

**ESTUDIO DE LA BIODEGRADACIÓN HIDROLÍTICA DE CONJUGADOS
BIOMIMÉTICOS DE MEZCLAS DE POLILÁCTICO/POLIGLICÓLICO -
HIDROXIAPATITA MODIFICADOS CON QUITOSANO MEDIANTE
ELECTROQUÍMICA Y MICROGRAVIMETRÍA PIEZOELÉCTRICA**

ING. LUISA FERNANDA ARDILA CÁCERES

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-QUÍMICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA METALÚRGICA Y CIENCIA DE MATERIALES
MAESTRÍA EN INGENIERÍA DE MATERIALES
BUCARAMANGA**

2011

**ESTUDIO DE LA BIODEGRADACIÓN HIDROLÍTICA DE CONJUGADOS
BIOMIMÉTICOS DE MEZCLAS DE POLILÁCTICO/POLIGLICÓLICO -
HIDROXIAPATITA MODIFICADOS CON QUITOSANO MEDIANTE
ELECTROQUÍMICA Y MICROGRAVIMETRÍA PIEZOELÉCTRICA**

ING. LUISA FERNANDA ARDILA CÁCERES

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
MAGISTER EN INGENIERÍA DE MATERIALES**

DIRECTOR

MSc. Custodio Vásquez Quintero

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-QUÍMICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA METALÚRGICA Y CIENCIA DE MATERIALES
MAESTRÍA EN INGENIERÍA DE MATERIALES
BUCARAMANGA**

2011

DEDICATORIA

La culminación de esta maestría la dedico a mi querida familia Oscar Francisco, María Olga y Andrés Camilo, y especialmente a Alirio José, por su apoyo y motivación incondicional durante esta etapa, ya que, una vez más todos nuestros sacrificios se ven justificados en un logro.

AGRADECIMIENTOS

A *Dios*, por mantenerme firme y por poner en mi camino a las personas correctas, que me acompañaron para lograr esta meta.

A *toda mi familia y amigos cercanos*, quienes estuvieron paso a paso pendientes de esta travesía, hasta el punto de culminarla satisfactoriamente.

A *los profesores Custodio Vásquez, Darío Yesid Peña y Hugo Armando Estupiñán*, por su paciencia, orientación, apoyo y formación durante estos años de maestría.

A *Aura, Liliveth, Dalgy, Laura y Juliana*, hoy en día ingenieras, por su trabajo y dedicación, tan importantes tanto para sus logros individuales como para los del Grupo de Investigaciones en Corrosión.

Al *Proyecto de Investigación COLCIENCIAS – UIS: DESARROLLO DE SOPORTES Y PELÍCULAS DE PLGA/BIOCERÁMICO SOBRE Ti6Al4V PARA REGENERACIÓN ÓSEA COMO PRODUCTOS DE INNOVACIÓN TECNOLÓGICA DE LA EMPRESA QUIRÚRGICOS ESPECIALIZADOS S.A. COLCIENCIAS*. (Contrato CF No. 055 de 2008), por el financiamiento aportado.

A *los miembros y directivos* de los laboratorios de Corrosión, Difracción de Rayos X, Espectroscopía IR, Termogravimetría de las escuelas de Química y de Ingeniería Química y Metalúrgica de la UIS, por su colaboración y servicios prestados.

A *mis demás compañeros y amigos de estudio*, profesores y estudiantes que hicieron parte de mi vida durante el desarrollo de este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	15
2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	19
2.1 GENERALIDADES SOBRE BIOMATERIALES	19
2.2 BIOPOLÍMEROS	21
2.2.1 Ácido Poliláctico (PLA).....	23
2.2.2 Ácido poliglicólico (PGA).....	25
2.2.3 Copolímeros y mezclas de polímeros de ácido glicólico y láctico.	28
2.2.4 Quitosano.....	31
2.3 HIDROXIAPATITA SINTÉTICA	33
2.4 MATERIALES COMPUESTOS.....	37
2.4.1 Estructura de los materiales compuestos.....	38
2.4.2 Propiedades y comportamiento.....	39
2.5 BIODEGRADACIÓN DE MATERIALES	40
2.6 CARACTERIZACIÓN DE BIOMATERIALES	44
2.6.1 Espectroscopía de Impedancia Electroquímica (EIS).....	44
2.6.2 Análisis Microgravimétrico	46
3. METODOLOGÍA	48
3.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	48
3.2 EXPERIMENTOS PRELIMINARES	49
3.2.1 Síntesis y caracterización de la mezcla de polímeros PLA/PGA.	50
3.2.2 Obtención y caracterización de Hidroxiapatita.....	55
3.2.3 Obtención de los materiales compuestos PLA/PGA/HA.	56
3.2.4 Caracterización morfológica, electroquímica y microgravimétrica	56
3.3 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	57
3.3.1 Modificación y caracterización de los materiales compuestos con Quitosano.	57

3.3.2 Caracterización morfológica, electroquímica y microgravimétrica / materiales compuestos modificados con Quitosano.....	57
3.3.3 Ensayo de Degradación.....	57
4. RESULTADOS	61
4.1 EXPERIMENTOS PRELIMINARES	61
4.2 CARACTERIZACIÓN DEL PLA	61
4.3 CARACTERIZACIÓN DEL PGA.....	63
4.4 CARACTERIZACIÓN DE LAS MEZCLAS DE PLA/PGA.....	64
4.5 CARACTERIZACIÓN DE LA HIDROXIAPATITA.....	66
4.6 ESTUDIO DE DEGRADACIÓN HIDROLÍTICA.....	67
4.6.1 Ensayos Preliminares - Recubrimientos de PLA	67
4.6.2 Recubrimientos de PLA/PGA.....	77
4.6.3 Recubrimientos de PLA/PGA/HA.....	86
4.7 CINÉTICA DE DEGRADACIÓN – ANÁLISIS ESTADÍSTICO	92
4.7.1 Diseño de experimentos	92
4.7.2 Análisis de Varianza	93
4.7.3 Modelos ajustados de regresión	99
5. CONCLUSIONES	103
6. RECOMENDACIONES.....	104
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
ANEXOS.....	111

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los biomateriales según su origen	20
Tabla 2. Factores que influyen en la velocidad de degradación	41
Tabla 3. Materiales y reactivos para la síntesis del PLA.	51
Tabla 4. Materiales y reactivos para la síntesis de PGA.	52
Tabla 5. Datos de pérdida de masa en experimentos preliminares de electrodeposición.	61
Tabla 6. Análisis DRX Hldroxiapatita	66
Tabla 7. Elementos del circuito equivalente de degradación del PLA	73
Tabla 8. Elementos del circuito equivalente de degradación PLA30/PGA70	79
Tabla 9. Elementos del circuito equivalente de degradación PLA70/PGA30	82
Tabla 10. Elementos del circuito equivalente de degradación PLA50/PGA50.....	84
Tabla 11. Elementos del circuito equivalente de degradación PGA/HA	88
Tabla 12. Elementos del circuito equivalente de degradación PGA/HA	88
Tabla 13. Base del diseño de experimentos	92
Tabla 14. Análisis de Varianza, ANOVA, Resistencia del bulk	96
Tabla 15. Análisis de Varianza, ANOVA, Pérdida de Masa.....	96
Tabla 16. Combinación óptima de factores a los 10 días de inmersión.....	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Síntesis de Ácido Poliláctico	23
Figura 2. PGA por polimerización de apertura del dímero cíclico.....	26
Figura 3. Monómeros constituyentes del copolímero Polyglactin 910	29
Figura 4. Clasificación de las mezclas poliméricas según la forma de obtención.	30
Figura 5. Estructura de la celulosa.....	31
Figura 6. Biodegradación de un polímero	42
Figura 7. Circuito de Randles. Tomado de Fernández et al.	46
Figura 8. Esquema de la metodología empleada en el proyecto.....	48
Figura 9. Montaje empleado en obtención de PLA.....	51
Figura 10. Síntesis del Ácido Poliláctico.....	52
Figura 11. Síntesis del ácido Poliglicólico, PGA.....	53
Figura 12. Esquema conexión EQCM.....	55
Figura 13. Esquema Obtención HA.....	55
Figura 14. Holder de la QCM con cristal de cuarzo piezoeléctrico.	58
Figura 15. Montaje mediciones electroquímicas y microgravimétricas	59
Figura 16. Termograma de DSC del PLA sintetizado.....	62
Figura 17. Espectro Infrarrojo del PLA	62
Figura 18. Espectro de DSC del PGA sintetizado	63
Figura 19. Espectro FTIR del PGA obtenido	64
Figura 20. Espectros FTIR mezclas PLA/PGA.....	65
Figura 21. Espectros DSC de mezclas de PLA/PGA, b) muestras iniciales c) duplicados	66
Figura 22. Modelo del Circuito Equivalente de Butterworth – Van Dyke para un resonador de QCM con su superficie cargada.	68
Figura 23. Micrografías de recubrimientos de PLA (a) 5X, (b) 10X y (c) 20X	69
Figura 24. Micrografías recubrimientos de PLA a 10X, ensayo de degradación (a) Día 1, (b) Día 5 y (c) Día 10	70
Figura 25. Circuitos equivalentes empleados para modelar el comportamiento de un cristal de cuarzo piezoeléctrico recubierto con una película porosa.	71
Figura 26. Circuito equivalente asociado a la degradación de recubrimientos de PLA.	72

Figura 27. Simulación del comportamiento electroquímico en <i>Z-View</i> TM de los recubrimientos de PLA 10% el día 10 del ensayo de degradación. (a) Diagrama de Nyquist (b) Diagramas de Bode.	75
Figura 28. Masograma recubrimientos (a) PLA 5%P/V, (b) PLA 10%P/V y (c) PLA 15%P/V	76
Figura 29. Micrografías recubrimientos PLA/PGA [30/70], (a) 5X, (b) 20X y (c) 50X	78
Figura 30. Micrografías recubrimientos degradados de PLA/PGA [30/70], Día 3, (a) 10X, (b) 20X.....	78
Figura 31. Simulación en Z-view recubrimientos PLA30/PGA70 día 10 ensayo de degradación. (a) Diagrama de Nyquist (b) Diagramas de Bode.	80
Figura 32. Masograma Recubrimiento PLA30/PGA70	80
Figura 33. Micrografías recubrimientos PLA/PGA [70/30], (a) 10X, (b) 20X.....	81
Figura 34. Simulación en Z-view recubrimientos PLA70/PGA30 día 5 ensayo de degradación. (a) Diagrama de Nyquist (b) Diagramas de Bode.	83
Figura 35. Masograma Recubrimiento PLA30/PGA70	84
Figura 36. Simulación en Z-view recubrimientos PLA50/PGA50 día 10 ensayo de degradación. (a) Diagrama de Nyquist (b) Diagramas de Bode.	85
Figura 37. Masograma Recubrimiento PLA50/PGA50	86
Figura 38. Circuito equivalente propuesto para recubrimientos: (a) PGA/HA; (b) PLA/HA.	87
Figura 39. Diagrama de Ángulo de fase vs Log frecuencia recubrimiento (a)PGA/HA; (b)PLA/HA	89
Figura 40. Diagrama de Nyquist recubrimiento (a) PGA/HA; (b) PLA/HA.....	89
Figura 41. Masogramas del recubrimiento (a) PGA/HA (90/10)%. (b) PLA/HA (90/10)%	91
Figura 42. Diagramas de Pareto de Efectos estandarizados de los factores principales sobre a) la resistencia del Bulk y b) la pérdida de masa.	94
Figura 43. Gráficos de a) efectos principales y b) interacciones dobles de factores sobre la resistencia del bulk.	97
Figura 44. Gráficos de a) efectos principales y b) interacciones dobles de factores sobre la pérdida de masa.	98
Figura 45. Gráficos de superficie estimada de las variables respuesta, a) y b) Resistencia del bulk; c) y d) Pérdida de masa.....	101

LISTA DE ANEXOS

	pág.
ANEXO A. CARACTERIZACIÓN DE BIOMATERIALES.....	112
ANEXO B. RESULTADOS EIS - ENSAYOS PRELIMINARES.....	117
ANEXO C. RESULTADOS EIS - RECUBRIMIENTOS PLA/PGA.....	122
ANEXO D. RESULTADOS EIS - RECUBRIMIENTOS PLA/PGA/HA.....	124
ANEXO E. PROCESO DE ADSORCIÓN DE IONES Ca^{+2} EN RECUBRIMIENTOS DE PLA/PGA/HA.....	134
ANEXO F. RESULTADOS PRUEBAS ELECTROQUÍMICAS Y MICROGRAVIMÉTRICAS.....	136

RESUMEN

TÍTULO

ESTUDIO DE LA BIODEGRADACIÓN HIDROLÍTICA DE CONJUGADOS BIOMIMÉTICOS DE MEZCLAS DE POLILÁCTICO/POLIGLICÓLICO - HIDROXIAPATITA MODIFICADOS CON QUITOSANO MEDIANTE ELECTROQUÍMICA Y MICROGRAVIMETRÍA PIEZOELÉCTRICA*

AUTOR

LUISA FERNANDA ARDILA CÁCERES**

PALABRAS CLAVE

Biomateriales compuestos, degradación hidrolítica, impedancia, microgravimetría.

DESCRIPCIÓN

En este trabajo se estableció una metodología apropiada para la obtención de recubrimientos de los materiales compuestos conformado por una matriz de PLA/PGA/HA modificada con Quitosano en diferentes concentraciones, empleando la técnica electrodeposición catódica, demostrándose que existe una integración efectiva de dichos materiales, produciéndose una combinación adecuada de propiedades que hacen a estos recubrimientos potencialmente útiles en aplicaciones biomédicas. Se analizó en vitro el efecto del quitosano sobre la resistencia a la degradación hidrolítica que pueden experimentar al entrar en contacto con fluidos fisiológicos. Los recubrimientos de material modificado fueron analizados mediante técnicas electroquímicas y microgravimétricas, las cuales permitieron explicar la forma de deterioro de dichas películas, relacionando las variaciones de masa, como hinchamiento, formación de poros y degradación de la película con el aumento y disminución de resistencia del recubrimiento. El estudio de los parámetros fundamentales de preparación y obtención de recubrimientos de PLA/PGA/HA modificados con CS mostró que la adición de CS en la matriz del recubrimiento permite reducir la pérdida de masa que éste último experimenta al degradarse hidrolíticamente, con bajos porcentajes de CS es menor la pérdida de masa; cantidades altas de CS asociadas a los demás componentes estudiados, favorecen la pérdida de masa. Se dedujeron modelos matemáticos que permitieron predecir en un 80% el comportamiento de los recubrimientos al ser expuestos a ensayos de degradación hidrolítica, relacionando los efectos de los diferentes factores estudiados.

* Trabajo de Investigación

** Facultad de Ingenierías Físico-Químicas. Escuela de Ingeniería Metalúrgica y Ciencia de Materiales. Maestría en Ingeniería de Materiales. Director: MSc. Custodio Vásquez Quintero.

ABSTRACT

TITLE

STUDY OF HYDROLYTIC BIODEGRADATION OF BIOMIMETIC CONJUGATED CHITOSAN-MODIFIED POLYLACTIC/POLYGLYCOLIC-HYDROXYAPATITE MIXTURES BY ELECTROCHEMICAL AND PIEZOELECTRIC MICROGRAVIMETRY*

AUTHOR

LUISA FERNANDA ARDILA CÁCERES**

KEY WORDS

Composite biomaterial, hydrolytic degradation, impedance, microgravimetry.

DESCRIPTION

In this work, a suitable methodology to obtain coatings of composite materials formed by Chitosan-modified PLA/PGA/HA matrix was established using cathodic electrodeposition technique. It was demonstrated an effective integration between these materials because of the suitable combination of properties in the coatings which make them potentially useful in biomedical applications. In vitro analysis was made to know the effect of Chitosan in the hydrolytic biodegradation resistance of coatings in contact with simulated body fluids. Coatings of modified material were analyzed by electrochemical and microgravimetric techniques to know the way they deteriorate, finding relations between mass variations such as swelling, pores appearing and film degradation with increases and decreases of coating resistance, respectively. The study of fundamental parameters to obtain Chitosan-modified PLA/PHA/HA coatings showed that adding Chitosan into the coating matrix reduces mass loss during hydrolytic degradation; low amounts of Chitosan are favorable to reduce mass loss but high amounts increase it. Finding relations between the different factors analyzed, mathematical models were deducted to predict 80% of the coatings performance when they are exposed to hydrolytic degradation tests.

* Research Work

** Faculty of physical chemical engineering. School of metallurgical engineering and materials science. Master in materials engineering. Director: MSc. Custodio Vásquez Quintero.

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos materiales ha ido dejando a un lado las clasificaciones tradicionales de los materiales en cerámicas, metales, polímeros, materiales compuestos, biomateriales, semiconductores, superconductores, materiales magnéticos y catalizadores. El avance de la ciencia está basado en la combinación de éstos a partir de materiales ordinarios, obteniendo materiales de tamaño nano y micrométrico, inteligentes y biomiméticos.

La habilidad para controlar, manipular y diseñar materiales en la escala de tamaños micro y nano, es uno de los motores conductores de los avances tecnológicos del siglo XXI. Los materiales inteligentes han revolucionado la forma de concebir la síntesis de materiales, al estar diseñados para responder a estímulos externos, extender su vida útil, ahorrar energía o simplemente ajustarse para ser más confortables al ser humano. Los materiales biomiméticos buscan replicar o “mimetizar” los procesos y materiales biológicos, tanto orgánicos como inorgánicos, aumentando el conocimiento de los procesos utilizados por los organismos vivos en su metabolismo.¹

El objetivo de la ciencia y tecnología de materiales de hoy en día es el diseño de materiales a medida (empezando por su composición, fases constituyentes y microestructura), con el fin de obtener un material con unas propiedades adecuadas para una aplicación determinada. Por ejemplo, el requisito fundamental para que un material pueda ser utilizado con fines biomédicos es que sea capaz de coexistir con el organismo humano sin presentar un efecto inapropiado o no deseable. Además, estos materiales deben poder ser esterilizados por técnicas convencionales y poseer las propiedades mecánicas y físicas requeridas para cada aplicación concreta.²

Ese mismo avance de la ciencia y la tecnología de materiales ha provocado el auge de la bioingeniería, la cual es una rama multidisciplinaria de las ciencias exactas, con aplicación directa a las ciencias de la vida; de forma más concreta, es «aquella disciplina que aplica los principios eléctricos, mecánicos, químicos o cualquier otro principio de la ingeniería para comprender, modificar o controlar los sistemas biológicos, así como para diseñar y fabricar productos capaces de monitorizar funciones fisiológicas y de asistir en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes», y a su vez comprende subespecialidades tales como: ingeniería biomédica, ingeniería médica, ingeniería clínica, ingeniería de rehabilitación, ingeniería genética, bioinstrumentación, biomecánica, biomateriales, cirugía mínimamente invasiva, implantes, entre otras.³

Gran parte del estudio de la bioingeniería ha estado enfocado al estudio de la degradación de las propiedades de los tejidos asociadas a traumas y enfermedades relacionadas o no con el envejecimiento, lo cual ha llevado al empleo de diferentes materiales para reparar o reemplazar dichos tejidos, en forma de prótesis o implantes. En el caso del hueso, un ejemplo de esta pérdida de propiedades es la disminución en su densidad a partir de los 30 años de edad que puede traducirse en una reducción de su resistencia mecánica de hasta el 40%, que puede ser aún mayor en el caso de las mujeres.⁴

En muchas aplicaciones médicas, un implante ideal debería integrarse rápidamente con el tejido del paciente y mantener una estrecha proximidad con el tejido en el tiempo, evitando así problemas clínicos tales como el dolor, la destrucción de los tejidos cerca del sitio del implante, y la posterior cirugía de revisión que generalmente es dolorosa y costosa. Esto ha hecho que muchos científicos e ingenieros actualmente estén trabajando para desarrollar ese ideal de implantes, tales esfuerzos están motivados por la tesis de que la cicatrización rápida y el mantenimiento de los tejidos pueden ser alcanzados por la "ingeniería"

de un implante de biomaterial para el control y la selección de las funciones celulares en la interfaz tejido – biomaterial.⁵

El hecho que más ha motivado la investigación en estos materiales está relacionado con las exigencias que el cuerpo humano demanda de los materiales utilizados para un implante artificial. Se requieren materiales biocompatibles, que produzcan un grado mínimo de rechazo en el cuerpo humano, y biodegradables, que mantengan sus propiedades mecánicas hasta que cumplan su función y, a partir de entonces, sean absorbidos y excretados por el organismo sin dejar residuos, ya que, a medida que estos materiales son degradados, pueden ser asimilados por los tejidos circundantes permitiendo de esta manera, que haya una regeneración de los mismos.

Los diferentes estudios que se han realizado sobre la aplicación del Ácido Poliláctico (PLA) y el Ácido Poliglicólico (PGA) en aplicaciones biomédicas de recubrimientos de prótesis, individualmente y en forma de copolímeros, han confirmado que no son suficientes sus propiedades mecánicas, ni de biocompatibilidad o regeneración de tejidos, lo que hace necesario modificarlos con otros materiales que permitan ofrecer mayor similitud con las propiedades de los tejidos del cuerpo humano, como es el caso de los cerámicos como la Hidroxiapatita (HA) y de los polisacáridos, como el Quitosano (CS), manteniendo a su vez, la capacidad de los primeros de degradarse mediante esterificación en sus componentes monoméricos, al entrar en contacto con los fluidos biológicos, para ser removidos por vías naturales.

Lo anterior planteó la necesidad de estudiar las propiedades de estos materiales en conjunto, ya sea como soportes sobre aleaciones biocompatibles, o simplemente como recubrimientos, principalmente el caso particular de su biodegradación hidrolítica como consecuencia del contacto con el medio acuoso que encuentran al entrar en el cuerpo humano, de modo que se pueda preparar el

camino de futuros trabajos de investigación con base al conocimiento de la cinética de degradación del material compuesto, de tal forma que se encuentren las condiciones óptimas de obtención de los mismos para cualquiera de sus posibles aplicaciones.

En la presente investigación se estudió el efecto de la adición de Quitosano sobre la biodegradación hidrolítica de materiales compuestos PLA/PGA/HA, analizando la influencia de la composición del material compuesto y modificado, sobre la degradación superficial y de la matriz del mismo, mediante Electroquímica y microgravimetría piezoeléctrica y se propusieron modelos empíricos que relacionan los parámetros electroquímicos medidos con los fenómenos ocurridos durante la biodegradación de los materiales, mediante circuitos equivalentes.

2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES SOBRE BIOMATERIALES

Un biomaterial se define como cualquier sustancia o combinación de sustancias diseñadas para actuar interfacialmente con sistemas biológicos con el fin de sustituir algún tejido, órgano o función del organismo humano. Atendiendo a su origen, los biomateriales pueden ser naturales o sintéticos, los naturales en general, son materiales complejos y difícilmente caracterizables. Los biomateriales sintéticos, según su naturaleza, pueden clasificarse en metales, cerámicas o polímeros y comúnmente se denominan, materiales biomédicos, para diferenciarlos de los biomateriales de origen natural.

Estos materiales deben poseer ciertas características que les permitan actuar en el medio fisiológico tales como: biocompatibilidad, resistencia a la corrosión, propiedades mecánicas y físicas, compatibles con su función específica en el cuerpo humano, resistencia a la fatiga para las aplicaciones de cargas cíclicas, oseointegración, diseño y superficie del implante adecuados, además de la reproducibilidad de su síntesis.

En la tabla 1 se clasifican los biomateriales según su origen y se resumen algunas de sus aplicaciones más importantes en medicina.

En 1995 **Robert Langer** examinó el estado actual y las perspectivas futuras de los biomateriales, en el contexto de la ingeniería química, la ciencia y la ingeniería biomédica. Evaluó los avances en las investigaciones sobre órganos artificiales, los sistemas de liberación controlada de medicamentos, la ingeniería de tejidos, los materiales para la cirugía mínimamente invasiva, los agentes de imágenes médicas de contraste, la terapia de genes, los biorreactores de enzimas

inmovilizadas y los biosensores. Consideró diferentes técnicas de evaluación del rendimiento de los biomateriales y discutió el papel de los nuevos tipos de materiales, aún no utilizados en la medicina, tales como los polímeros conductores de la electricidad. Por último, proporcionó un análisis del futuro de la educación y formación en biomateriales, en el contexto de la ingeniería química.⁶

Tabla 1. Clasificación de los biomateriales según su origen

Clasificación	Material	Aplicación
Metales y aleaciones	Acero	Corrección de fracturas Sustitución de huesos
	Titanio	Reemplazos dentales/ Marcapasos
	Aleaciones de Oro	Implantes dentales
	Plata	Antibacteriales
Cerámicas y vidrios	Fosfato cálcico	Regeneración ósea
	Vidrio Bioactivo	Sustitución de huesos
	Porcelana	Dentaduras
Polímeros	Polietileno	Sustitución de articulaciones
	Polipropileno	Injertos vasculares
	Politetrafluoroetileno	Suturas quirúrgicas
	Poliéster	Injertos vasculares/ Suturas quirúrgicas
	Polivinil alcohol	Sistema de liberación de medicamentos

En el 2004, **Kalpana S. Katti**, presentó una visión general de los distintos sistemas de materiales utilizados en el reemplazo total de cadera. En el diseño de los diferentes componentes de este tipo de implantes se utilizan metales, polímeros, cerámicas y materiales compuestos. Evaluó las ventajas y desventajas de estos sistemas de materiales en el contexto de las propiedades mecánicas más adecuadas para el reemplazo total de de dichas articulaciones. También discutió la investigación actual sobre nanocompuestos poliméricos biomiméticos y sobre los materiales compuestos como nuevos sistemas para la sustitución de huesos. Examinó los avances obtenidos en la ciencia de los materiales y las cuestiones

críticas y los retos que estos sistemas de materiales requieren antes de su aplicación en la industria biomédica.⁷

En el 2006, **Gary Binyamin, et al**, mostraron una visión general del campo de los biomateriales. Presentan una introducción a las cuatro clasificaciones de materiales: metálicos, polímeros, cerámicos y materiales compuestos, proporcionando las propiedades básicas de cada grupo y ejemplos de los materiales. También describen brevemente secciones sobre la nanotecnología y la ingeniería tisular. Por último, presentan la evolución de los tratamientos para dos enfermedades, destacando el papel de los biomateriales. Al mismo tiempo en este documento se puso de manifiesto el amplio alcance interdisciplinario de la ciencia de los materiales en la cirugía y se sugirieron las fuentes para nuevas investigaciones.⁸

2.2 BIOPOLÍMEROS

La revolución en la ciencia básica de la biología celular molecular, en combinación con los avances de la ciencia y la ingeniería de polímeros, está impulsando el campo de los biomateriales hacia nuevas aplicaciones y hacia una era de diseño molecular. Nuevas clases de polímeros degradables e hidrogeles¹ han sido desarrollados y asociados con ligandos moleculares para el control de comportamientos celulares específicos.⁹

En el 2007 **Michel Vert**, en su trabajo analizó brevemente el pasado y el presente de prótesis a base de polímeros. Este análisis presentó las tendencias en la

¹ Los hidrogeles son redes tridimensionales conformadas por cadenas flexibles de polímeros que absorben cantidades considerables de agua (hidrófilos), son blandos, elásticos e insolubles en agua, se hinchan en presencia de ella, aumentando apreciablemente su volumen mientras mantienen la forma hasta alcanzar el equilibrio físico - químico.

investigación con respecto al conocimiento real y los avances esperados en biomateriales, teniendo en cuenta la necesidad de respetar el organismo humano y sus componentes. Hizo hincapié en el caso de nuevas soluciones que son específicas para el sector de terapia temporal, especialmente en la cirugía con sistemas degradables, en la farmacología de transporte de medicamentos y la orientación de medicamentos sobre la base de la materia blanda y la ingeniería de tejidos.¹⁰

Durante las dos últimas décadas se han logrado avances significativos en el desarrollo de polímeros biodegradables como materiales para aplicaciones biomédicas, tales como prótesis temporales y estructuras porosas tridimensionales como andamios para ingeniería de tejidos y para el control o administración de fármacos. Dichas aplicaciones demandan materiales con propiedades físicas, químicas, biológicas, biomecánicas y de degradación específicas para proporcionar una terapia eficaz; en consecuencia, han sido investigados una amplia gama de polímeros sintéticos o naturales capaces de experimentar degradación enzimática o hidrolítica, como se presenta en el trabajo realizado por **Naira Lakshmi S.** y **Laurencina Cato T.**, en el 2007, en el cual se resumen los principales avances publicados en los últimos 15 años, acerca de la síntesis, biodegradabilidad y aplicaciones biomédicas de polímeros sintéticos biodegradables y polímeros naturales.¹¹

No es posible obtener polímeros de alto peso molecular, de ácido glicólico y láctico, mediante condensación directa de los ácidos carboxílicos relacionados, debido a la reversibilidad de la reacción de condensación, reacciones de *backbiting* y a la alta duración requerida por la reacción. Por lo tanto, los polímeros poliglicólico y poliláctico, se obtienen generalmente por polimerización de anillo abierto de sus respectivos dímeros ester cíclicos, glicólico y láctico. La nomenclatura correcta de estos polímeros debería ser: Poliglicólico (PG),

Poliláctico (PL), copolímeros poliláctico – glicólico (PLG), copolímeros poliglicólico – láctico (PGL).¹²

2.2.1 Ácido Poliláctico (PLA).

Es un polímero sintético termoplástico de la familia de los poliésteres alifáticos basado en ácido láctico, con el cual se ha demostrado su capacidad para permitir el crecimiento controlado del tejido biológico durante su biodegradación.¹³ Este polímero es biocompatible (no provoca rechazo), biodegradable (se elimina naturalmente), inmunológicamente inerte (no produce alergias), no tóxico y reabsorbible (con reabsorción completa).¹⁴

Los polímeros basados en ácido láctico pueden obtenerse mediante diferentes rutas de polimerización como son polimerización de anillo abierto (ROP) del dímero cíclico del ácido láctico (Ver figura 1), policondensación, polimerización en bloque y polimerización de adición entre otras.¹⁵ Este material es muy adecuado para aplicaciones que tienen que soportar una carga, como son las suturas y fijaciones ortopédicas. Sus características térmicas están definidas por un elevado punto de fusión (175-178°C) y una temperatura de transición vítrea de 60-65°C.¹⁶

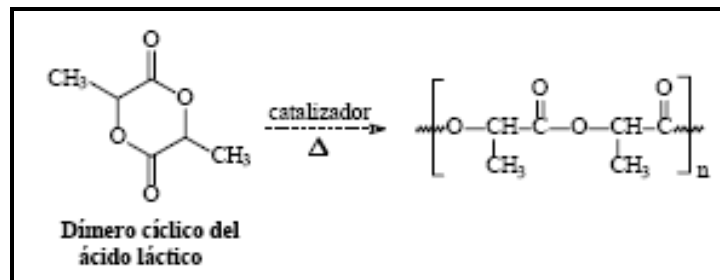


Figura 1. Síntesis de Ácido Poliláctico

El PLA en su estructura posee un grupo metil sobre el carbono α , lo cual ocasiona quiralidad en éste y aumenta la posibilidad de que existan sus isómeros. El isómero L-PL es generalmente menos cristalino que PG (aproximadamente un

35%), es muy soluble en solventes orgánicos comunes, tales como cloroformo. En su forma más cristalina, tiene resistencia a la tensión entre 10.000 y 15.000 psi y un módulo de elasticidad de 500.000 psi. Por otro lado, DL-PL es un polímero completamente amorfo, su temperatura de transición vítrea es cercana a los 57°C, su resistencia a la tensión está por debajo de los 5000 Psi y su módulo de elasticidad está cercano a los 250.000Psi. La pérdida de cristalinidad ocasiona que se degrade más rápido que el L-PL.¹⁷

En 1992, **Michel Therin et al**, analizaron “in vivo” la evolución de implantes de polímeros derivados de ácido láctico con diferente composición de enantiómeros, comprobando que tanto las propiedades mecánicas iniciales como su evolución con el tiempo dependen del contenido en isómeros L- o DL-Láctico. Cuanto mayor es el contenido en racémicos, menor es la resistencia mecánica inicial y las muestras se degradan a mayor velocidad. El proceso degradativo del PLA “in vivo” supone la hidrólisis de las cadenas de polímero para dar lugar a ácido láctico que es metabolizado directamente a través del ciclo del ácido tricarbóxico y finalmente eliminado del organismo como anhídrido carbónico CO₂ por vía pulmonar.¹⁸

En 1994, **Grégoire Schwach et al**, encontraron que el ácido poliláctico se puede sintetizar por policondensación directa del ácido láctico. Sin embargo, en comparación con el método establecido para la polimerización catalítica por anillo abierto del L-lactide, la policondensación directa del ácido láctico ha recibido mucho menos atención ya que mediante este procedimiento, se obtienen polímeros con peso molecular del orden de solamente 104 g/mol, debido a la constante de equilibrio desfavorable de la reacción.¹⁹

En el 2000 **Miyamoto, et al** estudiaron la activación de catalizadores convencionales por medio de ácidos donadores de protones para producir Ácido poli (L-láctico) (PLLA) mediante policondensación por fusión del ácido L-láctico.

Para la optimización de las condiciones de reacción, se examinaron varios sistemas de catalizador a diferentes temperaturas y tiempos de reacción. Se descubrió que los catalizadores de Sn (II) activados produjeron ácidos PLLA con pesos moleculares elevados (peso molecular promedio, $M_w \geq 100,000$) en un tiempo de reacción relativamente corto (≤ 15 h) comparado con catalizadores basados simplemente en Sn (II) (SnO , $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), los cuales producen PLLA con un M_w de menos de 30.000 después de 20 horas. El nuevo sistema de catalizador fue también superior a los sistemas convencionales en vista de la decoloración del polímero resultante²⁰.

El PLA es en la actualidad uno de los más prometedores polímeros biodegradables, y ha sido objeto de abundantes estudios en las últimas décadas. El PLA puede ser procesado mediante un gran número de técnicas y está comercialmente disponible (producción a gran escala) en una amplia gama de grados. Es relativamente económico y tiene algunas características notables, por lo que es adecuado para diferentes aplicaciones. **L. Avérous** en 2008 presenta diferentes vías para producir este biopolímero, la diversidad de sus propiedades y varias aplicaciones. Su biodegradabilidad se adapta a envases de corto plazo, y su biocompatibilidad en contacto con los tejidos vivos es explotada para aplicaciones biomédicas como implantes, suturas, encapsulamiento de fármacos, etc.²¹

2.2.2 Ácido poliglicólico (PGA).

Es un poliéster lineal biodegradable de estructura muy simple. Las fibras obtenidas a partir de PGA se caracterizan por su alta resistencia y módulo de Young, pero son demasiado rígidas para ser usadas como suturas, excepto si se usan en forma de material trenzado. Puede emplearse como dispositivo de fijación ósea en forma de varillas, planchas o tornillos, y como implante para sustituir fragmentos óseos o como sistema de liberación de medicamentos.²²

El PGA es un poliéster lineal alifático, hidrofílico y de cristalinidad elevada (46-52%). Su estructura cristalina permite un empaquetamiento muy apretado de la cadena, y además proporciona propiedades químicas, físicas y mecánicas únicas al material. Se caracteriza por un punto de fusión elevado y una temperatura de transición vítrea relativamente baja. Presenta, además, una solubilidad limitada en los solventes orgánicos comunes, siendo totalmente soluble en hexafluoroisopropanol y hexafluoroacetona sesquihydrate (HFASH). Posee una resistencia a la tensión entre 10.000 y 20.000 psi y un módulo de elasticidad de 1.000.000 psi.²³

Al igual que para la síntesis del ácido poliláctico, existen diferentes vías para sintetizar el ácido poliglicólico. La formación del dímero cíclico se produce mediante una reacción de condensación (Ver Figura 2), que comienza con la policondensación del ácido glicólico para dar un poliéster de bajo peso molecular, el cual se despolimeriza a temperaturas elevadas para producir el derivado dímero cíclico; este dímero cíclico, 1,4-dioxano-2,5-diona o glycolide, presenta dos formas polimórficas, α , β , dependiendo de la temperatura de cristalización durante su purificación. La obtención del PGA de elevado peso molecular debe realizarse, preferiblemente, a partir del isómero α .²⁴

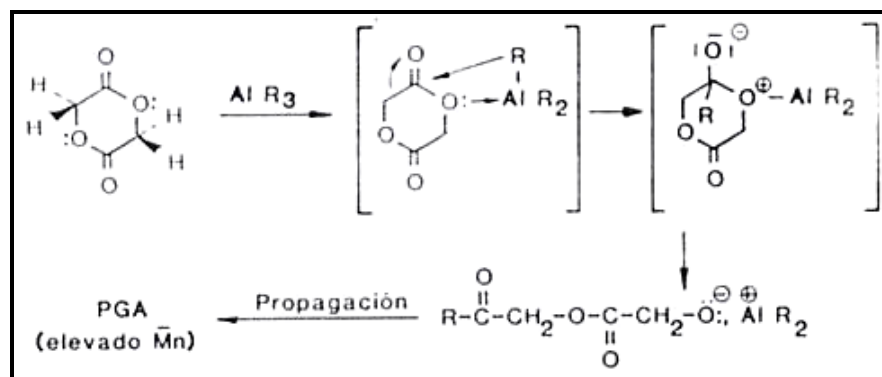


Figura 2. PGA por polimerización de apertura del dímero cíclico.

En la polimerización del glicólico, son frecuentes las temperaturas en el rango entre 140 – 235 °C, sin embargo, pueden emplearse menores temperaturas. Cuando las temperaturas de polimerización son menores que el punto de fusión del polímero (aprox. 225°C), la cristalización del polímero ocurre como una polimerización de estado sólido. La reacción de polimerización es normalmente catalizada por octanoato de estaño debido a su muy baja toxicidad, otros catalizadores pueden ser ácidos de Lewis y ácidos orgánicos.²⁵

La polimerización por apertura del anillo del dímero se realiza utilizando catalizadores típicos de la polimerización catiónica, tales como ácidos de Lewis o sales de Estaño entre otras, obteniendo polímeros con pesos moleculares entre 20.000 y 140.000, totalmente procesables y que permiten la preparación de fibras por extrusión. **Pinkus y Subramanyan** han descrito la preparación de PGA de elevado peso molecular en un solo paso a partir de Ácido Cloroacético o Bromoacético, utilizando como catalizador Trietilamina en una solución de Nitrometano.²⁶

Los implantes a base de PGA están constituidos por microfibrillas orientadas con alternancia de fases cristalinas y fases amorfas. Las fibras de PGA adsorben agua en pocos minutos a 37°C, siguiendo las isoterms de adsorción típicas de polímeros hidrofílicos. Inicialmente se produce una difusión de la solución salina al interior del implante, alcanzando sectores amorfos en los que comienza a producirse la hidrólisis de enlaces éster. Estas rupturas producidas al azar suponen la desconexión entre las diferentes fases cristalinas, lo cual se asocia a que la concentración de iones fosfato en el medio afecta claramente la velocidad de biodegradación.²⁷

2.2.3 Copolímeros y mezclas de polímeros de ácido glicólico y láctico.

Los copolímeros se definen como polímeros compuestos de muchas unidades diferentes de monómeros y están clasificados en cuatro tipos debido a la ubicación del monómero en: copolímeros aleatorios, copolímeros alternados, copolímeros injertados y copolímeros en bloque.

