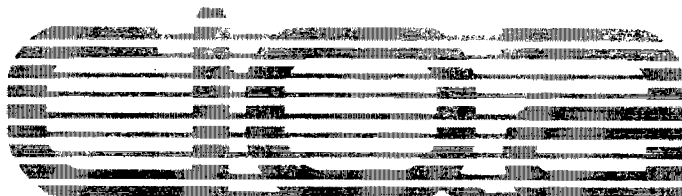


# CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA



## SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE HIDROGELES DE SACAROSA

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA  
OPCIÓN: ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE POLÍMEROS

PRESENTA:

YOLANDA APOLINAR RAMÍREZ

SALTILLO, COAHUILA

  
CENTRO DE INFORMACIÓN

18 AGO 2010

AGOSTO 2010

**RECIBIDO**

098

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA**



**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE  
HIDROGELES DE SACAROSA**

**CASO DE ESTUDIO**

**PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA  
OPCIÓN: ANÁLISIS Y EVALUACION DE POLIMEROS**

**PRESENTA:**

**YOLANDA APOLINAR RAMÍREZ**

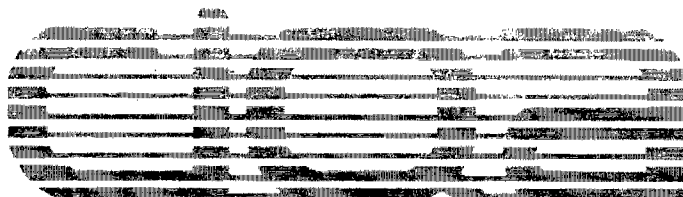
**ASESORA:**

Handwritten signature of M. C. Aida Esmeralda García Valdez.

---

**M. C. AIDA ESMERALDA GARCIA VALDEZ**

# CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA



## SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE HIDROGELES DE SACAROSA

CASO DE ESTUDIO

PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIZACIÓN EN QUÍMICA APLICADA  
OPCIÓN: ANÁLISIS Y EVALUACION DE POLIMEROS

PRESENTA:

YOLANDA APOLINAR RAMÍREZ

EVALUADORES:

  
\_\_\_\_\_  
DRA. GRACIELA ARIAS GARCIA

  
\_\_\_\_\_  
DRA. MARIA LIDIA BERLANGA

## INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO	2
3. JUSTIFICACIÓN	2
4. ANTECEDENTE	3
4.1. Definición de hidrogel	3
4.1.1. Clasificación de hidrogeles	3
4.1.2. Propiedades del hidrogel	5
4.1.3. Primeros hidrogeles sintetizados	5
4.1.4. Ventajas de los hidrogeles	6
4.1.5. Desventaja de los hidrogeles	7
4.2. Hidrogeles naturales	7
4.3. Hidrogeles sintéticos	7
4.3.1. Monómeros comunes en la preparación de hidrogeles sintéticos	8
4.3.2. Síntesis de hidrogeles por copolimerización	10
4.3.3. Síntesis de hidrogeles empleando polímeros precursores	11
4.3.4. Síntesis de Hidrogeles mediante reacciones polímero-polímero	12
4.3.5. Hidrogeles Híbridos	13
4.3.6. Hidrogeles entrecruzados físicamente	14
4.4. Sensibilidad de los hidrogeles	14
4.5. Biocompatibilidad de los hidrogeles	15
4.6. Degradabilidad de los hidrogeles	15
4.7. Caracterización de los hidrogeles	16
4.8. Hidrogeles de sacarosa	18
5. REVISION BIBLIOGRAFICA	19
5.1. Síntesis de hidrogeles con base sacarosa	19
6. ESTADO ACTUAL DEL ARTE	39
7. AREAS DE OPORTUNIDAD	41
8. CONCLUSIONES	42
9. REFERENCIAS	43

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Reacciones posibles de un grupo vinil pendiente en un entrecruzamiento por copolimerización

Figura 2. Reacción de polimerización utilizando polímeros precursores para la formación de una red de hidrogel.

Figura 3. Síntesis de hidrogeles por medio de una reacción de polímero – polímero con dos polímeros precursores.

Figura 4. Estructura molecular de la sacarosa.

Figura 5. Síntesis de monómero e hidrogel de sacarosa-vinilpirrolidona-acido acrílico.

Figura 6. Micrografías tomadas en SEM, a) hidrogel de acrilato de sacarosa b) hidrogeles de PVP.

Figura 7. Análisis Termogravimétrico del polímero de PVP y SVA.

Figura 8. Síntesis del hidrogel superadsorbente de sacarosa-chitosan.

Figura 9. Espectro infrarrojo de un hidrogel superabsorbente quitosan-sacarosa.

Figura 10. Micrografías en SEM del hidrogel superadsorbente con diferentes concentraciones de entrecruzador.

Figura 11. Variación de la capacidad de hinchamiento del hidrogel superabsorbente en soluciones salinas.

Figura 12. Dependencia del pH del hinchamiento de un hidrogel superabsorbente.

Figura 13. La degradación química de diferentes agentes de entrecruzamiento con SDA.

Figura 14. Degradación química del agente de entrecruzamiento SDA del hidrogel de poli (acrilamida) preparados con diferentes concentraciones de agente de entrecruzamiento a 30 °C y pH de 7.8.

Figura 15. Degradación química del agente de entrecruzamiento SDA.

Figura 16. Ruta de síntesis para la preparación de microesferas de hidrogeles de polisacarosa.

Figura 17. Espectro FTIR de A) sacarosa; B) Polisacarosa soluble; C) microesferas de hidrogel de sacarosa.

Figura 18. Imágenes obtenidas en modo SEM de microesferas de hidrogel de polisacarosa.

Figura 19. Síntesis del polímero de sacarosa modificado enzimáticamente.

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Clasificación de los hidrogeles con respecto al % de hinchamiento.

Tabla 2. Principales reactivos utilizados en la síntesis de hidrogeles.

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la búsqueda de materiales con propiedades sofisticadas capaces de proporcionar respuesta a estímulos y principalmente con potencial de ser biodegradables y biocompatibles toma suma importancia debido a los problemas que hoy en día se presentan por el incremento de desechos plásticos que conducen a contaminación ambiental y la falta de biomateriales compatibles con el tejido humano que sean opción en trasplantes o cirugías reconstructivas.

Los hidrogeles poseen excelentes propiedades de absorción para ser utilizados como implantes en diversas partes del cuerpo humano debido a la gran cantidad de agua que son capaces de absorber. Gil y colaboradores ha reportado diferentes usos para los hidrogeles como implantes en corneas, piel, lentes de contacto, en agricultura, como medio para la liberación de fármacos, así como en material médico [1,2].

Los hidrogeles han sido investigados en las últimas décadas debido a que satisfacen las demandas de la población, ya que pueden llegar a ser biodegradables al introducir en su estructura sacáridos lo cual presenta ventajas sobre el uso de polímeros que actualmente se emplean y que tardan años en incorporarse a la naturaleza.

La sacarosa es uno de los sacáridos más abundantes obtenidos a bajo costo debido a su alta producción a partir de diferentes fuentes como caña de azúcar, remolacha, etc., propiciando que sea materia prima para la preparación de moléculas de elevado valor tecnológico. Se han reportado diferentes tipos de hidrogeles a base de sacarosa de los cuales detallaremos más adelante en el presente documento.

## **2. OBJETIVO**

Conocer las técnicas de síntesis y caracterización de los hidrogeles de sacarosa, identificando los métodos empleados para realizar la evaluación de la biodegradabilidad y biocompatibilidad de los mismos.

## **3. JUSTIFICACION**

Los hidrogeles han tomado gran importancia como materiales inteligentes debido a que emiten una respuesta inmediata a algún cambio en su entorno, esta propiedad les permite ser utilizados tanto en la industria farmacéutica, oftalmológica como para fines biomédicos. El análisis de documentos que contengan información sobre hidrogeles base sacarosa es nuestro principal tema de estudio que pretende identificar los diferentes métodos de preparación y caracterización de los hidrogeles determinando las técnicas básicas de evaluación que permitan medir sus propiedades biológicas, estructurales (porosidad), físicas (% absorción), químicas (pH), mecánicas y térmicas, identificando de ésta forma los nichos de oportunidad para futuras investigaciones en áreas no exploradas. Los resultados de este estudio pretenden ser empleados de forma inmediata para complementar trabajo experimental de un proyecto que actualmente se desarrolla en el departamento de síntesis de polímeros en el cual se han obtenido polímeros base sacarosa mediante la técnica de fotopolimerización tiol- ene.



## 4. ANTECEDENTES

### 4.1 Definición de hidrogel

Los hidrogeles consisten en redes moleculares entrecruzadas tridimensionalmente mediante diversas interacciones tales como enlaces químicos, puentes de hidrógeno, interacciones iónicas e hidrofóbicas, constituidos por polímeros hidrofílicos [1]. Los hidrogeles son insolubles en agua y en contacto con ella se hinchan, aumentando considerablemente su volumen manteniendo su forma y dando lugar a materiales blandos y elásticos. Su carácter hidrofílico es debido a la presencia de grupos como aminas e hidroxilos en las cadenas principales [2].

#### 4.1.1 Clasificación de hidrogeles

Se pueden clasificar según su fuente de obtención en naturales o geles sintéticos, de acuerdo a la naturaleza del entrecruzamiento: covalente o geles físicos; de acuerdo al tipo de redes: redes de homopolímeros, redes de copolímeros, redes de interpenetración o redes de dobles enlaces; en cuanto a su porosidad: homogéneos, los cuales son óptimamente transparentes o macroporos; neutros o iónicos; así como en degradables y no degradables [2].

Además de que pueden clasificarse dependiendo del porcentaje de hinchamiento que presentan.

**Tabla 1.** Clasificación de los hidrogeles con respecto al % de hinchamiento.

Hinchamiento	% de Absorción
Bajo	20-50
Medio	50-90
Alto	90-99.5
Superabsorbente	>99.5

El porcentaje de hinchamiento puede ser calculado mediante la siguiente fórmula permitiéndonos hacerlo de manera sencilla mediante gravimetría.

$$\%hinchamiento = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100$$

Donde:

$W_t$ : peso del polímero hinchado

$W_o$ = peso del polímero seco.

La relación de deshinchamiento del hidrogel también puede ser medida, a continuación se presenta la ecuación que permite hacer el cálculo.

$$\text{Relación de deshinchamiento (\%)} = W_t/W_o \times 100$$

Donde  $W_o$  y  $W_t$  son el peso inicial de la muestra totalmente hinchada y el peso de la muestra durante el deshinchamiento a un tiempo  $t$ .

Debido a su alto contenido de agua, los hidrogeles poseen una excelente biocompatibilidad. La cantidad de agua en su estado de hinchamiento establece un balance entre las fuerzas termodinámicas de mezclado (hidratación) y las fuerzas reactivas de las redes tridimensionales. La fuerza de mezclado depende principalmente de la hidrofobicidad del esqueleto del polímero, la fuerza reactiva y número de entrecruzamientos de las cadenas en la red tridimensional. Por consecuencia, se pueden obtener diferentes opciones de diseño en la preparación de hidrogeles de diferentes estructuras y propiedades.

#### 4.1.2 Propiedades de hidrogeles

- El contenido de agua en el equilibrio se ve afectado principalmente por la naturaleza del monómero hidrofílico que lo forma, el tipo y densidad de entrecruzamiento y por último la temperatura, fuerza iónica y el pH del medio.
- La estabilidad dimensional depende directamente en el contenido de agua absorbida y de los factores que afectan la misma.
- La permeabilidad al oxígeno, esta propiedad ésta ligada al contenido de agua en equilibrio y es una función logarítmica del mismo.
- La Tensión superficial se mide mediante el ángulo de contacto del líquido con la superficie.

#### 4.1.3 Primeros hidrogeles sintetizados

Las primeras investigaciones en este campo datan de 1938, cuando Barré describió la copolimerización del ácido acrílico con monómeros vinílicos para obtener polímeros insolubles pero capaces de hincharse en agua [3].

En 1953 Drahoslav Lim sintetizó el primer hidrogel por copolimerización de 2 – hidroxietileno metacrilato (HEMA) con etileno dimetacrilato (EDMA), y fue publicado en 1960 [4].

Las numerosas investigaciones en el diseño de hidrogeles para aplicaciones médicas fueron iniciadas al mismo tiempo que las primeras publicaciones sobre la compatibilidad con el cuerpo humano, debido a que pueden ser usados en la restauración de retina [5]. Los hidrogeles han sido diseñados para el aumento de cuerdas vocales [6], en la regeneración

de tejidos de cicatrices formadas después de cirugías, en oftalmología para el uso de lentes de contacto suaves, y en microcapilares en caso de glaucoma [7].

#### **4.1.4 Ventajas de los hidrogeles**

Los hidrogeles se caracterizan principalmente porque son:

- Capaces de absorber agua rápidamente y aumentar su volumen sin perder su forma.
- Son insolubles en agua debido a la existencia de una red polimérica tridimensional
- Presentan consistencia suave y elástica que está determinada por el monómero y la densidad de entrecruzamiento.
- Presentan carácter hidrofílico debido a la presencia en la estructura de grupos solubles en agua (-OH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CONH, SO<sub>2</sub>H).
- Los hidrogeles son sólidos elásticos que tienen la capacidad de regresar a su forma original después de haber sido deformado por un largo tiempo.
- Poseen una baja tensión interfacial con fluidos biológicos circundantes y en tejidos.
- Son suaves y no provocan dolor en caso de ser implantados por lo que han tomado suma importancia en el área médica.

