

B IOMATERIAIS APLICADOS AO
DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS
TERAPÊUTICOS AVANÇADOS

B IOMATERIALES APLICADOS
AL DISEÑO DE SISTEMAS
TERAPÉUTICOS AVANZADOS

Hermínio C. de Sousa
Mara E. M. Braga
Alejandro Sosnik
(editores)

CAPÍTULO 4. POLIURETANOS BIOMÉDICOS: SÍNTESIS, PROPIEDADES, PROCESAMIENTO Y APLICACIONES

Pablo C. Caracciolo, Gustavo A. Abraham

*Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales, INTEMA (UNMDP- CO-
NICET). Av. Juan B. Justo 4302, B7608FDQ, Mar del Plata, Argentina.*

Resumen:

Los poliuretanos segmentados son copolímeros en bloque que se emplean ampliamente como biomateriales debido a su buena biocompatibilidad y a la versatilidad química y estructural, características que posibilitan una enorme variedad de propiedades. En el campo biomédico, se aplican principalmente como elastómeros en implantes bioestables y diversos dispositivos biomédicos. Sin embargo, ciertos poliuretanos son susceptibles a degradación hidrolítica y oxidativa en condiciones fisiológicas, propiedad que permite el desarrollo de aplicaciones temporales en medicina regenerativa. En este capítulo se presentan los principales aspectos que muestran la complejidad y al mismo tiempo la versatilidad de los poliuretanos biomédicos con respecto a su síntesis, propiedades fisicoquímicas y superficiales, procesamiento y aplicaciones. Algunas aplicaciones proporcionan a la comunidad médica dispositivos comerciales que han evolucionado a lo largo de medio siglo acompañando el avance de la ciencia y tecnología de biomateriales y las técnicas modernas de caracterización. Sin embargo, aún existe un extenso camino por recorrer para satisfacer los requerimientos de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa, donde se requiere el desarrollo

de poliuretanos degradables no tóxicos con propiedades adecuadas para regenerar tejidos y órganos. La constante aparición de nuevas formulaciones y diversas técnicas de procesamiento demuestran que los poliuretanos poseen un futuro interesante en aras de perseguir el éxito en las diversas aplicaciones específicas que irán surgiendo.

Palabras clave: Poliuretanos segmentados; elastómeros; relación propiedades-estructura; aplicaciones biomédicas.

Abstract:

Segmented polyurethanes (SPU) are block copolymers widely used as biomaterials due to their good biocompatibility and chemical and structural versatility, characteristics that allow a broad range of properties. In the biomedical field, SPU elastomers are mainly used in biostable implants and several biomedical devices. However, polyurethanes are susceptible to hydrolytic and oxidative degradation in physiological conditions, allowing the development of temporary constructs for regenerative medicine. In this chapter, the main aspects showing the complexity and versatility of biomedical polyurethanes respect to their synthesis, physicochemical and surface properties, processing and applications are presented. Nowadays, some applications provide the medical community with commercial devices that have evolved over half a century accompanying the advance of science and technology of biomaterials and modern characterization techniques. However, there is still a long way to go to meet the requirements of tissue engineering and regenerative medicine, where the development of non-toxic biodegradable polyurethanes with suitable properties for tissue and organ regeneration is required. The constant appearance of new formulations and diverse processing techniques show that polyurethanes have an interesting future in order to pursue success in the various specific applications that will emerge.

Keywords: Segmented polyurethanes; elastomers; structure-property; relationships; biomedical applications.

4.1. Síntesis de poliuretanos

4.1.1. Estructura química del grupo uretano

El término poliuretano se refiere genéricamente a una extensa familia de polímeros que contiene el grupo funcional *uretano* o *carbamato* en la unidad repetitiva de la cadena principal. El grupo uretano se obtiene generalmente a partir de la reacción entre un isocianato y un alcohol (Figura 4.1) [1,2].

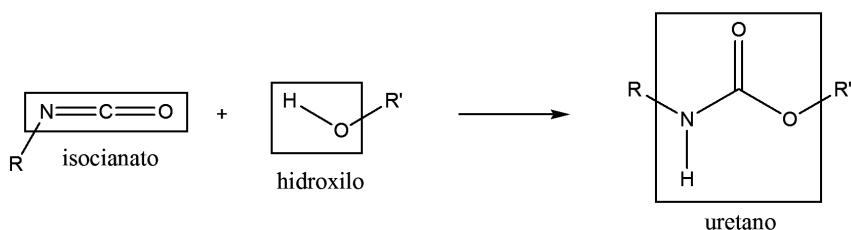


Figura 4.1. Reacción de formación de un grupo funcional uretano.

Además, el empleo de reactivos con grupos funcionales amino conduce a la formación de ureas, ampliando la versatilidad química de los polímeros obtenidos a partir de isocianatos (Figura 4.2). Estos polímeros se incluyen comúnmente dentro de la denominación genérica de poliuretanos.

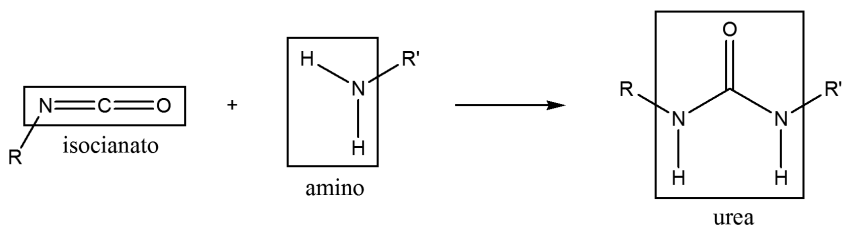


Figura 4.2. Reacción de formación de un grupo funcional urea.

También es posible sintetizar poliuretanos mediante la reacción de diaminas con carbonatos cíclicos. Esta ruta sintética permite incorporar funcionalidades hidroxilo en su estructura, lo cual los hace intermediarios interesantes para una gran variedad de aplicaciones.

4.1.2. Reactivos

En la formulación de poliuretanos generalmente se emplean tres componentes básicos:

- un poliisocianato (di o polifuncional) aromático o alifático;
- un poliol (di o polifuncional) de cadena larga y flexible;
- un monómero de cadena corta, denominado extendedor de cadena si es difuncional o entrecruzante si su funcionalidad es superior a 2;

Dependiendo de la naturaleza química (longitud y tipo de cadena, funcionalidad, etc.) de los reactivos es posible obtener polímeros lineales o entrecruzados, con un amplio rango de estructuras y propiedades. Pueden ser elastómeros con alta elongación o plásticos rígidos, espumas flexibles o rígidas, fibras, recubrimientos o adhesivos [1,2].

Si los reactivos son difuncionales se obtienen poliuretanos lineales termoplásticos que pueden procesarse en fundido o solución. Por otra parte si al menos un reactivo posee una funcionalidad superior a dos, se obtiene una red poliuretánica termorrígida (Figura 4.3) que no puede procesarse empleando las técnicas usuales para termoplásticos.

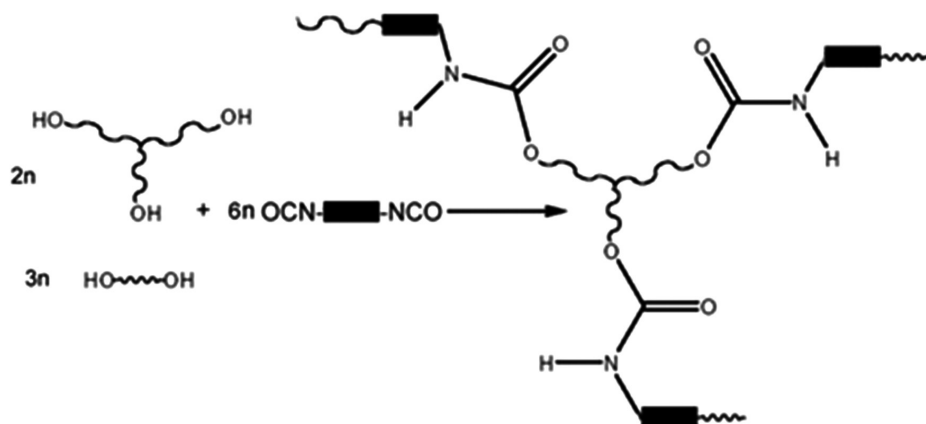


Figura 4.3. Síntesis de una red poliuretánica empleando polioles difuncionales y trifuncionales.

La toxicidad de los productos de degradación constituye uno de los principales problemas que limitan el empleo en aplicaciones biomédicas temporales de numerosos compuestos ampliamente utilizados en la química de poliuretanos.

4.1.2.1. Polioles

Los polioles convencionales empleados en la síntesis de materiales biomédicos son usualmente poliéteres o poliésteres alifáticos terminados en grupos hidroxilo, con pesos moleculares comprendidos entre 400 y 5000 Da (Figura 4.4). Dependiendo de los grupos funcionales presentes en la unidad repetitiva y de la longitud de cadena se pueden obtener estructuras con diferente flexibilidad. La función del poliol es proporcionar flexibilidad y regular la biodegradabilidad o bioestabilidad del material [2, 3].

Los poliéteres más ampliamente utilizados son los de óxido de propileno (PPO). Debido a que sus grupos hidroxilo son secundarios, se suelen terminar con óxido de etileno para obtener así grupos hidroxilo primarios de mayor reactividad. Los poliéteres de óxido de etileno (PEO), debido a su carácter hidrofílico, sólo se emplean en algunas aplicaciones médicas muy

especiales, aunque también se copolimerizan con óxido de propileno para formar copolímeros. También se emplean poliéteres como poli(óxido de tetrametileno) (PTMO), o poli(óxido de hexametileno) (PHMO), más estables a la degradación oxidativa. Los polioles de policarbonato y polidimetilsiloxano (PDMS) incrementan aún más la estabilidad hidrolítica y oxidativa.

