura como sutura monofilamento gracias a su flexibilidad.



**Figura 4.12. Reacción de polimerización de la *p*-dioxanona.**

La polidioxanona se caracteriza por una elevada cristalinidad (cercana al 55 %), una temperatura de transición vítrea entre -10 y 0 °C y una temperatura de fusión de 110 °C. Su procesado debe realizarse a la temperatura más baja posible para evitar la reacción de despolimerización que conduce al monómero de partida. Diversos estudios han demostrado que el material no produce una respuesta tóxica. La sutura monofilamento pierde el 50 % de su resistencia inicial a la rotura tras 3 semanas de su implantación y es absorbida en 6 meses, resultando más adecuada que Dexon<sup>TM</sup> para heridas de curación lenta. Por otro lado, este material no se utiliza como implante debido a su baja resistencia mecánica.

En las décadas de los años 70 y 80 tuvo gran éxito como material de sutura, aunque durante los últimos 20 años ha perdido mercado debido al desarrollo de nuevos materiales biodegradables con propiedades similares y más económicos <sup>[46]</sup>.

#### 4.2.3. Copolímeros de bloque de poli(óxido de etileno) y polibutiltereftalato.

Los copolímeros de poli(óxido de etileno) (PEO) y polibutiltereftalato (PBT) (PolyActive) (figura 4.13) han sido investigados para aplicaciones de sustitución ósea. Su comportamiento de unión al hueso se ha descrito en diferentes condiciones

experimentales. Es posible sintetizar una gama de compuestos de PEO/PBT variando las cantidades de los comonómeros de forma que se posibilite el control de las propiedades mecánicas así como las características de degradación.

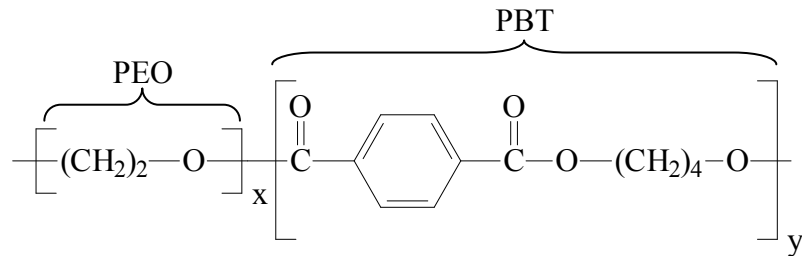


Figura 4.13. Copolímero de PEO y PBT.

El PolyActive 55/45 ha mostrado buena compatibilidad *in vivo* e *in vitro* y propiedades mecánicas adecuadas para aplicaciones como andamio (“*scaffold*”) cuando debe soportarse una carga reducida, típicamente en tejidos blandos como la piel <sup>[46]</sup>.

#### 4.2.4. Poliortoésteres.

Los poliortoésteres se preparan por adición de dioles a acetales de diceteno (figura 4.14).

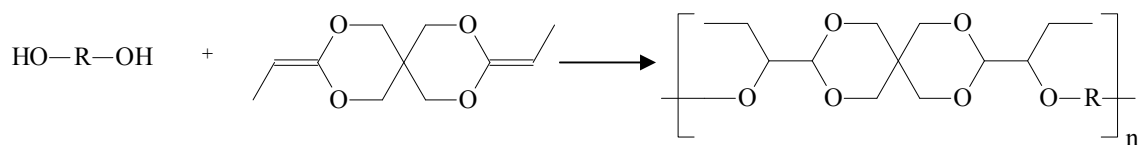
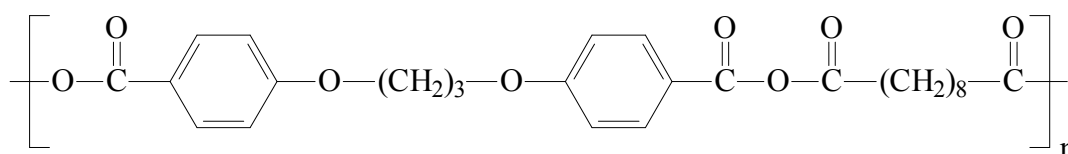


Figura 4.14. Esquema de síntesis de un poliortoéster.

Los poliortoésteres constituyen una nueva familia de polímeros hidrofóbicos, biocompatibles y bioerosionables que presentan características interesantes como sistemas de liberación controlada de fármacos. Los polímeros bioerosionables se degradan únicamente en la superficie expuesta y, consecuentemente, la liberación del fármaco se produce de modo más uniforme.

#### 4.2.5. Polianhídridos.

Los polianhídridos son otro tipo de polímeros sintéticos empleados como matrices bioerosionables en experimentos de liberación controlada de fármacos. Un ejemplo característico es el poli(bis(*p*-carboxifenoxi)propano) (PCPP) copolimerizado con diferentes cantidades de anhídrido sebácico (SA). La unidad constitucional repetitiva del polianhídrido PCPP-SA se muestra en la figura 4.15.



**Figura 4.15. Polianhídrido PCPP-SA.**

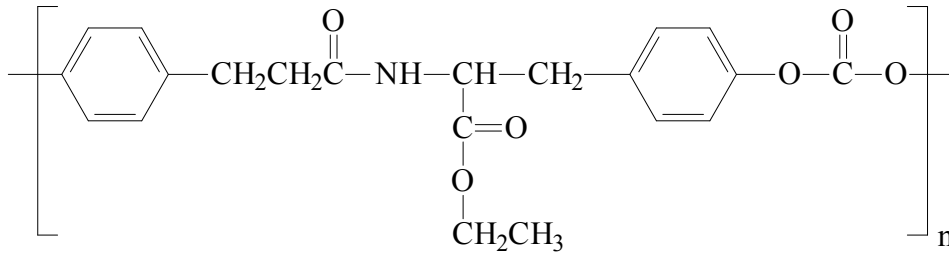
Muestras moldeadas por inyección de mezclas de este polianhídrido y el correspondiente fármaco, mostraron cinéticas de orden cero en la erosión y en la liberación del fármaco. El proceso de degradación se caracteriza por la eliminación de los monómeros de ácido dicarboxílico <sup>[47]</sup>. Estudios toxicológicos preliminares mostraron que los polímeros y sus productos de degradación presentaban una biocompatibilidad aceptable y no exhibían citotoxicidad o mutagenicidad <sup>[48]</sup>.

#### 4.2.6. Policarbonatos.

Los policarbonatos son bioabsorbibles sólo si los enlaces hidrolizables son accesibles a las moléculas de agua. El policarbonato en su forma pura (figura 4.17) es un polímero amorfo que presenta una baja absorción de humedad, implicando por tanto una ausencia de biodegradabilidad. Sin embargo, las elevadas propiedades mecánicas de los policarbonatos han despertado el interés en el desarrollo de copolímeros para aplicaciones en ingeniería de tejidos.

Puesto que la absorbabilidad es el principal problema, Bourke *et al.* <sup>[49]</sup> copolimerizaron un policarbonato con residuos de tirosina dando lugar a un material absorbible y con una elevada resistencia mecánica (figura 4.16). Sin embargo, la velocidad de

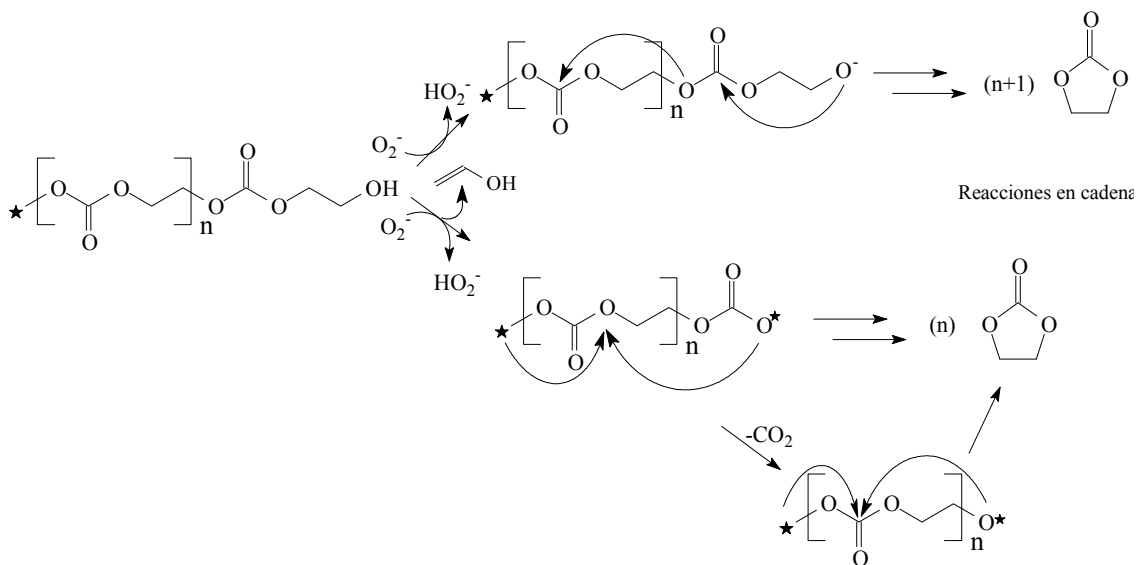
degradación del material resultó ser muy lenta y no se observó pérdida de masa tras 30 semanas de incubación en tampón fosfato a 37 °C.