Los copolímeros aleatorios son el arreglo estadístico de copolímeros teniendo unidades repetidas de monómeros en su cadena principal (columna vertebral). Los copolímeros alternados corresponden a cadenas que se caracterizan por la ubicación alterna de monómeros. Los copolímeros injertados y en bloque, están compuestos de numerosos segmentos y ellos difieren en el lugar del enlace entre dichos segmentos, el cual está definido en el caso de los injertos, por el par de homopolímeros enlazados químicamente, manteniendo una estructura tipo peine; mientras que en los copolímeros en bloque, se pueden observar estructuras conectadas terminalmente.²⁸

En el caso de los copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, estos se pueden preparar por policondensación, utilizando como catalizador compuestos tan clásicos como el Ácido p-toluenosulfónico, o mediante polimerización por apertura de anillo de los correspondientes dímeros heterocíclicos "lactide" y "glycolide" utilizando 2-Etil-hexanoato como catalizador.

En la actualidad existen en el mercado de las suturas quirúrgicas biodegradables una amplia gama de copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. El producto más representativo es el conocido como *Poliglactin 910* (Ver Figura 3, (a) es el monómero del PGA, y (b) es el monómero del PLA, El porcentaje de x-y es 90-10), registrado por **Johnson&Johnson** en 1974 bajo la marca comercial "Vicryl"^{29,30} que son hilos de sutura formados por multifilamentos de un copolímero de ácido glicólico (90%) y ácido láctico (10%).

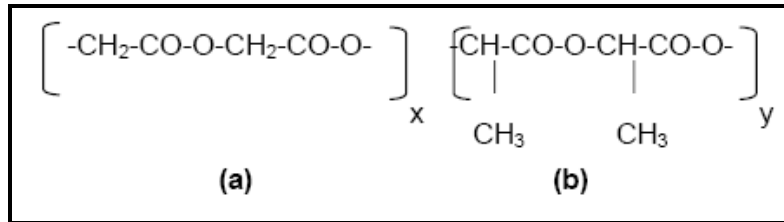


Figura 3. Monómeros constituyentes del copolímero Polyglactin 910

Ahora, así como se tienen copolímeros, se pueden encontrar simplemente mezclas de polímeros, las cuales pueden ser de homopolímeros diferentes estructuralmente, copolímeros, terpolímeros, etc., pudiendo ser aleatorios, alternantes, de bloque, de estrella, tan largo como el material constituyente exista a nivel polimérico. En la Figura 4 se clasifican las mezclas de polímeros en función de la forma de preparación.

Una mezcla polimérica mecánica se hace mezclando los polímeros en estado fundido en un recipiente abierto o en un extrusor, la temperatura de proceso debe estar por encima de la temperatura de transición vítrea T_g de cada uno de los constituyentes para las mezclas de polímeros amorfos. Las mezclas también pueden obtenerse empleando un disolvente común; los polímeros constituyentes se disuelven en éste de tal forma que las disoluciones tengan viscosidad parecida y mezclando íntimamente las mismas. La solución resultante puede ser evaporada en una superficie plana, coagulada, secada mediante aire a presión o secada por congelación para formar la mezcla.

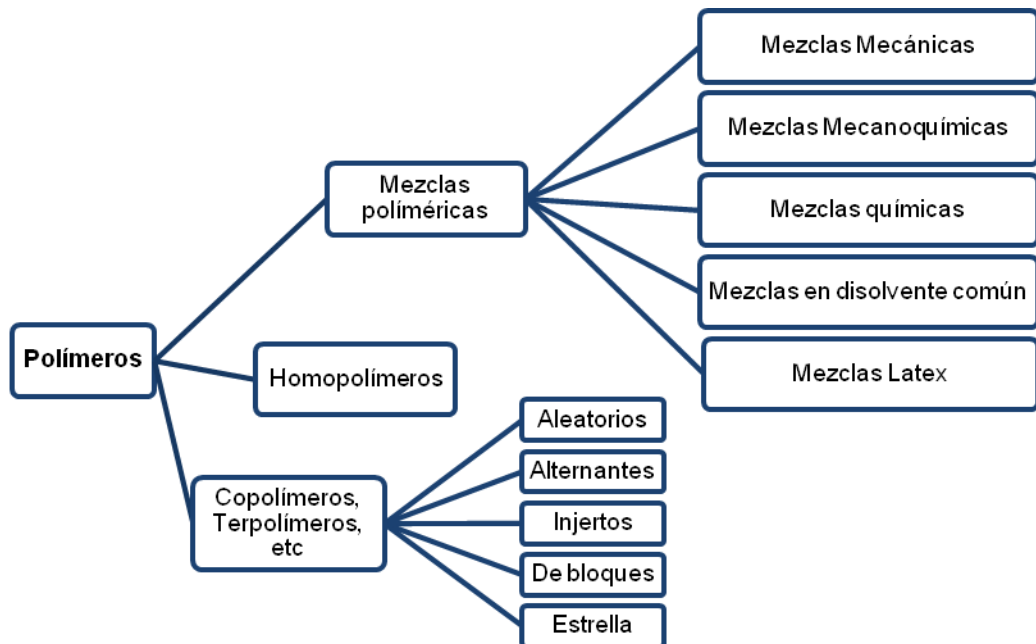


Figura 4. Clasificación de las mezclas poliméricas según la forma de obtención.

La mayor parte de las mezclas poliméricas son inmiscibles, se caracterizan por su opacidad, transiciones térmicas múltiples, y las propiedades mecánicas pueden ser muy pobres. Otra clase de mezclas poliméricas son miscibles termodinámicamente; cada mezcla está caracterizada tanto por una transición térmica única como por una fase amorfa única. Estas mezclas generalmente tienen unas propiedades físicas que pueden ser superiores a la de los constituyentes; de hecho pueden dar origen a un nuevo grupo de productos con una inversión de capital menor de lo normal.

Desde el punto de vista práctico, una mezcla polimérica miscible se define como una mezcla homogénea estable que exhibe propiedades macroscópicas similares a las que se esperarían para un material homogéneo. La homogeneidad no se define en este caso a nivel de microscopio electrónico, incluso se han observado estructuras heterogéneas (dominios) en polímeros amorfos (p.ej. poliestireno atáctico). La homogeneidad se define a un nivel tal que es similar al responsable de propiedades macroscópicas tales como la transición vítrea y la transparencia

óptica (suponiendo que los dos polímeros tienen índices de refracción diferentes). Cada mezcla polimérica tiene un “tamaño de dominio crítico” característico, por encima del cual la mezcla exhibe propiedades heterogéneas y por debajo son homogéneas.³¹

2.2.4 Quitosano.

Los **polisacáridos** son biomoléculas formadas por la unión de una gran cantidad de monosacáridos. Se encuadran entre los glúcidos, y cumplen funciones diversas, sobre todo de reservas energética y estructural.

Los polisacáridos son polímeros, cuyos monómeros constituyentes son monosacáridos, los cuales se unen repetitivamente mediante enlaces glucosídicos (Ver Figura 5). Estos compuestos llegan a tener un peso molecular muy elevado, que depende del número de residuos o unidades de monosacáridos que participan en su estructura.

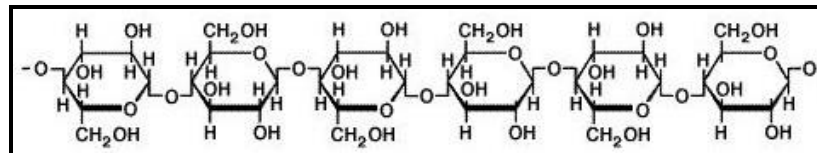


Figura 5. Estructura de la celulosa

Los polisacáridos pueden descomponerse, por hidrólisis de los enlaces glucosídicos entre residuos, en polisacáridos más pequeños, así como en disacáridos o monosacáridos.

El Quitosano (CS) es un polisacárido derivado de la Quitina, que consiste en un monómero simple de Glucosamina. Su estructura química produce propiedades similares a las de muchos glucosaminoglicanos. Investigaciones pasadas han demostrado que el Quitosano es relativamente biocompatible (no provoca fuertes

respuestas inmunológicas), biodegradable, de bajo costo gracias a su abundancia y métodos de procesamiento.³²

El CS es el derivado principal de la quitina^{II}, que puede ser obtenido mediante un proceso químico sencillo de desacetilación. Está formado por unidades de D-glucosamina, algunas de las cuales se encuentran acetiladas, y unidas todas entre sí por enlaces glucosídicos^{III}.³³

El CS se puede obtener por 2 vías: química (desacetilación heterogénea u homogénea) y enzimática. Para obtener un producto soluble, este debe tener un grado de desacetilación entre 80 y 85% o mayor, y el quitosano se conoce como un producto que tiene generalmente entre un 70 y un 85% de desacetilación.

Los factores que afectan el grado de desacetilación incluyen: concentración del álcali, tratamiento previo, tamaño de partícula, y la densidad de la quitina. Los últimos dos factores afectan el índice de penetración del álcali en la región amorfa y en cierto grado también en las regiones cristalinas del polímero, necesitadas para que la hidrólisis ocurra. En la práctica, el nivel máximo de desacetilación que se puede alcanzar en un solo tratamiento alcalino es cerca de 75-85%.

^{II} La quitina es un polisacárido que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, constituyendo el segundo polímero más abundante después de la celulosa. Está constituida por moléculas de N-acetil-D-Glucosamina, y forma parte del caparazón de crustáceos, moluscos, insectos y otros seres vivos, defendiéndolos del contacto con el medio externo.

^{III} El enlace glucosídico o glicosídico es el enlace para unir monosacáridos con el fin de formar disacáridos o polisacáridos. Compuestos con grupos OH, NH₂ y SH pueden reaccionar con el OH hemiacetálico del carbono anomérico de un monosacárido, con pérdida de una molécula de agua para formar los compuestos llamados generalmente glicósidos. El enlace acetálico establecido se llama enlace glicosídico. Según la naturaleza del grupo reaccionante se distinguen O-glicósidos (a partir de un OH), N-glicósidos (a partir de un NH₂) y S-glicósidos (a partir de un SH).

El peso molecular del CS tiene un promedio que se extiende entre 1×10^5 - 3×10^5 Da, y de acuerdo a éste exhibe una amplia gama de viscosidades en los medios ácidos diluidos. La viscosidad puede variar de 10 a 5000 cP en solución, debido a su comportamiento polielectrolítico. Debido a la alta viscosidad del quitosano en sistemas de pH < 5.5 puede emplearse como espesante, estabilizante o agente de dispersión.

La solubilidad y la viscosidad del CS dependen del grado de desacetilación, pero también puede verse incrementada por la adición de formaldehído, cloruros de acilo, anhídridos de ácidos o sales de metales alcalinos. Esto es debido al entrecruzamiento de cadenas que da lugar a un polímero de mayor peso molecular; estas soluciones acuosas resultantes no pueden ser dispersadas ni disueltas por adición de agua.

El CS es bioabsorbible y biodegradable, y se ha demostrado que es lentamente degradado principalmente por las enzimas quitosinasas y lisozimas; con las primeras, la biodegradación sucede hasta en un 75%, y hasta en un 35% con las lisozimas.³⁴

2.3 HIDROXIAPATITA SINTÉTICA

Como la fase mineral del hueso está constituida por un fosfato cálcico, dentro de las cerámicas biocompatibles se han estudiado diferentes tipos de fosfatos cálcicos (CaP): Hidroxiapatita, Fosfato Tricálcico, Hidroxiapatita Carbonatada, Apatita Pirofosfato, Fosfato Tetracálcico, etc. La ventaja de este tipo de materiales es que se unen directamente al hueso sin ningún tipo de tejido fibroso en la interfaz, es decir, presentan una alta bioactividad. Los fosfatos cálcicos mencionados poseen una composición química que está muy cercana a la del fosfato cálcico del hueso. Actualmente está muy bien documentado el hecho de

que el hueso desarrolla una unión fuerte con implantes hechos de hidroxiapatita (HA) sinterizada, es decir que presenta una elevada bioactividad.

El gran inconveniente del uso de implantes fabricados de estos fosfatos cálcicos es que poseen muy poca resistencia a la fatiga. Por esta razón el uso de recubrimientos a base de fosfatos de calcio sobre sustratos metálicos u otros materiales que deban soportar cargas en tensión se hace cada vez más popular en implantes dentales y ortopédicos. Los recubrimientos más empleados en implantes dentales y ortopédicos son los de HA. Si el recubrimiento de HA es puro y denso, es decir de baja porosidad, la unión entre la HA y el hueso se formará de 3 a 6 semanas.³⁵

La HA, estrictamente hidroxiapatita de calcio, es un compuesto perteneciente a la familia de las apatitas, con una composición definida $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ y una estructura cristalográfica definida (sistema hexagonal)³⁶. El comportamiento bioactivo de la HA ha sido ampliamente demostrado por numerosos estudios. La formación de microcristales de apatita carbonatada, generalmente con crecimiento epitaxial, sobre la superficie de muestras de HA, tanto in vitro como in vivo, se cree que es la consecuencia de un proceso de disolución-precipitación en dicha superficie.

Estos cristales se han visto siempre íntimamente asociados a la formación de una matriz orgánica, sin estar esto totalmente explicado hasta ahora. De otro lado, el efecto favorable de la bioactividad de la HA en la respuesta del tejido receptor ha sido también ampliamente estudiado, demostrando el aumento de la adhesión de diferentes tipos de células, incluyendo osteoblastos y osteoclastos.³⁷ La HA es considerada bioactiva y osteoconductor, con lo cual, además de formar un enlace directo con el hueso receptor, sin la presencia de fibrosis (osteogénesis de enlace), permite la formación de hueso sirviendo como “andamio” o “plantilla”, lo

que a su vez contribuye a la adhesión de células productoras de matriz extracelular y de moléculas orgánicas.

A pesar de las enormes ventajas que ofrece la HA para su utilización en el reemplazo de hueso, desde el punto de vista de la respuesta biológica, sus pobres propiedades mecánicas han limitado su aplicación clínica a situaciones en las que las exigencias biomecánicas son despreciables: pequeños implantes sin carga como los del oído medio, con metal de refuerzo en implantes dentales o para implantes porosos de baja carga en los cuales el hueso actúa como fase de refuerzo.³⁸

Concretamente, debido a las altas temperaturas y cortos tiempos involucrados en el proceso, el comportamiento del polvo de HA es generalmente diferente al esperado a partir del diagrama de equilibrio. Así, los análisis de difracción de rayos X han mostrado que los recubrimientos de HA difieren en cristalinidad (HA de baja cristalinidad y otros fosfatos tanto amorfos como cristalinos) y composición (no homogénea, con mayor contenido en fosfato amorfo cerca del sustrato) con respecto al polvo HA de partida³⁹. Teniendo en cuenta que cada fase de fosfato de calcio tiene diferente solubilidad en solución acuosa, la presencia de estas fases compromete la estabilidad de los implantes recubiertos con HA, especialmente a mediano y largo plazo, como se ha observado en algunas investigaciones.⁴⁰

Existe gran variedad de métodos para la síntesis de la hidroxiapatita. Entre estos se encuentra la síntesis por vía húmeda la cual se emplea para obtener grandes cantidades en forma de polvo fino homogéneo. Por otra parte para la síntesis por medio de la vía seca se requieren altas temperaturas y reactivos en estado de polvo fino para facilitar el contacto.

En Junio del 2002, **S. Raynaud et al**, realizaron la síntesis de HA por el método de síntesis acuosa variando el rango de la relación molar de Ca/P desde 1.50 hasta

1.667, teniendo a la temperatura y el pH como factores preponderantes para el control de la composición en el precipitado. Las muestras resultantes fueron analizadas mediante DRX y FTIR. Los resultados obtenidos indicaron que muy pequeñas variaciones en la relación molar Ca/P conllevan a grandes cambios en la composición del polvo y las características después del tratamiento térmico. La HA estequiométrica, (Ca/P=1.667) puede sintetizarse con alta reproducibilidad, obteniéndose esta composición con un amplio rango de variación en los parámetros de síntesis (pH > 8, Temperatura mayor a 90 °C) y con una condición determinante de relación inicial de reactivos correspondiente al valor estequiométrico.⁴¹

Posteriormente en Octubre del 2000, **O.E Petrov et al**, desarrollaron la síntesis de hidroxiapatita (HA) utilizando el método de precipitación en fase acuosa, teniendo como precursores de Ca y P $\text{CaNO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ respectivamente, a una temperatura de reacción de 20°C. Fueron notables los cambios en la relación molar Ca/P de los reactivos iniciales y en el precipitado obtenido. Se estudiaron de igual manera la formación de fases como el β -TCP y α -TCP debidos a los diferentes tiempos de maduración y a las temperaturas de sinterización. El polvo resultante de HAP- β TCP- α TCP fue caracterizado por XRD, SEM y TEM. Se concluyó la incidencia directa de las variables tiempo-temperatura en la preparación de cerámicas bifásicas de HAP- β -TCP y HAP- α -TCP en proporciones adecuadas para evitar fallas por disolución.⁴²

En Diciembre del 2003, **Carolina Mochales et al**, exploraron la síntesis mecano - química en seco de CDHA (Hidroxiapatita deficiente en calcio), evaluando el efecto de diferentes parámetros instrumentales, como la masa y área superficial de las bolas o la velocidad de rotación en la cinética de reacción. Los reactantes utilizados en la síntesis fueron Fosfato di Cálcico dihidratado y Óxido de Calcio. El polvo obtenido fue evaluado por DRX.⁴³

A finales del 2004, **Murugan y Ramakrisna**, sintetizaron HA vía precipitación acuosa, controlando el tamaño de partícula a niveles nano/submicron, con el ánimo de lograr un aumento en la capacidad de bioabsorción del material cerámico. Los precursores de calcio y de fósforo fueron respectivamente CaCl_2 y $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ con NH_4OH como agente para ajustar el pH a 10. La temperatura durante la adición fue mantenida constante a $60\text{ }^\circ\text{C}$. La suspensión de partículas de HA luego de 24 horas de maduración se sometió a radiación por microondas y luego se seco en un horno de vacío. La HA resultante se caracterizó por SEM, EDXA, FTIR y DRX, además de pruebas de bioabsorción *in Vitro* en SBF. De esta manera fue posible concluir que la capacidad de bioabsorción de la nano HA es más alta que la de la HA convencional y muy cercana a la de la apatita biológica, efectos que pueden ser atribuidos a una mayor área superficial.⁴⁴

2.4 MATERIALES COMPUESTOS

Los materiales compuestos son aquellos que están formados por combinaciones de metales, cerámicos y/o polímeros. Las propiedades que se obtienen de estas combinaciones son superiores a las de los materiales que los forman por separado. Las propiedades que se obtienen son producto de la combinación de los refuerzos que se utilicen y de la matriz que soporta al refuerzo en los materiales compuestos.

La desventaja más clara de los materiales compuestos es el precio. Sus características y sus procesos de obtención encarecen el producto. Para ciertas aplicaciones las elevadas propiedades mecánicas, tales como la alta rigidez, la buena estabilidad dimensional, la tolerancia a altas temperaturas, la resistencia a la corrosión, la ligereza o una mayor resistencia a la fatiga en comparación con los materiales clásicos compensan el alto precio.

Además del refuerzo y la matriz existen otros tipos de componentes como cargas y aditivos que dotan a los materiales compuestos de características peculiares para cada proceso de fabricación y aplicación.

2.4.1 Estructura de los materiales compuestos.

- ✓ **Matriz.** Es el volumen donde se encuentra alojado el refuerzo, se puede distinguir a simple vista por ser continuo. Los refuerzos deben estar fuertemente unidos a ésta, de forma que su resistencia y rigidez sea transmitida al material compuesto.

- ✓ **Refuerzos.** Los tipos de refuerzo se pueden clasificar en cuatro categorías: fibras, *whiskers* (fibras cortas), láminas y partículas. Desde el punto de vista de propiedades mecánicas, se puede obtener una gran mejora mediante el uso de fibras continuas, reforzando en la dirección del esfuerzo aplicado; mientras que con *whiskers* y partículas se experimenta una disminución de resistencia pero se obtiene una gran isotropía en el material.

- ✓ **Interfase matriz - refuerzo.** Es una región de composición química variable, donde tiene lugar la unión entre la matriz y el refuerzo, asegura la transferencia de las cargas aplicadas entre ambos y condiciona las propiedades mecánicas finales de los materiales compuestos.

Existen algunas cualidades necesarias para garantizar una unión interfacial adecuada entre la matriz y el refuerzo: una buena mojabilidad del refuerzo por parte de la matriz, que asegure un contacto inicial para luego, en el mejor de los casos, generar en la interfase una estabilidad termodinámica apropiada, la existencia de fuerzas de unión suficientes que garanticen la transmisión de esfuerzos de la matriz al refuerzo y que sean además estables en el tiempo bajo altas temperaturas.

2.4.2 Propiedades y comportamiento.

Bajo condiciones ideales, el material compuesto muestra un límite superior de propiedades mecánicas y físicas definido generalmente por la regla de las mezclas. Es posible sintetizar materiales compuestos con una combinación de propiedades específicas de la matriz (tenacidad, conductividad eléctrica y térmica, resistencia a la temperatura, estabilidad ambiental, procesabilidad) con las propiedades específicas de los refuerzos (dureza, alto módulo de Young, bajo coeficiente de expansión térmica).

- ✓ **Propiedades mecánicas.** Las propiedades mecánicas que exhiben los materiales compuestos son consideradas superiores con respecto a los materiales que los componen de manera individual. Dicho aumento en propiedades, depende de la morfología, la fracción en volumen, el tamaño y la distribución del refuerzo en la matriz. Además dichos factores controlan la plasticidad y los esfuerzos térmicos residuales de la matriz

- ✓ **Propiedades térmicas.** Las propiedades térmicas fundamentales a considerar en los materiales compuestos son el coeficiente de expansión térmica (CET) y la conductividad térmica (CT). Dependiendo de la fracción de volumen de refuerzo, su morfología y su distribución en la matriz, se obtienen diferentes valores de ambas propiedades.

2.5 BIODEGRADACIÓN DE MATERIALES

Un material biodegradable se puede definir de diferentes formas, aunque todas tienen en común que es una sustancia que puede ser asimilada (descompuesta y metabolizada), en un período de tiempo relativamente corto, por organismos vivos, como: bacterias, hongos, gusanos, insectos o simplemente por los factores ambientales a los cuales está expuesto dicho material.

El criterio general para seleccionar un polímero como material biodegradable considera tanto las propiedades mecánicas requeridas, como el tiempo de degradación necesario para la aplicación particular. En la elección o diseño de un polímero para uso biomédico debe tenerse en cuenta que:

- ✓ tenga propiedades mecánicas que soporten la aplicación hasta que el tejido esté cicatrizado.
- ✓ no provoque ningún proceso inflamatorio o tóxico.
- ✓ sea metabolizado en el organismo después de cumplir su función.
- ✓ sea fácilmente procesable para obtener la forma del producto final.
- ✓ demuestre una durabilidad aceptable.
- ✓ sea fácil de esterilizar.

Los factores que influyen en las propiedades mecánicas de los polímeros son: la selección del monómero y del iniciador de reacción, la presencia de aditivos y las condiciones de procesado. Mientras que los factores que influyen en la velocidad de degradación son los presentados en la tabla 2.

La degradación de un plástico puede definirse como un cambio en su estructura química que conlleva una modificación apreciable de sus propiedades.

Actualmente, se aceptan cinco mecanismos básicos de degradación que pueden interactuar entre sí produciendo un efecto sinérgico:

- ✓ fotodegradación.
- ✓ oxidación mediante aditivos químicos.
- ✓ degradación térmica.
- ✓ degradación mecánica.
- ✓ degradación mediante microorganismos (bacterias, hongos o algas).

Tabla 2. Factores que influyen en la velocidad de degradación

Factor	Ejemplos
Condiciones del medio.	Temperatura, humedad, pH.
Características del polímero.	Presencia de enlaces químicos susceptibles a la hidrólisis, hidrofiliicidad, estereoquímica, peso molecular, cristalinidad, superficie específica, temperatura de transición vítrea y de fusión, presencia de monómero residual o aditivos, distribución de la secuencia.
Características de los microorganismos.	Cantidad, variedad, fuente, actividad.

En general, los ensayos de degradación pueden clasificarse en dos categorías según si se realizan en un medio líquido (son los más empleados en la actualidad) o en un medio sólido (cajas de Petri, cámaras de compostaje).

Puede distinguirse también entre una biodegradabilidad parcial, que corresponde a una alteración en la estructura química y a una pérdida de propiedades específicas, y la biodegradabilidad total, que se asocia generalmente a una mineralización completa con producción de CO₂ (en condiciones aeróbicas), metano (en condiciones anaeróbicas), agua, sales minerales y biomasa, aunque en algunos casos pueden quedar fragmentos (oligómeros) resistentes a la degradación. La biodegradación tiene lugar por vía hidrolítica y normalmente se completa con procesos enzimáticos.

Una simple hidrólisis química de los enlaces débiles de las cadenas poliméricas es el mecanismo predominante de la degradación. En la primera fase, el agua penetra en el material, atacando a los enlaces químicos de la fase amorfa y convirtiendo las cadenas poliméricas largas en fragmentos más cortos solubles en agua. (Ver Figura 6)

En una segunda fase, el ataque enzimático y la metabolización de los fragmentos ocurren, resultando en una rápida pérdida de masa del polímero. Este tipo de degradación se denomina **erosión**, cuando la velocidad con que el agua penetra en el material excede aquella en la cual el polímero es convertido en fragmentos solubles en agua.

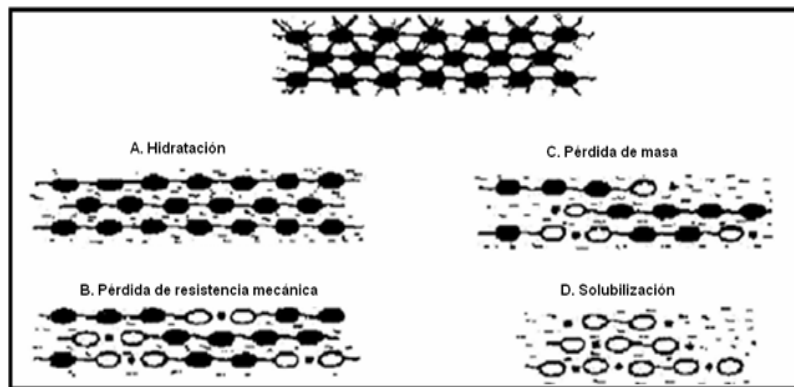


Figura 6. Biodegradación de un polímero

Finalmente, deben considerarse los ensayos *in vivo* (basados en la implantación intramuscular y/o subcutánea de películas delgadas o fibras del polímero en animales de experimentación) de interés en los materiales utilizados con fines biomédicos (hilos de sutura, prótesis y sistemas de liberación controlada de fármacos, entre otros). Estos ensayos permiten evaluar también la respuesta citotóxica producida por el material en el organismo.

En Abril de 2002, **Friederike von Burkersroda et al**, desarrollaron un modelo teórico que permitía predecir el mecanismo de erosión de las matrices de polímeros biodegradables insolubles en agua. El modelo mostró que todos los polímeros degradables pueden sufrir erosión superficial y de su matriz. La forma en que una matriz polimérica erosiona, depende de la difusividad del agua en el interior de la matriz, la tasa de degradación de los grupos funcionales del polímero y las dimensiones de la matriz.⁴⁵

En Marzo de 2006, **Hanwei Zhang et al**, sintetizaron el copolímero de ácido láctico, glicólico y caprolactona (PLGC) para preparar nanopartículas mediante el método de difusión de solvente por emulsificación espontánea modificada. Obtuvieron nanopartículas de forma esférica con una buena distribución de tamaño medio en el rango de 100 a 200 nm. Investigaron el comportamiento *in vitro* de la degradación de estas nanopartículas, encontrando que podrían permanecer estables durante la degradación sin aglomeración.⁴⁶

En Abril de 2006, **HUANG Ying-ying et al**, para comprender los mecanismos de degradación del PLGA (50:50), prepararon y erosionaron películas de polímero en sistemas de medio estático y dinámico. El comportamiento de la degradación se caracterizó por el cambio de peso molecular medio, pérdida de masa, absorción de agua, etc. Los resultados mostraron que la tasa de degradación en el sistema de medio dinámico fue más lenta que en el sistema de medio estático.⁴⁷

En Junio de 2008, **Taiyo Yoshioka et al**, establecieron un protocolo para la evaluación *in vitro* de andamios porosos biodegradables en solución amortiguadora de fosfato (PBS). Los resultados sugirieron que el mecanismo de degradación de las esponjas de PLGA estuvo dominado por degradación autocatalizada de la matriz, durante las primeras 12 semanas y por una posterior degradación superficial. Se observó envejecimiento físico durante la incubación a 37°C, encontrando que la estructura física heterogénea causada por el

envejecimiento podría haber sido una de las fuerzas motrices que indujo la degradación autocatalizada de la matriz. El mecanismo de degradación fue apoyado por los datos del cambio de pH y la morfología de las esponjas degradadas.⁴⁸

En Agosto de 2008, **Nathalie Lucas et al**, llevaron a cabo una revisión en la cual se describen las distintas etapas de la biodegradación y el estado de varias técnicas utilizadas por algunos autores que trabajan en este ámbito. El objetivo de esta revisión fue hacer hincapié en la importancia de medir, tanto como sea posible, la última etapa de la biodegradación, con el fin de comprobar la integración de los nuevos materiales en los ciclos biogeoquímicos.⁴⁹

2.6 CARACTERIZACIÓN DE BIOMATERIALES

2.6.1 Espectroscopía de Impedancia Electroquímica (EIS)

La técnica EIS ha emergido como una herramienta analítica útil para el desarrollo de dispositivos sensores en una amplia variedad de configuraciones, ya que permite estudiar las propiedades eléctricas interfaciales y del *bulk* de cualquier material sólido o líquido que haga parte de un transductor electroquímico.

Mediante EIS se mide la impedancia de un sistema como una función de frecuencia de una perturbación aplicada. Cuando se trabaja con sistemas electroquímicos, esta perturbación es normalmente un voltaje AC de pequeña amplitud (comúnmente 5 - 10 mV) y la respuesta es una corriente que difiere en amplitud y fase con el voltaje aplicado.

Datos de impedancia experimental de una celda electroquímica pueden ser fácilmente representados por la impedancia de un circuito equivalente compuesto principalmente por resistores y capacitores. En estos casos, una resistencia ideal

describe una vía conductiva, tal como aquella generada por la conductividad del *bulk* del sistema o el paso de transferencia de carga debido a una reacción de electrodo, mientras que una capacitancia generalmente describe regiones de polarización espacio – carga con el sistema, así como la modificación de una superficie de electrodo debido a procesos de adsorción o deposición de recubrimientos.

El circuito de Randles de la Figura 7 es el circuito equivalente más simple que puede describir una celda electroquímica, donde pueden ocurrir procesos faradaicos de un solo paso, en presencia de difusión. Este circuito combina tres componentes: la resistencia del electrolito entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia (R_e), la capacitancia de la doble capa (C_{dl}) y la impedancia faradaica debido a los procesos de transferencia de carga (Z_f) de la interfase electrodo de trabajo – electrolito. Esta última normalmente está subdividida en una resistencia a la transferencia de carga (R_{ct}) y la impedancia de Warburg (Z_w), la cual refleja la influencia del transporte de masa de especies electroactivas sobre la impedancia total de la celda electroquímica.⁵⁰

En trabajos como el de **Rachel Gabai et al**, en 2001, emplearon la técnica de Espectroscopía de Impedancia Faradaica para caracterizar el hinchamiento de hidrogeles de Ácido Acrylamido-Fenil-Borónico - Acrylamida modificados con glucosa. El hinchamiento del polímero se asoció con una disminución de la resistencia interfacial de electrones, la cual incrementó hasta su valor original antes de la adición de glucosa, y después de ésta, empezó a bajar debido a un proceso de encogimiento del hidrogel. La presencia de glucosa hizo disminuir a su vez, la frecuencia del cristal empleado, llevando a un aumento de masa, lo cual se corroboró mediante la técnica de microbalanza de cristal de Cuarzo - QCM.⁵¹

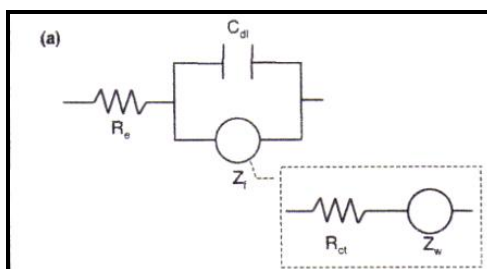


Figura 7. Circuito de Randles. Tomado de Fernández et al.

En el 2005, **J. Benavente** analizó mediante EIS diferentes sistemas membrana/electrolito. Los parámetros eléctricos de la membrana (resistencia y capacitancia) fueron determinados a partir de los gráficos de impedancia usando modelos de circuitos equivalentes. Para las membranas porosas ideales se asumió y comprobó la similitud con un modelo de capilar uniforme, en el caso de las membranas densas los parámetros característicos del material se determinaron a partir de valores de capacitancia y en el caso de las membranas compuestas los valores de EIS permitieron realizar la caracterización de cada subcapa.⁵²

2.6.2 Análisis Microgravimétrico

La microbalanza de cristal de cuarzo (QCM) es una técnica establecida para la medición de pequeños cambios de masa, basado en la relación entre el cambio de masa de un material sobre un cristal de cuarzo piezoeléctrico y la frecuencia de oscilación del cristal. En aplicaciones biomédicas la microgravimetría permite la medición de masas tan pequeñas como las de biomacromoléculas individuales.

En 1992, **F. Lacour** estudió las variaciones en el tiempo de la capacitancia de la doble capa y la frecuencia de oscilación de una QCM para determinar la cinética de adsorción de albúmina de suero bovino sobre un electrodo de oro, esto con el objeto de validar el método de medición de la doble capa, el cual es indirecto, como una herramienta para determinar *in situ* la cinética de adsorción de

proteínas. Ambas mediciones fueron ajustadas mediante una suma de funciones exponenciales y en ambos casos se obtuvieron las mismas constantes de tiempo.⁵³

En 1998, **David Mendez Soares et al.** presentaron un modelo mecánico/eléctrico simple para el análisis con microbalanza de cristal de cuarzo electroquímica (EQCM), que consistió en un oscilador armónico acoplado a un elemento elástico en contacto con un fluido viscoso, el cual a su vez pudo asociarse fácilmente a un circuito RLC en serie. En dicho trabajo encontraron las respectivas dependencias en la variación de la masa y en la variación de la resistencia al experimentar variaciones en la frecuencia del cristal, corroborando que sus predicciones coincidían con sus datos y con los de otros trabajos.⁵⁴

En 2002, **Andrea Sabot y Steffi Krause**, estudiaron el proceso de degradación de películas delgadas de polímero mediante mediciones de EQCM. A diferencia de las mediciones tradicionales de QCM, este nuevo instrumento les permitió obtener mediciones rápidas *in situ* de la capacitancia de la película y de la resistencia del *bulk*, relacionadas con las variaciones de masa, hinchamiento, delaminación, viscoelasticidad y formación de poros del recubrimiento, los cuales fueron la respuesta encontrada a los procesos de degradación hidrolítica estudiados, ya fuesen promovidos por enzimas o por cambios de pH.⁵⁵

3. METODOLOGÍA

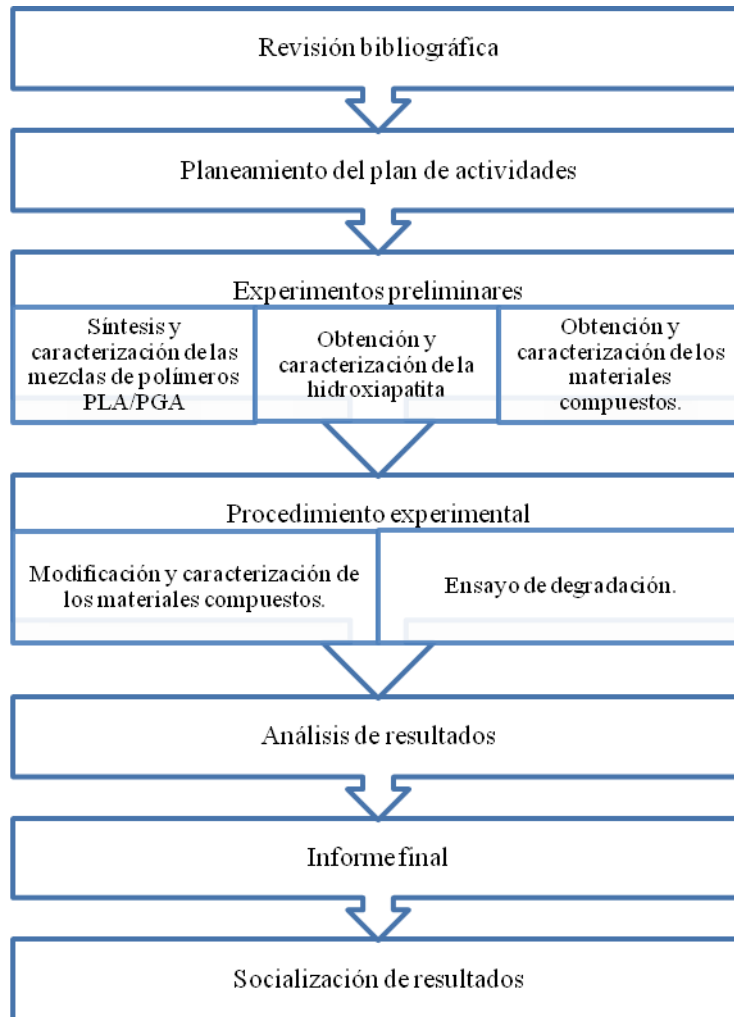


Figura 8. Esquema de la metodología empleada en el proyecto

3.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Esta etapa se llevó a cabo durante la totalidad del proyecto, se revisaron y analizaron investigaciones realizadas en el campo de los materiales poliméricos, cerámicos biodegradables y compuestos. Se revisó la información contenida en bases de datos, así como tesis, memorias de simposios, congresos, y normas

técnicas (ASTM, ISO, entre otras) relacionadas con la fabricación y caracterización de este tipo de materiales. Además se estudiaron documentos relacionados con las disposiciones y leyes en salud, nacionales e internacionales, referentes a estos materiales.

