

Hydrolytic degradation study of polidioxanone and lifetime prediction

Marcos A. Sabino G., Leni Márquez de Marzin and José Luis Feijoo

Departamento de Ciencia de los Materiales, Grupo de Polímeros, Universidad Simón Bolívar
Apartado 89000. (+58-2) 906.39.32. Caracas 1080-A, Venezuela
e-mail: msabino@usb.ve, lmarquez@usb.ve, jfejoo@usb.ve

Abstract

In vitro degradation of Polidioxanone (PDS) suture was studied in order to evaluate a linear polyesters model for lifetime prediction (t_L) in the hydrolytic aging of polyesters and to study the hydrolytic degradation mechanism. The PDS samples were submerged in water at an average pH of 4.5 during 10 weeks at 37°C. Each week a sample was extracted from the hydrolytic medium and vacuum dried at room temperature. In order to estimate t_L , it was necessary to know the variation of the molecular weight with time; this shift was determined by viscosimetry, obtaining an initial molecular weight \overline{M}_{vo} of $12.6 \times 10^4 \text{ gmol}^{-1}$ and a critic molecular weight M_c of $3 \times 10^4 \text{ gmol}^{-1}$. The hydrolysis rate constant $k \approx 1.16 \times 10^{-1} \text{ days}^{-1}$ was calculated from Fourier Transformed Infrared (FTIR) spectroscopy. Based on these results the PDS suture lifetime was 43 days. According to the samples geometry and the times of diffusion and hydrolysis, t_D and t_H respectively (defined in the model), the hydrolytic degradation was found to be an heterogeneous process. This fact was verified by viewing the superficial morphological changes through a scanning electron microscope (SEM).

Key words: Degradation, hydrolysis, linear polyester, lifetime prediction.

Estudio de la degradación hidrolítica de la polidioxanona para la predicción del tiempo de vida útil

Resumen

Se estudió la degradación *in vitro* de una sutura de Polidioxanona con el objetivo de estimar, a través de un modelo para polímeros lineales, el tiempo de vida útil (t_L) y el mecanismo de degradación hidrolítica. Las muestras se sumergieron en agua a un pH promedio de 4.5 durante 60 días a 37°C. Cada semana se tomaban muestras y se secaban al vacío a temperatura ambiente. Para estimar t_L , fue necesario conocer la variación del peso molecular (M) con el tiempo, la cual fue determinada por Viscosimetría, resultando un valor inicial $\overline{M}_{vo} \approx 12.6 \times 10^4 \text{ gmol}^{-1}$ y un valor crítico $M_c \approx 3 \times 10^4 \text{ gmol}^{-1}$. La constante de velocidad de hidrólisis: $k \approx 1.16 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$ se determinó por espectroscopía Infrarrojo. Con base en estos parámetros se estimó que el tiempo de vida útil para las suturas es de 43 días; y a partir de la geometría de las mismas, y considerando los tiempos de difusión e hidrólisis definidos en el modelo, se determinó que el tipo de degradación era heterogénea; lo cual se verificó a través de los cambios morfológicos observados a nivel superficial en las suturas por Microscopía Electrónica de Barrido (encontrándose similitudes con el modelo del queso suizo).

Palabras clave: Degradación, hidrólisis, poliéster lineal, tiempo de vida.

Introducción

Hace varias décadas se dedican esfuerzos hacia la búsqueda de materiales con las características adecuadas para la restauración del tejido óseo en los seres humanos. En esta búsqueda se tienen que considerar algunos factores, entre los cuales se encuentra el que este material debe ser osteoactivo, es decir debe estimular la formación de nuevo hueso al mismo tiempo que el material se reabsorbe. Es por ello que es importante determinar para este nuevo material su tiempo de vida y conocer la duración de su integridad física de modo tal que el mismo hueso pueda remodelarse adquiriendo las mismas cualidades y dimensiones que el hueso original [1].

Los polímeros bioabsorbibles son materiales con un gran potencial de utilización en el área de cirugía ortopédica (osteosíntesis) ya que no se presentan como un cuerpo extraño, lo cual trae como consecuencia directa el que no sea necesario una segunda operación para retirar el material implantado. Algunos investigadores [2,3] ya han experimentado con algunas fibras de poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido L-láctico) (PLLA) [4] y copolímeros de poli(ácido láctico y glicólico) (PLLA/PGA). Otro polímero que se presenta como una excelente alternativa es la polidioxanona (PDS), la cual presenta una estructura molecular (Figura 1) y unas propiedades adecuadas -en principio- para su uso como material de osteosíntesis, además de que la PDS ha recibido aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para su uso como material de sutura en el área de ginecología [5]. Estos polímeros se degradan mediante procesos hidrolíticos que generalmente conducen a moléculas de bajo peso molecular que pueden ser metabolizadas o bioabsorbidas por el organismo. Una consecuencia general de estos procesos es la disminución de las propiedades mecánicas, por lo cual se hace necesario que la hidrólisis se produzca a una velocidad tal que se dé el tiempo requerido para que se consolide la fractura antes que el material haya perdido totalmente su resistencia mecánica.

