



Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.

Posgrado en Materiales Poliméricos

**“Síntesis de poli (éter uretanos) segmentados
para aplicaciones cardiovasculares”**

TESIS QUE PRESENTA

RAUL ENRIQUE SOLIS CORREA

En opción al título de

DOCTOR EN MATERIALES POLIMÉRICOS

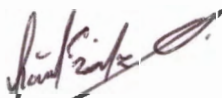
**MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO,
Mayo, 2007**



DECLARACIÓN DE PROPIEDAD

Declaro que la información contenida en la sección de materiales y métodos experimentales, los resultados y discusión de este documento, proviene de las actividades de experimentación realizadas durante el período que se me asignó, para desarrollar mi trabajo de tesis, en las Unidades y Laboratorios del Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C., y que dicha información le pertenece en términos de la Ley de la Propiedad Industrial, por lo que no me reservo ningún derecho sobre ello.

Mérida, Yucatán, a 16 de Mayo de 2007



Raúl Enrique Solís Correa.

EL PRESENTE TRABAJO FUE REALIZADO EN LA UNIDAD DE MATERIALES DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE YUCATÁN, A.C. BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR. JUAN VALERIO CAUICH RODRÍGUEZ Y LA CO-DIRECCIÓN DEL DR. MANUEL DE JESÚS AGUILAR VEGA.

Dedicatorias.

A mis padres (+) Dr. Luís Francisco Solís Cervera y (+) Ana María Correa de Solís; a mis hermanos (+) Luís Jorge, Santos Alejandro, Francisco José, Juana de los Ángeles, Víctor Manuel, Miguel Ángel y Margarita Eugenia que me han apoyado siempre a lo largo de mi vida.

Agradecimientos.

Agradezco en especial al director de esta tesis, Dr. Juan Valerio Cauich Rodríguez por su asesoría, experiencia y apoyo para llevar a cabo este trabajo, así como al co-director de la misma Dr. Manuel de Jesús Aguilar Vega por sus enseñanzas e invaluable ayuda.

También agradezco a los investigadores: Dr. Pedro Iván González Chí y Dr. Fernando Hernández Sánchez que me ayudaron con sus consejos, y contribuyeron con su experiencia y conocimientos a la realización de este trabajo.

A mi comité tutorial y revisores: Dr. Antonio Martínez Richa, Dra. María Cristina Piña Barba, Dr. José Manuel Cervantes Uc, Dr. Fernando Hernández Sánchez, Dr. Humberto Vázquez Torres y Dr. Cristian Carrera Figueiras; por sus valiosos comentarios y observaciones.

Al Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C., por el apoyo brindado durante la realización de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca con No. de registro 119915, otorgada durante el desarrollo de mis estudios doctorales.

A los técnicos: M en C Hugo Carrillo Escalante y M en C Javier Cauich Cupul por su ayuda en las pruebas de calorimetría y mecánicas; de la misma manera agradezco a I.Q.I. Silvia B. Andrade Canto y Q.I. Rossana F. Vargas Coronado por el apoyo en la determinación de GPC, microanálisis y micrografías de SEM.

Índice

Índice.....	i
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tablas.....	viii
Resumen.....	ix
Abstract.....	x
Introducción.....	1
Hipótesis.....	3
Objetivos.....	4
Objetivo General.....	4
Objetivos Particulares.....	4
Capítulo I. Antecedentes.....	5
1.1. Poliuretanos segmentados.....	5
1.1.1. Métodos de síntesis para poliuretanos segmentados.....	6
1.1.2. Poliuretanos elastoméricos para uso médico.....	11
1.2. Problemas asociados con el uso de poliuretanos en medicina.....	12
1.3. Materiales compuestos para aplicaciones biomédicas y cardiovasculares.....	15
1.3.1. Consideraciones biomecánicas en materiales compuestos..	16
Capítulo II. Síntesis y Caracterización de Poliuretanos Segmentados y Materiales Compuestos.....	18
2.1. Materiales.....	18
2.2. Formulación y síntesis.....	18
2.3. Obtención de películas de poliuretano segmentado sintetizado y Tecoflex® SG-80A	20
2.4. Caracterización de poliuretanos.....	21
2.4.1. Determinación de estructura y composición.....	21
2.4.1.1. Espectroscopía por FTIR y RMN H ¹	21

2.4.1.2. Cromatografía de permeación en gel (GPC).....	21
2.4.1.3. Microanálisis.....	21
2.4.2. Propiedades térmicas.....	22
2.4.2.1. Análisis termogravimétrico (TGA).....	22
2.4.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	22
2.4.2.3. Análisis mecánico dinámico (DMA).....	22
2.4.3. Caracterización mecánica.....	23
2.5. Elaboración y caracterización de materiales compuestos.....	23
2.5.1. Materiales.....	23
2.5.2. Preparación de los materiales compuestos de SPU/Lycra®	23
2.5.2.1. Materiales compuestos laminados bicapa.....	23
2.5.2.2. Materiales compuestos fibro reforzados.....	24
2.6. Caracterización de los materiales compuestos poliuretano/Lycra®	24
2.6.1. Microscopía electrónica de barrido (MEB).....	24
2.6.2. Pruebas mecánicas y de adhesión.....	25
2.6.3. Análisis mecánico dinámico (DMA).....	25
Capítulo III. Resultados y discusiones.....	26
3.1. Síntesis de poliuretanos segmentados.....	26
3.1.1. Propiedades generales.....	26
3.2. Caracterización de poliuretanos.....	28
3.2.1. Determinación de estructura y composición.....	28
3.2.1.1. Espectroscopía por FTIR y RMN H ¹	28
3.2.1.2. Cromatografía de permeación en gel (GPC).....	31
3.2.2. Análisis térmicos.....	32
3.2.2.1. Análisis termogravimétrico (TGA).....	32
3.2.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	35
3.2.2.3. Análisis mecánico dinámico (DMA).....	37
3.2.3. Caracterización mecánica.....	39

3.3. Caracterización de materiales compuestos.....	42
3.3.1. Microscopía electrónica de barrido (MEB).....	42
3.3.2. Propiedades mecánicas y de adhesión de materiales Compuestos laminados.....	43
3.3.3. Propiedades mecánicas de compuestos fibro reforzados.	47
3.3.4. Análisis mecánico dinámico (DMA).....	51
Capítulo IV. Hemocompatibilidad y Modificación Superficial de Poliuretanos Segmentados.....	53
4.1. Generalidades.....	53
4.2. Interacción entre los biomateriales y la sangre.....	54
4.2.1. Principios de adsorción de proteínas en biomateriales.....	54
4.3. Hemostasia.....	55
4.3.1. Hemostasia primaria.....	55
4.3.1.1. Factores vasculares.....	55
4.3.1.2. Factores plaquetarios.....	56
4.3.2. Hemostasia secundaria.....	57
4.3.2.1. Factores plasmáticos.....	58
4.4. Terapia anticoagulante y modificación superficial.....	60
4.4.1. Terapia anticoagulante.....	60
4.4.1.1. Warfarina.....	60
4.4.1.2. Heparina.....	60
4.4.1.3. Hirudina.....	60
4.4.1.4. Sustancias generadoras o liberadoras de óxido nítrico.....	61
4.4.2. Modificación superficial.....	63
4.5. Materiales.....	64
4.6. Modificación superficial.....	64
4.6.1. Pruebas de absorción de disolvente (hinchamiento).....	64
4.6.2. Injerto de L-glutaciona en poliuretanos.....	65
4.7. Caracterización superficial.....	65

4.7.1. Determinación de grupos tioles por espectroscopía.....	65
4.7.1.1. Espectroscopía IR.....	65
4.7.1.2. Espectroscopía UV-vis.....	65
4.7.2. Ángulos de contacto.....	66
4.7.3. Ensayos de hemocompatibilidad.....	66
4.7.4. Microscopía.....	66
4.7.4.1. Microscopía óptica.....	66
4.7.4.2. Microscopía electrónica de barrido (MEB).....	67
Capítulo V. Resultados y Discusiones de Modificación Superficial de Poliuretanos Segmentados.....	68
5.1. Modificación superficial.....	68
5.1.1. Pruebas de absorción de disolvente (hinchamiento).....	68
5.1.2. Injerto de L-glutamina.....	69
5.2. Caracterización de poliuretanos modificados superficialmente.....	71
5.2.1. Determinación de grupos tioles por espectroscopía.....	71
5.2.1.1. Espectroscopía FTIR.....	71
5.2.1.2. Espectroscopía UV-vis.....	72
5.2.2. Ángulos de contacto.....	74
5.3. Ensayos de hemocompatibilidad.....	75
5.3.1. Microscopía óptica de superficies modificadas.....	75
5.3.2. Microscopía electrónica de barrido (MEB) de superficies modificadas.....	76
Conclusiones	79
Recomendaciones.....	80
Bibliografía.....	81
Apéndice A.....	86
A.1. Química sanguínea.....	86
A.2. Técnica de tinción hematológica.....	87

Lista de figuras

Figura 1.1. Formación de derivados del ácido carbámico.....	6
Figura 1.2. Formación de uretanos.....	6
Figura 1.3. Formación de alofanatos y Biuret.....	7
Figura 1.4. Esquema general de reacción para la formación de poliuretanos Segmentados.....	10
Figura 1.5. Colonización celular de polímero biomédico.....	14
Figura 2.1. Sistema de reacción para la síntesis de poliuretanos segmentados	20
Figura 3.1. Mecanismo de reacción probable para la formación de poliuretanos segmentados.....	27
Figura 3.2. Espectros FTIR de poliuretanos segmentados SPUD211-60, SPUD321-60 y Tecoflex® SG-80A.....	29
Figura 3.3. Espectros RMN ¹ H de poliuretanos segmentados.....	31
Figura 3.4. Curvas de TGA de poliuretanos sintetizados y de Tecoflex® SG-80A	34
Figura 3.5. Mecanismo de descomposición de poliuretanos sintetizados.....	35
Figura 3.6. Termogramas de DSC para poliuretanos segmentados sintetizados SPU211, SPU321 y Tecoflex® SG-80A.....	37
Figura 3.7. Variación del módulo de almacenamiento con la temperatura de Poliuretanos segmentados sintetizados y de referencia.....	39
Figura 3.8. Curvas de esfuerzo/deformación de poliuretanos segmentados sintetizados y de referencia.....	40
Figura 3.9. Micrografías de materiales compuestos laminados. La línea punteada indica la posible interfase.....	42
Figura 3.10. Micrografías de materiales compuestos fibró reforzados.....	43
Figura 3.11. Curva de esfuerzo/deformación de laminados SPUD/Lycra® 162B, El módulo de Young se muestra en MPa y al 100% de deformación.	46

Figura 3.12. Curva de esfuerzo/deformación de laminados SPUD/Lycra® 162C, El módulo de Young se muestra en MPa y al 100% de deformación.	47
Figura 3.13. Variación del módulo con el contenido de fibra de materiales compuestos fibra reforzados SPUD211-60/Lycra® 162B y 162C	48
Figura 3.14. Variación del módulo con el contenido de fibra de materiales compuestos fibra reforzados SPUD321-60/Lycra® 162B y 162C	49
Figura 3.15. Variación del módulo con el contenido de fibra de materiales compuestos fibra reforzados Tecoflex® SG-80A/Lycra® 162B y 162C.....	50
Figura 3.16. Variación del módulo de almacenamiento con el contenido de fibra de materiales compuestos SPUD311-60/Lycra® 162B y 162C.....	52
Figura 3.17. Variación del módulo de almacenamiento con el contenido de fibra de materiales compuestos SPUD211-60/Lycra® 162B y 162C.....	52
Figura 4.1. Plaquetas activadas.....	57
Figura 4.2. Formación de coagulo.....	59
Figura 4.3. Reacciones del óxido nítrico con otros óxidos.....	62
Figura 4.4. Mecanismo de reacción general para la transnitrosación de los tioles.....	62
Figura 5.1. Variación de la capacidad de absorción de disolvente en los poli- uretanos sintetizados y de referencia.....	68
Figura 5.2. Reacción de injerto de L-glutaciona en poliuretanos segmentados.	70
Figura 5.3. Espectros de IR de poliuretanos segmentados modificados con L-glutaciona.....	72
Figura 5.4. Reacción en sangre de la transnitrosación de L-glutaciona y	

formación de disulfuro.....	73
Figura 5.5. Micrografías ópticas de la superficie de los poliuretanos modificados con L-gutationa después de su contacto con sangre.....	75
Figura 5.6. Micrograffías electrónicas (MEB) de poliuretanos modificados con L-glutationa después de su contacto con sangre.....	77

Lista de tablas

Tabla 1.1. Isocianatos más comunes empleados en la síntesis de PU.....	8
Tabla 1.2. Reactividad relativa de isocianatos con compuestos con H activos...	8
Tabla 1.3. Composición de poliuretanos para aplicaciones biomédicas.....	12
Tabla 2.1. Formulaciones de poliuretanos segmentados.....	19
Tabla 3.1. Características generales de poliuretanos segmentados sintetizados	26
Tabla 3.2. Principales bandas de absorción de poliuretanos segmentados.....	30
Tabla 3.3. Pesos moleculares de poliuretanos sintetizados y de Tecoflex® SG- 80A	32
Tabla 3.4. Propiedades fisicoquímicas de poliuretanos.....	38
Tabla 3.5. Propiedades mecánicas de poliuretanos segmentados sintetizados y Tecoflex® SG-80A.....	41
Tabla 3.6. Propiedades mecánicas de compuestos laminados.....	45
Tabla 3.7. Propiedades mecánicas de materiales compuestos fibro reforzados	51
Tabla 4.1. Factores plasmáticos que intervienen en la coagulación sanguínea	58
Tabla 5.1. Ángulos de contacto y energías superficiales de poliuretanos segmentados.....	74
Tabla A-1. Resultados de química sanguínea.....	86

Resumen.

Poliuretanos segmentados (SPU), para aplicaciones cardiovasculares temporales, basados en HMDI (4,4'-metilen-bis(ciclohexil isocianato), PTMG (poli tetrametilén glicol) y BD (1,4-butanodiol) fueron sintetizados y caracterizados por métodos espectroscópicos (FTIR, ^1H NMR), térmicos (TGA, DMA, DSC) y mecánicos. La naturaleza segmentada de los SPU no fue demostrada por los métodos espectroscópicos, sin embargo, el análisis por TGA permitió la determinación del contenido de segmentos rígidos a través de la medición de la pérdida de masa entre 348-356 °C. La transición alfa fue detectada por DMA y relacionada con la temperatura de transición vítrea (T_g) de los segmentos suaves a -50 °C, mientras que el análisis por DSC mostró la presencia de una transición endo térmica por encima de los 80 °C, y atribuida a la fusión de los segmentos rígidos.

Por otra parte, dos tipos de materiales compuestos fueron preparados, utilizando los SPU sintetizados y dos tipos de fibras de Lycra[®] (T162B y T162C). El primer tipo de material compuesto consistió en un laminado bicapa, y el segundo tipo fue un material compuesto fibra reforzado unidireccional. Los materiales compuestos laminados preparados con SPU conteniendo 23.9% y 33.9% de segmentos rígidos así como Lycra[®] T162C, presentaron módulos a tensión más altos pero también esfuerzos a tensión más bajos que los de los materiales preparados con Tecoflex[®]SG-80A (39.7% de segmentos rígidos). La energía de adhesión entre láminas en estos materiales compuestos se encontró entre los 475-2150 J. Por otro lado, los materiales fibra reforzados elaborados con el SPU con mayor cantidad de segmentos rígidos y con un contenido de fibras Lycra[®] T162C (10%) presentaron módulos tensiles más altos que los materiales compuestos laminados. Esto fue explicado por una buena adhesión fibra-matriz tal y como se observó por microscopía electrónica de barrido. Para mejorar la hemocompatibilidad de los SPU, se les realizó un tratamiento superficial el cual consistió en injertos de L-glutamina mediante un puente con HMDI. Los ensayos in vitro, mostraron que la trombogenicidad de los SPU modificados fue comparable con la de los SPU sin modificar, aunque mejor que en el caso de la Lycra[®].

Abstract.

Segmented polyurethanes (SPU) based on HMDI (4,4' -methylenebis(cyclohexyl isocyanate), PTMG (polytetramethylenglycol), and BD (1,4-butanediol) were synthesized and characterized by spectroscopic (FTIR, ^1H NMR) thermal (TGA, DMA, DSC) and mechanical techniques. The segmented nature of the SPU's was not easily established by spectroscopic means, however, TGA allowed the quantification of the rigid segments content by the significant mass loss between 348-356 °C. The alpha transition was detected by DMA and related to the Tg of the soft segments at -50 °C while DSC showed the presence of an endothermic transition above 80 °C attributed to the melting of rigid segments.

Two types of composites were prepared using the synthesized SPU's and Lycra[®] (either T162B or T162C). The first one consisted of a two layers casting laminated while the second one was a classic unidirectional fibre reinforced material. Laminate composites prepared with SPU containing 23.9% and 33.9% of rigid segments and Lycra[®] T162C exhibited higher tensile modulus but lower tensile strength than composites prepared with Tecoflex[®]SG-80A (39.7% of rigid segments). The energy of adhesion between layers on these composites ranged from 475 to 2150 J.

Fibre reinforced SPU's exhibited higher moduli than the two layer laminated composites with increasing amounts of rigid segments in the matrix and by increasing Lycra[®] T162C content (up to 10%). This behaviour was explained by SEM, which showed a good fibre-matrix bonding.

In order to improve the hemocompatibility of segmented polyurethanes, L-glutathione was grafted onto the surface by HMDI as a linker. The invitro tests showed that thrombogenicity was the same in the untreated SPU's and the modified ones but, in general, better than Lycra[®].

Introducción.

Según reportes de la organización mundial de la salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte o incapacidad a nivel mundial, y responsables del 30% (cerca de 17.5 millones de personas) de los decesos en el año 2005. Se espera que en los próximos años, la tasa de mortalidad disminuya con los avances en el desarrollo de medicamentos, tratamientos y nuevos dispositivos [1]. Con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes con afecciones cardiovasculares, se han venido desarrollando materiales y dispositivos para ser implantados en el cuerpo humano. En el área de los biomateriales, los poliuretanos son los polímeros más utilizados en aplicaciones cardiovasculares, debido a sus buenas propiedades mecánicas y de biocompatibilidad. Estos se utilizan con frecuencia en válvulas cardíacas, dispositivos de asistencia ventricular, corazones artificiales, cubiertas aislantes de marcapasos, catéteres e injertos vasculares entre otros [2,3]. Sin embargo, los dispositivos que son utilizados para reemplazar o soportar las funciones de un órgano o tejido tienen que estar en contacto con la sangre, y ésta interactúa con la superficie del material ocasionando respuestas biológicas severas incluídas la activación de la respuesta inmune, coagulación de la sangre y trombosis, entre otras. De estas respuestas, la trombosis, inducida por la superficie de un cuerpo extraño, permanece como el mayor obstáculo para la biocompatibilidad, y por lo tanto, para el éxito del dispositivo. La formación de trombos en dispositivos como las válvulas cardíacas e injertos vasculares, modifican la superficie de estos dispositivos ocasionando turbulencias en el flujo sanguíneo que desprendan total o parcialmente dicho trombo, obstruyendo los vasos de pequeño calibre como los encontrados en el cerebro, pulmones y otros órganos, comprometiendo la vida del paciente. Lo anterior se puede aliviar, en cierto grado, con la administración de anticoagulantes como la heparina y la warfarina, pero desafortunadamente los anticoagulantes pueden producir incrementos en los tiempos de coagulación y producir hemorragias. Otra forma de evitar la coagulación de la sangre es inhibir la activación plaquetaria por medio de óxido nítrico. Por esta razón es importante

conocer los procesos involucrados en la coagulación de la sangre, así como la interacción de ésta con la superficie de los implantes y dispositivos, para poder mejorar o desarrollar materiales hemocompatibles.

Por otra parte, es muy difícil que un biomaterial, individualmente hablando, posea los requerimientos biomecánicos de los tejidos corporales, en especial de tejido blando. Si los biomateriales exceden demasiado o quedan muy por debajo de estos requerimientos, el dispositivo fabricado no tendrá el desempeño adecuado; por ejemplo, si es muy rígido se producirán acumulación de esfuerzos en los puntos de unión con el tejido, ocasionando la falla del material, ó se producirán micro fisuras que den inicio a los procesos de coagulación sanguínea. En el presente trabajo (Capítulos I a III), se presentan los resultados de la síntesis de poliuretanos segmentados basados en HMDI (4,4'-metilen bis(ciclohexil isocianato)) con diferentes proporciones de segmentos rígidos (24.2% y 32.7%) y su uso en la elaboración de materiales compuestos con Lycra® para aplicaciones cardiovasculares. Con esta combinación de materiales se pretende no solo cumplir con los requisitos mecánicos antes mencionados sino también mejorar la hemocompatibilidad. Esto se llevó a cabo modificando la superficie de los poliuretanos segmentados injertando L-glutathione, de tal modo que este tripéptido con grupos tioles permita la liberación de óxido nítrico que evite, a su vez, la activación y posterior agregación plaquetaria en la superficie del material (Capítulos IV a V). Para comprobar esto último, se realizaron pruebas de hemocompatibilidad *in Vitro* de los materiales modificados, y los resultados obtenidos se compararon con los poliuretanos sin modificar. En la sección final, se reportan las conclusiones y recomendaciones del trabajo.

Hipótesis.

Se propone la síntesis de poliuretanos segmentados para aplicaciones cardiovasculares basados en el isocianato HMDI, ya que los productos de descomposición de éste no son cancerígenos como los producidos por otros isocianatos como el MDI (que produce tolueno), presente en muchos poliuretanos de grado médico. Por otro lado, se espera mejorar la hemocompatibilidad de los poliuretanos segmentados a través del injerto de moléculas donadoras de óxido nítrico, como la L-glutathiona, sobre la superficie. Con este tratamiento es posible inhibir la activación plaquetaria, y por lo tanto, evitar o retardar la coagulación de la sangre.

Los poliuretanos basados en MDI (4,4'-metilen bis(fenil isocianato) poseen mejores propiedades mecánicas que sus contrapartes basados en HMDI. Debido a lo anterior, se modificarán las proporciones de los segmentos rígidos en las formulaciones de los poliuretanos segmentados basados en HMDI, esperando mejorar las propiedades mecánicas. Otra forma de mejorar el desempeño mecánico de los dispositivos fabricados con poliuretanos, especialmente bajo cargas cíclicas como las generadas por los movimientos pulsantes de la sangre, de los dispositivos fabricados con poliuretanos, es elaborando materiales compuestos. Por lo tanto, se espera obtener mejores propiedades mecánicas al reforzar los poliuretanos segmentados con Lycra®.

Objetivos

Objetivo General.

Desarrollar un material compuesto biocompatible para su uso en aplicaciones cardiovasculares.

Objetivos Particulares.

1. Sintetizar poliuretanos segmentados a través de una reacción de polimerización en masa.
2. Determinar las propiedades químicas y mecánicas de los poliuretanos segmentados sintetizados.
3. Mejorar la hemocompatibilidad de los poliuretanos segmentados a través de la modificación superficial con L-glutamina, y realizar pruebas de hemocompatibilidad *in Vitro* a los materiales obtenidos.
4. Elaborar materiales compuestos laminados de los tipos bicapa y fibro reforzados biocompatibles, utilizando poliuretanos segmentados como matriz y Lycra® como material de refuerzo.
5. Caracterizar mecánicamente los materiales compuestos.

Capítulo I. Antecedentes.

1.1. Poliuretanos segmentados.

Los poliuretanos fueron descubiertos en 1937 por Otto Bayer del I.G. Farbenindustrie en Leverkusen, Alemania, como una respuesta a la competencia que representaba el trabajo sobre poliamidas o nylons de Carothers de los laboratorios Du Pont en Estados Unidos. El nombre poliuretano es derivado del grupo etil carbamato, también conocido como uretano (-NH-COO-), aunque en la actualidad es utilizado como un término genérico que se refiere a polímeros que contienen dicho grupo funcional.

Los poliuretanos segmentados son copolímeros en bloque que están constituidos por dos tipos de segmentos; los suaves y los rígidos. Los primeros poseen una temperatura de transición vítrea por debajo de los 0 °C y están compuestos generalmente de polioles basados en éter o poliéster, con pesos moleculares entre 500 y 5,000. Los segmentos rígidos incluyen las conexiones de un diisocianato (alifático o aromático) y una diamina o un diol de bajo peso molecular; estos últimos son llamados extendedores de cadena. La combinación de ambos tipos de segmentos forman un copolímero del tipo $(AB)_n$.

Existe cierto grado de inmiscibilidad entre los segmentos rígidos y los suaves del poliuretano segmentado, lo cual significa que aunque los poliuretanos son isotrópicos, microscópicamente no son estructuralmente homogéneos [4]. Si bien, es indudable que existe un cierto grado de mezclado entre estos dos tipos de segmentos, la separación de fases de los dos segmentos ocurre, produciendo una estructura consistente en micro dominios de segmentos duros dispersos en una matriz de segmentos suaves [5,6]. Esta estructura con micro dominios exhibida por los poliuretanos es la responsable de sus excelentes propiedades mecánicas, así como también contribuye a su biocompatibilidad [7].

Dependiendo de la funcionalidad, naturaleza química y peso molecular de los reactivos utilizados en su preparación, es posible obtener poliuretanos lineales o ramificados, con un amplio intervalo de propiedades que van desde materiales con

características elastoméricas hasta materiales rígidos aptos para aplicaciones estructurales.

1.1.1. Métodos de síntesis para poliuretanos segmentados.

La química involucrada en la síntesis de poliuretanos segmentados se basa principalmente en las reacciones de los isocianatos. La reacción más importante es la formación de derivados del ácido carbámico (figura 1.1.) a través de la inserción de un protón, proveniente de un reactivo nucleofílico (HX), al radical isocianato $N=C=O$. Esta reacción está influenciada por el catalizador, que puede ser un ácido mineral, aminas terciarias o compuestos organometálicos derivados del Sn, Zn y Fe [8].



Figura 1.1. Formación de derivados del ácido carbámico.

Cuando el reactivo nucleofílico contiene grupos hidroxilo en su estructura, el resultado es la formación de uretanos (figura 1.2.).

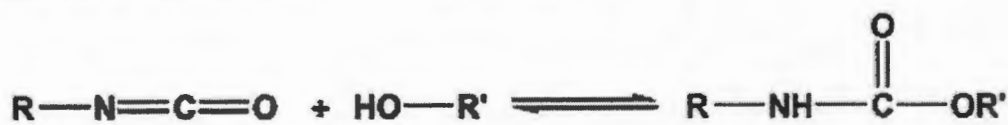


Figura 1.2. Formación de uretanos.

El grupo isocianato también puede reaccionar con el agua residual y dar lugar a la formación de ácidos carbámicos que, al ser inestables, se descomponen produciendo aminas. Estas últimas son más reactivas que los alcoholes con respecto al isocianato y por lo tanto, dan lugar a la formación de ureas y dióxido de carbono, obteniéndose así un poliuretano espumado.

Los grupos uretano y urea, productos de las reacciones entre un isocianato y una amina o un alcohol, todavía contienen un hidrógeno activo con una reactividad menor que la de los reactivos iniciales, pero que es capaz, bajo condiciones de

reacción adecuadas, de producir un ataque nucleofílico al grupo isocianato y promover la formación de alofanatos y reacciones de Biuret (figura 1.3.). Estas últimas reacciones causan entrecruzamiento de los poliuretanos.

