

## **POLIURETANO POROSO/HIDROXIAPATITA: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN**

**N.A. Rangel Vázquez<sup>\*1</sup>, H.E. De Alva Salazar<sup>1</sup>, J. Romero García<sup>2</sup>**

*1\* División de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto Tecnológico de Cd. Madero.  
Juventino Rosas y Jesús Urueta S/N Col. Los Mangos. Cd. Madero, Tamps., 89440, México.  
doc\_aurea@yahoo.com.mx*

*2 Centro de Investigación en Química Aplicada. Blvd. Enrique Reyna Hermosillo No. 140,  
Saltillo Coahuila, México.*

**Abstract-** En este trabajo de investigación se estudia la obtención de composites de poliuretano poroso/hidroxiapatita, debido a la excelente biocompatibilidad de los poliuretanos porosos y en combinación con la hidroxiapatita  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , el cual es el principal componente inorgánico de los tejidos óseos, para la regeneración de tejido óseo. Además los composites preparados son tratados con un fluido fisiológico simulado (FFS) el cual es una solución con una composición de iones similar a la del plasma sanguíneo para conocer el comportamiento del composite en el tejido óseo. Las técnicas de caracterización utilizadas son Espectroscopia por Transformadas de Fourier (FTIR) para determinar las bandas características, la Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) para observar el diámetro de poros, así como la Difracción de Rayos X (DRX) donde se determina el tamaño de los cristales de hidroxiapatita y finalmente se realizarán pruebas de compresión.

### **Introducción**

Los polímeros para aplicaciones biomédicas y especialmente aquellos dispositivos que se van a utilizar dentro del cuerpo, no deben inducir inflamación excesiva o reacción al cuerpo extraño, ni ser cancerígeno, mutagénico o tóxico, o tener cualquier otro efecto adverso en el cuerpo; cuando está en contacto con la sangre no debe inducir trombosis, ni que interfiera con el mecanismo normal de coagulación, active el sistema complementario, altere la configuración o estabilidad de cualquier material celular o soluble en la sangre que pudiera ocasionar cambios celulares o alergia, hipersensibilidad o reacciones tóxicas (1). Los poliuretanos elastómeros poseen un sobresaliente balance entre sus propiedades físicas y mecánicas así como una excelente biocompatibilidad comparada con otros polímeros. Como resultado de esto, son los biomateriales poliméricos preferidos para la fabricación de varios componentes de dispositivos médicos (2). La producción de un implante poroso y bioactivo puede generar las siguientes ventajas respecto a los implantes convencionales.

1. El cociente del área superficial entre el volumen de la prótesis porosa es mucho mayor que una pieza maciza, lo cual induce a una mayor bioactividad.
2. Los poros interconectados permiten el crecimiento de tejido, lo cual favorece al anclaje del implante con los huesos adjuntos.
3. La porosidad interconectada actúa como un conjunto de canales vasculares que aseguran el suministro de sangre y nutrientes para el tejido óseo que se regenera en la matriz (3).

La hidroxiapatita es un componente principal de huesos y dientes, la familia de la hidroxiapatita está formada por una gran cantidad de componentes que comparten muchas características pero también varían mucho en su estructura física y en su comportamiento biológico. La hidroxiapatita es una apatita compuesta esencialmente por fósforo y calcio. Su fórmula corresponde a  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , con una relación calcio fósforo de 1.67 (4).

## Sección Experimental

1.- Síntesis del poliuretano poroso. En un reactor de 250 ml, se disuelven en 1,4-dioxano, 20 gramos de policaprolactona diol (PM de 1250 gr/mol) y 3.08 gramos de policaprolactona triol (PM de 900 gr/mol). Una vez disueltos estos reactivos se agrega 4.26 ml de 1,6-diisocianato hexano, se agrega 0.5% de dibutil dilaureato de estaño. Para obtener la separación de fases se agrega agua. La solución homogénea es liofilizada a -15 °C durante 72 horas a una presión de 0.15 milibares; el polímero es curado a una temperatura de 60 °C y una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas (5).

