

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES REFORZADOS ("COMPOSITES") DE POLIURETANO POROSO/HIDROXIAPATITA

***Norma A. Rangel^{1*}; Hugo E. de Alva¹; Jorge Romero²; José L. Rivera¹;
Alberto Álvarez³; Edgar García³.***

1) División de Estudios de Posgrado del Instituto Tecnológico de Ciudad Madero. Juventino Rosas y Jesús Urueta S/N Col. Los Mangos, CP 89440, Cd. Madero, Tamaulipas, México. Correo electrónico: norma_rangel79@prodigy.net.mx

2) Centro de Investigación en Química Aplicada. Blvd. Enrique Reyna Hermosillo #140, Saltillo, Coahuila, México.

3) División de Estudios de Posgrado e Investigación y Departamento de Ingeniería Química y Bioquímica del Instituto Tecnológico de Zacatepec. Calzada Instituto Tecnológico #27 Col. Ampliación Plan de Ayala, CP 62780, Zacatepec, Morelos, México

Recibido: 8 Enero 2007; Aceptado:

RESUMEN

En este trabajo de investigación se estudió la síntesis de materiales reforzados mezclados y soportados de poliuretano poroso/hidroxiapatita, debido a que dentro del desarrollo de materiales biocompatibles, las aplicaciones ortopédicas es un área para el desarrollo de nuevos materiales reforzados, sin embargo, estos materiales están sujetos a la corrosión y desgaste debido a la diferencia de propiedades mecánicas entre el material reforzado y el hueso, además de que el implante se debilita. Las técnicas de caracterización utilizadas fueron la espectroscopia de infrarrojo por transformadas de Fourier (FTIR) para determinar los grupos funcionales característicos, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para obtener las temperaturas de transición, la microscopía electrónica de barrido (SEM) para el diámetro de poros, la difracción de rayos X (DRX) para el tamaño nanométrico de la hidroxiapatita y el análisis dinámico mecánico (DMA) para el análisis de los módulos de almacenamiento y de pérdida de los materiales reforzados mezclados y soportados.

Palabras clave: Poliuretano, hidroxiapatita, materiales reforzados, caracterización.

1. INTRODUCCIÓN

La producción de poliuretano (PU) se lleva a cabo mediante la síntesis de hexametileno diisocianato y policaprolactona diol y triol en disolución con dioxano, el objetivo de usar un diisocianato alifático, es que el PU no se convierte en tóxico, mutagénico y/o cancerígeno después de su degradación, tal y como sucede con el metilfenil diisocianato que es el que se

emplea generalmente para la síntesis de PU. El uso de la policaprolactona triol permite que se forme una estructura entrecruzada [1]. Los PU's tiene excelentes propiedades biocompatibles que los hacen potencialmente útiles como el hueso inyectable sintético y como relleno debido a que el material puede implantarse como una mezcla reactiva líquida de dos componentes como un gel "in situ" donde la porosidad y el tipo de poros se puede controlar por medio de la química de la superficie. Actualmente, se ha sintetizado PU biocompatible y biodegradable para tener un mejor control de la reactividad y porosidad. Clínicamente el objetivo es preparar PU's para liberación de moléculas biológicamente activas para reforzar la curación de fracturas del hueso [2-3].

La producción de un implante poroso y bioactivo genera diversas ventajas respecto a los implantes convencionales como, (a) el cociente del área superficial entre el volumen de la prótesis porosa la cuál es mucho mayor que una pieza maciza, lo cual induce a una mayor bioactividad, (b) los poros interconectados permiten el crecimiento de tejido, lo cual favorece al anclaje del implante con los huesos adjuntos y (c) la porosidad interconectada actúa como un conjunto de canales vasculares que aseguran el suministro de sangre y nutrientes para el tejido óseo que se regenera en la matriz [4].

El componente mineral de hueso humano incluye varios tipos de fosfatos de calcio hidratados, siendo el más común la hidroxiapatita. Esta apatita se encuentra presente en el hueso como un cristal plano de 20 a 80 nm de largo y 2 a 5 nm de espesor, y se calcula que el 65% de la fracción mineral del hueso humano es hidroxiapatita. Las aplicaciones de la hidroxiapatita son numerosas, las más comunes son, reparación de defectos óseos en aplicaciones ortopédicas y dentales, reconstrucción del oído medio, reconstrucción maxilo facial, se utiliza en recubrimientos de implantes dentales y ortopédicos por termorociado [5]. Los modelos de diseño de experimentos son modelos estadísticos cuyo objetivo es averiguar si determinados factores influyen en la variable de interés y, si existe influencia de algún factor, cuantificarlo; la metodología del diseño de experimentos se basa en la experimentación [6].