El medio fisiológico humano (H₂O extracelular) reúne las condiciones apropiadas para que se puedan producir con facilidad los procesos hidrolíticos. Para ello el polímero debe poseer enlaces hidrolíticamente inestables para que el pro-

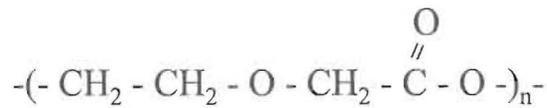


Figura 1. Estructura molecular de la PDS.

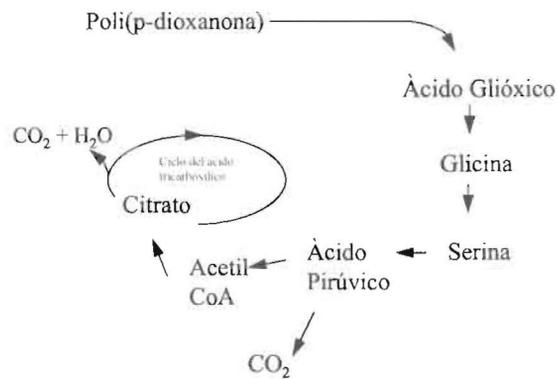


Figura 2. Esquema de la degradación metabólica de la PDS (9).

ceso de biodegradación (Figura 2) se produzca en un tiempo razonable y el mismo pueda llevarse a cabo en condiciones de pH fisiológico (entre 7 y 7.4) [6]. La PDS se ha utilizado ampliamente como material de sutura biodegradable, y los implantes a base de este polímero están constituidos por un monofilamento orientado, donde la presencia de un enlace éter y el -CH₂- adicional le confieren gran flexibilidad, y debido a que presenta menor concentración de grupos éster con respecto a PGA y PLLA debe presentar una menor velocidad de degradación vía hidrólisis [5,7,8], lo cual conduciría a una mayor retención de sus propiedades en función del tiempo. Es por lo tanto de gran importancia práctica el poder determinar el momento a partir del cual el material presenta un deterioro importante en sus propiedades mecánicas.

Según V. Bellenger [10] en sus estudios propone un modelo de predicción de tiempo de vida para poliésteres lineales sometidos a envejecimiento hidrolítico, el cual tiene en cuenta las siguientes consideraciones para polímeros lineales:

- a) la hidrólisis ocurre lentamente produciendo escisiones de cadena originando una disminución en la ductilidad, es decir, ocurre un cambio de comportamiento dúctil a frágil o de frágil a más frágil;

- b) que la constante de velocidad depende sólo de la temperatura, es decir no estima la autocatálisis;
- c) la concentración de agua es constante durante el proceso de hidrólisis y la velocidad de difusión de la misma dentro de la muestra es uniforme.

Este tipo de aproximaciones fue señalada por este autor en su trabajo para determinar el valor de la constante de velocidad y las energías de activación aparentes para policarbonato (PC) y polietilentereftalato (PET); donde se reportan para un PC Lexan 141 constantes de velocidad alrededor de $2.3 \times 10^{-9} \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$ a 85°C y $6.7 \times 10^{-9} \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$ a 100°C y una energía de activación de $75 \text{ (kJ mol}^{-1}\text{)}$, mientras que para el PET se registraron valores de constantes de $7.7 \times 10^{-10} \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$ a 60°C y de $6 \times 10^{-8} \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$ a 99°C y una energía de activación alrededor de 107 kJ mol^{-1} .

El modelo a emplear para la predicción del tiempo de vida útil (t_L), considera además para polímeros lineales que:

$$t_L = \frac{1}{kEoW} * \left[\frac{1}{Mvt} - \frac{1}{Mvo} \right] \quad (1)$$

\overline{Mvo} y \overline{Mvt} son el peso molecular inicial y el peso molecular a un tiempo t ; k es la constante de velocidad; Eo es la concentración inicial de grupos ésteres, y W es la concentración de agua.

Además define dos criterios adicionales para determinar el tiempo de vida t_L :

1. A baja velocidad de conversión, se tiene que la relación $n_t/[Eo] \ll 0.1$, donde n_t es el número de escisiones de enlaces en función del tiempo y ocurren al azar;
2. Se supone que el peso molecular en el tiempo t_L \overline{Mvt}_L es igual al peso molecular crítico (Mc) el cual corresponde a la transición del comportamiento dúctil a frágil, y puede ser determinado a través de experiencias de laboratorio.

En el presente trabajo basándonos en el modelo escogido para el envejecimiento hidrolítico de polímeros lineales expuesto por Bellenger, se determinó el tiempo de vida útil de fibras de Polidioxanona PDS, sometidas a hidrólisis en medio acuoso a 37°C .

