

**TÍTULO:** Poliamidas y poliesteramidas que presentan potencial aplicación en biomedicina.

**TITLE:** Polyamides and polyesteramides with potential application in biomedicine.

**AUTORES:**

Dra. Marisol L. Pérez Ferrás

Dr. C. Ángel T. Pérez Rodríguez

**RESUMEN:**

El interés creciente del sector biomédico por la utilización de polímeros degradables y biocompatibles debido al uso que pueden tener en implantes, prótesis, suturas reabsorbibles, películas para piel artificial, injertos vasculares o en la dosificación de fármacos, ha motivado la realización de innumerables investigaciones en esta área de conocimientos dirigidas al desarrollo de nuevos materiales obtenidos a partir de productos naturales. En el trabajo se muestra el resultado de una exhaustiva revisión bibliográfica sobre los procesos de síntesis, caracterización, degradación y propiedades de poliamidas y poliesteramidas que presentan potencial aplicación en biomedicina, con el objetivo de incluir estos contenidos en los Programas de estudio de las carreras de Ingeniería y Medicina. Se enmarca en trabajos conjuntos de investigación en didáctica aplicada a nuevos materiales, que se realizan entre el Dpto. Metodológico de la Universidad de Ciencias Médicas de Holguín y el Grupo de Investigación de Materiales y ambiente de la Universidad de Holguín.

**PALABRAS CLAVES:** POLIAMIDAS; POLIESTERAMIDAS; BIOMEDICINA.

**ABSTRACT:**

The growing interest of the biomedical sector for the use of degradable polymers and biocompatibles due to the use that for the implants, prosthesis, sutures, artificial skin film, vascular implants and drugs dosage, has motivated the realization of countless investigations directed to the development of new materials obtained from natural products. In the work the result of an exhaustive bibliographical revision is shown. The synthesis, characterization, and degradation processes of polyamides and polyesteramides due to the potential application in biomedicine were studied with the objective of including these contents in the Programs of the Engineering and Medicine careers. It is framed in combined research in didactics applied to new materials that are carried out between the Methodological Department of the Medical Sciences University and the Group of Investigation of Materials and Environment of the Holguin University.

**KEY WORDS:** POLYAMIDES; POLYESTERAMIDES; BIOMEDICINE.

## **INTRODUCCIÓN**

Las excelentes propiedades y bajo coste que presentan los polímeros, posibilita que se multipliquen sus aplicaciones y estimulen el desarrollo y la síntesis de nuevos productos. Lo anterior, unido al elevado número de monómeros que se conocen, capaces de generar una gran variedad de polímeros y copolímeros, permite la exploración del comportamiento mecánico, térmico y eléctrico entre otros, suministrando un denso espectro de propiedades y características prácticas, que propician la aparición sistemática de materiales con nuevas prestaciones.

En el sector biomédico se aprecia un interés creciente en la utilización de polímeros degradables y biocompatibles, debido al uso que pueden tener en implantes, prótesis, suturas reabsorbibles, películas para piel artificial, injertos vasculares o en la dosificación de fármacos. Resulta pues que la vinculación entre el consumo masivo y la alta tecnología, justifican el desarrollo de nuevos materiales biodegradables, siendo este un tema de gran actualidad y trascendencia.

El alto nivel alcanzado por la Educación Superior en nuestro país se ha logrado, entre otros factores, por la adecuación constante de los programas de estudio de las diferentes carreras y especialidades que se cursan en nuestras Universidades, a los avances de la ciencia y la tecnología. En este sentido es importante destacar que se ha prestado una especial atención a la inclusión de temas vinculados a la biotecnología, a los nuevos materiales y a las aplicaciones de estos en las diferentes ramas de la medicina.

El presente trabajo es el resultado de investigaciones conjuntas en didáctica aplicada a biomateriales, que se realizan entre el Dpto. Metodológico de la Universidad de Ciencias Médicas de Holguín "Mariana Grajales Coello" y el Grupo de Investigación del Plástico de la Universidad de Holguín "Oscar Lucero Moya". Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica sobre poliamidas y poliesteramidas que presentan potencial aplicación en biomedicina, lo que constituye el objetivo del trabajo.