El MINITAB es una herramienta informática enfocada al análisis de datos complejos y a la identificación y resolución de problemas relativos a procesos, por ello el empleo del MINITAB es útil en el análisis e interpretación de los diámetros de poros del PU poroso así como de los materiales reforzados mezclados y soportados, para así obtener las ecuaciones de los modelos matemáticos, mejorando el rendimiento de la síntesis de los diferentes materiales reforzados.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Síntesis del poliuretano poroso. En un reactor de 250 mL, se disolvieron en 1,4-dioxano, 20 g de policaprolactona (PCL) diol ($M = 1250$ g/mol) y 3,08 g de PCL triol ($M = 900$ g/mol). Una vez disueltos estos reactivos se agregó 4,26 mL de 1,6-diisocianato hexano (HDI), se agregó 1,0% de dibutildilaureato de estaño (DBTLD). Para obtener la separación de fases se adicionó agua. La solución homogénea fue liofilizada a -15°C durante 72 horas a una presión de 0,30 milibares; el polímero fue curado a una temperatura de 60°C y una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. En la Tabla 1, mediante el empleo del MINITAB, se muestra el diseño de experimentos para la síntesis del PU poroso con diámetro de poros controlado, en donde, la PCL diol y triol permanecen constantes a 20 g y 3,08 g, respectivamente.

Tabla 1. Diseño de experimentos del PU poroso.

<i>PU poroso</i>	<i>1,4-dioxano mL</i>	<i>HDI mL</i>	<i>Agua mL</i>
1	50	4,26	0,38
2	50	4,84	0,54
3	50	4,26	0,54
4	50	4,84	0,38
5	54	4,26	0,38
6	54	4,84	0,54
7	54	4,26	0,54
8	54	4,84	0,38

2.2. Hidroxiapatita. Se preparó una suspensión de 0,5 M de hidróxido de calcio a la cual se le agregó 1 litro de una solución 0,3 M de ácido fosfórico a una velocidad de 2 mL/min con agitación constante y una temperatura de 42°C . El precipitado obtenido fue filtrado y secado a 100°C durante 48 horas. La solución fue controlada a un pH de 11 a 12 mediante la adición de hidróxido de amonio. Es importante obtener la hidroxiapatita con tamaños nanométricos y para conseguir esto fue necesario utilizar poliácido acrílico (PAA) como agente dispersante [7,8].

2.3. Síntesis de los materiales reforzados (composites). Para preparar los materiales reforzados mezclados, la hidroxiapatita se agregó después de mezclar cada uno de los reactivos del PU poroso seguido de un enfriamiento, una liofilización y un curado del material

reforzado para que finalmente fueran realizadas las caracterizaciones correspondientes del material reforzado sintetizado. El objetivo principal de la síntesis de los materiales reforzados soportados fue que la superficie del PU soporte las partículas de hidroxiapatita y con la formación de la hidroxiapatita biológica mediante la biomineralización a partir del fluido fisiológico simulado (FFS) exista un exceso de hidroxiapatita en la superficie y, por lo tanto, el material reforzado incrementa la bioactividad. En la Tabla 2, se presenta el diseño de experimentos para la síntesis de los materiales reforzados mezclados y soportados, en donde, el 1,4-dioxano, el 1,6-diisocianato hexano y el agua permanecen constantes a 50, 4,26 y 0,54 mL, respectivamente.

Tabla 2. Diseño de experimentos para los materiales reforzados mezclados y soportados.

<i>Materiales reforzados</i>	<i>Hidroxiapatita % peso</i>	<i>PAA g</i>
1	15	0,1
2	15	0,3
3	15	0,6
4	30	0,1
5	30	0,3
6	30	0,6
7	45	0,1
8	45	0,3
9	45	0,6

2.4. Técnicas de caracterización.

2.4.1. Espectroscopia de infrarrojo por transformadas de Fourier (FTIR). En este análisis se utilizó un espectrómetro de IR por transformadas de Fourier marca Perkin Elmer modelo Spectrum One, mediante la técnica de pastilla con KBr, empleando 200 mg de KBr y 2 mg de muestra a 16 barridos.

2.4.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC). Se utilizó un equipo TA Instruments modelo 2010 y la cantidad de muestra utilizada fue de aproximadamente 10 mg, utilizando una rampa de calentamiento de 10 grado/min en un intervalo de -100 a 200°C empleando un flujo de nitrógeno de 20 mL/min.

2.4.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM). El equipo utilizado para el análisis microestructural de las muestras fue un microscopio electrónico marca Joel JSV 5800LV. El voltaje de aceleración fue de 15 kV.

2.4.4. Difracción de rayos X (DRX). Se empleó un difractómetro *Siemens D5500*, utilizando una radiación K_{α} (1,542), voltaje de 40 kV, tamaño de paso de 0,03 y una velocidad de barrido de 1 grado/min.