De acuerdo con este modelo, para poder tener a mano los parámetros de interés y hacer la

predicción del tiempo de vida para la PDS, fue necesario realizar la determinación experimental de la variación del peso molecular viscosimétrico \overline{Mv} en función del tiempo de hidrólisis y determinar por espectroscopía infrarrojo la constante de velocidad k en el proceso de degradación hidrolítica según el método de velocidades iniciales.

Asimismo, el modelo también permite dilucidar si el proceso de degradación hidrolítica es homogéneo o heterogéneo [10] estimando lo que define como tiempo de hidrólisis (t_H) y el tiempo característico de difusión t_D . Para corroborar el tipo de degradación -experimental- sufrida por la sutura y verificar el modelo de acuerdo a los estimados de t_H y t_D , se empleó la técnica de Microscopía Electrónica de Barrido MEB.

Así, el modelo expresa que considerando este peso molecular crítico $Mc \approx \overline{Mvt}_L$ para poliésteres lineales, el tiempo de vida t_L , puede ser definido como:

$$t_L = \frac{150\phi}{kRH} \quad (2)$$

con $\phi = \frac{1}{aDPo} \left(\frac{\overline{Mvo}}{Mc} - 1 \right)$ donde a es el número de grupo

ésteres en la unidad monomérica que para el caso de la PDS es la unidad, \overline{DPo} es el grado de polimerización promedio determinado por viscosimetría, y RH es la higrometría relativa siendo aproximadamente $1 \pm 0.5\%$ en atmósfera saturada.

Parte Experimental

Materiales y métodos

En la experiencia se trabajó con un monofilamento de Poli(dioxanona) PDS II-0 marca Ethicon, Ref GL 9686 con un diámetro promedio de 1 mm (cuyas características se presentan en la Tabla 1), la sutura se encontraba esterilizada y empacada al vacío sin ningún grado de humedad. Para el proceso de degradación *in vitro* de la sutura se utilizó como medio de hidrólisis agua destilada la cual presentó un pH inicial de 6.2 y transcurrida la primera semana, el pH descendió hasta un valor de 4.5 donde se mantuvo durante el resto del tiempo para una duración total de 9 semanas. Las suturas fueron colocadas en tubos de ensayos contenedores del agua destilada

Tabla 1
Propiedades de la PDS II-0 ETHICON [13]

Tg (°C)	Tm (°C)	Degradación Química	Hidrofilicidad	Otras
-16	100	Homogénea	Hidrofóbico	Semicristalino Tenaz y Flexible

esterilizada, los cuales se introdujeron en un baño termostatzado (marca Julabo, modelo P) a una temperatura similar a la del cuerpo humano (37°C) durante un periodo de 0 a 9 semanas como se mencionó antes.

Viscosimetría

Las muestras fueron retiradas del medio de hidrólisis, cada semana, y secadas en un horno al vacío (marca National Appliance, modelo 5851) a temperatura ambiente. Una vez realizado el secado, se determinaron las variaciones del Peso Molecular Viscosimétrico \overline{M}_v , de acuerdo con la ecuación de Mark-Houwink en función del tiempo de hidrólisis; para ello se utilizó un viscosímetro Ubbelohde automatizado marca SCHOTT GERATE, modelo CT1150, tipo AVS/T2-518 y según norma técnica [14]. El solvente empleado fue fenol/(1,1,2,2)tetracloroetano (4:6, en peso) y la temperatura de ensayo 25°C.

Espectroscopía infrarroja, FTIR

Para la determinación de la constante de velocidad k de acuerdo con el método de velocidades iniciales [15] se obtuvieron espectros infrarrojos para muestras extraídas día a día durante la primera semana; previamente se realizó una curva de calibración para establecer la relación -COO-/Absorbancia. La experiencia consistió en preparar películas por evaporación de solvente realizando la disolución de las muestras en una solución fenol/tetracloroetano (4:6) y garantizando el proceso de evaporación dentro de un horno al vacío a temperatura ambiente. Para los ensayos se utilizó un Espectrofotómetro Infrarrojo por Transformadas de Fourier FTIR marca Nicolet, modelo Magna 750; la resolución empleada fue de 4 cm^{-1} , el número de barridos igual a 30 y detector DTGS KBr con beamsplitter de KBr. Es importante recalcar que la determinación de la Absorbancia estuvo centrada hacia la banda alrededor de 1750 cm^{-1} atribuible a los grupos car-

bonilos (-C=O) provenientes del grupo éster de la PDS.

Microscopia Electrónica de Barrido, MEB

Adicionalmente se realizaron estudios de la morfología superficial de las muestras de PDS degradadas semana a semana en agua. Las muestras fueron observadas en un microscopio electrónico marca Phillips, modelo SEM 505, y su preparación consistió en fracturarlas criogénicamente en Nitrógeno líquido, luego fueron recubiertas con una fina capa de oro en un equipo de metalización marca Balzers modelo SCD 030; y para la observación de las muestras bajo la fuente de electrones del microscopio se hizo necesario emplear un ánodo de bajo voltaje.