## **MATERIALES Y METODOS.**

Durante las últimas décadas se han realizado importantes investigaciones en el área de conocimientos de los biomateriales. Entre éstas se encuentran las relacionadas con la síntesis, caracterización, degradación y propiedades de poliamidas y poliesteramidas obtenidas a partir de productos naturales. Se ha empleado el método de revisión bibliográfica lo que ha permitido mostrar algunos de los resultados más importantes relacionados con este tema.

## **RESULTADOS DEL TRABAJO:**

### **Biopolímeros**

Los materiales biodegradables utilizados en el campo de la medicina, pueden ser de origen natural o sintético. Entre los requisitos de carácter general que deben

cumplir para ser utilizados, los más importantes son la biocompatibilidad con el tejido receptor y la inocuidad del material en sí y de los productos de la degradación. Son pocos los biomateriales de origen natural que cumplen con las exigencias establecidas para ser utilizados por lo que, en los últimos años, la investigación ha estado dirigida hacia la preparación y desarrollo de sistemas biodegradables con buena resistencia y que, a la vez, sean bien tolerados por el organismo (San Román, 1990). Una gran variedad de materiales sintéticos podrían ser utilizados como sistemas biocompatibles y bioestables, pero la condición de "biodegradabilidad" reduce considerablemente la relación.

## **Poliamidas**

Las poliamidas y sus derivados constituyen una familia de polímeros de amplio uso y de gran interés técnico, debido a las excelentes prestaciones que poseen. Por otra parte su papel en el desarrollo conceptual de la ciencia de polímeros ha sido relevante desde el principio y de hecho está muy ligado a las innovaciones que han venido dándose en esta familia desde su introducción como fibras sintéticas hace más de 60 años.

Aunque las poliamidas convencionales, nylons 6; 6,6; 11, etc., poseen aceptables características mecánicas para ser utilizadas en biomedicina, la resistencia que ofrece el grupo amida a la degradación limita considerablemente su aplicación en este campo. La inserción de grupos más fácilmente hidrolizables, como es el caso del grupo éster, en la cadena de una poliamida, dando lugar a poliesteramidas, conllevaría a la obtención de productos degradables, constituyendo este el primer grupo de polímeros objeto de nuestro estudio. Un ejemplo de lo anterior son los derivados de los ácidos tartárico y succínico, dioles y diaminas; en este caso, la poliamida base resulta de la diamina y el ácido tartárico modificado. Por copolimerización con un diácido trímero obtenido a partir de ácido succínico y diol se obtiene la poliesteramida. El contenido en grupos éster puede ajustarse mediante la relación de diácidos en la copolimerización, aunque a efectos prácticos sería deseable poder hacerlo también por mezcla en diversas proporciones de poliamida y copoliesteramida siempre y cuando ambas sean compatibles.

En cuanto a propiedades mecánicas se refiere, las poliamidas representan la familia de polímeros más adecuados para ser utilizados con fines biomédicos, pero el problema radica en la resistencia a la hidrólisis del grupo amida. La combinación de este factor con el elevado número de puentes de hidrógeno y la alta cristalinidad que poseen, convierte a las poliamidas en polímeros con poca capacidad de degradación a tiempos cortos. Sólo los poli- $\alpha$ -L-aminoácidos sintéticos y sus copolímeros, son biodegradables, utilizándose principalmente en hilos de sutura y tejidos artificiales (Aiba, 1985; Hayashi, 1992). No obstante, mediante modificaciones químicas o con la introducción de grupos laterales en poliamidas se ha logrado obtener materiales biodegradables.

El desarrollo de copolímeros obtenidos a partir de poliamidas abre un campo de estudio interesante por sus potencialidades como materiales biodegradables. En este campo de investigación, Paredes et. al. (1996), realizaron la síntesis y el estudio estructural de un copolímero del nylon-11 y la L-alanina, la degradación

enzimática con papaina demostró la biodegradabilidad del copolímero poly(L-alanyl-11-ácido aminoundecanoico). Por otra parte se han obtenido poliamidas segmentadas que pudieran ser utilizadas como un material antitrombogénico (Yui, 1984).

## **Poliesteramidas**

Las poliesteramidas pueden sintetizarse mediante policondensación en disolución por el método de los ésteres activos. En este método, los grupos ácidos se activan en forma de ésteres con buenas características como grupo saliente para reacción con grupos amina primarios, los cuales pueden estar en forma libre, o a su vez activados (Katsarava, 1984).