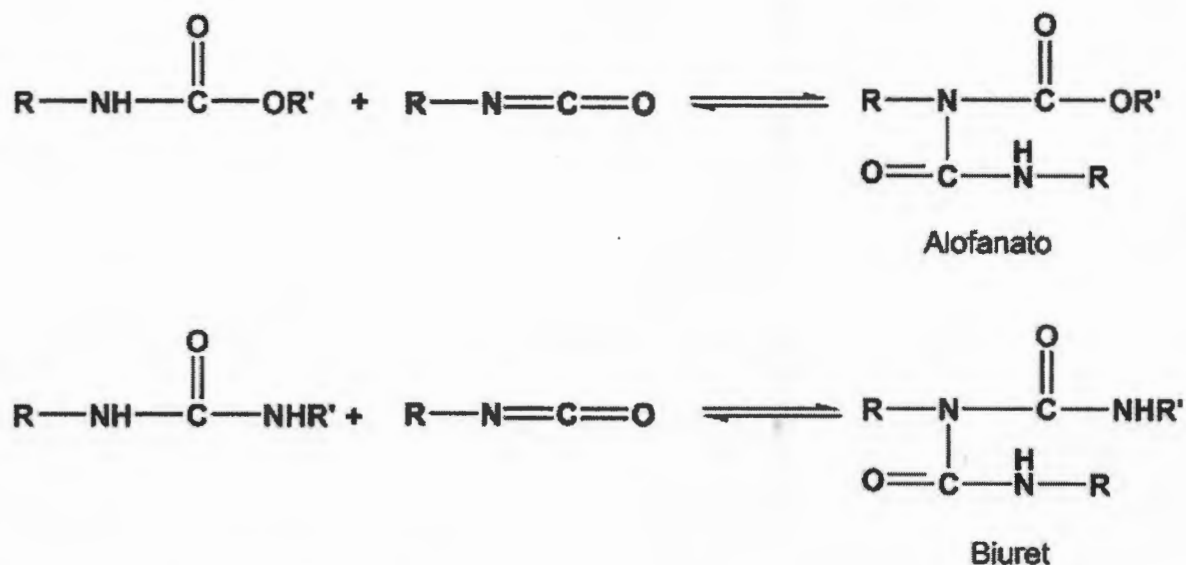


Figura 1.3. Formación de alofanatos y Biuret.

Los isocyanatos empleados en la síntesis de poliuretanos pueden ser aromáticos o alifáticos, cíclicos o lineales, según se muestra en la Tabla 1.1.

La reactividad del grupo isocianato (NCO) dependerá de los sustituyentes al que esté unido el grupo y de la estructura de los compuestos que contienen los hidrógenos activos (ver tabla 1.2.). De esta manera, los isocyanatos alifáticos son menos reactivos que los aromáticos debido al efecto electrónico (electrones π deslocalizados) que le confiere el anillo a estos últimos.

Los isocyanatos también pueden reaccionar entre sí para formar dímeros, trímeros, y carbodiimidas. Esto se limita principalmente a los isocyanatos aromáticos como el MDI [9].

Tabla 1.1. Isocianatos más comunes empleados en la síntesis de poliuretanos

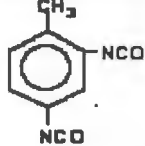
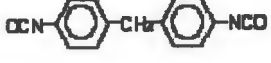
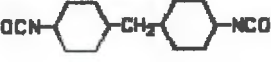

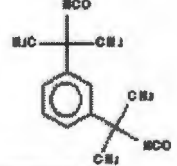
NOMBRE	FÓRMULA	ESTRUCTURA	PESO MOLECULAR
2,4-Toluen-di isocianato (TDI)	$C_9H_6O_2N_2$		174.2
4,4'-metilen bis(fenil isocianato) (MDI)	$C_{15}H_{10}O_2N_2$		250.3
4,4'-metilen bis(ciclohexil isocianato) (HMDI)	$C_{15}H_{22}O_2N_2$		262.2
p-fenilen diisocianato	$C_8H_4O_2N_2$		160.1
m-tetrametilxilen diisocianato	$C_{14}H_{16}N_2O_2$		244.3

Tabla 1.2. Reactividad relativa de isocianatos con compuestos con H activos.

Compuesto con H activo	ESTRUCTURA	VELOCIDAD RELATIVA*
Amina primaria aromática	$Ar-NH_2$	200 – 300
Hidroxilo primario	RCH_2-OH	100
Agua	HOH	100
Ácido carboxílico	$RCOOH$	40
Hidroxilo secundario	$RR'CH-OH$	30
Ureas	$R-NH-CO-NH-R$	15
Hidroxilo terciario	$RR'R''C-OH$	0.5
Uretano	$R-NH-CO-O-R$	0.3
Amida	$RCO-NH_2$	0.1

* De reacción catalizada a 25 °C.

La síntesis de poliuretanos segmentados puede llevarse a cabo de diferentes maneras. Los métodos de síntesis pueden diferenciarse dependiendo del medio

de preparación (masa, solución), y de la secuencia de adición de los reactivos (proceso de un paso, proceso de dos pasos o prepolímero), donde en la mayoría de los casos se adiciona un catalizador para acelerar la reacción de poliadición.

La polimerización en masa, en cualquiera de sus modalidades, ha sido el proceso más utilizado a nivel industrial para la producción de poliuretanos, debido principalmente a la ausencia de contaminación ambiental por disolventes [10]. La polimerización en solución puede llevarse a cabo por procesos de uno o dos pasos. El método que se utiliza generalmente para la síntesis de poliuretanos de grado médico se denomina método de dos etapas (figura 1.4.) [11]. Éste involucra la reacción de un macroglicol lineal con un exceso de diisocianato para formar un prepolímero con grupos terminales isocianato. En el caso de los polioles estos pueden ser de tipo poliéter, poliéster, policaprolactona, policarbonatos o polibutadienos, entre otros. El paso siguiente consiste en la reacción con extendedores de cadena, que pueden ser, dioles alifáticos o cicloalifáticos (conduciendo a poliuretanos) o diaminas (conduciendo a poliuretanoúreas). Con respecto a este último caso, la fuerte atracción vía puente de hidrógeno entre grupos urea lleva a materiales con características de polímeros termorígidos, pudiendo ser procesados sólo por evaporación de disolvente, dado que la temperatura de fusión se encuentra muy cercana a la temperatura de degradación del polímero, lo que impide su aplicación usando otros métodos. El empleo de extendedores ramificados polifuncionales también genera estructuras termorígidas. Para la elaboración de elastómeros de estructura lineal, se emplean compuestos de bajo peso molecular como dioles o diaminas.

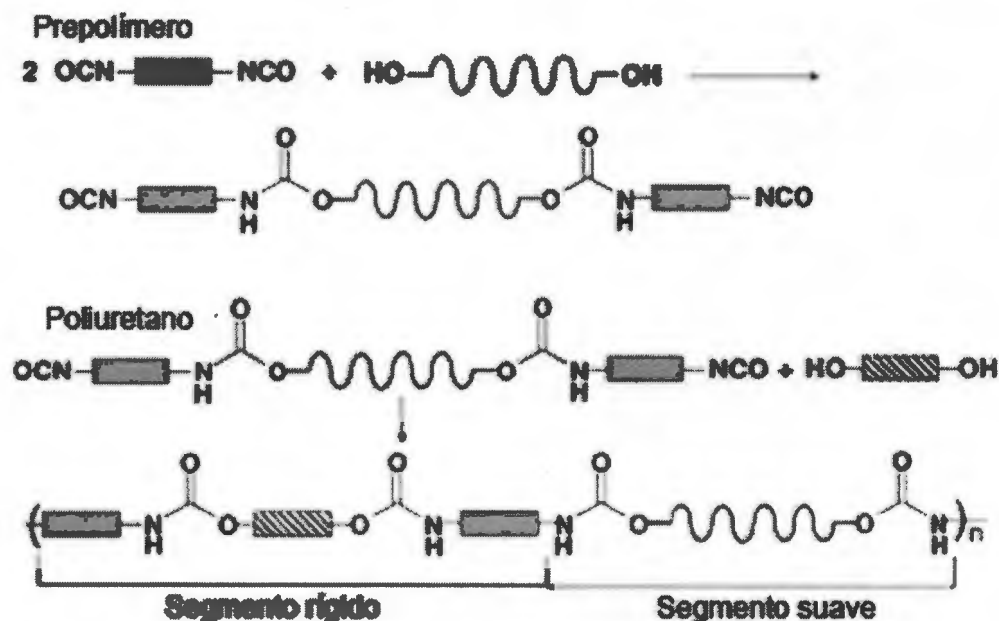


Figura 1.4. Esquema general de reacción para la formación de poliuretanos segmentados.

Las características de los poliuretanos segmentados se pueden modificar simplemente cambiando la relación de los segmentos rígidos y suaves; esto es, variando las relaciones molares entre el isocianato, el polirol y el extendedor de cadena. Sin embargo, el número de grupos hidroxilo (OH) en los monómeros iniciales debe ser igual al número de grupos isocianato (NCO), con la finalidad de conseguir una polimerización completa; si se tienen pocos grupos isocianato, los grupos OH de los monómeros quedarán sin reaccionar, dando como resultado un poliuretano muy adhesivo y de bajo peso molecular, en el caso contrario el exceso de isocianato causa la formación de alofanatos y un posterior entrecruzamiento.

Dada la versatilidad de los monómeros utilizados, la estructura de los poliuretanos puede ser sumamente variada y ésta es la responsable de las propiedades físicas y biológicas asociadas al material.

1.1.2. Poliuretanos elastoméricos para uso médico.

Los poliuretanos segmentados elastoméricos son miembros importantes de la familia de elastómeros termoplásticos, con una larga historia de uso como implantes médicos. A diferencia de otros tipos de polímeros, los poliuretanos tienen ciertas cualidades como una alta resistencia química y a la abrasión, compatibilidad con sangre y tejidos humanos, así como excelentes propiedades elásticas y mecánicas que los sitúan por encima de los demás elastómeros. Por estas cualidades, la aplicación más frecuente en el área biomédica es en dispositivos cardiovasculares como las válvulas cardíacas, aislamiento de marcapasos, y venas artificiales entre otros [2, 3, 12]. Los poliuretanos usados en prótesis vasculares han sido estudiados ampliamente; sin embargo, el interés disminuyó hace unas décadas debido a los problemas de trombosis y formación de coágulos que se presentaban cuando los dispositivos eran implantados. Del mismo modo, se observaron fisuras causadas por el medio biológico y a largo plazo, también se ha reportado su degradación por vía oxidativa. Asimismo, uno de los aspectos más discutidos fue la toxicidad presentada en algunos casos, principalmente por la liberación de diaminas y tolueno como productos de degradación de ciertos tipos de poliuretanos, como los que contienen 4,4-metilen bis-fenil diisocianato (MDI) [13]. A pesar de estos inconvenientes, las investigaciones con poliuretanos han continuado debido a que la compatibilidad con sangre y la adhesión celular es favorable *in Vitro*, así como su duración *in Vivo* [12, 14, 15].

El desarrollo de materiales sintéticos completamente hemocompatibles y que cumplan con todos los requerimientos dinámicos para aplicaciones cardiovasculares es un problema que todavía no ha sido resuelto; por ejemplo, para el tratamiento de la arteriosclerosis se necesitan injertos de bajo calibre (< 5 mm) y baja trombogenicidad, además de poseer resistencias y módulos elásticos bajos. Varias modificaciones se han llevado a cabo con la finalidad de conseguir materiales que cumplan con los requerimientos antes mencionados, por ejemplo el

desarrollo de polímeros no degradables y estructuras de soporte para tejidos [16-20].

La composición de algunos poliuretanos que se han utilizado en aplicaciones biomédicas se muestran en la tabla 1.3.

Tabla 1.3. Composición de poliuretanos para aplicaciones biomédicas.

Nombre Comercial	Componentes						
	PTMEG	MDI	ED	BD	PD	HMDI	PDMS
Biomer	*	*	*				
Surethane	*	*	*				*
Pellethane	*	*		*			
Corplex	*	*		*			*
Toyobo TM5	*	*			*		
Tecoflex HR	*			*		*	
Cardiothane-51	*	*		*			*

* PTMEG – politetrametilen glicol éter MDI – 4,4' mutilen-bis (4-fenil-isocianato) ED – etilen diamina

BD – 1,4-butanodiol PD – propilen diamina HMDI - 4,4'-metilen bis(ciclohexil isocianato) PDMS – dimetil polisiloxano

Ethicon, una división de la compañía Johnson & Johnson realizó una modificación a la Lycra para producir una versión biomédica con el nombre de Biomer, el cual tiene un excelente balance de propiedades físicas, químicas, mecánicas y biológicas que lo hacen uno de los poliuretanos más utilizados en el área biomédica [21].

1.2. Problemas asociados con el uso de poliuretanos en medicina.

La degradación *in Vivo* de los poliuretanos puede ocurrir a través de cuatro mecanismos: calcificación, rompimiento de las cadenas macromoleculares, hidrólisis y fallas o fracturas debidas al medio ambiente. La calcificación involucra el depósito de hidroxapatita en la superficie del elastómero. El rompimiento de las cadenas moleculares sucede vía reacciones de oxidación de los segmentos blandos y las uniones entre estos y los segmentos rígidos. Algunos residuos metálicos favorecen la oxidación al actuar como catalizadores *in Vivo*. La

hidrólisis depende de la susceptibilidad de los enlaces urea y uretano, de la presencia de polioles tipo ester, así como de la concentración de enzimas hidrolíticas presentes en la interfase polímero-célula. La alta sensibilidad de los poliéster-uretanos a ser hidrolizados limita su uso en aplicaciones biomédicas a diferencia de los poliéteres-uretanos, que tienen una mejor resistencia a la hidrólisis. Sin embargo, los poliuretanos en general no deben ser esterilizados en autoclaves por el riesgo de una hidrólisis térmica.

Las fracturas debidas al medio ambiente ocurren cuando los esfuerzos mecánicos están combinados con interacciones con el tejido Vivo provocando la destrucción del implante. Se deben cumplir tres condiciones para que esta falla ocurra:

- a) La presencia de enzimas en la interfase como resultado de un proceso inflamatorio.
- b) Un poliéter-uretano susceptible a oxidación.
- c) Esfuerzos mecánicos en ambiente fisiológico sobre el elastómero.

Este tipo de falla nunca ha sido observada *in Vitro*, y no ocurre si uno de los factores antes mencionados se encuentra ausente.

Por otra parte, se ha reportado que los iones presentes en los sistemas biológicos juegan un papel importante en la degradación de poliuretanos, por ejemplo el ión cloruro tiene un efecto de degradación mayor que el del ión acetato. De la misma manera el colesterol y los lípidos presentes en el medio también contribuyen a la degradación del material, esto es evidenciado por la disminución de las propiedades de fatiga de poliuretanos expuestos a estos agentes [22].

Las propiedades químicas no son los únicos factores a considerar; la dureza, la resistencia mecánica, y la morfología o microestructura, así como la afinidad a determinado tipo de proteínas influyen en la biodegradación. La respuesta biológica de estos materiales es una propiedad directamente relacionada con sus características superficiales. Hay diferentes parámetros que caracterizan una superficie: la composición química, la cristalinidad, la heterogeneidad, la rugosidad y la capacidad de humectación, todos ellos son importantes para la respuesta biológica. El ángulo de contacto a menudo se toma como parámetro indicativo de

la capacidad de humectación de la superficie de un material, y se correlaciona frecuentemente con los fenómenos de interacción que ocurren con el medio biológico. La capacidad de humectación depende mucho de la energía superficial del sólido e influye en el grado de contacto con el medio fisiológico; una humectación elevada facilita e incrementa la interacción entre la superficie del implante y el medio biológico. Otro aspecto importante es la porosidad ya que la superficie microporosa de algunos dispositivos vasculares basados en poliéter-uretanos recubiertos de gelatina, promueven la colonización de tejidos, formación de neoíntima, y la formación de una cápsula fibrosa (fig. 1.5) la cual protege al material de la biodegradación [23].

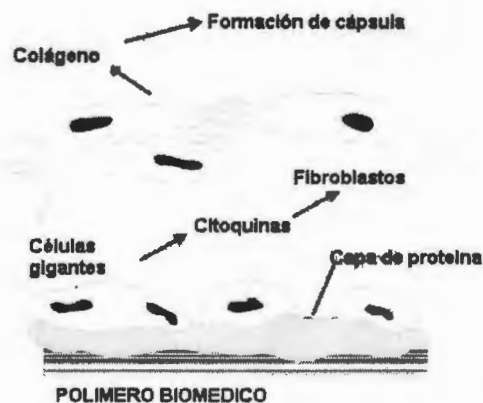


Figura 1.5. Colonización celular de polímero biomédico.

Por otra parte, para prevenir la formación de trombos en la superficie de los materiales con los que se fabrican las prótesis, numerosos investigadores han tratado de unir un anticoagulante natural como la heparina, hirudina y compuestos zwitterionicos a estos materiales. En el caso de la heparina, cuando ésta es unida iónicamente a la superficie, es liberada gradualmente hacia el torrente sanguíneo disminuyendo de esta manera el efecto anticoagulante. Otros investigadores han unido covalentemente heparina a la superficie del material, obteniendo el efecto antitrombogénico durante algún tiempo hasta que la enzima heparinasa degrada eventualmente a la heparina [24].

Otras alternativas incluyen modificaciones en el diseño y la geometría de los materiales y dispositivos , entre ellas se encuentran los materiales compuestos.

1.3. Materiales compuestos para aplicaciones biomédicas y cardiovasculares.

De la misma forma que los materiales compuestos tradicionales (fibra de carbono/epoxi, fibra de vidrio/poliéster, etc.), los materiales compuestos para aplicaciones en el área biomédica, están constituidos por dos o más materiales o fases a escalas macroscópicas o microscópicas. El interés por desarrollar este tipo de materiales surge de la necesidad de mejorar o reparar tejidos biológicos, ya que estos últimos se pueden considerar como materiales compuestos debido a la variedad de componentes y a la complejidad de su estructura. Por ejemplo, basta con observar la morfología de la piel, huesos y vasos sanguíneos para darnos cuenta de que son materiales compuestos anisotrópicos. Tanto en los materiales compuestos naturales como en los hechos por el hombre, la resistencia y el módulo de la matriz dependen de su forma y tenacidad, mientras que los materiales de refuerzo dependen de la orientación y en conjunto, las propiedades finales del material compuesto dependen de la adhesión refuerzo/matriz. La respuesta mecánica de los sistemas naturales no es lineal [25], por lo que se han realizado investigaciones con materiales compuestos que emulen las propiedades estructurales y mecánicas estos sistemas [26]. Numerosos esfuerzos se han realizado para desarrollar materiales compuestos para el área biomédica; por ejemplo, han sido patentados, en la forma de un material compuesto, [27] dispositivos simples como las suturas, elaboradas con una matriz de copoliéster para la reparación de tejido suave. De la misma forma se han creado materiales compuestos para prótesis vasculares, elaborados con poli (ácido láctico) y poli (etilén tereftalato), como modelos utilizados para estudiar la formación de la neoíntima en injertos vasculares [28]. Por otra parte, se han preparado materiales compuestos basados en derivados de quitosano y heparina inmovilizados en tubos de poli(tetrafluoretileno) micro poroso para sustitución de venas [29]. Greisler ha

desarrollado un injerto vascular preparado con células endoteliales fijadas en la superficie de fibras de poliéster [28].

En la actualidad uno de los retos más importantes es el de producir prótesis de injertos vasculares de pequeño calibre (<5 mm). Con este fin, la corporación Corvita fabricó materiales compuestos con una capa interna de poli(carbonato uretano) y con capa externa de Dacron® [30]. Nakagawa y colaboradores [31] hicieron lo propio pero utilizando un poliuretano reforzado con un tejido de poliéster, mientras que Gupta y colaboradores [32] reportaron haberlo hecho con mono filamentos de poliuretano y multi filamentos de poliéster.

1.3.1. Consideraciones biomecánicas en materiales compuestos.

Uno de los factores que se toma en cuenta para el diseño de materiales compuestos para aplicaciones cardiovasculares es el del flujo de fluidos. El flujo de sangre ha sido ampliamente estudiado y se relaciona al daño por esfuerzos cortantes que pueden presentarse en la superficie de los materiales utilizados. El papel del flujo de fluidos en materiales compuestos para implantes cardiovasculares es muy complejo, y depende directamente del comportamiento mecánico del material (dilatabilidad) y de la superficie (lisa, porosa, etc.) expuesta al flujo sanguíneo o biológico. Las prótesis vasculares actuales tienen módulos elásticos diez veces más altos (dependiendo de la estructura) que la del tejido que sustituyen (venas y arterias). Estas diferencias en rigidez crean deformaciones en el área cercana a la zona de sutura, separando las líneas de flujo, produciendo un flujo turbulento y esfuerzos cortantes adicionales en la pared de la prótesis. Lo anterior puede ocasionar el daño de las células endoteliales que favorezcan la formación de trombos y de la misma manera se pueden presentar vibraciones (cavitación) [33]. Por lo anterior se recomienda que el módulo de los materiales compuestos sean mayores que los del tejido que sustituyen, sin llegar a ser tan altos así, los polímeros elastoméricos son los que cumplen con las características antes mencionadas para elaborar materiales compuestos adecuados a estas necesidades.

Debido a los problemas que actualmente siguen presentando los poliuretanos, en este trabajo se presenta una alternativa para mejorar sus propiedades. Inicialmente se describe la síntesis de poliuretanos segmentados y posteriormente se dan los detalles para su uso en la elaboración de materiales compuestos.

Capítulo II. Síntesis y Caracterización de Poliuretanos Segmentados y Materiales Compuestos.

2.1. Materiales.

Para la preparación de dos tipos de poliuretanos segmentados, se utilizó poli(tetrametilen glicol éter), PTMG, de la marca Lyondell con pesos moleculares de 1000 (Polymeg 1000) y 2000 (Polymeg 2000) con números de hidroxilos de 112 y 57.3 respectivamente. El isocianato empleado fue el 4,4'-metilen bis(ciclohexil isocianato), HMDI, como extendedor se utilizó 1,4 -butanodiol (BD) y como disolvente tetrahidrofurano (THF), los tres de la marca Aldrich. El catalizador fue octanoato de estaño de la marca Polysciences Inc.(Warrington, PA, USA); la principal característica de este catalizador es que tiene una mayor efectividad para promover la reacción hidróxido-isocianato, y por lo tanto una rapidez de reacción mayor que los catalizadores basados en aminas terciarias [34]. Como poliuretano de referencia se utilizó Tecoflex® SG-80A dureza Shore 72A el cual fue adquirido de Thermedics (USA). Este polímero comercial es empleado en la fabricación de las prótesis valvulares.

2.2. Formulación y síntesis.

Las formulaciones fueron preparadas con diferentes relaciones molares de HMDI:BD:PTMG para proporcionar un contenido diferentes de segmentos rígidos pero manteniendo una relación molar de NCO/OH de 1.05. De este modo, se prepararon poliuretanos con relaciones de 2.05:1:1 y 3.05:2:1 y serán referidos como SPU211 y SPU321. Las formulaciones se adecuaron para producir 10 g de poliuretano y las cantidades usadas se muestran en la tabla 2.1.

Tabla 2.1. Formulaciones de poliuretanos segmentados.

<i>Formulación</i>	<i>PTMG (ml)</i>	<i>HMDI (ml)</i>	<i>1,4-Butanodiol (ml)</i>	<i>Oct-Sn (ml)</i>	<i>Temp (°C)</i>
SPUM211-60	6.1942	3.2795	0.5645	0.150	60
SPUM211-80	6.1942	3.2795	0.5645	0.150	80
SPUM211-100	6.1942	3.2795	0.5645	0.150	100
SPUD211-60	7.4724	2.0204	0.3477	0.150	60
SPUD211-80	7.4724	2.0204	0.3477	0.150	80
SPUD211-100	7.4724	2.0204	0.3477	0.150	100
SPUM 321-60	5.3348	4.1260	0.9244	0.150	60
SPUD321-60	6.7943	2.6883	0.6017	0.150	60

M=PTMG 1000; D=PTMG 2000; 211 y 321= relaciones molares; 60,80 y 100= T de reacción.

La técnica empleada para la producción de poliuretanos segmentados fue la de polimerización en masa en dos etapas. En la primera etapa, se obtuvo el prepolímero a partir de la reacción del PTMG (Polymeg 1000 o 2000) con el HMDI, donde el polioli se calentó a la temperatura de reacción con agitación mecánica y bajo flujo de nitrógeno seco por una hora, con la finalidad de eliminar cualquier rastro de humedad que pudiese haber en el PTMG. A continuación se adicionó el catalizador cerrando el flujo de nitrógeno, pero sin detener la agitación mecánica para obtener una mezcla homogénea. El HMDI fue adicionado a la mezcla y se dejó reaccionar por un tiempo determinado (15 – 60 min) hasta formar el prepolímero. La concentración de catalizador fue de 0.15 %peso con respecto al total del poliuretano esperado. En la segunda etapa se adicionó el BD al prepolímero para formar finalmente el poliuretano. El poliuretano obtenido fue disuelto en THF y precipitado y lavado en varias ocasiones con agua destilada. Las polimerizaciones se llevaron a cabo a 60 °C, 80 °C o 100°C en un reactor de 70 ml de capacidad colocado en el interior de una cámara hermética y en atmósfera de nitrógeno seco (ver fig 2.1).