Resultados

Determinación del peso molecular viscosimétrico, \overline{M}_v

La determinación de los pesos moleculares en el tiempo de la PDS se realizaron a partir de la medida de viscosidad de soluciones diluidas mediante la relación empírica Viscosidad-Peso Molecular que corresponde al \overline{M}_v , según la ecuación de Mark-Houwink: $[\eta] = K\overline{M}_v^\alpha$, donde los coeficientes K y α que dependen de la naturaleza de la relación polímero-solvente y de la temperatura de ensayo, fueron determinados a partir de la teoría de solubilidad de polímeros siguiendo el procedimiento descrito por Van Krevelev [11]. Así se tiene que los parámetros obtenidos para el sistema empleado PDS/(fenol-tetracloroetano) son:

$$\delta_{\text{PDS}} = 19.78 (\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}$$

$$\delta_{(\text{fenol-tetracloroetano, 4:6})} = 21.48 (\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}$$

Resultando entonces los coeficientes: $\alpha = 0.63$ y $K = 79 \times 10^{-3}$.

En cuanto al peso molecular viscosimétrico inicial se obtuvo un valor \overline{M}_v^0 de $12.6 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$, y tomando en cuenta el peso molecular de la unidad monomérica (102 g/mol) y el valor de \overline{M}_v^0 obtenido, se determinó que el grado de polimerización \overline{DP}_0 es de 1235. El peso molecular crítico $M_{c, \text{experimental}}$ está alrededor de $3 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$, y corresponde al cambio de pendiente (intercepto de líneas tangentes al comportamiento de la curva) apreciado en la Figura 3.

A pesar de que no se midieron las propiedades mecánicas de la sutura para verificar el cambio de comportamiento de dúctil a frágil, es importante destacar que el manejo de las muestras en cuanto a su integridad física no se vió dificultado sino hasta después de la semana 7, donde con cierta facilidad las suturas se desintegraban al contacto con las pinzas destinadas a su manipulación. Resultados similares reportados por Lin y Chu [12] verifican que la integridad física de las suturas se mantuvo hasta la sexta semana. Estos autores midiendo las propiedades en fibras

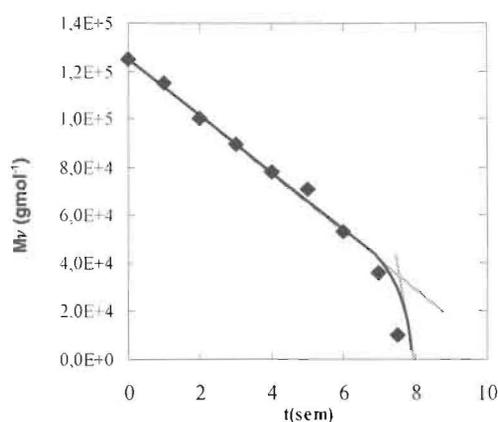


Figura 3. Valores obtenidos de peso molecular viscosimétrico \overline{M}_v y del peso molecular crítico $M_{c, \text{experimental}}$ (intersección de líneas tangentes) para PDS en función del tiempo de acuerdo a la ecuación de Mark-Houwink, temperatura de ensayo 25°C.

de PDS sometidas a hidrólisis a pH 7.44, apreciaron que durante las primeras cuatro semanas la caída de la resistencia tensil era gradual y que entre la quinta y sexta semana había una caída brusca en esta propiedad (reportan pérdidas de aproximadamente 67% de sus valores iniciales y después de ese tiempo, la disminución en las propiedades es controlada) a pesar que para ese mismo tiempo la pérdida en peso era sólo del 1.5%.

Como se aprecia en la Figura 3, el descenso en el peso molecular debido al proceso de hidrólisis es considerable a partir de la semana seis, lo cual permite inferir que durante este periodo el mecanismo hidrolítico en la PDS conlleva al máximo rompimiento de enlaces (principalmente ésteres) de las cadenas poliméricas, según el esquema observado en la Figura 4.

La PDS dada su estructura lineal, es un polímero semicristalino y la velocidad de degradación hidrolítica depende del grado de cristalinidad alcanzado, ya que la difusión y el ataque hidrolítico a los enlaces éster de una cadena tiene lugar preferiblemente en las zonas amorfas y es más dificultoso y lento en las zonas cristalinas dada la alta densidad y empaquetamiento de dichas estructuras [12,16,17].

Durante las primeras seis semanas el peso molecular sufre una caída con tendencia lineal posiblemente debido a que se está dando la ruptura de enlaces preferiblemente en las zonas amorfas. Una vez que se ha logrado hidrolizar gran parte de esta zona (y dejar de existir puentes entre las zonas cristalinas) se iniciaría la difusión lenta dentro del cristal y la ruptura de enlaces dentro de la misma, trayendo como consecuencia que el peso molecular sufra una caída abrupta después de este tiempo.