2.- Síntesis de la hidroxiapatita de calcio por el método de Rathje. Se prepara una suspensión de 0.5 M de hidróxido de calcio a la cual se le agrega 1 lt de una solución 0.3 M de ácido fosfórico a una velocidad de 2 ml/min con agitación constante y una temperatura de 42°C. El precipitado obtenido se filtra y se seca a 100°C durante 48 horas. La solución se mantiene a un pH de 11 a 12 mediante la adición de hidróxido de amonio. Es importante obtener la hidroxiapatita con tamaños nanométricos y para conseguir esto será necesario utilizar poliácido acrílico (4).

3.- Síntesis de los compositos. Para preparar los compositos, la hidroxiapatita se agregara después de mezclar cada uno de los reactivos del poliuretano poroso seguido de un enfriamiento, una liofilización y un curado del composito.

4.- Pruebas del composito en fluido fisiológico simulado (F.F.S.). El medio de crecimiento (fluido fisiológico simulado) se prepara por la disolución de los siguientes reactivos: NaCl, NaHCO<sub>3</sub>, KCl, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MgCl<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O, CaCl<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en agua destilada. Estas soluciones son mantenidas en un pH de 7.25 por medio de la adición del tris-(hidroximetil)-amoniometano ((CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>) y ácido clorhídrico 1M a 37°C y las concentraciones se comparan con la del plasma humano (ver tabla 1). Se cortan muestras rectangulares de los compositos las cuales son colocadas dentro de un recipiente en el cual se le agregan 40 ml de tetraetil ortosilicato (TEOS) (99.9%). El recipiente se coloca en baño maría a una temperatura de 60 °C durante 3 horas. Después, las muestras son lavadas con alcohol etílico y mantenidas en inmersión en una solución 1.0 FFS en recipientes de plásticos a una temperatura de 37 °C a diferentes periodos de tiempo, posteriormente la muestra es lavada con agua destilada y secada a temperatura ambiente (6).

## Resultados y Discusión

1.- Síntesis del poliuretano poroso. En la tabla 2 se muestra los diferentes diámetros de poros del poliuretano poroso sintetizado, en la ecuación 1 se muestra la ecuación del modelo matemático obtenido con el Minitab con una efectividad del 92.1% Además en la figura 1 se observa el espectro de infrarrojo donde se observan los picos característicos a 3785 y 3675 cm<sup>-1</sup> correspondientes a la vibración del modo estiramiento del enlace NH, de 2956 a 2862cm<sup>-1</sup> debido al estiramiento del enlace CH de los metilenos, a 2142 cm<sup>-1</sup> corresponde al estiramiento del grupo isocianato (N=C=O), a 1731 cm<sup>-1</sup> se aprecia el estiramiento del enlace C=O sin hidrógeno, a 1555 cm<sup>-1</sup> característico del modo de estiramiento del enlace NH del uretano más el C-N, de 1187 a 1015 cm<sup>-1</sup> se atribuye al estiramiento de los enlaces C-N, C-C y C-O y de 820-666 cm<sup>-1</sup> vibración en abanico N-H fuera del plano.

$$\text{DIAM} = 16.4 \text{ DIOXANO} + 159 \text{ HDI} + 584 \text{ AGUA} - 765 \quad (1)$$

2.- Síntesis de la hidroxiapatita de calcio por el método de Rathje. En la figura 2 se observa el espectro de infrarrojo de la hidroxiapatita con diferentes relaciones de poliácido acrílico (0.1, 0.3 y 0.6 gramos). Se observan los principales picos de 3550 a 3441 cm<sup>-1</sup> correspondientes a la vibración del modo estiramiento del enlace OH, de 1454 a 1417 cm<sup>-1</sup> debido al modo deformación del enlace

OH y finalmente de  $1031$  a  $961\text{ cm}^{-1}$  y de  $603$  a  $563\text{ cm}^{-1}$  son característicos del modo estiramiento del  $(\text{PO}_4)^{2-}$ .

