

POLIURETANOS PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS

Manuel F. Valero*, Yomaira Uscátegui-Maldonado

Programa de Doctorado en Biociencias, Facultad de Ingeniería, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

*Email: manuelvv@unisabana.edu.co

POLYURETHANES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

ABSTRAC

The polyurethanes (PUs) are generating increasing interest in the biomedical field due to its characteristic properties. The objective of this paper is a brief description of the PUs, their general properties and biomedical applications in their current situation and the latest developments and engineering developments. In this work, the PUs are evaluated into three groups of applications: equipment and surgical instruments, permanent applications within the body, and temporary applications within the body. This review can show the broad field of use of PUs in biomedical applications without effects to human patients.

Keywords: biomedicine, biocompatibility, biodegradability, haemocompatibility, biomedical materials

RESUMEN

Los poliuretanos (PUs) están generando un creciente interés en el campo biomédico debido a sus propiedades características. El objetivo de este trabajo es realizar una breve descripción de los PUs, sus propiedades generales y las aplicaciones biomédicas en cuanto a su panorama actual y los últimos avances y desarrollos ingenieriles. Se analizarán PUs enmarcados en tres grupos de aplicaciones: equipos e instrumentación quirúrgica, aplicaciones permanentes, y aplicaciones temporales dentro del organismo. Con esta revisión se puede mostrar el amplio campo de utilización de los PUs en aplicaciones biomédicas que no generan efectos secundarios a los pacientes humanos.

Palabras claves: biomedicina, biocompatibilidad, biodegradabilidad, hemocompatibilidad, materiales biomédicos

1. INTRODUCCIÓN

Los poliuretanos (PUs) representan una clase importante de polímeros termoplásticos y termoestables cuyas propiedades mecánicas, térmicas, y químicas pueden ser modificadas desde la síntesis ^[1]. El proceso de síntesis consiste en la reacción de un poliisocianato con un poliol o grupos funcionales hidroxilo, en presencia de otros reactivos, de esta forma se obtienen los poliuretanos (PUs) ^[2-4]. Los PUs se conocen a menudo como copolímeros de bloque segmentados, ya que están conformados por segmentos duros o rígidos y suaves o blandos cuyas propiedades finales pueden ser manipuladas al cambiar la relación o la química de dichos componentes. Cada uno de los segmentos duros y blandos está conectado por medio de enlaces de uretano, donde el segmento duro proporciona los entrecruzamientos físicos dentro de la matriz de segmento blando ^[5]. El enlace uretano, en los PUs con aplicaciones biomédicas se puede formar a través de un proceso de dos pasos. El paso inicial es una reacción que implica la nivelación final de los segmentos blandos macrodiol (poliéter, poliéster, policarbonato, o polisiloxano) con diisocianato para formar un prepolímero. La segunda reacción es el acoplamiento del prepolímero con una cadena de bajo peso molecular, generalmente corresponde a un extensor de cadena, un diol o una diamina. El segmento duro generalmente se refiere a la combinación del extensor de cadena y los componentes de diisocianato, mientras que los segmentos blandos se refieren a dioles poliméricos ^[6].

Las características elastoméricas y las propiedades de alta temperatura de PUs son atribuidos a los dominios de segmentos blandos y duros, respectivamente ^[3]. Es así como durante la síntesis de un poliuretano, se pueden controlar las variables del proceso para obtener productos acorde con las aplicaciones requeridas. Entre esas variables se incluyen la optimización de las cantidades relativas de los reactivos, las variaciones en la funcionalidad del poliol, la relación isomérica del isocianato, y el proceso de mezclado de los reactivos,

entre otras ^[7-10]. Por su parte la morfología depende de factores como la composición química, tamaño y funcionalidad de los segmentos, temperatura de transición vítrea, etc. ^[11].

Zia, K.M. y col. (2007-2008) ^[1,12-15] han realizado diferentes estudios sobre la síntesis de PUs. En uno de estos estudios, Zia, K.M. y col. (2008) ^[14] sintetizaron y caracterizaron elastómeros de PU de Poli(ϵ -caprolactona) y diisocianato 4,4-difenilmetano con α,ω -alcanodiolos como extensores de cadena, y encontraron que la cristalinidad y la hidrofilia aumentan con el aumento de la longitud del extensor de cadena. En otro estudio, Zia, K.M. y col. (2008) ^[15] sintetizaron y caracterizaron elastómeros de PU de Poli(ϵ -caprolactona) variando el diisocianato (4,4-etilenbis-ciclohexilisocianato (H_{12} MDI) y diisocianato hexametileno (HMDI)) y la estructura de los extensores de cadena (quitina y 1,4-butanodiol), encontrando que los diisocianatos afectan el comportamiento cristalino del polímero sintetizado presentando una disminución en la cristalización de los diisocianatos alifáticos a los aromáticos. También se encontró que la presencia de la quitina favorece la formación de una estructura ordenada. Estas modificaciones generan diversas reacciones químicas con numerosas propiedades y esto es lo que le confiere a los PUs gran interés para su uso en diversas aplicaciones industriales. Adicional a esto, los PUs se caracterizan por su versatilidad y son ampliamente conocidos por sus propiedades mecánicas (adhesividad, resistencia, elasticidad), propiedades biológicas, bioquímicas y no toxicidad ^[5,16-18].

2. HISTORIA EN EL CAMPO BIOMÉDICO

Históricamente los polímeros han sido empleados en diferentes dispositivos de aplicaciones biomédicas. Así por ejemplo, el Polimetacrilato de metilo (PMMA) fue el primer polímero usado como material de prótesis en odontología en el año de 1937. El PMMA también fue empleado para reparar defectos del cráneo desde 1940, y fue empleado en la manufactura de lentes intraoculares desde 1949. En 1950, el PMMA fue identificado como cemento óseo en la fijación del fémur. En 1958 se desarrolló el Poli-tetrafluoroetileno (PTFE). En 1940 elastómeros de silicona fueron usadas para reparar el conducto biliar. En 1950 suturas de dacrón fueron usadas en cirugía. En 1960 los geles de silicona fueron desarrollados para implantes de mama, y el PET fue identificado clínicamente como prótesis vascular sintética ^[19].