Por otra parte, el empleo de poliésteres incorpora segmentos hidrolíticamente inestables en la cadena polimérica principal, que pueden degradarse con mayor o menor velocidad dependiendo de la composición. La biorreabsorbabilidad de los poliésteres alifáticos puede explotarse para el diseño de poliuretanos para aplicaciones temporarias en las que se busca la degradación o eliminación total del material una vez implantado en el organismo. Entre los poliésteres comúnmente utilizados se encuentran poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(ácido láctico) (PLLA), poli(ácido glicólico) (PGA) y sus copolímeros. Por otra parte, los copolímeros en bloque de PCL con segmentos centrales hidrofílicos de PEO, o las mezclas PCL/PEO permiten controlar la hidrofobicidad/hidrofilicidad de los poli(éster éter uretanos) a partir de la longitud de cadena de los bloques, y en consecuencia, la captación de agua y la degradación.

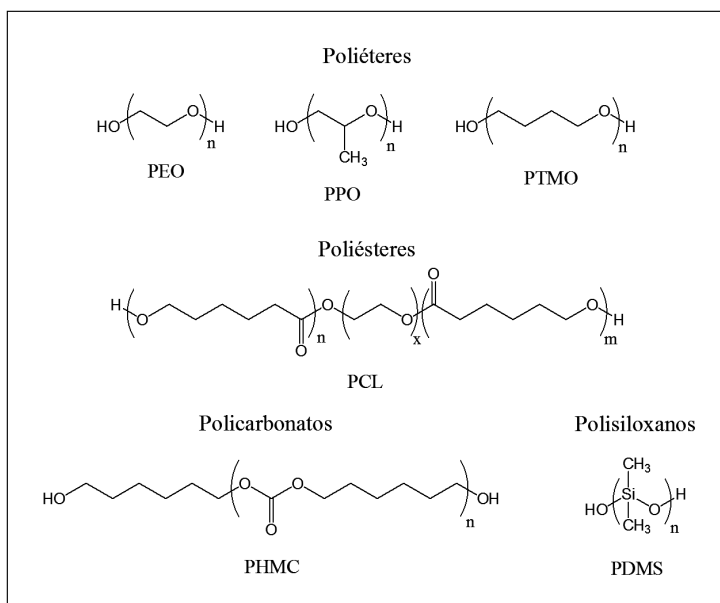


Figura 4.4. Estructura química de algunos polioles comúnmente empleados en la síntesis de poliuretanos.

4.1.2.2. Poliisocianatos

La reactividad de los isocianatos depende de su estructura química, siendo en general los aromáticos más reactivos que los alifáticos (Figura 4.5). Además, los isocianatos aromáticos promueven la separación de fases de manera más eficiente que los alifáticos. Por ello, el MDI (difenilmetano 4,4'-diisocianato) y el TDI (tolueno diisocianato, mezcla de isómeros 2,4 y 2,6) son los diisocianatos más importantes en la industria de los poliuretanos. Sin embargo, en la formulación de poliuretanos biorreabsorbibles se evita el uso de isocianatos aromáticos debido a que forman aminas aromáticas de elevada toxicidad como subproductos de degradación. Las diaminas 4,4'-metilendianilina (MDA) y 2,4-diaminotolueno (TDA) son potencialmente carcinogénicas y mutagénicas. Por lo tanto, estos isocianatos son recomendables para aplicaciones permanentes.

En las formulaciones de poliuretanos biorreabsorbibles se prefieren los isocianatos alifáticos. El diisocianato de L-lisina (LDI, metil- o etil-éster de diisocianato de L-lisina) ha permitido la síntesis de poliuretanos completamente biorreabsorbibles [4-6], formando como subproducto de degradación el aminoácido L-lisina. Otros isocianatos alifáticos que al degradarse generan diaminas alifáticas de baja toxicidad son diisocianato de isoforona (IPDI), hexametileno 1,6-diisocianato (HDI), butano 1,4-diisocianato (BDI), dicitclohexilmetano 4,4'-diisocianato (H12MDI), ciclohexano 1,4-diisocianato (CHDI) y otros preparados por fosgenación de diaminas, como diisocianato de arginina, glutamina e histidina. El producto de degradación de BDI es butano 1,4-diamina (BDA, putrescina), una diamina no tóxica esencial para el crecimiento y diferenciación celular. Dado que los isocianatos alifáticos poseen mayor compatibilidad química con las cadenas de polioliol, su incorporación en la formulación de poliuretanos favorece el mezclado de fases. Por ello, en el caso de los poliuretanos biorreabsorbibles, los extendedores de cadena adquieren un rol más determinante en el proceso de separación de fases.

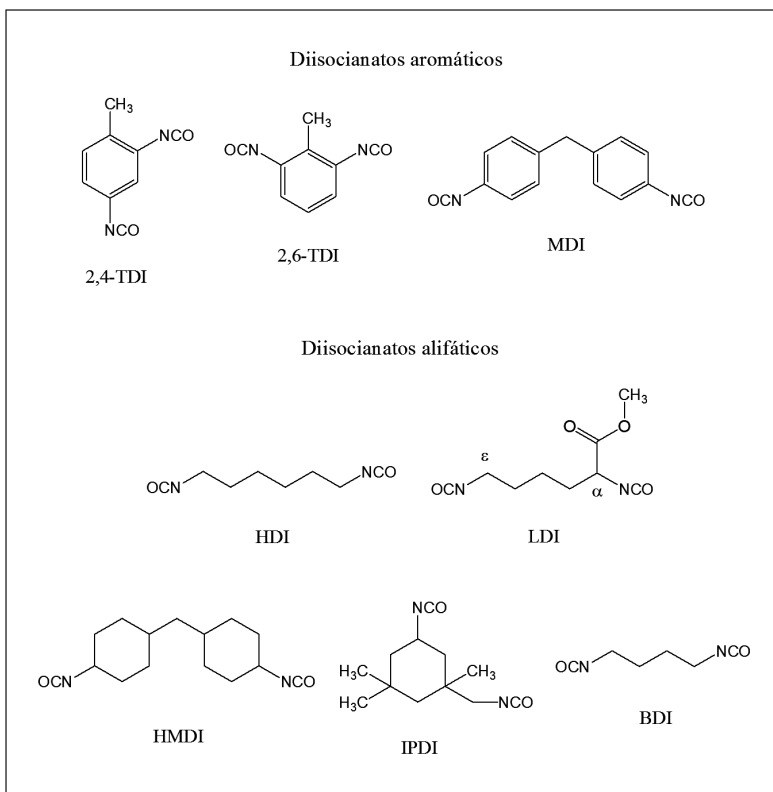


Figura 4.5. Estructura química de algunos diisocianatos aromáticos y alifáticos comúnmente empleados en la síntesis de poliuretanos.

4.1.2.3. Extendedores de cadena

La reacción de un macrodiol con un diisocianato genera un elastómero blando de baja resistencia mecánica. Sin embargo, sus propiedades pueden mejorarse drásticamente mediante la adición de un extendedor de cadena en la formulación. Este compuesto permite la formación de secuencias extendidas de segmentos duros que se separan de los segmentos blandos generando dominios diferentes. De este modo, los extendedores de cadena poseen un rol clave en la formación de fases separadas, dando origen a los poliuretanos segmentados (SPU). Por lo tanto, su estructura y naturaleza química son de crucial importancia en el proceso de separación de fases.

Los extendedores de cadena son dioles o diaminas de bajo peso molecular (Figura 4.6). Los dioles generan poliuretanos, mientras que las diaminas producen poli(uretano ureas). Prácticamente cualquier di- o poli-ol, di- o poliamina, o hidroxilamina, alifático o aromático, puede emplearse como extensor de cadena o entrecruzante. El uso de uno u otro compuesto está limitado por su capacidad de generar materiales con fases separadas, la toxicidad, la facilidad de procesado (líquido de punto de ebullición y presión de vapor relativamente altos o sólido de bajo punto de fusión; solubilidad en los otros componentes de la formulación) y el costo. El 1,4-butanodiol (BDO) es uno de los dioles más empleados como extensor de cadena, aunque también pueden emplearse 1,3-propanodiol, 1,6-hexanodiol y neopentilglicol; mientras que el glicerol y el pentaeritritol pueden utilizarse como entrecruzantes. La diaminas más comúnmente empleadas en aplicaciones biomédicas son la etilendiamina (EDA) y la BDA.