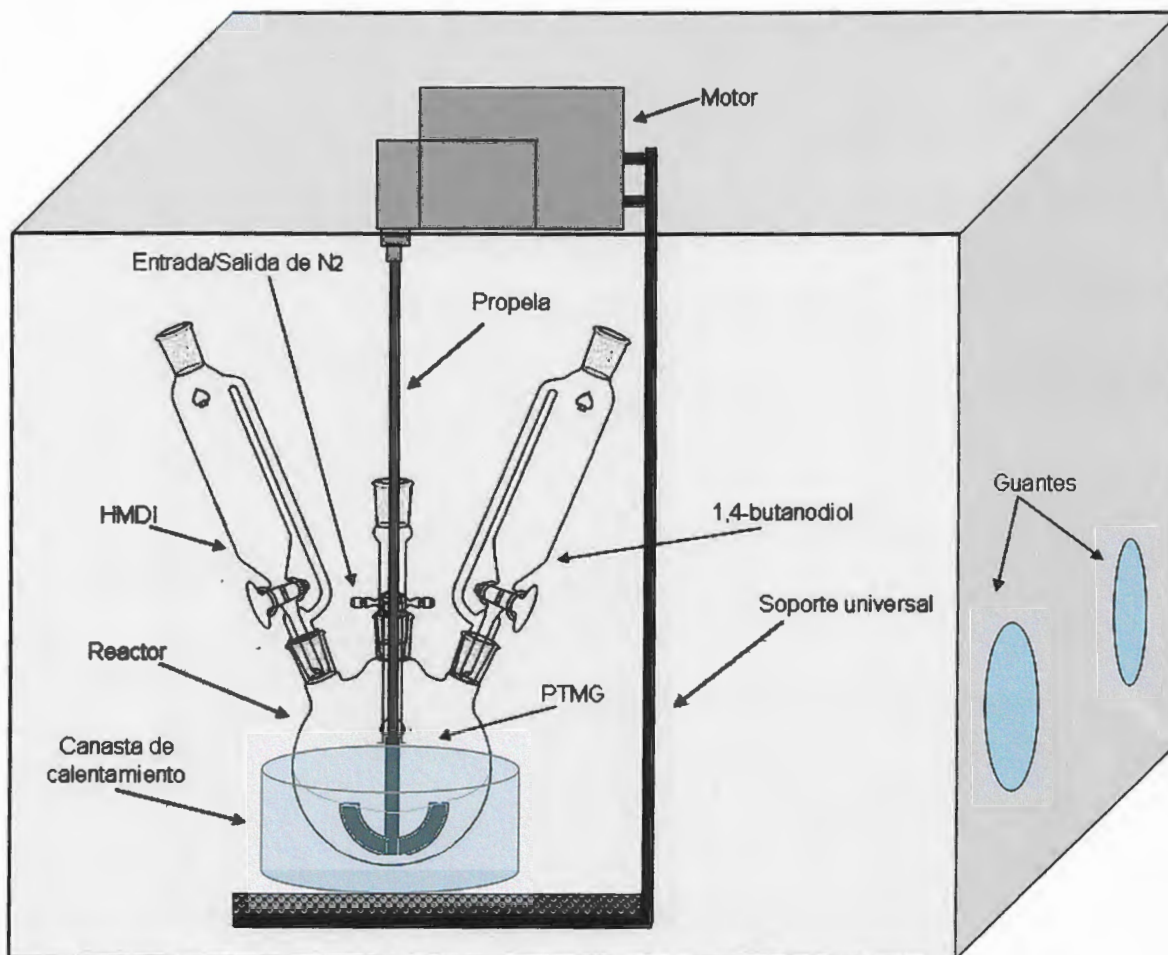


Figura 2.1. Sistema de reacción para la síntesis de poliuretanos segmentados.

2.3. Obtención de películas de poliuretano segmentado sintetizado y Tecoflex® SG-80A.

1.4 g de polímero (poliuretano segmentado sintetizado o Tecoflex® SG-80A) se disolvieron en 40 ml de tetrahidrofurano (THF) bajo agitación a una temperatura de 40 °C. Posteriormente, este volumen fue vertido en un molde de Teflón® (20x20 cm) el cual estaba cubierto con un embudo de vidrio con la finalidad de mantener una atmósfera constante de disolvente. Lo anterior se llevó a cabo en el interior de una campana de extracción durante 24 h hasta completar la evaporación del disolvente.

La película obtenida se secó a presión reducida en una estufa de vacío a 50 °C durante 48 horas. Posteriormente se espolvoreó fécula de maíz en la superficie con la finalidad de evitar auto adherencias.

2.4. Caracterización de poliuretanos.

2.4.1. Determinación de estructura y composición.

2.4.1.1. Espectroscopia por FTIR y RMN H¹.

Los espectros de los poliuretanos segmentados sintetizados y de referencia, fueron obtenidos en un equipo FTIR Nicolet Protegé 460 mediante películas depositadas sobre pastillas de KBr. Los barridos se realizaron en el intervalo espectral de 4000 a 650 cm⁻¹ promediando 50 barridos y una resolución de 4 cm⁻¹. La composición también fue verificada por RMN H¹ en un equipo Varian Gemini 200; las muestras de poliuretano fueron disueltas en cloroformo deuterado (1 mg/ml).

2.4.1.2. Cromatografía de permeación en gel (GPC).

Los pesos moleculares de los poliuretanos fueron obtenidos en un cromatógrafo de permeación en gel Agilent 1100 equipado con un detector de índice de refracción. Las muestras fueron eluidas a través de una columna Zorbax 1000S utilizando THF a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Para la calibración se utilizaron estándares de poliestireno monodispersos de 28,000, 65,000, 186,000, 426,600 y 1,126,000 como referencia.

2.4.1.3. Microanálisis.

Este se realizó en un microscopio electrónico de barrido marca JEOL modelo JSM-6360 LV acoplado a un espectrofotómetro de dispersión de energía de Rayos X (INCA Energy 200) donde se determinaron las concentraciones relativas de los elementos constitutivos de los poliuretanos segmentados.

2.4.2. Propiedades térmicas.

2.4.2.1. Análisis termogravimétrico (TGA).

Las temperaturas de descomposición fueron determinadas en una termobalanza Perkin-Elmer modelo TGA-7. Aproximadamente 10 mg de cada polímero fueron calentados en el intervalo de temperatura de 50 °C a 600 °C con una razón de calentamiento de 10 °C/min utilizando atmósfera de nitrógeno. La temperatura de descomposición es reportada como el inicio de la transición.

El TGA también fue utilizado para estimar la cantidad de segmentos rígidos de los poliuretanos segmentados de acuerdo con el procedimiento desarrollado por Gomes *et al.* [35], asumiendo que la primera etapa de la curva de pérdida de masa vs temperatura corresponde a la descomposición de los segmentos rígidos del poliuretano.

2.4.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La temperatura de fusión de los segmentos rígidos fue obtenida en un calorímetro diferencial de barrido Perkin-Elmer DSC-7. Aproximadamente 10 mg de cada polímero fueron calentados en el intervalo de temperatura de 30 °C a 150 °C a una razón de calentamiento de 10 °C/min utilizando atmósfera de nitrógeno.

2.4.2.3. Análisis mecánico dinámico (DMA).

La temperatura de transición α es referida como la Tg de los segmentos flexibles fue obtenida mediante análisis dinámico mecánico en función de la temperatura. Los ensayos se realizaron utilizando un equipo Perkin-Elmer modelo DMA-7 en modo de extensión. Probetas rectangulares de 20 mm de longitud por 3 mm de ancho y 0.1 mm de espesor fueron deformadas con una fuerza estática de 60 mN y una fuerza dinámica de 40 mN a una frecuencia de 1 Hz. Las temperaturas de transición fueron obtenidas en un intervalo de temperatura entre -100 °C a 100 °C, a una razón de calentamiento de 5 °C/min.

2.4.3. Caracterización mecánica.

Las propiedades mecánicas de las películas obtenidas de los poliuretanos sintetizados y de referencia (Tecoflex[®] SG-80^a) fueron medidas en una máquina de pruebas mecánicas universal marca Shimadzu modelo AG-1. En estos ensayos se utilizaron probetas de 50.8 ± 0.1 mm de longitud por 10.3 ± 0.1 mm de ancho por 0.08 ± 0.02 mm de espesor y con una distancia entre mordazas de 25.4 mm. Las probetas fueron pretensadas 0.2 mm y deformadas utilizando una rapidez de cabezal de 530 mm/min bajo la norma ASTM D-412. El módulo de Young fue calculado al 100% de deformación.

2.5. Elaboración y Caracterización de Materiales Compuestos.

2.5.1. Materiales.

Como matriz se utilizaron los poliuretanos sintetizados, SPUD211-60 y SPUD321-60, y el de referencia Tecoflex[®] SG-80A con una dureza Shore de 72A, proporcionado por Thermedics (USA). Como refuerzo se utilizaron fibras de Lycra[®] T162B denier 70 y Lycra[®] T162C denier 40 donadas por Dupont (México). Los disolventes utilizados fueron tetrahidrofurano (THF) de la marca Aldrich y dimetil formamida (DMF) de la marca Baker.

2.5.2. Preparación de los materiales compuestos de SPU/Lycra.

Los poliuretanos SPUD211-60, SPUD321-60 y Tecoflex[®] SG-80A, así como las fibras de Lycra[®] (T162B y T162C), fueron utilizados para preparar dos tipos de materiales compuestos. El primer tipo consistió en un laminado bicapa, mientras que el segundo fue un material compuesto fibra reforzado unidireccional.

2.5.2.1. Materiales compuestos laminados bicapa.

El material compuesto bicapa fue elaborado depositando la primera capa por la evaporación del disolvente de una solución de poliuretano en THF (1.47 g/40 ml); la segunda capa se depositó sobre la primera también por evaporación de disolvente pero ahora a partir de una solución de fibras de Lycra[®] disueltas en

dimetil formamida (DMF) (1.47 g/40 ml). Para obtener este material compuesto, las soluciones de poliuretano y Lycra[®] se vertieron en un molde de Teflon[®] con dimensiones de 20 x 20 cm, a una temperatura de 25 °C para la solución de poliuretano y de 60 °C para la de Lycra[®]. En ambos casos, el disolvente fue evaporado lentamente durante 24 horas. Estos materiales compuestos serán designados como SPUD211-60/L162B, SPUD211-60/L162C, SPUD321-60/L162B, SPUD321-60/L162C, Tecof/L162B y Tecof/L162C.

2.5.2.2. Materiales compuestos fibra reforzados.

El segundo tipo de materiales compuestos fue preparado enhilando las fibras de Lycra[®] (en concentraciones de 10, 20 y 30% en peso) alrededor de un marco de Teflon[®], el cual fue fijado posteriormente a un submarco de acero. Entonces se adicionó la solución de poliuretano en THF. El material compuesto fue obtenido después de la evaporación lenta del disolvente a 25 °C por 24 horas. Finalmente, se realizó el desmolde cortando las fibras enhiladas al marco. Estos materiales fueron designados como SPUD211-60/162B*, SPUD211-60/162C*, SPUD321-60/L162B* y SPUD321-60/162C*, en donde * indica el porcentaje de fibra. Materiales compuestos con Tecoflex[®] SG-80A y Lycra[®], preparados bajo las mismas condiciones fueron utilizados como controles. Los materiales compuestos obtenidos fueron secados a 50 °C a vacío por 24 horas.

2.6. Caracterización de los materiales compuestos poliuretano/Lycra[®].

2.6.1. Microscopia electrónica de barrido (MEB).

Las muestras de poliuretano y los materiales compuestos fueron fracturadas enfriándolas con nitrógeno líquido, posteriormente fueron recubiertas con oro bajo vacío. Las micrografías fueron obtenidas utilizando un microscopio electrónico de barrido Jeol JSM-6360 LV.

2.6.2. Pruebas mecánicas y de adhesión.

Las propiedades mecánicas de los materiales compuestos fueron obtenidas en una máquina de pruebas universales Shimadzu AG-1, utilizando una celda de carga de 5 kN y especímenes rectangulares (ancho= 10.3 ± 0.1 mm, espesor= 0.08 ± 0.02 mm, longitud=50.8 mm). La distancia entre mordazas fue de 25.4 mm y la rapidez del cabezal de 530 mm/min. El esfuerzo a la ruptura, la deformación máxima y el módulo de Young (calculado al 100% de deformación) fueron calculados según la norma ASTM D-412. Las muestras fueron pretensadas 0.2 mm.

Las pruebas de adhesión sólo se realizaron en los materiales compuestos bicapa de acuerdo a la norma ASTM D-413-98. La prueba consistió en aplicar la fuerza suficiente para separar las capas del material compuesto hasta la ruptura con una rapidez del cabezal de 48 mm/min. Las pruebas se realizaron con un total de 5 especímenes (con las mismas dimensiones de las probetas de las pruebas mecánicas antes mencionadas).

2.6.3. Análisis mecánico dinámico (DMA).

El análisis mecánico dinámico se llevó a cabo en especímenes rectangulares de 20 x 3 x 0.1 mm. Estos fueron sometidos a una fuerza estática de 60 mN y a una fuerza dinámica de 40 mN a una frecuencia de 1 Hz. El módulo de almacenamiento fue determinado en el intervalo de temperaturas entre -100 °C a 100 °C con una rapidez de calentamiento de 5 °C/min. Las pruebas se hicieron en un equipo Perkin-Elmer DMA-7.

Capítulo III. Resultados y discusiones.

3.1. Síntesis de poliuretanos segmentados.

3.1.1. Propiedades generales.

La tabla 3.1 muestra las características de los poliuretanos segmentados obtenidos. En general, se observó que durante las reacciones de formación del prepolímero (HMDI + PTMG) hubo un incremento gradual con respecto al tiempo en la viscosidad del medio. Sin embargo, al ser adicionado el extendedor (BD) se presentó un incremento adicional en la viscosidad dificultando el mezclado pese a que fue realizado con agitación mecánica. Los poliuretanos obtenidos a 60 °C fueron solubles en THF, mientras que los obtenidos a 80 °C fueron insolubles en este disolvente a cualquier temperatura. La formulación 7 con un mayor contenido de segmentos rígidos (48.79 %) también fue insoluble en THF. En las reacciones llevadas a cabo a 100 °C no se pasó de la etapa de prepolímero probablemente debido a la descomposición del catalizador o a la reacción entre sí de los grupos isocianato libres, evitando de esta manera que el extendedor reaccionara con estos grupos, por lo que no se obtuvieron poliuretanos. El microanálisis mediante EDX detectó 0.5% de estaño aunque no el nitrógeno. Los rendimientos obtenidos fueron superiores al 90%.

Tabla 3.1. Características generales de poliuretanos segmentados sintetizados.

No.	Formulación	PTMG	Temp (°C)	SR (%)	t ₁ (min)	t ₂ (min)	Rendimientos (%)*
1	SPUM211-60	1000	60	38.49	60	65	93.9
2	SPUM211-80	1000	80	38.49	60	60.33	91.0
3	SPUM211-100	1000	100	38.49	60	No	-
4	SPUD211-60	2000	60	24.21	60	65	93.8
5	SPUD211-80	2000	80	24.21	60	60.66	91.7
6	SPUD211-100	2000	100	24.21	60	No	-
7	SPUM321-60	1000	60	48.79	15	15.1	92.1
8	SPUD321-60	2000	60	32.77	15	15.416	91.9

SR= Contenido de segmentos rígidos; t₁=Tiempo de formación del prepolímero; t₂= Tiempo de reacción de extensión de cadena; *obtenidos para 10 g de producto.

El mecanismo propuesto (modificado de la referencia 36) para la síntesis de poliuretanos se muestra en la figura 3.1. [36].

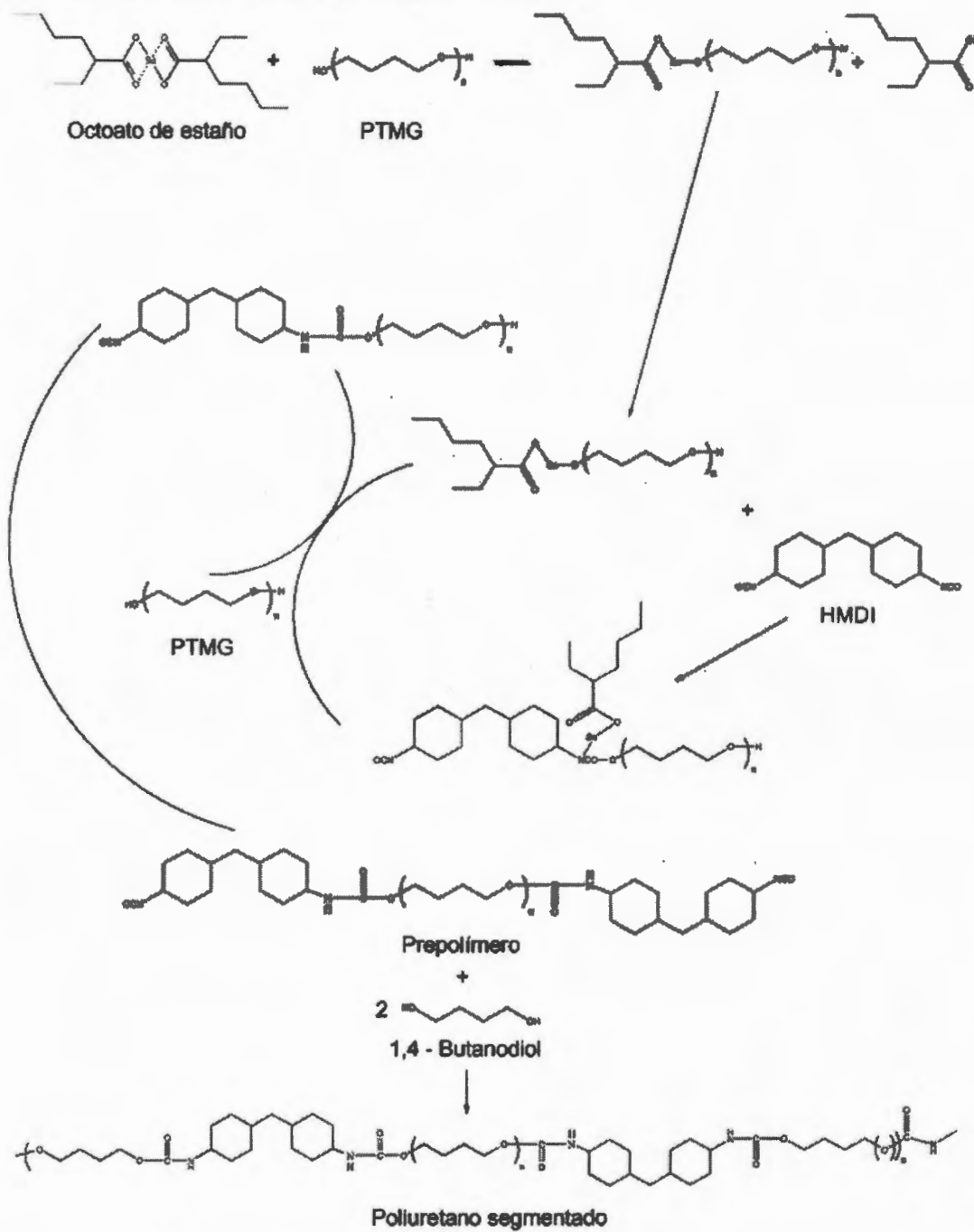


Figura 3.1. Mecanismo de reacción probable para la formación de poliuretanos segmentados.

Debido a que las formulaciones SPUD211-60 y SPUD321-60 son las que tienen el mismo polioliol es posible comparar las propiedades con base a la proporción de segmentos rígidos y suaves que contienen ambas formulaciones contra las del poliuretano de referencia. De este modo, se eligieron a estos poliuretanos para que fueran caracterizados totalmente.

3.2. Caracterización de poliuretanos.

3.2.1. Determinación de estructura y composición.

3.2.1.1. Espectroscopia por FTIR y RMN H^1 .

Un espectro de infrarrojo típico de los poliuretanos se puede observar en la figura 3.2 donde la asignación de las principales bandas de absorción es mostrada en la tabla 3.2. La primera característica observada fue la ausencia de la banda asociada al grupo isocianato (2273 cm^{-1}), lo que indica que la reacción de polimerización fue completa. Las bandas características de los poliuretanos fueron observadas aunque su naturaleza segmentada no pudo ser comprobada por FTIR debido a la ausencia de las señales a 1703 y 1733 cm^{-1} correspondientes a los grupos carbonilo asociados y libres respectivamente del grupo uretano, ya que sólo una absorción ($1716\text{-}1712\text{ cm}^{-1}$) correspondiente a $C=O$ fue detectada. En el caso de altos contenidos de segmentos rígidos, se esperaría un incremento en la relación ($C=O$ unidos/ $C=O$ libres), sin embargo este comportamiento no fue observado [37].

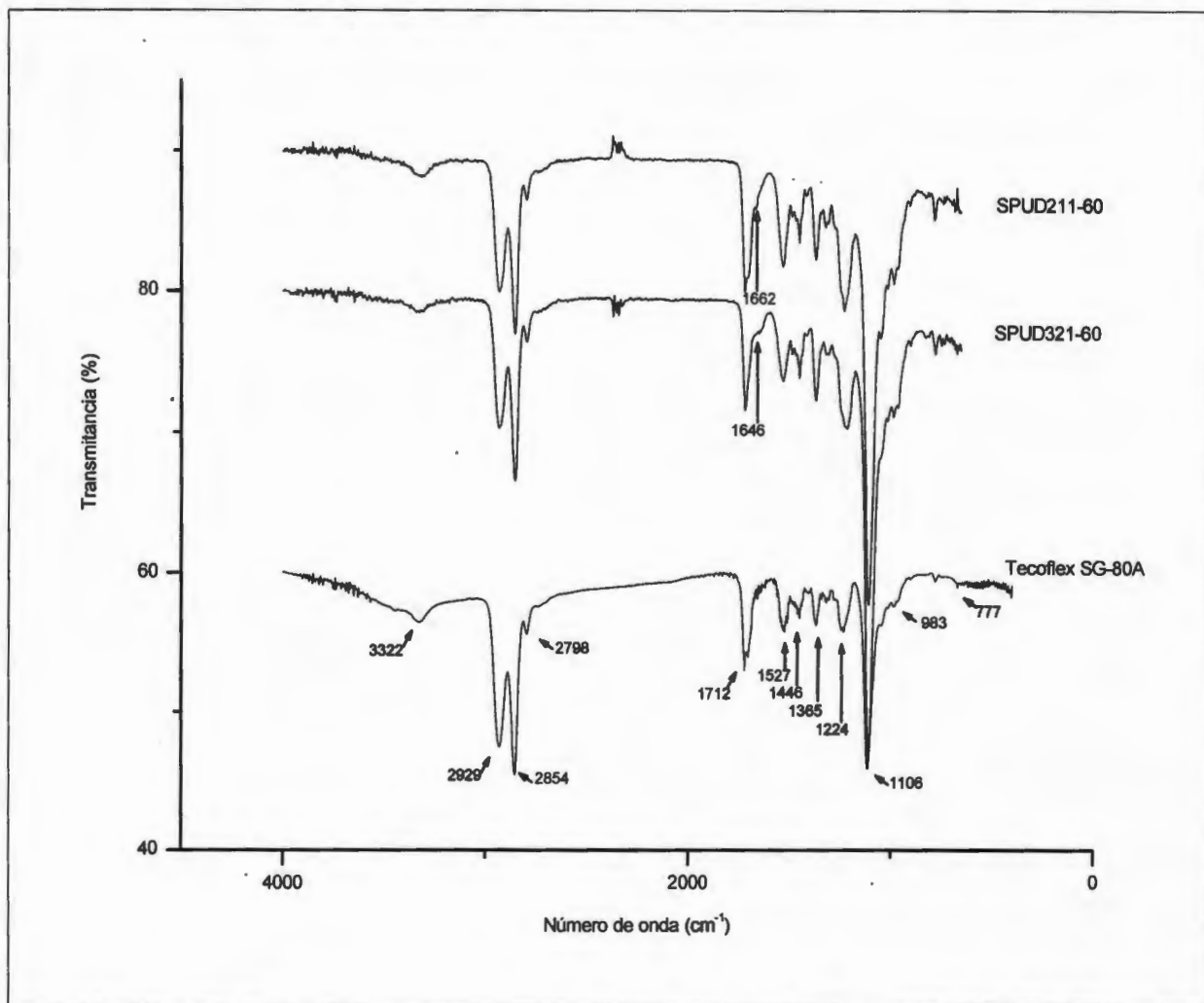


Figura 3.2. Espectros FTIR de poliuretanos segmentados SPUD211-60, SPUD321-60 y Tecoflex SG-80A.

En el caso de los poliuretanos segmentados se puede observar una absorción en el intervalo de 1646-1662 cm^{-1} correspondiente a la formación de ureas debido a reacciones con agua residual, observándose que esta misma banda es menos intensa en el poliuretano de referencia.

El empleo de catalizadores como el octanoato de estaño así como de isocianatos alifáticos en presencia de altas temperaturas de reacción, generalmente conduce a reacciones secundarias entre los grupos reactivos del isocianato con los grupos ureas y uretanos para dar lugar a compuestos Biuret y alofanatos

respectivamente, donde estos compuestos producen entrecruzamiento de las cadenas del poliuretano disminuyendo su solubilidad.

Tabla 3.2. Principales bandas de absorción de poliuretanos segmentados.

ν (cm^{-1})	Asignaciones
3317-3342	Estiramiento de H unido a NH
2929-2935; 2852-2854	Estiramiento asimétrico de CH_2 en poliéter y ciclohexano respectivamente
2794-2798	Estiramiento simétrico de CH_2 en poliéter
1712-1716	Estiramiento del grupo carbonilo
1646-1662	Estiramiento del grupo carbonilo de ureas y Biuret
1527-1529	Deformación combinada de N-H y estiramiento simétrico de C-N en isocianato
1446	Deformación asimétrica de CH_2 en poliéter
1365-1367	Deformación simétrica de CH_2 En poliéter
1209-1226	Deformación simétrica de N-H y estiramiento simétrico de C-N en enlace uretano
1105-1106	Estiramiento simétrico de C-O-C en poliéter
981-983	Estiramiento asimétrico de C-O-C en poliéter alifático
777-779	Estiramiento simétrico de CH_2 en ciclohexano

Los espectros de RMN ^1H de los poliuretanos sintetizados se muestran en la figura 3.3. La asignación correspondiente es a=4.03-4.05 ppm, CH; b=3.4-3.9

ppm, CH₂ unido al oxígeno del polioli; c=1.93-1.96 ppm, NH en el uretano; d=1.59-1.61 ppm, CH₂ de la cadena principal del butanodiol y el polioli; e=1.06-1.08 ppm, CH₂ del HMDI). Estos datos confirman la similitud estructural entre los poliuretanos sintetizados y el Tecoflex[®] SG-80A.

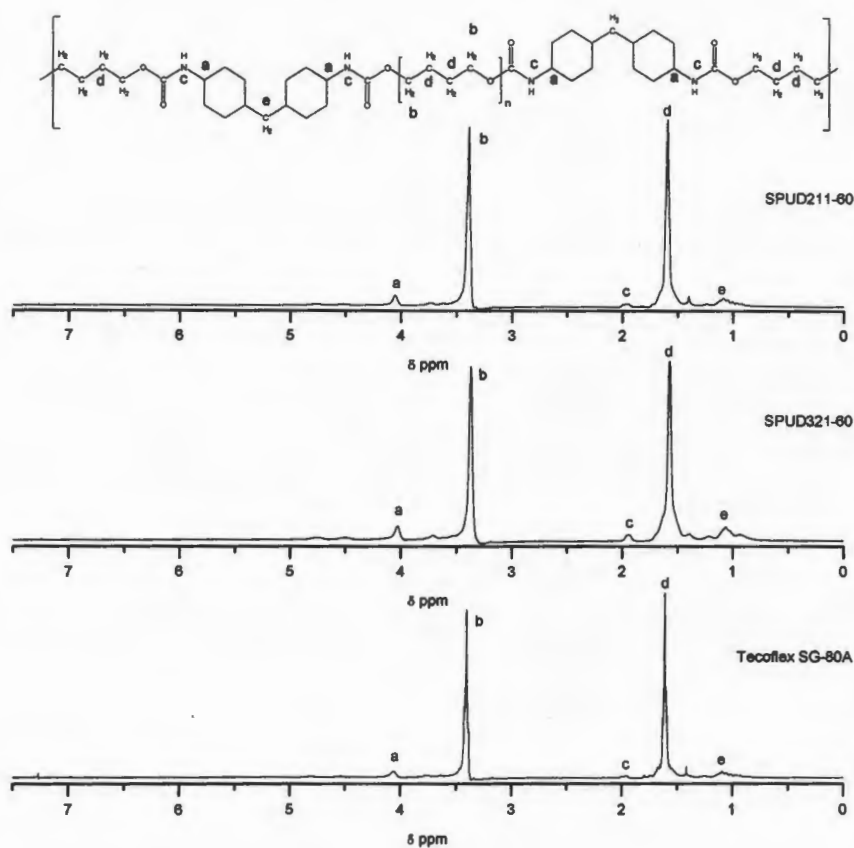


Figura 3.3. Espectros RMN ¹H de poliuretanos segmentados.

