

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería

Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería



“Síntesis y caracterización de formulaciones de poli(DL-lactida-co-glicólico)-Lignina y poli(ϵ -caprolactona)-Lignina por la técnica de electrohilado”

Tesis que para obtener el grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS

Presenta:

M.C. Susana Fragoso Angeles

Director de tesis:

Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez

Tijuana, B. C. Septiembre, 2018

Universidad Autónoma de Baja California

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

FOLIO No. 263

Tijuana, B. C., a 24 de agosto de 2018

C. Susana Fragoso Ángeles
Pasante de: Doctor en Ciencias
Presente

El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS

Es propuesto, por los C. Dres. Luis Jesús Villarreal Gómez y Luis Enrique Gómez Pineda

Quien será el responsable de la calidad de trabajo que usted presente, referido al tema "Síntesis y caracterización de formulaciones de poli (DL-lactida-co-glicólico)-Lignina y poli (ε-caprolactona)-Lignina por la técnica de electrohilado" el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- JUSTIFICACION
- II.- MARCO TEÓRICO
- III.- ANTECEDENTES
- IV.- HIPÓTESIS
- V.- OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN
- VI.- METODOLOGÍA
- VII.- RESULTADOS Y DISCUSIONES
- VIII.- CONCLUSIONES
- IX.- BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BAJA CALIFORNIA

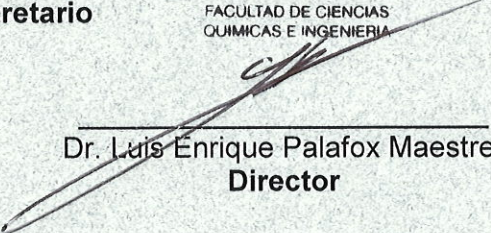


FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS E INGENIERÍA


Dr. José Luis González Vázquez
Sub-Director Secretario


Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez
Director de Tesis


Dr. Luis Enrique Gómez Pineda
Co-Director de Tesis


Dr. Luis Enrique Palafox Maestre
Director

Contenido

RESUMEN	4
I. JUSTIFICACIÓN	5
II. MARCO TEORICO	6
2.1. Los polímeros	8
2.2. Caracterización, propiedades mecánicas, degradabilidad, toxicidad y biocompatibilidad	9
2.3. Polímeros empleados en el campo médico	10
2.4. Poli (ésteres).....	11
2.4.1. Poli (ácido láctico) (PLA)	12
2.4.2. Poli (ácido glicol) (PGA)	13
2.4.3. Poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA)	13
2.4.4. Poli (ϵ -caprolactona)	15
2.5. Degradación de los polímeros empleados en el campo médico	16
2.6. Biopolímeros naturales	18
2.6.1. Introducción	18
2.6.2. Lignina	18
2.7. Manufactura	24
2.8. Electrohilado	25
III. ANTECEDENTES.....	28
IV. HIPÓTESIS.....	38
V. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN.....	38
VI. Metodología.....	39
6.1. Materiales	39
6.2. Prueba de Solubilidad	39
6.2. Incorporación de lignina a Poli (caprolactona) (PCL) a partir del electrohilado	40
6.3. Incorporación de lignina a Poli (D-L ácido láctico-co-glicólico) 50:50 (PLGA) a partir del electrohilado	40
6.4. Tablas de formulaciones	41
6.5. Caracterización.....	41
6.5.1. Infrarrojo con Transformación de Fourier (FTIR).....	41
6.5.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	41
6.5.3. Análisis Termogravimético (TGA)	43

6.5.4. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).....	43
VII. RESULTADOS Y DISCUSIONES	44
7.1. Cromatografía de Exclusión por tamaño (SEC)	44
7.2. Películas PLGA 50:50	46
7.2.1. Espectroscopia Infrarroja de Fourier (FTIR).....	46
7.2.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	48
7.2.3. Análisis Termogravimétrico (TGA).....	49
7.2.4. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).....	49
7.3. Tornillos PLGA	50
7.3.1. Espectroscopia Infrarroja de Fourier (FTIR).....	50
7.3.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	51
7.3.3. Análisis Termogravimétrico (TGA).....	51
7.3.4. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).....	52
7.4. Fibras Poli(DL-lactida-co-glicólico) y Lignina (LIG).....	53
7.4.1. Espectroscopia Infrarroja de Fourier (FTIR).....	53
7.4.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	55
7.4.3. Análisis Termogravimétrico (TGA).....	58
7.4.4. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).....	58
7.5. Fibras Poli (ϵ -caprolactona) y Lignina (LIG)	60
7.5.1. Espectroscopia Infrarroja de Fourier (FTIR).....	60
7.5.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	61
7.5.3. Análisis Termogravimétrico (TGA).....	63
7.5.4. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).....	64
VIII. CONCLUSIONES.....	68
IX. BIBLIOGRAFIA	70

RESUMEN

Uno de los principales problemas de los cirujanos maxilofaciales, es la falta de opciones comerciales al momento de escoger tornillos de fijación de fracturas óseas. La mayoría de estos tornillos reabsorbibles toman mucho tiempo en reabsorberse en el hueso, por lo que el paciente continúa teniendo una molestia por la presencia de dichos dispositivos, es por eso, que es importante estudiar nuevas formulaciones que permitan controlar el tiempo de degradación de dichos tornillos. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es evaluar formulaciones de poli (ácido láctico-co-glicólico) y poli (ε- caprolactona), ambos con lignina, para evaluar sus propiedades fisicoquímicas. El método de incorporación de lignina a los polímeros fue a través de la técnica de electrohilado. Se caracterizó las fibras producidas por esta técnica analizando el porcentaje de porosidad y el diámetro promedio de las fibras a través de Microscopia Electrónica de Barrido (SEM). Además, se caracterizó el comportamiento térmico de las muestras a través del análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), así como la integridad de sus grupos funcionales a través de la técnica de espectroscopia infrarroja transformada de Fourier (FTIR). Como resultado, al caracterizar el tornillo de PLGA por medio de espectroscopia de infrarrojo se comprobó que el polímero analizado es ácido láctico co-glicólico ya que el espectro obtenido concuerda con el espectro de referencia. En microscopia electrónica se observó la morfología de los films del tornillo de apariencia rugosa en superficie. Por medio de DSC se comprobaron las temperaturas de transición vítrea de cada uno de los polímeros, así como el punto de fusión del copolímero. En el análisis termogravimétrico se observó que la temperatura de degradación del PLGA comienza a los 280° C aproximadamente. Respecto a las películas elaboradas, se observa mediante la microscopia electrónica de barrido que la distribución en superficie no es homogénea. La técnica de electrohilado es una buena opción para la incorporación de PCL-LIGNINA, teniendo control de la humedad (20-25%) en cloroformo. Las fibras PLGA-LIGNINA en cloroformo, muestran un problema de incorporación en las fibras resultantes, ya que durante su procedimiento se genera una separación de los componentes dentro de la jeringa, esto se puede atribuir al solvente. Las fibras de PCL-LIGNINA, presentan un ligero incremento en sus propiedades térmicas. Por lo tanto, derivado de los resultados de este proyecto, se proponen como líneas de investigación futura: utilizar estas formulaciones para la elaboración de tornillos para uso médico y caracterizar y comparar con los tornillos comerciales. Así como, incrementar el contenido de Lignina a la solución de PCL en cloroformo, para obtener resultados más significativos. Finalmente, incorporar al sistema PCL-LIGNINA hidroxiapatita para observar su comportamiento térmico y mecánico, así como su incorporación dentro del polímero

I. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad se han desarrollado un sin número de tecnologías que combinan sus propiedades químicas, física y mecánicas, principalmente, para la obtención de materiales que presenten dichas propiedades mejoradas, de tal forma que sean casi imposibles de conseguir de forma individual de los diversos materiales.

Los tornillos y tachuelas reabsorbibles para la fijación de membranas están disponibles, sin embargo, estos no son fáciles de utilizar y tardan más de un año en reabsorberse. Las formulaciones más comunes son la PGA 90% y LA 10%. SYNTHES han cambiado sus formulaciones a PGA 85% y LA 15%. Esta ligera modificación no tiene significancia clínica.

El tiempo de fijación deseada es de 2 meses y de 3 a 4 meses para su completa resorción, sin embargo, el tiempo de fijación de un mes con 6 meses de completa degradación es aceptable. Para poder diseñar tornillos con un tiempo de resorción 3 a 4 meses se pueden ajustar las proporciones de PGA y LA. Se sabe que el incrementar la proporción de LA puede hacer al tornillo o tachuela menos rígida, lo que genera problemas en la instalación del tornillo en el hueso.

El diseño que tienen las tachuelas hacen que estas sean más fáciles de utilizar y también de manufacturar, sin embargo, las tachuelas que están disponibles en el mercado proveen una pobre fijación de la membrana. Es necesario rediseñada las tachuelas para ajustar el hueso y que la membrana no se desplace hacia fuera.

II. MARCO TEORICO

En 1982 se definió a un biomaterial como cualquier sustancia, aparte de los fármacos, o bien la combinación de sustancias, de origen sintético o natural, el cual puede ser utilizado durante cualquier periodo de tiempo, como un todo o solo una parte del sistema, en tratamientos, incremento o remplazos de cualquier tejido, órgano o función del cuerpo. En 1999, el diccionario de biomateriales William, describe tres definiciones para biomateriales: “material no-viable utilizado en dispositivos médicos destinado a interactuar con el sistema biológico”, “Material natural o sintético modificado con el propósito de entrar en contacto e interactuar con el sistema biológico” y por ultimo “cualquier sustancia (a parte de los fármacos) sintética o natural que puede ser utilizada como un sistema o parte del sistema que trata, aumenta o reemplaza tejido, órgano o función del cuerpo” [1,2].

Los materiales con aplicaciones biomédicas y que están en contacto con el cuerpo, deben cumplir con ciertos requisitos como: no ser toxico, biocompatible y adecuado para específicas aplicaciones, las cuales requieren que los materiales tengan adecuadas propiedades biomecánicas y estructura física. La primera generación de biomateriales se diseñó inicialmente para conseguir fuerza mecánica y un relativo estado de bio-inercia. Sin embargo, se sabe que es imposible conseguir una completa inercia, por ello la segunda generación de estos materiales se han ido desarrollando evocando las reacciones específicas de superficie o bien las respuestas de los biomateriales y particularmente de las células dentro del cuerpo [1-3].

Los materiales en general, se clasifican en cinco categorías: Metales y aleaciones, cerámicos y vidrios, polímeros, conductores y semiconductores y materiales compuestos. Cada uno de estos grandes grupos posee propiedades específicas que los hacen útiles en diversas áreas, tales como la construcción, aeroespacial, médica y farmacéutica, alimentos, automotriz, entre otros. Debido al gran campo de aplicaciones de estos materiales, surge un área de investigación por los materiales compuestos, estos tienen como objetivo el desarrollo de un nuevo material a partir de la combinación de materiales como los metales, polímeros y cerámicos, y así obtener un material multifacético, que conserve una proporción significativa de las fases que lo constituyen de tal manera que prevalezca la mejor combinación posible [4,5]. En general, los compositos han tenido un gran auge en la industria médica, ahí la importancia en el desarrollo de dispositivos de fijación metálica estándar (DFME) y sus sustitutos para promover opciones que sean acordes al tratamiento específico de cada paciente. Puesto que algunas ventajas de los biomateriales poliméricos sobre los tradicionales (placas de titanio, tornillos, entre otros) es

que no presentan dolor con los cambios de temperatura, en etapas posteriores a la implantación del sistema, puesto que son materiales que tiene como objeto fijarse al hueso y su origen no es metálico, en su mayoría [6].

Lograr obtener propiedades específicas en materiales de una sola fase no es posible, para ello es necesario diseñar composites, combinaciones de polímeros, cerámicos y metales para obtener dispositivos hechos a la medida para las diversas aplicaciones en el área biomédica [1]. En general, los materiales compuestos se conforman de dos fases: matriz y refuerzo (dispersa); la matriz puede ser metálica, cerámica o polimérica y su selección, depende del parámetro de temperatura que se empleará durante la fabricación y la aplicación final que tendrá, puesto que la matriz será quien soporte las cargas aplicadas y deberá mantener cada fibra en su lugar permitiendo que estas desarrollen su capacidad estructural, es decir que refuercen el material. La segunda fase también conocida como dispersa o de refuerzos, la cual es afectada por la forma, tamaño, distribución y orientación de las partículas que la componen [4,5]. Los composites de polímeros sintéticos son muy atractivos para el área biomédica, debido a las similitudes en la mayoría de las estructuras de los tejidos vivos y compuestos de composites macromoleculares. De acuerdo a su función en el ambiente biológico, los biomateriales pueden ser clasificados como bioestables, bioabsorbibles y bioactivos, además pueden tener aplicaciones en sistemas de ingeniería de tejido [1].

Los composites bioestables pueden ser metales, cerámicos, vidrios polímeros y composites estables destinados a permanecer en el cuerpo del paciente, por lo tanto, deben contar con un tiempo de vida y funcionamiento prolongado. Son físicamente inertes, generando una mínima respuesta en el tejido alrededor de donde se localiza y retiene sus propiedades por años en vivo. Los biomateriales tienen una amplia aplicación en prótesis permanentes, como en prótesis para articulaciones, suturas y otros implantes. Generalmente los tejidos tienen capacidad de curación o regeneración bastante buena, y solo necesitan la presencia temporal de los biomateriales de soporte, crecimiento o reemplazo de tejido o re-brote. Para ello, los polímeros bioabsorbibles (biodegradables o reabsorbibles) son adsorbidos por el cuerpo y desaparece después de curarse [1,2,7,8].

Si comparamos los cerámicos, vidrios y metales, los polímeros son relativamente débiles y dúctiles, sin embargo, por esa versatilidad que tienen facilita el proceso y la biocompatibilidad. Muchos polímeros naturales o sintéticos son ampliamente y exitosamente utilizados para

reemplazar, soportar, incrementar y/o reparar tejido vivo.

2.1. Los polímeros

Los polímeros son considerados como macromoléculas puesto que contienen mezclas de moléculas de diversos pesos moleculares que resultan en cadenas con diferentes longitudes. Estas cadenas se conforman de unidades repetitivas llamadas monómeros y estos se enlazan mediante una reacción de polimerización. Durante estas reacciones se producen mezclas de macromoléculas las cuales sirven para diferenciar la unidad repetitiva a lo largo de la cadena puesto que relaciona directamente la longitud de la cadena con el número de monómero promedio que se repiten a lo largo de esta, a este análisis se le llama grado de polimerización. Este es de suma importancia, ya que las propiedades de los polímeros están en función del tamaño de su peso molecular; es decir conforme aumente el peso molecular se pueden obtener polímeros en estado gaseoso, líquido, parafinas o bien sólidos [6,9].

Generalmente son clasificados por su origen: naturales, sintéticos y semisintéticos. Los naturales son aquellos que existen en la naturaleza, también conocidos como biopolímeros, un ejemplo de ellos son las proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos (celulosa), hule o caucho natural, lignina, entre otros. Los sintéticos son aquellos en los que el hombre a través de procesos industriales o en laboratorio los sintetiza a través de diversos monómeros y sus variantes, tales como nylon, poli (estireno), poli (cloruro de vinilo), poli (etileno), entre otros. En los polímeros semisintéticos, también influye el hombre puesto que implica una transformación del polímero natural para la obtención de uno nuevo con propiedades mejoradas, en ocasiones muy específicas o bien según su aplicación, un ejemplo de estos son la nitrocelulosa, el poli (ácido glicólico), ácido poli (láctico), la poli (diaxonona), el caucho sintético, la vulcanización entre otros [2]. Los polímeros han sido de suma importancia en aplicaciones médicas debido a que pueden tener o no, una mínima competición con otros materiales, esto debido a sus propiedades únicas, tales como la flexibilidad; la resistencia al ataque bioquímico; la buena compatibilidad; la ligereza de peso; la amplia variedad y disponibilidad de compositos con adecuadas propiedades físicas y mecánicas; y la facilidad de manufactura [2].

Los polímeros biodegradables se utilizan principalmente en: reparación de tejido, remodelar (piel artificial, reparación de cartílago) o para producir material de pronta degradación (sutura absorbible, dispositivos de fijación de hueso, tendón o ligamentos) [1,3,10]. Los polímeros con grupos reactivos, son de importancia en áreas donde se requiera una biofuncionalización de

superficie, puesto que proveen grupos reactivos que garantizan una modificación de esta, reflejando en las propiedades mecánicas como hinchamiento y biocompatibilidad de este [1,3].

Dentro de los materiales poliméricos derivados de fuentes naturales (colágeno), polisacáridos (celulosa) y poliésteres microbianos han sido investigados. De los polímeros sintéticos, los poliésteres alifáticos como el poli (ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y polidioxanos son los más comunes para uso biomédico. Sin embargo, en esta última década se han desarrollado nuevos polímeros como los poli (ortoésteres), poli(anhídridos) y poli(carbonatos) degradables. El termino biodegradación está más relacionado a los agentes biológicos (enzimas o microbios) como componentes dominantes en degradación (desintegración, dilución). La bioresorción involucra polímeros disueltos en biofluidos y que son eliminados sin degradación de la cadena, ejemplos de estos son el poli(vinilacohol) (PVA) y el poly(glicol etileno) [1,10].

2.2. Caracterización, propiedades mecánicas, degradabilidad, toxicidad y biocompatibilidad

Debido a que los polímeros tiene un tamaño molecular no uniforme, el índice de polidispersión (I_p) nos proporciona la relación del peso molecular promedio en peso con el promedio en número; generalmente, el valor de esta relación va del uno al cuatro, siendo el uno el que represente una homogeneidad casi perfecta, mientras que el cuatro representa un polímero heterogéneo [1,6,9]. Con este índice de polidispersión se puede determinar las propiedades físicas como la fuerza, viscosidad, temperatura de transición y rigidez. Esto se debe a que al incrementar la longitud de las cadenas, características como: la ductilidad, fuerza de tensión y aumento de la dureza brusca, eventualmente se estabilizan. Otro factor necesario a considerar es la identificación del valor promedio del peso molecular, ya que este también se relaciona con las propiedades mecánicas.

Otro factor importante es el grado de polimerización, ya que con este se puede obtener el peso molecular promedio en número (M_n) el cual se obtiene de la distribución de los pesos moleculares mediante el empleo de la cromatografía que arroja un gráfico que permite estimar el valor promedio; el peso molecular promedio en masa (M_w) corrige las diferencias que existan por causa de la heterogeneidad de las moléculas que se encuentran a lo largo de las cadenas, contribuyendo al incremento o decremento del peso total de la muestra analizada [1,6,9]. Cuando el polímero se funde, el flujo de viscosidad a temperatura conocida incrementa

rápidamente cuando incrementa el grado de polimerización. Cuando el material tiene alto peso molecular puede promover problemas de viscosidad durante el proceso de manufacturación común (extrusión, moldeo, electrohilado) debido a su bajo índice de flujo de fusión del material, este índice es indirectamente medido del peso molecular, pero también provee un indicador de la capacidad de fluir bajo presión a una temperatura específica [1].

2.3. Polímeros empleados en el campo médico

Los polímeros de mayor uso en el área médica son las poli (olefinas) (PE), poli (tetrafluoruro de etileno) (PTFE), poli (cloruro de vinilo) (PVC), siliconas, poli (metacrilatos) (PMMA), poli (ésteres) (PS), poli (éteres), poli (amidas) y poli (uretanos). Sin embargo, sabemos que los polímeros biodegradables abarcan un área importante dentro de la medicina, puesto que involucra la división hidrolítica o enzimática de los enlaces más susceptibles provocando la degradación del polímero. Los polímeros que realmente pueden ser considerados como pioneros en el área de los biomateriales, son los polímeros naturales. Estos polímeros, poseen propiedades inherentes que son de gran ventaja en temas como la bioactividad, la habilidad de presentar ligandos de unión a las células, susceptibilidad a la activación celular ante una degradación proteolítica y por último son excelentes regeneradores naturales. Estas características esenciales en los polímeros naturales son de gran importancia puesto que, en función de estas propiedades, dependerá la fuerte y pronta respuesta inmunogénica relacionada a la purificación y la posibilidad de acarrear una enfermedad [1,3,10].

Los polímeros biosintéticos, son polímeros hidrolíticamente degradables y generalmente son empleados en implantes en donde se requiera minimizar el daño o bien, eliminar por completo dicho implante. El primer material empleado exitosamente para dicha tarea fue en 1960, con la síntesis del polímero poli (ácido glicólico), como sustituto del material de sutura y ortopedia tradicional de la época. De manera general, se sabe que los grupos funcionales que son susceptibles a la degradación hidrolítica son los ésteres, orto ésteres, anhídridos, carbonatos, amidas, uretanos, ureas, entre otros, además también son conocidas las dos rutas encaminadas a dicho proceso. Este inicia con la (condensación) polimerización y adición (de la cadena), dicho proceso involucra la apertura del anillo de alguno de los monómeros involucrados. En este paso, se busca para generar una variación hidrolítica del polímero, por ejemplo, las más comunes son las pol (anhidridas), poli -(ortho-ésteres) y los poli (uretanos). Por otro lado, la polimerización por radicales libres, no se recomienda durante la síntesis de estos materiales, ya que se obtienen materiales no biodegradables [1].

2.4. Poli (ésteres)

Estos polímeros tienen una estructura caracterizada para la presencia de grupos ésteres a lo largo de las cadenas poliméricas. Estos, se pueden clasificar de acuerdo al proceso de producción:

1. Poliésteres naturales
2. Poliésteres microbiales
3. Poliésteres de condensación
4. Poliésteres de apertura de anillo

Los poliésteres son termoplásticos con una habilidad que cambie los enlaces de la cadena alifática de los ésteres en su cadena principal. Se sabe que son teóricamente degradables por la esterificación, es decir, mediante un proceso reversible para ésteres de cadena alifática corta entre las uniones ésteres. Dentro de la amplia gama de polímeros de este tipo, se encuentran el poli (ácido láctico) (PLA) [10,11].

Se sabe que el comportamiento de la molécula se encuentra influenciado por la orientación, la conformación y configuración. En su mayoría están compuestos por enlaces covalentes los cuales forman cadenas poliméricas que pueden organizarse en un estado amorfo, cristalino o semicristalino. Sin embargo, es común encontrar ambas fases en un solo material en proporciones diferentes y estas dependerán del tipo de reacción, incluso tratamiento térmico, al que se someta durante la síntesis de este. Las estructuras semicristalinas afectan la resistencia y la absorción en los implantes. Entre más cristalina sea la estructura contribuirá a una fuerte contracción puesto que a mayor orden en la microestructura es menor el deslizamiento entre cadena vecinas. Este deslizamiento entre cadenas dependerá del tiempo de carga al que sea sometido, por lo tanto, son consideradas como estructuras visco elásticas, es decir, que, al retirar el esfuerzo aplicado, parte de la deformación desaparece después de cierto tiempo. Otra propiedad de suma importancia es la temperatura, ya que esta interviene directamente en las propiedades estructurales de los polímeros, específicamente la temperatura de transición vítrea (T_g) donde los polímeros re-blandecen y se tornan flexibles, de aquí parte la importancia e interés que los polímeros bio-absorbibles presenten una T_g arriba de la temperatura corporal [10,12].

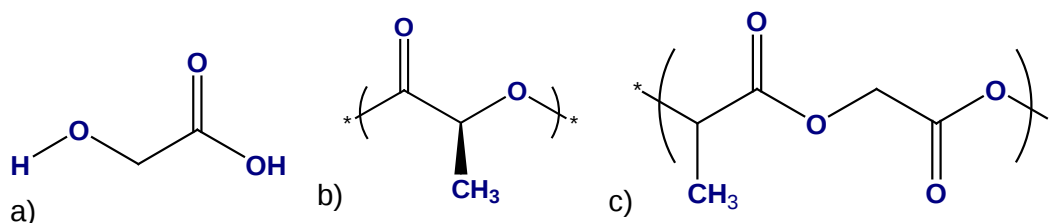


Figura 1. Estructuras para a) PGA; b) PLLA; cc) PLGA [12,10].

En general, las diversas formulaciones de los polímeros de mayor uso para aplicaciones biomédicas, para poli (ácido glicólico) (PGA), ácido poli (lactida) (PLA) y el poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), ver figura 1.

2.4.1. Poli (ácido láctico) (PLA)

El PLA cuenta con dos isómeros, el L-PLA que es el más cristalino y el DL-PLA corresponde a la estructura más amorfa. Debido a la estructura del L-PLA este es muy resistente a la hidrólisis con respecto al DL-PLA. Actualmente el PLA se utiliza como copolímero de 2 monómeros isoméricos [13]. Esta polimerización racémica del PLLA y PLDA, presenta una cristalinidad del 37%, la cual depende del control del peso molecular durante su procesamiento. Sin embargo, en su mayoría es del tipo amorfo, por lo tanto dependiendo de la distribución heterogénea la transición vítrea esta entre los 55 a 65°C, su temperatura de fusión a los 175°C aproximadamente, por lo tanto su módulo de elasticidad puede variar y ser bajo, 1.9 al 2.7 GPa [1,12]. Varios factores afectan el grado de degradación, como el peso molecular, la composición enantiomérica del polímero, el tamaño y forma del implante, las características del ambiente en que se implantara, el método de procesamiento y la esterilización la degradación del material en el cuerpo humano, como se puede observar en la ruta de degradación de la figura 2, [1,10-12].

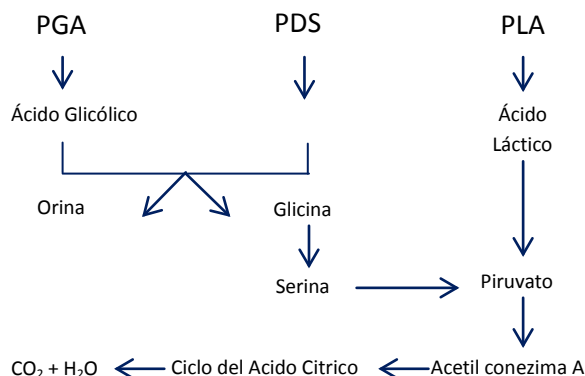


Figura 2. Ruta de degradación de los polímeros bioabsorbibles [12,10].

Este polímero pierde resistencia al cabo de 1 o 2 meses de uso cuando ocurre la hidrólisis de

este, pierde masa alrededor de los 12 a 16 meses. Es ideal para el desarrollo de vehículos liberadores de fármacos [11]. En los últimos 60 años el PLA ha sido ampliamente estudiado y adoptado como material biomédico en ingeniería de tejidos y liberación de fármacos y para el proceso de electrohilado es una buena opción [6,10].

2.4.2. Poli (ácido glicol) (PGA)

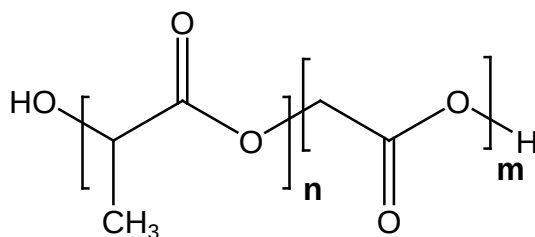
Poli(éster) de largas cadenas alifáticas, producido a través de la poli-condensación del ácido glicólico, su monómero glicolida se sintetiza mediante la dimerización del ácido glicólico para su posterior transformación por polimerización mediante la apertura del anillo. Presenta un alto punto de ebullición y grado de cristalización (45-55%), por lo tanto, presenta un módulo de tensión elevado y una gran solubilidad en solventes orgánicos. Su temperatura de transición vítrea está alrededor de los 35 a 40°C, mientras que su temperatura de fusión se registra hasta los 200°C. Presenta unos módulos de elasticidad de 12.5 GPa, la cual es de sumo interés para el desarrollo de equipos para la fijación de huesos. Es considerado como el primer polímero sintético biodegradable con aplicaciones médicas, por ello su uso como matriz, para la fabricación de andamios, ya que su degradabilidad es excelente y sus propiedades mecánicas, así como la viabilidad celular en la matriz son de las mejores. Este polímero ha sido fabricado por diversos métodos de moldeo: extrusión, inyección y compresión. Es insoluble en agua. Su degradación ocurre por hidrólisis, produciendo ácido glicólico, el cual es naturalmente metabolizado por el cuerpo humano, ocurre en la ruptura del copolímero y su transformación en glicina, que a su vez puede ser excretada en la orina o bien convertida en dióxido de carbono (CO₂) y agua (H₂O) a través del ciclo del ácido cítrico [6,12,10].