2.4.5. Análisis dinámico mecánico (DMA). Se realizó en un equipo DMA 2980 marca TA Instruments, en el modo multifrecuencia utilizando una mordaza dual cantilever de 35 mm y las dimensiones de las muestras son de 12x8x10 mm de espesor. La rampa de calentamiento fue de 3 grado/min con una frecuencia de 1 Hz.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Análisis del diámetro de poros. En la obtención de los PU's se busco un tamaño de poros mayor de 120 μm (ideal para la regeneración ósea) por lo que se utilizó el proceso de liofilización, en el cual, el polímero es disuelto en un disolvente, la solución es enfriada hasta congelación y a continuación el disolvente es eliminado por sublimación, lo que genera una estructura porosa del material [1].

En base al diseño de experimentos que se mostró en la Tabla 1 para la síntesis del PU poroso, en donde la PCL diol y triol así como el DBTLD se mantienen constantes a 20, 3,08 g y 1%, respectivamente, y mediante SEM se obtienen los diferentes diámetros de poros los cuales se muestran en la Tabla 3, en donde la tendencia para obtener mayores diámetros de poros (181 y 235 μm) se logra con la mayor cantidad de isocianato y de agua (4,84 y 0,54 mL, respectivamente), además mediante el uso del programa MINITAB se analizan los resultados para determinar el modelo matemático (véase la ecuación 1), el cual indica la ecuación de regresión para determinar la relación entre el diámetro de poros y las cantidades de isocianato, dioxano y agua en el diseño de experimentos con una efectividad del 90%.

$$\text{Diámetro de poros del PU poroso} = 348 - 17,2 \text{ Dioxano} - 5,5 \text{ HDI} - 1,74 \text{ Agua} \quad (1)$$

Tabla 3. Diámetros de poros del PU poroso.

<i>PU poroso</i>	<i>1,4-dioxano mL</i>	<i>HDI mL</i>	<i>Agua mL</i>	<i>Diámetro de poros μm</i>
1	50	4,26	0,38	108
2	50	4,26	0,54	137
3	50	4,84	0,38	142
4	50	4,84	0,54	181
5	54	4,26	0,38	122
6	54	4,26	0,54	174
7	54	4,84	0,38	168
8	54	4,84	0,54	235

De acuerdo al diseño de experimentos (Tabla 2), en la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos mediante SEM de los materiales reforzados mezclados, los cuales son analizados mediante el uso del programa MINITAB en donde la tendencia para obtener diámetros de poros mayores a 120 μm es empleando concentraciones bajas de hidroxiapatita y con 0,1, 0,3 y 0,6 g de PAA, además se determina el modelo matemático (véase la ecuación 2), el cual indica la ecuación de regresión para determinar la relación entre el diámetro de poros, el PAA y el porcentaje de hidroxiapatita en el diseño de experimentos, con una efectividad del 94%, además comparando las ecuaciones 1 y 2 se observa que no aparecen la PCL diol y triol, dioxano, HDI, DBTLD y agua ya que permanecen constantes a 20 g, 3,08 g, 54 mL, 4,84 mL, 1% y 0,54 mL, respectivamente, debido a que son las condiciones ideales de la síntesis del PU poroso y solo se varían los porcentajes de la hidroxiapatita y PAA para la síntesis de los materiales reforzados mezclados.

$$\text{Diámetro de poros} = 266 - 41,3 \text{ HA} - 10,0 \text{ PAA} \quad (2)$$

Tabla 4. Diámetros de poros de los materiales reforzados mezclados.

<i>Materiales reforzados mezclados</i>	<i>Hidroxiapatita %peso</i>	<i>PAA g</i>	<i>Diámetro de poros μm</i>
1	15	0,1	210
2	15	0,3	203
3	15	0,6	189
4	30	0,1	165
5	30	0,3	149
6	30	0,6	138
7	45	0,1	127
8	45	0,3	119
9	45	0,6	108

En la Tabla 5 se presentan los diámetros de poros de los materiales reforzados soportados con hidroxiapatita obtenidos por SEM, en donde la PCL diol y triol, dioxano, HDI, DBTLD y agua se mantienen constantes a 20 g, 3,08 g, 54 mL, 4,84 mL, 1% y 0,54 mL, respectivamente, y mediante el programa MINITAB se lleva a cabo el análisis del diámetro de poros en donde la tendencia para obtener diámetros de poros mayores a 120 μm es empleando concentraciones de 15 y 30% de hidroxiapatita, además se determina el modelo matemático (ver ecuación 3), el cual indica la ecuación de regresión para determinar la relación entre el

diámetro de poros y el porcentaje de hidroxiapatita en el diseño de experimentos con una efectividad del 95,5%, y comparando las ecuaciones 1, 2 y 3 se aprecia que no aparecen la PCL diol y triol, p-dioxano, HDI, DBTLD, agua y PAA ya que permanecen constantes a 20 g, 3,08 g, 54 mL, 4,84 mL, 1%, 0,54 mL y 0,6 g, respectivamente, esto es debido a que son las condiciones ideales debido a que son las condiciones ideales de la síntesis del PU poroso y solo se varían los porcentajes de la hidroxiapatita para la síntesis de los materiales reforzados soportados:

$$\text{Diámetro de poros} = 160,33 - 1,73 \text{ HA} \quad (3)$$

Tabla 5. Diámetros de poros de los materiales reforzados soportados.