Los poliésteres son los materiales sintéticos de mayor utilización en el sector biomédico debido, principalmente, a la susceptibilidad a la hidrólisis del grupo éster. El carácter alifático de la cadena y la propia naturaleza del grupo éster, se traducen en propiedades mecánicas disminuidas con respecto a otros polímeros, que limitan su utilización en sistemas donde se necesitan materiales con altas prestaciones.

Por conjugar las propiedades mecánicas de las poliamidas con la rápida degradación de los poliésteres, la obtención de poliesteramidas se ha visto como una posible solución al necesario compromiso entre degradabilidad y prestaciones. Desimone et al., (1992) elaboraron poliesteramidas con contenidos en éster entre un 20 y un 50 % utilizando cloruro de sebacoilo, 1,6-hexanodiamina y oligómeros del ácido L-tartárico. Los análisis por espectroscopía IR y RMN, demostraron que la degradación de estos polímeros en condiciones fisiológicas, ocurría solamente por los enlaces éster.

En las poliesteramidas derivadas de los monómeros del nylon 6 y la policaprolactona, Gonsalves (1992) determinó sus propiedades mecánicas en probetas dumb-bell obtenidas de películas delgadas preparadas por fusión, concluyendo que las propiedades mecánicas de estas disminuían por el contenido en éster del polímero.

Los productos utilizados en la síntesis de poliesteramidas biodegradables deben ser atóxicos y en este sentido los de origen natural resultan atractivos. Entre estos el ácido tartárico ha sido muy utilizado ya que, unido a su atoxicidad, presenta una configuración compatible con la adopción de estructuras estereorregulares. Las primeras poliamidas basadas en ácido tartárico aparecen en los años sesenta y continúan a lo largo de los setenta (Ogata, 1974). La mayoría de estas poliamidas presentaron pesos moleculares bajos. Se han descrito, además, copoliamidas a partir de los ácidos tartárico y atípico o bien del tartárico y succínico. La politartaramida más estudiada ha sido la poli(hexametilen tartaramida) que se obtiene a partir del tartárico y la 1,6-hexametilendiamina. Se han descrito diferentes métodos de síntesis para este polímero en solución y también basados en el empleo de matrices poliméricas con las que se persigue controlar el peso molecular (Ogata., 1980; 1981). En todos los casos citados se trata de poliamidas con los grupos OH del ácido tartárico libres.

La síntesis de politartaramidas con los grupos OH protegidos en forma de diclorobenciliden derivados (Schacht, 1978) ha sido llevada a cabo con el objeto de explorar las posibilidades de estos compuestos como liberadores de fármacos.

Entre las politartaramidas estudiadas en el Dpto. de Ingeniería Química de la Universidad Politécnica de Cataluña, en España, destacan por sus propiedades, las obtenidas a partir del ácido 2,3-di-O-metil-L-tartárico y 1,n-alcanodiaminas, denominadas PnDMLT. Éstas, que pueden considerarse como nylons n,4 modificados, poseen poderes ópticos rotatorios significativos, elevados pesos moleculares, considerable cristalinidad y buenas propiedades térmicas y mecánicas (Bou, 1994). La presencia de los grupos metoxi laterales, les confiere una buena hidrofiliidad, estando sus propiedades mecánicas próximas a las de los nylons comerciales. Sin embargo, los estudios de degradación hidrolítica de las PnDMLT realizados en condiciones fisiológicas han demostrado que estos materiales degradan lentamente. Los resultados en el estudio de la estructura cristalina de estos productos (Iribarren, 1996) revelan que las mismas adoptan una conformación no totalmente extendida, con giro en la zona de los grupos metoxi, y un empaquetamiento relacionado al del nylon 6,6 con las cadenas inclinadas unos 30° respecto al eje de fibra. En la misma línea de investigación, Regaño et al., (1996), sintetizaron una serie de copoliesteramidas de los 2,3-di-O-metil-(DL)-tartárico, con objeto de estudiar la influencia de la composición enantiomérica en la cristalinidad. Iribarren et al. (1996), ponen de manifiesto que la sustitución de unidades D por unidades L no impide la adopción de estructuras cristalinas estables, cualquiera sea el grado de racemización alcanzado.