A partir de la revisión de la información encontrada sobre el tema, se preparó un plan detallado de trabajo, que incluyó un cronograma de las actividades del proyecto.

3.2 EXPERIMENTOS PRELIMINARES

Éstos tuvieron por objeto definir las variables de proceso, manipulables y fijas, comenzando por las condiciones óptimas a las cuales se debían realizar los recubrimientos sobre los cristales de cuarzo piezoeléctricos, teniendo en cuenta el tiempo al cual estarían expuestos en los ensayos de degradación y la masa, a nivel macroscópico que podrían perder en este tiempo.

Los recubrimientos se realizaron con PLA obtenido en proyectos anteriores⁵⁶, bajo las mismas condiciones que se sintetizó el polímero empleado en las siguientes etapas de la presente investigación.

Se realizaron 9 recubrimientos distintos con su respectivo duplicado, mediante electrodeposición catódica, empleando una fuente de voltaje, y una celda electrolítica compuesta por: un cristal de cuarzo piezoeléctrico de Au-Ti como electrodo de trabajo, una malla de titanio platinado como contraelectrodo, 5ml de una solución al 15%P/V de PLA/Solvente a una corriente constante de 5mA.

Teniendo en cuenta el ensayo de degradación a realizarse posteriormente, se consideró inapropiado considerar la masa que ganaba cada cristal al realizar el

recubrimiento con las diferentes condiciones, como una variable respuesta que realmente indicara las mejores condiciones; por lo que se decidió sumergir los cristales recubiertos en agua destilada y pesarlos nuevamente después de 10 días de estar sumergidos. Se midió el pH del electrolito cada 3 días de inmersión, y se adicionó agua destilada para mantener constante su valor, y para que el volumen de la misma, al cual estaban expuestos los cristales, permaneciera constante; y se manejó como variable respuesta la pérdida de masa del recubrimiento.

3.2.1 Síntesis y caracterización de la mezcla de polímeros PLA/PGA.

Se trabajaron mezclas de los polímeros PLA y PGA, dando continuidad a los diferentes proyectos que se venían desarrollando en el grupo sobre cada uno de estos polímeros de manera individual.

Síntesis del Ácido Poliláctico, PLA.⁵⁷

Se realizó mediante el método de policondensación a partir de ácido láctico, utilizando como catalizador Octanoato de Zinc al 1%, con un tiempo de polimerización de 40 horas.

Para la síntesis se requirieron los reactivos y materiales registrados en la Tabla 3, cuya numeración inicial corresponde al montaje presentado en la figura 9. En la obtención del PLA se trabajó con ácido L-láctico dentro de un balón de 3 bocas en un baño de aceite mineral sobre una plancha de calentamiento, en la primera etapa se inyectó N₂, y se instaló un termómetro para controlar la temperatura y de la segunda etapa en adelante se aplicó vacío mediante una bomba.

Tabla 3. Materiales y reactivos para la síntesis del PLA.

REACTIVOS	MATERIALES
<ul style="list-style-type: none"> - Acido láctico Carlo Erba al 98% - Agua - (2) Nitrógeno - (4) Aceite Mineral (como fluido de calentamiento) 	<ul style="list-style-type: none"> - (1) Condensador. - (3) Balón de 3 bocas. - Termómetro con tapón - (6) Agitador magnético con calentamiento y termocupla. - (5) Rotoevaporador Heidolph con (7) bomba de vacío. - Codo para vacío - Salida lateral

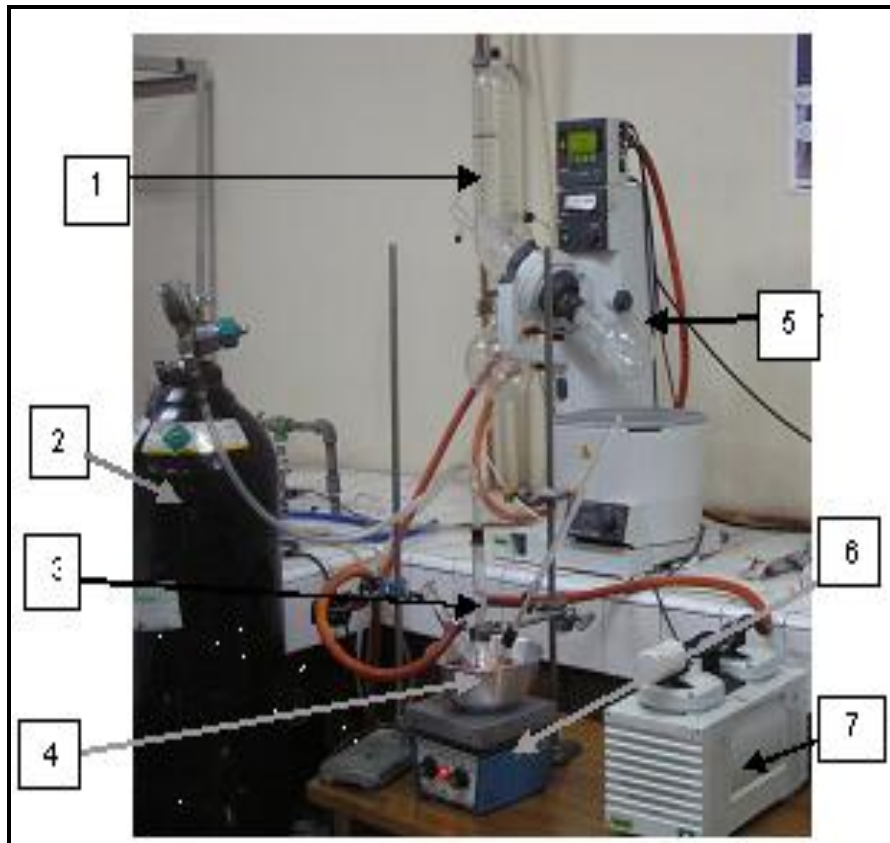


Figura 9. Montaje empleado en obtención de PLA

La obtención del PLA se realizó en cuatro etapas de síntesis, ver figura 10.

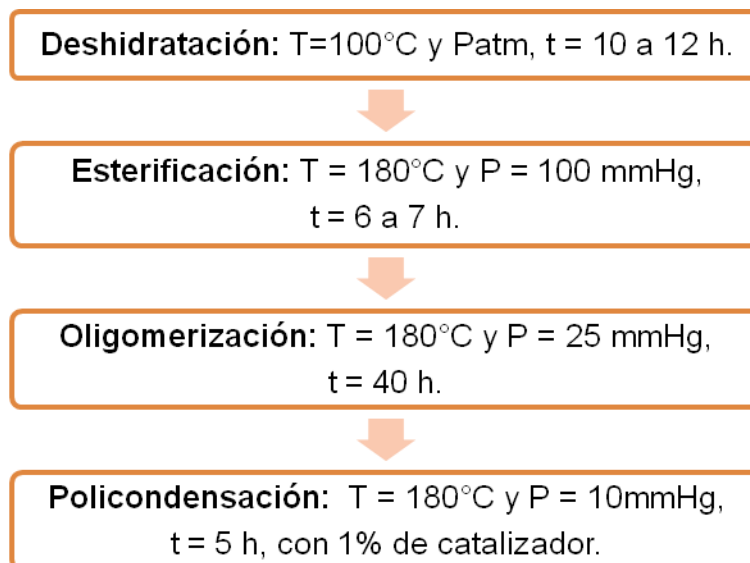


Figura 10. Síntesis del Ácido Poliláctico

Síntesis del Ácido Poliglicólico PGA.⁵⁸

Se llevó a cabo mediante la polimerización de ácido glicólico por condensación utilizando como catalizador SnCl_2 , y un tiempo de polimerización de 20 horas. Para esta síntesis se emplearon los materiales mostrados en la tabla 4, y un montaje similar al anterior.

Tabla 4. Materiales y reactivos para la síntesis de PGA.

REACTIVOS	MATERIALES
<ul style="list-style-type: none"> - Acido Glicólico Carlo Erba al 98% - Agua - Aceite Mineral 	<ul style="list-style-type: none"> - Balón de 3 bocas. - Termómetro con tapón. - Plancha de calentamiento con termocupla. - Rotoevaporador con bomba de vacío. - Codo para vacío. - Salida lateral

La obtención del PGA se realizó en cuatro etapas (Ver Figura 11), con un montaje similar al empleado en la obtención del PLA:

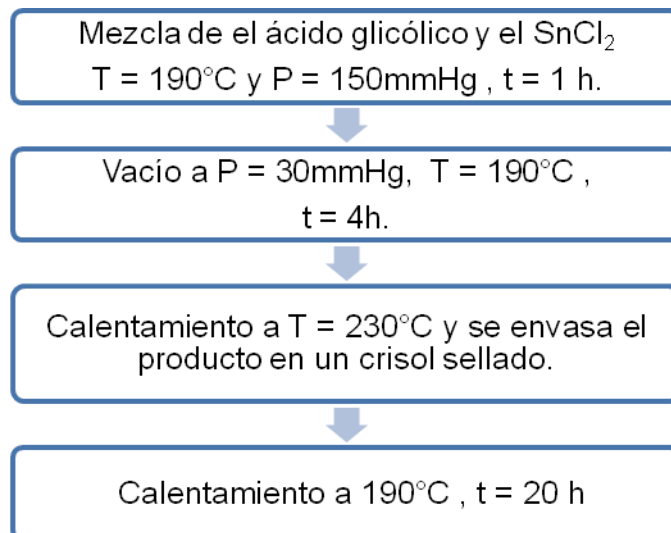


Figura 11. Síntesis del ácido Poliglicólico, PGA

Obtención de la mezcla de polímeros PLA/PGA.

La mezcla de polímeros se realizó mediante el método de fusión de polímeros. Inicialmente se fundió la cantidad necesaria de cada polímero individualmente, para cada recubrimiento que se iba a preparar, posteriormente se mezclaron los polímeros fundidos, se dejaron enfriar y se pulverizó la mezcla, después de esto, se disolvió la mezcla obtenida en acetona, solvente que fue utilizado para la solución electrolito de cada combinación de polímeros durante la electrodeposición.

Los porcentajes de los polímeros en los recubrimientos elaborados correspondieron a las fracciones de PLA /PGA: 70/30, 50/50 y 30/70.

Dichas cantidades se disolvieron en el solvente en una relación de 15% P/V, tomando 80ml como volumen total de cada solución preparada, después de definir que dicha concentración de la solución a partir de la cual se obtenían los

recubrimientos, garantizaba un mejor recubrimiento en el tiempo, asociado a una mayor resistencia del mismo.

Caracterización morfológica, electroquímica y microgravimétrica

Las películas delgadas se obtuvieron mediante electrodeposición catódica empleando una fuente de voltaje, a las condiciones establecidas en los ensayos preliminares. Se emplearon nuevamente cristales de cuarzo piezoeléctricos como electrodos de trabajo, una malla de titanio platinado como contraelectrodo, una celda electroquímica de vidrio de 100 ml y una solución de la mezcla polimérica.

Los recubrimientos obtenidos de PLA, PGA y de la mezcla polimérica se caracterizaron mediante IR para verificar la composición del polímero respecto a los espectros encontrados en la literatura, y se analizó su textura, homogeneidad y apariencia física mediante fotografías de microscopía óptica.

La caracterización electroquímica se llevó a cabo mediante EIS, en un Potenciostato/Galvanostato tipo Gamry, en conexión a una celda plana electroquímica de vidrio con una capacidad de 500 ml, empleando como electrodos de trabajo los recubrimientos previamente electrodepositados sobre la superficie de los cristales de cuarzo piezoeléctricos, un electrodo de referencia de Ag/AgCl, un contraelectrodo de grafito, una celda electroquímica y 300mL de solución PBS que permitía simular las condiciones de fluidos fisiológicos con los cuales podrían estar en contacto dichos recubrimientos. Esta caracterización se realizó de manera simultánea con el análisis microgravimétrico, en una microbalanza de cristal de cuarzo, manejando un esquema como el de la Figura 12.

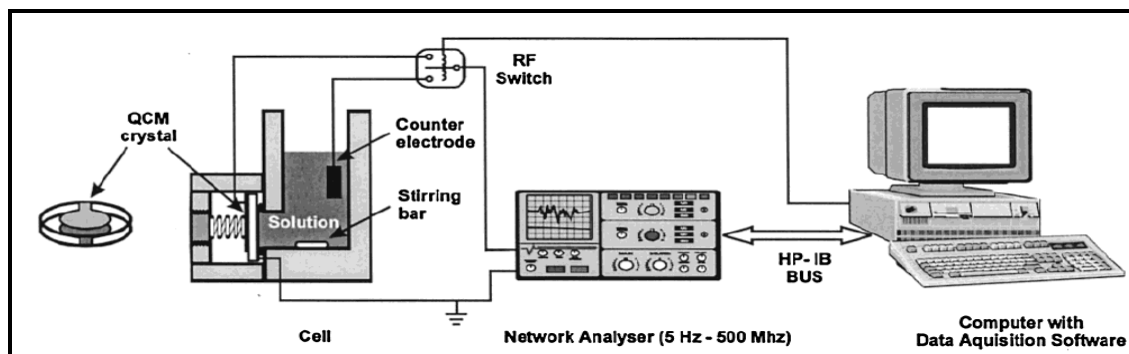


Figura 12. Esquema conexión EQCM

3.2.2 Obtención y caracterización de Hidroxiapatita

Se realizó mediante precipitación acuosa, empleando como soluciones iniciales Nitrato de Calcio Tetrahidratado ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) y Fosfato Amónico ($\text{H}_2(\text{PO}_4)\text{NH}_4$) en concentraciones 1M y 0.48M respectivamente y siguiendo el procedimiento de la Figura 13.

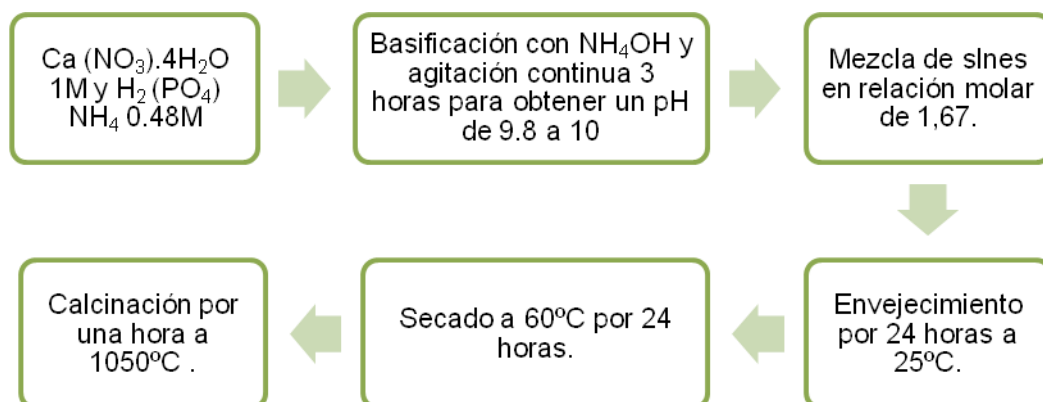


Figura 13. Esquema Obtención HA

Se evaluó la estructura química y cristalina de los fosfatos de calcio, logrando identificar los patrones de difracción de las diferentes fases que se formaron durante la síntesis, determinando la pureza de la fase HA.

En este trabajo se decidió trabajar únicamente con HA como fase cerámica del material compuesto, ya que el propósito fue obtener recubrimientos con mayor resistencia a la degradación hidrolítica en las condiciones planteadas y en trabajos anteriores en los que se comparó su resistividad se encontró que es mucho mayor en materiales compuestos con HA que en materiales compuestos con Biovidrio.⁵⁹

3.2.3 Obtención de los materiales compuestos PLA/PGA/HA.

La elaboración de los materiales compuestos PLA/PGA/HA, se realizó mediante la adición de HA a las mezclas de polímero en las proporciones dadas anteriormente, se calentaron hasta 150°C aproximadamente, temperatura inferior al punto de fusión del ácido poliláctico.

Las proporciones en las que se agregó HA a las mezclas de polímeros fueron 5%, 10% y 15% de la concentración total de soluto para cada solución preparada.

3.2.4 Caracterización morfológica, electroquímica y microgravimétrica

La textura, homogeneidad y apariencia física de los recubrimientos se analizó con ayuda de fotografías de microscopía óptica. La caracterización electroquímica se llevó a cabo mediante EIS, en un Potenciostato/Galvanostato tipo Gamry, en conexión a una celda plana electroquímica de vidrio con una capacidad de 500 ml, empleando como electrodos de trabajo los recubrimientos previamente electrodepositados sobre la superficie de los cristales de cuarzo piezoeléctricos, un electrodo de referencia de Ag/AgCl, un contraelectrodo de grafito, una celda electroquímica y 300mL de solución PBS que permitía simular las condiciones de fluidos fisiológicos con los cuales podrían estar en contacto dichos recubrimientos, esta caracterización se realizó de manera simultánea con el análisis microgravimétrico, en una microbalanza de cristal de cuarzo, manejando el mismo esquema anteriormente empleado.

3.3 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.3.1 Modificación y caracterización de los materiales compuestos con Quitosano.

La adición de CS a cada material compuesto se realizó disolviendo inicialmente el CS en una solución de Ácido Acético con el fin de lograr que las cadenas del polímero se desentrelazaran y fuese más fácil que se enlazaran con las cadenas del material compuesto de matriz polimérica, posteriormente fue mezclado con la solución de material compuesto previamente preparada, en proporciones de 3, 5 y 7% de la concentración total de soluto para cada solución preparada.

Las muestras de PLA/PGA/HA/CS se electrodepositaron sobre los electrodos de cristal de cuarzo, trabajando a las mismas condiciones que se hicieron los anteriores recubrimientos.

3.3.2 Caracterización morfológica, electroquímica y microgravimétrica / materiales compuestos modificados con Quitosano.

La caracterización morfológica, electroquímica y microgravimétrica de los recubrimientos modificados con CS se realizó de la misma forma que en los casos anteriores.

3.3.3 Ensayo de Degradación

Para el ensayo de degradación de los recubrimientos de los materiales compuestos y modificados con Quitosano, se empleó como electrolito solución salina PBS, ya que en proyectos anteriores en los cuales se analizó la

degradación de recubrimientos de PLA se observó que no había variaciones representativas en solución Ringer^{IV}, otro electrolito considerado en su momento⁶⁰.

El PBS es una solución salina amortiguada por fosfatos (abreviada PBS por su sigla en inglés), comúnmente empleada para procedimientos bioquímicos, su osmolaridad y concentración de iones (Cl^- , Na^+ y K^+) es muy semejante a la del líquido extracelular de los mamíferos. Esta solución se prepara a partir de Cloruro de Sodio y Fosfato de Sodio. La composición del PBS empleado fue la siguiente: 8.6g de NaCl, 0.22g de KCl, 2.444g de NaH_2PO_4 , 0.374g de KH_2PO_4 , aforado con agua destilada hasta completar un litro y un pH de 7.4.

Se realizó la evaluación de las propiedades electroquímicas (resistencia de la solución electrolítica, resistencia a la polarización e impedancia de transferencia de carga, en función de la frecuencia), del sustrato formado, en el ambiente biológico simulado, mediante EIS. Dichas pruebas se realizaron utilizando un potenciostato Gamry 500 disponiendo de una celda plana vertical de capacidad de 500ml, bajo la cual fue ubicado dentro del *holder* de la QCM (ver Figura 14) , el cristal de cuarzo piezoeléctrico recubierto, como electrodo de trabajo; como contra - electrodo se empleó grafito y como electrodo de referencia, Ag-AgCl.



Figura 14. Holder de la QCM con cristal de cuarzo piezoeléctrico.

Para simular las condiciones corporales se utilizó un ambiente con 5% de CO_2 , un volumen de solución electrolito constante, 300ml, y una temperatura de 37°C la

^{IV} Solución salina para uso parenteral en infusión continua, 1 litro de Suero *Ringer* con un pH de 7.4. contiene: 8.6 g de NaCl, 0.374 g de KCl, 0.374 g de CaCl_2 , aforados con agua destilada.

cual se mantuvo mediante la recirculación de agua con un baño termostatado, conectado a la celda mediante mangueras. Los ensayos de EIS se realizaron a una amplitud de voltaje de corriente alterna de 10 mV, con un barrido de frecuencia desde 0,01 Hz hasta 1.000.000 Hz.

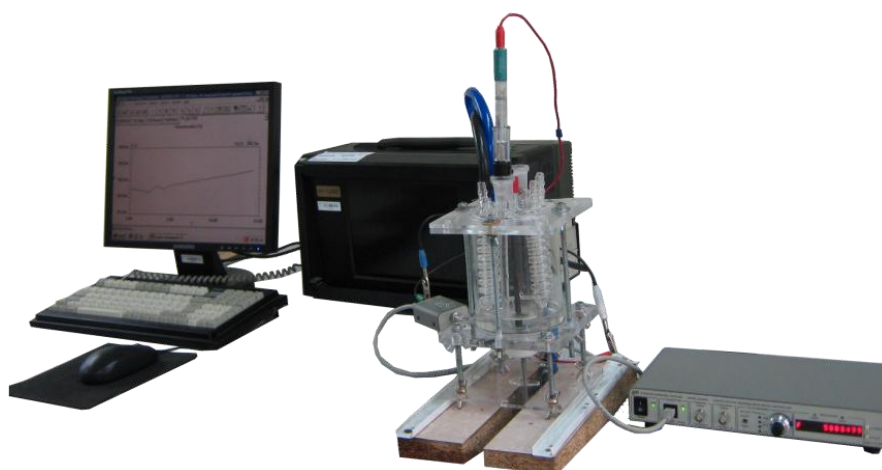


Figura 15. Montaje mediciones electroquímicas y microgravimétricas

El ensayo de degradación realizado consistió en mantener sumergidos los cristales recubiertos durante 1, 3, 5, 7 y 10 días en solución PBS a temperatura constante y $\text{pH} = 7.4$, realizando en cada intervalo, análisis de Espectroscopía de Impedancia Electroquímica (EIS) y Microbalanza de Cristal de Cuarzo (QCM) empleando el montaje de la Figura 15, esto con el fin de evaluar el efecto de la composición porcentual de la solución empleada en la electrodeposición sobre la cinética de degradación de los recubrimientos, midiendo cambios de frecuencia, corriente y pérdida de peso.

En ese momento, se estudió el efecto del tiempo del ensayo de degradación, y de la composición del material compuesto (que varía desde las fracciones de los polímeros, así como los agentes modificantes, cerámico y polisacárido). Mediante la técnica de EIS se pudieron determinar los valores de resistencia a la solución a altas frecuencias, la resistencia del polímero a medias frecuencias y la resistencia

del cristal a bajas frecuencias, para las diferentes concentraciones de electrodeposición y de acuerdo al tiempo o duración del ensayo de degradación.

La degradación de cada polímero así como del material compuesto medida por las técnicas electroquímicas fue representada por medio de resistencias y elementos de fase constante que hacen parte de circuitos equivalentes de tal forma que permitieran proponer modelos cinéticos que relacionen los parámetros electroquímicos medidos con los fenómenos ocurridos durante la biodegradación de los materiales.

4. RESULTADOS

4.1 EXPERIMENTOS PRELIMINARES

En este ensayo preliminar se determinó que un recubrimiento con una gran masa inicial no era garantía de durabilidad en el tiempo al estar expuesto a degradación hidrolítica, por el contrario, desde el primer momento dicho recubrimiento presentaba menor adhesión, que los demás, a la superficie del cristal y se desprendía más fácilmente de la misma. El rango que se manejó para la pérdida macroscópica de masa del recubrimiento, medida con una balanza analítica, estuvo entre (0,0005 – 0,0038) mg.

Con estos resultados se encontró que las mejores condiciones de electrodeposición eran un voltaje de 9V aplicado durante un tiempo de 5 minutos. Ver Tabla 5.

Tabla 5. Datos de pérdida de masa en experimentos preliminares de electrodeposición

	Pérdida de masa (mg)		
Tiempo de electrodeposición (min)	Voltaje Aplicado (V)		
	3	6	9
5	0,0006	0,0038	0,0005
	0,0007	0,0028	0,0007
7,5	0,0008	0,0019	0,0009
	0,0010	0,0021	0,0011
10	0,0016	0,0012	0,0014
	0,0014	0,0014	0,0016

4.2 CARACTERIZACIÓN DEL PLA

Mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) (Ver Figura 16) se identificaron las transiciones térmicas del polímero. El termograma muestra una temperatura de transición vítrea en aprox 50°C, menor que la reportada para el ácido poli (L-láctico)⁶¹, posiblemente se explique esto, por la diferencia en el peso molecular.

También se observó la temperatura de fusión en 175°C y la temperatura de degradación en aproximadamente 331.02°C.

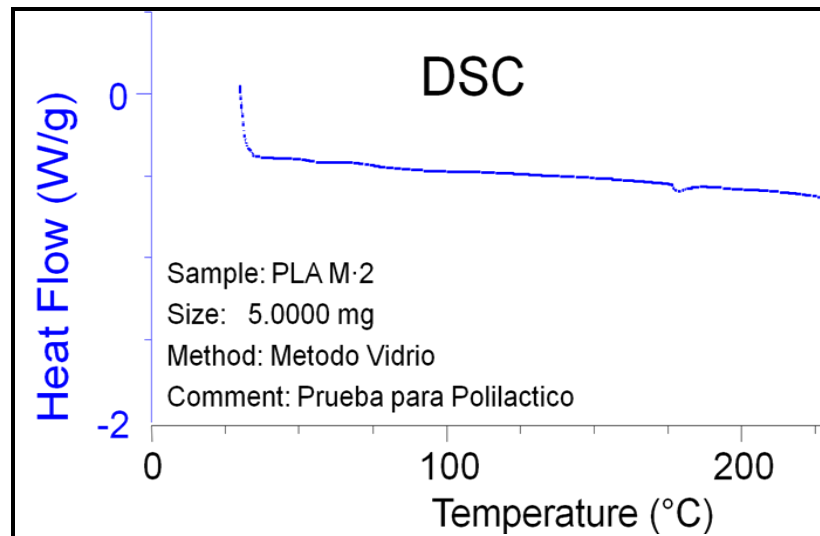


Figura 16. Termograma de DSC del PLA sintetizado

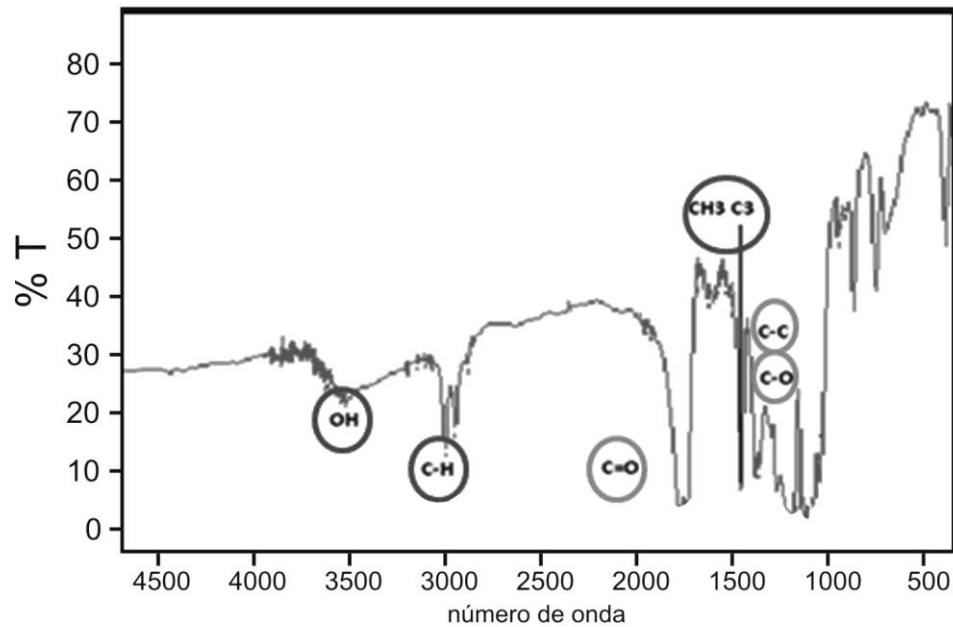


Figura 17. Espectro Infrarrojo del PLA

El espectro de infrarrojo (ver Figura 17) muestra las bandas de absorción características de este compuesto. En el rango de 3400-3700 cm^{-1} se puede

encontrar la vibración del enlace O-H proveniente del ácido, en 3000 cm^{-1} la vibración correspondiente al enlace C-H, en 1700 cm^{-1} la vibración del enlace carbonilo (C=O) del ácido. Aproximadamente en 1450 cm^{-1} la vibración de los enlaces CH_3 , C-H, en 1300 cm^{-1} la vibración del enlace C-C y finalmente entre $1100 - 1250$ la vibración de enlace C-O.

4.3 CARACTERIZACIÓN DEL PGA

La Figura 18 muestra el resultado del DSC para el PGA, mostrando dos picos característicos, el primero se le atribuye a la temperatura de fusión a $205,21\text{ }^\circ\text{C}$ y el segundo a una temperatura de degradación a $314,83^\circ\text{C}$, no se notaron los picos de la fase de la transición vítrea ni la cristalización, se cree que no se registran debido a que estos se dan a bajas temperaturas como lo reporta la literatura.

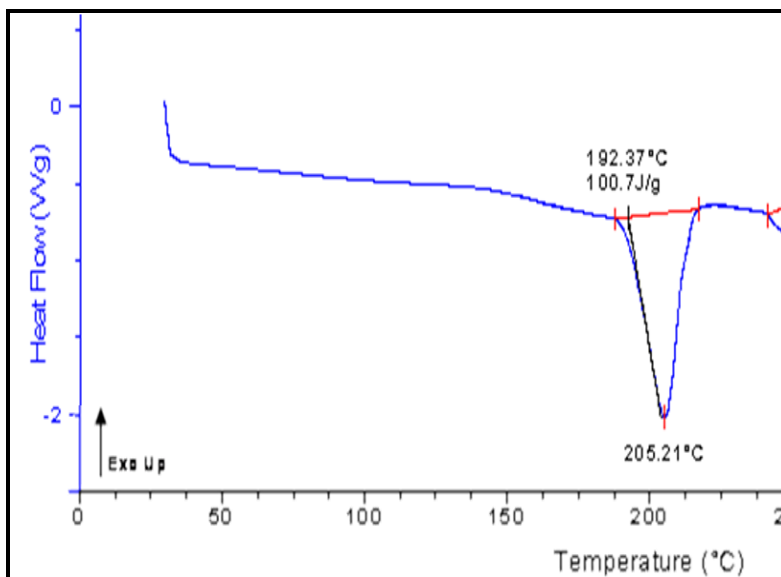


Figura 18. Espectro de DSC del PGA sintetizado

El espectro de infrarrojo (ver Figura 19) muestra las bandas de absorción características de este compuesto. El espectro reporta sus picos de absorción a 2960cm^{-1} indicando la presencia del grupo CH, la banda alrededor de 1740cm^{-1} es

característica del grupo C=O, a 1719cm^{-1} hay presencia de un CH, a 1190cm^{-1} se nota el enlace C-O, y la región entre 1091 y 801cm^{-1} muestra las posibles vibraciones debido a la unidad repetitiva de $[-\text{C}-\text{C}-]_n$. Dichas bandas permitieron corroborar la presencia de los grupos funcionales propios del PGA como resultado de la policondensación del Ácido Glicólico.

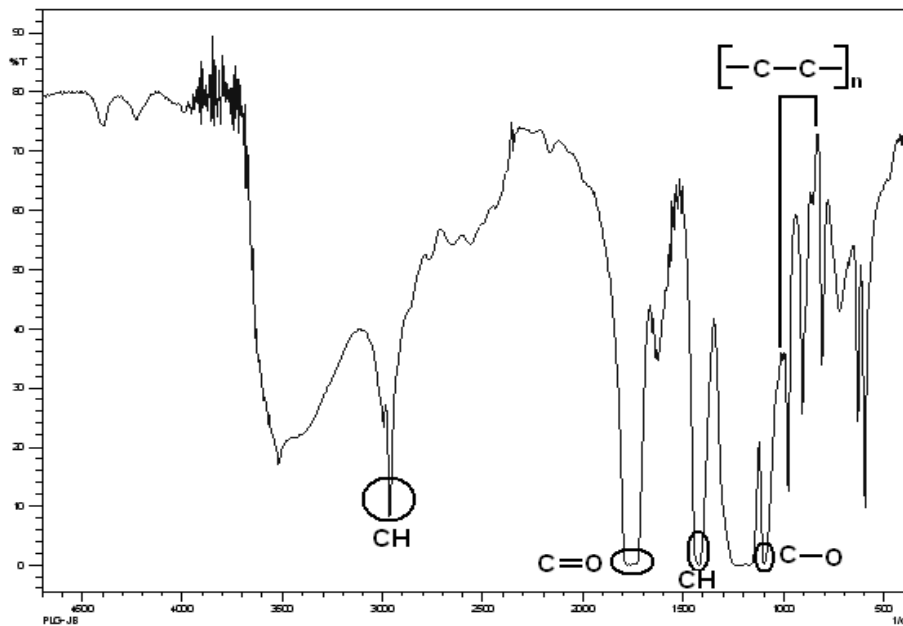


Figura 19. Espectro FTIR del PGA obtenido

4.4 CARACTERIZACIÓN DE LAS MEZCLAS DE PLA/PGA

En la figura 20 se muestran los espectros FTIR con los picos característicos de seis de las mezclas de polímeros de PLA/PGA obtenidos, PGA75%PLA25%, PLA75%PGA25%, PLA50%PGA50%, junto a las longitudes de onda representativas de cada enlace, que permiten verificar los enlaces presentes en dicha mezcla. Ver tabla 6.

En los espectros se encontraron los tres enlaces característicos de la mezcla de polímeros en los tres casos, el primero de 2975 a 2960cm^{-1} observando los

grupos metil / metileno debido a las vibraciones de -C-H, la segunda región, presentó unas características espectrales de C=O alrededor de 1760 a 1750 cm^{-1} y finalmente la región de δ -C-H de 1430 a 1425 cm^{-1} , observando gran similitud en su estructura química orgánica.⁶²

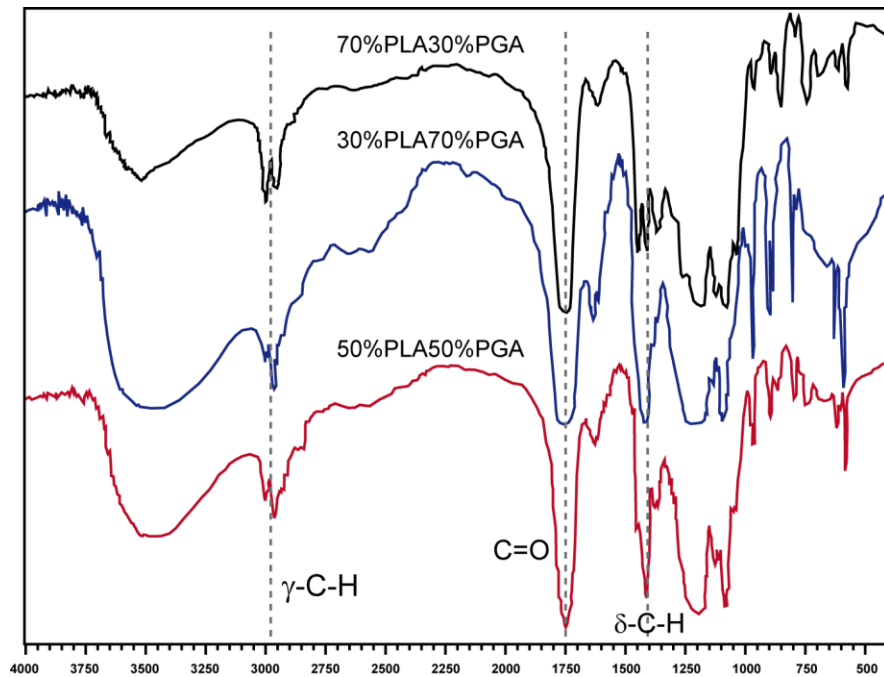


Figura 20. Espectros FTIR mezclas PLA/PGA.⁶³

Mediante los espectros DSC (ver Figura 21) se comprobó que el resultado de la fusión y disolución de los polímeros fue una mezcla de polímeros que permitía encontrar simultáneamente picos correspondientes a cada polímero, en el caso de la fusión para las diferentes composiciones, se encontraron valores entre 130 y 190 $^{\circ}\text{C}$, 195 a 210 $^{\circ}\text{C}$ y 210 a 250 $^{\circ}\text{C}$, aproximadamente.

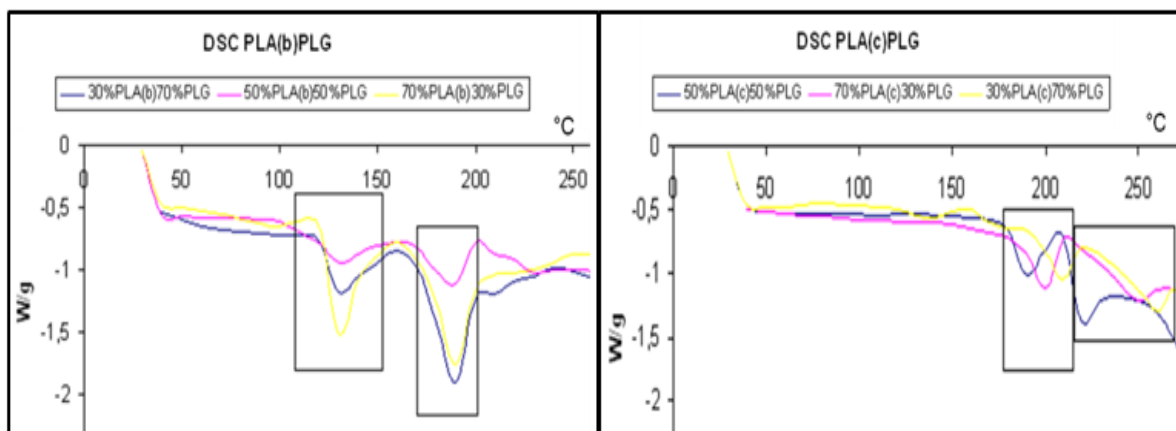


Figura 21. Espectros DSC de mezclas de PLA/PGA, b) muestras iniciales c) duplicados

4.5 CARACTERIZACIÓN DE LA HIDROXIAPATITA.

La caracterización cualitativa y cuantitativa de la hidroxiapatita se realizó mediante Difracción de Rayos X, el análisis cualitativo de las fases presentes en la muestra se realizó mediante comparación del perfil observado con los perfiles de difracción reportados en la base de datos *PDF-2* del *International Centre for Diffraction Data* (ICDD), y el análisis cuantitativo de las fases encontradas se realizó mediante refinamiento por el Método de Rietveld del perfil observado habiéndole agregado a la muestra una cantidad conocida de un estándar interno (*Aluminum oxide*, -100mesh, 99%. *Corundum*, -phase. Aldrich No. 23,474-5) correspondiente al 20%.