**Figura 4.16.** Estructura del policarbonato derivado de la tirosina sintetizado por Bourke *et al.* [49]

Por otra parte, se han desarrollado copolímeros de poli(etilencarbonato) y poli(propilencarbonato) [50] para conseguir materiales con propiedades físicas y farmacológicas adecuadas para su uso como sistema de liberación controlada de fármacos.

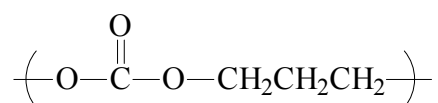
Estudios recientes de degradación *in vivo* realizados sobre poli(etilencarbonato) (PEC) y poli(trimetilencarbonato) (PTMC) proponen un mecanismo de degradación en cadena iniciada por aniones radicales superóxido (figura 4.17). Las biodegradaciones de estos policarbonatos son los primeros ejemplos de degradación iniciada por oxidación catalítica (es decir, se consume agente oxidante en cantidades catalíticas).



**Figura 4.17.** Mecanismo de degradación *in vivo* del PEC.

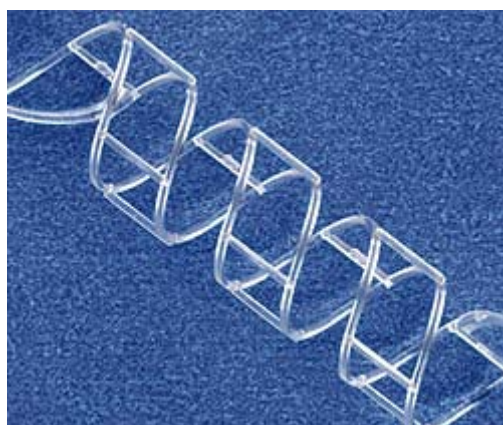


El poli(trimetilencarbonato) (figura 4.18) se emplea actualmente en el campo biomédico como “blend” o copolimerizado con lactonas o anhídridos.



**Figura 4.18. Unidad repetitiva del poli(trimetilencarbonato).**

Las aplicaciones principales incluyen prótesis intravasculares (figura 4.19), sistemas liberadores de fármacos y suturas quirúrgicas. Fundamentalmente su copolímero con glicolida es el más conocido por su comercialización como sutura monofilamento. Este copolímero permite mejorar la flexibilidad del PGA o de sus copolímeros con PLA <sup>[51]</sup> y se obtiene mediante una polimerización catiónica de la mezcla de los monómeros, utilizando como iniciador dietilenglicol y cloruro de estaño (SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O) como catalizador. Se han realizado estudios posteriores con diferentes catalizadores y en diferentes condiciones de polimerización <sup>[52]</sup>, siendo la formulación con propiedades más idóneas la correspondiente al copolímero preparado con un 32.5% molar de carbonato de trimetileno. Este biomaterial se encuentra actualmente en el mercado, como sutura monofilamento con el nombre comercial de Maxon.



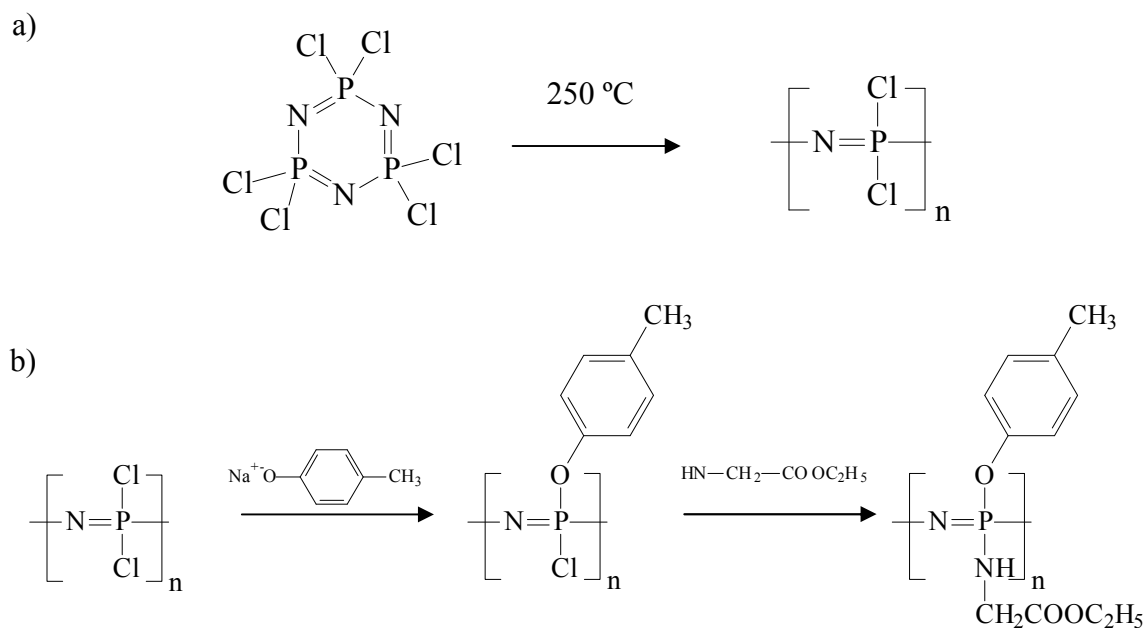
**Figura 4.19. Prótesis intravascular degradable moldeada a partir de un “blend” de poli(ácido láctico) y poli(trimetilencarbonato) (prototipo en fase experimental).**

Las propiedades elastoméricas del PTMC lo hacen un candidato potencial como andamio para aplicaciones en ingeniería de tejidos <sup>[53-56]</sup>. Este polímero presenta una degradación *in vitro* lenta, sin embargo, su degradación *in vivo* es muy rápida <sup>[53]</sup>. De esta forma, tras dos años de exposición en un medio fisiológico el PTMC no sufre pérdida de masa. En cambio, la implantación de discos de polímero en ratas da lugar a una pérdida de masa del 99 % transcurridas 52 semanas.

La incorporación de otros monómeros tales como el ácido D,L-láctico (DLLA) o la  $\epsilon$ -caprolactona (CL) modulan las propiedades de degradación tanto *in vitro* como *in vivo*. Las características de degradación *in vivo* de estos copolímeros pueden coincidir con las características *in vitro*, siendo la hidrólisis el principal mecanismo responsable de la degradación en ambas condiciones. El TMC/DLLA pierde un 99 % de su masa inicial tras 52 semanas de exposición y experimenta un aumento de su velocidad de degradación tras 85 días. El TMC/CL presenta por el contrario una velocidad de degradación lineal y continua, aunque la pérdida de masa tras un año de exposición es inferior al 7 % de la masa inicial. Esta diferencia en el comportamiento de degradación de los dos polímeros es debida a la actividad autocatalítica del ácido DLLA, que no se presenta en el copolímero TMC/CL.

#### **4.2.7. Polifosfacenos.**

Los polifosfacenos se obtienen mediante polimerización por apertura de anillo del diclorofosfaceno (figura 4.20a). Esta técnica permite obtener además polímeros con dos sustituyentes diferentes en cada átomo de fósforo tras las correspondientes reacciones de condensación. De esta manera, es posible moldear propiedades tales como la cristalinidad, la degradabilidad y la hidrofiliidad/hidrofobicidad, aumentando por tanto la versatilidad de estos polímeros.



**Figura 4.20.** Esquema de preparación del polidiclorofosfaceno (a) y del polifosfaceno derivado, según la modificación propuesta por Ambrosio *et al.* <sup>[57]</sup> (b).

Ambrosio *et al.* <sup>[57]</sup> estudiaron la incorporación de aminoácidos al polifosfaceno para obtener materiales idóneos para la regeneración ósea (figura 4.20b). En concreto, sintetizaron el poli[(50 % etilglicinato)(50 % *p*-metilfenoxi fosfaceno)] (PPHOS) combinado con hidroxapatita (HA) para obtener un *composite*. La degradabilidad del material se consiguió incorporando cadenas laterales que aumentaban la susceptibilidad de la cadena principal a la hidrólisis. En concreto, el aminoácido lateral puesto que por contra el grupo fenoxi actuaba como inhibidor del proceso degradativo. El estudio demostró que el *composite* PPHOS/HA mantenía sus propiedades mecánicas tras 12 semanas de exposición en un medio de degradación *in vitro*. El compuesto presentaba la ventaja de que sus productos de degradación: aminoácidos, fosfatos y amonio, eran fácilmente eliminados por el organismo.

Otros estudios han demostrado que los “*blends*” de PPHOS/PLAGA mantienen más elevado el pH del medio de degradación que el PLAGA <sup>[58]</sup>. Este fenómeno se debe a la presencia de fosfatos en la disolución, los cuáles producen un efecto tampón. Los experimentos de adhesión celular con células MC3T3-E1 revelaron un comportamiento del PPHOS/HA similar al del plástico utilizado en cultivos celulares (TCPS).

#### 4.2.8. Poliuretanos.

Los poliuretanos y sus derivados constituyen otra familia de polímeros estudiada para aplicaciones biomédicas. Presentan una amplia gama de propiedades debido a la variabilidad del segmento rígido (diisocianato), el segmento flexible (poliéteres o poliésteres), el extensor de cadena y las proporciones entre ellos. Inicialmente, los poliuretanos tenían un uso limitado debido a la toxicidad de su producto de degradación, el 2,4-diaminotolueno. Por lo tanto, el primer objetivo era la obtención de poliuretanos que dieran lugar a productos no tóxicos en su degradación.