#### **4. 1.5 Desventaja de los hidrogeles**

La mayor desventaja del uso de los hidrogeles es que tienen pobres propiedades de dureza y resistencia después de ser hinchado.

#### **4.2 Hidrogeles naturales**

Dentro de los hidrogeles que encontramos en la naturaleza podemos mencionar al colágeno, polímero proteínico que se encuentra presente de forma natural en la piel y tendones en forma de fibras. Este polímero ha sido utilizado como material de sutura, para la liberación de pilocarpina, como soporte para la liberación de algunos medicamentos.

La gelatina es otro hidrogel ampliamente estudiado, éste se obtiene a partir de la hidrólisis parcial del colágeno volviendo el material fibroso en una proteína soluble en agua [1].

Algunos polisacáridos como el quitosán, poseen características muy importantes como: biocompatibilidad, nula toxicidad y además puede ser usado para formar películas y mediante modificaciones se han reportado hidrogeles a base de quitosán [8].

#### **4.3 Hidrogeles sintéticos**

En la síntesis de hidrogeles se involucran los reactivos usualmente empleados en una reacción de polimerización, es decir, un disolvente, monómero(s) y el iniciador, además de estos se necesita un agente entrecruzante que es el responsable de generar la estructura reticulada del gel.

La elección del monómero para la síntesis del hidrogel puede ser muy variada y se clasifica en tres categorías [10].

1) Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables, como metacrilato de 2-hidroxietilo, N-vinilpirrolidona, etc.

2) Monómeros con grupos funcionales ionizables, de los cuales se obtiene hidrogeles que absorben gran cantidad de agua y presentan pobres propiedades mecánicas como por ejemplo ácidos acrílicos, metacrílicos, sulfónicos y aminas.

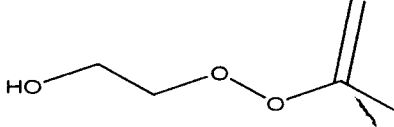
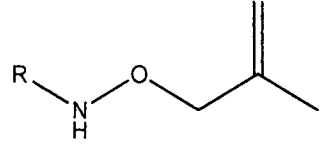
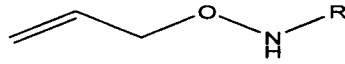
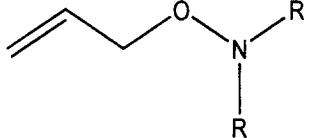
3) Monómeros de sales internas en las cuales el sustituyente lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal, en donde el hinchamiento es mayor en una solución salina que en agua

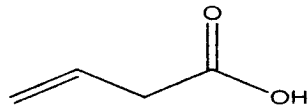
#### 4.3.1 Monómeros comunes empleados en la preparación de hidrogeles sintéticos

Los monómeros más comunes en la síntesis de hidrogeles y los agentes de entrecruzamiento se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Principales reactivos utilizados en la síntesis de hidrogeles [2]

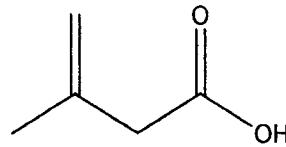
---

Monómeros		2-hidroxietilenmetacrilato
Neutro		N-alkilmetacrilamida
		N-alkilacrilamida
		N,N-diacrilamida

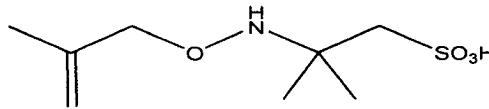


ácido acrílico

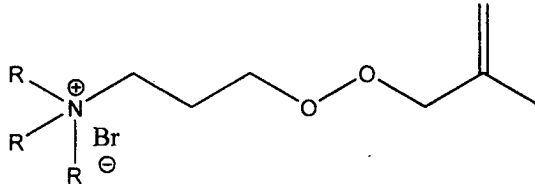
Acido



ácido Metacrílico

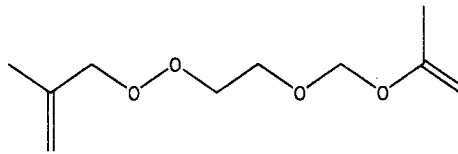


ácido sulfónico -2-acrilamida-2-metil propa

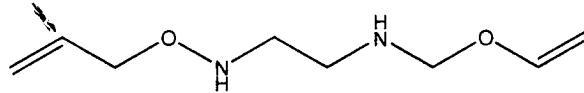


Bromuro de meta-acrilolioxietiltrialquilamo

Básico



Etilen dimetacrilato



metilenbisacrilamida

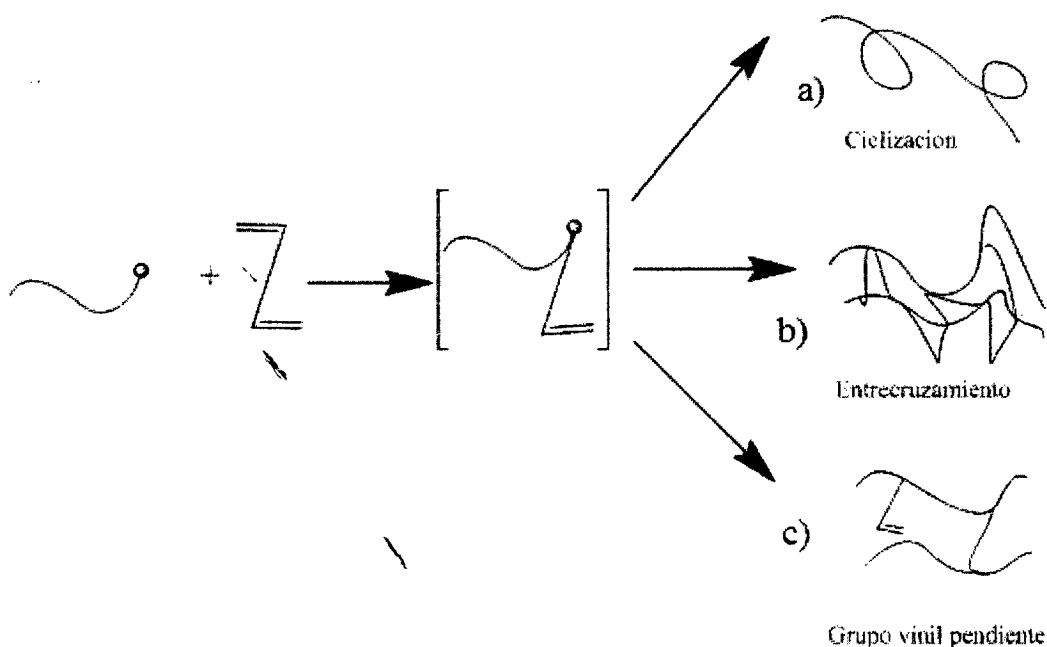
Agentes de entrecruzamiento

Los métodos tradicionales para la síntesis de hidrogeles entrecruzados covalentemente incluyen entrecruzamiento por copolimerización, entrecruzamiento de polímeros reactivos precursores, y reacciones de entrecruzamiento vía polímero-polímero. Debido a la duración de este proceso, la estructura de los hidrogeles resultantes puede contener grupos pendientes sin reaccionar, ciclos u otros defectos.

### 4.3.2 Síntesis de hidrogeles por copolimerización

La copolimerización de un monómero (que posea un doble enlace polimerizable) con un agente de entrecruzamiento el cual posea dos dobles enlaces terminales, es la técnica más frecuentemente usada para la síntesis de hidrogeles.

Después de que el agente de entrecruzamiento ha sido incorporado a la cadena polimérica en crecimiento con un doble enlace el grupo vinil pendiente puede reaccionar por lo menos por tres caminos como se ve en la Figura 1.



**Figura 1.** Reacciones posibles de un grupo vinil pendiente en un entrecruzamiento por copolimerización. a) Ciclación; b) entrecruzamiento; c) remanente sin reaccionar [2].

La estructura del agente de entrecruzamiento, el número de átomos que separan los dobles enlaces, las condiciones de copolimerización, como la cantidad de solvente durante la copolimerización, son factores que influyen el número de dobles enlaces que reaccionan



con el polímero de la misma cadena (ciclización) y el porcentaje de reacciones de un grupo vinil pendiente durante la copolimerización.

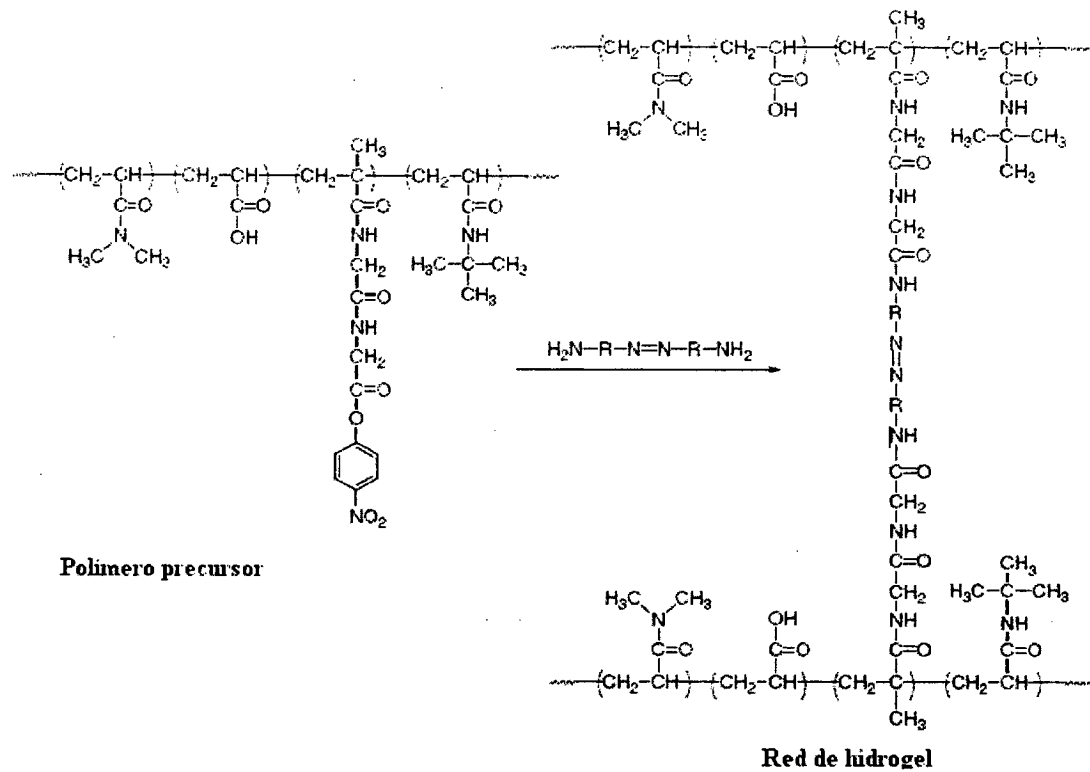
Muchos sistemas de hidrogeles son sintetizados por copolimerización de un monómero hidrofílico con un agente de entrecruzamiento hidrofóbico, produciendo la formación de entrecruzamientos iniciales creando centros hidrofóbicos. Los agentes de entrecruzamiento dentro de estos centros resultan en hidrogeles con una distribución de entrecruzamientos no homogénea. Como resultado, mayor densidad de regiones entrecruzadas son interconectadas con regiones de menor densidad de entrecruzamiento [11] estos fenómenos fueron observados por Gallacher y Bettlheim.

Los hidrogeles pueden ser sintetizados por un proceso de polimerización de crecimiento paso a paso usando grupos reactivos complementarios como carbonilos, aminas o hidroxilos [12]

#### **4.3.3 Síntesis de hidrogeles empleando polímeros precursores**

Homopolímeros lineales o ramificados, copolímeros que contienen grupos funcionales reactivos pueden ser entrecruzados usando un agente de entrecruzamiento de bajo peso molecular.

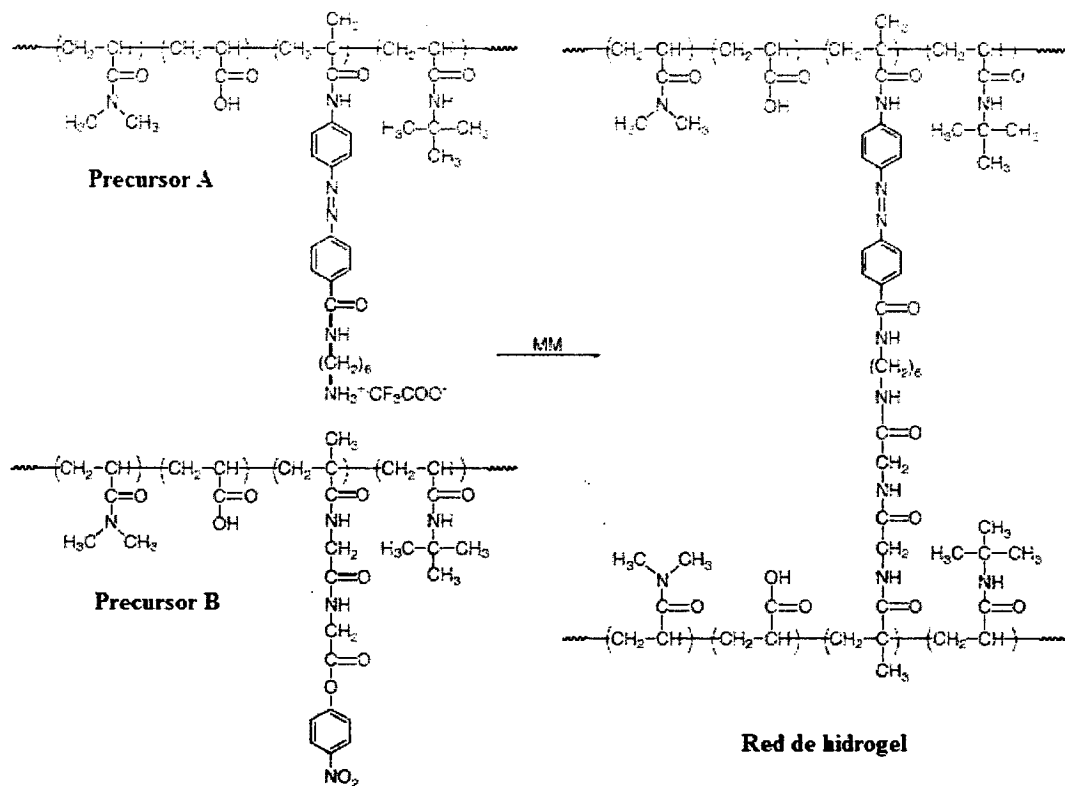
Las condiciones de reacciones para la preparación de hidrogeles pueden ser manipuladas al minimizar algunos lados de las reacciones e incrementar la eficiencia de entrecruzamiento. Se puede ver la reacción por medio de un precursor en la Figura 2.