Tabla 6. Análisis DRX Hidroxiapatita

FASE		No. TARJETA PDF-2	NOMBRE	CUANTITATIVO
Cristalinos	$Ca_5 (PO_4)_3 (OH)$	010-74-7080	Hidroxiapatita	84.9 % (D.E = 0.5)
	$Ca_3 (PO_4)_2$	000-55-0898	Whitlockita	15.1 % (D.E = 0.4)

Este análisis (Ver Tabla 6) permitió la evaluación de la estructura química y cristalina de los fosfatos de calcio, logrando identificar los patrones de difracción

de las diferentes fases que se formaron durante la síntesis, determinando la pureza de la fase HA.

4.6 ESTUDIO DE DEGRADACIÓN HIDROLÍTICA

4.6.1 Ensayos Preliminares - Recubrimientos de PLA

El estudio de degradación hidrolítica de los materiales empleados como recubrimientos se realizó mediante dos técnicas complementarias que permitieron explicar la forma de deterioro de dichas películas.

Los espectros de impedancia electroquímica clásica medidos *in situ*, permitieron determinar la capacitancia de la película de polímero y la resistencia del *bulk*. La combinación de la impedancia de la QCM y las mediciones de EIS clásicas entregaron información acerca de la degradación de las películas delgadas de polímero, la cual puede estar relacionada con variaciones de masa, hinchamiento, viscoelasticidad o formación de poros.

El cambio de la frecuencia resonante de la QCM es frecuentemente usado para monitorear variaciones de masa de películas delgadas empleando relaciones lineales dadas por la ecuación de Sauerbrey (Ver Anexo A). Sin embargo, la relación entre la variación de masa y los cambios de frecuencia se conserva solamente en el caso de películas muy delgadas o recubrimientos rígidos donde el cambio de fase es $\ll \pi/2$. En situaciones más generales, tales como en películas viscoelásticas o no rígidas, las mediciones de impedancia de QCM en función de la frecuencia de resonancia del cristal han sido empleadas exitosamente.

En presencia de una fase líquida, el modo de resonancia de la QCM se ve afectado no solo por la viscoelasticidad de la película, sino también por otros parámetros tales como la densidad del solvente, viscosidad, propiedades de

adsorción del recubrimiento y su rugosidad superficial. En estos casos se hace necesario emplear el circuito equivalente de *Butterworth – Van Dyke (BVD)*, el cual es un modelo más detallado que permite describir correctamente la interacción entre el resonador de cuarzo y la película cargada (líquido + película).

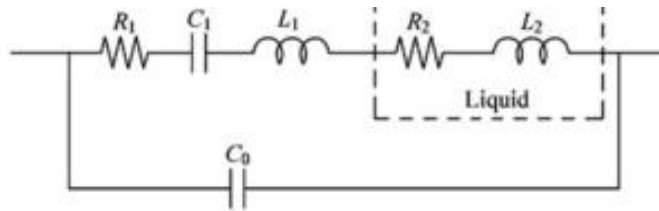


Figura 22. Modelo del Circuito Equivalente de Butterworth – Van Dyke para un resonador de QCM con su superficie cargada.

En el circuito BVD (Ver Figura 22) los elementos C_0 , C_1 , L_1 y R_1 se refieren al resonador de cuarzo no perturbado, mientras que los elementos L_2 y R_2 representan perturbaciones de la superficie cargada (película + líquido). El circuito consiste de un brazo estático y un brazo dinámico en paralelo. El primero consiste de una capacitancia C_0 , mientras que el segundo que contiene los elementos C_1 , L_1 y R_1 describe el acople electromecánico del cuarzo piezoeléctrico responsable de las oscilaciones del cuarzo. La componente capacitiva C_1 representa la elasticidad mecánica del cuarzo, L_1 representa la masa inercial y R_1 representa la disipación de energía debido a la fricción interna y el amortiguamiento del montaje del cristal.

Cuando aparece una carga superficial se modifica la impedancia eléctrica del resonador de cuarzo no perturbado, lo cual se ve representado por una inductancia adicional L_2 , asociada a la masa inercial del acople de la película y el líquido en las oscilaciones y por una resistencia R_2 , asociada a la energía disipada por los efectos viscoelásticos y de amortiguamiento de la película y de la sobrecapa de líquido. En este caso y como en muchos otros en los que se estudia el proceso de degradación de un recubrimiento, solamente interesan los cambios

relativos a la película, considerando constantes las propiedades viscoelásticas del líquido y del cuarzo involucrados.

Análisis Morfológico.

Mediante un microscopio óptico conectado a una cámara digital se obtuvieron fotografías, antes, durante y después del ensayo de degradación de los diferentes recubrimientos preparados. En la figura 23 se puede observar, bajo diferentes aumentos del microscopio óptico, cual fue la apariencia inicial de los recubrimientos obtenidos de PLA en acetona al 10% P/V.

En la figura 24 se presentan las micrografías correspondientes al aumento 10X, de los recubrimientos al primer, quinto y décimo día del ensayo de degradación. La observación de esta morfología permitió corroborar el análisis realizado para modelar el comportamiento de dichos materiales durante el ensayo de degradación. En la micrografía (a) se observa como el recubrimiento empieza a disolverse por la formación de pequeños poros (representados por los tonos más claros) a través de los cuales en los siguientes días del ensayo el electrolito penetró el recubrimiento lo cual es mucho más visible en el quinto día, micrografía (b), y en la micrografía (c) se observa la superficie del cristal de cuarzo parcialmente recubierta después de que la solución electrolito se extendiera a lo largo de su superficie a través de todos los espacios o poros que generó durante el deterioro del material.



Figura 23. Micrografías de recubrimientos de PLA (a) 5X, (b) 10X y (c) 20X

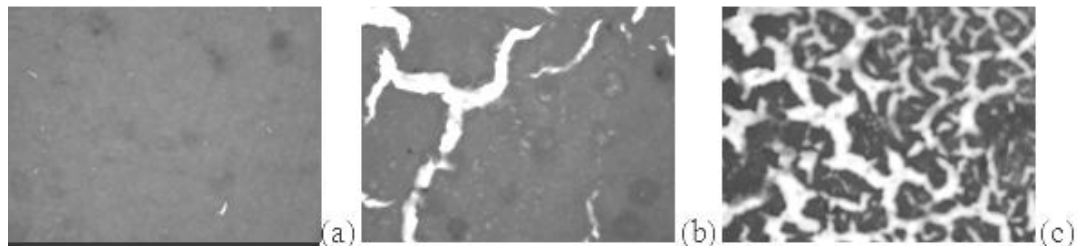


Figura 24. Micrografías recubrimientos de PLA a 10X, ensayo de degradación (a) Día 1, (b) Día 5 y (c) Día 10

Análisis electroquímico

Se encontró que las películas o recubrimientos de materiales compuestos de matriz polimérica, así como los recubrimientos poliméricos puros, se disolvieron inicialmente por la formación de poros a través de los cuales el electrolito penetró y luego se extendió a lo largo de la superficie del electrodo (cristal de cuarzo).

Los espectros de impedancia electroquímica fueron descritos en términos de circuitos equivalentes, que para dicha etapa inicial pudieron modelarse mediante una capacitancia geométrica pura o un elemento de fase constante (CPE_g) que es lo mismo que una capacitancia no ideal de la cual su impedancia está dada por $Z_{CPE} = -\frac{1}{(i\omega Q)^n}$. Adicional a esto, los poros en el recubrimiento empezaron a llenarse con electrolito, lo que ocasionó una aparente conductividad del material, la cual se pudo describir mediante una resistencia del *bulk*, R_b , en paralelo con el elemento anterior, ver Figura 26(a).

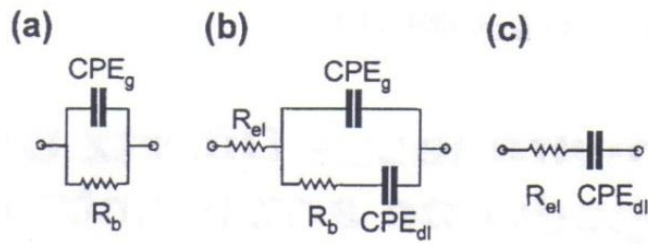


Figura 25. Circuitos equivalentes empleados para modelar el comportamiento de un cristal de cuarzo piezoeléctrico recubierto con una película porosa.

Una vez el electrolito penetró los poros del recubrimiento y estuvo en contacto con el cristal de cuarzo piezoeléctrico bajo el recubrimiento, apareció una doble capa electroquímica en la interface cristal - solución electrolito, la cual pudo describirse mediante un elemento de fase constante adicional (CPE_{dl}) en el circuito equivalente anterior, mientras que la parte de altas frecuencias del espectro de impedancia de la película parcialmente degradada se vio dominada por la resistencia del electrolito, R_{el} , ver Figura 25 (b).

Finalmente, como un resultado de la degradación del material de estudio durante 20 días (lo cual se consideró en muy pocos casos) se llegó a una cubrición parcial de la superficie del cristal con dicha película delgada, lo cual hizo difícil distinguir entre la capacitancia geométrica y la capacitancia de la doble capa; en esos casos, para poder ajustar el espectro durante las etapas finales del proceso de degradación, el circuito con menor número de elementos que se ajustó a dicho comportamiento fue el circuito equivalente (c) de la Figura 25. Esto significa que, en los diferentes días de medición, 1, 3, 5, 7 y 10, siempre se trabajó con el circuito (b) de la figura 25, el cual permitía ver como cambiaban todos los parámetros asociados a la degradación del material, incluyendo la aparición o desaparición de los diferentes elementos posibles del circuito, en los anexos se pueden encontrar algunos de los circuitos analizados en la etapa inicial (0 días de inmersión) y final (+ 16 días de inmersión) para algunos recubrimientos.

El primer análisis realizado consistió en definir cuál concentración de la solución electrolito empleada en la electrodeposición, se utilizaría en los ensayos posteriores, para esto se prepararon recubrimientos del polímero PLA al 5, 10 y 15% P/V, el cual se tomó como referencia por ser el polímero más estudiado hasta el momento en proyectos anteriores y simultáneos; y se tuvo en cuenta como parámetro de comparación entre los tres tipos de recubrimiento diferentes, la resistencia $R_2 = R_b$ que corresponde a la resistencia de la matriz del recubrimiento.

El circuito equivalente que se obtuvo inicialmente para modelar el comportamiento electroquímico de los recubrimientos incluía una modificación del circuito (b) de la figura 25, al adicionar una resistencia que podría sumarse a la capacitancia de la doble capa en paralelo y que simbolizaría la resistencia de los procesos faradaicos de adsorción en la interfase polímero-solución, tal como se puede ver en la Figura 26, los elementos que conforman dicho circuito son los mismos de la Figura 25 y como elemento adicional se tiene la resistencia R_3 .

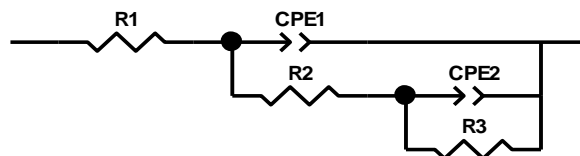


Figura 26. Circuito equivalente asociado a la degradación de recubrimientos de PLA.

Todos los modelos fueron evaluados y la escogencia del mejor circuito equivalente fue hecha caso por caso sobre la base de encontrar el mejor ajuste con el menor número de elementos o parámetros posibles, mediante la simulación hecha empleando el software *Z-View*TM.

En ese caso, los valores de los elementos del circuito equivalente que mejor representó el comportamiento del polímero sin considerar la resistencia R_3 para los recubrimientos de PLA realizados con soluciones electrolito de diferentes concentraciones, se encuentran registrados en el anexo B, estos permitieron

encontrar que el día 10 (último día del ensayo de degradación), el recubrimiento que mejor se comportó con respecto a su resistencia a la degradación fue el realizado con una solución electrolito con concentración 10%P/V. Lo cual se tomó con base en la resistencia R_b asociada al contacto o interface entre el recubrimiento polimérico y la solución electrolito producto de la degradación del material. (Ver Tabla 7)

Tabla 7. Elementos del circuito equivalente de degradación del PLA

ELEMENTOS – CIRCUITO	DÍA 10		
	5%	10%	15%
R_{ei} (Ohm.cm ⁻²)	9,75	14,18	28,13
CPE_g (F. cm ⁻²)	2,57E-07	5,73E-05	6,12E-06
n (CPE_g)	0,80	0,89	0,91
R_b (Ohm. cm ⁻²)	12,34	59,19	8,01
CPE_{dl} (F. cm ⁻²)	8,69E-05	3,70E-05	5,73E-05
n (CPE_{dl})	0,89	0,81	0,81

Los resultados indicaron que hubo una mayor cantidad de solución *buffer* que pudo entrar en los poros de los recubrimientos cuya concentración en la solución electrolito de la electrodeposición fue 5% o 15%, lo cual se relaciona con un aparente aumento en la conductividad del recubrimiento, y se vio reflejado en una disminución de la resistencia del *bulk*; esto se puede explicar considerando que cuando la concentración del soluto a depositar fue muy baja, el recubrimiento depositado fue más delgado y débil por lo que se deterioró más fácilmente, por otro lado, el recubrimiento hecho a partir de una solución de concentración al 15% formaba una superficie poco homogénea con relieves (aglomeraciones de material) que una vez expuestos al ambiente de degradación, se hinchaban y desprendían de la superficie del cristal más rápidamente permitiendo la entrada de la solución electrolito acelerando el fenómeno degradativo.

Para el recubrimiento de concentración 10% hubo igualmente una disminución de dicha resistencia, pero su magnitud se mantuvo mucho más alta que en los otros dos casos, tal vez el hecho de que fue un valor de concentración promedio, permitió obtener una superficie de cristal recubierta de manera más homogénea, lo cual conservó el valor de la resistencia del *bulk* durante gran parte del ensayo de degradación y en el duplicado, razón por la cual se decidió trabajar con dicha concentración de soluto de la solución a electrodepositar, esto teniendo en cuenta que dicho polímero sería la base o matriz de los materiales compuestos preparados posteriormente.

Los diagramas de ángulo de fase vs logaritmo de frecuencia, y de Nyquist, simulados para los datos obtenidos en las pruebas electroquímicas; que se encuentran en el anexo B permiten plasmar el comportamiento estudiado; en la figura 27(a) se puede observar el diagrama correspondiente al día 10 del ensayo de degradación, en este se observó que a medida que aumentan los días del ensayo de degradación se produce una disminución del módulo de impedancia que puede atribuirse al hinchamiento del recubrimiento al absorber solución electrolito, en comparación con los demás diagramas obtenidos incluidos en los anexos.

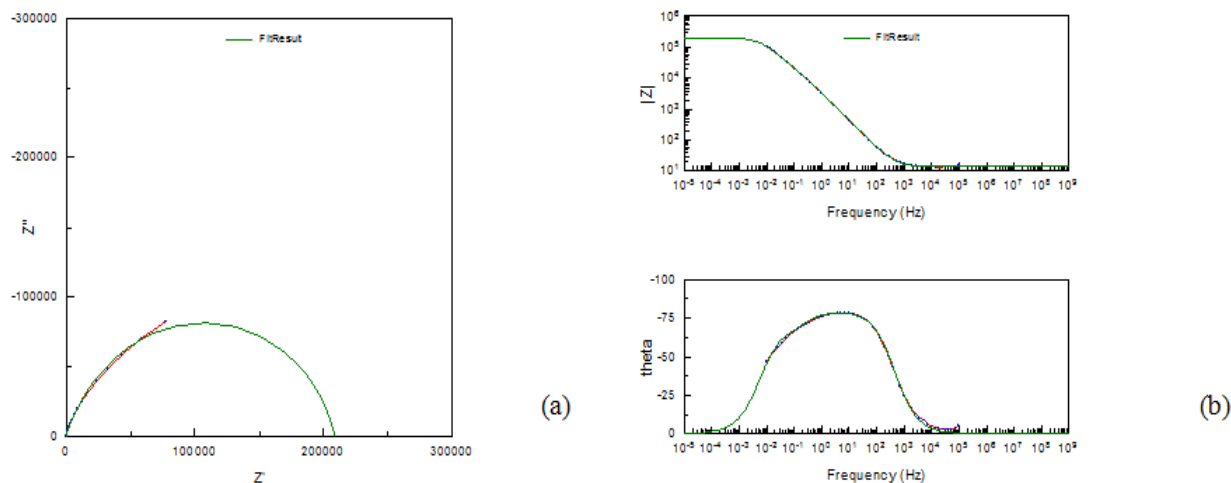
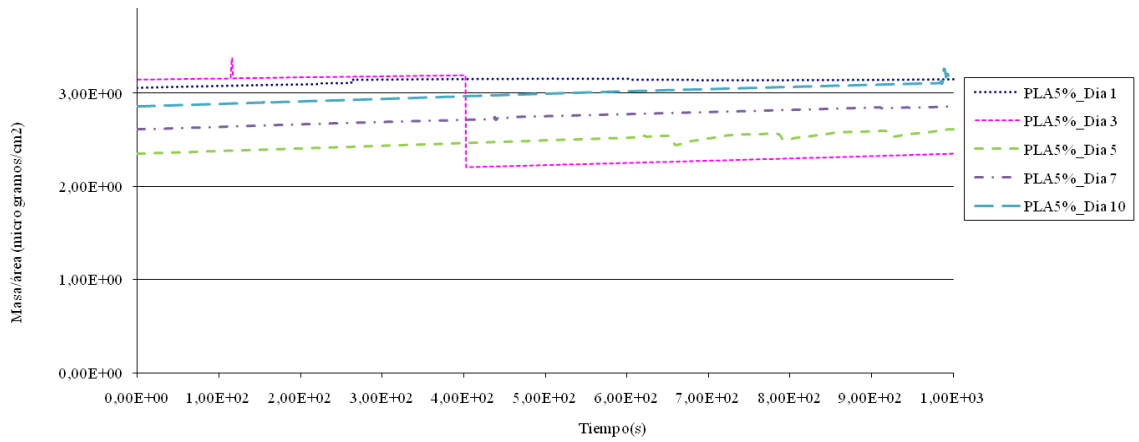


Figura 27. Simulación del comportamiento electroquímico en *Z-View*TM de los recubrimientos de PLA 10% el día 10 del ensayo de degradación. (a) Diagrama de Nyquist (b) Diagramas de Bode.

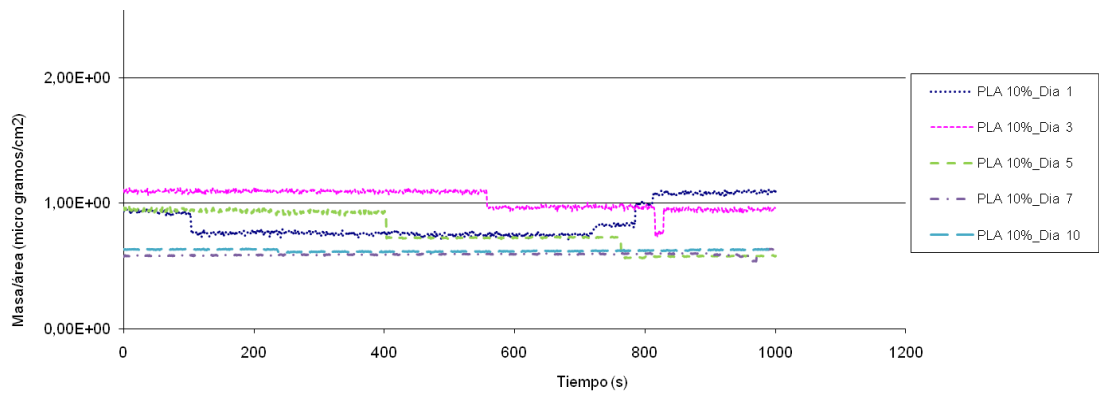
La corriente que pasa a través de la interface recubrimiento/electrolito, es conducida por los iones en solución, el efecto resistivo a la migración de los iones está representado por la resistencia de la matriz del material, la cual disminuye a medida que aumentan los días del ensayo; en el diagrama de ángulo de fase, se evidenció un comportamiento propio de un recubrimiento de muy baja conductividad, entre 0.1 y 10 Hz, con ángulos de fase alta (>70°).

Análisis Microgravimétrico

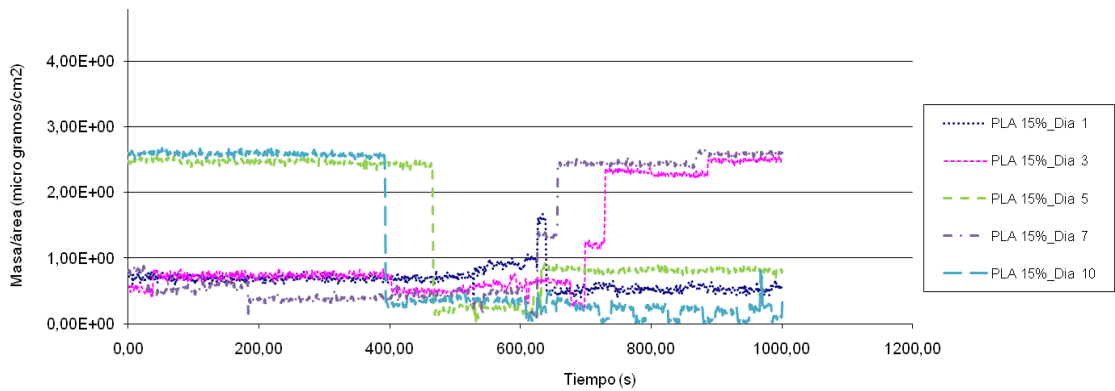
Para el recubrimiento de PLA al 5%P/V se encontró que no hubo una variación apreciable durante los 5 primeros días, pero en los días 7 y 10 las pérdidas fueron mucho más representativas, indicando una aparente degradación del recubrimiento durante el día 7 y un hinchamiento generalizado del mismo durante el día 10, pero esta poca variación de la masa (en comparación a la registrada con 10 y 15%P/V de recubrimiento) pudo deberse a que la cantidad de recubrimiento sobre el cristal era muy poca respecto a las otras dos concentraciones.



(a)



(b)



(c)

Figura 28. Masograma recubrimientos (a) PLA 5%P/V, (b) PLA 10%P/V y (c) PLA 15%P/V

A diferencia de los recubrimientos al 5%P/V, en los masogramas de los recubrimientos de PLA al 10% y 15% se presentaron variaciones apreciables de la masa desde el primer día, dichas variaciones están asociadas a la degradación e hinchamiento simultáneo de los recubrimientos, en el recubrimiento hecho a partir

de una solución al 10%P/V, los cambios de masa por unidad de área del cristal fueron más leves que en los otros dos recubrimientos, lo cual hizo suponer que lograba mantenerse más en el tiempo. (Ver Figura 28)

4.6.2 Recubrimientos de PLA/PGA

Al emplear recubrimientos hechos a partir de las mezclas de los polímeros PLA y PGA se observó una diferencia notoria en la forma de degradación dependiendo del porcentaje de cada uno de éstos en dichas mezclas, los recubrimientos con mayor porcentaje de PLA se degradaron más lentamente y de manera homogénea debido a la uniformidad propia del recubrimiento, en el caso de los recubrimientos con mayor porcentaje de PGA, su estructura fue más porosa, lo que ocasionó una degradación localizada en los poros o huecos propios del recubrimiento, es muy similar al efecto que se tiene en recubrimientos metálicos al momento de poder hablar de corrosión uniforme o localizada.

Recubrimientos PLA30/PGA70

Análisis Morfológico

En las micrografías de la figura 29 se observa la no homogeneidad inicial de la superficie recubierta, lo cual es propio de los recubrimientos a base de PGA, en este caso como dicho polímero se encuentra en mayor proporción, esto influyó notablemente en la apariencia superficial del recubrimiento obtenido. Esto a su vez permitió que las no uniformidades actuaran como puntos críticos para la propagación del deterioro del material al realizar la inmersión en el electrolito, durante el ensayo de degradación (Ver Figura 30). En estos lugares se adhirió más material que posteriormente se hinchó más fácilmente hasta desprenderse de la superficie y llevarse consigo el material adyacente.

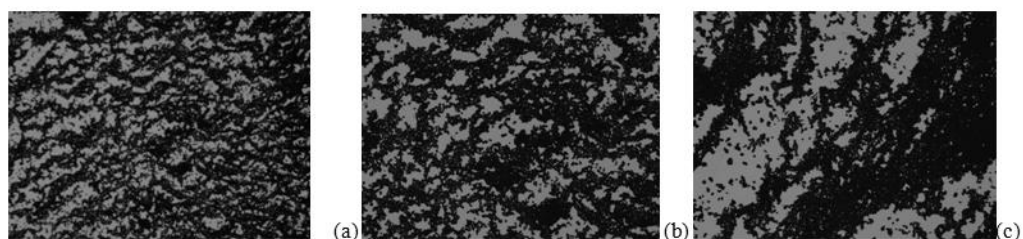


Figura 29. Micrografías recubrimientos PLA/PGA [30/70], (a) 5X, (b) 20X y (c) 50X

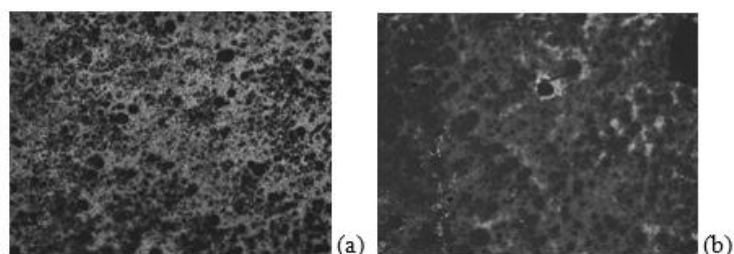


Figura 30. Micrografías recubrimientos degradados de PLA/PGA [30/70], Día 3, (a) 10X, (b) 20X

Análisis electroquímico

En estos casos fue necesario tener en cuenta el elemento resistivo que apareció débilmente en los primeros ensayos, como una modificación del circuito (b) de la figura 27, dicha resistencia (R_3) simbolizaría la resistencia de los procesos faradaicos de adsorción en la interfase recubrimiento de matriz polimérica – solución, tal como pudo verse en la Figura 28.

Nuevamente, desde el primer día hasta el décimo día se encontró que los circuitos que mejor se ajustaron al comportamiento de los recubrimientos con la nueva matriz pudieron ser estudiados de acuerdo a la resistencia del bulk, asociada al contacto cristal de cuarzo recubierto con la solución electrolito, la cual disminuía en la medida que dicha solución ingresaba en mayor proporción dentro de la matriz del recubrimiento, generando un aparente aumento en la conductividad del mismo, lo cual realmente era una disminución de su resistividad al medio en la medida que se degradaba o deterioraba y se disolvía en la solución.

Tabla 8. Elementos del circuito equivalente de degradación PLA30/PGA70

RECUBRIMIENTO DE PLA30 – PGA70 (10%P/V)					
ELEMENTOS - CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
R_{el} (Ohm.cm ⁻²)	10,53	13,19	13,78	12,91	16,05
CPE_g (F. cm ⁻²)	2,635E-07	1,964E-07	7,6238E-09	1,075E-07	7,1578E-08
n (CPE _g)	0,79464	0,85752	0,9954	0,85946	0,90077
R_b (Ohm. cm ⁻²)	11,51	9,263	8,97	9,866	8,861
CPE_{dl} (F. cm ⁻²)	2,6292E-05	7,094E-05	1,5406E-05	3,4122E-04	5,2984E-4
n (CPE _{dl})	0,91425	0,93868	0,90543	0,82109	0,82229
Rdl (Ohm.cm ⁻²)	1,3277E06	7,9172E05	1,2871E06	1,8728E4	3,2201E04

Los valores de los elementos del circuito, simulado mediante Z-view, se encuentran consignados en la tabla 8. Para este recubrimiento que poseía mayor proporción del polímero PGA con respecto a PLA, se observa que el valor inicial de resistencia es mucho más cercano al valor de resistencia que se obtuvo para los recubrimientos cuya matriz estaba compuesta solo por PGA, a diferencia de los valores obtenidos para los recubrimientos cuya matriz fue PLA.

En los diagramas de ángulo de fase vs logaritmo de frecuencia, y de Nyquist, de la figura 31, se puede observar el diagrama correspondiente al día 10 del ensayo de degradación, en este se encontró que a medida que aumentan los días del ensayo de degradación se produjo una disminución del módulo de impedancia que pudo atribuirse al hinchamiento del recubrimiento al absorber solución electrolito, en comparación con los demás diagramas obtenidos incluidos en los anexos, y a su vez se evidenció un comportamiento propio de un recubrimiento de muy baja conductividad, entre 0,1 y 10 hz, con ángulos de fase alta.

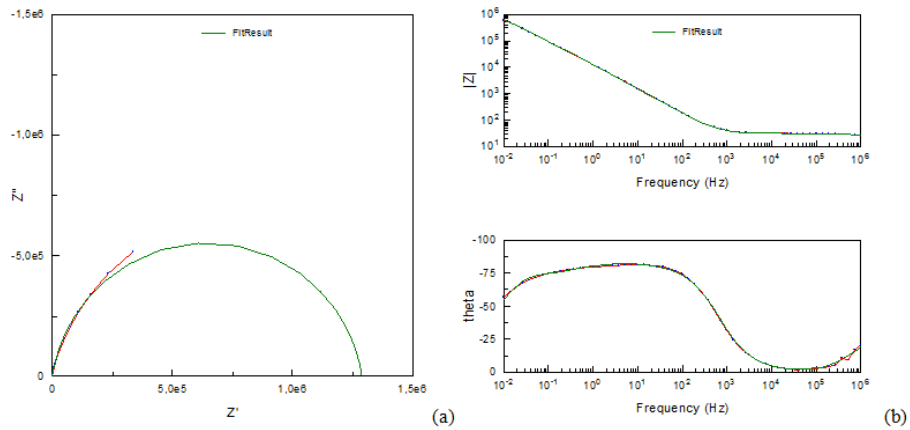


Figura 31. Simulación en Z-view recubrimientos PLA30/PGA70 día 10 ensayo de degradación. (a) Diagrama de Nyquist (b) Diagramas de Bode.

Análisis Microgravimétrico

En la figura 32 encontramos los masogramas del recubrimiento PLA30PGA70 tomados durante los diez días del ensayo, en este se pueden corroborar los datos encontrados antes respecto a la resistencia del bulk del recubrimiento, desde el primer día se observa un aumento aparente de masa, producto del hinchamiento del recubrimiento por la solución electrolito que entró en él a través de los poros, y en los días siguientes se observa un aumento y disminución de la misma atribuibles al hinchamiento y posterior desprendimiento de los recubrimientos.

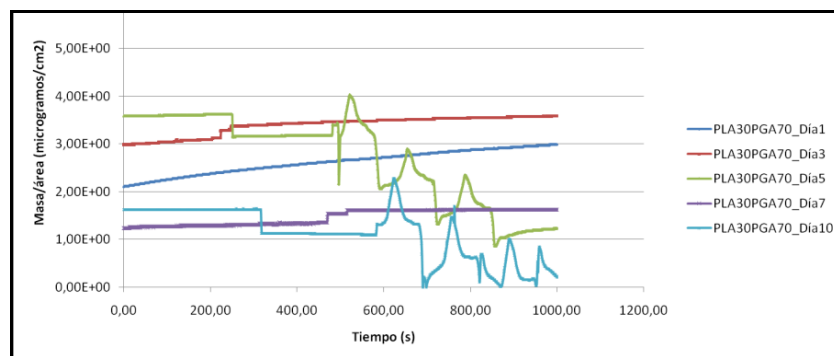


Figura 32. Masograma Recubrimiento PLA30/PGA70

En la medida en que disminuye la resistencia del bulk, es decir aumenta la conductividad del recubrimiento (la medida es la conductividad del electrolito), hay un aumento aparente de la masa del recubrimiento producto de la cantidad de agua que lo ha penetrado, pero en la medida que finalmente el recubrimiento se degrada aún más y se desprende del cristal, la masa empieza a disminuir nuevamente, lo cual sigue sucediendo con el paso de los días en la medida en que el recubrimiento sigue degradándose.

Recubrimientos PLA70/PGA30

Análisis Morfológico

La apariencia superficial de estos recubrimientos fue un poco más homogénea que la de los recubrimientos de proporción inversa, ya que el PLA al estar en mayor proporción garantiza una mayor área recubierta de manera más uniforme. Ver Figura 33. Al realizar la inmersión de los cristales recubiertos se pudo observar de la misma forma una degradación más homogénea del recubrimiento.

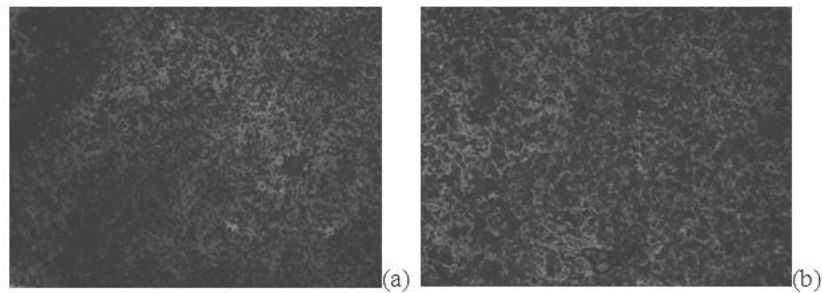


Figura 33. Micrografías recubrimientos PLA/PGA [70/30], (a) 10X, (b) 20X

Análisis electroquímico

El circuito que mejor se ajustó al comportamiento del recubrimiento durante el proceso de degradación fue el mismo empleado para un recubrimiento de polímero puro y para la mezcla de mayor proporción de PGA.

Los valores de los elementos del circuito, simulado mediante Z - view, se encuentran consignados en la tabla 9. Para este recubrimiento que poseía mayor proporción del polímero PLA con respecto a PGA, se observa que durante los primeros 5 días se mantuvo el valor de resistencia del bulk, con aumentos muy pequeños que se hicieron más considerables después del séptimo día, esto nos corrobora conceptos encontrados en otros trabajos acerca de la forma en que se degradan dichos polímeros.^{64,65, 66}

Tabla 9. Elementos del circuito equivalente de degradación PLA70/PGA30

RECUBRIMIENTO DE PLA70 – PGA30 (10%P/V)					
ELEMENTOS – CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
$R_{el} (\text{Ohm.cm}^{-2})$	11,61	11,73	11,28	13,91	16,54
$CPE_g (\text{F. cm}^{-2})$	3,23E-08	5,22E-08	4,44E-08	2,83E-08	1,22E-08
$n (CPE_g)$	0,98575	0,95559	0,95858	0,96467	0,97075
$R_b (\text{Ohm. cm}^{-2})$	8,186	7,528	7,539	7,48	7,42
$CPE_{dl} (\text{F. cm}^{-2})$	2,77E-05	8,31E-05	2,77E-05	3,18E-05	3,58E-05
$n (CPE_{dl})$	0,94281	0,93526	0,94287	0,91378	0,88469
$Rdl(\text{Ohm.cm}^{-2})$	9,55E+05	3,22E+05	9,55E+05	9,49E+05	9,43E+05

Generalmente, el PLA tiende a degradarse más lentamente, experimentando una etapa de hinchamiento más larga (asociada a su mayor uniformidad) que la que experimenta el PGA, lo cual de acuerdo a los datos obtenidos nos indicaría que prácticamente hasta el último día de seguimiento del ensayo de degradación, nuestro recubrimiento seguía hinchándose en la medida que se deterioraba.

En los diagramas de ángulo de fase vs logaritmo de frecuencia, y de Nyquist, de la figura 34, se puede observar el diagrama correspondiente al día 5 del ensayo de degradación, comparando éste con los resultados de los días anteriores y posteriores, se observó que a medida que aumentan los días del ensayo de degradación se produjo una disminución del módulo de impedancia que pudo

atribuirse al hinchamiento del recubrimiento al absorber solución electrolito, y a su vez se evidenció un comportamiento propio de un recubrimiento de muy baja conductividad.

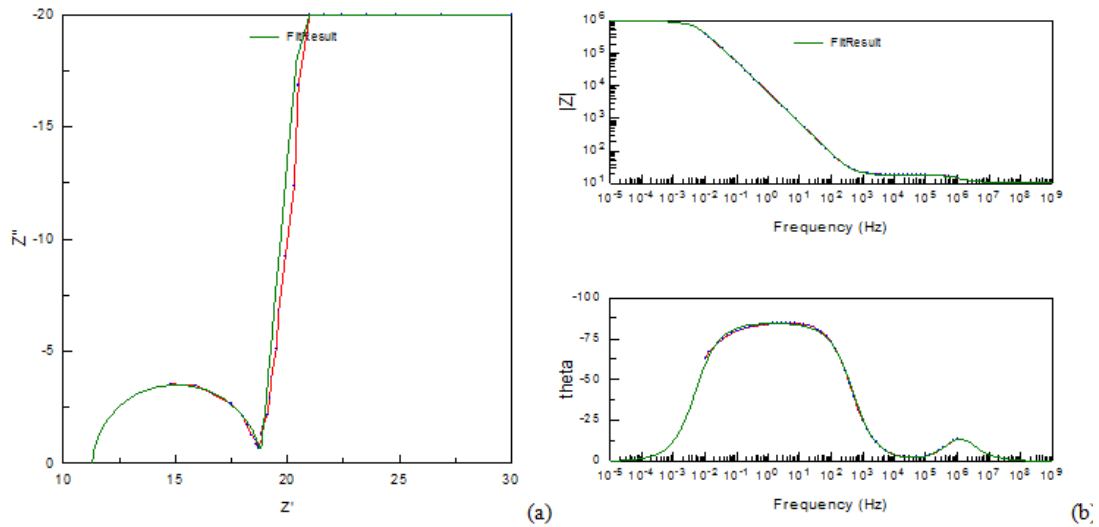


Figura 34. Simulación en Z-view recubrimientos PLA70/PGA30 día 5 ensayo de degradación. (a) Diagrama de Nyquist (b) Diagramas de Bode.

