

MÁSTER EN INGENIERÍA DE MATERIALES AVANZADOS
TRABAJO FIN DE MÁSTER

***HIDROGELES BASADOS EN
POLISACÁRIDOS PARA APLICACIONES
BIOMÉDICAS***

Alumno: David Toribio Ruiz

Directora: Ainhoa Lejardi Meavebasterretxea

Curso: 2020-2021

Fecha: Bilbao, 1, Septiembre, 2021

RESUMEN

Los hidrogeles han obtenido una gran importancia en los últimos años debido a la infinidad de aplicaciones descubiertas y al avance de la investigación. Muchos de ellos están formados a partir de compuestos naturales, lo que es esencial para conseguir una reducción sustancial en la contaminación y la posibilidad de integrarlos en los seres humanos sin correr ningún tipo de riesgo. Además, muchos de ellos son muy beneficiosos para la ingeniería de tejidos, el suministro de fármacos y el tratamiento de enfermedades, aplicaciones que anteriormente eran más complejas debido a los métodos utilizados en su tratamiento. En el presente informe, se recogen los polisacáridos naturales más importantes utilizados en la fabricación de hidrogeles como la celulosa y el quitosano y sus características más destacadas. La finalidad es mostrar y analizar las diferentes aplicaciones de estos polisacáridos dentro del sector biomédico, los avances y estudios obtenidos en los últimos años y el futuro que pueden llegar a tener tanto en este sector como en muchos otros relacionados.

Palabras clave: Hidrogel, polisacáridos, ingeniería biomédica.

ABSTRACT

Hydrogels have gained great importance in recent years due to the numerous applications that have been discovered and the progress of research. Many of them are made from natural compounds, which is essential to achieve a substantial reduction in contamination and the possibility of safely integrating them into humans. In addition, many of them are highly beneficial for tissue engineering, drug delivery and disease treatment, applications that were previously more complex due to the methods used in their treatment. In this report, the most important natural polysaccharides used in the manufacture of hydrogels such as cellulose and chitosan and their salient characteristics are presented. The aim is to show and analyze the different applications of these polysaccharides within the biomedical sector, the advances and studies obtained in recent years and the future they may have in this sector as well as in many other related sectors.

Keywords: Hydrogel, polysaccharide, biomedical Engineering.

JARRAITU

Hidrogelek garrantzi handia lortu dute azken urteotan, aurkitutako aplikazio ugariaren eta ikerketaren aurrerapenaren ondorioz. Horietako asko konposatu naturalez osatuta daude, eta hori funtsezkoa da kutsadura nabarmen murrizteko eta gizakiengan inolako arriskurik gabe integratzeko. Gainera, horietako asko oso onuragarriak dira ehunen ingeniartzarako, farmakoen hornidurarako eta gaixotasunen tratamendurako; izan ere, lehen, aplikazio horiek konplexuagoak ziren, tratamenduan erabilitako metodoengatik. Txosten honetan jasotzen dira hidrogelen fabrikazioan erabiltzen diren polisakarido natural garrantzitsuenak, hala nola zelulosa eta quitosanoa, eta horien ezaugarri nabarmenenak. Helburua da sektore biomedikoan polisakarido horiek dituzten aplikazioak erakustea eta aztertzea, bai eta azken urteetan lortutako aurrerapenak eta azterlanak eta sektore horretan nahiz lotutako beste askotan izan dezaketen etorkizuna ere.

Hitz gakoak: Hidrogela, polisakaridoak, ingeniaritza biomedikoa.

INDICE

RESUMEN.....	I
ABSTRACT.....	I
JARRAITU.....	II
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. CONTEXTO Y BENEFICIOS DEL ESTUDIO.....	3
3. OBJETIVOS.....	4
4. ESTADO DEL ARTE	4
4.1. INTRODUCCIÓN.....	4
4.2. CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES EXISTENTES	5
4.2.2. COMPOSICIÓN POLIMÉRICA	6
4.2.3. CONFIGURACIÓN	7
4.2.4. TIPO DE ENLACE	7
4.2.5. APARIENCIA FÍSICA.....	8
4.2.6. RED ELECTRÓNICA.....	8
4.2.7. EMISIÓN DE SUSTANCIA O FÁRMACO	8
4.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS HIDROGELES	9
4.3.1. CAPACIDAD DE HINCHAMIENTO.....	9
4.3.2. LIBERACIÓN CONTROLADA Y MODIFICADA	13
4.3.2.1. LIBERACIÓN CONTROLADA MEDIANTE DIFUSIÓN	13
4.3.2.2. LIBERACIÓN POR CONTROL QUÍMICO	15
4.3.2.3. LIBERACIÓN CONTROLADA MEDIANTE HINCHAMIENTO	15
4.3.3. MUCOADHESIVIDAD	16
4.4. TIPOS DE POLISACÁRIDOS UTILIZADOS EN HIDROGELES.....	19
4.4.1. QUITOSANO	22
4.4.2. ALGINATO	23
4.4.3. CELULOSA.....	24
4.4.4. ALMIDÓN	26
4.4.5. CARRAGENANO.....	28
5. METODOLOGÍA	29
5.1. APLICACIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS HIDROGELES EN EL SECTOR BIOMÉDICO	29
5.1.1. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS Y OTROS COMPUESTOS.....	30
5.1.2. TERAPIA CELULAR Y REGENERACIÓN DE TEJIDOS.....	31
5.1.3. REPARACIÓN DE HUESOS Y CARTÍLAGOS	32
5.1.4. CURACIÓN DE HERIDAS.....	34
5.1.5. ANTI-ADHERENCIAS POSTOPERATIVAS	36

5.1.6. TERAPIA CONTRA EL CÁNCER	37
5.1.7. UTILIZACIÓN EN LENTES DE CONTACTO	38
5.1.8. FABRICACIÓN DE PRODUCTOS DE HIGIENE MÉDICA.....	39
5.1.9. BIO-TINTAS PARA IMPRESIÓN EN 3D.....	40
5.2. PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO.....	42
6. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS.....	43
7. BIBLIOGRAFÍA.....	44

INDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Esquema y componentes de un hidrogel estándar. Fuente: BASF.</i>	1
<i>Figura 2: Principales empresas de tecnología médica en el año 2019.</i>	3
<i>Figura 3: a) Polímero natural injertado sobre un polímero sintético seguido de reticulación. b) Polímero sintético injertado sobre polímero natural seguido de reticulación. c) Mezcla de polímero natural y sintético reticulado para formar una estructura de hidrogel híbrido (Kshitij Gupta, 2016).</i>	6
<i>Figura 4: Estructura de un hidrogel semi-IPN y uno convencional (Arnaldo Ramírez, 2015).</i>	7
<i>Figura 5: a) Estructura polimérica amorfa. b) Estructura polimérica cristalina ((UBA)).</i>	7
<i>Figura 6: Pruebas de hinchamiento realizadas a xerogeles (E. Orozo-Guareño, 2011).</i>	10
<i>Figura 7: Esquema representativo del proceso de hinchamiento que sufre un xerogel hasta convertirse en un hidrogel en un tiempo determinado (Frigola, 2019).</i>	11
<i>Figura 8: Variación del hinchamiento de un hidrogel con el tiempo (o) y su cinética de orden dos (Δ) (Issa Katime, 2005).</i>	12
<i>Figura 9: Esquema gráfico del sobrehinchamiento de un hidrogel (Martínez, 2016).</i>	12
<i>Figura 10: Diferentes tipos de liberación controlada: a) Difusión desde un sistema reservorio; b) difusión desde un sistema matricial; c) hinchamiento; d) erosión homogénea (control químico); e) erosión heterogénea (control químico).</i>	13
<i>Figura 11: Diferencia entre un (b, c) hidrogel con una estructura no porosa y un (c, d) hidrogel con estructura porosa (Alena Sergeeva, 2019).</i>	14
<i>Figura 12: Liberación controlada por difusión de fármacos. (1) Sistema tipo matricial (2) Sistema tipo reservorio (Thorat, 2012).</i>	15
<i>Figura 13: Ejemplo de mucoadhesividad de un hidrogel en la cavidad bucal (Excipients, s.f.).</i>	16
<i>Figura 14: Imagen de un tejido formado por un hidrogel capaz de adherirse a la mucosa de células epiteliales para liberar el fármaco a lo largo del tiempo (Daniel J. Hall, 2011).</i>	18
<i>Figura 15: Número de publicaciones sobre polisacáridos por año (Vanessa Bertolino G. C., 2020).</i>	21
<i>Figura 16: Estructura orgánica de a) la quitina y b) el quitosano (P.S. Bakshi, 2020).</i>	22
<i>Figura 17: (a) Estructura química del alginato y distribución de los bloques. (b) Mecanismo de reticulación del alginato según el modelo de "egg box" (Andrea Doderó, 2021).</i>	24
<i>Figura 18: Estructura molecular de la celulosa. (Heinze, 2016).</i>	25
<i>Figura 19: Procesos comunes para el desarrollo de hidrogeles basados en celulosa (Li Ching Wong, July 2021).</i>	26
<i>Figura 20: Estructura orgánica del almidón (Anónimo, 2021).</i>	27
<i>Figura 21: Liberación de fármacos de un hidrogel debido a cambios en las propiedades del medio (Ian P. Harrison, 2018).</i>	30
<i>Figura 22: Formación de 'Scaffolds' mediante un hidrogel para la regeneración de células neuronales (Angelo Accardo, 2017).</i>	32
<i>Figura 23: Proceso de regeneración de un hueso o cartilago mediante la inoculación de un hidrogel en la zona afectada (Mei Liu, 2017).</i>	33

<i>Figura 24: Curación de heridas mediante un hidrogel con capacidad antibacteriana (Wen - Can Huang, 2020).</i>	35
<i>Figura 25: Ejemplo gráfico de un hidrogel aplicado por apósito haciendo de andamio para la cicatrización rápida y eficaz de una herida (Wood, 2015).</i>	36
<i>Figura 26: Ejemplo de un hidrogel aplicado en un defecto de la pared peritoneal de un conejo (Linjiang Song, 2016).</i>	37
<i>Figura 27: Esquema gráfico de la adición de un hidrogel basado en polisacáridos para la fabricación de lentes de contacto (Ho-Joong Kim, Hydrogel lenses functionalized with polysaccharide for reduction of protein adsorption, 2015)</i>	39
<i>Figura 28: Estructura de una compresa de uso sanitario formada por un hidrogel superabsorbente (S M Fijul Kabir, 2018).</i>	40
<i>Figura 29: Proceso de bio-impresión 3D de hidrogeles (C. Echalié R. L.-T., 2017).</i>	41

INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Tipos de 'Scaffold' base hidrogel para tratar el cáncer.</i>	<i>38</i>
<i>Tabla 2: Planificación del proyecto - Diagrama de Gantt.</i>	<i>42</i>

1. INTRODUCCIÓN

Un hidrogel es una estructura de red tridimensional inteligente que es capaz de absorber grandes cantidades de agua. Debido a esta característica, y la principal de los hidrogeles, son un tema de gran interés en la investigación científica para utilizar su potencial en aplicaciones que necesitan de alta tecnología. El primer hidrogel aparece en el año 1954, de la mano de *Wichterle y Lim*. (Kokkarachedu Varaprasad, 2017)

A pesar de su alta capacidad de absorción de agua y fluidos biológicos, estas redes tridimensionales de polímeros reticulados son insolubles. El proceso de absorción lo genera la interacción entre las cadenas poliméricas y el agua o fluido biológico a través de fuerzas capilares, osmóticas y de hidratación, ya que provocan la expansión de las redes de cadenas. Dependiendo del comportamiento de flujo en estado estacionario estos pueden clasificarse en débiles o fuertes.

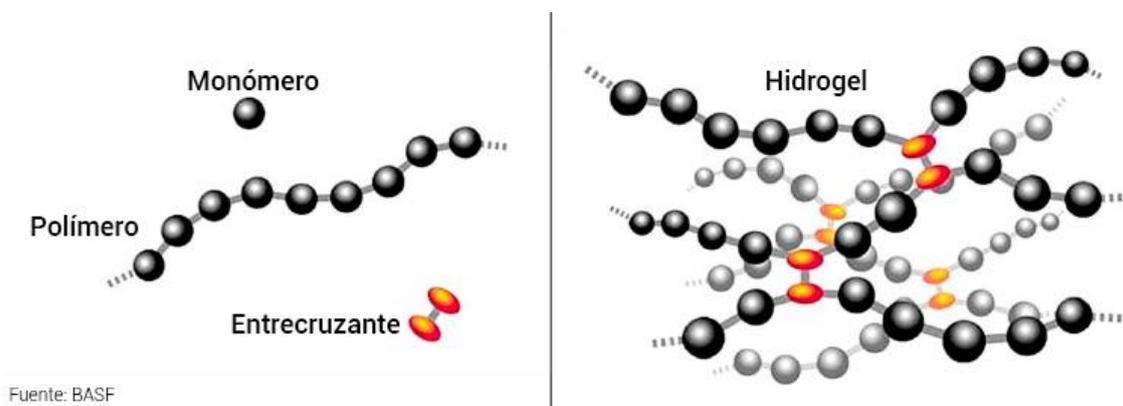


Figura 1: Esquema y componentes de un hidrogel estándar. Fuente: BASF.

Actualmente, los hidrogeles se están aplicando en el sector alimentario, en el farmacéutico, en implantes biomédicos, en ingeniería de tejidos y medicamentos regenerativos, en inmovilidad o encapsulación celular, en separación de biomoléculas o células materiales de barrera para regular las adherencias biológicas, en biosensores y en dispositivos microelectromecánicos biomédicos. Además, los hidrogeles han sido utilizados para fabricación de músculos artificiales, la administración controlada de fármacos, lentes de contacto, apósitos y como superabsorbentes. (Kokkarachedu Varaprasad, 2017)

Durante los últimos años, los hidrogeles han ganado terreno respecto a otros materiales funcionales existentes que se utilizan para innumerables aplicaciones. Es en parte, debido a que cada vez el espectro de monómeros y macrómeros funcionales es mayor, ampliando las aplicaciones en las que puede ser utilizado.

Aun así, los hidrogeles también presentan una serie de inconvenientes o desventajas. La baja resistencia a la tracción de algunos hidrogeles hace que su utilización en aplicaciones de carga sea muy comedida ya que estos pueden llegar a disolverse o a desplazarse del lugar deseado. Normalmente, no es un problema significativo, ya que en la mayoría de aplicaciones convencionales como el suministro de medicación mediante inyecciones esta propiedad no afecta negativamente.

Los verdaderos problemas de los hidrogeles en el sector biomédico están relacionados con la cantidad y homogeneidad de su composición, especialmente los de composición hidrofóbica. El gran tamaño de los poros y el alto contenido en agua suele provocar una rápida liberación de la sustancia y, por tanto, la aplicación mediante inyección de estos productos puede no ser efectiva. Esto es debido a que algunos no tienen la capacidad de deformarse para ser inyectados. (Sweta Garg, 2016) Otros inconvenientes que pueden aparecer son su alto costo, la difícil manejabilidad, la falta de adherencia y la dificultad de cargar con fármacos o nutrientes.

Por otra parte, las ventajas con las que cuentan los hidrogeles son un alto grado de flexibilidad muy similar al del tejido natural, la capacidad de liberar fármacos y nutrientes en el momento necesario, son biocompatibles, biodegradables, pueden ser inyectados, son capaces de percibir los cambios de pH o temperatura, poseen buenas propiedades de transporte y son sencillos de modificar. (Lalita Chauhan, 2019)

En el presente informe se tratan los hidrogeles basados en cadenas de monosacáridos, es decir, polisacáridos, aplicados al sector de la biomedicina. Por otra parte, se va a tratar de clasificar los distintos tipos de hidrogel existentes y los tipos de polisacáridos potenciales para este tipo de hidrogeles.

2. CONTEXTO Y BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Actualmente en España hay más de 600 empresas dedicadas a la investigación biomédica de forma directa e indirecta. A esta cifra hay que sumar todas las industrias que utilizan las aplicaciones descubiertas en sus propios procesos, ya sea para aplicarlas al ser humano o para la creación de productos. Una de las empresas más importantes de España y la que sigue liderando el sector de la producción científica biotecnológica en este país es BTI (BioTechnology Institute).

Por sexto año consecutivo, este instituto tecnológico ha conseguido realizar el mayor número de publicaciones científicas relacionadas con la biotecnología, un total de 28, seguida de Pharmamar y Janssen con 18 publicaciones cada una.

BTI es una empresa ubicada en Vitoria–Gasteiz especializada en biotecnología y biomedicina cuya actividad principal se basa en dos áreas importantes de trabajo: la implantología oral y la medicina regenerativa. Es por ello que es el proveedor de implantes dentales más versátil y más innovador a nivel internacional. (Vitoria/Euskadi, 2021).

A nivel mundial, la biomedicina está mucho más avanzada que en nuestro país, debido a la situación y al aporte económico que se destina a este campo. Es por ello, que las mayores empresas a escala global son privadas, como Johnson and Johnson y Pfizer (famosa por la creación de una vacuna efectiva frente al SARS-CoV-2) la cual se dedica mayormente a la fabricación de nuevos fármacos destinados a enfermedades cardiovasculares, infecciosas, del sistema nervioso central y trastornos metabólicos. Cabe destacar que también ofrece productos para el uso en animales, lo que también implica una ventaja destacable en el área de la veterinaria.



Figura 2: Principales empresas de tecnología médica en el año 2019.

3. OBJETIVOS

Esta revisión bibliográfica trata de analizar e informar de la situación actual en la que se encuentran los hidrogeles naturales, en este caso fabricados con polisacáridos, dentro del mundo de la biomedicina. Para ello, hay que seguir una serie de objetivos, siendo el principal dar a conocer las tecnologías más novedosas relacionadas con los hidrogeles y comparar las diferentes aplicaciones en las que son utilizados.

Para conseguir mostrar estos datos detalladamente se deben de seguir una serie de objetivos:

- Explicación detallada del origen, características principales y tipos de hidrogeles.
- Clasificación de los diferentes polisacáridos a los que hace referencia esta revisión.
- Búsqueda de estudios e investigaciones recientes acerca de hidrogeles basados en polisacáridos.
- Determinación en base a la información de los últimos años, del futuro de esta tecnología en el sector de la biomedicina.

Todos estos objetivos son importantes, para comprender el éxito de estos productos actualmente y el camino que les queda por recorrer.