Determinación de la constante de velocidad k por FTIR

Para la determinación de la constante k se empleó el método de velocidades iniciales, y para

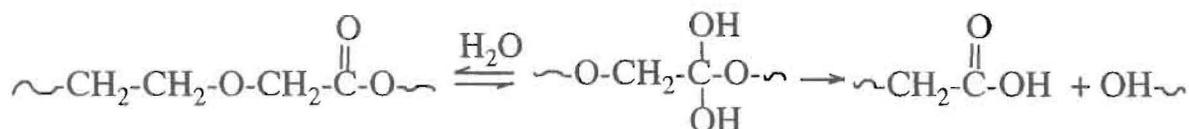


Figura 4. Esquema del proceso de hidrólisis de un poliéster alifático como la PDS en medio acuoso [9].

ello fue necesario obtener una curva de calibración para diferentes concentraciones de una solución PDS/(fenol-tetracloroetano, 4:6). Una vez obtenida la relación de calibración se presenta la curva $-d[-\text{COO-}]/dt$ en la Figura 5.

De acuerdo con la teoría cinética de velocidades iniciales [15], la constante k se determina según la relación: $k = -m / [-\text{COO-}]_{t=0}$. Considerando que la reacción de degradación hidrolítica para la PDS es de primer orden, se obtiene el valor de k aproximado de $1.16 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$ ($\sim 1.34 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$) a partir del cual podemos calcular la energía de activación aparente resultando $\Delta G^\ddagger \approx 96 \text{ kJ mol}^{-1}$ a 37°C , cercano a los valores reportados por Williams [7,17].

A través de la Figura 5 anterior, además de poder determinar la constante de velocidad, se puede visualizar que la desaparición en el tiempo durante la primera semana de los grupos ésteres es importante lo cual sugiere que el ataque hidrolítico en las zonas amorfas es prácticamente inmediato. Esto también indica que la desaparición de grupos ésteres y por ende la aparición de grupos ácidos en el medio durante la primera semana (como se expresa en la Figura 4 anterior) es lo que origina que el pH inicial descienda hasta un valor de 4.5 y que a partir de esa primera semana se establezca un equilibrio permitiendo que el pH no sufra fluctuaciones considerables (como fue verificado) y pueda considerarse constante. Por lo tanto, sería válida la consideración del modelo de Bellenger en relación a que no se presenta autocatálisis durante el proceso de hidrólisis empleando como medio agua destilada, es decir, el valor estimado por infrarrojo para k durante la primera semana es constante durante todo el tiempo del experimento.

Determinación del tiempo de vida útil t_L

Finalmente, para PDS se tiene que el parámetro ϕ toma un valor de 3.32×10^{-2} de acuerdo con los valores de peso molecular crítico y k obtenidos experimentalmente, resultando un valor de t_L de 43 días.

El valor obtenido indica que hasta la sexta semana, se mantendrá la integridad física de la sutura y por ende sus propiedades permanecerán prácticamente intactas en este periodo, permitiendo mantener unido el tejido óseo a consoli-

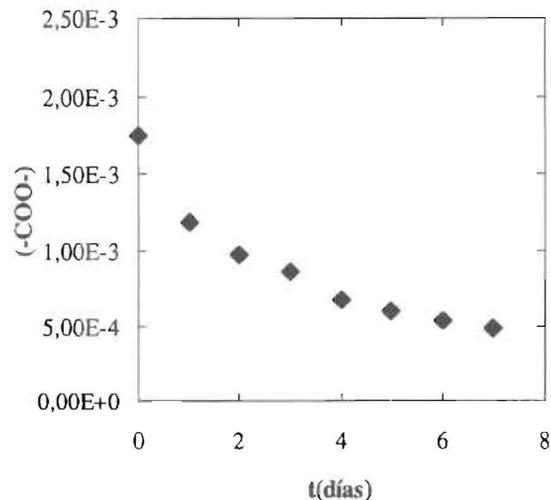


Figura 5. Curva de la variación de la concentración de grupos $[-\text{COO-}]$ en función del tiempo, determinada por FTIR $(-d[-\text{COO-}]/dt)$ para PDS. La ecuación que representa el comportamiento lineal inicial observado posee una pendiente (m) que corresponde a $-2 \times 10^{-4} \text{ (M días}^{-1}\text{)}$.

darse. Un valor similar fue reportado por Lin y Chu en sus investigaciones sobre PDS [12], donde expresan que después de 42 días de hidrólisis la fibra pierde su integridad física y por lo tanto no se pueden realizar análisis de la estructura cristalina por Difracción de Rayos-X (WAXS).