En cuanto a la aplicación de los PUs en el campo biomédico, las primeras aplicaciones correspondían a dispositivos que fueron empleados en aplicaciones cardiovasculares desde la década de los ochenta, tales como bolsas de sangre, catéteres vasculares, corazón artificial total y pequeños injertos de acceso vascular y cirugía de bypass ^[20]. Estos dispositivos presentaban ventajas a largo plazo, pero después con el tiempo se determinó que se presentaban inconvenientes en cuanto a sus propiedades mecánicas. Es por esto que se han desarrollado diversos estudios para mejorar la bioestabilidad y la mecánica de los PUs por medio de modificaciones químicas ^[21].

Desde principios de 1990 los elastómeros de PU se han estudiado para la ingeniería de tejidos blandos, especialmente, el tejido cardiovascular. Esto es debido a la elasticidad de ciertos elastómeros de PU que lo han hecho ideal para la reparación del músculo cardíaco. Durante la siguiente década, los PUs fueron ampliamente investigados por su susceptibilidad a la biodegradación. Este tipo de investigaciones generó un sin número de aplicaciones novedosas y mejoradas de implantación a largo plazo, así como una nueva clase de PUs bioreabsorbibles. Las investigaciones de hoy en día están enfocadas en buscar un balance entre la biodegradabilidad y la durabilidad para lograr mejores materiales, para lo cual se hace necesario un amplio estudio de las propiedades mecánicas y la biodegradabilidad de los PUs ^[20].

2.1. POLIURETANOS EN EL CAMPO BIOMÉDICO

Los polímeros biodegradables han ganado mucha atención hoy en día en el campo de la medicina con el objetivo de buscar nuevos materiales para tratamientos de problemas de salud debido a sus atractivas propiedades físicas y su buena biocompatibilidad ^[19,22,23]. Las propiedades como facilidad de procesamiento, dureza, durabilidad, funcionalidad superficial, flexibilidad, biocompatibilidad y bioestabilidad los hacen superiores para el desarrollo de materiales útiles para la liberación de fármacos, ingeniería de tejidos y para el desarrollo de dispositivos médicos en general ^[17].

Un polímero ideal usado en medicina debería exhibir las siguientes propiedades: no inducir inflamación, reacciones tóxicas o enfermedades alérgicas en el cuerpo; tener una buena procesabilidad para obtener el producto final; debe ser fácil de esterilizar; no debe cambiar las propiedades luego de la esterilización; debe ser biocompatible; debe ser durable, funcional y fiable ^[8].

Los PUs como familia de polímeros, han ganado importancia en las aplicaciones biomédicas y farmacéuticas debido a propiedades como compatibilidad con la sangre, resistencia a la biodegradación ^[2,24-27], y sus propiedades elastoméricas, las cuales pueden ser modificadas por medio de la variación de la composición de las unidades monoméricas y por el tamaño de los bloques de diferentes monómeros dentro de la cadena ^[21,28].

Es así como los PUs juegan un papel importante en el diseño de dispositivos biomédicos e implantes presentando excelentes resultados. De esta forma los PUs son interesantes para usos internos (*in vivo*), especialmente en aplicaciones a corto plazo, como catéteres o implantes. De igual forma, son interesantes para aplicaciones de uso externo (*in vitro*), como por ejemplo los sistemas de liberación controlada de medicamentos ^[29].

Algunas aplicaciones de los dispositivos médicos en los que se emplean PUs, están en contacto con la sangre, incluyendo los dispositivos de soporte circulatorio, catéteres, endoprótesis, dispositivos de asistencia ventricular izquierda, aislamiento de cables de marcapasos, injertos vasculares y válvulas cardíacas. Estos materiales han encontrado un uso generalizado debido a sus propiedades mecánicas deseables, su resistencia a la fatiga y hemocompatibilidad aceptable para muchas aplicaciones ^[30]. Por medio de modificaciones estructurales se logran diversas propiedades, es así como la exposición de los PUs a ambientes acuosos puede dar lugar a la reorientación significativa y reordenamiento de dominios en la superficie. Adicionalmente, las superficies de poli (éter uretano)s que son de naturaleza dinámica, bajo ambientes acuosos, reducen al mínimo la energía libre superficial a través de la reorientación de dominio, lo que resulta en la mejora de los dominios duros polares en la superficie ^[6,31,32]. De esta manera los PUs pueden servir como materiales que tienen contacto temporal o permanente con la sangre debido a sus propiedades anti-trombogénicas. Una de las propiedades más importantes de los PUs utilizados en el campo biomédico es su capacidad de ser biocompatibles para evitar reacciones inflamatorias en los tejidos. Adicional a esto, los PUs deben ser biodegradables bajo las condiciones existentes en el organismo ^[33-37].

La biodegradabilidad de los PUs se logra generalmente por la incorporación de fracciones fáciles de transformar e hidrolizables dentro de las cadenas principales del polímero ^[23]. Adicional a esto, se ha encontrado una correlación entre flexibilidad y la biodegradabilidad, lo que indica que cuanto más flexible sea el PU, éste será más susceptible a biodegradación ^[22]. Dentro de este marco, se han empleado los aceites esenciales de diferentes semillas oleaginosas (soya, coco, girasol, ricino, palma, entre otros) para sintetizar PUs biodegradables, debido a que son económicos, no tóxicos, abundantes y contienen grupos hidroxilos secundarios y triglicéridos de ácidos grasos ^[38-44].