4. ESTADO DEL ARTE

4.1. INTRODUCCIÓN

El término hidrogel se utiliza para denominar a un tipo de material de base polimérica caracterizado por su extraordinaria capacidad para absorber agua y diferentes fluidos. (J.L. Escobar, Julio 2002) La capacidad hidrofílica de estos geles se produce debido a grupos como: -OH, -COOH, -CONH₂, y -SO₃H. La propiedad de absorber agua les convierte en materiales de gran interés, sobre todo en el campo de la biomedicina, como sistemas de liberación controlada y/o sostenida de principios activos, dispositivos para diagnóstico, sustrato para el cultivo de células, geles para electroforesis, desintoxicantes sanguíneos, membranas para hemodiálisis, sistemas terapéuticos biodegradables o lentes de contacto e implantes. Estos hidrogeles se consiguen, mediante la polimerización y el entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros, mono o polifuncionales. Las características de estos monómeros y el grado de entrecruzamiento, son los que determinan las propiedades de hinchamiento del xerogel (hidrogel seco) y por tanto su aplicabilidad. En la mayoría de casos, un solo monómero no es capaz de proporcionar al mismo tiempo altas propiedades mecánicas y una gran retención de agua, es por ello necesario recurrir a la copolimerización. Gracias a la copolimerización se puede obtener un equilibrio notable de las dos propiedades mencionadas anteriormente. Los monómeros más utilizados para preparar hidrogeles pueden dividirse estructuralmente en tres categorías importantes:

- **Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables.** En este grupo pueden incluirse la N-vinil-2-pirrolidona, el metacrilato de 2-hidroxietilo, etc.
- **Monómeros con grupos funcionales ionizables,** como los ácidos acrílicos, metacrílicos, 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, ácido vinil-sulfónico, acrilamida, meta acrilamida. Los hidrogeles preparados a partir de estos monómeros absorben, por lo general, grandes cantidades de agua. Debido a esa absorción presentan propiedades mecánicas muy bajas por sí solos. Es por ello, que las estructuras pertenecientes a este grupo únicamente se utilizan para modificar otros monómeros con menor capacidad hidrofílica.
- **Monómeros cuyo grupo lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal: monómeros zwitteriónicos.**

En la siguiente clasificación, se podrán relacionar este tipo de monómeros con el tipo de hidrogel y ver la importancia que tienen los monómeros y sus propiedades a la hora de su obtención.

4.2. CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES EXISTENTES

Los hidrogeles tienen diferentes propiedades y características dependiendo de su estructura o finalidad. Su clasificación se puede realizar dependiendo de diversos factores importantes. En este caso, son siete factores, que engloban tanto el origen del hidrogel, como su composición polimérica, su configuración, el tipo de enlace, la apariencia física, la red electrónica y la emisión de sustancia.

4.2.1. ORIGEN Y SÍNTESIS

Dependiendo del origen del hidrogel y de su naturaleza, estos pueden clasificarse en tres grandes grupos:

- **Hidrogeles naturales:** Este tipo de hidrogeles existen de forma natural en el medio ambiente y no necesitan ser sintetizados. Algunos ejemplos de hidrogeles naturales son la mucosa, la zona vítrea del cartílago de los ojos, los tendones y los coágulos de sangre.
- **Hidrogeles sintéticos:** Este tipo de hidrogeles está sintetizado artificialmente y adquiere propiedades similares a las de los hidrogeles naturales. Estos han sido considerados como potenciales candidatos para imitar y sustituir a los naturales.
- **Hidrogeles semisintéticos o biohíbridos:** Los hidrogeles semisintéticos se preparan mediante una síntesis química parcial. Estos se utilizan cuando la molécula precursora tiene una estructura demasiado compleja o la síntesis total es muy costosa. La potencia, estabilidad y seguridad de este tipo de hidrogeles puede superar sin problemas a la de la biomolécula original, es decir, los

hidrogeles semisintéticos pueden realizar por sí mismos la tarea de los hidrogeles naturales. (Peppas NA, 2000).

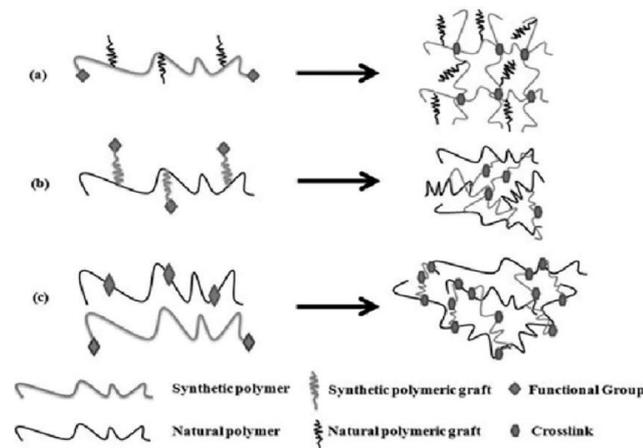


Figura 3: a) Polímero natural injertado sobre un polímero sintético seguido de reticulación. b) Polímero sintético injertado sobre polímero natural seguido de reticulación. c) Mezcla de polímero natural y sintético reticulado para formar una estructura de hidrogel híbrido (Kshitij Gupta, 2016).

4.2.2. COMPOSICIÓN POLIMÉRICA

Cuando se prepara un hidrogel, uno de los factores que se tienen en cuenta es su composición. Es por ello, que dependiendo del monómero o grupo de monómeros que lo forme, adquiere unas propiedades determinadas. Hay cuatro tipos de hidrogeles dentro de este grupo:

- **Hidrogeles homopoliméricos:** están formados por una red polimérica que deriva de un solo tipo de monómero. Los homopolímeros pueden llegar a tener una estructura esquelética reticulada dependiendo siempre de la naturaleza del polímero y de la técnica de polimerización utilizada. (Takashi L, 2007).
- **Hidrogeles copoliméricos:** se forman a partir de dos especies diferentes de monómeros teniendo al menos un componente de naturaleza hidrofílica. Su configuración se dispone aleatoria a lo largo de la cadena polimérica.
- **Hidrogeles de red semi-penetrante (Semi-IPN):** se producen cuando un polímero es lineal y este penetra en otra red reticulada sin ningún otro tipo de unión química. Este tipo de configuración es capaz de conservar mucho más eficazmente la velocidad de respuesta frente a cambios de pH y temperatura (N., 2013).

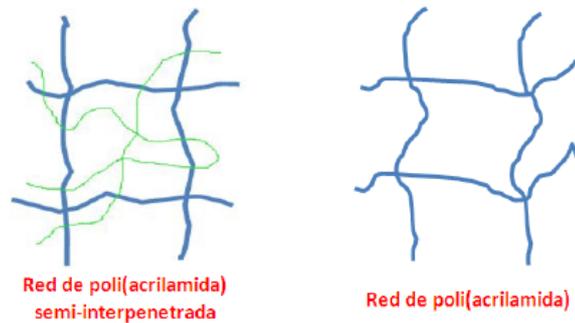


Figura 4: Estructura de un hidrogel semi-IPN y uno convencional (Arnaldo Ramírez, 2015).

- **Hidrogeles multipolímero interpenetrantes (IPN):** están formados por dos componentes poliméricos de naturaleza sintética y/o natural reticulados independientes, contenidos en forma de red. Normalmente la configuración de estos hidrogeles la forma un polímero reticulado y un polímero no reticulado. (Hacker MC, 2011).

4.2.3. CONFIGURACIÓN

La clasificación de los hidrogeles respecto a su configuración depende tanto de la estructura física como de la composición química. Se pueden clasificar en tres grandes grupos de importancia:

- **Hidrogeles amorfos:** la configuración posee átomos que se encuentran en desorden y no poseen una disposición ordenada.
- **Hidrogeles semicristalinos:** estos hidrogeles contienen una configuración polimérica formada por una mezcla de fases amorfas y cristalinas.
- **Hidrogeles cristalinos:** la configuración está compuesta por átomos ordenados y empaquetados que se repiten a lo largo del espacio.

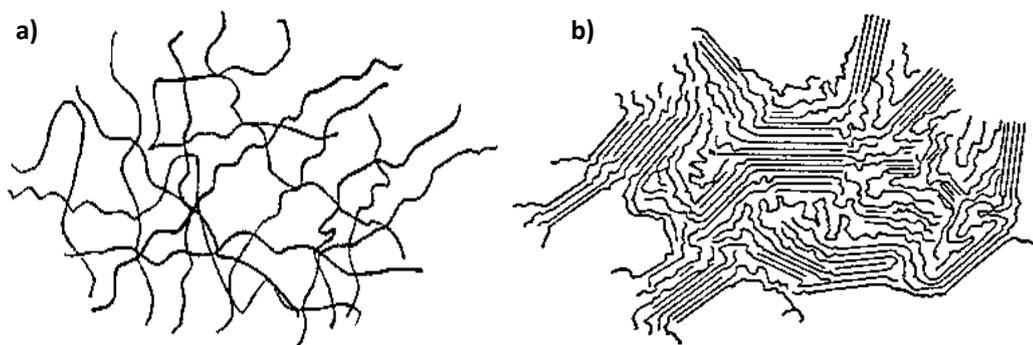


Figura 5: a) Estructura polimérica amorfa. b) Estructura polimérica cristalina ((UBA)).

4.2.4. TIPO DE ENLACE

Según el tipo de las uniones de los enlaces cruzados de los hidrogeles, estos pueden dividirse en dos grupos que se basan en la naturaleza química y física de estos enlaces.

- **Redes de enlaces cruzados de naturaleza química:** las uniones de este tipo de enlaces son permanentes.
- **Redes de enlaces cruzados de naturaleza física:** en este caso, las uniones son transitorias ya que surgen de cualquiera de las cadenas poliméricas existentes. Se producen interacciones iónicas, enlaces de hidrógeno e interacciones de carácter hidrofóbico.

4.2.5. APARIENCIA FÍSICA

Dependiendo de la técnica de polimerización que se utiliza en el proceso de preparación del hidrogel, este puede tener como resultado una apariencia en forma de matriz, de película o de microesfera.

4.2.6. RED ELECTRÓNICA

Dependiendo de la red electrónica, los hidrogeles se clasifican en cuatro grupos diferenciados. Para ello, se debe identificar la presencia o la ausencia de carga eléctrica en las cadenas entrecruzadas.

- **Hidrogeles no iónicos:** la carga eléctrica en este caso es neutra.
- **Hidrogeles iónicos:** hay presencia de carga eléctrica en las cadenas tanto en forma de aniones como de cationes.
- **Hidrogeles anfóliticos:** contienen grupos ácidos y básicos en su cadena polimérica.
- **Hidrogeles zwitteriónicos:** contienen grupos aniónicos y catiónicos en cada unidad estructural de forma repetida.

4.2.7. EMISIÓN DE SUSTANCIA O FÁRMACO

Dependiendo de la capacidad de emisión de la sustancia que contienen y de la forma en la que se controla la emisión, los hidrogeles pueden clasificarse en cuatro categorías.

- **Sistemas de emisión controlada de difusión.**
- **Sistemas de emisión controlada de expansión.**
- **Sistemas de emisión controlada químicamente.**
- **Sistemas sensibles al medio ambiente (EM., 2015).**

4.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS HIDROGELES

Son infinitos los usos que pueden darse a los hidrogeles existentes y a los que están por llegar, pero no es una casualidad que estos sustituyan, en varias ocasiones, a los métodos tradicionales. En gran parte, es debido a las características de las que están dotados estos productos que hacen que aumente la eficacia, la rapidez y la seguridad de muchos tratamientos aplicados en el sector de la biomedicina, a la vez que en muchos otros. A continuación, se muestran las características que poseen los hidrogeles, y que son clave para continuar con su desarrollo e investigación. (Martínez, 2016).

4.3.1. CAPACIDAD DE HINCHAMIENTO

Sin duda esta es la característica de más valor en los hidrogeles ya que permite aplicarlo en numerosas aplicaciones que requieren de esta propiedad. A un hidrogel en su estado deshidratado se le denomina xerogel, y su estructura es cristalina. Cuando este xerogel entra en contacto con cualquier medio acuoso, absorbe el agua de ese medio. Cuando el hidrogel comienza a absorber el agua, lo hace desde el núcleo hacia su superficie y dentro de la matriz se generan tres zonas que pueden distinguirse con facilidad. Estas tres zonas se denominan:

- Zona gomosa blanda: formada en su mayor medida por agua absorbido.
- Zona gomosa dura: formada en parte por el hidrogel y lo restante por parte del agua absorbido.
- Zona cristalina: formada únicamente por hidrogel.

La zona gomosa blanda es la que más hinchada se encuentra cuando el hidrogel entra en contacto con un medio acuoso, pero a su vez, es la que se presenta mecánicamente más débil. Esta zona actúa como una barrera para que no se difunda el agua restante. La segunda zona o zona dura ya cuenta con una resistencia más grande debido a que está hinchada de una forma moderada. La última zona o zona cristalina permanece en ese estado durante mucho más tiempo ya que el agua tarda en alcanzarla (Omidian H., 2008).

El objetivo del hidrogel cuando se expone en un medio acuoso es hincharse o deshincharse alcanzando siempre el equilibrio. Este equilibrio es generado por las fuerzas osmóticas que origina el agua al entrar en la red macromolecular del hidrogel y a su vez, por las fuerzas cohesivas y elásticas que generan las cadenas del polímero oponiéndose a la expansión. Otras fuerzas que interfieren son las interacciones electrostáticas de los grupos iónicos del polímero con el medio acuoso aumentando de esta forma la presión osmótica.



Figura 6: Pruebas de hinchamiento realizadas a xerogeles (E. Orozo-Guareño, 2011).

Estas fuerzas electrostáticas se crean debido a que el polímero atrae iones del medio que le rodea con una carga contraria para neutralizar el sistema. Esto hace que la presión osmótica se incremente, y a su vez, el hinchamiento. Es por ello, que a través de la absorción y de la desorción, el nivel de hinchamiento del hidrogel alcanza el equilibrio y en ese momento la presión osmótica tiene un valor nulo. Así, cuando la presión inicial es positiva, se genera una absorción y el hidrogel se expande. Al contrario, cuando la presión es negativa, el hidrogel se contrae expulsando el agua de su matriz.

Una de las diferencias que hay entre un hidrogel y otro, es la capacidad de penetración del agua en su matriz, y esto depende de la velocidad con la que se produce la relajación de sus cadenas. Los factores que varían esta capacidad son:

- El tipo de polímero: Varía dependiendo del carácter hidrófilo del polímero, de sus cargas iónicas y de los grupos funcionales.
- Entrecruzante.
- La densidad de los entrecruzamientos
- El tamaño de los poros.
- El secado previo de cada hidrogel.

Otro factor importante a la hora de variar la capacidad de hinchamiento de los hidrogeles ionizables, es la alteración del pH del medio. Si este pH es superior al del grupo aniónico o inferior al del grupo catiónico se produce un incremento en el grado de ionización, de la cantidad de cargas que se encuentran fijadas en la red y de las repulsiones electrostáticas entre cadenas del polímero. Estos cambios hacen que se vuelva más hidrófilo y el hinchamiento sea mayor, aumentando así, el tamaño de los poros, que facilitan el transporte del fármaco en forma molecular hacia el medio exterior en el que se encuentra el hidrogel, o lo que se denomina liberación de fármaco (Katime I.A., Anales RSEQ).

Para entender bien este concepto, la capacidad de hinchamiento del hidrogel es directamente proporcional a la dosis de agua que este absorbe. Este grado de hinchamiento se puede calcular realizando una diferencia de pesos, dando como resultado el hinchamiento respecto del tiempo (Q_t) y el hinchamiento en el equilibrio (Q_∞).

$$Q_t = \frac{m_t - m_0}{m_0}$$

$$Q_\infty = \frac{m_\infty - m_0}{m_0}$$

Donde:

- m_0 = peso inicial del xerogel.
- m_t = peso del hidrogel en un determinado tiempo.
- m_∞ = peso del hidrogel cuando está en equilibrio.

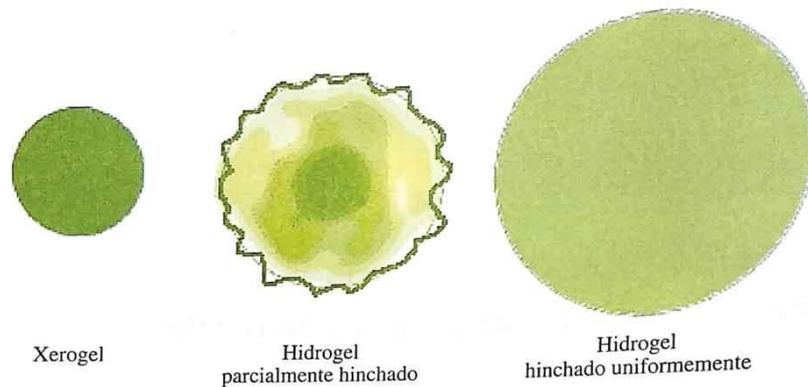


Figura 7: Esquema representativo del proceso de hinchamiento que sufre un xerogel hasta convertirse en un hidrogel en un tiempo determinado (Frigola, 2019).

La fuerza mecánica de un hidrogel y su permeabilidad son influenciados por el grado de hinchamiento. Cuando se incrementa el entrecruzamiento, el hinchamiento disminuye en gran medida y también el tamaño de los poros. Este hecho, penaliza la movilidad del fármaco que transporta, es decir, variando el entrecruzamiento es posible controlar la liberación de los fármacos dependiendo de lo que requiera el determinado proceso.

Es importante conocer la cinética de hinchamiento, para así, perfeccionar el diseño de los hidrogeles que se utilizan en la liberación de fármacos. Hay dos ecuaciones para calcular la cinética de hinchamiento, la de orden uno:

$$\frac{Q_\infty}{Q_\infty - Q_t} = e^{k_1 t}$$

Donde:

- Q_t = hinchamiento respecto del tiempo.
- Q_∞ = hinchamiento en equilibrio.

- $k_1 = \text{cte.}$ De velocidad del hinchamiento.