La geometría de la sutura y el valor experimental de la constante de velocidad k permite además determinar si el proceso hidrolítico es homogéneo (si la velocidad de difusión del agua a través de la muestra es constante, y degradándola desde la superficie al centro de la misma) o heterogéneo (si la velocidad de difusión del agua es tal que sólo permite degradar superficialmente la sutura). Bellenger define el tiempo característico de difusión t_D y el tiempo de hidrólisis t_H , según las relaciones [18]:

$$t_D = L^2/D, \quad (3)$$

$$t_H = 1/(*N_{e0}); \quad (4)$$

donde L es el espesor de la muestra (1 mm) y D es el coeficiente de difusión del agua dentro del polímero (se estima que $D \approx 6 \times 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ para poliésteres lineales [19]) y N_{e0} es el número de grupos ésteres que pueden ser hidrolizados.

Para conocer si el proceso degradativo es homogéneo o no, se plantean los siguientes criterios: (1) si $t_H \gg t_D$, el agua puede penetrar a través de toda la geometría y la degradación será homogénea, mientras que (2) si $t_H \ll t_D$, el agua reaccionará inicialmente a nivel de la superficie de la muestra y la degradación será heterogénea.

Aplicando las ecuaciones para t_H y t_D , tenemos que t_D es aproximadamente 1.7×10^4 s, mientras que el valor estimado para t_H es de 7×10^2 s, lo cual sugiere que para las suturas de PDS consideradas se presenta una degradación del tipo heterogénea, como se demuestra a través de los estudios hechos por MEB, y concuerda con el hecho que la PDS es hidrofóbica.

Microscopía Electrónica de Barrido, MEB

En la Figura 6, se observa como en función del tiempo, la superficie de la muestra va sufriendo cambios asociados a la degradación vía hidrólisis. En primer lugar (Figura 6A, correspondiente a 2 semanas de hidrólisis) se observa la presencia de unos pequeños filamentos superficiales, los cuales luego desaparecen y comienza la formación de pequeñas grietas (Figuras 6B y 6C correspondientes a la 4ª y 6ª semana, respectivamente) en forma de rejilla en dirección perpendicular al sentido de orientación del hilo de la sutura, lo cual es indicativo de que está ocurriendo difusión de agua hacia el interior de la fibra, preferiblemente hacia una zona en particular, la cual posiblemente corresponde a la zona amorfa del material. Se aprecia igualmente que, para las semanas 7 y 8 (Figuras 6D y 6E, respectivamente), el ataque hidrolítico en las zonas amorfas es marcado y el proceso sigue una degradación por capas bajo un patrón del tipo *zig-zag*, lo cual es consistente con el modelo denominado del *queso suizo* propuesto por Prevorsek y reseñado en el trabajo de Williams [20]. A través de este modelo se tiene que las grietas corresponden a pequeños espacios vacíos o huecos formados como consecuencia de la degradación hidrolítica de las zonas amorfas, lo que produce rompimiento de enlaces en la cadena del poliéster alifático. Una vez rotos estos enlaces las fracciones de cadenas involucradas en dicho rompimiento pueden migrar hacia el medio de reacción (lo que se traduciría en pérdida de peso de la muestra) o bien pueden pa-

sar a incorporarse al cristal dada la movilidad que le permite la temperatura de ensayo (37°C) ya que la temperatura de transición vítrea de la PDS está por debajo de ésta ($T_g \sim -16^\circ\text{C}$, véase Tabla 1). De modo que al ocurrir esta migración de cadenas hacia el medio de reacción, o de migrar hacia el cristal (lo cual parece que ocurre durante las primeras semanas) se aprecian entonces estos espacios vacíos que van aumentando de tamaño y profundidad como podemos apreciar en la Figura 6.

Es igualmente importante destacar en esta figura, como se aprecia la propagación radial de las grietas desde la superficie hacia el centro de la sutura (Figura 6F, correspondiente a la semana 9), lo que corrobora que la degradación es heterogénea y ocurre inicialmente en la superficie de las muestras y luego de acuerdo con la velocidad de difusión del agua va penetrando hacia el centro de la misma en forma de anillos radiales. Además, esto permite explicar el hecho de que la sutura durante las primeras seis semanas pueda mantener su integridad física ya que todavía cuenta con una porción central que no ha sido fuertemente hidrolizada; así que, en la medida en que esta porción o esqueleto central esté más expuesto a la acción directa del agua, el proceso de degradación se hará más agudo, haciendo que la sutura pierda su estabilidad como fibra.

Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos experimentalmente como la constante de velocidad k y el peso molecular crítico, M_c , se estimó, mediante las ecuaciones del modelo de Bellenger [10], seleccionado para el caso ideal de poliésteres lineales (válido para las suturas de PDS), que el tiempo de vida útil aparente t_L es aproximadamente 43 días (alrededor de 6 semanas), lo cual concuerda con estudios reportados anteriormente [12, 16, 17], sin olvidar que la geometría de la sutura (diámetro de la fibra) juega un papel importante en cuanto a la estimación de la duración de la integridad física de la misma.