**Figura 2.** Reacción de polimerización utilizando polímeros precursores para la formación de una red de hidrogel.

#### 4.3.4 Síntesis de Hidrogeles mediante reacciones polímero-polímero

Para restringir la formación de ciclos cortos debido al agente de entrecruzamiento, los hidrogeles pueden ser preparados por la reacción de dos polímeros precursores que contengan grupos reactivos complementarios



**Figura 3.** Síntesis de hidrogeles por medio de una reacción de polímero – polímero con dos polímeros precursores.

### 4.3.5 Hidrogeles Híbridos

Las aplicaciones tradicionales de los hidrogeles son numerosas. Sin embargo, éstas han sido limitadas a áreas muy pequeñas, en las cuales se necesitan pobres propiedades mecánicas y bajas o nulas respuestas con respecto al tiempo. Recientemente han ocurrido desarrollos importantes, en los cuales se ha ampliado el campo de aplicación de dichos materiales.

Tanaka y colaboradores [13] han diseñado nuevos hidrogeles que poseen propiedades mecánicas importantes. Básicamente existen tres diseños: disminuyendo la introducción de agentes de entrecruzamiento [14][15], hidrogeles con redes de dobles enlaces y nanocompositos los cuales intentan proveer propiedades mecánicas en los hidrogeles[16].

En la actualidad la búsqueda de nuevos diseños de hidrogeles han generado lo que se conoce como hidrogel híbrido, éstos son sistemas de hidrogeles con por lo menos dos diferentes tipos de moléculas en su composición, como un polímero sintético y una macromolécula biológica, interconectadas covalente o no covalentemente [17][18]. Segmentos de proteína y/o pépticos han sido usados para impartir degradabilidad [19][20], inducir a la transición vítrea y sensibilidad a la presencia activa de moléculas biológicas [22][23]. Polímeros sintéticos solubles en agua han sido entrecruzados con moléculas de origen biológico, como oligopéptidos [19][21], oligodeoxiribonucleicos [24] agentes de entrecruzamiento que contienen ésteres oligolacteos o oligoglicolatos [25].

#### **4.3.6 Hidrogeles entrecruzados físicamente**

Los hidrogeles físicos son estructuras tridimensionales que juntas forman interacciones no covalentes, como dipolo-dipolo, Van der Waals, hidrofóbicas e interacciones de puentes de hidrógeno. En contraste a los enlaces covalentes, los entrecruzamientos físicos usualmente no actúan en un punto de la cadena, si no que involucran zonas de mayor extensión.

#### **4.4 Sensibilidad de los hidrogeles**

Los hidrogeles presentan cambios de volumen en respuesta a estímulos externos como: temperatura, concentración de disolvente, campo eléctrico, luz, pH, presión, etc.

En cuanto el ámbito médico, las variables principales que pueden tener algún efecto en sistemas fisiológicos, biológicos y químicos; son el pH y la temperatura. Shantha y Harding [45] han investigado la respuesta al pH de hidrogeles de sacarosa debido a su importancia en el área médica.

La sensibilidad al pH se debe a la presencia de grupos ionizables en el gel, debido a que la ionización está determinada por el pH en términos de ionización de equilibrio. El cambio de pH se traduce en una variación del grado de ionización y por lo tanto en el grado de hinchamiento del hidrogel.

#### **4.5 Biocompatibilidad de los hidrogeles**

El proceso de implantación de un biomaterial, depende de la estructura química, de la estructura física (porosidad) y la microarquitectura superficial de los hidrogeles. En un estudio sistemático de la biocompatibilidad de los hidrogeles basados en un entrecruzamiento basado en poliHEMA, poli(N-sustituído metaacrilamida) y poli(N, N-disustituído acrilamida) y sus copolímeros con comonómeros iónicos revelan que éstas estructuras fueron toleradas de buena manera en implantes cutáneos de ratas y cerdos. No se observaron diferencias entre los hidrogeles con diferente composición, pero si diferente morfología (porosidad) [2].

#### **4.6 Degradabilidad de los hidrogeles**

En la actualidad el problema de la degradabilidad de los polímeros ha sido de gran preocupación para la sociedad, este hecho ha conducido las líneas de investigación hacia métodos para sintetizar polímeros que puedan ser degradables en menor tiempo.

Los materiales poliméricos degradables han sido estudiados recientemente por lo que no existe un concepto claro de los mismos, el desarrollo de dichos materiales toma importancia urgente debido al incremento en la cantidad de desperdicios plásticos y al tiempo excesivo que les toma a estos degradarse, llegando a ser una fuente potencial de contaminación ambiental. Por otra parte la fuerte demanda de materiales sofisticados en el campo farmacéutico y biomédico han conducido al desarrollo de proyectos que permitan obtener productos con alto grado de biodegradabilidad [27].

Todos los materiales son degradables en un lapso de tiempo, pero solo algunos son degradables en nuestra escala de tiempo (60 años).

Según la cinética de degradación se pueden clasificar los polímeros [27], en polímeros inertes como el polietileno (ramificado) que posee un tiempo de degradación sumamente largo. Los polímeros hidrolizables son asignados como polímeros con un tiempo de degradación corto.

Además de la cinética, los mecanismos de degradación y las fuentes de degradabilidad en materiales así como los métodos de preparación pueden ser utilizados para clasificar la degradabilidad de los materiales.

La fotólisis, foto-oxidación, térmicas, termo-oxidación y biodegradación con hongos y bacterias son algunas de las fuentes más utilizadas de degradación de hidrogeles.

Esta última toma relevancia ya que se aplica en campos similares como biomédicas, farmacéuticas, y aplicaciones ambientales.

La biodegradación ha sido definida como la conversión de los materiales en compuestos menos complejos o en productos finales por medio de solubilización, hidrólisis simple o por la acción de entidades biológicas [28].

#### **4.7 Caracterización de los hidrogeles**

Las propiedades reológicas de los hidrogeles pueden ser medidas mediante un reómetro de esfuerzo controlado utilizando el modo cizalla lo cual permite determinar el módulo de almacenamiento  $G'$ , el módulo de pérdidas  $G''$  y la tangente de pérdidas  $\tan \delta$ , estas pruebas deben ser llevadas a cabo al menos por triplicado. Se espera que los módulos presenten valores bajos y que se incrementen al aumentar el grado de entrecruzamiento.

Además se puede llevar a cabo análisis térmico en el cual se espera encontrar una temperatura de transición vítrea utilizando el punto de inflexión de la región vítrea. La formación de redes tridimensionales entrecruzadas provoca una disminución en la libertad de movimiento de la cadena lo cual se manifiesta en un aumento en la temperatura vítrea de los sistemas entrecruzados [29]. Es normal que para bajos grados de entrecruzamiento el aumento de la  $T_g$  sea aproximadamente lineal con el contenido de entrecruzante, el sistema llega a alcanzar valores límites cuando la densidad de entrecruzamiento es considerable, llegando a desaparecer la transición para sistemas altamente entrecruzados [30].

Los hidrogeles pueden ser analizados superficialmente mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) y se puede realizar esta prueba de la siguiente manera, las muestras se dejan hinchar en agua destilada a temperatura baja durante un tiempo determinado y posteriormente se congelan y liofilizarán.

En las micrografías obtenidas de hidrogeles es común observar sistemas de alta porosidad, por el contrario al aumentar la reticulación de los hidrogeles se espera obtener sistemas en los cuales se aprecien poros mucho más pequeños y estructuras más rígidas, impuestas por la elevada densidad de entrecruzamiento, en cambio en los sistemas de menor reticulación los poros de mayor tamaño se presentarían en mayor abundancia y aumentaría la flexibilidad del polímero.

## 4.8 Hidrogeles de sacarosa

La sacarosa es un carbohidrato que presenta numerosas ventajas en el desarrollo de materiales innovadores como implantes en tejidos, liberadores de fármacos e instrumental médico, etc. debido a su alta compatibilidad con el cuerpo humano y a su potencial degradabilidad.

Por otra parte la sacarosa es abundantemente producida en el mercado mundial, cerca de 124 millones de toneladas son producidas anualmente [31] y aunque casi en su totalidad es utilizada en la industria alimenticia, tiene un fuerte potencial para ser materia prima de nuevos y sofisticados materiales que permitan traer un beneficio a la sociedad [32].

La sacarosa es una molécula que posee ocho grupos hidroxilos y estos son los que le otorgan el carácter reactivo a la misma. Se puede observar la molécula en la Figura 4 en donde los grupos hidroxilos más fácilmente sustituibles son los del carbono primario 6, 6' y 1' debido al bajo impedimento estérico [33].

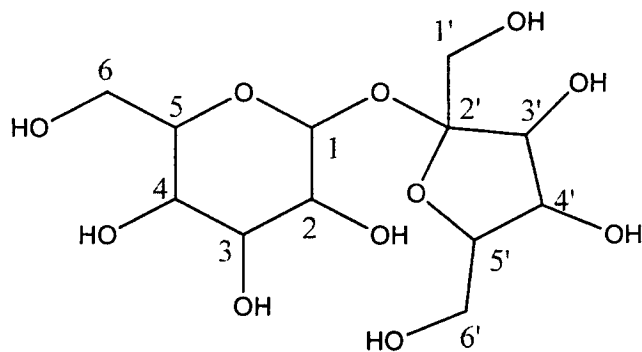


Figura 4. Estructura molecular de la sacarosa.



## **5. Revisión Bibliográfica**

La síntesis de polímeros que posean estructura sacarosa data de 1946 cuando Haworth y colaboradores reportaron la polimerización de carbohidratos sustituidos con grupos acrilatos o metacrilatos lo cual abrió la puerta a numerosas investigaciones basadas en la polimerización de carbohidratos con diferentes grupos sustituyentes [33].

Los hidrogeles de polisacarosa (polisacarosa, hidrogeles de sacarosa, o sacarosageles) son generalmente obtenidos por la introducción de grupos vinílicos a la sacarosa y su subsecuente polimerización. Estos pueden ser obtenidos de manera enzimática [34][35], química[36] y química-enzimática[37]. Los hidrogeles de sacarosa super porosos también pueden ser obtenidos de manera similar[38], estos fueron desarrollados originalmente como sistemas de liberación de drogas que permitieran la retención del medicamento en el medio gástrico, Chen y Park han preparado hidrogeles super porosos sintetizados a base de sacarosa con excelentes propiedades de rápido hinchamiento [38].

### **5.1 Síntesis, caracterización y evaluación de hidrogeles con base sacarosa**

Actualmente la síntesis de diversos monómeros y agentes de entrecruzamiento base sacarosa que participen en la formación de hidrogeles es considerablemente limitada [39] [40].

Strumia y colaboradores [41] sintetizaron el monómero de sacarosa con el fin de obtener posteriormente el hidrogel de la misma, como primer paso se obtuvo cloruro de acrilato colocando ácido acrílico en exceso de cloruro de tionilo. Una vez obtenida la solución de cloruro de acrilato esta se colocó en DMF y posteriormente se añadió sacarosa

El producto formado del paso anterior se colocó en un baño de hielo por 40 min. Para luego ser llevado a temperatura ambiente por 1 h y posteriormente aumentar a 40 °C por

media hora más y una vez obtenido el producto fue precipitado con tolueno, lavado y secado.

La polimerización en masa se llevó a cabo mediante la reacción del acrilato de sacarosa utilizando peróxido de benzoilo como catalizador y la iniciación fue mediante una lámpara de Hg durante 4 h. Obteniendo un sólido amarillento, el cual presentó solubilidad en H<sub>2</sub>O.

