

RESUMEN EN CASTELLANO

TÍTULO DE LA PROPUESTA:

Halloysite nanotubes/hydroxyapatite nanocomposites as hard tissue substitutes: effect on the morphology, thermomechanical behaviour and biological development of aliphatic polyesters and polymethacrylates.

ESTUDIANTE: Elena Torres Roca

DIRECTORES:

- Vicente Fombuena Borrás, Departamento de Mecánica y Materiales (Campus de Alcoy, UPV)
- Ana Vallés Lluch, Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular (UPV)

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL:

Las lesiones craneales son los traumas más frecuentemente observados en las unidades de traumatología de centros hospitalarios [1, 2], generalmente producidos en gente de la tercera edad. Estos traumas aumentan el peligro de derrame cerebral, lo cual es una de las mayores causas de muerte y discapacidad a nivel mundial [3]. Las personas mayores son el grupo más afectado por las lesiones craneofaciales, debido al envejecimiento y la disminución de la producción de estrógeno, lo que puede conducir a la pérdida de masa ósea y la osteoporosis, siendo esta última especialmente prominente en las mujeres después de la menopausia [4]. Según el National Institute on Aging (US Department of Health and Human Services), el porcentaje de personas mayores de 61 años (8,1% en 2014) se triplicará para el 2050. Por consiguiente, existe un gran esfuerzo centrado en el estudio y desarrollo de materiales bio-compatibles y bio-absorbibles capaces de cumplir con los requisitos para la remodelación de fracturas óseas.

Polímeros bio-absorbibles, como la Poli(ϵ -caprolactona) (PCL), ácido Poliláctico (PLA) y el Polihidroxibutilato (PHB) son ampliamente utilizados en biomedicina debido a su fácil moldeo y su bio-compatibilidad [5]. PCL, PLA y PHB son bio-polímeros aprobados por "Food and Drug Administration" debido a su bio-compatibilidad y bajo ratio de degradación. Estudios previos se centran en la aditivación de matrices poliméricas con cargas con tal de mejorar propiedades mecánicas de los scaffolds para resistir las fuerzas que se ejerce durante la reconstrucción de los huesos dañados. A su vez, dichas cargas proporcionan propiedades osteoinductivas que mejoran la adhesión de las células sobre las matrices poliméricas. Por otro lado, la familia de los acrilatos son materiales que se han propuesto en la literatura para aplicaciones biomédicas de índole diversa, debido a sus buenas características de biocompatibilidad y de permeabilidad al agua [6, 7]

Los bio-materiales osteogénicos son una alternativa a las técnicas tradicionales de reparación ósea. Aditivar la matriz polimérica con cargas como la Hidroxiapatita (HA) y nanotubos de hidroxiapatita (HNTs), es una manera interesante de mejorar las propiedades biológicas y mecánicas del material. La HA es el mineral que se encuentra en mayor proporción en los huesos [8, 9], está presente en la naturaleza en grandes cantidades y es económico. La HA se utiliza en este tipo de estudios debido a su biocompatibilidad además de sus propiedades osteoconductoras y osteoinductivas [10-12], lo cual acelera el proceso de regeneración del hueso dañado. La introducción de HA a la matriz polimérica mejora la adhesión de las células mediante la generación de

puntos reactivos donde las proteínas pueden interactuar mediante fuerzas electrostáticas y enlaces de hidrógeno [13]. Estas interacciones son el resultado de los grupos de Ca^{2+} y PO_4^{3-} presentes en la HA y que interactúan con los grupos negativos carboxilo y positivos amino respectivamente [14-17] presentes en las proteínas. Los HNTs también se han utilizado en nanocompuestos de PCL, debido a su biocompatibilidad, alta resistencia mecánica y estabilidad térmica [18, 19]. Esto es debido a la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo (-OH) presente en las superficies de los HNTs y los carbonilos (C=O) en los enlaces éster de las cadenas moleculares de la PCL [18]. Esto los hace ideales como carga de este polímero, destacando su estructura nanotubular que permite la carga, el almacenamiento y la liberación controlada de fármacos [20, 21].

Por ello, los HNTs tendrían un doble papel en los nanocomposites propuestos para aplicaciones en tejido óseo dañado, por un lado, mejorar las propiedades mecánicas de una matriz orgánica biocompatible, y por otro, servir de almacén de moléculas de interés para su liberación controlada. La presencia de HA en los nanocomposites mejorará la bioactividad de los mismos, en el sentido de poderse anclar al tejido óseo circundante a través de la hidroxiapatita cuya deposición sobre la superficie ha sido inducida por los grupos funcionales e iones presentes en el material. Las aplicaciones de los materiales desarrollados, en el ámbito biomédico, son tanto placas de fijación ósea, como podrían emplearse, en formato microporoso, para regeneración de tejido óseo dañado.

En concreto, esta Tesis se plantea los siguientes **OBJETIVOS**:

1. Estudiar las mejoras de las propiedades mecánicas y térmicas del PCL mediante la adición de HA y HNTs. Además de optimizar la carga de curcumín en los HNTs e introducirlos en aquella mezcla polimérica que ofrece mejores resultados estudiadas previamente y analizar sus efectos en cuanto a propiedades mecánico-térmicas.
2. Estudiar como la adición de HA y HNTs influencia a la morfología, propiedades mecánicas y térmicas de los polímeros basados en PCL y en PHEMA (nucleación de hidroxiapatita, degradación ratio de liberación de curcumín)
3. Estudiar el cambio de hidrofobicidad de los polímeros basados en PCL y PHEMA con la adición de HA y HNTs y cómo influye en la viabilidad y proliferación de células *in vitro*.

BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Kelley, M. Crawford, S. Higuera, and L. H. Hollier, "Two Hundred Ninety-Four Consecutive Facial Fractures in an Urban Trauma Center: Lessons Learned," *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 116, no. 3, pp. 42E-49E, Sep 1 2005.
- [2] P. Ko and C. Dang, *Manual of forensic emergency medicine—a guide for clinicians*. London, United Kingdom, 2010.
- [3] N. Malli, T. Ehammer, K. Yen, and E. Scheurer, "Detection and characterization of traumatic scalp injuries for forensic evaluation using computed tomography," *International Journal of Legal Medicine*, vol. 127, no. 1, pp. 195-200, Jan 2013.
- [4] S. Khosla, L. J. Melton, and B. L. Riggs, "Clinical review 144 - Estrogen and the male skeleton," *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 87, no. 4, pp. 1443-1450, Apr 2002.
- [5] E. Torres, A. Valles-Lluch, V. Fombuena, B. Napiwocki, and T. Lih-Sheng, "Influence of the Hydrophobic-Hydrophilic Nature of Biomedical Polymers and Nanocomposites on In

- Vitro Biological Development," *Macromolecular Materials and Engineering*, vol. 302, no. 12, Dec 2017, Art. no. 1700259.
- [6] N. A. Peppas and R. Langer, "NEW CHALLENGES IN BIOMATERIALS," *Science*, vol. 263, no. 5154, pp. 1715-1720, Mar 1994.
- [7] M. Vert, "Aliphatic polyesters: Great degradable polymers that cannot do everything," *Biomacromolecules*, vol. 6, no. 2, pp. 538-546, Mar-Apr 2005.
- [8] E. E. Lawson, B. W. Barry, A. C. Williams, and H. G. M. Edwards, "Biomedical applications of Raman spectroscopy," *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 28, no. 2-3, pp. 111-117, Feb-Mar 1997.
- [9] K. J. MacKelvie, H. A. McKay, M. A. Petit, and R. W. Schutz, "Familial relationship in proximal femur bone mineral density is related to child's stage of maturity," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 14, pp. S228-S228, Sep 1999.
- [10] W.-Y. Choi, H.-E. Kim, and Y.-H. Koh, "Production, mechanical properties and in vitro biocompatibility of highly aligned porous poly(epsilon-caprolactone) (PCL)/hydroxyapatite (HA) scaffolds," *Journal of Porous Materials*, vol. 20, no. 4, pp. 701-708, Aug 2013.
- [11] M. G. Yeo and G. H. Kim, "Preparation and Characterization of 3D Composite Scaffolds Based on Rapid-Prototyped PCL/beta-TCP Struts and Electrospun PCL Coated with Collagen and HA for Bone Regeneration," *Chemistry of Materials*, vol. 24, no. 5, pp. 903-913, Mar 13 2012.
- [12] A. Salerno, S. Zeppetelli, E. Di Maio, S. Iannace, and P. A. Netti, "Design of Bimodal PCL and PCL-HA Nanocomposite Scaffolds by Two Step Depressurization During Solid-state Supercritical CO₂ Foaming," *Macromolecular Rapid Communications*, vol. 32, no. 15, pp. 1150-1156, Aug 3 2011.
- [13] P. Roach, D. Eglin, K. Rohde, and C. C. Perry, "Modern biomaterials: a review-bulk properties and implications of surface modifications," *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, vol. 18, no. 7, pp. 1263-1277, Jul 2007.
- [14] P. V. Azzopardi, J. O'Young, G. Lajoie, M. Karttunen, H. A. Goldberg, and G. K. Hunter, "Roles of Electrostatics and Conformation in Protein-Crystal Interactions," *Plos One*, vol. 5, no. 2, Feb 19 2010, Art. no. e9330.
- [15] B. Feng, J. Y. Chen, and X. D. Zhang, "Interaction of calcium and phosphate in apatite coating on titanium with serum albumin," *Biomaterials*, vol. 23, no. 12, pp. 2499-2507, Jun 2002, Art. no. Pii s0142-9612(01)00384-2.
- [16] J.-W. Shen, T. Wu, Q. Wang, and H.-H. Pan, "Molecular simulation of protein adsorption and desorption on hydroxyapatite surfaces," *Biomaterials*, vol. 29, no. 5, pp. 513-532, Feb 2008.
- [17] H. Zhou, T. Wu, X. Dong, Q. Wang, and J. Shen, "Adsorption mechanism of BMP-7 on hydroxyapatite (001) surfaces," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 361, no. 1, pp. 91-96, Sep 14 2007.
- [18] M. Liu, B. Guo, M. Du, Y. Lei, and D. Jia, "Natural inorganic nanotubes reinforced epoxy resin nanocomposites," *Journal of Polymer Research*, vol. 15, no. 3, pp. 205-212, Jun 2008.
- [19] K. Prashantha, M. F. Lacrampe, and P. Krawczak, "Processing and characterization of halloysite nanotubes filled polypropylene nanocomposites based on a masterbatch route: effect of halloysites treatment on structural and mechanical properties," *Express Polymer Letters*, vol. 5, no. 4, pp. 295-307, Apr 2011.
- [20] Y. M. Lvov, D. G. Shchukin, H. Mohwald, and R. R. Price, "Halloysite clay nanotubes for controlled release of protective agents," *Acs Nano*, vol. 2, no. 5, pp. 814-820, May 2008.
- [21] D. Rawtani and Y. K. Agrawal, "MULTIFARIOUS APPLICATIONS OF HALLOYSITE NANOTUBES: A REVIEW," *Reviews on Advanced Materials Science*, vol. 30, no. 3, pp. 282-295, Jun 2012.