3.- Síntesis de los compositos. En la ecuación 2 se muestra el modelo matemático obtenido con el Minitab teniendo una efectividad del 97.38%, en la tabla 3 se observa los diferentes diámetros de poros de los compositos obtenidos SEM, mientras que en la figura 3 se observan los principales picos de  $3674$  a  $3131\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración del modo estiramiento del enlace NH, de  $2945$  a  $2813\text{ cm}^{-1}$  debido al estiramiento del enlace CH de los metilenos, a  $2335\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento del grupo isocianato ( $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ), a  $1730\text{ cm}^{-1}$  se aprecia el estiramiento del enlace  $\text{C}=\text{O}$  sin hidrógeno, de  $1538$  a  $1522\text{ cm}^{-1}$  característico del modo de estiramiento del enlace NH del uretano más el C-N, de  $1045$  a  $960\text{ cm}^{-1}$  se atribuye al  $(\text{PO}_4)^{2-}$ , de  $773$  a  $732\text{ cm}^{-1}$  corresponde a los enlaces CH y NH del modo sacudida. Además en la figura 4 se aprecia la micrografía electrónica de barrido realizada a 500X con diámetro de poros de  $206\text{ }\mu\text{m}$ .

$$\text{DIAMETRO} = 266 - 41.3 \text{ HA} - 10.0 \text{ PAA} \quad (2)$$

4.- Pruebas del composito poliuretano poroso/hidroxiapatita de calcio en fluido fisiológico simulado (F.F.S.). En la figura 5 se observan los diferentes espectros de infrarrojo correspondientes a los días 1, 7 y 28 de inmersión en el fluido fisiológico simulado del composito 9 (45% HA y 0.3 gramos de PAA) en donde se muestran los picos característicos de  $3700$  a  $3313\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración del modo estiramiento del enlace NH, de  $2890$  a  $2616\text{ cm}^{-1}$  debido al estiramiento del enlace CH de los metilenos, de  $2318$  a  $2252\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento del grupo isocianato ( $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ), de  $1747$  a  $1720\text{ cm}^{-1}$  se aprecia el estiramiento del enlace  $\text{C}=\text{O}$  sin hidrógeno, a  $1522\text{ cm}^{-1}$  característico del modo de estiramiento del enlace NH del uretano más el C-N, de  $1260$  a  $1102\text{ cm}^{-1}$  se atribuye al estiramiento de los enlaces C-N, C-C y C-O, a  $796\text{ cm}^{-1}$  corresponde a los enlaces CH y NH del modo sacudida y finalmente de  $1034$  a  $930\text{ cm}^{-1}$  y de  $578$  a  $562\text{ cm}^{-1}$  corresponde al  $(\text{PO}_4)^{2-}$ . Los espectros de FTIR del composito sumergido durante 2 y 3 semanas mostraron las bandas del enlace  $(\text{PO}_4)^{3-}$  a  $1098$ ,  $1046$ ,  $660$  y  $561\text{ cm}^{-1}$ . Estas bandas representan la hidroxiapatita de calcio cristalina. La intensidad de las bandas de fosfato aumentó con tiempo de la inmersión.

Tabla 1.- Comparación de la concentración iónica (mM) del fluido fisiológico simulado con plasma sanguíneo.

	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{Ca}^{2+}$	$\text{Mg}^{2+}$	$\text{HCO}_3^-$	$\text{Cl}^-$	$\text{HPO}_4^{2-}$	$\text{SO}_4^{2-}$
Plasma	142	5	2.5	1.5	27	103	1	0.5
1.0 FFS	142	5	2.5	1.5	4.2	148	1	0.5

Tabla 2.- Diámetro de poros del poliuretano poroso.