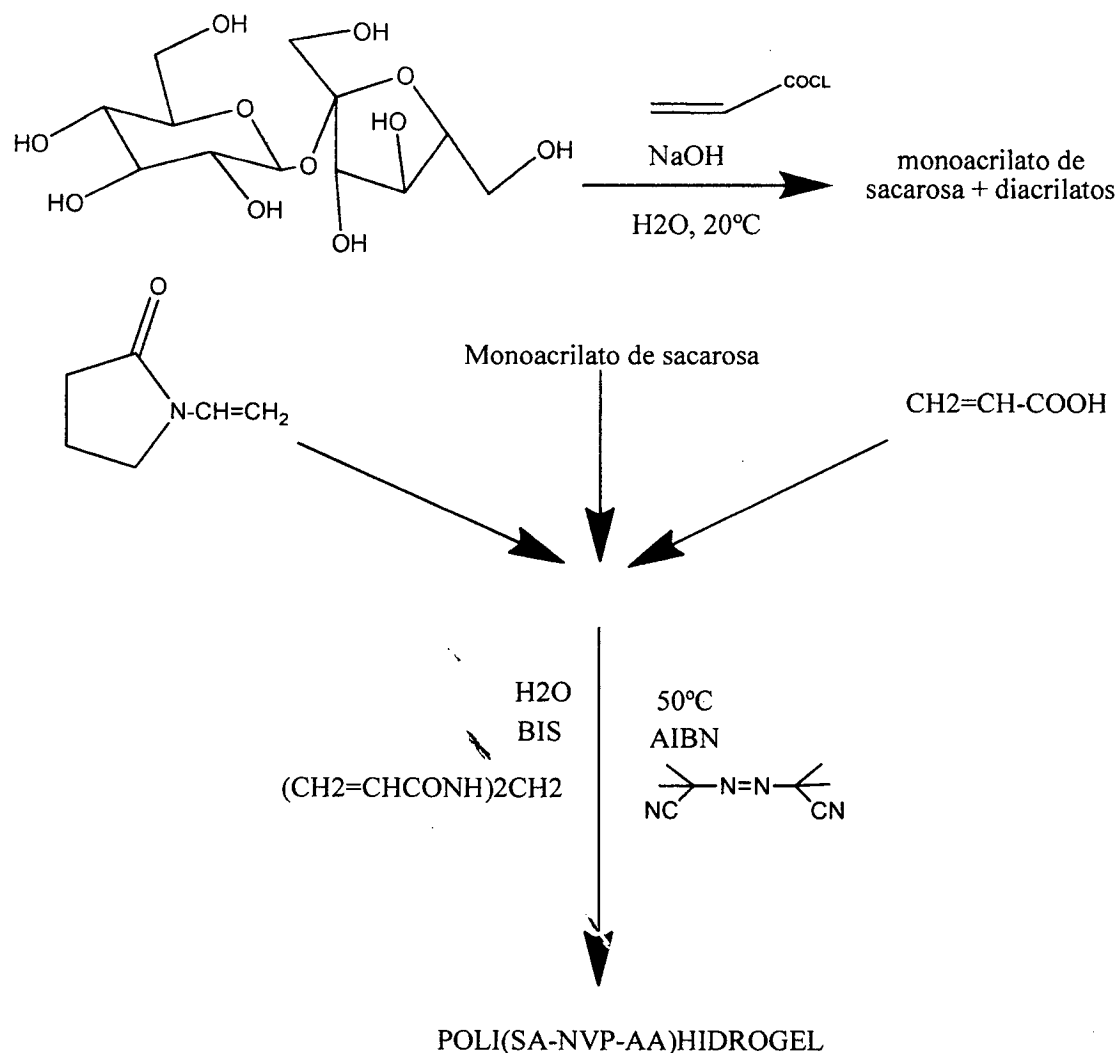
Finalmente el entrecruzamiento del homopolímero obtenido en el paso anterior tuvo como agente entrecruzante glutaraldehído a diferentes concentraciones, utilizando un medio ácido con metanol acidificado y ácido acético.

La concentración de los diferentes reactivos fue variada hasta que se llegó a las condiciones óptimas en las cuales se obtuvo mayor cantidad de monoésteres. (50%).

Shantha y colaboradores [42] prepararon un hidrogel de acrilato de sacarosa y N- vinil-2-pirrolidona, el monómero de sacarosa fue sintetizado por medio de una ruta de modificación en la cual una solución de sacarosa en medio acuoso fue mantenida a un pH de 10.5 en presencia hidróxido de sodio, esta mezcla se mantuvo por un tiempo de 36 h y posteriormente se neutralizó con ácido clorhídrico, se extrajo con metiletilcetona y con isobutanol para finalmente obtener acrilato de sacarosa, el cual fue copolimerizado con N- vinil-2-pirrolidona y ácido acrílico mediante polimerización radicalica. Además se sintetizó un blanco de vinilpirrolidona. El hidrogel de base sacarosa fue caracterizado por DSC, TGA y SEM-

El iniciador utilizado fue AIBN el cual fue añadido con respecto a la concentración de monómero. El ácido acrílico fue añadido a la mezcla de reacción, llevándose a cabo la polimerización a 50 °C por 24 h. Los geles resultantes fueron lavados con agua destilada para remover monómero residual y posteriormente fueron secados por 24 h. Para finalmente obtener diferentes relaciones de peso del acrilato de sacarosa, con una

concentración constante de ácido acrílico: (1:1), (1:2), (1:3) como se muestra en la Figura 5.

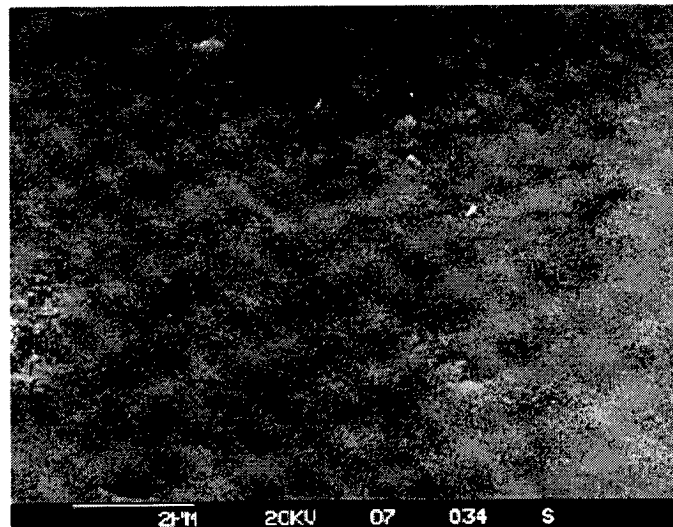


**Figura 5.** Síntesis de monómero e hidrogel de sacarosa-vinilpirrolidona-ácido acrílico.

Según las pruebas realizadas indican que los hidrogeles presentan una respuesta rápida al cambio de pH por lo que pueden ser aplicadas por vía oral para la liberación de drogas además presenta un gran potencial para la aplicación en ingeniería de injertos.

Estos hidrogeles han sido usados en aplicaciones biomédicas como matrices para sistemas de liberación de fármacos [43], debido a la posibilidad de manipular el perfil de liberación de los fármacos [44] [45].

En el análisis microscópico se observa una morfología rugosa y porosa, el tamaño de poros, la heterogeneidad natural del hidrogel de ácido acrílico/PVP contribuye en la rugosidad de la superficie como se observa en la siguiente Figura 6.



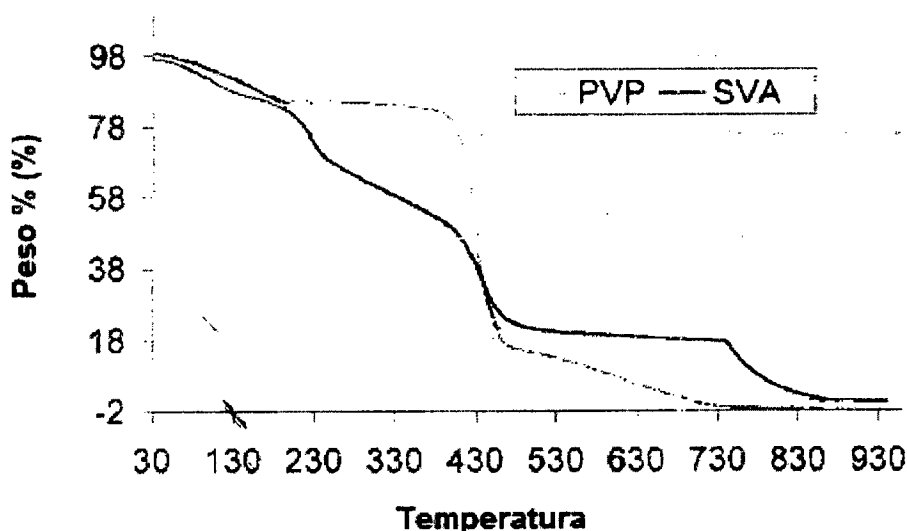
(a)



(b)

**Figura 6.** Micrografías tomadas en SEM, a) hidrogel de acrilato de sacarosa b) hidrogeles de PVP

Los análisis térmicos mostraron la descomposición de la sacarosa alrededor de 182 °C y una segunda transición (430 °C) que se atribuye a la descomposición del acrilato de sacarosa. Además se observa una transición en 187 °C el cual se presume como la temperatura de transición vítrea de la vinil pirrolidona. En cuanto al análisis termogravimétrico (TGA) se observaron cuatro pérdidas, al comparar las diferentes concentraciones de los hidrogeles base sacarosa se observa el incremento de la estabilidad de los hidrogeles proporcionalmente a la formación del copolímero, como se puede observar en la Figura 7.



**Figura 7.** Análisis Termogravimétrico del polímero de PVP y SVA

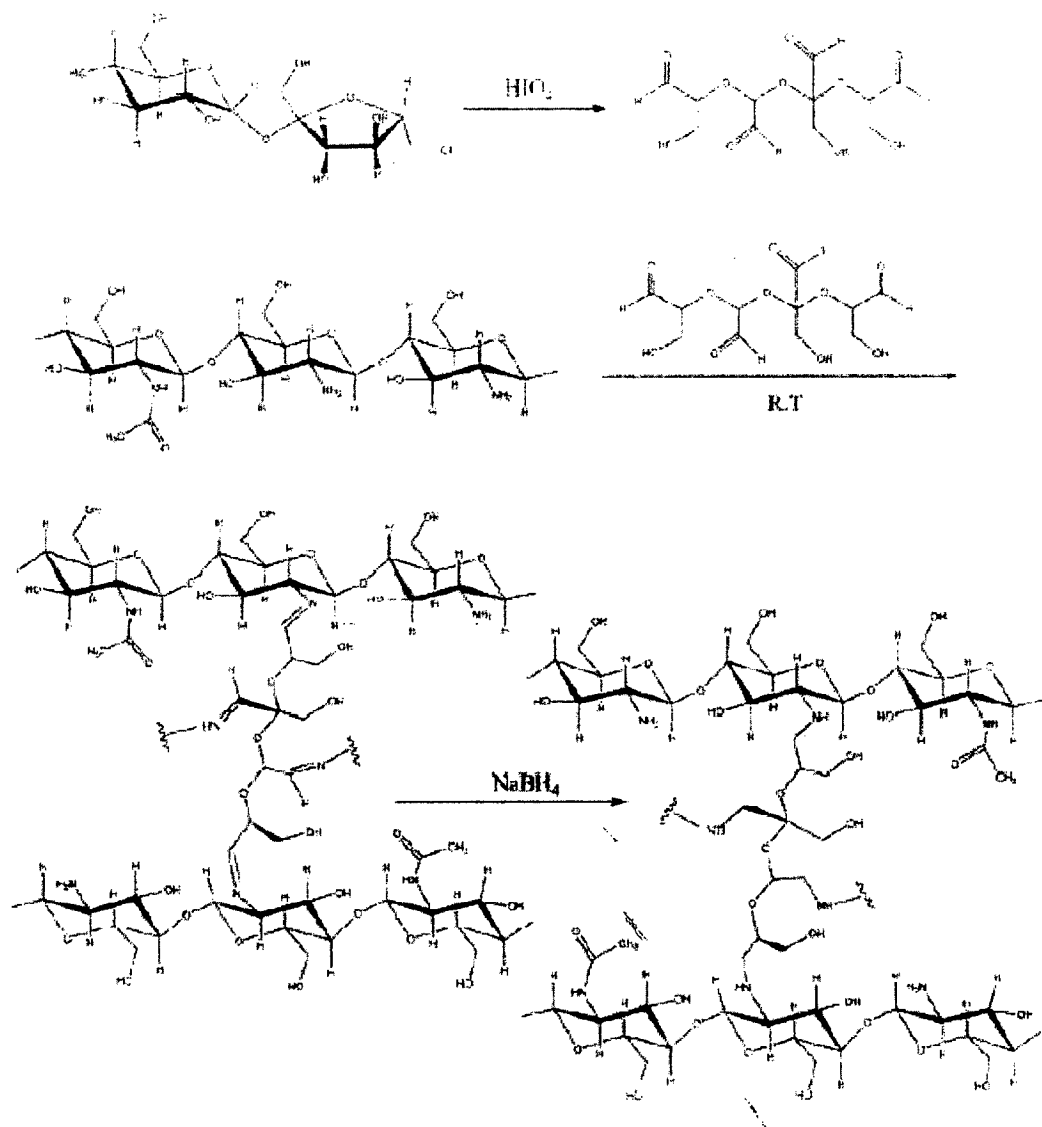
El efecto de la concentración de acrilato de sacarosa también se investigó en cuanto al porcentaje de hinchamiento dentro de fluidos gástricos e intestinales donde se obtuvo un hinchamiento mayor en fluidos intestinales, lo cual indica que los hidrogeles de acrilato de sacarosa/ vinil pirrolidona pueden ser explotados en el uso de liberación de fármacos en intestino

Ali Pourjavadi y colaboradores [46] sintetizaron un hidrogel superabsorbente de una copolimerización de quitosán-sacarosa. El hidrogel se sintetizó utilizando un óxido de sacarosa como agente de entrecruzamiento, el cual fue obtenido mediante el siguiente

método, primero se hizo una mezcla de sacarosa y metaperóxido de sodio en agua destilada, esta mezcla se colocó en un frasco protegido de la luz durante 2 h. Posteriormente la mezcla fue diluida y se guardó en la oscuridad a 4 °C.