Análisis Microgravimétrico

En la figura 35 encontramos los masogramas del recubrimiento PLA70PGA30 tomados durante los diez días del ensayo, en este se pueden corroborar los datos encontrados antes respecto a la resistencia del bulk del recubrimiento, hay una variación muy pequeña de la masa del recubrimiento, desde el primer hasta el último día, encontrando un cambio brusco en los días 3 y 5, producto del deterioro del material que se desprende del cristal.

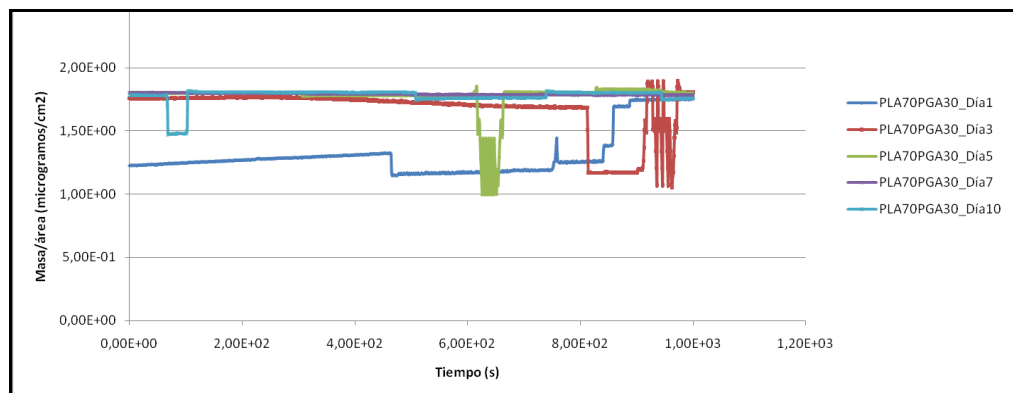


Figura 35. Masograma Recubrimiento PLA30/PGA70

Recubrimientos PLA50/PGA50

Análisis electroquímico

Los valores de los elementos del circuito, simulado mediante Z - view, se encuentran consignados en la tabla 10. Para este recubrimiento que poseía igual proporción del polímero PLA con respecto a PGA, se observa un comportamiento que podría considerarse intermedio, la degradación no es tan rápida como ocurre en el PGA ni tan lenta como ocurre en el PLA.

Tabla 10. Elementos del circuito equivalente de degradación PLA50/PGA50

RECUBRIMIENTO DE PLA50 – PGA50 (10%P/V)					
ELEMENTOS - CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
$R_{el}(\text{Ohm.cm}^{-2})$	11,07	12,46	12,53	13,41	16,30
$CPE_g(\text{F. cm}^{-2})$	1,48E-07	1,24E-07	2,60E-08	6,79E-08	4,19E-08
$n(CPE_g)$	0,89	0,91	0,98	0,91	0,94
$R_b(\text{Ohm. cm}^{-2})$	9,35	8,40	7,85	7,67	7,14
$CPE_{dl}(\text{F. cm}^{-2})$	2,70E-05	7,70E-05	2,16E-05	1,86E-04	2,83E-04
$n(CPE_{dl})$	0,93	0,94	0,92	0,87	0,85
$Rdl(\text{Ohm.cm}^{-2})$	1,14E+06	5,57E+05	1,12E+06	4,84E+05	4,87E+05

En los diagramas de ángulo de fase vs logaritmo de frecuencia, y de Nyquist, de la figura 36, se puede observar el diagrama correspondiente al día 10 del ensayo de degradación, a medida que aumentan los días del ensayo se produjo nuevamente una disminución del módulo de impedancia que pudo atribuirse al hinchamiento del recubrimiento al absorber solución PBS al interior de su matriz. De la misma forma que en los casos anteriores, al inicio del ensayo de degradación la respuesta es puramente capacitiva (lineal) para luego alcanzar elementos resistivos que ocasionan la disminución del módulo, la cual se prolonga en la medida en que aumenta el tiempo de exposición.⁶⁷

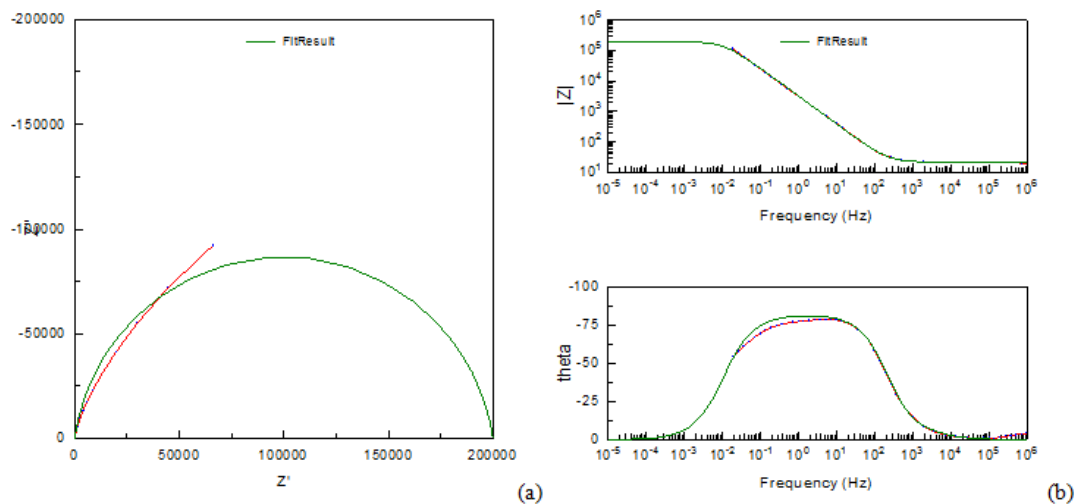


Figura 36. Simulación en Z-view recubrimientos PLA50/PGA50 día 10 ensayo de degradación. (a) Diagrama de Nyquist (b) Diagramas de Bode.

Análisis Microgravimétrico

En la figura 37 encontramos los masogramas del recubrimiento PLA50/PGA50 tomados durante los diez días del ensayo, en este se pueden corroborar los datos encontrados antes respecto a la resistencia del bulk del recubrimiento, hay una variación muy pequeña de la masa del recubrimiento, desde el primer hasta el último día, encontrando un cambio brusco en los días 3, 5 y 10 producto del deterioro del material que se desprende del cristal.

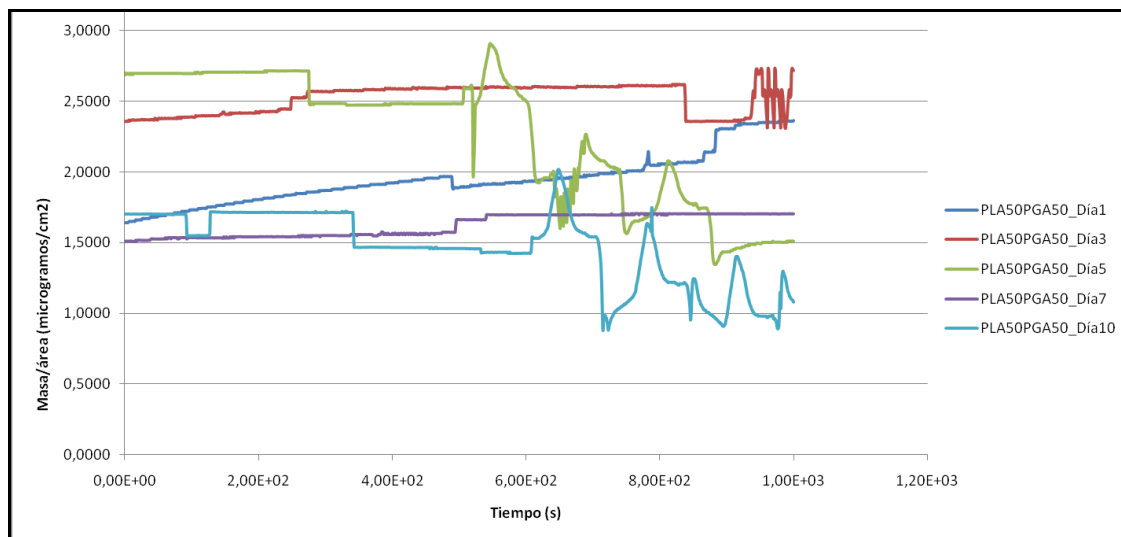


Figura 37. Masograma Recubrimiento PLA50/PGA50

4.6.3 Recubrimientos de PLA/PGA/HA

Análisis electroquímico

En la figura 38 (a y b) se aprecia una representación del comportamiento electroquímico de los sistemas de PGA/HA y PLA/HA, [95/5], respectivamente, mediante un circuito equivalente similar al empleado anteriormente, para el primer caso, pero teniendo en cuenta que los dos últimos elementos representan el comportamiento en la interfase recubrimiento - electrolito, y que en este caso el recubrimiento tiene un nuevo componente, ya que la matriz polimérica ha sido modificada con un material cerámico; y un nuevo elemento que simboliza que los procesos están limitados por la difusión de las especies electroactivas involucradas, dicho elemento depende tanto de las concentraciones como del coeficiente de difusión de las especies oxidada y reducida, con el número de electrones involucrado en la reacción o el área de electrodo.

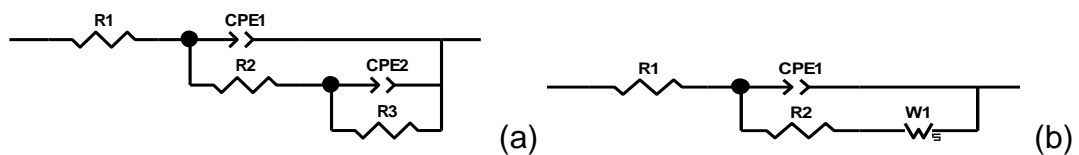


Figura 38. Circuito equivalente propuesto para recubrimientos: (a) PGA/HA; (b) PLA/HA.

Se trabajaron diferentes proporciones (polímero/cerámico) [95/5, 90/10, 85/15] antes de trabajar las (mezclas polímero/cerámico). Los resultados encontrados a continuación corresponden a la primera relación de estos materiales, los cuales demuestran claramente en el caso de los recubrimientos a base de PGA que el efecto de la HA con respecto a los fenómenos que definen la degradación de dichos recubrimientos es mínima, a diferencia del efecto de dicho cerámico en la matriz del PLA. Los resultados de los demás recubrimientos se encuentran en el Anexo D.

En las tablas 11 y 12 se encuentran consignados los valores ajustados para los diferentes elementos de los circuitos equivalentes de los recubrimientos PGA/HA y PLA/HA, respectivamente. En ambos casos se puede observar que la resistencia del bulk aumentó considerablemente con respecto a los valores manejados en los recubrimientos de polímero puro o de mezclas de éstos. A su vez, en ambos casos dicha resistencia aumenta conforme aumentan los días del ensayo de degradación, lo cual se asocia al proceso de adsorción de iones Ca^{+2} , producto de tener un cerámico incluido en la matriz del material. A través de datos electroquímicos se identificó y caracterizó el proceso de adsorción, lo cual mediante ensayos simultáneos se trabajó a diferentes concentraciones de calcio y temperaturas, $T^{\circ}\text{C}$.⁶⁸

Tabla 11. Elementos del circuito equivalente de degradación PGA/HA

RECUBRIMIENTO DE PGA – HA [95/5]					
ELEMENTOS-CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
R_{el} (Ohm.cm ⁻²)	194,4	195,8	195	198,2	194,7
CPE_g (F. cm ⁻²)	2,66E-04	3,66E-04	3,77E-04	3,85E-04	3,76E-04
n (CPE _g)	0,86953	0,86479	0,8671	0,86782	0,8702
R_b (Ohm. cm ⁻²)	3566	4750	4058	4991	7721
CPE_{dl} (F. cm ⁻²)	6,11E-04	6,28E-04	5,71E-04	4,74E-04	6,15E-04
n (CPE _{dl})	0,83046	0,86779	0,85838	0,76124	0,69757
Rdl (Ohm.cm ⁻²)	8,41E+03	7,76E+03	1,05E+04	2,08E+04	1,53E+04

Tabla 12. Elementos del circuito equivalente de degradación PGA/HA

RECUBRIMIENTO DE PLA – HA [95/5]					
ELEMENTOS-CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
R_{el} (Ohm.cm ⁻²)	88,92	87,83	86,85	86,38	87,09
CPE_g (F. cm ⁻²)	2,53E-04	4,01E-04	4,55E-04	4,92E-04	4,38E-04
n (CPE _g)	0,89769	0,90103	0,87691	0,86745	0,90747
R_b (Ohm. cm ⁻²)	2801	4454	7464	6578	5536
$W1 - R$ (Ohm.cm ⁻²)	1,40E+04	1,29E+04	1,07E+04	1,83E+04	2,05E+04
$W1 - T$	76,37	21,06	14,78	5,18	13,57

El análisis de los diagramas de bode se realizó dividiendo los espectros en dos regiones de frecuencias: altas [$10^5 - 10^3$], y bajas [$10^0 - 10^2$], en donde se identificaron dos constantes de tiempo, por los cambios de pendiente (ver figura 39). La constante de tiempo a bajas frecuencias [$10^0 - 10^2$] Hz muestra los procesos de adsorción, que se pudieron clasificar en dos, primero, los casos en que se obtuvieron ángulos de fase entre 40° y 50° , típicos de comportamientos resistivos, y los casos en que se presentaron ángulos de fase de 95° , típicos de comportamientos capacitivos que se atribuyen a la interfase electrodo - electrolito (PBS). A frecuencias altas [$10^5 - 10^3$] Hz, las constantes de tiempo corresponden a procesos de transferencia de carga, y los ángulos de fase a estas frecuencias muestran un comportamiento capacitivo.

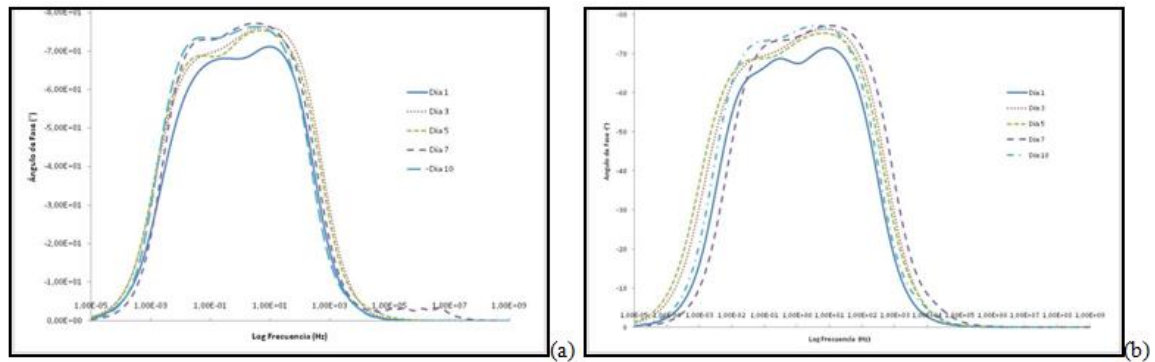


Figura 39. Diagrama de Ángulo de fase vs Log frecuencia recubrimiento (a)PGA/HA; (b)PLA/HA

En los diagramas de Nyquist simulados (ver figura 40) la corriente que pasa a través de la interface recubrimiento/electrolito es conducida por los iones en solución, el efecto resistivo en la migración de los iones es representado por la resistencia del mismo, la cual aumenta a medida que aumentan los días del ensayo, teniendo valores más bajos de resistencia a menos tiempo los recubrimientos a base de ácido poliglicólico que los de poliláctico.

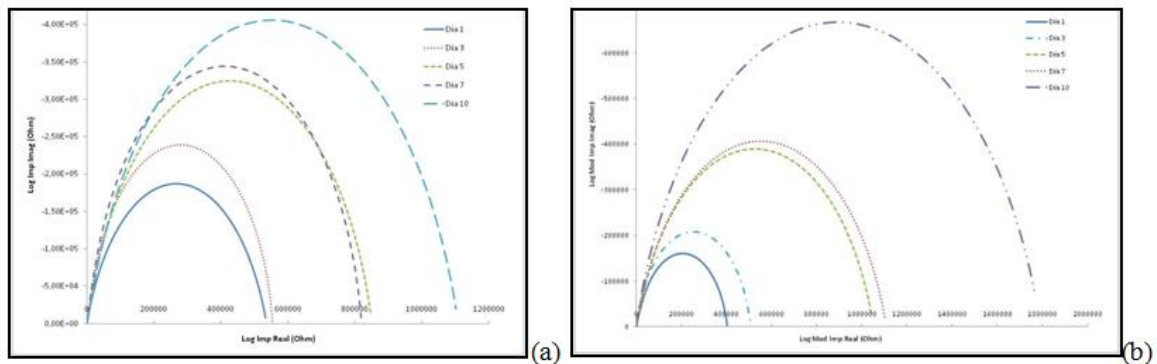


Figura 40. Diagrama de Nyquist recubrimiento (a) PGA/HA; (b) PLA/HA.

Utilizando los valores de los elementos resistivos del análisis electroquímico, se obtuvieron los datos termodinámicos que describían el proceso de adsorción; para estudiar la influencia en la variación de la temperatura y la relación Ca/P, de las

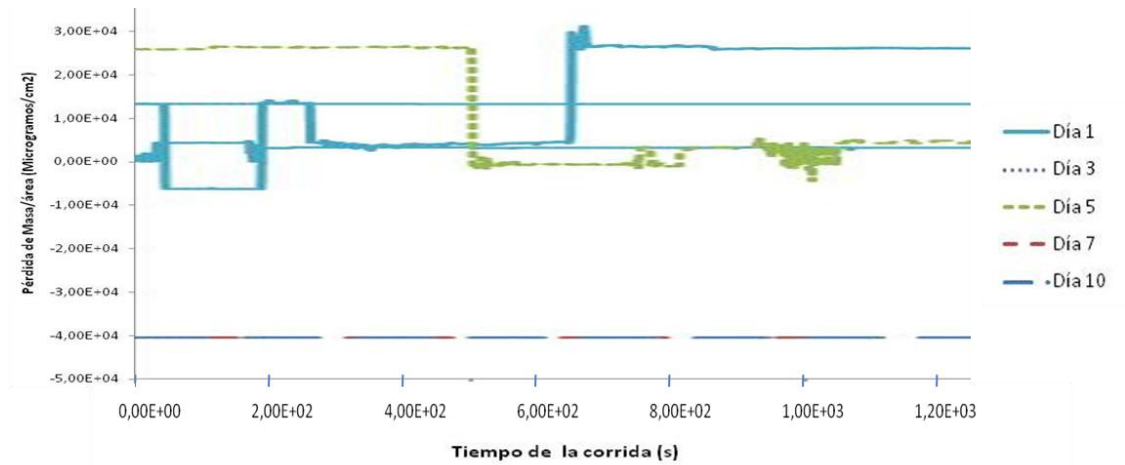
mezclas se prepararon soluciones PBS con diferentes relaciones de Ca/P. Ver anexo E.

El análisis de la capacidad de las mezclas obtenidas de formar una capa de fosfato de calcio sobre su superficie o incrementar la cantidad de los ya presentes, se realizó con base a los datos obtenidos de Rb en los diferentes recubrimientos. Simultáneamente a este estudio se realizó el análisis de los recubrimientos poliméricos que mejor resistencia habían presentado y en lugar de hidroxiapatita se trabajaron con biovidrio.

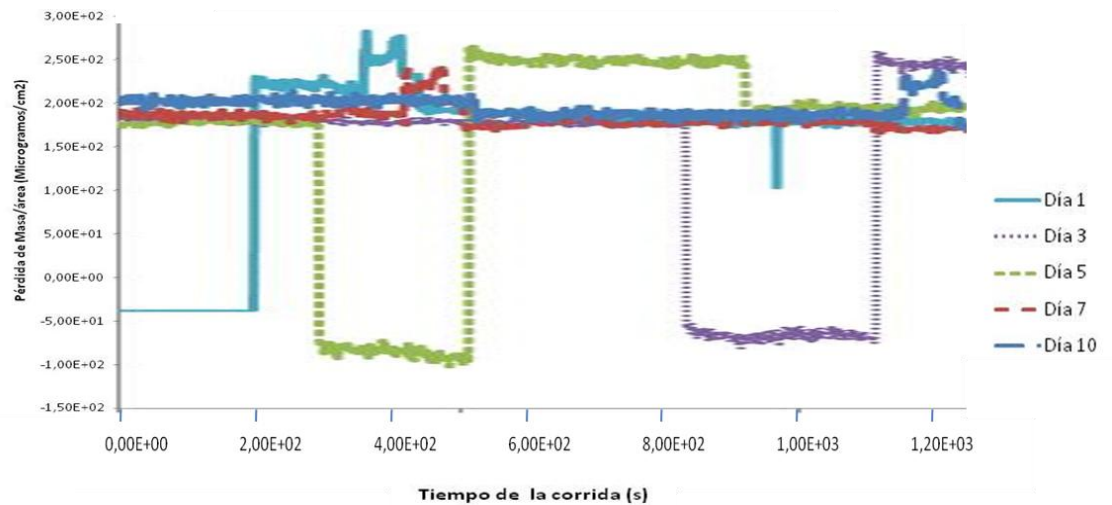
Los valores que se obtuvieron de Rb son bajos hasta el tercer día de inmersión de los recubrimientos de PLA/PGA/HA, lo cual indicó una posible disolución de iones de calcio durante este tiempo, a los 5 días de inmersión se observa un máximo en el valor de la Rp para las diferentes mezclas. Esto puede asociarse a la adsorción de los iones de calcio y fósforo presentes en el fluido simulado que permiten formar una capa de fosfato de calcio lo cual disminuye la velocidad de degradación de compuesto; a los 10 días de inmersión, decrece nuevamente la resistencia al degradarse la capa formada por fosfatos de calcio iónicos o algún fosfato estequiométrico.

Análisis microgravimétrico

Al analizar los datos obtenidos de pérdida de masa en el tiempo (ver figura 41) se puede observar la diferencia notoria en la pérdida de masa de los recubrimientos de PGA respecto a los de PLA, lo cual corrobora las diferencias encontradas en los valores de los elementos del circuito equivalente obtenidos en la simulación de los datos de los ensayos electroquímicos.



(a)



(b)

Figura 41. Masogramas del recubrimiento (a) PGA/HA (90/10)%. (b) PLA/HA (90/10)%

En ambos recubrimientos se experimentó una variación apreciable durante los 5 primeros días con un traslape de las mediciones, que nuevamente se repite para los días 7 y 10, en los cuales la pérdida fue mucho más representativa mostrando una aparente degradación e hinchamiento generalizado del recubrimiento, representados por las disminuciones y aumentos repetitivos de masa por unidad de área; en los masogramas del recubrimiento de PGA/HA (90/10)% las variaciones de masa fueron mucho más significativas desde el primer día.

4.7 CINÉTICA DE DEGRADACIÓN – ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.7.1 Diseño de experimentos

El diseño de experimentos empleado en este proyecto incluyó cuatro factores, los tres primeros asociados a la composición del recubrimiento y el cuarto a los días del ensayo de degradación; como variables respuesta se tomaron la resistencia del bulk y la pérdida de masa, resultados obtenidos del análisis electroquímico y Microgravimétrico, respectivamente. Tanto el diseño inicial como el análisis de los resultados obtenidos se realizó mediante el uso del software Statgraphics Plus.

La base del diseño multi nivel factorial se encuentra explicada en la tabla 13. El primer factor se consideró como la composición del material base o matriz del recubrimiento, es decir se partió de las mezclas de polímeros PLA y PGA.

Tabla 13. Base del diseño de experimentos

	Cantidad												
Factores experimentales / niveles	4												
	% (PGA/PLA)			%HA			%CS			DIAS			
	70/30	50/50	30/70	5	10	15	3	5	7	1	3	5	7
Variables respuesta	2												
	Rbulk						Δm						
Bloques	2												
Residuos	2												
Ejecuciones	270												
Error Grados de libertad	254												
Aleatorizado	Si												

En el Anexo F, se encuentran las 270 ejecuciones que no corresponden necesariamente a la misma cantidad de recubrimientos diferentes, ya que un mismo recubrimiento de composición definida, se evaluó mediante técnicas electroquímicas y microgravimétricas durante 10 días, haciendo mediciones 5 de esos 10 días. Es decir, se prepararon 27 recubrimientos con su respectiva réplica, que en algunos casos fue triplicado (del cual se descartó el resultado diferente),

para un total de 54 recubrimientos, que fueron evaluados 5 veces cada uno, para un total de 270 valores de cada variable respuesta.

El objetivo del diseño factorial empleado es estudiar simultáneamente el efecto de los diferentes materiales presentes en la composición del recubrimiento así como el efecto del paso del tiempo en el proceso de degradación.

4.7.2 Análisis de Varianza

Para poder estudiar la manera en que cada uno de estos factores influía sobre la variable respuesta era necesario escoger al menos dos niveles de prueba para cada uno de ellos, por tal razón se trabajaron inicialmente 3 niveles en cada uno de los factores, pero al revisar los resultados de los primeros ensayos se consideró necesario plantear 5 niveles para el último factor.

El efecto de un factor se define como el cambio observado en la variable respuesta debido a un cambio de nivel de dicho factor.⁶⁹ En las gráficas a y b de la figura No. 42 se encuentran los diagramas de Pareto de los efectos principales y las interacciones (dobles y triples) entre dichos efectos que afectan significativamente las variables respuesta, No. 1 y 2, resistencia del bulk y pérdida de masa, respectivamente. Dichos diagramas representan una manera práctica de ver cuáles efectos son los más grandes en cuanto a su magnitud.

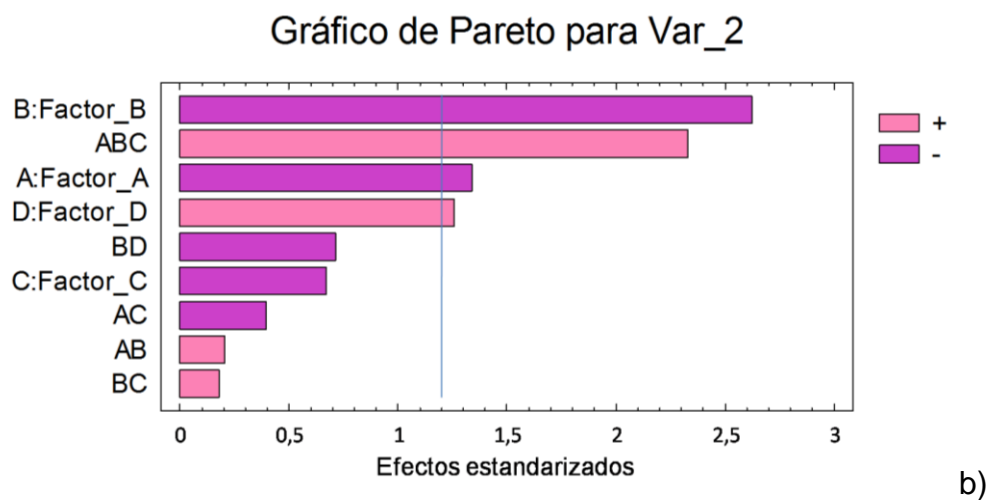
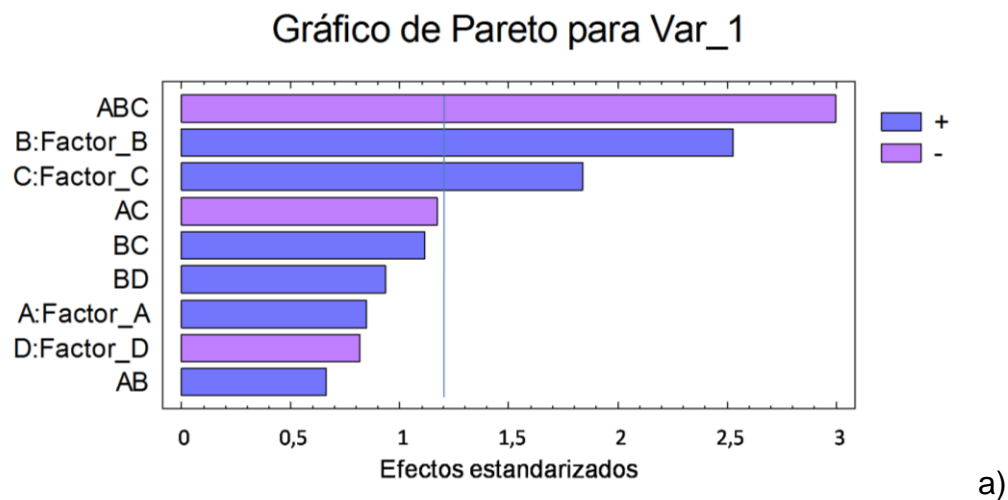


Figura 42. Diagramas de Pareto de Efectos estandarizados^V de los factores principales sobre a) la resistencia del Bulk y b) la pérdida de masa.

La significancia de estos efectos se comprobó al realizar el análisis de varianza para cada una de las variables respuesta, en el análisis de los resultados de pérdida de masa se encontró que 3 efectos entre principales, interacciones dobles y triples tienen un valor p inferior a un nivel de significancia que se trabajó entre $\alpha = 0,05$ y $\alpha = 0,10$, lo cual se traduce en que dichos efectos son estadísticamente distintos de cero y que por esta razón están activos e influyen significativamente

^V El Pareto representa la realidad observada de los efectos de manera descriptiva sin considerar supuestos distribucionales.

sobre la variable respuesta y no pueden despreciarse, mientras que en el caso de la resistencia del bulk, aproximadamente, fueron 4 los efectos, entre principales, dobles y triples, que influyen significativamente sobre dicha resistencia.

En ambos casos se observa claramente que el efecto del factor %CS sobre las variables respuestas está activo y que a su vez su significancia es diferente para cada una de las respuestas estudiadas. El efecto es mayor al momento de estudiar la resistencia del bulk, comparado con el efecto al estudiar la pérdida de masa del recubrimiento, esto puede deberse principalmente a que es más fácil detectar como el recubrimiento se vuelve un poco más resistivo al estar en contacto con el electrolito en la medida de que su matriz posea una mayor cantidad de material hidrofóbico, sin embargo esa mayor cantidad de material hidrofóbico no es garantía suficiente de que se mantenga la masa total del recubrimiento. En las gráficas se emplea la convención que permite definir si el factor afecta de manera positiva o negativa a la variable respuesta, es decir, si hace que esta aumente o disminuya su valor respectivamente.

La significancia de estos efectos se comprobó al realizar el análisis de varianza para cada una de las variables respuesta, en el análisis de los resultados de pérdida de masa se encontró que 3 efectos entre principales, interacciones dobles y triples tienen un valor p inferior a un nivel de significancia que se trabajó entre $\alpha = 0,05$ y $\alpha = 0,10$, lo cual se traduce en que dicho efectos son estadísticamente distintos de cero y que por esta razón están activos e influyen significativamente sobre la variable respuesta y no pueden despreciarse, mientras que en el caso de la resistencia del bulk, aproximadamente, fueron 4 los efectos, entre principales, dobles y triples, que influyen significativamente sobre dicha resistencia.

Los resultados del análisis de varianza de cada variable respuesta se encuentran en las tablas 15 y 16, estos incluyen en la última columna el valor p, parámetro estadístico empleado para verificar la significancia de cada efecto sobre cada

variable estudiada, con un mínimo nivel de confianza del 90,0%. A su vez en la figura No.43 podemos observar la manera en que cada uno de los efectos principales y sus interacciones influyen sobre la variable resistencia del bulk.

Tabla 14. Análisis de Varianza, ANOVA, Resistencia del bulk

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	F-RATIO	P-VALOR
A: %(PLA/PGA)	896622,0	3,29	0,1710
B: %HA	6,09592E6	0,34	0,0624
C: %CS	7,18261E6	4,44	0,0361
D: Días Ensayo	781668,0	2,98	0,1856
AC	1,64455E6	1,27	0,0611
BD	1,28677E6	1,99	0,0996
AB	524437,0	5,06	0,1253
BC	1,48741E6	4,21	0,0413
ABC	1,15105E7	2,79	0,0063

Tabla 15. Análisis de Varianza, ANOVA, Pérdida de Masa

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	F-RATIO	P-VALOR
A: %(PLA/PGA)	0,00804005	0,12	0,0780
B: %HA	0,030916	2,60	0,0082
C: %CS	0,00202676	0,63	0,4265
D: Días Ensayo	0,00534556	1,19	0,0869
AC	0,000464133	1,15	0,2839
BD	0,00114847	1,85	0,1755
AB	0,000124033	1,53	0,2169
BC	0,0000972	5,19	0,0235
ABC	0,0108345	1,06	0,0352

En la figura 43a) se observa que el factor B correspondiente al % de HA tiene un efecto muy grande comparado con los otros 3 factores estudiados, ya que la pendiente de la línea recta es muy alta. Según esta gráfica se encontró que los recubrimientos con el mayor nivel de los factores %(PLA/PGA), %HA, y %CS, permiten obtener los recubrimientos con la más alta Rb a pesar de que en la medida que avanza el tiempo del ensayo, dicha resistencia va disminuyendo, como era de esperarse.

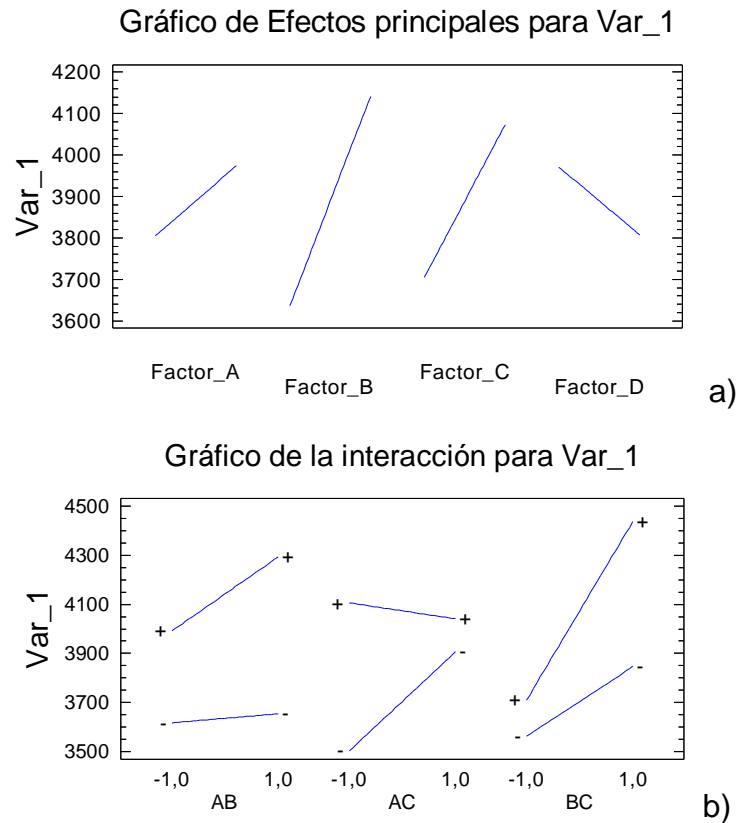


Figura 43. Gráficos de a) efectos principales y b) interacciones dobles de factores sobre la resistencia del bulk.

En la figura 43b) se observan las interacciones entre dichos factores. Los recubrimientos con la más alta Rb se obtienen con las interacciones del nivel más alto de %(PLA/PGA) y el nivel más alto de %HA y el más bajo de CS. En el caso del nivel bajo de HA su efecto en el incremento de Rb es muy pequeño lo cual se asocia a la baja pendiente en la línea de AB, por el contrario si se trabaja con el nivel alto de CS se tendrá el efecto contrario, y se disminuirá la Rb. Por otro lado, el mayor incremento de Rb se obtiene mediante la interacción de los niveles más alto de HA y más alto de CS, BC.

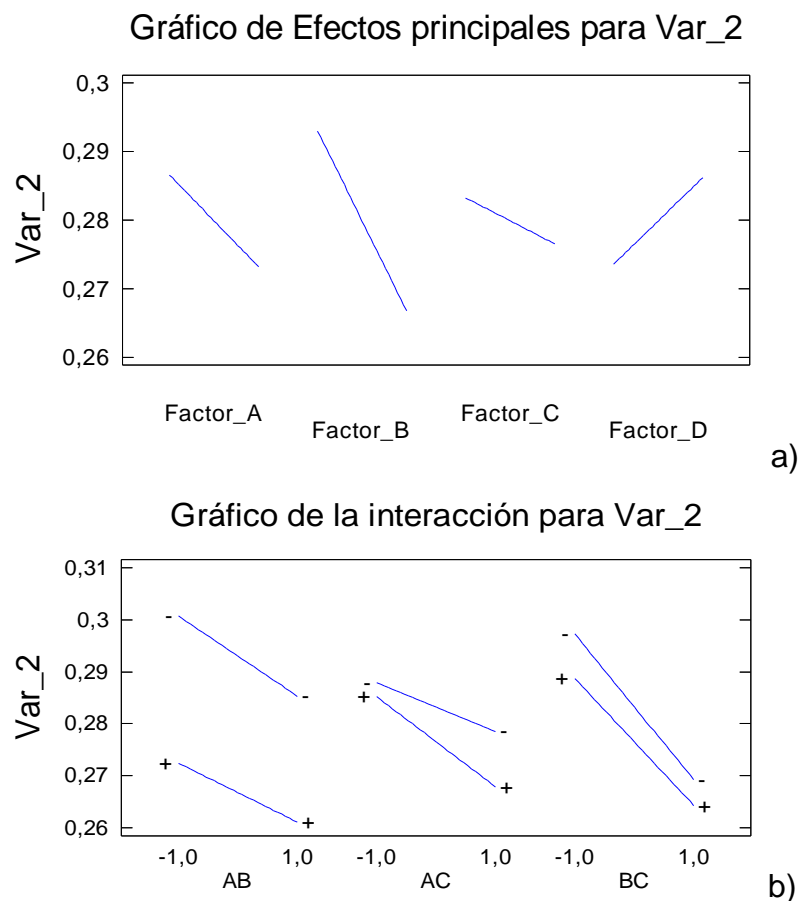


Figura 44. Gráficos de a) efectos principales y b) interacciones dobles de factores sobre la pérdida de masa.