Uno de los aceites que se ha utilizado en los últimos días es el aceite de ricino cuyo contenido de ácido ricinoléico es de aproximadamente el 90% (peso/peso), el cual contiene grupos hidroxilo en su cadena que reaccionan con isocianatos polifuncionales para formar PUs con diferentes propiedades morfológicas, mecánicas (buena flexibilidad y elasticidad), entre otras, gracias a la cadena larga de ácidos grasos presentes ^[45-48]. Otro compuesto de igual importancia que el aceite de ricino es el polietilenglicol que se caracteriza por su biocompatibilidad y se ha utilizado para la síntesis de PUs biodegradables como diol de bajo peso molecular ^[41].

2.1.1. Clasificación de los Poliuretanos con base en la aplicación Biomédica

Para las diferentes aplicaciones biomédicas en las que se ha empleado PUs se puede hacer una clasificación teniendo en cuenta tres grandes grupos. En el primer grupo se encuentra todo lo relacionado con los equipos e instrumentos quirúrgicos. La segunda y la tercera agrupación corresponden a las aplicaciones que involucran directamente los dispositivos que van dentro del organismo humano, es así como se tienen los dispositivos permanentes y los dispositivos temporales, respectivamente.

2.1.1.1. Equipos e instrumentación quirúrgica

Los PUs actualmente se están empleando en diversas aplicaciones como biomateriales cardiovasculares, línea fija de sangre para hemodiálisis, catéteres venosos centrales, bolsas intravenosas, etc. Las propiedades que hacen de estos materiales un gran atractivo para cumplir con estas aplicaciones son su hidrofobicidad, buena estabilidad y compatibilidad térmica y mecánica ^[49]. Con el fin de mejorar la biocompatibilidad con la sangre de este tipo de sustratos de PU, Lin, W.C. y col. (2005) ^[49] inmovilizaron quitosano soluble en agua y sulfato de dextrano a través de polimerización inducida con ozono por injerto de ácido poliacrílico sobre la superficie de un PU termoplástico. Ellos encontraron que la compatibilidad con la sangre de las membranas de PU mejoraron luego de la inmovilización del complejo sobre la superficie. De esta forma se observó que el tiempo de coagulación se prolonga, y la adhesión plaquetaria y la adsorción de proteínas se reducen eficazmente. Adicionalmente, la proliferación celular y la viabilidad incrementaron.

La necesidad de disminuir las infecciones bacterianas generadas por transmisión debidas a dispositivos empleados en el área médica, como por ejemplo las bolsas para sangre o suero, adhesivos, vendas, agujas, entre otros, ha despertado el interés por investigar materiales que disminuyan la aparición de enfermedades generadas por transmisión. Un ejemplo de esto, es el uso de cloruro de polivinilo en las bolsas para almacenar sangre que se caracteriza por ser durable, resistente a cambio térmicos y químicos, pero que necesita plastificantes, debido a su fragilidad, que le confieren otras propiedades como flexibilidad, ser inertes, transparencia, entre otras. La búsqueda de estos materiales es compleja debido a las propiedades que deben cumplir como producto final. Incluso los requisitos necesarios para un material como la bolsa de sangre son la resistencia al calor y productos químicos, especialmente durante la esterilización, y permeabilidad de los gases para asegurar que el pH y el nivel de oxígeno se mantengan constantes, no ser cancerígenos, entre otros. Es así como se buscan sustitutos de materiales poliméricos para reemplazar los existentes, entre los que se tienen los PUs cuya ventaja es que no requiere plastificadores. Para tal efecto, los PUs son atractivos debido a su estructura química porque están disponibles en una gran variedad estructural, tienen buen rendimiento a baja temperatura, son esterilizables por diferentes métodos, permiten el tratamiento de radiación de alta frecuencia, tienen buena resistencia y tenacidad, tienen buena biodegradabilidad y exhiben el menor grado de trombogenicidad. Aunque los monómeros isocianato son altamente tóxicos, lo que conduce a muy alta peligrosidad, el nivel de residuos es principalmente indetectable, lo que resulta en un bajo riesgo de toxicidad ^[50].

2.1.1.2. Aplicaciones permanentes dentro del organismo

Esta clasificación debe cumplir con algunas características esenciales en el campo Biomédico, como por ejemplo que los materiales deben conservar sus propiedades por largos períodos de tiempo (como sus propiedades mecánicas), ser biocompatibles, no provocar coagulación, no ser tóxicos, entre otras.

Dentro de esta clasificación se agrupan las siguientes aplicaciones:

- i. Los implantes ortopédicos, también conocidos como prótesis, se encuentran enmarcados en el listado de estudios sobre las aplicaciones de los elastómeros de PUs debido a sus excelentes propiedades mecánicas y a su adecuada biocompatibilidad ^[51,52]. Estos se organizan dependiendo la función que cumplan dentro del organismo:
 - Es así como se tienen los que cumplen la función de un hueso. Un material ideal para ser utilizado como sustituto óseo debe presentar propiedades específicas como biocompatibilidad, osteoconductividad y si es posible, osteoinductividad. La biocompatibilidad está relacionada con la integración exacta entre el hueso y el implante, lo que conlleva a una baja reacción inflamatoria en la interfase hueso/implante ^[53,54].

Rangel, N. y col. (2009) ^[55] utilizaron materiales reforzados mezclados y soportados de PU poroso con partículas de hidroxiapatita para ser empleados en prótesis como sustitutos de hueso, y evaluaron la hidrólisis enzimática de los mismos. Determinaron que los compuestos son vulnerables a las reacciones de hidrólisis, pero de todas formas los porcentajes de pérdida en peso son adecuados para las aplicaciones propuestas.