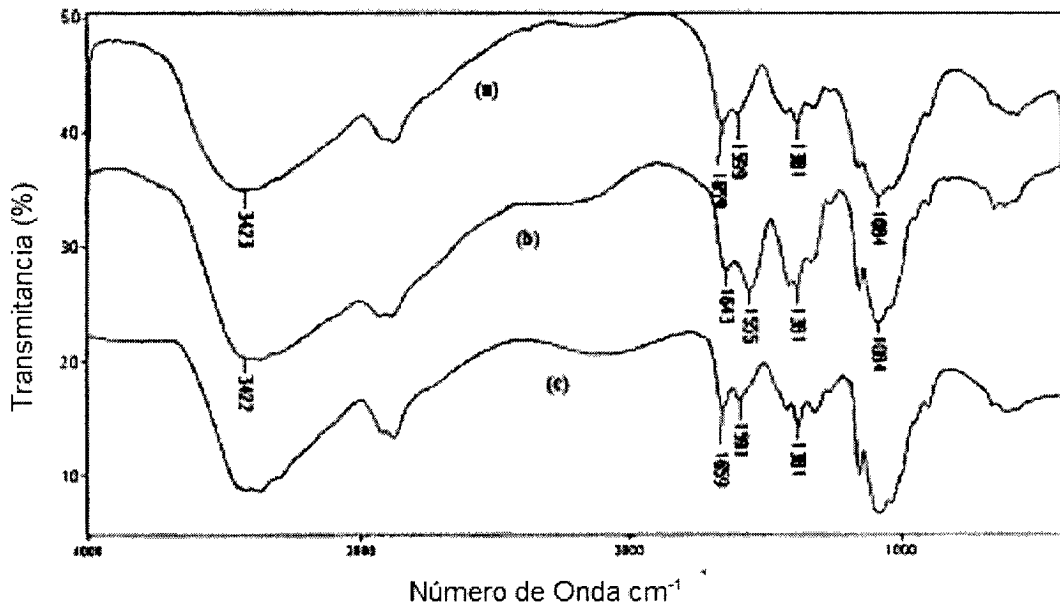
Para la síntesis del hidrogel se utilizaron diferentes cantidades de óxido de sacarosa para obtener distintos grados de entrecruzamiento, las concentraciones de quitosán y ácido acético fueron constantes. Posteriormente las mezclas fueron agitadas y colocadas en cajas petri para posteriormente secarlas por varios días, una vez secas se cortaron diferentes cantidades y fueron lavadas con una solución acuosa de borohidruro de sodio para reducir los grupos aldehído y aminos que no reaccionaron. Las cadenas que no entrecruzaron fueron extraídas con ácido acético y posteriormente se lavó con agua destilada varias veces y por último con etanol el cual se eliminó con un secado de 50 °C por 12 h. Finalmente se obtuvo el hidrogel al cual se le calculó el porcentaje de conversión y fue caracterizado por FTIR y SEM, pH, y evaluando su porcentaje de hinchamiento como comportamiento a diferentes condiciones de pH. Y soluciones salinas además de analizar su comportamiento de degradación térmica.

La síntesis del hidrogel quitosán-sacarosa se lleva primeramente con la oxidación de la sacarosa por el per-iodato de sodio para generar una molécula tetraaldehídica, la cual es usada como entrecruzante[48]. Estos grupos reaccionan con las aminos primarios del quitosán para formar imidas. Debido a que los enlaces de las imidas son muy inestables estos pueden ser hidrolizados y posteriormente reducidos con borohidruro de sodio el cual estabiliza la conjugación. Este mecanismo se puede observar en la Figura 8.



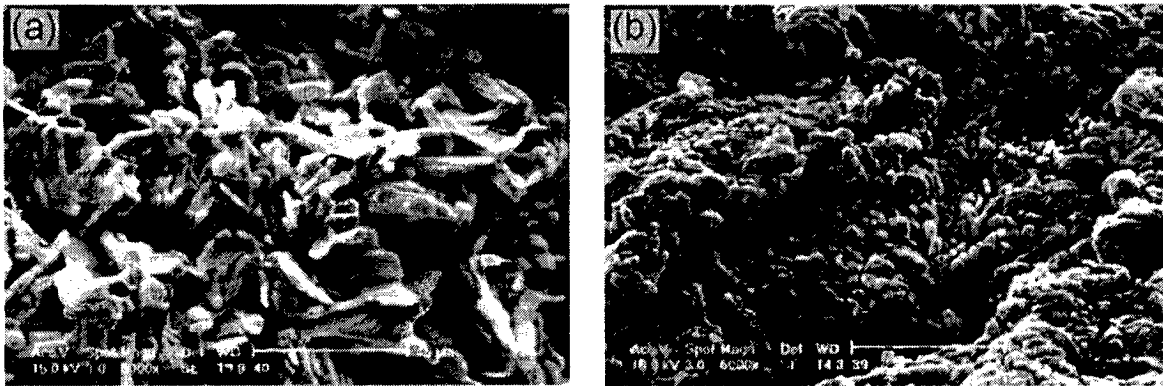
**Figura 8.** Síntesis del hidrogel superadsorbente de sacarosa-quitosan

El hidrogel fue caracterizado mediante FTIR, en este se observan bandas que no aparecen en los espectros de las materias primas por separado, las nuevas bandas se pueden atribuir a la formación de las imidas  $\text{C}=\text{N}$  en  $1643\text{ cm}^{-1}$ , posteriormente al lavado con borohidruro de sodio se puede apreciar un nuevo pico debido a la conversión de imida en amina. Además se observan la presencia de grupos de  $\text{NH}^{3+}$  en el hidrogel, como se puede observar en la Figura 9.



**Figura 9.** Espectro infrarrojo de un hidrogel superabsorbente quitosan-sacarosa.

En el análisis microscópico por SEM del hidrogel se observó la influencia de la concentración de agente de entrecruzamiento en la microestructura y la porosidad como se muestra en la Figura 10.



**Figura 10.** Micrografías en SEM del hidrogel superadsorbente con diferentes concentraciones de agente entrecruzante. (a) 300 ppm y (b) 1200 ppm.

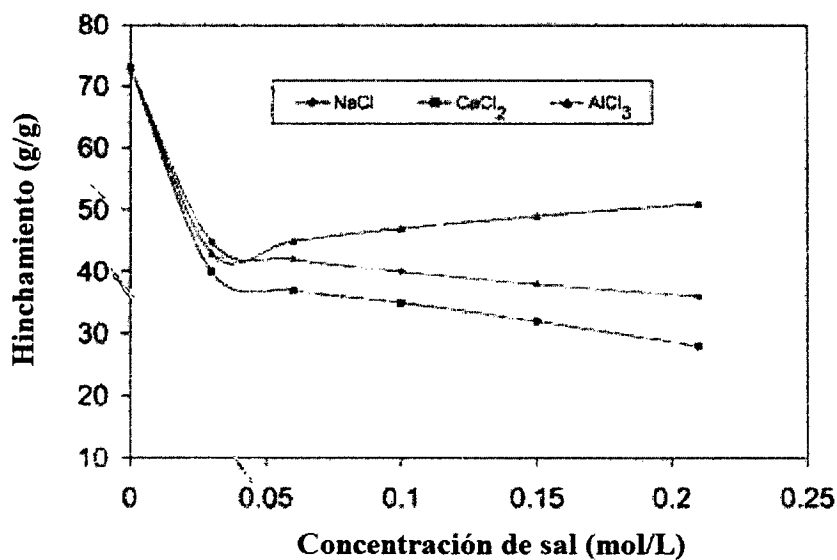
La porosidad de las partículas de hidrogel en la muestra (a) es mayor que en la muestra (b), lo cual confirma que incrementando el agente de entrecruzamiento permite un mayor



entrecruzamiento en el hidrogel, lo que resulta en una estructura más densa y espacios de redes más pequeños, por lo que la porosidad decrece.

Por otra parte se realizaron estudios de hinchamiento en soluciones salinas, dicho hinchamiento depende directamente del tipo y concentración de la sal añadida al medio en soluciones salinas. Las diferentes presiones osmóticas entre el gel y la fase acuosa se incrementan, con la consecuente disminución de la cantidad absorbida del hidrogel.

En la Figura 11 se ilustra la relación entre la concentración de soluciones salinas y la capacidad de hinchamiento del hidrogel.



**Figura 11.** Variación de la capacidad de hinchamiento del hidrogel superabsorbente en soluciones salinas

Como se muestra en la Figura 11, la capacidad de hinchamiento decrece para el  $\text{CaCl}_2$  debido probablemente a que la fuerza iónica es mayor que la del  $\text{NaCl}$ , pero se incrementa considerablemente para el  $\text{AlCl}_3$  debido a la repulsión entre los grupos  $-\text{NH}^{2+}$  en el esqueleto del polímero. El  $\text{AlCl}_3$  se disocia rápidamente en agua y la hidratación ocurre inmediatamente con la correspondiente formación del ion  $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ .

La variación del pH fue otro de los puntos importantes en esta investigación, se realizaron diferentes pruebas variando el pH de soluciones entre los valores de 2 y 10 a temperatura ambiente. Se observó el decremento de la capacidad de hinchamiento del hidrogel con el incremento del pH. En el caso de este tipo de hidrogel el comportamiento de la capacidad de hinchamiento es controlada principalmente por los grupos amino ( $-NH_2$ ) en el carbón 2 del quitosan. Al aumentar el pH se incrementa la densidad de carga del polímero, lo cual afecta la presión osmótica dentro de las partículas de gel debido a la fuerza de repulsión electrostática entre  $NH_2^+$ .

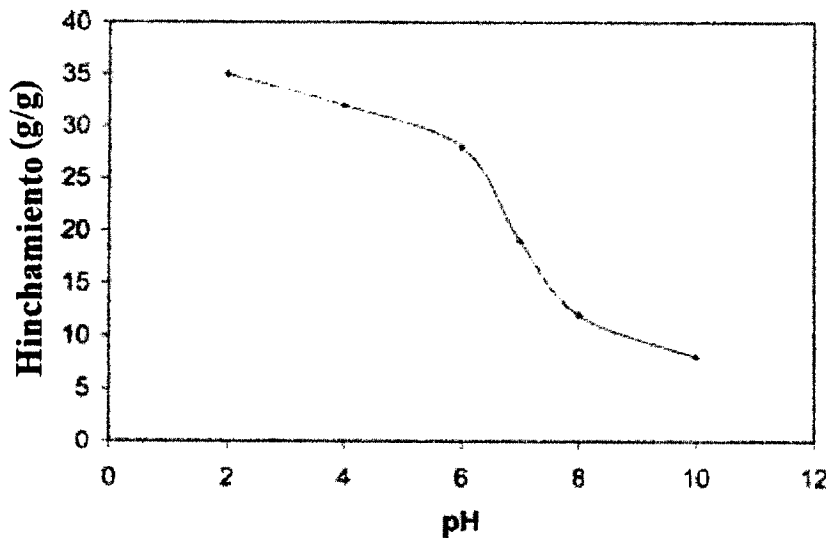


Figura 12. Dependencia del pH del hinchamiento de un hidrogel superabsorbente.

Por último se realizaron pruebas de estabilidad térmica, comparando un hidrogel de quitosan se observó que éste sufría una pérdida del 80 % a los 600 °C y a los 760°C se degradaba totalmente, en cambio el hidrogel quitosan-sacarosa se observó un residuo de 39 % a los 600 °C, el hidrogel quitosan-sacarosa no se degradó totalmente a los 760 °C debido a las sales inorgánicas existentes en el remanente, la cual se corrobora con resultados similares indicados en otros polímeros entrecruzados químicamente lo que provee estabilidad térmica.

El hidrogel basado en quitosan-sacarosa presenta buena respuesta a estímulos externos como lo es el pH y presenta la posibilidad de obtener una respuesta reversible a los mismos. El hidrogel posee posiblemente alta biodegradabilidad y baja toxicidad debido a su proceso de síntesis. Se puede decir que presenta una síntesis relativamente verde.

Se prevé gran utilidad como material inteligente y presenta gran potencial en aplicaciones en liberación controlada de agentes bioactivos y para aplicaciones en recubrimiento debido a la formación de películas delgadas o placas.

Las redes de hidrogeles pueden ser degradados en las cadenas de polímeros base o en los agentes de entrecruzamiento iniciales, resultando en la solubilización del hidrogel. Los hidrogeles pueden ser degradados atacando los grupos pendientes del esqueleto del polímero, dejando la red polimérica intacta. Actualmente se conocen varios agentes de entrecruzamiento degradables enzimáticamente [48].

Algunos ejemplos son (p, p'-divinilazobenceno y N, N'-bis (para-estirilsulnonil)-4,4'-diaminoazobenceno) los cuales pueden ser degradados mediante azoreductores [49].