<i>Materiales reforzados soportados</i>	<i>Hidroxiapatita % peso</i>	<i>PAA g</i>	<i>Diámetro de poros μm</i>
1	15	0,6	180
2	30	0,6	133
3	45	0,6	85

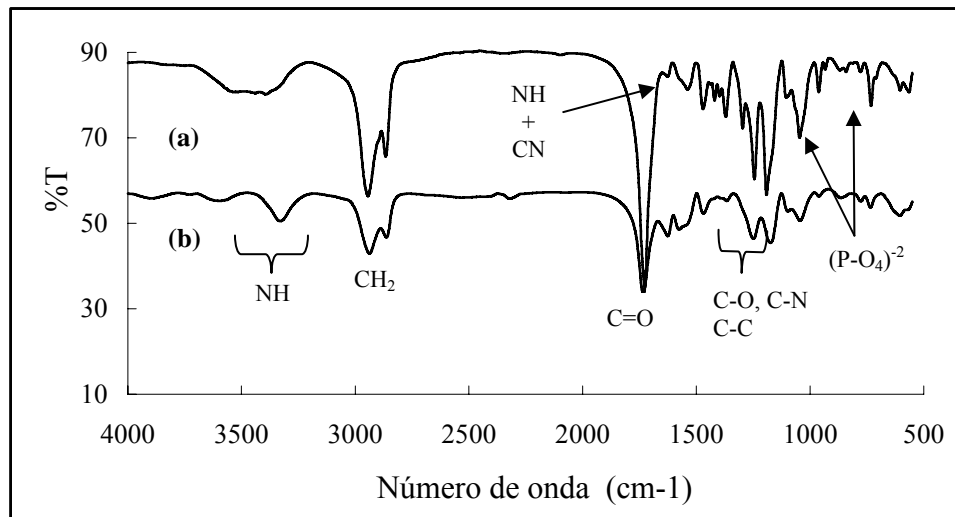


Figura 1. Espectros de infrarrojo correspondientes (a) material reforzado mezclado y (b) soportado con 30% de hidroxiapatita, respectivamente.

3.2. Análisis de FTIR. En la Figura 1 se comparan los espectros de infrarrojo correspondiente al material reforzado mezclado y al soportado ambos con 30% de hidroxiapatita, en donde se observan los diversos desplazamientos, de un intervalo de 3520 a 3350 cm^{-1} en la región correspondiente a los enlaces de hidrógeno del enlace NH que

coinciden con la banda principal del grupo OH, en el área de los metilenos el cambio más significativo es de 2936 a 2919 cm^{-1} debido al estiramiento asimétrico de los metilenos (CH), de 1724 a 1715 cm^{-1} debido al estiramiento del grupo carbonilo (C=O), también se confirman las bandas características del grupo uretano a 1616 cm^{-1} atribuidas a la vibración de deformación por el enlace NH y estiramiento CN, en la región de 1525 a 1550 cm^{-1} se puede apreciar una banda que se atribuye a la flexión NH de la amida II relacionada con la formación de las ureas, de 1187 a 1015 cm^{-1} se atribuye al estiramiento de los enlaces C-N, C-C y C-O, las bandas 1040, 958 y 730 cm^{-1} cambian a 1039, 940 y de 723 a 755 cm^{-1} respectivamente, las cuales se asignan al estiramiento del grupo fosfato $[(\text{PO}_4)^{-2}]$ de la hidroxiapatita.

3.3. Análisis de DSC. En la figura 2a y 2b se comparan las curvas calorimétricas (DSC) de los materiales reforzados mezclados y soportados con 15 y 30% de hidroxiapatita, en donde, en ambos termogramas se observa la T_g del PU poroso entre -54 y -53°C , lo cual indicaría que no existe separación de fases entre los segmentos suaves y rígidos del PU poroso. Además de que se observa un pico exotérmico que indica una temperatura de fusión en el termograma del material reforzado mezclado a 36 y a 38°C para los materiales reforzados soportados, debido a los segmentos suaves de la PCL diol presente en el PU poroso de los diferentes materiales reforzados. También se aprecia que el pico exotérmico aumenta al incrementar el porcentaje de hidroxiapatita lo cual es atribuido a una mayor heterogeneidad en la estructura de los materiales reforzados mezclados y soportados, además de la presencia de regiones con diferentes grados de cristalinidad [9, 10].