De igual forma, Laschke, M.W. y col. (2010) ^[56] presentaron resultados similares sobre la síntesis de un PU junto con hidroxiapatita, cuyas propiedades lo convierten en un material prometedor en la ingeniería de tejido óseo.

- También se tienen los que cumplen con la función de un ligamento
- Y adicional a las anteriores se tienen las prótesis vasculares, donde la característica principal es que se encuentran directamente en contacto con la sangre, por lo que deben presentar una buena biocompatibilidad y buenas propiedades mecánicas ^[57].

Una de las aplicaciones de ingeniería de tejidos está relacionada con los injertos vasculares las cuales deben conservar las propiedades de los tejidos que van a remplazar. Los materiales a base de PUs se han evaluado para cumplir con estas funciones debido a sus propiedades mecánicas, biodegradabilidad, procesabilidad y biocompatibilidad ^[58]. Adicional a esto se ha encontrado que injertos de tejidos vasculares biodegradables con un elevado rendimiento en vivo presenta mejores ventajas que las prótesis permanentes no degradables. Los principales problemas asociados con las aplicaciones vasculares están relacionados con pequeños diámetros de los injertos, con la trombogenicidad y los desajustes biomecánicos ^[18]. Es así como Bergmeister, H. y col. (2015) ^[18] evaluaron la biocompatibilidad *in vivo* e *in vitro* de injertos poroso vasculares con una pared delgada a partir de poliuretano termoplástico biodegradable, encontrando un buen rendimiento *in vivo* de estos ensayos en roedores, donde características como las delgadas paredes del injerto, funcionalidad y propiedades mecánicas se conservaban durante el tiempo del ensayo, y sus productos de la degradación no son tóxicos.

Tsai, M.C. y col. (2015) ^[34] sintetizaron andamios de PU esponjoso para ser caracterizados en términos de su estructura porosa, humectabilidad, propiedades mecánicas, degradabilidad y productos de degradación. Como resultados encontraron una buena interconectividad de los poros, buenas propiedades de tracción, una buena recuperación al esfuerzo de compresión y la citotoxicidad es insignificante por lo que los proponen como candidatos en las aplicaciones de ingeniería de tejido del cartílago.

- Y por último se encuentran las siliconas divididas en tres grupos, las que se utilizan en los labios, las que se emplean en el área de las mejillas y las utilizadas en la parte del abdomen. Estas silicones se emplean para corregir defectos o deformaciones causadas por traumas, infecciones, envejecimiento o alteraciones congénitas ^[59].
- ii. Siguiendo con las aplicaciones permanentes dentro de organismo se tienen los elementos de fijación (cementos óseos)
 - iii. Igualmente se encuentran las membranas y componentes de órganos artificiales

2.1.1.3. Aplicaciones temporales dentro del organismo

En esta clasificación, al igual que el grupo anterior, los materiales deben cumplir con propiedades específicas para evitar factores negativos dentro del organismo. Las aplicaciones agrupadas en esta clasificación son las siguientes:

- i. Las heridas quirúrgicas puede cerrarse por diversos medios o materiales quirúrgicos implantables, incluyendo suturas, adhesivos, cintas, grapas, y soldadura de tejido por láser, que se hacen parte de las aplicaciones temporales dentro del organismo ^[6].

Dentro de estos materiales quirúrgicos, los más utilizados son las suturas, filamentos estériles utilizados para aproximar y mantener el tejido hasta que la curación proporcione a la herida la adecuada fuerza para soportar tensiones mecánicas. Las suturas se pueden clasificar en función del origen de los materiales sintéticos como naturales o; el rendimiento de los materiales como

absorbible o no absorbible; y configuraciones físicas como monofilamento, multifilamento, o trenzado ^[6]. Los materiales de fabricación de las suturas deben inhibir la fibroplasia en la cicatrización de heridas, y deben promover el crecimiento celular fundamentalmente. Como una fuente natural se ha empleado la quitina y sus derivados como material alternativo en el desarrollo de elastómeros degradables, por sus propiedades de biodegradabilidad, disponibilidad y bajo costo. Pero aun así se tienen algunas desventajas como por ejemplo la baja solubilidad lo que afecta directamente las propiedades físicas y funcionales de los polímeros sintetizados ^[22]. Es así como Zia, K.M., y col. (2009) ^[12] sintetizaron elastómeros de PU biodegradable a base de quitina con potenciales biomédicos. La síntesis se realizó mediante la reacción de Poli(ε-caprolactona) y diisocianato 4,4-difenilmetano. Para la extensión del pre-polímero utilizaron quitina y 1,4-butanodiol. Los investigadores observaron que al incorporar quitina en el PU se disminuye la energía libre superficial y el componente polar, es decir, la hidrofiliidad decrece con la extensión de quitina al pre-polímero y la hidrofobicidad del mismo se incrementa. Esto es importante para la degradación ya que estos polímeros están diseñados para desarrollarse y degradarse en entornos biológicos, por lo tanto la capacidad de absorción de agua es importante. Esta propiedad puede ser empleada para obtener materiales hidrofóbicos como suturas no absorbibles.

- ii. Otra aplicación temporal está relacionada con los sistemas de liberación de fármacos donde se encuentran sistemas como los parches transdérmicos, las microesferas, cápsulas, bombas, aerosoles, implantes oculares y anticonceptivos. Para este tipo de aplicaciones se tienen diversos estudios enfocados en disminuir efectos secundarios para los humanos, y mejorar propiedades como estabilidad química, resistencia a la abrasión, propiedades mecánicas, entre otras ^[60-63]. La hinchazón, la hidrofiliidad/hidrofobicidad, la difusión de la droga, la degradación, y la temperatura de transición vítrea de los PUs juega un papel importante en la entrega o liberación de fármacos. Así por ejemplo, elevadas temperaturas de transición vítrea, lo que indica una menor movilidad de las cadenas de los polímeros, disminuye el porcentaje de liberación, debido a la baja difusión del fármaco a través de las cadenas del polímero. De otro lado la hidrofiliidad y la naturaleza degradable del polímero incrementa la liberación del fármaco debido a la rápida difusión del fármaco sobre la hidratación y la pérdida del peso molecular ^[17].