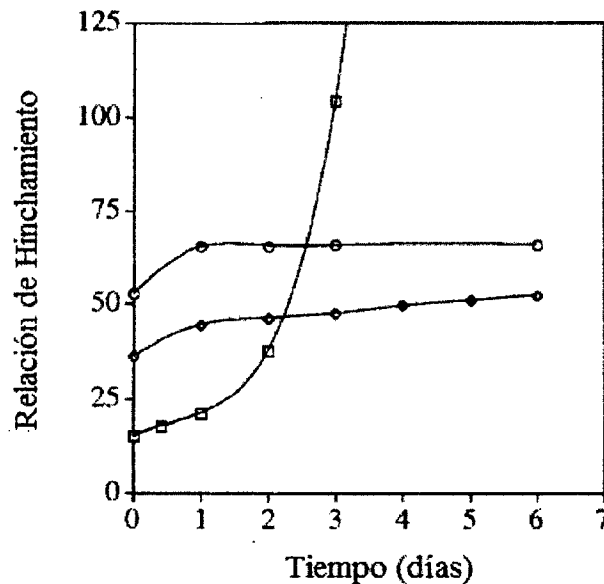
Patil y colaboradores desarrollaron un agente de entrecruzamiento degradable, el 6,1'-diacrilato de sacarosa (SDA), mediante una transesterificación enzimática de sacarosa y vinil acrilato en un solvente orgánico. La acilación del azúcar fue limitada a los grupos 6 y 1'.

Para la síntesis del agente 1'-acrilato de sacarosa y 6-1'-diacrilato de sacarosa (SDA) se colocó sacarosa y vinil acrilato en anhídrido de piridina. La reacción fue agitada a temperatura controlada por 3 días y se monitoreó mediante placas cromatográficas. Una vez terminada la mezcla fue llevada a centrifugación y se removió el solvente. Para separar el acrilato de sacarosa y el SDA de la sacarosa restante, el aceite residual fue llevado a separación cromatográfica por columna de sílica con un sistema de elución de acetato de etilo: metanol: agua (17:4:1).

Posteriormente se llevó a cabo la síntesis del hidrogel entrecruzado con SDA, todos los hidrogeles fueron preparados mediante polimerización en solución. Se utilizaron cantidades constantes de poli (1'-acrilato de sacarosa) y el poli (ácido acrílico). El hidrogel de poliacrilamida fue preparado con relaciones de agente de entrecruzamiento de 0.5, 1, 2 y 4.

La solución de 1'-acrilato de sacarosa fue disuelta en agua desionizada. La solución de ácido acrílico fue preparada disolviendo ácido acrílico en una solución de NaOH a 0 °C, posteriormente se añadieron las cantidades deseadas de SDA y fue desgasificada.

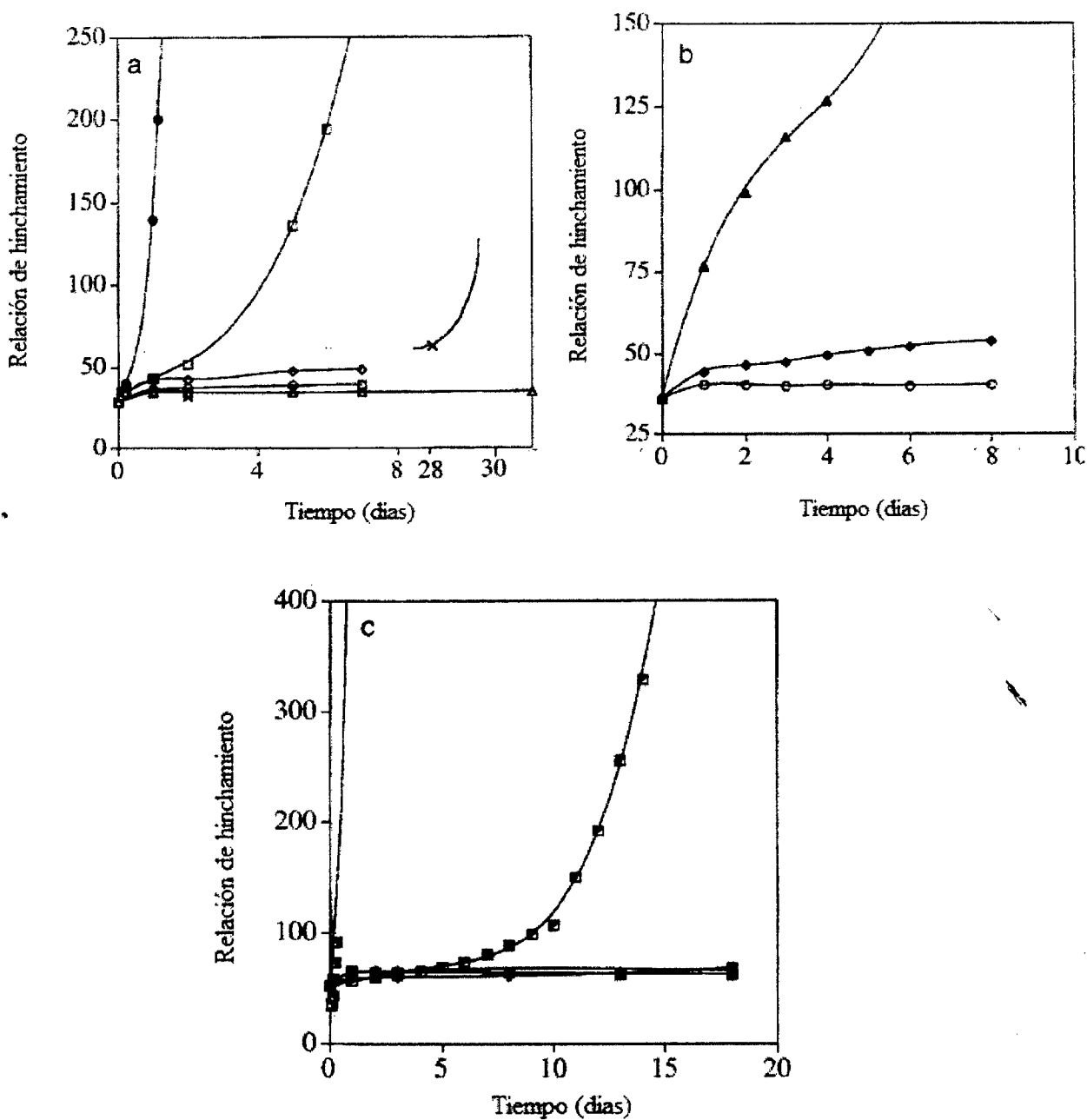
Una vez desgasificado se añadieron los iniciadores y la polimerización se llevó a cabo a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Los hidrogeles obtenidos se colocaron entre dos placas de vidrio y se sumergieron una solución de azida de sodio a 4 °C para su hinchamiento por 48 h.



**Figura 13.** Degradación química de diferentes agentes de entrecruzamiento con SDA a un pH de 7.8 y 30 °C: □- poli (acrilamida), ▴-poli (1'-acrilato de sacarosa), ○- poli (ácido acrílico)

La degradación enzimática de los hidrogeles entrecruzados con SDA se llevó a cabo colocando discos del hidrogel en una solución enzimática a un pH deseado, las solución enzimática fue reemplazada cada día para mantener las soluciones frescas.

En cuanto a los resultados de degradación se presentan las relaciones de hinchamiento con respecto al tiempo, en la Figura 14.



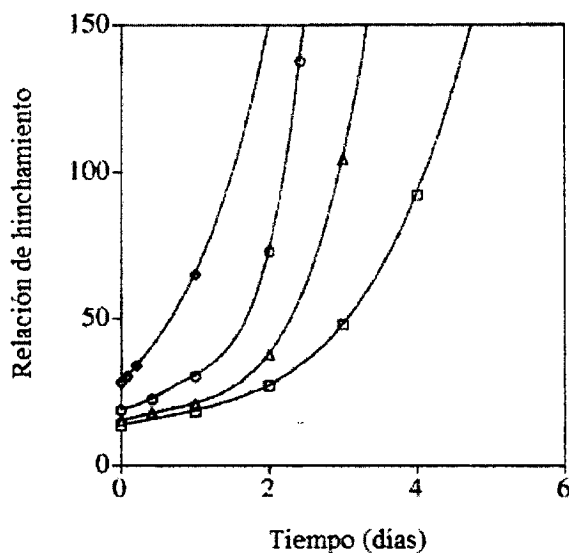
**Figura 14.** Degradación química de SDA entrecruzado a) poli (acrilamida), b) poli (1'- acrilato de sacarosa) y c) poli (acido acrílico) hidrogeles a 30 °C con diferentes pHs. Claves: x-pH 2, Δ-4, ◊-5, ○-6, □-7, ◆-7.8, ●-8, ▲-9, ■-10, ▼-12.

El efecto del pH en la degradación química de los tres hidrogeles fue investigado como se muestra en la Figura 14. En la Figura 14 (a) se presenta la grafica de relación de

hinchamiento del hidrogel de poli (acrilamida) el cual contiene 0.5% (p/p) de SDA, y ocurre a un pH arriba de 7. Observándose cambios en el hinchamiento del mismo entre pHs de 3 y 6.

El hidrogel de poli (1'- acrilato de sacarosa) presentó estabilidad hasta un pH arriba de 8 y una degradación rápida después pasar a un pH de 9 [Fig. 14 (b)]. Sin embargo el hidrogel de poli (ácido acrílico) presentó estabilidad por arriba de un pH 13 y solo presentó degradación a partir de pH de 13, ocurriendo su degradación completa a pH de 13 y 14 en un tiempo de 15 días y 8 h respectivamente.

Este fenómeno podría explicarse debido a la estabilización de los grupos carboxilatos libres, el cambio en la velocidad de degradación puede ser controlado variando las cantidades de agente de entrecruzamiento. En la Figura 15 se muestra la degradación del hidrogel de poli (acrilamida) preparado con concentraciones de agente de entrecruzamiento de 0.5 hasta 4 %. Se observa que la degradación del hidrogel de poli (acrilamida) comienza a ser más lenta al incrementarse la concentración de agente de entrecruzamiento.



**Figura 15.** Degradación química del agente de entrecruzamiento SDA del hidrogel de poli (acrilamida) preparados con diferentes concentraciones de agente de entrecruzamiento a 30 °C y pH de 7.8;  $\diamond$  – 0.5% (2 días de disolución),  $\circ$  – 1% (3 días de disolución),  $\Delta$  – 2% (5 días de disolución),  $\square$  – 4% (7 días de disolución).

El comportamiento de los diferentes hidrogeles con respecto a la variación del pH nos da la pauta para buscar diferentes aplicaciones en las cuales este fenómeno nos permita mejorar la calidad de vida de la sociedad. Actualmente se ha investigado hidrogeles que permitan utilizarse como recubrimiento de fármacos resistentes a pH ácidos como los del estómago para posteriormente liberar su contenido en medios básicos como lo es el intestino.

Hou y colaboradores (2006) presentan la síntesis de microesferas de hidrogeles de sacarosa, su preparación y la adsorción protéica, utilizando epiclorohidrina (EP) el cual es un agente de entrecruzamiento realizando este proceso en dos pasos. Como primer paso se realiza una polimerización en solución, mientras que como segundo paso se utiliza una polimerización en suspensión fase reversa [50].

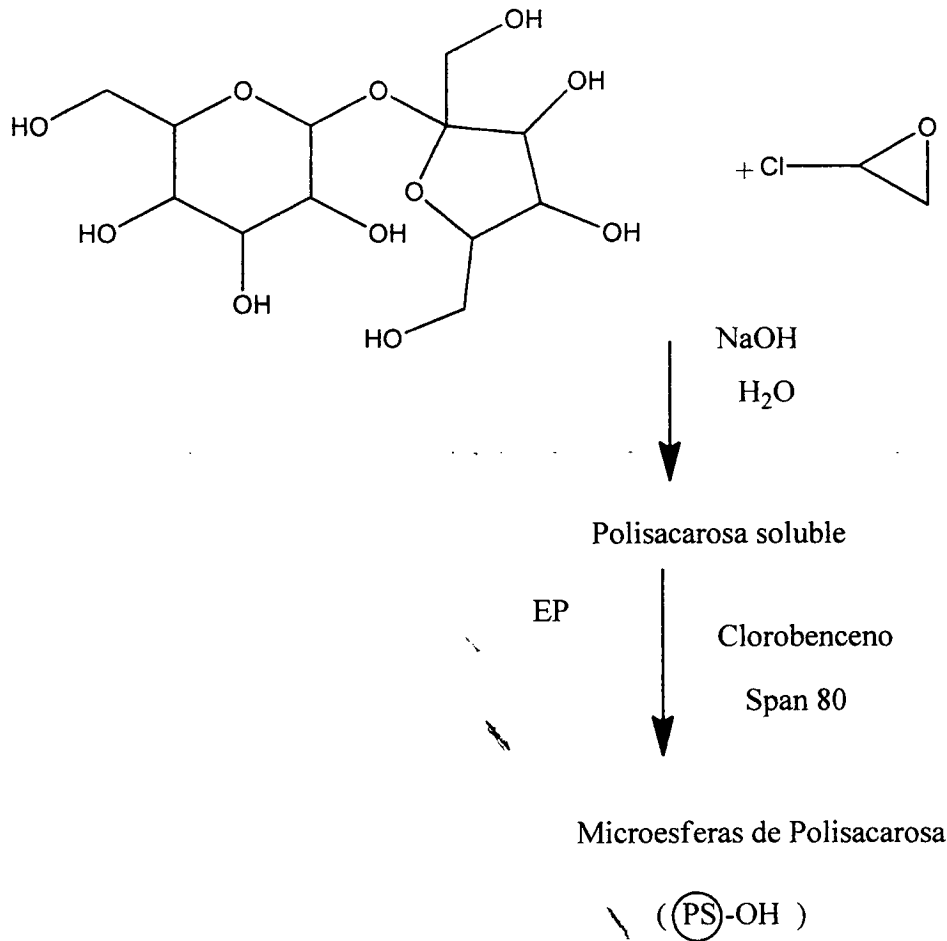
Para la preparación de la polisacarosa soluble se realizó la siguiente ruta de síntesis mostrada en la Figura 16 en donde se colocó NaOH en una solución de sacarosa en agua desionizada y epiclorohidrina. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente, manteniendo un pH de 13 con solución de NaOH. Posteriormente se aumentó la temperatura a 60 °C.