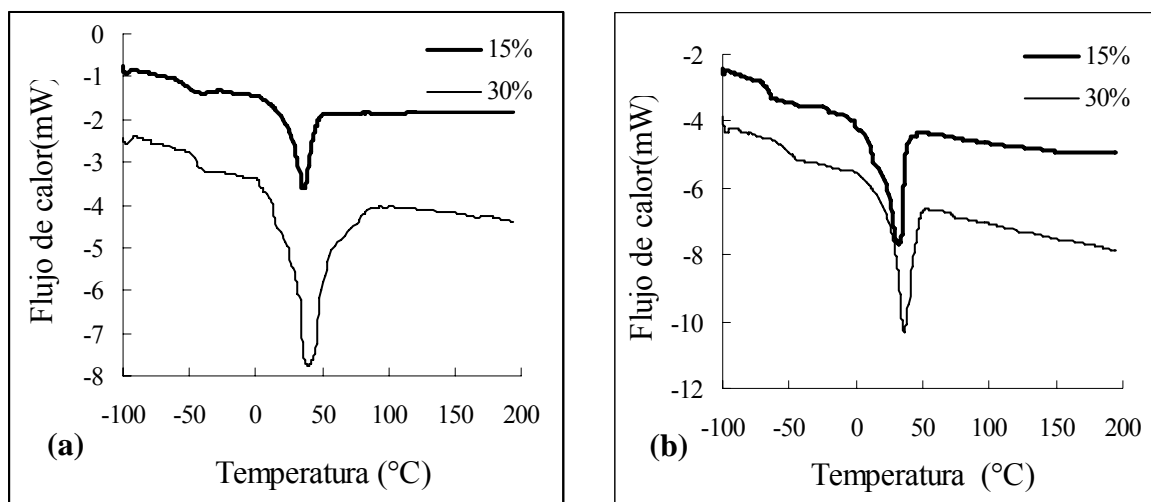


Figura 2. Termograma de DSC de los materiales reforzados (a) mezclados y (b) soportados con 15 y 30% de hidroxiapatita.

3.4. Análisis de SEM. En la figura 3 se muestran las micrografías de los materiales reforzados mezclados con 15 y 30% de hidroxiapatita y 0,6 g de PAA con diámetro de poros de 206 y 177 μm respectivamente; mientras que en la Figura 4 las micrografías correspondientes a los materiales reforzados soportados con 15 y 30% de hidroxiapatita y 0,6 g de PAA con diámetro de poros de 180 y 133 μm , respectivamente; en donde se observa que en ambas micrografías los diámetros de poros son favorables (mayor a 120 μm), debido al área interfacial que se requiere para favorecer un suplemento sanguíneo al tejido interno y así el tejido permanecerá sano y estable, ya que sirven como puentes estructurales para el crecimiento del tejido y llevar a cabo la regeneración total del tejido óseo [1].

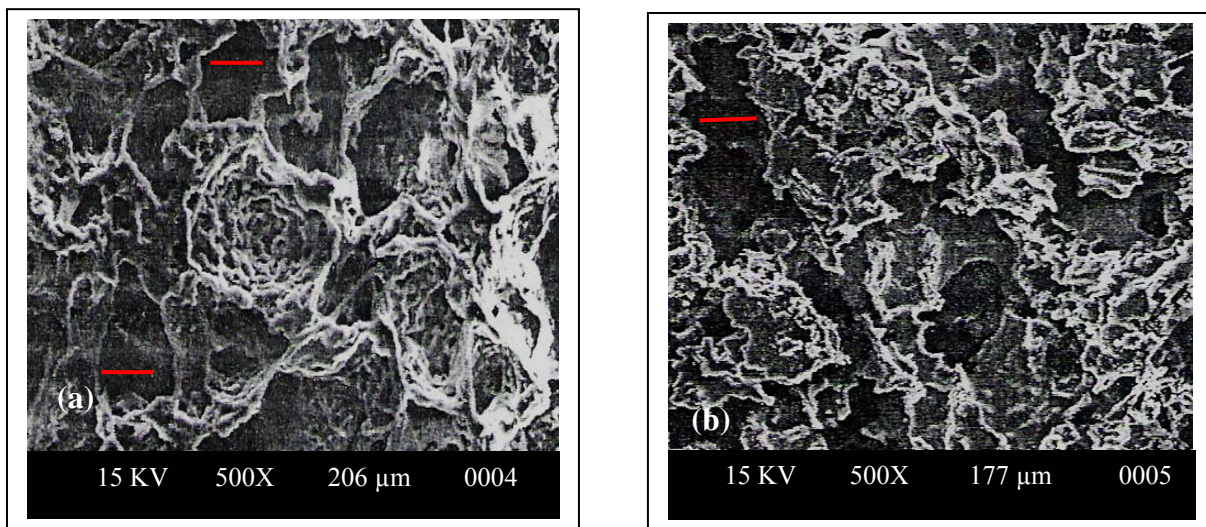


Figura 3. Micrografía de los materiales reforzados mezclados donde (a) 15% y (b) 30% de hidroxiapatita con diámetros de poros de 206 y 177 μm , respectivamente.