Guan *et al.* <sup>[59]</sup> sintetizaron poliuretanos a partir de oligómeros de policaprolactona con grupos hidroxilo terminales, 1,4-diisocianato de butilo (BDI) y putrescina como extensor de cadena. El producto formado puede considerarse un poli(éster uretano urea), (PEUU) (figura 4.21). El BDI constituye un diisocianato ideal puesto que en el proceso de degradación produce putrescina, una amina que es esencial para el crecimiento y la proliferación celular. Por otro lado, Zhang *et al.* <sup>[60]</sup> sintetizaron poliuretanos a partir del diisocianato derivado de lisina y glucosa (LDI-glucosa).

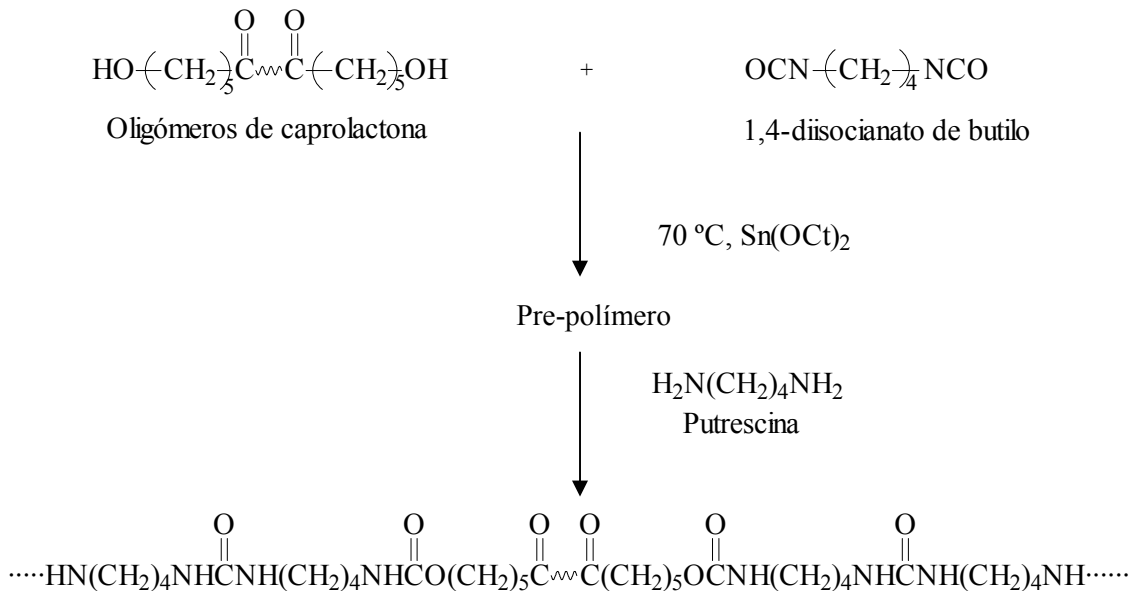


Figura 4.21. Esquema de preparación de la poli(éster uretano urea).

El polímero LDI-glucosa se degrada por hidrólisis de los enlaces uretano liberando glucosa, lisina, etanol y CO<sub>2</sub>, es decir compuestos que no son tóxicos para el organismo. Los ensayos *in vivo* e *in vitro* de estos poliuretanos mostraron que ninguno de los dos polímeros presentaban efectos perjudiciales en la viabilidad, crecimiento y proliferación celular.

#### 4.2.9. Polifumaratos.

Los polifumaratos se han desarrollado principalmente como fijadores óseos. La principal ventaja de estos materiales son sus propiedades de inyectabilidad y entrecruzamiento *in situ*. Con *N*-vinilpirrolidona (N-VP) como entrecruzador, Payne *et al.* [61] demostraron en un estudio *in vitro* que el poli(propileno fumarato) (PPF) completamente entrecruzado puede actuar como un potencial sustrato para el crecimiento de osteoblastos de rata.

#### 4.2.10. Polipirrol y derivados.

La interacción eléctrica es uno de los factores que puede influir en el crecimiento y regeneración del tejido neurológico. El polipirrol (PPy) es un polímero conductor cuyas propiedades físicas, químicas y eléctricas pueden ser modificadas y, consecuentemente, sus derivados han emergido como posibles candidatos para reparaciones del tejido neuronal [62]. George *et al.* han investigado la influencia de la temperatura de deposición y el tipo de disolvente en el crecimiento de tejido neurológico *in vivo* al emplear PPy dopado con poliestirensulfonato (PSS) y con dodecibenceno sulfonato sódico. Los resultados presentados muestran que el PPy presenta una gran integración del tejido y una inflamación inferior que cuando se emplean implantes de Teflón que, actualmente es el material más utilizado como implante neurológico.

Actualmente también se estudian “*blends*” de PPy con péptidos o péptidos/proteínas en su superficie con la finalidad de aumentar la interacción y anclaje entre células y electrodo, evitando de esta forma la pérdida de la interacción neuronal con el tiempo.

#### 4.2.11. Poliarilatos.

Schachter y Kohn introdujeron el uso de poliarilatos como sistemas transportadores de fármacos y como alternativa a los sistemas convencionales basados en PLA, PGA, o PLGA [63]. Éstos ocasionan una disminución acusada del pH durante su degradación que puede repercutir en un aumento de la velocidad de liberación de fármacos al disminuir sus interacciones con la matriz polimérica. Los poliarilatos (figura 4.22) propuestos son polímeros derivados de tirosina que están dotados de un centro activo que permite establecer interacciones con unidades peptídicas del fármaco. Algunas de las posibles interacciones incluyen los puentes de hidrógeno o son de naturaleza hidrofóbica. El resultado final es que el material puede mantener una liberación constante. Estudios *in vitro* preliminares han mostrado también que la cinética de liberación se puede modificar variando las unidades en la cadena principal y en las unidades laterales del polímero.

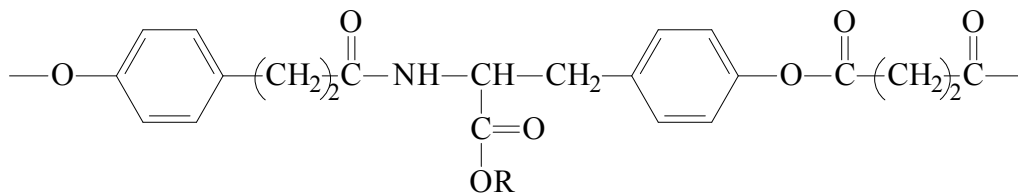
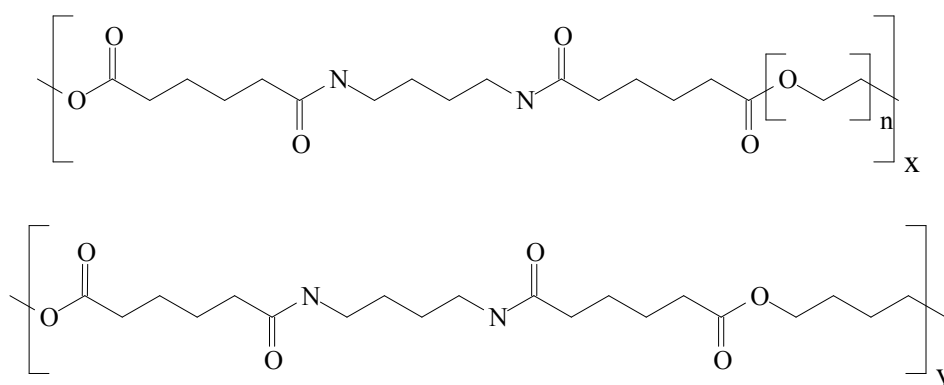


Figura 4.22. Poliarilato sintetizado por Schachter y Kohn. (R = hexil).

#### 4.2.12. Poli(éter éster amida)s.

Las poli(éter éster amida)s (PEEAs) constituyen otra familia de polímeros candidata para la liberación controlada de fármacos. Estos polímeros habitualmente se sintetizan a partir de oligómeros de etilenglicol y diéster-diamidas (figura 4.23), de forma que presentan una naturaleza anfifílica [64, 65]. La diéster-diamida actúa como un bloque hidrofóbico que forma entrecruzamientos físicos reversibles, aumentando las propiedades mecánicas del material cuando éste se hincha.



**Figura 4.23.** Estructura química de una poli(éter éster amida) en bloque sintetizada por Deschamps *et al.* <sup>[65]</sup>.

Barbato *et al.* <sup>[66]</sup> han estudiado PEEAs derivadas de poli( $\epsilon$ -caprolactona) como sistemas para la liberación controlada de fármacos en forma de microesferas. Variando la longitud de los segmentos de PCL en el copolímero es posible obtener polímeros con diferente hidrofiliicidad/hidrofobicidad y distinta cristalinidad.

La posibilidad de obtener polímeros biocompatibles donde la hifrofilicidad, las propiedades mecánicas y las velocidades de degradación y de liberación de fármacos se puedan modificar, variando simplemente las proporciones entre los grupos éter/éster/amida, hace que este tipo de materiales sea muy interesante para aplicaciones en el campo de la biomedicina.