En la figura 44a) se observa que el factor B correspondiente al % de HAP tiene un efecto muy grande comparado con los otros 3 factores estudiados, ya que la pendiente de la línea recta es muy alta. Según esta gráfica se encontró que los recubrimientos con el mayor nivel de los factores %(PLA/PGA), %HA, y %CS, permiten obtener los recubrimientos con la menor pérdida de masa, a pesar de que en la medida que avanza el tiempo del ensayo, dicha pérdida va aumentando, paralelo a lo que ocurre con la resistencia del recubrimiento, como era de esperarse.

En la figura 44b) se observan las interacciones entre dichos factores. Los recubrimientos con las menores pérdidas de masa se obtienen con las interacciones del nivel más alto de %(PLA/PGA) y el nivel más alto de %HA y el más alto de CS. Si se trabaja con el nivel bajo de CS se tendrá el mismo efecto, pero en menor proporción. Una vez más la interacción de los efectos BD permiten corroborar la adsorción de fosfatos sobre los recubrimientos durante el proceso de degradación de los mismos, ya que hay una reducción notable en la pérdida de masa al aumentar el porcentaje de HA para cualquier nivel del factor tiempo.

4.7.3 Modelos ajustados de regresión

Los datos anteriores y el análisis de cuáles efectos son o no significativos sobre la variable respuesta, permitió obtener las siguientes ecuaciones de dos modelos ajustados para predecir cómo se comportará la Rb y la pérdida de masa en la medida que actúan todos los factores simultáneamente.

$$\begin{aligned} Rb = & 3889,19 + 84,55*\%(PLA/PGA) + 252,878*\%HA + 184,028*\%CS - 81,4963*TIEMPO \\ & + 66,1083*\%(PLA/PGA)*\%HA - 117,067*\%(PLA/PGA)*\%CS + 111,333*\%HA*\%CS + \\ & 93,1944*\%HA*TIEMPO - 299,638*\%(PLA/PGA)*\%HA*\%CS \end{aligned}$$

$$[Raj^2 = 79.3\%; \text{Error Estándar de Estimación} = 1,64185]$$

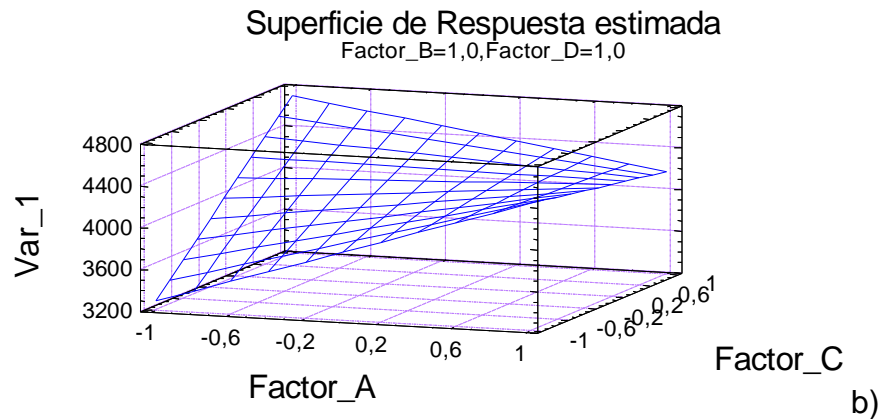
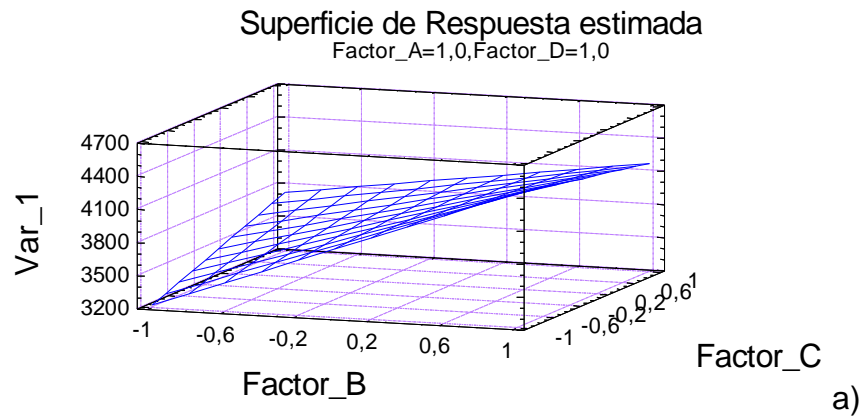
Dichos modelos tienen un estadístico R^2 ajustado ($0,0 < Raj^2 < 100,0$) que es finalmente el que permite seleccionar los efectos e interacciones cuyos valores realmente afectan la variable respuesta, en la medida que se tienen en cuenta o se retiran del modelo, su valor se va alejando del 100% o se va acercando, siendo mucho mejor los modelos en la medida que más cerca se encuentren del 100%.

$$\begin{aligned} \Delta m = & 0,279896 - 0,00668333*\%(PLA/PGA) - 0,0131056*\%HA - 0,00335556*\%CS + \\ & 0,0062925*TIEMPO + 0,00101667*\%(PLA/PGA)*\%HA - 0,00196667*\%(PLA/PGA)*\%CS \\ & + 0,0009*\%HA*\%CS + 0,0116375*\%(PLA/PGA)*\%HA*\%CS \end{aligned}$$

$$[Raj^2 = 83.1\%; \text{Error Estándar de Estimación} = 0,630061]$$

En la figura 45 se encuentran las superficies de respuesta asociadas a dichos modelos de regresión, en cada caso se fijaron dos de los factores, en el caso del factor tiempo se mantuvo en el máximo nivel trabajado, es decir 10 días de inmersión, con el fin de poder seleccionar aquella combinación que permitiese obtener el recubrimiento con menos pérdida de masa después de transcurrido este tiempo de ensayo.

Dichos gráficos de superficie permiten tener una visualización de lo que significa el modelo ajustado, los cuales se apoyan en los residuos o residuales, los cuales se calculan mediante la diferencia entre el valor observado en cierto tratamiento y la respuesta predicha por el modelo para tal tratamiento y se emplean para evaluar aspectos de la calidad del modelo, en la medida de que los residuos son pequeños, el modelo describe de mejor manera el comportamiento de la respuesta.



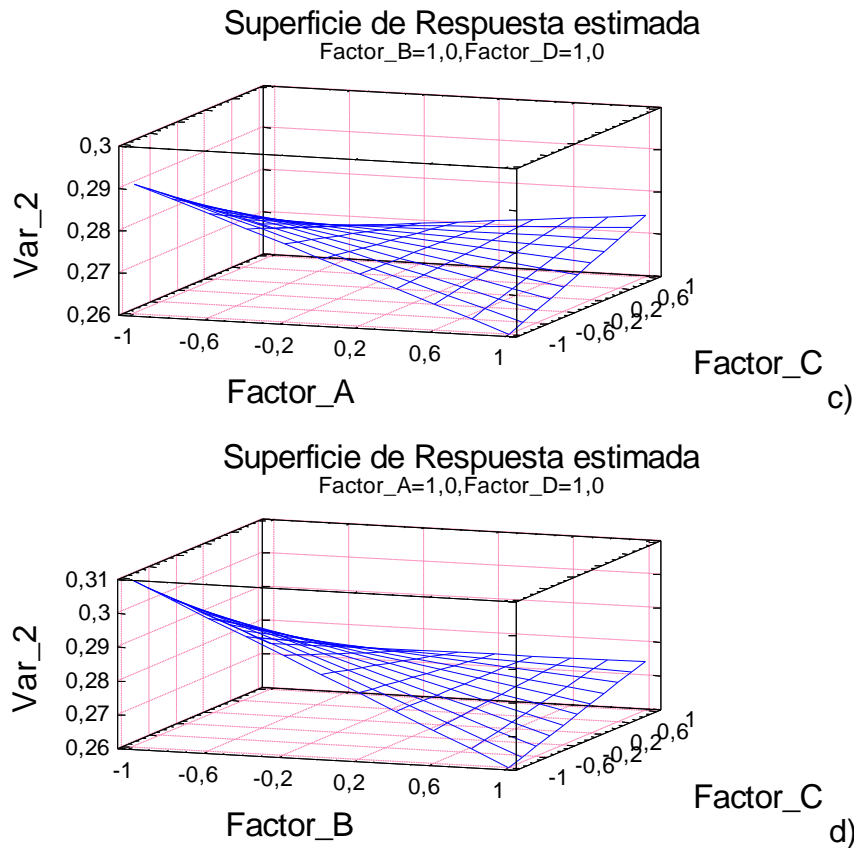


Figura 45. Gráficos de superficie estimada de las variables respuesta, a) y b) Resistencia del bulk; c) y d) Pérdida de masa.

Uno de los objetivos del diseño experimental era determinar las condiciones óptimas de operación del ensayo de degradación, y la metodología de la superficie de respuesta es la estrategia experimental y de análisis que permite alcanzar dicha meta. Dicho punto óptimo generalmente se encuentra cerca de las condiciones de operación usuales, posiblemente dentro de la región experimental actual.^{VI}

^{VI} La región experimental es el espacio delimitado por los rangos de experimentación utilizados con cada factor, mientras que la región de operabilidad está delimitada por el conjunto de puntos donde el ensayo de degradación puede ser ejecutado. Esta última considera todas las combinaciones posibles de los niveles de los factores donde el ensayo puede realizarse.

Con dichos modelos se encontraron dos valores óptimos, uno para cada variable respuesta, los cuales corresponden a la mejor combinación de niveles de los factores estudiados, composiciones y días de ensayos, que permiten obtener la mayor la resistencia del bulk y la menor pérdida de masa al cumplir 10 días del ensayo de inmersión, trabajando en la región de operabilidad. La combinación de niveles de los factores es presentada en la tabla 17.

Tabla 16. Combinación óptima de factores a los 10 días de inmersión.

%(PLA/PGA)	%HA	%CS	TIEMPO (Días de inmersión)	Rb (Ohm.cm⁻²)	Pérdida de masa (µg/cm²)
70/30	15	7	10	4715,17	
70/30	15	3	10		0.262083

Estos resultados mostraron que la mayor influencia en los resultados de las propiedades de resistencia a la degradación hidrolítica, no depende exclusivamente de la adición de CS sino de la combinación de todos los materiales que componen la matriz.

5. CONCLUSIONES

- Se obtuvo un recubrimiento de material compuesto, conformado por una matriz de PLA/PGA/HA modificada con CS, empleando la técnica electrodeposición catódica, demostrándose que existe una integración efectiva de dichos materiales, produciéndose una mezcla adecuada de propiedades que hacen a estos recubrimientos potencialmente útiles en aplicaciones biomédicas.
- El estudio de los parámetros fundamentales de preparación y obtención de recubrimientos de PLA/PGA/HA modificados con CS mostró que la mayor influencia en los resultados de las propiedades de resistencia a la degradación hidrolítica, no depende exclusivamente de esta adición sino de la combinación de todos los materiales que componen la matriz.
- La combinación de la impedancia de la QCM y las mediciones de EIS clásicas en el estudio de degradación hidrolítica de los materiales empleados como recubrimientos, permitió explicar la forma de deterioro de dichas películas, relacionando las variaciones de masa, como hinchamiento, formación de poros y degradación de la película con los aumentos y disminución de resistencia del recubrimiento, respectivamente.
- De acuerdo a la hipótesis planteada, la adición de CS en la matriz del recubrimiento permite reducir la pérdida de masa que éste último experimenta al degradarse hidrolíticamente, pero a menor porcentaje de CS es mayor dicho efecto; cantidades altas de CS asociadas a los demás componentes estudiados, favorecen la pérdida de masa.
- Los modelos encontrados permiten predecir en un 80% el comportamiento de los recubrimientos al ser expuestos a ensayos de degradación hidrolítica, sin embargo dicho valor puede indicar que el efecto o variabilidad atribuible a los factores estudiados es pequeño comparado con el resto de la variación observada en el experimento, lo cual debe ser objeto de futuros estudios.

6. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar un proyecto que tenga como objetivo estudiar otros métodos de obtención de los recubrimientos para comparar el efecto de las diferentes formas de obtención de éstos, en los resultados de degradación de los mismos, con los resultados obtenidos en este trabajo.
- Es recomendable realizar ensayos de degradación hidrolítica considerando otros factores, como por ejemplo la adsorción de diferentes especies, simultánea a la degradación del material.
- Se recomienda realizar los recubrimientos sobre superficies que van a ser empleadas directamente en aplicaciones biomédicas, con el objetivo de evaluar simultáneamente los factores anteriormente estudiados y los recomendados para futuros trabajos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ FERNANDEZ, Alex. “Los nuevos materiales del futuro serán nano, inteligentes y biomiméticos”. DIVULCAT. Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales. Universidad de la Habana. 2008
- ² RODRIGUEZ, Gema. Preparación y evaluación de sistemas poliméricos biocompatibles portadores de Triflusal. Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros. CSIC. Departamento de Química Macromolecular. 2002
- ³ BLANCO, Xiomara y GAMBOA, Wilson. La Fundación Cardiovascular de Colombia a la vanguardia de la tecnología. Rev.Colomb.Cardiol. No 13: 68-72. 2006.
- ⁴ HENCH, L. L., “Bioceramics: From Concept to Clinic”, *J. Am. Ceram. Soc.*, 1487-1510. 1991.
- ⁵ DEE, K.C, PULEO D., BIZIOS R. Engineering of materials for biomedical applications. *Materials Today* 3: 7-10, 2000
- ⁶ LANGER, Robert. “Biomaterials and Biomedical Engineering”. *Chemical Engineering Science*, Vol. 50, No. 24, pp. 41139-4121. 1995
- ⁷ KALPANA S. Katti. Biomaterials in total hip replacement. *Colloids and Interfaces B*. Invited paper. 39. 133-142. 2004
- ⁸ BINYAMIN Gary, SHAFI Bilal M., Mery Carlos M. Biomaterials: a primer for surgeons. *Seminars in pediatric surgery*. 15(4):276-83. 2006
- ⁹ ARREDONDO Alejandro y LONDOÑO Martha. *Revista Ingeniería Biomédica*. Escuela de Ingeniería de Antioquia–Universidad CES, Medellín, Colombia. Volumen 3. Número 5. Págs. 83-94. ISSN 1909–9762. 2009
- ¹⁰ VERT, Michel. Polymeric biomaterials: Strategies of the past vs. strategies of the future. *Prog. Polym. Sci.* 755–761. 2007
- ¹¹ LAKSHMI S. Naira; CATO T. Laurencin. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog. Polym. Sci.* 762–798. 2007

-
- ¹² PERRIN, Dana y ENGLISH, James. Polyglycolide and polylactide. Section 1: Synthetic Absorbable Polymers. USA.
- ¹³ ATHANASIOU, Kyriacos, et al. Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/ polyglycolic acid copolymers. *Biomaterials*. Volume 17. Issue 2. 93-102. 1996.
- ¹⁴ CHU, Constance, et al. In situ assessment of cell viability within biodegradable polylactic acid polymer matrices. *Biomaterials*. Volume 16. Issue 18. 1381-1384. 1995
- ¹⁵ HARLOFF, J. Application of Polymers for Surgical Sutures. Introduction to Polymer Science. 1995.
- ¹⁶ NAVARRO. Op. Cit.
- ¹⁸ THERIN Michel, CHRISTEL Pascal, LI Suming, GARREAU Henri and VERT Michel. In vivo degradation of massive poly(α -hydroxy acids): Validation of In vitro findings. *Biomaterials*. Volume 13. Issue 9. 594-600. 1992.
- ¹⁹ SCHWACH, Grégoire , COUDANE, Jean , ENGEL, Robert and VERT, Michel . Stannous octoate-versus zinc-initiated polymerization of racemic lactide. *Journal Polymer Bulletin*. Volume 32. 617-623. 1994.
- ²⁰ S.I., Lee, C.W., Miyamoto, M., Kimura, Y. Melt polycondensation of l-lactic acid with Sn(II) catalysts activated by various proton acids: a direct manufacturing route to high molecular weight poly(l-lactic acid). *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*. Volume 38, Issue 9. 1673-1679. 2000.
- ²¹ AVÉROUS, L. Polylactic Acid: Synthesis, Properties and Applications. Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources. Cap 21. 433-450. 2008.
- ²² MOONEY D., MAZZONI C., BREUER C., MCNAMARA K., HERNA D., VACANTI J. and LANGERA R., Stabilized polyglycolic acid fibre-based tubes for tissue engineering. *Biomaterials*. Volume 17. Issue 2. 115-124. 1996.
- ²³ ATHANASIOU Kyriacos, NIEDERAUER Gabriele and AGRAWAL Mauli. Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/ polyglycolic acid copolymers. *Biomaterials*. Volume 17. Issue 2. 93-102. 1996.

-
- ²⁶ PINKUS A. ; SUBRAMANYAM Ravi. New high-yield, one-step synthesis of polyglycolide from haloacetic acids. *Journal of Polymer Science*. Volume 22. Issue 5. 1131-1140. 1984.
- ²⁷ NAVARRO. Op. Cit.
- ²⁸ JEONG, B; BAE, YH, LEE, DS; KIM, SW. Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems. *Nature*. 388(6645):860-2. 1997
- ²⁹ SCHMIDT, E. E., POLISTINA, R. A., US Patent 3,297,033, 1967.
- ³⁰ SCHNEIDER, A. K., US Patent 2,703,316, 1955.
- ³¹ LUENGO, Gustavo. Mezcla de polímeros – estudio de compatibilidad. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Física I. Madrid. 1993
- ³² B. L. Seal, T. C. Otero and A. Panitch. Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. *Materials Science and Engineering*. Volume 34, Issues 4-5. 147-230. 2001.
- ³³ PENICHE, C.; ARGÜELLES-MONAL, W.; GOYCOOLEA, F.M. Chitin and Chitosan: Major Sources, Properties and Applications. *Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources*. 517-542. 2008.
- ³⁴ PENICHE, Carlos. Estudios sobre Quitina y Quitosano. Tesis Doctoral. La Habana. 2006.
- ³⁵ LE GEROS, R. Z. y LE GEROS, J. P., “Dense HA”, en “An Introduction to Bioceramics”, Eds. Hench, L. L. y Wilson, J., World Scientific Pub. Co., London. 1993.
- ³⁶ BEEVERS, C. A. y MCINTYRE, D. B., “The Atomic Structure of Fluorapatite and Its Relation to that of Tooth and Bone Mineral”, *Miner. Mag.*, 27. 254-259. 1956.
- ³⁷ BERY, E., LE GEROS, R. Z. y LYNCH, K. L., “Tissue Response to Biphasic Calcium Phosphate Ceramics: Ultrastructural and Physical-chemical Characterization”, en “Handbook of Bioactive Ceramics Vol. II”, Eds. Yamamuro, T., Hench, L. L. y Wilson, J., CRC-Press, Boca Raton. 1990.
- ³⁸ HENCH, L. L. y BEST, S., “ Ceramics, Glasses and Glass- Ceramics”, en “Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine”, 2da Ed., Eds. Ratner, P. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J. y Lemons, J. E., Elsevier Academic Press, California. 2004.

-
- ³⁹ LE GEROS, J. P. y LE GEROS, R. Z., "Characterization of calcium Phosphates Coatings on Implants", en "The 17th Annual Meeting of the Society for Biomaterials", Scottsdale, Arizona, Abstract No. 192. 1991.
- ⁴⁰ LIAO, H. FARTASH, B. y LIU, J., "Stability of Hydroxylapatite-coatings on Titanium Oral Implants (IMZ). 2 Retrieve cases", *Clinical Oral Impl. Res.*, No. 8. 68-72. 1997.
- ⁴¹ S. RAYNAUD, E. CHAMPION, D. Bernache-Assollant and P. Thomas. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio I. Synthesis, characterisation and thermal stability of powders. *Biomaterials*. Volume 23. Issue 4. 1065-1072. 2002.
- ⁴² O.E PETROV, E. DYULGEROVA, L. PETROV, R. POPOYA. Characterization of Calcium Phosphates phases obtained during the preparation of sintered biphasic Ca-P ceramics. *Materials Letters*. Volume 48. Issues 3-4. 162-167. 2001.
- ⁴³ MOCHALES, Carolina et al. Obtention of Silicate – Substituted Calcium Deficient Hydroxyapatite by Dry Mechanochemistry. *Key Engineering Materials*. Vol 254 – 256. 107-110. 2004.
- ⁴⁴ MURUGAN R., RANAKRISHNA S.,. Aqueous mediated synthesis of bioresorbable nanocrystalline hydroxyapatite. *Journal of Crystal Growth*. Volume 274. 209-213. 2005.
- ⁴⁵ BURKERSRODA Friederike, SCHEDL Luise, GÖPFERICH Achim. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion. *Biomaterials* 23. 4221–4231. 2002.
- ⁴⁶ ZHANG Hanwei, CUI Wenjin, BEI Jianzhong, WANG Shenguo. Preparation of poly (lactide – co – glycolide – co - caprolactone) nanoparticles and their degradation behavior in aqueous solution. *Polymer Degradation and Stability* 91. 1929 a 1936. 2006.
- ⁴⁷ HUANG Ying-yin, QI Min, ZHANG Meng, LIU Hong-ze, YANG Da-zhi. Degradation mechanisms of poly (lactic-co-glycolic acid) films in vitro under static and dynamic environment. *Trans. Nonferrous Met. SOC. China*. Volume 16. 293-297. 2006.
- ⁴⁸ YOSHIOKA Taiyo, KAWAZOE Naoki, TATEISHI Tetsuya, CHEN Guoping. In vitro evaluation of biodegradation of poly(lactic-co-glycolic acid) sponges. *Biomaterials* 29. 3438–3443. 2008.
- ⁴⁹ LUCAS, Nathalie, et al. Polymer biodegradation: Mechanisms and estimation techniques. *Chemosphere* 73. 429–442. 2008.

-
- ⁵⁰ FERNÁNDEZ-SANCHEZ, César et al. Electrochemical impedance spectroscopy studies of polymer degradation: application to biosensor development. *Trends in Analytical Chemistry*. Vol 24. No 1. 2005.
- ⁵¹ GABAI, Rachel et al. Characterization of the swelling of Acrylamidophenylboronic Acid – Acrilamide Hydrogels upon Interaction with Glucose by Impedance Spectroscopy, Chronopotentiometry, QCM and Surface Plasmon Resonance Experiments. *J. Phys. Chem*. Vol 105. 8196-8202. 2001.
- ⁵² BENAVENTE, J. Electrochemical Impedance Spectroscopy as a tool for electrical and structural characterizations of membranes in contact with electrolyte solutions. *Applied Physics*. 2005.
- ⁵³ F.LACOUR et al. Comparison of the QCM and the Double - Layer Capacitance Methods for Measuring the Kinetics of the Adsorption of Bovine Serum Albumin onto a Gold Electrode. *J. Electrochem. Soc.*, Vol 139. No.6. 1992
- ⁵⁴ MENDEZ, David, et al. Determination of the electrochemical parameters of the electrochemical quartz crystal microbalance. *Electrochimica Acta*. Vol 44. 263-268. 1998.
- ⁵⁵ SABOT, Andrea y KRAUSE, Steffi. Simultaneous QCM Impedance and Electrochemical Impedance Measurements. Investigation into the Degradation of Thin Polymer Films. *Anal. Chem*. Vol 74. 2002. 3304 – 3311.
- ⁵⁶ LEON, Aura y MARTÍNEZ, Liliveth. Evaluación comparativa de la biomineralización del ácido poliláctico-biovidrio y ácido poliláctico-hidroxiapatita. Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Ingeniero Químico. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. 2008
- ⁵⁷ SCHWACH G., COUDANE J., ENGEL R. and VERT M. “Ring Opening Polymerization of D, L-Lactide in the Presence of Zinc Metal and Zinc Lactate”. *Polymer International*. Vol. 46, pp. 177-182. 1998.
- ⁵⁸ TAKAHASHI K., TANIGUCHI I., MIYAMOTO M., KIMURA Y. Melt/solid polycondensation of glycolic acid to obtain high-molecular weight Poly (glycolic acid): Elsevier *Polymer Communication*, Polymer 41: 8725-8728, 2000.
- ⁵⁹ LEON. Op. Cit.
- ⁶⁰ ALDANA, Dalgy. Evaluación simultánea de la degradación de películas poliméricas biomiméticas mediante impedancia electroquímica y microbalanza de cristal de cuarzo.

Tesis de grado para optar al título de Ing. Químico. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. 2009

⁶¹ NAVARRO. Op. Cit.

⁶² PANDEY ANURAG, PANDEY GIRISH C., ASWATH PRANESH B. Synthesis of Polylactic – acid - polyglycolic acid blends using microwave radiation. Journal of the Mechanical behavior of biomedical materials. 227-233. 2008.

⁶³ BUENO, Juliana Andrea. Obtención y evaluación de hidrogeles poliméricos reabsorbibles semiconductores de PLA y PLG modificados con zinc y estaño. Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Ingeniero Químico. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. 2008

⁶⁴ FERNANDEZ - SANCHEZ César, MCNEIL Calum, RAWSON Keith. Electrochemical impedance spectroscopy studies of polymer degradation: application to biosensor development. Trends in Analytical Chemistry. Vol 24. No 1. 2005

⁶⁵ SABOT. Op. Cit

⁶⁶ LUCAS, Op.Cit.

⁶⁷ FLORES, Santiago y PAUCAR, María. Evaluación de sistemas de recubrimientos mediante Espectroscopía de Impedancia Electroquímica (EIS). Jornadas CONAMET/SAM Simposio Materiales 2003.

⁶⁸ LEON. Op. Cit.

⁶⁹ GUTIERREZ, Humberto y DE LA VARA, Román. Análisis y diseño de experimentos. Mc Graw Hill. México. 571p. 2004.

ANEXOS

ANEXO A. CARACTERIZACIÓN DE BIOMATERIALES

A.1 ANÁLISIS MICROGRAVIMÉTRICO

La Microgravimetría piezoeléctrica es una técnica analítica sensible basada en la medición de cambios menores en la masa o densidad de un objeto. En aplicaciones biomédicas la microgravimetría permite la medición de masas tan pequeñas como las de biomacromoléculas individuales. Esta técnica se conoce también como microgravimetría de cristal de cuarzo, microbalanza piezoeléctrica o técnica de la microbalanza de cristal de cuarzo, QCM.

La microbalanza de cristal de cuarzo (QCM) es un método establecido para la medición de pequeños cambios de masa, basado en la relación entre el cambio de masa de un material sobre un cristal de cuarzo piezoeléctrico y la frecuencia de oscilación del cristal.

La QCM consiste en un cristal de cuarzo en forma de disco muy fino con corte cristalográfico AT sobre el que se han depositado, por ambas caras, recubrimientos metálicos (oro, platino, cobre o plata) que actúan como electrodos.

Esta técnica está basada en el comportamiento piezoeléctrico del cristal de cuarzo, es decir, la deformación del cristal en la presencia de un campo eléctrico. Al aplicar un potencial eléctrico a través del cristal de cuarzo, éste experimenta una deformación en la dirección de cizallado que es proporcional al potencial aplicado, lo que da lugar a una oscilación del cristal paralelo a estas superficies.

La frecuencia de resonancia del cristal de cuarzo (f_0) es inversamente proporcional al espesor. Si el espesor aumenta (por ejemplo por la deposición de material o la adsorción sobre una de las superficies del electrodo) la frecuencia disminuye. Es posible realizar mediciones de frecuencia con gran precisión, por tanto, es posible medir masas muy pequeñas.

La relación entre los cambios en masa por unidad de superficie (Δm) y frecuencia (Δf) se dan por medio de la **ecuación de Sauerbrey**, que relaciona los cambios de masa, por unidad de área en la superficie del electrodo del cristal con el cambio en la frecuencia de resonancia del mismo.

$$\Delta f = \frac{-2\Delta m n f_0^2}{A \sqrt{\mu_q \rho_q}}$$

Donde

Δf :	Variación de la frecuencia de resonancia (Hz)
Δm :	Variación en la masa del material depositado
f_0 :	Frecuencia fundamental o de resonancia del cristal de cuarzo.
A:	Área superficial del electrodo (área piezoeléctricamente activa) (cm ²)
μ_q :	Modulo de cizalla del cuarzo (2.95 x10 ¹¹ g cm ⁻¹ s ⁻²)
ρ_q :	Densidad del cuarzo (2.65 g/cm ³)

El signo negativo indica que hay un incremento de la masa en la superficie del cristal, por ejemplo por la deposición o adsorción de un material ajeno, lo cual, da lugar a una disminución en su frecuencia de resonancia y viceversa. Esta ecuación normalmente se simplifica como:

$$\Delta f = -C_f \Delta m$$

En la que C_f es una constante que engloba todas las propiedades de los materiales mencionadas anteriormente y la frecuencia de oscilación del oscilador de la microbalanza antes de producirse el cambio de masa.

Para cristales de 5 MHz, el valor de C_f es 56.6 Hz cm² μg⁻¹. A partir de la ecuación de Sauerbrey se deduce que la sensibilidad teórica de la QCM, para un cristal cuya frecuencia base es de 5 MHz, es de 17.68 ng Hz⁻¹ cm⁻².

La ecuación de Sauerbrey se aplica estrictamente en vacío o fase gaseosa. Cuando el sistema QCM está en contacto con una solución, hay una disminución en la frecuencia que depende de la viscosidad y la densidad de la solución (η_s y ρ_s , respectivamente):

$$\Delta f = -f_0^{3/2} \left(\frac{\rho_s \eta_s}{\pi \rho_q \mu_q} \right)^{1/2}$$

La ecuación de Sauerbrey es el fundamento de la mayoría de las medidas de QCM en las que se determinan los cambios de masa producidos en la interfase directamente a partir de los cambios en la frecuencia del resonador de cuarzo. En general se considera válida, siempre que el grosor del material depositado (o la masa equivalente) sobre el oscilador sea inferior al 2% del grosor del cristal de cuarzo (o inferior al 5% de la masa del cristal). Con estas restricciones, los errores derivados de las diferentes características de propagación acústica en el cuarzo y en el material depositado no son significativos.

Sin embargo, cuando el material depositado es lo suficientemente grueso como para sufrir una deformación de cizalla, sí se han de tener en cuenta las propiedades acústicas del material, a la hora de determinar la masa a partir de Δf , o de lo contrario se producirán desviaciones de la ecuación de Sauerbrey.

Estas desviaciones pueden compensarse, si el efecto causado por la deposición de grandes cantidades de material se cuantifica, teniendo en cuenta la diferencia entre las impedancias acústicas entre el cuarzo y el material depositado.^{VII}

Una aplicación reciente de la QCM es el acoplamiento con mediciones electroquímicas denominado **Microbalanza Electroquímica de Cristal de Cuarzo, EQCM**, esta técnica permite medir cuantitativamente pequeños cambios de masa que tienen lugar en la superficie del electrodo durante un proceso electroquímico, pudiendo llegar a detectar cambios de masa del orden de 10^{-9} g cm⁻².

La técnica EQCM puede ser utilizada con el fin de medir cambios de masa asociados con procesos electroquímicos, tales como adsorción, electrodeposición, corrosión, y equilibrio redox de polímeros sometidos a reacciones de transferencia de carga. Por lo tanto se considera como una nueva herramienta analítica para la caracterización "in situ" de procesos electroquímicos.

La interpretación cuantitativa de los datos EQCM se basa en la combinación de la ecuación Sauerbrey y la Ley de Faraday. La primera se refiere a cambios en la frecuencia con cambios en la masa, mientras que la segunda ($Q = nFN$) relaciona la carga que pasa en un experimento electroquímico (Q) con el número de moles de material electrolizado (N) (n = número de electrones que participan en la reacción electroquímica). Por lo tanto, los cambios de frecuencia pueden estar relacionados con la carga total que pasa.

Sin embargo, antes de que se puedan realizar cálculos, la EQCM debe calibrarse con el fin de obtener la constante de proporcionalidad de la ecuación Sauerbrey (C_f), y esto se hace usando una reacción electroquímica (por lo general, la electroforesis de cobre o de plata) bajo condiciones experimentales similares a las utilizadas para la reacción de interés.

La ecuación que relaciona el cambio en la frecuencia con la carga es:

$$\Delta f = \frac{M_w C_f Q}{nF}$$

Donde

M_w : masa molar aparente

n : número de electrones envuelto en la reacción electroquímica

C_f : constante de proporcionalidad

^{VII} LORENZO, María Encarnación. EQCM: Una herramienta analítica para estudios interfaciales. Boletín de la Sociedad Española de Química Analítica. No.10. Diciembre de 2004.

A.2 ANÁLISIS ESTRUCTURAL Y MORFOLÓGICO

Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier, FTIR

Esta espectroscopia se fundamenta en la absorción de la radiación IR por las moléculas en vibración. Una molécula absorberá la energía de un haz de luz infrarroja cuando dicha energía incidente sea igual a la necesaria para que se dé una transición vibracional de la molécula. Es decir, la molécula comienza a vibrar de una determinada manera gracias a la energía que se le suministra mediante luz infrarroja.

Pueden distinguirse dos categorías básicas de vibraciones: de tensión y de flexión. Las vibraciones de tensión son cambios en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos. Las vibraciones de flexión están originadas por cambios en el ángulo que forman dos enlaces. En la figura se representan los diferentes tipos de vibraciones moleculares.

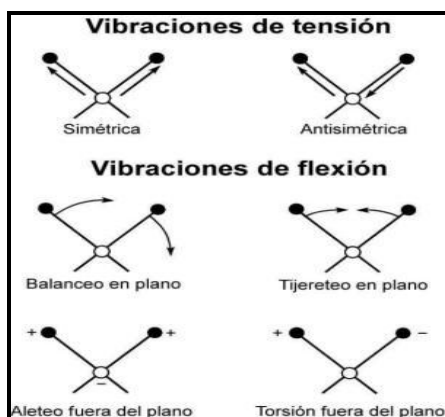


Figura 2. Tipos de vibraciones moleculares

En principio, cada molécula presenta un espectro IR característico (huella dactilar), debido a que todas las moléculas (excepto las especies diatómicas homonucleares como O_2 y Br_2) tienen algunas vibraciones que, al activarse, provocan la absorción de una determinada longitud de onda en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo.

De esta forma, analizando cuales son las longitudes de onda que absorbe una sustancia en la zona del infrarrojo, podemos obtener información acerca de las moléculas que componen dicha sustancia.

En la zona del espectro electromagnético IR con longitudes de onda del infrarrojo medio (entre 4000 y 1300 cm^{-1}) se suelen observar una serie de bandas de absorción provocadas por las vibraciones entre dos átomos de la molécula. Estas vibraciones

derivan de grupos que contienen hidrógeno o de grupos con dobles o triples enlaces aislados.

En la zona del espectro electromagnético IR con longitudes de onda comprendidas entre 1300 y 400 cm^{-1} (infrarrojo lejano), la asignación de las bandas de absorción a vibraciones moleculares son generadas por absorciones individuales sumadas (multiplicidad de las bandas). Es la denominada zona de la huella dactilar (flexión de enlaces CH, CO, CN, CC, etc.). En esta zona de longitudes de onda, pequeñas diferencias en la estructura y constitución de las moléculas dan lugar a variaciones importantes en los máximos de absorción, lo cual permite la identificación de sustancias en forma precisa.^{VIII}

Difracción de Rayos X, XRD.

Proporciona información sobre la estructura química y cristalina de un material. Los rayos X son radiación electromagnética de longitud de onda de aproximadamente 1 Å (10^{-10} m), que es del orden de la distancia interatómica (entre los rayos gamma y los ultravioleta). Cada sólido cristalino posee un patrón característico de difracción que puede emplearse, como en FTIR, para su identificación.

Esta técnica resulta de gran utilidad en la especificación de la composición, pureza y estructura cristalina de los materiales metálicos, poliméricos y biocerámicos. De esta manera se puede obtener valiosa información de por ejemplo, alúmina para uso en implantes, estabilidad de circonias, estructura y parámetros de red de hidroxiapatita, fosfatos de calcio, o aleaciones metálicas de interés en implantes como aceros inoxidables, aleaciones CoCr, titanio y sus aleaciones, etc. Dado que los polímeros son amorfos o semicristalinos, a través de este método se puede determinar el grado de cristalinidad de los mismos.

^{VIII} <http://www.ehu.es/imacris/PIE06/web/IR.htm>

ANEXO B. RESULTADOS EIS - ENSAYOS PRELIMINARES

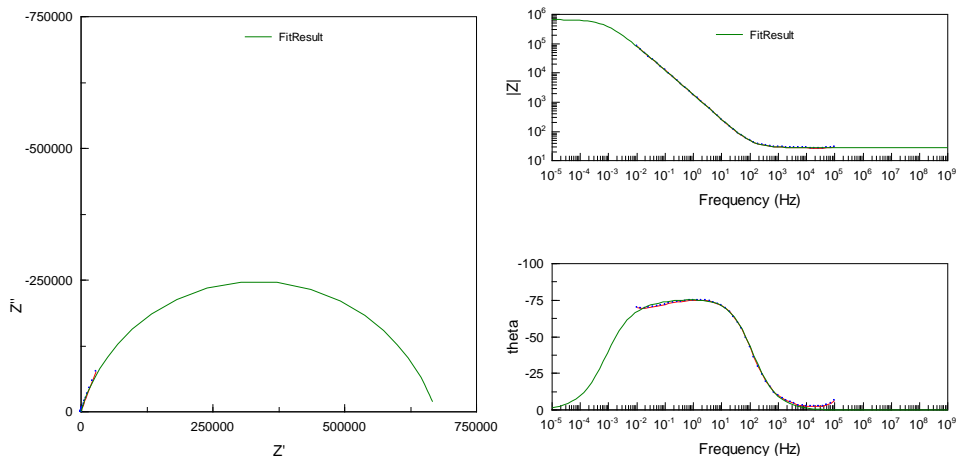
Con estos ensayos se determinó cuál debía ser la concentración de la solución electrolito, empleada en la obtención de los recubrimientos, que permitiera obtener un material de mejor duración en el tiempo.

A continuación se encuentran consignados los valores de los parámetros del modelo de circuito equivalente con el que se obtuvo un mejor ajuste durante la simulación con el menor número de elementos, para cada uno de los 3 recubrimientos realizados con los tres (3) porcentajes de concentración de la solución empleada para la electrodeposición.