Ding, M. y col. (2011) ^[64] desarrollaron un multibloque de PUs a partir de policaprolactona con grupos de polietilenglicol para mejorar las propiedades del polímero y hacerlo útil y versátil para aplicaciones de liberación de fármacos. Ellos encontraron que se mejoran las tasas de degradación hidrolítica y enzimática, y adicional observaron una buena citocompatibilidad con células de fibroblastos.

Similares resultados encontraron Liu, C. y col. (2013) ^[65] quienes sintetizaron un PU a partir de poli-adipato de butilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol, junto con HMDI, y encontraron que este material era candidato como sistemas de liberación de fármacos.

- iii. Adicional a estas aplicaciones se tienen los scaffolds en ingeniería de tejidos. En este caso los PUs biodegradables se han estado investigando para la generación de scaffolds en la regeneración de tejidos hace aproximadamente 20 años, con buenas propiedades de biocompatibilidad y propiedades mecánicas favorables ^[66,67].

Con referencia a esto, los polímeros son materiales adecuados para la fabricación de andamios para diversas aplicaciones en ingeniería de tejidos, donde los PUs corresponden al grupo más representativo, que como ya se ha mencionado, esto es gracias a sus diversas propiedades físicas y mecánicas que los hacen adecuados para su uso en muchas áreas de la ingeniería de tejidos, ya sea para la regeneración de tejido blando, cartílago o regeneración de hueso ^[68]. Hoy en día la ingeniería de tejidos es uno de los campos de mayor investigación donde se incluye el uso de células vivas en el control y desarrollo de sustitutos biológicos para implantarlos dentro del cuerpo y para promover la remodelación de los tejidos. De esta forma se puede mencionar que entre los objetivos de la ingeniería de tejidos se tiene restaurar, intercambiar, preservar o incrementar la función de un tejido o de un órgano ^[69].

Los sistemas de andamio o scaffold/liberación presentan algunas limitaciones entre las que se pueden mencionar las dificultades de manipulación, bajo control sobre las propiedades finales, problemas con la curación, entre otros. Es por esto que se investigan diversos compuestos para disminuir los inconvenientes generados, entre los que se tiene por ejemplo el uso de PU biodegradables ^[70].

Los PUs son útiles para aplicaciones de soporte como por ejemplo los andamios de hueso donde las propiedades pueden ser modificadas para encontrar la adecuada composición de segmentos suaves y duros ^[17].

Es así como Guelcher, S. y col. (2008) ^[71] sintetizaron andamios de PU a partir de diisocianato de lisina y triisocianato de lisina buscando mejorar la manipulación y propiedades de los andamios encontrando una presión de vapor más baja y viscosidad comparada con los diisocianatos alifáticos.

Otra de las aplicaciones de la ingeniería de tejidos de los polímeros biodegradables que ha ganado especial interés es el uso en la regeneración ósea. Kim, J., & Hollinger, J. (2012) ^[70] diseñaron un sistema de andamio/liberación para ingeniería de tejidos para regenerar defectos óseos craneofaciales.

3. CONCLUSIONES

Los PUs han tenido un impacto significativo en el avance de la búsqueda de materiales para las diversas aplicaciones de la biomedicina, y seguirán siendo objeto de estudio en las siguientes generaciones. La biodegradabilidad de los PUs y el resto de propiedades característicos de los mismos, son los atractivos para seguir investigaciones en el campo biomédico y de esa forma superar las desventajas que aún presentan estos materiales. Las aplicaciones presentadas en esta revisión son sólo una parte de la gran variedad de materiales que están surgiendo para el campo biomédico, debido a la integración de ciencias actuales, que implica la medicina, la biología, la ciencia de los materiales e ingeniería, con lo que se tiene un mayor conocimiento sobre la relación de interacción de los biomateriales con la respuesta biológica y demás propiedades de los órganos humanos. De esta forma, el futuro de la búsqueda de PUs funcionales biocompatibles y biodegradables está directamente relacionado con la formación de equipos multidisciplinarios para llevar a cabo las investigaciones.

4. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Zia, K.M., Bhatti, H.N. and Bhatti, I.A. Methods for polyurethane and polyurethane composites, recycling and recovery: A review, *Reactive & Functional Polymers*, 67, pp. 675-692, 2007.
- [2] Mahkama, M. and Sharifi-Sanjani, N. Preparation of new biodegradable polyurethanes as a therapeutic agent, *Polymer Degradation and Stability*, 80, pp. 199-202, 2003.
- [3] Chashmejahanbin, MR., Daemi, H., Barikani, M. and Salimi, A. Noteworthy impacts of polyurethane-urea ionomers as the efficient polar coatings on adhesion strength of plasma treated polypropylene, *Applied Surface Science*, 317, pp. 688-695, 2014.
- [4] Vroman, I. and Tighzert, L. Biodegradable Polymers, *Materials*, 2 (2), pp. 307-344, 2009.
- [5] Murray, KA., Kennedy, JE., McEvoy, B., Vrain, O., Ryan, D., Cowman, R. and Higginbotham, C.L. The influence of electron beam irradiation conducted in air on the thermal, chemical, structural and surface properties of medical grade polyurethane, *European Polymer Journal*, 49, pp. 1782-1795, 2013.
- [6] He, W. and Benson, R. Polymeric Biomaterials, En: *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics: Properties, Processing and Applications*, Ebnasajjad, S. William Andrew Publishing, Elsevier, USA., Cap. 5, pp. 87-107, 2012.
- [7] Trinca, R.B. and Felisberti, M.I. Segmented polyurethanes based on poly (l-lactide), poly (ethylene glycol) and poly (trimethylene carbonate): Physico-chemical properties and morphology, *European Polymer Journal*, 62 pp. 77-86, 2015.