3.2.1.2. Cromatografía de permeación en gel (GPC).

Los pesos moleculares que se reportan en la Tabla 3.3 corresponden a los obtenidos inmediatamente después de haber sido sintetizados (Mn₁, Mw₁, PD₁) y los obtenidos seis meses después de su preparación (Mn₂, Mw₂, PD₂).

Inicialmente se puede observar que el poliuretano SPUD211-60 presentó un peso molecular más elevado, esto es congruente con la mayor cantidad de segmentos suaves presentes en esta formulación. El comportamiento contrario se observó en el poliuretano con una menor cantidad de segmentos suaves, el SPUD321-60. Por otra parte, durante la segunda determinación se pudo observar un incremento en los pesos moleculares de todos los poliuretanos, esto indica un entrecruzamiento de las cadenas poliméricas por la formación de Biuret, siendo esto es congruente con las bandas de absorción obtenidas por FTIR. Por lo anterior, la solubilidad de los poliuretanos se ve disminuida conforme aumentó el envejecimiento de los poliuretanos.

Tabla 3.3. Pesos moleculares de poliuretanos sintetizados y de Tecoflex® SG-80A.

Poliuretano	Mn1	Mw1	PD1	Mn2	Mw2	PD2
Tecoflex SG-80A	104,280	173,870	1.66	104,280	173,870	1.66
SPUD211-60	71,134	171,760	2.41	106,540	202,770	1.9
SPUD321-60	19,265	27,440	1.42	39,754	44,495	1.1

3.2.2. Análisis térmicos.

3.2.2.1. Análisis termogravimétrico (TGA).

La presencia de varias temperaturas de descomposición observadas por TGA, concuerda con la existencia de dos fases, relacionándose éstas con la presencia de segmentos rígidos y suaves en el poliuretano segmentado. Se ha reportado que el primer paso de la degradación está relacionado con la descomposición de los segmentos rígidos, mientras que el segundo paso está relacionado con la degradación de los segmentos suaves (figura 3.4.) [35]. La estructura simétrica del isocianato y del extendedor de cadena favorece la formación de estructuras organizadas ordenadas y por lo tanto, una separación de fases más completa [38]. En base a los datos obtenidos mediante TGA, (ver figura 3.4), se estimó que el SPUD321-60 contiene aproximadamente 33.9% de segmentos rígidos (32.7% calculado de la estequiometría), mientras que el SPUD211-60 contiene 23.9 (24.2% también calculado a partir de la composición original). Utilizando esta

aproximación, la cantidad de segmentos rígidos del Tecoflex® SG-80A fue calculada, obteniendo un 39.7% (ver tabla 3.4.). Se ha observado que los poliuretanos con altas concentraciones de segmentos suaves tienen una estabilidad térmica ligeramente mayor, esto es ocasionado por el incremento en el peso molecular del polioli en dicho segmento. Sin embargo, en el caso de los poliuretanos segmentados sintetizados y de referencia, el aumento en la temperatura de descomposición es directamente proporcional al incremento de segmentos rígidos, esto es debido a la combinación del tipo de isocianato, tipo de polioli y peso molecular de este último [39]. Algunos autores han relacionado el primer paso de la degradación, entre 250 °C y 300 °C (258.4 °C a 271.1 °C en este estudio) con la despolimerización del enlace uretano, liberando el diol y el isocianato utilizado para sintetizar el poliuretano [40].

El isocianato libre puede reaccionar entre sí para formar carbodiimidas, esta es una reacción de condensación que se lleva a cabo a altas temperaturas. Después de una volatilización lenta de los monómeros, empiezan las reacciones secundarias que involucran la formación de urea. Entre 440 °C y 450 °C, se observa la máxima descomposición de todos los grupos uretanos y de las ureas formadas.

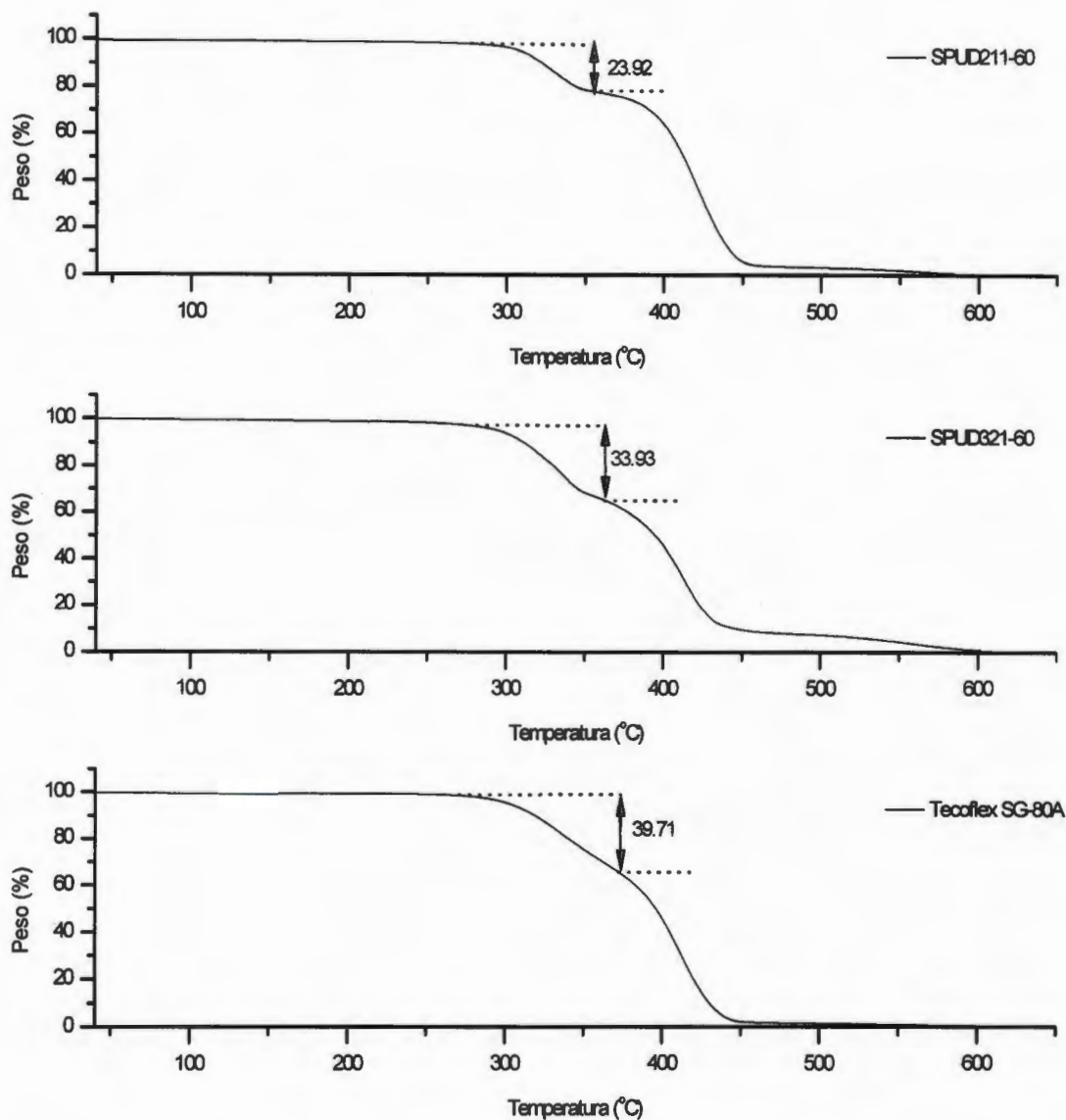


Figura 3.4. Curvas de TGA de poliuretanos sintetizados y de Tecoflex® SG-80A .

En la figura 3.5 se sugiere un posible mecanismo para la degradación de los poliuretanos segmentados sintetizados en este trabajo.

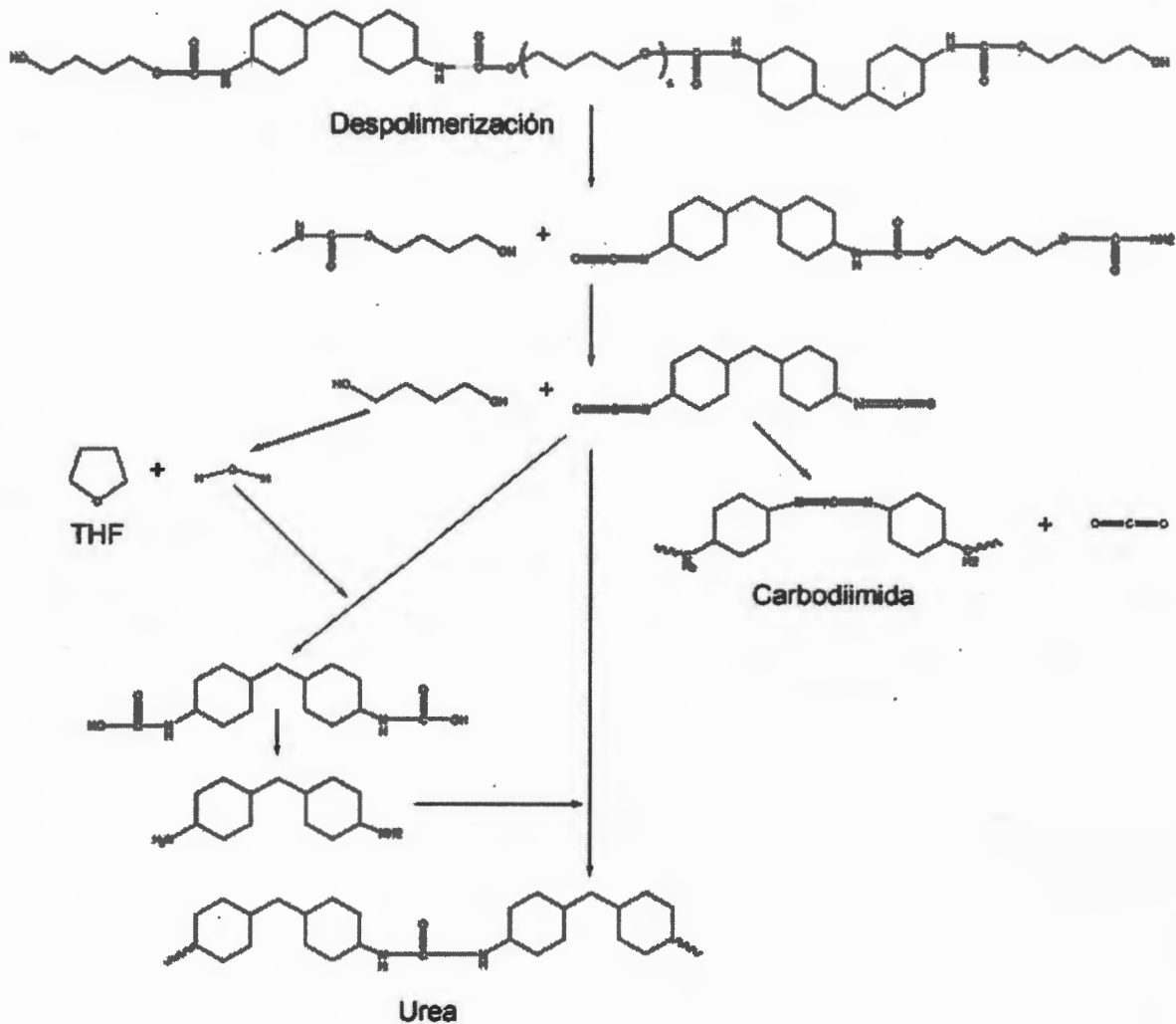


Figura 3.5. Mecanismo de descomposición de poliuretanos sintetizados, modificado de la referencia 41.

3.2.2.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

El análisis por DSC mostró una transición endotérmica durante el primer calentamiento (figura 3.6.) la cual desapareció en el segundo ciclo de calentamiento, esto se debió al desplazamiento de las cadenas poliméricas y, al enfriarse, los dominios (rígidos y suaves) no tuvieron el tiempo suficiente para ordenarse nuevamente. El calor asociado con esta transición fue mayor en el SPU321 que en el SPU211, y este comportamiento fue asociado a la destrucción

de algún tipo de ordenamiento de las moléculas (ver tabla 3.4). El calor asociado a los dominios rígidos en el Tecoflex® SG-80A fue mayor, lo cual está acorde a su mayor contenido de segmentos rígidos (39.7%). Estudios previos [42] han reportado que los segmentos rígidos y suaves de estos poliuretanos se segregan en el estado sólido en sus respectivos dominios para producir una morfología de dos fases. Durante el calentamiento, los segmentos suaves se contraen o relajan causando que algunos segmentos rígidos se muevan fuera de sus dominios rígidos ocasionando una mezcla de fases en el enfriamiento, la inercia térmica promueve la separación de fases, sin embargo, debido a la alta viscosidad del sistema el proceso es lento [42]. En la tabla 3.4. se puede observar que el Tecoflex tiene una ΔH mayor que la de los poliuretanos segmentados sintetizados, y que esta a su vez es consistente con el mayor porcentaje de segmentos rígidos del poliuretano de referencia, lo cual hace suponer que los micro dominios de estos segmentos forman regiones ordenadas. Sin embargo, la T_m observada para esta muestra sugiere la destrucción del ordenamiento de las moléculas, este ordenamiento no son cristales, debido a la amplitud de la curva del termograma obtenido.

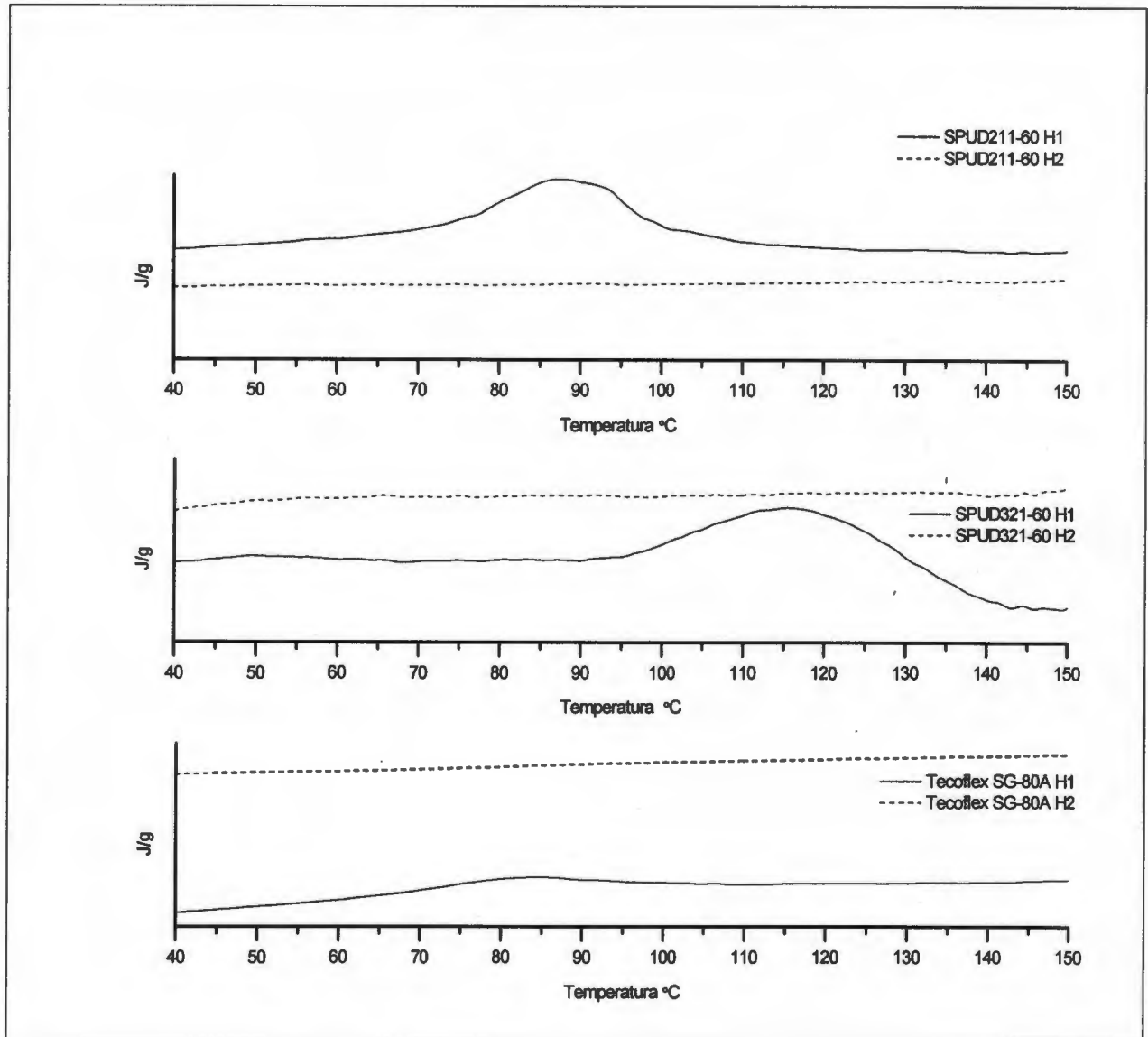


Figura 3.6. Termogramas de DSC para poliuretanos segmentados sintetizados SPUD211-60, SPUD321-60 y Tecoflex[®] SG-80A.

3.2.2.3. Análisis mecánico dinámico (DMA).

Los termogramas obtenidos son característicos de materiales con dos fases aunque la presencia de regiones cristalinas, asociadas a las regiones de los segmentos rígidos, las cuales no fueron fácilmente detectadas por DMA. La

relajación primaria observada en DMA a 1Hz fue designada como la relajación α y ha sido referida a la temperatura de transición vítrea de los segmentos suaves del poliuretano segmentado, formados principalmente a partir del PTMG (tabla 3.4.).

Tabla 3.4. Propiedades fisicoquímicas de poliuretanos.

<i>Poliuretano</i>	<i>Segmento rígido (%)</i> *	ΔH (J/g)	T_{α} (°C)	T_m (°C)	T_d (°C)
SPUD211-60	23.9	0.37	-50.05	87.5	258.44, 348.08
SPUD321-60	33.9	0.82	-53.34	115.4	266.03, 349.92
Tecoflex® SG-80A	39.7	1.31	-51.08	84.4	271.14, 356.13

*Obtenidos por TGA

En la curva de DMA (figura 3.7) se puede observar que los módulos de almacenamiento de los poliuretanos segmentados sintetizados tienen un incremento el cual es directamente proporcional a la concentración de segmentos rígidos. Sin embargo el poliuretano de referencia no siguió este comportamiento, ya que a pesar de tener una mayor cantidad de segmentos rígidos, el módulo de almacenamiento fue intermedio al de los poliuretanos sintetizados. Este comportamiento se atribuye a que los segmentos suaves estén formados por un polioliol de menor peso molecular, lo que le daría una mayor movilidad a las cadenas poliméricas (semejante a una plastificación), ocasionando una disminución de la T_{α} y por consiguiente una disminución en el módulo. Sin embargo, no se debe descartar la presencia de algún aditivo. Por otra parte, en el SPUD321-60 se observa un incremento notable en el módulo entre -25 °C y 10 °C, donde esta transición es similar a la causada por la liberación de esfuerzos, observado por DSC en otros polímeros y es causado por reacomodos en las cadenas moleculares, que ocurren debido al incremento del volumen libre durante la transición [43], sin embargo, en este caso es probable que la mayor cantidad de segmentos rígidos, en ésta formulación, produzca una orientación en las

moléculas del material en este intervalo de temperaturas ocasionando una elevación temporal del módulo.

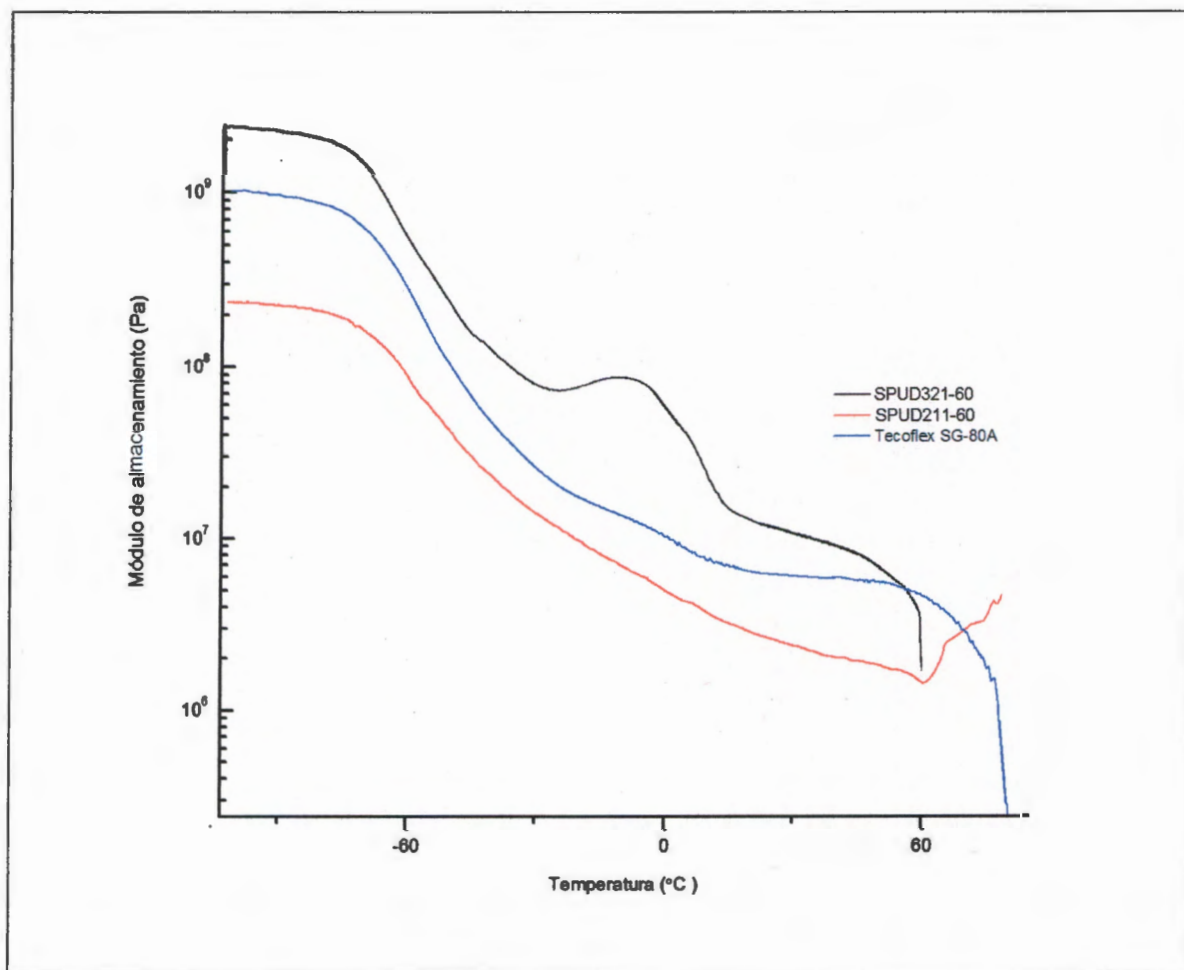


Figura 3.7. Variación del módulo de almacenamiento con la temperatura de poliuretanos segmentados sintetizados y de referencia.

3.2.3. Caracterización mecánica.

La presencia de segmentos rígidos en poliuretanos segmentados es importante, ya que contribuyen a mejorar sus propiedades mecánicas. Los segmentos actúan como entrecruzamientos físicos de una forma similar al entrecruzamiento químico producido durante la vulcanización de algunos hules, impartiendo al poliuretano

segmentado su comportamiento elastomérico característico. Como los segmentos rígidos ocupan un volumen menor y son más ordenados que los segmentos suaves, funcionan como un relleno impartiendo al poliuretano segmentado un comportamiento similar al de un material compuesto [44].

Las curvas de esfuerzo-deformación presentaron perfiles similares para las formulaciones SPUD211-60, SPUM211-60 y Tecoflex® SG-80A. A una deformación de aproximadamente 160% se observó un primer incremento en la pendiente de la curva (figura 3.8); este incremento se debe al alineamiento de los segmentos suaves del poliéter con el eje de tensión. De este modo, los segmentos suaves quedan muy cercanos unos de otros produciendo una cristalización inducida por la deformación, lo que promueve un reforzamiento en esa región de la curva; este proceso se completa aproximadamente a un 200% de deformación para el poliuretano SPUD321-60 y de 300% para las demás formulaciones.

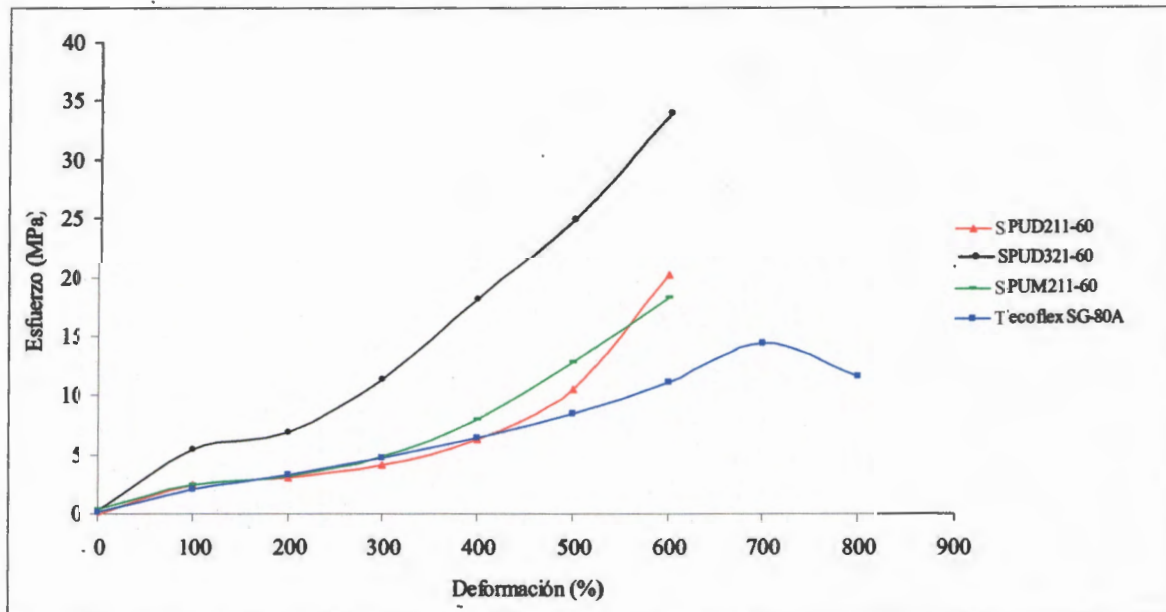


Figura 3.8. Curvas de esfuerzo/deformación de poliuretanos segmentados sintetizados y de referencia.

Cuando la elongación se incrementa por encima de estos valores, los enlaces por puente de hidrógeno que unen segmentos rígidos adyacentes se rompen, fallando completamente el material. Este comportamiento es importante en aplicaciones cardiovasculares porque ofrece un margen de seguridad a la ruptura durante los ciclos de carga a los que son sometidos, evitando la falla del material.