2.4.3. Poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA)

Pertenece a la familia de los poliésteres, conocido por su biodegradabilidad y su amplio uso en el cambio médico. La síntesis del PLGA inicia mediante la apertura del anillo, a través de la copolimerización de dos monómeros diferentes: los dímeros cíclicos (1,4-dioxano-2,5-diones) de ácido glicólico y ácido láctico en presencia de un alcohol alquílico (dodecanol) para producir el PLGA. Durante la polimerización, las unidades monoméricas siguientes de glicólico o láctico, se unen entre sí mediante enlaces tipo éster con una terminación del tipo acidez o en éster [10,14-23].

Un parámetro crítico de este polímero es la proporción láctica:glicólica, ya que esta afectará el peso molecular resultante. El PLA contiene la unidad ópticamente activa y existe como isómero L-PLA o como forma racémica D, L-PLA. El L-PLA tiene la propiedad de formar una fase

cristalina o semicristalina, que es una propiedad común del PGA, mientras que el D,L-PLA no es cristalino. La cristalinidad es una propiedad que afecta a estos biopolímeros, generando una depreciación en la solubilidad en solventes orgánicos, así como una disminución en la capacidad hidrofílica y en consecuencia su velocidad de degradación. Los copolímeros de PLGA (figura 3) contienen la forma racémica del ácido láctico. La proporción de estos monómeros afecta directamente a las diversas formas de PLGA existentes, las cuales se identifican según dicha proporción, PLGA 50:50, PLGA 80:20 entre otros [10,14-21]. PLGA con mayor concentración de PLA, se degrada con mayor lentitud, además, las unidades metil (-CH₃) de la cadena agregan hidrofobicidad creando un impedimento esteárico y reduciendo la infiltración de agua [21].



PLGA 50:50

Figura 3. Estructura de PLGA 50:50 [10,12].

Se conforma de copolímeros de poli (L-lactida-co-glicólico), cuando está en la composición 25:75%, el material es amorfo. En la proporción 50:50 poli (lactida-co-glicólico), es muy hidrolítica, inestable y resistente a la degradación hidrolítica. También existe un material intermedio entre estos dos anteriores, el 50:50 poli (DL-lactida-co-glicólico), el cual se degrada alrededor de 1 o 2 meses, el 75-25 en 4 a 5 meses y el 85-15 en 5 a 6 meses [10,11,21].

En general, la estructura para el PLGA es amorfo, con una temperatura de transición vítrea de 40 a 60°C. Como se había mencionado anteriormente, presenta una baja solubilidad, sin embargo, en un medio acuoso tiene la capacidad de absorber agua e hincharse, típica característica que se ve afectada por el peso molecular y la composición monomérica. No obstante, puede ser disuelto en disolventes clorados, tetrahidrofurano, acetona o acetato de etilo, al disolverse el biopolímero, aumenta considerablemente la viscosidad de este, que a su vez se relaciona proporcionalmente con su peso molecular, el cual está definido por el grado de polimerización. Biopolímeros con elevado peso molecular, dificultan la preparación de sistemas de micropartículas para la liberación prolongada de algunos fármacos o antígenos, por lo tanto, se sugiere que los biopolímeros que se empleen para la liberación de fármacos tengan un peso

molecular entre 12 000 y 200 000 [10,14-20].

La temperatura requerida para alcanzar el estado vítreo de los polímeros, rígido y frágil, es conocida como temperatura de transición vítrea (T_g). Esta es una de las propiedades con mayor importancia, ya que evalúa la estabilidad morfológica, propiedades de difusión y velocidad de biodegradación. La T_g se relaciona directamente con el peso molecular y la presencia de residuos de solventes o humedad, altera el valor de T_g en varios grados centígrados, provocando alteraciones morfológicas o aglomeraciones de partículas [10,14-20].

El carácter biodegradable del PLGA proviene de su hidrolisis in vivo para producir los monómeros que lo constituyen. Tanto el ácido láctico y glicólico en condiciones fisiológicas normales, entran en diversas vías metabólicas, por lo tanto, el cuerpo se ocupa de su degradación y deshecho, la toxicidad sistemática que pudiera ocasionar el polímero es realmente mínima. En función de la proporción de monómeros utilizada durante la síntesis del biopolímero, permite que sus aplicaciones sean tan amplias en el campo de la liberación de fármacos como en los dispositivos biomédicos, injertos, suturas, implantes, tornillos, tachuelas, andamios, entre otros [14-21,24-27].

2.4.4. Poli (ϵ -caprolactona)

La poli (ϵ -caprolactona) (PCL), ver figura 4, es un poliéster semicristalino y es de gran interés ya que puede ser obtenido en la polimerización por la apertura del anillo de un monómero relativamente barato. Su síntesis parte de la ϵ -caprolactona, sus unidades repetitivas constan de 5 grupos metilenos apolares y un éster con propiedades polares. Por la similitud en la estructura con las poliolefinas presentan propiedades similares muy semejantes y únicas [1,10,28].

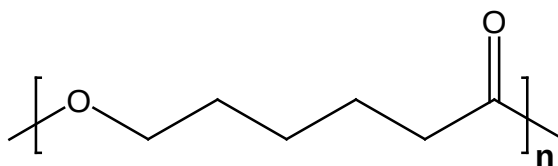


Figura 4. Estructura de PCL [1,10].

Durante su polimerización, alcanzan temperaturas de 140 a 150°C, en donde la polimerización es catalizada por estenoatos, ácidos de Lewis y ácidos orgánicos. El peso molecular es controlado mediante la adición agentes controladores de cadenas, agua, alcoholes primarios,

aminas y otros compuestos con hidrógenos activos. Es altamente procesable, así como soluble en una amplia gama de disolventes orgánicos (cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano) [29], tiene un bajo punto de fusión (55-60°C) y su temperatura transición vítrea es de -60°C, también tiene la capacidad de formar miscibilidad con una amplia gama de polímeros [1,10,28,30,31]. PCL tiene baja resistencia a la tracción (Aproximadamente 23 MPa), pero un alargamiento extremadamente alto en la rotura (> 700%). Se están realizando extensas investigaciones para desarrollar varios vehículos de liberación de fármacos que van desde los micro hasta el nano, apósitos para heridas, así como para dispositivos de fijación [1,10,30,32]. Debido a sus propiedades inherentes de biodegradabilidad y biocompatibilidad se han desarrollado andamios de soporte de crecimiento de células: crecimiento y adhesión. [30]

Puede ser procesado mediante el moldeo por inyección o por electrohilado, debido a su buena flexibilidad y maleabilidad. Este polímero sufre degradación hidrolítica, sin embargo, el grado de degradación está en función de la cristalinidad del material. Aproximadamente el tiempo de degradación para PCL está entre 2 y 3 años, sin embargo la escala de tiempo puede ser desde meses hasta años, por ello es un buen candidato para desarrollar implantes de largo término o como vehículo de liberación de fármacos [1,3,10,7,31-32].

2.5. Degradación de los polímeros empleados en el campo médico

Es importante mencionar que el tiempo en que ocurra la degradación de los polímeros, depende de la porosidad del copolímero, cristalinidad y peso molecular. Dicha degradación ocurre a través de la hidrólisis de manera inmediata una vez realizado el implante mediante el rompimiento de las largas cadena poliméricas disminuyendo el peso molecular del implante. Algunos autores reportan que al sumergir cualquier material en una solución salina después de cinco semanas hay una pérdida de material observable, esto es posible debido a la porosidad que presenta el material, por lo tanto, esta favorece el contacto del agua con la superficie. Por lo anterior ambas características juegan un rol importante, si no es que determinante para la degradación de los implantes [13,9].

Por otro lado, materiales menos porosos tienden a mantener productos en descomposición acida, llevando a una aceleración del proceso hidrolítico y es indicio de un bajo promedio de vida, sin embargo, en medios ácidos, pueden acelerar el proceso de degradación. Para mejorar la calidad de los implantes está relacionada con el incremento del área superficial disponible con la que cuente el material, y para habilitarla es importante manipular el pH de este,

procurando favorecer la superficie de reacción [12]. La Tabla 1 muestra la comparación de principales propiedades de los biopolímeros más comunes. El PGA, LPLA y DL-PLA presentan una variedad de propiedades mecánicas basadas en su cristalinidad, viscosidad y peso molecular; durante el proceso de manufactura, pueden afectarse dichas propiedades.

Tabla 1. Propiedades de Materiales Bioabsorbibles Comunes

Polímero	Temperatura de Fusión (°C)	Temperatura de transición Vítrea(°C)	Módulo de Elasticidad (GPa)	Pérdida de resistencia (meses)	Pérdida de Masa (meses)	Referencia
PGA	225-230	35-40	12.8	1-2	6 a 12	[12]
LPLA	173-178	60-65	4.8	6	-	[12]
DL-PLA	Amorfo	55-60	1.9	1-2	12 a 16	[12]
PCL	60	-60	-	6	Hasta 46	[1]

La resistencia a la flexión, tensión y el módulo de tensión se ha probado en todos los materiales, ver tabla 1. Al compararlos con acero inoxidable sus propiedades son muy pobres, por lo tanto, para mejorar las propiedades mecánicas de estos implantes de biopolímeros, surge la idea de probar con implantes que incorporen fibras como refuerzo, ya que estos nuevos materiales presentan una mayor resistencia a la tensión debido a la orientación de las fibras que lo comprenden. Cuando a estas fibras se les reincorpora en una matriz del mismo polímero, auto-refuerzo, las propiedades mecánicas mejoran considerablemente [12].

En una comparación de las propiedades mecánicas que se realiza entre el acero y el PGA auto-reforzado, resulta favorecida la resistencia a la flexión para el PGA auto-reforzado, sin embargo, rápidamente decrece conforme se presenta la degradación. A esto se le atribuye la viscoelasticidad que presenta el material, para implantes de tornillos, pierden significativamente una cantidad de fuerza después de la aplicación. Un claro ejemplo de lo anterior está en tornillos conformados a partir de D-PLA y L-PLA en los cuales se reporta una pérdida del 20% de fuerza, aproximadamente, durante los primeros veinte minutos. En agua destilada este efecto es más notorio al registrar una pérdida del 30 al 45% de su fuerza inicial en tornillos. Cabe mencionar que el proceso de degradación para PCL, dependerá del grado de cristalinidad que este posea, sin embargo, su hidrofobicidad puede contribuir a la erosión de la superficie y en el comportamiento del material [1]. Por lo anterior, otro estudio concluye que es una buena opción emplear materiales bio-absorbibles como reemplazos en cirugía ortopédica, específicamente en

el área de medicina del deporte para la reconstrucción de hombros, ligamentos, meniscos incluso fracturas [12].

2.6. Biopolímeros naturales

2.6.1. Introducción

Dentro de los polímeros naturales que se han estudiado ampliamente, están el quitosano, colágeno, ácido hialurónico. Se sabe que los polisacáridos son un tipo de biopolímeros constituidos principalmente de monómeros de azúcares simples llamados monosacáridos, estos monosacáridos están enlazados entre ellos mediante enlaces o-glicosídicos que pueden formarse a partir de cualquier grupo hidroxilo (OH) proveniente de monosacáridos, los cuales le confieren a los polisacáridos la habilidad de formar polímeros lineales y ramificados. La diferencia entre la composición de los monosacáridos, forma de las cadenas y el peso molecular, determinan las propiedades físicas, (solubilidad, solidificación) y propiedades superficiales. Los biopolímeros se pueden obtener de diversas fuentes como microbiológica, animal y vegetal [1].

Un ejemplo de las principales ventajas que presentan es la similitud química que tienen, por ejemplo la heparina con los polisacáridos muestran buena hemocompatibilidad, no son tóxicos y muestran interacción con células vivas, además, con algunas excepciones, tienen costos bajos en comparación con otros biopolímeros como el colágeno [1].

2.6.2. Lignina

La lignina se encuentra en el cáñamo, jute, pulpa de algodón, caña de azúcar, palmas, pinos o árboles y madera [34-37]. Es el componente vascular de las plantas única como biopolímero de la pared celular vegetal debido a su heterogeneidad, que no tiene una estructura primaria definida y funcionalidad aromática [36,38], sin embargo sabemos que hay otros componentes en las plantas como la celulosa (40-50%), hemicelulosa (15-25%) y polisacáridos. Con la celulosa forma complejos (ver figura 5) previniendo que las enzimas hidrolíticas accedan a la azúcar y no se produzca la adsorción de enzimas en la superficie hidrofóbica de lignina [34-36]. La complejidad de la lignina aumenta con la polimerización o bien con el origen natural, de la planta que se extrae, por lo tanto, la diversidad es tan amplia que es poco probable encontrar dos ligninas con la misma secuencia primaria de las unidades fenólicas [36]. Por lo anterior, especificar la masa molar de la lignina es complejo, pues que su estructura puede contener desde diez hasta miles de átomos [34]. Es insoluble en agua y naturalmente actúa como “goma”

entre la celulosa y hemicelulosa [39,40].

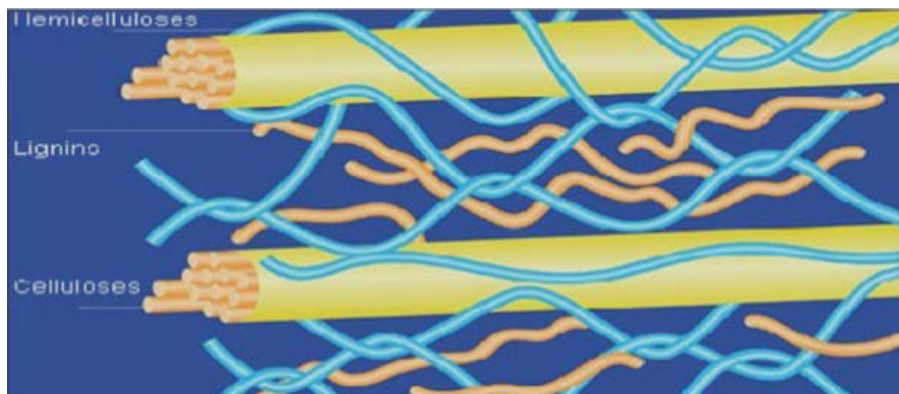


Figura 5. Posición de Lignina en una matriz lignocelulósica.

La lignina es un polímero natural complejo que se obtiene principalmente por el proceso oxidativo acoplado del grupo 4-hidroxifenilpropanoides de los cuales, el grupo más común son los llamados ácidos hidroxicinámicos o moligniloles, en sus formas alcohólicas. Estos monolignoles se conforman de tres unidades, monómeros principales llamados: coniferyl alcohol (G), sinafil alcohol (S) y p-cumaril alcohol (H), nombrados de acuerdo a su proporción de mayor a menor en la molécula [6,35,36,38,41,42]. La acción de la enzima peroxidasa en estos componentes concentra una gran cantidad de radicales libres de alta reactividad que se van uniendo a través de una infinidad de enlaces que da origen a la heterogeneidad del polímero (ver figura 5), es decir se obtiene un polímero amorfo tridimensional en donde no hay una unidad repetitiva [42,43].

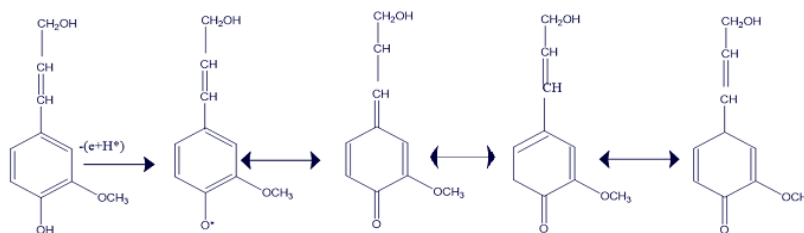


Figura 6. Formas resonantes del alcohol coniferil [43].

Durante el proceso de la polimerización de la lignina, el proceso de entrecruzamiento se puede observar cambios entre los enlaces C-O-C y C-C, ver figura 6. Generalmente el precursor de la polimerización, se convierte en un estabilizador de los radicales fenólicos resonantes por oxidación enzimática, esto es mediante la deslocalización del electrón que busca enlaces covalentes para formar tres diferentes sitios resonantes de la molécula. Dentro de la polimerización, es común encontrar enlaces covalentes del tipo éter entre los precursores y el

resto de la forma carbono-carbono en una proporción de dos tercios del total de enlaces formados (figura 7) [34,35,44]. Esto mismo ocurre cuando a la molécula de lignina se le agregan nuevos precursores, los cuales permanecen unidos entre sí con enlaces éter del tipo (C-O-C) y carbono-carbono (C-C). Estos últimos son considerados como enlaces condensadores, en donde los enlaces de éter no puedan condensarse [34,35].

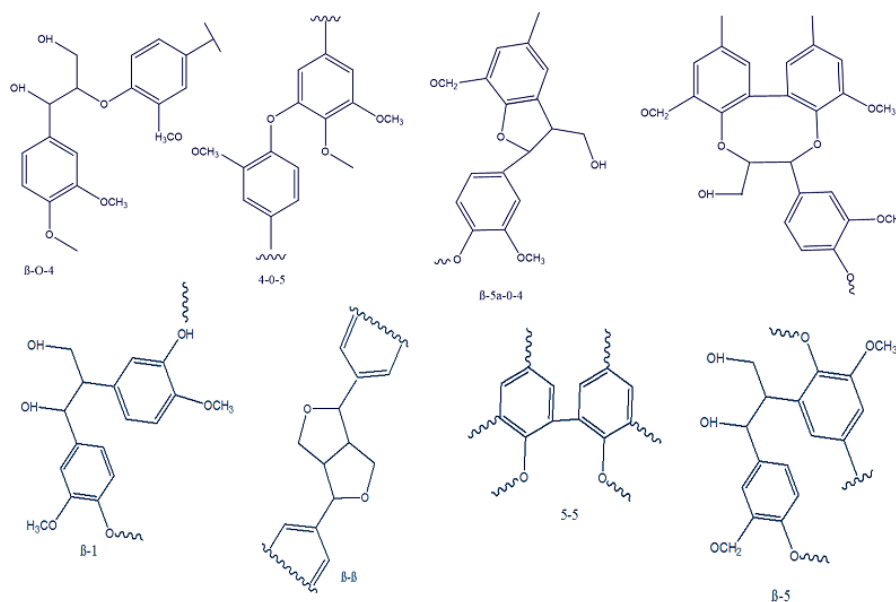


Figura 7. Enlaces comunes de fenil propano en lignina [43].

Una vez que los monolignoles fueron incorporados en la lignina, estos se llaman: guaiacil (G), singenril (G) y hidroxifenil (H), la variación del contenido de estos, afectan las propiedades de las plantas o materiales que los contienen, por ello cuando se realiza una extracción de lignina y esta se fragmenta, produce una amplia variedad de subunidades las cuales pueden ser repetidas aleatoriamente [35,43,42,45,36,38].

De acuerdo a lo anterior, la lignina es el segundo polímero natural (biopolímero) de mayor abundancia [46,36], por lo tanto, podemos decir que es heteropolímero hidrofóbico amorfo, que presenta variaciones en su composición química y estructura, debido al bajo grado de ordenamiento y al alto nivel heterogéneo que presenta [35,45,46]. De acuerdo con algunos autores, tiene un alto peso molecular promedio en el rango de los 1000 a los 20 000 g/mol. Su estructura no ha sido completamente establecida, pero igual se han propuesto algunas, siendo la estructura que se muestra en la figura 8, que es de las más recurrentes.

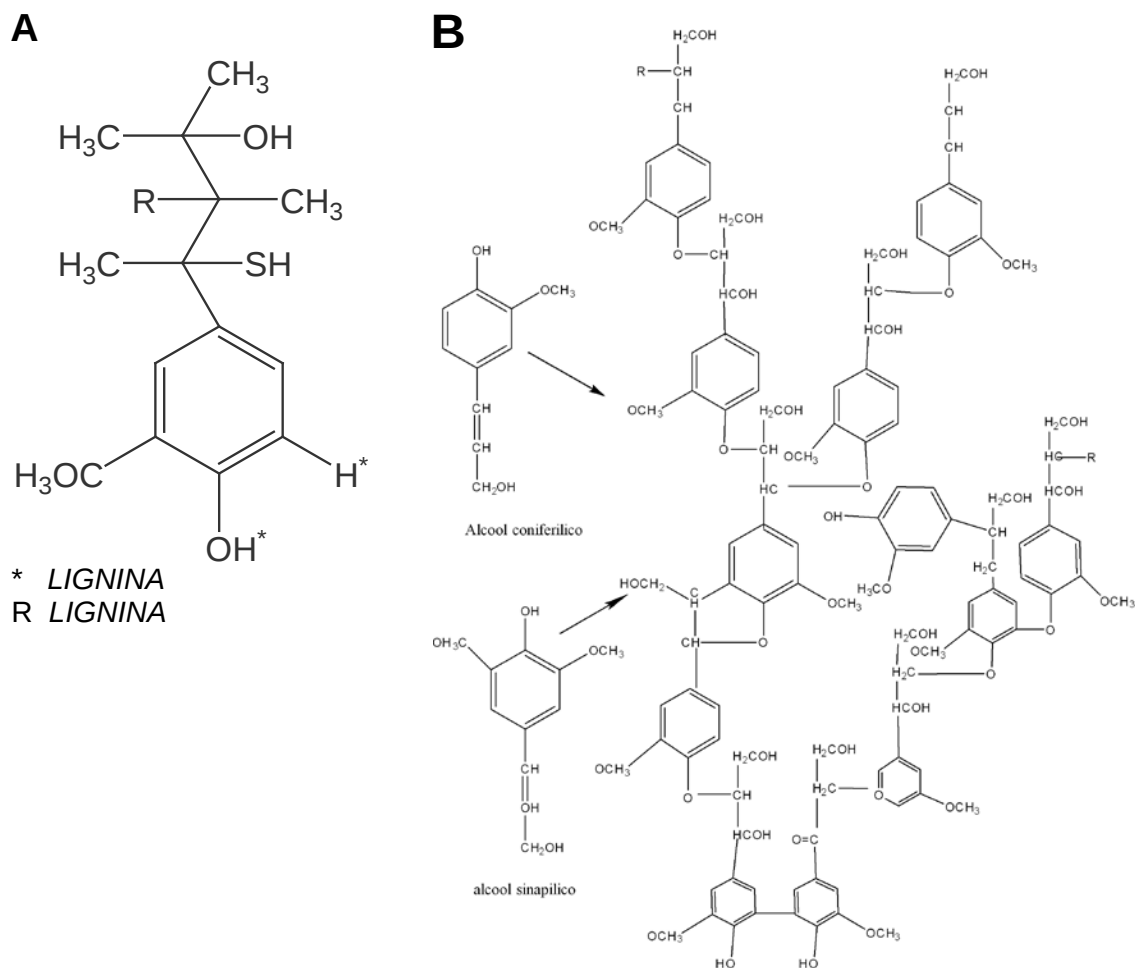


Figura 8: A) Monómero de la Lignina Kraft; B) Estructura representativa de una parte de lignina [35,39,40,43].

Como podemos observar en la figura 8, lignina está formada por unidades de grupos fenil propanol, que están altamente entrecruzados, además, cuenta con diferentes grupos funcionales como hidroxilos (OH), Carbonilos metoxi (C=O) y carbonilos provenientes del algún ácido carboxílico (COOH) [35,39,40].

La temperatura de transición vítrea de la lignina, está en función de la cantidad de agua y polisacáridos, peso molecular y la funcionalización química. En general, los autores no reportan una temperatura exacta de transición vítrea (T_g) puesto que esta aumenta al aumentar el peso molecular, sin embargo, se estima que esta alrededor de los 90°C a 160°C [35,40,43] y reportan que la primera derivada de la curva muestra velocidad de pérdida de masa y el pico máximo de esta curva (DT_{gmax}) aparece entre los 350°C y 425°C para todas las muestras de lignina. Después de los 800°C, alrededor del 40 a 50% de la muestra de lignina aún no se ha volatilizado debido a la formación de estructuras aromáticas altamente condensadas [43]. Otros

autores reportan que la pérdida inicial de peso se observa entre 350°C y 425°C, y se atribuye a la evaporación del agua, de los 180°C a 350°C se observa la degradación de los componentes de carbohidratos que son convertidos en gases volátiles como CO, CO₂ y CH₄, finalmente sobre los 350°C aparece la etapa final de degradación y la DT_{gmax} la reportan entre 320°C y 340°C. A partir de los 500°C se asocia con la descomposición de los anillos aromáticos [39].

De forma general, se puede clasificar la lignina en dos tipos: por su origen y por materiales lignocelulosicos. Cuando nos referimos a su origen, se refiere a las lignoazufradas (lignosulfonates), lignina kraft y la lignina organosolv [35,43,47,36,38]. Las lignoazufradas tienen solubilidad en agua y su peso molecular promedio es de 10 000 a 30 000 g/mol. Se obtiene del proceso de producción de pulpa donde la lignina es sulfonatada, degradada y solubilizada [36]. La lignina kraft puede presentar una solubilidad significativa en agua y en solventes orgánicos, presenta una solubilidad limitada, su peso molecular promedio es de 4 000 a 20 000 g/mol y se estima que cerca del 85% del total de producción de lignina en el mundo proviene de esta [36,43,47]. El proceso de aislamiento es por precipitación y calentamiento, a través de la acidificación y protonación de los grupos fenólicos [36]. La lignina organosolv es razonablemente soluble en ciertos solventes orgánicos y su peso molecular promedio esta entre 4 000 a 11 000 g/mol [47,36], esta se obtiene de la separación de la biomasa lignocelulosica con solventes organicos acuosos, donde la lignina se fragmenta durante su solubilización, sin embargo, la homogeneidad del producto durante este proceso es alta en comparación con los otros dos procesos [36]. Los materiales lignocelulosicos se divide en dos: lignina con contenido de azufre, que se obtiene de trabajar con ácido sulfúrico para su extracción de la pulpa, [35,43] y lignina sin contenido de azufre, que se obtiene de un proceso con etanol que se lleva a cabo en materiales celulósicos con contenido de lignina [35]. Respecto al índice de polidispersión, la lignoazufrada y Kraft es alta en comparación con la organosolv [35,36].

Otra clasificación de la lignina es mediante su origen natural: maderas suaves, maderas duras y ligninas grasas. Para la extracción de este compuesto de la madera, comúnmente se lleva a cabo por tres metodologías base: madera molida, dioxanos y liberación enzimática. Pero con la investigación y desarrollo, se han obtenido diversas técnicas que parten de la pulpa como materia prima [35,48,49].