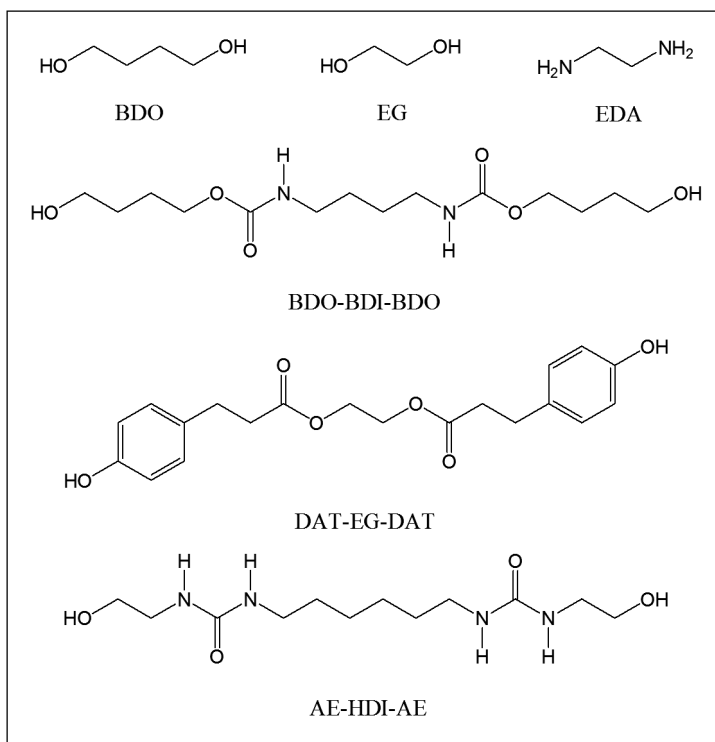


Figura 4.6. Estructura química de algunos extendedores de cadena comúnmente empleados en la síntesis de poliuretanos.

4.1.2.4. Catalizadores

Normalmente se emplean aminas terciarias y compuestos organometálicos como catalizadores de la reacción de poliadición. La actividad catalítica depende de la basicidad y la estructura de los compuestos. Las nuevas regulaciones limitan el contenido de materia orgánica volátil en los productos. Por lo tanto, la tendencia actual se dirige a emplear catalizadores que sean reactivos, integrándose en la estructura polimérica, o al menos que carezcan de volatilidad y toxicidad. Como catalizadores organometálicos, tradicionalmente se emplean compuestos de estaño (dibutildilaurato de estaño o 2-etilhexanoato de estaño) pero también son efectivos los catalizadores de zinc, bismuto, hierro, y otros metales. Del mismo modo que estos catalizadores aceleran la reacción de formación de poliuretanos, también aceleran su descomposición a altas temperaturas, por lo que se evita su uso en aplicaciones en las que el producto se someta a temperaturas relativamente altas durante el procesamiento o la esterilización. Se pueden emplear mezclas de catalizadores para equilibrar las reacciones, sobre todo en la formación de espumas.

4.1.2.5. Aditivos

Los aditivos normalmente se incorporan a la solución de monómeros o al polímero durante las etapas de síntesis, mezclado, procesamiento u operaciones de componentes poliméricos para facilitar los procesos de fabricación, modular propiedades físicas y químicas del producto y/o para mejorar la estabilidad del material polimérico, aspecto crucial en su fabricación, prestación y durabilidad. Los principales aditivos empleados en poliuretanos de grado médico son:

- Antioxidantes: previenen la degradación oxidativa que puede tener lugar durante las diferentes etapas del proceso de fabricación y exposición al agresivo medio biológico.

- Lubricantes: disminuyen la fricción interna y externa, mejorando el flujo del polímero durante el procesamiento.
- Plastificantes: mejoran la flexibilidad del material, disminuyendo la temperatura de transición vítrea. La posible toxicidad producida por la migración de estos compuestos al medio biológico está actualmente en discusión.
- Compuestos con grupos funcionales: se emplean para modificar las características superficiales (por ejemplo, para mejorar la tromboresistencia). En los últimos años ha surgido una tendencia hacia la aplicación de métodos de modificación superficial previos a la formación del dispositivo, eliminando la necesidad de costosos tratamientos superficiales posteriores [7]. El uso de aditivos modificadores de superficies involucra la difusión del aditivo hacia la superficie y su reorientación para minimizar la energía interfacial, y en general se emplean moléculas con naturaleza anfílica, es decir que poseen estructuras hidrofóbicas e hidrofílicas en la misma molécula (por ejemplo, copolímeros silicona-PEO). Esta estrategia posee varias limitaciones asociadas al tiempo para alcanzar el equilibrio, la potencial erosión de la superficie y la técnica de inmersión de piezas que emplean una solución con una concentración elevada de aditivos en superficie. Estas limitaciones llevaron al desarrollo de SPU con diferentes modificadores de extremo de cadena (macromoléculas fluoradas, siliconadas o hidrocarbonadas) para mejorar la bioestabilidad (resistencia a la degradación y respuesta biológica) de poliuretanos empleados en la fabricación de dispositivos cardiovasculares.

4.1.3. Métodos de síntesis de poliuretanos

Los métodos de síntesis de poliuretanos se diferencian principalmente de acuerdo al medio en el cual se llevan a cabo las reacciones (masa o solución) y al número de etapas (una o dos etapas).

El método de una etapa, tanto en masa como en solución, involucra el mezclado simultáneo de todos los reactivos. Por ello, deben emplearse

catalizadores adecuados para compensar las diferencias en la reactividad. Esta vía de síntesis es la forma más rápida, simple y económica para la obtención de poliuretanos, en particular materiales espumados flexibles. Sin embargo, existen también aspectos negativos a tener en cuenta. La reacción de formación de poliuretanos es un proceso altamente exotérmico. Por lo tanto, en el método de una etapa, el calor total liberado produce un incremento considerable en la temperatura del sistema. Este efecto es mayor aún en ausencia de solvente. Si la temperatura supera un valor crítico, pueden ocurrir reacciones secundarias indeseadas. Las reacciones de transesterificación (en el caso de emplear poliésteres como macrodiolos), así como la formación de alofanatos y biurets disminuyen las propiedades de los poliuretanos. En el caso de la síntesis de SPU, pueden obtenerse materiales con propiedades mecánicas inadecuadas para muchas aplicaciones en las que se requieran elevados valores de módulo elástico y resistencia al desgarro. En general, las propiedades de los poliuretanos obtenidos por esta ruta sintética son inferiores a las de los poliuretanos lineales sintetizados por el método de dos etapas.

El método de dos etapas, también denominado método del prepolímero, permite un mayor control de la reactividad, estructura, propiedades y procesabilidad de SPU (Sección IV-2) [1, 2]. Este método involucra la reacción de un macrodiol lineal con un ligero exceso de diisocianato para formar un macrodiisocianato o prepolímero, el cual normalmente es un líquido altamente viscoso o un sólido de bajo punto de fusión. El paso siguiente consiste en la reacción con un compuesto difuncional (extendedor de cadena) para incrementar el peso molecular y promover la separación en microfases. Si la reacción se lleva a cabo en solución se tiene un mayor control de la reacción, reproducibilidad y procesabilidad.

Debido a la naturaleza de la síntesis, ambos métodos producen inevitablemente una distribución estadística de longitudes de segmentos blandos y duros, aunque ésta es más estrecha en el método de dos etapas.

Si bien los materiales preformados se emplean ampliamente en determinados dispositivos biomédicos, hay aplicaciones en las que se requiere la formación del material *in situ*, inyectando sus precursores a través de un orificio de pequeño diámetro. Esta estrategia no invasiva tiene importantes

consecuencias clínicas. Los poliuretanos inyectables y autocurables se preparan a partir de dos componentes (método del quasiprepolímero) que se mezclan en determinadas cantidades exactas. En general un componente contiene polioliol mezclado con isocianato y otro componente contiene el resto del polioliol y otros constituyentes. La mezcla comienza a incrementar su viscosidad debido al proceso de polimerización o curado que tiene lugar, situación que obliga a la inyección inmediatamente posterior al mezclado. Dado que la reacción se lleva a cabo *in situ* en el cuerpo humano, deben minimizarse dos riesgos potenciales: la liberación de calor que acompaña la reacción durante el tiempo que ésta transcurre y la migración al sistema biológico en cantidades mínimas de componentes que eventualmente no hayan reaccionado (Figura 4.7). Tanto la temperatura alcanzada como el contenido final de componentes residuales dependen de cada formulación en particular, las condiciones de preparación y el sitio de aplicación.

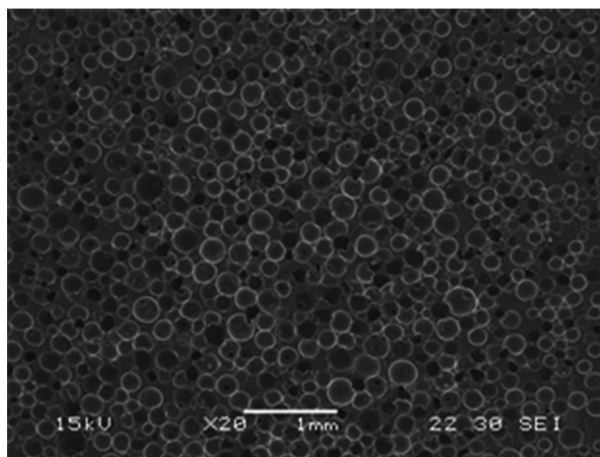


Figura 4.7. Espuma poliuretánica con poros cerrados obtenida por inyección y curado *in situ* (No publicado)

4.2. Poliuretanos segmentados: microestructura multifase

Los poliuretanos segmentados (SPU) son copolímeros en bloque, compuestos por segmentos blandos que se agrupan formando domi-

nios blandos con temperatura de transición vítrea por debajo de la temperatura ambiente (fase viscosa o gomosa), y bloques o segmentos duros que forman dominios duros con temperatura de transición (ya sea vítrea o de fusión) por encima de la temperatura ambiente (fase vítrea). Los segmentos blandos están constituidos por cadenas de macrodiol, mientras que los segmentos duros están formados por una distribución de unidades [diisocianato – extendedor de cadena]_n – diisocianato (Figura 4.8). Los dominios blandos pueden tener una morfología amorfa o semicristalina, dependiendo de la longitud de cadena, geometría y estructura química del macrodiol. El punto de fusión de la fase cristalina es relativamente bajo. Los dominios duros también pueden ser amorfos o semicristalinos.