- [8] Domanska, A. and Boczkowska, A. Biodegradable polyurethanes from crystalline prepolymers, *Polymer Degradation and Stability*, 108, pp. 175-181, 2014.
- [9] Estrada, A. and Herrera, J. Síntesis de materiales a base de uretano reforzados con nanopartículas metálicas. I. Síntesis y caracterización, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 14 (1), pp. 28-38, 2013.
- [10] Vega-Baudrit, J., Delgado-Montero, K., Sibaja, M., Aguilar, P. and Barrientos, S. Empleo de melaza de caña de azúcar para la obtención y caracterización de poliuretanos potencialmente biodegradables, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 9 (4), pp. 408-421, 2008.
- [11] Almeida Júnior, J., Assumpção Bertuol, D., Meneguzzi, A., Ferreira, C. and Rico Amado, F. Castor oil and commercial thermoplastic polyurethane membranes modified with polyaniline: a comparative study, *Materials Research*, 16 (4), pp. 860-866, 2013.
- [12] Zia, K.M., Barikani, M., Zuber, M., Bhatti, I.A. and Barmar, M. Surface characteristics of polyurethane elastomers based on chitin/1,4-butane diol blends, *International Journal of Biological Macromolecules*, 44, pp. 182-185, 2009.
- [13] Zia, K.M., Barikani, M., Zuber, M., Bhatti, I.A. and Sheikh, M.A. Molecular engineering of chitin based polyurethane elastomers, *Carbohydrate Polymers*, 74, pp. 149-158, 2008.
- [14] Zia, K.M., Barikani, M., Zuber, M., Bhatti, I.A. and Bhatti, H.N. Morphological Studies of Polyurethane Elastomers Extended with α , ω Alkane Diols, *Iranian Polymer Journal*, 17 (1), pp. 61-72, 2008.
- [15] Zia, K.M., Bhatti, I.A., Barikani, M., Zuber, M. and Sheikh, M.A. XRD studies of chitin-based polyurethane elastomers, *International Journal of Biological Macromolecules*, 43, pp. 136-141, 2008.
- [16] Gregori, B., Guerra, M., Mieres, G., Alba, L., Brown, A., Rangel-Vázquez, N., Sosa, M. and de la Hoz, Y. Caracterización estructural de poliuretanos mediante espectroscopia FTIR y RMN (^1H y C^{13}), *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 9 (4), pp. 377-388, 2008.
- [17] Shelke, N., Nagarale, R. and Kumbar, S. Polyurethanes, En: *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*, Kumbar, S., Laurencin, C. and Deng, M. Elsevier, USA, Cap. 7, pp. 123-144, 2014.
- [18] Bergmeister, H., Seyidova, N., Schreiber, C., Strobl, M., Grasl, C., Walter, I., Messner, B., Baudis, S., Fröhlich, S., Marchetti-Deschmann, M., Griesser, M., Franco, M., Krssak, M., Liska, R. and Schima, H. Biodegradable, thermoplastic polyurethane grafts for small diameter vascular replacements, *Acta Biomaterialia*, 11 (1), pp. 104-113, 2015.
- [19] Subramaniam, A. and Sethuraman, S. Biomedical Applications of Nondegradable Polymers, En: *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*, Kumbar, S., Laurencin, C. and Deng, M. Elsevier, USA, Cap.18, pp. 259-285, 2014.
- [20] Chen, Q., Liang, S. and Thouas, G.A. Elastomeric biomaterials for tissue engineering, *Progress in Polymer Science*, 38, pp. 584-671, 2013.
- [21] Kenneth, R. St. John. The use of compliant layer prosthetic components in orthopedic joint repair and replacement: A review. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*, 102 (6), pp. 1332-1341 (2014).
- [22] Zia, K.M., Barikani, M., Bhatti, I.A., Zuber, M. and Bhatti, H. Synthesis and Characterization of Novel , Biodegradable , Thermally Stable Chitin-Based Polyurethane Elastomers, *Journal of Applied Polymer Science*, 110, pp. 769-776, 2008.
- [23] Zhou, L., Yu, L., Ding, M., Li, J., Tan, H., Wang, Z. and Fu, Q. Synthesis and Characterization of pH-Sensitive Biodegradable Polyurethane for Potential Drug Delivery Applications, *Macromolecules*, 44, pp. 857-864, 2011.
- [24] Shourgashti, Z., Khorasani, M.T. and Khosroshahi, S.M.E. Plasma-induced grafting of polydimethylsiloxane onto polyurethane surface: Characterization and in vitro assay, *Radiation Physics and Chemistry*, 79, pp. 947-952, 2010.
- [25] Qiu, H., Li, D., Chen, X., Fan, K., Ou, W., Chen, K. and Xu, K. Synthesis, characterizations, and biocompatibility of block poly(ester-urethane)s based on biodegradable poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) (P3/4HB) and poly(ϵ -caprolactone), *J Biomed Mater Res A*, 101 (1), pp. 75-86, 2013.
- [26] Gunatillake, P., Mayadunne, R. and Adhikari, R. Recent developments in biodegradable synthetic polymers, *Biootechnology Annual Review*, 12, pp. 301-347, 2006.