El color natural de lignina varía entre amarillo y amarillo pálido, pero si es tratada en ácidos o bases, el color puede variar entre café pálido y café oscuro [35,36,50]. La lignina que

comúnmente se aísla es de apariencia café y en forma de polvo. Sin embargo; el cambio de color y forma de la fracción de lignina aislada depende de la preparación del método utilizado [35,36,48]. Algunas de las propiedades que recientemente se han reportado de manera general es la estabilidad térmica, antioxidantes, biodegradabilidad y comportamiento antimicrobiano, propiedades adhesivas, aditivos, dispersante de polvos, emulsificante, tinte para pinturas y combustibles para el tratamiento de las carreteras [35,36,38,43,47,51].

Por lo anterior, cuantificar el contenido de lignina depende del tipo de planta, la parte de planta a estudiar y la edad de esta, por ejemplo, el porcentaje presente de Lignina Klason para cultivos herbáceos es de 8 a 22%, mientras que para los cultivos de madera va desde 19 a 30% [48]. Los métodos más comunes para determinar lignina en madera y plantas por remoción de componentes que no sean lignina son:

- Lignina klason (ácido sulfúrico)
- Willstätter (lignina peryodato lignina)
- Lignina cuproxica

Métodos para la determinación de lignina en madera y otras plantas removiendo componentes de lignina son:

- Lignina nativa
- Lignina de madera molida
- Enzimas celulósicas

Por las características anteriores, aislar la lignina sin alterar su estructura o composición es un reto, por ello se requiere emplear técnicas fisicoquímicas para romper las paredes celulares de la planta, quedando expuesta y simplificando la extracción de la lignina al modificar su estructura o bien, la composición de esta durante el proceso, ver figura 9, [34,43].

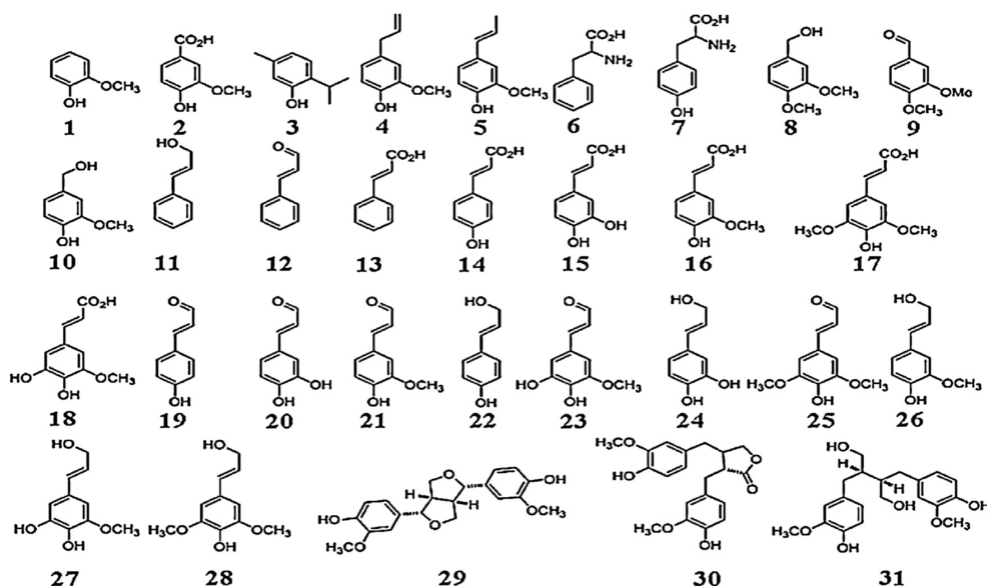


Figura 9. Estructuras fenólicas principales de lignina. (1) guaiacol; (2) vanilina; (3) timol; (4) eugenol; (5) isoeugenol; (6) fenilalanina; (7) tirosina; (8) veratryl alcohol; (9) veratraldehído; (10) vanillil alcohol; (11) cinamil alcohol; (12) cinamalaldehído; (13) ácido cinámico; (14) ácido pcumarico; (15) ácido cafeico; (16) ácido ferulico; (17) ácido sinapico; (18) ácido 5-hidroxi-ferulico; (19) p-cumaraldehído; (21) coniferaldehído; (22) alcohol p-cumaril; (23) 5-hidroxiconiferaldehído; (24) alcohol caffeoyl; (25) synapaldehído; (26) alcohol coniferil; (27) alcohol 5-hidroxiconiferil; (28) alcohol sinapil; (29) pinoresinol; (30) matairesinol; (31) secoisolariciresinol [34,43].

Por lo anterior, para identificar el tipo de lignina que se está empleando, es importante determinar el peso molecular o el peso molecular promedio, así como la capacidad de absorción de luz ultravioleta, dicha absorción se estudia a través de la forma y reproducibilidad de la curva obtenida, la cual dependerá del tipo de lignina, la solubilidad y el pH de la solución, además de la estructura final [48].

2.7. Manufactura

Como se mencionó anteriormente el campo de aplicación de los biomateriales en el campo médico, está regido por diversas regulaciones, estrictos estándares así como su comercialización, esto con el propósito de garantizar altos estándares de calidad y seguridad en los productos comerciales. Existen tres factores a considerar para su producción tales como: la aptitud de degradación del polímero reabsorbible, los altos costos de producción y la escasez de los proveedores [52].

Durante el diseño de los dispositivos para el área biomédica, basados en polímeros re-

absorbibles, hay un punto muy importante durante el proceso de producción que se considera y analiza durante todo el proceso: la capacidad de degradación del material. Dicha degradación, depende de factores externos, tales como las condiciones del proceso de producción (humedad, temperatura) y del sitio de implantación del material, (propiedades mecánicas) [52].

De los procesos de mayor uso para la fabricación de estos dispositivos médicos, son el de moldeo, extrusión e impresión en 3D, calandrado, electrohilado, termoformado, entre otros. Para la mayoría de estos procesos el polímero se calienta hasta observar cierto porcentaje de humedad. Por ejemplo, para el proceso de inyección, el polímero es inyectado a un molde mediante una presión, la pieza obtenida, libre de defectos en superficie puede ser reproducida sin ningún problema. En el proceso de extrusión, se emplean termoplásticos para crear objetos con un perfil fijo, el polímero fundido es alimentado a través de un molde para después ser cortado de acuerdo a las necesidades del producto final. Para el caso del proceso del hilado, se forman hilos a partir del polímero mediante un proceso parecido al de extrusión, en el cual el polímero es alimentado al colector en el cual se depositan los hilos de manera múltiple y continua. Algunos equipos que se emplean se basan en: fundición, gel, humedad, chorro húmedo y el electrohilado [52].

2.8. Electrohilado

Es una técnica que se ha empleado para fabricar nanofibras para una amplia variedad de aplicaciones, especialmente en el área farmacéutica y el campo médico, estas aplicaciones van desde apósitos para heridas, filtración y liberación prolongada de fármacos, así como andamios en ingeniería de tejido, como soportes catalíticos, material protector de los apósitos, cosméticos, sensores, nanocompositos, entre otros [29,32,53-60].

Este proceso, emplea una fuerza electrostática para el control de producción de fibras con diámetros que van desde los 0.01 a 10 μ m. Para optimizar las nanofibras con morfología controlada, se deben considerar tres aspectos:

- I. Los parámetros de la solución, como el peso molecular, la viscosidad de la solución, la tensión superficial, la conductividad de la solución y el efecto dieléctrico del solvente.
- II. Parámetros del proceso, se refiere a la velocidad del flujo del voltaje, la temperatura, la morfología del colector, la distancia entre el colector y la gota.

III. Parámetros dentro de la cámara, como la temperatura, la humedad, el flujo del aire y la presión.

El equipo requerido para esta técnica consta de una bomba que controle el flujo de la solución, jeringa, aguja, fuente de poder, caja aislante y colector [59] y consta de tres pasos: el primero consta en la programación de la bomba inyectora, cuyo voltaje va de 5 – 50 kV [57], ya que con dicho voltaje se logrará superar la tensión superficial que se forma en la gota de la solución que es previamente cargada a la jeringa. Para que esto se lleve a cabo, la aguja de la jeringa se conecta a un electrodo el cual conduce la energía a través del cordón que se forma entre la aguja y el colector, estableciéndose el campo electrostático (E).

Es importante mencionar que aun voltaje específico, la gota puede cambiar su morfología como al ser empujada hacia el colector. La geometría del cono es regida por el radio de la tensión superficial que hay en la solución, además de la fuerza electrostática de repulsión y del campo electrostático. En este primer paso el voltaje sobrepasa de 6 kV, la fuerza de dicho campo y las repulsiones electrostáticas presentes en la solución incrementan, por lo tanto, superan la fuerza de oposición de la tensión superficial, forzando que salga disparado el chorro de la solución hacia el campo para después ser colectado en forma de fibras [53,57,61,59].

Durante el segundo paso hay un incremento en el voltaje, cercano a los 11 kV donde el chorro se desestabiliza formando el cono de Taylor y el solvente se va evaporando. El incremento de la elongación de la fibra se debe a la sincronización de dos eventos que ocurren de manera independiente: la evaporación del solvente, que permite la solidificación de la fibra y la carga que contienen la fibra que repele a las otras; esto permite que haya un cambio muy notorio en el diámetro de las fibras. Finalmente, en el tercer paso, las nanofibras son formadas a través de la elongación, evaporación y depósito del chorro transformado. Finalmente, las fibras son atraídas al colector con carga opuesta, para ser depositadas sobre la superficie de este. [53,57,61].

Como podemos observar, esta técnica se basa en la aplicación de una diferencia de potencial entre dos electrodos, uno conectado a la solución polimérica y otro al colector [29,53-36, 59]. En la solución se forma una tensión superficial, que, al incrementar el diferencial de potencial, permite la formación de la fibra y que esta se deposite en el colector, formándose fibras continuas que, al aumentar la cantidad de estas, forma una membrana. Las fibras poseen una gran área superficial debido a su pequeño diámetro, por ende, la importancia que tiene la

aplicación de estas para la liberación de fármacos y su uso como andamios en regeneración de tejido [29,55,56,59]. Micro y nanofibras, presentan características como una gran superficie con relación de su volumen, buenos interconectividad de poros, así como una alta porosidad, que con esta última, permite que los materiales obtenidos por esta técnica sean buenos candidatos para la ingeniería de tejidos [52-56,58].

El efecto de los parámetros antes descritos sobre las fibras es al diámetro y morfología; incrementar el voltaje aplicado genera una disminución en el diámetro de la fibra inicial y luego esta puede ir incrementando; incrementar el flujo de la solución aumenta el diámetro de tal forma que pueda provocar una morfología no deseable; al incrementar la distancia entre la aguja y el colector consecuentemente el diámetro de la fibra disminuye, sin embargo se sabe que aun cuando la distancia entre el colector y el agua es muy corta, también genera una morfología no deseable; incrementar la viscosidad de la solución (concentración del polímero), incrementa el diámetro de las fibras; incrementar la conductividad de la solución, disminuye el diámetro de la fibra generando un amplio diámetro de la distribución; incrementar la volatilidad del solvente genera que la fibra muestre un superficie con microtextura, es decir, con poros en la superficie que pueden aumentar el área de superficie de las fibras. Los efectos anteriormente mencionados son solo algunos, de los que se pudieran generar [59].

III. ANTECEDENTES

Algunas de las corrientes biomédicas enfocadas a implantes polímeros biodegradables, se dividen en implantes (largos y cortos), membranas y filamentos. Los implantes largos involucran la investigación e innovación en tornillos para hueso, placas para hueso y reservorios preservativos, mientras que los implantes pequeños, van desde grapas regulares hasta nano o micro vehículos transportadores de fármacos. Generalmente, se emplean las membranas para la regeneración y como guías de tejido; las mallas multifilamentarias o de estructura porosa, son empleadas para la construcción de materiales biodegradables para ensamblar células en tres dimensiones, de tal manera que se desarrolle tejido funcional, es decir, ingeniería de tejidos. [3,6,25,55,63-66,69-72].

Los materiales poliméricos, cuentan con un amplio rango de propiedades mecánicas y de degradación, son de suma importancia imitarlos, puesto que de estas depende el uso de los materiales de nueva creación y de diversas alternativas para la ingeniería de tejidos como les sea posible. En el área de polímeros con control de fármacos, los agentes bioactivos se encuentran atrapados en un matiz polimérico biodegradable, el cual se relaciona con la erosión-difusión controlada. Para incrementar o mejorar sus propiedades, involucra las características de los agentes bioactivos los cuales pueden ser regulados a través de la manipulación de los parámetros de la matriz requeridos [1,63,73].

Sin embargo, los materiales biodegradables basados en polímeros naturales (lignina) y sintéticos (poliésteres), actualmente presentan una buena opción para el empleo de diversos implantes, tornillos, placas, tejidos, entre otros. Todo esto recae en el diseño y modificación que se le realice a los biomateriales ya existentes, con la finalidad de mejorar la biocompatibilidad, degradación y propiedades físicas que favorezcan su aplicación final. Para corregir este tipo de lesiones, existen diversos tipos de sistemas de fijación externa, interna y substitución de hueso de fracturas para el área maxilofacial, (fijación por placas, fijación por cuerdas o la fijación intermaxilar). Estos métodos a su vez conllevan el uso de distintos elementos a utilizar para que se lleven a cabo como los son membranas, cuerdas, tornillos y tachuelas, por mencionar algunos [3,70].

Por ejemplo, la sanación de fracturas en el área maxilofacial resulta ser un proceso complejo tanto para el paciente, como para el médico. Todas lesiones de este tipo en dicha área

necesitan pasar por quirófano para poder corregir el daño. Estas lesiones pueden ser causadas por múltiples factores como: accidentes automovilísticos, violencia (asaltos), lesiones deportivas, entre otras. Debido a que el área maxilofacial contiene un amplio número de secciones donde podrían resultar afectados, las zonas principales son: la mandíbula, el maxilar, el cigomático, alveolar y panfacial [73]. Por ello la continua investigación en sistemas que requieran el uso de biomateriales, ya sean naturales o sintéticos, con el objetivo de tratar, mejorar, aumentar o reemplazar la zona dañada [6].

Como se puede observar, las opciones para el diseño de estos materiales dependen si son biomateriales (materiales de origen natural), osteosintéticos (materiales que pueden reabsorberse en el hueso y promover un proceso de regeneración ósea más rápida) o biodegradables (materiales que se degradan y no generan reacciones tóxicas dentro del cuerpo) [62]. Existen una gran variedad de biopolímeros, naturales o sintéticos, que pueden emplearse en diversas áreas biomédicas. Cabe mencionar que de los polímeros que mayor investigación y aprobación por la FDA (por sus siglas en inglés, Federal Drugs Administration) son los pertenecientes a la familia lactida-glicida [63]. En función a la bioestabilidad y biodegradación de los materiales, se ha encontrado que se favorece la biodegradabilidad sobre la bioestabilidad, debido a la amplia biocompatibilidad que puede llegar a presentar el material a largo plazo. Los polímeros con características de degradables ideales, se utilizan para el desarrollo de prótesis temporales, estructuras porosas tridimensionales, andamios para reconstrucción de tejido y como acarreadores de fármacos. Cada aplicación que se le otorgue requiere de materiales con propiedades físicas, químicas, biológicas, biomecánicas y de degradación específicas para garantizar la eficiencia de este durante la terapia o el tiempo que dure el implante. Por esto hoy en día ha aumentado significativamente la diversidad de polímeros que se emplean para aplicaciones biomédicas [3,70,63]. Por lo tanto el éxito de un biomaterial o implante dependerá al menos de tres factores: (1) las propiedades mecánicas, químicas y tribológicas del biomaterial, (2) biocompatibilidad del implante y (3) la buena del receptor y la competencia del cirujano [2].

Otro factor de impacto, en el campo, es el desarrollo de los biomateriales biodegradables, es el aumento en el número de pacientes registrados en las instituciones médicas, los cuales van desde defectos en huesos producidos por traumas, inflamaciones y tumores, que requieren desde un implante menor hasta un remplazo del hueso [74-75]. En el Hospital Provincial "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba, evaluó la frecuencia de fracturas faciales adquiridas

durante la actividad deportiva, y se observó que los atletas que jugaban con pelota y practicaban técnicas de combate tuvieron la mayor prevalencia de estas lesiones, fundamentalmente en los deportes de pelota, boxeo, baloncesto, karate y softbol. El impacto contra otro atleta fue el mecanismo de lesión más frecuente, sobre todo en los grupos de combate y juegos con pelota. Las fracturas de mandíbula dentoalveolares y cigomáticas resultaron ser los patrones de fracturas preponderantes [74-75]. En Chile, el trauma es la tercera causa de muerte en la población general y la primera entre los jóvenes, y es la principal causa de ingreso masculino en hospitales [75].

De acuerdo a un estudio transversal realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del estado de Campeche, México; las fracturas maxilofaciales (FMs) constituyen indudablemente una parte importante de la carga de trabajo del cirujano maxilofacial, y de estas una buena proporción la constituyen las fracturas mandibulares (Fmd). Las FMs en general y las Fmd en particular, son poco comunes en niños y más frecuentes en la población adulta. Si se compara con otro tipo de FMs, las Fmd pueden ser consideradas por su magnitud y trascendencia una lesión de las más severas en cirugía maxilofacial, así como un problema de salud pública. En individuos muy jóvenes este tipo de trauma podría dañar su crecimiento y desarrollo normal, pudiendo dar lugar a deformidades graves en etapas posteriores de la vida. [76]. Algunos factores tales como la demora en el tratamiento, falta de administración de antibióticos, dientes en la línea de fractura, abuso en el consumo de sustancias nocivas para la salud (tabaco, alcohol, drogas), tipo de tratamiento de la(s) fractura(s) (reducción y fijación), tipo de fractura mandibular (fracturas múltiples, conminutas), inexperiencia del cirujano, enfermedades sistémicas y la falta de cooperación del paciente al tratamiento, son los más descritos en la literatura que pueden aumentar la vulnerabilidad de complicaciones postoperatorias en tratamientos de fracturas mandibulares [75].

Por lo anterior, los materiales que actualmente se han desarrollado son del tipo auto-injertos de hueso, alo-injerto de hueso y síntesis de materiales artificiales. Es importante explicar, que los implantes usualmente no necesitan estar en el cuerpo acompañados de un recubrimiento o de un regenerador de lesiones para tejido, esto con el objetivo de minimizar el efecto a largo plazo que pudieran generar las sustancias ajenas al cuerpo humano. Los materiales biodegradables, que hoy en día se emplean, incluyen: polímeros, aleaciones de magnesio y cerámicos, de todos estos, hay un continuo interés en el estudio de la biodegradabilidad y sus aplicaciones para reparar huesos [74-75].

Como se mencionó anteriormente, para la creación de los diversos componentes parten de los materiales de mayor uso son: metal, polímeros, cerámicos y composites. Debido a las propiedades mecánicas como la tenacidad u ductilidad, metales y aleaciones son usados para implantes dentales y en ortopedia. En la actualidad se cuentan con dispositivos como placas, agujas intramedulares, tachuelas y tornillos metálicos, a estos dispositivos se les conoce como Implantes de Fijación de Fracturas, y sirven para estabilizar los fragmentos de hueso en su sitio correcto durante el proceso de reparación ósea. Actualmente, son bien conocidas las ventajas de utilizar un (DFME) en las primeras etapas de la reparación ósea, sin embargo, este tipo de implantes presentan problemas en etapas posteriores como incomodidad de uso y el coste económico [1,6,33,62].

El actual uso de los dispositivos de fijación metálica estándar elaborados con oro, han resultado muy adecuados gracias a su inherente fuerza y rigidez, dichas propiedades, proveen la fuerza necesaria al inicio de la implantación. Sin embargo, también existen otros dispositivos hechos de acero inoxidable, titanio, aunque también son utilizadas las aleaciones metálicas como níquel/titanio, zirconio, cobalto/cromo, y los polímeros o cerámicos como el óxido de aluminio y los bio-vidrios. Todos estos materiales no son esencialmente degradables y principalmente son elegidos gracias a sus habilidades para resistir niveles de estrés adecuados necesarios para cumplir con las actividades normales del hueso, respecto a huesos que no soportan el peso corporal, la fijación de fracturas con implantes biodegradables es más conveniente, y ya existen en el mercado placas, bastones, tornillos y tachuelas fabricados con estos biomateriales, de los cuales hablaremos más adelante. Tradicionalmente los sistemas de titanio han sido usados para el tratamiento de fracturas faciales. Estos tipos de sistemas tienen muchas ventajas tales como la reducción del tiempo de cicatrización y la conveniencia en el proceso quirúrgico. A pesar de esto, hay preocupación relacionada a la infección, exposición, migración tras craneal y limitaciones en el crecimiento cuando el dispositivo metálico es instalado. En el campo ortopédico, ha sido reportado que la fijación con placas metálicas rígidas puede obstaculizar la formación rápida de callo primario [1,6,77].

El aluminio como biomaterial, es utilizado en técnicas de osteosíntesis y se ha consolidado como de primera elección frente al acero. Su extraordinaria biocompatibilidad y las posibilidades que la bio-metalurgia ofrece abren puertas en numerosos campos de aplicación médica como por ejemplo la odontología. El titanio reúne propiedades físicas adecuadas para un buen comportamiento biomecánico a largo plazo. Su densidad hace que los implantes pesen

alrededor de un 45% menos que los implantes de acero y de cobalto, factor importante respecto a la comodidad del paciente sobre todo en fijaciones largas. Su bajo módulo de elasticidad es otra ventaja, ya que minimiza la protección contra la presión y ésta se transfiere al hueso; la relativa importancia de la protección contra la presión se incrementa a medida que aumenta el tamaño del implante. Respecto a la cirugía pediátrica, el titanio continúa siendo la primera elección en virtud de sus propiedades físico-químicas y de las refinadas manufacturas que la industria pone a disposición del área médica [78].

Procedimientos quirúrgicos en los que se emplean materiales metálicos para reconstrucción o bien para fijar y dar soporte, se ha optado por eliminar el cuerpo injertado (tornillo, placa) una vez que la reparación se haya completado exitosamente, con el propósito de no interferir con el estado normal y funcional del tejido adyacente, además de otorgarle comodidad al paciente, puesto que se sabe que los materiales degradados que le son extraños al cuerpo, metales y polímeros, pueden causar serios problemas debido a los productos generados por degradación y corrosión, los cuales pueden provocar inflamación, infección [79], por la acumulación de residuos del material en el sitio de la lesión [80].

Finalmente, si el implante no puede ser eliminado naturalmente por el cuerpo, tendrá que ser removido por cirugía, implicando otro trauma en el sitio de la lesión o bien incrementando el riesgo de infección, además de un gasto económico, pérdida de días de trabajo y la incomodidad del paciente, en lo que se refiere al dolor postquirúrgico [6,77].

También se ha encontrado que los materiales del tipo metálicos conformados por magnesio, registran una mayor resistencia a la tensión, en comparación con polímeros del tipo ácido poli (DL-ácido láctico) (DL-PLA) o bien cerámicos (hidroxiapatita, vidrios bioactivos, entre otros). Respecto a sus propiedades mecánicas, como la elongación, las aleaciones de magnesio son favorecidas puesto que no presentan fragilidad. Sin embargo, los cerámicos bioactivos o reabsorbibles, presentan otras ventajas, sobre todo en aquellas de uso común para reconstrucción de hueso y particularmente en la fabricación de implantes que se fusionan muy densamente con el hueso; así como en restauraciones de cráneo, implantes de dentales (ortodoncia), rellenos dentales (resinas), lesiones periodontales (tejido alrededor del diente) reconstrucciones maxilofaciales, reconstrucción de las juntas, entre otros. También aplican para la restauración de tendones, ligamentos, pequeños vasos sanguíneos y fibras nerviosas [33]. Como podemos observar, los cerámicos también proveen la resistencia y la osteoconductividad

a los materiales como el andamio, mientras que el polímero le confiere la flexibilidad y reabsorción. Se sabe que los polímeros naturales le llevan ventaja a los sintéticos por la biocompatibilidad, sin embargo, el empleo de polímeros-cerámicos en la actualidad, utilizan principalmente el colágeno del tipo I, el problema es que se ha encontrado que esta combinación produce una reacción alérgica y la transmisión de patógenos que pudiera existir en el área involucrada [81].

Por ello, en la actualidad se optado por estudiar a los polímeros del tipo poliéster o poliamidas, debido a que son óptimos para desarrollar materiales de uso común como las suturas artificiales. Además, del amplio rango de propiedades físicas y químicas que presentan, debido a la combinación de: las unidades monoméricas, la reacción de polimerización y la formación de copolímeros resultantes y el ajuste de las concentraciones de reactivos. Hay otro tipo de materiales llamado compositos poliméricos, los cuales son materiales “a la medida”, ya que generalmente cumplen con lo requerido estructural y mecánicamente, gracias a la incorporación de fibras, que a su vez son orientadas dentro de la matriz polimérica. Por ello es común encontrar una gran variedad de materiales con amplias aplicaciones, por ejemplo, materiales en donde se requiere que tengan memoria de forma (memory form) han encontrado que ante el menor estímulo provocado por un cambio de pH, temperatura, campo magnético o luz, este siempre regresará a su forma original. Estos polímeros pueden ser diseñados para que propicien una interacción con el cuerpo. Sin embargo, cuando siguen la ruta bioquímica en el cuerpo, el resto de los monómeros, los aditivos, entre otros, pueden generar problemas al iniciar el proceso de degradación [11].

Uno de los materiales de mayor interés de estudio y el cual se enfocará la tesis, es el uso de biopolímeros del tipo poliéster, para la elaboración de formulaciones químicas que puedan compararse con las que actualmente hay en el mercado. Se sabe que el poli (ácido glicólico) PGA es el miembro alifático lineal más sencillo de la familia y ha sido utilizado para fabricar los primeros hilos sintéticos de sutura biodegradables. El monómero glicolida es sintetizado por dimerización del ácido glicólico y posteriormente el PGA es formado vía polimerización por apertura de anillo. El producto es un polímero altamente cristalino (45-55%), por lo tanto, no es soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. Por otro lado, el poli (ácido láctico) PLA es obtenida a través de una polimerización por apertura de anillo de la lactada; podemos encontrar dos isómeros de la lactada, nombradas como formas D y L [6].

El Poli (ácido láctico-co-glicólico) PLGA, se ha empleado exitosamente en diferentes situaciones clínicas, incluyendo fracturas maxilofaciales, cirugía ortorgánica y cirugía pediátrica por su adecuada biocompatibilidad y manejabilidad [82]. Además se ha encontrado que la combinación de mayor uso es el PLGA 85:15, ya que se ha encontrado que aunque su tiempo de fijación deseada es de 2 meses y para su completa reabsorción va de los 3 a 4 meses, estos parámetros de tiempo, son ajustables mediante la alteración de la proporción del contenido de PGA o PLA, sin embargo se sabe, que el incremento de la proporción PLA, provoca que el dispositivo (tornillo, tachuela) sea menos rígido, generando problemas durante su instalación en el hueso [83-84]. El PLGA, ha atraído la atención del sector médico debido a su biocompatibilidad. Algunas aplicaciones de este polímero en el área biomédica, por mencionar algunas sencillas como, suturas, membranas, implantes y prótesis, hasta usos más complejos como liberación de fármacos, tratamiento de cáncer, medicina regenerativa, tratamiento de enfermedades cardiovasculares, entre otros [14]. Uno de los usos del PLGA es para la preparación de micro y nanopartículas para el transporte de fármacos hasta el sitio específico. Su amplio uso como matriz en la liberación de fármacos se debe a: su biocompatibilidad, biodegradabilidad y la liberación prolongada de fármacos a diferentes periodos de tiempo [15,85].

Mientras que el uso del PLA se ha extendido tanto para empaques como para la producción de fibras, sin embargo, el PLA ha reemplazado a la resina de policarbonato, ya que esta aporta resistencia cuando el material es sometido a una ruptura por propagación, particularmente funciona cuando se presentan profundas microgrietas, que puedan comprometer al material causando un daño catastrófico [62,11].