Las propiedades mecánicas de los poliuretanos sintetizados y del Tecoflex® SG-80A se muestran en la tabla 3.5. En esta tabla también se incluye una formulación preparado con un polioliol de peso molecular 1000. En general se puede observar que la formulación SPUD321-60 es la que posee las más altas propiedades mecánicas, siendo esto consistente con la mayor cantidad de segmentos rígidos con respecto a SPUD211-60 y SPUM211-60. También se observó una mejora mecánica al utilizar un polioliol de mayor peso molecular como se aprecia en las propiedades de los poliuretanos con formulación SPUD, las cuales fueron superiores a las de la formulación SPUM211-60. Nuevamente, se observó que el Tecoflex® SG-80A, pese a tener un mayor contenido de segmentos rígidos, exhibió un módulo menor probablemente debido a la presencia de algún plastificante.

Tabla 3.5. Propiedades mecánicas de poliuretanos segmentados sintetizados y Tecoflex® SG-80A.

<i>Poliuretano</i>	<i>E₁₀₀ (MPa)</i>	<i>Resistencia máxima (MPa)</i>	<i>Deformación máxima (%)</i>
Tecoflex SG-80A	2.74 ± 0.38	27.56 ± 5.30	780.67 ± 66.94
SPUM211-60	2.08 ± 0.60	16.33 ± 4.99	606.20 ± 62.07
SPUD211-60	2.54 ± 0.35	18.18 ± 4.24	586.43 ± 26.71
SPUD321-60	5.26 ± 0.51	38.19 ± 5.81	642.77 ± 28.70

Debido al excelente comportamiento mecánico exhibido por los poliuretanos SPUD211-60 y SPUD321-60, se eligieron estas formulaciones para desarrollar materiales compuestos, los cuales serán descritos en la sección correspondiente.

3.3. Caracterización de materiales compuestos.

3.3.1. Microscopía electrónica de barrido (MEB).

La figura 3.9. muestra la sección transversal de los materiales compuestos laminados bicapa poliuretano/Lycra®. En estas micrografías es evidente que en el material compuesto bicapa las dos fases no son claramente distinguibles, sin embargo la capa de Lycra® es identificada por la presencia de poros generados por una evaporación rápida del disolvente. No se tiene conocimiento de la formación de una mezcla miscible entre los dos polímeros.

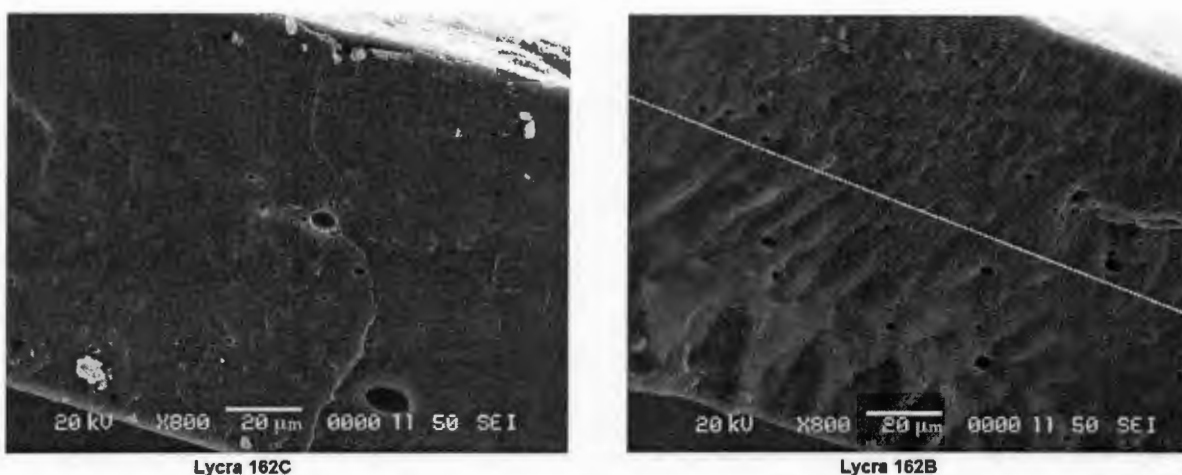


Figura 3.9. Micrografías de materiales compuestos laminados. La línea punteada indica la posible interfase.

La figura 3.10. muestra las secciones transversales de los materiales compuestos fibroreforzados. En esta micrografía se pueden observar las fibras irregulares dispersas en la matriz de poliuretano. Del mismo modo, no se observan fibras sueltas debido probablemente a una buena adhesión entre los componentes. En la figura se puede observar que conforme se aumenta la concentración de fibras aumentan también los defectos en el material compuesto, lo cual tiene un efecto directo en las propiedades mecánicas.

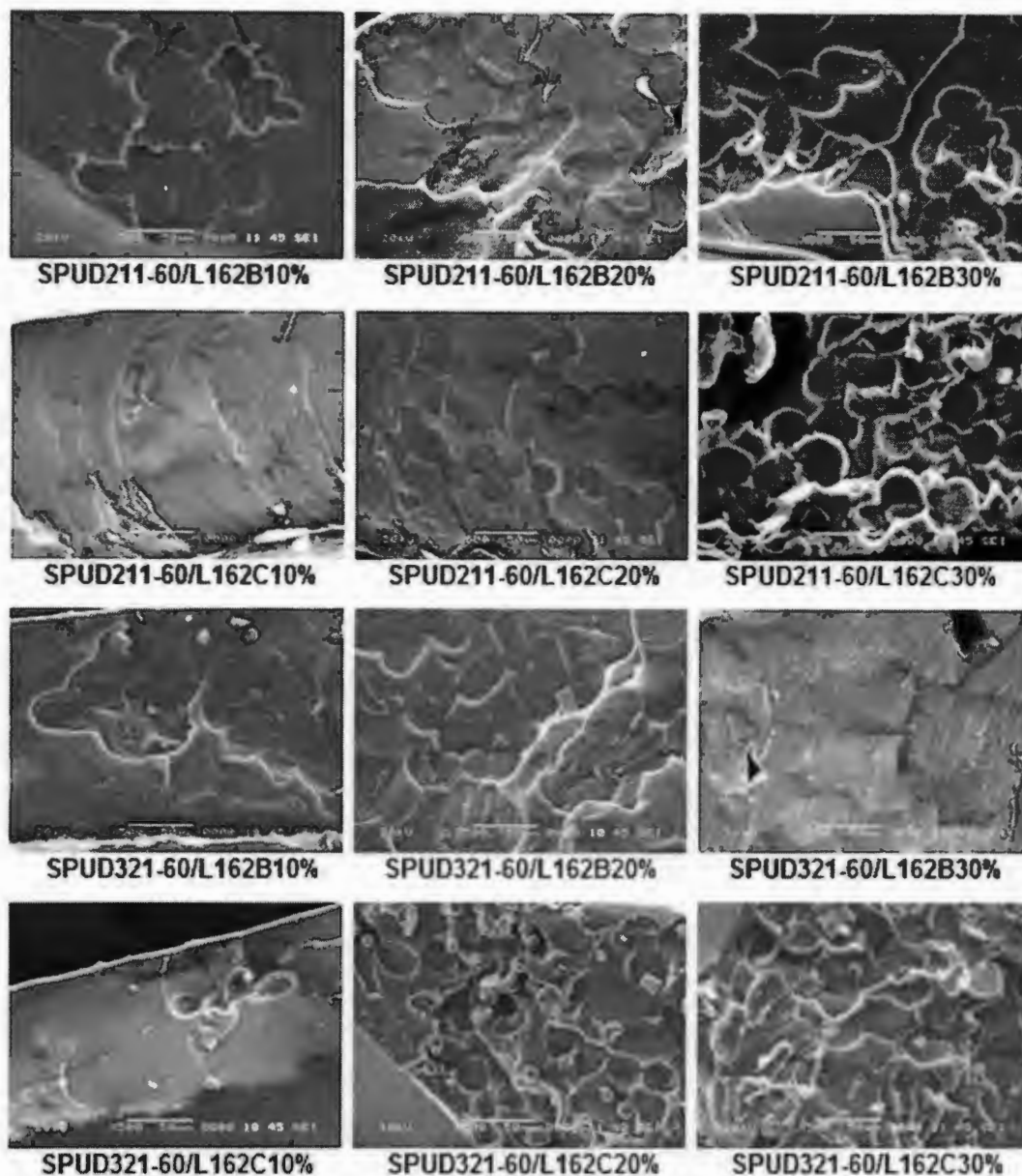


Figura 3.10. Micrografías de materiales compuestos fibro reforzados.

3.3.2. Propiedades mecánicas y de adhesión de compuestos laminados.

La tabla 3.6. muestra las propiedades mecánicas de los materiales compuestos laminados bicapa. Se observó que la adición de Lycra[®] 162B al SPUD321-60 y al Tecoflex[®] SG-80A reduce la resistencia a los esfuerzos a la tensión, mientras que este se incrementa al ser adicionado al SPUD211-60. Esto significa que en el

poliuretano con alto contenido de segmentos rígidos (SPUD321-60) la fibra de Lycra® no contribuye a la resistencia del material, sin embargo, si contribuye a un mejoramiento en la deformación. La adición de Lycra® 162C tiene un efecto benéfico sobre la resistencia a esfuerzos de tensión, y en general sobre la energía de adhesión. Los módulos de Young (o elásticos) más altos fueron observados en los materiales compuestos elaborados con SPUD321-60 con cualquier combinación de Lycra® (ver figuras 3.11. y 3.12.). Para estos materiales, la presencia de altas cantidades de segmentos rígidos en el poliuretano pueden explicar sus mejores propiedades mecánicas, ya que es bien conocido que estos segmentos actúan como entrecruzamientos físicos, en una forma similar al entrecruzamiento químico en los hules vulcanizados, impartiendo al material su comportamiento elastomérico [44]. Igualmente, se observó que el SPUD321-60 presentó un módulo mayor que el Tecoflex® SG-80A, a pesar de que el SPUD321-60 tiene menor cantidad de segmentos rígidos. Esto puede explicarse si se considera que existen entrecruzamientos químicos inducidos por la formación de Biuret (como se observó en FTIR) durante su síntesis.

Los materiales compuestos laminados bicapa exhibieron una resistencia máxima mayor de 20 MPa, el cual puede ser considerado muy alto para injertos vasculares. Sin embargo, se espera una reducción en las propiedades mecánicas de estos materiales después de ser modificados superficialmente con L-glutathiona, esto con el fin de mejorar la hemocompatibilidad. Por otra parte, en aplicaciones en donde los dispositivos estén sujetos a cargas cíclicas, como las válvulas cardíacas, es deseable tener un material compuesto con deformaciones altas.

Tabla 3.6. Propiedades mecánicas de compuestos laminados.

<i>Material compuesto</i>	<i>Resistencia máxima (MPa)</i>	<i>Deformación máxima (%)</i>	<i>Energía de adhesión (J)</i>
Tecoflex® SG-80A	27.56 ± 5.30	780.67 ± 66.94	-
Lycra® 162B	23.37 ± 5.44	602.10 ± 77.31	-
Lycra® 162C	29.66 ± 5.95	630.59 ± 52.66	-
Tecof/162B	23.99 ± 2.56	945.38 ± 113.99	750 ± 85.50
Tecof/162C	41.16 ± 4.84	1007.65 ± 162.09	1700 ± 239.41
SPUD211-60	18.18 ± 4.24	586.43 ± 26.71	-
SPUD211-60/162B	27.42 ± 2.92	771.85 ± 27.80	1110 ± 71.32
SPUD211-60/162C	27.89 ± 2.10	1204.80 ± 224.42	475 ± 60.75
SPUD321-60	38.19 ± 5.81	642.77 ± 28.70	-
SPUD321-60/162B	24.61 ± 3.73	704.89 ± 128.66	1790 ± 303.04
SPUD321-60/162C	28.18 ± 1.79	748.79 ± 59.91	2150 ± 151.36

Una característica interesante de estos compuestos es que en la curva esfuerzo-deformación se observaron puntos de cedencia que podrían estar asociados a fenómenos de cristalización como se muestra en las figuras 3.11. y 3.12. Esto es atribuido a la alineación de los segmentos suaves del poliéter en dirección al eje de elongación, provocando el desplazamiento de los segmentos rígidos del poliuretano hasta que se orienten en dirección perpendicular al eje de tracción. Este comportamiento ocurrió aproximadamente al 300% de deformación para el SPUD321-60/L162B, y a 400% y 500% para SPDU211-60/L162B y Tecoflex® SG-80A /162B respectivamente. Los materiales compuestos preparados con Lycra® 162C exhibieron este efecto al 400% de deformación, sin embargo, un segundo incremento en el esfuerzo fue observado en SPUD211-60/L162C, el cual puede explicarse por las mejores propiedades mecánicas de la Lycra® 162C. La forma de la curva de esfuerzo/deformación es importante no solo porque imita el comportamiento mecánico de los tejidos biológicos (por ejemplo, arterias), sino

que también nos muestra que el material se vuelve más tenaz. Estas características previenen el debilitamiento de las paredes (aneurisma) a altas presiones y de esta manera se provee de un mecanismo de seguridad efectivo.

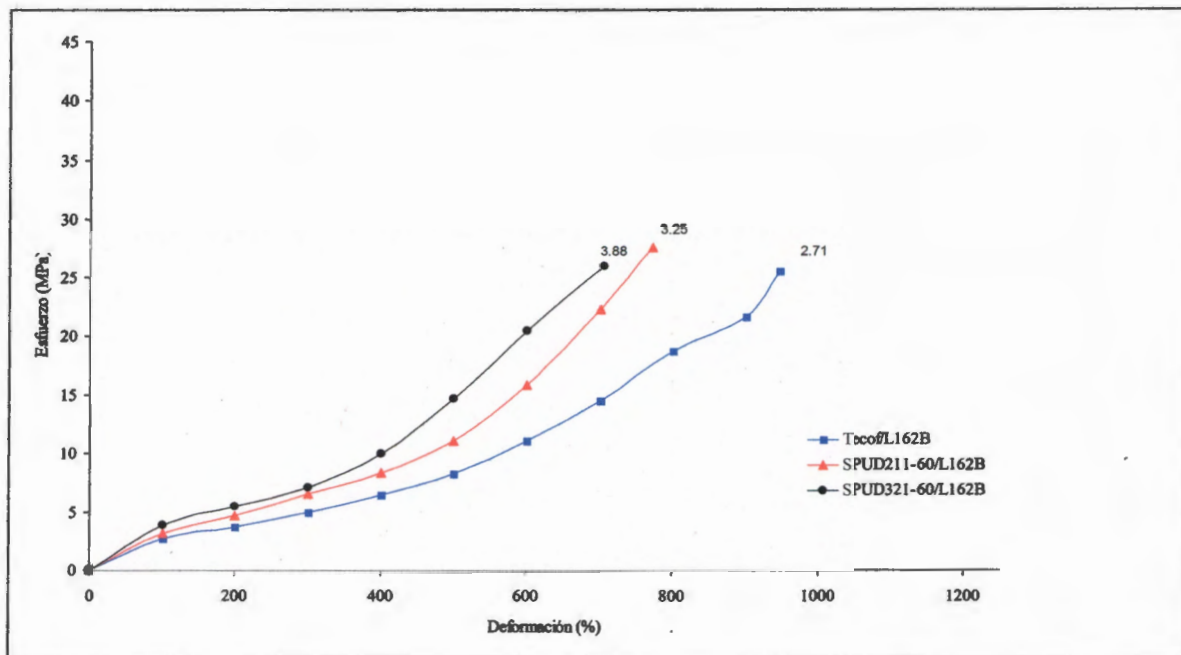


Figura 3.11. Curva de esfuerzo/deformación de laminados SPUD/Lycra® 162B, el módulo de Young se muestra en MPa y al 100% de deformación.

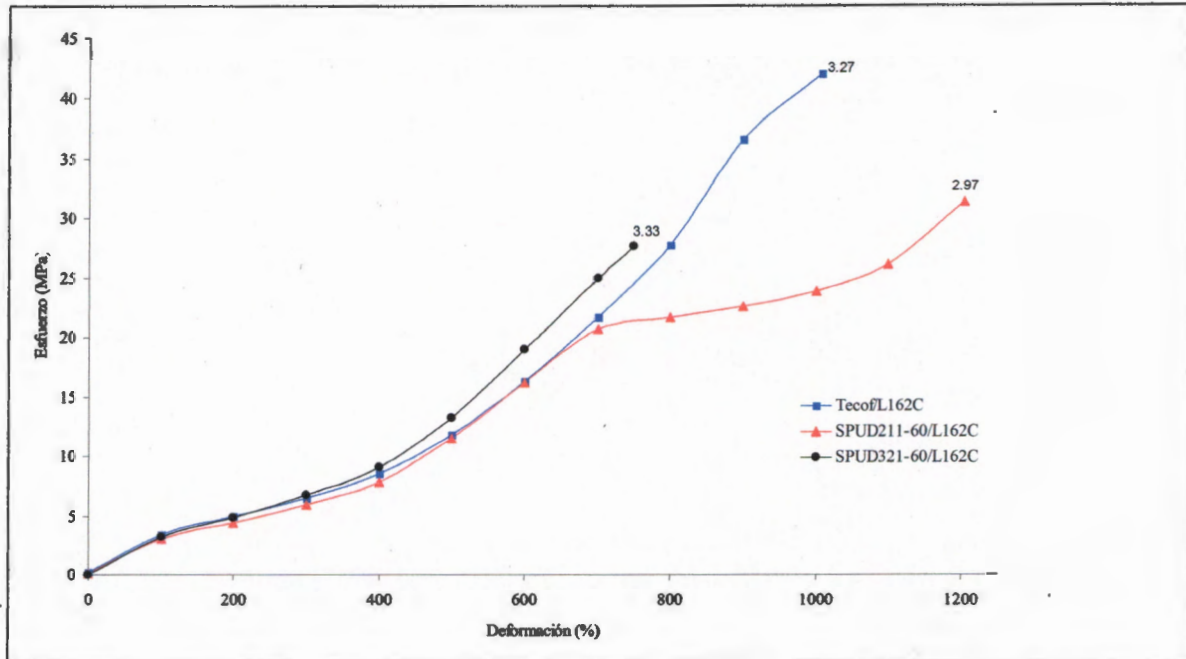


Figura 3.12. Curva de esfuerzo/deformación de laminados SPUD/Lycra® 162C, el módulo de Young se muestra en MPa y al 100% de deformación.

3.3.3. Propiedades mecánicas de compuestos fibra reforzados.

En general, se observó que los compuestos hechos con poliuretanos con un alto contenido de segmentos rígidos y la fibra más tenaz (Lycra® 162C), presentaron los módulos más altos (figuras 3.13 a 3.15). Además, se observó que los materiales compuestos preparados con SPUD321-60/L162C mostraron módulos más altos que sus contrapartes preparadas con SPUD211-60/L162C, y estos a su vez tuvieron módulos más altos que los compuestos de SPUD211-60/L162B. La determinación del efecto del contenido de fibra sobre las propiedades mecánicas a tensión fue más difícil de determinar, ya que los módulos de SPUD211-60 y SPUD321-60 se incrementaron cuando el material compuesto contenía el 10% de Lycra® 162C. Sin embargo el módulo se redujo con contenidos de fibra del 20 y 30% (tabla 3.7). En contraste, cuando la Lycra® 162B fue utilizada hubo una reducción en el módulo en todos los materiales compuestos preparados.

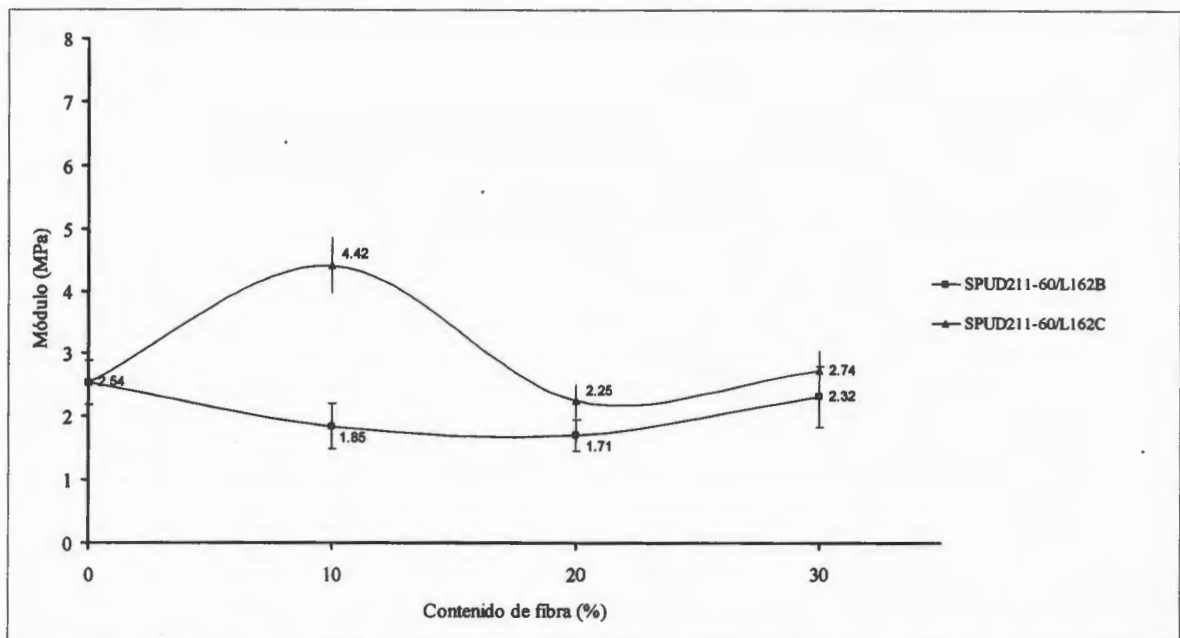


Figura 3.13. Variación del módulo con el contenido de fibra de materiales compuestos fibro reforzados SPUD211-60/ Lycra® 162B y 162C.

Estos resultados indican que la matriz formó una buena interfase con las fibras de Lycra® 162C al 10%, por otra parte, a contenidos más altos de fibra la impregnación de estas con el poliuretano es menor, ocasionando un aumento en los defectos del material compuesto, como se observó en las micrografías de SEM (figura 3.10).

La adición de fibras de Lycra® 162C al Tecoflex® SG-80A, dio lugar a materiales compuestos con módulos que se incrementaron con el aumento en la cantidad de fibras (figura 3.15). Sorprendentemente, el módulo del compuesto tecof/162C30 donde la matriz posee mayor cantidad de segmentos rígidos, fue comparable al del SPUD321-60/162C10; de nuevo se atribuyó este comportamiento a un entrecruzamiento del SPUD321-60.

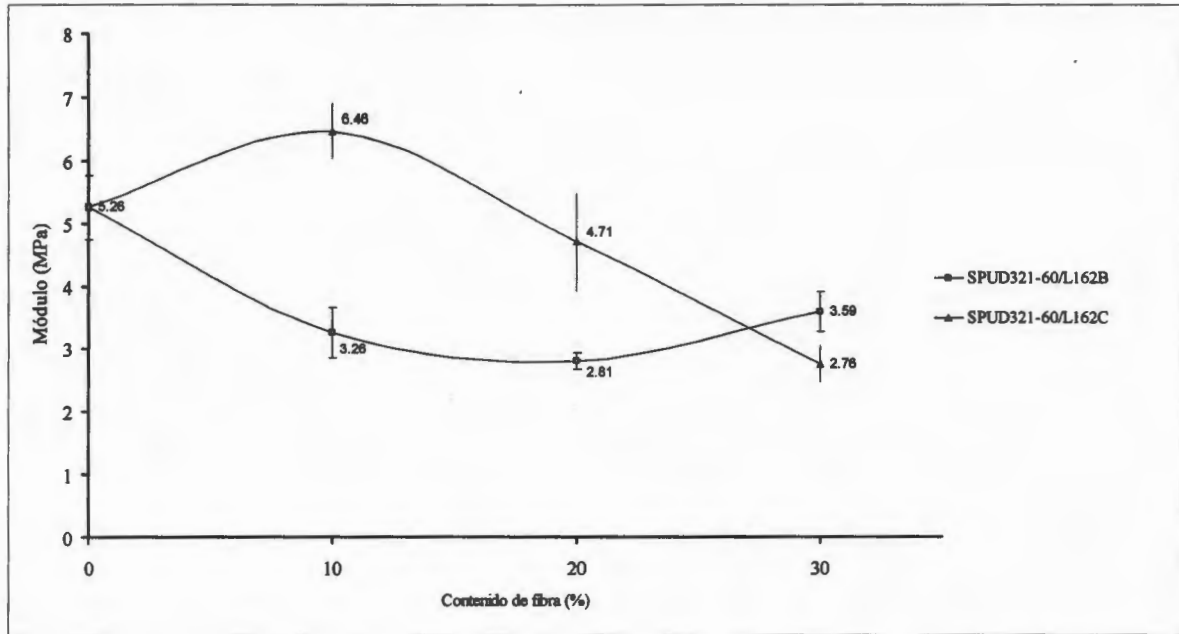


Figura 3.14. Variación del módulo con el contenido de fibra de materiales compuestos fibra reforzados SPUD321-60/ Lycra® 162B y 162C.

Los materiales compuestos con SPUD211-60, exhibieron una resistencia a esfuerzos a tensión en el intervalo de 7 a 14 MPa. Estos valores aún son elevados para aplicaciones como injertos vasculares pero sugieren que es posible controlar las propiedades mecánicas (disminuir más el módulo) mediante otros factores. Por ejemplo, la orientación de la fibra (menos de 90°) puede ser utilizada para reducir el módulo como ha sido sugerido para los materiales compuestos para aplicaciones biomédicas [45,46]. La tabla 3.7 resume la información de las curvas esfuerzo/deformación de los materiales compuestos fibra reforzados.

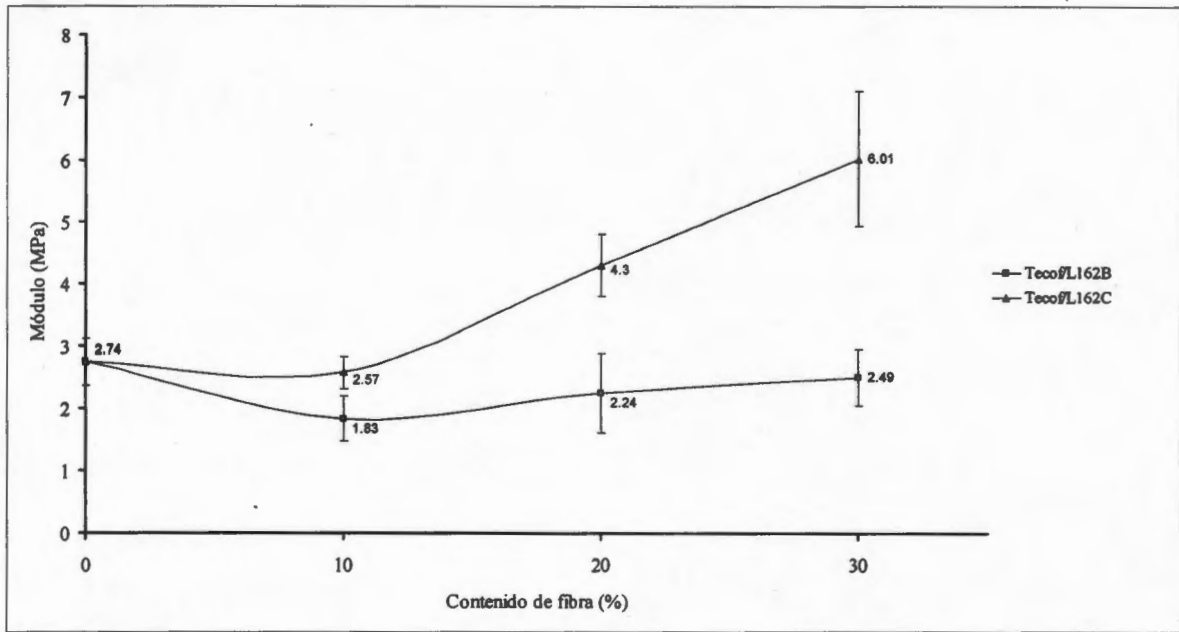


Figura 3.15. Variación del módulo con el contenido de fibra de materiales compuestos fibro reforzados Tecoflex® SG-80A / Lycra® 162B y 162C.