Por otra parte, la ecuación de cinética de orden dos, también se centra en la superficie del hidrogel de la parte interior que en ningún momento ha sido hidratada, pero que con el tiempo se irá hidratando:

$$\frac{t}{Q_t} = \frac{1}{K_\infty} + \frac{t}{Q_\infty}$$

Donde:

- $K_\infty = \text{cte.}$ de velocidad aparente de hinchamiento en el equilibrio.
- $t = \text{tiempo.}$

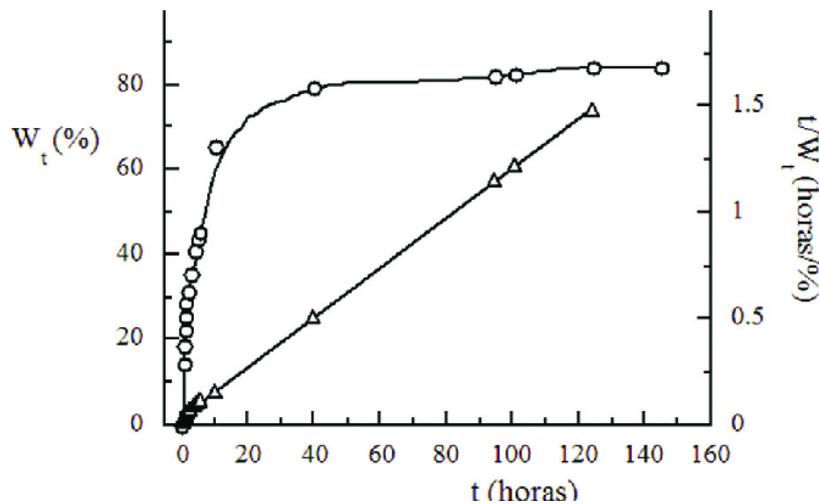


Figura 8: Variación del hinchamiento de un hidrogel con el tiempo (o) y su cinética de orden dos (Δ) (Issa Katime, 2005).

En otras ocasiones se puede dar un efecto de sobrehinchamiento. En este suceso el hidrogel se hincha más de lo normal y posteriormente disminuye hasta alcanzar un equilibrio. Esto puede ser debido a que el agua entra en la matriz antes de que las cadenas del polímero entren en estado de relajación. Una vez estas se relajan, el agua sobrante sale del hidrogel y el sistema alcanza el equilibrio. (Peppas N.A., 1988). Otra de las razones por la que puede producirse este fenómeno, es que aumente el grado de entrecruzamiento debido a fuerzas intermoleculares que se generan en la matriz, como enlaces de hidrógeno o también pares iónicos. En la Figura 9 se puede observar gráficamente el fenómeno de sobrehinchamiento en un hidrogel.

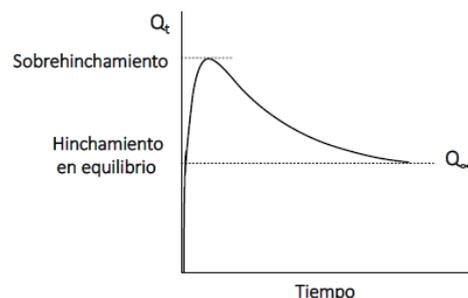


Figura 9: Esquema gráfico del sobrehinchamiento de un hidrogel (Martínez, 2016).

4.3.2. LIBERACIÓN CONTROLADA Y MODIFICADA

Una de las características más importantes de los hidrogeles es la capacidad para albergar determinados fármacos. Esto es gracias a que los hidrogeles poseen una estructura tridimensional en la que pueden albergar algunos tipos de fármacos y otras moléculas. La introducción del fármaco en el interior del hidrogel se puede realizar de dos maneras, y dependen del momento en el que se produce el cargado (Lin C.C., 2006).

- **Cargado del fármaco una vez formado el hidrogel:** Esta forma de cargado parte del punto que se ha visto anteriormente, la absorción. Cuando el hidrogel se ha formado, el fármaco entra en su interior a través de este fenómeno. Siempre que el hidrogel con el que se está trabajando es inerte, los fármacos se liberan mediante hinchamiento y/o difusión. Al contrario, cuando el fármaco tiene ligandos de unión con el hidrogel, se deben de analizar las interacciones entre el fármaco y el polímero a la hora de liberarlo en el medio requerido.
- **Cargado del fármaco in situ:** Consiste en mezclar el fármaco con el polímero antes de que se forme el hidrogel. Así, el proceso de gelificación y la posterior encapsulación del fármaco se producen al mismo tiempo. La liberación de fármacos en este tipo de sistema de cargado se da por hinchamiento, control químico o difusión.

La liberación también tiene diferentes formas de producirse dependiendo del tipo de sistema que posee el hidrogel, ya sea controlado por hinchamiento, difusión o de forma química

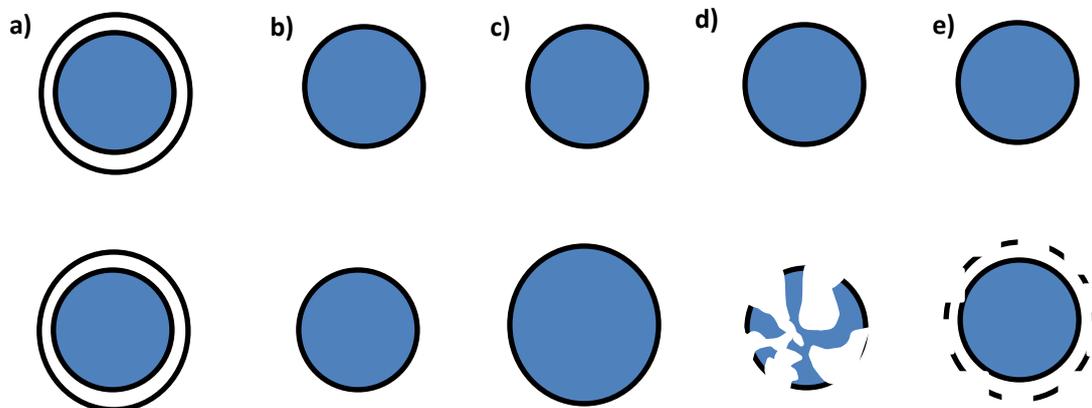


Figura 10: Diferentes tipos de liberación controlada: a) Difusión desde un sistema reservorio; b) difusión desde un sistema matricial; c) hinchamiento; d) erosión homogénea (control químico); e) erosión heterogénea (control químico).

que se han determinado anteriormente.

4.3.2.1. LIBERACIÓN CONTROLADA MEDIANTE DIFUSIÓN

En este proceso se produce un movimiento de moléculas a la zona con menor concentración de soluto, desde la zona de mayor concentración, siempre y cuando exista una membrana polimérica que separe el sistema. Es el tipo de liberación más generalizada y común en los hidrogeles.

El tamaño de poro de los hidrogeles varía el coeficiente de difusión del fármaco. Cuando se tienen hidrogeles con un alto nivel de porosidad, y estos poros son mucho más grandes que las moléculas del fármaco, la difusión que se produce es muy alta en el lugar deseado. Al contrario, en hidrogeles con poros de tamaño parecido a las moléculas del fármaco y en los que carecen de poros, el coeficiente de difusión es mucho menor, y esto es debido también a las cadenas del polímero que causan un impedimento estérico. A su vez, la resistencia hidrodinámica se incrementa y el volumen que se encarga de otorgar movilidad al fármaco disminuye, aumentando así la distancia o trayectoria de difusión (Lin C.C., 2006).

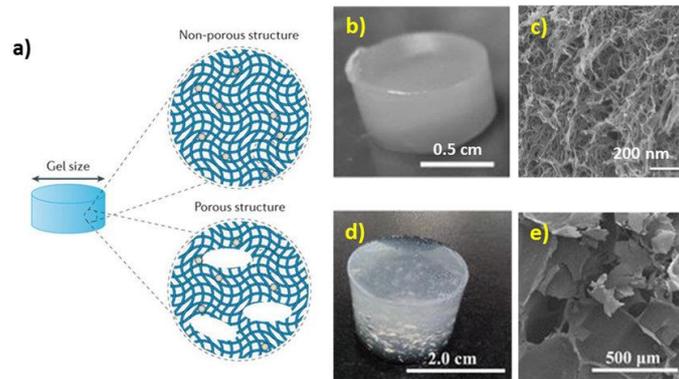


Figura 11: Diferencia entre un (b, c) hidrogel con una estructura no porosa y un (c, d) hidrogel con estructura porosa (Alena Sergeeva, 2019).

Dentro de este método de liberación, hay dos subgrupos que se diferencian en la localización del fármaco en el interior del hidrogel.

- **Método de liberación tipo reservorio:** En este subgrupo, el fármaco tiene su localización en el núcleo del hidrogel y además se encuentra rodeado por una membrana de polímero que hace que sea posible su difusión a través de ella. En el momento en el que un hidrogel que utiliza este tipo de liberación, entra en contacto con agua, la membrana polimérica disuelve y difunde el fármaco hasta llegar a la concentración de saturación. El fármaco pasa a través de la membrana hacia el exterior para así disminuir la concentración en el núcleo del hidrogel. Mientras este se libera, se disuelve más fármaco en el interior, haciendo que la liberación se produzca de forma continuada y constante a lo largo del tiempo hasta que el fármaco esté a punto de agotarse o se agote por completo.
- **Método de liberación tipo matricial:** En este caso, el fármaco se encuentra dispersado de manera homogénea por todo el hidrogel. Cuando el hidrogel entra en contacto con un medio acuoso, la matriz comienza a hidratarse, pasando el agua desde la superficie hasta el interior del hidrogel. Mientras, el fármaco se empieza a disolver por toda la matriz, y este se difunde hacia el lugar deseado a través de los poros del hidrogel. Cuanto más tiempo transcurre desde que comienza la liberación, menor es la velocidad en la que el fármaco se difunde ya que el recorrido de difusión incrementa.

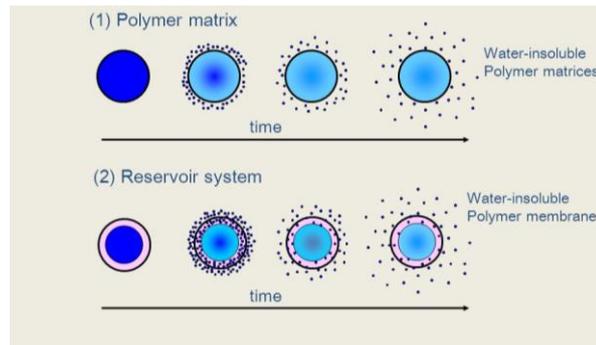


Figura 12: Liberación controlada por difusión de fármacos. (1) Sistema tipo matricial (2) Sistema tipo reservorio (Thorat, 2012).

4.3.2.2. LIBERACIÓN POR CONTROL QUÍMICO

Cuando se induce un cambio químico en el sistema de un hidrogel para que se produzcan unas reacciones deseadas, se está hablando de liberación por control químico. Dentro de este sistema, hay dos subgrupos importantes (Lin C.C., 2006).

- **Sistemas de cadenas laterales:** Las cadenas poliméricas se encuentran unidas mediante un enlace químico al fármaco. Al producirse una rotura enzimática o hidrolítica de las cadenas o enlaces, se provoca la liberación del fármaco al exterior del hidrogel.
- **Sistemas erosionables:** En estos sistemas el fármaco se difunde hacia el exterior del hidrogel debido a una degradación que puede ser enzimática o hidrolítica en las cadenas. Además, la matriz se diluye y deja expuesto el fármaco para que llegue al lugar indicado. Dependiendo del tipo de polímero y de si es más o menos hidrófobo puede darse una liberación por erosión homogénea o heterogénea. Cuando se trata de una erosión homogénea, toda la matriz del hidrogel sufre una degradación, al contrario, si es heterogénea, solo la superficie lo sufre.

Si el polímero es muy hidrófilo, la erosión es homogénea, ya que este es capaz de absorber mucha más agua. Si el polímero es muy cristalino, la erosión es heterogénea, debido a que la cristalinidad evita en gran parte la absorción del agua por parte del hidrogel.

4.3.2.3. LIBERACIÓN CONTROLADA MEDIANTE HINCHAMIENTO

Este tipo de liberación se produce en hidrogeles que cuentan con una matriz de carácter hidrofílico. El hinchamiento de la matriz se produce debido a la entrada de moléculas de solvente. Los fármacos se encuentran dispersados en los polímeros vítreos del hidrogel, aunque también pueden estar disueltos. Para que se produzca la liberación por hinchamiento, los hidrogeles pasan de estar en estado vítreo a estar en estado gel, pasando las moléculas de estar inmóviles a difundirse de forma rápida.

Dependiendo de la velocidad de hinchamiento, la liberación del fármaco puede ser más o menos rápida, ya que ese parámetro es el que influye en la relajación de las cadenas de polímero.

4.3.3. MUCOADHESIVIDAD

Este proceso es debido a las fuerzas interfaciales que se forman entre dos elementos cuando se produce una adhesión en la que interviene la membrana mucosa de estos. Por lo general, es necesario que uno de los dos materiales o elementos presente una naturaleza biológica. En los hidrogeles, la mucoadhesividad se da debido al tipo de polímero, ya que dependiendo de su naturaleza y composición esta adhesión se da en mayor o menor medida (J.D., 2005).

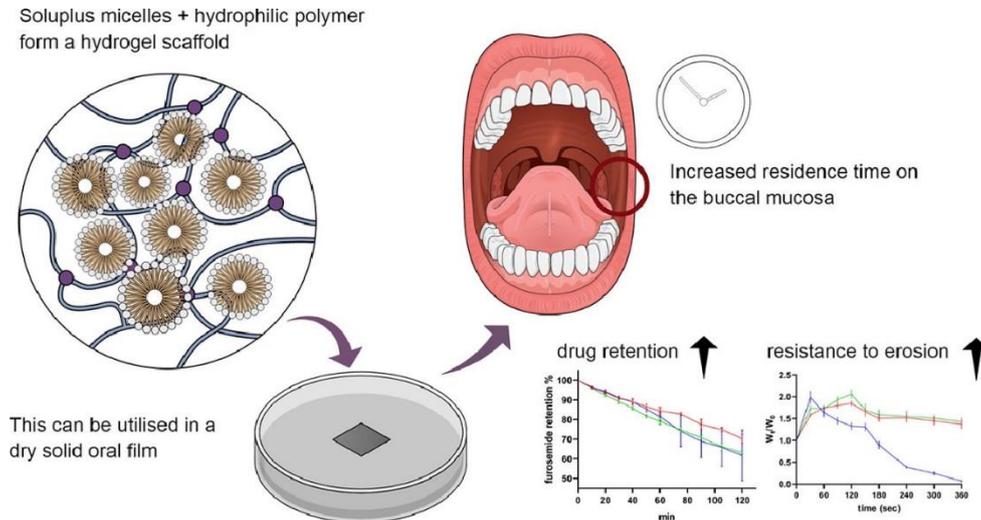


Figura 13: Ejemplo de mucoadhesividad de un hidrogel en la cavidad bucal (Excipients, s.f.).

Gracias a esta propiedad, hay muchos sistemas que se basan en la liberación de fármacos con tiempos prolongados en lugares que presentan mucosas o directamente en la piel. Actualmente hay tratamientos utilizados en la zona intestinal, bucal, rectal, vaginal, nasal y ocular, donde se aplica un hidrogel cargado del fármaco deseado y así se puede prolongar el tiempo en el que el fármaco actúa sobre la zona.

Los órganos del cuerpo humano que están en contacto con el exterior, presentan este tejido denominado mucosa, ya que gracias a ella siempre existe un revestimiento de las paredes de estos órganos. La mucosa se compone de tejido conectivo, el cual está recubierto de células epiteliales. Estas células están siempre húmedas y lubricadas por lo que protegen de factores físicos y químicos al cuerpo. La composición de la mucosa está formada por agua en su mayor parte y pequeñas porciones de sales, lípidos y glicoproteínas. Las glicoproteínas, son en este caso mucinas, las cuales poseen carga negativa.

La mucoadhesión tiene dos pasos importantes para que se produzca:

- **Contacto:** En esta fase, la mucosa y el polímero entran en contacto. Se comienza a producir la humectación e hinchamiento para que el contacto sea eficaz.
- **Consolidación:** En la segunda fase y gracias a la humedad, los elementos con mucoadhesividad se activan y hace que se formen enlaces entre las cadenas del hidrogel y la mucosa del cuerpo humano (Mythri G., 2011).

Son muchas las teorías que desarrollan una explicación para justificar este proceso de adhesión biológica entre un hidrogel y un tejido del ser humano (Mythri G. K. K., 2011).

- **Adsorción:** En este caso, las fuerzas protagonistas para que se produzca la adhesión son las conocidas fuerzas de Van der Waals y los enlaces de hidrógeno.
- **Electrónica:** Esta teoría afirma que el tejido humano y el hidrogel mucoadhesivo poseen cargas eléctricas diferentes y ese fenómeno da lugar a la formación de una doble capa eléctrica en la interfase de los dos elementos.
- **Humectación:** La principal referencia que hace esta teoría, es al coeficiente de dispersión de los polímeros. Dependiendo de este coeficiente, el hidrogel tendrá más o menos capacidad para adherirse y distribuirse por la superficie del tejido. Al darse esta adhesión, se crean uniones del tipo intermolecular y, además, una tensión interfacial. Normalmente, esta teoría se suele dar en elementos de naturaleza líquida o en sistemas que presentan adhesividad con un nivel bajo de viscosidad.
- **Difusión:** La teoría por difusión, hace alusión al gradiente de concentración que se da entre moléculas del tejido del cuerpo humano y las cadenas del polímero. Al ser las cadenas muy flexibles, estas y las moléculas se enredan creando la adhesión. Tiene dos etapas:
 - Primera etapa: Las fuerzas generadas entre ambas superficies es de carácter débil, por lo que las cadenas del polímero aún están dotadas de cierta movilidad.
 - Segunda etapa: En esta fase, las cadenas del polímero penetran en la mucosa con una profundidad determinada. Esta profundidad se determina mediante el tiempo de contacto, el nivel de mucoadhesividad de ese polímero y el coeficiente de difusión.
- **Mecánica:** La siguiente teoría hace referencia a la rugosidad de la superficie del tejido a la que se quiere adherir el hidrogel. Cuanta más rugosidad, existe mayor área superficial por lo que se produce una unión entre el hidrogel (de naturaleza líquida) y del tejido mucoso.
- **Fractura:** La teoría de fractura asume que la adhesión entre dos elementos se origina debido a la fuerza que se necesita para separar esas dos superficies. Es decir, la fuerza necesaria para que haya una fractura en la interfase de dos superficies, es equivalente a la fuerza de adhesión entre ellas.