#### 4.2.13. Poliaminoácidos.

Puesto que las proteínas están compuestas por aminoácidos, surgió la idea de estudiar la posible aplicación de los poli( $\alpha$ -aminoácidos) en el campo de la biomedicina. Estos materiales parecían prometedores, debido a la presencia de grupos laterales con grupos funcionales, que posibilitan el enlace con fármacos y agentes de entrecruzamiento que pueden modificar las propiedades físicas o mecánicas del polímero.

A pesar de su aparente potencial como biomateriales, los poli( $\alpha$ -aminoácidos) son escasamente empleados a nivel práctico ya que la mayoría son altamente insolubles y

difíciles de procesar. Además, los polímeros que contienen tres o más aminoácidos resultan antigénicos, por lo que su aplicabilidad se ve ampliamente limitada. Para solventar estos problemas se han propuesto diversas estrategias de síntesis. En este sentido se patentaron copolímeros de ácido glutámico en aplicaciones como sistemas de liberación de fármacos <sup>[67]</sup> y el poli(ácido-L-glutámico) como material de sutura <sup>[68]</sup>.

#### 4.2.14. Poliesteramidas.

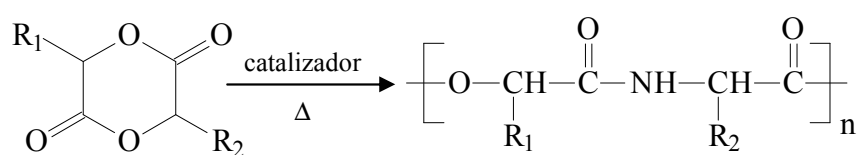
La incorporación de enlaces éster y amida en la cadena principal de un polímero constituye otra posibilidad para producir materiales sintéticos absorbibles y con buenas propiedades. En este caso, se puede combinar la degradabilidad aportada por los grupos éster con las buenas prestaciones mecánicas y térmicas que confieren los grupos amida.

Los primeros estudios con poliesteramidas de carácter biodegradable datan de 1979 y se realizaron con polímeros obtenidos mediante el intercambio amida-éster que se produce al someter una poliamida y un poliéster a 270 °C. Se prepararon una serie de copoliesteramidas a partir de policaprolactona y diferentes nylons comerciales (6, 11, 12, 6 6, 6 9, 6 12). La degradabilidad enzimática de estos materiales fue demostrada al exponerlos en medios conteniendo lipasa (*Rhizopus delemar*) <sup>[69]</sup>.

En 1982 Barrows *et al.* <sup>[70, 71]</sup> patentaron una amplia gama de poliesteramidas con aplicación como sutura monofilamento y que incorporaban unidades de ácido glicólico como comonomero. La síntesis constaba de dos etapas, en la primera se hacía reaccionar un mol de diamina con dos moles de ácido glicólico para formar un monómero de diamidodiol. En la segunda etapa, el diol con los enlaces amida preformados, era poliesterificado con un ácido dicarboxílico o un derivado. Estas poliesteramidas combinaban las propiedades de formación de fibra y moldeo de los náilones derivados de diaminas y diácidos con la degradabilidad del poli(ácido glicólico). Los films o fibras obtenidos presentaban propiedades mecánicas considerablemente mejores que las del poli(ácido glicólico) (mayor flexibilidad) y una velocidad de pérdida de resistencia más reducida. Además, resultaron ser absorbibles independientemente del diácido empleado.



En 1986 Helder y Feijen describieron la síntesis de copolímeros de glicina y ácido D,L-láctico a partir de la 6-metilmorfolino-2,5-diona. Dada su similitud con los copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico se evaluó la poliésteramida obtenida *in vitro* como polímero biodegradable [72]. Los derivados de morfolino-2,5-diona pueden ser polimerizados por apertura de anillo para obtener el correspondiente polidepsipéptido alternado (figura 4.24). Además, se pueden copolimerizar con otras lactonas para dar copoliésteramidas biodegradables con un amplio rango de hidrofiliicidad, cristalinidad, tiempo de degradación y propiedades mecánicas [73-75].



**Figura 4.24. Polimerización por apertura de anillo de derivados de morfolinodiona.**

A pesar de que las propiedades mencionadas parecen adecuadas para aplicaciones biomédicas todavía no se ha comercializado ninguna poliésteramida para su utilización en este campo.

## 5. Síntesis de polímeros mediante policondensación térmica de haluros metálicos.

### 5.1. Síntesis de poliésteres.

Existen diversos métodos para la síntesis de poliésteres, entre otros, la polimerización por apertura de anillo que se ha mencionado anteriormente (apartado 4.2.1.). Se trata de una polimerización térmica basada en una reacción de apertura de ciclo que es catalizada por un compuesto organometálico. Otro método habitual se basa en las reacciones de transesterificación. Este es el caso del polietilentereftalato que se obtiene por reacción del dimetilentereftalato con etilenglicol y eliminación de metanol.

La policondensación térmica de haluros metálicos es un tercer método que puede considerarse. Hoffmann describió en 1857 la primera reacción de polimerización en estado sólido que se encuentra en la literatura <sup>[76]</sup>. Fue la policondensación que tiene lugar cuando el cloroacetato potásico es sometido a elevadas temperaturas. Como productos de la reacción se obtienen poliglicolida y cloruro potásico, aunque originalmente se postuló que se trataba de la glicolida, el dímero cíclico. Un año después Kekulé estudió la misma reacción <sup>[77]</sup> seguido por Heintz <sup>[78]</sup> en 1862 y Norton y Tcherniak en 1878 <sup>[79]</sup>, que estudiaron la reacción del cloroacetato sódico.

En 1881 Beckurts y Otto <sup>[80]</sup> estudiaron la polimerización del cloroacetato de plata. Bischoff y Walden <sup>[81, 82]</sup> realizaron estudios sistemáticos con cloroacetato sódico y demostraron, siguiendo una sugerencia de Anschütz <sup>[83, 84]</sup>, que el producto formado era de naturaleza polimérica y no el dímero cíclico.

Desde 1996 hasta la actualidad Epple *et al.* <sup>[85-92]</sup> han realizado numerosos estudios en esta línea de investigación, ampliando el número de sales experimentadas. En el caso de los halogenoacetatos, esta reacción conduce a un *composite* formado por una matriz de PGA y pequeños cristales cúbicos del haluro metálico correspondiente, que pueden ser extraídos fácilmente con agua, dando lugar a un material muy poroso. El peso molecular del polímero obtenido no es muy elevado, pero puede encontrar aplicación biomédica en implantes óseos o sistemas de liberación de fármacos. La ventaja del PGA poroso respecto al compacto reside en que la cantidad de masa que tiene que ser absorbida se reduce casi a la mitad.

La polilactida fue sintetizada por primera vez en 1845 por Pelouze mediante policondensación térmica del ácido láctico <sup>[93]</sup>. Posteriormente, en 1894, Bischoff y Walden, que habían sintetizado la poliglicolida a partir de cloro- y bromoacetato sódico, extendieron sus estudios al 2-bromopropionato, pero no obtuvieron el correspondiente poliéster sino la lactida. Ésta sublimaba de la mezcla de reacción, probablemente debido a las condiciones de vacío y temperatura (200 °C) utilizados. Además, bajo estas condiciones, la pirólisis del poliéster parece dominante por lo que no se puede aislar como producto de reacción <sup>[94]</sup>. Epple *et al.* demostraron que a partir del 2-cloropropionato sódico puede obtenerse polilactida cuando esta sal se calienta a 160 °C <sup>[89]</sup>. Obtuvieron dos fracciones de bajo peso molecular (grados de polimerización 520 y

11). Este estudio corroboró la interpretación de los resultados de Bischoff y Walden, la polilactida formada previamente piroliza durante la reacción de polimerización formando el dímero cíclico.

Por otro lado, Bischoff y Walden comprobaron también que al calentar 2-bromobutirato se formaba el dímero cíclico y el ácido protónico <sup>[94]</sup>. Sin embargo, Naruchi *et al.* <sup>[95]</sup> obtuvieron el correspondiente poliéster y oligómeros a partir de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos del ácido 2-bromobutírico, aunque con pesos moleculares muy reducidos.

Actualmente, se ha ampliado el área de estudio abarcando una gran combinatoria de halogenocarboxilatos con diferentes cationes y halógenos, incluyendo halogenometilbenzoatos <sup>[90]</sup> y 2-halogenopropionatos. Se ha considerado también la preparación de copolímeros de ácido glicólico y ácido D,L-láctico <sup>[90]</sup>. En algunos casos se observa que la policondensación térmica de haluros metálicos tiene lugar en estado sólido y en otros se produce una licuefacción temporal. En la mayoría de casos se obtienen poliésteres, pero con un grado de polimerización muy inferior a los obtenidos por las vías actualmente empleadas industrialmente. El peso molecular estimado suele estar dentro del rango 2000-2500 g·mol<sup>-1</sup>. En la tabla 5.1 se indican las longitudes de cadena promedio obtenidas en diversas policondensaciones <sup>[90]</sup>.

**Tabla 5.1.-** Longitud promedio de las cadenas de los poliésteres obtenidos mediante policondensación térmica de haluros metálicos.