Los segmentos blandos (poliéteres, poliésteres, poli(éster-éter-éster), policarbonatos o polisiloxanos) proporcionan flexibilidad, mientras que los segmentos duros (bloques con unidades uretano, urea, amida o anillos aromáticos) actúan como puntos de entrecruzamiento físico reversible por cristalización y/o asociación molecular [8]. La morfología de los sistemas poliuretánicos es un factor clave en las propiedades finales de los materiales.

Entre los principales factores que promueven la formación de fases o dominios, e influyen en el grado de separación en microfases en los SPU se encuentran [1, 2, 11]:

- Estructura química y simetría del diisocianato y extendedor de cadena;
- Estructura química, longitud de cadena promedio y distribución de longitudes de cadena de los segmentos duros y blandos;
- Proporción de segmentos duros y blandos en el copolímero;
- Cristalizabilidad de los dominios duros y blandos;
- Extensión de las interacciones puente de hidrógeno entre segmentos duros y entre segmentos duros y blandos;
- Solubilidad inherente entre segmentos blandos y duros;
- Procedimiento de polimerización y método de procesamiento;

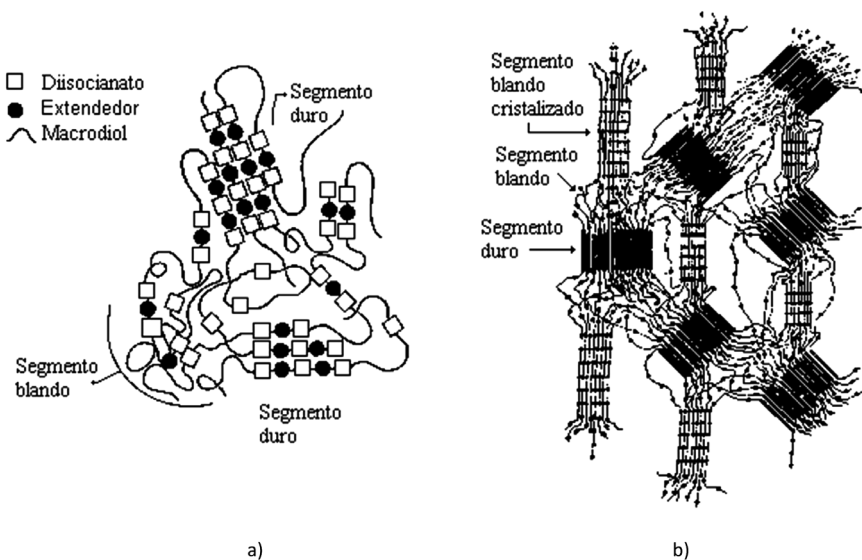


Figura 4.8. Representaciones de un SPU. (a) Esquema de la microestructura en un SPU (Adaptado con permiso de [9]) y (b) formación de dominios semicristalinos separados (Adaptado con permiso de [10]).

Las fuerzas de atracción entre los segmentos blandos son del tipo de van der Waals, mientras que los segmentos duros interactúan principalmente por puente de hidrógeno entre grupos funcionales uretano y apilamiento π entre anillos aromáticos de cadenas adyacentes. El carácter cooperativo de todas estas interacciones se relaciona directamente con la energía cohesiva de los grupos funcionales y determina la microestructura, propiedades físicoquímicas y comportamiento mecánico del poliuretano.

Cuando se emplean diisocianatos alifáticos, los extendedores de cadena toman un rol preponderante en la separación de fases. El diseño apropiado de su estructura química permite incorporar grupos funcionales específicos con un interés particular, como por ejemplo incrementar las fuerzas de atracción entre cadenas adyacentes del poliuretano, o introducir enlaces que contribuyan a la degradación hidrolítica o enzimática. En el primer caso, la incorporación de grupos urea incrementa la interacción entre los segmentos duros de cadenas adyacentes a través de la formación de puentes de hidrógeno. La presencia de grupos aromáticos aumenta la rigidez de la cadena principal y contribuye a conformar la estructura supramolecular, mientras que

la atracción entre las nubes electrónicas π de anillos aromáticos adyacentes también favorece la formación de dominios duros. En el segundo caso, la introducción de grupos funcionales hidrolizables en los segmentos duros, como por ejemplo grupos éster u otros grupos funcionales atacables por enzimas específicas, favorece el aumento de la velocidad de degradación. También se emplean como extendedores de cadena, aminoácidos o derivados de aminoácidos (que pueden contener anillos aromáticos), compuestos formados por tribloques como BDO-BDI-BDO, diurea-difenoles y diéster difenoles derivados de aminoácidos [12], y amino-dioles de cadena corta. Incluso se ha empleado agua para producir segmentos duros de diferentes longitudes a través de la formación de enlaces urea.

4.3. Breve desarrollo histórico de los poliuretanos

Con la producción de fibras de celulosa en 1899 y poli(cloruro de vinilo) (PVC) en 1913, Alemania se posicionó a la vanguardia de la tecnología de fibras sintéticas durante algo más de 30 años. Sin embargo, en el año 1935 W. Carothers descubrió el nylon 6,6, una poliamida obtenida a partir de la policondensación de hexametileno 1,6-diamina y ácido adípico. E.I. du Pont de Nemours & Co. (EEUU) encontró en el nylon un material versátil y práctico para la obtención de fibras con gran potencial en la industria textil. La barrera de patentes de protección para el nylon llevó a algunos grupos alemanes a comenzar una búsqueda de rutas alternativas para la producción de materiales con propiedades similares. En 1937, Otto Bayer en I.G. Farbenindustrie (Leverkusen, Alemania), desarrolló el proceso de poliadición entre diisocianatos y dioles, obteniendo polímeros lineales de elevado peso molecular, llevando este proceso a su explotación comercial. Estos polímeros, llamados desde entonces poliuretanos, presentaban propiedades interesantes para la producción de fibras y plásticos. El primer poliuretano (Perlon U) se obtuvo a partir de hexametileno 1,6-diisocianato y 1,4-butanodiol [13]. Durante la Segunda Guerra Mundial Alemania dedicó mucho esfuerzo al desarrollo de poliuretanos, produciendo espumas Troporit M para la industria aeronáutica mediante la adición de agua a

mezclas de diisocianatos y poliésteres. La generación de dióxido de carbono se empleó como agente espumante. Sin embargo, DuPont saltó también al primer plano de la tecnología de poliuretanos en 1942, obteniendo patentes que cubrían las reacciones de diisocianatos con glicoles, diaminas, poliésteres y otros compuestos con hidrógenos activos. Dada su versatilidad y su gran capacidad para sustituir materiales, los poliuretanos fueron ampliando rápidamente sus aplicaciones. Farbenfabriken Bayer, una rama de la ex I.G. Farbenindustrie, comenzó en la década de 1950 a desarrollar elastómeros, espumas flexibles, recubrimientos y adhesivos basados en poliésteres, con interesantes propiedades pero elevados costos. Al mismo tiempo Dow Chemical Co. (EEUU) comenzó a desarrollar poliésteres de menor costo que los poliésteres, ampliando además la gama de propiedades de los poliuretanos, incluyendo una mayor estabilidad hidrolítica.

La ciencia y tecnología de poliuretanos ha seguido avanzando desde entonces, incorporando una amplia variedad de reactivos y métodos de procesamiento y encontrando numerosos campos de aplicación. Sin embargo, el potencial comercial de los poliuretanos de interés biomédico resulta muy inferior al de otros mercados. En consecuencia, la investigación y desarrollo de nuevos poliuretanos se lleva a cabo principalmente por pequeñas empresas con apoyo gubernamental, o bien de los fabricantes de dispositivos interesados en asegurar el suministro de polímeros necesarios para la fabricación de sus productos nuevos.

4.3.1. Evolución de los poliuretanos en aplicaciones biomédicas

Como la mayoría de los biomateriales, los poliuretanos fueron diseñados inicialmente con fines muy distintos a las aplicaciones biomédicas. Sin embargo, sus excelentes propiedades mecánicas (elevada flexibilidad, resistencia a la fatiga y resistencia al desgarro) impulsaron también su empleo como materiales biomédicos, aún sin considerar su respuesta biológica [14, 15]. En consecuencia, la falta de conocimiento de su comportamiento *in vivo*, generó la falla de los primeros dispositivos. En 1958, con el desarrollo de una prótesis mamaria cubierta con una espuma de

poli(éster uretano), y una espuma rígida (OstamerTM) para fijación ósea *in situ*, los materiales poliuretánicos se introdujeron por primera vez en aplicaciones biomédicas. También se empleó un poli(éster uretano) (Estane[®]) como componente de válvulas y cámaras cardíacas, e injertos aórticos. Poco después se encontró que los poli(éster uretanos) eran susceptibles a hidrólisis y severa degradación *in vivo*, causando la falla de los dispositivos. Increíblemente, a pesar de que la inestabilidad hidrolítica de los grupos funcionales éster era bien conocida en ese momento, los fabricantes no repararon en este hecho. Luego de estos sucesos comenzó a pensarse que los poliuretanos no eran materiales adecuados para aplicaciones biomédicas, confirmando el bajo nivel de conocimiento que se tenía sobre esta familia de polímeros. Sin embargo, con el desarrollo posterior de los poli(éter uretanos) hidrolíticamente más estables, resurgió el interés en el empleo de poliuretanos como biomateriales.