Es decir, para que se produzca la unión entre la mucosa y el hidrogel se deben estudiar varios factores, relacionados con el ambiente, la fisiología y la naturaleza del polímero.

- **Factores ambientales:** Fuerza de adhesión, tiempo de contacto, pH, tipo de hinchamiento.
- **Factores fisiológicos:** Estado patológico del paciente, tipo y estado de la mucosa.
- **Factores poliméricos:** Extensión de las cadenas, peso molecular, grado de entrecruzamiento, nivel de flexibilidad, nivel de hidratación, disposición en el espacio, estado de los enlaces de hidrógeno, concentraciones, grado de ionización, carga.



Figura 14: Imagen de un tejido formado por un hidrogel capaz de adherirse a la mucosa de células epiteliales para liberar el fármaco a lo largo del tiempo (Daniel J. Hall, 2011).

Cuando un polímero cuenta con un peso molecular más grande, la capacidad de la unión bioadhesiva se incrementa, pero hasta cierto punto. Pasado ese punto, las interacciones entre el polímero y la superficie de mucosa disminuyen o desaparecen.

Por otra parte, la flexibilidad, el grado de ionización y el grado de entrecruzamiento también intervienen en la capacidad de penetrar en las mucosas. Un nivel alto de flexibilidad genera mayor penetración debido a que aumenta el enredamiento, por otra parte, el entrecruzamiento disminuye el hinchamiento del hidrogel y su flexibilidad por lo que la penetración del hidrogel en la mucosa desciende. En cuanto al grado de ionización, al tener la mucina carga negativa se crean grandes interacciones con polímeros de naturaleza catiónica.

Teniendo en cuenta todos estos factores que afectan a la bioadhesión, un sistema mucoadhesivo perfecto tiene que cumplir con determinados parámetros (Saraswathi B., 2013):

- Los productos contenidos en el hidrogel y que van a entrar en contacto con la mucosa humana, tienen que ser biocompatibles y no ser tóxicos. Por otra parte, no deben poder ser absorbidos en la zona intestinal.
- La adhesión se debe dar de forma rápida y en el lugar exacto.
- El hidrogel deberá hincharse y liberar el fármaco sin ninguna complejidad.

- El hidrogel debe permanecer en condiciones de aplicación durante toda su vida útil, incluyendo el almacenaje, sin descomponerse o perder cualidades.
- Los polímeros utilizados deben ser relativamente baratos, para que la dosificación de estos en determinados tratamientos sea viable económicamente.
- Los enlaces que tiene que formar con la mucina o las células epiteliales deben de ser no covalentes.
- El hidrogel debe impedir interactuar con el principio activo, para que la mucosa pueda absorber el fármaco, y este se pueda liberar sin problemas.

Esta característica importante, la mucoadhesividad, se da tanto en hidrogeles sintéticos como en naturales. Dentro de los naturales están las proteínas y los polisacáridos, como el quitosano. La mucoadhesividad presente en el quitosano, es debido a las interacciones electrostáticas que se producen entre grupos de naturaleza catiónica del polímero y los grupos de naturaleza aniónica de la mucina. También entran en juego las interacciones no electrostáticas y las hidrofóbicas.

En las interacciones no electrostáticas, cuando los grupos amino se encuentran desprotonados, el polímero es capaz de crear puentes de hidrógeno con la mucina a través de grupos hidroxilo no iónicos (Sogias I.A., 2008). Por último, es importante saber que cuanto más alto es el nivel de desacetilación y el peso molecular del quitosano, más alta será la mucoadhesión (Dash M., 2011).

4.4. TIPOS DE POLISACÁRIDOS UTILIZADOS EN HIDROGELES

La definición más aceptada de biomaterial es "cualquier sustancia o combinación de sustancias, que no sean fármacos, de origen sintético o natural, que pueda utilizarse durante cualquier período de tiempo, que aumente o sustituya parcial o totalmente cualquier tejido, órgano o función del cuerpo, con el fin de mantener o mejorar la calidad de vida del individuo", según el Instituto Nacional de Salud estadounidense (C.P. Bergmann, 2013). Los materiales utilizados para aplicaciones biomédicas se denominan generalmente "biomateriales". Se suelen emplear cuatro grupos de materiales: polímeros, metales, cerámica y materiales compuestos. Los biomateriales poliméricos más utilizados son los polisacáridos (almidón, celulosa, quitina, alginato, hialuronato, etc.) o las proteínas (colágenos, gelatinas, caseínas, albúminas) y/o los polímeros sintéticos y biodegradables (alcohol polivinílico, polipirrolidona, polietilenglicol, ácido poliláctico, polihidroxiácido, poliuretano, PMMA, silicona, etc.). La biocompatibilidad y biodegradabilidad de los polímeros sintéticos son limitadas en comparación con las de los polímeros naturales. Sin embargo, los materiales que abundan en la naturaleza

tienen una reactividad y una capacidad de procesamiento limitadas para otras aplicaciones. Los polímeros naturales son objeto de gran atención, ya que su similitud estructural con las macromoléculas biológicas hace que sean fácilmente reconocidos por el medio biológico y, por tanto, fácilmente metabolizables en residuos que no son tóxicos y se eliminan de forma natural. Los abundantes polisacáridos naturales son agentes atractivos para diversas aplicaciones biomédicas como, estructuras de ingeniería de tejidos, vehículos de administración de fármacos, selladores y membranas permeables..., debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y propiedades no inmunogénicas. (P.S. Bakshi, 2020).

La versatilidad de los materiales plásticos y poliméricos ha permitido su introducción en diferentes ámbitos, lo que ha supuesto una importante mejora de la calidad de vida. La mayoría de los productos de plástico no son biodegradables; pueden permanecer en el medio ambiente durante mucho tiempo, de 500 a 1000 años (S.S. Muthu, 2011). La creciente atención al medio ambiente requiere materiales con características tanto funcionales, como ecológicas. En este contexto, existe la posibilidad de sustituir los plásticos tradicionales basados en el petróleo por materiales basados en biopolímeros, como los polisacáridos.

Sin embargo, estos materiales presentan de forma general, propiedades mecánicas limitadas, baja procesabilidad y poca estabilidad tanto térmica como a los ataques biológicos, lo que puede limitar sus aplicaciones.

No obstante, en la naturaleza, muchos materiales compuestos basados en biopolímeros muestran capacidades de autocuración (Y. Chen, 2012) que aumentan la vida útil y abren un abanico de aplicaciones prometedoras.

En comparación con otros biopolímeros, los polisacáridos son las macromoléculas más abundantes en la biosfera. Consisten en una gran variedad de polímeros naturales biosintetizados en la madera, las plantas, las algas y algunos pequeños crustáceos. Además, pueden ser producidos por bacterias y hongos. Presentan una perfecta biocompatibilidad y biodegradabilidad, que son las características básicas de los polímeros utilizados como biomateriales (Dumitriu, 2004). Los polisacáridos están ganando interés en el amplio campo de la investigación de la ciencia de los materiales, pero normalmente se combinan con otros componentes (nanopartículas, biopolímeros, plastificantes) para mejorar sus prestaciones. Por ejemplo, una aplicación biomédica requiere la capacidad de carga y liberación de antisépticos o fármacos del compuesto.

Debido a sus propiedades versátiles y a su biocompatibilidad, los polisacáridos se utilizan ampliamente para el desarrollo de materiales verdes con funcionalidades específicas, que pueden aprovecharse para fines farmacológicos y aplicaciones biomédicas, como la ingeniería de tejidos y la administración controlada de fármacos. En las últimas décadas, el número de publicaciones científicas relacionadas con los polisacáridos ha aumentado considerablemente, lo que pone de manifiesto el creciente interés de los investigadores (*Figura 15*). De todos los polisacáridos, el almidón y la pectina representan los materiales más investigados dentro de las ciencias agrícolas y biológicas, mientras que el alginato,

el carragenano, la celulosa y el quitosano se han estudiado principalmente para aplicaciones en la ciencia de los materiales. (Vanessa Bertolino G. C., 2020).

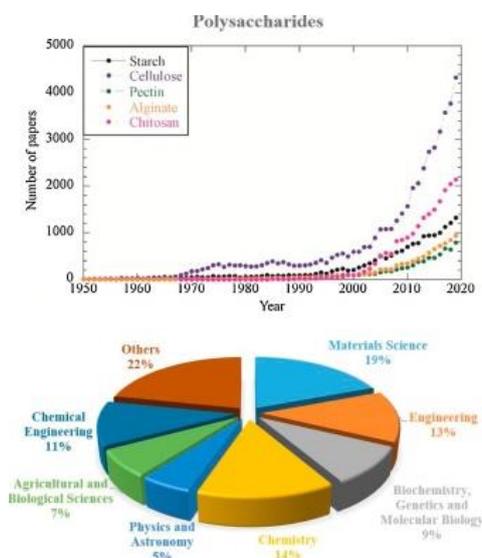


Figura 15: Número de publicaciones sobre polisacáridos por año (Vanessa Bertolino G. C., 2020).

Los polisacáridos poseen diversos tipos de grupos funcionales, incluyendo grupos hidroxilo, amino, carboxilato, sulfato y éster. Algunos polisacáridos y sus derivados, como el alginato, el almidón y, sobre todo, el quitosano, tienen propiedades mucoadhesivas, que, según se ha informado, se deben a un equilibrio entre el enlace de hidrógeno, la atracción electrostática y los efectos hidrofóbicos (I.A. Sogias, 2008). Gracias a su biocompatibilidad, disponibilidad y no toxicidad, los polisacáridos son materiales excepcionales para preparar nanopartículas para aplicaciones biomédicas. La compatibilidad de las nanopartículas con el sistema inmunitario y su bio-distribución se ven afectadas significativamente por su química de superficie. Además, se han introducido nanopartículas multifuncionales que contienen agentes de orientación, fármacos y polímeros biocompatibles, como nanomateriales de alto rendimiento para aplicaciones biomédicas (K. Park, 2009).

Los métodos para preparar nanopartículas basadas en polisacáridos pueden clasificarse en los siguientes tipos:

- Síntesis de derivados anfifílicos de polisacáridos y su asociación para formar nanopartículas (H. Takahashi, 2010).
- Modificación de la superficie de nanopartículas inorgánicas/orgánicas mediante polisacáridos (C. Lemarchand, 2004).
- Reticulación química o física de los polisacáridos (Z. Liu, 2008).

4.4.1. QUITOSANO

El quitosano es el derivado desacetilado de la quitina y es el segundo copolímero más abundante presente en la tierra (P.S. Bakshi, 2020). El quitosano es un amino-polisacárido catiónico lineal formado por unidades de β -(1-4)-2-amino-d-glucosa y β -(1-4)-2-acetamido-d-glucosa, que se encuentra principalmente en las paredes celulares de los insectos y en los caparazones de cangrejos, camarones y otros crustáceos (N.A. Negm, 2020). La estructura única del quitosano es análoga a la de la celulosa, en la que el hidroxilo de C-2 ha sido sustituido por grupos amino o acetamido.

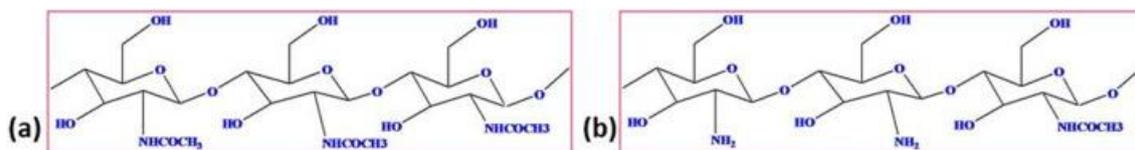


Figura 16: Estructura orgánica de a) la quitina y b) el quitosano (P.S. Bakshi, 2020).

Los residuos de las cáscaras de cangrejos y camarones son la principal fuente de biomasa para la producción industrial de quitina y quitosano. Los residuos de la industria del marisco se reciclan para obtener el biomaterial, lo que conduce a la sostenibilidad medioambiental. El caparazón de los crustáceos está compuesto por proteínas, sales inorgánicas, quitina y lípidos. En primer lugar, los caparazones se trituran hasta alcanzar tamaños más pequeños y los minerales, principalmente el carbonato de calcio, se eliminan mediante la extracción con ácido clorhídrico diluido, seguida de la agitación a temperatura ambiente, donde se precipita el cloruro de calcio. Las proteínas se eliminan solubilizándolas con hidróxido de sodio acuoso diluido y, en el proceso, hidrolizando los grupos N-acetilo al azar dentro de la columna vertebral del polímero. Las proteínas pueden recuperarse bajando el pH a 4,0 y secando después los precipitados. Se puede incorporar un paso adicional de decoloración para eliminar el color. El quitosano se obtiene por desacetilación en hidróxido de sodio al 40-45% a 120 °C durante 1-3 horas con exclusión de oxígeno (I. Younes, 2015). Estos tres parámetros: concentración de álcali, tiempo y temperatura son los factores que deciden el grado de desacetilación. Para producir 1 kg de quitosano desacetilado al 70% a partir de cáscaras de camarón, se necesitan 6,3 kg de HCl y 1,8 kg de NaOH, además de nitrógeno y agua (1,4 toneladas). El continuo aumento de la generación de residuos asociado al crecimiento de la producción mundial de alimentos hace necesario encontrar usos para los residuos y subproductos del procesado de alimentos. La producción de quitosano es un medio económicamente viable en este aspecto, y puede seguir utilizándose eficazmente en innumerables aplicaciones. (P.S. Bakshi, 2020)

El quitosano, como biopolímero natural abundante, está dotado de una mezcla poco común de propiedades fisicoquímicas y actividades biológicas versátiles (M. Hamdi, 2020). Debido a ventajas como su disponibilidad abundante, su completa biodegradabilidad, la excelente biocompatibilidad y la no toxicidad, el quitosano ha surgido con una amplia gama de aplicaciones y funcionalidades altamente sofisticadas y multidimensionales (Y. Qin, 2020). Se ha confirmado que el quitosano tiene un amplio espectro de propiedades antifúngicas y antimicrobianas, propiedades antioxidantes,

tratamiento de la obesidad, curación de heridas, efectos de mejora inmunológica y propiedades de administración de fármacos (S.V. Levitin, 2014), y su potencial de aplicación es muy variado, se utiliza en la agricultura, la ciencia de los materiales, la medicina, la farmacia, la biotecnología, el procesamiento de alimentos y la nutrición, el textil, los cosméticos, la protección del medio ambiente, etc.

Además, debido a que el quitosano y su variedad de derivados tienen diversas propiedades interesantes, han sido considerados como polímeros multifuncionales aplicables a numerosos campos y han atraído un gran interés de los investigadores en las últimas décadas. La base 'Chitosan-Schiff' es una de las más importantes modificaciones de reacción de amino-funcionalización utilizada para proteger los grupos amino del quitosano en la posición C-2. Cada vez recibe más atención debido a su prometedora aplicación en los campos biológico y farmacéutico (E.R. Kenawy, 2019). Los grupos imina recién formados ($-N=CH-$), que se introducen por la reacción de condensación de los aldehídos con los grupos amino del quitosano en los compuestos de base Schiff, pueden mejorar las propiedades biológicas del quitosano, como la propiedad antiinflamatoria, antioxidante, antiviral, antitumoral y antibacteriana (S.M. Anush, 2018).

4.4.2. ALGINATO

Las algas pardas, el grupo más grande y morfológicamente más intrincado de las macroalgas marinas, ha cautivado a los investigadores por su contenido, complejidad y composición única de polisacáridos. El alginato es el constituyente de carbohidratos fundamental en las algas pardas (40% del peso de la célula seca) con implicaciones comerciales en industrias muy versátiles. El alginato fue descubierto originalmente a partir de esas algas por E.C.C. Stanford en 1881, quien extrajo el alginato de las algas pardas utilizando carbonato de sodio, seguido de una precipitación a bajo pH. La producción comercial de alginato comenzó a finales de la década de 1920, y a mediados del siglo XX se hizo con el mercado de los ingredientes alimentarios. En la actualidad, debido a su creciente uso en las industrias alimentaria y biomédica, se espera que el tamaño del mercado del alginato alcance los 923,8 millones de dólares en 2025 (Research, 2011). Las algas marinas pardas como *Ascophyllum*, *Ecklonia*, *Durvillaea*, *Lessonia*, *Laminaria*, *Macrocystis* y *Sargassum* son las principales fuentes comerciales de alginato. Los niveles más altos de alginato se encuentran en *D. Potatorum* y *M. Pyrifera* (55% y 45% del peso seco, respectivamente), mientras que el alginato de *Lessonia trabeculata* y *L. hyperborea* contienen la mayor fracción de ácido glucurónico (Peteiro, 2018). Los alginatos derivados de polisacáridos capsulares de bacterias, como *Azotobacter vinelandii* y *Pseudomonas aeruginosa* están acetilados y son estructuralmente diferentes, y tienen una popularidad limitada en las aplicaciones industriales. (Ushasree Mrudulakumari Vasudevan, 2021).

Estructuralmente, el alginato es un copolímero no ramificado en el que, varias proporciones de epímeros de ácido urónico α -l-ácido gulurónico (G) y ácido β -d-manurónico (M) están unidos por 1-4 enlaces glucosídicos de forma no repetitiva en bloque. Los residuos M secuenciales y los residuos G secuenciales forman bloques M o bloques G, respectivamente, mientras que los residuos M y G alternados se denominan bloques MG o bloques GM (H. Hecht, 2016). Los bloques M y G poseen una composición homogénea con un DP ≥ 90 . En cambio, los DP de las secuencias alternas (bloques MG/GM) suelen ser pequeños y muy diversos. El alginato puede formar un gel estable al calor, organizado en estructuras apiladas, plegadas y rígidas en presencia del catión bivalente Ca^{2+} (N. Rhein-Knudsen, 2015).