Polímero	Monómero	Longitud promedio de las cadenas (número de unidades repetitivas)
PDLLA	( <i>R</i> )-2-cloropropionato de sodio	45
PDLLA	( <i>S</i> )-2-cloropropionato de sodio	49
PDLLA	( <i>R,S</i> )-2-cloropropionato de sodio	39
P(DLLA(50)- <i>co</i> -GA(50))	L <sub>50</sub> G <sub>50</sub>	14
P(DLLA(30)- <i>co</i> -GA(70))	L <sub>30</sub> G <sub>70</sub>	13
P(DLLA(10)- <i>co</i> -GA(90))	L <sub>10</sub> G <sub>90</sub>	25
P(DLLA(5)- <i>co</i> -GA(95))	L <sub>5</sub> G <sub>95</sub>	23
P(DLLA(1)- <i>co</i> -GA(99))	L <sub>1</sub> G <sub>99</sub>	33
PGA	Cloroacetato de sodio	30

L<sub>x</sub>G<sub>y</sub>; *x* e *y* son los porcentajes molares del monómero racémico 2-cloropropionato y el cloroacetato, respectivamente.

## 5.2. Síntesis de poliesteramidas.

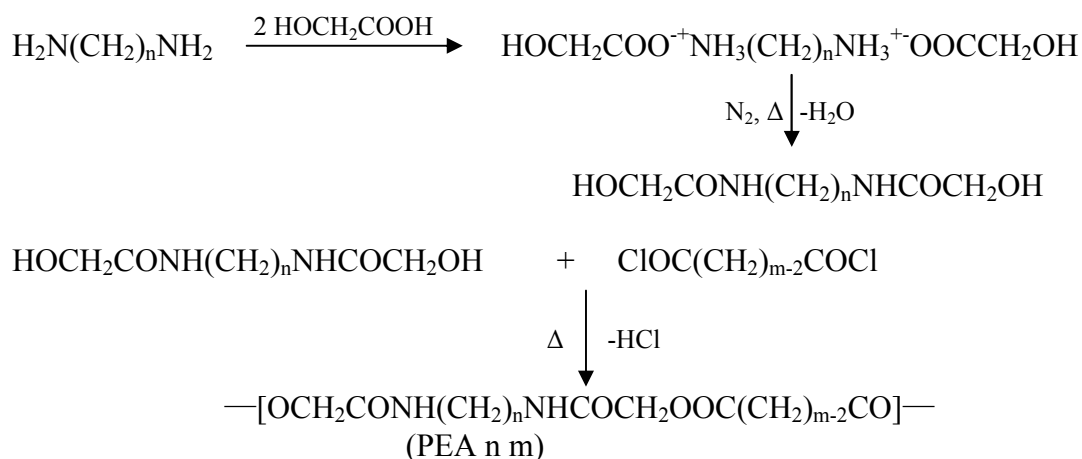
A partir de los trabajos publicados sobre la reacción de carboxilatos halogenados, en nuestro grupo de investigación se ideó un nuevo método de síntesis con el objetivo de preparar poliesteramidas que incorporasen ácido glicólico en su cadena principal. Esta nueva ruta sintética se tratará con detalle debido a su relación con la presente tesis. Los buenos resultados obtenidos nos condujeron a adaptarla a la síntesis de copoliésteres de ácido glicólico.

Mediante el método de policondensación de sales metálicas se obtuvieron las siguientes poliesteramidas derivadas de glicólico:

- a) Poliesteramidas de secuencia [glicólico-diamina-glicólico-diácido]
- b) Poliesteramidas de secuencia [glicólico- $\omega$ -aminoácido]

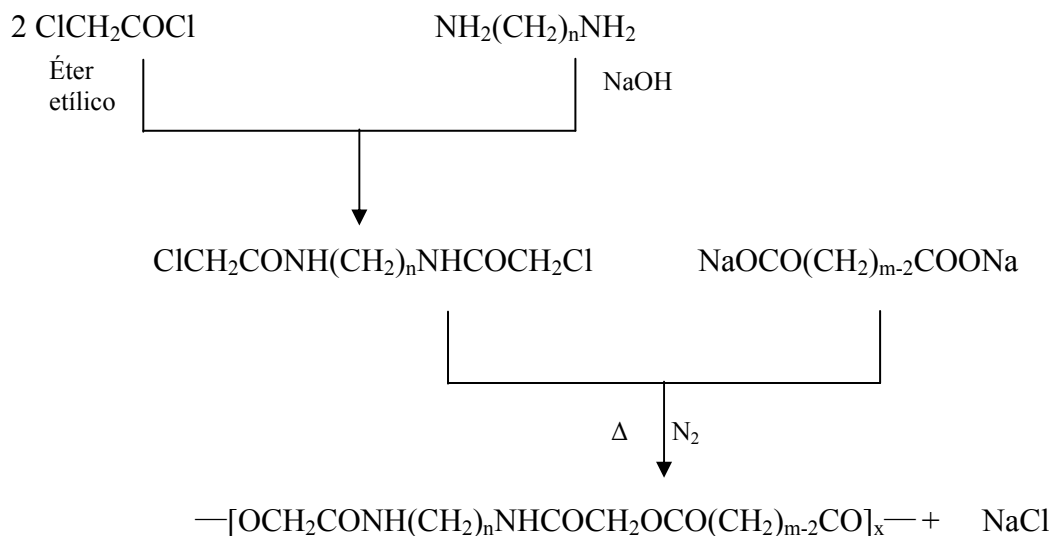
### 5.1.1. Poliesteramidas de secuencia [glicólico-diamina-glicólico-diácido].

El método descrito en la literatura <sup>[70, 71]</sup> para la síntesis de poliesteramidas de secuencia [glicólico-diamina-glicólico-diácido] consta de dos etapas básicas. En la primera, se hace reaccionar la diamina con el ácido glicólico, se aísla la sal obtenida y posteriormente se fuerza la condensación hasta obtener el producto deshidratado. En la segunda etapa se lleva a cabo la polimerización del sesquímero formado en la etapa anterior con un dicloruro de diácido. Ésta se efectúa en tolueno, a una temperatura de 95 °C durante seis horas bajo corriente de nitrógeno. Posteriormente, la reacción se mantiene a reflujo durante dos horas adicionales. El polímero se reprecipita empleando una mezcla a 110 °C de tolueno y dimetilformamida como solvente y disminuyendo la temperatura a 90 °C mediante la adición de tolueno (figura 5.1).



**Figura 5.1.** Esquema de síntesis de poliesteramidas derivadas de ácido glicólico y náilonos  $n, m$  descrita por Barrows *et al.*

Como alternativa, se planteó un nuevo método de síntesis basado en la policondensación térmica de una mezcla estequiométrica de un sesquímico y la sal sódica de un ácido dicarboxílico (figura 5.2) [96, 97]. El sesquímico,  $\text{ClCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{NHCOCH}_2\text{Cl}$ , se prepara a partir de la correspondiente diamina y el cloruro de cloroacetilo. La reacción de polimerización se lleva a cabo calentando la mezcla a una temperatura en el rango de 150 a 165 °C bajo corriente de nitrógeno. Para separar el polímero del cloruro sódico formado, se efectúa una reprecipitación mediante adición de metanol a una solución en ácido fórmico. El sólido blanco aislado se lava abundantemente con agua, metanol y éter etílico para facilitar su secado.

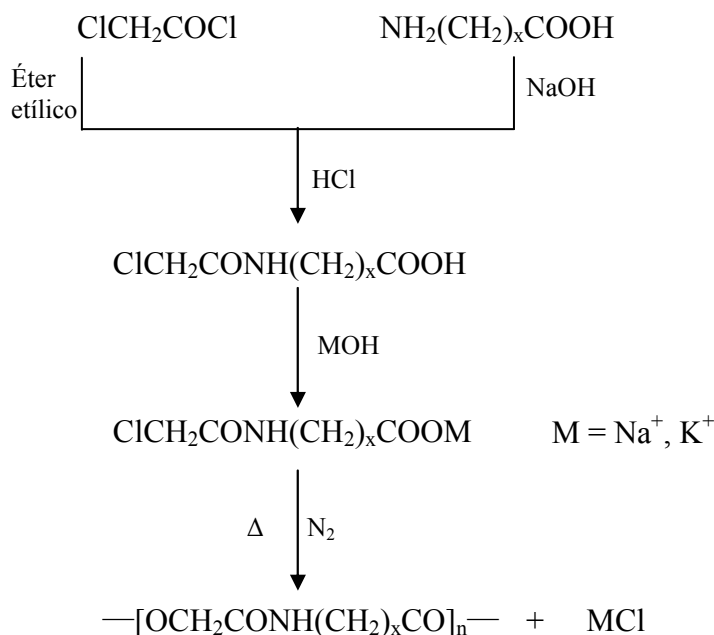


**Figura 5.2.** Esquema de síntesis de poliesteramidas derivadas de ácido glicólico y náilon  $n, m$  descrita en nuestro grupo de investigación.

Las ventajas del método basado en la formación de sales metálicas son fundamentalmente su mayor simplicidad y la obtención de rendimientos y viscosidades superiores.

### 5.1.2. Poliesteramidas de secuencia [glicólico- $\omega$ -aminoácido].

Por otro lado, se estudió la síntesis de poliesteramidas derivadas de ácido glicólico y  $\omega$ -aminoácidos mediante un método análogo al descrito en el apartado anterior. En la figura 5.3 se muestra el esquema de síntesis seguido para la preparación de los monómeros y los correspondientes polímeros que consta de dos etapas: en la primera se cloroacetila el aminoácido y en la segunda se polimeriza por inducción térmica.