Otros de los polímeros de estudio, que se enfocará la tesis es la Poli(ϵ -caprolactona) (PCL), como el polímero anterior, también ha sido ampliamente investigado como andamios para la Ingeniería de tejidos [52]. Un estudio reciente demostró la viabilidad de utilizar una matriz compuesta por PCL Y el ácido hialurónico como un potencial sustituto del menisco [86]. Compuestos de PCL con fosfato de calcio también se están investigando actualmente como andamios adecuados para la ingeniería del tejido óseo [30,31]. Debido a la lenta tasa de degradación de PCL, Se han investigado varios sistemas co-poliméricos que contienen PCL para mejorar las propiedades del polímero, así como la combinación con lactida han dado materiales con velocidades de degradación más rápidas [87]. De forma similar, un copolímero de caprolactona y glicolida dio como resultado fibras que eran menos rígidas en comparación

con las hechas de poli (glicolida) y están actualmente en el mercado como una sutura de monofilamento (MONACRYL) [3]. Otro copolímero multibloque bio-reabsorbible compuesto de caprolactona, glicolida, lactida y poli (etilenglicol) se ha desarrollado como vehículo de liberación de fármacos para moléculas biológicamente activas de tamaño pequeño y medio (SynBiosyss) [3].

Hay un estudio que busca obtener bioactivadores de andamios de PCL para ser usados como matrices de soporte para el desarrollo de tejido humano asegurando su buena adhesión celular, sin embargo se sabe que debido al carácter hidrofóbico de PCL puede llegar a interrumpir dicha adhesión, se ha buscado hacer modificaciones al sistema con colágeno, ya que este es componente de varios tejidos del cuerpo humano por lo tanto se espera una buena recepción del material en el paciente al ser empleado [72].

Se ha encontrado que el uso de lignina con contenido en azufre, por su carácter polimérico y su alto contenido de grupos ácidos sulfúricos, le confieren actividad superficial y de entrecruzamiento, estas propiedades tienen un amplio uso como agentes dispersantes, emulsificantes y como intercambiadores de iones en resinas [43].

Se propone realizar una clasificación de las palmeras en Iraq y realizar una extracción de lignina Klason, llamada así por el investigador que descubrió y perfeccionó la técnica. Reportan extracciones de lignina entre 0.410 a 0.720 gr que equivalen a un 17.5 a 36 % en peso; otros ingredientes como ceras, aceites, resinas y algunas proteínas de la madera corresponden a un 20 a 29.5 % en peso de la muestra. Para su caracterización emplea espectrometría infrarroja y ultravioleta [34].

Sin embargo, estudios que se centran en la caracterización de la lignina, así como sus probables aplicaciones. Describen que la celulosa es el principal biopolímero que se encuentra en la tierra, mientras que la lignina ocupa el segundo lugar. La estructura química de lignina resulta un tanto compleja puesto que está formada por una red tridimensional de alto entrecruzamiento macromolecular, por lo tanto, sus componentes principales están definidos por tres tipos de fenoles sustituidos (monolignoles): coniferil, cumario y sinafil cuya sustitución depende de la metoxilación de estos; ver figura 7. Cuando se incorpora el polímero a la lignina los monolignoles producen diferentes enlaces: p-hydroxyphenyl (H), guaiacyl (G) y siringil (S); durante la interacción del polímero con los monolignoles de la lignina generan una variedad de

polímeros como: alquil-b-arileter, fenil coumaran, resinoles, espirodienones y dibenzodioxinas entre otros. Sin embargo, la composición de la lignina varía entre plantas de diferente taxonomía, incluso entre tejidos y capas de la pared celular de una misma planta. Generalmente la lignina de maderas resistentes es compuesta por unidades (S) y (G) en diferentes relaciones; mientras que, para maderas menos resistentes, incluso suaves, estas se componen por unidades (G) con pequeñas cantidades de (H) y por último, las ligninas provenientes de compuestos grasos contienen las tres unidades, pero con (H) en una menor proporción [36-38,45]. Algunas de las propiedades que presenta la lignina es que es insoluble en agua y estable en la naturaleza, además actúa como pegamento entre el contenido de celulosa y hemicelulosa. Por lo tanto, algunas de las probables aplicaciones están vinculadas con propuestas para materiales renovables, de bajo costo y con excelentes propiedades físicas y químicas; además de emplearla como emulsificante, colorantes, pisos sintéticos, captadores, como material de unión (entrecruzantes), termoestable, agente dispersante, pinturas y combustibles para el tratamiento de las carreteras [36-38,45].

Otro estudio del contenido y calidad de la lignina expone la importancia que tiene conocer la calidad de la madera para la industria de pasta para papel, puesto que entre menos variabilidad de sus propiedades habrá un mayor rendimiento; por esto la necesidad de conocer la composición química de la madera para así poder comprender la estructura macroscópica. Por lo tanto, concluye que la diferencia entre las maderas resinosas, frondosas y las gramíneas está en su contenido en unidades precursoras: Guaicilo (G), siringilo (S) y p-hidroxifenilo (H) [37,38,88].

Las fibras ricas en hemicelulosa se emplean para la obtención de etanol o para la fermentación de otros productos; debido a que es fácilmente hidrosoluble; mecánicamente, la hemicelulosa contribuye con un poco de rigidez y fuerza a las fibras o las células independientes que la componen. Por otro lado, la lignina es un complejo molecular altamente entrecruzante y con estructura amorfa, además presenta propiedades como agente aglutinante entre los fibrilos que forman las paredes de la célula. Además, que la presencia de cantidades no celulósicas de sustancias, principalmente lignina, la cual contribuye a la fuerza de la fibra, así como las variaciones en las dimensiones de las unidades de las celdas unitarias. Sin embargo, explica que los estudios aún no demuestran la relación directa entre el contenido de celulosa y los aspectos generales de la estructura individual. Sin embargo, altos porcentajes de celulosa, bajos ángulos de las microfibras, un alto grado de cristalinidad de la celulosa y la relación de

diversos aspectos conducen a mejores propiedades mecánicas y una baja extensibilidad. En consecuencia, la elongación de las fibras depende mayormente de la orientación y el grado de cristalinidad de la celulosa y el ángulo de los microfibrilos con respecto a axis de las fibras en el plano [89].

El calentamiento de los materiales ricos en lignina juega un papel importante para favorecer la abundancia de ciertas estructuras o grupos de la lignina que le confieren estabilidad térmica y estructural al material final. Sin embargo, durante la extracción de lignina mediante calentamientos en medios húmedos, la lignina puede emigrar hacia a través de las paredes celulares hacia la superficie de la fibra y quedarse en esta. Es importante mencionar que materiales ricos en lignina en superficie afecta considerablemente las diversas propiedades mecánicas del composito a realizar y esta será benéfica o no dependiendo de la aplicación que se desee [50].

IV.HIPÓTESIS

Las fibras a base del material poli (D-L ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y poli (caprolactona) (PCL), pueden degradarse dentro del cuerpo humano y promover el crecimiento de tejido circundante. No son específicos para promover el crecimiento de tejido óseo por ello se propone combinar el material con lignina ya que pudiera permitir una reabsorción óptima y crecimiento de hueso en un menor tiempo comparado con PLGA solo.

Se considera que un factor importante en la degradación es el volumen y masa del tornillo, por lo cual un diseño con propiedades mecánicas optimas y con menor masa tardara menos tiempo en degradarse. El volumen que afectará el área superficial del tornillo deberá ayudar a la degradación y reabsorción del material.

V. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL.

Diseñar formulaciones químicas para producir membranas y fibras que puedan utilizarse en tornillos reabsorbibles de PLGA y PCL para su posible aplicación en el área de la salud, así como su caracterización química, térmica y morfológica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Mediante la constante dieléctrica seleccionar los solventes a utilizar.
- Realizar ensayos de disolución de solventes para encontrar un solvente común entre PCL y PLGA.
- Realizar mezclas PCL con Lignina y PLGA con Lignina, a diferentes proporciones con su muestra control.
- Caracterizar las formulaciones química, térmica y morfológicamente mediante:FTIR, SEM, TGA, DSC,

VI. Metodología

6.1. Materiales

Metanol (ACS Fermont), etanol (ACS Fermont), isopropanol (Sigma-Aldrich), 2-metil-2-butanol (Sigma-Aldrich), butanol (ACS Fermont), acetona (ACS Fermont), cloroformo (ACS Fermont), diclorometano (ACS Fermont), hidróxido de Amonio (J.T. Baker) e hidróxido de Potasio (J.T. Baker), Poli(ε-caprolactona) (Sigma-Aldrich), Poli(D-L ácido láctico-co-glicólico) (Sigma-Aldrich), Lignina Alkali (Lignin Kraft) (Sigma-Aldrich)

6.2. Prueba de Solubilidad

Los solventes seleccionados son algunos alcoholes como: metanol, isopropanol, etanol, butanol, 2-metil-2-butanol; así como algunos solventes como: Acetona, cloroformo y diclorometano. Siendo el cloroformo el que solubiliza mejor al polímero.

Tabla 2. Constante dieléctrica de los solventes empleados [101-103].

Compuesto	Constante dieléctrica (ε)	Compuesto	Constante dieléctrica (ε)
Metanol	33	2-metil-2-butanol	10.9
Etanol	24	Diclorometano	9.1
Acetona	21	Cloroformo	4.80
Isopropilico	18.6	Tolueno	2.4
Butanol	18	Hexano	1.9

En la figura 10, se esquematiza a groso modo el procedimiento a seguir para la identificación del solvente que solubiliza al polímero.

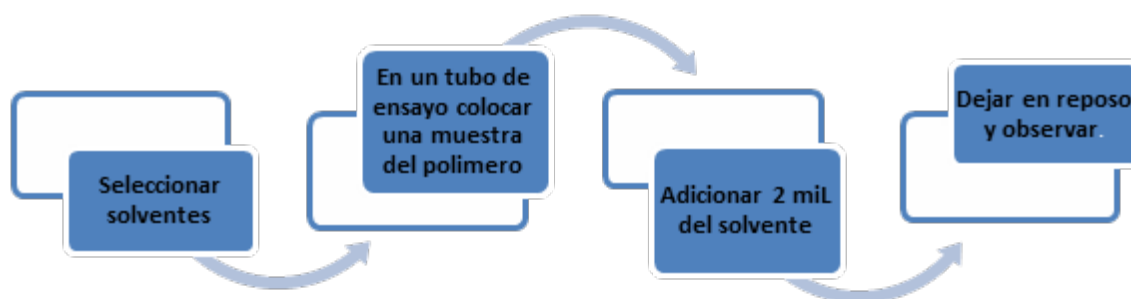


Figura 10. Diagrama del proceso de solubilidad.

El mismo procedimiento y solventes se emplearon para observar la solubilidad de la lignina, ninguno de los solventes la solubilizo, por ello se prepararon dos soluciones 0.1 M de hidróxido de amonio (NH₄OH) y 0.1 M de Hidróxido de Potasio (KOH). Ambas soluciones presentan un

pH sumamente básico que permite la solubilidad de la lignina, incluso su oxidación. De ambas soluciones la ideal es: Hidróxido de Amonio 0.1 M, respecto a los solventes el cloroformo es la mejor opción, aunque presenta una solubilidad parcial.

6.2. Incorporación de lignina a Poli (caprolactona) (PCL) a partir del electrohilado

En el siguiente diagrama, de la figura 11, se muestra el procedimiento a seguir para la elaboración de fibras mediante el electrohilado para la incorporación de la lignina en la policaprolactona.

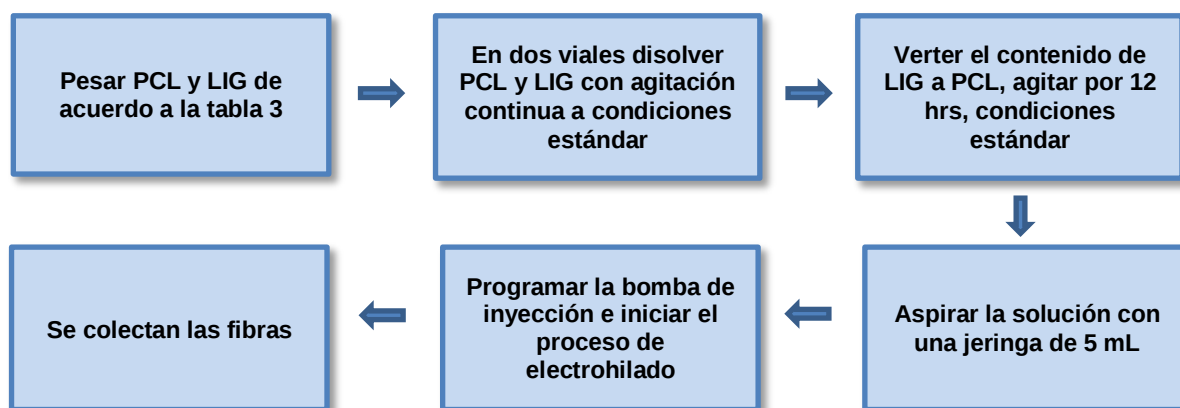


Figura 11. Diagrama del proceso de electrohilado PCL con lignina.

6.3. Incorporación de lignina a Poli (D-L ácido láctico-co-glicólico) 50:50 (PLGA) a partir del electrohilado

En el siguiente diagrama, de la figura 12, se muestra el procedimiento a seguir para la elaboración de fibras mediante el electrohilado para la incorporación de la lignina en el poli (D-L ácido láctico-co-glicólico) 50:50.

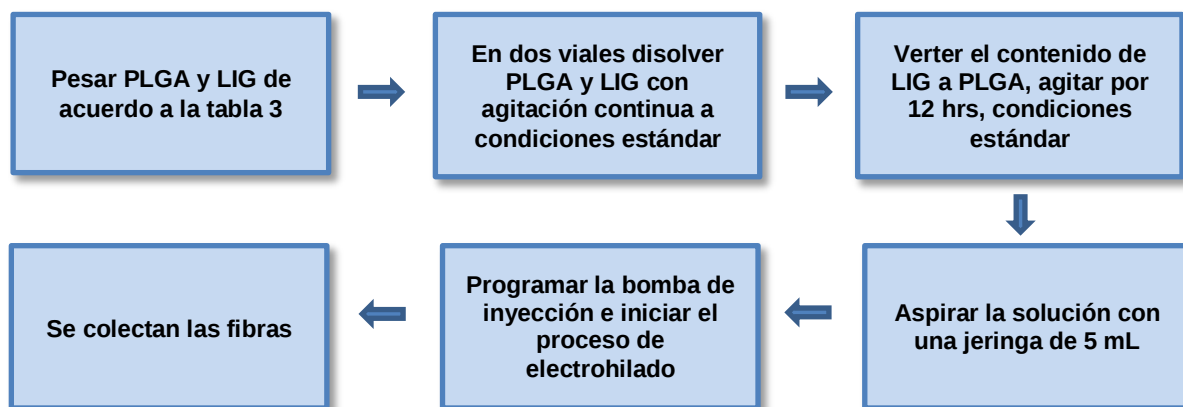


Figura 12. Diagrama del proceso de electrohilado PLGA 50:50 con lignina.

6.4. Tablas de formulaciones

Las formulaciones con las que se experimentan en este trabajo, se resumen en la tabla 3, además de los análisis necesarios para su caracterización.

Tabla 3. Relación de concentraciones

No. Formulación	PLGA 50:50 (% w)	PCL (%w)	Lignina (%w)	Caracterización
1	100	-	0	• TGA
2	13	-	0.76	• DSC
3	13	-	0.96	• FTIR
4	13	-	1.15	• SEM
5	-	100	0	
6	-	13	0.76	
7	-	13	0.96	
8	-	13	1.15	

6.5. Caracterización

6.5.1. Infrarrojo con Transformación de Fourier (FTIR)

El análisis de espectroscopia de infrarrojo por la transformada de Fourier por reflectancia total atenuada para las películas y tornillos comerciales se empleó un equipo ATR-Thermo Scientific Nicolet 6700. Los espectros se obtuvieron en el intervalo de $4000-400\text{ cm}^{-1}$. Las mediciones se realizaron sin previa preparación, esta técnica se empleó para obtener los grupos funcionales presentes en las muestras. El espectro de absorción del infrarrojo fue colectado a 20 °C desde $4000 - 650\text{ cm}^{-1}$ para las muestras de monómeros y copolímeros.

La espectrometría infrarroja de Fourier (FTIR) para muestras: series PLGA-LIGNINA y PCL-LIGNINA fibras, se realizó en un equipo Bruker Tensor 27, diamond. Primero se obtuvo un espectro de referencia, simplemente descubriendo el lente y captando luz del medio ambiente. Después de esto, se colocó una pequeña cantidad de muestra y se presionó contra la lente con el tensor. La captura del espectro se llevó desde 4000 a 400 cm^{-1} .

6.5.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El análisis de DSC tiene el propósito de determinar y comparar las temperaturas de transición (T_g) y los cambios en la capacidad calorífica (ΔC_p) de un material determinado, en este caso el polímero. La temperatura de transición vítrea se define como la temperatura a la que el

polímero, rígido o vítreo, se convierte a un polímero gomoso más suave al calentarse debido al aumento en el volumen libre del polímero. La transición opuesta material gomoso suave a vítreo, ocurre al enfriarse. En un termograma, la T_g está representada por el cambio abrupto en la pendiente, la cual significa un cambio en la capacidad calorífica [90]. Se realizaron dos corridas porque en el primer calentamiento se ve afectado por la historia térmica del polímero, y puede no indicar de manera confiable las propiedades poliméricas originales. Al calentar el polímero pasando una vez pasando la T_g , después de enfriar el polímero debajo del T_g y calentar rápidamente, toda historia del polímero puede ser eliminada [90].

Por lo tanto, se puede observar en la primera corrida la temperatura de fusión (T_m) y de cristalización (T_c) en la primera corrida, mientras que en la segunda se observa, la temperatura de transición vítrea (T_g).

Las muestras de las películas y tornillos comerciales fueron evaluadas en el equipo TA instruments SDT Q6000. Una bandeja de alúmina se tara, se coloca la muestra y se vuelve a pesar para registrar el peso de la muestra, finalmente se coloca la tapa de la charola y se cierra a presión, se le hace un agujero con un alfiler, se pesa nuevamente y se registra ese valor. La masa de las muestras que se analizaron varió entre los 5 a 10 mg. Posteriormente, las charolas se colocaron en el automuestreador y se analizaron en dos corridas desde 0°C hasta 250°C, se enfriaron y se volvieron a analizar en el 0°C hasta 250°C, con una atmósfera de nitrógeno a 10 ml/min.

El termograma fue analizado por el software TA Universal Analysis. Al finalizar la primera corrida, el horno fue enfriado con nitrógeno líquido hasta llegar a una temperatura de -20 °C o -30 °C. El equipo fue programado para realizar otra corrida a 300 °C, en un rango de calentamiento de 10 °C/min para los monómeros y 5 °C/min para los copolímeros. La segunda corrida fue la referencia para determinar la temperatura de transición vítrea (T_m) y la temperatura de degradación (T_d).

El análisis de calorimetría diferencial de barrido para las muestras: Fibras PLGA-LIGNINA y Fibras PCL-LIGNINA fibras, fue realizado en el equipo DSC Perkin Elmer Precisely Diamond. Las muestras se colocaron en una charola prensada. Primero, una bandeja de aluminio se coloca en una balanza y se tara, en esta se coloca la muestra y se pesa nuevamente para registrar el peso de la muestra, finalmente se coloca la tapa de la charola y se cierra a presión.

Posteriormente, las charolas se colocaron en el portamuestras y se analizaron en dos corridas, desde 0°C hasta 150°C, se enfriaron y se volvieron a analizar en el mismo rango de temperatura, con una atmósfera de nitrógeno a 20 ml/min para muestras que contienen PLGA 50:50. Para el segundo y tercer grupo las condiciones de trabajo son desde -70°C hasta 150°C, se enfriaron y se volvieron a analizar en el mismo rango de temperatura, con una atmósfera de nitrógeno a 20 ml/min.

6.5.3. Análisis Termogravimético (TGA)

El análisis termogravimétrico para las películas y tornillos comerciales fue realizado midiendo el cambio de masa al incrementar la temperatura, la estabilidad térmica, y la temperatura máxima de degradación de las muestras. El ensayo se llevó a cabo utilizando un periodo de calentamiento de 10 °C/min de temperatura ambiente (± 20 °C) a 400 °C en una charola de alúmina cerrada con una atmósfera de Nitrógeno con un flujo de 20 ml/min. El equipo que se utilizó fue un TGA Q5500. La masa de las muestras que se analizaron varió entre los 5 a 10 mg. Esta técnica nos permitió determinar la temperatura a la cual la degradación térmica inicia (T_{onset}) y el cambio en la masa en función al aumento de temperatura. Se realizó la curva termogravimétrica para identificar la temperatura de degradación máxima ($T_{deg\ max}$).

El análisis termogravimétrico para las muestras: Fibras PLGA-LIGNINA y fibras PCL-LIGNINA, se llevó a cabo en el equipo Setaram Lab sys evolution. Primero se limpió un el porta muestras, se pesó y anoto la masa (mg), se procedió a colocar papel aluminio dentro del portamuestras y se registró el peso (mg), se taro el porta muestras con papel aluminio y se procedió a pesar la muestra, un mínimo de 20 mg. Después se colocó el portamuestras en el equipo y se corrió el análisis desde 30 °C hasta 400°C en una atmósfera de nitrógeno que se inyectaba a 10 ml/min.

6.5.4. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

En un porta muestras metálico, se colocó un poco de cinta adhesiva de grafito. Se recortó una pequeña porción del film a analizar y se colocó sobre la cinta adhesiva. Después, estas muestras se recubrieron con una fina capa de oro por deposición asistida, a un voltaje alrededor de 1 kV por 8 minutos. Después de esto, las muestras se colocaron en una bandeja para microscopio electrónico y se capturaron imágenes en diferentes áreas a diferentes magnitudes de amplificación. El objetivo de esta técnica es observar la morfología y homogeneidad de los films que se prepararon.

Para las muestras de las películas y el tornillo comercial, los estudios se llevaron a cabo en un microscopio de emisión de campo JEOL JSM 7600F, para observar la morfología y homogeneidad de los tornillos de PLGA. El tornillo de PLGA se le añadió 1 ml de diclorometano, se agito hasta quedar uniformemente disuelto, se pasó la solución a un molde y se dejó secar 24 hrs para obtener una película una vez obtenida la película se cortó, las muestras, tanto la película y la membrana se colocaron en un porta muestra cilíndrico y fue recubierto con una película de oro mediante sputtering (pulverización catódica asistida por plasma), para ser observada por el equipo ya que la muestra no es conductiva.

El estudio de SEM para las muestras: fibras PLGA-LIGNINA y fibras PCL-LIGNINA, debido a que no son conductoras, requirieron una previa preparación para poder analizarse. En un porta-muestras metálico, se colocó un poco de cinta adhesiva de grafito. Se recortó una pequeña porción de la muestra a analizar y se colocó sobre la cinta adhesiva. Después, estas muestras se recubrieron con una fina capa de un metal por deposición asistida, a un voltaje alrededor de 1 kV por 2 minutos. Después de esto, las muestras se colocaron en una bandeja para microscopio electrónico y se capturaron imágenes en diferentes áreas a diferentes magnitudes de amplificación.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIONES

7.1. Cromatografía de Exclusión por tamaño (SEC)

El análisis de cromatografía se realizó satisfactoriamente para los dos polímeros que fueron solubilizados totalmente en cloroformo (CHCl_3). La masa pesada para cada dilución es de 9.6 mg para poli (ϵ -caprolactona) (PCL) y 9.85 mg para poli(DL-lactida-co-glicólico) (PLGA 50:50) en 1 mL de cloroformo en agitación constante durante 48 h en viales herméticos. Una vez finalizada la dilución-agitación se pasó por un filtro PTFE de 0.5 μm y se colocó en el porta muestras. Para el análisis se utilizó: 2 columnas mixtas y una pre-columna de inyección, un refractómetro Optilab Rex Wyatt y un detector de difusión de luz de 8 angulos Dawn 8+ Wyatt, como equipo auxiliar una bomba Shimazu LC-20AD con un caudal programado de 1ml/min y un sistema de inyección automático.

Los resultados obtenidos por el detector del refractómetro (RI), tabla 4, fueron determinados por la curva de calibración (equivalente en PS). La muestra de PCL como de PLGA tienen un Índice de Polidispersión(I_p) elevado para el PLGA que indica una mayor heterogeneidad en el peso molecular y tamaño de las cadenas poliméricas, con una variabilidad del peso molecular de

$\pm 19.9\%$ que significa que el peso promedio va desde los 32,000 g/mol hasta 48,000 g/mol.

Para el PCL el I_p muestra una menor variabilidad en el tamaño del peso molecular, el peso molecular tienen una variabilidad de $\pm 19.9\%$, por lo tanto el peso molecular promedio va desde 128,000 g/mol hasta los 191,000 g/mol. El Peso molecular promedio para PCL tiene un límite superior de 47 835 (g/mol) y el inferior de 31 945 (g/mol). El peso molecular promedio posee

Tabla 4. Análisis SEC con detector Refractómetro (RI)

Muestra	Índice de Polidispersión (I_p)	Mn (g/mol)	Mp (g/mol)	Mw (g/mol)
PCL	1.640	39 890	57 950	64 930
PLGA 50:50	2.395	159 400	187 200	381 900

El análisis realizado mediante el detector de dispersión de luz (DDL), tabla 6, se determinó la masa molar de los polímeros en función directa de la relación del solvente con el analito $\Delta n/\Delta c$ (mL/g)

Tabla 6. Análisis SEC con detector de difusión de luz (DDL)

Muestra	$\Delta n/\Delta c$ (mL/g)	Índice de Polidispersión (I_p)	M _n (g/mol)	M _p (g/mol)	M _w (g/mol)
PCL	0.0360	1.457	16 530	17 290	24 090
PLGA 50:50	0.0508	1.242	80 920	81 170	100 500

Mediante el análisis de difusión de luz se obtiene que el I_p para PCL es mayor que para PLGA 50:50 en un 17.3%, y el PCL presenta una desviación del 45% con respecto al valor ideal. El peso molecular en número para PCL presenta un límite superior de 19 364 (g/mol) y un límite inferior de 13 695 (g/mol) siendo el promedio 16 530 (g/mol). Para PLGA 50:50 presenta un límite superior de 82 620 (g/mol) y límite inferior de 79 220 (g/mol).

De los resultados anteriores se infiere que aquellos obtenidos por el detector de difusión de luz (DDL) presentan menor desviación estadística tanto en número, masa y peso de los polímeros.

7.2. Películas PLGA 50:50

7.2.1. Espectroscopia Infrarroja de Fourier (FTIR)

A continuación, en la figura 13, se muestra un espectro de las señales obtenidas del polímero PLGA. El objetivo de este análisis es determinar la presencia de ambos reactivos en la muestra sin modificar al polímero. En el espectro podemos observar señales muy fuertes para alcanos, alquenos, aromáticos, aldehídos y ácidos carboxílicos. De acuerdo a la literatura, el espectro presenta tres zonas de gran importancia, la zona aromática entre 1600 cm^{-1} - 1400 cm^{-1} . Para $\text{C}=\text{O}$, en la región de los 1700 cm^{-1} presenta la señal característica y fuerte para aldehídos aromáticos, otra señal importante es la de alquenos $\text{C}=\text{O}$ alrededor de los $1300\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ tenemos traslapes de señales $-\text{C}-\text{H}$, $=\text{C}-\text{H}$, adicional presenta una señal muy ancha en la zona de los $3400\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ característica para OH [15,85,91,92].