MUESTRAS	DIOXANO	HDI	AGUA	DIAMETRO DE POROS ( $\mu\text{m}$ )
1	50	4.26	0.38	108
2	50	4.26	0.54	137
3	50	4.84	0.38	142
4	50	4.84	0.54	181
5	54	4.26	0.38	122
6	54	4.26	0.54	174
7	54	4.84	0.38	168
8	54	4.84	0.54	235

Tabla 3.- Diámetro de poros de los compositos sintetizados.

%HA	DIÁMETRO DE POROS ( $\mu\text{m}$ )
15	206
30	177
45	125

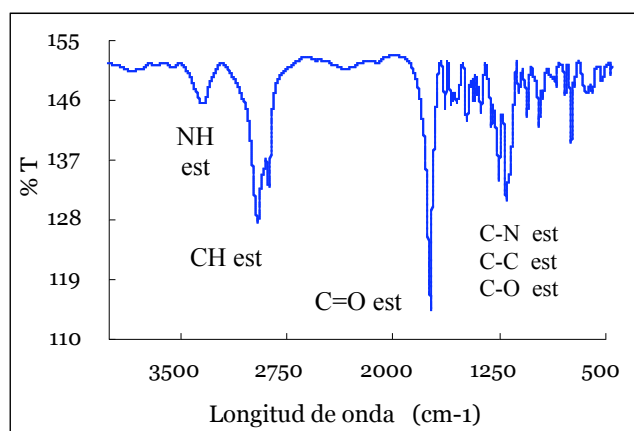


Figura 1.- Espectro de IR del poliuretano poroso.

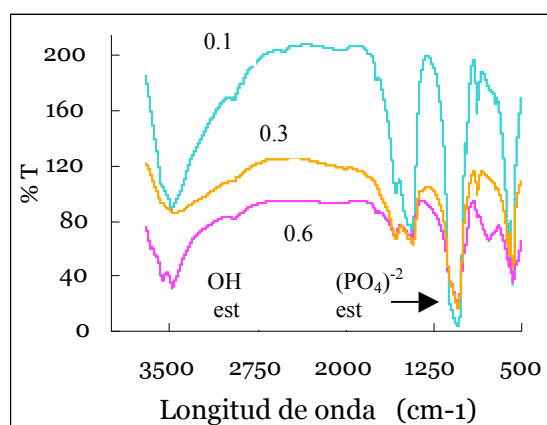


Figura 2.- Espectro de IR de la hidroxiapatita con 0.1, 0.3 y 0.6 gramos de poliácido acrílico.

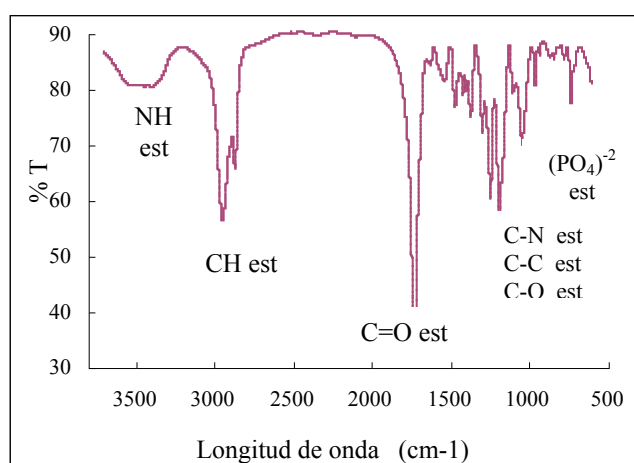


Figura 3.- Espectro de IR del compuesto.

