



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Desarrollo y caracterización de un material polimérico
biodegradable para aplicaciones médicas en
procedimientos endoscópicos

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Navas Reig, Héctor

Tutor/a: Vilariño Feltrer, Guillermo

Cotutor/a: Tort Ausina, Isabel

Director/a Experimental: MARTIN CABEZUELO, RUBEN

CURSO ACADÉMICO: 2022/2023



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE
UN MATERIAL POLIMÉRICO
BIODEGRADABLE CON APLICACIONES
MÉDICAS EN PROCEDIMIENTOS
ENDOSCÓPICOS**

AUTOR: HÉCTOR NAVAS REIG

TUTORES: GUILLERMO VILARIÑO FELTRER / ISABEL TORT AUSINA

TUTOR EXPERIMENTAL: RUBÉN MARTÍN CABEZUELO

Año académico: 2022-23

AGRADECIMIENTOS

“Gracias a mi familia, por darme la oportunidad de estudiar fuera de casa y proporcionarme todo el apoyo que he necesitado.

A mis tutores, la Dra. Isabel Tort Ausina y el Dr. Guillermo Vilariño Feltrer, por la ayuda y el tiempo que me han dedicado. En particular, deseo destacar el papel fundamental de mi tutor experimental, el Dr. Rubén Martín Cabezuelo, cuya orientación y confianza me han enseñado grandes lecciones.

Por último, a todos mis amigos por acompañarme en estos cuatro años en valencia y hacer que la vida y los retos sean un poco más y mucho más divertidos.

A todos ellos, muchas gracias desde lo mas profundo de mi ser”

RESUMEN

El políglicerol sebacato (PGS) se trata de un biomaterial dentro de la categoría de los polímeros biodegradables, más en concreto es un poliéster con propiedades características de los elastómeros, a la vez que presenta una buena biocompatibilidad y biodegradabilidad, propiedades esenciales para el uso en tejidos humanos.

La principal aplicación del PGS en ingeniería tisular es la sustitución de tejidos blandos, esto es debido a su comportamiento flexible y elástico. La síntesis de este material puede ser modificada y controlada combinándose con otros biomateriales biodegradables como el polietilenglicol o la policaprolactona para adaptar sus propiedades mecánicas o la velocidad de degradación, entre otras.

Dentro de las patologías intestinales con mayor impacto en nuestra sociedad actual, nos centraremos en las fístulas, siendo estas un tipo de complicaciones que requieren de tratamiento quirúrgico de forma urgente. Sin embargo, no hay herramientas específicas para su tratamiento que den resultados eficientes. Por ello se emplean métodos cuya finalidad original son otras enfermedades resultando en un bajo ratio de éxito. Uno de los procedimientos más habituales son el uso de dispositivos implantables que se encarguen del sellado y drenado de la fístula, pero en estos casos el dispositivo no es biodegradable y se requiere de una segunda intervención para extraerlo, con los riesgos para el paciente y gastos para la sanidad que ello conlleva. La solución que proponemos es la de un balón de sellado que sea biodegradable y que elimine las complicaciones postoperatorias además de evitar una segunda intervención quirúrgica.

El objetivo de este trabajo de fin de grado es el desarrollo y caracterización de un material polimérico basado en un copolímero que combine PGS y diferentes biomateriales para aplicaciones médicas en procedimientos endoscópicos tales como el sellado del orificio fistuloso. Para evaluar las propiedades del material se realizarán diferentes caracterizaciones (mecánicas, térmicas y fisicoquímicas) de los materiales obtenidos de la combinación de PGS con diferentes tipos de polímeros, todo ello con el objetivo final de evaluar la capacidad del material de cumplir los requerimientos para ser usado como balón de sellado. Entre los polímeros probados (PGS, silicona, polietilenglicol (PEG) y sus copolímeros), aún es necesario realizar un mayor número de pruebas para asegurarnos del descarte o confirmación del uso de alguno de ellos como material principal para el balón de sellado.

Palabras Clave: Poli (glicerol sebacato), silicona, Balón de sellado, biomateriales, copolímeros biocompatibles, biodegradabilidad

RESUM

El poliglicerol sebacat (PGS) es tracta de un biomaterial dins de la categoria dels polímers biodegradables, més en concret és un polièster amb propietats característiques dels elastòmers, alhora que presenta una bona biocompatibilitat i biodegradabilitat, propietats essencials per a l'ús en teixits humans.

La principal aplicació del PGS en enginyeria tissular és la substitució de teixits blans, això és degut al seu comportament flexible i elàstic. La síntesi d'aquest material pot ser modificada i controlada combinant-se amb altres biomaterials biodegradables com el polietilenglicol o la policaprolactona per a adaptar les propietats mecàniques o la velocitat de degradació, entre altres.

Dins de les patologies intestinals amb major impacte en la nostra societat actual, ens centrarem en les fístules, sent aquestes un tipus de complicacions que requereixen de tractament quirúrgic de manera urgent. No obstant això, no hi ha eines específiques per al seu tractament que donen resultats eficients, per això s'empren mètodes la finalitat original dels quals són altres malalties resultant en un baix ràtio d'èxit. Un dels procediments més habituals són l'ús de dispositius implantables que s'encarreguen del segellament i drenat de la fístula, però en aquests casos el dispositiu no és biodegradable i es requereix d'una segona intervenció per a extraure'l, amb els riscos per al pacient y despeses per a la sanitat que això comporta. La solució que proposem és la d'una pilota de segellament que siga biodegradable i que elimine les complicacions posoperatòries a més d'evitar una segona intervenció quirúrgica.

L'objectiu d'aquest treball de fi de grau és el desenvolupament i caracterització d'un material polimèric basat en un copolímer que combine PGS amb diferents biomaterials per a aplicacions mèdiques en procediments endoscòpics com ara el segellament de l'orifici fistulós. Per a avaluar les propietats del material es realitzaran diferents caracteritzacions (mecàniques, tèrmiques i fisicoquímiques) dels materials obtinguts de la combinació de PGS amb diferents tipus de polímers, tot això amb l'objectiu final d'avaluar la capacitat del material de complir els requeriments per a ser usat com a pilota de segellament. Entre els polímers provats (PGS, silicona, polietilenglicol (PEG) i els seus copolímers), encara és necessari realitzar un major nombre de proves per a assegurar-nos del descarte o confirmació de l'ús d'algun d'ells com a material principal per a la pilota de segellament.

Paraules clau: Poli (glicerol sebacat), silicona, Baló de segellament, Biomaterials, copolímers biocompatibles, biodegradabilitat

ABSTRACT

Polyglycerol sebacate (PGS) is a biomaterial within the category of biodegradable polymers, more specifically it is a polyester with properties characteristic of elastomers, while showing good biocompatibility and biodegradability, essential properties for use in human tissues.

The main application of PGS in tissue engineering is soft tissue replacement, due to its flexible and elastic behaviour. The synthesis of this material can be modified and controlled by combining it with other biodegradable biomaterials such as polyethylene glycol or polycaprolactone to adapt its mechanical properties or degradation speed, among others.

Among the intestinal pathologies with the greatest impact on our society today, we will focus on fistulas, which are a type of complication that requires urgent surgical treatment. However, there are no specific tools for their treatment that give efficient results. Therefore, methods whose original purpose is other diseases are used, resulting in a low success rate. One of the most common procedures is the use of implantable devices to seal and drain the fistula, but in these cases the device is not biodegradable, and a second operation is required to remove it, with the risks for the patient and the costs to the health system that this entails. The solution we propose is a sealing balloon that is biodegradable and eliminates postoperative complications and avoids a second surgical intervention.

The aim of this thesis is the development and characterisation of a polymeric material based on a copolymer combining PGS and different biomaterials for medical applications in endoscopic procedures such as the sealing of the fistulous orifice. To evaluate the properties of the material, different characterisations (mechanical, thermal and physicochemical) of the materials obtained from the combination of PGS with different types of polymers will be carried out, all with the final aim of evaluating the ability of the material to meet the requirements for use as a sealing balloon. Among the polymers tested (PGS, silicone, polyethylene glycol (PEG) and its copolymers), further testing is still needed to ensure that any of them are ruled out or confirmed as the main material for the sealing balloon.

Keywords: Poly (glycerol sebacate), silicone, sealing balloon, biomaterials, biocompatible copolymers, biocompatible copolymers, biodegradability

ÍNDICE

DOCUMENTO I: MEMORIA	16
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	18
1.1. TRACTO GASTROINTESTINAL Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS	18
1.2. ENDOSCOPIA Y DISPOSITIVOS ENDOSCÓPICOS	20
1.3. POLÍMEROS CON USOS MÉDICOS PARA OPERACIONES ENDOSCÓPICAS	24
1.3.1. Poliglicerol sebacato(PGS).....	26
1.3.2. Copolímero de Poliglicerol Sebacato-co-Polietilenglicol (PEU)	27
1.3.3. Copolímero de Poliglicerol Sebacato-co-silicona	28
1.4. JUSTIFICACIÓN	30
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS	32
CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS	33
3.1. SÍNTESIS DE POLÍMEROS Y COPOLÍMEROS.....	33
3.1.1. Síntesis del poliglicerol sebacato (PGS)	33
3.1.2. Síntesis del copolímero de poliglicerol sebacato y polietilenglicol (PEU)	34
3.1.3. Síntesis de silicona	36
3.1.4. Síntesis del copolímero de poliglicerol sebacato y silicona.....	36
3.2. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA	37
3.2.1. Cromatografía de permeación en gel	37
3.2.2. Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier	38
3.3. CARACTERIZACIÓN TÉRMICA	39
3.3.1. Análisis termogravimétrico	39
3.4. CARACTERIZACIÓN MECÁNICA.....	39
3.4.1. Preparación de halterios	39
3.4.2. Ensayos de tensión	40
CAPÍTULO 4: RESULTADOS y DISCUSIÓN.....	41
4.1. MATERIALES RESULTANTES	41
4.1.1. Resultados síntesis PGS-PEG.....	41

4.1.2. Optimización curado incompleto PGS	42
4.1.3. Corte de Halterios	43
4.2. CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA	44
4.2.1. Cromatografía de permeación en gel	44
4.2.2. Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier	45
4.3 CARACTERIZACIÓN TÉRMICA	47
4.3.1 Análisis termogravimétrico	47
4.4. CARACTERIZACIÓN MECÁNICA.....	49
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES	52
CAPÍTULO 6: TRABAJO EN PROGRESO Y FUTURO	53
BIBLIOGRAFÍA.....	54
DOCUMENTO II: PRESUPUESTO	58
CUADRO DE PRECIOS POR CLASE	60
MEDICIONES Y PRESUPUESTO (I)	61
MEDICIONES Y PRESUPUESTO (II)	65
CAPÍTULO RESUMEN	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del tracto gastrointestinal desde el frente. Adaptado de la web de Britannica	18
Figura 2. Detalle de una fístula intestinal. Adaptado de McNaughton et al., 2010	20
Figura 3. Partes principales de un endoscopio flexible: (a) Endoscopio flexible común, (b) torre del endoscopio, (c) Sección de control y (d) punta del endoscopio. Adaptado de Valdastrì et al., 2012.	21
Figura 4. diferentes ejemplos de utillaje endoscópico: (f) Aguja de biopsia, (g) Fórceps de biopsia, (h) Cepillo de citología, (i) Fórceps de agarre de dientes, (j) Fórceps de agarre de cocodrilo. Adaptado de Valdastrì et al., 2012.	22
Figura 5. Balón de sellado. Adaptado de la web de Stryker neurovascular	24
Figura 6. Esquema del método de síntesis de PGS. Adaptado de Rai et al., 2012.	26
Figura 7. (A) Representación esquemática de la síntesis del copolímero PGS-co-PEG(PEU). (B) Esquema de la formación de la red interconectada de PEU formada por el prepolimero de PGS y el PEG (Adaptado de Frydych et al., 2015).	26
Figura 8. Esquema de la síntesis del copolímero de silicona-uretano mediante polimerización por etapas. Adaptado de Yilgör et al., 2014.	29
Figura 9. Esquema del del dispositivo “EndoFis” para el tratamiento de fístulas. Adaptado de la presentación del proyecto del Grupo de Investigación Endoscópico Digestivo del Hospital Universitario La Fe de Valencia	31
Figura 10. Montaje para la síntesis del prepolimero de PGS.	35
Figura 11.. PGS disuelto en dioxano (izquierda), PEG disuelto en dioxano (derecha), ambos sobre una placa calefactora.	36
Figura 12. Muestras de PGS-PEG previas al proceso de curado, PGS-PEG10000 (izquierda), PGS-PEG1000 con alta proporción de PEG (centro) y PGS-PEG1000 sintetizado por partes (derecha).	37
Figura 13. Calandra. Haake Rheomex CTW100	38
Figura 14. Diferencias entre la silicona pura (izquierda) y la silicona mezclada con PGS al 10% (derecha).	39
Figura 15. Equipo de cromatografía de permeación en gel	40
Figura 16. Interferómetro infrarrojo, Bruker Alpha.	40
Figura 17. Analizador termogravimétrico SDTQ600, TA instruments.	41
Figura 18. Forma y dimensiones del modelo 1BB. UNE EN ISO527-2.	42

Figura 19. Ensayos mecánicos. (a) Maquina universal de tests Microtests SCM3000 95 y (b) Comparación del tamaño de un halterio sin ensayar y durante un ensayo.	42
Figura 20. Resultados de las diferentes síntesis de PGS-PEG: (Arriba-izquierda) PGS-PEG1000 mediante el método convencional, (Arriba-derecha) PGS-PEG1000 mediante el método de síntesis por partes, (Abajo-izquierda) PGS-PEG1000 usando cantidades estequiométricas y (Abajo-derecha) PGS-PEG10000	44
Figura 21. Comparación entre el PGS curado 24 horas (A), y el PGS curado 36 horas(B).	45
Figura 22. Halterios de PGS-PEG tras el proceso de cortado.	45
Figura 23. Cromatografías de las muestras de PGS de (a) 2021, (b) 2022, (c)2023 y (d) 2023 sintetizada a 140°C.	47
Figura 24. Comparación entre las espectroscopías del PGS y la silicona con diferentes porcentajes de PGS	48
Figura 25. Comparación entre las espectroscopías del PGS, PGS-PEG y la silicona pura.	48
Figura 26. Termogramas de TGA para las muestras de PGS, PGS-PEG, silicona y silicona-PGS al 15%	49
Figura 27. Termogramas de TGA para las muestras de PGS-Silicona con diferentes proporciones (5-10%) y diferentes tiempos de curado del material (24 h-48 h)	49
Figura 28. Propiedades mecánicas del PGS dependiendo de la cantidad de material usada para el curado (1.5 g - 3 g). (A) Módulo de Young en MPa, (B) Máxima elongación en % y (C) Tensión máxima en MPa. Los gráficos de barras muestran la media y la desviación estándar para 10 muestras de cada experimento.	51
Figura 29. Propiedades mecánicas del PGS en comparación con las del PGS-PEG. (A) Módulo de Young en MPa, (B) Máxima elongación en % y (C) Tensión máxima en MPa. Los gráficos de barras muestran la media y la desviación estándar para 10 muestras de cada experimento ...	52
Figura 30. Diferencias entre un halterio (Silicona-PGS 10% 48 horas) sometido a un ensayo de tracción (rojo) y otro en reposo	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diferencias entre los tipos de biomateriales. Adaptado de A. S. K. Kiran & S. Ramakrishna et al., 2021.....	25
Tabla 2. Tabla comparación de las composiciones, aspectos físicos y ensayabilidad de las diferentes síntesis de PGS-PEG.	43
Tabla 3. Diferencias entre los pesos moleculares en peso (Mw), en número (Mn) y la polidispersión.....	47
Tabla 4. Temperaturas de degradación primarias y secundarias de diferentes polímeros y copolímeros de PGS y silicona.....	50
Tabla 5. Elongaciones aproximadas de los diferentes copolímeros de silicona-PGS	53

DOCUMENTO I:
MEMORIA

GLOSARIO

CBIT	Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
FTIR	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier
GPC	Cromatografía de Permeación en Gel
HDI	Diisocianato de hexametileno
MDI	Diisocianato difenil metileno
PCL	Policaprolactona
PDMS	Polidimetilsiloxano
PEG	Polietilenglicol
PEG₁₀₀₀	Polietilenglicol de 1000 Da en promedio
PEU	Poliglicerol sebacato-co-Polietilenglicol uretano
PGS	Poliglicerol sebacato
pPGS	Prepolímero de poliglicerol sebacato
PLLA	Ácido poliláctico
POX	Etiloxazolina
TGA	Análisis Termogravimétrico
Tin(II)	Óxido de estaño (II)

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. Tracto gastrointestinal y patologías asociadas

El tracto gastrointestinal es un sistema complejo de órganos a través del cual las especies animales ingieren alimentos, los digieren para extraer energía y nutrientes, y expulsan los desechos restantes. A nivel anatómico, está compuesto por un canal continuo que atraviesa el cuerpo con los conductos biliar y pancreático como principales ramas laterales. Este canal se compone de la boca, faringe, esófago, estómago, el intestino delgado y grueso y el ano. En su mayoría conforma un tubo muscular que se contrae cuando alimento o líquido pasa a través de él (Britannica et al., 2003)

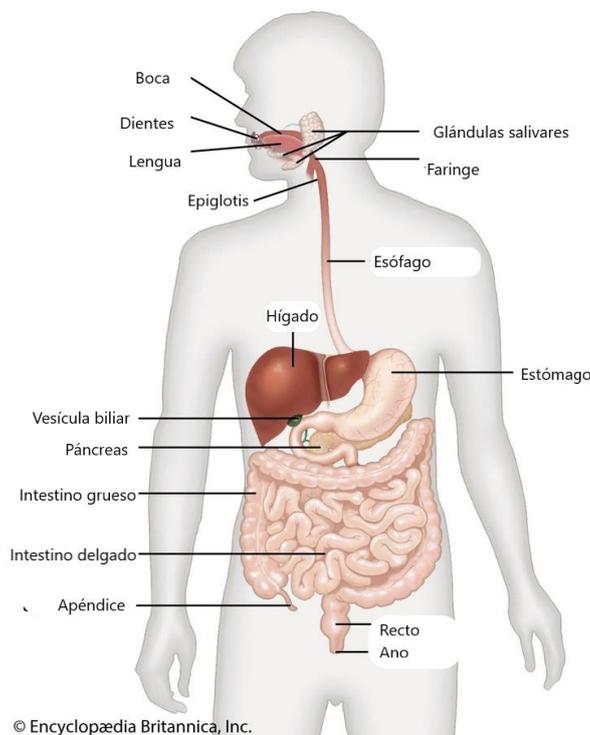


Figura 1. Esquema del tracto gastrointestinal desde el frente. Adaptado de la web de Britannica

Como aparece en la **Figura 1** la boca es la primera estructura del tracto. También denominada cavidad oral, posee varias estructuras como la lengua, glándulas salivares o los dientes que ayudan a la trituración mecánica y química de los alimentos, así como al paso al resto de estructuras del tracto gastrointestinal.