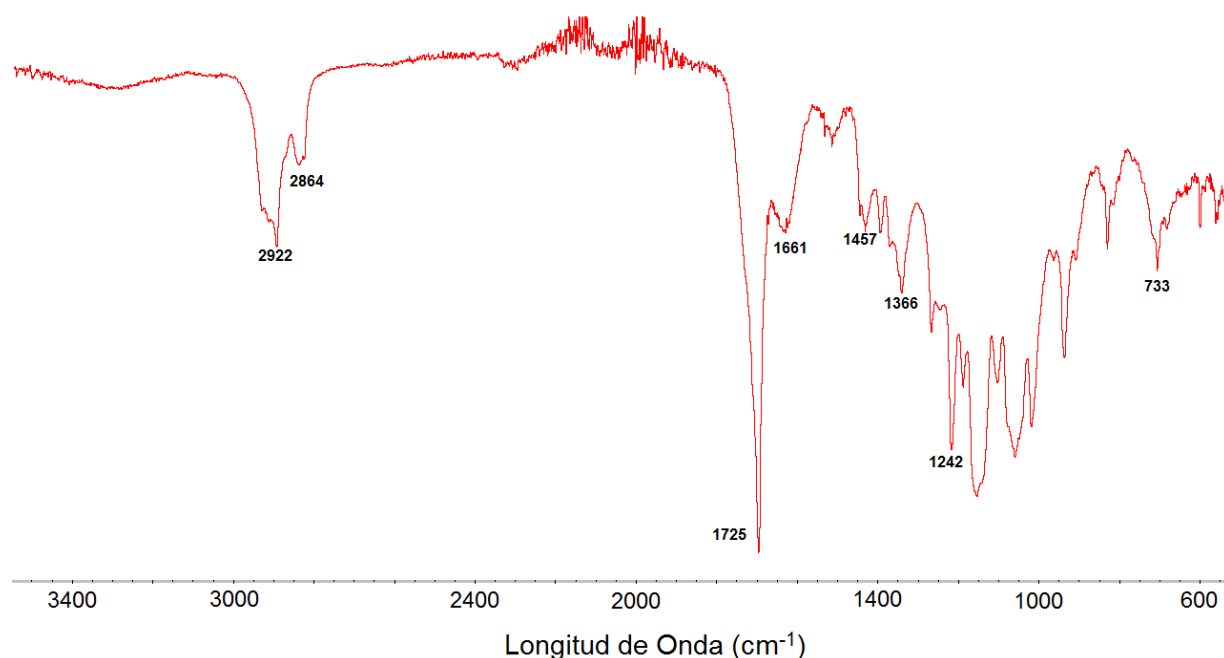


Figura 13. FTIR PLGA 50:50.

Generalmente, para vibraciones asimétricas el grupo metino ($-\text{CH}$) de la cadena alifática, aparecen en dos bandas muy débiles, comparadas con el resto de las señales, la primera a 2962 cm^{-1} para vibraciones asimétricas y la segunda a 2872 cm^{-1} . En la figura 13 podemos observar dos señales a 2922 y 2864 cm^{-1} que se asignan al grupo metino ($-\text{CH}$) que se encuentra en la cadena de la estructura. Para compuestos que tienen grupos del tipo éster, presentan una banda principal a 1725 cm^{-1} , y la conjugación de la parte R absorbe a la derecha, mientras que la parte del O con la R' mueve la absorción a la izquierda.

Dependiendo la estructura resonante del compuesto que se estudia, puede ser que en la parte carbono doble enlace con oxígeno, tenga un efecto resonante en el siguiente enlace oxígeno carbono, generando un doble enlace en esta última parte, dicho efecto resonante genera una segunda señal a la derecha de la señal principal, la intensidad de la segunda señal dependerá de la fuerza del efecto resonante que presente el compuesto. En nuestro caso, es una señal pequeña a 1661 cm^{-1} . Para identificar al enlace C-O proveniente de grupo éster, generalmente se asignan una serie de señales muy fuertes entre $1300 - 1000\text{ cm}^{-1}$, la presencia de diversas señales en esa área, es común para muestras en donde la molécula presenta enlaces de este tipo, como es el caso para el PLGA, en el espectro observamos señales a 1366 , 1242 , 1178 1085 y 1045 cm^{-1} , por lo tanto, nuestro espectro es consistente.

Las señales que aparecen en regiones entre los 1600 a 1500 cm^{-1} , consideradas de menor relevancia, también son consistentes con los espectros para PLGA. Para el grupo metileno, ($-\text{CH}_2$) las señales de absorción están aproximadamente en 1450 cm^{-1} , mientras que para el grupo metil ($-\text{CH}_3$) absorbe a 1375 cm^{-1} . Generalmente es la intensidad de los picos están en función de la estructura a estudiarse, pero es consistente la intensidad del grupo metil con respecto al metileno. De acuerdo a nuestro espectro, la señal de menor intensidad es asignada para el metileno a 1457 cm^{-1} , mientras que para el grupo metil a 1366 cm^{-1} , presenta una señal de mayor intensidad con respecto a la anterior.

Para el enlace C-H de los alquenos, tienen dos tipos de vibraciones: dentro y fuera del plano. Las vibraciones dentro del plano son del tipo tijera, y aparecen a 1415 cm^{-1} , esta señal normalmente es de baja intensidad, casi imperceptible. En nuestro espectro se alcanza a observar a 1419 cm^{-1} . Sin embargo, una serie de señales, de mayor relevancia, aparecen en un área muy extensa, entre 1000 y 650 cm^{-1} , dichas bandas tienen características bien definidas, una serie de picos muy intensos que es imposible no observar.

7.2.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

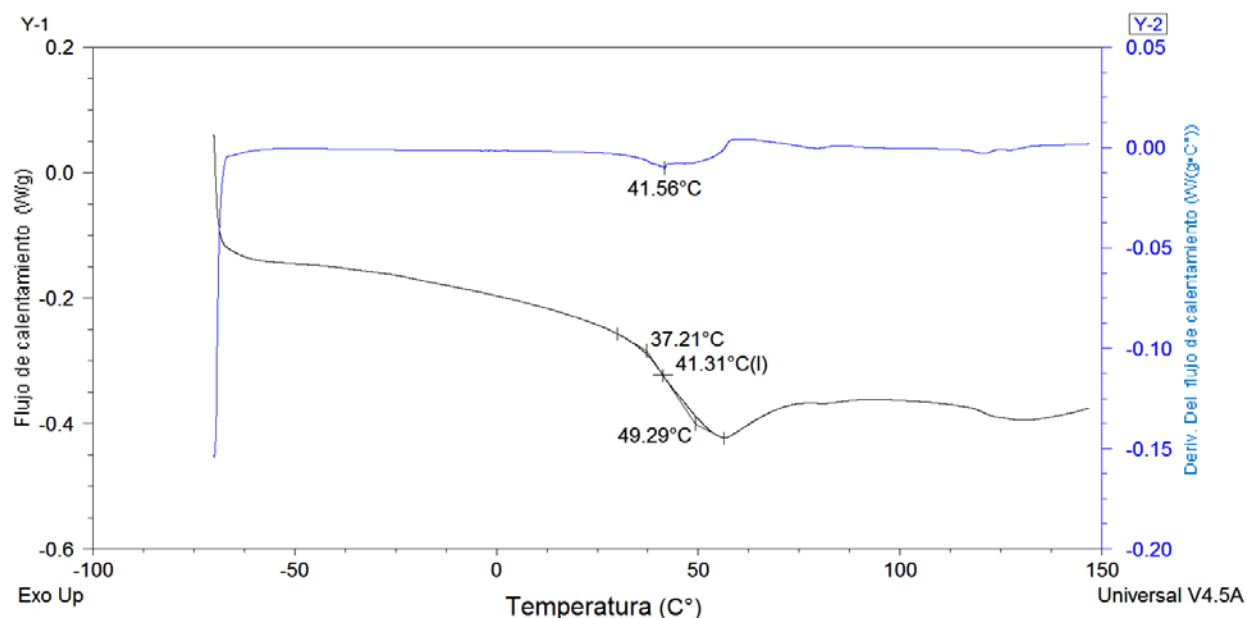


Figura 14. Termograma PLGA.

El DSC de la figura 13, nos muestra el comportamiento del material durante un periodo de tiempo a diversas temperaturas. Igual que en TGA, los análisis no se completaron, pero se puede observar que hubo una evaporación entre los 50°C y 60°C, la forma de esta curva es característica de una evaporación de humedad o solvente. Asumimos que la transición vítrea ocurrió alrededor de los 55°C y 56°C como se tenía esperado. Para este termograma, mediante el programa TA instruments, se obtuvo la segunda derivada del gráfico, para verificar el valor de la temperatura de transición vítrea del material (T_g), por lo tanto, podemos observar que dicha fase inicia alrededor de los 37°C y termina a los 49°C, siendo la T_g a los 41°C. Los valores obtenidos para la temperatura de transición vítrea (T_g), alrededor de los 48°C, de acuerdo a la literatura, es debido al efecto que genera el fármaco que esta emplea [85]; en otro estudio con PLGA, se encuentra que la temperatura de transición vítrea se ve influenciada por el fármaco, localizándola alrededor de los 47°C, cuando utiliza prilocaina [85].

7.2.3. Análisis Termogravimétrico (TGA)

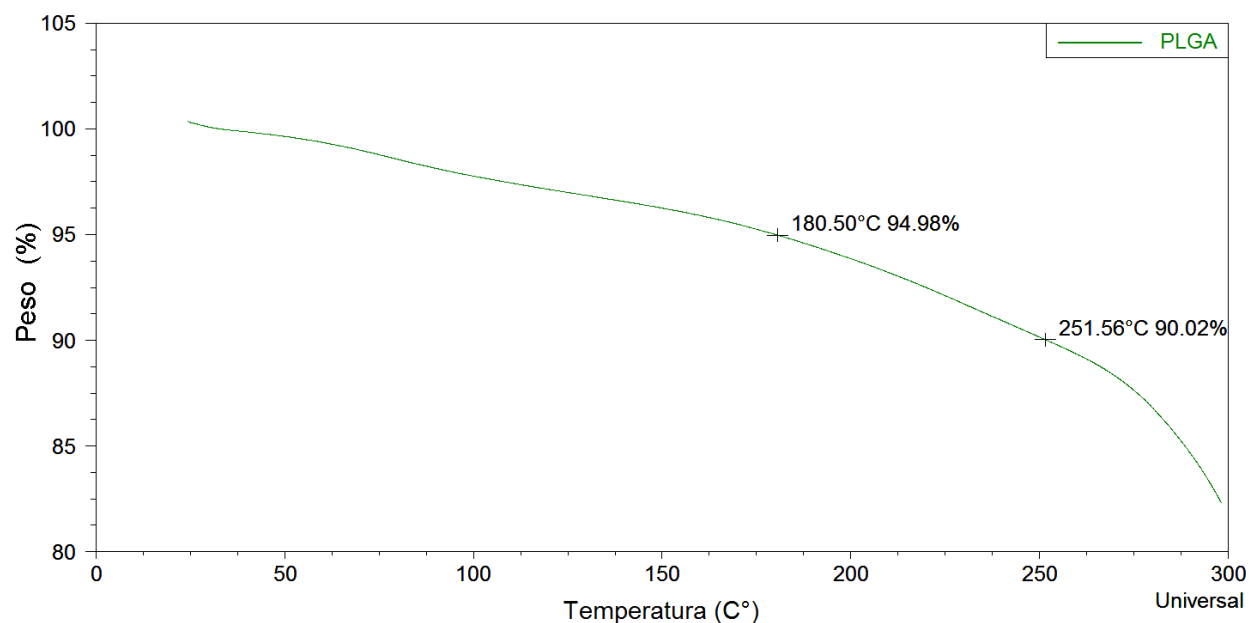


Figura 15. Termograma PLGA 50:50 (TGA)

Como se observa en la figura 15, se muestra el comportamiento del PLGA 50:50 del tipo cristalino. Observamos que presenta una pérdida de material a los 180°C del 5% aproximadamente y otra a 252 °C del 10%. Es importante mencionar que aún no había una degradación completa del material a los 300 °C por ello se confirma que el material es estable a esa temperatura.

7.2.4. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

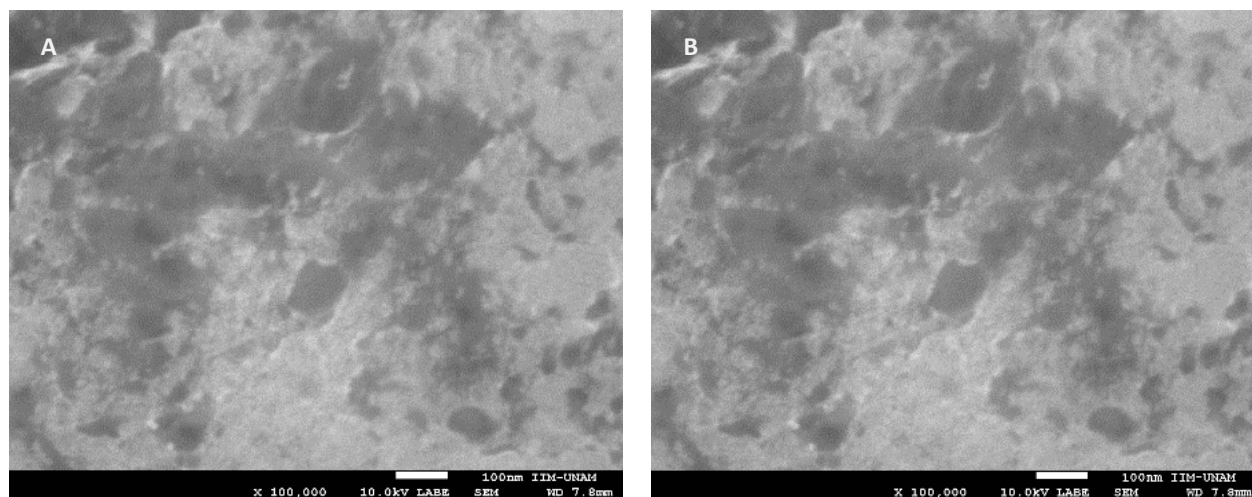


Figura 16. Microscopia electrónica de barrido PLGA, A) corresponde a PLGA 50:50 cristalino (100 x); B) PLGA 50:50 amorfo (100 x)

Las micrográficas que a continuación se presentan en la figura 16, corresponden PLGA 50:50 cristalino y PLGA 50:50 amorfo. Los films obtenidos presentaban apariencia muy similar, aunque su forma original es muy diferente. Durante la disolución del polímero en cloroformo se observó disolución lenta del PLGA 50:50 amorfo, además que durante la evaporación del solvente, la solidificación del film es muy lenta, comparada con el PLGA cristalino.

7.3. Tornillos PLGA

7.3.1. Espectroscopia Infrarroja de Fourier (FTIR)

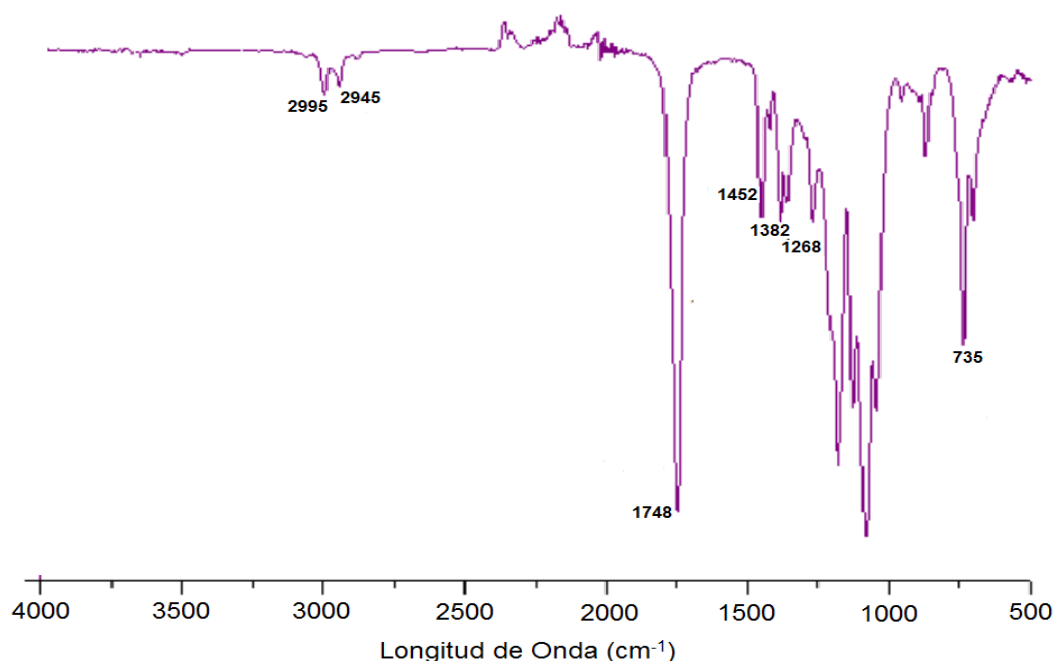


Figura 17. Espectro infrarrojo de Tornillo PLGA 85:15

El espectro infrarrojo que a continuación se presenta en la figura 17, corresponde al tornillo de PLGA 85:15, se observa que los grupos funcionales mostrados concuerdan con espectros de referencia, en donde los grupos funcionales del PLGA se observan alrededor de 2924 cm^{-1} para los hidrocarburos alifáticos, a 1745 cm^{-1} el grupo carbonilo y para el metileno son tres señales a los 1485 cm^{-1} , 1385 cm^{-1} y 1250 cm^{-1} [92]. Respecto al espectro obtenido del tornillo de PLGA, el rango de número de onda de 2995 cm^{-1} y 2945 cm^{-1} corresponde a los hidrocarburos alifáticos, en 1748 cm^{-1} al grupo carbonilo, las señales a 1452 cm^{-1} , 1382 cm^{-1} y 1268 cm^{-1} corresponde a metileno. En general, podemos observar que las señales de nuestro espectro corresponden a las reportadas en la literatura.

7.3.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

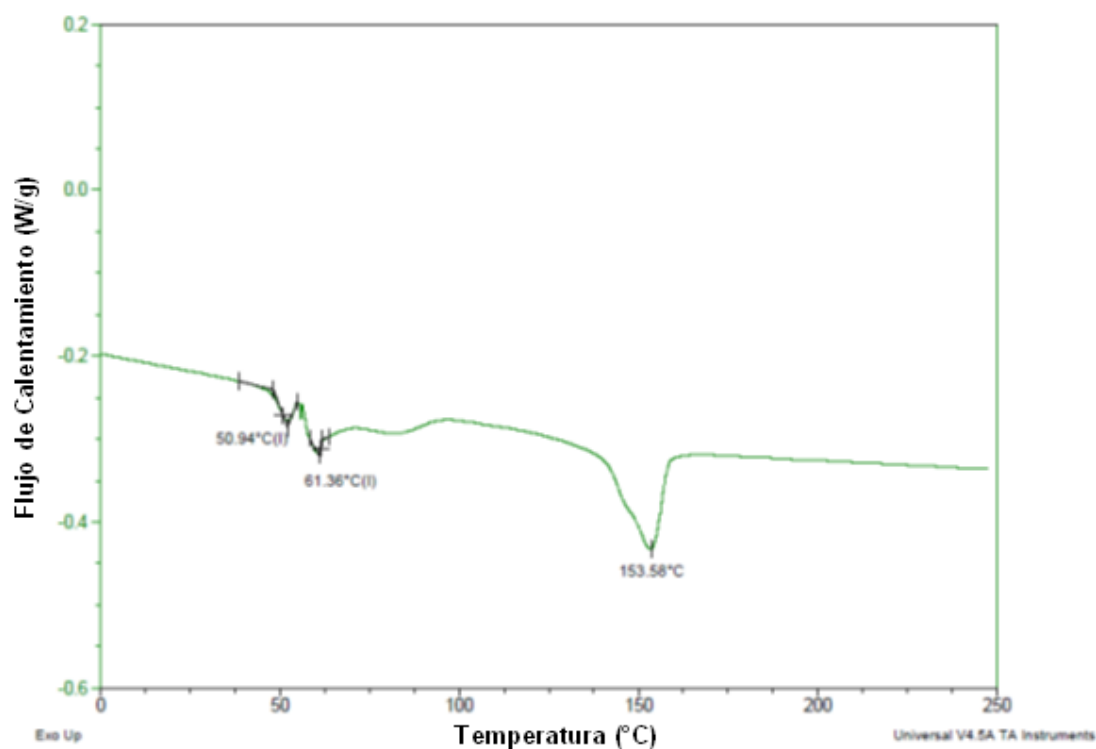


Figura 18. Termograma infrarrojo de Tornillo PLGA 50:50

En la figura 18, se puede observar el termograma correspondiente al tornillo de PLGA 50:50, el cual presenta una temperatura de transición vítrea del PLA a 61.3 °C así como la del PGA que corresponde a 50.9 °C, se observa que el punto de fusión del copolímero a 153.8 °C.

7.3.3. Análisis Termogravimétrico (TGA)

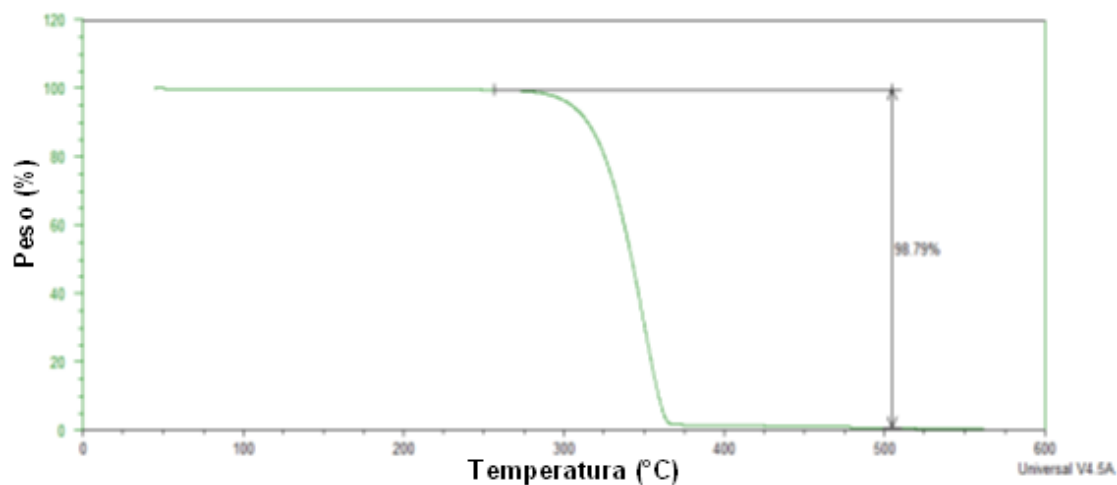


Figura 19. Espectro infrarrojo de Tornillo PLGA 50:50

El termograma de la figura 19, podemos observar que el análisis inicia desde los 25 °C hasta los 550 °C, inicia el proceso de degradación alrededor de los 260 °C y la pérdida del 98.79% de la muestra ocurre alrededor de los 360 °C.

7.3.4. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

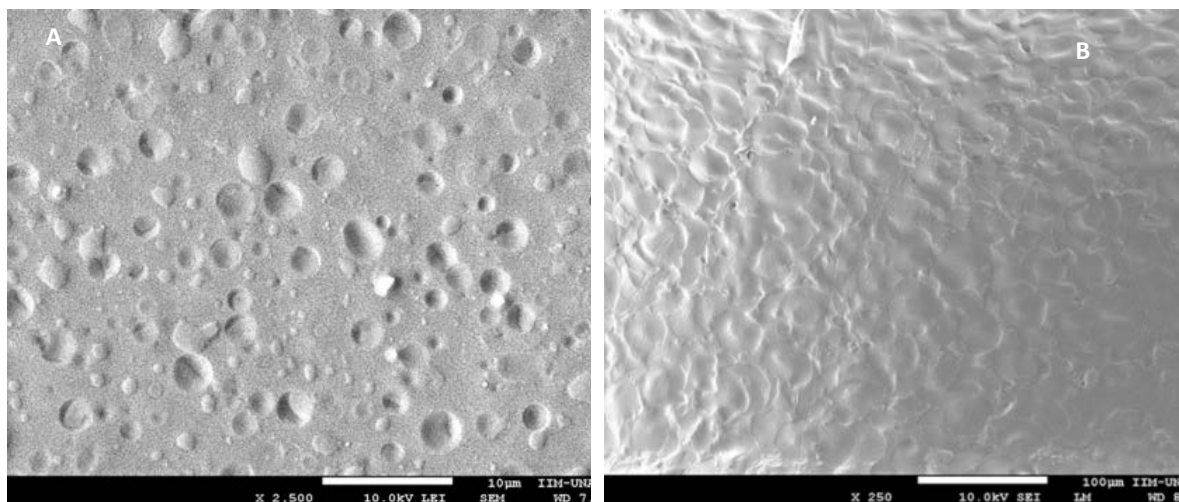


Figura 20. A) Micrografía de PLGA en película (electrones de baja energía) (2,500 x). B) Micrografía de Tornillo PLGA (electrones secundarios) (250 x).

En la figura 20 B) se puede apreciar la superficie no lisa del tornillo, una posible consecuencia del proceso de manufactura de moldeo por inyección. En la figura 20 A), la superficie se observa rugosa, con hendiduras uniformes sobre la superficie. Además, presenta una distribución homogénea del material.

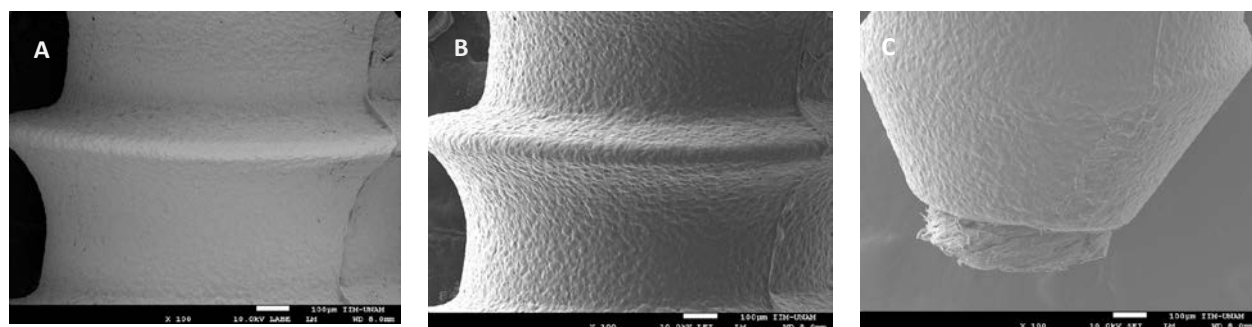


Figura 21. A) Micrografía de Tornillo PLGA 85:15 (100 x), B) Micrografía de Tornillo PLGA 85:15(100 x), C) Vista inferior (100 x).

En la figura 21, se observa residuos, que indican el método de fabricación del tornillo, moldeo

por inyección, ya que se puede observar el punto de inyección en punta de la pieza. La superficie se muestra una distribución homogénea del material.