En 1967 se empleó por primera vez en dispositivos biomédicos un poli(éter uretano urea) segmentado de excelentes propiedades mecánicas y resistencia a la degradación. Este poliuretano, desarrollado por DuPont bajo el nombre comercial de Lycra[®] para el mercado textil, se utilizó como componente elastomérico de una bomba de asistencia cardíaca y su cánula arterial. En 1971 ingresó al mercado el primer poliuretano diseñado específicamente para usos médicos, Avcothane-51TM, un híbrido de poliuretano / silicona. En 1972 se le sumó BiomerTM, una versión de Lycra[®] (Ethicon Corp.). Ambos polímeros sólo podían procesarse a partir de sus soluciones. AvcothaneTM, que luego cambió su nombre a Cardiothane-51[®], se utilizó en el primer balón de contrapulsación intraaórtico. BiomerTM fue empleado en el desarrollo del primer corazón artificial (Jarvik), implantado en 1982. Estos materiales parecían poseer una combinación de tromboresistencia, bioestabilidad y propiedades mecánicas adecuadas para desarrollar dispositivos de asistencia cardíaca seguros y eficaces. Antes de su introducción no existían otros materiales con el perfil de propiedades requerido, lo cual impidió el progreso en el desarrollo de dispositivos de asistencia cardíaca y corazones artificiales durante la década de 1960. En 1977 Upjohn Chemical comercializó un poli(éter uretano) aromático llamado PellethaneTM, el primer poliuretano termoplástico de grado mé-

dico. Aún estando en fase experimental, este poliuretano se empleó por primera vez en el catéter de un balón de contrapulsación intraaórtico.

Si bien los poliuretanos empleados en esta etapa estaban diseñados para aplicaciones biomédicas, los mecanismos de control para evitar su falla eran todavía muy poco rigurosos. Mientras la industria empleaba poliuretanos como componentes críticos de dispositivos biomédicos, los estudios sobre su toxicidad y estabilidad *in vivo* se llevaban a cabo en paralelo. En 1978 se reportó por primera vez la presencia de diaminas aromáticas de elevada toxicidad luego de autoclavar poliuretanos basados en diisocianatos aromáticos. A partir de este hecho, el potencial carcinogénico de estos poliuretanos ha sido causa de gran controversia. Sin embargo, hasta el momento no se han reportado en humanos casos de cáncer inducido por poliuretanos.

Con la introducción de Tecoflex[®] en 1978, los poli(éter uretanos) se afianzaron en el mercado como los materiales de elección para aplicaciones permanentes. El Tecoflex[®], un poli(éter uretano) alifático termoplástico con segmentos blandos de PTMO, comenzó a emplearse en implantes permanentes de bombas sanguíneas debido a su excelente flexibilidad en flujo sanguíneo en tiempos prolongados. Sin embargo, un estudio realizado en 1981 sobre Pellethane[™] reveló que los poli(éter uretanos) también eran susceptibles a degradación. De este modo, se descubrió que existían dispositivos y prótesis implantables permanentes con distintos requerimientos. Particularmente los cables de marcapasos provocaban la degradación de su recubrimiento de poli(éter uretano) a través del segmento de poliéter mediante mecanismos conocidos luego como oxidación por iones metálicos o agrietamiento por estrés ambiental. Algunos productores intentaron resolver este problema mediante una mejora en el control de las condiciones de procesamiento, buscando minimizar las tensiones residuales. Por otra parte, muchos investigadores comenzaron a explorar nuevas formulaciones. En esta etapa surgió la estrategia de emplear policarbonatos o PDMS, eliminando o minimizando la presencia de enlaces éster y éter. El PDMS, polímero estable e hidrofóbico, fue incluido por primera vez en una formulación poliuretánica en 1988. Paralelamente, a finales de la década de 1970 comenzaron a desarrollarse poliuretanos que

incorporaban dos o más polioles en su formulación. Una de las primeras series de polímeros con estas características, obtenida por The Polymer Technology Group, contenía PTMO y PEO. Estos materiales presentaban una amplia gama de permeabilidades dependiendo de la relación de PEO hidrofílico a PTMO hidrofóbico empleada, actuando además como barrera microbiana. Posteriormente se reemplazó el PEO por PDMS, incrementando su estabilidad (PurSil®). A partir de 1991 se introdujo el CarboSil®, que reemplazó el PTMO por poli(hexameten carbonato), aumentando la tenacidad y evitando la degradación oxidativa inducida por iones metálicos.

A principios de la década de 1990, en paralelo con la introducción de nuevos materiales biomédicos al mercado, muchos proveedores modificaron su política relativa a la fabricación y venta de poliuretanos de calidad médica preexistentes, restringiendo sus aplicaciones a cortos períodos de implantación, como en el caso de Pellethane™, o bien eliminando sus productos del mercado, como ocurrió con Biomer™. Paralelamente, otras compañías tomaron el riesgo y comenzaron a producir materiales denominados “clones” de éstos, químicamente equivalentes. Así, BioSpan® reemplazó a Biomer™ y Elasthane™ hizo lo propio con Pellethane™. Este fue un resultado directo de los problemas de responsabilidad de productos a los que se enfrentaron no sólo los productores de materias primas poliuretánicas, sino también los de Teflon® y siliconas de grado médico. Al mismo tiempo comenzaron a introducirse en el mercado poli(carbonato uretanos) como Chronoflex® y su análogo aromático (Corethane™ y luego Bionate®), los cuales representan otra alternativa a los poli(éter uretanos), particularmente cuando la oxidación mediada por iones metálicos es el principal mecanismo de degradación. Chronoflex® fue luego mejorado, y posteriormente en 2007 se patentó una modificación de esta familia logrando una capacidad antimicrobial libre del empleo de antibióticos. Esta nueva generación de materiales contiene iones plata, los cuales no se liberan al medio biológico debido a que son agregados antes de finalizar el proceso de polimerización, logrando evitar los riesgos asociados a la infección de dispositivos médicos.

A fines de la década de 1990 Elastomedic desarrolló una serie de poliuretanos denominada Elast-Eon™. La estrategia inicial buscaba re-

ducir la degradación oxidativa propia de poli(éter uretanos) mediante el empleo de poliéteres con un menor contenido de enlaces éter que PTMO. Posteriormente, se introdujeron polisiloxanos en la formulación, obteniendo materiales con una mayor bioestabilidad y flexibilidad. En 2008 Cardiotech (AdvanSource Biomaterials Co.) introdujo en el mercado una nueva familia de poli(carbonato uretanos) con segmentos de siloxano, denominados ChronoSil®. Estos materiales, de mayor estabilidad que los poli(éter uretanos) basados en PTMO o poli(carbonato uretanos), están ganando mucho terreno en el mercado de los biomateriales para aplicaciones permanentes.

Mientras los dispositivos implantables permanentes requieren poliuretanos con una elevada bioestabilidad para evitar su falla, las matrices extracelulares sintéticas para ingeniería de tejidos son temporales y se requieren polímeros biorreabsorbibles cuyos productos de degradación se reabsorban *in vivo* mediante eliminación completa por rutas metabólicas sin efectos laterales residuales. Los poli(éster uretanos) sufren degradación hidrolítica, la cual puede ser explotada para el diseño de biomateriales para aplicaciones temporarias en las que se busca la eliminación del material una vez implantado en el organismo vivo, como por ejemplo, matrices o soportes tridimensionales para ingeniería de tejidos.

4.4. Caracterización de materiales poliuretánicos

4.4.1. Caracterización de propiedades en masa

En este tipo de polímeros, la caracterización está dirigida principalmente a evaluar el grado de separación de fases y su ordenamiento, dado que la cadena primaria queda establecida por los monómeros seleccionados. Como se mencionó anteriormente, la separación de fases depende de la estructura química de las cadenas y en menor medida de las condiciones de procesamiento, por lo que se trata de establecer las relaciones que existen entre la estructura y las propiedades resultantes.

La termogravimetría (TGA) permite obtener información acerca de la estabilidad térmica del polímero, la estabilidad diferencial de los segmentos y la cuantificación de aditivos (plastificantes, modificadores de superficie, etc).

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) resulta de suma utilidad en la determinación del grado de mezclado de segmentos así como de la proporción de ambos [2]. Las transiciones térmicas que podrían observarse son: i) transición vítrea (T_g), cristalización (T_c) y fusión (T_m) de dominios blandos; ii) transición vítrea, cristalización y fusión de dominios duros; y iii) degradación. El termograma obtenido permite determinar en forma directa las entalpías de fusión y cuantificar la proporción de fases cristalinas. El valor de la T_g depende de la estructura química de la cadena primaria, pero la segregación de fases o un tratamiento térmico pueden modificarlo significativamente. Cuando el sistema no reacciona demasiado rápido, esta técnica es útil para seguir la reacción de formación del polímero.

Los ensayos mecánico-dinámicos (DMA) se realizan como complemento de las medidas calorimétricas, dado que detectan transiciones térmicas a partir de la variación del módulo de elasticidad con la temperatura. Desde el punto de vista práctico, esta técnica permite determinar el rango de temperatura de uso del material, que es el intervalo donde el módulo permanece casi constante y el polímero posee características elastoméricas. Por último, esta técnica indica el umbral de máxima temperatura de uso del material, determinado por la T_g o la T_m de los segmentos duros.

La microscopía electrónica de transmisión (TEM) permite la visualización directa de las fases, siempre y cuando exista suficiente contraste entre ellas en forma natural o mediante tinción selectiva. También se puede determinar el tamaño medio de los dominios, así como observar el tipo de ordenamiento.