Tabla 3.7. Propiedades mecánicas de materiales compuestos fibro reforzados.

<i>Material compuesto</i>	<i>E (MPa)</i>	<i>Resistencia máxima (MPa)</i>	<i>Deformación máxima (%)</i>
Tecoflex SG-80A	2.74 ± 0.38	27.56 ± 5.30	780.67 ± 66.94
Lycra 162B	1.56±0.32 N/tex	0.15±0.02 N/tex	498.38±20.83
Lycra 162C	2.36±0.48 N/tex	0.29±0.16 N/tex	324.21±20.77
Tecof/162B10	1.83 ± 0.35	15.60 ± 3.66	754.93 ± 115.81
Tecof/162B20	2.24 ± 0.64	12.46 ± 1.21	471.51 ± 89.12
Tecof/162B30	2.49 ± 0.45	8.75 ± 1.16	278.40 ± 13.52
Tecof/162C10	2.57 ± 0.26	11.33 ± 1.17	419.50 ± 41.74
Tecof/162C20	4.3 ± 0.50	13.05 ± 1.23	244.58 ± 34.89
Tecof/162C30	6.01 ± 1.08	13.97 ± 2.79	195.07 ± 31.44
SPU211	2.54 ± 0.35	18.18 ± 4.24	586.43 ± 26.71
SPU211/162B10	1.85 ± 0.36	6.45 ± 1.41	270.88 ± 48.12
SPU211/162B20	1.71 ± 0.25	8.12 ± 1.22	373.20 ± 55.98
SPU211/162B30	2.32 ± 0.48	9.55 ± 2.42	307.35 ± 51.24
SPU211/162C10	4.42 ± 0.44	9.73 ± 1.11	187.49 ± 16.72
SPU211/162C20	2.25 ± 0.26	9.72 ± 1.56	383.69 ± 28.37
SPU211/162C30	2.74 ± 0.31	11.22 ± 1.48	271.20 ± 26.27
SPU321	5.26 ± 0.51	38.19 ± 5.81	642.77 ± 28.70
SPU321/162B10	3.26 ± 0.40	7.97 ± 0.90	299.02 ± 40.76
SPU321/162B20	2.81 ± 0.14	9.91 ± 0.73	271.20 ± 8.78
SPU321/162B30	3.59 ± 0.32	13.63 ± 1.36	311.41 ± 24.54
SPU321/162C10	6.46 ± 0.44	14.18 ± 1.20	222.50 ± 11.87
SPU321/162C20	4.71 ± 0.78	13.68 ± 2.83	238.85 ± 30.54
SPU321/162C30	2.76 ± 0.29	12.83 ± 1.42	307.86 ± 32.69

Tex=masa en gramos por 1,000 metros.

3.3.4. Análisis mecánico dinámico (DMA).

Los módulos de almacenamiento medidos a 25 °C mostraron valores más bajos para los compuestos con SPUD211-60 (figura 3.16.) respecto a los preparados con SPUD321-60 (figura 3.17.). Sin embargo, el efecto de reforzamiento por el contenido de fibras fue más claro en la matriz con bajo módulo. Este comportamiento contrasta con las observaciones hechas en las pruebas mecánicas, pero pueden ser explicadas considerando el menor tamaño (menos defectos) de los especímenes de muestra utilizados en las pruebas de DMA, lo cual indica que altos contenidos de fibras inducen defectos en el material que reducen las propiedades mecánicas, porque actúan como concentradores de esfuerzos (centros de fallas) y no como refuerzo.

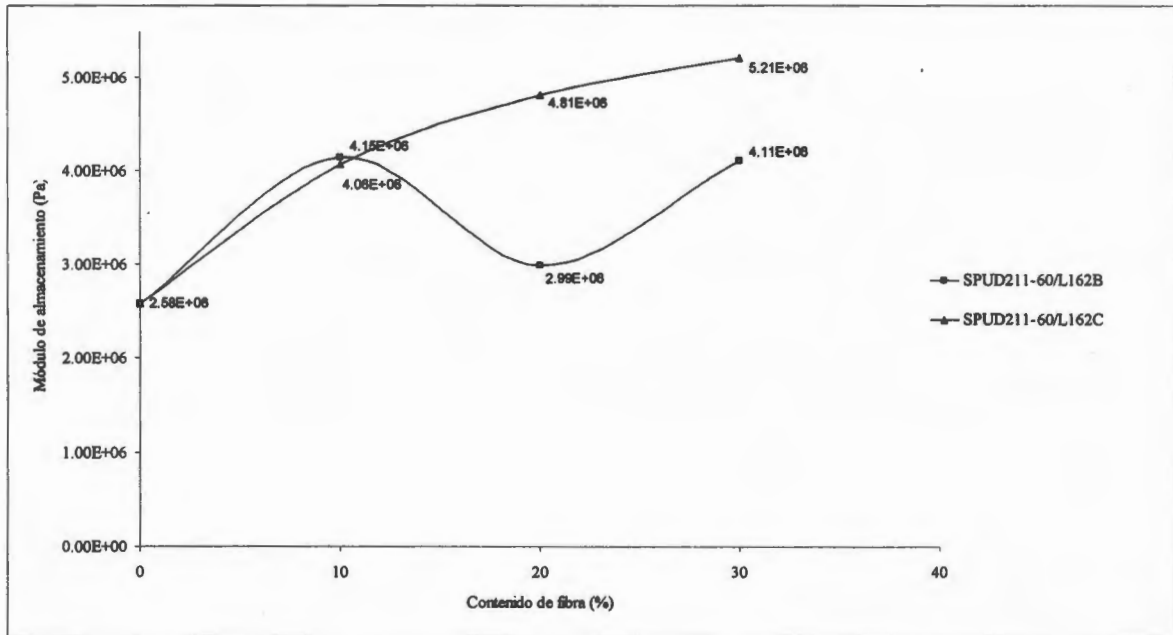


Figura 3.16. Variación del módulo de almacenamiento con el contenido de fibra de materiales compuestos SPUD211-60/Lycra® 162B y 162C.

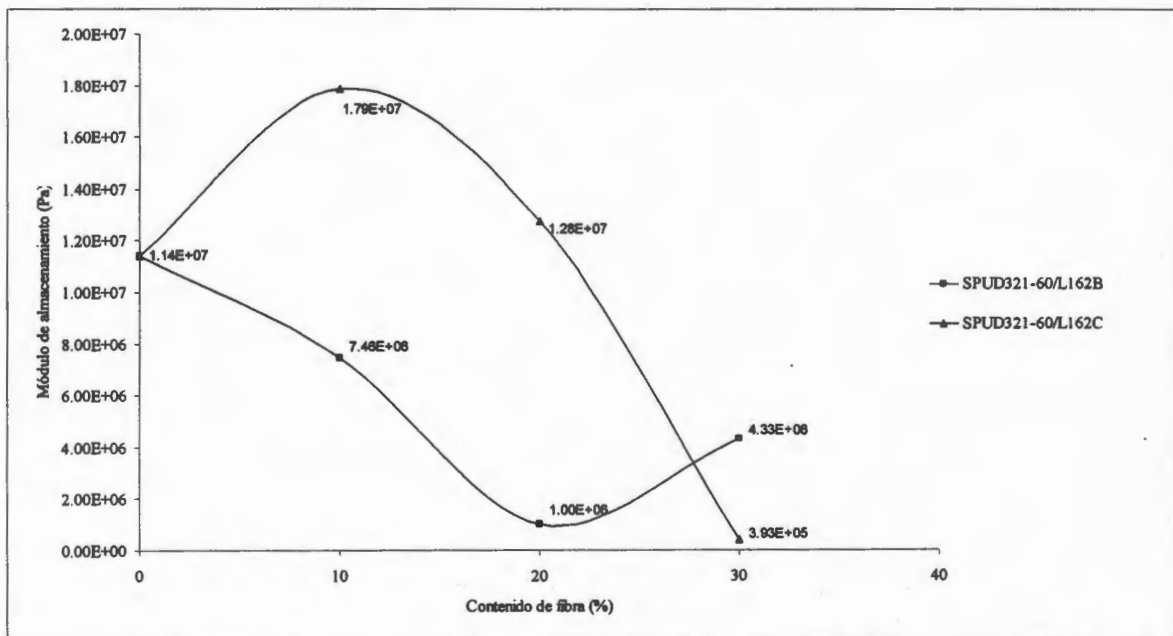


Figura 3.17. Variación del módulo de almacenamiento con el contenido de fibra de materiales compuestos SPUD321/Lycra® 162B y 162C.

Capítulo IV. Hemocompatibilidad y Modificación Superficial de Poliuretanos Segmentados.

4.1. Generalidades.

Los avances en el área de los biomateriales han contribuido al desarrollo de nuevas aplicaciones médicas y farmacéuticas. La mayoría de los materiales poliméricos, han sido diseñados tomando en cuenta sólo los requerimientos mecánicos de los dispositivos médicos para los cuales son empleados. Sin embargo, muchas veces estos materiales resultan inadecuados debido a que promueven reacciones locales y sistémicas en los sistemas biológicos en los que son utilizados. Estas reacciones pueden ser desde activaciones de la respuesta inmune, pasando por la coagulación de la sangre y formación de trombos. Las complicaciones clínicas derivadas de estas reacciones pueden ser, por ejemplo, el desprendimiento parcial del trombo que da lugar a la obstrucción de vasos sanguíneos (embolias) en el cerebro, pulmones y otros órganos comprometiendo la salud y la vida del paciente [47]. Por otra parte, la formación de trombos en dispositivos como las prótesis de válvulas cardíacas afectan el flujo sanguíneo elevando los esfuerzos cortantes que, además de ocasionar un flujo turbulento, puede promover la agregación plaquetaria dando lugar a la formación de más coágulos y por consecuencia embolias [48]. Por lo anterior, el desarrollo de polímeros con reducida trombogenicidad es uno de los objetivos más importantes en la ciencia de los biomateriales con aplicaciones cardiovasculares. De entre todos los materiales, la trombogenicidad de los poliuretanos ha sido ampliamente estudiada desde hace varias décadas [49] y la mayoría de los estudios sugieren que los poliuretanos segmentados tienden a ser más hemocompatibles que la mayoría de los polímeros [50]. Esta compatibilidad se cree que proviene de la separación de fases entre los segmentos suaves y rígidos de los mismos, y se ha observado que esta separación es de vital importancia en el grado de adsorción de proteínas sanguíneas y su interacción con las plaquetas [51,52].

4.2. Interacción entre los biomateriales y la sangre.

La trombosis inducida por contacto entre la sangre y la superficie de los biomateriales es uno de los principales problemas en el desarrollo de los dispositivos que se emplean en aplicaciones cardiovasculares. Cuando la superficie de un material es puesta en contacto con sangre, la respuesta inicial es la adsorción de proteínas plasmáticas, seguido de adhesión plaquetaria y la posterior activación de los mecanismos de la coagulación sanguínea, dando como resultado la formación de trombos [53].

4.2.1. Principios de adsorción de proteínas en biomateriales.

La adsorción de proteínas sobre una superficie está dada por una reducción en la energía libre interfacial [54]. La contribución de esta energía a la afinidad de adsorción está dada por una combinación entre las interacciones de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas e interacciones electrostáticas [55].

Cuando una superficie hidrofóbica es puesta en contacto con soluciones proteicas, las interacciones hidrofóbicas son las responsables de la adsorción superficial. Se considera que una superficie es hidrofóbica cuando aquella que exhibe un ángulo de contacto en agua (θ) $> 65^\circ$ [56].

Por otra parte, en superficies hidrofílicas las interacciones electrostáticas juegan un papel muy importante en la adsorción de las proteínas. Si las proteínas y la superficie del material tienen cargas eléctricas opuestas, la adsorción se llevará a cabo con gran afinidad [57]. Las interacciones electrostáticas superficiales están en función directa con el pH y la fuerza iónica de la solución en que se encuentran inmersos el material y la proteína. De esta manera el pH influye en la carga de las superficies, mientras que la fuerza iónica afecta la distancia sobre la cual las interacciones electrostáticas son efectivas [58]. Como es de imaginarse, si las proteínas y la superficie del material tienen la misma polaridad, se producirá una repulsión electrostática. Sin embargo, se ha observado que proteínas como la mioglobina, hemoglobina y albúmina sérica bovina, las cuales poseen estructuras

menos estables, pueden ser adsorbidas en superficies hidrofílicas bajo ciertas condiciones de repulsión electrostática, esto último nos sugiere una pérdida en la forma de la estructura de la proteína adsorbida [59].

4.3. Hemostasia.

La hemostasia, se define como la interrupción de la hemorragia de un vaso sanguíneo lesionado, requiere de la actividad combinada de factores vasculares, plaquetarios y plasmáticos y es contrarrestada por mecanismos reguladores que limitan la acumulación de plaquetas y fibrina en el área de la lesión. Las anomalías de la hemostasia pueden desencadenar hemorragias excesivas o trombosis.

La hemostasia representa el cese fisiológico de la hemorragia por medio de un mecanismo complejo que involucra un cambio de estado físico, de líquido a sólido con la formación de fibrina, y la retención del coágulo en una malla insoluble.

El sistema de la hemostasia se subdivide en dos sistemas fisiológicos importantes; la hemostasia primaria, donde se lleva a cabo fundamentalmente la interacción entre el endotelio y la plaqueta; y por otro lado, la hemostasia secundaria o coagulación, donde participan los factores de coagulación que interaccionan sobre una superficie catalítica, para formar una red de fibrina e integrar el coágulo sanguíneo. La vasoconstricción inicial, la función de células endoteliales y la formación del coágulo hemostático juegan un papel en la hemostasia temprana. Sin embargo, la formación del coágulo de fibrina a través de una serie de reacciones bioquímicas es esencial para una hemostasia adecuada. La coagulación sanguínea es un proceso que involucra múltiples enzimas, cofactores y superficies celulares para la formación del coágulo insoluble [60].

4.3.1. Hemostasia primaria.

4.3.1.1. Factores vasculares.

Los factores vasculares reducen el flujo sanguíneo ocasionado por las lesiones mediante vasoconstricción local y compresión de los vasos lesionados por la sangre extravasada en los tejidos circundantes.

4.3.1.2. Factores plaquetarios.

El primer paso en el proceso de coagulación empieza con la activación de las plaquetas, las cuales se agregan para formar un tapón hemostático que disminuye el sangrado [61]. Las plaquetas se adhieren al área lesionada de la pared vascular y forman agregados, denominados tapones hemostáticos, que tienen una función importante en el cierre hemostático. Las plaquetas también liberan factores que aumentan la vasoconstricción (p. ej., serotonina, tromboxano A_2), inician la reparación de la pared vascular (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y proporcionan sitios en la superficie de la membrana y componentes para la formación de complejos enzima-cofactor en las reacciones de coagulación de la sangre.

Las plaquetas circulantes no se adhieren al endotelio normal ni entre sí hasta que se rompe el revestimiento endotelial de un vaso y queda expuesta una superficie subendotelial. La adhesión plaquetaria requiere de la secreción por parte de las células endoteliales de una proteína denominada factor von Willebrand (vWF), que se encuentra tanto en la pared vascular como en el plasma; durante la adhesión, el vWF se une a un receptor glucoprotéico presente en la superficie de la membrana plaquetaria (glucoproteína Ib) [62]. A continuación, el colágeno y la primera trombina que se forma en el área lesionada producen la activación de las plaquetas. Estas reacciones activan la fosfolipasa C, una enzima que hidroliza los fosfolípidos de inositol (fosfolípido procoagulante). Los productos de esta reacción activan la proteincinasa C e incrementan la concentración de Ca^{+2} en el citosol plaquetario, lo que produce lo siguiente:

1. Las plaquetas cambian de forma y desarrollan pseudópodos largos (fig 4.1).
2. Se forma un receptor sobre la membrana de la superficie plaquetaria a partir de las glucoproteínas IIb y IIIa. El fibrinógeno y otras proteínas adhesivas se unen a este receptor causando la agregación de las plaquetas.

3. Las plaquetas secretan difosfato de adenosina (ADP), que también puede producir activación de las plaquetas adherentes y reclutar nuevas plaquetas para el tapón hemostático en formación.
4. En el interior de las plaquetas se activa un mecanismo que produce la contracción de la actomiosina plaquetaria. De esta manera se comprime y consolida el tapón hemostático, fijándose aún más al área lesionada [60].

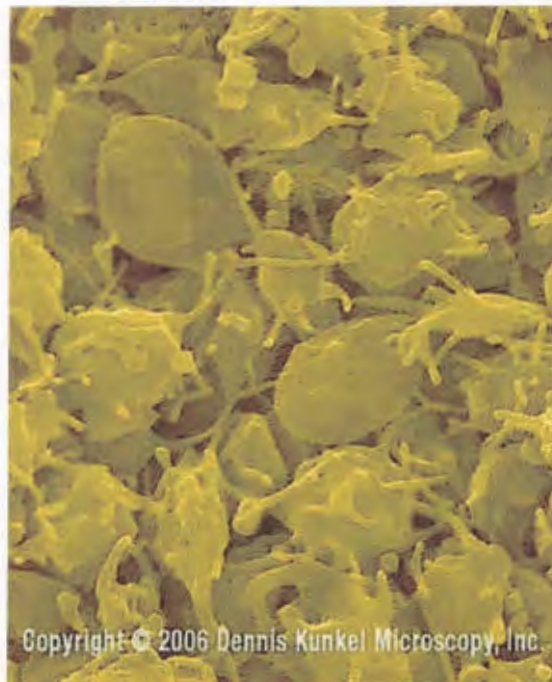


Figura 4.1. Plaquetas activadas.

4.3.2. Hemostasia secundaria.

La coagulación de la sangre después de una herida y la posterior disolución del coágulo, son fenómenos en los que están involucradas reacciones entre enzimas proteolíticas y cofactores (factores plasmáticos), estas reacciones reciben el nombre de cascadas de coagulación [63].

4.3.2.1. Factores plasmáticos.

Las reacciones de coagulación sanguínea constituyen el segundo elemento clave del cierre hemostático, el coágulo de fibrina, este añade el volumen preciso para el cierre. La nomenclatura de los componentes de estas reacciones se muestra en la tabla 4.1.

Tabla 4.1. Factores plasmáticos que intervienen en la coagulación sanguínea.

<i>Factor</i>	<i>Forma activa</i>	<i>[] plasmática (µg/ml)</i>
Vía intrínseca		
Cinínógeno de alto peso molecular	Cofactor	70
Precalcicreína. Factor Fletcher	Serina proteasa	50
VIII. Globulina anti hemofílica	Cofactor	0.1
IX. Factor Christmas	Serina proteasa	6
XI. Precursor de tromboplastina	Serina proteasa	4
XII. Factor Hageman o de contacto	Serina proteasa	30
vWF. Factor von Willebrand	Cofactor de adhesión plaquetaria	7
Vía Extrínseca		
VII. Proconvertina	Serina proteasa	0.5
TF. Factor tisular	Cofactor	0
Vía común		
I. Fibrinógeno	Coagulo	2,500
II. Protrombina	Serina proteasa	100
V. Proacelerina	Cofactor	7
X. Factor Stuart-Prower	Serina proteasa	10
XIII. Factor estabilizador de fibrina	Transglutaminasa	15

- La coagulación es descrita por dos vías diferentes: la vía extrínseca y la vía intrínseca, coincidiendo estas dos en una vía común en la que comparten el último paso de consolidación del coágulo (figura 4.2.).

La coagulación implica la interacción de las proteínas plasmáticas (factores de plasmáticos) además de tromboplastina y calcio. Se han ofrecido algunas teorías para describir la conversión de protrombina en trombina, siendo la más aceptada la que describe una secuencia de acontecimientos iniciados por la activación del

factor XII (factor Hageman) a su forma activa por contacto con sustancias extrañas (colágeno) [64]. La formación de trombina también es iniciada por sustancias tisulares que se encuentran fuera del torrente sanguíneo, liberadas a partir de áreas de lesión. La formación de fibrina a partir del fibrinógeno es el paso siguiente en la fase de coagulación, ésta es una reacción dependiente de la trombina. Los monómeros que constituyen a la fibrina, se combinan para formar un gel, que en presencia del factor XIII (factor estabilizante de la fibrina) y el calcio, se convierten en un coágulo estructurado de fibrina que provee hemostasis permanente [60].

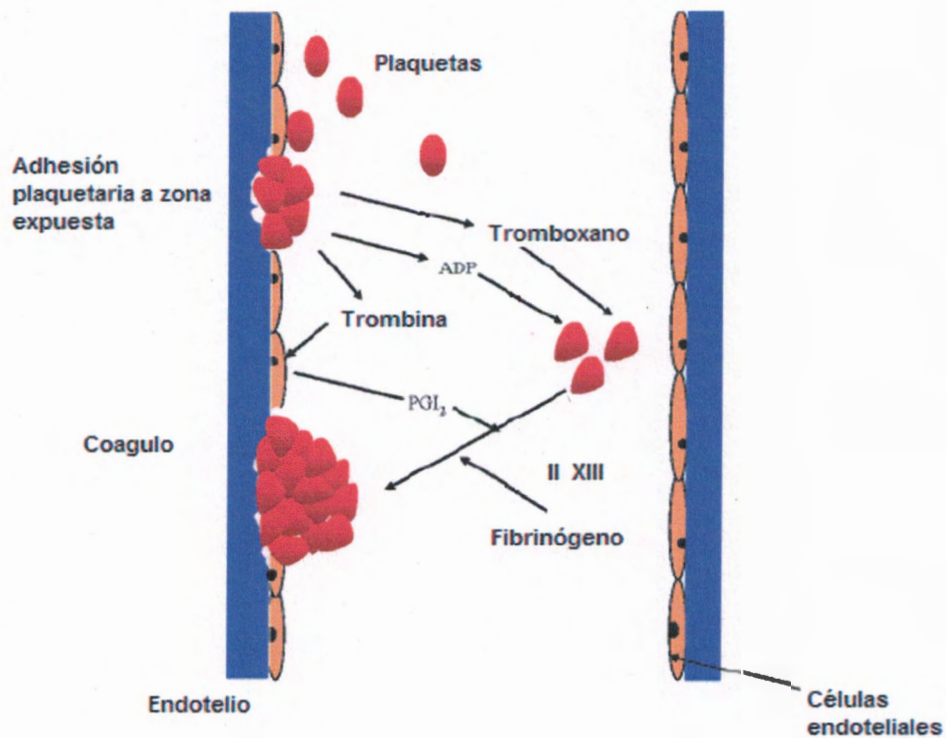


Figura 4.2. Formación de coágulo.

4.4. Terapia anticoagulante y modificación superficial.

4.4.1. Terapia anticoagulante.

La hemocompatibilidad puede ser resuelta, en cierta medida, por la administración de anticoagulantes, sin embargo estas drogas pueden causar algunos trastornos como el aumento del tiempo de coagulación y hemorragias [65]. Los anticoagulantes más utilizados son la warfarina, la heparina y la hirudina.

4.4.1.1. Warfarina.

La warfarina es un compuesto de la familia de las coumarinas, las cuales actúan como inhibidores competitivos de la vitamina K. Esta vitamina controla la formación en el hígado de los factores de coagulación II (protrombina), VII (proconvertina), IX (factor Christmas, componente tromboplastínico) y X (factor Stuart). Otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K son la proteína C, la proteína S y la proteína Z; siendo las dos primeras anticoagulantes [60].

4.4.1.2. Heparina.

La heparina es una mezcla heterogénea de sulfatos de muco polisacáridos, ésta se une a la superficie de las células endoteliales y a una gran variedad de proteínas plasmáticas. Su actividad biológica es dependiente de la antitrombina, de esta manera inhibe la acción de la trombina y también bloquea la activación del factor X entre otros [60].

4.4.1.3. Hirudina.

La hirudina es un polipéptido con una longitud de cadena de 65 o 66 aminoácidos, y fue aislada originalmente de la saliva de la sanguijuela *Hirudo medicinalis* [66]. La acción anticoagulante es el resultado de una inhibición directa y específica del sitio activo de la trombina, por esta razón la hirudina no ejerce actividad inhibitoria contra otras proteasas [67].

4.4.1.4. Sustancias generadoras o liberadoras de óxido nítrico.

El óxido nítrico (NO por sus siglas en inglés) es un potente agente antiplaquetario, y la liberación continua desde la superficie de las células endoteliales previene la activación y la adhesión de las plaquetas sobre las paredes de los vasos sanguíneos sanos, de la misma manera es un relajante del músculo liso. El óxido nítrico también es conocido como un inhibidor de la proliferación de las células que forman el endotelio liso. Debido a las características antes mencionadas, se han propuesto sustancias que liberen el óxido nítrico como drogas sistémicas para reducir la re-estenosis que ocurre en las etapas posteriores a los procedimientos de angioplastia [68].

En el cuerpo humano, el óxido nítrico liberado por las células endoteliales es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por la enzima óxido-nítrico sintetasa (NOS por sus siglas en inglés) [69]. El óxido nítrico reacciona rápidamente con el oxígeno y el súper óxido, este último generado a través de la reacción de la xantina oxidasa sobre la xantina [70], formando otros óxidos de nitrógeno (figura 4.3.), algunos de ellos tóxicos. Sin embargo, *in Vivo*, la vida media del óxido nítrico es prolongada y la concentración de óxido nítrico libre es regulada al mismo tiempo a través de la unión de varios aceptores como los metales (por ejemplo con el hierro del grupo hem de la hemoglobina) y tioles como la L-cisteína (CySH), L-glutathiona (GSH) entre otros, dando lugar a los S-nitrosotioles [71].

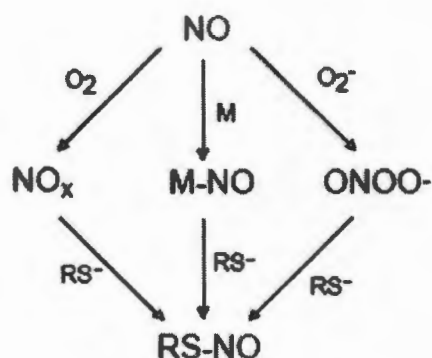


Figura 4.3. Reacciones del óxido nítrico con otros óxidos.

Por lo anterior, los materiales poliméricos que posean la capacidad de generar o liberar óxido nítrico, en cantidades iguales o superiores a las producidas por las células endoteliales y por períodos de tiempo prolongados, podrían resolver los problemas de trombosis y estenosis ocasionados por los implantes biomédicos.