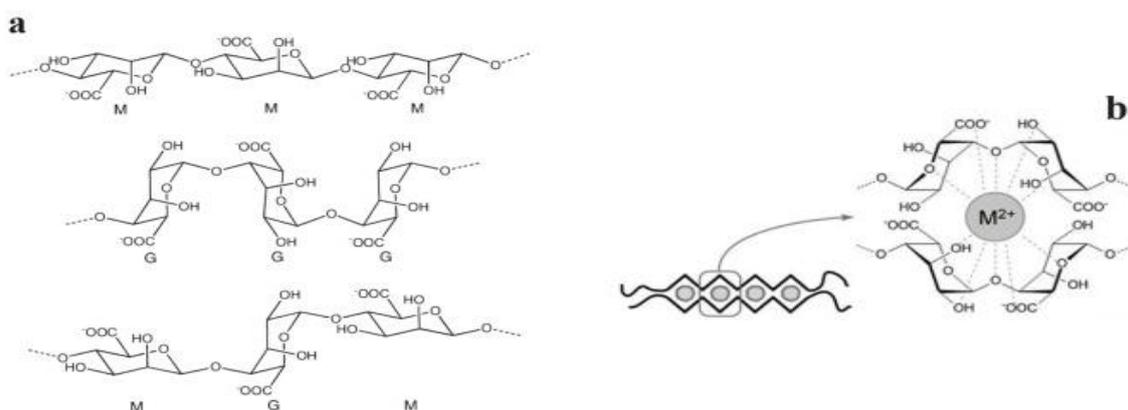


Figura 17: (a) Estructura química del alginato y distribución de los bloques. (b) Mecanismo de reticulación del alginato según el modelo de "egg box" (Andrea Dodero, 2021).

Los diferentes compuestos originados del alginato presentan algunas diferencias en cuanto a estabilidad, con ciertas excepciones. Por regla general, los compuestos con un elevado grado de polimerización son algo menos estables que aquellos que contienen un bajo grado de polimerización. El ácido algínico es el compuesto con menor estabilidad de todos los productos, incluso más que algunos materiales con alto grado de polimerización, donde las largas cadenas pueden degradarse en unidades menores a temperatura ambiente en tiempos relativamente cortos. Sin embargo, los compuestos que constan de cadenas más cortas, poseen estabilidad. Independientemente de las diferencias de estabilidad, todos los compuestos algínicos comerciales deben almacenarse en lugares frescos a temperaturas por debajo de los 25°C, evitándose así la despolimerización que puede afectar a las propiedades útiles como la viscosidad y la fuerza de los geles, que son importantes a la hora de formar los productos. La humedad también es importante para evitar la despolimerización, por lo que se deben tener en cuenta los niveles a la hora de almacenar el compuesto.

4.4.3. CELULOSA

La celulosa es un polímero lineal compuesto por una larga cadena de unidades monoméricas básicas de d-glucosa unidas entre sí a través de enlaces β -(1, 4) glicosídicos. Aprovechando los abundantes grupos hidroxilos presentes en las cadenas celulósicas, se puede conseguir fácilmente una extensa red tridimensional (3D) de

hidrogeles estableciendo enlaces de hidrógeno intermoleculares dentro de las cadenas celulósicas y/o enlaces covalentes con reticuladores funcionalizados. Además, la fuente de celulosa nativa se ha explorado previamente para la generación de hidrogeles debido a propiedades atractivas como la biodegradabilidad, biocompatibilidad, su bajo costo y la no toxicidad.

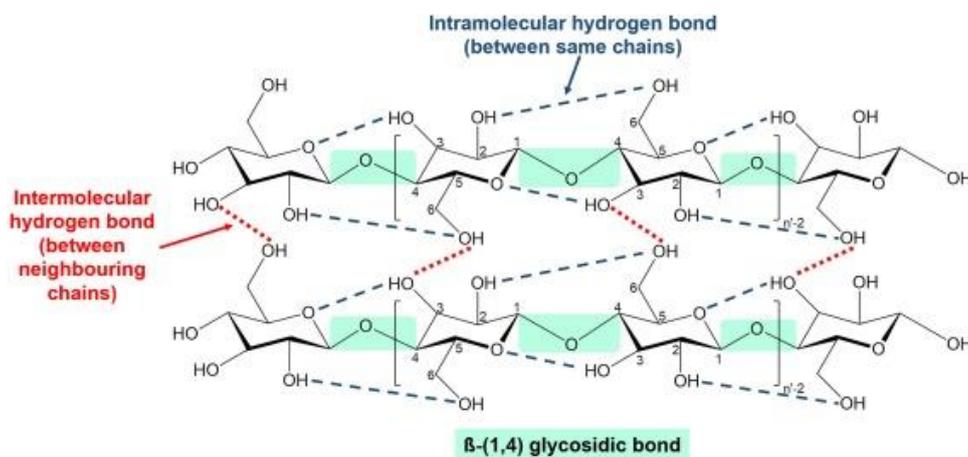


Figura 18: Estructura molecular de la celulosa. (Heinze, 2016).

La celulosa es el biopolímero con propiedades importantes más abundante en la Tierra. La principal fuente de celulosa es sobre todo la pulpa de madera (85-88 %) y en parte, el lino de algodón (12-15 %). La biomasa lignocelulósica es la principal biomasa terrestre del planeta, además de ser el recurso natural más económico y altamente renovable del mundo. El contenido primario de la biomasa lignocelulósica es la celulosa (40-50 %), la hemicelulosa (25-30 %) y la lignina (15-20 %). La celulosa, que constituye el principal componente de las paredes celulares de las plantas está encerrada dentro de la matriz de lignina y hemicelulosa, confiriendo resistencia mecánica a la pared celular.

La gran dependencia de los recursos madereros y el agotamiento de la madera han impulsado la idea de utilizar materias primas de bajo coste, como la biomasa no leñosa (NWB) procedente de la agricultura y la silvicultura, para satisfacer la demanda y el consumo mundial de celulosa. El kenaf (*Hibiscus cannabinus*), el bagazo de la caña de azúcar, las fibras del racimo de frutos vacíos de la palma aceitera (OPEFB), la cáscara de la piña, la paja del arroz, la paja del trigo, el pseudotallo del plátano, la viruta de lino, el bagazo de Agave tequilana Weber y la ceiba son ejemplos comunes de NWB que están ampliamente disponibles, especialmente en los países en desarrollo. El NWB se sugiere como una fuente de celulosa nativa sostenible debido a su amplia disponibilidad, bajo costo, facilidad de procesamiento, así como por tener un corto período de crecimiento y cosecha. Además, los NWB como el lino, el sisal, el cáñamo, la ceiba y el ramio tienen un mayor contenido de celulosa (~70 %) que la biomasa leñosa (40-50 %). A su vez, los NWB con un menor contenido de lignina, requieren menos tratamiento químico durante el proceso de fabricación de la pasta, especialmente la deslignificación.

Los derivados de la celulosa como la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa (CMC) y la hidroxipropilmetilcelulosa han sido profundamente investigados como materiales estructurales en los hidrogeles (S.M.F. Kabir, 2018). Sin embargo, la comprensión del

desarrollo de hidrogeles a partir de celulosa nativa es mucho menos conocida, especialmente los NWB. La siguiente figura representa los procesos generales en el desarrollo de hidrogeles a partir de NWB que implican dos pasos principales: la disolución y la reticulación de la celulosa. Teniendo en cuenta que la celulosa nativa es poco soluble en los disolventes habituales, como el agua y los disolventes orgánicos, se pueden aplicar diferentes medios de disolución y procesos de reticulación para mejorar la disolución y la reticulación de la celulosa con el fin de formar redes de hidrogeles 3D. (Li Ching Wong, July 2021).

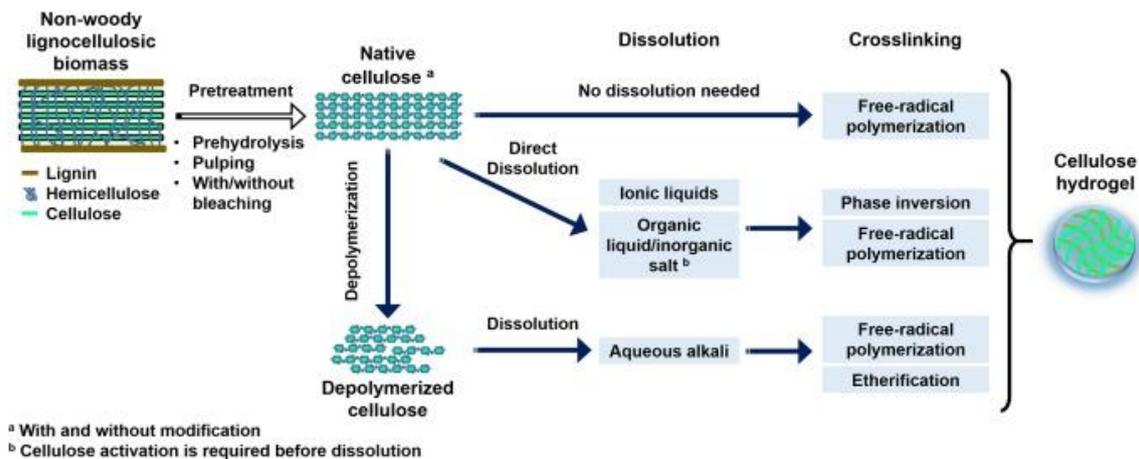


Figura 19: Procesos comunes para el desarrollo de hidrogeles basados en celulosa (Li Ching Wong, July 2021).

4.4.4. ALMIDÓN

El almidón es uno de los biopolímeros más abundantes del planeta y desempeña un papel importante en nuestra vida cotidiana, ya que existe en una gran variedad de alimentos para proporcionar carbohidratos a los seres humanos, como el arroz, el maíz y el pan. Además de sus notables características comestibles, el almidón es un biopolímero muy atractivo debido su bajo coste, su biocompatibilidad con el cuerpo humano, su biodegradabilidad, su capacidad para ser renovado y la ausencia de toxinas y contaminación, que cumplen los requisitos del desarrollo sostenible.

Además, debido a la presencia de un enorme número de grupos hidroxilo, el almidón puede ser modificado químicamente para añadirle una funcionalidad específica. En general, el almidón natural presenta una organización semicristalina de los gránulos y está compuesto por dos componentes estructurales principales, la amilosa y la amilopectina. La amilosa es un polímero lineal o ligeramente ramificado, cuyas cadenas están unidas por enlaces α -1, 4 glicósidos, mientras que la amilopectina está compuesta por unidades de glucosa lineales enlazadas α -1, 4 con unidades de glucosa muy ramificadas conectadas por enlaces α -1, 6.

Aprovechando la diferencia entre la amilosa y la amilopectina, las estructuras y propiedades de los hidrogeles de almidón pueden controlarse fácilmente mediante el ajuste de la proporción relativa de estos dos componentes. (Y.I. Cornejo-Ramirez, 2018).

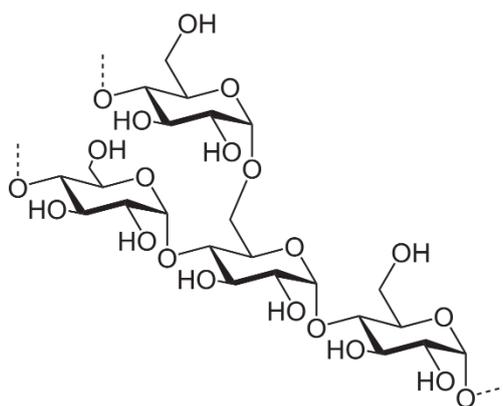


Figura 20: Estructura orgánica del almidón (Anónimo, 2021).

La amilosa influye en el empaquetamiento de la amilopectina en cristalitas y en la organización de la lámina cristalina dentro de los gránulos de almidón. Esto es importante para las propiedades relacionadas con la absorción de agua como el hinchamiento y la gelatinización. Asimismo, la variación del contenido de amilosa en el almidón con la misma fuente botánica influye en la distribución del tamaño de los gránulos, en las características moleculares de la amilosa y la amilopectina y en las propiedades funcionales como la temperatura y la viscosidad de la pasta. Otro factor crucial que determina ciertas propiedades del almidón, es la distribución de la longitud de la cadena de amilopectina, que varía según la fuente botánica. La amilopectina de bajo peso molecular con largas cadenas ramificadas facilita la formación del complejo helicoidal amilosa-lípido. Además, los almidones con mayor contenido de amilosa son más exotérmicos y pueden formar un complejo amilosa-lípido más estable. Este complejo influye en las propiedades térmicas y en la formación del gel.

Las características físicas y químicas de los gránulos de almidón intervienen en sus propiedades y funcionalidad. El conocimiento de las mismas permite seleccionar el almidón con las propiedades necesarias para una aplicación concreta y, además, este conocimiento es útil para seleccionar la fuente de almidón y el método de modificación adecuado para obtener las características funcionales requeridas para un uso final específico. La modificación enzimática desintegra los frágiles gránulos de almidón y provoca la aparición de numerosos agujeros en la superficie, lo que reduce la capacidad de retención de agua y disminuye la viscosidad; además, la amilosa se degrada en oligosacáridos de bajo peso molecular, aunque estos efectos se reducen en los almidones con bajo contenido de amilosa y alto poder de hinchamiento. Con una adecuada selección de la fuente de almidón, la modificación enzimática produce amilopectina y amilosa altamente ramificadas para obtener almidones con baja digestibilidad y alta solubilidad en agua, deseables en la industria de las bebidas, por ejemplo. La modificación química como la acetilación, permite obtener mejores propiedades funcionales como una alta solubilidad, gran absorción de agua, poder de hinchamiento y menor temperatura de gelatinización que los almidones no modificados, que tienen amplias aplicaciones principalmente en la industria alimentaria.

Actualmente, se han reportado aplicaciones de los hidrogeles basados en almidón enfocadas principalmente en campos biológicos como la administración de fármacos, ingeniería de tejidos, apósitos antibacterianos y tratamiento de aguas residuales, incluyendo la adsorción de colorantes y metales pesados. (Sheng Zeng, 2021).

4.4.5. CARRAGENANO

El carragenano, con un contenido de 15-40% de ésteres sulfatados y un peso molecular medio superior a 100 kDa, es un polisacárido hidrofílico lineal extraído de las cavidades de la estructura de celulosa de las paredes celulares de algunos tipos de algas marinas. Como polisacárido marino, se ha descubierto que el carragenano ejerce diversos efectos beneficiosos debido a los cambios de su estructura y de sus propiedades. En los últimos años, el carragenano como biomaterial renovable, se ha convertido en uno de los polisacáridos más utilizados y prometedores en la industria alimentaria y en el sector biomédico.

El carragenano se obtuvo por primera vez en forma pura en 1844, mediante extracción en medio alcalino y precipitación con alcohol, un sistema que, entre otros, aún se utiliza en la actualidad.

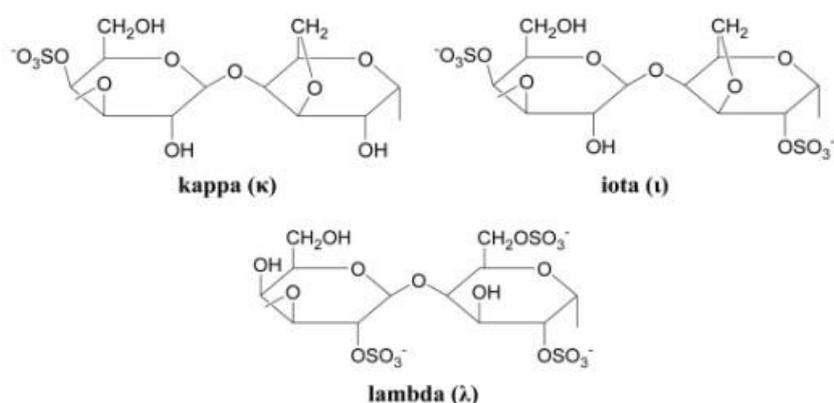


Figura 12: Diferentes estructuras básicas del carragenano (Health, 2021).

Contemplando las peculiaridades estructurales de las unidades de disacáridos que se repiten (por ejemplo, el número y la posición del grupo sulfato), el carragenano puede dividirse en seis formas básicas, a saber, κ-, ι-, λ-, μ-, ν- y θ-carragenano. Estos diferentes tipos de carragenano tienen diferentes propiedades fisicoquímicas (propiedad gelificante, solubilidad, etc.). Como tres formas importantes, el κ-, ι- y λ-carragenano contienen uno, dos y tres grupos sulfato en cada unidad de repetición de disacáridos, respectivamente, que se utilizan ampliamente en la industria alimentaria, farmacéutica y de bioingeniería. Entre estos diferentes tipos de carragenano, los precursores del κ- y ι-carragenano son el μ- y el ν-carragenano, respectivamente. Bajo la acción de la enzima y la alcalinidad, el μ-, ν- y λ-carragenano puede traducirse en κ-, ι- y θ-carragenano a través de la formación del 3, 6-anhidropuente de α-galactosa-6-sulfato. Además, el carragenano puede dividirse en carragenano refinado y carragenano semirrefinado de acuerdo con los diferentes procesos de producción. El proceso de extracción del carragenano refinado es más complicado que el del carragenano semirrefinado,

incluyendo la precipitación del alcohol y la gelificación. Por otro lado, el carragenano también puede clasificarse como de alto peso molecular (o "no degradado") y de bajo peso molecular (o "degradado"). El carragenano degradado con un peso molecular medio de 10-20 kDa puede obtenerse de múltiples maneras, como la degradación oxidativa, la irradiación o la hidrólisis enzimática/ácida suave.

Además de los tipos de carragenano mencionados anteriormente, existen carragenanos híbridos. De hecho, las algas marinas generalmente no producen carragenano puro en la naturaleza, sino mezclas de diferentes polisacáridos sulfatados, incluyendo carragenanos híbridos. Entre los diversos carragenanos híbridos, como tipos específicos, los κ/ι -carragenanos híbridos son copolímeros poli-electrolíticos naturales compuestos por unidades repetitivas de κ -carragenano y ι -carragenano, que se aplican ampliamente en la industria alimentaria y biomédica. Además, los κ/ι -carragenanos híbridos reciben un creciente interés como resultado de sus excelentes propiedades, formadas por estructuras químicas particulares, que contribuyen a satisfacer la creciente demanda en aplicaciones alimentarias, biomédicas y farmacéuticas.

Como se ha descrito anteriormente, el carragenano presenta una alta variabilidad de estructuras químicas, mientras que las estructuras diversificadas del carragenano dependen de muchos factores como las etapas biológicas, las condiciones ambientales, los métodos de extracción, etc. Además, las propiedades fisicoquímicas ejercidas por el carragenano están determinadas por las estructuras del mismo.

5. METODOLOGÍA

Los hidrogeles basados en polisacáridos tienen numerosas aplicaciones relacionadas con la biomedicina, como se ha comentado anteriormente. En esta sección se han desarrollado las más utilizadas e importantes hasta la fecha y los avances más recientes, que hacen que el uso de hidrogeles en el ser humano sea cada vez más frecuente.