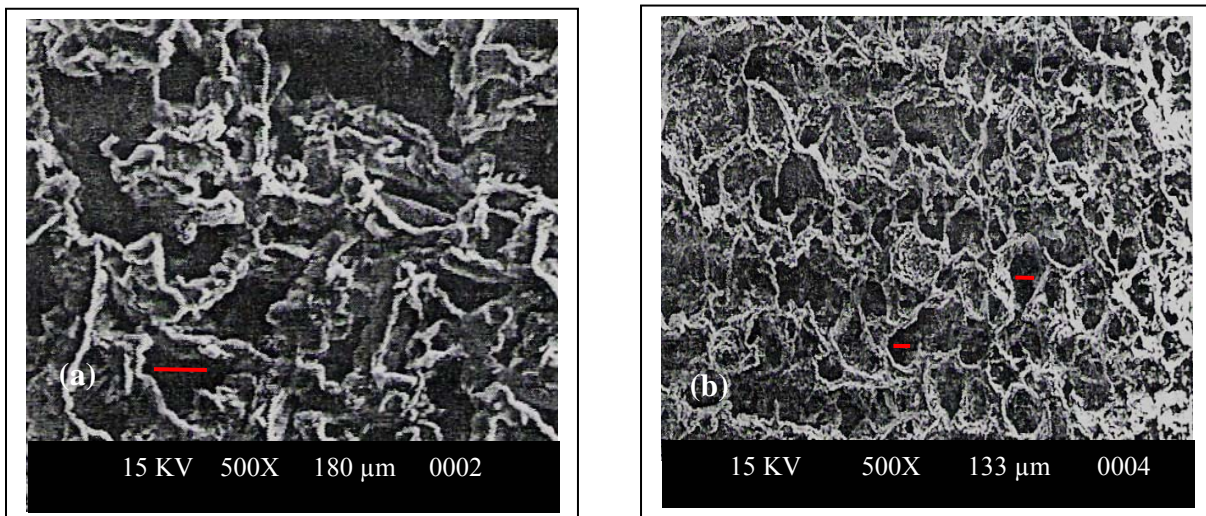


Figura 4. Micrografía de los materiales reforzados soportados donde (a) 15% y (b) 30% de hidroxiapatita con diámetros de poros de 180 y 133 μm , respectivamente.

3.5. Análisis de DRX. En la Figura 5 se presenta el patrón de DRX del material reforzado mezclado y del soportado con 30% de hidroxiapatita, en donde se aprecia en ambos materiales reforzados los picos a 26,5, 28,5, 31,4, 32,7, 34,5 y 39,3° en la escala 2θ debido a la estructura de la hidroxiapatita cristalina sintetizada, además se observa una disminución en los diferentes picos atribuido al método de la síntesis de los materiales reforzados [11, 12]. Estos valores son muy semejantes a los del biomaterial a base de Titanio/hidroxiapatita a 26, 28, 31,9, 32,3, 33, 34,2 y 39,9 sintetizado por *Sanzana* [13].

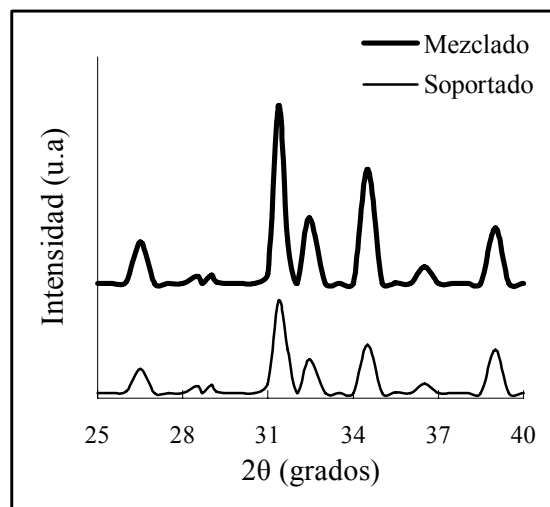


Figura 5. Espectros de difracción de rayos X de los materiales reforzados mezclado y soportado con 30% de hidroxiapatita.