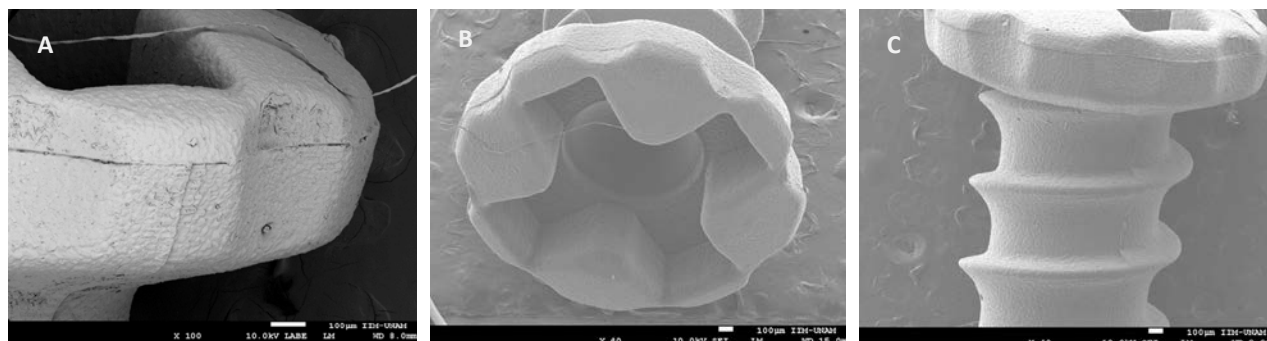


Figura 22. A) Vista lateral superior (100 x), B) Vista frontal superior (40 x), C) Vista lateral (40 x). La figura 22 muestra el área superior y lateral del tornillo se observa la hendidura que hace notar que el método de fabricación es moldeo por inyección.

7.4. Fibras Poli(DL-lactida-co-glicólico) y Lignina (LIG)

7.4.1. Espectroscopia Infrarroja de Fourier (FTIR)

En el espectro de la figura 23, observamos la serie PLGA-LIG. De acuerdo a la literatura, se asignan 5 señales características de la estructura del PLGA. Alrededor de los $1765 - 1740 \text{ cm}^{-1}$ se asigna el pico a los enlaces $\text{C}=\text{O}$, mientras que para los enlaces $-\text{C}-\text{C}-\text{O}$ se asigna la señal entre los $1300 - 1080 \text{ cm}^{-1}$. Para los enlaces del tipo éter $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ aparece entre los $1085 - 1190 \text{ cm}^{-1}$. El grupo de estiramientos del $-\text{CH}$, $-\text{CH}_2$ y $-\text{CH}_3$ del polímero se observa alrededor de los $3000 - 2900 \text{ cm}^{-1}$. A 1383 cm^{-1} se asigna al metilo ($-\text{CH}_3$) y a 1423.42 cm^{-1} al metileno ($-\text{CH}_2$). Finalmente, los picos que se observan alrededor de 869 cm^{-1} corresponden al enlace $\text{C}-\text{C}$. Entre $1500 - 1250 \text{ cm}^{-1}$ se pueden observar la deformación del enlace $-\text{CH}_2$ y $-\text{CH}_3$; de $1350 - 1150 \text{ cm}^{-1}$ se observan las vibraciones CH y CH_2 y entre $1300 - 1150 \text{ cm}^{-1}$ el estiramiento del enlace éster $-\text{C}-\text{O}$ [22,92-94].

En lo que respecta al espectro de FTIR lignina, Aunque algunas variedades de lignina muestran señales características entre $1700 - 1050 \text{ cm}^{-1}$ [22], dichas señales también pueden verse desplazadas entre $1705 - 1735 \text{ cm}^{-1}$, las cuales son asignadas para el estiramiento del carbonil ($\text{C}=\text{O}$) [15-20,35,98]. Para lignina Kraft, se ha identificado que entre $1595 - 1610 \text{ cm}^{-1}$ y $1511 - 1498 \text{ cm}^{-1}$ se asigna para el grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$). Las bandas que aparecen a 1600 cm^{-1} , 1515 cm^{-1} y 1425 cm^{-1} son atribuidas a las vibraciones aromáticas del enlace $\text{C}-\text{C}$ [15-20,35,36,39-43,45,47,98] sin embargo, entre $1431 - 1428 \text{ cm}^{-1}$ pueden observarse vibraciones del $-\text{C}-\text{H}$ del anillo aromático en el plano de deformación [98]. Alrededor de los 2960 cm^{-1} , 2925 cm^{-1} y 2850

cm^{-1} se asignan a las vibraciones del metino (CH), metileno (CH_2) y el metilo (CH_3) [35,36,39-43,45,47] las señales alrededor de los 3430 cm^{-1} [95,96], 1630 cm^{-1} y 574 cm^{-1} se asignan a las vibraciones de los enlaces -OH [35,36,39-43,45,47]. Las señales alrededor de los 1300 cm^{-1} y 1200 cm^{-1} se asignan a la presencia de los grupos siringil y guaiacil [35,36,98] sin embargo, se ha encontrado que las señales a 1270 cm^{-1} , 1125 cm^{-1} , 855 cm^{-1} y 810 cm^{-1} corresponden a la estructura guaiacil, mientras que el pico a 1325 cm^{-1} se asigna a las vibraciones de estiramiento del enlace C-O del anillo aromático del siringil [43,95] aunque en general, en esas regiones se asignan las señales al carbonil C-O del grupo fenólico que esté presente en mayor proporción en la lignina. A 1125 cm^{-1} se asigna también a la deformación del grupo metoxy ($\text{R}' - \text{O}-\text{CH}_3$) y finalmente, para las señales que aparecen por debajo de los 1000 cm^{-1} son asignadas para las vibraciones de las deformaciones del enlace C-H del anillo fenólico [98]

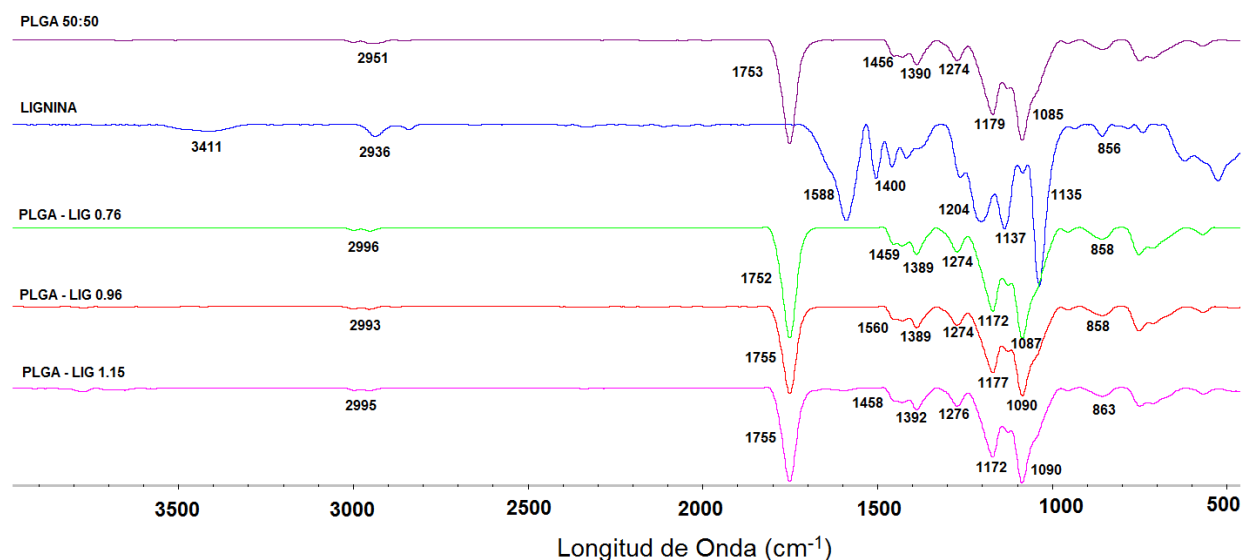


Figura 23. Espectro de la Serie PLGA-LIG (FTIR)

En el espectro de la figura 23, observamos en las tres series de muestras que las señales predominantes son del polímero, puesto que la cantidad de lignina está en menor proporción. De acuerdo a la literatura, las señales características de la presencia de lignina en diversas mezclas se corroboran con la presencia de las señales características en la región de los $1500 - 1100 \text{ cm}^{-1}$, puesto en ésta región se asigna la presencia del compuesto siringil y guaiacil de la lignina [35,43,61].

También se observan ligeros cambios en las bandas alrededor de los 1750 cm^{-1} , que corresponde al grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) tanto para la lignina como para el polímero, en el área de los $1460-1270 \text{ cm}^{-1}$, se observan ligeros movimientos en dichas bandas que corresponden las vibraciones de los enlaces del metino (CH), metileno (CH_2) y el metilo (CH_3) [31,41] para lignina así como entre los $1190-1000 \text{ cm}^{-1}$ que se asignan para las vibraciones por deformaciones o

estiramientos del enlace CO entre el polímero y la lignina.

7.4.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El siguiente termograma, figura 24, corresponde al poli(DL-lactida-co-glicólico) (PLGA 50:50), dicho análisis se llevó a cabo con dos corridas desde 0°C hasta 150°C en una atmosfera de nitrógeno con un flujo de 20 ml/min. El grafico azul representa la primera corrida, en donde encontramos un pico máximo a 47.87°C de T_m mientras que el grafico rojo representa a la segunda corrida con una temperatura de transición vítrea (T_g) 38.44°C con una ΔC_p de 0.4269 J/g°C

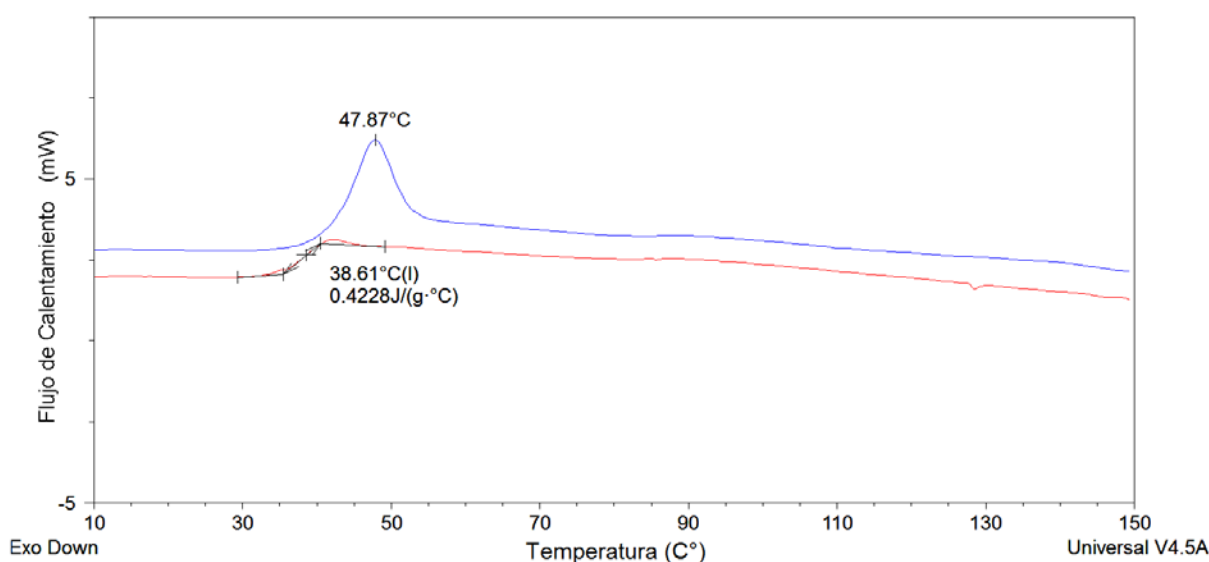


Figura 24. Termograma de poli (DL lactida-co-glicólico) (DSC)

Con este polímero, podemos observar como en el primer calentamiento, la temperatura de fusión, mientras que en la segunda, podemos observar claramente la temperatura de transición vítrea (T_g) a 37.45°C con un diferencial de capacidad calorífica de (ΔC_p) 0.431 J/g°C valores ligeramente cercanos a los reportados en literatura, que aunque la mayoría indica que la T_g está alrededor de los 45°C para un PLGA 50:50 amorfo [25,23,28,60,90] sin embargo en otro estudio reportan un T_g corregido con ΔC_p de 0.42 J/g°C [3]. En la tabla 3, observaremos la temperatura de transición vítrea para nuestras muestras analizadas.

Tabla 4. Análisis térmico por DSC de PLGA con carga de Lignina (LIG)

Muestra	T_m (°C)	T_g (°C)	ΔC_p (J/g°C)	ΔH_m (J/g)
Lignina	142.43	-	-	523.1
PLGA 50:50	47.87	38.61	0.4228	-

PLGA – LIG 0.76 %wt	49.23	30.07	0.4400	-
PLGA – LIG 0.96 %wt	48.90	29.24	0.3141	-
PLGA – LIG 1.15 %wt	49.61	41.85	0.5426	-

Es importante recordar que entre mayor sea el cambio de ΔC_p , aumenta la probabilidad de propiciar un estiramiento entre las redes de la matriz polimérica y por ende, que permita el flujo de los sustituyentes (fármacos, células u otros componentes) con mayor rapidez y a su vez su degradación debiera de ser un poco más rápida.

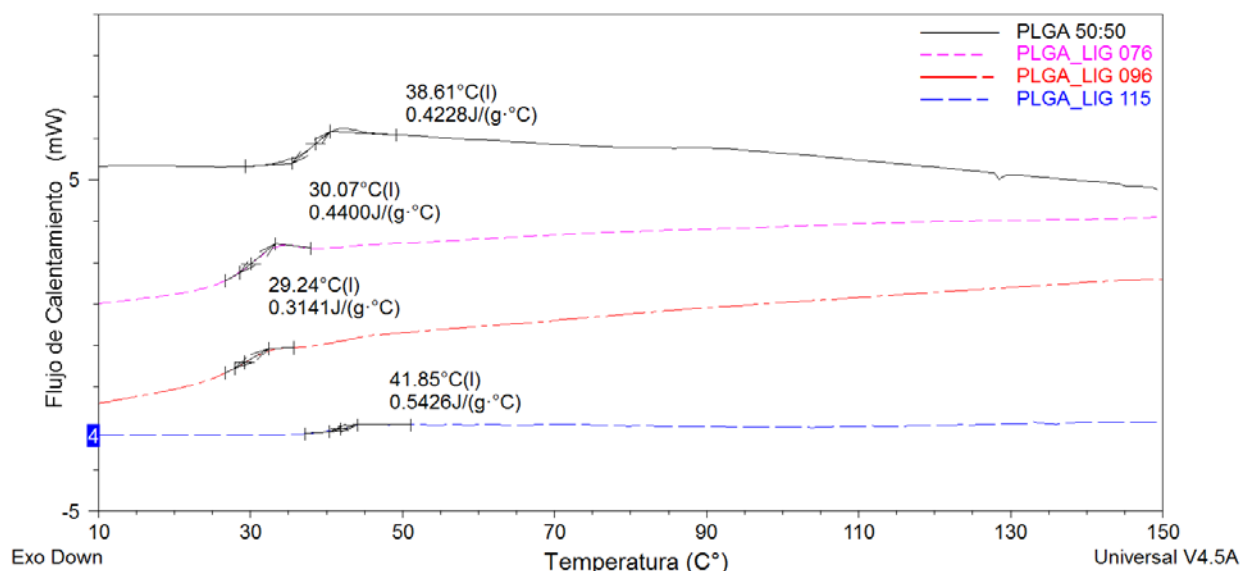


Figura 25. PLGA 50:50-LIG a diferentes concentraciones (DSC)

Para esta serie de muestras, en la figura 25, observamos un incremento en la T_g al aumentar la cantidad de LIG en el polímero. En la primer muestra de PLGA-LIG 0.76 observamos la T_g a 30.07°C con ΔC_p 0.4400 J/g°C, para la segunda muestra la T_g a 29.24°C con ΔC_p 0.3141 J/g°C, y para la tercer muestra la T_g a 41.85°C con ΔC_p 0.5426 J/g°C.

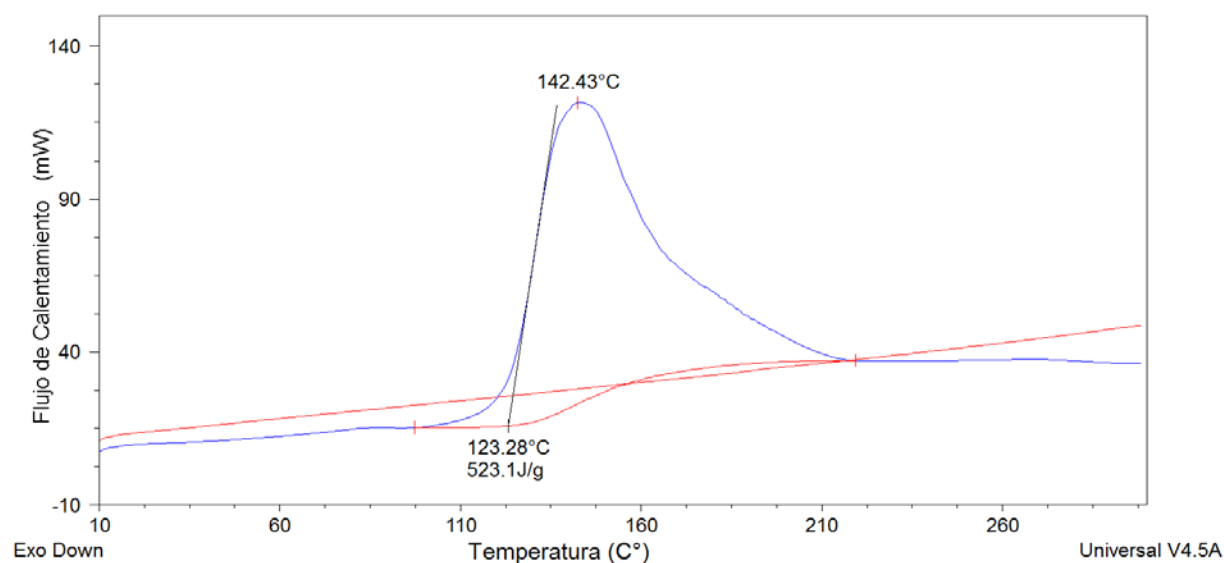


Figura 26. Lignina (LIG) (DSC)

El termograma de la figura 26, corresponde Lignina, dicho análisis se llevó a cabo con dos corridas desde 0°C hasta 300°C en una atmosfera de nitrógeno con un flujo de 40 ml/min. El grafico azul representa la primera corrida, en donde encontramos un pico máximo que corresponde a la temperatura de fusión (T_m) a 142.43°C con una entalpia de 523.1 J/g; mientras que el grafico rojo representa a la segunda corrida, dicha corrida no muestra señal alguna puesto que estamos hablando de un material amorfo.

7.4.3. Análisis Termogravimétrico (TGA)

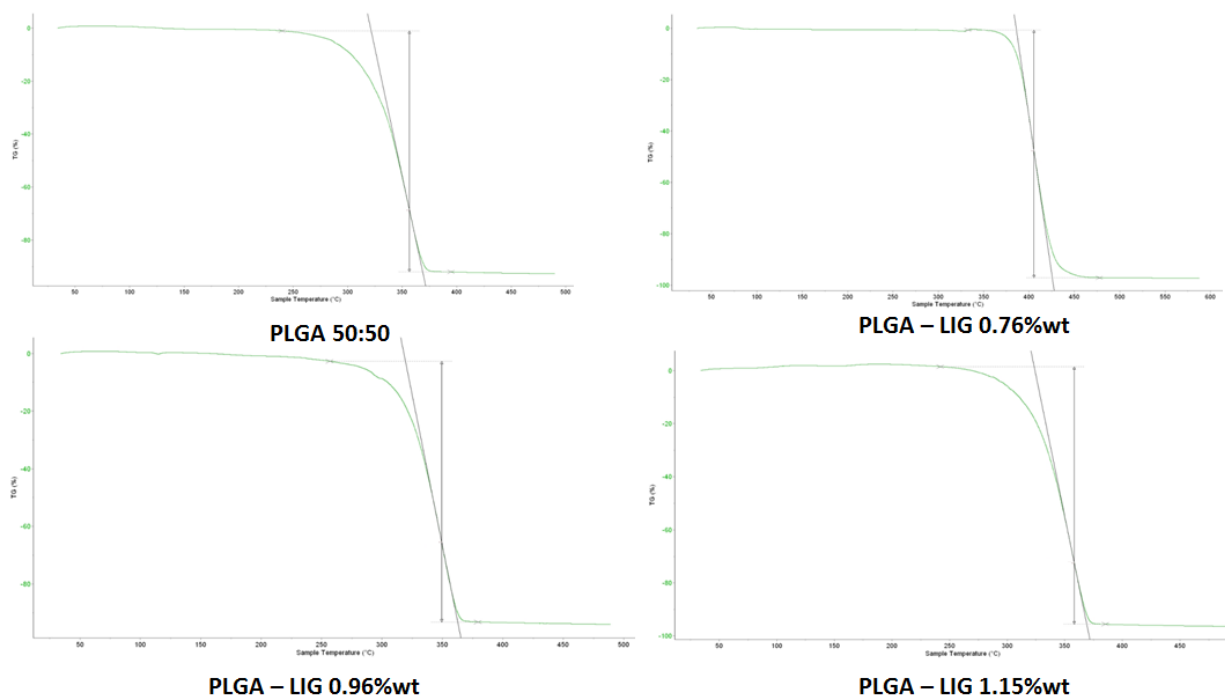


Figura 27. Espectro de la Serie PLGA-LIG (FTIR)

De acuerdo a los resultados de la serie PLGA-LIG, figura 27, se observa que el polímero, no es afectado por la presencia de lignina en el sistema, no se observa desplazamiento significativo en ninguno de los termogramas con respecto al del polímero PLGA 50:50. En la figura PLGA 50:50 se observa que hay una pérdida del 91% en peso de la muestra colocada inicialmente. Por otro lado para la muestra PLGA-LIG 0.76%wt se pierde un 96% en peso mientras que para la muestra PLGA-LIG es del 91% y PLGA-LIG 1.15 es del 97% en peso.

7.4.4. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

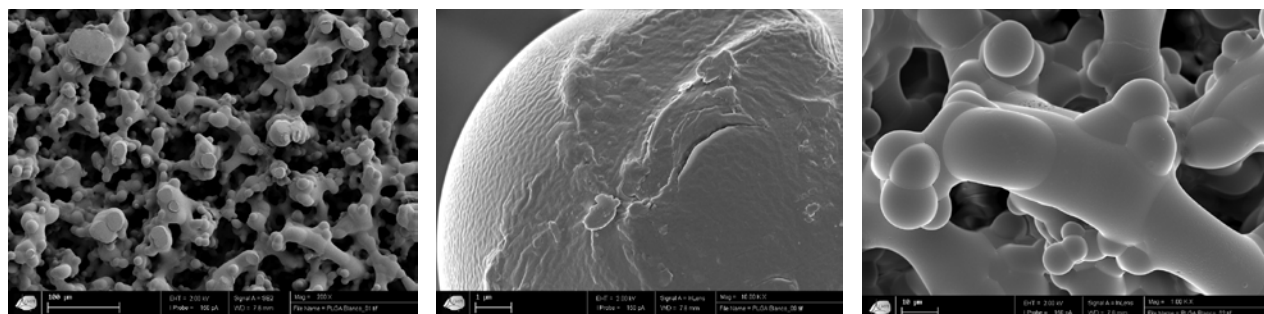


Figura 28. Micrografías de las fibras PLGA 50:50 (200X, 10.0X 5.0X).

Las micrografías que se aprecian en la figura 28, se muestra que el material obtenido no presentan la formación de fibras como en la serie anterior, creemos que esto puede ser causado por la humedad, el solvente, el tiempo de inyección, que no propician la formación de las fibras definidas y homogéneas.

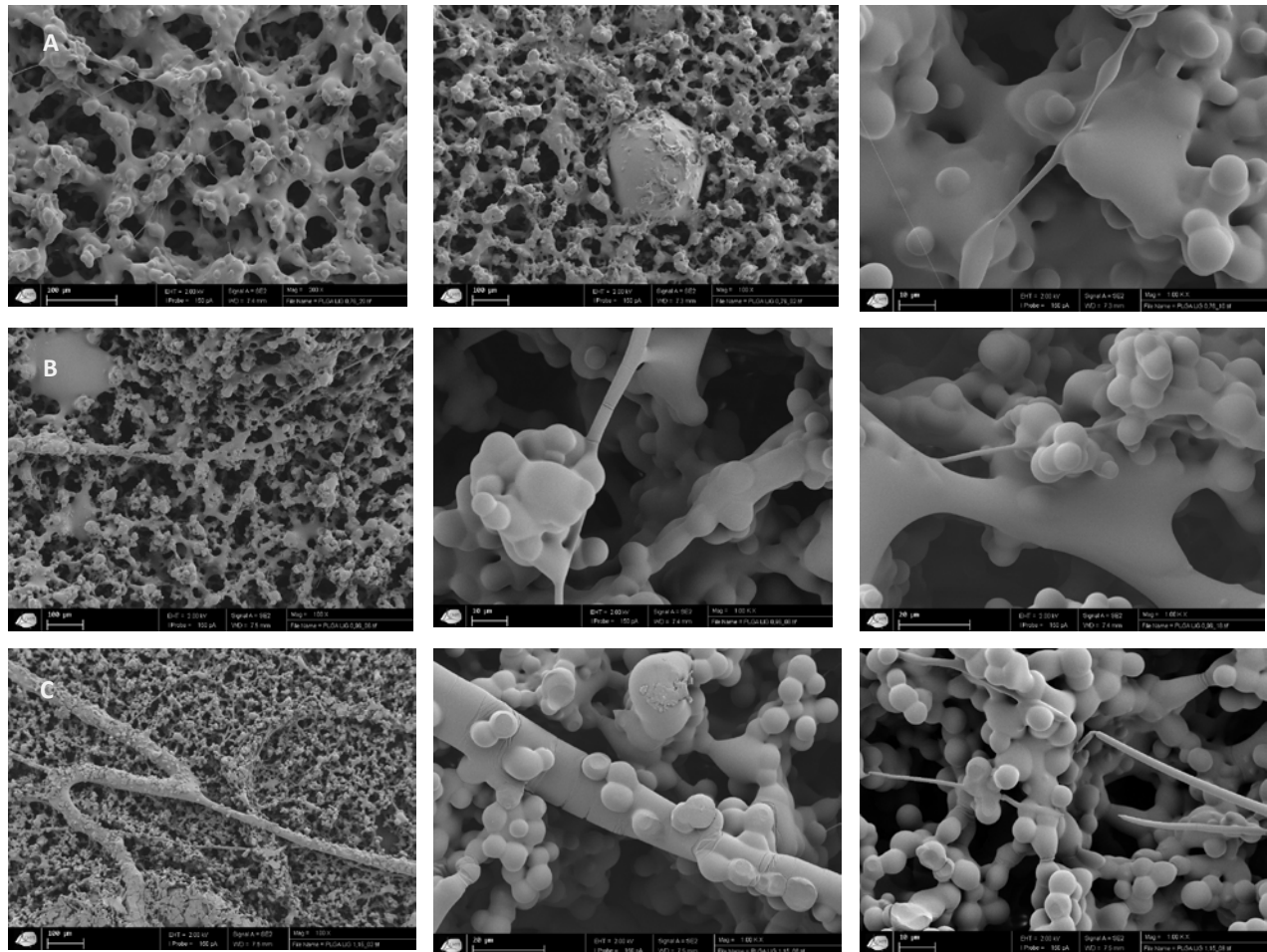


Figura 29. Micrografías de las fibras A) PLGA-LIG 0.76 (1.0X, 5.0X 10.0X), B) PLGA-LIG 0.96 (1.0X, 5.0X 10.0X), y C) PLGA-LIG 1.15 (1.0X, 5.0X 10.0X).