- [27] Dulińska-Molak, I., Lekka, M. and Kurzydłowski, K. Surface properties of polyurethane composites for biomedical applications, *Applied Surface Science*, 270, pp. 553-560, 2013.
- [28] Kiran, S., James, N., Jayakrishnan, A. and Joseph, R. Polyurethane thermoplastic elastomers with inherent radiopacity for biomedical applications, *Journal of biomedical materials research. Part A*, 100 (12), pp. 3472-3479, 2012.
- [29] Rodríguez-Galán, A., Franco, L. and Puiggali, J. Biodegradable Polyurethanes and Poly (ester amide)s", En: Handbook of Biodegradable Polymers: Isolation, Synthesis, Characterization and Applications, Lendlein, A, y Sisson, A., cap. 6, pp. 133, 2011.
- [30] Rocco, K., Maxfield, M., Best, C., Dean, E. and Breuer, C. In Vivo Applications of Electrospun Tissue-Engineered Vascular Grafts: A Review, *Tissue engineering. Part B, Reviews*, pp. 1-41, 2014.
- [31] Xu, L.C., Runt, J. and Siedlecki, C.A. Dynamics of hydrated polyurethane biomaterials: Surface microphase restructuring, protein activity and platelet adhesion, *Acta Biomaterialia*, 6, pp. 1938-1947, 2010.
- [32] Dawlee, S. and Jayabalan, M. Development of segmented polyurethane elastomers with low iodine content exhibiting radiopacity and blood compatibility, *Biomedical materials*, 6 (5), pp. 1-12, 2011.
- [33] Kucinska-Lipka, J., Gubanska, I., Janik, H. and Sienkiewicz, M. Fabrication of polyurethane and polyurethane based composite fibres by the electrospinning technique for soft tissue engineering of cardiovascular system, *Materials Science and Engineering C*, 46 pp. 166-176, 2015.
- [34] Tsai, M.C., Hung, K.C., Hung, S.C. and Hsu, S.H. Polymers for tissue engineering, medical devices, and regenerative medicine. Concise general review of recent studies, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 125, pp. 34-418, 2015.
- [35] Wang, W., Guo, Y. and Otaigbe, J.U. Synthesis and characterization of novel biodegradable and biocompatible poly (ester-urethane) thin films prepared by homogeneous solution polymerization, *Polymer*, 49, pp. 4393-4398, 2008.
- [36] Li, Y. and Shimizu, H. Toughening of polylactide by melt blending with a biodegradable poly (ether) urethane elastomer, *Macromolecular Bioscience*, 7, pp. 921-928, 2007.
- [37] van Minnen, B., Stegenga, B., van Leeuwen, M., van Kooten, T. and Bos, R. A long-term *in vitro* biocompatibility study of a biodegradable polyurethane and its degradation products, *Journal of biomedical materials research. Part A*, 76 (2), pp. 377-385 2006.
- [38] Thakur, S. and Karak, N. Castor oil-based hyperbranched polyurethanes as advanced surface coating materials, *Progress in Organic Coatings*, 76, pp. 157-164, 2013.
- [39] Firdaus, F. Synergization of silicone with developed crosslinking to soy-based polyurethane foam matrix, *Materials Science and Engineering*, 58, pp. 1-7, 2014.
- [40] Miao, S., Wang, P., Su, Z. and Zhang, S. Vegetable-oil-based polymers as future polymeric biomaterials, *Acta Biomaterialia*, 10 (4), pp. 1692-1704, 2014.
- [41] Gao, Z., Peng, J., Zhong, T., Sun, J., Wang, X. and Yue, C. Biocompatible elastomer of waterborne polyurethane based on castor oil and polyethylene glycol with cellulose nanocrystals, *Carbohydrate Polymers*, 87, pp. 2068-2075, 2012.
- [42] Valério, A., Araújo, P. and Sayer, C. Preparation of poly (urethane-urea) nanoparticles containing açai oil by miniemulsion polymerization, *Polimeros: Ciência e Tecnologia*, 23 (4), pp. 451-455, 2013.
- [43] Das, B., Konwar, U., Mandal, M. and Karak, N. Sunflower oil based biodegradable hyperbranched polyurethane as a thin film material, *Industrial Crops and Products*, 44, pp. 396-404, 2013.
- [44] Bakhshi, H., Yeganeh, H., Mehdipour-Ataei, S., Shokrgozar, M., Yari, A. and Saeedi-Eslami, S. Synthesis and characterization of antibacterial polyurethane coatings from quaternary ammonium salts functionalized soybean oil based polyols, *Materials Science and Engineering: C*, 33 (1), pp. 153-164, 2013.
- [45] Luo, Z., Shi, Y., Zhao, D. and He, M. Synthesis of Epoxidated Castor Oil and Its Effect on the Properties of Waterborne Polyurethane, *Procedia Engineering*, 18, pp. 37-42, 2011.
- [46] Miléo, P.C., Mulinari, D.R., Baptista, C.A.R.P., Rocha, G.J.M. and Gonçalves, A.R. Mechanical Behaviour of Polyurethane from Castor oil Reinforced Sugarcane Straw Cellulose Composites, *Procedia Engineering*, 10, pp. 2068-2073, 2011.