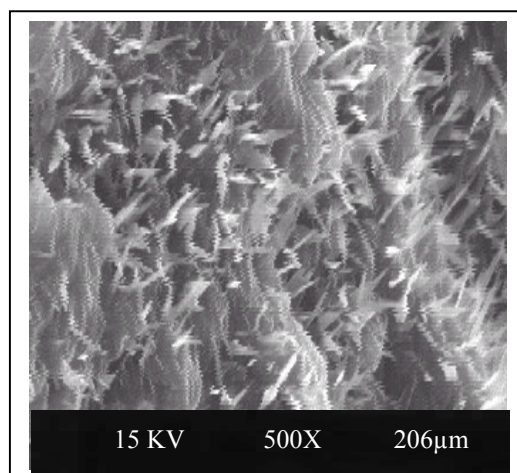


Figura 4.- Micrografía electrónica de barrido del compuesto a 500X

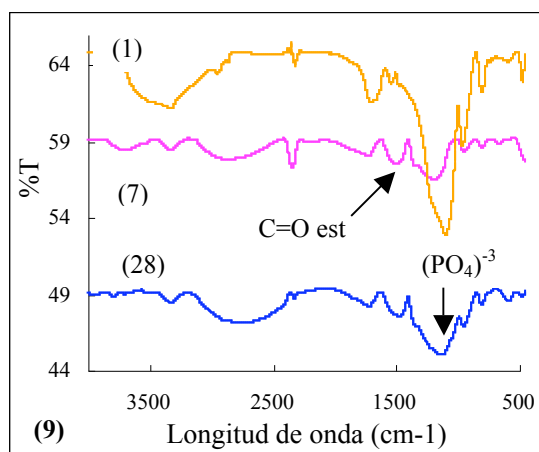


Figura 5.- Espectros de infrarrojo del compuesto 9 sumergido en el fluido fisiológico simulado

durante 1, 7 y 28 días.

## Conclusiones

El diseño de experimentos del poliuretano poroso indica que el diámetro de poros óptimo (235  $\mu\text{m}$ ) se determina con la siguiente relación: 54 ml de 1,4-dioxano, 4.84 ml de HDI y 0.54 ml de agua.

El diámetro de poros es de 210  $\mu\text{m}$  cuando se tiene 15% de hidroxiapatita y 0.3 gramos de poliácido acrílico, y a medida que el porcentaje de hidroxiapatita y la cantidad de poliácido acrílico aumenta, el diámetro de poros disminuye.

En los espectros de los compositos sumergidos durante 3 semanas, las bandas del carbonato se observan a 1410 y 874  $\text{cm}^{-1}$  de una forma evidente, indicando así la formación de hidroxiapatita de calcio carbonatado y después de 4 semanas de inmersión demostraron la presencia de hidroxiapatita de calcio cristalina carbonatada debido a la presencia de bandas del ortofosfato (P-O) a 560, 606, 950 y 1044  $\text{cm}^{-1}$  así como el enlace C-O a los 1410 y 874  $\text{cm}^{-1}$ , por lo tanto el empleo del fluido fisiológico simulado es una manera de predecir la habilidad de la unión del hueso con el composito demostrando así el potencial para la regeneración del tejido.

## Agradecimientos

A la División de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto Tecnológico de Ciudad Madero y por permitir el desarrollo de la investigación.

Al Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA) de Saltillo, Coahuila; por las facilidades otorgadas en la caracterización de los materiales compuestos.

## Referencias

1. W. F. Gum, W. Riese, H. Ulrich; *Reaction Polymers: Chemistry, Technology, Applications, Markets*; Ed. Hanser Publishers; New York, 1992, Cap. 4; 736-743.
2. M. Szycher, M. Reed; *Medical-Grade Polyurethanes: A critical Review*, 1996,14,2758.
3. J. P. Gómez, J. G. Orellana; *Biomaterials*, 2002, 12,1-3.
4. H. Auki; *Medical Applications of Hydroxyapatite*, Ed. Takayama Press System, Japón, 1994.
5. Cuddeville A., Eyharts J. P., Rey L., Rouillard R., *J. Vac. Sci. Technol.* 1981,3,18
6. A.C. Tas; *Biomaterials*; 2000,21,1429.