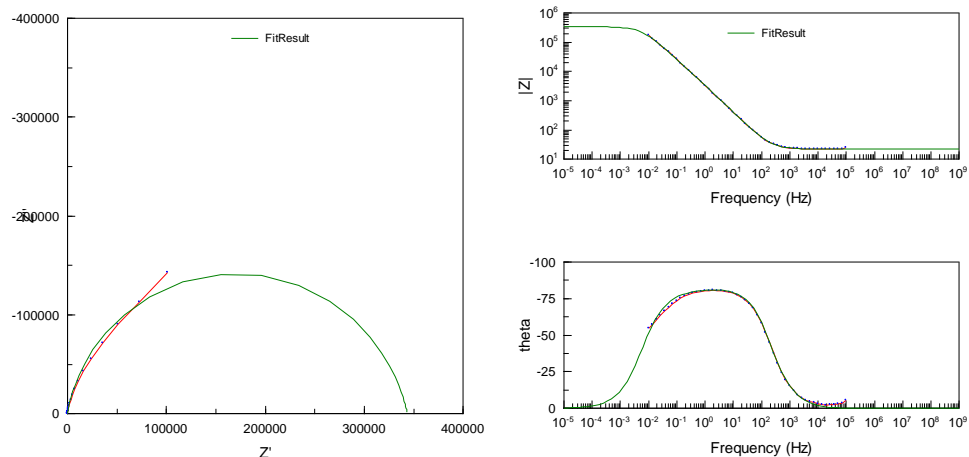
B.1 RECUBRIMIENTOS DE PLA (5%P/V)

RECUBRIMIENTO DE PLA (5% P/V)					
ELEMENTOS - CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
$R_{el} (\text{Ohm.cm}^{-2})$	28	22,4	22,43	11	9,751
$CPE_g (\text{F. cm}^{-2})$	5,88E-05	5,33E-05	2,29E-05	2,11E-07	2,57E-07
n (CPE _g)	0,91457	0,90803	0,99119	0,84977	0,80164
$R_b (\text{Ohm. cm}^{-2})$	24,53	22,18	14,42	13,264	12,34
$CPE_{dl} (\text{F. cm}^{-2})$	6,00E-05	2,03E-05	3,47E-05	9,58E-05	8,69E-05
n (CPE _{dl})	0,7622	0,95129	0,83439	0,90882	0,89069

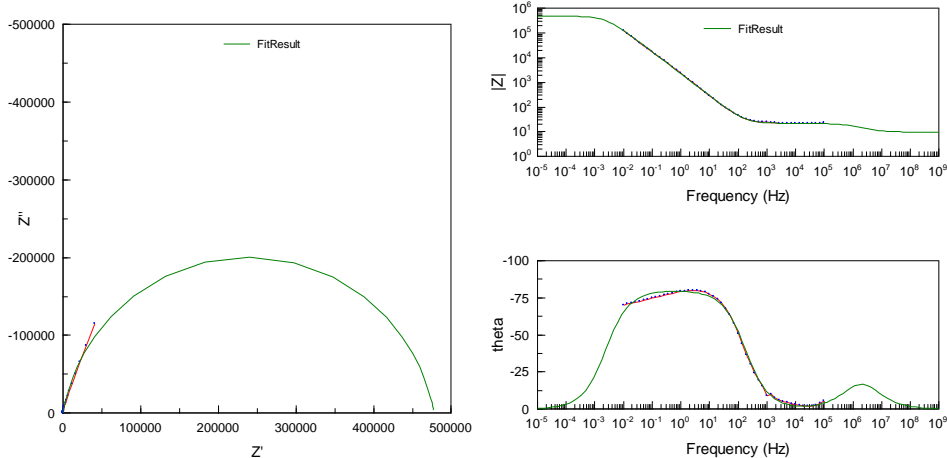
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 5% DIA 1



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 5% DIA 5



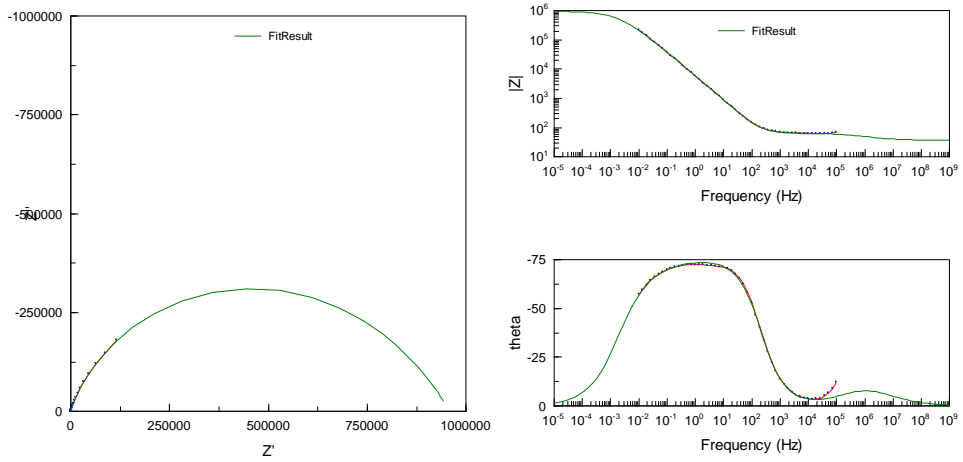
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 5% DIA 10



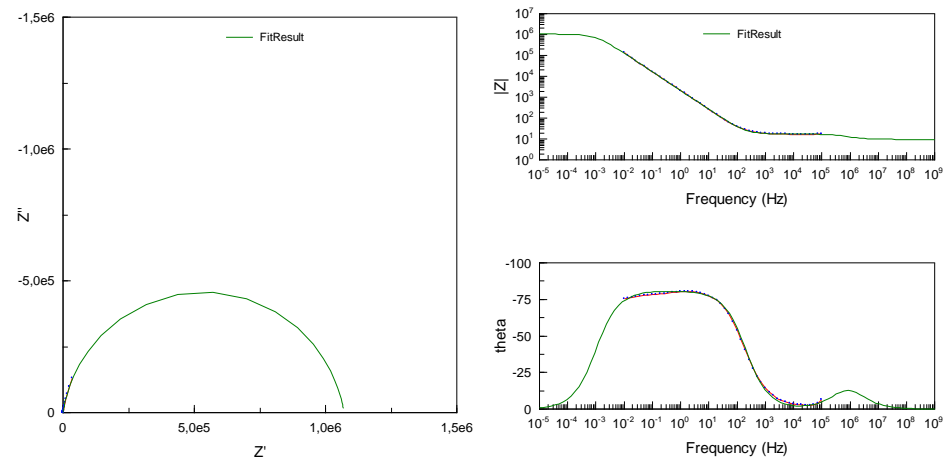
B.2 RECUBRIMIENTOS DE PLA (10%P/V)

RECUBRIMIENTO DE PLA (10%P/V)					
ELEMENTOS - CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
R_{el} (Ohm.cm ⁻²)	37,05	25,09	9,827	23,11	14,18
CPE_g (F. cm ⁻²)	6,37E-06	1,21E-04	3,41E+07	5,41E-05	5,73E-05
n (CPE_g)	0,56519	0,89537	0,8504	0,88852	0,89009
R_b (Ohm. cm ⁻²)	59,11	49,998	47,724	53,97	59,19
CPE_{dl} (F. cm ⁻²)	3,21E-05	2,57E-05	9,01E-05	6,79E-06	3,70E-05
n (CPE_{dl})	0,85488	0,8167	0,9006	0,9053	0,80794

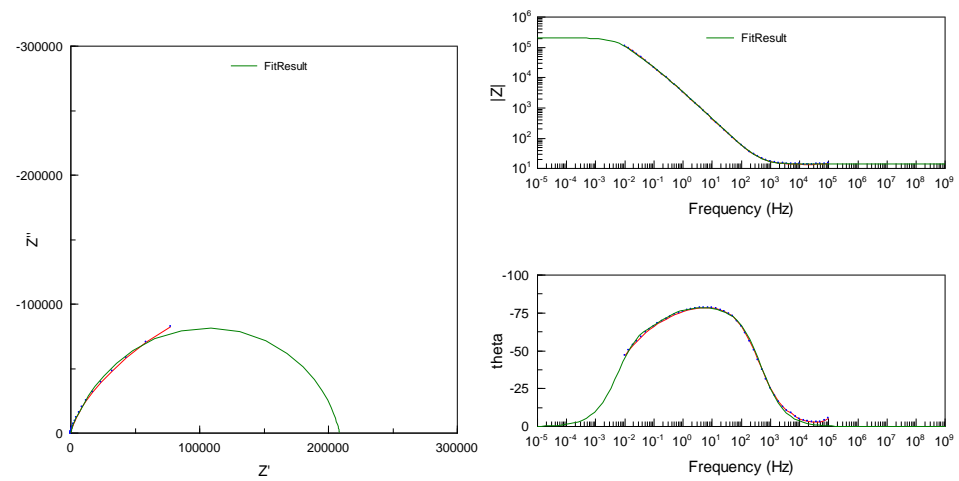
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 10% DIA 1



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 10% DIA 5



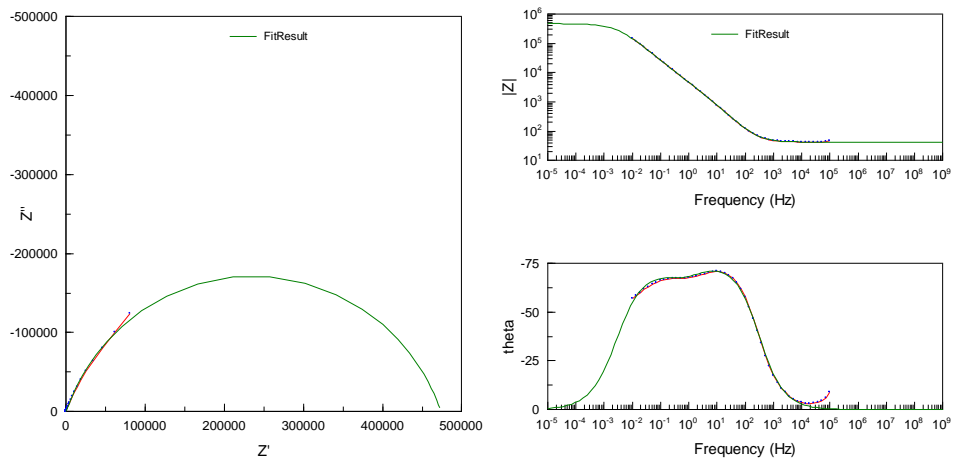
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 10% DIA 10



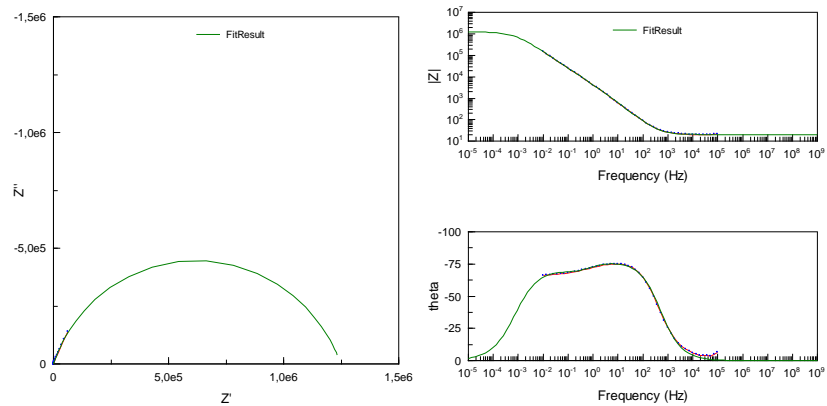
B.3 RECUBRIMIENTOS DE PLA (15%P/V)

RECUBRIMIENTO DE PLA (15%P/V)					
ELEMENTOS - CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
R_{el} (Ohm.cm ⁻²)	42,47	22,64	20,6	12	28,13
CPE_g (F. cm ⁻²)	3,95E-05	3,39E-05	4,61E-05	5,99E-08	6,12E-06
n (CPE _g)	0,84574	0,87168	0,86361	0,99778	0,91
R_b (Ohm. cm ⁻²)	57,625	59,811	47,737	37,447	28,011
CPE_{dl} (F. cm ⁻²)	1,78E-05	1,35E-05	1,80E-05	6,77E-05	5,73E-05
n (CPE _{dl})	0,73404	0,79346	0,71189	0,856	0,8098

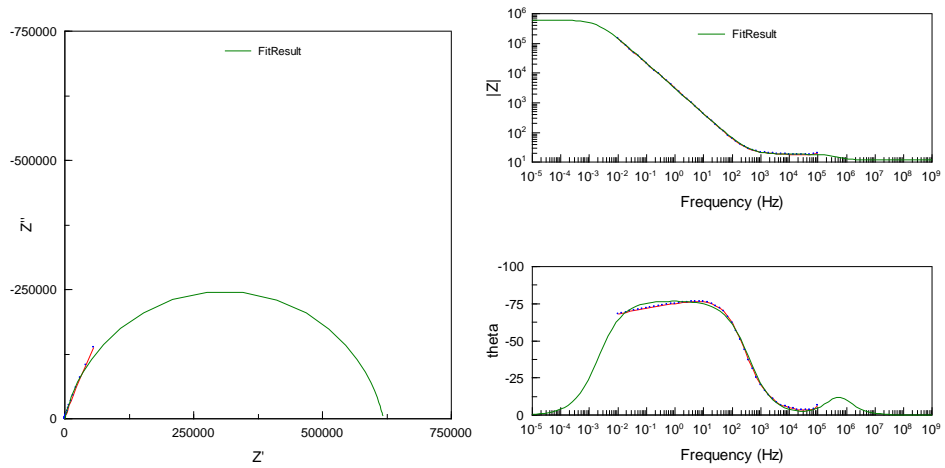
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 15% DIA 1



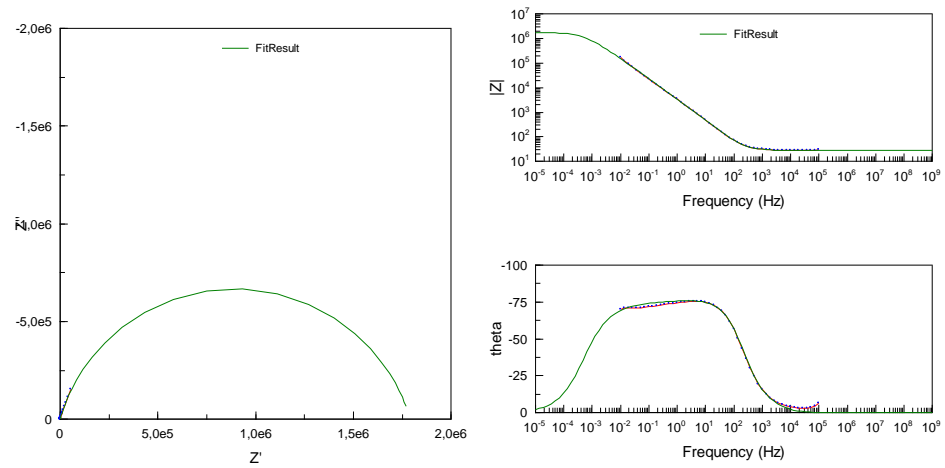
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 15% DIA 5



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 15% DIA 7



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA15% DIA 10

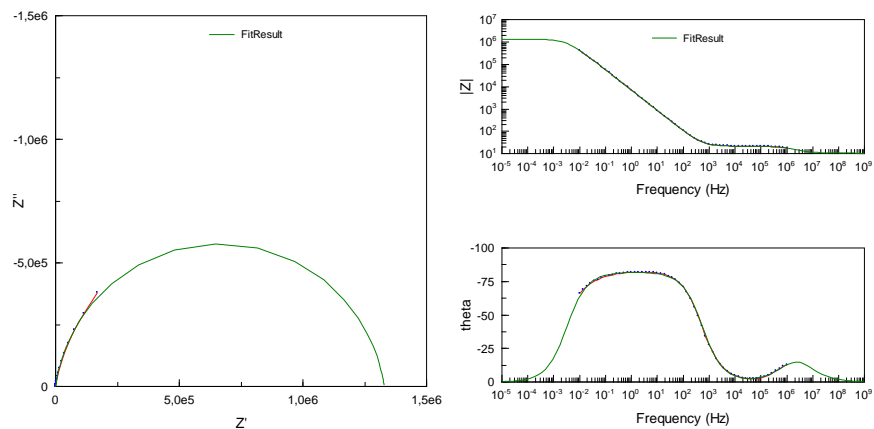


ANEXO C. RESULTADOS EIS – RECUBRIMIENTOS PLA – PGA

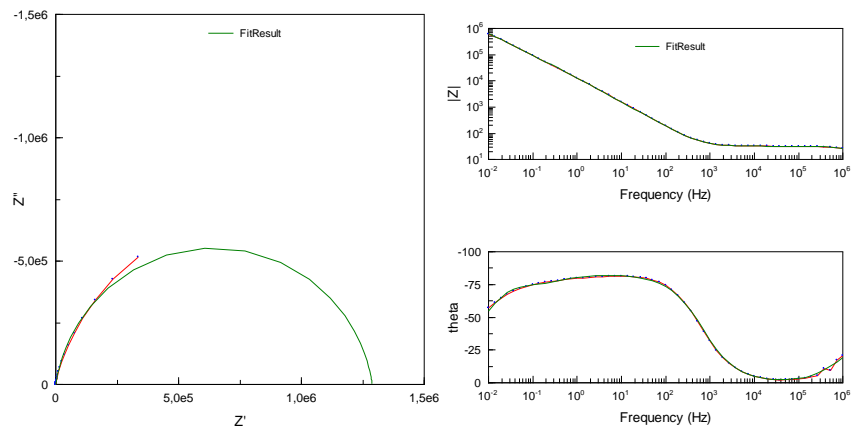
C.1 RECUBRIMIENTOS_PLA_30_PGA_70

RECUBRIMIENTO DE PLA30 – PGA70 (10%P/V)					
ELEMENTOS - CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
R_{el} (Ohm.cm ⁻²)	10,53	13,19	13,78	12,91	16,05
CPE_g (F. cm ⁻²)	2,635E-07	1,964E-07	7,6238E-09	1,075E-07	7,1578E-08
n (CPE _g)	0,79464	0,85752	0,9954	0,85946	0,90077
R_b (Ohm. cm ⁻²)	11,51	9,263	8,17	9,866	8,861
CPE_{dl} (F. cm ⁻²)	2,6292E-05	7,094E-05	1,5406E-05	3,4122E-04	5,2984E-4
n (CPE _{dl})	0,91425	0,93868	0,90543	0,82109	0,82229
R_{dl} (Ohm.cm ⁻²)	1,3277E06	7,9172E05	1,2871E06	1,8728E4	3,2201E04

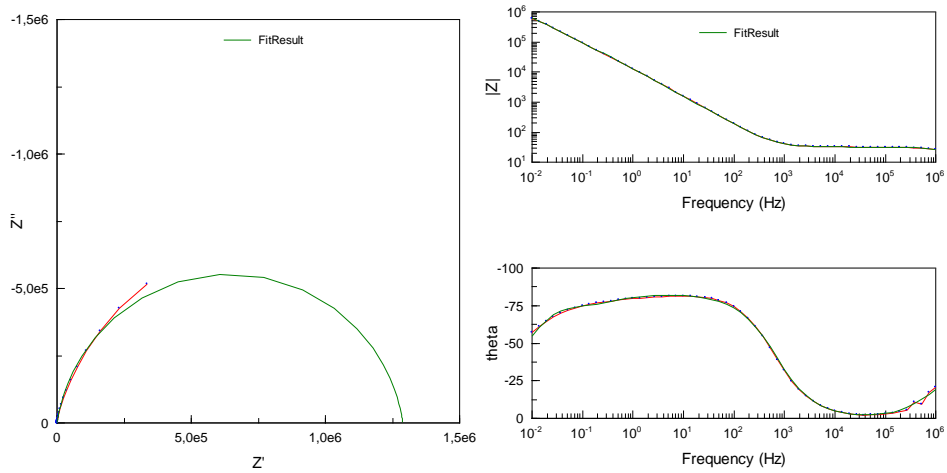
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 30 PGA 70 DIA 1



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 30 PGA 70 DIA 5



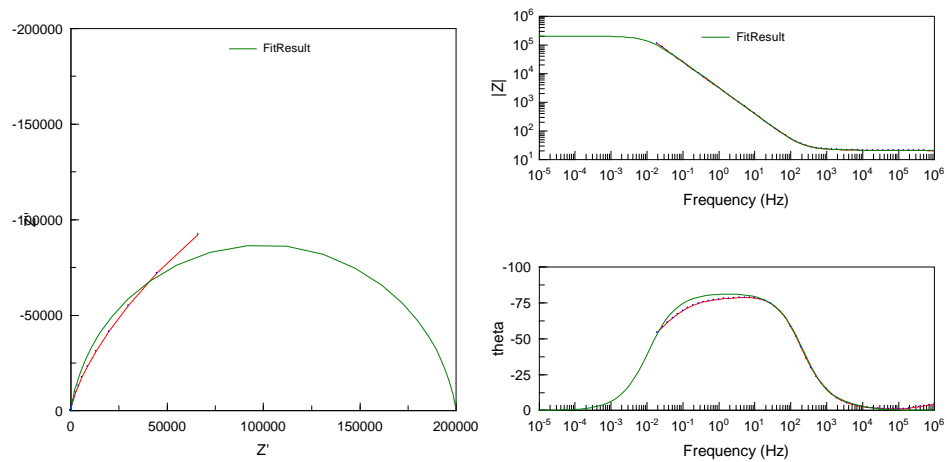
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 30 PGA 70 DIA 10



C.2 RECUBRIMIENTOS_PLA_50_PGA_50

RECUBRIMIENTO DE PLA50 – PGA50 (10%P/V)					
ELEMENTOS - CIRCUITO	DIAS - ENSAYO DE DEGRADACIÓN				
	1	3	5	7	10
R_{el} (Ohm.cm ⁻²)	11,07	12,46	12,53	13,41	16,30
CPE_g (F. cm ⁻²)	1,48E-07	1,24E-07	2,60E-08	6,79E-08	4,19E-08
n (CPE _g)	0,89	0,91	0,98	0,91	0,94
R_b (Ohm. cm ⁻²)	9,35	8,40	7,85	10,67	12,14
CPE_{dl} (F. cm ⁻²)	2,70E-05	7,70E-05	2,16E-05	1,86E-04	2,83E-04
n (CPE _{dl})	0,93	0,94	0,92	0,87	0,85
R_{dl} (Ohm.cm ⁻²)	1,14E+06	5,57E+05	1,12E+06	4,84E+05	4,87E+05

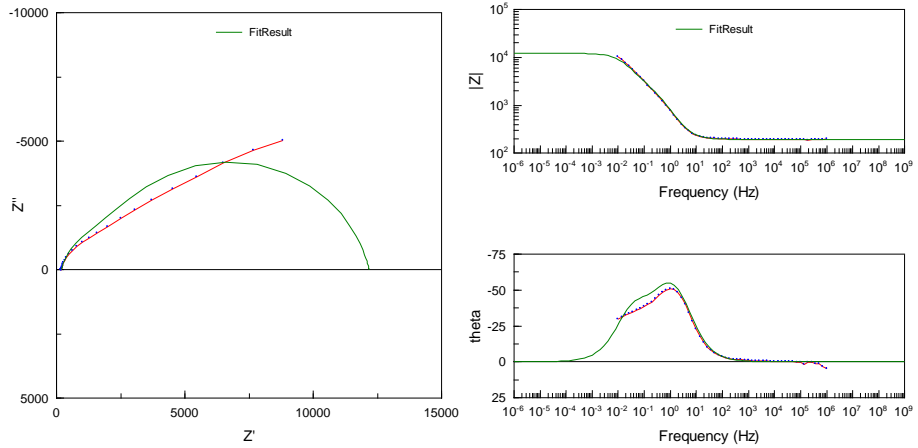
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 50 PGA 50 DIA 10



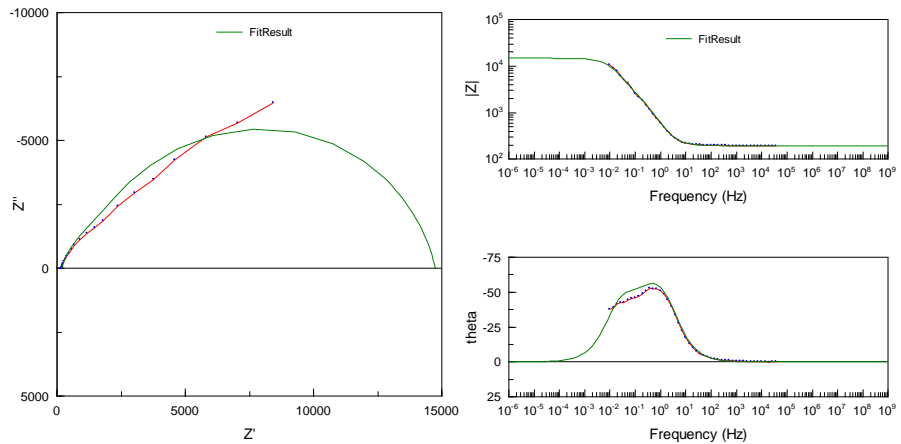
ANEXO D. RESULTADOS EIS – RECUBRIMIENTOS PLA/PGA/HA

D1. RECUBRIMIENTOS_PGA_95_HA_5

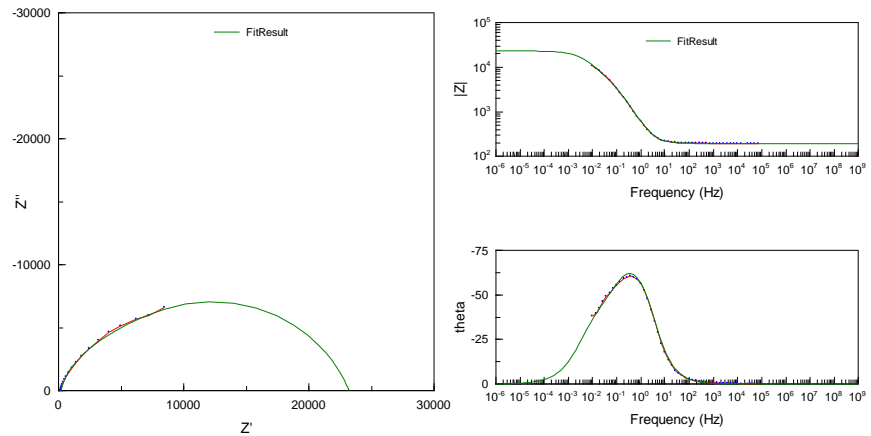
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PGA 95 HA 5 DIA 1



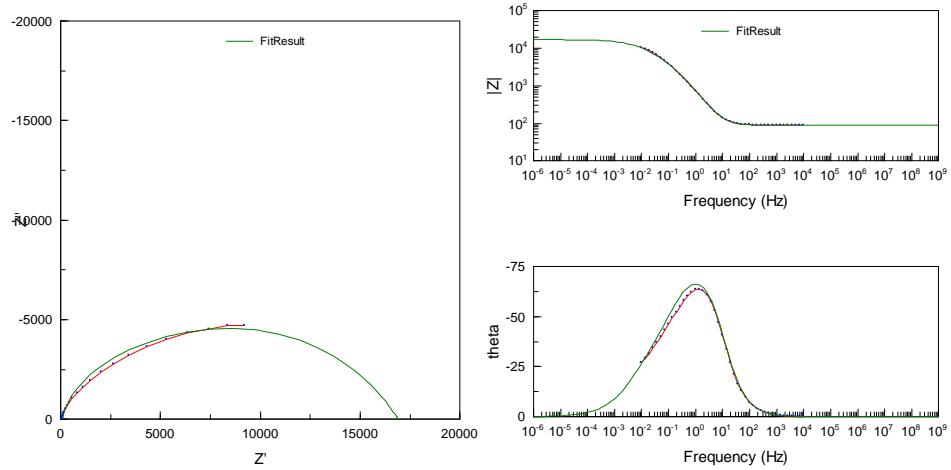
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PGA 95 HA 5 DIA 5



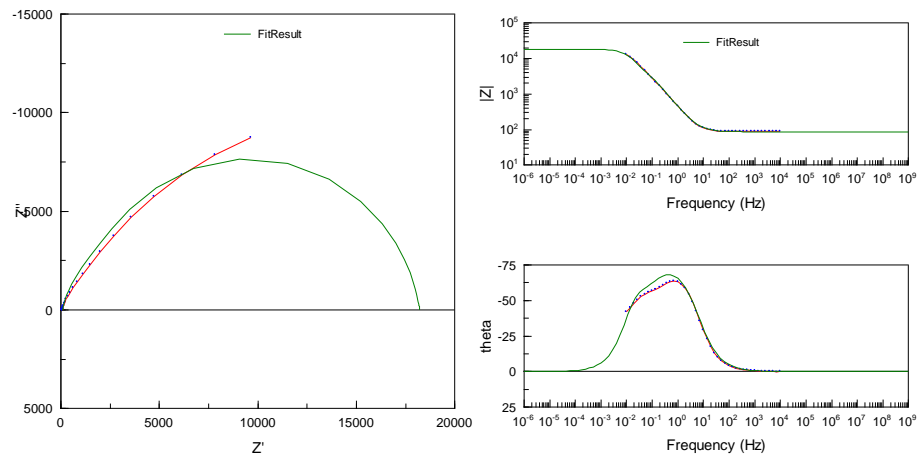
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PGA 95 HA 5 DIA 10



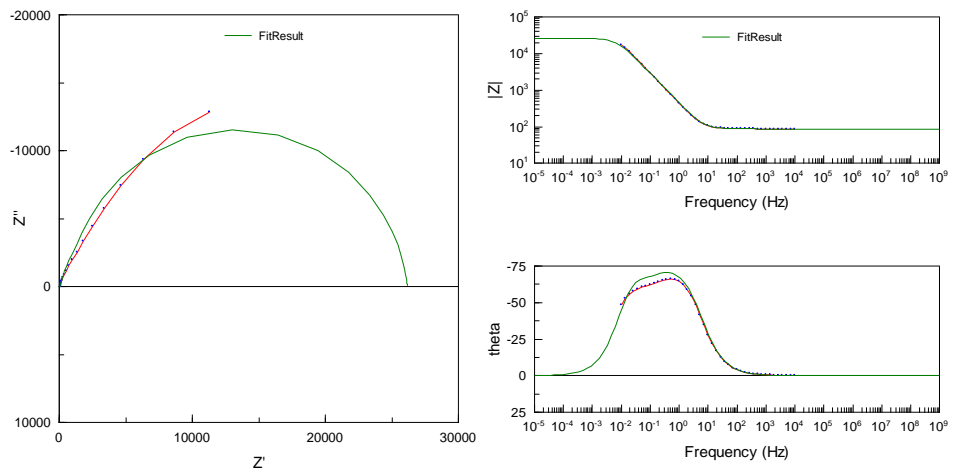
D2. RECUBRIMIENTOS_PLA_95_HA_5
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 95 HA 5 DIA 1



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 95 HA 5 DIA 5

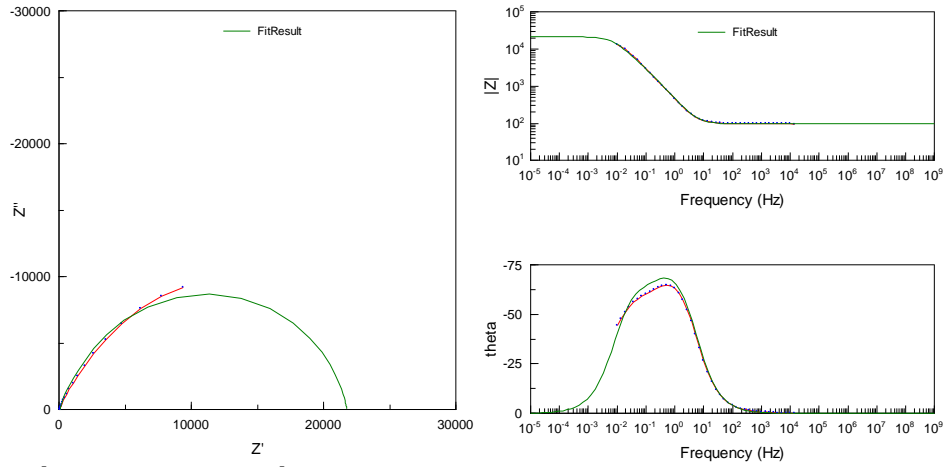


SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 95 HA 5 DIA 10

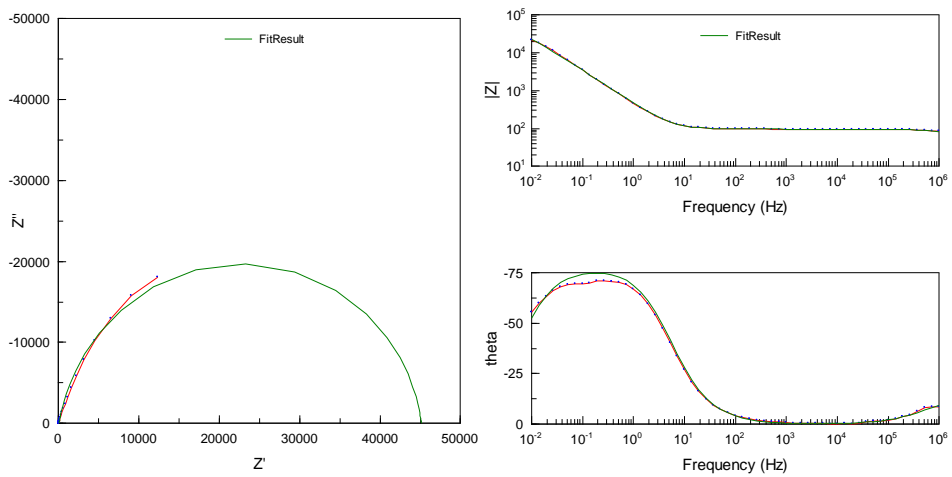


D3. RECUBRIMIENTOS_PGA_85_HA_15

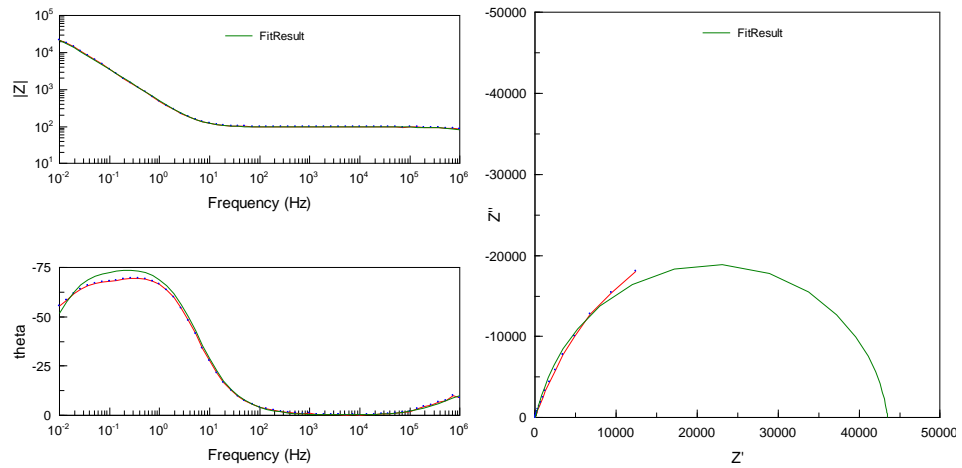
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PGA 85 HA 15 DIA 1



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PGA 85 HA 15 DIA 5

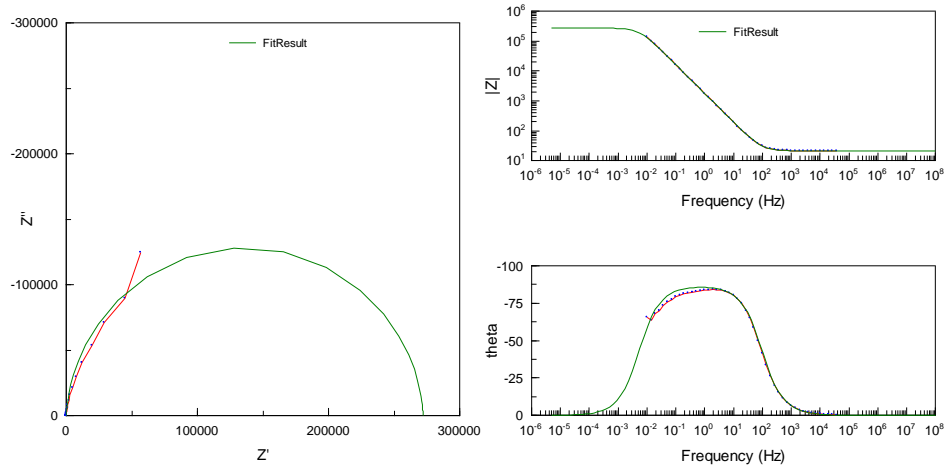


SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PGA 85 HA 15 DIA 10

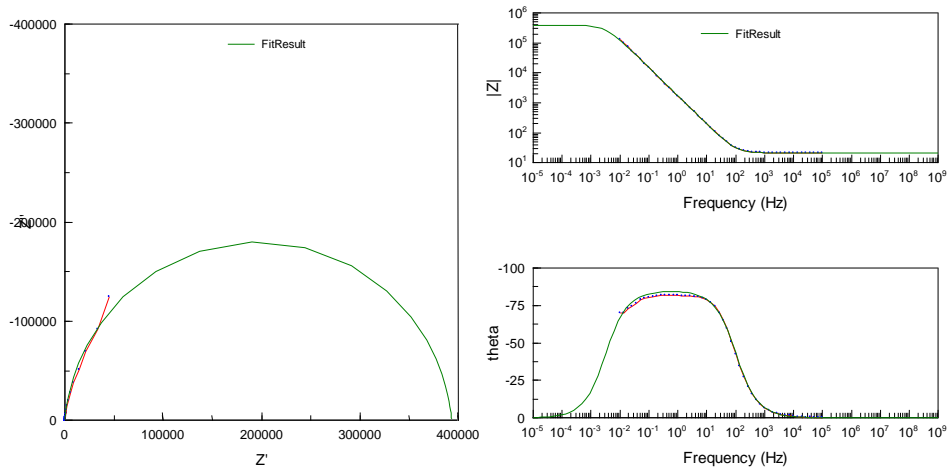


D4. RECUBRIMIENTOS_PLA_85_HA_15

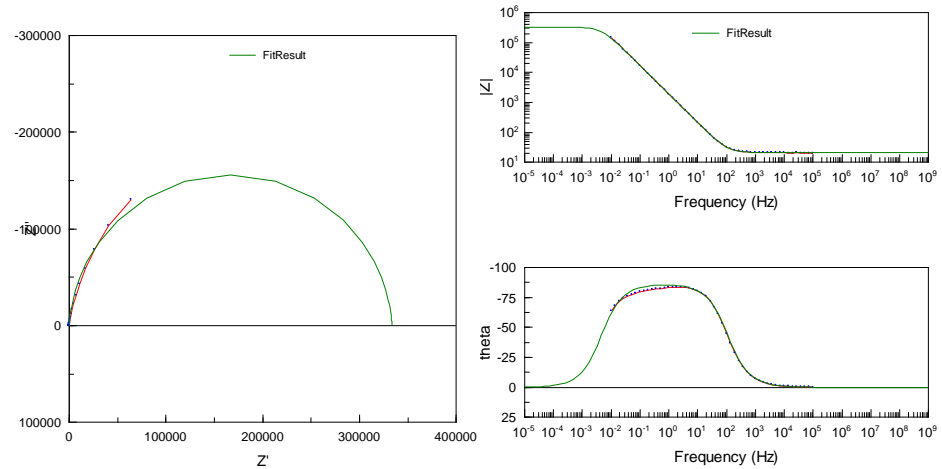
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 85 HA 15 DIA 1