**Figura 5.3.** Esquema de síntesis de los monómeros y las correspondientes poliesteramidas.

Los  $\omega$ -aminoácidos estudiados fueron la  $\beta$ -alanina<sup>[98, 99]</sup>, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico<sup>[98, 99]</sup>, el ácido 6-aminohexanoico<sup>[95, 99, 100]</sup> y el ácido 11-aminoundecanoico<sup>[26,99]</sup>. En la tabla 5.2 se recogen las principales características de las poliesteramidas obtenidas mediante esta ruta sintética.

**Tabla 5.2.-** Datos de GPC y viscosidades de las poliesteramidas obtenidas mediante policondensación térmica de haluros metálicos.

Polímero	Rendimiento (%)	$M_n$ ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	$M_w$ ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	$[\eta]^a$ ( $\text{dl}\cdot\text{g}^{-1}$ )
Poli(Glc-ala)	55	9400	21200	
Poli(Glc-amb)	63	10400	21500	0.25
Poli(Glc-amh)	85	12100	33300	0.75
Poli(Glc-amu)	75	17400	55600	1.00

<sup>a</sup> Medido en ácido dicloroacético a 25 °C.

En la síntesis de la poliesteramida a partir de la sal sódica de *N*-cloroacetyl- $\beta$ -alanina se observó que durante la polimerización se formaba el ciclo de siete eslabones 4-oxoazepan-2,5-diona además del polímero. El poli(ácido glicólico-*alt*-ácido 4-

aminobutanoico) se obtuvo con un peso molecular moderado, mientras que los mejores resultados se consiguieron al aumentar el número de metilenos del  $\omega$ -aminoácido.

Dada la importancia de los poliésteres en el campo biomédico y considerando los buenos resultados alcanzados en la preparación de poliesteramidas, en la presente tesis se ha adaptado esta ruta sintética a la síntesis de poliésteres alternados derivados de ácido glicólico y  $\omega$ -hidroxiácidos.

## 6. Aplicaciones biomédicas de los polímeros biodegradables.

Actualmente existen diversos polímeros biodegradables comercializados para aplicaciones biomédicas a corto plazo. Otros posibles usos se encuentran aún en fase de investigación.

Una de las aplicaciones más ampliamente estudiada de los polímeros biodegradables es su uso como dispositivo portador para la liberación controlada de fármacos <sup>[26, 101-104]</sup>. Las suturas son una de las más antiguas y más importantes aplicaciones de los polímeros biodegradables <sup>[6, 105-107]</sup>. Otras aplicaciones actuales incluyen los dispositivos de fijación ortopédicos <sup>[105]</sup>, coberturas de heridas, guías nerviosas y venas y arterias artificiales entre otras <sup>[6, 105-107]</sup>.

Todas estas aplicaciones pueden agruparse en tres categorías: barreras temporales, dispositivos de liberación controlada y andamios temporales (“*temporary scaffolds*”).

### 6.1. Barreras temporales.

Este tipo de dispositivos se aplican mayoritariamente como prevención a la adhesión tras cirugía. La barrera temporal toma forma de film delgado o malla y se coloca entre los tejidos adyacentes en el momento de la intervención quirúrgica, manteniendo separado el tejido dañado durante el proceso de curación. Estos materiales deben ser flexibles y suficientemente resistentes para mantenerse recubriendo el tejido blando dañado, y deben biodegradarse cuando el tejido se encuentra completamente regenerado.



Los dispositivos de tipo barrera temporal también pueden servir como base para el desarrollo de piel artificial, para el tratamiento de quemaduras u otras lesiones cutáneas [9, 108]. De hecho, esta aplicación se ha investigado extensamente, llegando a ser el primer producto de ingeniería de tejidos comercialmente disponible.

## 6.2. Dispositivos de liberación de fármacos.

La idea de liberación controlada de fármacos data de los años 60 con el empleo de goma de silicona [109] y polietileno [110] como matrices poliméricas de liberación. La falta de degradabilidad de estos materiales implicaba la extracción quirúrgica del dispositivo por lo que su aplicabilidad quedaba limitada. Fue en la década de los años 70 cuando se sugirió que el empleo de polímeros biodegradables podría evitar dicha intervención [111]. La idea de utilizar microcápsulas de polímero fue propuesta por Chang en 1964 [112] y la degradación fue incorporada por Mason *et al.* en 1976, mediante el empleo de una cobertura de polímero degradable [116].

Actualmente se están desarrollando sistemas de liberación con el objetivo de superar las dificultades asociadas a los métodos tradicionales de administración. La liberación controlada de fármacos emplea dispositivos tales como liposomas e hidrogeles o discos, varillas y micropartículas de matriz polimérica, que contienen el fármaco encapsulado, permitiendo su liberación a velocidad controlada durante largos periodos de tiempo, desde días hasta meses. Un amplio número de polímeros, tanto naturales como sintéticos, son útiles para la producción de este tipo de sistemas [9, 108]. Además, se pueden obtener diversos tamaños y formas, y son posibles distintos medios de administración.

La gran variabilidad de estos sistemas les hace potencialmente útiles para una gran cantidad de aplicaciones terapéuticas. Este tipo de sistemas ofrecen numerosas ventajas respecto a los medios de administración habituales. En primer lugar, el perfil de liberación puede ajustarse según la necesidad de la aplicación específica de depender de parámetros como la química y composición del polímero, la degradación del mismo, el peso molecular, las interacciones entre el polímero y el fármaco y el tamaño y porosidad del dispositivo. Por ejemplo, para el tratamiento adecuado de algunas enfermedades se requiere una concentración de fármaco constante dentro del rango terapéutico efectivo

y, por lo tanto, una velocidad de liberación constante a lo largo del tiempo. En otros casos, como el de algunos antibióticos y vacunas, se precisan fases de liberación rápida y masiva a intervalos determinados, o en respuesta a estímulos externos. En segundo lugar, estos sistemas proveen de protección a aquellos fármacos susceptibles de ser rápidamente destruidos por el cuerpo. Finalmente, con el empleo de estos sistemas las repetidas administraciones son habitualmente reemplazadas por una sola dosis o una frecuencia muy inferior, incrementando la comodidad y complacencia del paciente.

Las microesferas están constituidas por una matriz polimérica en la que se encuentra dispersado un fármaco. Son el sistema de liberación controlada más comúnmente utilizado ya que presenta diversas ventajas. Entre ellas el hecho de que permiten la encapsulación de gran variedad de fármacos, incluyendo moléculas pequeñas, proteínas y ácidos nucleicos y son fácilmente administrables mediante una jeringa con aguja. En general son biocompatibles, pueden proveer elevada biodisponibilidad y son capaces de proporcionar una liberación sostenida durante largos periodos de tiempo. Existen varios productos comerciales basados en microesferas de polímero, Decapeptyl® (Grupo Ipsen), Lupron Depot® (TAP Pharmaceutical Products Inc.) y Nutropin Depot® (Genentech, Inc.), como ejemplo. Las desventajas de las microesferas incluyen la dificultad de su manufactura a gran escala, el mantenimiento de la estabilidad del fármaco, y el bajo control de las velocidades de liberación.

### **6.3. “Temporary scaffolds” (andamios temporales).**

Pueden emplearse cuando los tejidos naturales han sido debilitados por enfermedad, lesión o cirugía y requieren algún soporte artificial hasta que sanen y recuperen su fuerza,

Una herida por ejemplo, requiere el uso de una sutura durante su proceso de curación para ayudar a su regeneración. Las suturas constituyen la aplicación exitosa más antigua de los polímeros degradables sintéticos en el campo de la medicina humana. Las primeras suturas de este tipo de material fueron las de poli(ácido glicólico) (Dexon™) [9, 108, 113]. Se trata de un área muy madura, por lo que no se espera un rápido crecimiento en el futuro.

Los polímeros degradables se han empleado también como “*temporary scaffolds*” en aplicaciones dentales [113]. De hecho, se han utilizado partículas poliméricas porosas como relleno tras la extracción dental para acelerar el proceso de curación.

Los dispositivos ortopédicos de fijación [9, 108, 113] son otro ejemplo de aplicación en la que los polímeros biodegradables pueden proveer soporte temporal, con la ventaja adicional respecto a los implantes de metal de proporcionar una transferencia de carga progresiva al tejido en fase de regeneración. Sin embargo, los polímeros biodegradables actuales no presentan fuerza suficiente para ser utilizados como placas óseas en huesos largos como el fémur o en otras aplicaciones de sustento de carga. Por otro lado, han sido empleados en otras aplicaciones con menores requerimientos de propiedades mecánicas, como por ejemplo tornillos de interferencia en el tobillo, rodilla o mano, tachuelas y pasadores para la unión de ligamentos y la reparación de menisco, y varillas y pasadores para la fijación de fracturas.

Los injertos vasculares y endoprótesis biodegradables son otros ejemplos de dispositivos temporales que en este caso se utilizan cuando se daña un vaso sanguíneo. Hoy en día, sólo se dispone de dispositivos experimentales para este tipo de aplicación donde la compatibilidad con la sangre es de máxima importancia.

Actualmente, el término “*biodegradable scaffold*” se asocia específicamente a materiales de estructura tridimensional y porosa, que sirven de soporte para el crecimiento celular *in vitro*, con el fin de construir un sustituto biológico para un órgano o tejido que ha perdido su función [9, 43, 108, 113]. Esta aplicación de los polímeros biodegradables constituye la base de la ingeniería de tejidos, que es una de las áreas más interesantes de la investigación biomédica [113, 43].