La difracción de rayos X a altos ángulos (WAXS) se emplea para estudiar la cristalinidad, mientras que la técnica a bajos ángulos (SAXS) brinda información sobre la separación de fases. En los últimos años el desarrollo de fuentes de radiación sincrotrón posibilita la obtención de espectros con una rapidez de adquisición que hace posible el seguimiento en tiempo real de la evolución del sistema multifásico con la temperatura.

La espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier (FTIR) se utiliza ampliamente para determinar en forma semicuantitativa la separación de fases y grupos funcionales presentes en la formulación. Para ello se analiza la banda de vibración del carbonilo de los grupos uretano o urea, la cual varía según éste se encuentre libre o unido a otros grupos mediante puentes de hidrógeno. Esta técnica resulta muy simple y no presenta los inconvenientes en la preparación de muestras y altos costos que suele tener el análisis por resonancia magnética nuclear (RMN). La aplicación de la técnica de espectroscopía fotoacústica infrarroja (PAS-FTIR) provee una forma eficaz y no destructiva para el análisis de superficies poliuretánicas.

Los ensayos mecánicos (estáticos, cíclicos o de impacto) proporcionan información importante sobre el comportamiento del material sometido a esfuerzo. Mediante la variación de la estructura química y proporción de los reactivos se puede controlar la flexibilidad y orientación de segmentos, entrecruzamiento, rigidez de cadenas, interacciones vía puentes de hidrógeno, etc.

Dureza y rigidez son dos propiedades importantes en dispositivos biomédicos, como por ejemplo los catéteres. La dureza de un material no debe confundirse con la rigidez. En términos mecánicos la dureza se refiere a la resistencia a la penetración, mientras que la rigidez es una medida del módulo de elasticidad (pendiente de la curva tensión-deformación dentro del límite elástico). Los catéteres poliuretánicos poseen características ideales para modificar la rigidez una vez insertados, favoreciendo el ablandamiento cuando se alcanza la temperatura corporal y el equilibrio con el medio acuoso fisiológico.

La Figura 4.9 muestra una curva de tensión-deformación de un SPU sometido a distintos niveles de carga. En un sistema multifásico el comportamiento del ciclo de carga y descarga (histéresis) está relacionado con la morfología de los dominios, la composición química y la separación de fases. El grado de histéresis se calcula como el cociente entre el área limitada por el ciclo de carga y descarga y el área del ciclo de carga. La histéresis se atribuye a la disrupción con la deformación del sistema de puentes de hidrógeno presente en las regiones de dominios duros,

conduciendo a una disminución en el refuerzo de la matriz gomosa y promoviendo una deformación permanente. Los niveles elevados de histéresis a bajas deformaciones pueden resultar de la deformación plástica de la estructura vítrea o semicristalina y/o disrupción de los dominios de segmentos duros interconectados. Por otro lado, un comportamiento más gomoso con una recuperación relativamente alta sugiere una morfología consistente de dominios duros aislados, dispersos en una matriz de segmentos blandos amorfa. Las mejores propiedades elastoméricas se obtienen en poliuretanos con un contenido de 25 % de segmentos duros, formando dominios duros aislados.

Para ciertas aplicaciones en ingeniería de tejidos, por ejemplo válvulas cardíacas, el análisis de las deformaciones plásticas (inelásticas) resulta de importancia, dado que estas deformaciones pueden causar la falla catastrófica del dispositivo, en este caso en la apertura y oclusión de las válvulas. Por otra parte, cuando se requiere de la sutura de un material o tejido resulta de interés el estudio de su comportamiento al desgarro.

Debido a que las propiedades mecánicas dependen fuertemente de las condiciones del ensayo (velocidad de deformación, tipo de mordazas, temperatura y condiciones ambientales, etc.) estas condiciones deben tenerse en cuenta al comparar los resultados observados con los reportados en literatura para polímeros con estructura similar.

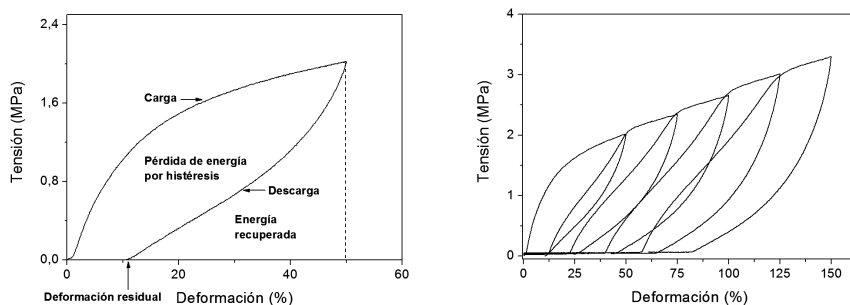


Figura 4.9. Comportamiento mecánico típico en tracción de un elastómero poliuretánico (SPU) (No publicado).

4.4.2. Caracterización de propiedades superficiales

La mayoría de los polímeros sintéticos empleados en aplicaciones biomédicas se han desarrollado en base a sus propiedades en masa y su procesabilidad, con escasa o ninguna consideración de sus propiedades superficiales, las cuales son las principales responsables de la respuesta biológica del material (biocompatibilidad). Esta situación ha llevado al desarrollo de diferentes tratamientos de la superficie poliuretánica (mediante injertos de cadenas poliméricas, inmovilización de heparina u otros agentes antitrombogénicos, recubrimientos o impregnación) para modificar sus características superficiales, teniendo en cuenta que la química superficial determina la hemocompatibilidad del material [15].

Tabla 4.1. Características de algunos métodos comunes para el análisis de superficies de poliuretanos (adaptado de [16]).

Método	Principio	Profundidad analizada	Resolución espacial	Sensibilidad analítica
Ángulo de contacto	La energía superficial se estima a partir del mojado de líquidos sobre superficies	3 – 20 Å	1 mm	Depende de la composición química
Espectroscopía electrónica para análisis químicos (ESCA o XPS)	Los rayos X producen la emisión de electrones de energía característica	10 – 250 Å	8 –150 µm	0,1 % (atómica)
Espectrometría de masas de iones secundarios (SIMS)	Un bombardeo de iones lleva a la emisión de iones secundarios desde la superficie	10 Å (estático) a 1 µm (dinámico)	500 Å	Muy alta
Espectroscopía infrarroja (FTIR)	La radiación infrarroja es absorbida por moléculas que cambian sus estados vibracionales	1 – 5 µm (reflectancia total atenuada, ATR)	10 µm	0,01 mol
Microscopía de fuerza atómica (AFM)	Medida de la deflexión de una punta metálica debido a la repulsión de la nube electrónica entre el átomo en la punta de la sonda y los átomos de la superficie	Topografía superficial	Menor a 1 nm	Átomos individuales
Espectroscopía electrónica de barrido (SEM, ESEM)	Se mide y visualiza espacialmente la emisión de electrones secundarios causada por un haz de electrones enfocado hacia la superficie	Menor a 5 µm	40 Å (usualmente)	Alta, no cuantitativa

Por lo tanto, la selección de materiales para dispositivos médicos y órganos artificiales involucra requerimientos tanto de las propiedades en masa como de las propiedades superficiales. La composición química de la superficie polimérica es siempre diferente de la composición del interior y depende de la temperatura, el tiempo y el medio en el cual el material está inmerso. Por ejemplo, un contaminante de silicona presente en partes por millón puede producir, debido a su baja tensión superficial, una capa superficial casi completamente formada por silicona en contacto con aire.

La Tabla 4.1 presenta los principales métodos disponibles para el análisis de superficies de poliuretanos (composición superficial y topografía del material). Para construir una imagen completa de la superficie y extraer conclusiones definitivas acerca de la naturaleza de la misma deben emplearse un conjunto de métodos de análisis que aportan información complementaria y coherente. Las interacciones entre las proteínas y superficie de poliuretanos pueden estudiarse mediante técnicas espectroscópicas vibracionales no lineales (SFG) y resonancia de plasmón superficial (SPR), las que permiten efectuar un seguimiento de la adsorción de proteínas y cambios conformacionales, de particular interés en superficies poliuretánicas empleadas en biosensores.

4.5. Técnicas de procesamiento de poliuretanos para la fabricación de dispositivos biomédicos

Los poliuretanos están disponibles en forma de soluciones o granulados conocidos como *pellets*. Las técnicas de procesamiento poseen una influencia muy importante en las propiedades mecánicas, químicas y biológicas finales, dado que la concentración de segmentos blandos en superficie depende de la técnica empleada. Los procesos de fabricación de componentes poliuretánicos de dispositivos biomédicos pueden agruparse en tres categorías: moldeo a partir de fundidos, moldeo a partir de soluciones y otros procesos. Las ventajas y condiciones de cada proceso se discuten en detalle en la literatura [1, 14, 15].

El moldeo a partir de fundidos incluye las técnicas de moldeo por inyección, extrusión, soplado y compresión. La técnica de inyección involucra el llenado de un molde bajo presión y temperatura. Los límites de temperatura dependen de la naturaleza y estructura química del material y deben tenerse en cuenta para evitar su degradación. El moldeo por inyección reactiva (*RIM*) se basa en el mezclado de dos corrientes reactivas con alta presión, seguida por inyección en un molde cerrado a baja presión. La extrusión involucra el calentamiento del material con un perfil de temperatura y el mezclado por medio de un tornillo helicoidal y forzado del material fundido a través de una boquilla en su forma final.