Continuando desde la boca y la faringe se encuentra el esófago, un tubo muscular hueco, situado detrás de la tráquea, de entre 20 y 30 centímetros de longitud y 2 y 3 centímetros de diámetro. El estómago consiste en una dilatación del tracto para dar lugar a una cámara con forma de saco de unos 25 centímetros de ancho, pero con una gran capacidad de expansión para almacenar y macerar los alimentos y líquidos que entren en el organismo. Una capa de mucosa protege las paredes interiores del estómago del ataque de los ácidos y las enzimas que se secretan durante

la digestión, a la vez que en los extremos superior e inferior se encuentran dos esfínteres que confinan los alimentos para que no puedan refluir ni pasar al intestino antes de tiempo (Fraga et al., 2012).

El principal segmento encargado de la secreción y absorción de nutrientes es el intestino delgado, que conforma la mayor parte de la longitud del tracto gastrointestinal, con 6 metros de largo y un diámetro de 3 centímetros aproximadamente. En este tramo produce una digestión mecánica debida a los movimientos de la pared, pero con una importancia menor que la digestión química, ya que a la vez que se mezclan los nutrientes con los jugos gástricos secretados previamente, las paredes del intestino delgado, y en mayor importancia el páncreas y el hígado, segregan nuevas enzimas que completan el proceso de digestión para dar paso al último tramo, conocido como el intestino grueso. La principal función del intestino grueso es la absorción de agua, y consiste en un tubo muscular con una longitud aproximada de un metro y medio y que presenta cuatro secciones de grosor variable: ciego, colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoide), recto y el ano (Fraga et al., 2012; Haschek et al., 2010)

Las patologías asociadas al tracto gastrointestinal son muy variadas, dependiendo de la región en la que se produzca, por ejemplo, el reflujo gastroesofágico se produce cuando los ácidos estomacales fluyen hacia el esófago, irritando el revestimiento de este. Por otra parte, en el estómago se pueden producir úlceras pépticas, que aparecen cuando ocurre un desequilibrio y se pierde en una zona el recubrimiento mucoso protector de las paredes del estómago, dejándolas expuestas al ataque de los ácidos estomacales. Las enfermedades más comunes que afectan al intestino delgado se deben principalmente la reacción de la mucosa con ciertas sustancias, como en el caso de la intolerancia a la lactosa, en la cual no se producen las enzimas necesarias para su digestión, o en el caso de la celiaquía, en el cual el gluten daña la mucosa de las paredes. Sin embargo, la diverticulosis es considerada una de las principales afecciones que se presenta al formarse en las partes débiles de la pared del colon pequeñas bolsas o sacos que sobresalen, pudiendo dar lugar a diferentes síntomas como sangrados, inflamación u otras complicaciones más urgentes como úlceras o la aparición de fistulas (Denbow et al., 2015; Adaptado de NIDDK)

El método más utilizado para la detección de este tipo de enfermedades es la endoscopia óptica flexible, debido a su buena precisión en el diagnóstico, exploración e intervención aún con las grandes dificultades que implican la gran longitud y el grosor variable del tracto gastrointestinal, que dificultan los procedimientos de diagnóstico y tratamiento.

Para múltiples enfermedades como el cáncer, las úlceras pépticas o enfermedades de la mucosa es necesaria la exploración de la zona de la lesión, así como la realización de una biopsia, lo que ha requerido de una importante evolución de las técnicas y los instrumentos usados durante la endoscopia óptica flexible. Al mejorar las imágenes de alta definición, volumétricas multidimensionales y en tiempo real se han conseguido crear nuevas oportunidades a la hora de detectar este tipo de enfermedades, como la caracterización *in vivo*, sin embargo, aún hay muchas limitaciones técnicas y los pacientes pueden llegar a sufrir molestias en determinados procedimientos (East et al., 2016; Valdastrì et al., 2012).

No obstante, las fistulas (**Figura 2**) presentan una serie de complicaciones como obstrucciones o estrechamientos en la vía fistulosa, anatomías inesperadas, o que el canal anal se encuentre comprometido, haciendo que no existan tecnologías específicas para tratar este tipo de patologías y se recurra a métodos físicos diseñados para otras enfermedades como las propias del tejido cardíaco con bajo ratio de efectividad (alrededor del 42%), como por ejemplo, el uso

de suturas médicas, sellado con hemoclips, balones de expansión, la aplicación de *stents*, etc. (Kumar et al., 2013; Abou-Zeid et al., 2011)

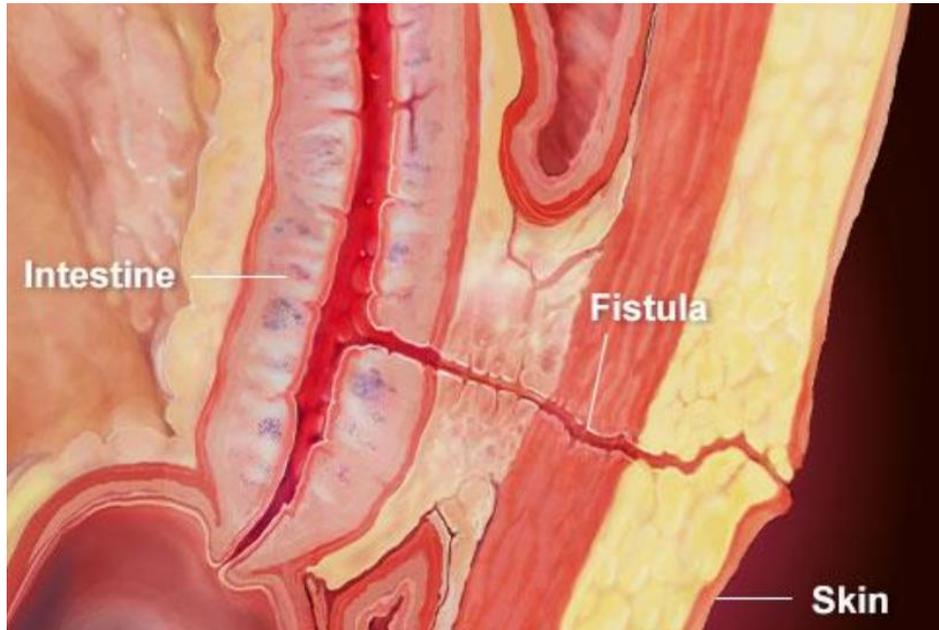


Figura 2. Detalle de una fístula intestinal. Adaptado de McNaughton et al., 2010

1.2. Endoscopia y dispositivos endoscópicos

Desde su nacimiento en 1957 por Basil Hirschowitz, el endoscopio óptico se ha ido mejorando continuamente impulsado por los nuevos descubrimientos en electrónica, ciencia de materiales, computación y sensores hasta convertirse en a principal herramienta usada para el diagnóstico y tratamiento de las patologías gastrointestinales (Tang et al., 2021). Dependiendo del área del tracto gastrointestinal a examinar o tratar se utilizan diferentes diseños de endoscopios (Colonoscopios, enteroscopios, duodenoscopios...), no obstante, todos comparten 3 partes principales, la sección de control, el tubo de inserción y la sección de conexión, como se puede observar en la **Figura 3**:

La sección de control es usada por el médico con la mano izquierda y le permite mover la punta del instrumento hacia arriba/abajo e izquierda/derecha, o en otros casos solo arriba/abajo mientras que la angulación izquierda/derecha se consigue aplicando torsión al tubo de inserción, el cuál es un eje flexible unido a la sección de control, para conseguir la movilidad del tubo, este contiene cables de angulación que permiten la desviación de la punta del instrumento. Además del control de movimiento, el tubo de inserción contiene el canal de trabajo que atraviesan los accesorios que se vayan a utilizar, estos accesorios permiten aplicar succión, insuflación de agua, aire o dióxido de carbono (mucho más adecuado para este tipo de operaciones ya que genera menos molestias en los pacientes al difundirse a través de las paredes del intestino) (Varadarajulu et al., 2011).



Figura 3. Partes principales de un endoscopio flexible: (a) Endoscopio flexible común, (b) torre del endoscopio, (c) Sección de control y (d) punta del endoscopio. Adaptado de Valdastrì et al., 2012.

En la punta se encuentran los dispositivos encargados de la obtención de imágenes a color (Congelación y captura de imagen), un sistema de guiado por luz, la apertura del canal de aire/agua/dióxido de carbono y un sistema de limpieza de las lentes objetivo mediante chorro de agua, aunque algunos modelos recientes también permiten la impresión de imágenes y la captura de video. Como última función, encontramos la presencia del puerto de entrada para el canal de trabajo por donde se introducen las herramientas endoscópicas necesarias en función de la demanda de la práctica. (Valdastrì et al.,2012).

Por último, la sección de conexión permite unir el endoscopio la torre del endoscopio, que contiene un procesador de imagen, una fuente de luz y corriente y la fuente de agua y dióxido de carbono o aire.

La endoscopia es generalmente segura, aunque a veces ocurren eventos adversos, siendo los más comunes los eventos cardiorrespiratorios, que, aunque suelen estar relacionados con la sedación, ocurren entre un 0.03% y un 20% de los casos. Otros eventos en los días posteriores a procedimientos de diagnóstico o tratamiento son: incomodidad abdominal (5.4%), el sangrado (0.2%-2.1%), infección (0.2%) y perforación (<0.1%).

Para ayudar a reducir estos eventos y mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, se suele emplear la insuflación de dióxido de carbono, lo que facilita la entrada, exploración y salida del endoscopio del paciente al aumentar el volumen y estirar los pliegues del músculo intestinal permitiendo así observar la superficie completa a través de las lentes.

La endoscopia flexible específica para el tratamiento del colon se caracteriza por tener diferentes grados de flexibilidad a lo largo del tubo de inserción, con una parte distal más flexible para alcanzar las partes más anguladas del colon y una parte proximal más rígida para proporcionar estabilidad y fuerza a la columna del dispositivo. Estos dispositivos se introducen por el ano y cuentan con una cámara frontal para el estudio del colon y el ilion terminal,

encontramos modelos diferentes que varían tanto en longitud (1.33-1.7 m), diámetro (11.1-15 mm) y tamaño del canal (2.8-4.2 mm) (Varadarajulu et al., 2011)

Dentro de los dispositivos accesorios que se usan en las endoscopias nos encontramos con una gran variedad ya sean para uso diagnóstico o de tratamiento. Estos dispositivos accesorios se introducen a través del canal de trabajo y se operan de forma manual, se puede observar varios ejemplos en la **Figura 4**:

Para la realización de biopsias se requiere de accesorios capaces de adquirir una muestra de tejido en zonas en las que se observen lesiones o que difieran mucho de sus alrededores para su posterior estudio histológico, para estos casos se pueden usar fórceps de biopsia, agujas de aspiración, cepillos de citología o balones de extracción.

En el caso de que un área del tracto gastrointestinal se encuentre cerrado debido, por ejemplo, a una neoplasia, se recurre al uso de *stents* metálicos como paliación para reabrir el tracto y facilitar tanto el paso del endoscopio como el procedimiento a realizar.

Una de las tareas con más variedad de dispositivos es la eliminación de pólipos: los pólipos de menor tamaño (<6mm) se pueden eliminar mediante el uso de bisturí en frío, mientras que para cauterizar la base de un pólipo de mayor tamaño y evitar el sangrado se usan bisturís monopolares. En otros casos como para eliminar elementos extraños del tracto gastrointestinal se suelen usar redes o pinzas de agarre, usadas en menos comúnmente para pólipos (Valdastrri et al., 2012)



Figura 4. diferentes ejemplos de utillaje endoscópico: (f) Aguja de biopsia, (g) Fórceps de biopsia, (h) Cepillo de citología, (i) Fórceps de agarre de dientes, (j) Fórceps de agarre de cocodrilo. Adaptado de Valdastrri et al., 2012.

Para el tratamiento de fístulas, de forma más específica, se suelen emplear una serie de dispositivos compuestos por varios módulos expandibles de materiales porosos biocompatibles que permiten sellar, vaciar o rellenar pequeñas cavidades, como, por ejemplo, los clips, esponjas de vacío o balones de sellado.

En primer lugar, los clips son dispositivos metálicos de pequeño tamaño (8-12 mm) que se pueden emplear como dispositivo de sellado. Este mecanismo actúa a modo de “grapa” al aplicarlo sobre un tejido dañado, realizando una compresión directa y mecánica que facilita el cierre y la cicatrización del defecto. Se suelen emplear para el tratamiento de fístulas de la pared del tracto gastrointestinal en los casos en los que la cirugía está contraindicada. Presentan la ventaja de que pueden tratar el tejido dañado sin afectar al tejido sano de las zonas circundantes, lo que presenta una ventaja en comparación con otros métodos, como los térmicos o de inyección (por el empleo de sustancias químicas esclerosantes) (Rivero et al., 2012).

Las esponjas de vacío se basan en la aplicación de presión negativa como forma de tratamiento de patologías, este método permite una mejor cicatrización de las heridas en general y que se puede aplicar de formas diferentes: mediante succión continua o intermitente, para reducir la contaminación bacteriana, la secreción y el edema local (Kuehn et al., 2017).

El procedimiento que se emplea es el siguiente: la esponja se sitúa mediante control endoscópico sobre la región a tratar, dependiendo de las dimensiones de la cavidad o del defecto se emplea una esponja de diferente tamaño, y se realiza una aseguración de la correcta colocación del dispositivo, en ese momento se realiza una aplicación intracorpórea de presión negativa mediante un dispositivo electrónico de vacío a lo largo de un drenaje mediante esponja de poliuretano, esto da lugar al cerrado y drenado del defecto simultáneamente, la esponja es capaz de formar su propio compartimento y mantenerse en la misma posición hasta el final de la succión, en cuyo momento se apaga el dispositivo de drenado y se retira la esponja. El problema de este elemento, radica en que la aplicación del mismo exige el ingreso constante del paciente, además del recambio de la misma cada poco tiempo (Kuehn et al., 2017).

Por último, dentro de los balones, encontramos diferentes tipos dependiendo de las necesidades del procedimiento a realizar y el tejido a tratar, las principales aplicaciones son las siguientes: la dilatación, para desbloquear arterias u otros conductos, el posicionamiento preciso de otros dispositivos en cavidades o vasos del cuerpo, la oclusión o sellado de cavidades, aunque en estos casos se suelen usar balones elastómeros de baja presión, y, por último, algunos otros usos más recientes, como los colocadores de injertos endovasculares o balones para terapia de luz.

El balón de sellado es el balón utilizado para los tratamientos de fístulas, ya que presenta la capacidad de rellenar estas cavidades fistulosas, como se puede ver en la **Figura 5**, son prótesis autoexpandibles que suelen estar formadas por algún polímero y que se suelen dejar en la zona afectada durante una cantidad de tiempo hasta que el orificio ha cicatrizado y cerrado. Este tipo de dispositivos evitan la salida y entrada del contenido intestinal evitando así la infección de la zona, sin embargo, no suelen actuar sobre el contenido que ya se encuentra en el interior de la fístula por lo que, si existe una infección previa, se requiere de un tratamiento previo para eliminar la infección antes de situar el balón de sellado (Morgan et al., 2001).



Figura 5. Balón de sellado. Adaptado de la web de Stryker neurovascular

Estos balones de sellado, como se ha nombrado, suelen ser balones elastoméricos, y uno de los elastómeros principales que se usan es la silicona, debido a sus excelentes propiedades para llevar a cabo la función que se requiere del balón de sellado, tales como su gran elasticidad, con un máximo de alrededor de 500% de elongación, lo que le permite introducirse por el canal de trabajo y después expandirse para sellar la cavidad, su biocompatibilidad, al ser un material inerte con buena estabilidad térmica, oxidativa y buena permeabilidad de gases (Yilgör et al., 2014).

No obstante, este tipo de dispositivos presenta una serie de complicaciones, como la posibilidad de infección, aflojamiento, o migración, así como la necesidad de su eliminación o reemplazo en posteriores intervenciones quirúrgicas debido a su naturaleza no biodegradable en gran cantidad de casos.

Debido a la falta de utillajes específicos para el sellado de fístulas intestinales han aparecido una serie de polímeros capaces de suplir y complementar las funciones que no son capaces de llevar a cabo estos utillajes. Estos polímeros presentan una serie de propiedades que los hacen idóneos para el tratamiento de este tipo de patologías, como es la biocompatibilidad, buenas propiedades mecánicas y biodegradabilidad.

1.3. Polímeros con usos médicos para operaciones endoscópicas

La medicina regenerativa ha visto una gran cantidad de avances durante las últimas décadas, principalmente por el gran progreso realizado en el campo de la ciencia acerca de los polímeros, dando lugar a múltiples materiales nuevos con un gran rango de propiedades y usos diferentes.

Tenemos que diferenciar entre el concepto de biomaterial y el de polímero. Los biomateriales, como concepto, son un grupo de materiales cuyo objetivo en medicina es el tratamiento, mejora o sustitución de tejidos u órganos, este objetivo solo puede ser alcanzado por aquellos materiales que cumplan una serie de requisitos indispensables: Biocompatibilidad, buenas propiedades mecánicas, no citotóxico, resistente a fatiga, corrosión y desgaste, reproducibilidad y manufacturabilidad (A. S. K. Kiran & S. Ramakrishna et al., 2021).

Podemos encontrarnos en la actualidad tres tipos muy diferenciados de biomateriales, siendo dos de ellos inorgánicos, metales y cerámicas, y uno de ellos orgánico, los polímeros. En la siguiente tabla se resumen sus principales semejanzas y diferencias:

Atributos	Polímeros	Metales y aleaciones	Cerámicas
Tipo de enlace	Covalente y fuerzas de van der Waals	Metálico	Iónico/covalente
Punto de fusión	Bajo	Intermedio	Alto
Estabilidad química	Pobre	Buena	Muy alta
Conductividad eléctrica	Muy baja	Alta	Muy baja, pero puede variar
Conductividad térmica	Muy baja hasta intermedia	Alta	Baja
Propiedades y ventajas	Degradable, inerte, densidad similar al tejido blando y fácil de procesar	Alta dureza y fuerza	No es conductor, es inerte e imita las propiedades biológicas del hueso
Deformación mecánica	Muy alta, material plástico	Alta (dúctil)	Baja (frágil)
Problemas principales	Inestable térmicamente; baja fuerza	Desgaste y corrosión	Alta densidad y fragilidad
Aplicaciones biomédicas	Implantes de tejido blando; sistemas de transporte de medicamentos; ingeniería de tejidos	Aplicaciones de tejido duro (Implantes ortopédicos y dentales)	Ingeniería de tejidos

Tabla 1. Diferencias entre los tipos de biomateriales. Adaptado de A. S. K. Kiran & S. Ramakrishna et al., 2021.