3.6. Análisis de DMA. En la Figura 6a se muestra la gráfica de DMA del esfuerzo contra la deformación del PU poroso en comparación con los materiales reforzados mezclados y soportados de 15 y 30% de hidroxiapatita, en donde se observa que el esfuerzo para deformar el PU poroso 0,5% es del 0,079 MPa y cuando se emplea la hidroxiapatita en la formulación de los materiales reforzados mezclados con 15% y 30% el esfuerzo aumenta de 0,134 a 0,159 MPa, lo mismo sucede en los materiales reforzados soportados con 15 y 30% el esfuerzo que se requiere es de 0,123 y 0,139 MPa, este cambio en el esfuerzo es atribuido a que si el porcentaje de hidroxiapatita incrementa, puede ocasionar una distribución no homogénea y, por consiguiente, ocurre una aglomeración de las partículas de hidroxiapatita, esto puede causar no homogeneidad en la estructura y la poca adherencia a la matriz, provocando una disminución en la resistencia a la compresión [14]. También se logró determinar que la curva de esfuerzo-deformación exhibe una elasticidad lineal y pequeñas deformaciones a bajos esfuerzos. A esto le sigue un cambio en la pendiente de la curva, en

donde el esfuerzo incrementa progresivamente, este comportamiento se debe a un proceso de densificación, al inicio el esfuerzo es bajo ya que el PU se va acomodando y va rellendo los poros hasta su completa densificación que es cuando cambia la pendiente en la curva.

En la Figura 6b se aprecian las curvas del módulo de almacenamiento con respecto al porcentaje de deformación del PU poroso y de los materiales reforzados mezclados y soportados con 15 y 30% de hidroxiapatita, respectivamente. En el PU poroso se observa que el módulo es de 16,8 MPA, mientras que para los materiales reforzados mezclados (15 y 30%) es de 61 y 43,3 MPA y en el caso de los materiales reforzados soportados (15 y 30%) es de 50,9 y 35,3 MPA, es decir, existen disminuciones en los módulos de los materiales reforzados, lo cual se atribuye a la alta cristalinidad de los segmentos rígidos de la PCL triol del PU poroso, además de que la hidroxiapatita afecta la estructura de los materiales reforzados provocando pérdidas de los módulos, esto es debido a que en composiciones mayores de 45% de hidroxiapatita con respecto al PU, los materiales reforzados se vuelven frágiles y quebradizos formando pequeños núcleos sin ninguna conexión, de lo que se deduce que el porcentaje de hidroxiapatita no solo afecta las propiedades mecánicas, sino que desplaza a la solución en el diagrama de fases que una fase inestable afectando la morfología y formación del PU en el material reforzado.

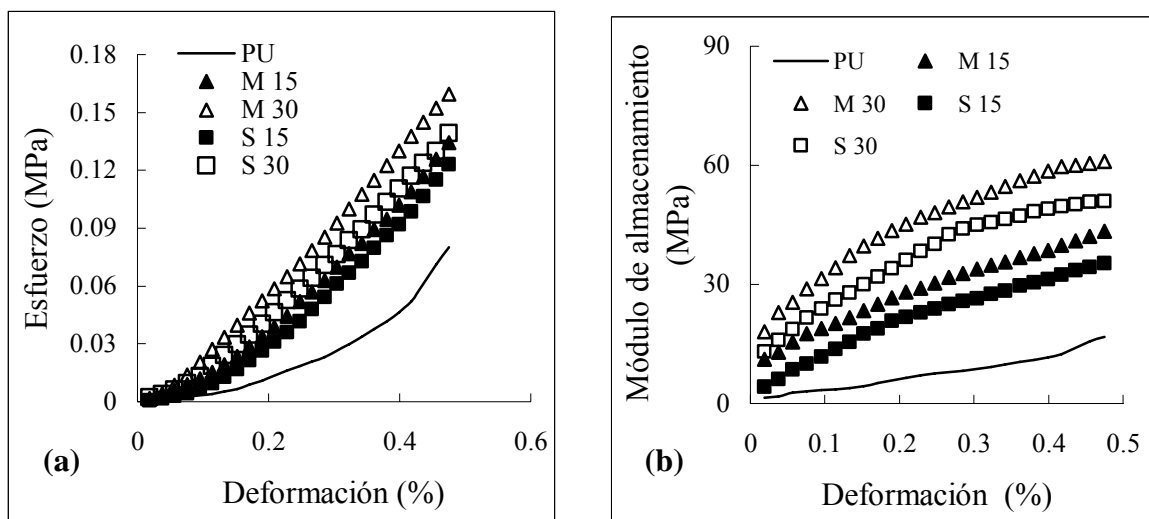


Figura 6. Curvas de DMA del PU poroso en comparación con los materiales reforzados mezclados y soportados con 15 y 30% de hidroxiapatita, en donde (a) curvas de deformación contra el esfuerzo y (b) curvas de deformación contra el módulo de almacenamiento.