Una forma de obtener polímeros con las características antes mencionadas es a través de la incorporación de liberadores de óxido nítrico en el polímero. Los compuestos comúnmente utilizados como liberadores de óxido nítrico son los aminoácidos tiolados como la L-cisteína y la L-glutathiona. Estos reaccionan con nitrosotioles como la S-nitroso albúmina (AlbSNO), esta última es la mayor donadora de óxido nítrico en el plasma sanguíneo, en una reacción espontánea de trans nitrosación (figura 4.4.), con la posterior liberación del NO [72].



Figura 4.4. Mecanismo de reacción general para la transnitrosación de los tioles.

La reacción anterior puede ocurrir por tres mecanismos diferentes:

1. Descomposición catalizada por iones metálicos. Esta ruta requiere de la reducción de Cu^{+2} a Cu^{+1} , donde este último reacciona con el RSNO para liberar óxido nítrico, formando un ion tiolato y regenerar el Cu^{+2} . En adición, el tiolato puede reducir el Cu^{+2} a Cu^{+1} creando un ciclo catalítico para degradar todas las especies de RSNO presentes.
2. Por otra parte, compuestos reductores como el ascorbato (derivado del ácido ascórbico o vitamina C) pueden generar Cu^{+1} a partir de Cu^{+2} bajo condiciones fisiológicas, y producir la liberación de óxido nítrico.
3. El tercer mecanismo es la ruptura homolítica del enlace S-NO por medio de luz que se encuentre en el intervalo de longitud de onda de 330-350 ó 560-600 nm, liberando óxido nítrico y produciendo enlaces disulfuro entre los tioles involucrados en la reacción [73].

El control de la liberación de óxido nítrico es importante debido a que a tasas muy altas se pueden presentar efectos citotóxicos y carcinogénicos, mientras que a niveles muy bajos la concentración no es suficiente para inhibir la agregación plaquetaria. Además, la rugosidad de la superficie del polímero y el cambio en las propiedades mecánicas pueden ser causa de complicaciones [74].

4.4.2. Modificación superficial.

Por muchos años las investigaciones se han encaminado hacia el desarrollo de recubrimientos para mejorar la hemocompatibilidad de los dispositivos de uso médico. En este sentido, los recubrimientos a base de heparina han demostrado que aumentan la compatibilidad de materiales en contacto con sangre.

Existen varios métodos para inmovilizar biomoléculas en superficies poliméricas: adsorción física, utilizando interacciones electrostáticas y de van der Waals; dispersión de micelas; uniones covalentes entre otras. Las uniones covalentes son las más adecuadas para obtener injertos con mayor tiempo de permanencia

en el soporte. Estas uniones se pueden llevar a cabo por medio de radiación (UV, radiación ionizante, etc.), tratamientos con plasma, injertos por copolimerización, entrecruzamientos, oxidación no específica (ozono), modificación de grupos funcionales específicos, entre otros [22]. Para formar uniones covalentes sobre la superficie de un polímero, esta debe tener grupos reactivos (-OH, -NH₂, -COOH, -SH o -CH=CH₂) que permitan la inmovilización, si el soporte polimérico no contiene ningún grupo susceptible entonces es necesario introducirlo por cualquiera de los métodos antes mencionados [75]. Se han desarrollado procesos para inmovilizar anticoagulantes como la heparina y la hirudina [76], inhibidores plaquetarios [77] y polímeros sulfonados [78] en poliuretanos, sin embargo todavía existen algunos problemas relacionados con estos procedimientos, incluyendo cambios conformacionales *in Vivo*, y la degradación enzimática de la biomolécula (ej, la hidrólisis de la heparina por la heparinasa) [76].

4.5. Materiales.

Para la modificación superficial se utilizaron los poliuretanos sintetizados, SPUD211-60, SPUD321-60 y el de referencia Tecoflex[®] SG-80A (Thermedics). El isocianato empleado fue el 4,4'-metilen bis(ciclohexil isocianato), HMDI (Aldrich). El catalizador fue octanoato de estaño de la marca Polysciences Inc.(Warrington, PA, USA). Los disolventes fueron, dimetil sulfóxido (DMSO, Merck) acetona, éter etílico y tolueno (los tres de Aldrich).

4.6. Modificación superficial.

4.6.1. Pruebas de absorción de disolvente (hinchamiento).

Estas se realizaron con la finalidad de elegir el disolvente adecuado para la modificación superficial. El disolvente utilizado debería ser capaz de producir un hinchamiento del poliuretano sin llegar a disolverlo. Posteriormente, el HMDI se disolvería en el medio seleccionado y se haría reaccionar con L-glutamina. Para estos experimentos, se pesaron muestras de aproximadamente 0.5 g, las cuales se colocaron en el interior de viales de vidrio, estos fueron adicionados con 5 ml

del disolvente. Se realizaron determinaciones del peso de las muestras durante 24 horas y el hinchamiento se reportó como el porcentaje de líquido absorbido.

4.6.2. Injerto de L-glutaciona en poliuretanos.

La inmovilización de L-glutaciona se llevó a cabo a través de la reacción de grupos isocianato (NCO, activos), por medio de una reacción de alofanato, por contacto superficial de películas de poliuretano o Lycra con una solución al 7.5 % de HMDI (grado reactivo) en el disolvente adecuado y utilizando 0.15% de octanoato de estaño como catalizador. La reacción se llevó a cabo a 50 °C durante 2 segundos, bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, el poliuretano con el injerto de HMDI fue puesto en contacto en una solución de L-glutaciona (L-glutaciona reducida, Aldrich) (0.2 mg/ml, 0.6 mg/ml, 1 mg/ml) en el mismo disolvente durante 30 segundos. Después de este tiempo, los poliuretanos fueron lavados con el disolvente y posteriormente lavados exhaustivamente con agua destilada para eliminar los residuos del aminoácido y del disolvente. Finalmente, las muestras fueron secadas bajo vacío a 30 °C por 48 horas.

4.7. Caracterización superficial.

4.7.1. Determinación de grupos tioles por Espectroscopia.

4.7.1.1. Espectroscopía IR.

Los espectros de infrarrojo de los poliuretanos segmentados modificados fueron obtenidos en un equipo FTIR Nicolet Protegé 460 mediante la técnica de reflectancia total atenuada (ATR). Los espectros fueron obtenidos directamente sobre la superficie de las películas en el intervalo espectral de 4000 a 650 cm^{-1} promediando 50 barridos y con una resolución de 4 cm^{-1} .

4.7.1.2. Espectroscopía UV-vis.

Se determinó la presencia de grupos tioles libres en las superficies modificadas por medio del reactivo de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoico), Sigma)

(4.0 mg/ml en buffer de acetato pH=7.3 Aldrich), en un equipo Beckman DU-7800, las mediciones se realizaron a 412 nm.

4.7.2. Ángulos de contacto.

Las propiedades superficiales fueron obtenidas por la medición de los ángulos de contacto en un sistema Krüss G10, empleando la técnica de la gota estática. Después de la formación de una película de poliuretano, esta se lavó con agua destilada y se secó exhaustivamente en una estufa con vacío a 50 °C por 48 horas. Los líquidos utilizados para los experimentos fueron agua destilada y iodo metano. La energía superficial del sólido fue obtenida mediante la ecuación de Owens-Wendt-Rabel [79].

4.7.3. Ensayos de hemocompatibilidad.

Se obtuvieron muestras de sangre de 10 ml cada una de siete voluntarios sanos, tres hombres y cuatro mujeres, con edades comprendidas entre los 19 y 42 años. Las muestras de Lycra[®], poliuretano modificado y de control se colocaron cada una en viales de cristal y fueron puestas en contacto con la sangre recién muestreada y sin anticoagulante. El tiempo de permanencia fue de 14 minutos y posteriormente las películas fueron lavadas con buffer de fosfatos en solución salina (Fluka).

4.7.4. Microscopía.

4.7.4.1. Microscopía óptica.

Las muestras provenientes de los ensayos de hemocompatibilidad se tiñeron utilizando 2 ml del reactivo de Wright (Sigma) por cada muestra. Posteriormente, se lavaron con buffer de fosfatos (Aldrich) y se dejaron secar a temperatura ambiente. Las observaciones se realizaron en un microscopio Leica DMLM a través de un objetivo de 50x.

4.7.4.2. Microscopía electrónica de barrido (MEB)

Las muestras provenientes de los ensayos de hemocompatibilidad fueron recubiertas con oro bajo vacío y las microfotografías se obtuvieron en un microscopio electrónico de barrido Jeol JSM-6360 LV.

Capítulo V. Resultados y Discusiones de Modificación Superficial de Poliuretanos Segmentados.

5.1. Modificación superficial.

5.1.1. Pruebas de absorción de disolvente (hinchamiento).

En la figura 5.1 se presenta el comportamiento de los poliuretanos ante la presencia de varios disolventes. Es claro que la absorción de tolueno fue la más notoria con valores para SPU211 de 778.04%, SPU321 de 280.82% y de 446.10% para el Tecoflex[®] SG-80A.

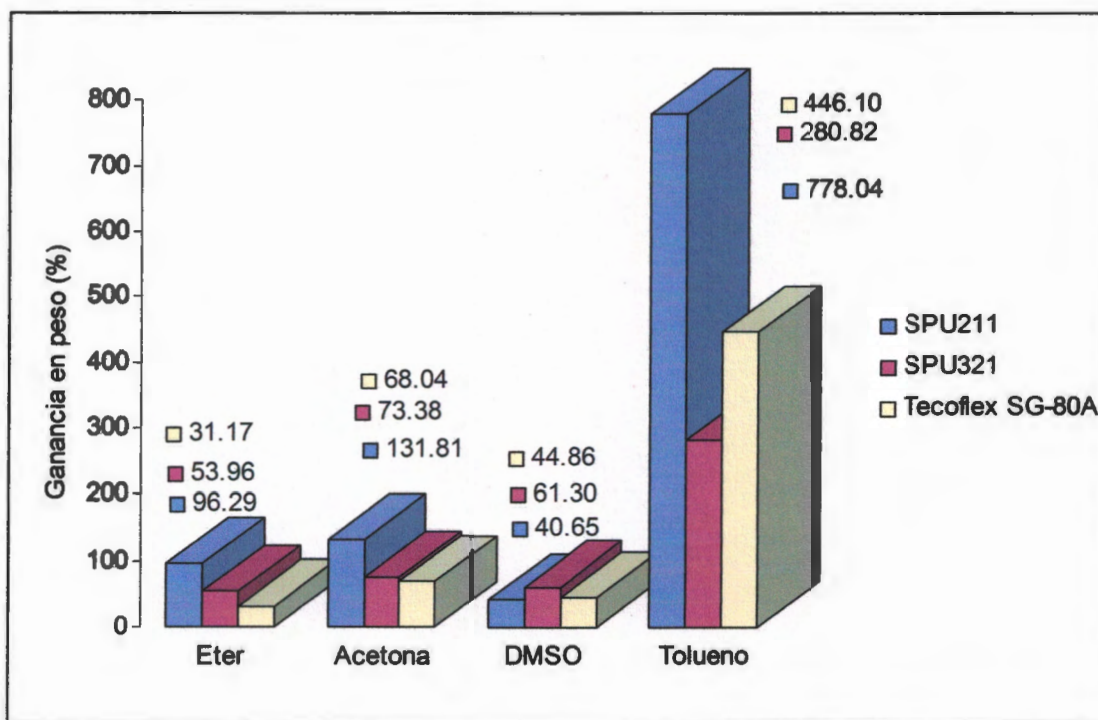


Figura 5.1. Variación de la capacidad de absorción de disolvente en los poliuretanos sintetizados y de referencia.

Estos valores indican que el tolueno es el disolvente menos indicado para llevar a cabo el proceso de modificación superficial, debido a que el hinchamiento va más allá de la superficie del material. Esto también ocasiona el debilitamiento y la posible disolución del SPU a la temperatura de modificación superficial. Los tres

disolventes restantes presentaron un comportamiento similar, eligiéndose al DMSO por tener una tasa de absorción baja y una mejor disolución de la L-glutamina que será injertada posteriormente.

5.1.2. Injerto de L-glutamina.

La reacción del HMDI con los segmentos rígidos del poliuretano depende de varios factores como el grado de absorción de disolvente (hinchamiento), el tipo de poliuretano, el disolvente utilizado, la temperatura de reacción, el tiempo, y el catalizador. Durante el procedimiento para injertar el HMDI al poliuretano SPUD321-60, se observó la disolución inmediata de este poliuretano en la solución de HMDI-DMSO, mientras que en los poliuretanos SPUD211-60 y Tecoflex[®] SG-80A no se observó este comportamiento. Es posible que la disolución se haya llevado a cabo por la mayor cantidad de segmentos rígidos presentes en esta formulación, en comparación de la SPUD211-60; por lo tanto, existe un número mayor de sitios de reacción con el HMDI, lo que probablemente ocasionó la ruptura o disolución de estos segmentos. La reacción que probablemente se lleva a cabo se muestra en la figura 5.2.

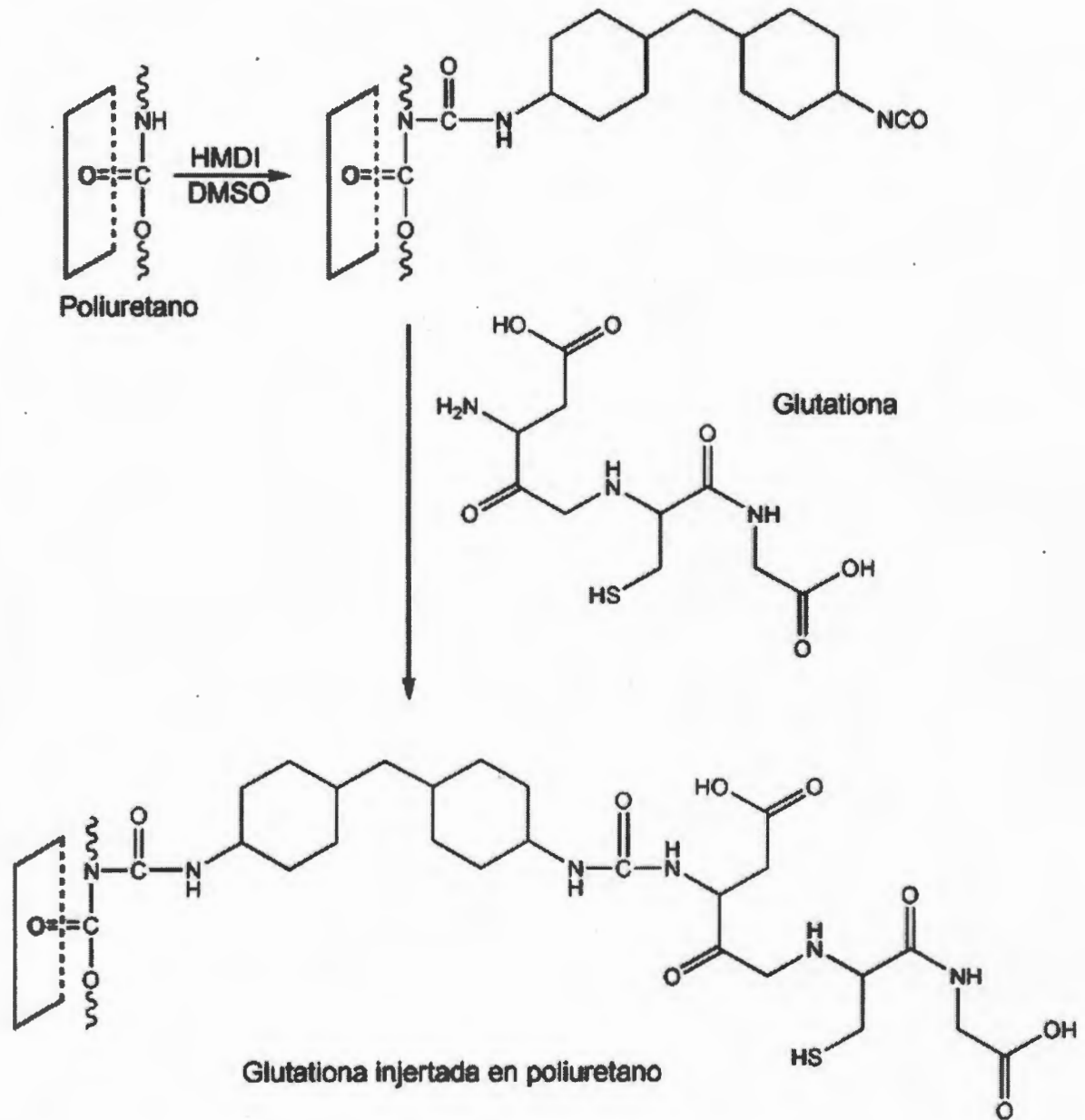


Figura 5.2. Reacción de injerto de L-glutaciona en poliuretanos segmentados. Modificado de la referencia 80.

5.2. Caracterización de los poliuretanos modificación superficialmente.

5.2.1. Determinación de grupos tioles por espectroscopia.

5.2.1.1. Espectroscopia FTIR.

Después de tratar a los poliuretanos con la solución de HMDI-DMSO , el espectro de infrarrojo mostró la presencia de una banda de absorción a 2273 cm^{-1} que corresponde al grupo isocianato de HMDI. Esta señal desapareció después de la reacción con la L-glutaciona, indicando en el caso de SPU211 glut 0.2 mg/ml que el isocianato reaccionó con la L-glutaciona. En esta misma muestra se observó la desaparición de la banda a 3317 cm^{-1} que corresponde a los hidrógenos libres del NH de los segmentos rígidos del poliuretano que reaccionaron con el isocianato injertado (figura 5.3.).

En relación a la misma muestra, se presentó una banda a 1450 cm^{-1} que corresponde a la suma de las flexiones del enlace N-H de amina secundaria de la L-glutaciona y de los N-H residuales del poliuretano. La señal a 2520 cm^{-1} del enlace S-H de la L-glutaciona no fue detectada en las muestras injertadas, probablemente debido a la formación de un puente disulfuro entre dos grupos tioles cercanos; estos grupos absorben por debajo de los 600 cm^{-1} , la cual se encuentra debajo del intervalo que permite la técnica de ATR. A concentraciones mayores de L-glutaciona no se observaron cambios con respecto al poliuretano sin injerto, probablemente debido a la saturación de las soluciones de L-glutaciona que no permitieron la interacción entre ésta y los grupos isocianato injertados. Los espectros de los injertos realizados al Tecoflex[®] SG-80A presentaron características similares.

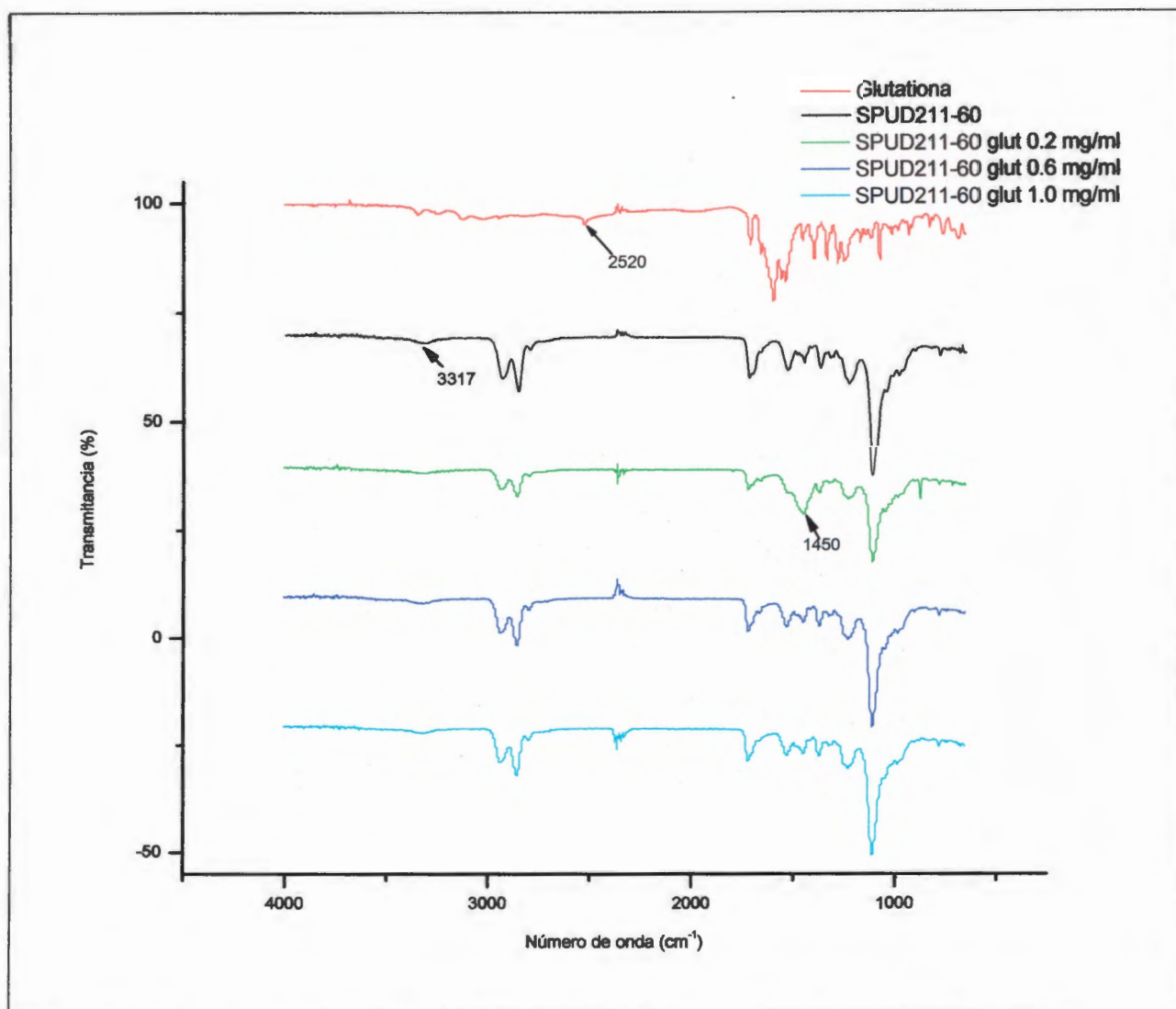


Figura 5.3. Espectros de IR de poliuretanos segmentados modificados con L-glutathiona.

5.2.1.2. Espectroscopía UV-vis.

Las pruebas para identificar y cuantificar la presencia de grupos tioles en la superficie de los poliuretanos injertados con L-glutathiona mediante espectroscopia de UV-vis fueron negativas. Esto se debe a que no se observó algún cambio en la coloración con el reactivo de Ellman. Como se explicó en la sección anterior, esto puede deberse a la formación de enlaces disulfuro entre los grupos tioles (como

ocurre en la sangre) tal y como se muestra en la figura 5.4. La falta de resultados en la detección de grupos

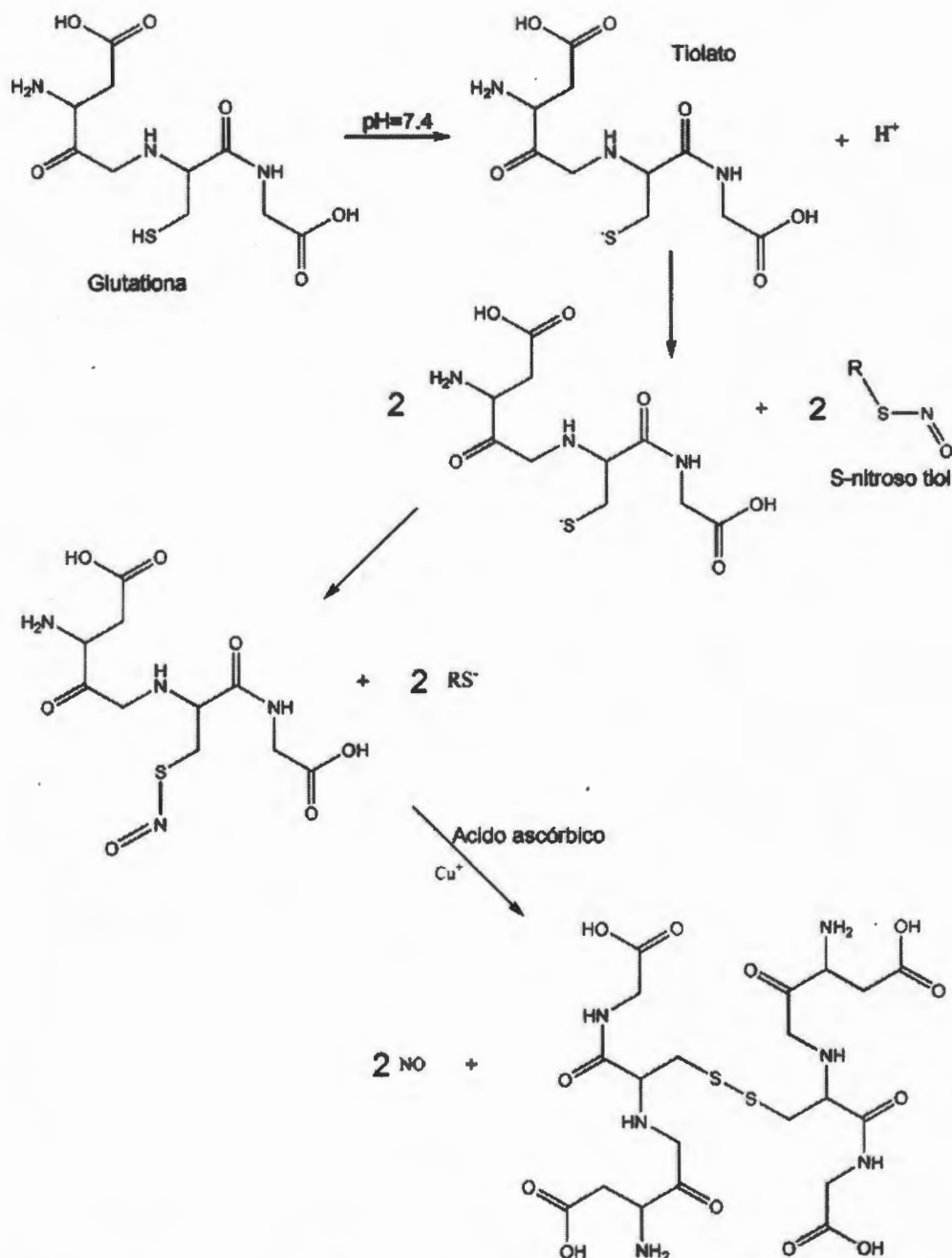


Figura 5.4. Reacción en sangre de la Transnitrosación de L-glutathiona y formación de disulfuro.

tioles provenientes de la L-glutamina también puede explicarse debido a una concentración baja de estos grupos. Alferiev [81] ha reportado un grupo tiol por cada 150 \AA^2 proponiendo que un método fluorimétrico para la determinación de estos grupos es mucho más sensible.

5.2.2. Ángulos de contacto.

El ángulo de contacto es una medida común para determinar el carácter hidrofílico/hidrofóbico de una superficie. Este dato nos puede dar información sobre las propiedades energéticas de la superficie, mojabilidad o humectación, heterogeneidad y rugosidad [82]. La humectación depende mucho de la energía superficial del sólido e influye en el grado de contacto con el medio fisiológico [83,84].