Como se puede observar en la figura 29 A, las fibras obtenidas de PLGA-LIG 0.76, no se lograron formar correctamente debido al porcentaje de humedad elevado durante su producción. En la figura 29 B, Similar a las micrografías anteriores, se observa la nula formación de fibras, pero un mayor número de formaciones semi-esféricas en estas fibras.

De acuerdo a estudios de parámetros de en el electrohilado, definen cuatro grados de concentración para soluciones de polímeros en solventes adecuados o buenos (1) diluido, (2) semidiluido no entrecruzado, (3) semidiluido entrecruzado y (4) concentrado. Explica que la

transición entre una concentración diluida a una semidiluida no entrecruzada, se genera una concentración “intermedia” llamada concentración de superposición, lo que ocurre en esta concentración es que las cadenas individuales del polímero que fueron separadas por el solvente en la concentración diluida comienzan a superponerse entre sí, pero sin entrecruzarse, y como la concentración va en aumento, el volumen hidrodinámico disponible en la solución genera entrecruzamientos en las cadenas, dicho proceso es vital para la formación de las fibras. Por otro lado la transición entre un semidiluido no entrecruzado y un semidiluido, se le conoce como concentración de entrecruzamiento, y se cree que se requiere que una concentración cualquiera sea mayor o igual a esta antes de que se obtenga un electrohilado estable de fibras uniformes. En general, al graficar ambos tipos de mezclas de concentraciones (en escala logarítmica), generan un cambio en la pendiente cuando la viscosidad de la solución se traza frente a la concentración [61]. Partiendo de los dos grupos de mezclas anteriormente descritas se investiga el comportamiento y formación de las fibras de PLGA en cloroformo y N,N-dimetilformamida, en donde encuentran que se obtienen fibras uniformes y sin formación de perlas en concentraciones mayores y a partir del 4%, concentraciones mayores al 12% electrohilar se torna complicado debido al rápido secado de la solución en la punta de la aguja [55,61], aunque esto también puede suceder con las de menor concentración formando en las fibras una perla alargada no bien definida, mientras que en las del 12% se observan perlas bien definidas en las fibras [61]. Por lo tanto un foco de atención dentro del proceso de electrohilado es en el área de inyección de la muestra ya que de acuerdo a la explicación anterior, la serie de PLGA-LIG presenta una diversidad morfológica en las fibras no solo por la elevada humedad registrada durante su producción (40%) si no por la rápida evaporación del solvente durante su proceso. En general se puede ver la formación de un material entrecruzado, ya que donde se observa la formación de cada “esfera” hay una ramificación hacia diversas “fibras” principales dando como resultado una red, la cual es consistente con la explicación anterior.

7.5. Fibras Poli (ϵ -caprolactona) y Lignina (LIG)

7.5.1. Espectroscopia Infrarroja de Fourier (FTIR)

El espectro que se observa en la figura 30, corresponde a la serie PCL-LIG. Para identificar las señales de PCL se localizan fácilmente las bandas para el carbonilo (C=O) en estiramiento a 1723 cm^{-1} , a 2863 cm^{-1} el estiramiento simétrico para el metileno (CH_2) y a 2942 cm^{-1} se asigna al estiramiento asimétrico del metileno (CH_2), la banda que aparece a 1291 cm^{-1} y para los enlaces de C-O y C-C de la fase cristalina de la cadena principal del PCL [28,60]. Respecto a lignina, como se discutió en la serie anterior, tenemos las señales presentes para los grupos –

OH a 3435 cm^{-1} y en 540 cm^{-1} , las vibraciones del metino (CH), metileno (CH_2) y el metilo (CH_3) las encontramos en 2940 cm^{-1} y 2865 cm^{-1} .

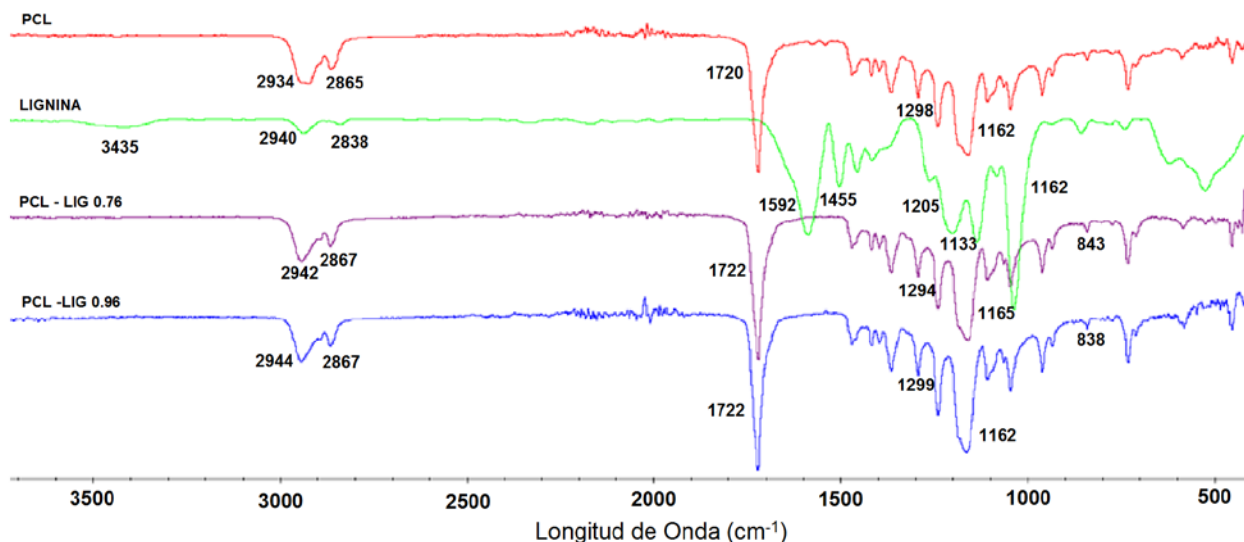


Figura 30. Espectro de la Serie PCL-LIG (FTIR)

De acuerdo con algunos experimentos reportados, las señales características de infrarrojo para observar la incorporación entre PLC y lignina, pueden encontrarse alrededor de los 1500 cm^{-1} , de los $2900 - 2800\text{ cm}^{-1}$. En general las señales de PCL no se desplazan significativamente en presencia de lignina. En un estudio de injertos de poli (ϵ -caprolactona) con lignina, en la serie de muestras que publican, para el análisis de FTIR, marcan dos áreas de importancia: la banda de los $3700 - 3100\text{ cm}^{-1}$ que, si bien conforme aumenta el contenido de PCL con respecto a lignina, esta banda se va desvaneciendo hasta casi verse imperceptible. La otra región de importancia esta entre los $1500 - 1400\text{ cm}^{-1}$, ya que es la región donde el carbonilo estira ($\text{C}=\text{O}$) y a medida que aumenta el contenido del polímero con respecto a lignina, se observa un incremento en la señal [80].

Para ambas series, observamos la presencia de lignina, sin embargo, la serie PCL-LIG es la que muestra resultados más favorables respecto a la incorporación y homogeneidad de las fibras.

7.5.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El termograma de la figura 31, podemos observar el comportamiento de Poli(ϵ -caprolactona) este análisis se llevó a cabo con dos corridas desde -70°C hasta 150°C en una atmosfera de nitrógeno con un flujo de 20 ml/min . El grafico con una entalpia de 54.26 J/g . El grafico rojo representa a la segunda corrida con un pico máximo de 52.84°C .

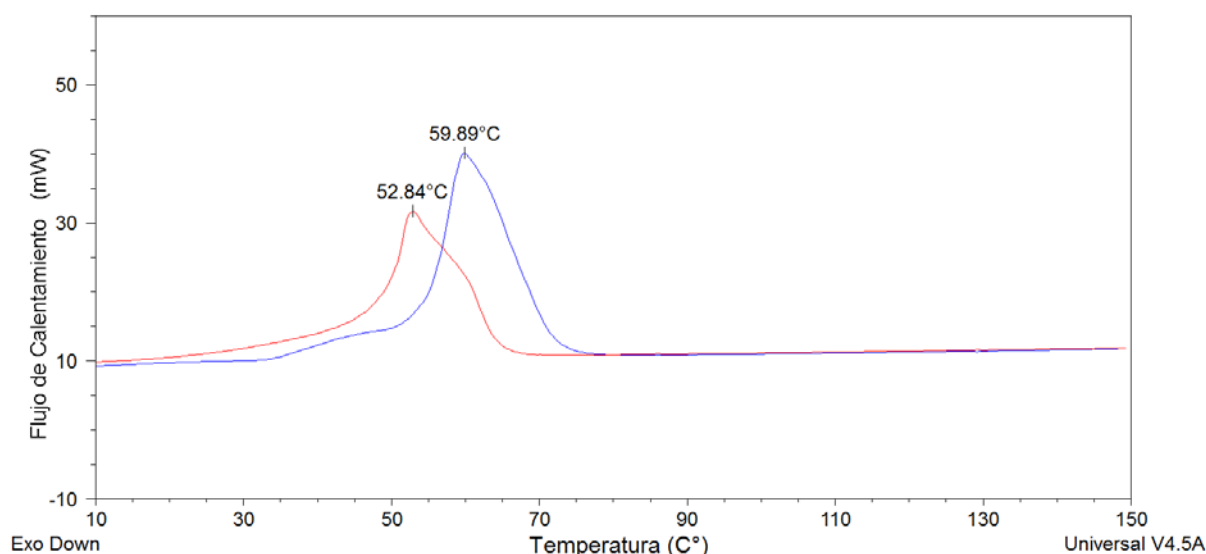


Figura 31. Termograma de Poli(ϵ -caprolactona) PCL (DSC)

El siguiente termograma, figura 32, podemos observar comparativo de las tres muestras de poli (ϵ -caprolactona) con lignina, (PCL-LIG). El comportamiento que observamos en las muestras es que conforme aumenta la cantidad de lignina (LIG) en las fibras, la temperatura de fusión (T_m) del polímero experimenta un ligero cambio en el decremento de esta temperatura. Además, que la forma del pico de cada muestra, conforme aumenta la cantidad de LIG, se ve ligeramente menos ancha. De acuerdo con la literatura, la entalpía para un material 100% cristalino de PCL es de 139.5 J/g [23,28,51]. Por lo tanto, en la tabla 4, se muestra la temperatura de fusión el porcentaje de cristalinidad para cada muestra.

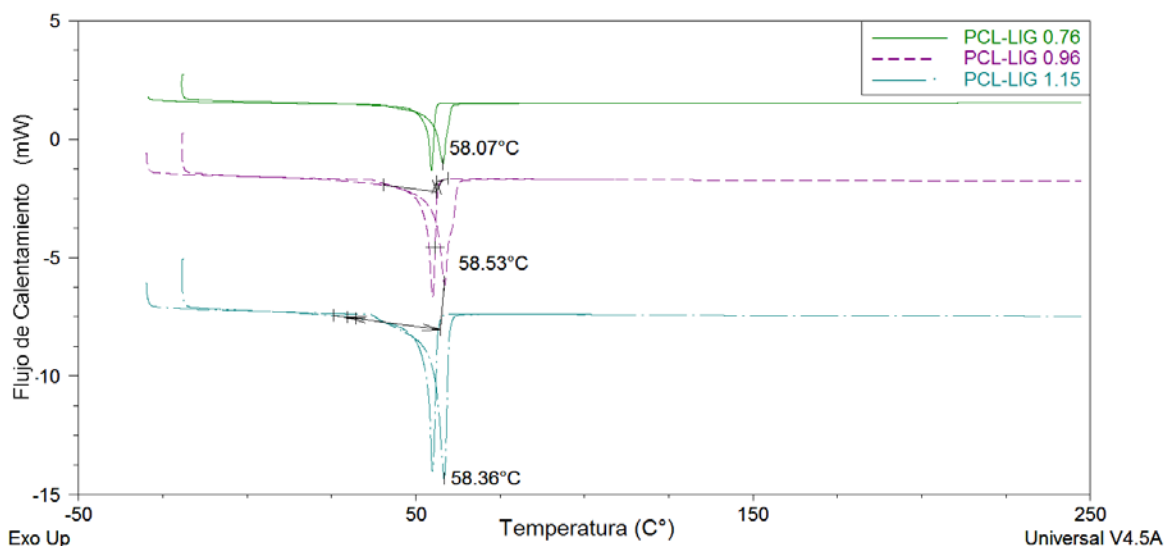


Figura 32. Termograma de PCL-Lig a diferentes concentraciones (DSC)

Para esta serie de muestras, el análisis se llevó a cabo con dos corridas desde -30°C hasta

250°C en una atmosfera de nitrógeno con un flujo de 20 ml/min. Observamos incrementa la T_g al aumentar la cantidad de LIG en el polímero. En la primer muestra de PCL-LIG 0.76 observamos la T_g a 55.28°C con ΔC_p 1.585 J/g°C, para la segunda muestra la T_g a 55.70°C con ΔC_p 1.047 J/g°C, y para la tercer muestra la T_g a 32.28°C con ΔC_p 1.083 J/g°C

Tabla 5. Análisis térmico por DSC de PCL con carga de Lignina (LIG)

Muestra	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)	X_c (%)*
Poli(ε-caprolactona)	52.84	55.28	39.62
PCL-LIG 0.76	53.21	39.24	28.12
PCL-LIG 0.96	52.89	39.68	28.44
PCL-LIG 1.15	53.20	55.36	39.68

* $X_c = \Delta H / \Delta H_m^\circ$, con $\Delta H_m^\circ = 139.5$ J/g, entalpia de fusión de la PCL 100% cristalino. [4]

De acuerdo con un estudio en el que preparan injertos de PLC-Lignina, indica que cuando las cadenas de PCL que se injertan son corta y, por lo tanto, relativamente móviles, la T_g está alrededor de los -42°C y por ende no pueden organizarse en estructura cristalina alrededor de la lignina, para que esto ocurriera, PCL debiera tener cadenas más largas [40]. De acuerdo con otros estudios, se ha demostrado que al incorporar un porcentaje mayor al 50% de lignina a mezclas con PCL, la temperatura de transición, fusión y la cristalinidad no se mantenían constantes, incluso la temperatura de fusión no se observaba. Por lo tanto, Lignina influye en las propiedades térmicas, mecánicas y reológicas de dichas mezclas [97].

7.5.3. Análisis Termogravimétrico (TGA)

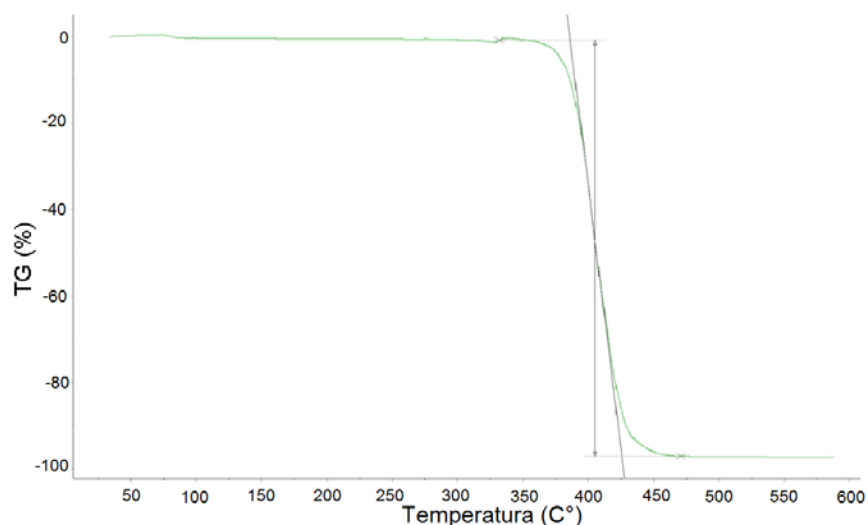


Figura 33. Termograma PCL (TGA)

El análisis para este polímero, se programó desde 30 °C hasta 400°C en una atmósfera de nitrógeno con un flujo de 10 ml/min. En la figura 33, observamos el termograma correspondiente a poli (ϵ -caprolactona), la degradación del polímero inicia alrededor de los 330°C y culmina a los 470°C con una pérdida de masa del 96 %.

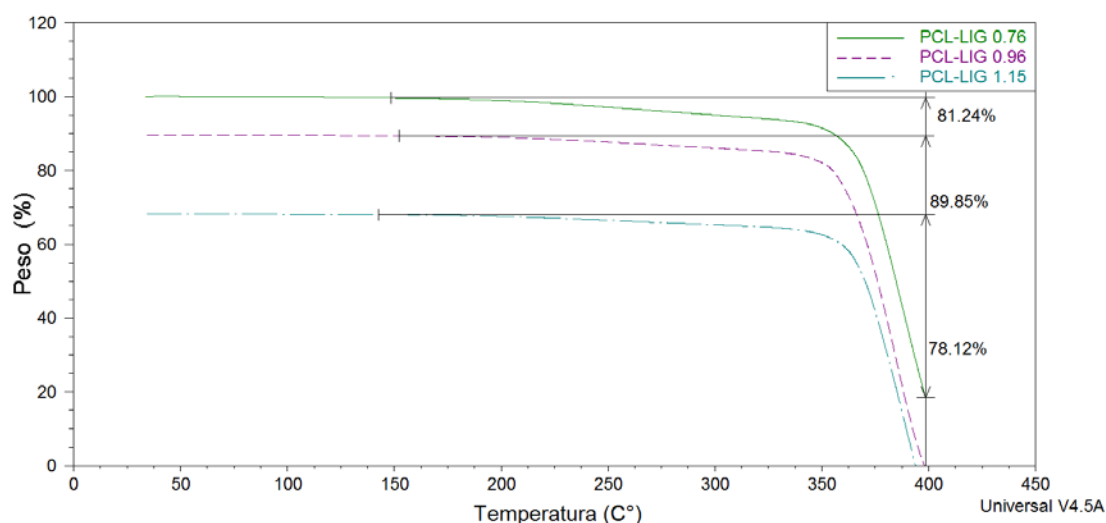


Figura 34. PCL-LIG a diferentes concentraciones (TGA)

Las condiciones de análisis para este termograma iniciaron a una temperatura ambiente hasta los 400°C, en atmósfera de nitrógeno a un flujo de 50 ml/min. En la figura 34, podemos observar que la degradación de muestra inicia alrededor de los 150°C y al llegar a los 400°C, la muestra PCL-LIG 0.76 tiene una pérdida de masa del 81%, mientras que para PCL-LIG 0.96% es de 90% y finalmente para PCL-LIG 1.15% es del 78%. Que de acuerdo al análisis de DSC, tiene sentido que conforme aumente la proporción de lignina, incremente la estabilidad térmica y por lo tanto aumente la temperatura de degradación.

7.5.4. Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

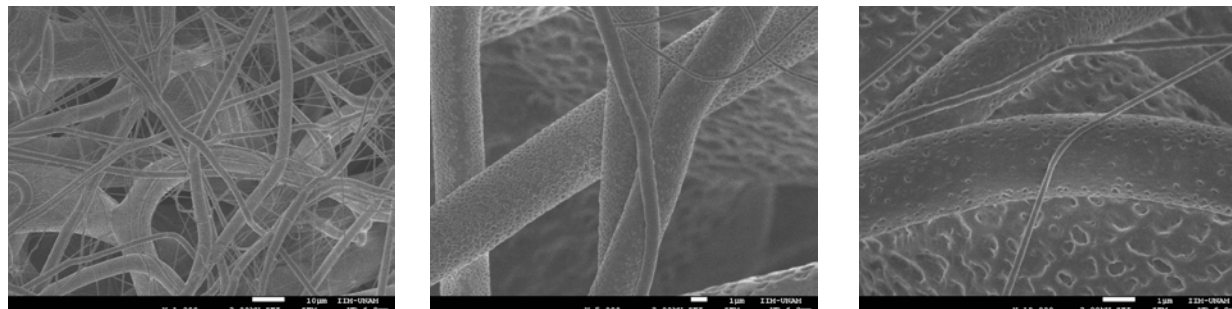


Figura 35. Micrografías de las fibras PCL (1.0X, 5.0X 10.0X).

Las micrografías que se observan en la figura 35 corresponden a las fibras de poli(ϵ -caprolactona) las fibras presentan una superficie porosa, que puede ser atribuida a la presencia de solvente, ya que la humedad fue controlada, 19 % HR, durante su procesamiento. Las fibras fueron analizadas con el software Image J, el diámetro promedio de las fibras es de 1.679 μm con una desviación estándar (σ) de 0.575

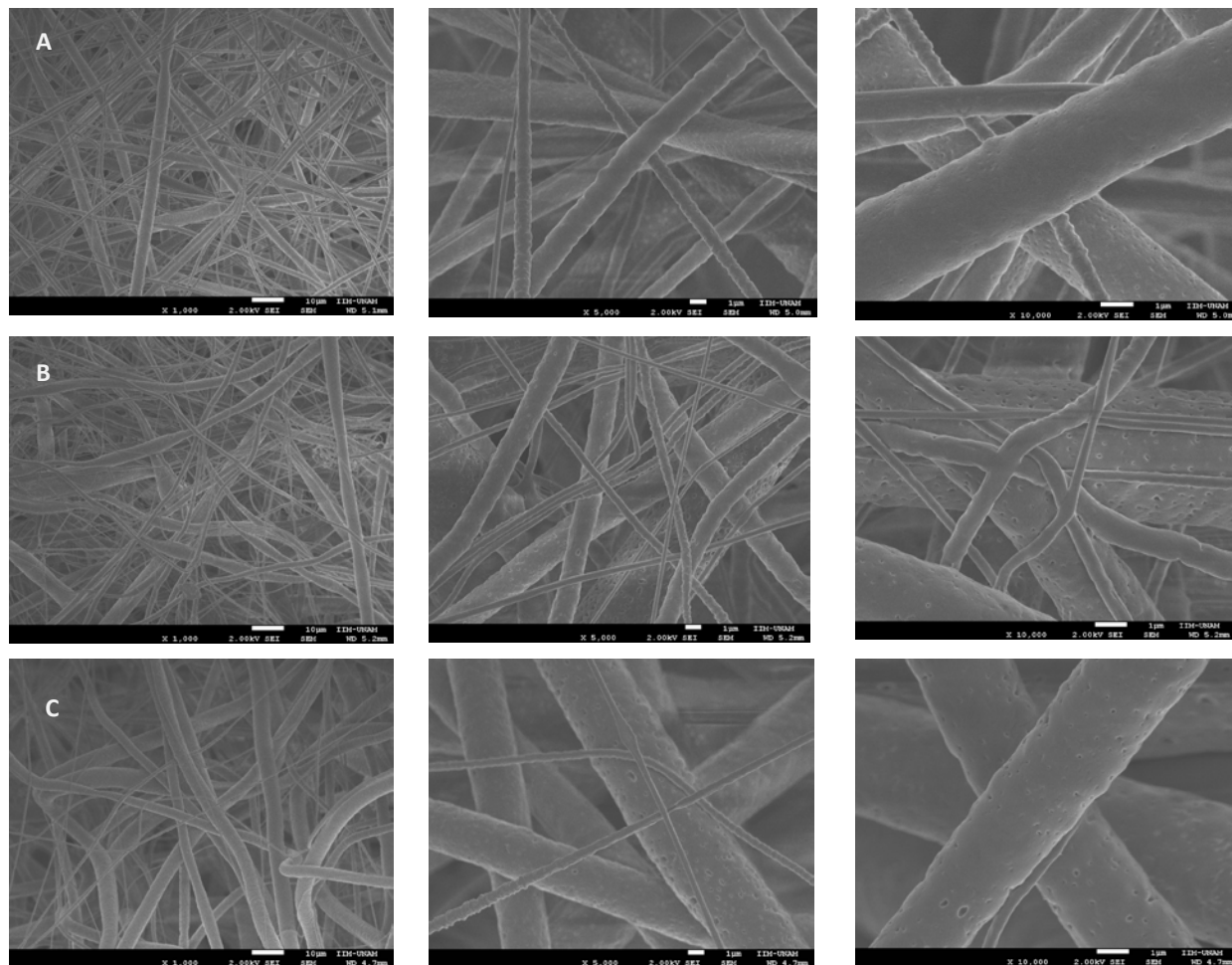


Figura 36. Micrografías de las fibras A)PCL-LIG 0.76 (1.0X, 5.0X 10.0X), B) PCL-LIG 0.96 (1.0X, 5.0X 10.0X) y C) PCL-LIG 1.15 (1.0X, 5.0X 10.0X).

Las micrografías de la figura 36, corresponden a la serie PCL-Lignina, en general se observa que las fibras presentan una serie de poros, similares a los de PCL, pero conforme aumenta la cantidad de lignina en las fibras, pareciera que estos disminuyen. En las micrografías del grupo A, corresponden a la muestra PCL-LIG 0.76 tienen un diámetro promedio de 1.760 μm con una desviación estándar (σ) de 1.269; para la serie B PCL-LIG 0.96, las fibras presentan un

diámetro promedio de 0.506 μm con una desviación estándar (σ) de 0.758; por último, la serie C PCL-LIG 1.15 tiene un diámetro promedio de 3.317 μm y una desviación estándar (σ) de 1.673.

De acuerdo a la literatura, el cloroformo como el diclorometano o el tetrahidrofurano, son buenos solventes que no afectan significativamente la tensión superficial como para generar fibras con mala calidad [29], sin embargo se tiene presente que la naturaleza de los solventes pueden favorecer o no complejas interacciones entre el polímero y el solvente. En un estudio comparativo entre cloroformo y dimetilsulfóxido como solvente para la formación de fibras de PCL, consideraron los siguientes tres factores: (1) que la evaporación de disolvente se produce principalmente desde la superficie del chorro y la velocidad de difusión de las moléculas de disolvente, desde el núcleo hasta la superficie; (2) la difusión de las moléculas del polímero en la superficie del chorro al núcleo, suele ser menor a la evaporación del disolvente; y (3) la absorción y difusión de las moléculas de agua de la atmósfera dentro del chorro altera la composición del chorro. Teniendo esto en cuenta, observan que la evolución morfológica de las fibras con el aumento de la evaporación del solvente fue: formación de cordones con forma de perlas, después cordones porosos, formaciones de fibras y finalmente fibras porosas con perlitas [29]. Cuando el cloroformo se evapora rápidamente se obtienen fibras no porosas pero con formaciones del tipo perlas, esto se debe a la baja constante dieléctrica del solvente, de acuerdo con lo anterior, podemos observar que la presencia de los poros en las fibras obtenidas, se atribuye a lenta evaporación del solvente de estas [36,58,99]. En comparación con otro estudio donde producen fibras de carbono con lignina dopada con platino, se observa que la morfología de las fibras presentan microporos a causa de la lignina [99], otro estudio de nanocompositos de lignina/PVA en forma de fibras a diferentes concentraciones, reporta que el incremento de lignina disminuye el diámetro promedio de las fibras en comparación con las fibras de PVA puro, esto se puede deber a la disminución de la viscosidad y al incremento de la conductividad, sobre todo cuando el PVA se reemplaza parcialmente por lignina. La disminución de la viscosidad se atribuye a un menor índice de polidispersidad de lignina, mientras que el aumento de la conductividad se atribuye a un mayor contenido de sales inorgánicas de lignina. Sin embargo con el aumento de la cantidad de lignina dopa la solución generando fibras con una mayor forma de cordones (fibras), por lo tanto, el dopado de la solución con una cantidad elevada de lignina al momento de formar el chorro iniciador de la fibra puede colapsar antes de ser colectado y por ende no llegue a formarse las fibras. Otro factor importante para obtener fibras con micro-poros o bien con reducción significativa de estos, es la remoción de hidrógeno, oxígeno y azufre de la lignina mediante el proceso de carbonización [36,100]. De acuerdo con

lo anterior el resultado de nuestras fibras porosas son causadas tanto por la lenta evaporación del solvente como por la presencia de impurezas en lignina.