Asimismo, se pudo verificar que la caída del peso molecular es pronunciada una vez que la mayor cantidad de zona amorfa ha sido degradada hidrolíticamente por ruptura de enlaces. Además, se verificó que para el caso físico real (tam-

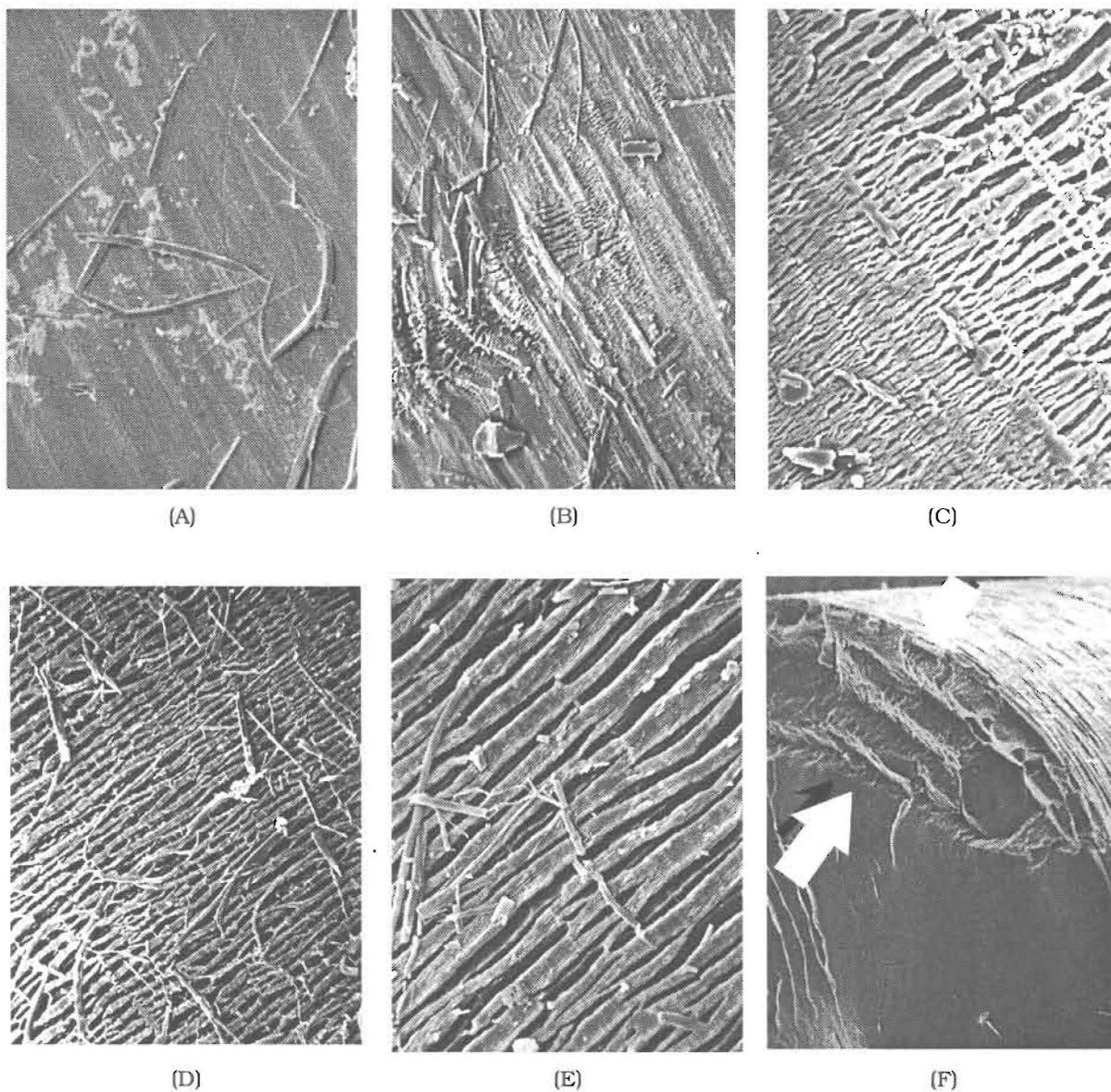


Figura 6. Microfotografías MEB (aumento $1.25 \times 10^3 \times$) para suturas de PDS, donde se observa la degradación por hidrólisis a nivel superficial de las mismas en función del tiempo: (A) 2 semanas, (B) 4 semanas, (C) 6 semanas, (D) 8 semanas, (E) 8 semanas, con magnificación de $2.5 \times 10^3 \times$, (F) corte transversal de una sutura luego de 9 semanas en agua, donde se aprecia como va difundiendo de la superficie hacia el centro de la fibra causando una degradación heterogénea y radial, magnificación $5 \times 10^3 \times$.

bién considerado en el modelo de Bellenger) la cinética de hidrólisis está controlada por la difusión del agua a través de la muestra siguiendo un proceso de degradación heterogéneo, es decir ocurre inicialmente de modo preferencial a nivel superficial y luego va penetrando lentamente hacia el centro de la fibra como se demostró por

MEB. Por esta misma técnica, se verificó que la degradación de la sutura sigue el patrón de degradación denominado *queso suizo* [17].