Los datos de la naturaleza hidrofóbica de los poliuretanos sintetizados y el de referencia se muestran en la tabla 5.1. Estos presentaron ángulos de contacto en agua elevados (parcialmente humectados) y ángulos de contacto en yodometano bajos, lo cual produce un elevado componente dispersivo con baja contribución polar. Es de hacer notar que en el caso de los poliuretanos sintetizados, la componente polar se incrementa con la cantidad de segmentos rígidos.

Tabla 5.1. Ángulos de contacto y energías superficiales de poliuretanos segmentados.

<i>Poliuretano</i>	<i>Angulo de contacto en agua (θ)</i>	<i>Angulo de contacto en yodometano (θ)</i>	<i>CST (mN/m)</i>	<i>SSE (mN/m)</i>	<i>CD (mN/m)</i>	<i>CP (mN/m)</i>
Tecoflex [®] SG-80A	66.9	51.7	13.9	44.3	33.3	11.0
SPUD211-60	74.7	46.3	34.8	42.5	36.3	6.3
SPUD321-60	57.7	32.6	39.5	55.5	43.1	12.4

CST= Tensión superficial crítica; SSE=Energía superficial del sólido; CD=Componente dispersivo; CP=Componente polar.

El carácter hidrófobo es aconsejado en los materiales con los que son fabricados los "stents" cardiovasculares para evitar una posible obstrucción. La tensión

superficial crítica (CST) para los poliuretanos SPUD211-60 y SPUD321-60 indica que son buenos materiales para aplicaciones en contacto con sangre ya que se ha sugerido que valores de CST (20-30 mN/m) son recomendables para producir superficies tromboresistentes, aunque este factor no correlaciona consistentemente con los tiempos de coagulación de la sangre.

5.3. Ensayos de hemocompatibilidad.

5.3.1. Microscopia óptica de superficies modificadas.

La figura 5.5 muestra las imágenes de microscopia óptica de las superficies de los poliuretanos sintetizados, Tecoflex[®] SG-80A y Lycra[®] modificados. Como se puede observar, es imposible hacer una identificación adecuada de las células sanguíneas depositadas en los elastómeros, debido a la afinidad que existe entre el poliuretano y la tinción de Wright, y se podría considerar que esta afinidad es mejor que con las células. Lo que si es evidente es el grado de deterioro de la superficie (poros oscuros) ocasionado por la inmovilización de L-glutaciona.

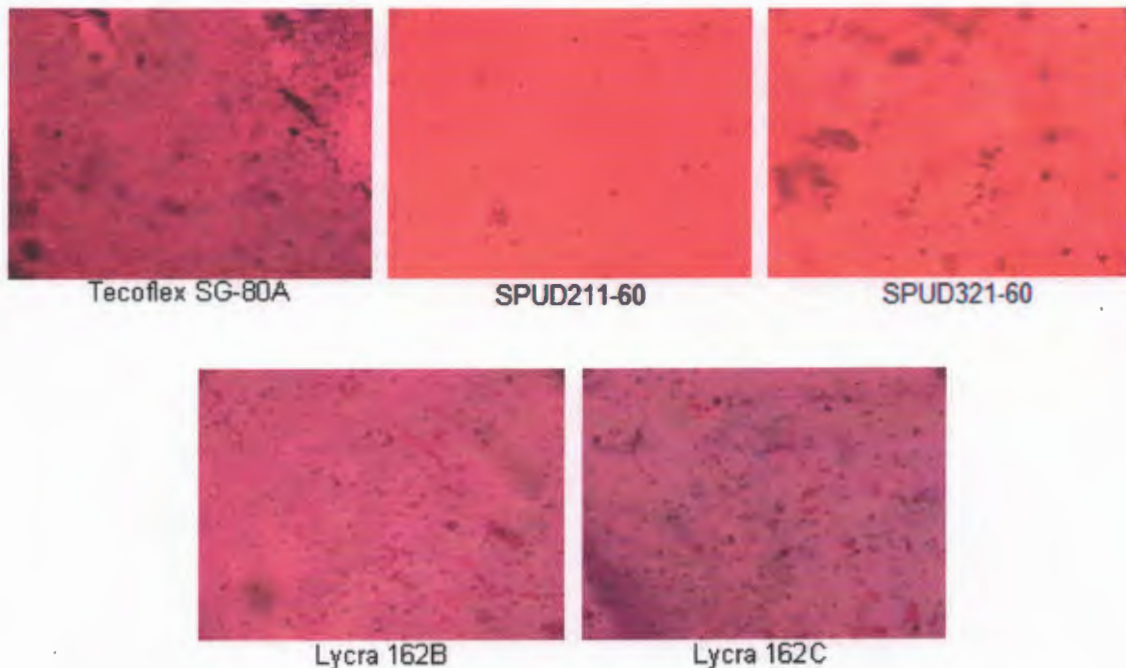


Figura 5.5. Micrografías ópticas de la superficie de los poliuretanos modificados con L-glutaciona después de su contacto con sangre.

5.3.2. Microscopía electrónica de barrido (MEB) de superficies modificadas.

En la figura 5.6 se puede observar que el procedimiento de modificación superficial produjo imperfecciones en la superficie de todos los materiales, comparados con los de control que no fueron modificados. Las superficies de las películas de Lycra[®], tanto de la L162B como de la L162C y del control, se encuentran colonizadas por glóbulos rojos y plaquetas. Sin embargo, las muestras con la modificación superficial no presentaron plaquetas activadas (con pseudópodos), a diferencia de los controles que si las tienen. Es importante mencionar que en la Lycra[®] 162C se observó una red de fibrina que une a los glóbulos rojos y a las plaquetas.

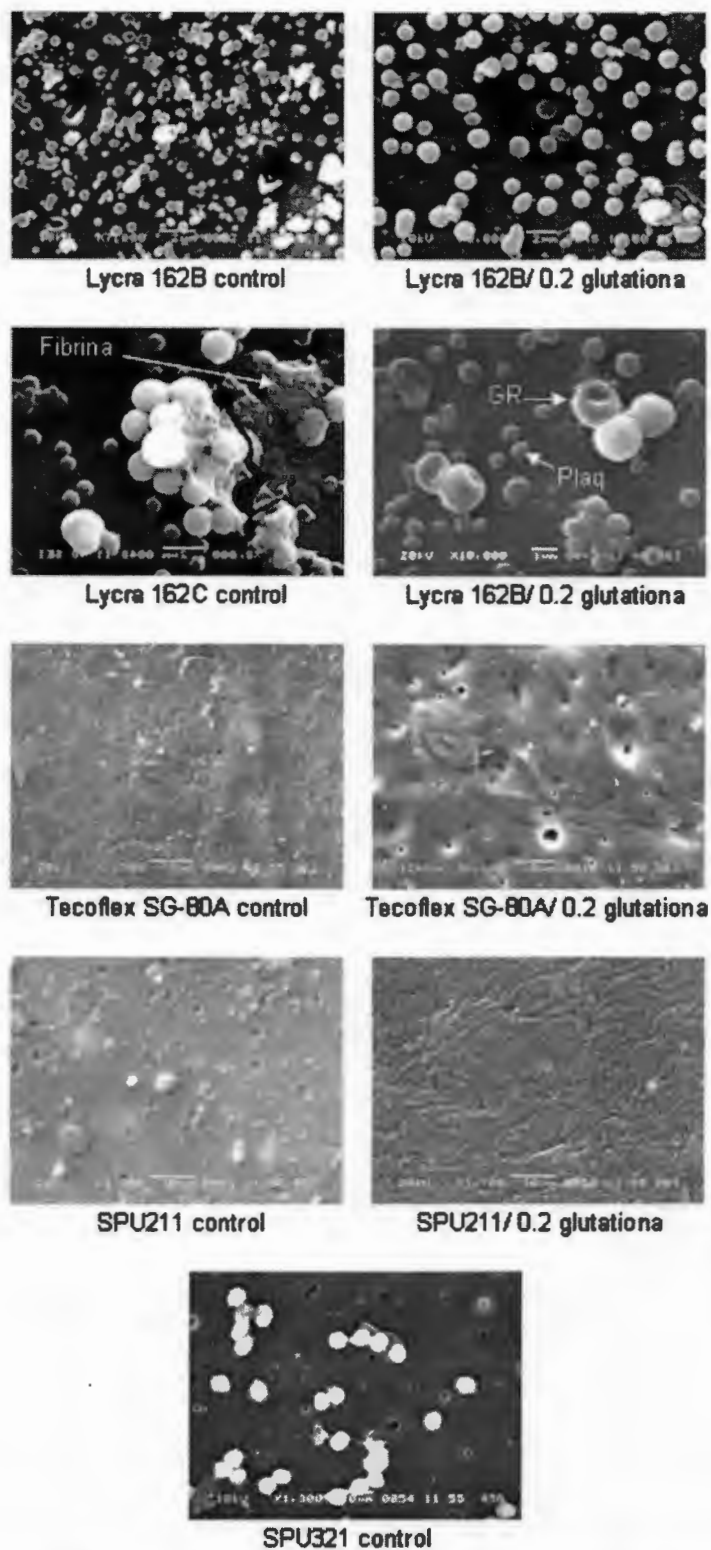


Figura 5.6. Micrografías electrónicas (MEB) de poliuretanos modificados con L-glutaciona después de su contacto con sangre.

También se observó que el Tecoflex® SG-80A y el SPUD211-60 tienen una buena hemocompatibilidad antes de ser modificados. Cuando estos fueron modificados con L-glutathiona tampoco se observaron plaquetas en su superficie a pesar de la rugosidad de la misma. Se observaron células en la superficie de SPUD321-60 sin modificar, sobre todo plaquetas, donde algunas se encontraban activadas. Por lo tanto esta formulación puede considerarse, en términos de hemocompatibilidad, como intermedia entre el Tecoflex® SG-80A, el SPUD211-60 y la Lycra®.

Conclusiones.

Se prepararon poliuretanos segmentados para aplicaciones cardiovasculares a través de en una reacción en masa de dos etapas utilizando HMDI (4,4'-metileno-bis-(ciclohexil isocianato), PTMG (politetrametilen glicol) y BD (1,4-butanodiol). La naturaleza segmentada no fue demostrada por los métodos espectroscópicos, aunque utilizando el análisis termogravimétrico, fue posible la determinación del contenido de segmentos rígidos. Estos polímeros presentaron una temperatura de transición vítrea (T_g) de los segmentos suaves a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una transición endotérmica por encima de los $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ atribuida a la fusión de los segmentos rígidos. Los poliuretanos segmentados sintetizados y Lycra[®] fueron exitosamente utilizados para preparar materiales compuestos con propiedades mecánicas interesantes. De este modo, se obtuvieron materiales compuestos laminados bicapa con resistencias tensiles mayores a 20 MPa y módulos inferiores a 4 MPa . Por otra parte, los materiales compuestos fibro reforzados con 10% de Lycra[®] presentaron módulos de 6.4 MPa y resistencias tensiles del orden de los 14.1 MPa . En este último caso, fue evidente que la adición de Lycra[®] en forma de fibras, ocasionó una marcada reducción en las propiedades mecánicas en comparación con los materiales laminados.

Utilizando el reactivo de Ellman no se obtuvo evidencia del injerto de L-glutathiona sobre la superficie del poliuretano. Sin embargo, las pruebas de hemocompatibilidad mostraron la presencia de plaquetas, aunque estas no se encontraban en su forma activa. Esto hace suponer que el grupo tiol sí se encontraba libre pero en cantidades muy pequeñas e indetectables, aunque en suficiente concentración como para donar óxido nítrico e inhibir la ruta intrínseca de coagulación.

Recomendaciones.

El uso de materiales compuestos en aplicaciones biomédicas ofrece nuevas opciones y posibilidades al diseño de implantes. La elección del tipo de material compuesto dependerá de la geometría y del nivel de esfuerzo requerido en la prótesis o en el tejido que se reemplace. Por ejemplo, para prótesis vasculares de bajo calibre se puede usar un material compuesto de bajo módulo elástico y bajo esfuerzo a tensión como los poliuretanos reforzados con fibras para evitar debilitamientos en la pared de la prótesis (similar a los aneurismas vasculares).

En cuanto a la modificación superficial, se sugiere determinar por fluorescencia la presencia de grupos tioles y realizar las pruebas de hemocompatibilidad con suero sanguíneo rico en plaquetas para poder evaluar la efectividad de la modificación superficial.

Bibliografía.

1. World health statistics 2006. World Health Organization.
2. V. Burke, N. Hasirci. *J.Bioact. Comp. Poly.* **3**, 232 (1988).
3. K. Stokes, J. Anderson, R. McVenes, C. McClay, *Cardiovasc Pathol.* **4**, 163-172 (1995).
4. S.L. Cooper, A.V. Tobolsky. *J. Appl.Polym. Sci.* **10**, 1837-1844 (1966).
5. J.T. Garrett, J. Runt, J.S. Lin. *Macromolecules* **33**, 6353-6359 (2000).
6. J.T. Garrett, C.A. Siedlecki, J. Runt. *Macromolecules* **34**, 7066-7070 (2001).
7. N.M.K, Lamba, K.A. Woodhouse, S.L. Cooper. *Polyurethanes in biomedical applications.* (1998). Boca Raton, USA. CRC Press,. pp 277.
8. M. Ratier, D. Khatmi, J.G. Duboudin. *Applied organometallic chemistry.* **6**, 293-296 (1992).
9. R. Herrington, K. Hock. *Flexible Polyurethane Foams*, 2nd Ed., The Dow Chem Co: (1998).
10. C. H. Y. Chen, R. M. Briber, E. L. Thomas, M. Xu, W. J. MacKnight, *Polymer.* **24**, 1333-1340 (1983).
11. A. Marcos-Fernández, G. Abraham, J. San Román. *Simposio Latinoamericano de Polímeros*, Acapulco, México, pp.41 (2002).
12. S. Gogolewsky. *Trends Polym Sci.* **1**, 47-61 (1991).
13. M. Szycher. *J. Biomater. Appl.* **3**, 297-402 (1988).
14. Z. Zhang, M.W. King, Y. Marois, M. Marois. *Biomaterials.* **15**, 1099-1112 (1994).
15. J. Colligon, A. Dekker, A. Curry, C. Kirkpatrick. *J. Mater. Sci. Mat. Med.* **7** 119 (1996).
16. K. Miyamoto, T. Sugimoto, M. Okada, S. Maeda. *J. Artif. Organs.* **5**, 113-116 (2002).
17. T. Courtney, M.S. Sacks, J. Stankus, J. Guang , W.R. Wagner. *Biomaterials* **27**, 3631-3638 (2006).

-
18. N. Vyavahare, Q. Lu, K. Ganeshan, D. Simionescu. *Biomaterials* **25**, 5227-5237 (2004).
 19. D. Swartz, J. A. Russell, S. Andreadis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **288**, 1451-1460 (2005).
 20. B.C. Isenberg, C. Williams, R. T. Tranquillo. *Circ Res* **98**, 25-35 (2006).
 21. C. Hepburn. *Polyurethane Elastomers*. Applied Science Publishers, 48 (1982).
 22. B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Shoen, J.E. Lemons. *Biomaterials science, An introduction to materials in medicine*; (1996). USA. pp.270.
 23. Severian, Dumitriu., *Polymeric Biomaterials*. Marcel Dekker, USA, (2002), pp. 322-323.
 24. C. McMillin. *Rubber Chemistry and Technology*. **67**, 429-433 (1994).
 25. A. Hiltner, J.J. Cassidy, E. Baer. *Ann.Rev.Mater.Sci.* **15**, 455- 459 (1985).
 26. S. Iannace, G. Sabatini, L. Ambrosio, L. Nicolais. *Biomaterials*. **16**, 675-680 (1995).
 27. S.W. Shalaby, J. Stephenson, L. Schaap. (1984). *Composite Sutures of Silk and Hydrophobic Thermoplastic Elastomers*. US Patent (to Ethicon Inc.) 4 461 298.
 28. H.P. Greisler, E.D. Endean, J.J. Klosak, J. Ellinger, J.W. Dennis, K. Buttle, D.U. Kim. *J. Vasc. Surg.* **7**, 697-705 (1988).
 29. K. Yamamura, T. Sakurai, H. Kizawa, H. Harada. *Jap. Pat. Appl.* **92**, 58845 (1992).
 30. L. Pinchuk, *J. Biomat. Sci. Polym. Edn.* **6**, 225-267 (1994).
 31. Y. Nakagawa, K. Ota, Y. Sato, S. Teraoka, T. Agishi, *Artif Organs.* **19**, 1227-1232 (1995).
 32. B.S. Gupta, V.A. Kasyanov, *J. Biomed. Mater. Res.* **34**, 341-349 (1997).
 33. B. Pourdeyhimi, D. Wagner. *J. Biomed. Mat. Res.* **20**, 375-409 (1986).
 34. E.P. Squiller, J. Rosthauser. *Mod.Paint Coat.* **77**, 28-32, 35 (1987).
 35. L. Gomes, Y. Kawano, *J. Appl. Polym. Sci.* **79**, 910-919 (2001).
 36. R.F. Storey, J.W. Sherman. *Macromolecules.* **35**, 1504-1512 (2002).

-
37. L. Maritxalar, Aplicación de FTIR al análisis de poliuretanos segmentados, PhD Thesis, Departamento de Ciencia de Polímeros, Universidad del País Vasco, 36-46 (1998).
 38. E. Yilgor, I. Guclu, T. C. Ward, G. L. Wilkes. *Polymer*. **47**, 4105-4114 (2006).
 39. M. Song, W.C. Chen, T.L. Yu, K. Linliu, Y. H. Tseng. *J. appl. polym. Sci.* **62**, 827-834 (1996).
 40. J.M. Richards, W.H. McClennen, L.C. Meuzelaar. *J. App. Pol. Sci.* **34**, 1967-1975 (1987).
 41. N. Grassie, M. Zulfiqar, M.I. Guy. *J. Pol. Sci. Pol. Chem. Ed.* **18**, 265-274 (1980).
 42. E. A. Turi, *Thermal Characterization of Polymeric Materials*. (1981), Academic Press Inc, Orlando, FL. pp.406-408.
 43. K.P. Menard. *Dynamic Mechanical Analysis, a practical introduction*. (1999), CRC press LLC, USA. pp.117.
 44. Z. Petrovic, J.Ferguson, *Prog. Polym. Sci.* **16**, 695-836 (1991).
 45. B. Gershon, D. Cohn, G. Marom. *Biomaterials* **13**, 1, 38-43 (1992).
 46. G. Marom, A. Reuveni, D. Cohn. *Biomaterials* **14**, 2, 127-131 (1993).
 47. W.R. Wagner, R.D. Schaub, E.N. Sorensen, T.A. Snyder, C.R. Wilhelm, S. Winowich, H.S. Borovetz, R.L. Kormos. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **11**, 1239-1259 (2000).
 48. D. Bluestein, Y.M. Li. I.B. Krukenkamp. *J. Biomech.* **35**, 1533-1540 (2002).
 49. T. Okano, T. Aoyagi, K. Kataoka, K. Abe, Y. Sakurai, M. Shimada, I. Shinohara. *J. Biomed. Mat. Res.* **20**, 919-927 (1986).
 50. H. D. Wabers, R. W. Hergenrother, A. J. Coury, S. L. Cooper. *J. App. Biomat.* **3**, 167-176 (1992).
 51. K.G. Tingey, J.D. Andrade. *Langmuir.* **7**, 2471-2478 (1991).
 52. A. Takahara, J. Tashita, T. Kajiyama, M. Takayanagi, W.J. MacKnight. *Polymer.* **26**, 987-996 (1985).
 53. J.H. Lee, Y.M. Ju, W.K. Lee, K.D. Park, Y.H. Kim. *J Biomed Mater Res.* **40**, 314-323 (1998).
-

-
54. K. Nakanishi, T. Sakiyama, K. Imamura. *J. Biosci. Bioeng.* **91**, 233-244 (2001).
55. M. Malmsten. *J. Colloid Interface Sci.* **207**, 186-199 (1998).
56. E.A. Vogler. *Adv. Colloid Interface Sci.* **74**, 69-117 (1998).
57. W. Norde, J.P. Favier. *Colloids Surfaces* **64**, 87-93 (1992).
58. H. Larsericsdotter, S. Oscarsson, J. Buijs. *J. Colloid Interface Sci.* **237**, 98-103 (2001).
59. A. Kondo, F. Murakami, K. Higashitani. *Biotechnol. Bioeng.* **40**, 889-894 (1992).
60. El manual Merck de diagnóstico y terapéutica, sexta edición (1978). pp. 282-349.
61. E.W. Davie, K. Fujikawa, W. Kisiel. *Biochemistry.* **30**, 10364-10370 (1991).
62. R.E. Bottenus, A. Ichinose, E.W. Davie. *Biochemistry* **29**, 11195-11209 (1990).
63. K.G. Mann, R.J. Jenny, S. Krishnaswamy. *Ann. Rev. Biochem.* **57**, 915-956 (1988).
64. F.R. Rosendaal. *N Engl J Med.* 335-587 (1996).
65. M. Torn, F.R. Rosendaal. *Br. J. Haematol.* **123**, 676-682 (2003).
66. R.P. Harvey, E. Degryse, L. Stefani, F. Schamber, J.P. Cazenave, M. Courtney, P. Tolstoshev, J.P. Lecocq. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **83**, 1084-1088 (1986).
67. J.I. Witting, P. Bourdon, J. Jablonski, J.M. Maranganore, J.W. Fenton. *Biochem. J.* **283**, 737-743 (1992).
68. M.C. Frost, M.M. Reynolds, M.E. Meyerhoff. *Biomaterials.* **26**, 1685-1693 (2005).
69. D.W. Stepp, Y. Nishikawa, W.M. Chilian. *Circulation* **100**, 1555-1561 (1999).
70. D. Lyn H. Williams. *Acc. Chem. Res.* **32**, 869-876 (1999).
71. P.L. Feldman, O.W. Griffith, D.J. Stuehr. *Chem. & Eng. News.* **20**, 26-38 (1993).
72. H. Gappa-Fahlenkamp, R.S. Lewis. *Biomaterials* **26**, 3479-3485 (2005).
-

-
73. M.C. Frost, M. E. Meyerhoff. *J Biomed Mater Res* 72A. 409-419 (2005).
74. X. Duan, R.S. Lewis. *Biomaterials* **23**, 1197-1203 (2002).
75. A. Hambardzumyan, S. Biltresse, Y. Dufrene, J. Marchand-Brynaert. *J. Coll. Interf. Sci.* **252**, 443-449 (2002).
76. D.K. Han, K.D. Park, K. Ahn, S.Y. Jeong, Y.H. Kim. *J Biomed Mater Res.* **23**, 87-104 (1989).
77. H.J. Jacobs, T. Okano, S.W. Kim. *J. Biomed. Mater. Res.* **23**, 611 (1989).
78. J.P. Santerre, P. Hove P, N.H. VanderKamp, J.L. Brash. *J. Biomed. Mater. Res.* **26**, 39 (1992).
79. D.K. Owens, R.C. Wendt, *J. Appl. Polym. Sci* **13**, 1744-1747 (1969).
80. G.A. Abraham, A. de Queiroz, J. San Román. *Biomaterials.* **23**, 1625-1638 (2002).
81. I.S. Alferiev, I. Fishbein. *Biomaterials.* **23**, 4753-4758 (2002).
82. D.Y. Kwok, A.W. Neumann. *Colloids and Surfaces A-Physicochemical and Engineering Aspects.* **161**, 31-48 (2000).
83. D.V. Kilpadi, G.N. Raikar, J. Liu, J.E. Lemons, Y. Vohra, J.C. Gregory. *J. Biomed. Mater. Res.* **40**, 646-659 (1998).
84. C.M. Stanford, J.C. Keller, M. Solursh. *J. Dental. Res.* **73**, 1061-1071 (1994).

Apéndice A

A.1. Química sanguínea.

Resultados del análisis a la sangre utilizada para las pruebas de hemocompatibilidad.

Tabla A-1. Resultados de química sanguínea.

EXAMENES HEMATOLOGICOS							
	Pacientes						
	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	H	M	M	M	M	H	H
Fórmula Roja							
Hemoglobina	13.58	13.46	12.97	13.93	12.92	13.12	12.31
Glóbulos Rojos	4,880,000	4,755,000	4,660,000	5,100,000	4,630,000	4,570,000	4,490,000
Hematocrito	44	43	42	44	42	41	40
CMHG	31	31	31	31	31	31	31
HGM	29	29	29	29	29	28	28
VGM	94	93	93	94	93	93	92
Plaquetas mm ³	349,000	382,000	362,000	391,000	337,000	388,000	389,000
Fórmula Blanca							
Leucocitos	8,900	6,000	8,600	8,400	7,500	5,100	7,300
Linfocitos	3,560	2,100	3,526	2,856	2,250	1,122	1,898
Monocitos	89	60	86	168	150	51	73
Eosinófilos	178	120	86	168	150	102	146
Basófilos	0	0	0	0	0	0	0
Mielocitos	0	0	0	0	0	0	0
Juveniles	0	0	0	0	0	0	0
Cayados	89	120	172	168	150	102	73
Segmentados	4,984	3,600	4,730	5,040	4,800	3,723	5,110

A.2. Técnica de tinción hematológica.

COLORANTE DE WRIGHT

Reactivos

Colorante de Wright 0,3 g

Metanol (CH₃OH) 97,0 mL

Glicerol 3,0 mL

Procedimiento

Disolver en un mortero el colorante con el glicerol. Una vez disuelto se adiciona el etanol trasvasándolo a un frasco ámbar, luego agite. Filtrar antes de usar.

SOLUCION AMORTIGUADORA TAMPONADA

Reactivos

Hidrofosfato disódico (Na₂HPO₄ · 2H₂O) 3,76 g

Fosfato de potasio dihidrogenado 2.10 g

Agua destilada c.s.p. 1000 cc

Ajustar a un pH de 7,2 para coloraciones de Wight o Leishman.

Procedimiento

Mezclar todos los reactivos y guardar en frasco de vidrio en lugar fresco

TINCION CON COLORANTE DE WRIGHT

El colorante de Wright va a permitir suministrar un medio para estudiar la sangre y determinar las variaciones y anormalidades de estructura, forma y tamaño de los eritrocitos, su contenido de hemoglobina y sus propiedades de coloración. La información obtenida de un frotis de sangre periférica depende en gran parte de la calidad del extendido y la coloración.

Materiales

Colorante de Wright.

Frasco gotero.

Solución amortiguada tamponada.

Procedimiento

Una vez obtenido el frotis sanguíneo, se le dejará secar entre 15 y 20 minutos. Luego se coloca la preparación en un soporte y se cubre con el colorante de Wright, dejándolo por espacio de 5 minutos. Posteriormente se añade solución amortiguada tamponada en partes iguales hasta obtener un brillo metálico, dejando 6 minutos adicionales. Finalmente se lava con agua corriente y se deja secar. Se coloca en el microscopio y, con pequeño aumento, se revisa la calidad de la coloración, la cantidad aproximada de glóbulos blancos y se escoge el sitio para iniciar el recuento. Se coloca una gota de aceite de inmersión y se enfoca a un aumento de 100x La forma de los glóbulos rojos se examinará detenidamente observando además del color (cantidad de hemoglobina), presencia de plaquetas, su agrupación y distribución.