El moldeo a partir de soluciones emplea reactivos líquidos o soluciones de solventes orgánicos específicos. Las técnicas incluyen: colada de soluciones (*solution casting*), embebido, moldeo por inmersión (*dipping*) y spray de soluciones. La primera técnica es la más simple para la obtención de un filme polimérico. Normalmente se vierte una solución a determinada temperatura en una superficie acondicionada y se deja evaporar el solvente. Posteriormente se realiza un secado adicional del filme bajo vacío para asegurar la eliminación completa del solvente [17]. Una variante de esta técnica consiste en verter la solución en una superficie que posee una determinada velocidad de rotación (*spin-casting*) que permite obtener filmes uniformes y de pequeño espesor. En el embebido se recubre un objeto que permanece rodeado y protegido por el polímero. La técnica de inmersión se basa en la inmersión a velocidad controlada de moldes de distinta naturaleza (normalmente metálicos o de cera) en una solución poliuretánica, para generar en sucesivas etapas un filme uniforme que posteriormente es secado por evaporación del solvente y removido del molde. Los parámetros de procesamiento, tanto en la etapa de moldeo o desmolde, afectan fuertemente las propiedades fisicoquímicas de las piezas finales. La concentración de la solución, ciclos de inmersión y temperatura de secado, tipo de molde (material y geometría), presencia de aditivos y tiempos de secado entre capas, definen las propiedades superficiales y en masa del material procesado. La producción por esta técnica de piezas complejas de dispositivos biomédicos críticos (cámaras sanguíneas y cámaras compensadoras

para dispositivos de asistencia ventricular izquierda y diafragmas para dispositivos de asistencia neumática) tiene en la actualidad un carácter artesanal y la calidad de las piezas está fuertemente condicionada a la habilidad del técnico operario. El pulverizado o spray de soluciones permite realizar recubrimientos en dispositivos con geometría compleja, como los stents cardiovasculares.

Existen además otros procesos, tales como métodos para elastómeros que permiten la formación de láminas o filmes e incluyen mezclado intensivo, calandrado y laminación, y métodos para la formación de fibras en fundido, seco o húmedo (*spinning*).

Los procesos para la fabricación de dispositivos biomédicos e implantes poliuretánicos dependen de la configuración determinada por el uso final, la que comúnmente puede ser en forma de espuma, pieza tridimensional, tubo, balón, recubrimiento, adhesivo, fibra, lámina o filme (Figura 4.10) [14].

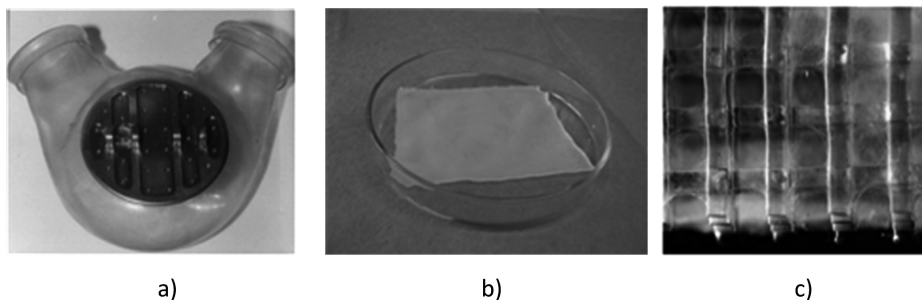


Figura 4.10. a) Cámara sanguínea componente de dispositivo de asistencia ventricular izquierda obtenida por inmersión en solución (No publicado); b) Filme obtenido por colada de solución (No publicado); c) Estructura poliuretánica obtenida deposición de fundido sembrada con fibroblastos (tecnología de PolyNovo Biomaterials Pty Ltd. con permiso de [18]).

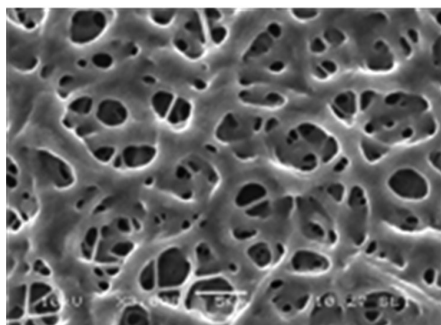
4.5.1. Procesamiento de poliuretanos para la formación de matrices porosas

La necesidad de disponer de matrices extracelulares poliméricas para ingeniería de tejidos requiere del desarrollo de diferentes tecnologías

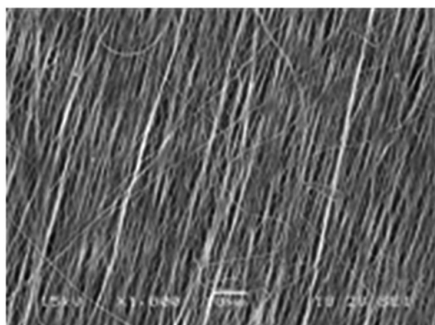
de producción, las que dependen del comportamiento viscoso de los polímeros por encima de su temperatura de transición vítrea o temperatura de fusión y su solubilidad en ciertos solventes orgánicos [19]. No existe una forma universal de obtener matrices porosas y la elección de la técnica más apropiada resulta entonces crítica, y depende de cada material polimérico y la aplicación específica. En la Figura 4.11 se muestran algunos ejemplos y en la Tabla 4.2 se mencionan algunas de las principales técnicas disponibles.



a)



b)



c)

Figura 4.11. Ejemplos de estructuras poliuretánicas porosas: a) válvula cardíaca tricúspide obtenida por deposición de fundido (tecnología de PolyNovo Biomaterials Pty Ltd. con permiso de [18]); b) micrografía SEM de matriz micro/nanofibrosa obtenida por electrohilado de solución poliuretánica (x3000) [26]; c) micrografía SEM de membrana poliuretánica con nanofibras alineadas (x1000) [27].

Tabla 4.2. Técnicas para obtención de matrices poliuretánicas porosas.

Técnicas	Ejemplos	Denominación en inglés
Procesado de fibras	Mallas de fibras no tejidas Fibras unidas	Non-woven fiber felts or mesh Fiber bonding
Disolución de partículas	Colada de soluciones / lixiviación de partículas Extracción de hidrocarburos porógenos	Solvent casting / particulate leaching Hydrocarbon templating
Separación de fases	Separación de fases inducida térmicamente Liofilización / lixiviación de partículas Inversión de fases / lixiviación de partículas Separación de fases inducida por polimerización	Thermally-induced phase separation Freeze-drying / particulate leaching Phase inversion / particulate leaching Polymerization-induced phase separation
Otras técnicas	Moldeo en fundido Agregación de micropartículas Espumado polímero-cerámico Espumado por gas a alta presión	Melt holding Microparticle aggregation Polymer-ceramic composite foam High-pressure gas foaming
Tecnologías de procesamiento mediante de prototipado rápido	Laminación Impresión tridimensional Sinterizado por láser Fotopolimerización Deposición de fundidos	Sheet lamination Adhesion bonding, 3DP Laser sintering Photopolymerization Fused-deposition modelling
Matrices nanoestructuradas	Electrohilado Autoensamblado molecular Separación de fases	Electrospinning Molecular self-assembly Phase separation

Las matrices nanofibras han resultado de notable interés en los últimos años debido a la generación de estructuras altamente porosas de elevada relación área/volumen [20-23]. Una propiedad inherente de las nanofibras es su capacidad de imitar la matriz extracelular de los tejidos y órganos, un complejo sistema formado por proteínas fibrosas, proteínas solubles y otras moléculas bioactivas que permiten la adhesión y el crecimiento celular. Sin embargo, se debe profundizar el estudio de las interacciones célula-nanofibra, así como el entendimiento completo de la influencia de las nanofibras en las rutas bioquímicas y los mecanismos de las señales que regulan el comportamiento celular. Se pueden obtener matrices nanofibras con geometrías determinadas para el relleno de defectos anatómicos, y con arquitecturas que conduzcan a las propiedades mecánicas necesarias para soportar el crecimiento, proliferación, diferenciación y

movilidad celular. Asimismo, pueden contener factores de crecimiento, drogas, principios activos y genes para estimular la regeneración de tejidos. El creciente avance de este campo de investigación a nivel mundial se refleja en los trabajos que están siendo publicados en Latinoamérica [24].

La morfología de las estructuras micro/nanofibrosas obtenidas por electrohilado produce tamaños de poros que son generalmente menores ($< 50 \mu\text{m}$) y más tortuosos que los producidos por otros métodos. Por lo tanto, los métodos de sembrado de altas densidades de células no resultan efectivos para obtener una distribución uniforme en matrices de espesor elevado. Existen diversas aproximaciones para sobrellevar el problema de la microintegración en las que la matriz fibrosa se genera al mismo tiempo que se depositan las células [25].