Posteriormente se añadió una solución de ácido clorhídrico hasta que se obtuviera un pH de 7, para finalmente separar los productos obtenidos mediante precipitación.

La determinación del peso molecular del polímero obtenido se llevó a cabo disolviendo el material en agua grado HPLC a temperatura ambiente, dando un dato de  $(M_n) 3-4 \times 10^5$  para el polímero sintetizado.

Una vez obtenido el polímero de polisacarosa se continuó con la síntesis de las microesferas, se añadió agua destilada, una solución de NaOH, epiclorohidrina (EP) todo esto bajo agitación mecánica. Después fueron añadidos clorobenceno y Span80 (agente de dispersión) para formar una suspensión de agua en aceite (W/O). Las microesferas se formaron en la polimerización fase reversa la cual fue llevada a 70 °C por 2 h y finalmente a 90 °C por 4 h.

Por último las microesferas fueron lavadas con etanol para extraer impurezas seguido de un lavado con abundante agua desionizada.



**Figura 16.** Ruta de síntesis para la preparación de microesferas de hidrogeles de polisacarosa.

La ruta de síntesis mostrada en la Figura 16 presenta los dos pasos de síntesis de las microesferas de sacarosa, en el primer paso la sacarosa y el EP reaccionan continuamente para formar largas cadenas de moléculas debido a los múltiples grupos hidroxilo activos en la sacarosa. En un segundo paso, la polisacarosa y el EP en clorobenceno y Span80 se utilizaron para la preparación de microesferas entrecruzadas.



En la fase acuosa se dispersaron gotas de aceite (Span 80, Clorobenceno) a 70°C, en donde se llevó a cabo la reacción de entrecruzamiento entre la sacarosa soluble y el EP para finalmente obtener las microesferas de sacarosa.

Las microesferas obtenidas fueron caracterizadas mediante espectroscopia de FTIR en donde se observan bandas en 3560 cm<sup>-1</sup>, las cuales se asignan a grupos hidroxilos primarios, esta banda disminuye conforme transcurre el proceso de reacción desapareciendo totalmente en el polímero e hidrogel de sacarosa. También se observan picos en 2933 y 2886 cm<sup>-1</sup> los cuales son asignados a grupos metileno atribuidos a los grupos introducidos por el EP. La estructura química de la polisacarosa entrecruzada (C) es similar a la polisacarosa soluble (B) como se muestra en el FTIR de la Figura 15.

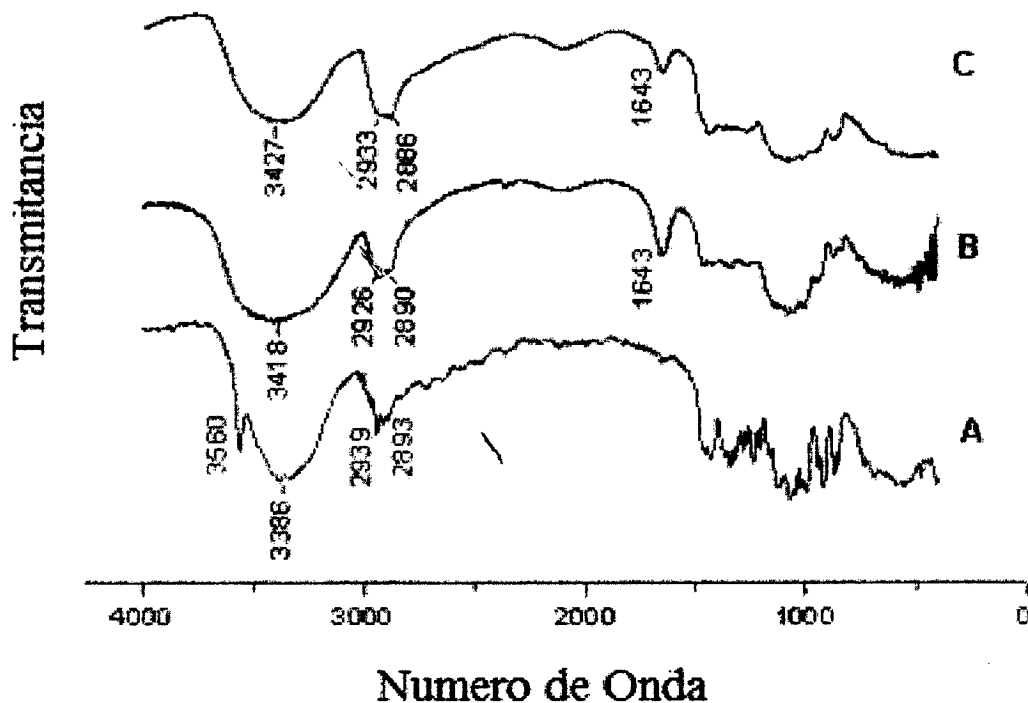
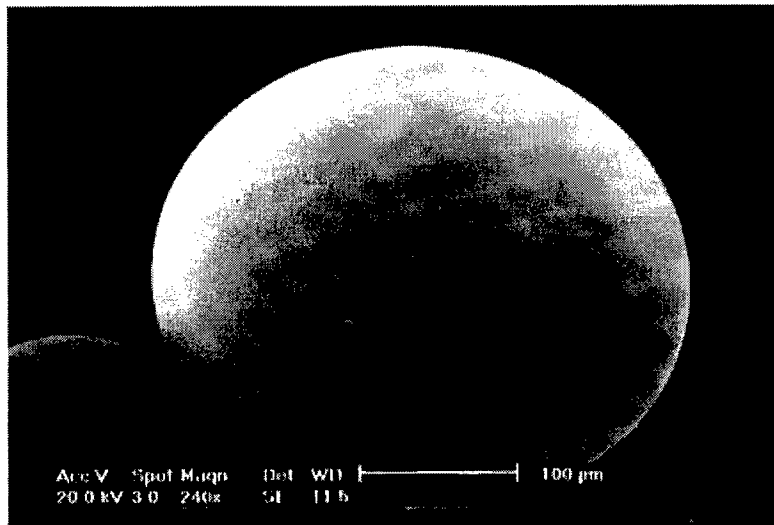


Figura 17. Espectro FTIR de A) sacarosa; B) Polisacarosa soluble; C) microesferas de hidrogel de sacarosa.

La caracterización microscópica del hidrogel se realizó mediante microscopía electrónica de barrido, con el objetivo de observar la morfología de las microesferas, encontrándose

partículas las cuales mantenían una forma esférica y superficie suave como se pueden observar en la Figura 18.



**Figura 18.** Imágenes obtenidas en modo SEM de microesferas de hidrogel de polisacarosa.

Las microesferas obtenidas presentaron un diámetro promedio de 200-500  $\mu\text{m}$ , estas presentan facilidad para lograr valores de hinchamiento altos en agua, cercanos a 94.13%.

Una característica importante de estas microesferas es que aun después del entrecruzamiento presentan alto contenido de grupos hidroxilo activos, lo cual las hace sustentable para la absorción proteica.

Actualmente la búsqueda de polímeros que sean sintetizados de manera rápida y que posean selectividad ha presentado gran auge en los últimos años. Patil y colaboradores presentan la síntesis químico-enzimático de un nuevo polímero de sacarosa [51] mostrado en la Figura 19, el cual es una poliésteramida con sacarosa en la estructura base del polímero, el alto grado de regioselectividad requiere de una modificación enzimática antes de llevar a cabo la polimerización química.

Para la síntesis de la poli (adipamida de sacarosa) se disolvió sacarosa en piridina y bis (2, 2,2-trifluoroetil) adipamina. La enzima utilizada fue “proleather” proveniente del Bacillus

sp. La reacción fue agitada magnéticamente y se llevó en atmósfera de nitrógeno a 45 °C por 5 días.

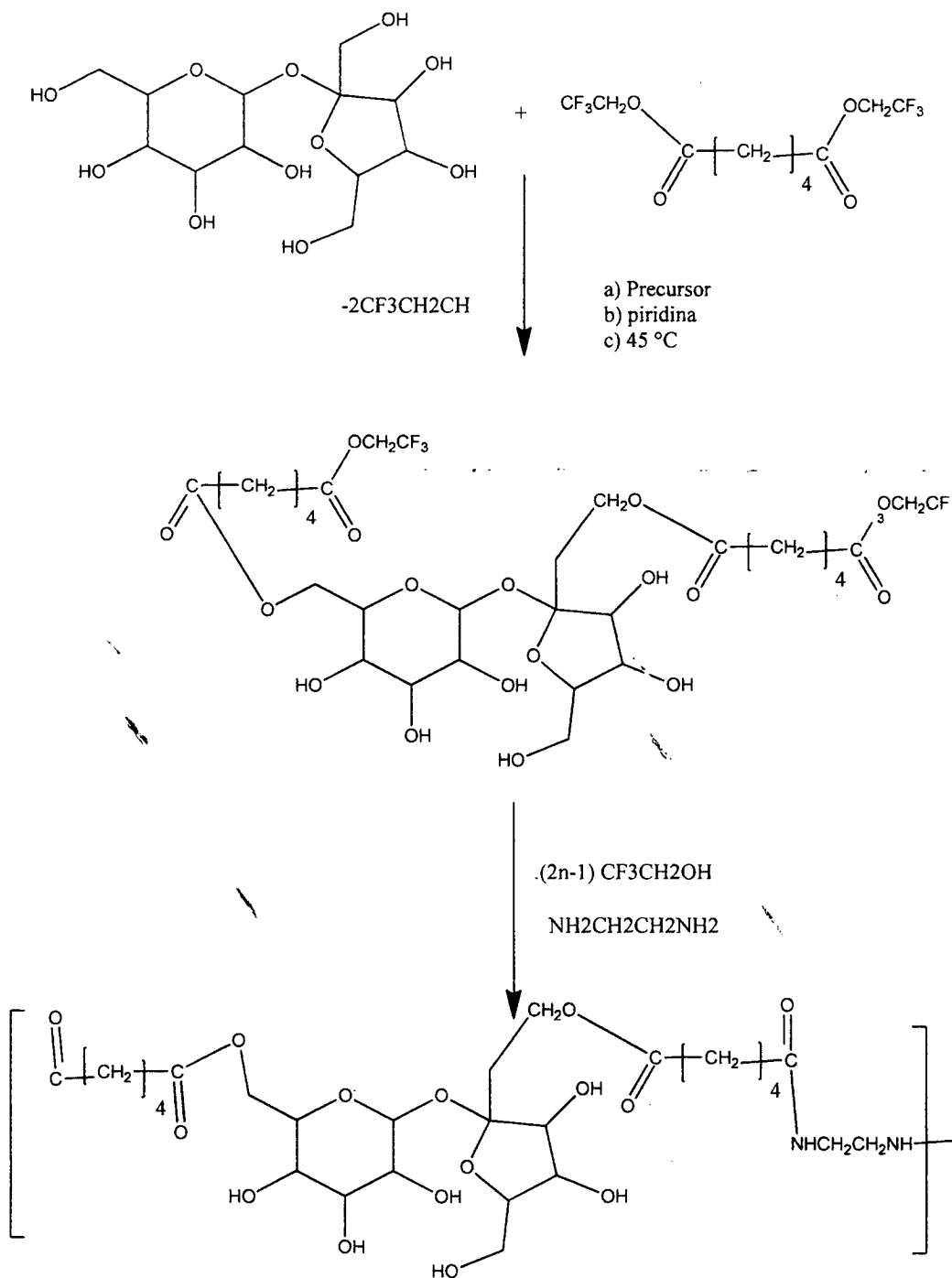


Figura 19. Síntesis del polímero de sacarosa modificado enzimáticamente.

Una vez obtenido la sacarosa 1',6-bis (tri-fluoroetil adipato) ésta fue purificada usando cromatografía en silica gel utilizando como eluentes acetato de etilo/metanol/agua.

La polimerización se llevó a cabo utilizando etilendiamina y N-metilpirrolidona, esta solución fue agitada por 24 h a 35 °C.

La poli (adipamida de sacarosa) resultante fue recolectada utilizando un evaporador y posteriormente fue lavada con acetona para su purificación. Una vez purificada se realizaron estudios de peso molecular obteniendo  $M_n= 4800$ ,  $M_w=8100$ .

Aunque no se han realizado más pruebas de caracterización se pretende su uso en aplicaciones biomédicas y farmacéuticas y su posible sustentabilidad como hidrogel.

## 6. ESTADO ACTUAL DEL ARTE

En resumen se encontraron reportados en la literatura un número reducido de documentos en los cuales se sintetizan hidrogeles base sacarosa, encontrando principalmente reportes en los cuales se modifica la sacarosa con el fin de utilizarla como agente entrecruzante de un homopolímero y posteriormente obtener el hidrogel de sacarosa.