La ingeniería de tejidos ofrece la posibilidad de ayudar a la regeneración del tejido dañado por enfermedad o lesión y, en algunos casos, de crear un nuevo tejido y reemplazar órganos con disfunciones. Esto se consigue con el uso de materiales biodegradables para inducir el crecimiento celular o servir como matrices temporales de células transplantadas. La función del material es temporal aunque crucial para el éxito de la estrategia por lo que la selección de material es crítica.

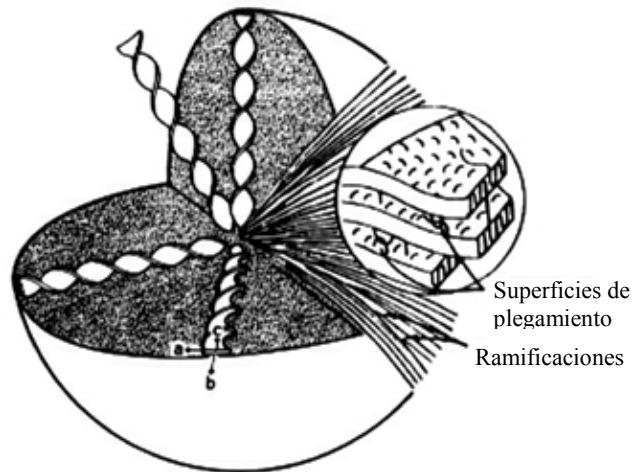
El requerimiento de biodegradabilidad excluye el uso de todos los metales y la mayoría de cerámicas como materiales para la aplicación como “*scaffold*” [114, 115]. Aunque se han empleado con éxito algunos materiales cerámicos biodegradables y bioabsorbibles como el fosfato tricálcico o el coral marino, poseen limitaciones ya que normalmente son frágiles y difíciles de transformar en materiales porosos con formas complejas. Por el contrario, los polímeros son materiales dúctiles y fáciles de moldear. Sin embargo, aunque existe una cierta variedad de polímeros disponibles para aplicaciones biomédicas, el campo emergente de la ingeniería de tejidos está creando una nueva demanda de estos materiales, ya que los requerimientos en esta área son específicos y no quedan cubiertos por la mayoría de los polímeros biodegradables actuales. Entre los numerosos y complejos requerimientos que deben cumplir se encuentran la biocompatibilidad, disponer de una estructura porosa adecuada o de unas buenas propiedades mecánicas (similares a las del tejido natural) y presentar una superficie química favorable para la adhesión y proliferación celular. La selección del polímero más adecuado para producir el “*scaffold*” es un factor importante dado que sus propiedades intrínsecas determinarán en gran extensión las características finales del anadamio. No obstante, el método de producción influirá profundamente en sus propiedades ya que del procesado dependen la cantidad y el tipo de porosidad, las características mecánicas, la degradabilidad, las propiedades de superficie e incluso la biocompatibilidad del material.

Ha habido una tendencia hacia el desarrollo de aplicaciones cada vez más sofisticadas para los materiales biodegradables, en las que se combinan varias funciones en un solo dispositivo [108]. Para dichas aplicaciones normalmente se emplean materiales con un rango de propiedades estrecho, y diseñados con un objetivo muy específico. Por ejemplo, una placa ósea biodegradable que mantiene un hueso fracturado en su lugar puede, simultáneamente estimular el crecimiento de nuevo tejido óseo mediante liberación de factores de crecimiento, así como prevenir la infección en el punto de fractura mediante la liberación de antibióticos [108]. La posibilidad de combinar varias funciones es también interesante para los “*scaffolds*” en ingeniería de tejidos, ya que se requieren estos materiales para desarrollar un rol complejo en el desarrollo de sustitutos de tejidos.

## **7. Estructura supramolecular de polímeros.**

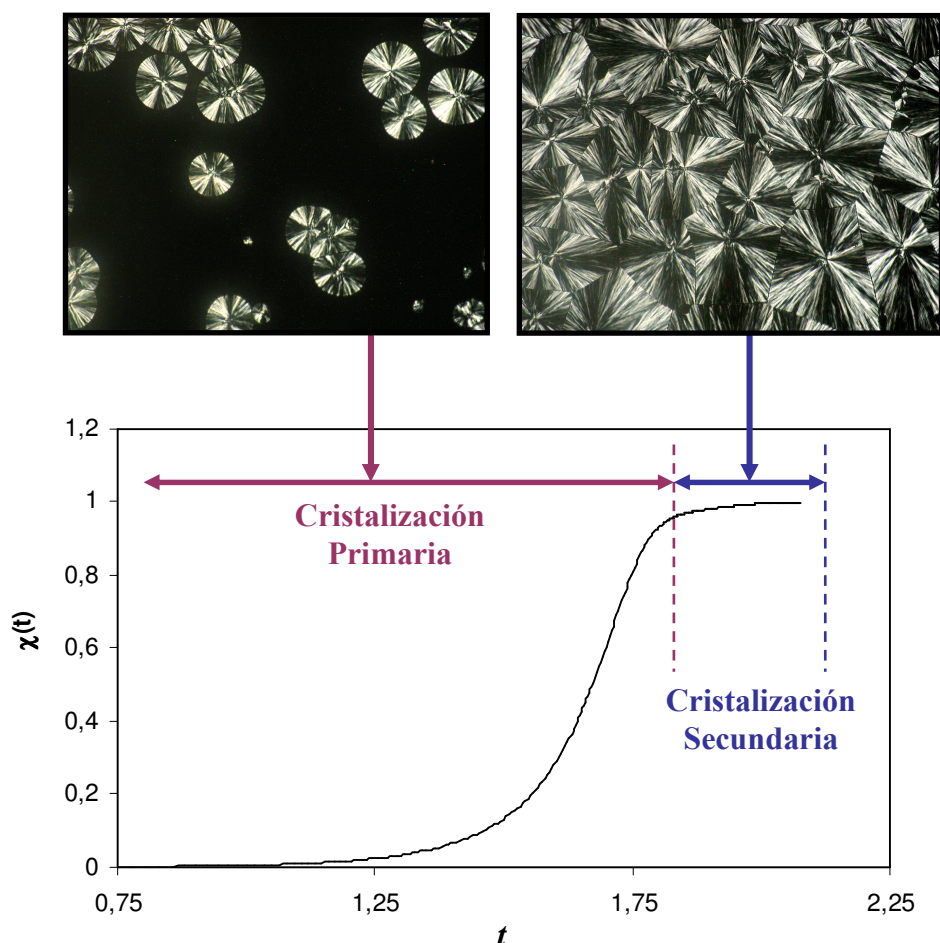
Muchos materiales poliméricos son capaces de cristalizar, sin embargo, este proceso nunca es completo. Los polímeros semicristalinos, por tanto, representan el grupo más común de macromoléculas parcialmente ordenadas. El proceso de cristalización es bastante complejo en los materiales poliméricos debido a las elevadas longitudes de sus cadenas moleculares ( $10^3$ - $10^5$  Å) y la presencia frecuente de irregularidades que impiden la formación de una red cristalina tridimensional.

Las características de los polímeros semicristalinos varían según la escala de tamaños estudiada. A escala microscópica la esferulita es la morfología más prominente cuando se cristaliza desde el estado fundido (figura 7.1). El proceso puede seguirse mediante microscopia óptica, observándose inicialmente la aparición de determinados puntos en el campo de visión (núcleos cristalinos) que van creciendo durante la cristalización. Una inspección más detallada, indica que estas unidades crecen con una velocidad radial constante hasta el momento en el que chocan unas con otras. El radio final de la esferulita depende del número de núcleos iniciales y puede variar desde algunas micras, hasta varios centímetros. La orientación de las cadenas en los cristales es tal, que éstas se sitúan perpendiculares al radio de la esferulita. Mediante microscopia óptica no es posible resolver la estructura cristal-amorfo. Para ello son necesarias técnicas de mayor resolución, por ejemplo la microscopia electrónica de barrido. Mediante esta técnica es posible observar la presencia de paquetes de laminillas (figura 7.1) formados por regiones amorfas y cristalinas intercaladas (lamelas). El primer parámetro que sirve para describir la estructura de un sólido polimérico parcialmente cristalino es el grado de cristalización que ha alcanzado o, de manera abreviada, su cristalinidad ( $X_c$ ).



**Figura 7.1. Esquema de la estructura semicristalina de una esferulita.**

Durante el proceso de cristalización isotérmica de un polímero la cristalinidad,  $X_c$ , experimenta un rápido incremento sigmoideal seguido por un crecimiento más lento (figura 7.2). La parte rápida del proceso es conocida como cristalización primaria, mientras que el régimen más lento es denominado cristalización secundaria. El final de un régimen y el comienzo del otro, está normalmente relacionado con el instante en el cual, unas esferulitas chocan con otras <sup>[117]</sup>. En ese momento, dado que el sistema ya está cubierto de esferulitas, la cristalización continúa exclusivamente en el interior de éstas. Los cambios en la estructura del polímero a nivel lamelar y a nivel de celdilla unitaria se pueden evaluar mediante experimentos simultáneos en resolución temporal de dispersión de rayos X a bajo ángulo (SAXS) y de difracción (WAXD) de radiación sincrotrón. La principal ventaja del intenso haz de rayos X generado con radiación de sincrotrón es la capacidad de seguir el rápido desarrollo de la estructura y de la morfología a tiempo real.