Centrándonos en los polímeros, estos presentan aplicaciones en prácticamente todos los ámbitos de la medicina, desde contenedores para medicamentos o dispositivos (como las poliolefinas), membranas de hemodiálisis, (formadas, por ejemplo, por poliamidas), catéteres vasculares (como politetrafluoroetileno recubierto por polietilenglicol), materiales de sutura (como el ácido poliglicólico), prótesis de articulaciones (como el polietileno de ultra alto peso molecular) y muchas otras aplicaciones más (Maitz et al., 2015).

La búsqueda de un biopolímero que sea adaptable y que pueda tener múltiples usos para aplicaciones médicas es un objetivo perseguido por múltiples equipos de investigación actuales. Encontrar un material capaz de imitar al tejido humano sin generar rechazo y que permita la regeneración del tejido del paciente es un aspecto clave en esta búsqueda.

En cuanto a las propiedades físicas, es necesario que el material sea capaz de resistir los diferentes esfuerzos de tracción, compresión, torsión... a los que va a estar sometido dentro del organismo sin romperse ni dañar el tejido cercano, el material debe ser rígido, pero a la vez lo suficientemente elástico y resistente a fatiga para resistir los constantes movimientos (Ozdil et al., 2014)

Otra propiedad es el uso de estos materiales como encargados de transportar medicamentos a órganos diana, la cual se está volviendo muy relevante en la medicina actual. La finalidad es conseguir transportar una cantidad apropiada de fármaco a las zonas afectadas sin causar

efectos secundarios al resto de tejidos adyacentes. Para ello, los polímeros usados deben ser estables en ambientes acuosos y permitir una liberación controlada de medicamentos para evitar reacciones indeseadas y rechazo por parte del organismo. (Vogt et al., 2021)

Por último, el material debe ser capaz de imitar las propiedades y ambientes del tejido humano, pero como la presencia del compuesto va a ser temporal y no permanente, se exige una degradación controlada y constante del mismo. El biomaterial debe degradarse lentamente a la vez que nutre y facilita la regeneración de los tejidos colindantes de forma natural. Esta eliminación debe ser inocua y los residuos generados tienen que ser no citotóxicos y no inflamatorios para poder ser considerado como candidato para el uso médico.

Actualmente, los polímeros se encuentran en el punto de mira debido a sus buenas propiedades mecánicas, su gran adaptabilidad y su alta biocompatibilidad. Uno de los más destacados durante estos últimos años en los campos de los biomateriales y la ingeniería de tejidos ha sido el poliglicerol sebacato (PGS), un elastómero al igual que la silicona, pero que además es biodegradable, una característica esencial para un balón de sellado eficaz. Se destaca principalmente debido a su gran adaptabilidad debido a las múltiples formas que hay de obtener y utilizar el material, lo que permitiría que fuera usado para diferentes aplicaciones con diferentes propósitos (por ejemplo, el uso de una capa porosa de PGS para promover la recuperación de la función motora mediante regeneración nerviosa o para la aplicación en casos de curación de heridas) (Vogt et al., 2021).

1.3.1. Poliglicerol sebacato (PGS)

El PGS es un elastómero sintético y biodegradable que está siendo investigado para usos médicos debido a sus buenas propiedades mecánicas y a su biocompatibilidad. Sus componentes principales son el glicerol y el ácido sebácico, y su síntesis se basa en una polimerización en 2 pasos: una primera prepolicondensación seguida de un proceso de entrecruzamiento para conseguir las propiedades finales.

Durante la primera etapa, las condiciones de tiempo y temperatura son variables en función de la aplicación del mismo, pero por lo general se realiza a una temperatura de entre 120 y 140 °C y un tiempo de entre 12 y 36 horas bajo una atmósfera inerte. La segunda etapa consiste en el curado y el entrecruzamiento del prepolímero, se realiza a una temperatura alrededor de los 130°C durante 48h en circunstancias de vacío (**Figura 6**) (Harris et al., 2018).

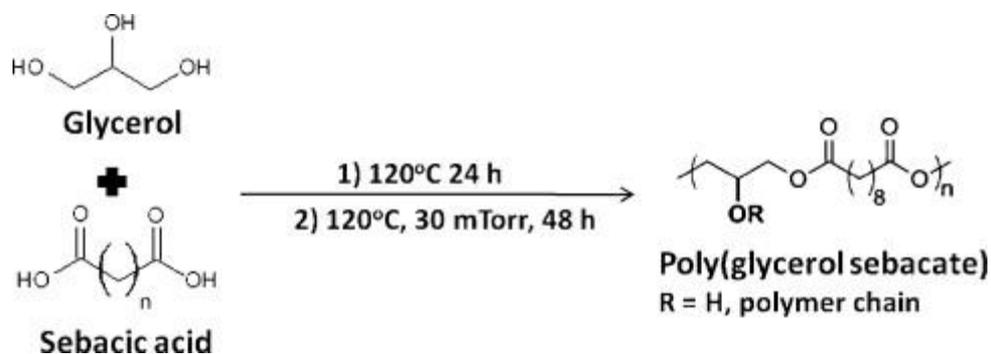


Figura 6. Esquema del método de síntesis de PGS. Adaptado de Rai et al., 2012.

Este proceso admite tanto la variación en la temperatura como el tiempo de síntesis debido a la versatilidad de los grupos funcionales de ambas moléculas, lo que permite obtener PGS con diferentes propiedades dependiendo de las características de la reacción. El resultado que se

obtiene con esta síntesis en 2 pasos es una red tridimensional interconectada de PGS con unas propiedades destacables para el uso médico.

Las propiedades físicas muestran como la naturaleza entrecruzada del material da lugar a un comportamiento no lineal bajo estrés, parecido al tejido blanco humano. Una de las principales ventajas del uso de PGS es la posibilidad de modificar sus propiedades mecánicas mediante el cambio de las variables en la síntesis (Como la relación entre el ácido sebácico y el glicerol o el tiempo y temperatura de síntesis), con la posibilidad de obtener valores de entre 0.01 hasta 1.5 MPa. A su vez, la elongación es otro factor modificable, pudiéndose expandir entre 1.2 y 3 veces su tamaño original (Rai et al., 2012).

Tanto el glicerol como el ácido sebácico han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Más específicamente, el glicerol, es un compuesto básico en el metabolismo humano ya que conforma una unidad de construcción para lípidos; por el otro lado, el ácido sebácico es un intermediario en las reacciones de cadenas medias y largas de ácidos grasos (ω -oxidación), por lo que se considera como no tóxico para el humano.

La degradación es un proceso muy importante cuando se trata de un material cuyo objetivo es el uso médico, especialmente en aplicaciones transitorias. Por ello, si el material no se degrada a la velocidad necesaria o resulta ser tóxico para el receptor es un motivo de descarte. Por ello, el PGS ha sido estudiado tanto en situaciones *in vivo* como *in vitro*, llegando a determinar que el material es totalmente biocompatible y se degrada de forma superficial, siendo la principal causa la ruptura de los enlaces éster. Por ello hay que tener en consideración las posibles consecuencias de dicha degradación pues las propiedades mecánicas

No obstante, la biocompatibilidad es mucho más que la no toxicidad; la porosidad, hidrofilia, la tensión superficial y muchos otros factores intervienen en ello. Para conseguir mejores resultados en cuanto a biocompatibilidad del PGS, se han realizado múltiples estudios combinándolo con otros elementos poliméricos, tales como, hidrogeles u otros polímeros naturales, como puede ser el caso particular del tribloque polietilenglicol-PGS-polietilenglicol, donde se emplea para su uso como transporte de medicamentos para conseguir una mejor regeneración tisular (Sha et al., 2021).

1.3.2. Copolímero de Poliglicerol Sebacato-co-Polietilenglicol Uretano (PEU)

El polietilenglicol (PEG) es un polialcohol que presenta una larga historia de uso en la medicina. La variedad de su uso en la actualidad es muy amplia, y se puede llegar a utilizar tanto para medicamentos como para hidrogeles o nanomedicinas, siendo esto debido a sus buenas propiedades, como su biocompatibilidad, hidrofiliidad y no citotoxicidad. El PEG puede ser empleado, en conjunción con otro polímero afín, para mejorar las propiedades en conjunto generando un resultado sinérgico, de esta forma, al añadirlo en cierta masa molecular o concentración, se pueden mejorar o modificar características como la biocompatibilidad, la degradabilidad o las propiedades mecánicas (París et al., 2013).

Un ejemplo en el que se puede usar el PEG como copolímero es en el caso del poliglicerol sebacato-co-polietilenglicol uretano (**Figura 7**). Este copolímero se sintetiza partiendo de un prepolímero de PGS que actúa como principal entrecruzador. Como componente polialcohol principal se emplea el PEG y el diisocianato de hexametileno (HDI) como el componente de diisocianato debido a su amplio uso en la síntesis de poliuretanos compatibles. Gracias a este tipo de síntesis basada en evaporación de solventes, se obtiene un material químicamente

entrecruzado, elástico y biodegradable con múltiples potencial aplicaciones para la ingeniería biomédica (Frydych et al., 2015).

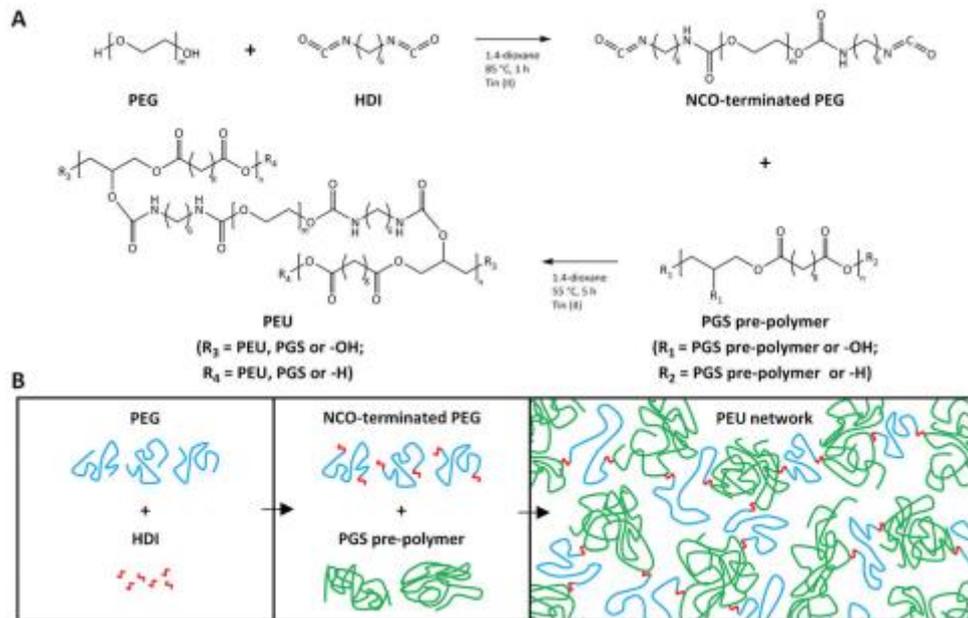


Figura 7. (A) Representación esquemática de la síntesis del copolímero PGS-co-PEG(PEU). (B) Esquema de la formación de la red interconectada de PEU formada por el prepolímero de PGS y el PEG (Adaptado de Frydych et al., 2015).

1.3.3. Copolímero de Poliglicerol Sebacato-co-silicona

Los polímeros de silicona están generalmente compuestos por un eje de (-Si-O) al que se añade 2 radicales monovalentes orgánicos a cada átomo de silicona, este tipo de unidad se conoce como siloxano y en ella se forma un puente entre los polímeros inorgánicos y los orgánicos, al ser el eje de silicona inorgánico y los radicales adheridos orgánicos.

El más común entre los polímeros de silicona es el polidimetilsiloxano (PDMS), ya que presenta una buena combinación de propiedades (biocompatibilidad, estabilidad térmica y baja temperatura de transición vítrea). Sin embargo, los homopolímeros como el PDMS tienen propiedades mecánicas muy pobres, lo que limita mucho sus usos. Las mezclas de silicona con copolímeros segmentados o en bloque presentan una amplia combinación de propiedades, como es la integridad mecánica de los polímeros orgánicos y las propiedades ópticas y superficiales de la silicona, sin necesidad de entrecruzamientos ni de materiales de relleno, pudiéndose procesar mediante métodos térmicos u otros procesos diseñados para polímeros termoplásticos.

Se han realizado múltiples investigaciones con siliconas de diferentes pesos, tipos y estructura con el objetivo de obtener copolímeros con diferentes aplicaciones, por ejemplo, si se emplea diisocianato difenil metileno (MDI), 1,4-butanodiol y PDMS-1000, 2000 y 3000 g/mol se obtiene un copolímero con buena elasticidad, bioestabilidad, hemocompatibilidad y dureza, muy prometedor como dispositivo ortopédico y cardíaco, como material para cirugía plástica y para la liberación de fármacos (Adhikari et al., 1999).

Las aplicaciones de estos copolímeros son muy variadas y dependen esencialmente de las propiedades finales, por ejemplo, la aplicación comercial más importante de los copolímeros de silicona-poliéster es la de surfactante en formulación de espuma de poliuretano, o la de productos de cuidado personal, mientras que la de los copolímeros de silicona-uretano es el uso como biomateriales para implantes de vasos sanguíneos, catéteres u otro tipo de implantes.

El copolímero de silicona-uretano (**Figura 8**), por otro lado, muestra características muy interesantes debido a la gran disponibilidad de ambos materiales con diferentes composiciones, a la química flexible de los poliuretanos segmentados termoplásticos y a las interesantes propiedades tanto estructurales como superficiales del material resultante. Para este tipo de compuesto se emplea el método de polimerización por etapas, mediante el uso de alcohol isopropílico como disolvente.

En cuanto a los tipos de copolímeros de silicona que se pueden sintetizar, nos encontramos un amplio espectro, que pueden emplear el mismo método de síntesis que la silicona-uretano, siendo la silicona-amida, silicona-éster y silicona-imida los principales ejemplos o como los copolímeros de bloque triple, como son la policaprolactona-b-PDMS (PCL-PDMS-PCL) o el poli-2-etiloxazolina-b-PDMS(POX-PDMS-POX), que se sintetizan a partir de polimerización por apertura de anillo (Ekin et al., 2006).

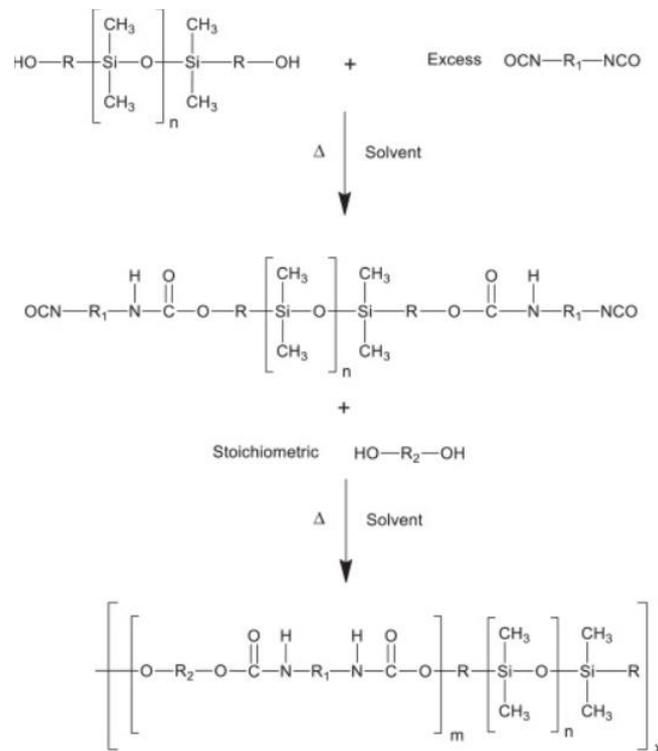


Figura 8. Esquema de la síntesis del copolímero de silicona-uretano mediante polimerización por etapas. Adaptado de Yilgör et al., 2014.

Las propiedades que más atraen el interés de estos compuestos son su excelente biocompatibilidad, buena estabilidad térmica y oxidativa, buena permeabilidad de gases, su gran flexibilidad y su baja temperatura de transición vítrea (alrededor de los -120°C). Aunque estas

propiedades se suelen cumplir independientemente del radical añadido, una de las principales ventajas de estos polímeros es la posibilidad de introducción de una gran variedad de sustituyentes, incluyendo desde monómeros inertes como el metano o benceno, reactivos como el vinyl, grupos amino o epoxy, o combinaciones con otros polímeros para dar como el ácido poliláctico (PLLA) o (PDMS), cada uno de ellos teniendo diferentes efectos sobre las propiedades del polímero o copolímero resultante (Yilgör et al., 2014).

Por tanto, nuestro objetivo en este trabajo de fin de grado es la síntesis de un copolímero de Silicona-PGS mediante métodos mecánicos y térmicos, de tal forma que se forme una mezcla de ambos materiales sin entrecruzamiento, para obtener una combinación de las propiedades de ambos materiales que permitan su uso como balón de sellado biocompatible y biodegradable.

1.4. Justificación

Este TFG se engloba dentro de un proyecto más amplio conocido como “EndoFis”, en el cual se busca la creación de un modelo híbrido mecánico y bioactivo que se componga de un sistema neumático que se implante *in situ* llamado “EndoFIS-Balloon” y la liberación de sustancias a través del balón mediante un hidrogel llamado “EnfoFIS-Gel”. Este proyecto está siendo llevado a cabo mediante una colaboración entre la unidad de endoscopia y del aparato digestivo del Hospital Universitario La Fe en Valencia y el Centro de Biomateriales e Ingeniería de Tejidos de la UPV con el objetivo de desarrollar un nuevo dispositivo médico para el tratamiento endoscópico de fistulas en el tracto gastrointestinal.

La Justificación de esta idea proviene de, como se ha mencionado antes, la falta de tratamientos específicos existentes en la actualidad para las fistulas, ya que la mayoría son métodos mecánicos (clips, suturas, *stents*...) que no están diseñados para este tipo de patologías y que, por lo tanto, presentan muy baja efectividad (43%) con un alto ratio de reingresos debido a la dificultad de acceso y de maniobra en el intestino delgado y grueso, ya que los métodos usados están diseñados para otro tipo de tejidos con diferentes comportamientos y propiedades que los intestinales (como los cardiacos).

Como se puede ver en la **Figura 9**, el dispositivo debe ser en un primer momento de tamaño reducido para poder pasar por el canal de trabajo del endoscopio, una vez colocado sobre la fístula a tratar se rellena con el hidrogel a través de un catéter y se expande hasta adquirir su tamaño final. Posteriormente, el dispositivo libera progresivamente las sustancias contenidas en el hidrogel, rellenando así la cavidad fistulosa. Según se va produciendo el curado y cerrado de la fístula, el balón y el hidrogel comienzan a biodegradarse, siendo reabsorbidos por el organismo hasta su desaparición o eliminados naturalmente por el tracto digestivo, completando así el tratamiento.