El presente estudio de la hidrólisis de la PDS en agua, evidencia que a pesar de que el proceso hidrolítico muestra algunas complicaciones físicas (fluctuaciones en el pH del medio de hidró-

lisis durante la primera semana de ensayo, control de la difusión, heterogeneidad morfológica relacionada con el grado de cristalinidad presente en la sutura y un patrón de degradación heterogénea en las muestras), el modelo propuesto por Bellenger constituye una buena aproximación para estimar el tiempo de vida para poliésteres lineales.

Agradecimiento

Queremos agradecer al Decanato de Investigación y Desarrollo de la U.S.B., y al CONICIT por prestar su apoyo financiero para la realización de este proyecto.

Referencias

- González R. y Guerra-López J.: "Materiales Bioactivos para implantes óseos. Características y aplicaciones". Editorial CENIC, 1^{ra} ed., La Habana Cuba, (1993) 7-13.
- Craig P., Williams J.A., Davis K.W. and Magoun A.D.: "A biological comparison of Polyglactin 910 and PGA synthetic absorbable sutures", *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, Vol. 141, N° 1, (1975), 70-81.
- Törmälä P., Vasenius J., Vainionpää S., Laiho J., Pohjonen T. and Rokkanen P.: "Ultra-high-strength absorbable self-reinforced polyglycolide (SR-PGA) composite rods for internal fixation of bone fractures: in vivo and in vitro study", *Biomedical Material Research*, Vol. 21, (1991) 1-22.
- Schitz J. and Hollinger J.O.: "A preliminary study of osteogenic potential of biodegradable alloplastics", *Clinic. orthopedics & related research*, Vol. 237, (1988) 245-259.
- Ray J.A., Doddi N., Regula D., Williams J.A. and Melveger A.: "Polydioxanone a novel monofilament synthetic absorbable suture", *Surgery Gynecology Obstetrics*, Vol. 153, (1981) 497-503.
- San Roman J.: "Polímeros biodegradables de interés en Cirugía. Parte I: síntesis, propiedades y mecanismo de degradación", *Revista de Plásticos Modernos*, Vol. 413, (1990) 689-704.
- Williams D.F.: "Polymer Degradation in Biological Environments", Pergamon Press, First Ed. Vol. 6., N.Y., (1989) 607-620.
- James S.M.: "Use of Polidioxanone absorbable monofilament sutures in orthopedic surgery", *Orthopedics*, Vol. 9, N° 1 (1986) 19-22.
- Böstmann O.M.: "Currents concepts review absorbable implants for the fixation of fractures", *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 73, (1991) 148-158.
- Bellenger V., Ganem M., Mortaigne B. and Verdu J.: "Lifetime prediction in the hydrolytic ageing of polyesters", *Polymer Degradation and Stability*, Vol. 49, (1995) 91-97.
- Van Krevelen D.W.: "Properties of Polymers", Elviesier Pub. Co., N.Y. (1976).
- Ling Lui H., Chu C.C. and Grubb D.: "Hydrolytic degradation and morphology study of Poly-p-dioxanone", *J. of Biomedical Materials Research*, Vol. 27, (1993) 153-166.
- Zhang X.: "Physics properties of biodegradable polyesters", *Rev. Macromol. Chem. Phys.*, Vol. C33(1) (1993) 81-102.
- Norma DIN 51-562: "Determinación de la Viscosidad en soluciones diluidas", (1983).
- Jencks W.: "Catalysis in Chemistry and Enzymology", Mc Graw-Hill, Inc. N.Y. (1969).
- Chu C.C.: "Biodegradable polymers for use in surgery: poly(glycolic)/poli(lactic) homo and copolymers, in vitro degradation", *J. Applied Polymer Sci.*, Vol. 26 (1981) 1727-1734.
- Williams D.F.: "Review biodegradation of surgical polymers", *J. of Materials Science*, Vol 17 (1982) 1233-1245.
- Shen C.H. and Springer G.S.: "Sound propagation and water diffusion in solid binary mixtures" *J. Compos. Materials*, Vol. 10, N° 2, (1976) 3421-3445.
- Bellenger V., Mortaigne B. and Verdu J.: "Water sorption in styrene crosslinked polyesters", *J. Appl. Polym. Sci.*, Vol. 41 (1990) 1225 -1232.
- Williams D.F. and Chu C.C.: "Effects of enzymes and gamma irradiation on the tensile strength and morphology of Poly(p-dioxanone) fibers", *J. Applied Polymer Sci.*, Vol. 29 (1984) 1865-1877.

Recibido el 2 de Junio de 1997

En forma revisada el 28 de Septiembre de 1998