**Figura 7.2.** Evolución del grado de cristalinidad de un material polimérico con el tiempo.

La cinética de cristalización de un polímero tiene una gran importancia técnica dado que sus propiedades físicas y mecánicas, así como su velocidad de degradación dependen de su microestructura. Las técnicas más utilizadas para el estudio de la cinética de cristalización de polímeros son la microscopía óptica, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y los experimentos simultáneos en resolución temporal de SAXS y WAXD.

En 1992, Zachmann *et al.* realizaron los primeros experimentos simultáneos de SAXS/WAXS mediante los que estudiaron la cristalización del polietileno <sup>[118]</sup>. Posteriormente se han efectuado numerosos trabajos concernientes a los cambios morfológicos y estructurales que tienen lugar en polímeros durante los procesos de

fusión y cristalización. Por su similitud con los realizados en la presente tesis, cabe destacar los trabajos de Hsiao *et al.* sobre la cinética de cristalización de diversos polímeros absorbibles derivados de glicolida: PGA-co-PLA <sup>[119, 120]</sup>, PGA y PGA-co-PLA <sup>[120]</sup>. Además, también se han estudiado mediante esta técnica la cristalización de otros polímeros como el poli(aril éter éter cetona) <sup>[121, 122]</sup>, el propileno <sup>[123, 124]</sup>, el polietilentereftalato <sup>[125]</sup> y el polietileno <sup>[126]</sup>, entre otros.

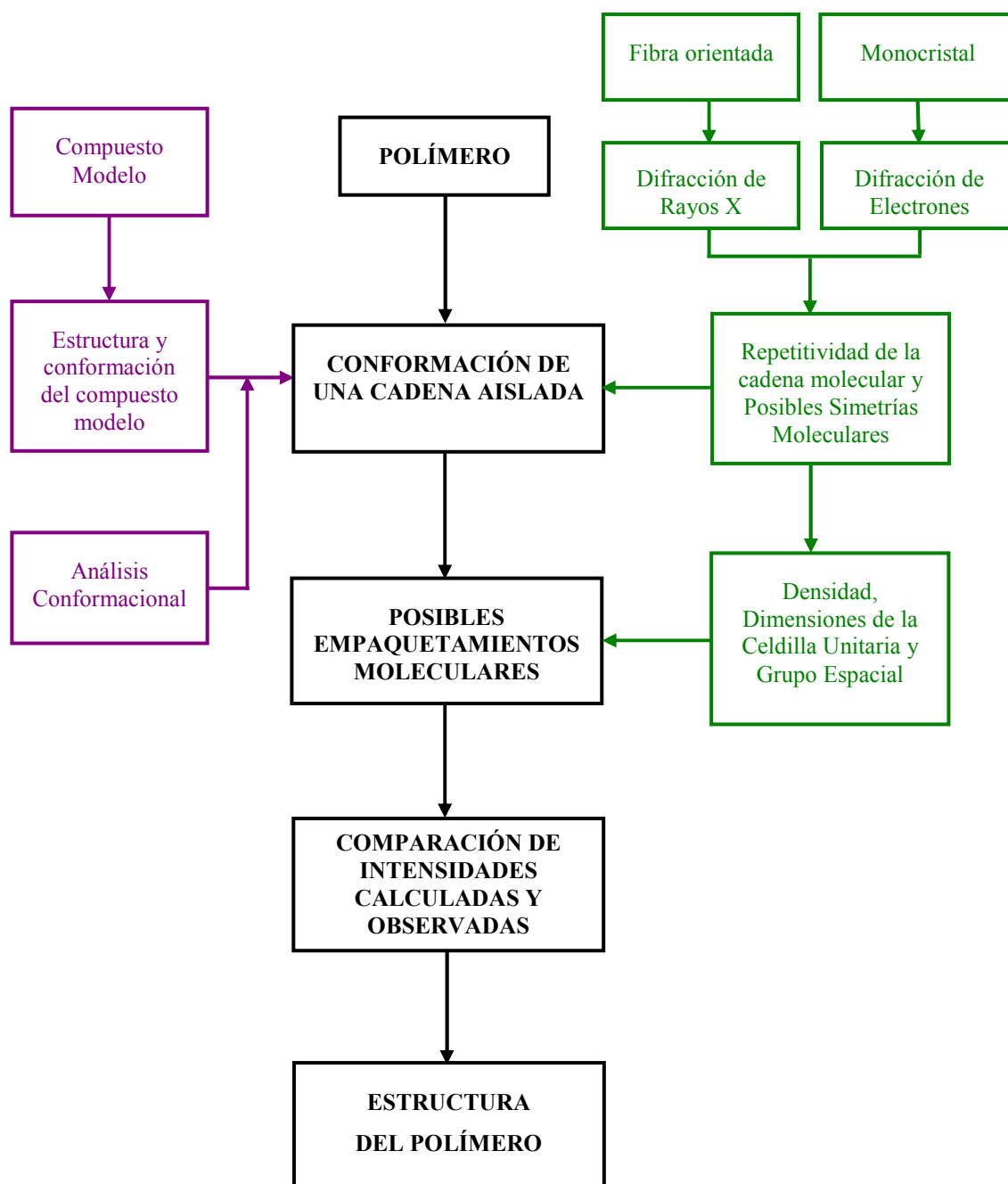
## 8. Determinación de la estructura cristalina.

Las técnicas de difracción de rayos X y de electrones son herramientas muy valiosas para la determinación de la estructura de polímeros cristalinos. El uso combinado de ambas técnicas resulta especialmente eficaz, al proporcionar datos que pueden ser complementarios <sup>[127]</sup>.

Debido a que los polímeros son macromoléculas cuyas cadenas se pliegan al cristalizar formando cristales lamelares de reducido espesor ( $\sim 100$  Å), la difracción de rayos X únicamente se puede realizar con muestras en polvo, fibras o sedimentos cristalinos. Como consecuencia, la difracción de rayos X para sistemas poliméricos ha de afrontar una serie de limitaciones, entre las cuales destacan el reducido número de reflexiones que se obtienen, la forma difusa de las señales y el solapamiento que a menudo se produce entre las mismas. Algunos de estos obstáculos pueden superarse mediante la difracción de electrones al poderse obtener monocristales de polímeros con las dimensiones adecuadas para su observación. En este caso, los diagramas de difracción presentan reflexiones puntuales que permiten apreciar claramente las extinciones sistemáticas si no hay efectos de dispersión dinámica, y facilitar por otra parte la determinación de la celdilla unitaria.

No obstante, muy frecuentemente la información que proporcionan ambas técnicas de difracción resulta aún insuficiente para poder determinar la estructura cristalina, y por lo tanto se recurre a la utilización de estrategias alternativas para determinar tanto la conformación molecular como el empaquetamiento cristalino más favorable. De esta forma, el estudio de compuestos modelo y el análisis conformacional pueden utilizarse para complementar el estudio de la estructura cristalina de un polímero tal y como se ilustra en el esquema 7.1.





Esquema 8.1. Diagrama de flujo de las etapas seguidas para determinar la estructura de un polímero.

### 8.1. Compuestos Modelo.

En este caso se sintetizan pequeñas moléculas, compuestos modelo, que corresponden a fragmentos representativos del polímero. Éstos resultan más viables para la obtención de monocristales de dimensiones aptas para el estudio por difracción de rayos X y para su resolución mediante métodos directos. Los parámetros obtenidos, distancias y ángulos de enlace, ángulos de torsión y el empaquetamiento observado pueden en algunos casos extrapolarse al estudio del polímero correspondiente.

Este procedimiento ha sido empleado por Brisse y colaboradores <sup>[128-132]</sup> en el estudio de poliésteres. También podemos citar los trabajos de Gaymans y colaboradores <sup>[133]</sup> que establecieron correlaciones estructurales entre la conformación de poliamidas alifático-aromáticas y sus oligómeros modelo. El Departamento de Ingeniería Química de la *Universitat Politècnica de Catalunya*, posee una amplia experiencia en el estudio de moléculas modelo. Entre los trabajos publicados podemos citar aquellos relacionados con la estructura de los náilonos <sup>[134-139]</sup> y poliesteramidas derivadas de glicina <sup>[140-142]</sup>.

### 8.2. Análisis Conformacional.

El análisis conformacional es una forma alternativa para determinar la conformación de un polímero. Consiste en estudiar las propiedades del compuesto modelo empleando técnicas de modelado y cálculos energéticos, cuya aplicación a dicho sistema resulta computacionalmente menos costosa que para una cadena polimérica. Estos cálculos proporcionan diferentes mínimos de energía y diferentes conformaciones posibles. Entre éstas, se han de escoger aquellas que proporcionen una simetría molecular y un empaquetamiento cristalino coherente con la información experimental previa.

Con las estructuras cristalinas así generadas, se calculan las intensidades teóricas de difracción y se comparan con los valores experimentales obtenidos a partir del polímero. De esta forma se seleccionará, como el más probable, aquel modelo que presente una mayor concordancia entre los valores predichos y los experimentales. Este tipo de estrategia presenta grandes ventajas, y se ha aplicado a muchos sistemas <sup>[143-146]</sup>.