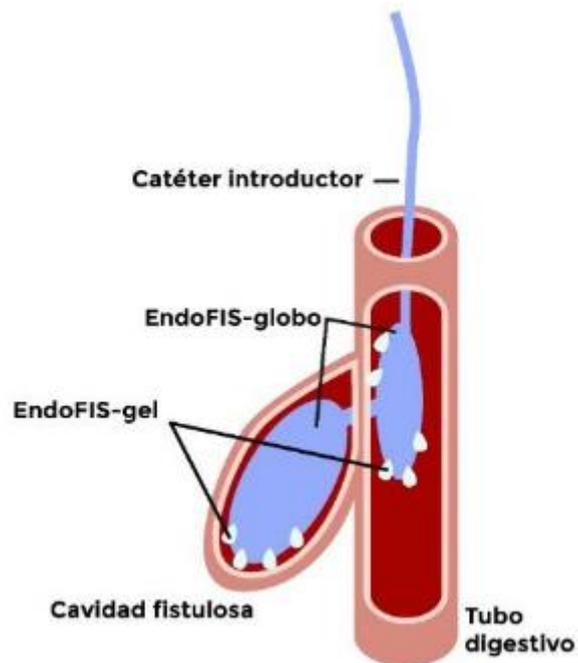


Figura 9. Esquema del del dispositivo “EndoFis” para el tratamiento de fístulas. Adaptado de la presentación del proyecto del Grupo de Investigación Endoscópico Digestivo del Hospital Universitario La Fe de Valencia

Las principales características que se requieren del material para poder cumplir esta función son:

- El dispositivo debe de ser capaz de recorrer el canal de trabajo del endoscopio, cuyas dimensiones son muy reducidas (2.8-4.2mm de diámetro). A la vez que debe de recorrer el canal de trabajo, también debe de ser capaz de cerrar la fístula, por lo que necesita ser capaz de estirarse y alargarse sin romperse (Alrededor de un 500% de alargamiento)
- La biocompatibilidad del material es obligatoria para evitar rechazo por parte de los pacientes, además, también tiene que ser biodegradable, con una velocidad de degradación ajustada al tiempo que necesita el tejido para regenerarse.
- El material debe de ser capaz de resistir la temperatura del cuerpo humano, es decir, que sus propiedades térmicas y su comportamiento a la temperatura del interior del cuerpo humano (alrededor de 37°C) deben de estar controladas y ajustadas para que el material sea estable en condiciones de seco y mojado

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

Resumen y contexto de la invención

El objetivo principal de este TFG es el desarrollo y caracterización de un material polimérico biocompatible basado en un copolímero que combine PGS con polietilenglicol o silicona para aplicaciones médicas en procedimientos endoscópicos funcionando como balón de sellado.

Objetivos particulares

La parte principal del proyecto que se ha abordado es la síntesis de los copolímeros de PGS con polietilenglicol o silicona y su evaluación para comprobar si presentaban las propiedades más básicas necesarias para ser usados como balones de sellado. En cuanto a los objetivos más concretos se describen a continuación junto con la metodología de cada uno de ellos:

- Selección y optimización de los diferentes procesos de síntesis de los polímeros y copolímeros a comparar. En concreto, búsqueda de las concentraciones óptimas de PGS entrecruzado con PEG y PGS mezclado con silicona para obtener los copolímeros con mejores propiedades
- Caracterización de los materiales sintetizados. Se realizarán diferentes caracterizaciones para comparar las propiedades de los copolímeros obtenidos:
 - (a) Caracterización fisicoquímica mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y cromatografía de permeación en gel (GPC) para analizar la naturaleza de los enlaces formados y asegurar el éxito de las síntesis.
 - (b) Caracterización térmica mediante análisis termogravimétrico (TGA) que permite conocer la temperatura de degradación térmica
 - (c) Caracterización mecánica a partir de ensayos mecánicos realizados a muestras estandarizadas de cada material con el fin de extraer las principales propiedades mecánicas (Máxima elongación, tensión en la rotura y Módulo de Young)

CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Síntesis de polímeros y copolímeros

3.1.1. Síntesis del poliglicerol sebacato (PGS)

El primer paso de la síntesis del PGS es una policondensación entre el ácido sebácico y el glicerol (Sigma Aldrich, España), para ello se colocaron cantidades equimolares de ambos monómeros en un matraz de dos vías y este matraz que fue sumergido en un baño de aceite previamente calentado a 140 °C.

La temperatura a la que tiene lugar a la reacción es 130 °C, para ello primero se calienta la placa calefactora hasta los 140 °C, se deja 5 minutos para que ambos reactivos fundan (la temperatura de fusión del ácido sebácico es muy próxima a los 130 °C) y después se rebaja la temperatura hasta los 130°C durante 24 horas. Este proceso se realiza en atmósfera inerte bajo flujo constante de nitrógeno (con el objetivo de evitar la presencia de contaminantes o reactivos que puedan alterar el resultado de la síntesis y así garantizar la reproducibilidad). Una vez pasadas las 24 horas, se extrae el prepolimero de PGS (pPGS) y se deja enfriar.

Para la homogenización de la temperatura y para optimizar la síntesis del PGS, se añadieron 2 agitadores magnéticos, uno se colocó en el baño de aceite para mejorar el flujo de calor procedente de la placa calefactora, mientras que el otro se situaba dentro del matraz para homogeneizar la mezcla de ambos reactivos durante la reacción. El movimiento del agitador superior era inducido por el inferior, sin contacto directo. El Montaje completo se puede observar en la **Figura 10**.



Figura 10. Montaje para la síntesis del prepolimero de PGS.

Una vez el prepolimero de PGS se ha enfriado hasta los 50 °C aproximadamente (sin alcanzar la temperatura ambiente, para que el material siga presentando fluidez), se coloca en moldes de teflón con forma cuadrada sobre una placa de vidrio y se lleva a la temperatura de 130°C durante 48 horas dentro de un horno. El objetivo del curado es el entrecruzamiento de la red polimérica para mejorar las propiedades mecánicas del polímero.

Como último paso, se necesita eliminar todos los monómeros que no hayan reaccionado durante los procesos anteriores y que se encuentren en medio de la red entrecruzada pero no formen parte de ella, para ello se realizan una serie de lavados.

Primero, para eliminar las cadenas que no han reaccionado las muestras se sumergen en etanol de 99% de pureza y se colocan en un agitador (PCE ibérica, España) durante 24 horas. El segundo lavado consiste en cambiar el etanol de 99% de pureza por una mezcla de 50% agua destilada y 50% etanol durante otras 24 horas en el mismo agitador. Para el tercer lavado se vuelve a cambiar la mezcla del segundo lavado por 100% de agua destilada durante 24 horas en el agitador. Finalmente, se extraen las muestras del agua y se dejan secando en una campana de extracción durante 48 horas.

3.1.2. Síntesis del copolímero de poliglicerol sebacato y polietilenglicol uretano (PEU)

Para la síntesis del copolímero de PGS y PEG (Thermo Fischer, Alemania) se requiere de la funcionalización del polietilenglicol de 1000 Da en promedio (PEG₁₀₀₀) (1 mmol) con el objetivo de conseguir que su terminación sea un grupo cianato con HDI (2 mmol) (Sigma Aldrich, España) y su disolución en 1,4-dioxano (Sigma Aldrich, España) con Óxido de estaño (II) (Tin(II)) (0,05% m/v) (Sigma Aldrich, España) como catalizador durante 1 hora a 85°C sobre una placa calefactora con agitador magnético.

Por otra parte, se necesita de la preparación del prepolímero de PGS sintetizado siguiendo los pasos descritos previamente y, para ello, se disuelve en 1,4-dioxano (20ml) a una concentración de 11,33 mmol con Tin(II) (0,05% m/v) para mantener las concentraciones del catalizador constantes a la hora de mezclar ambas disoluciones. Ambas disoluciones se pueden observar en la **Figura 11**.

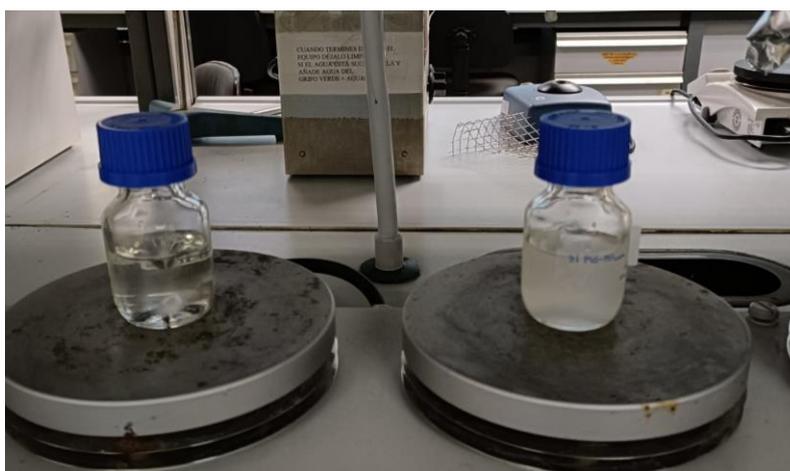


Figura 11. PGS disuelto en dioxano (izquierda), PEG disuelto en dioxano (derecha), ambos sobre una placa calefactora.

Una vez ya se han preparado ambas disoluciones, se mezclan en un mismo matraz y se sitúan encima de una placa calefactora con agitación magnética a la temperatura de 55°C durante 5

horas para homogeneización de todos los componentes de la reacción. En todos los pasos, los matraces empleados se purgaban con nitrógeno y se sellaban para conseguir una atmósfera inerte.

Cuando la síntesis ha finalizado, los pasos a seguir son los mismo que con el PGS, se cura en el horno en moldes de teflón sobre placas de vidrio para la formación de la red polimérica entrecruzada y se lava con el mismo procedimiento que el previamente descrito.

Además de esta síntesis, se llevaron a cabo 3 síntesis (**Figura 12**) más con diferencias en el tipo de PEG usado o en el procedimiento: una síntesis de PEG₁₀₀₀ (6.25 mmol) disuelto en 125 ml de 1,4-dioxano y en presencia de HDI (2 mmol), en otra de las síntesis se usó PEG₁₀₀₀₀ (1 mmol) (Thermo Fischer, Alemania) disuelto en 19 ml de 1,4-dioxano y en presencia de HDI (2 mmol), ambas fueron mezcladas con PGS (11,33 mmol) y Tin(II)(0.05% m/v) disuelto en 125 ml o 19 ml de 1,4-dioxano, respectivamente..

Por último, para la tercera síntesis se cambió el procedimiento usado, ya que en la síntesis del prepolímero de PGS, se introdujo el PEG₁₀₀₀ (6.25 mmol) con ácido sebácico (12.5 mmol) durante 15 minutos a 130°C, para posteriormente añadir el glicerol (12.5 mmol) y el Tin(II) (0.05% m/v) durante la síntesis de 24 horas a 130°C, para después disolver el material resultante en 125 ml de 1,4-dioxano.

Los pasos posteriores de mezclado, curado y lavados son idénticos a la síntesis previamente explicada, la única diferencia es que al poner sobre las placas de vidrio se depositaron 2 cantidades diferentes de cada material (3 gramos y 1.5 gramos) para así conocer la relación peso volumen óptima para cada proceso en función del espesor final obtenido por cada *film*.

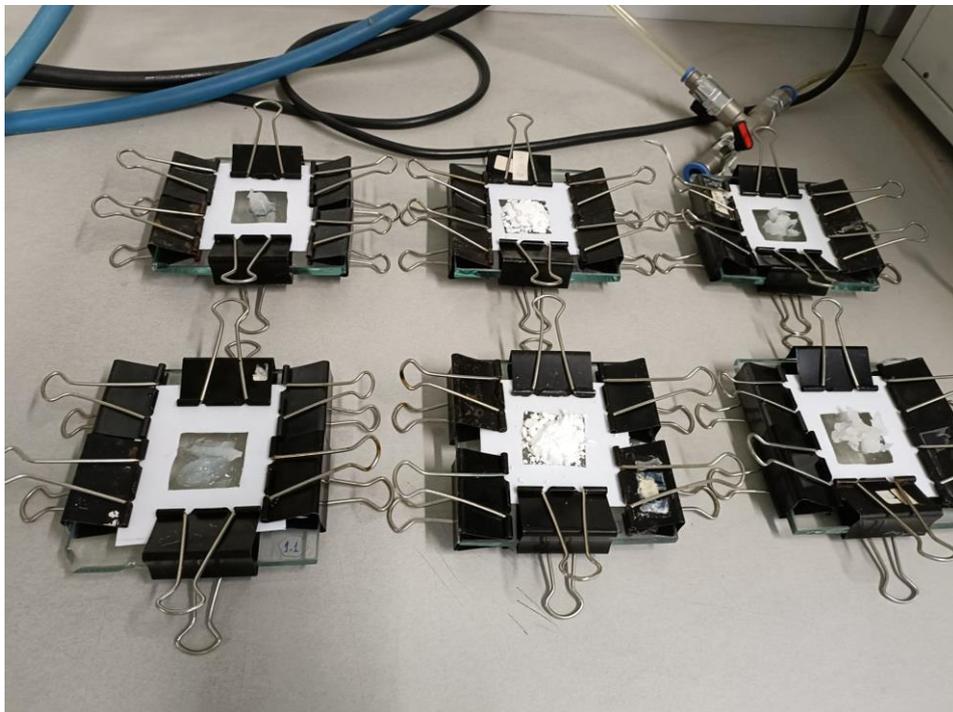


Figura 12. Muestras de PGS-PEG previas al proceso de curado, PGS-PEG₁₀₀₀₀ (izquierda), PGS-PEG₁₀₀₀ con alta proporción de PEG (centro) y PGS-PEG₁₀₀₀ sintetizado por partes (derecha).

3.1.3. Síntesis de silicona

La síntesis de silicona se emplea como referencia para comparar los resultados obtenidos en los ensayos fisicoquímicos y mecánicos de ambos copolímeros. La síntesis de silicona se realiza con la combinación de los componentes A y B indicados en el prospecto comercial en proporciones 1:1. Cuando ambos componentes se encuentran mezclados manualmente, se inicia un proceso de laminación, donde se realiza el paso repetido de la mezcla por una calandra con un grosor entre cilindros de 5 mm. Para conseguir un mezclado de ambos componentes de forma homogénea y reducir la formación de burbujas o imperfecciones que pueden afectar a las propiedades de la lámina de silicona, se dobla la muestra sobre si misma por cada paso por la calandra. Al igual que sucede con el PGS, la silicona se debe de curar durante 48 horas en un horno a 130 °C sobre una placa de teflón para que no funda ni se quede pegado a ella.



Figura 13. Calandra. Haake Rheomex CTW100

Como se puede observar en la **Figura 13**, la calandra presenta una serie de rodillos los cuales podían ser ajustados para realizar láminas de un mayor o menor espesor, en nuestro caso el espesor elegido, como se ha mencionado previamente, fue de 5 mm para todas las láminas producidas.

3.1.4. Síntesis del copolímero de poliglicerol sebacato y silicona

El copolímero de PGS con silicona se sintetiza a partir de silicona que no haya sido sometida a los procesos de calandrado ni curado y de PGS que se haya sintetizado de la forma descrita previamente, pero pasando por un proceso de curado incompleto en vez del curado convencional.

El curado incompleto consistió en reducir las 48 horas a 130°C en el horno donde se producía el entrecruzado de toda la red polimérica por diferentes períodos en el horno de entre 24 horas y 40 horas para determinar cual era la duración óptima en la que el material continuara siendo manipulable sin ser totalmente sólido: 24 horas, 30 horas, 36 horas y 40 horas. La selección óptima de este período de curado parcial es esencial debido a que durante este proceso se produce un entrecruzamiento entre las cadenas, por lo que si este entrecruzamiento se produce de manera completa o casi completa, no quedarán grupos libres con los que se pueda

reaccionar, pero en cambio, si la red no está lo suficientemente entrecruzada, las propiedades mecánicas se podrían ver afectadas.

Una vez el PGS ya se había procesado en el horno, se dividió en diferentes cantidades para así obtener copolímeros de PGS-silicona con diferentes porcentajes de PGS con la intención de comparar las propiedades de los diferentes copolímeros obtenidos, los porcentajes probados fueron del 5%, 10% y 15% en masa, pero manteniendo la masa global del copolímero constante en 15g.

Tras el pesado, se mezclaron de forma exhaustiva las diferentes cantidades de PGS con los dos componentes de la silicona previamente al paso por la calandra, donde se realizaron múltiples pasadas para homogeneizar la lámina resultante. Cuando se finalizó el paso por la calandra, se llevó el material de nuevo al horno, donde se mantuvo a 130°C durante 24 o 48 horas con el objetivo de determinar la combinación óptima de condiciones de síntesis que presenten las características que más se asemejen al objetivo que enmarca este proyecto (**Figura 14**).



Figura 14. Diferencias entre la silicona pura (izquierda) y la silicona mezclada con PGS al 10% (derecha).

3.2 Caracterización Físicoquímica

3.2.1 Cromatografía de permeación en gel

Con el objetivo de analizar la similitud entre los pesos moleculares, la longitud de las cadenas y la polidispersión de varias síntesis de pPGS separadas en el tiempo se realizó una cromatografía de permeación en gel (GPC). Se compararon los resultados de 4 síntesis: 3 síntesis siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 3.1.2, en 2021 (realizado por otro estudiante de TFM), 2022 y 2023, respectivamente y una cuarta síntesis siguiendo el mismo procedimiento, pero empleando una temperatura de 140°C en lugar de la temperatura de 130°C descrita.

El equipo está compuesto por varios módulos: 1525: Binary HPLC Pump, 2707Autosampler y 2414 Refractive Index Detector como se puede observar en la **Figura 15**.



Figura 15. Equipo de cromatografía de permeación en gel.

3.2.2. Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier

Para analizar los diferentes grupos funcionales presentes en los diferentes copolímeros de silicona y de PGS-PEG se empleó la técnica de la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) (**Figura 16**). De esta forma se comparan los espectros de la silicona y del PGS puro con los de los copolímeros obtenidos de los procesos de síntesis del PGS-PEG y de los copolímeros de silicona, para ver si los picos característicos coinciden y comprobar que las síntesis se han realizado correctamente.

Para realizar esta prueba se empleó un espectrofotómetro infrarrojo de transmitancia (Bruker,Alpha) (Figura). Los ensayos se realizaron bajo un tiempo de barrido de 30 pasadas y un tiempo de escaneo de 24 pasadas, con una resolución de 4 cm^{-1} y con un espectro entre $400\text{ y }4000\text{ cm}^{-1}$, utilizando el software de OPUS 7.8 (Bruker, UK).