5.1. APLICACIONES MÁS IMPORTANTES DE LOS HIDROGELES EN EL SECTOR BIOMÉDICO

El punto clave más importante y que diferencia el sector biomédico del resto es que los hidrogeles son usados directamente en el cuerpo humano, y es por eso que estos deben contar con unas propiedades determinadas y un funcionamiento correcto que no genere problemas a la hora de utilizarlos. Por otra parte, las investigaciones actuales se encargan de que estos hidrogeles además de intervenir en el ser humano tengan ventajas que proporcionen unos tratamientos mejores a los que ya se conocen. Algunas de las aplicaciones más importantes de los hidrogeles en la biomedicina son la administración de fármacos, la regeneración de tejidos, reconstrucción de huesos y

cartílagos, incluso el tratamiento de enfermedades referidas a los órganos internos del ser humano.

5.1.1. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS Y OTROS COMPUESTOS

La administración convencional de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de enfermedades suele provocar efectos adversos, desfavorables y tóxicos en el cuerpo humano debido a las altas concentraciones plasmáticas y a la distribución en los tejidos sanos.

Para superar estos problemas, es importante el uso de elementos de transporte de fármacos adecuados que permitan una administración controlada y una liberación continua en el lugar de destino sin que se produzcan problemas.

La encapsulación de fármacos en hidrogeles presenta una serie de ventajas, como la protección de los fármacos frente a la degradación en el torrente sanguíneo, la mejora de la estabilidad del fármaco, la administración selectiva del fármaco, la disminución de los efectos secundarios tóxicos y la mejora de la eficacia terapéutica. El sistema de administración basado en hidrogeles sensibles a los estímulos es más utilizado a medida que avanza la tecnología, ya que son capaces de encapsular fármacos y liberarlos por estímulos como la temperatura, el pH, el magnetismo y la fuerza iónica.

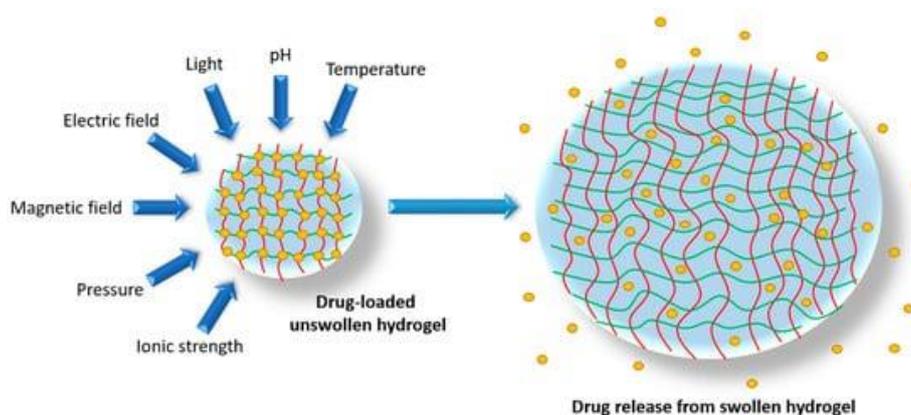


Figura 21: Liberación de fármacos de un hidrogel debido a cambios en las propiedades del medio (Ian P. Harrison, 2018).

Los hidrogeles termosensibles son un tipo de materiales sensibles a los estímulos que pueden responder a los cambios de temperatura del entorno y mostrar una transición de estado sol-gel para activar o desactivar la liberación del fármaco. Recientemente, los hidrogeles inyectables termosensibles han surgido como sistemas de administración prolongada y localizada de fármacos quimioterapéuticos, péptidos y proteínas, que pueden facilitar la liberación de fármacos en los lugares patológicos objetivo, con una concentración relativamente alta de fármacos y una distribución más específica de los mismos en los órganos normales. Además, los hidrogeles inyectables tienen ventajas únicas, como un proceso de gelificación suave, un procedimiento de tratamiento mínimamente invasivo, una biodegradabilidad adecuada y una forma de liberación sostenida del fármaco.

Curiosamente, estos hidrogeles existen en fase líquida a una temperatura más baja y se transforman en geles a la temperatura fisiológica, lo que facilita la mezcla espontánea de los fármacos con las soluciones poliméricas y su posterior transformación en hidrogeles cargados de fármacos mediante la inyección con una jeringa convencional. Varios hidrogeles degradables se han desarrollado como sistemas de administración de implantes inyectables que se forman in situ para la administración localizada de fármacos, proteínas, péptidos y la co-distribución a un ritmo controlado durante un período prolongado de tiempo. Esto elimina la necesidad de inyecciones repetidas y de cirugía para la implantación o para la retirada una vez completada la liberación del contenido, además de mejorar significativamente el cumplimiento del paciente. Por ejemplo, la poli(L-alanina)-bloque-poli(etilenglicol)-bloque-poli(L-alanina) (PALa-PEG-PALa) es un hidrogel termosensible que se utiliza para la liberación local sostenida de fármacos que contribuye a una alta concentración de fármacos y evita los efectos secundarios sistémicos.

Además, los hidrogeles a menudo estabilizan las proteínas y los péptidos debido a la actividad superficial, la exclusión preferencial, el impedimento estérico de las interacciones proteína-proteína o aumentando la viscosidad y limitando el movimiento estructural de las proteínas. La liberación de proteínas y fármacos hidrofóbicos de un hidrogel degradable pasa por un mecanismo de liberación en dos etapas: 1) controlada por difusión y 2) combinación de difusión y degradación. Los hidrogeles biodegradables tienen ventajas adicionales en su uso como depósitos de fármacos y sistemas de administración, ya que no requieren de una extracción quirúrgica posterior después del agotamiento. Además, la modificación precisa de los hidrogeles inyectables podría ayudar a mejorar la eficacia de las vacunas y la inmunoterapia. Por lo general, los biomateriales implantados inducen una respuesta inflamatoria, que podría tener graves efectos secundarios. Sin embargo, la inflamación inducida por los biomateriales también contribuye al reclutamiento y la activación de células inmunitarias que podrían utilizarse como inmunoterapia (Haile Fentahun Darge, 2019).

5.1.2. TERAPIA CELULAR Y REGENERACIÓN DE TEJIDOS

La terapia celular y la ingeniería de tejidos son las estrategias más atractivas y ampliamente investigadas para la medicina regenerativa. El origen de las células y la selección del portador celular son elementos críticos para el éxito de los tratamientos terapéuticos basados en células. La inyección directa de una suspensión líquida de células en el cuerpo del huésped da lugar a un control deficiente y a la pérdida de muchas de las células. Estas se pierden debido al reflujo que se produce en el lugar de la inyección y a la escasa integración de las células en los tejidos del huésped.

La implantación de 'scaffolds' o andamios sembrados con células representa un método eficaz para limitar la pérdida de células implantadas en la zona que se desea regenerar. Los hidrogeles, en particular los termosensibles, han sido ampliamente estudiados como buenos portadores de células o andamios alternativos en terapias regenerativas basadas en células, ya que proporcionan un entorno tridimensional y garantizan un espacio sin obstáculos para promover el crecimiento y la diferenciación celular, lo que mejora el

tratamiento con células y minimiza la cicatrización en el proceso de curación. Debido a sus ventajas, como la biocompatibilidad, la permeabilidad al oxígeno y a los nutrientes, las propiedades similares a las de la matriz extracelular original, y altas propiedades físicas y mecánicas, los hidrogeles inyectables son elementos perfectos para generar un soporte temporal para las células y el crecimiento de nuevos tejidos en la zona afectada.

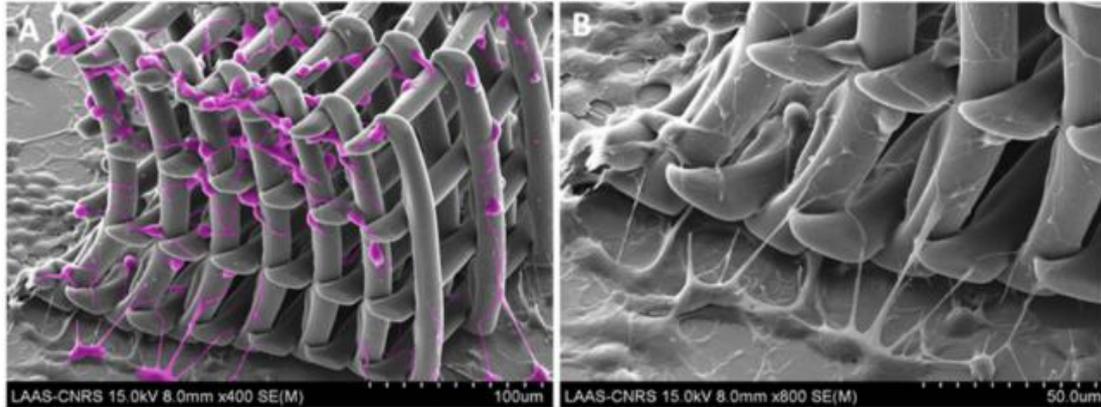


Figura 22: Formación de 'Scaffolds' mediante un hidrogel para la regeneración de células neuronales (Angelo Accardo, 2017).

Los hidrogeles que se forman en el lugar afectado son más prometedores que los preformados. La implantación de hidrogeles preformados en el lugar deseado del cuerpo humano requiere un procedimiento quirúrgico invasivo que puede causar dolor e incomodidad en el paciente, sin embargo, los biomateriales/hidrogeles inyectables de formación in situ pueden inocularse con una jeringa convencional y la invasión es mínima en el lugar donde se desea la regeneración. El diseño de hidrogeles que se activan mediante cambios en determinados factores es todo un descubrimiento. Se han hecho estudios de tratamientos celulares mediante hidrogeles que se activan en el lugar deseado al aumentar la temperatura, pero no todos son viables debido a que la transición sol-gel tiene lugar a temperaturas mucho más altas y eso hace que la viabilidad celular disminuya en gran medida.

5.1.3. REPARACIÓN DE HUESOS Y CARTÍLAGOS

En la actualidad, la incidencia de trastornos y afecciones óseas ha ido aumentando a gran escala en todo el mundo. Algunas de las causas más comunes del deterioro de los huesos o los cartílagos son las lesiones, la arteritis, los defectos óseos relacionados con la edad y las condiciones patológicas. La falta de vascularización, inervación, redes linfáticas y células progenitoras en el cartílago suele provocar un tiempo de autocuración prolongado. En el caso del tejido óseo, a pesar de su alta vascularización, los métodos de reparación comúnmente utilizados, como el autoinjerto y el aloinjerto, tienen grandes limitaciones que hacen que no sean los métodos más perfectos a la hora de tratar las zonas afectadas. Entre ellas se encuentran el rechazo inmunitario, la falta de donantes, la toxicidad producida en la zona, posibles infecciones y largos tiempos de recuperación. Por lo tanto, el desarrollo de un método para restaurar de forma perfecta y permanente el tejido óseo y cartilaginoso dañado es el principal objetivo de la biomedicina moderna.

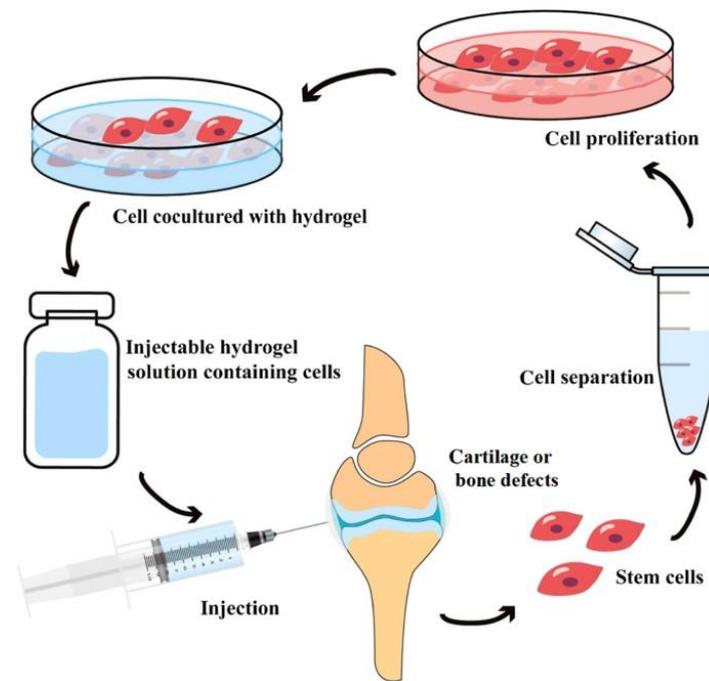


Figura 23: Proceso de regeneración de un hueso o cartílago mediante la inoculación de un hidrogel en la zona afectada (Mei Liu, 2017).

Como se puede observar en la *Figura 14* el proceso consta de cinco fases importantes para realizar un tratamiento de regeneración celular en un hueso o cartílago que han sufrido una rotura:

- Extracción de células del propio hueso o cartílago del paciente.
- Separación de las células necesarias para crear el hidrogel.
- Proliferación de las células en un medio favorable.
- Creación del co-cultivo de células e hidrogel.
- Inyección del hidrogel con células en la zona que se desea regenerar.

En la actualidad, la ingeniería tisular se ha convertido en una prometedora estrategia para reparar los defectos óseos y cartilagosos. Como resultado, los hidrogeles degradables y biocompatibles que, debido sus diferentes propiedades biológicas, estructurales y físico-mecánicas, se han desarrollado como alternativas potenciales para la reparación ósea y el injerto óseo autógeno.

Hasta la fecha se han realizado muchos estudios, con especial atención y enfoque en el hidrogel termo-sensible aplicado en la ingeniería de regeneración. Un estudio destaca la naturaleza hidratada del hidrogel, ya que ha mostrado propiedades estructurales similares a las de la matriz extracelular y ha permitido una simulación significativa de esa matriz. Las propiedades biofísicas deseadas, como la porosidad y la elasticidad, se han asociado a la eficacia de la regeneración del cartílago. Esto proporciona un entorno ideal para la migración, la regeneración y la proliferación de las células y la secreción de nueva matriz extracelular que es capaz de regenerar el tejido dañado.

En uno de los estudios en los que se utilizaron polialanina y fenilalanina, los hidrogeles termosensibles mostraron un gran potencial en cuanto a ingeniería tisular del cartílago.

El resultado demostró que el alto contenido de fenilalanina en el hidrogel termosensible a base de polialanina daba lugar a un mayor tamaño de los poros y a una mayor resistencia mecánica que favorecía la regeneración de cartílago con una formación reducida de tejido fibroso (Pariksha J. Kondiah, 2016).

Otro punto importante es que los hidrogeles inyectables termosensibles son atractivos para su uso en la reparación ósea porque se forman in situ, en respuesta a la temperatura del cuerpo y son ventajosos para tratar fácilmente los lugares difíciles de de la lesión con procedimientos menos invasivos. La formación in situ de polímeros naturales o sintéticos, puede mejorar las propiedades físico-mecánicas del hueso lesionado mediante la administración de fármacos terapéuticos, células madre y una variedad de moléculas bioactivas, como el factor de crecimiento, que facilita la reparación ósea o cartilaginosa. Un ejemplo importante es la reparación de defectos osteocondrales mediante andamios biomiméticos fabricados a partir de polímeros naturales o sintéticos que se implantan directamente en la zona del defecto y mejoran la regeneración sin la necesidad de elementos bióticos o fármacos. El hidrogel inyectado, cargado con fármacos, factores de crecimiento o células, llega a su lugar de acción de forma eficiente y se comporta como una transición sol-gel en respuesta a la temperatura. Esto ha dado lugar a un gran potencial para la liberación sostenida de agentes terapéuticos con el fin de acelerar la curación de fracturas tanto en huesos como en cartílagos.

5.1.4. CURACIÓN DE HERIDAS

Los hidrogeles son los biomateriales más convenientes para mejorar la cicatrización de las heridas en diferentes enfoques. El proceso de cicatrización de heridas es una respuesta dinámica e interactiva a una lesión tisular. Consiste en una secuencia de acontecimientos moleculares y celulares que se producen tras la aparición de una lesión tisular con el fin de restaurar el tejido dañado. Si este proceso se ve afectado, pueden producirse heridas crónicas y amenazar gravemente la vida y la salud humana. Es por eso, que hay muchos estudios de investigación para desarrollar tratamientos terapéuticos mejorados y clínicamente relevantes para una rápida y efectiva curación de las heridas agudas y crónicas.

En los últimos años, los hidrogeles inyectables que responden a estímulos se han utilizado como dispositivos no invasivos de relleno de heridas, proporcionando una cicatrización correcta, sellando y cesando las hemorragias no deseadas y uniendo los tejidos.

Las infecciones bacterianas en los lugares de la herida, que retrasan el proceso natural de cicatrización, causan la formación de abscesos e incluso conducen a una sepsis potencialmente mortal, la cual es otra de las principales preocupaciones para la deficiente cicatrización de las heridas. Por lo tanto, a menudo se requiere el uso de los métodos convencionales de curación de heridas.

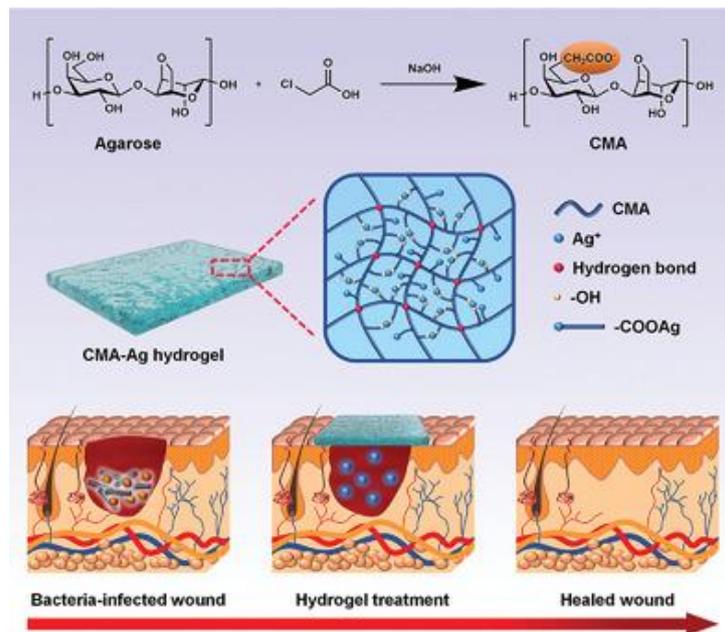


Figura 24: Curación de heridas mediante un hidrogel con capacidad antibacteriana (Wen - Can Huang, 2020).