A partir del ácido di-O-metil-L-tartárico, ácido succínico, dioles y diaminas (Alla, 1997), se han obtenido una serie de poliesteramidas con contenidos de éster entre 1 y 20 % y de hecho este ha sido el punto de partida de nuestro trabajo. Los estudios de la degradación, seguidos por técnicas espectroscópicas, GPC y viscosimetría, demostraron que estos polímeros se degradan hidrolíticamente, aumentando su capacidad de degradarse en la medida que la cantidad de grupos éster en la cadena era mayor.

La serie de poliesteramidas alifáticas derivadas del 1,6-hexanodiol, glicina y diácidos con un número variable de grupos metileno (entre 2 y 8) (Paredes, 1998), mostraron resultados satisfactorios en la degradación enzimática, sin embargo, la degradación hidrolítica es lenta. En poliesteramidas derivadas de los ácidos tartárico y succínico y aminoalcoholes (Villuendas, 1998), se analizó la influencia de la direccionalidad de las unidades repetitivas en las propiedades. En los estudios realizados se demostró la biodegradabilidad de estas poliesteramidas.

En los casos mencionados, las poliesteramidas se han degradado con el objetivo de demostrar su capacidad de degradación. Trabajos sucesivos han propuesto seguir el comportamiento mecánico durante los procesos de degradación para evaluar la posibilidad de utilizarlas como material biomédico. En esta línea, Ducreux (1998), Pérez Rodríguez (1999), exploraron el comportamiento de este tipo de materiales a tiempos de degradación cortos en tampón fisiológico. Entre los resultados cabe destacar que estos materiales se degradan en el medio utilizado aunque la caída brusca en las propiedades mecánicas deja abierto un

nuevo campo de investigación, el de las mezclas poliméricas, que permita mejorar ese aspecto.

## CONCLUSIONES:

1. La aplicación de biomateriales que puedan ser degradados en condiciones fisiológicas para ser utilizados en biomedicina, está experimentando un crecimiento incesante.
2. En los últimos años se han experimentando nuevos materiales con carácter biocompatible y adecuadas propiedades mecánicas. En este sentido las poliamidas, poliesteramidas y sus derivados, poseen un amplio campo de aplicación como materiales biomédicos.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Laminates composed of polypeptides and elastomers as a burn wound covering - physicochemical properties. Aiba, S.... [et al.]. **Biomaterials**, 6 (5): 290-296, 1985.
2. Alla, Abdellilah. Síntesis y degradación de poliesteramidas derivadas del ácido tartárico. Barcelona; Departamento de Ingeniería Química. Universidad Politécnica de Cataluña, 1997. 236 h. (Tesis Doctoral).
3. Bou, Jordi. Síntesis y caracterización de poliamidas derivadas del ácido tartárico. Barcelona; Departamento de Ingeniería Química. Universidad Politécnica de Cataluña, 1994. 357 h. (Tesis Doctoral).
4. Synthesis, characterization, and degradation of block polyesteramides containing poly(L-lactide) segments. Desimone, V.... [et al.]. **Journal of Applied Polymer Science**, 46 (10):1813-1820, 1992.
5. Ducreux, Ann Severine. Influencia de la degradación hidrolítica sobre las propiedades de polímeros derivados del ácido tartárico. Barcelona; Departamento de Ingeniería Química. Universidad Politécnica de Cataluña, 1997. 74 h. (Trabajo Final de Carrera. Ingeniería Europea de Materiales).
6. Degradation of nonalternating Poly(ester-amides). Gonsalves, K. E..... [et al.]. **Macromolecules**, 25: 3309-3312, 1992.
7. Enzymatic-hydrolysis of water-soluble random copolypeptides. Hayashi, T..... [et al.]. **Journal of Applied Polymer Science**, 43 (12): 2223-2230, 1991.
8. Iribarren Laco, Ignacio. Estudio estructural de poliesteramidas quirales. Barcelona; Departamento de Ingeniería Química. Universidad Politécnica de Cataluña, 1996. 364 h. (Tesis Doctoral).
9. Molecular-weight control in polycondensation of hydroxyl diesters with hexamethylenediamine by polymer matrices. Ogata, N.... [et al.]. **Journal of Polymer Science: Part A- Polymer Chemistry**, 19 (10): 2609-2617, 1981.
10. Synthesis of polyamides from active bis(pentafluorophenyl) esters of dicarboxylic-acids and diamines. Katsarava, R. ... [et al.]. **Makromolekulare Chemie -Rapid Communications**, 5 (9): 585-591, 1984.