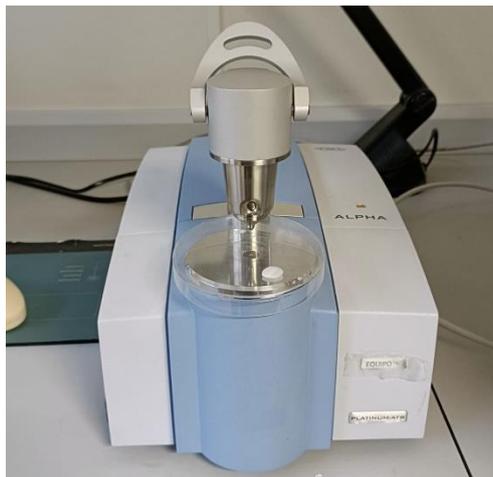


Figura 16. Interferómetro infrarrojo, Bruker Alpha.

3.3. Caracterización térmica

3.3.1 Análisis termogravimétrico

Los perfiles de degradación térmica fueron estudiados mediante un analizador termogravimétrico SDTQ600 (TGA) (**Figura 17**). Los ensayos realizados buscaron determinar los perfiles térmicos de los diferentes copolímeros obtenidos, para ello el TGA muestra la temperatura de degradación principal (T_d), la cual se sitúa en el punto en el cual el 50% de la masa del material se ha degradado. Además, también se obtiene el residuo final de masa sin degradar. Los parámetros usados fueron de temperaturas entre 30°C hasta los 600°C con una velocidad de calentamiento de 10°C/min bajo flujo de N_2 (50mL/min).



Figura 17. Analizador termogravimétrico SDTQ600, TA instruments.

3.4. Caracterización Mecánica

3.4.1. Preparación de halterios

Para poder realizar la caracterización mecánica de todos los materiales y conseguir resultados comparables y estandarizados, se recurrió al uso de un modelo estandarizado para este tipo de ensayos. En concreto, se usó el modelo 1BB descrito en el Anexo A de la *UNE EN ISO527-2 Plásticos. Determinación de las propiedades de tensión. Parte 2: condiciones de test para el moldeo y extrusión de plásticos*. La forma que presenta este modelo es un halterio de pequeñas dimensiones que viene detallado en la **Figura 18**.

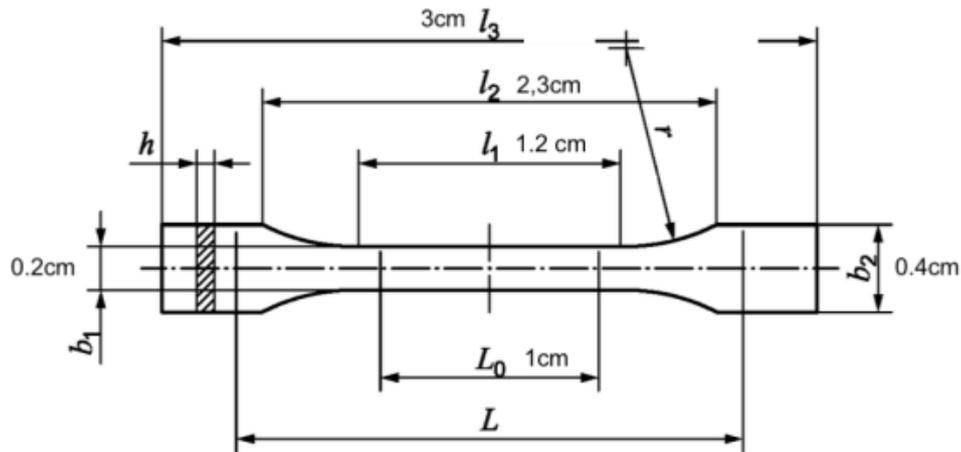


Figura 18. Forma y dimensiones del modelo 1BB. UNE EN ISO527-2.

3.4.2. Ensayos de tensión

Con el objetivo de estudiar las propiedades mecánicas de los polímeros, se realizaron una serie de ensayos mecánicos mediante una maquina universal de tests Microtests SCM3000 95 (Microtest Madrid, Spain) (**Figura 19**) con una velocidad constante de 10mm/min (resolución de fuerza 0.001N, posición 0.001mm, y tiempo 0.1s), para obtener el dato de la fuerza (N), la posición (mm), y el tiempo (s).

Las propiedades buscadas fueron el módulo elástico o de Young (**E**), la tensión de ruptura ($\sigma_{\text{máx}}$), y la máxima elongación ($\epsilon_{\text{máx}}$). Posteriormente se realizaron gráficas en Excel para medir y comparar los resultados.

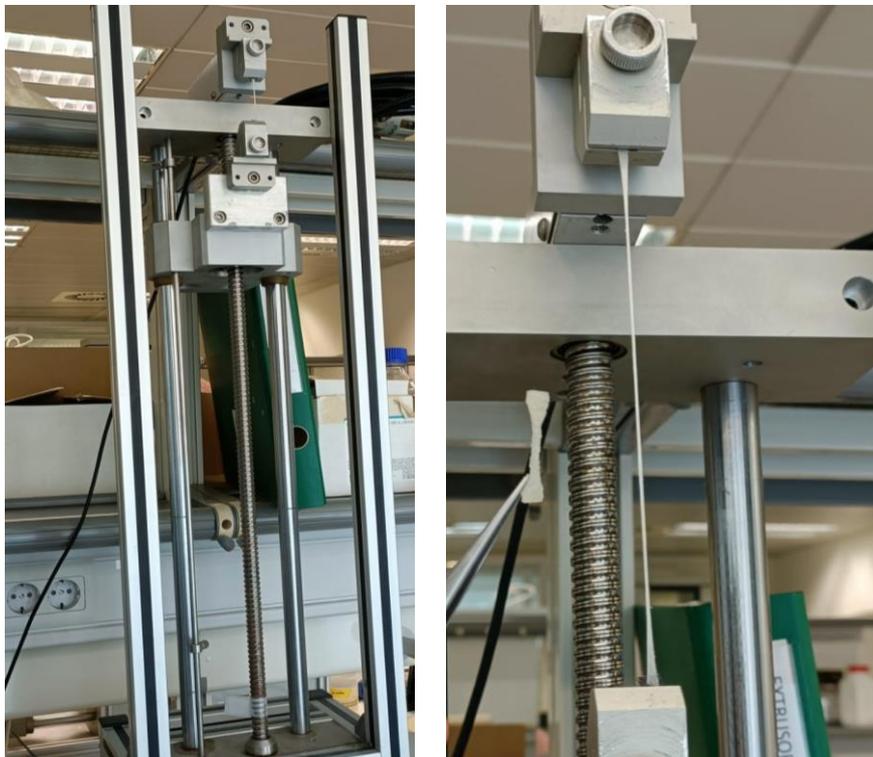


Figura 19. Ensayos mecánicos. (a) Maquina universal de tests Microtests SCM3000 95 y (b) Comparación del tamaño de un halterio sin ensayar y durante un ensayo.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS y DISCUSIÓN

4.1. Materiales resultantes

4.1.1. Resultados síntesis PGS-PEG

Al realizar 4 síntesis con diferentes proporciones de PGS, PEG de diferentes pesos moleculares y siguiendo diferentes procedimientos se obtuvieron resultados muy distintos, la mayoría sin posibilidad de ser usados en los ensayos posteriores, esto es debido a que estas síntesis no daban lugar a elementos sólidos y elásticos, requerimiento necesario para ser cortados en forma de halterios y ensayados mecánicamente para evaluar sus propiedades mecánicas

Síntesis	Composición	Aspecto físico	Ensayable mecánicamente
1	PGS-PEG ₁₀₀₀ método convencional	Sólido y elástico	Sí
2	Ácido sebácico + PEG + glicerol	Líquido	No
3	PGS-PEG ₁₀₀₀ en cantidades estequiométricas	Líquido	No
4	PGS-PEG ₁₀₀₀₀	Sólido no elástico	No

Tabla 2. Tabla comparación de las composiciones, aspectos físicos y ensayabilidad de las diferentes síntesis de PGS-PEG.

Como se puede ver en la **Tabla 2**, las síntesis 2,3 y 4 no cumplieron con los requerimientos básicos para su utilización como material objetivo para este proyecto. En cuanto a las causas, la síntesis 2 correspondiente al proceso de síntesis por partes, dio lugar a un material completamente líquido, lo que pudo ser debido a la formación de enlaces entre el PEG y el ácido sebácico que no permitieran formar el PGS y, por tanto, que no diera lugar a una estructura entrecruzada.

La síntesis 3 en la que se empleaban cantidad estequiométricas del PGS y del PEG presentaba un estado muy similar al de la síntesis anterior, aunque con un aspecto algo más sólido, la causa más probable sería la formación de ciertos entrecruzamientos entre las cadenas de PGS y de PEG, pero que al haber una menor concentración de PGS, aparecieran diferencias de fases en el material, creando una distribución heterogénea que dio lugar a una combinación de zonas líquidas y zonas sólidas.

La síntesis 4 tras el proceso de curado no había fundido, pero su color y consistencia sí que había cambiado, lo que sucedió fue que el PEG de mayor peso molecular se había entrecruzado satisfactoriamente con el PGS, pero al utilizar un PEG con cadenas más largas aumento la distancia entre zonas reactivas que se corresponden con sus extremos, la reacción, por lo tanto, era más demandante en tiempo y energía y por ello no llego a completarse.

Por último, la síntesis 1 sí que cumplía con los requerimientos básicos para poder ser empleada en los ensayos posteriores al presentar una consistencia sólida y elástica, siendo así las muestras escogidas para ser posteriormente analizadas y optimizadas.

Los resultados de las síntesis y de los curados de las muestras se pueden observar en la **Figura 20**:

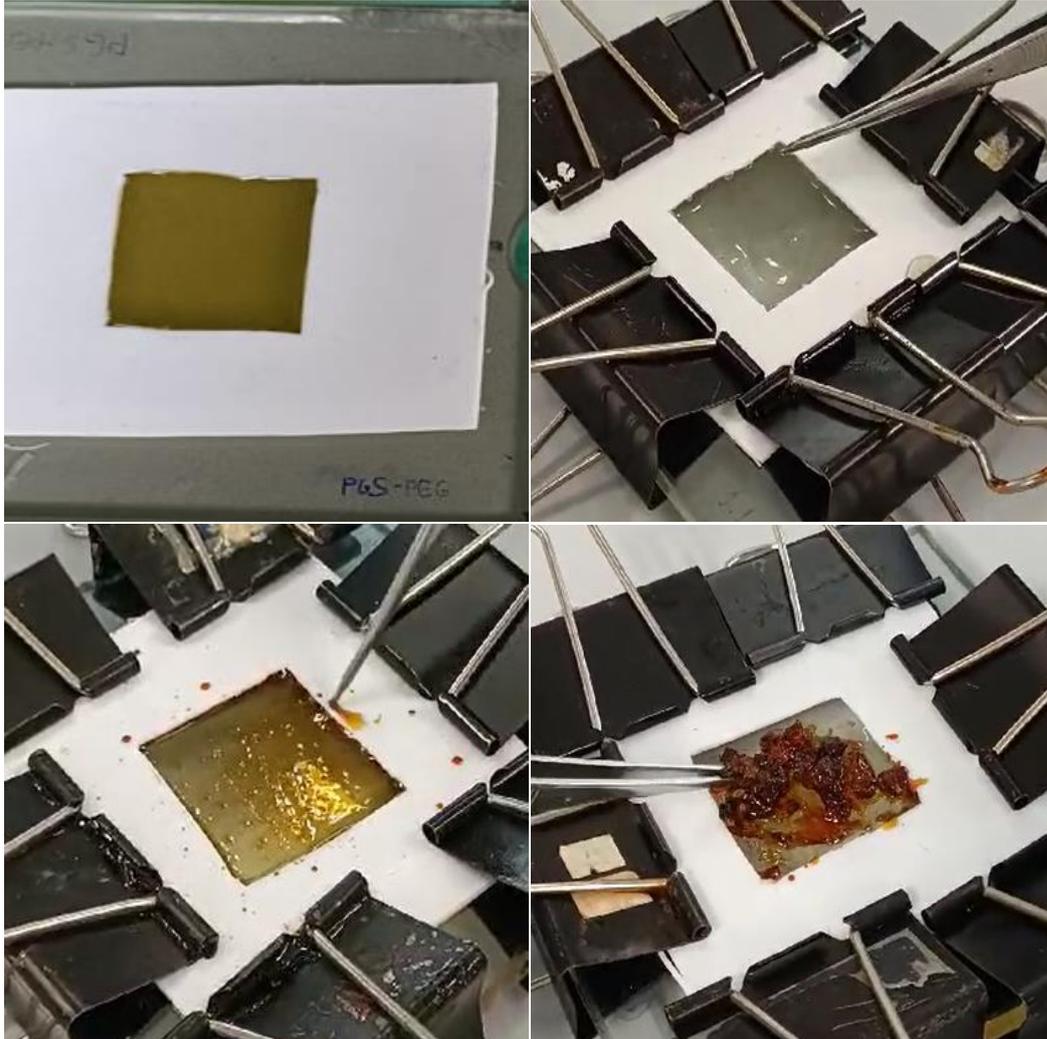


Figura 20. Resultados de las diferentes síntesis de PGS-PEG: (Arriba-izquierda) PGS-PEG₁₀₀₀ mediante el método convencional, (Arriba-derecha) PGS-PEG₁₀₀₀ mediante el método de síntesis por partes, (Abajo-izquierda) PGS-PEG₁₀₀₀ usando cantidades estequiométricas y (Abajo-derecha) PGS-PEG₁₀₀₀

4.1.2. Optimización curado incompleto PGS

Se probaron diferentes tiempos de curado incompleto para el pPGS con el objetivo de encontrar cual daba lugar a un material que permitiese un mejor mezclado con la silicona maximizando el tiempo de reacción de la pPGS sin que llegara a entrecruzarse del todo, ya que entonces no sería posible el mezclado con la silicona. Los tiempos empleados fueron de 24 horas, 36 horas y 40 horas. Como se muestra en la (**Figura 21**), la pPGS curado durante 24 horas es más maleable que el curado 36 y 40 horas, esto se debe a que, al ser un tiempo de curado inferior, hay un menor grado de entrecruzamiento entre las cadenas, lo que da lugar a una estructura menos sólida y que permite un mezclado con la silicona más viable. En cambio, la pPGS sometido a tiempos de curado de 36 o 40 horas presentaba una estructura muy entrecruzada, lo que no permitía un mezclado satisfactorio con la silicona. Por ello se escogió el tiempo de curado de 24 horas como óptimo para ser mezclado con la silicona.

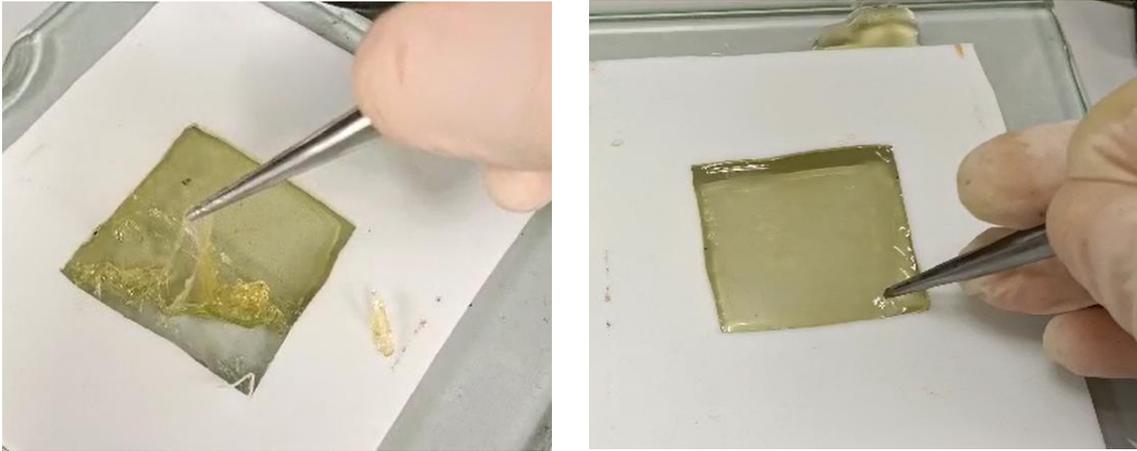


Figura 21. Comparación entre el PGS curado 24 horas (A), y el PGS curado 36 horas(B).

4.1.3. Corte de Halterios

Para la realización de ensayos mecánicos que nos permitan estudiar y comparar los diferentes materiales obtenidos era necesario adaptar los *films* a una configuración reconocida por la Asociación Española de Normalización (UNE) para facilitar la posible futura traslación a mercado. El corte de los halterios se realizó siguiendo el modelo 1BB. UNE EN ISO527-2. Una imagen de los halterios cortados es la mostrada debajo (**Figura 22**). Los halterios obtenidos se cortaron mediante el empleo de una cuchilla. En cuanto a las diferencias en dificultad y porcentaje de fallos en los diferentes materiales, se puede decir que en los copolímeros de silicona la dificultad aumentaba por la elasticidad y dureza del copolímero, sin embargo, el porcentaje de halterios estimado en los que se presentaban fracturas o defectos era muy bajo (cercano al 10%), presentando el resto formas prácticamente idénticas a las del modelo.

Por otra parte. Los halterios de PGS y de PGS-PEG presentaban una mayor facilidad para ser trabajados, pero como consecuencia, también presentaban un mayor porcentaje de defectos y fracturas (alrededor del 20%) que podían llegar a afectar durante los ensayos mecánicos, por lo que los halterios que presentaban estos defectos fueron ensayados, pero sus resultados no forman parte del estudio de las propiedades mecánicas.

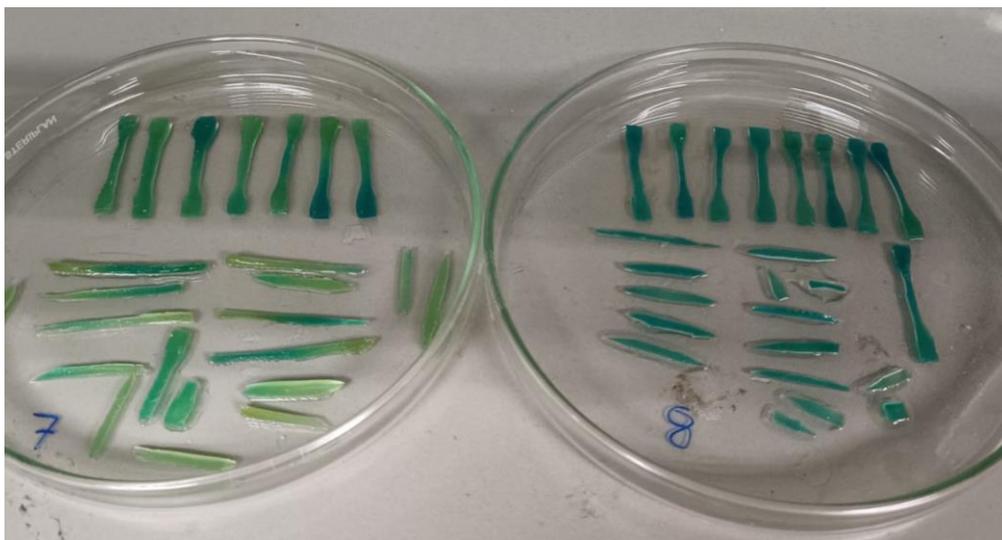


Figura 22. Halterios de PGS-PEG tras el proceso de cortado.