Estos métodos convencionales de curación de heridas tienen algunos inconvenientes de importancia, como la imposibilidad de hacer llegar los fármacos a los tejidos dañados, el desarrollo de resistencia bacteriana a los fármacos y el efecto tóxico de los antibióticos. Por ello, los hidrogeles son apropiados para transportar y mantener la liberación local de antibióticos, como nanopartículas inorgánicas y fármacos antibacterianos que reducen las mencionadas limitaciones de los métodos convencionales.

Los hidrogeles también pueden suministrar citoquinas, factores de crecimiento o antibióticos, ya que facilitan la regeneración completa de la piel para la curación de heridas. Además de esto, hay hidrogeles que contienen materiales bioadhesivos con propiedades antibacterianas intrínsecas que actúan como agentes anti-infecciosos y mejoran los procesos de curación de las heridas.

Por ejemplo, los hidrogeles desarrollados a partir de polímeros antibacterianos, han demostrado ser activos contra bacterias resistentes a los medicamentos, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Los hidrogeles basados en quitosano (CS) y quitina (CT) son también comúnmente utilizados, ya que presentan una fuerte actividad antibacteriana intrínseca para acelerar la cicatrización de las heridas, manteniendo al mismo tiempo una alta biocompatibilidad.

Los apósitos para heridas son otro enfoque para mejorar la cicatrización de las heridas debido a que proporcionan una estabilidad mecánica al actuar como barrera frente a amenazas externas como microbios, cuerpos extraños o fuerzas que dañan los tejidos. Entre los diferentes apósitos para heridas, los basados en hidrogeles son unos de los más prometedores en el cuidado de heridas, ya que cumplen importantes requisitos como altas propiedades antibióticas. El alto contenido en agua del hidrogel crea un entorno húmedo que mejora el proceso de proliferación celular de la herida, la

reducción del dolor mediante el enfriamiento, la reducción de la formación de cicatrices, la epitelización y la migración celular para una rápida cicatrización de la herida.

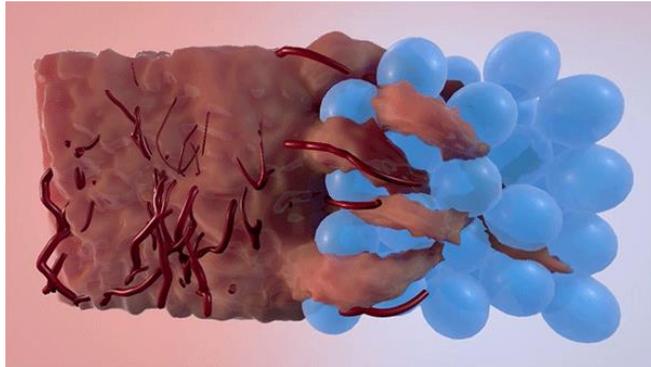


Figura 25: Ejemplo gráfico de un hidrogel aplicado por apósito haciendo de andamio para la cicatrización rápida y eficaz de una herida (Wood, 2015).

Su estructura permeable también permite un intercambio uniforme de gases respiratorios y agua para las actividades metabólicas normales de la célula. Además, la similitud de la red polimérica del hidrogel con la matriz celular permite la incorporación de células y biomoléculas en los apósitos para mejorar aún más los tratamientos de las heridas.

5.1.5. ANTI-ADHERENCIAS POSTOPERATIVAS

La adherencia postoperatoria es una complicación muy común después de las cirugías. Se trata de una banda fibrosa que puede formarse entre los tejidos y los órganos, a menudo como resultado de una lesión durante la cirugía, y que ha afectado clínicamente a millones de personas en todo el mundo (Koji Okabayashi, 2014). Las adherencias son causadas predominantemente por infecciones, traumatismos mesoteliales, cuerpos extraños por hipoxia de las células mesoteliales, especies reactivas de oxígeno derivadas de la cavidad peritoneal y la deshidratación en el lugar de la lesión.

Hay una serie de acontecimientos locales que se producen en el lugar de la lesión durante la formación de adherencias. La curación de la lesión comienza con la deposición de fibrina, la coagulación, la liberación de citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión celular. Los macrófagos son las principales células implicadas en el reclutamiento de nuevas células mesoteliales en la superficie de la lesión que son capaces de proliferar y finalmente re-epitelizar toda la superficie. Si hay un desequilibrio entre la fibrinólisis y la regeneración mesotelial, se produce la patogénesis de las adherencias.

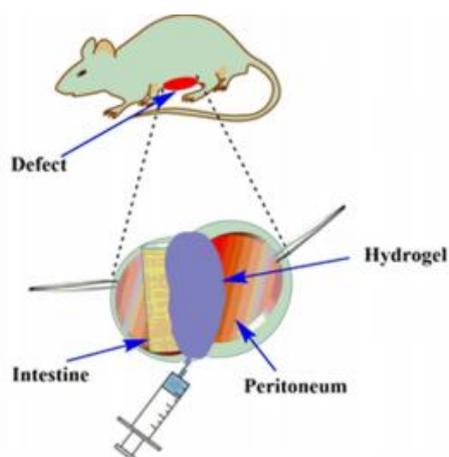


Figura 26: Ejemplo de un hidrogel aplicado en un defecto de la pared peritoneal de un conejo (Linjiang Song, 2016).

Aunque se han investigado numerosos agentes farmacológicos que se dirigen a las reacciones inflamatorias para minimizar o prevenir las adherencias postoperatorias, la eficacia clínica no es satisfactoria. Por otra parte, los hidrogeles mantienen separadas las superficies dañadas para evitar la adherencia de los tejidos mostrando así mejores resultados. Los materiales de barrera más utilizados son polímeros naturales (como los vistos en secciones anteriores de esta revisión) o sintéticos que se producen en forma de solución, lámina sólida o hidrogel. En particular, los hidrogeles biocompatibles, completamente degradables en productos no tóxicos, fácilmente manipulables y adhesivos para los tejidos, se consideran los complementos más eficaces para reducir la formación de adherencias. Lo más importante es que los hidrogeles están aumentando su efectividad como barreras antiadherentes, dado que la fase de solución de estos hidrogeles puede administrarse directamente al tejido afectado mediante inyección, pulverización o laparoscopia con procedimientos mínimamente invasivos y forman el estado de gel en el cuerpo a través de estímulos desencadenantes (temperatura) o una reacción espontánea.

5.1.6. TERAPIA CONTRA EL CÁNCER

La administración de fármacos contra el cáncer se enfrenta a muchas dificultades, por ejemplo, la mala solubilidad, la inestabilidad, su baja eficacia, la toxicidad y efectos secundarios en las células benignas, la necesidad de inyecciones, los posibles efectos secundarios y el largo tiempo de eliminación de los efectos tóxicos y de recuperación del paciente.

Investigaciones recientes han explorado la aplicación de fármacos anticancerígenos en biomateriales nano-fibrosos, en lugar de matrices de película o membrana. La mezcla de fármacos contra el cáncer con andamios poliméricos nano-fibrosos poliméricos puede resolver las desventajas mencionadas y puede aplicarse directamente en la zona del tumor sin afectar a las demás células u órganos. Los andamios nano-fibrosos cargados de fármacos contra el cáncer pueden proporcionar una dosis local elevada y sostenida y, al mismo tiempo, reducir la necesidad de una administración frecuente lo que origina más comodidad para los pacientes. En la siguiente tabla se muestran ejemplos sencillos de nanofibras que contienen fármacos para eliminar el cáncer. Uno

de ellos contiene uno de los polisacáridos más importantes mencionados anteriormente, el quitosano.

Tabla 1: Tipos de 'Scaffold' base hidrogel para tratar el cáncer.

Tipo de Scaffold	Células o tejidos	Función
Polifenol del té verde/PCL/ MWCNT	Carcinoma hepatocelular humano	Fuerte efecto anti-proliferativo
Dicloroacetato/PLA	Carcinoma cervical	Reducción del tamaño del tamaño y volumen del tumor
Quitosano/ácido hialurónico	Cáncer de próstata	Inhibición del fijación y proliferación
Poli (D, L-ácido láctico)-PEG	Cáncer de las glándulas mamarias	Fuerte actividad inhibidora
Dicloruro de titanoceno cargado-PLLA	Cáncer de pulmón	Fuerte actividad inhibidora

5.1.7. UTILIZACIÓN EN LENTES DE CONTACTO

Las lentes de contacto son elementos cada vez más utilizadas, ya que su uso es más cómodo y efectivo que el uso de gafas. En el mundo de las lentes de contacto, existen dos tipos que se diferencian por su composición y por otros factores. Se pueden distinguir las lentes de contacto blandas y las duras, siendo de importancia en este caso las blandas.

Las lentes de contacto blandas están creadas a partir de hidrogeles o de algunos tipos de silicona. Son ya muchos años desde que se descubrió, que los hidrogeles son elementos biocompatibles con el ser humano, y también para su uso en este tipo de lentes. Otros requisitos que deben cumplir para poder usarse con seguridad son los siguientes:

- Biocompatibilidad.
- Permeabilidad al agua y al oxígeno suficiente.
- Humectabilidad.
- Estabilidad.
- Elasticidad.
- Otras propiedades mecánicas.
- Transmitancia luminosa e índice refractivo determinados.

Los usos que propician las lentes de contacto, además de para mejorar la visión de algunas personas, es para la liberación de algunos fármacos o para variar el color del iris.

Actualmente hay estudios que buscan la forma de administrar insulina a personas diabéticas mediante lentes de contacto fabricadas con hidrogeles naturales basados en polisacáridos. Además de añadir ciertos agentes antimicrobianos para evitar bacterias en las fosas oculares por el uso prolongado de estas.

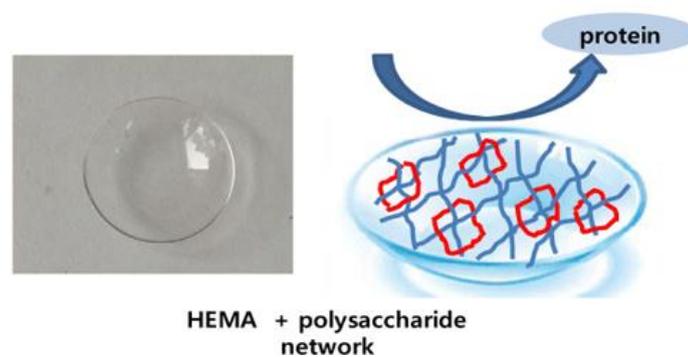


Figura 27: Esquema gráfico de la adición de un hidrogel basado en polisacáridos para la fabricación de lentes de contacto (Ho-Joong Kim, Hydrogel lenses functionalized with polysaccharide for reduction of protein adsorption, 2015)

En estos momentos, existen las lentes de contacto desechables gracias al uso de hidrogeles naturales, en este caso un polisacárido. Se trata de un polisacárido extraído de la semilla de Tamarindo y tiene propiedades y características similares a las de una lágrima. Además, su bio-compatibilidad entre la lente y el ojo hace que sean un recurso muy bueno a la hora de utilizarlas. (Ho-Joong Kim, Hydrogel lenses functionalized with polysaccharide for reduction of protein adsorption, 2015).

5.1.8. FABRICACIÓN DE PRODUCTOS DE HIGIENE MÉDICA

Dentro de esta aplicación cobran importancia los polímeros denominados superabsorbentes o por sus siglas PSA. Los hidrogeles que forman estos elementos están ligeramente entrecruzados y gracias a eso son capaces de absorber cantidades muy grandes de agua u otros medios acuosos. Su primer uso fue en la fabricación de compresas y la composición principal estuvo formada por almidón y poliacrilato en una estructura entrecruzada (Kabiri K., 2011).

Estos compuestos han sido capaces de reemplazar a los elementos esponjosos que se han usado tradicionalmente para la fabricación de productos de higiene relacionados con el sector médico. Actualmente, estos hidrogeles se están utilizando como base de productos de higiene superabsorbentes para recoger fluidos que pueden causar inconvenientes en las personas. Uno de los usos, es mantener la piel sin humedad, lo que previene de infecciones y de enfermedades en la piel, como la dermatitis.

La principal ventaja de usar hidrogeles naturales en este tipo de productos, es la capacidad para desecharlos y que se descompongan sin causar contaminación. Los productos tradicionales, tienen este gran problema, y es que es difícil su reaprovechamiento y su reutilización. Un ejemplo es el uso de celulosa y almidón, totalmente biodegradables, que además han conseguido aumentar la retención de

medios acuosos. Esto es debido al incremento de la porosidad, que gracias al efecto de la capilaridad entre las estructuras porosas del hidrogel consiguen retener una cantidad grande de agua (Sannino A., 2009).

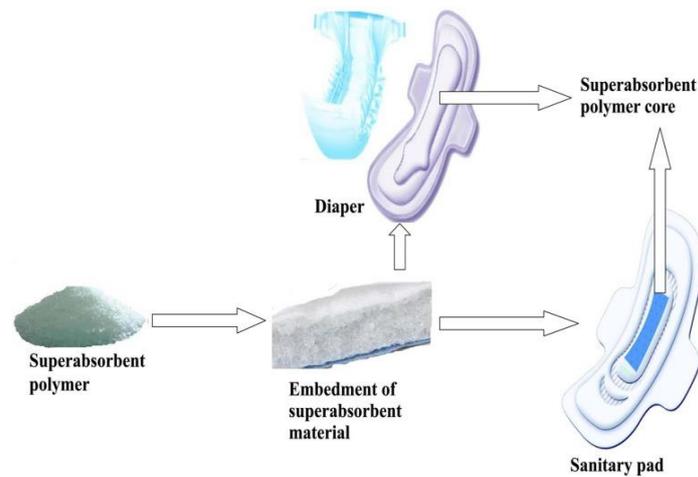


Figura 28: Estructura de una compresa de uso sanitario formada por un hidrogel superabsorbente (S M Fijul Kabir, 2018).

Cabe destacar también el uso de hidrogeles alcohólicos para la limpieza de las superficies que se encuentran en contacto con el exterior. Gracias a este tipo de geles, se impide la entrada de virus y enfermedades en el cuerpo humano, ya que su principal función es entrar en contacto con las proteínas de la piel y modificarlas para que otros elementos no puedan adherirse. En la actualidad, existen determinados estudios en los que los polisacáridos toman importancia en la fabricación de este tipo de geles, como el quitosano, aunque no siempre con los mejores resultados (Alejandra Castro Lino).

5.1.9. BIO-TINTAS PARA IMPRESIÓN EN 3D

En este caso, los hidrogeles son creados mediante impresión 3D con un sistema de tinta y matrices. El objetivo principal es su uso en medicina regenerativa, sobre todo de tejidos. Al tener un alto contenido en agua, los hidrogeles son elementos biológicos muy interesantes para la impresión 3D como sustituto eficiente de la matriz extracelular, sobre la cual se pueden cultivar células. (C. Echalié R. L.-T., 2017).

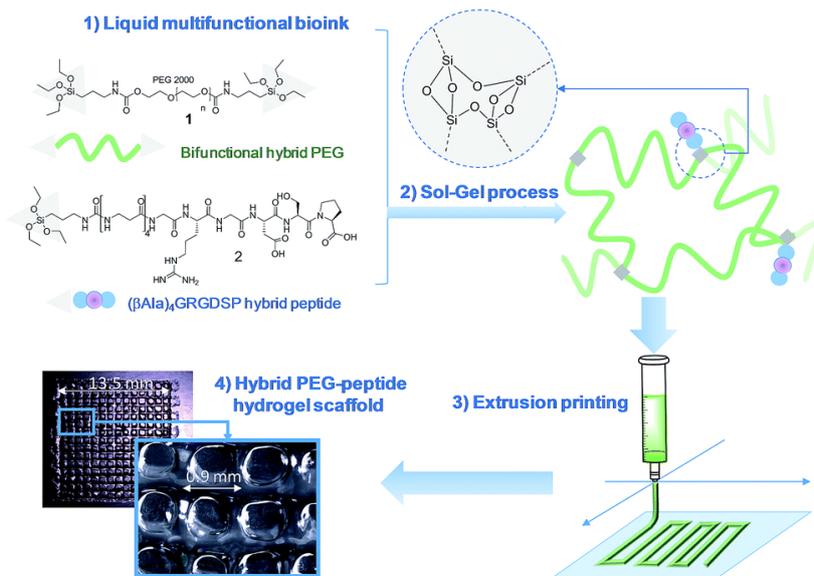


Figura 29: Proceso de bio-impresión 3D de hidrogeles (C. Echalié R. L.-T., 2017).