4.6. Métodos de esterilización

Los materiales biomédicos deben tener la capacidad de ser esterilizados sin perder su integridad ni sus propiedades. Existen tres grandes clases de procesos de esterilización: mediante la aplicación de calor, gas o radiación [28]. La eficiencia del proceso de esterilización depende principalmente del método empleado y del material a esterilizar. El proceso de esterilización por calor puede llevarse a cabo en un medio seco o húmedo. El método seco es muy efectivo, pero su uso es restrictivo para poliuretanos, ya que afecta principalmente los dominios blandos. El autoclavado, por su parte, puede generar estrés residual, así como modificar la superficie o favorecer la hidrólisis o descomposición de poliuretanos. La esterilización por gas puede llevarse a cabo empleando óxido de etileno, un efectivo bactericida inofensivo para la mayoría de los materiales poliméricos. Sin embargo, dado que es un gas altamente tóxico, debe emplearse bajo el control de varios parámetros. El proceso de aireación posterior es fundamental para eliminar el gas residual, ya que el óxido de etileno reacciona con las proteínas y produce hemólisis. La esterilización por radiación presenta

ventajas, tales como la ausencia de un proceso de aireación posterior y la posibilidad de esterilizar varios materiales herméticamente cerrados a la vez. Si bien es un método efectivo, puede generar radicales libres, conduciendo al entrecruzamiento y la ruptura de cadenas. Este método puede llevarse a cabo sometiendo al material a radiación gamma o haces de electrones. La radiación gamma se emplea para muchos materiales biomédicos, siendo la dosis de irradiación mínima recomendada de 2,5 Mrad para la eliminación de la población microbiana más resistente. Sin embargo, dependiendo de la clasificación del dispositivo (definido por el riesgo biológico) del protocolo de fabricación y de los materiales involucrados, la dosis óptima puede ser menor que el valor antes mencionado. Dado que la radiación es acumulativa, la decisión de re-esterilización de dispositivos debe ser cuidadosamente analizada teniendo en cuenta el daño producido en los materiales. En los dispositivos complejos, el material menos resistente establecerá el valor máximo de la dosis admisible. La esterilización por haces de electrones emplea dosis mayores de radiación, lo cual reduce los tiempos de exposición. A diferencia de la radiación gamma, esta tecnología resulta inadecuada para esterilizar dispositivos cuyo espesor supere unos pocos centímetros.

Los procesos de esterilización introducen cambios superficiales y estructurales específicos dependiendo de la formulación química del poliuretano [17], por lo que es necesario definir los métodos de control de calidad adaptados a las formulaciones elegidas.

4.7. Aplicaciones de poliuretanos en dispositivos biomédicos y medicina regenerativa

Los poliuretanos se encuentran entre los materiales más versátiles para su aplicación en dispositivos biomédicos. Con el fin de ilustrar esta variedad, se listan a continuación algunas aplicaciones de sistemas poliuretánicos más relevantes en distintos campos [14, 29]:

- Cirugía cardiovascular (principalmente poliuretanos bioestables): recubrimiento para aislamiento de cables de marcapasos, dispositivos de asistencia cardíaca, corazón artificial total, injertos vasculares de diámetro pequeño (menor a 6 mm), membranas para reparación de pericardio y miocardio, catéteres intravenosos y multilumen, válvulas cardíacas, balones intraaórticos, recubrimiento de stents con agentes antitumorales.
- Cirugía ortopédica y traumatología: substitutos de hueso esponjoso, tejidos para reparación de cartílago articular, reconstrucción de ligamentos, formulaciones inyectables para corrección de defectos óseos, regeneración ósea y para reemplazo de núcleo pulposo en disco intervertebral, cementos inyectables para el tratamiento de fracturas compresivas de vértebras con osteoporosis (cifoplastía), matrices para regeneración o reemplazo de meniscos.
- Cirugía reconstructiva: apósitos para heridas y úlceras, adhesivos tisulares, implantes mamarios.
- Ginecología y obstetricia: condones y esponjas con anticonceptivos.
- Ingeniería de tejidos (principalmente poliuretanos biorreabsorbibles): piel artificial, membranas para el tratamiento de peridontitis, prótesis de esófago y traquea, canales para regeneración de nervios.
- Terapia génica: vectores no virales (policaciones que forman complejos con ADN).
- Liberación controlada de agentes bioactivos: recubrimientos poliuretánicos funcionales (hidrofílicos, hidrofóbicos, antimicrobiales, no-trombogénicos, lubricantes, liberadores de fármacos, heparinizado de catéteres).
- Aplicaciones en suministros médicos: encapsulado de membranas en filtros de hemodiálisis, oxigenadores, y hemoconcentradores, recubrimiento de sondas y guantes.

4.8. Comentarios finales

En este capítulo se presentan los principales aspectos que muestran la complejidad y al mismo tiempo la versatilidad de los poliuretanos

biomédicos con respecto a su síntesis, propiedades fisicoquímicas y superficiales, procesamiento y aplicaciones. Teniendo en cuenta la variedad de parámetros que determinan las propiedades finales de estos materiales, resulta difícil obtener formulaciones con propiedades completamente reproducibles. Esta situación torna aún más complejo el estudio y el desarrollo de poliuretanos para aplicaciones biomédicas, que conforman una amplia familia de polímeros. Los poliuretanos comerciales han evolucionado a lo largo de medio siglo acompañando el avance que han tenido la ciencia y tecnología de biomateriales y las técnicas modernas de caracterización. La necesidad de caracterizar y modificar las superficies, seleccionar métodos apropiados de esterilización, y considerar los efectos de las técnicas de procesamiento en las propiedades finales de estos materiales son algunos aspectos a considerar para relacionar su comportamiento y su respuesta frente al medio biológico.

Algunas aplicaciones proporcionan a la comunidad médica dispositivos indispensables que se producen comercialmente en la actualidad. Los desafíos principales provienen de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa, en donde aún existe un extenso camino por recorrer para desarrollar poliuretanos degradables no tóxicos con propiedades adecuadas para regenerar tejidos y órganos [30]. Como es el caso de la mayoría de los biomateriales, el diseño previo y control de la síntesis y procesamiento resulta fundamental para garantizar el éxito de las aplicaciones específicas que irán surgiendo. Los poliuretanos tienen aún un futuro interesante por delante como lo demuestra la constante aparición de nuevas formulaciones y aplicaciones.

4.9. Referencias

- [1] G. Oertel, *Polyurethane Handbook*, 2nd ed. Munich, Hanser Publishers, 1993.
- [2] P. Król, *Linear Polyurethanes*. VSP, Leiden, The Netherlands. 2008.
- [3] M.C. Tanzi, D. Mantovani, P. Petrini, R. Guidoin, G. Laroche, *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, 36(4), 550-559.
- [4] G.A. Abraham, A. Marcos-Fernández, J. San Román, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 2006, 76(4), 729-736.
- [5] P.C. Caracciolo, F. Buffa, V. Thomas, Y.K. Vohra, G.A. Abraham, *J. Appl. Polym. Sci.* 2011, 121(6), 3292-3299.

- [6] A. Marcos-Fernández, G.A. Abraham, J.L. Valentín, J. San Román, *Polymer* 2006, 47(3), 785-798.
- [7] R.S. Ward, *Med. Plast. Biomater.* 1995, 2, 34-41.
- [8] M. Szycher, *High Performance Biomaterials*. M. Szycher, C.P. Sharma, Eds., Technomic, 1991. Chapter 4.
- [9] R.E. Camargo, C.W. Macosko, M. Tirrell, S.T. Wellinghoff, *Polymer* 1985, 26, 1145-1154.
- [10] R. Bonart, *J. Macromol. Sci. Part B – Phys.* 1968, 2, 115-138.
- [11] N. Hasirci, *High performance biomaterials*, M. Szycher (Ed.), Technomic, Lancaster PA, 1991. Chapter 5. pp. 71-90.
- [12] P.C. Caracciolo, F. Buffa, G.A. Abraham, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2009, 20, 145-155.
- [13] O. Bayer, *Angew. Chem.* 1947, 59, 257-272.
- [14] P. Vermette, H.J. Groesser, G. Laroche, R. Guidoin, *Biomedical Applications of Polyurethanes*. Eureka.com Landes Bioscience. Georgetown, Texas, USA. 2001.
- [15] M.D. Lelah, S.L. Cooper, *Polyurethanes in Medicine*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1986.
- [16] B.D. Ratner, *Characterization of biomaterial surfaces*. *Cardiovasc. Pathol.* 1993, 2, 87S-100S.
- [17] G.A. Abraham, P.M. Frontini, T.R. Cuadrado, *J. Appl. Polym. Sci.* 1997, 65(6), 1193-1203.
- [18] T. Moore, *Design and synthesis of biodegradable thermoplastic polyurethanes for tissue engineering*. Ph.D. Thesis. Swinburne University of Technology, Australia. 2005.
- [19] P.X. Ma, J. Elisseeff, *Scaffolding in tissue engineering*. CRC Press. Boca Raton, FL 2005.
- [20] N. Bhardwaj, S.C. Kundu, *Biotech. Adv.* 2010, 28, 325-347.
- [21] S. Ramakrishna, K. Fujihara, W.-E. Teo, T. Yong, Z. Ma, R. Ramaseshan, *Materials Today* 2006, 9, 40-50.
- [22] A. Greiner, J.H. Wendorff, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 2-36.
- [23] L.A. Bosworth, S. Downes, *Electrospinning for tissue regeneration*, Woodhead publishing, Oxford-Cambridge-Philadelphia-New Delhi, 2011.
- [24] P.C. Caracciolo, P.R. Cortez Tornello, F. Montini Ballarin, G.A. Abraham, *J. Biomater. Tissue Eng.* 2013, 3(1), 39-60.
- [25] J.J. Stankus, J. Guan, K. Fujimoto, W.R. Wagner, *Biomaterials* 2006, 27(5), 735-744.
- [26] P.C. Caracciolo, *Matrices poliuretánicas biorreabsorbibles para ingeniería de tejidos*. Tesis doctoral. Universidad Nacional de Mar del Plata, Argentina. 2010.
- [27] F. Montini Ballarin, *Nanofibras poliuretánicas y compuestas de interés biomédico*. Proyecto Final Ingeniería en Materiales, Universidad Nacional de Mar del Plata, Argentina. 2009.
- [28] M. Szycher, *Blood Compatible Materials and Devices*. M. Szycher, C. P. Sharma, Eds., Technomic, 1991. Chapter 5.
- [29] J.I. Wright, *Med. Dev. Diag. Ind.* 2006, 3, 98-109.
- [30] R.J. Zdrahala, I. Zdrahala, *J. Biomater. Appl.* 1999, 14, 67-90.