4.2. Caracterización fisicoquímica

4.2.1. Cromatografía de permeación en gel

Los datos obtenidos del GPC realizado a las muestras de PGS de 2021, 2022, 2023 y de 2023 sintetizada a 140°C aparecen en la siguiente figura:

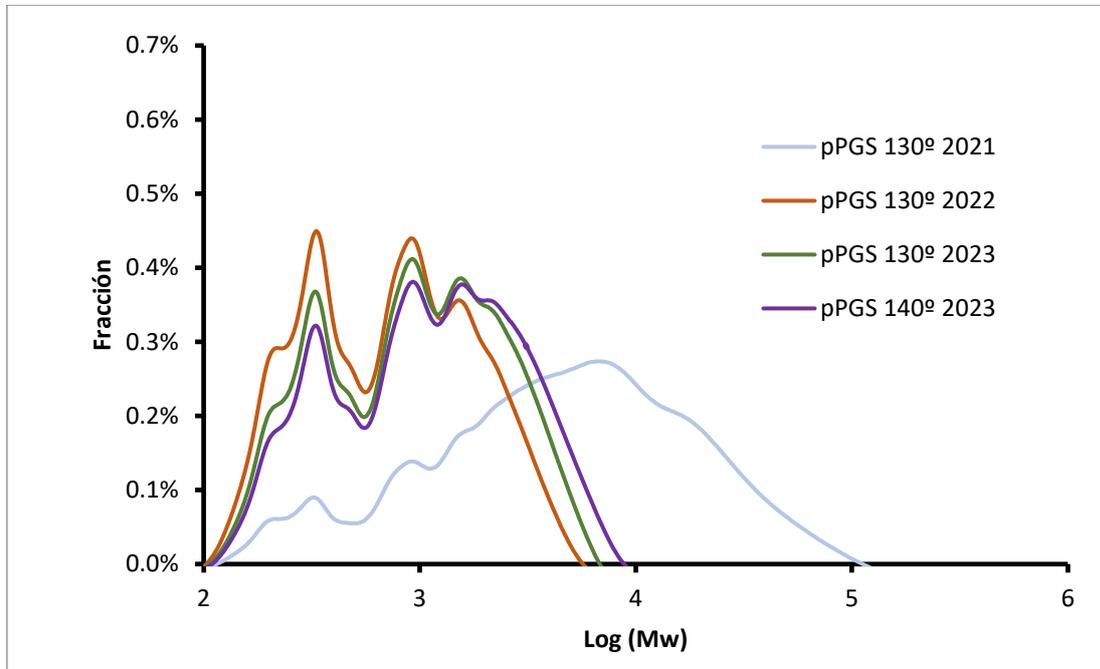


Figura 23. Cromatografías de las muestras de PGS de (a) 2021, (b) 2022, (c) 2023 y (d) 2023 sintetizada a 140°C.

Como se observa en la **Figura 23**, las muestras de 2022, 2023 y de 2023 sintetizada a 140°C presentan una distribución de pesos moleculares muy similares, siendo prácticamente idénticas, lo que significa que las muestras presentan composiciones similares en cuanto al tamaño de los oligómeros que componen las diferentes prepoles de PGS, por lo que se podría afirmar que en el período de meses que separa a la muestras de 2022 y la de 2023 no se produce una degradación importante si se conserva de forma adecuada (nevera a 4°C), sin embargo, sí que se observan ligeras diferencias en las zonas de mayores pesos moleculares en ambas muestras de 2023, mientras que la de 2022 presenta dos picos más altos en las regiones de menor peso molecular, lo que sí que indicaría que se ha producido degradación. Por otra parte, la muestra sintetizada a 140 °C alcanza unos pesos moleculares superiores en comparación con la otra muestra de 2022, lo que podría indicar que la reacción llevada a una mayor temperatura da lugar a cadenas más largas.

Sin embargo, si comparamos los resultados con la muestra de 2021, podemos ver grandes diferencias que pueden ser debidas a posibles malas condiciones de conservación (comentándolo con mis tutores no hemos encontrado otra razón lógica para los resultados del GPC para el PGS del 2021, debido a que la síntesis se realizó siguiendo los mismo pasos que los empleados en este TFG), dando lugar a las mayores diferencias en cuanto a los tamaños de sus analitos y, por tanto, al aplanamiento de la curva del cromatógrafo, mientras que las otras tres muestras presentan picos marcados y son más estrechas.

Si organizamos los datos y calculamos los pesos moleculares promedios en peso (M_w), en número (M_n) y la polidispersión obtenemos la siguiente tabla:

	PGS 2021	PGS 2022	PGS 2023	PGS 2023 140°C
M_w	8.493	1072	1384	1659
M_n	1500	500	605	670
PDI	5.66	2.15	2.3	2.48

Tabla 3. Diferencias entre los pesos moleculares en peso (M_w), en número (M_n) y la polidispersión

En la **Tabla 3** se comprueba como la muestra de 2021 es la única que muestra diferencias significativas en los 3 parámetros estudiados coincidente con la representación gráfica. La principal causa que puede a la que se puede deber es que, al ser una síntesis que se ha mantenido en condiciones de temperatura ambiente y en contacto con el mismo, las cadenas han ido reaccionando conforme se degradaban, formando oligómeros más dispersos y con pesos moleculares mayores, aumentando mucho la polidispersión.

4.2.2. Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier

Los espectros obtenidos de las diferentes muestras de silicona y PGS sintetizadas se muestran en la siguiente figura (**Figura 24**):

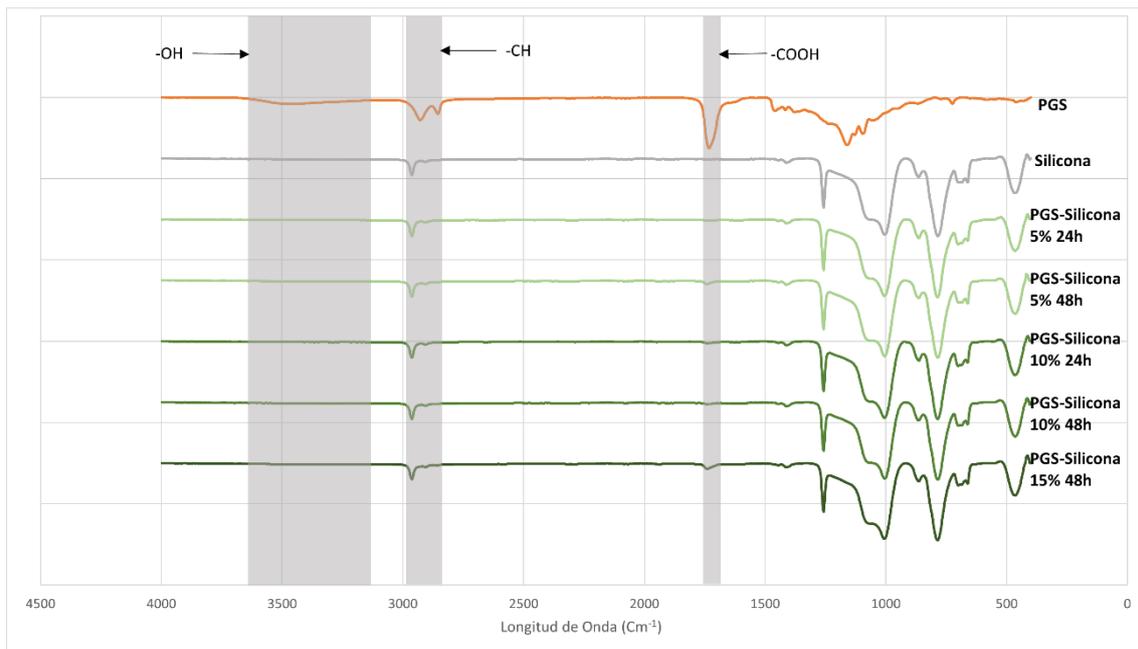


Figura 24. Comparación entre las espectroscopías del PGS y la silicona con diferentes porcentajes de PGS

En la **Figura 24** nos encontramos 3 zonas sombreadas, la primera de todas, alrededor de los 3500 cm^{-1} de los grupos hidroxilo (O-H) característica del PGS, la banda situada alrededor de los 2850-2950 cm^{-1} se corresponde con el eje de C-H del PGS y de la silicona y, por último, el pico situado alrededor de los 1700 cm^{-1} se corresponde con el enlace carboxílico (-COOH), que se encuentra en la estructura del ácido sebáico y se traslada ligeramente a 1730 cm^{-1} durante la esterificación producido entre el ácido sebáico y el glicerol (-COO).

En la **Figura 24** se puede observar como la banda de los grupos hidroxilo no aparece en las muestras de silicona, posiblemente debido al bajo porcentaje de PGS usado en los materiales.

Mientras que los picos característicos del eje de C-H y del COOH sí que se pueden observar en las muestras de los copolímeros de silicona-PGS, pero de forma menos marcada, siendo más significativos los picos en las muestras con un paso de 48 horas por el horno.

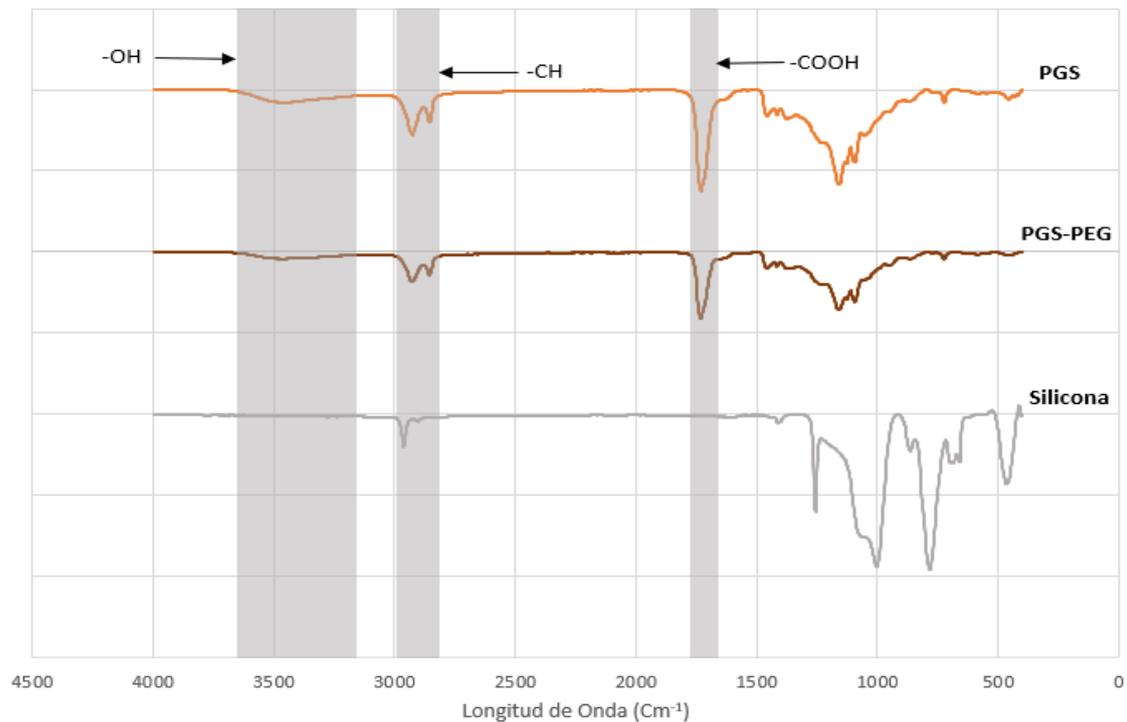


Figura 25. Comparación entre las espectroscopías del PGS, PGS-PEG y la silicona pura.

Si se comparan las espectroscopías de las muestras de PGS, PGS-PEG y silicona, aparece la **Figura 25**, en ella se puede observar cómo tanto el PGS como el PGS-PEG presentan unas espectroscopías muy similares debido a su similitud química de formulación y diferentes a su vez con la silicona, lo que coincide con el planteamiento de la creación de una red entrecruzada de PGS con PEG en los nodos.

4.3 Caracterización térmica

4.3.1 Análisis termogravimétrico

Los resultados que se obtuvieron al realizar el análisis termogravimétrico sobre las muestras de PGS, PGS-PEG y PGS-Silicona son los mostrados en la **Figura 26**.

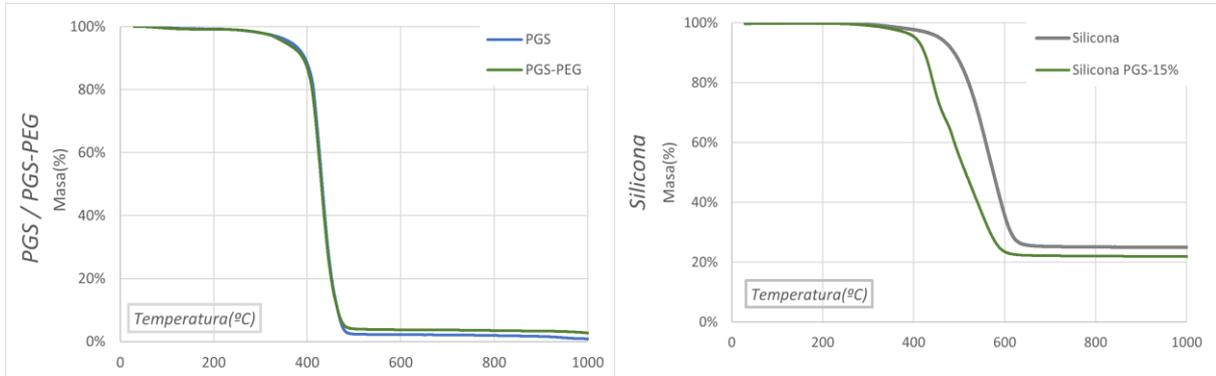


Figura 26. Termogramas de TGA para las muestras de PGS, PGS-PEG, silicona y silicona-PGS al 15%

Las curvas de pérdida de masa mostradas en la **Figura 26**, aportan la información de que tanto las muestras de PGS, PGS-PEG y Silicona son estables por debajo de los 300°C, por lo que, a temperatura fisiológica, mantendrán su estabilidad estructural (alrededor de 37°C). A partir de los 300°C empiezan a verse cómo los pesos de todas las muestras en general se reducen, viéndose afectados por la degradación, la cual actúa de forma más pronunciada en el caso del PGS y del PGS-PEG, los cuales muestran termogramas muy similares. Como diferencias, también se puede observar como el PGS y el PGS-PEG se degradan hasta prácticamente quedar el 0% de su masa inicial, mientras que la silicona y la silicona-PGS se degradan hasta alrededor del 20% de su masa inicial debido a la presencia de los grupos siloxanos pertenecientes a la silicona, cuyos elementos de degradación permanecen como residuos a pesar de las altas temperaturas.

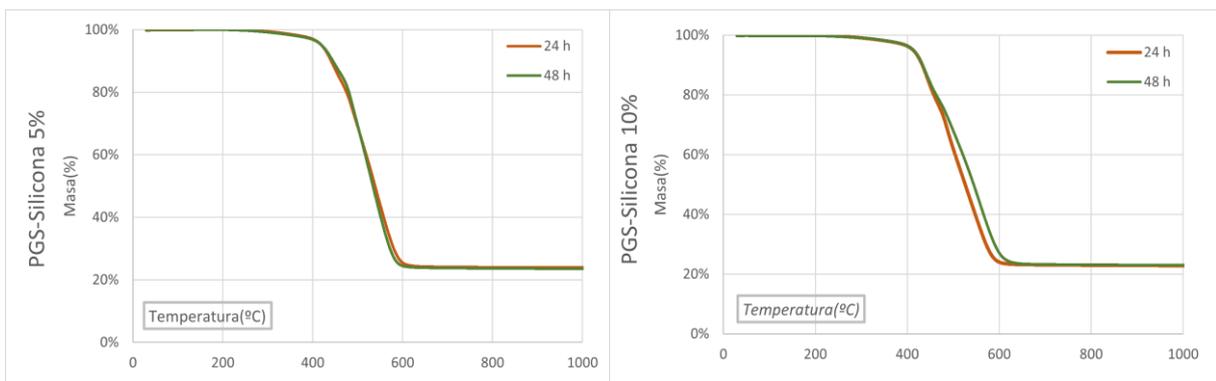


Figura 27. Termogramas de TGA para las muestras de PGS-Silicona con diferentes proporciones (5-10%) y diferentes tiempos de curado del material (24 h-48 h).

Si se centra la atención entre las diferencias de realizar un curado de 24 horas o de 48 horas, se obtendrá una gráfica como la de la **Figura 27**, en ella se observa como apenas se muestran diferencias entre los termogramas. En el caso del 5% de PGS, ya que al ser un porcentaje tan

bajo del copolímero total, un mayor entrecruzamiento del esa fracción PGS no es capaz de afectar de manera sustancial a la curva obtenida del TGA, sin embargo, en el caso del 10% sí que se pueden ver diferencias en la representación gráfica (**Figura 27b**), presentando una degradación menos prominente en el caso de haber curado durante 48 horas el material, lo que puede implicar que el mayor entrecruzamiento del PGS haya beneficiado a su resistencia frente a la degradación térmica, debido a su posible mayor grado de entrecruzamiento.

A continuación, se muestra una tabla con las principales temperaturas de degradación (T_d) de los materiales, calculadas como el mínimo absoluto de la primera derivada de la los termogramas obtenidos y mostrados previamente, así como las temperaturas de degradación secundaria, calculadas como el resto de los mínimos locales de la primera derivada de la curva.