4. CONCLUSIONES

El diseño y análisis de los experimentos con el software Minitab permite la disminución en la síntesis de los materiales reforzados, además de obtener un modelo

matemático que permite la determinación de materiales reforzados con diferentes diámetros de poros, así como observar las variables que influyen en la variable de respuesta (diámetro de poros). En el caso del PU poroso se logró una efectividad de la síntesis del 90%, en los materiales reforzados mezclados y soportados fue de 94 y 95,5%, respectivamente, aunque es importante señalar que los diámetros de poros obtenidos son ideales para aplicaciones óseas. La técnica de espectroscopia FTIR resulta una herramienta útil en el análisis de formación del PU, la hidroxiapatita así como de los materiales reforzados mezclados y soportados, ya que se identifican los grupos funcionales de los materiales reforzados mezclados y soportados.

El DSC se empleó para determinar la temperatura de transición vítrea de los materiales reforzados mezclados y soportados con 15 y 30% de hidroxiapatita entre -54,6 y -53°C, respectivamente, además se encontró la temperatura de fusión entre 36 y 37°C debido a los segmentos suaves de la PCL diol característico del PU en los diversos materiales reforzados. Mediante SEM se determinó que los diámetros de poros de los diferentes materiales reforzados mezclados y soportados con hidroxiapatita son ideales (mayor a 120 µm), debido a que los materiales reforzados porosos sirvan como puentes estructurales para el desarrollo del tejido óseo. Además con DRX se determinó la estructura cristalina y el tipo de fases de la hidroxiapatita presente en los materiales reforzados (mezclados y soportados) con 30% de hidroxiapatita, en donde la fase mayoritaria corresponde a la estructura de la hidroxiapatita cristalina. Los resultados obtenidos mediante el DMA indican que en porcentajes mayores de 40% la hidroxiapatita afecta las propiedades mecánicas ya que desplaza al PU a una zona inestable de morfología y estructura y por lo tanto los materiales reforzados son frágiles y quebradizos.

Agradecimientos. Al Consejo del Sistema Nacional de Educación Tecnológica (COSNET) por la beca otorgada 402003076MP. A la División de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto Tecnológico de Cd. Madero, México, al Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA) de Saltillo, México y a la División de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto Tecnológico de Zacatepec, México.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Martínez P. *Desarrollo de un Material Compuesto Poliuretano/Hidroxiapatita por un Método Biomimético*, Tesis Doctoral. Chihuahua, México. Centro de Investigación en Materiales Avanzados, 2001.
- [2] Gum W., Riese W., Ulrich H. “*Reaction Polymers: Chemistry*”, Technology, Applications, Markets”. Hanser Publishers Editors, 1992, p. 736-743.

- [3] Zavala A. “*Síntesis de Poliuretano a partir de Aceites Naturales*”, Tesis Doctoral. Cd. Madero, México. Instituto Tecnológico de Ciudad Madero, 2003.
- [4] Gómez B. “*Preparación del Recubrimiento de Hidroxiapatita Sobre un Substrato de Titanio Poroso*”, Tesis Doctoral. Barcelona, España. Universidad de Barcelona, 2002.
- [5] Pizá V. “*Clavos de Fijación Externa Recubiertos de Hidroxiapatita. Estudio Clínico en Alargamientos de Extremidades*”, Tesis Doctoral. Barcelona, España. Universidad Autónoma de Barcelona, 2003.
- [6] González R., Temblador M., Pérez E. “*Introducción al Diseño de Experimentos- ITESM*”. División de Graduados e Investigación. Centro de Calidad, 1996, p. 1-28.
- [7] Brook I., Craig G., Lamb D., *Biomaterials*, **12**, 179 (1997).
- [8] Jonch L., Grobelaar C., *Clinic Materials*, **6**, 323 (1990).
- [9] Navarro M., Ginebra M., Planell J., Ambrosio L., *J. Materials in Science: Materials in Medicine*; **15**, 419 (2004).
- [10] Lee D., Tsai H., *J. Appl. Polym. Sci.*, **75**, 167 (2000).
- [11] Padilla S., Román J., Vallet-Regi M., *J. Materials Science: Materials in Medicine*, **13**, 1193 (2002).
- [12] Wei M., Evans J., Bostrom T., Grondahl L., *J. Materials Science: Materials in Medicine*, **14**, 311 (2003).
- [13] Sanzana S. “*Estudio Comparativo de la Utilidad de los Cementos y Vidrios Basados en Fosfatos de Calcio como Sustitutivos Óseos en Defectos Cavitarios Experimentales*”, Tesis Doctoral, Barcelona, España. Universidad de Barcelona, 2004.
- [14] Serbetç K., Korkusuz F., Hasirci N., *Turk Journal Medical Science*, **30**, 543 (2000).