Uno de los principales intereses sobre el uso de hidrogeles base sacarosa es su posible factibilidad de presentar respuestas a estímulos como el pH y la temperatura. Patil y colaboradores 1997 [48], propusieron la síntesis de un agente de entrecruzamiento (sacarosa 6.1'-diacrilato) SDA, el cual al reaccionar con diferentes polímeros presentó la capacidad de formar hidrogeles. Se llevaron a cabo pruebas de entrecruzamiento con poli (ácido acrílico), poli (acrilamida) y poli (sacarosa 1'-acrilato). Una vez obtenidos los hidrogeles de los diferentes polímeros se llevaron a cabo pruebas de degradación /hinchamiento a diferentes pH, observándose una tendencia hacia la degradación a un pH básico.

En cuando a la síntesis de hidrogeles se encontró que Seongbong y Kinam sintetizaron una molécula de sacarosa modificada con sustituyentes polimerizables, el monómero de sacarosa fue copolimerizado con monómeros hidrofóbicos como poli (propilen glicol), metacrilato y poli (etilen glicol). Éter metacrilato, usando un monómero de sacarosa como agente de entrecruzamiento (6,6'-di(N-metacriloil-6-amino caproil) sacarosa. El hidrogel fue degradado en pH 2 así como en soluciones básicas de pH 12 [52].

Posteriormente Seongbong y Kinam en 1999 sintetizaron monómeros a base de sacarosa con el fin de formar hidrogeles con la capacidad de ser termo-reversibles y degradables. Los nuevos monómeros sintetizados fueron la sacarosa 6-(N-metacriloil-6-aminocaproil) (MACS), sacarosa 6,6'-di(N-metacriloil-6-amino caproil) (DMACS), sacarosa 6-(N-metacriloil leucil) (MLS), y sacarosa 6-(N-metacriloil-11-amino undecanoil) (MAUS), el DMACS es un monómero de sacarosa bifuncional y fue usado como agente de entrecruzamiento [53].

Chen y Park en el 2000 sintetizaron un monómero de sacarosa modificado mediante la adición de dobles enlaces, esta modificación se logró al reaccionar la sacarosa con glicidil acrilato, una vez obtenida la sacarosa modificada se llevó a cabo la polimerización que resultó en redes de entrecruzamiento del polímero de sacarosa formando el hidrogel. Este polímero presentó alta porosidad y excelentes propiedades de hinchamiento tanto en medio ácido como básico.

Shanth y colaboradores 2001, sintetizaron un hidrogel de acrilato de sacarosa y vinil pirrolidona, el hidrogel sintetizado tiene la propiedad de responder a los cambios de pH, además de presentar un hinchamiento mayor dentro de pH básicos como el de fluidos intestinales, y un menor hinchamiento a pH ácido como los de ácidos estomacales.

Recientemente How y colaboradores (2006) propusieron la síntesis de microesferas de hidrogel de sacarosa mediante una síntesis en dos pasos, primero utilizando una polimerización en solución con el fin de modificar la sacarosa y polimerizarla con epiclorohidrina, posteriormente se llevó a cabo el entrecruzamiento en una suspensión fase reversa. Las microesferas presentaban una superficie blanda y esférica sin muestra de rugosidad. Los diámetros promedios observados fueron de 200-500 micras y se logró un porcentaje de hinchamiento de 94.13 %.

Actualmente Ali Pourjavadi y colaboradores (2008) han sintetizado un hidrogel superabsorbente al copolimerizar óxido de sacarosa y quitosan. En este trabajo se realizaron variaciones en la concentración del óxido de sacarosa y se observó que a mayor cantidad del mismo disminuía el tamaño de poro y por ende el hinchamiento del hidrogel otorgándole mejores propiedades mecánicas. En cambio a menor concentración las propiedades de hinchamiento eran mejores [46].

## 7. AREAS DE OPORTUNIDAD

Aun cuando existen diversos estudios sobre la síntesis de hidrogeles de sacarosa, no se ha profundizado en su caracterización y en la evaluación de sus propiedades físicas y mecánicas. Una de las principales aplicaciones de los hidrogeles en general, es el uso de los mismos con el fin de ser implantados en el cuerpo humano, es en este campo donde toman gran importancia sus propiedades mecánicas como la resistencia al impacto, tensión, elongación, entre otras.

En el caso de los hidrogeles base sacarosa no se encontraron datos referenciados sobre las propiedades mecánicas, por lo que existe un amplio campo de investigación en esta área.

Por otra parte la biocompatibilidad de los hidrogeles de sacarosa es otro punto de partida para futuras investigaciones, durante la revisión bibliográfica no se encontraron reportes sobre implantes de hidrogeles en superficies cutáneas vivas empleando hidrogeles de sacarosa.

Uno de los puntos de mayor relevancia fue la síntesis del hidrogel superabsorbente de quitosan-sacarosa, en la cual se realiza una modificación a la sacarosa con el fin de utilizarla como agente entrecruzante, este agente entrecruzante puede llegar a ser empleado en la síntesis de nuevos hidrogeles utilizando diferentes moléculas orgánicas como la quitina y la amilosa abriendo un campo de investigación aún no explorado que prometa obtener biomateriales con alto % de absorción con posible aplicación en ingeniería de tejidos.

## 8. CONCLUSIONES

Durante la revisión bibliográfica se encontraron trabajos sobre la síntesis de monómeros de sacarosa y su polimerización con el fin de obtener polímero biodegradable o biocompatibles, Sin embargo existen pocos trabajos reportados sobre la síntesis de hidrogeles de sacarosa y la evaluación de sus propiedades.

Finalmente se recopilaron diversos reportes en los cuales se modifica la sacarosa con el fin de ser utilizada como agente entrecruzante de un polímero, por ejemplo, la poliacrilamida o el poliácido acrílico.

Por otra parte existen reportes en los cuales se sintetizaba el agente entrecruzante así como un monómero de sacarosa, principalmente modificados en los carbonos 6, 6' y 1' que son los que presentan menor impedimento estérico y por lo tanto su modificación puede llevarse a cabo con mayor facilidad.

La aplicación de los hidrogeles de sacarosa es reducida debido principalmente a las débiles propiedades mecánicas, básicamente se han enfocado en aplicaciones farmacéuticas utilizando el hidrogel de sacarosa como recubrimiento de medicamento o como sistemas de liberación de fármacos al introducir el medicamento en los poros del hidrogel.

Actualmente se realizan investigaciones sobre la respuesta de los hidrogeles de sacarosa a estímulos químicos ( pH ) y térmicos, así como la capacidad de hinchamiento del hidrogel en presencia de soluciones acuosas con diferentes tipos de sales.

La respuesta a diversos estímulos así como su capacidad de reversibilidad le otorga a los hidrogeles el nombre de “ materiales inteligentes”.



## 10. REFERENCIAS

- 1) Eun S. Gil; David J. Frankowski; Richard J. Spontak; Samuel M. Hudson. *Biomacromoleculas*, 2005, 6, 3079.
- 2) Jindrich Kopecek; Jiyuan Yang. *Polymer International*, 2005, 56:1078.
- 3) L.L. Barré; A.S. Vaughan; S. J. Sutton. *Journal of Materials Science*, 2007, 42.
- 4) J. Kost; R. Langer; N. Peppas. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, 1987, 95.
- 5) C. Deng; L. Z. He; M. Zhao; D. Yang; Y. Liu. *Carbohydr Polym*, 2007, 69, 583.
- 6) J. Berger; M. Reist; A. Chenite; Felt-Baeyens; J. M. Mayer; R. Gurny. *Int J Pharm*, 2005, 288, 197.
- 7) Z. Kresa; J. Rems; O. Wichterle. *Arch Otholaryngol*, 1973, 17, 360.
- 8) Krejčí L,R. Harrison; O. Wichterle; *Arch Ophthal*, 1970, 84, 76.
- 9) <http://www.eis.uva.es/~macromol/curso05-06/medicina/hidrogeles.htm> (consultado 10 junio de 2010)
- 10) M. Carrillo; M. Vivas; L. Jimenez, L. Hernandez; M. Ramirez. *Revista Iberoamericana de Polimeros*, 2009, 10, 4.
- 11) W. Oppermann; B. Lindemann ; B. Vöogerl. *Chemical Society, Washington, DC*, 2003, 37.
- 12) Odian G. *Principles of Polymerization*, 4th edn. Wiley, Hoboken, NJ, 2004.
- 13) Y. Tanaka; JP. Gong ; Y. Osada. *Prog Polym Sci*, 2005 , 30,1
- 14) Y. Okumura; K. Ito. *Adv Mater*, 2001, 14, 485
- 15) C. Zhao; Y. Domon; Y. Okumura; S. Okabe; M. Shibayama; K. Ito. *J Phys Condens Matter*, 2005, 17, S2841.
- 16) J. Reguera; A. Fahmi; P. Moriarty; A. Girotti; JC. Rodriguez-Cabello. *J Am Chem Soc* 2004, 126, 13212.
- 17) J. Kopecek; A. Tang; C. Wang; RJ; Stewart. *Macromol Symp* 2001, 174, 147.
- 18) GWM Vandermeulen; HA. Klok. *Macromol Biosci*, 2004, 4,383.
- 19) K. Ulbrich; j. Strohalm; J. Kopecek. *Biomaterial*, 1982, 3, 150.
- 20) P. Rejmanová; J. Pohl; M. Baudys; V. Kostka; J. Kopecek. *Makromol Chem*, 1983, 184, 2009.

- 21) V. Subr; R. Duncan; J. Kopecek. *J Biomater Sci Poly*, 1990, 1, 261.
- 22) T. Miyata; T. Asami; T. Uragami. *Nature*, 1999, 399, 766.
- 23) ZR. Lu; P. Kopeckova; J. Kopecek. *Macromol Biosci* 3, 296.
- 24) S. Nagahara; T. Matsuda. *Polim Gels Networks* 1996, 4, 111.
- 25) AA. Thomas; IT. Kim; PF. Kiser. *Tetrahedron Lett* 2005, 46, 8921.
- 26) K.R. Kamath; K. Park. *Polymer Gels and Networks* 1995, 3, 243.
- 27) A.C. Albertsson. *Degradable polymers J.M.S. Pure Appl Chem* 1993, 30, 757.
- 28) K. Park; W.S.W. Shalaby, H.Park. *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*. 1993
- 29) P. Perez. *Sistemas polimericos inteligentes con entrecruzamiento biodegradable*. 2007
- 30) X.Z. Zhang; G.M. Sun; D.Q. Wu. *J of Material Science- Materials in Medicine*, 2004, 15, 8.
- 31) M. A. Godshell. *Int. Sugar J* 2001, 103, 378.
- 32) D. K. Plant, *Biodegradable polymers, Rapra Technology*, 2006.
- 33) W. N. Haworth; H. Gregory; K.F. Wiggins. *Jornal of Chemical Society* 1946, 488.
- 34) N.S. Patil; Y. Li; D. G. Rethwisch; J. S. Dordick, *J polym Sci Part A: Polym Chem* 1997, 35, 2221.
- 35) X. Chen; B. D. Martin; T. K. Linhardt ; B.D. Neubauer; J. S. Dordick; *Carbohid Polym* 1995, 28, 15.
- 36) L. Ferreira; M. Vidal; C. F. Geraldes; M. H. Gil. *Carbohyd Polym* 2000, 41, 15.
- 37) X. Liu; J. S. Dordick. *Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1997, 37, 1665.
- 38) J. Chen ; K. Park; *Carbohyd Polym* 2000, 41, 259.
- 39) N. d. Sachinvala; M. H. Litt; W. P. Niemezura; J. D. Williams. *First Pacific Polymer Conference*, 1989.
- 40) W. Frischela, E. Leupold; Ml Schilnghan. *Eur. Pat 0218150 1987 World Patent Index*
- 41) M. C. Strumia; M. N. Zamora, H.E. Bertorello. *J Applied Polym Sci : Applied Polym Symp* 1991 49, 914.
- 42) K. L. Shantha; D.R.K. Harding. *J of Applied Polym Sci*. 2002, 84, 2597.
- 43) K. Park; W. S. W. Shalaby; P. Park. *Biodegradable Hydrogeles for Drug Delivery*. 1993.

- 44) G.P. Misra; R.A. Siegel. *J Controlled Release* 2002, 81,1.
- 45) T.P. Richardson; M.C. Peters; A.B. Ennett; D. J. Mooney. *Nature Biotechnol* 2001, 19, 1029.
- 46) A. Pourjavadi; V. Aghajani; H. Ghasemzadeh. *J of Applied Polym S*, 2008, 109, 2655.
- 47) D. De Wit; R. Van Den Berg; L. A. Johansson; F. Van Rantwijk; L. Matt; A. P. Kieboom. *Carbohydr Res*, 1992, 224, 253.
- 48) N. Patil; Y. Li; D. Rethwisch; J. Dordick. *Biotechnology Research* , 1997 .
- 49) S.J. Shich; M.C. Zimmerman; J.R. Parsons. *Polym Sci*, 1989 14. 679.
- 50) X. Hou; J. Yang; D. Huang; K. Yao. *Jornal of Applied Polym Sci.*, 2006, 102, 5934
- 51) D.R. Patil. J.S. Dordick. G. Rethwisch. *Macromolecules*, 1991, 24, 3462
- 52) J. Seongbong; P. Kinam *American Chemical Society*, 1998,
- 53) J. Seongbong; P. Kinam *ACS Symposium Series* 199, 737 (*Polysaccharide applications*)