Material	T_d (°C)	T_d Secundarias(°C)
PGS	430.68	-
PGS-PEG	429.51	338.11
Silicona	562.01	-
PGS-Silicona 5% 24h	531.02	446.20
PGS-Silicona 5% 48h	541.40	445.497 490.836
PGS-Silicona 10% 24h	533.07	444.21 488.29
PGS-Silicona 10% 48h	558.19	442.53 489.34
PGS-Silicona 15% 48h	540.10	441.42 487.32

Tabla 4. Temperaturas de degradación primarias y secundarias de diferentes polímeros y copolímeros de PGS y silicona

A partir de la **Tabla 4** podemos determinar la integración de los diferentes polímeros entre ellos, partiendo de los materiales puros y los valores obtenidos al degradarlos. En primer lugar, el PGS y el PGS-PEG muestran temperaturas de degradación principales prácticamente idénticas, esto es debido a que, al ser una microestructura entrelazada con enlaces químicos de similar composición no varía su punto en el que degrada por efecto de la temperatura. Sin embargo, en el caso de las mezclas de silicona al ser una mezcla química sino mecánica, se puede ver como en muestras tan pequeñas como son las escogidas para el TGA (de alrededor de 5mg), puede ocurrir que haya una mayor proporción de PGS o de silicona, dando lugar a temperaturas de degradación principales más cercanas al material que se encuentre en mayor cantidad.

4.4. Caracterización mecánica

Una vez las muestras estandarizadas han sido sometidas a los ensayos de tensión, se obtienen los resultados de las figuras que aparecen a continuación (**Figura 28 y Figura 29**).

En primer lugar, se comprobaron las diferencias entre las propiedades de un mismo material cuando sobre un mismo molde de teflón para el curado se situaban dos cantidades diferentes de material, con el objetivo de tener muestras de un menor espesor, los resultados son los que aparecen en la **Figura 28**.

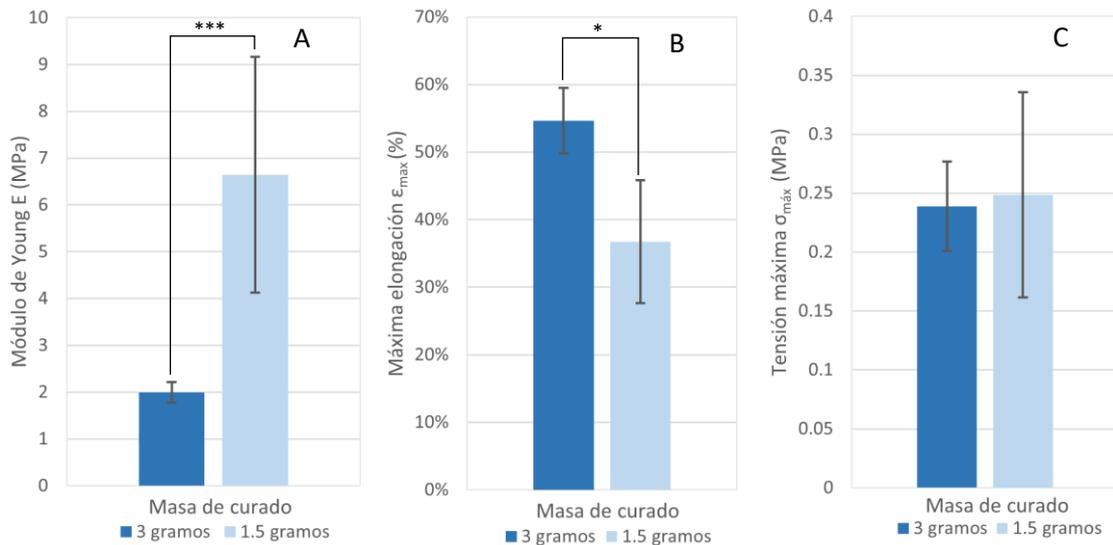


Figura 28. Propiedades mecánicas del PGS dependiendo de la cantidad de material usada para el curado (1.5 g - 3 g). (A) Módulo de Young en MPa, (B) Máxima elongación en % y (C) Tensión máxima en MPa. Los gráficos de barras muestran la media y la desviación estándar para 10 muestras de cada experimento. El asterisco marca las diferencias estadísticamente significativas, uno (*) para $p < 0,05$, dos (**) para $p < 0,01$ y tres (***) para $p < 0,001$.

Lo más destacable de estas gráficas es la gran diferencia entre los módulos de Young de las muestras de 3 gramos en comparación con las de 1.5 gramos, ya que se ha tenido en cuenta el área de las muestras a la hora de calcular las tensiones, por lo que lo esperado sería un módulo de Young prácticamente idéntico al ser muestras de un mismo material. Una de las posibles causas podría ser la presencia de grietas y deformaciones formadas durante el proceso de cortado de los halterios que pudieran haber alterado los resultados, causa que explicaría, a su vez, la gran desviación estándar que aparece.

Si observamos las otras dos gráficas, vemos como las muestras de 1.5 gramos presentan resultados más cercanos a las de 3 gramos, pero manteniendo una mayor desviación estándar, por lo que, en el caso de tener que seleccionar uno de los dos grupos para compararlo con otros materiales, sería recomendable emplear el grupo de 3 gramos, aunque aún hacen falta más pruebas para concretar la masa idónea para la realización de este tipo de ensayos.

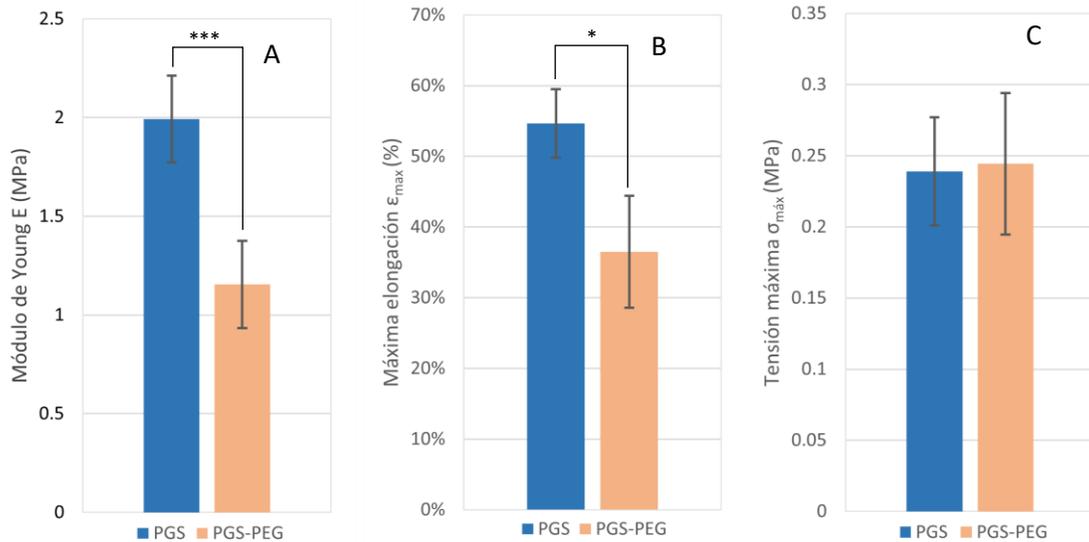


Figura 29. Propiedades mecánicas del PGS en comparación con las del PGS-PEG. (A) Módulo de Young en MPa, (B) Máxima elongación en % y (C) Tensión máxima en MPa. Los gráficos de barras muestran la media y la desviación estándar para 10 muestras de cada experimento. El asterisco marca las diferencias estadísticamente significativas, uno (*) para $p < 0,05$, dos (**) para $p < 0,01$ y tres (***) para $p < 0,001$.

Por último, en la **Figura 29**, al comparar las propiedades mecánicas del PGS con las obtenidas de la síntesis del PGS-PEG se puede observar como el PGS muestra un mayor módulo de Young, contenido entre los 1.5 y 2 MPa establecidos como especificaciones del material mientras que el PGS-PEG se queda por debajo del límite inferior. A su vez, la tensión máxima resistida por ambos materiales es muy similar, no obstante, el PGS muestra una mayor capacidad de elongación, siendo una característica esencial para nuestro material buscado, sin embargo, la máxima elongación buscada es mucho mayor (alrededor del 200%), por lo que no cumpliría con esta categoría. Estos resultados indican que la integración PGS-PEG ha sido correcta ya que el PEG posee valores inferiores en las tres propiedades mecánicas determinadas.

No obstante, el resto de la caracterización mecánica no pudo llevarse a cabo debido a fallos en la máquina universal de microtest, lo cual no permitió extraer la información del resto de ensayos realizados, sin embargo, debido a que sí que pudieron llevarse a cabo, se puede afirmar que los halterios de silicona y de silicona PGS (en especial las muestras con 10% y 15% de PGS) presentaban unas propiedades muy interesantes, llegando a presentar máximas elongaciones del 500%, como puede apreciarse en la **Figura 30**.

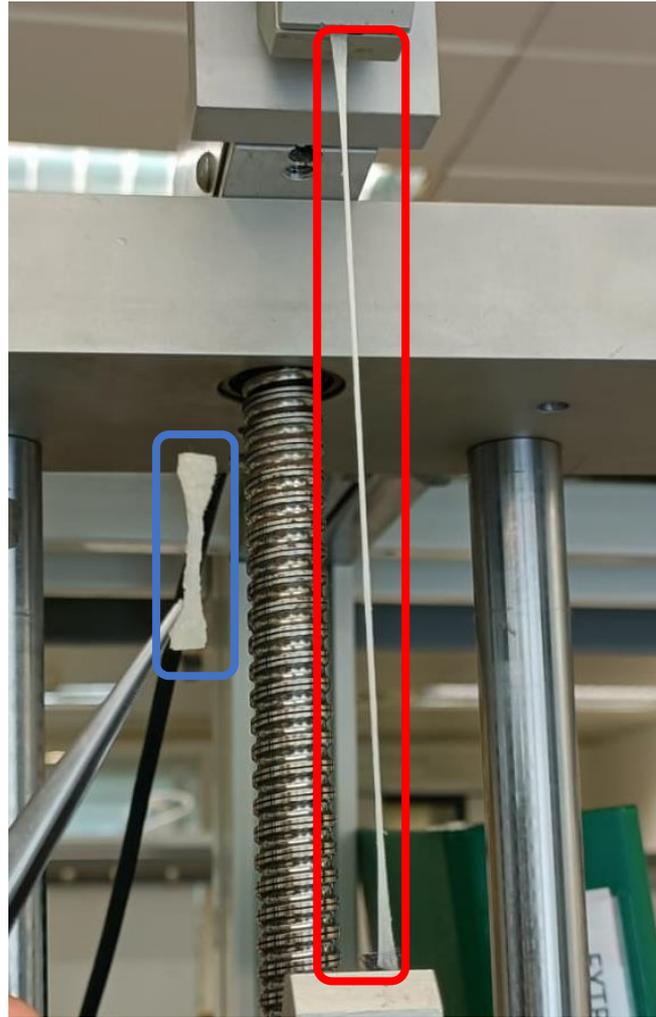


Figura 30. Diferencias entre un halterio (Silicona-PGS 10% 48 horas) sometido a un ensayo de tracción (rojo) y otro en reposo (azul).

En la **Tabla 5** aparecen los valores aproximados (apreciaciones durante los ensayos) de las elongaciones máximas de los diferentes materiales que se ensayaron, pero cuyos datos se perdieron por la rotura del equipo. Se corresponden con resultados subjetivos a la espera de datos que los corroboren o desmientan. Centrándonos en estos resultados, se observó como las muestras de un mismo porcentaje de PGS que habían sido sometidas a un mayor tiempo de curado presentaban mayores elongaciones, mientras que a mayor porcentaje de PGS, menores elongaciones mostraba, lo que se denotó mucho al pasar de la silicona pura al a silicona-PGS al 15% durante los ensayos.

Material	Elongación aproximada
Silicona	500-600%
Silicona-PGS 5% 24 horas	300-400%
Silicona-PGS 5% 48 horas	400-500%
Silicona-PGS 10% 24 horas	300-400%
Silicona-PGS 10% 48 horas	400-500%
Silicona-PGS 15% 48 horas	350-450%

Tabla 5. Elongaciones aproximadas de los diferentes copolímeros de silicona-PGS

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES

La escasa presencia de productos clínicos efectivos para el tratamiento de la fístula ha atraído la atención de numerosos investigadores y empresas para el desarrollo de un dispositivo que sea capaz de tratar estas patologías de forma exitosa y efectiva.

Por otra parte, el PGS es un polímero relativamente novedoso y versátil además de biodegradable y biocompatible, lo que ha abierto la puerta a múltiples investigaciones acerca de diferentes combinaciones de copolímeros para una gran variedad de aplicaciones. Por ello, el objetivo de este Trabajo de Final de Grado es la combinación de este polímero con diferentes materiales con el fin de la creación de un dispositivo médico innovador que pudiera ser utilizado como un tratamiento específico y eficaz.

En cuanto a los diferentes ensayos realizados con los materiales sintetizados, se puede afirmar que, en relación con el copolímero de PGS-PEG, la caracterización fisicoquímica indica que la síntesis fue realizada de forma correcta y que la red formada se corresponde con la estructura buscada. De la misma forma, los resultados de la caracterización térmica permiten afirmar que el material sería capaz de resistir las temperaturas del interior del cuerpo humano sin sufrir degradación por la temperatura. Sin embargo, el material no cumple uno de los requerimientos más importantes para su uso, las propiedades mecánicas, ya que en los ensayos mecánicos no presentaron una resistencia a elongación y elasticidad suficientes para su uso como balón de sellado que pudiera pasar por el canal de trabajo para posteriormente aumentar de tamaño sin romperse.

Por otra parte, los copolímeros de PGS-silicona muestran resultados parecidos a nivel fisicoquímico, con un perfil muy similar a las expectativas para el gradiente de presencia de PGS generado (5%-15%) en el copolímero, demostrando que el proceso de mezclado y curado utilizado es eficaz y da lugar a la estructura planteada previamente. A su vez la caracterización térmica, al igual que con el copolímero anterior, indicaba como el material era capaz de soportar las temperaturas del interior del cuerpo humano sin sufrir degradación por esta causa. Los ensayos mecánicos, debido a fallos en el equipo de testado, no pudieron finalizarse, por lo que no se pueden extraer resultados concluyentes, sin embargo, los pocos ensayos que se pudieron realizar mostraron características muy prometedoras, con propiedades mecánicas muy por encima de las buscadas en los porcentajes del 10 y 15% de PGS, lo que permitiría probar porcentajes más altos o más bajos en el caso de que fuera necesario modificar otras propiedades del copolímero, como la cinética de degradación o la reducción en la formación de residuos bioestables por parte de la silicona, esencial para el objetivo final del trabajo.

CAPÍTULO 6: TRABAJO EN PROGRESO Y FUTURO

Como ya se ha nombrado en varias ocasiones a lo largo de este documento, este Trabajo de Fin de Grado está incluido dentro de un proyecto más amplio con una duración de 3 años para la creación de un nuevo dispositivo médico. En concreto, este trabajo se ha centrado en la prueba de diferentes concentraciones de PGS-PEG y en la mezcla del PGS con silicona para el posterior estudio y comparación de sus propiedades con las necesidades exigidas por el proyecto.

En la duración de este TFG se ha logrado cumplir con los objetivos esperados, sin embargo, parte de los resultados no han sido los esperados, ya que el PGS-PEG no se logró deformar la cantidad requerida por el dispositivo médico. Por ello, los siguientes pasos a realizar en el proyecto serían:

1. Recuperar o repetir los ensayos mecánicos de las muestras de PGS-silicona y analizar los datos obtenidos para determinar el porcentaje de PGS óptimo para conseguir las propiedades mecánicas buscadas.
2. Realización de un DOE estadístico para la optimización de las proporciones empleadas durante la síntesis de la mezcla de PGS-Silicona. Con el objetivo de reducir y estructurar el número de síntesis y de ensayos a realizar.
3. Elaborar un estudio de la replicabilidad de la síntesis de la silicona. Debido a que, durante el proceso de síntesis de la silicona y sus copolímeros, ocurrieron casos en los que el material presentaba ausencia total de integridad mecánica con propiedades mecánicas peores sin explicación aparente, por lo que se requiere de un estudio de la replicabilidad, en el que se realicen múltiples síntesis simultáneas para encontrar la causa de este suceso y remediarlo.
4. Analizar el tiempo de degradación de la secuencia de los copolímeros del PGS-Silicona. La correcta cinética de degradación es esencial para el éxito del dispositivo, sin ella, el dispositivo permanecería insuficiente tiempo para permitir al tejido regenerarse, generando problemas de infecciones o recaídas, o demasiado tiempo, lo que podría generar otra serie de problemas.
5. Analizar la biodegradabilidad y biocompatibilidad de ambos copolímeros. La evaluación de la biocompatibilidad de los biomateriales es un paso fundamental en su aplicación clínica. Se necesitan cumplir una serie de características para minimizar el riesgo de reacciones adversas y favorecer la cicatrización y regeneración del tejido.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Abou-Zeid, A. A. (2011). Anal fistula: Intraoperative difficulties and unexpected findings. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 17(28), 3272-3276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i28.3272>
- [2] Adhikari, R., Gunatillake, P. A., McCarthy, S. J., & Meijs, G. F. (1999). Effect of chain extender structure on the properties and morphology of polyurethanes based on H12MDI and mixed macrodiols (Pdms-phmo). *Journal of Applied Polymer Science*, 74(12), 2979-2989. [https://doi.org/10.1002/1097-4628\(19991213\)74:12<2979::AID-APP25>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-4628(19991213)74:12<2979::AID-APP25>3.0.CO;2-F)
- [3] Biomaterials: Basic principles. (2021). En A. S. K. Kiran & S. Ramakrishna, *An Introduction to Biomaterials Science and Engineering* (pp. 82-93). WORLD SCIENTIFIC. https://doi.org/10.1142/9789811228186_0004
- [4] Britannica, T. Editors of Encyclopaedia (2003). *gastrointestinal tract*. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/gastrointestinal-tract>
- [5] Denbow, D. M. (2015). Gastrointestinal Anatomy and Physiology. In *Sturkie's Avian Physiology: Sixth Edition* (pp. 337–366). Elsevier Inc. doi: <https://10.1016/B978-0-12-407160-5.00014-2>
- [6] East, J., Vleugels, J., Roelandt, P., Bhandari, P., Bisschops, R., Dekker, E., Hassan, C., Horgan, G., Kiesslich, R., Longcroft-Wheaton, G., Wilson, A., & Dumonceau, J.-M. (2016). Advanced endoscopic imaging: European society of gastrointestinal endoscopy (Esge) technology review. *Endoscopy*, 48(11), 1029-1045. <https://doi.org/10.1055/s-0042-118087>
- [7] Ekin, A., & Webster, D. C. (2006). Synthesis and characterization of novel hydroxyalkyl carbamate and dihydroxyalkyl carbamate terminated poly(Dimethylsiloxane) oligomers and their block copolymers with poly(E-caprolactone). *Macromolecules*, 39(25), 8659-8668. <https://doi.org/10.1021/ma061629a>
- [8] Fraga, J. M. (2012). Anatomía y fisiología. *El aparato sensorial*.
- [9] Frydrych, M., Román, S., Green, N. H., MacNeil, S., & Chen, B. (2015). Thermoresponsive, stretchable, biodegradable and biocompatible poly(Glycerol sebacate)-based polyurethane hydrogels. *Polymer Chemistry*, 6(46), 7974-7987. <https://doi.org/10.1039/C5PY01136A>
- [10] Harris, J. J., Lu, S., & Gabriele, P. (2018). Commercial challenges in developing biomaterials for medical device development. *Polymer International*, 67(8), 969–974. doi: <https://10.1002/pi.5590>
- [11] Haschek, W. M., Rousseaux, C. G., & Wallig, M. A. (2010). Gastrointestinal tract. En *Fundamentals of Toxicologic Pathology* (pp. 163-196). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370469-6.00008-8>