11. Synthesis and structural study of a new biodegradable copolymer of a nylon-11 and L-alanine. Paredes, N..... [et al.]. **Polymer**, 37 (18): 4175-4186, 1996.
12. Studies on the Biodegradation and Biocompatibility of a new Poly (ester amide) derived from L-alanine. Paredes, N..... [et al.]. **Journal of applied Polymer Science**, 69: 1537-1549, 1998.
13. Ogata, N.; Hosoda, Y. Synthesis of hydrophilic polyamide by active polycondensation. **Journal of Polymer Science: Part C - Polymer Letters**, 12 (6): 355-358, 1974.
14. Polycondensation reaction of dimethyl tartrate with hexamethylenediamine in the presence of various matrices. Ogata, N.... [et al.]. **Journal of Polymer Science: Part A- Polymer Chemistry**, 18 (3): 939-948, 1980.
15. Synthesis and characterization of a family of biodegradable Poly(ester amide)s derived from glycine. Paredes, N.... [et al.]. **Journal of Polymer Science: Part A- Polymer Chemistry**, 36: 1271-1282, 1998.
16. Pérez Rodríguez, Ángel. Propiedades de poliamidas, poliesteramidas y sus mezclas. Barcelona; Departamento de Ingeniería Química. Universidad Politécnica de Cataluña, 1999. 198 h. (Tesis Doctoral).
17. Stereocopolyamides derived from 2,3-Di-O-methyl-D- and -L-Tartaric Acids and Hexamethylenediamine. 1. Synthesis, characterization and compared properties. Regaño, C.... [et al.]. **Macromolecules** 29: 8404-8412, 1996.
18. Stereocopolyamides derived from 2,3-Di-O-methyl-D- and -L-Tartaric Acids and Hexamethylenediamine. 2. Influence of the configurational composition on the crystal structure of optically compensated systems. Regaño, C.... [et al.]. **Macromolecules** 29: 8413-8424, 1996.
19. San Román, J. Polímeros biodegradables de interés en cirugía. I. Síntesis, propiedades y mecanismos biodegradativos. **Revista de Plásticos Modernos** (España) 413: 689-704, 1990.
20. San Román, J. Polímeros biodegradables de interés en cirugía. II. Comportamiento biodegradativo y aplicaciones biomédicas. **Revista de Plásticos Modernos** (España) 414: 857-877, 1990.
21. Synthesis of polyamides and a polyester containing 2,6-dichlorobenzaldehyde. Schacht, D.... [et al.]. **Makromolekulare Chemie - Macromolecular Chemistry and Physics**, 179 (3): 837-840, 1978.
22. Polyether-segmented polyamides as a new designed antithrombogenic material - microstructure of poly(propylene oxide)-segmented nylon-610. Yui, N....[et al.]. **Makromolekulare Chemie- Macromolecular Chemistry and Physics**, 185 (11): 2259-2267, 1984.
23. Villuendas, María Isabel. Poliesteramidas derivadas del ácido tartárico y aminoalcoholes. Barcelona; Departamento de Ingeniería Química. Universidad Politécnica de Cataluña, 1998. 357 h. (Tesis Doctoral).

## **DATOS DE LOS AUTORES**

### **Nombres:**

Dra. Marisol L. Pérez Ferrás. Profesora Asistente. Dpto. Metodológico.

Dr. C. Ángel T. Pérez Rodríguez. Profesor Titular. Grupo de Investigación de Materiales y Ambiente. Dpto. de Física-Química-Electrónica. FACING.

### **Correos:**

[marisolp@ucm.hlg.sld.cu](mailto:marisolp@ucm.hlg.sld.cu)

[aperez@facing.uho.edu.cu](mailto:aperez@facing.uho.edu.cu)

### **Centro de trabajo:**

Universidad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello". Holguín.

Universidad de Holguín. Ave XX Aniversario, s/n. Holguín. CP 80100. Cuba.

**Fecha de recepción:** 26 mar. 2010

**Fecha de aprobación:** 22 jul. 2010

**Fecha de Publicación:** 30 sep. 2010