- [47] dos Santos, D.J., Tavares, L.B. and Batalha, G.F. Mechanical and physical properties investigation of polyurethane material obtained from renewable natural source, *Journal of Achievements in Materials and Manufacturing Engineering*, 54 (2), pp. 211-217, 2012.
- [48] Valero, M.F. and González, A. Polyurethane adhesive system from castor oil modified by a transesterification reaction, *Journal of Elastomers & Plastics*, p. 1-10, 2012.
- [49] Lin, W.C., Yu, D.G. and Yang, M.C. Blood compatibility of thermoplastic polyurethane membrane immobilized with water-soluble chitosan/dextran sulfate, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 44, pp. 82-92, 2005.
- [50] Simmchen, J., Ventura, R. and Segura, J. Progress in the removal of di-[2-ethylhexyl]-phthalate as plasticizer in blood bags, *Transfusion Medicine Reviews*, 26 (1), pp. 27-37, 2012.
- [51] Guelcher, S., Gallagher, K., Didier, J., Klinedinst, D., Doctor, J., Goldstein, A., Wilkes, G., Beckman, E. and Hollinger, J. Synthesis of biocompatible segmented polyurethanes from aliphatic diisocyanates and diurea diol chain extenders, *Acta Biomaterialia*, 1, pp. 471-484, 2005.
- [52] Das, B., Mandal, M., Upadhyay, A., Chattopadhyay, P. and Karak, N. Bio-based hyperbranched polyurethane/Fe₃O₄ nanocomposites: smart antibacterial biomaterials for biomedical devices and implants, *Biomedical materials*, 8 (3), pp. 1-12, 2013.
- [53] Belmonte, G.C., Catanzaro-Guimarães, S., Telles de Sousa, T., Savi Carvalho, R. and Kinoshita, A. Qualitative histologic evaluation of the tissue reaction to the polyurethane resin (ricinus communis-based biopolymer) implantation assessed by light and scanning electron microscopy, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 23 (4), pp. 462-476, 2013.
- [54] Campos, E., Cordeiro, R., Santos, A., Matos, C. and Gil, M.H. Design and characterization of bi-soft segmented polyurethane microparticles for biomedical application, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 88, pp. 477-482, 2011.
- [55] Rangel, N., De Alva, H., Garcia, J., García-Hernández, E. and Rivera, J. Análisis de FTIR en la hidrólisis enzimática y modelos matemáticos de materiales compuestos de poliuretano poroso/hidroxiapatita, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, pp. 180-197, 2009.
- [56] Laschke, M.W., Strohe, A., Menger, M.D., Alini, M. and Eglin, D. *In vitro* and *in vivo* evaluation of a novel nanosize hydroxyapatite particles/poly (ester-urethane) composite scaffold for bone tissue engineering, *Acta Biomaterialia*, 6, pp. 2020-2027, 2010.
- [57] Baudis, S., Nehl, F., Ligon, C., Nigisch, A., Bergmeister, H., Bernhard, D., Stampfl, J. and Liska, R. Elastomeric degradable biomaterials by photopolymerization-based CAD-CAM for vascular tissue engineering, *Biomedical Materials*, 6, pp. 1-12, 2011.
- [58] Baheiraei, N., Yeganeh, H., Ai, J., Gharibi, R., Azami, M. and Faghihi, F. Synthesis, characterization and antioxidant activity of a novel electroactive and biodegradable polyurethane for cardiac tissue engineering application, *Materials Science and Engineering C*, 44, pp. 24-37, 2014.
- [59] Pereira, I., Ayres, E., Patrício, P., Góes, A., Gomide, V., Junior, E. and Oréfíc, R. Photopolymerizable and injectable polyurethanes for biomedical applications: synthesis and biocompatibility, *Acta Biomaterialia*, 6, pp. 3056-3066, 2010.
- [60] Cherng, J.Y., Hou, T.Y., Shih, M.F., Talsmac, H. and Hennink, W.E. Polyurethane-based drug delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics*, 450, pp. 145-162, 2013.
- [61] de Mulder, E., Hannink, G., Koens, M., Lowik, D., Verdonchot, N. and Buma, P. Characterization of polyurethane scaffold surface functionalization with diamines and heparin, *Journal of Biomedical Materials Research A*, pp. 1-4, 2012.
- [62] Mandru, M., Ciobanu, C., Ignat, M.B., Popa, M., Verestiuc, L. and Vlad, S. Sustained release of nystatin from polyurethane membranes for biomedical applications, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 6 (3), pp. 1227-1238, 2011.
- [63] Mattu, C., Pabari, R., Boffito, M., Sartori, S., Ciardelli, G. and Ramtoola, Z. Comparative evaluation of novel biodegradable nanoparticles for the drug targeting to breast cancer cells, *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 85, pp. 463-472, 2013.
- [64] Ding, M., Qian, Z., Wang, J., Li, J., Tan, H., Gu, G. and Fu, Q. Effect of PEG content on the properties of biodegradable amphiphilic multiblock poly (ϵ -caprolactone urethane)s, *Polymer Chemistry*, 2, pp. 885-891, 2011.
- [65] Liu, C., Zhang, Z., Liu, K.L., Ni, X. and Li, J. Biodegradable thermogelling poly(ester urethane)s consisting of poly(1,4-butylene adipate), poly(ethylene glycol), and poly(propylene glycol), *Soft Matter*, 9, pp. 787-794, 2013.

- [66] Hafeman, A., Zienkiewicz, K., Zachman, A., Sung, H.J., Nanney, L., Davidson, J. and Guelcher, S. Characterization of the degradation mechanisms of lysine-derived aliphatic poly(ester urethane) scaffolds, *Biomaterials*, 32, pp. 419-429, 2011.
- [67] Mondal, S. and Martin, D. Hydrolytic degradation of segmented polyurethane copolymers for biomedical applications, *Polymer Degradation and Stability*, 97 (8), pp. 1553-1561, 2012.
- [68] Bil, M., Ryszkowska, J., Roether, J.A., Bretcanu, O. and Boccaccini, A.R. Bioactivity of polyurethane-based scaffolds coated with Bioglass, *Biomedical Materials*, 2, pp. 93-101, 2007.
- [69] Barikani, M., Oliaei, E., Seddiqi, H. and Honarkar, H. Preparation and application of chitin and its derivatives: a review, *Iran Polym J*, 23, pp. 307-326, 2014.
- [70] Kim, J. and Hollinger, J. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 released from polyurethane-based scaffolds promotes early osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells, *Biomedical Materials*, 7 (4), pp. 1-9, 2012.
- [71] Guelcher, S., Srinivasan, A. and Dumas, J. Synthesis, mechanical properties, biocompatibility, and biodegradation of polyurethane networks from lysine polyisocyanates, *Biomaterials*, 29, pp. 1762-1775, 2008.