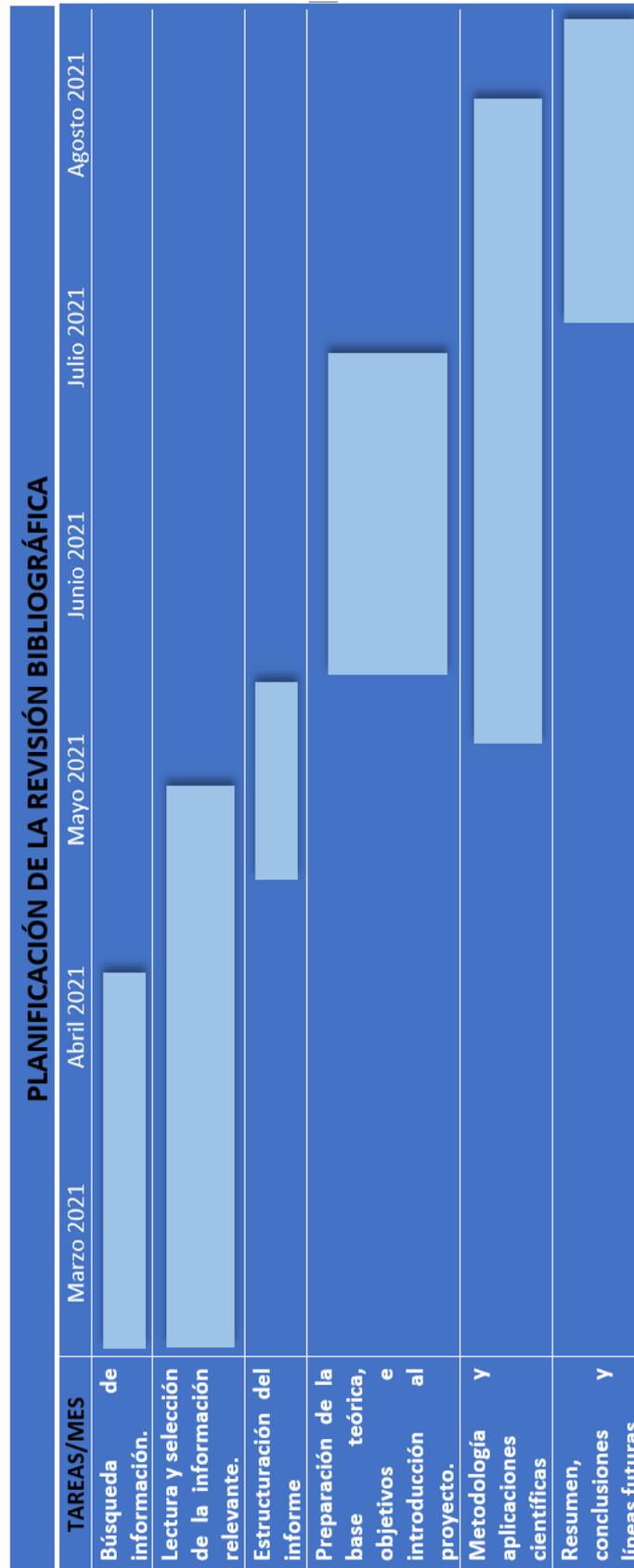
La forma de impresión es por extrusión, lo cual hace que la estabilidad y la integridad estructural de estos compuestos pueda verse debilitada cuando el hidrogel entra en contacto con fluidos de naturaleza biológica o matrices extracelulares. Para crear la impresión, se utiliza una bio-tinta híbrida que no necesita de reactivos químicos y es compatible para su uso 'in vivo'. Utilizando el método de sol-gel, la tinta puede imprimir un hidrogel que está funcionalizado con péptidos.

Además de ser productos biocompatibles, durante el proceso de impresión ocurren algunos procesos que son esenciales como la hidrólisis, resultando una estructura del hidrogel más fuerte y fiable. Entre los ensayos más importantes, se consiguieron sembrar células madre mesenquimales y se encapsularon células dentro de la tinta para su posterior cultivo celular.

El proyecto más novedoso, es el uso de varias bio-tintas cargadas con diferentes biomateriales, pudiendo crear así hidrogeles multicapa heterogéneos, para poder imitar mejor a los tejidos naturales del cuerpo humano. En estos momentos, además, se están realizando muchos estudios en los que se pretende aumentar las aplicaciones biomédicas mediante la creación de bio-tintas naturales basadas en hidrogeles formados por polisacáridos, como la celulosa o el alginato. (Tanja Zidari, 2020).

5.2. PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO

Tabla 2: Planificación del proyecto - Diagrama de Gantt.



6. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

Los hidrogeles han demostrado hasta ahora que son un recurso esencial para muchas aplicaciones importantes de diversos sectores. Además del sector biomédico, son muchos otros como el de la alimentación, farmacia, electrónico, eléctrico, industrial, etc. los que se están aprovechando de sus ventajas y de los beneficios que acarrearán.

Como se ha visto anteriormente, son diversas las aplicaciones que tienen estos elementos relacionados con la medicina, y las capacidades que pueden llegar a tener en unos años. Sistemas como la regeneración de tejidos, la curación de heridas, el tratamiento de enfermedades como el cáncer son solo algunos de los que utilizan estos productos en el sector.

Cada año, son más los estudios nuevos y el dinero invertido en encontrar más usos y ventajas en ellos y este dato demuestra que los hidrogeles naturales basados en polisacáridos pueden ser una revolución, sustituyendo remedios tradicionales y mejorándolos. A nivel ambiental, es todo un éxito, ya que no solo se aplican a diversos problemas en los humanos, si no que están consiguiendo disminuir la contaminación y activar el aprovechamiento de compuestos que antes se desechaban.

Es cierto, que, a día de hoy, muchas aplicaciones novedosas necesitan mucha más inversión para poder sacar el verdadero potencial de los hidrogeles, ya que en muchos casos no se consigue tener unos resultados iguales a los de los sistemas tradicionales, o si se consigue, siempre hay algunos inconvenientes. El coste económico, las propiedades mecánicas, la biodegradabilidad, la compatibilidad con el cuerpo humano... son elementos que necesitan tener un equilibrio de muchos factores y es difícil conseguirlo a corto plazo.

Aún así, y debido a la situación actual y prevista para unos años, es necesaria su investigación, ya que el aprovechamiento y la biodegradabilidad son claves para frenar la contaminación a nivel global. Por parte de la medicina, cada vez el ser humano sufre problemas más complicados y en mayor número, debido a muchos factores que dañan la salud y a los que está expuesto constantemente. Por eso, además, es importante avanzar en este campo y encontrar soluciones efectivas a la vez que naturales como son los hidrogeles naturales.

Para concluir, se debe tener en cuenta que la investigación es lenta, y probablemente las nuevas aplicaciones que están siendo estudiadas, aún no son lo suficientemente precisas y efectivas, pero es un campo que va a ser de mucha ayuda en el futuro y el que va a conseguir mejoras que nunca antes se han logrado.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (UBA), U. d. (s.f.). T10: Polímeros.
- Alejandra Castro Lino, A. I. (s.f.). Obtención de un gel para manos con quitosano como alternativa de manejo anti microbiano.
- Alena Sergeeva, A. S. (2019). Porous Alginate Scaffolds Assembled Using Vaterite CaCO₃ Crystals. *micromachines*.
- Andrea Dodero, I. D. (2021). Effect of sodium alginate molecular structure on electrospun membrane cell adhesion. *Materials Science and Engineering: C*, Volume 124.
- Angelo Accardo, M.-C. B. (2017). Multiphoton direct laser writing and 3D imaging of polymeric freestanding architectures for cell colonization. *Small*, volume 37.
- Anónimo. (2 de 5 de 2021). Obtenido de <https://delmitoalarazon.blogspot.com/2015/03/blog-post.html>
- Arnaldo Ramírez, J. L. (2015). Polymers materials type hydrogels: Review of their characterization by FTIR, DSC, SEM and TEM. *Rev. LatinAm. Metal Mat.*
- C. Echalié, R. L.-T. (2017). Modular bioink for 3D printing of biocompatible hydrogels: sol-gel polymerization of hybrid peptides and polymers. *RSC Advances*, 12231 - 12235.
- C. Echalié, R. L.-T. (2017). Modular bioink for 3D printing of biocompatible hydrogels: sol-gel polymerization of hybrid peptides and polymers. *RSC Adv.*
- C. Lemarchand, R. G. (2004). Polysaccharide-decorated nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58, pp. 327-341.
- C.P. Bergmann, A. S. (2013). Biomaterials. *Dental Ceramics. Topics in Mining, Metallurgy and Materials Engineering*, Springer, Berlin, pp. 9-13.
- Daniel J. Hall, O. V. (2011). Developing synthetic mucosa-mimetic hydrogels to replace animal experimentation in characterisation of mucoadhesive drug delivery systems. *Soft Matter*.
- Dash M., C. F. (2011). Chitosan—A versatile semisynthetic. *Prog. Polym. Sci.*, 981-1014.
- Dumitriu, S. (2004). *Polysaccharides: Structural diversity and functional versatility*. Quebec, Canada: (second edition), CRC Press (2004).
- E. Orozo-Guareño, S. H.-S. (2011). Estudio del hinchamiento de hidrogeles acrílicos termopoliméricos en agua y soluciones acuosas de ión plumboso. *Rev. Mex. Ing.*
- E.R. Kenawy, S. A.-E.-Z. (2019). Synthesis, characterization and biomedical applications of a novel Schiff base on methyl acrylate-functionalized chitosan bearing p-nitrobenzaldehyde groups. *Int. J. Biol. Macromol.*, 122, pp. 833-843.
- EM., A. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications. A review. *Journal of Advanced Research*, 105 - 121.
- Excipients, P. (s.f.). <https://www.pharmaexcipients.com/organic-chemicals/modified-starch/mucoadhesive-buccal-films-with-soluplus/>. Obtenido de Mucoadhesive buccal films based on a graft co-polymer - A mucin-retentive hydrogel scaffold.
- Frigola, L. (5 de MARzo de 2019). *Nova Ciencia*. Obtenido de La fertilización a medida: <https://novaciencia.es/fertilizacion-hidrogeles-ual/>

- H. Hecht, S. S. (2016). Structural characterization of sodium alginate and calcium alginate. *Biomacromolecules*, 17 (6), pp. 2160-2167.
- H. Takahashi, S.-i. S. (2010). Amphiphilic polysaccharide nanoballs: a new building block for nanogel biomedical engineering and artificial chaperones. *ACS Nano*, 5, pp. 337-345.
- Hacker MC, M. A. (2011). *Synthetic polymers, principles of regenerative medicine*.
- Haile Fentahun Darge, A. T.-C.-Y. (2019). Polysaccharide and polypeptide based injectable thermo-sensitive hydrogels for local biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules* 133, 545-563.
- Health, N. I. (6 de 04 de 2021). http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=2920542_marinedrugs-08-02038f8&req=4. Obtenido de http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=2920542_marinedrugs-08-02038f8&req=4
- Heinze, T. (2016). Cellulose: Structure and properties. *Cellulose Chemistry and Properties: Fibers, Nanocelluloses and Advanced Materials*, Springer, Cham, pp. 1-52.
- Ho-Joong Kim, G.-C. R.-S. (2015). Hydrogel lenses functionalized with polysaccharide for reduction of protein adsorption. *Macromolecular Research*.
- Ho-Joong Kim, G.-C. R.-S. (2015). Hydrogel lenses functionalized with polysaccharide for reduction of protein adsorption. *Macromolecular Research*, pages74–78.
- Ho-Joong Kim, G.-C. R.-S. (2015). Hydrogel lenses functionalized with polysaccharide for reduction of protein adsorption. *Macromolecular Research*, 74–78.
- I. Younes, M. R. (2015). Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. *Mar. Drugs*, 13, pp. 1133-1174.
- I.A. Sogias, A. W. (2008). Why is chitosan mucoadhesive? *Biomacromolecules*, 9, pp. 1837-1842.
- Ian P. Harrison, F. S. (2018). Hydrogels for atopic dermatitis and wound management: a superior drug delivery vehicle. *Pharmaceutics*.
- Issa Katime, O. K. (2005). *Materiales inteligentes: Hidrogeles macromoleculares. Algunas aplicaciones biomédicas*. España.
- J.D., S. (2005). The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1556-1568.
- J.L. Escobar, D. G. (Julio 2002). HIDROGELES. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS EN EL DISEÑO DE. *Revista Iberoamericana Polímeros*, Volumen 3(3).
- K. Park, S. L. (2009). New generation of multifunctional nanoparticles for cancer imaging and therapy. *Adv. Funct. Mater.*, 19, pp. 1553-1566.
- Kabiri K., O. H.-M. (2011). Superabsorbent hydrogel composites and nanocomposites: A review. *Polym. Compos.*, 277-289.
- Katime I.A., K. O. (Anales RSEQ). Katime I.A., Katime O., Katime D. *Materiales inteligentes: Hidrogeles macromoleculares, algunas aplicaciones biomédicas.*, 35-50.
- Koji Okabayashi, H. A. (2014). Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity. *Surgery Today volume 44*, 405–420.

- Kokkarachedu Varaprasad, G. M. (2017). A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *Materials Science and Engineering: C*, Volume 79, pages 958 - 971.
- Kshitij Gupta, R. S. (2016). A review: Tailor-made hydrogel structures (Classifications and Synthesis Parameters). *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 54-70.
- Lalita Chauhan, P. T. (2019). Hydrogels: A review on classification, preparation methods, properties and its applications. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13490 - 13503.
- Li Ching Wong, C. P. (July 2021). Designing cellulose hydrogels from non-woody biomass. *Carbohydrate Polymers*, 118036.
- Lin C.C., M. A. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1379-1408.
- Linjiang Song, L. L. (2016). Peritoneal adhesion prevention with a biodegradable and injectable N,O-carboxymethyl chitosan-aldehyde hyaluronic acid hydrogel in a rat repeated-injury model. *Scientific Reports*.
- M. Hamdi, R. N. (2020). Structural features, anti-coagulant and anti-adhesive potentials of blue crab (*Portunus segnis*) chitosan derivatives: study of the effects of acetylation degree and molecular weight. *Int. J. Biol. Macromol.*, 160, pp. 593-601.
- Martínez, M. T. (2016). *Desarrollo y aplicaciones de hidrogeles para la administración y liberación modificada de fármacos*. Valencia: Universidad de Valencia. Facultad de Farmacia.
- Mei Liu, X.-P. Z. (2017). Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue engineering. *Nature*.
- Mythri G., K. K. (2011). Mucoadhesive Polymers -A Review. *JAPS*, 37-42.
- Mythri G., K. K. (2011). Novel Mucoadhesive Polymers - A Review. *JAPS*, 37-42.
- N. Rhein-Knudsen, M. A. (2015). Seaweed hydrocolloid production: An update on enzyme assisted extraction and modification technologies. *Marine Drugs*, 13 (6), pp. 3340-3359.
- N., D. (2013). Preparation methods and properties of hydrogel. *International Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 112-117.
- N.A. Negm, H. H.-E. (2020). Advancement on modification of chitosan biopolymer and its potential applications. *Int. J. Biol. Macromol.*, 152, pp. 681-702.
- Omidian H., P. K. (2008). Swelling agents and devices in oral drug delivery. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 83-93.
- P.S. Bakshi, D. S. (2020). Chitosan as an environment friendly biomaterial – a review on recent modifications and applications. *Int. J. Biol. Macromol.*, 150, pp. 1072-1083.
- Pariksha J. Kondiah, Y. E. (2016). A Review of Injectable Polymeric Hydrogel Systems for Application in Bone Tissue Engineering. *Molecules*.
- Peppas N.A., U. K. (1988). Anomalous penetrant transport in glassy polymers. Solvent-induced cracking in polystyrene. *Eur. Polym. J.*, 13-20.
- Peppas NA, B. P. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal Of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 27-46.
- Peteiro, C. (2018). Alginate production from marine macroalgae, with emphasis on kelp farming. *Springer*, pp. 27-66.
- Research, G. V. (2011). *Alginate market size worth \$923.8 million by 2025 | CAGR: 4.5%*.

- S M Fijul Kabir, P. P. (2018). Cellulose-based hydrogel materials: chemistry, properties and their prospective applications. *Progress in Biomaterials*, 153 - 174.
- S.M. Anush, B. V. (2018). Synthesis of pyrazole-based Schiff bases of chitosan: evaluation of antimicrobial activity. *Int. J. Biol. Macromol.*, 119, pp. 446-452.
- S.M.F. Kabir, P. S. (2018). Cellulose-based hydrogel materials: Chemistry, properties and their prospective applications. *Progress in Biomaterials*, 7 (3), pp. 153-174.
- S.S. Muthu, Y. L. (2011). Carbon footprint of shopping (grocery) bags in China, Hong Kong and India. *Atmospheric Environment*, 45 (2), pp. 469-475.
- S.V. Levitin, L. G. (2014). Supramolecular structure of chitosan acid-hydrolysis products. *Fibre. Chem.*, 46, pp. 147-150.
- Sannino A., D. C. (2009). Biodegradable Cellulose-based Hydrogels: Design and Applications. *Materials*, 353.
- Saraswathi B., B. A. (2013). Polymers in mucoadhesive drug delivery system-latest updates. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*
- Sheng Zeng, J. Z. (2021). Transparent, flexible, and multifunctional starch-based double-network hydrogels as high-performance wearable electronics. *Carbohydrate Polymers* , Volume 267 118198.
- Sogias I.A., W. A. (2008). Why is chitosan mucoadhesive? *Biomacromolecules*, 1837-1842.
- Sweta Garg, A. G. (2016). Hydrogel: Classification, Properties, Preparation and Technical Features. *Asian Journal of Biomaterial Research*, 163 - 170.
- Takashi L, H. T. (2007). Synthesis of porous poly(poly(N-isopropylacrylamide) gel beads by sedimentation polymerization and their morphology. *J Appl Polym Sci*, 104:842.
- Tanja Zidari, M. M. (2020). Polysaccharide-Based Bioink Formulation for 3D Bioprinting of an In Vitro Model of the Human Dermis. *nanomaterials*.
- Thorat, S. (2012). *Hydrogels in Drug Delivery*. Obtenido de <https://www.slideshare.net/santoshthorat142/superporus-hydrogels>.
- Ushasree Mrudulakumari Vasudevan, O. K. (2021). Alginate derived functional oligosaccharides: Recent developments, barriers, and future outlooks. *Carbohydrate Polymers*, Volume 267.
- Vanessa Bertolino, G. C. (2020). Polysaccharides/Halloysite nanotubes for smart bionanocomposite materials. *Carbohydrate Polymers*, Volume 245.
- Vanessa Bertolino, G. C. (2020). Polysaccharides/Halloysite nanotubes for smart bionanocomposite materials. *Carbohydrate Polymers*.
- Vitoria/Euskadi, C. (28 de Junio de 2021). BTI mantiene el liderazgo de la producción científica biotecnológica en España por sexto año consecutivo. *COPE*.
- Wen - Can Huang, R. Y. (2020). A macroporous hydrogel dressing with enhanced antibacterial and anti-inflammatory capabilities for accelerated wound healing. *Advanced Functional Materials*, 2411 - 2502.
- Wood, C. (2015). New hydrogel aids skin regeneration to improve wound healing. *New Atlas*.
- Y. Chen, A. K. (2012). Multiphase design of autonomic self-healing thermoplastic elastomers. *Nature Chemistry*, 4 (6), pp. 467-472.

- Y. Qin, P. L. (2020). Cationic chitosan derivatives as potential antifungals: a review of structural optimization and applications. *Carbohydr. Polym.*, 236, Article 116002.
- Y.I. Cornejo-Ramirez, O. M.-C.-S.-C.-F.-M. (2018). The structural characteristics of starches and their functional properties. *Cyta-Journal of Food*, 16 (1), pp. 1003-1017.
- Z. Liu, Y. J. (2008). Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 60, pp. 1650-1662.