- [12] Kuehn, F., Loske, G., Schiffmann, L., Gock, M., & Klar, E. (2017). Endoscopic vacuum therapy for various defects of the upper gastrointestinal tract. *Surgical Endoscopy*, 31(9), 3449-3458. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5404-x>
- [13] Maitz, M. F. (2015). Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*, 1(3), 161-176. <https://doi.org/10.1016/j.bsbt.2015.08.002>
- [14] McNaughton, V. (2010). Summary of best practice recommendations for management of enterocutaneous fistulae from the canadian association for enterostomal therapy ecf best practice recommendations panel. *Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing*, 37(2), 173-184. <https://doi.org/10.1097/WON.0b013e3181cf850b>
- [15] Morgan, R., & Adam, A. (2001). Use of metallic stents and balloons in the esophagus and gastrointestinal tract. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 12(3), 283-297. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61906-x](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61906-x)
- [16] Ozdil, D. and Aydin, H.M. (2014), Polymers for medical and tissue engineering applications. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 89: 1793-1810. <https://doi.org/10.1002/jctb.4505>
- [17] Rai, R., Tallawi, M., Grigore, A., & Boccaccini, A. R. (2012). Synthesis, properties and biomedical applications of poly(Glycerol sebacate) (Pgs): A review. *Progress in Polymer Science*, 37(8), 1051-1078. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.02.001>
- [18] Rivero Fernández, M., & Sanz, P. (2012). Utilización de clips en la endoscopia digestiva. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 104(1), 40-40. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082012000100010>
- [19] Sha, D., Wu, Z., Zhang, J., Ma, Y., Yang, Z., & Yuan, Y. (2021). Development of modified and multifunctional poly(glycerol sebacate) (PGS)-based biomaterials for biomedical applications. In *European Polymer Journal* (Vol. 161). Elsevier Ltd. doi: <https://10.1016/j.eurpolymj.2021.110830>
- [20] Shi, D., Beasock, D., Fessler, A., Szebeni, J., Ljubimova, J. Y., Afonin, K. A., & Dobrovolskaia, M. A. (2022). To PEGylate or not to PEGylate: Immunological properties of nanomedicine's most popular component, polyethylene glycol and its alternatives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 180, 114079. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114079>
- [21] Tang, Y., Anandasabapathy, S., & Richards-Kortum, R. (2021). Advances in optical gastrointestinal endoscopy: A technical review. *Molecular Oncology*, 15(10), 2580-2599. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12792>
- [22] Valdastrì, P., Simi, M., & Webster, R. J. (2012). Advanced technologies for gastrointestinal endoscopy. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 14(1), 397-429. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071811-150006>

- [23] Vogt, L., Ruther, F., Salehi, S., Boccaccini, A. R., Poly(Glycerol Sebacate) in Biomedical Applications—A Review of the Recent Literature. *Adv. Healthcare Mater.* 2021, 10, 2002026. <https://doi.org/10.1002/adhm.202002026>
- [24] Wainstein, D. E., Fernandez, E., Gonzalez, D., Chara, O., & Berkowski, D. (2008). Treatment of high-output enterocutaneous fistulas with a vacuum-compaction device. A ten-year experience. *World Journal of Surgery*, 32(3), 430-435. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9235-8>
- [25] Y. Wang, G.A. Ameer, B.J. Sheppard, R. Langer **A tough biodegradable polymer** *Nat Biotechnol*, 20 (2002), pp. 602-606
- [26] Yilgör, E., & Yilgör, I. (2014). Silicone containing copolymers: Synthesis, properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 39(6), 1165-1195. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.11.003>
- [27] Zhou, C., Hu, Y., Xiao, Y., & Yin, W. (2017). Current treatment of tracheoesophageal fistula. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 11(4), 173-180. <https://doi.org/10.1177/1753465816687518>

DOCUMENTO II:
PRESUPUESTO

El presupuesto de este Trabajo de Fin de Grado contiene los gastos de los materiales y realización de actividades durante la investigación llevada a cabo en el Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular (CBIT). Además de todo esto, se han añadido una serie de gastos en forma de medios auxiliares y costes indirectos que hacen referencia a todos aquellos gastos que no son cuantificables de forma individual, como puede ser el uso de la luz o el sistema de ventilación del laboratorio. Este presupuesto de ejecución por contrata incluye los gastos generales, los cuales suponen un 13%, el beneficio industrial, que supone un 6% y el presupuesto de ejecución del material. Finalmente, para poder obtener el presupuesto base de licitación se ha de considerar el IVA, que supone un 21%.

El presupuesto de ejecución material está constituido por tres determinantes principales: los costes de mano de obra del alumno y el resto de las personas responsables del proyecto, los costes materiales usados durante la realización del TFG, así como la maquinaria empleada. El coste de la maquinaria se calcula considerando las horas que son empleadas, contando con un precio de amortización de 10 años.

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN MATERIAL POLIMÉRICO BIODEGRADABLE CON APLICACIONES MÉDICAS
EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

Cuadro de precios por clase				
Código	Descripción	Precio/unidad	Medición	Precio total
1 PMI	Director del proyecto I	22,500	5,000 h	112,50
2 PMII	Director del proyecto II	22,500	5,000 h	112,50
3 DE	Director experimental	20,500	36,000 h	738,00
4 II	Ingeniero investigador	15,500	214,000 h	3.317,00
Total mano de obra:				4.280,00
1 GPC	Equipamiento GPC	15,570	3,000 h	46,71
2 FTIR	Equipamiento FTIR	11,360	2,000 h	22,72
3 TGA	Equipamiento TGA	1,470	25,000 h	36,75
4 SCM3000	Maquina universal de ensayos	0,950	40,000 h	38,00
5 HOR	Horno	0,750	172,000 h	129,00
6 BP	Báscula de precisión	0,560	3,000 h	1,68
7 CM	Calefactor magnético	0,520	300,000 h	156,00
8 CE	Campana extractora	0,350	124,000 h	43,40
9 CAL	Calandra	0,350	3,000 h	1,05
Total maquinaria:				475.31
1 TIN	Tin(II)	331,000	0,020 L	6,62
2 GLY	Glicerol	139,000	0,132 L	18.35
3 HDI	Diisocianato de hexametileno	107,200	0,040 L	4,29
4 DIOX	1-4,Dioxano	105,000	0,200 L	21,00
5 PEG	Polietilenglicol	73,600	0,200 Kg	14,72
6 M2V	Matraz de 2 vías	55,000	2,000 u	110,00
7 AS	Ácido sebácico	48,640	0,200 Kg	9,73
8 AYB	Componentes A y B de la silicona	35,000	0,500 Kg	17,50
9 AM	Aceite mineral	30,000	4,000 L	120,00
10 FA	Frascos de almacenamiento	20,000	6,000 u	120,00
11 ET	Etanol	19,880	0,500 L	9,94
12 V50	Vial 50mL	2,000	2,000 u	4,00
13 V25	Vial 25 mL	1,500	4,000 u	6,00
14 N2	Nitrógeno	0,350	200,000 h	70,00
Total materiales:				532.15

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN MATERIAL POLIMÉRICO BIODEGRADABLE CON APLICACIONES MÉDICAS
EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

Mediciones y Presupuesto (I)				
Código	Descripción	Medidas	Precio/unidad	Precio total
1	01.01 Síntesis de pPGS			
	Director experimental	7,500 h	20,500	153.75
	Ingeniero investigador	20,000 h	15,500	310,00
	Báscula de precisión	1,000 h	0,560	0,56
	Campana extractora	50,000 h	0,350	17,50
	Calefactor magnético	100,000 h	0,520	52,00
	Frascos de almacenamiento	2,000 u	20,000	40,00
	Glicerol	0,066 L	139,000	9,17
	Aceite mineral	2,000 L	30,000	60,00
	Matraz de 2 vías	1,000 u	55,000	55,00
	Nitrógeno	100,000 h	0,350	35,00
	Ácido sebácico	0,100 Kg	48,640	4,86
	Medios auxiliares			24.35
	Costes indirectos			14,76
			Total por :	776.95
2	01.02 Síntesis de PGS-PEG			
	Director experimental	5,500 h	20,500	112.75
	Ingeniero investigador	20,000 h	15,500	310,00
	Báscula de precisión	1,000 h	0,560	0,56
	Campana extractora	24,000 h	0,350	8,40
	Calefactor magnético	100,000 h	0,520	52,00
	Horno	100,000 h	0,750	75,00
	1-4,Dioxano	0,200 L	105,000	21,00
	Etanol	0,500 L	19,880	9,94
	Frascos de almacenamiento	2,000 u	20,000	40,00
	Diisocianato de hexametileno	0,040 L	107,200	4,29

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN MATERIAL POLIMÉRICO BIODEGRADABLE CON APLICACIONES MÉDICAS
EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

	Polietilenglicol	0,200 Kg	73,600	14,72	
	Tin(II)	0,020 L	331,000	6,62	
	Vial 25 mL	4,000 u	1,500	6,00	
	Vial 50mL	2,000 u	2,000	4,00	
	Medios auxiliares			21.95	
	Costes indirectos			13.31	
			Total por :		700.54
3	01.03	Síntesis de PGS-Silicona			
	Director experimental	1,000 h	20,500	20,50	
	Ingeniero investigador	10,000 h	15,500	155,00	
	Calandra	3,000 h	0,350	1,05	
	Horno	72,000 h	0,750	54,00	
	Componentes A y B de la silicona	0,500 Kg	35,000	17,50	
	Medios auxiliares			7,44	
	Costes indirectos			5,11	
			Total por :		260,60
4	02.01	Test FTIR			
	Director experimental	2,000 h	20,500	41,00	
	Ingeniero investigador	2,000 h	15,500	31,00	
	Equipamiento FTIR	2,000 h	11,360	22,72	
	Medios auxiliares			2,84	
	Costes indirectos			1,95	
			Total por :		99,51
5	02.02	Test GPC			
	Director experimental	0,500 h	20,500	10,25	
	Ingeniero investigador	3,000 h	15,500	46,50	
	Equipamiento GPC	3,000 h	15,570	46,71	
	Medios auxiliares			3,10	

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN MATERIAL POLIMÉRICO BIODEGRADABLE CON APLICACIONES MÉDICAS
EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

	Costes indirectos			2,13	
			Total por :		108,69
7	03.02	Test TGA			
	Director experimental	2,000 h	20,500	41,00	
	Ingeniero investigador	10,000 h	15,500	155,00	
	Equipamiento TGA	25,000 h	1,470	36,75	
	Medios auxiliares			6,98	
	Costes indirectos			4,79	
			Total por :		244,52
8	04.01	Preparación de muestras			
	Ingeniero investigador	15,000 h	15,500	232,50	
	Medios auxiliares			6,98	
	Costes indirectos			4,79	
			Total por :		244,27
9	04.02	Ensayos de tensión			
	Ingeniero investigador	40,000 h	15,500	620,00	
	Maquina universal de ensayos	40,000 h	0,950	38,00	
	Medios auxiliares			19,74	
	Costes indirectos			13,55	
			Total por :		691,29
10	05.01	Reuniones			
	Director experimental	10,000 h	20,500	205,00	
	Ingeniero investigador	10,000 h	15,500	155,00	
	Director del proyecto I	5,000 h	22,500	112,50	
	Director del proyecto II	5,000 h	22,500	112,50	
	Medios auxiliares			17,55	
	Costes indirectos			12,05	
			Total por :		614,60

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN MATERIAL POLIMÉRICO BIODEGRADABLE CON APLICACIONES MÉDICAS
EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

11	05.02	Redacción del trabajo de Fin de Grado			
		Ingeniero investigador	62,000 h	15,500	961,00
		Medios auxiliares			28.83
		Costes indirectos			19,22
				Total por :	1009.05

Mediciones y Presupuesto (II)				
Código	Descripción	Medidas	Precio	Precio total
01	Síntesis de polímeros y copolímeros			
01.01	Síntesis de pPGS	Total item..... 2.00	776.951553.9
01.02	Síntesis de PGS-PEG	Total item..... 1.00	700.54700.54
01.03	Síntesis de PGS-Silicona	Total item..... 1.00	260,60260,60
		Total capítulo 02.....	 2515.04
02	Caracterización fisicoquímica			
02.01	Test FTIR	Total item..... 1.00	99,5199,51
02.02	Test GPC	Total item..... 1.00	108,69108,69
		Total capítulo 03.....	208,20
03	Caracterización térmica			
03.01	Test TGA	Total item..... 1.00	244,27244,27
		Total capítulo 04.....	244,27

04	Caracterización mecánica		
04.01	Preparación de muestras	Total item..... 1.00	244,52 ...244,52
04.02	Ensayos de tensión	Total item..... 1.00	691,29 ...691,29
		Total capítulo 05.....	...935,81
05	Redacción y defensa del TFG		
05.01	Reuniones	Total item..... 1.00	614,60 ...614,60
05.02	Redacción del trabajo de Fin de Grado	Total item..... 1.00	1009,05 ...1009,05
		Total capítulo 06.....	...1.623,65
		Total presupuesto.....	...5528,97

Capítulo Resumen

Capítulo	Descripción	Cantidad	%
01	Síntesis de Polímeros y copolímeros	2.515,04	45,48 %
02	Caracterización Físicoquímica	208,20	3,77 %
03	Caracterización térmica	244,27	4,42 %
04	Caracterización mecánica	935,81	16,93 %
05	Redacción y defensa del TFG	1.623,65	29,40 %

TOTAL MATERIAL EXECUTION..... 5.528,87 €

13 % Gastos generales 718,75 €

6 % Beneficio industrial 331,73€

Suma 6579,35 €

21 % I.V.A. 1.381,66 €

Presupuesto total con IVA..... 7.961,01 €

Asciende el presupuesto de ejecución por contrata a la expresada cantidad de SIETE MIL NOVECIENTOS SESENTA Y UNO CON UN CÉNTIMO.

ANEXO

OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE

Grado de relación del trabajo con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS).

Objetivos de Desarrollo Sostenibles	Alto	Medio	Bajo	No Procede
ODS 1. Fin de la pobreza.				X
ODS 2. Hambre cero.				X
ODS 3. Salud y bienestar.	X			
ODS 4. Educación de calidad.				X
ODS 5. Igualdad de género.				X
ODS 6. Agua limpia y saneamiento.				X
ODS 7. Energía asequible y no contaminante.				X
ODS 8. Trabajo decente y crecimiento económico.			X	
ODS 9. Industria, innovación e infraestructuras.		X		
ODS 10. Reducción de las desigualdades.				X
ODS 11. Ciudades y comunidades sostenibles.				X
ODS 12. Producción y consumo responsables.		X		
ODS 13. Acción por el clima.				X
ODS 14. Vida submarina.				X
ODS 15. Vida de ecosistemas terrestres.				X
ODS 16. Paz, justicia e instituciones sólidas.				X
ODS 17. Alianzas para lograr objetivos.				X

Reflexión sobre la relación del TFG/TFM con los ODS y con el/los ODS más relacionados.

Durante el transcurso de este Trabajo de Final de Grado he podido explorar y desarrollar un proyecto acerca de un dispositivo médico, lo cual presenta una relación muy estrecha con el objetivo de desarrollo sostenible (ODS) de salud y bienestar, mientras que presenta relaciones menos cercanas con otros objetivos, como el de industria, innovación e infraestructuras o producción y consumo sostenibles.

En la actualidad, los sistemas de salud y la tecnología trabajan cada vez de manera más entrelazada por mejorar la calidad de vida y el bienestar de los ciudadanos, todo esto impulsado por la investigación e innovación en cuanto a las tecnologías disponibles, tanto a nivel de

infraestructuras como a nivel de dispositivos, todo esto ha dado lugar a que gran cantidad de centros de investigación e investigadores centren sus esfuerzos por el desarrollo de nuevos métodos, herramientas o biomateriales que puedan ser usados para mejorar la calidad de vida y el bienestar de las personas.

En concreto, mi Trabajo de Fin de Grado se ha centrado en la búsqueda, síntesis y caracterización de nuevos biomateriales para su uso como balones endoscópicos en operaciones de fistulas, de tal forma que podemos decir que no solo se ha realizado un avance en la ciencia médica, sino que se ha contribuido de manera directa en el logro del ODS de Bienestar y Salud. Con el dispositivo diseñado se logrará tratar de forma específica y menos invasiva esta patología, que presenta una afección muy dolorosa y debilitante y que afecta a personas alrededor de todo el mundo, especialmente en regiones desfavorecidas y que presenta un reto para los médicos a la hora del tratamiento debido a las escasas técnicas y dispositivos específicos para esta patología.

Sin embargo, el dispositivo diseñado no solo está pensado para un tratamiento más eficaz y con menos reintervenciones de las fístulas, sino que también busca que este avance sea más accesible y asequible, tanto para los pacientes afectados, como para los sistemas médicos. Esto es debido a que los procesos de reintervención que padecen los afectados por esta patología son muy perjudiciales tanto para el paciente como para los sistemas de salud, de esta forma podemos añadir una relación con el ODS de trabajo sostenible y crecimiento económico.

La creación de este mismo dispositivo requiere de una combinación de innovación tecnológica y colaboración interdisciplinaria, debido a la necesidad de colaboración entre los centros investigadores y los centros sanitarios. Con el avance en el desarrollo de este proyecto, hemos colaborado en el avance de la tecnología médica y en el fortalecimiento del sector industrial de la salud, además, si consideramos la sostenibilidad en el diseño y producción, al ser un dispositivo biodegradable que no deja residuos. De tal forma se alinea con el ODS de Industria, innovación e infraestructuras y con el de producción y consumo responsables.

En conclusión, este trabajo no solo trata sobre biomateriales y avances médicos, sino que, al estar tan relacionados con el ODS de Bienestar y Salud, se consigue un trabajo en la dirección correcta hacia una sociedad más saludable, equitativa y sostenible. Este Trabajo de Fin de Grado representa más que solo un logro académico personal, sino que forma parte de un proyecto mucho más amplio en el cual se va a seguir investigando y descubriendo nuevos métodos y materiales para lograr diseñar el balón de sellado, sin embargo, también presenta una pequeña contribución a un gran esfuerzo global por conseguir un mundo más saludable y próspero a través de la innovación e investigación.