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 85 HA 15 DIA 5

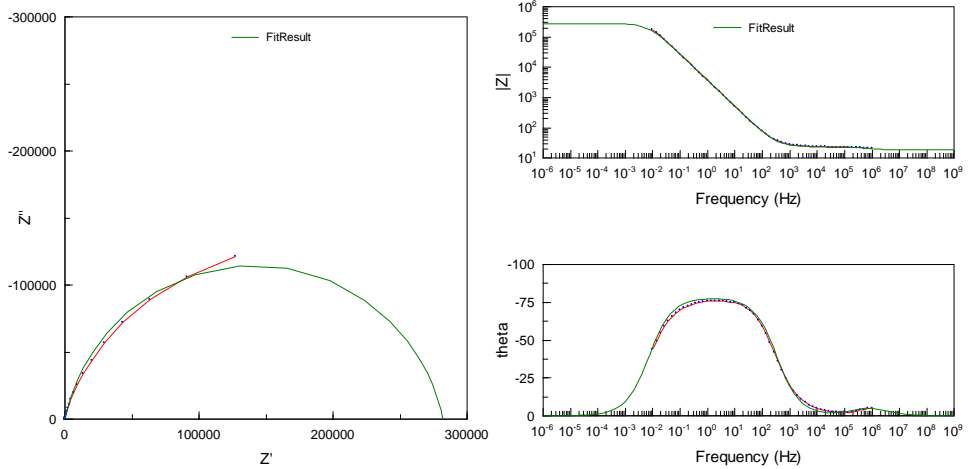


SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 85 HA 15 DIA 10

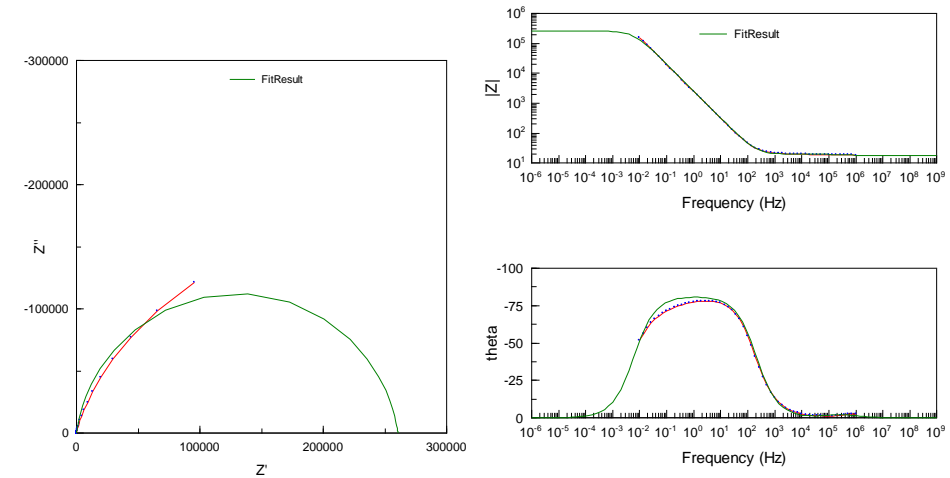


D5. RECUBRIMIENTOS_PLA_90_HA_10

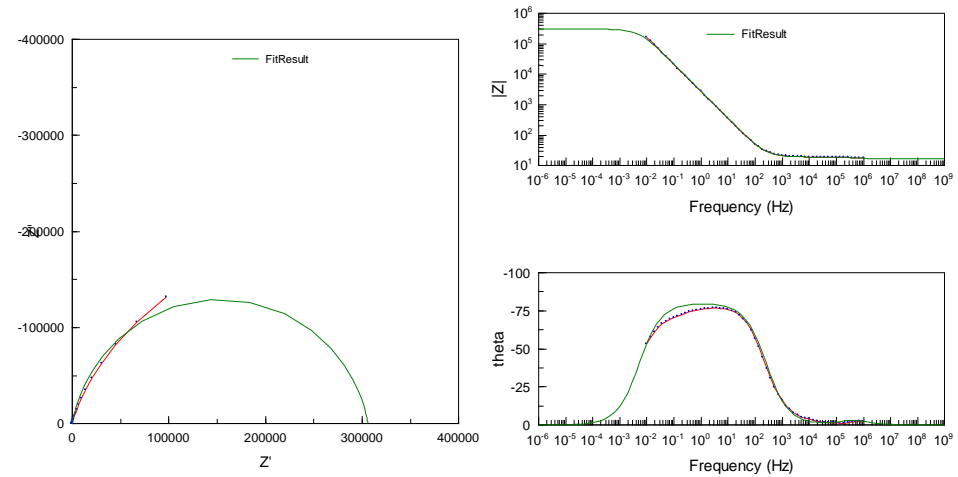
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 90 HA 10 DIA 1



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 90 HA 10 DIA 5

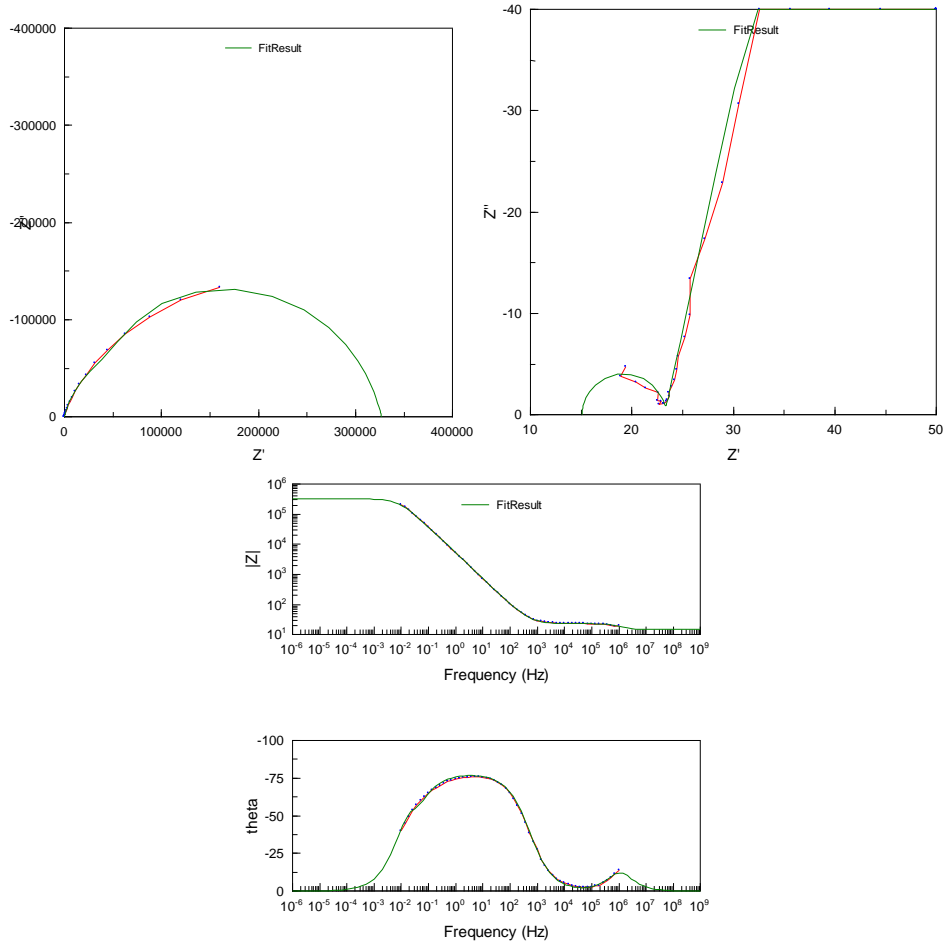


SIMULACIÓN DEGRADACIÓN PLA 90 HA 10 DIA 10

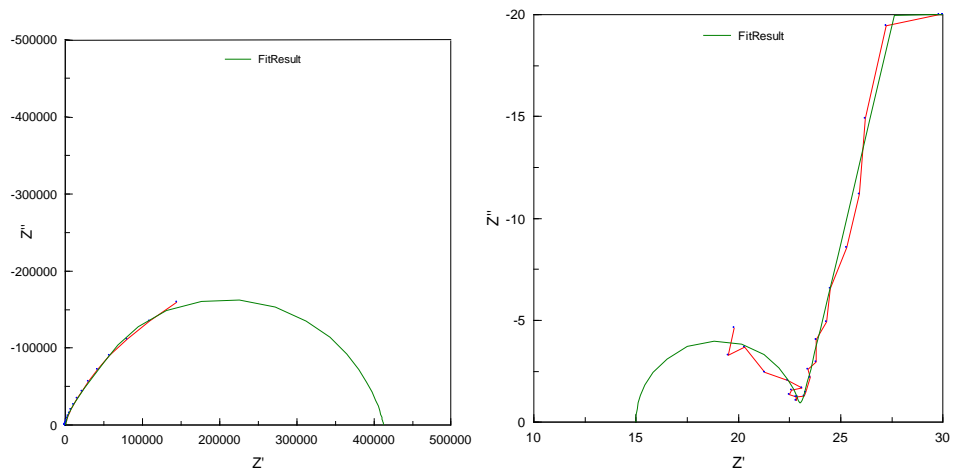


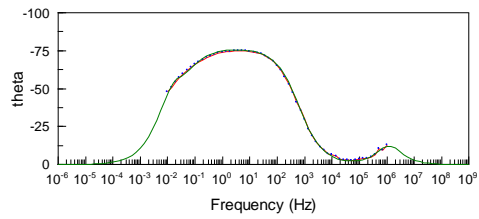
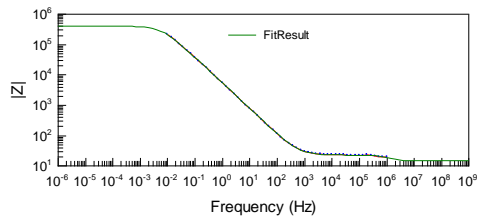
D6. RECUBRIMIENTOS_(PLA_70_PGA_30)_95_HA_5

SIMULACIÓN DEGRADACIÓN (PLA 70 PGA 30) 95 HA 5 DIA 1

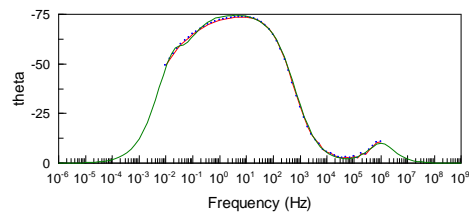
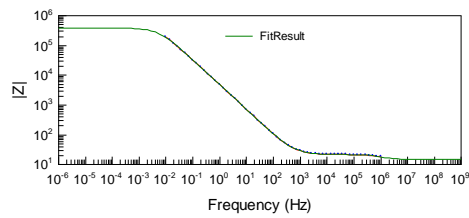
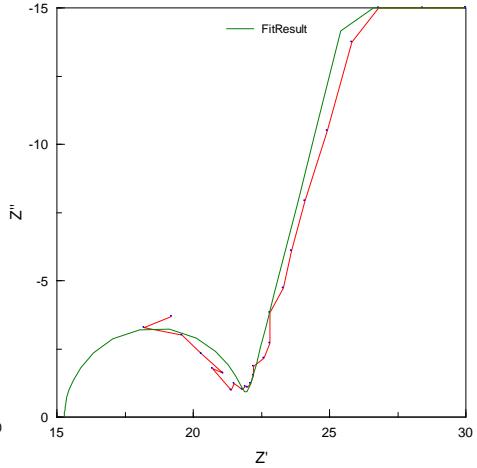
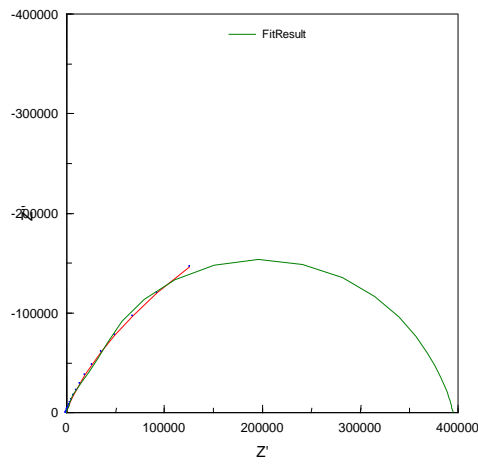


SIMULACIÓN DEGRADACIÓN (PLA 70 PGA 30) 95 HA 5 DIA 5



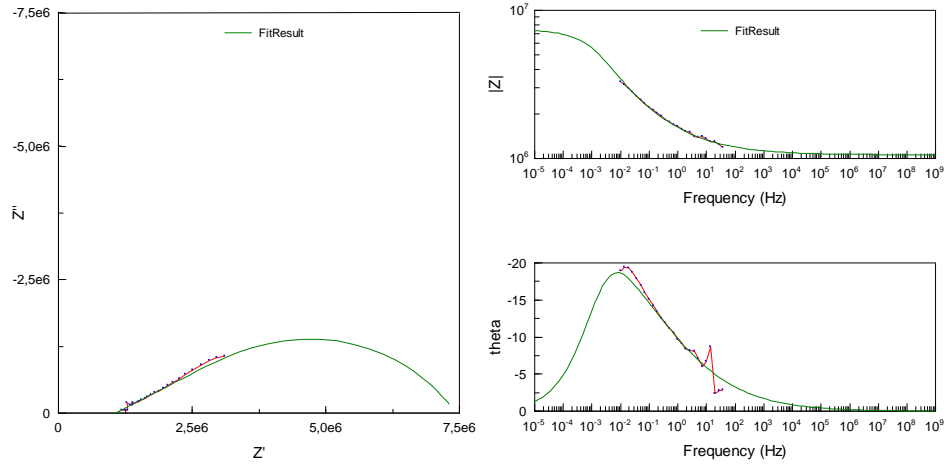


SIMULACIÓN DEGRADACIÓN (PLA 70 PGA 30) 95 HA 5 DIA 10

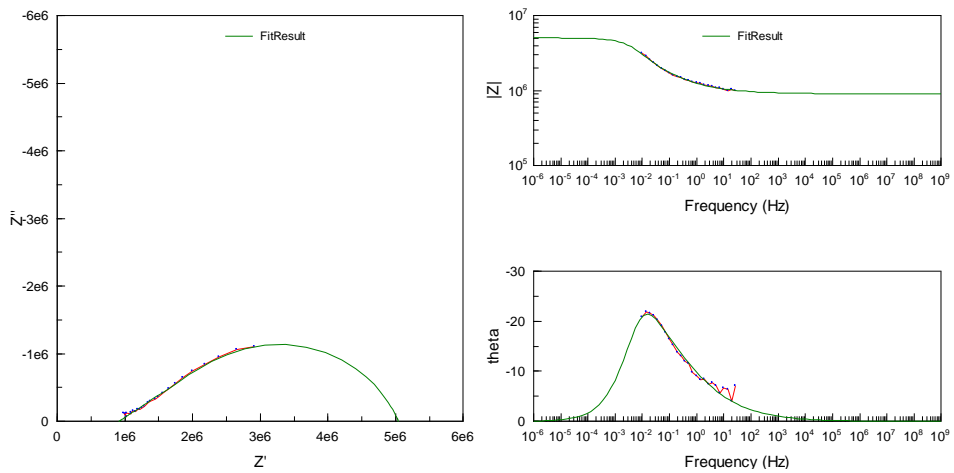


D7. RECUBRIMIENTOS (PLA 70 PGA 30) 90 HA 10

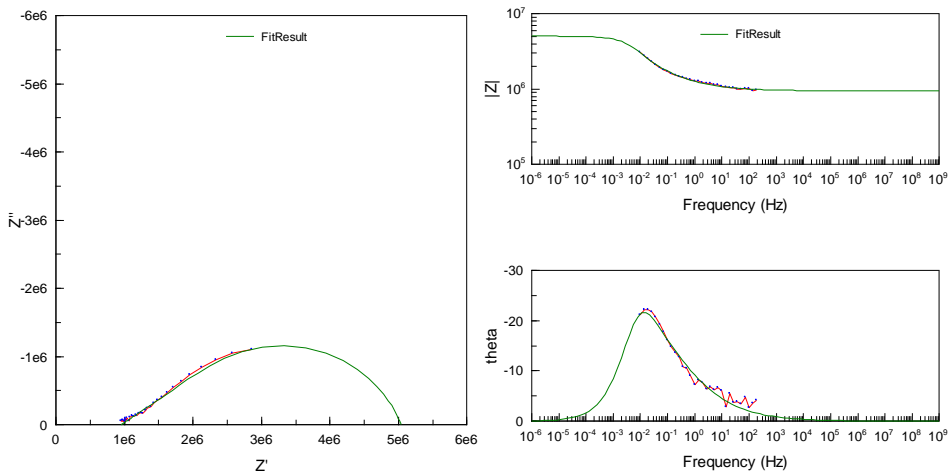
SIMULACIÓN DEGRADACIÓN (PLA 70 PGA 30) 90 HA 10 DIA 1



SIMULACIÓN DEGRADACIÓN (PLA 70 PGA 30) 90 HA 10 DIA 5

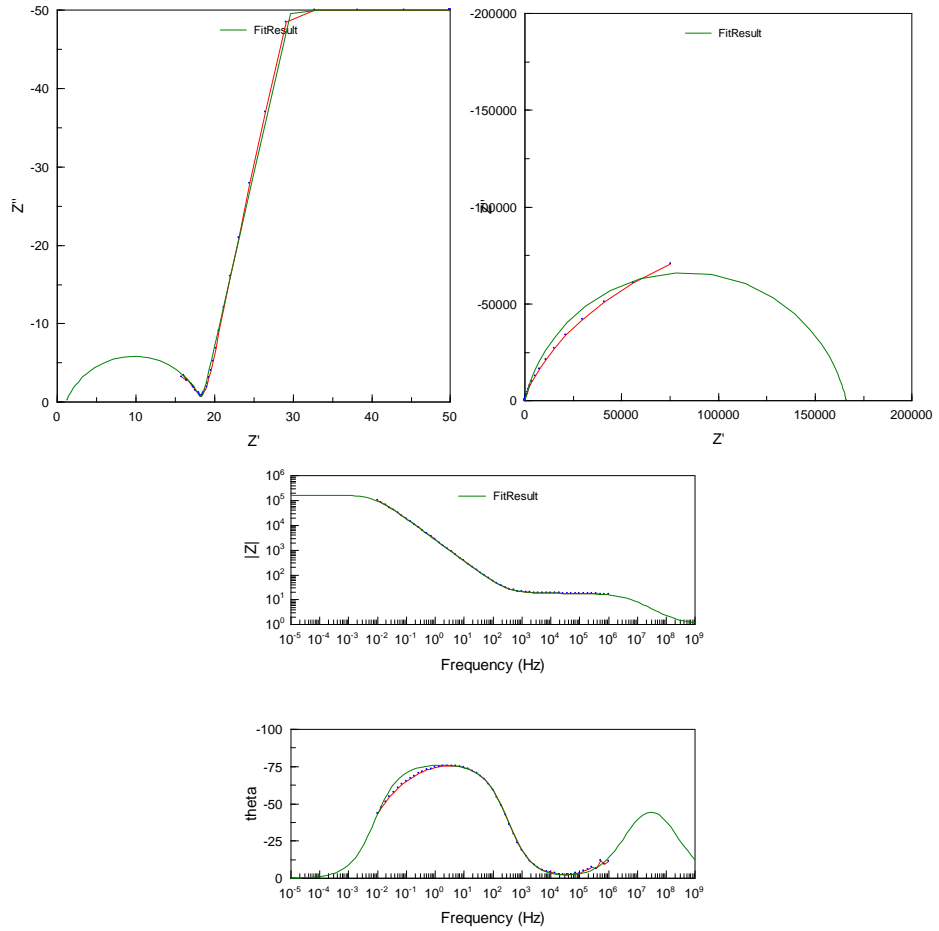


SIMULACIÓN DEGRADACIÓN (PLA 70 PGA 30) 90 HA 10 DIA 10

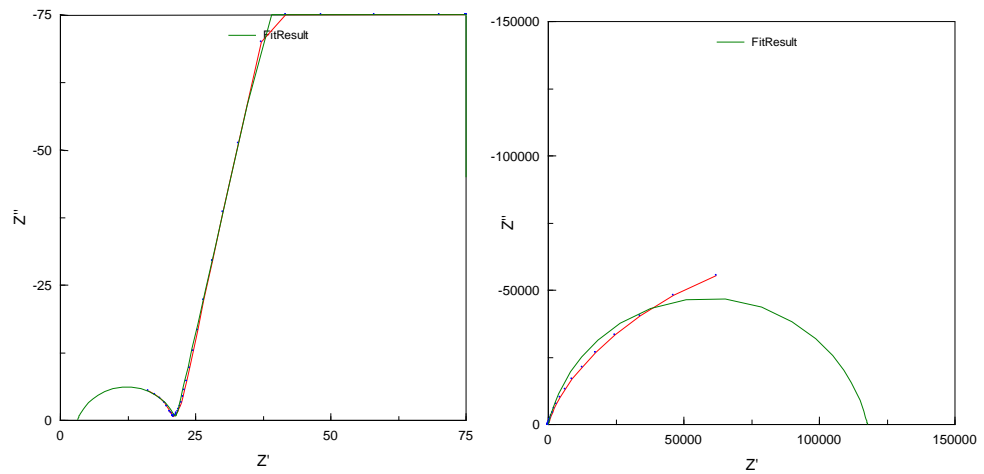


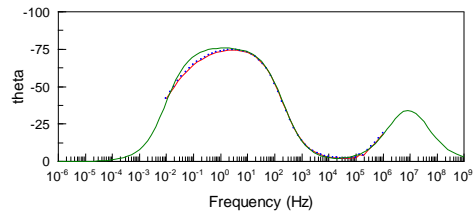
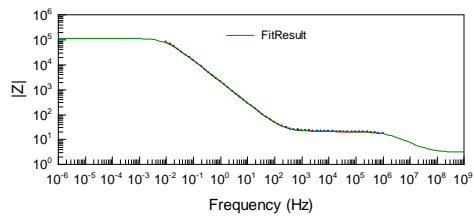
D8. RECUBRIMIENTOS (PLA 70 PGA 30) 85_HA_15

SIMULACIÓN DEGRADACIÓN (PLA 70 PGA 30) 85 HA 15 DIA 1

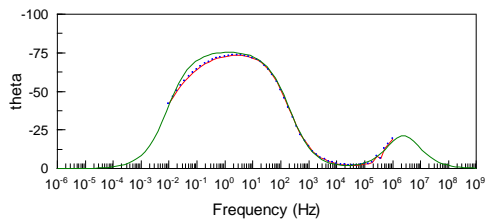
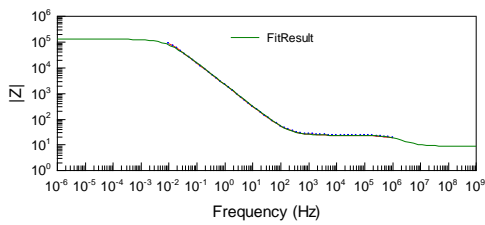
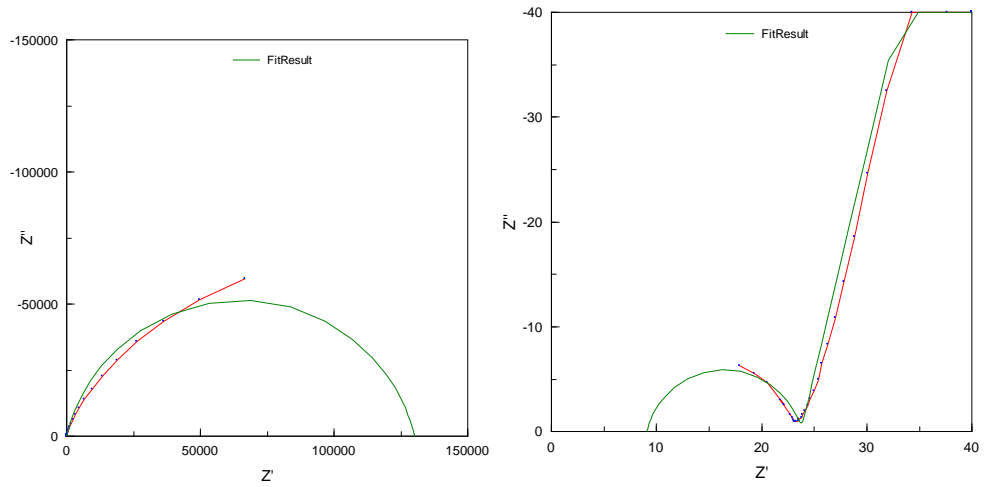


SIMULACIÓN DEGRADACIÓN (PLA 70 PGA 30) 85 HA 15 DIA 5





SIMULACIÓN DEGRADACIÓN (PLA 70 PGA 30) 85 HA 15 DIA 10

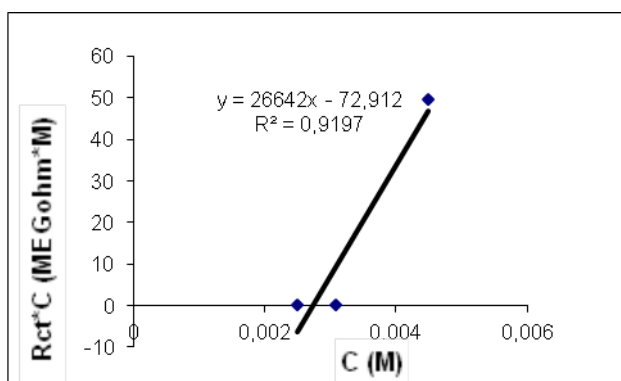
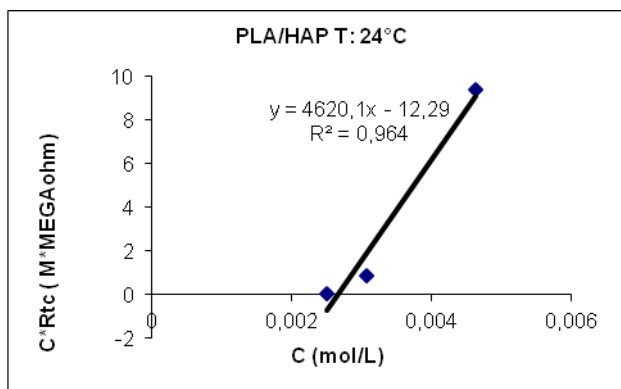


ANEXO E. PROCESO DE ADSORCIÓN DE IONES Ca^{+2} EN RECUBRIMIENTOS DE PLA/PGA/HA

Los valores de R_{ct} y C de las mezclas se ajustaron a la isoterma de Langmuir, la que es válida para la adsorción de capa simple.

$$\frac{c}{\Gamma} = \frac{1}{B_{ads}\Gamma_{max}} + \frac{c}{\Gamma_{max}}$$

Conociendo la proporcionalidad que existe entre Γ y $1/R_{ct}$, se graficó $R_{ct} * C$ vs la concentración de iones de Ca^{+2} (M), donde los valores de Γ pudieron ser calculados a través de la pendiente, y el valor de B_{ads} es calculado como el inverso del intercepto con el eje X.



Al realizar las gráficas para las mezclas se obtuvieron los siguientes valores termodinámicos.

Mezcla	T °C	$\Gamma_{\text{máx}}$	Bads(L/mol)	$\Delta G(\text{KJ/mol})$	$\Delta S(\text{KJ/mol}^\circ\text{k})$	$\Delta H(\text{KJ/mol}^\circ\text{k})$
PLA/HA	24	0.00019	372.07	-24.55	-0.0781	-51.02
	45	0.000037	365.39	- 26.19		-47.19

Se obtuvo un ΔG y ΔH negativo indicando una adsorción espontánea sobre la superficie de los recubrimientos y una reacción exotérmica con respecto al fenómeno de adsorción, el aumento de la temperatura favorece la adsorción para la mezcla PLA/HA, atribuyéndose a los cambios estructurales de la molécula de HA.

ANEXO F. RESULTADOS PRUEBAS ELECTROQUÍMICAS Y MICROGRAVIMÉTRICAS

FACTORES				VAR.RESPUESTA	
%(PGA/PLA)	%HA	% QUITOSANO	DIAS DEGRADACIÓN	RESISTENCIA DEL BULK	PÉRDIDA. MASA
50	5	5	10	2346	2,70E-01
70	5	5	1	2411	2,80E-01
70	15	5	1	2801	3,20E-01
50	15	3	7	6578	2,10E-01
30	5	3	3	2013	2,60E-01
70	15	7	1	2916	3,50E-01
70	5	3	5	1985	3,90E-01
70	5	3	3	1996	4,00E-01
70	5	7	7	1927	3,60E-01
30	15	5	5	5432	2,30E-01
30	10	3	1	2759	3,00E-01
50	5	7	10	1453	4,30E-01
70	10	5	1	3421	2,90E-01
30	15	5	7	6347	2,00E-01
30	5	3	7	4734	2,40E-01
70	10	7	5	7453	1,89E-01
50	15	5	3	4454	2,50E-01
50	5	5	7	2411	2,80E-01
50	10	7	7	2801	3,20E-01
30	15	7	1	6578	1,90E-01
70	15	7	3	2013	2,60E-01
30	10	5	5	2916	3,50E-01
70	10	7	3	1985	3,90E-01
50	15	7	10	1996	4,00E-01
30	15	5	3	1927	3,60E-01
50	10	7	5	5432	2,30E-01
50	10	5	3	2759	3,00E-01
70	5	3	7	1453	4,30E-01
50	15	5	10	3175	2,10E-01
30	5	7	3	1985	3,90E-01
70	10	3	10	2897	4,00E-01
50	5	3	5	1927	3,60E-01
50	15	7	1	5432	2,30E-01

30	10	7	5	2759	3,00E-01
30	10	5	1	1453	4,30E-01
50	15	3	10	3102	2,90E-01
50	10	7	3	6347	2,00E-01
30	15	7	3	4734	2,40E-01
50	15	7	7	7453	1,89E-01
70	5	5	10	2048	4,50E-01
50	10	7	10	2916	3,50E-01
50	5	3	10	1985	3,90E-01
50	15	7	5	7464	3,10E-01
50	15	5	7	4216	2,30E-01
50	10	5	1	2319	3,90E-01
70	10	3	3	3267	4,00E-01
30	10	7	10	1927	3,60E-01
30	10	5	3	5432	2,30E-01
70	15	3	1	2759	3,00E-01
30	10	3	3	1453	4,30E-01
70	15	3	10	3421	2,90E-01
50	5	5	1	2390	2,80E-01
70	10	3	5	4734	2,40E-01
50	5	3	3	7453	1,89E-01
30	5	7	7	2048	4,50E-01
30	10	5	7	2916	3,50E-01
50	10	3	3	1985	3,90E-01
30	5	5	1	7464	3,10E-01
70	15	5	5	3568	2,20E-01
70	15	7	7	4734	2,40E-01
70	5	3	10	2480	3,80E-01
30	15	5	10	2048	4,50E-01
70	15	3	3	2916	3,50E-01
70	10	7	7	1985	3,90E-01
30	5	5	7	7464	3,10E-01
30	15	5	1	3568	2,20E-01
70	5	5	3	2503	2,50E-01
30	15	3	10	1927	3,60E-01
70	5	7	3	5432	2,30E-01
50	15	3	5	2759	3,00E-01
70	5	5	7	2398	2,90E-01

50	15	5	5	4697	2,00E-01
30	5	5	3	1996	4,00E-01
30	10	3	5	1927	3,60E-01
30	5	5	5	5432	2,30E-01
50	5	3	7	3421	2,90E-01
70	10	5	3	6347	2,00E-01
70	15	3	5	4734	2,40E-01
50	15	7	3	6347	2,00E-01
70	10	7	1	4734	2,40E-01
70	15	5	10	5743	1,89E-01
70	15	7	10	4454	2,50E-01
50	10	3	5	2411	2,80E-01
30	10	7	1	2759	3,00E-01
30	15	7	7	1453	4,30E-01
30	15	3	5	1927	3,60E-01
70	5	5	3	2558	2,40E-01
70	5	3	1	6347	2,00E-01
70	10	3	1	4734	2,40E-01
50	10	3	7	6347	2,00E-01
50	10	5	5	4734	2,40E-01
50	10	3	10	4327	2,20E-01
50	15	3	3	4454	2,50E-01
50	15	5	1	3469	2,80E-01
30	10	7	3	1996	4,00E-01
50	5	7	5	1927	3,60E-01
50	10	3	1	5432	2,30E-01
30	10	3	10	3421	2,90E-01
30	5	5	10	6347	2,00E-01
30	10	7	7	4734	2,40E-01
30	15	3	1	6347	2,00E-01
50	5	3	1	4734	2,40E-01
50	5	5	5	7453	1,89E-01
50	5	7	3	4454	2,50E-01
30	15	3	3	2411	2,80E-01
30	10	5	10	2759	3,00E-01
30	5	3	5	1453	4,30E-01
70	10	5	7	1927	3,60E-01
30	15	3	7	2558	2,40E-01

30	15	7	10	6347	2,00E-01
70	5	7	10	4734	2,40E-01
30	5	3	1	6347	2,00E-01
70	10	3	7	4734	2,40E-01
50	10	7	1	7453	1,89E-01
70	5	7	1	4454	2,50E-01
30	5	3	10	2759	3,00E-01
30	5	7	5	1453	4,30E-01
50	5	7	1	1927	3,60E-01
70	15	5	7	5367	2,40E-01
50	10	5	7	5432	2,30E-01
50	5	7	7	3421	2,90E-01
70	15	5	3	4289	2,80E-01
50	15	3	1	6347	2,00E-01
30	10	3	7	4734	2,40E-01
30	5	7	10	6347	2,00E-01
70	5	7	5	4734	2,40E-01
30	15	7	5	7453	1,89E-01
70	15	7	5	4454	2,50E-01
70	10	5	10	2759	3,00E-01
70	10	7	10	1453	4,30E-01
50	10	5	10	1927	3,60E-01
50	5	5	3	3110	2,80E-01
70	15	3	7	5432	2,30E-01
70	10	5	5	3421	2,90E-01
30	5	7	1	3423	2,60E-01
70	15	5	7	5012	2,60E-01
70	15	7	3	4734	2,40E-01
50	10	5	10	7453	1,89E-01
70	15	3	3	4454	2,50E-01
50	10	5	7	2759	3,00E-01
30	10	5	3	1453	4,30E-01
70	5	7	3	1927	3,60E-01
70	10	5	5	3110	2,80E-01
30	15	3	7	5432	2,30E-01
70	10	5	7	3421	2,90E-01
50	5	3	3	3423	2,60E-01
30	5	7	7	3069	2,90E-01

50	5	5	10	2236	2,80E-01
50	5	7	1	3069	2,90E-01
70	10	5	1	4734	2,40E-01
70	10	7	3	7453	1,89E-01
30	5	7	5	4454	2,50E-01
50	15	5	3	4504	2,50E-01
30	10	5	7	2759	3,00E-01
50	10	7	1	3069	2,90E-01
70	15	7	5	4734	2,40E-01
70	15	3	7	7453	1,89E-01
50	5	3	7	4454	2,50E-01
30	5	7	10	3421	2,90E-01
70	10	7	7	6347	2,00E-01
50	15	7	7	4734	2,40E-01
50	5	5	3	7453	1,89E-01
50	15	5	7	4019	2,40E-01
30	5	3	7	1453	4,30E-01
30	10	5	10	1927	3,60E-01
30	5	5	1	3110	2,80E-01
70	5	5	3	5432	2,30E-01
70	15	3	10	3421	2,90E-01
50	10	3	1	3423	2,60E-01
30	5	5	7	3069	2,90E-01
70	15	3	1	4734	2,40E-01
70	5	3	10	7453	1,89E-01
70	15	5	10	3521	3,20E-01
30	5	3	10	5432	2,30E-01
50	15	7	3	3421	2,90E-01
70	5	5	1	3423	2,60E-01
30	15	5	7	3069	2,90E-01
30	5	5	10	4734	2,40E-01
70	5	3	3	7453	1,89E-01
50	5	3	1	3007	3,20E-01
50	15	5	5	4926	2,00E-01
50	15	7	10	1453	4,30E-01
30	10	3	10	1927	3,60E-01
30	5	5	3	3110	2,80E-01
30	15	7	5	5432	2,30E-01

70	10	3	5	3421	2,90E-01
50	10	3	10	3423	2,60E-01
70	5	5	7	3069	2,90E-01
30	15	5	10	4734	2,40E-01
50	15	3	5	7453	1,89E-01
30	5	7	3	1927	3,60E-01
50	10	5	1	3110	2,80E-01
30	5	3	3	5432	2,30E-01
30	10	3	7	3421	2,90E-01
70	10	7	10	3423	2,60E-01
70	5	3	5	3069	2,90E-01
70	5	5	10	4734	2,40E-01
50	5	7	7	7453	1,89E-01
70	15	5	3	3936	2,70E-01
50	15	7	1	1927	3,60E-01
50	10	7	5	3110	2,80E-01
30	10	7	5	5432	2,30E-01
70	5	7	10	3421	2,90E-01
70	5	7	7	3423	2,60E-01
50	15	3	7	3069	2,90E-01
70	15	3	5	4734	2,40E-01
30	10	7	7	7453	1,89E-01
30	15	3	3	1927	3,60E-01
70	10	3	1	3110	2,80E-01
50	10	7	3	5432	2,30E-01
50	15	7	5	3421	2,90E-01
30	10	3	1	3423	2,60E-01
70	10	5	10	3069	2,90E-01
30	15	5	1	4734	2,40E-01
50	5	7	3	7453	1,89E-01
50	5	3	10	1927	3,60E-01
70	10	5	3	3110	2,80E-01
70	5	5	5	5432	2,30E-01
30	10	5	5	3421	2,90E-01
50	10	5	5	3423	2,60E-01
50	5	5	5	3069	2,90E-01
30	15	7	10	4734	2,40E-01
50	15	5	1	3285	2,80E-01