VIII. CONCLUSIONES

- La selección del cloroformo como solvente para la formación de las fibras, se debe al valor de la constante dieléctrica 4.8, otra opción sería benceno que cuenta con una constante dieléctrica de 2.3 o hexano con 1.9.
- No se seleccionó Hidróxido de amonio, debido a que no solo solubiliza a la lignina, si no que la oxida completamente.
- Al caracterizar el tornillo de PLGA por medio de espectroscopia de infrarrojo se determinó que el polímero analizado es ácido láctico co-glicólico ya que el espectro obtenido concuerda con el espectro de referencia.
- En microscopia electrónica se observó la morfología de los films del tornillo de PLGA con apariencia rugosa en superficie
- Por medio de DSC se comprobaron las temperaturas de transición vítrea de cada uno de los polímeros, tornillos y películas, así como el punto de fusión del copolímero.
- En el análisis termogravimétrico para tornillos y películas, se observó que la temperatura de degradación del PLGA comienza a los 280° C aproximadamente.
- Respecto a las películas elaboradas, se observa mediante la microscopia electrónica de barrido que la distribución en superficie no es homogénea, sin embargo la lignina queda incrustada dentro del polímero.
- La técnica de electrohilado es una buena opción para la incorporación de PCL-LIGNINA, teniendo control de la humedad (20-25%) en cloroformo.
- Las fibras PLGA-LIGNINA en cloroformo, muestran un problema de incorporación en las fibras resultantes, ya que durante su procedimiento se genera una separación de los componentes dentro de la jeringa, esto se puede atribuir al solvente.
- Del estudio de microscopia electrónico de barrido para las fibras PLGA-LIG, podemos concluir, que a temperaturas más bajas y con un mayor tiempo de agitación favorecerían la formación de fibras con una mejor definición, y ayudaría a una mejor incorporación de lignina en las fibras.
- Las fibras de PCL-LIGNINA, presentan un ligero incremento en sus propiedades térmicas.
- Del estudio de microscopia electrónico de barrido para las fibras PCL-LIG, podemos concluir que a diferencia de PLGA-LIG es recomendable una evaporación mas eficiente

del solvente para reducir la porosidad de las fibras obtenidas.

- De acuerdo al Peso molecular en peso (Mw) obtenido mediante el detector de difusión de luz (DDL) para PCL y PLGA, podemos corroborar los valores obtenidos en los análisis térmicos (DSC) realizados a las fibras PCL-LIGNINA y PLGA-LIGNINA, son concluyentes.

Futuras líneas de Investigación

- Utilizar estas formulaciones para la elaboración de tornillos para uso médico y caracterizar y comparar con los tornillos comerciales.
- Incrementar el contenido de Lignina a la solución de PCL en cloroformo, para obtener resultados más significativos.
- Purificar Lignina para realizar comparativos si hay cambios en su morfología o comportamiento térmico
- Incorporar al sistema PCL-LIGNINA hidroxiapatita para observar su comportamiento térmico y mecánico, así como su incorporación dentro del polímero.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Pertici G. Introduction to bioresorbable polymers for biomedical applications. In: Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2018 Feb 24]. p. 3–29. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978008100262900001X>
2. Banoriya D., Purohit R., Dwivedi R.K. Advanced Application of Polymer based Biomaterials. Mater Today Proc [Internet]. 2017;4(2):3534–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matpr.2017.02.244>
3. Nair L.S., Laurencin C.T. Biodegradable polymers as biomaterials. Progress in Polymer Science (Oxford). 2007
4. Foreman C. Advanced composites- Book. United States of America: Jeppesen; 2002.
5. Srinivasan K., (Department of Metallurgical and Materials Engineering, National Institute of Technology K. 5 Composite Materials, Production, Properties, Testing and Applications.pdf [Internet]. India: Alpha Science International LTD.; 2009. Available from: www.alphasci.com
6. Aydin E., Hasirci V. Biodegradable Hard Tissue Implants. Vol. 1, Journal of Siberian Federal University. Biology. 2010.
7. Tardajos M.G., Cama G., Dash M., Misseeuw L., Gheysens T., Gorzelanny C. Chitosan functionalized poly-ε-caprolactone electrospun fibers and 3D printed scaffolds as antibacterial materials for tissue engineering applications. Carbohydr Polym [Internet]. 2018;191(February):127–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.02.060>
8. Barry L., Eppley, M.D. Repair of midfacial fractures with resorbable plates and screws. Oper Tech Otolaryngol - Head Neck Surg [Internet]. 2002;13(4):287–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-1810\(02\)80061-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-1810(02)80061-6)
9. Seymour R., Carraher C. INTRODUCCION A LA QUIMICA DE LOS POLIMEROS. 1ra ed. Reverté; 1995. 742 p.
10. Zhang X., Peng X., Zhang S.W. Synthetic biodegradable medical polymers: Polymer blends [Internet]. Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers: Materials and Properties. Elsevier Ltd; 2016. 217-254 p. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100372-5.00007-6>

11. Maitz M.F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. Biosurface and Biotribology. 2015;
12. Maurus P.B., Kaeding C.C. Bioabsorbable implant material review. Operative Techniques in Sports Medicine. 2004.
13. Wertz J.T., Mauldin T.C., Boday D.J. Polylactic acid with improved heat deflection temperatures and self-healing properties for durable goods applications. ACS Appl Mater Interfaces. 2014;6(21):18511–6.
14. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Préat V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. J Control Release [Internet]. 2012;161(2):505–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.043>.
15. Gasmi H., Willart J.F., Danede F., Hamoudi M.C., Siepmann J., Siepmann F. Importance of PLGA microparticle swelling for the control of prilocaine release. J Drug Deliv Sci Technol [Internet]. 2015;30:123–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2015.10.009>
16. Cegnar M., Premzl A., Zavašnik-Bergant V., Kristl J., Kos J. Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles as a carrier system for delivering cysteine protease inhibitor cystatin into tumor cells. Exp Cell Res. 2004;301(2):223–31.
17. Dong Y., Feng S.S. Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. Biomaterials. 2005;26(30):6068–76.
18. Yoo H.S., Lee K.H., Oh J.E., Park T.G. In vitro and in vivo anti-tumor activities of nanoparticles based on doxorubicin-PLGA conjugates. J Control Release. 2000;
19. Blanco M.D., Sastre R.L., Teijón C., Olmo R., Teijón J.M. 5-Fluorouracil-loaded microspheres prepared by spray-drying poly(D,L-lactide) and poly(lactide-co-glycolide) polymers: Characterization and drug release. J Microencapsul. 2005;22(6):671–82.
20. Rosas J.E., Pedraz J.L. Microesferas de PLGA: Un sistema para la liberación controlada de moléculas con actividad inmunogénica [Internet]. Vol. 36, Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2007. Available from: www.farmacia.unal.edu.co
21. Garner J., Skidmore S., Park H., Park K., Choi S., Wang Y. A protocol for assay of

- poly(lactide-co-glycolide) in clinical products. *Int J Pharm* [Internet]. 2015;495(1):87–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.063>
22. Upson S.J, Partridge S.W., Tcacencu I, Fulton DA, Corbett I, German MJ, et al. Development of a methacrylate-terminated PLGA copolymer for potential use in craniomaxillofacial fracture plates. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2017 Nov 23];69:470–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493116305811>
23. Knight P.T., Lee K.M., Chung T., Mather P.T. PLGA-POSS end-linked networks with tailored degradation and shape memory behavior. *Macromolecules*. 2009;42(17):6596–604.
24. Wong-Moon K.C, Sun X., Nguyen X.C., Quan B.P., Shen K., Burke P.A. NMR spectroscopic evaluation of the internal environment of PLGA microspheres. *Mol Pharm*. 2008;5(4):654–64.
25. Park T.G. Degradation of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres: effect of copolymer composition. *Biomaterials*. 1995;16(15):1123–30.
26. Oh J.H., Park K.M., Lee J.S., Moon H.T., Park K.D. Electrospun microfibrillar PLGA meshes coated with in situ cross-linkable gelatin hydrogels for tissue regeneration. *Curr Appl Phys* [Internet]. 2012;12(SUPPL. 2):S144–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cap.2012.02.047>
27. Bao M., Zhou Q., Wen D., Lou X., Zhang Y. Shape recovery characteristics for shape memory polymers subjected to high intensity focused ultrasound. *Bio Macromol* [Internet]. 2013;(62):A-I. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4RA04586F>
28. Murphy S.H., Leeke G.A., Jenkins M.J. A Comparison of the use of FTIR spectroscopy with DSC in the characterisation of melting and crystallisation in polycaprolactone. *J Therm Anal Calorim*. 2012;107(2):669–74.
29. Katsogiannis K.A.G., Vladislavljević G.T, Georgiadou S. Porous electrospun polycaprolactone (PCL) fibres by phase separation. *Eur Polym J*. 2015;69:284–95.
30. Mattanavee W., Suwantong O., Puthong S., Bunaprasert T., Hoven V.P., Supaphol P. Immobilization of biomolecules on the surface of electrospun polycaprolactone fibrous

scaffolds for tissue engineering. ACS Appl Mater Interfaces. 2009;1(5):1076–85.

31. Sánchez Cepeda A.P., Vera Graziano R., Muñoz Prieto E.J., Gómez Pachón E.Y., Bernard Bernard M.J. MCA. Preparación y caracterización de membranas poliméricas electrohiladas de policaprolactona y quitosano para la liberación controlada de clorhidrato de tiamina - Preparation and Characterization of Electrospun Polymeric Membranes of Polycaprolactone and Chito. Cienc en Desarro. 2016;7(2):133–51.
32. Baker S.R., Banerjee S., Bonin K., Guthold M. Determining the mechanical properties of electrospun poly-ε-caprolactone (PCL) nanofibers using AFM and a novel fiber anchoring technique. Mater Sci Eng C [Internet]. 2016;59:203–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.102>
33. Tan L., Yu X., Wan P., Yang K. Biodegradable Materials for Bone Repairs: A Review. J Mater Sci Technol [Internet]. 2013;29(6):503–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmst.2013.03.002>
34. Abdullah H.M., Abdul Latif M.H., Attiya H.G. Characterization and determination of lignin in different types of Iraqi phoenix date palm pruning woods. Int J Biol Macromol [Internet]. 2013;61:340–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.06.020>
35. Naseem A., Tabasum S., Zia K.M., Zuber M., Ali M., Noreen A. Lignin-derivatives based polymers, blends and composites: A review. Int J Biol Macromol. 2016;
36. Norgren M., Edlund H. Lignin: Recent advances and emerging applications. Current Opinion in Colloid and Interface Science. 2014.
37. Gordobil O., Delucis R., Egüés I., Labidi J. Kraft lignin as filler in PLA to improve ductility and thermal properties. Ind Crops Prod [Internet]. 2015;72:46–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.01.055>
38. Rahman M.A., De Santis D., Spagnoli G., Ramorino G., Penco M., Phuong V.T., et al. Biocomposites based on lignin and plasticized poly(L -lactic acid). J Appl Polym Sci. 2013;129(1):202–14.
39. Watkins D., Nuruddin M., Hosur M., Tcherbi-Narteh A., Jeelani S. Extraction and characterization of lignin from different biomass resources. J Mater Res Technol [Internet]. 2015;4(1):26–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmrt.2014.10.009>

40. Laurichesse S., Avérous L. Synthesis, thermal properties, rheological and mechanical behaviors of lignins-grafted-poly(ϵ -caprolactone). Polym (United Kingdom) [Internet]. 2013;54(15):3882–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2013.05.054>
41. Klapiszewski Ł., Zdarta J., Antecka K., Synoradzki K., Siwińska-Stefańska K., Moszyński D., et al. Magnetite nanoparticles conjugated with lignin: A physicochemical and magnetic study. Appl Surf Sci. 2017;422:94–103.
42. Lagunes-Fortíz, Erika., Zavaleta-Mejía E. Función de la Lignina en la Interacción Planta-Nematodos Endoparásitos Sedentarios. Rev Mex Fitopatol Mex J Phytopathol [Internet]. 2015;43–63. Available from: <http://www.rmfm.smf.org.mx/ojs/index.php/RMF/article/view/19>
43. Tejado A., Peña C., Labidi J., Echeverría JM, Mondragon I. Physico-chemical characterization of lignins from different sources for use in phenol-formaldehyde resin synthesis. Bioresour Technol. 2007;
44. Guerra A., Filpponen I., Lucia L.A., Saquing C., Baumberger S., Argyropoulos D.S. Toward a better understanding of the lignin isolation process from wood. J Agric Food Chem. 2006;54(16):5939–47.
45. del Río J.C., Lino A.G., Colodette J.L., Lima C.F., Gutiérrez A., Martínez Á.T. Differences in the chemical structure of the lignins from sugarcane bagasse and straw. Biomass and Bioenergy. 2015;
46. Fernandes E.M., Pires R.A., Mano J.F., Reis R.L. Bionanocomposites from lignocellulosic resources: Properties, applications and future trends for their use in the biomedical field. Prog Polym Sci [Internet]. 2013;38(10–11):1415–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.05.013>
47. Schmidt B.V.K.J., Molinari V., Esposito D., Tauer K., Antonietti M. Lignin-based polymeric surfactants for emulsion polymerization. Polym (United Kingdom). 2017;
48. Sanchez O, Sierra R, J. C. Delignification Process of Agro-Industrial Wastes an Alternative to Obtain Fermentable Carbohydrates for Producing Fuel. Altern Fuel [Internet]. 2011; Available from: <http://www.intechopen.com/books/alternative-fuel/delignification-process-of-agro-industrial-wastes-an-alternative-to-obtain-fermentable-carbohydrates>
49. Stewart D. Lignin as a base material for materials applications: Chemistry, application and

- economics. Ind Crops Prod. 2008;27(2):202–7
50. Pelaez-Samaniego M.R., Yadama V., Garcia-Perez M., Lowell E. Abundance and characteristics of lignin liquid intermediates in wood (*Pinus ponderosa* Dougl. ex Laws.) during hot water extraction. Biomass and Bioenergy [Internet]. 2015;81:117–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biombioe.2015.06.012>
51. Kai D., Zhang K., Jiang L., Wong H.Z., Li Z., Zhang Z. Sustainable and Antioxidant Lignin-Polyester Copolymers and Nanofibers for Potential Healthcare Applications. ACS Sustain Chem Eng. 2017;5(7):6016–25.
52. Martello F., Gerges I., Tocchio A., Tamplenizza M., Bellezza G. 7 – Bringing bioresorbable polymers to market. In: Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications. 2017. p. 133–49.
53. Villarreal-Gómez L.J., Cornejo-Bravo J.M., Vera-Graziano R., Grande D. Electrospinning as a powerful technique for biomedical applications: A critically selected survey. J Biomater Sci Polym Ed. 2016;27(2):157–76.
54. Dallmeyer I., Ko F., Kadla J.F. Correlation of elongational fluid properties to fiber diameter in electrospinning of softwood kraft lignin solutions. Ind Eng Chem Res. 2014;53(7):2697–705.
55. Lannutti J., Reneker D., Ma T., Tomasko D., Farson D. Electrospinning for tissue engineering scaffolds. Mater Sci Eng C. 2007;27(3):504–9.
56. Olvera-Gracia M, Aguilar-Hernández J.R., Tetyana K. Procesamiento de micro y nanofibras de polipirrol/óxido de polietileno/nylon-6 por la técnica de electrohilado. Ing Investig y Tecnol [Internet]. 2013; 14(4):575–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1405774313722674>
57. Velasco Barraza R.D., Álvarez Suarez A.S., Villarreal Gómez L.J., Paz González J.A., Iglesias A.L., Vera Graziano R. Designing a low cost electrospinning device for practical learning in a Bioengineering Biomaterials course. Rev Mex Ing Biomed. 2016;37(1):7–16.
58. Pant H.R., Neupane M.P., Pant B., Panthi G., Oh H.J., Lee M.H., et al. Fabrication of highly porous poly (e-caprolactone) fibers for novel tissue scaffold via water-bath electrospinning. Colloids Surfaces B Biointerfaces [Internet]. 2011;88(2):587–92. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.07.045>

59. Beata G., Andrzej, Michalski, Rodriguez-Tobias Heriberto, Morales Graciela GD. World ' s largest Science , Technology & Medicine Open Access book publisher : Rodriguez-Tobias Heriberto, Morales Graciela GD, editor. Capsaicin Sensitive Neural Afferentation and the Gastrointestinal Tract from Bench to Bedside-Chapter 5 Electrospinning and Electro spraying Techniques for Designing Antimicrobial Polymeric Biocomposite Mats. IN TECH open science, open minds; 2016. 92-106 p.
60. Uma Maheshwari S., Samuel V.K., Nagiah N. Fabrication and evaluation of (PVA/HAp/PCL) bilayer composites as potential scaffolds for bone tissue regeneration application. Ceram Int [Internet]. 2014;40(6):8469–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2014.01.058>
61. Tiwari S.K., Venkatraman S.S. Importance of viscosity parameters in electrospinning: Of monolithic and core-shell fibers. Mater Sci Eng C [Internet]. 2012;32(5):1037–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2012.02.019>
62. Rha E.Y., Paik H., Byeon J.H. Bioabsorbable Plates and Screws Fixation in Mandible Fractures: Clinical Retrospective Research during a 10-Year Period. Ann Plast Surg. 2015;74(4):432–6.
63. Mehrasa M., Asadollahi M.A., Nasri-Nasrabadi B., Ghaedi K., Salehi H., Dolatshahi-Pirouz A. Incorporation of mesoporous silica nanoparticles into random electrospun PLGA and PLGA/gelatin nanofibrous scaffolds enhances mechanical and cell proliferation properties. Mater Sci Eng C. 2016;66:25–32.
64. Ramier J., Boudierlique T, Stoilova O., Manolova N., Rashkov I., Langlois V., et al. Biocomposite scaffolds based on electrospun poly (3-hydroxybutyrate) nano fi bers and electro sprayed hydroxyapatite nanoparticles for bone tissue engineering applications. Mater Sci Eng C [Internet]. 2014;38:161–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.01.046>
65. Qian J., Xu W., Yong X., Jin X., Zhang W. Fabrication and in vitro biocompatibility of biomorphic PLGA/nHA composite scaffolds for bone tissue engineering. Mater Sci Eng C [Internet]. 2014;36(1):95–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2013.11.047>
66. Ngiam M., Liao S., Patil A.J., Cheng Z., Chan C.K., Ramakrishna S. The fabrication of

- nano-hydroxyapatite on PLGA and PLGA/collagen nanofibrous composite scaffolds and their effects in osteoblastic behavior for bone tissue engineering. Bone [Internet]. 2009;45(1):4–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2009.03.674>
67. Annabi N, Fathi A., Mithieux S.M., Weiss A.S., Dehghani F. Fabrication of porous PCL/elastin composite scaffolds for tissue engineering applications. J Supercrit Fluids [Internet]. 2011;59:157–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2011.06.010>
68. Patrício T., Domingos M., Gloria A., Bártolo P. Characterisation of PCL and PCL / PLA scaffolds for tissue engineering. Procedia - Soc Behav Sci [Internet]. 2013;5:110–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.procir.2013.01.022>
69. Rajzer I., Menaszek E., Castano O.. Electrospun polymer scaffolds modified with drugs for tissue engineering. Mater Sci Eng C. 2017;77:493–9.
70. Payne K.F.B., Balasundaram I., Deb S., Di Silvio L, Fan KFM. Tissue engineering technology and its possible applications in oral and maxillofacial surgery. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2014.
71. Satish M., Rahman N.M., Reddy V.S., Yuvaraj A., Muliya S., Razak A. Use of Cortical Bone Screws in Maxillofacial Surgery-A Prospective Study. Vol. 6, Journal of International Oral Health. 2014.
72. Sousa I., Mendes A., Bártolo P.J. PCL scaffolds with collagen bioactivator for applications in tissue engineering. Procedia Eng [Internet]. 2013;59:279–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.proeng.2013.05.122>
73. Licéaga-Reyes R., Montoya-Pérez L.A. S-H.S. 7 Liceaga Reyes 2010. Rev Odontológica Latinoam [Internet]. 2010;2(1):1–3. Available from: <http://www.odontologia.uady.mx/revistas/rol/pdf/V02N1p1.pdf> Rev Odontol La(noam, 2010;2(1):1-3%0A1
74. Pavia Donald L., Lampman Gary M., Kriz G. S. INTRODUCTION TO SPECTROSCOPY. 4Th ed. Brooks/Cole, editor. Cengage Learning; 2013. 750 p.
75. Serena-Gómez E., Passeri L.A. Complications of Mandible Fractures Related to Substance Abuse. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(10):2028–34.

76. Petrie C.S., Williams J.L. Comparative evaluation of implant designs: Influence of diameter, length, and taper on strains in the alveolar crest - A three-dimensional finite-element analysis. Clin Oral Implants Res. 2005;16(4):486–94.
77. López-Cedrún J.L., Gonzalez-Landa G., Figueroa A. Isolated keratinized gingiva incision in alveolar cleft bone grafts improves qualitative outcomes: A single surgeon's 23 year experience. J Cranio-Maxillofacial Surg. 2014;42(8):1692–7.
78. Klancnik G., Zdovc M., Kovsca U., Pracek B., Kovac J. Osseointegration and Rejection of a Titanium Screw. Mater Technol. 2010;44(5):261–4.
79. Bayston R., Nuradeen B., Ashraf W., Freeman B.J.C. Antibiotics for the eradication of Propionibacterium acnes biofilms in surgical infection. J Antimicrob Chemother. 2007;60(6):1298–301.
80. Mine Y., Makihira S., Nikawa H., Murata H., Hosokawa R., Hiyama A., Impact of titanium ions on osteoblast-, osteoclast- and gingival epithelial-like cells. J Prosthodont Res. 2010;54(1):1–6.
81. Yunus Basha R., Sampath S.K., Doble M. Design of biocomposite materials for bone tissue regeneration. Mater Sci Eng C [Internet]. 2015;57:452–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2015.07.016>
82. Park S., Kang K., Park H., Park J., Heo S., Kim H. An Evaluation of Poly(L-Lactic Acid) Plate and Screw System for Fixation of Mandible Fracture in Rabbit Model. Tissue Eng Regen Med [Internet]. 2011;8(4):398–405. Available from: <http://gateway.isiknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?GWVersion=2&SrcAuth=AegeanSoftware&SrcApp=NoteExpress&DestLinkType=FullRecord&DestApp=WOS&KeyUT=000293490400007>
83. Pina S., Ferreira J.. Bioresorbable Plates and Screws for Clinical Applications: A Review. J Healthc Eng. 2012;3(2):243–60.
84. Gómez-Castellanos S.L., Villarreal-Gómez L.J., Ng T., Vera-Graziano R., Iglesias A.L., Serena-Gómez E. Caracterización química de tornillos de PLGA para fijación de fracturas óseas. Memorias del Congr Nac Ing Biomédica. 2017;2(1):255–8.
85. Gasmi H., Siepmann F., Hamoudi M.C., Danede F., Verin J., Willart J.F. Towards a better

- understanding of the different release phases from PLGA microparticles: Dexamethasone-loaded systems. *Int J Pharm.* 2016;
86. Naik A., Shepherd D .V., Shepherd J.H., Best S.M., Cameron R.E. The effect of the type of HA on the degradation of PLGA/HA composites. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2017;70:824–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.048>
87. Chandra R., Rustgi R. Pergamon BIODEGRADABLE POLYMERS. *Prog Polym Sci.* 1998;23(97):1273–335.
88. Álvarez Godoy E., de Carvalho Rodrigues J.C., Martins A.M., Álvarez Lazo D. Estudio Del Contenido Y La Calidad De La Lignina Mediante Pirólisis Analítica En Madera De Pinus Caribaea. *Maderas Cienc y Tecnol.* 2007;9(2):179–88.
89. Sena Neto A.R., Araujo M.A.M., Souza F.V.D., Mattoso L.H.C., Marconcini J.M. Characterization and comparative evaluation of thermal, structural, chemical, mechanical and morphological properties of six pineapple leaf fiber varieties for use in composites. *Ind Crops Prod* [Internet]. 2013;43:529–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.08.001>
90. Hauserberg A.; DeLuca P. Characterization of biodegradable poly (D , L-lactide- co-glycolide) polymers and microspheres. *Journul of Pharmoeutrcal & Biorndical Anulysis.* 1995;13(6):747–60.
91. Rojas S.R.A., Julián G., Lankin B.J. Fracturas mandibulares: Experiencia en un hospital de trauma. *Rev Med Chil* [Internet]. 2002 May [cited 2018 Jul 31];130(5):537–43. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872002000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
92. D'Avila Carvalho Erbetta C., José Alves R., Magalhães Resende J., De Souza Freitas R.F. Geraldo Sousa R. Synthesis and Characterization of Poly(D,L-Lactide-co-Glycolide) Copolymer. *Amercian Chem Soc.* 2012;3:208–25.
93. Davachi S.M, Kaffashi B, Roushandeh J.M, Torabinejad B. Investigating thermal degradation, crystallization and surface behavior of l-lactide, glycolide and trimethylene carbonate terpolymers used for medical applications. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2012 Mar [cited 2017 Mar 24];32(2):98–104. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928493111002736>

94. Alimohammadi S., Salehi R., Amini N., Davaran S. Synthesis and physicochemical characterization of biodegradable plga-based magnetic nanoparticles containing amoxicilin. Bull Korean Chem Soc [Internet]. 2012;33(10):3225–32. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84867839362&partnerID=40&md5=c96835ee14bcb2ed65e8595c8afe77da>
95. Yang D., Huang W., Qiu X., Lou H., Qian Y. Modifying sulfomethylated alkali lignin by horseradish peroxidase to improve the dispersibility and conductivity of polyaniline. Appl Surf Sci. 2017;
96. Guo D., Wu S., Lyu G., Guo H. Effect of molecular weight on the pyrolysis characteristics of alkali lignin. Fuel. 2017;193:45–53.
97. Hatakeyama T., Izuta Y., Hirose S., Hatakeyama H. Phase transitions of lignin-based polycaprolactones and their polyurethane derivatives. Polymer (Guildf) [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2018 Feb 23];43(4):1177–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386101007145?via%3Dihub>
98. Mohtar S.S., Tengku Malim Busu T.N.Z, Md Noor A.M, Shaari N., Yusoff N.A, Bustam Khalil M.A.Extraction and characterization of lignin from oil palm biomass via ionic liquid dissolution and non-toxic aluminium potassium sulfate dodecahydrate precipitation processes. Bioresour Technol [Internet]. 2015;192:212–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2015.05.029>
99. Ruiz-Rosas R., Bedia J., Lallave M., Loscertales I.G., Barrero A., Rodríguez-Mirasol J. The production of submicron diameter carbon fibers by the electrospinning of lignin. Carbon N Y. 2010;48(3):696–705.
100. Lai C., Zhou Z., Zhang L., Wang X., Zhou Q., Zhao Y. Free-standing and mechanically flexible mats consisting of electrospun carbon nano fibers made from a natural product of alkali lignin as binder-free electrodes for high-performance supercapacitors. J Power Sources [Internet]. 2014;247:134–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpowsour.2013.08.082>
101. Ahmed W, York N, Binghampton B. Classification of Solvents Interaction Mechanisms.

1979;56(12):795–8.

102. Dean J.A., York N., San S.L., Auckland F., Caracus B., London L. Lange'S Handbook of Chemistry [Internet]. Dean JA, editor. Mc Graw-Hill, INC.; 1992. 1291 p. Available from: <http://fptl.ru/biblioteka/spravo4niki/dean.pdf>
103. Jensen William B., Chem. Reviews, 78, No. 1, pags. 1-22.(1978)