



FACULTAD DE FARMACIA

POLÍMEROS BIODEGRADABLES Y QUÍMICA CLICK



Laura Castro Alba

FACULTAD DE FARMACIA
TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA



POLÍMEROS BIODEGRADABLES Y QUÍMICA CLICK

LAURA CASTRO ALBA

Sevilla, 4 de Julio del 2016

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Tutores: Inmaculada Molina Pinilla y Manuel Bueno Martínez

Revisión bibliográfica

INDICE

| | PÁGINA |
|--|--------|
| Abreviaturas | 2 |
| Resumen | 3 |
| 1. Introducción | 5 |
| 2. Objetivos | 6 |
| 3. Metodología | 6 |
| 4. Resultados y discusión | 8 |
| 4.1. Polímeros naturales | 10 |
| 4.1.1. Polisacáridos..... | 10 |
| 4.1.2. Proteínas | 13 |
| 4.2. Polímeros sintéticos | 15 |
| 4.2.1. Poliésteres | 15 |
| 4.2.2. Polianhídridos | 17 |
| 4.2.3. Poliuretanos | 17 |
| 4.3. Polímeros de origen microbiano | 18 |
| 4.3.1. Polihidroxicanoatos | 18 |
| 4.3.2. Ácido γ -glutámico | 19 |
| 4.4. Ventajas y desventajas de los polímeros naturales frente a sintéticos | 19 |
| 4.5. Química Click | 20 |
| 4.5.1. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales | 21 |
| 4.5.2. La Química Click aplicada a la Ciencia de los materiales | 22 |
| 4.5.2.1. Modificación de superficies y litofotografía | 23 |
| 4.5.2.2. Preparación de geles degradables | 25 |
| 4.5.2.3. Síntesis de capas biodegradables | 25 |
| 4.5.2.4. Síntesis de PAHAs | 27 |
| 4.5.3. Limitaciones de la Química Click | 28 |
| 5. Conclusiones | 28 |
| 6. Bibliografía | 29 |

ABREVIATURAS

| | |
|---------|--|
| AAC | Cicloadición azida-alquino |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AH | Ácido hialurónico |
| CuAAC | Cicloadición azida-alquino catalizada con Cu (I) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GAG | Glicosaminoglicano |
| ODN | Oligodesoxinucleótidos |
| OCA | <i>O</i> -carboxianhídrido |
| PCL | Policaprolactona |
| PCPP-SA | Poli[(carboxifenoxi)propano-ácido sebácico] |
| PDS | Poli(<i>p</i> -dioxanona) |
| PGA | Poli(ácido glicólico) |
| PHA | Poli(hidroxialcanoato) |
| PHB | Poli(hidroxibutirato) |
| PLA | Poli(ácido láctico) |
| PLGA | Poli(ácido láctico-co-glicólico) |
| ROP | Polimerización por apertura de anillo |

RESUMEN

La aparición y desarrollo de la “*Química Click*” ha supuesto, en estos quince años, un gran impulso al campo de la ciencia de los materiales, ya que ha permitido el diseño de nuevos bloques de construcción híbridos, dando lugar a materiales multifuncionales y sensibles. Estos materiales son utilizados en una variedad muy amplia de aplicaciones, como son la liberación de fármacos, andamios en ingeniería de tejidos, bioconjugación, etc. Sin embargo, para cumplir los requisitos funcionales de tales aplicaciones, la degradabilidad de estos materiales en condiciones biológicas es crítica. En esta revisión bibliográfica se ha hecho una selección de polímeros biodegradables y de los diferentes enfoques empleados para sintetizar sistemas degradables empleando la química “click”.

ABSTRACT

“*Click Chemistry*” has had a significant impact in the field of materials science over the last fifteen years, as it has enabled the design of new hybrid building blocks, leading to multifunctional and responsive materials. Such materials are widely used in a variety of applications, such as drug delivery systems, as scaffold in tissue engineering, in bioconjugation, etc. However, to meet the functional requirements of such applications, tailored degradability of these materials under biological conditions is critical. In this review it has made a selection of biodegradable polymers and different approaches to synthesize click degradable systems.

1. INTRODUCCION

La palabra polímero deriva de las palabras griegas clásicas “*poli*” que significa “*muchos*” y “*meres*” que significa “*partes*” (Fried, 2014). En definitiva, los polímeros son macromoléculas que se forman por la unión de muchas moléculas pequeñas llamadas monómeros. En la mayor parte de los polímeros biodegradables, la unión entre los monómeros se realiza empleando funciones químicas degradables (Phale y cols., 2014).

Los polímeros biodegradables son generalmente producidos por sistemas biológicos como microorganismos, animales o plantas, pero también pueden ser sintetizados en el laboratorio a partir de productos de origen natural como por ejemplo, aminoácidos o azúcares. Aquellos polímeros que poseen en su cadena principal enlaces carbono-carbono tiende a resistir la degradación, mientras que la presencia de heteroátomos le confiere degradabilidad. La biodegradabilidad de un polímero puede, por tanto, ser diseñada mediante la introducción en su cadena polimérica de enlaces químicos susceptibles de ser hidrolizados como por ejemplo, funciones anhídrido, éster o amida, entre otras. El mecanismo habitual para la degradación es la hidrólisis o, la escisión enzimática de los enlaces lábiles presentes en la cadena principal del polímero.

Cuando hablamos de polímeros biodegradables nos referimos estrictamente a polímeros que se degradan mediante la actividad biológica (es decir, por la acción de las células), mientras que el término degradable se prefiere utilizar para cuando la degradación es producida por la acción del agua (hidrólisis), ya sea *in vitro* o *in vivo*, mediante enzimas *in vitro* (degradación enzimática), o cuando el mecanismo de escisión de la cadena sea desconocido o no esté mediado por las células (Vert y cols., 2012). El término bioabsorbible se usa cuando un polímero se asimila totalmente o cuando es eliminado *in vivo*, por ejemplo a través de las vías biliares o renales. Necesariamente el polímero se tiene que biodegradar antes de que se produzca su bioreabsorción si los polímeros son de elevada masa molecular (el límite de excreción renal comúnmente aceptado es de 40-60 KDa) (Pasut y Veronese, 2007). La degradabilidad es una cuestión clave de seguridad cuando se eligen materiales para aplicaciones biomédicas específicas (por ejemplo liberación de fármacos, ingeniería de tejidos, etc). Por ejemplo, los dispositivos biomédicos para implantes deben ser biocompatibles, pero estables en ambientes biológicos para llevar a cabo sus funciones a largo plazo. Por el contrario, los polímeros para uso en ingeniería tisular o como materiales nano-transportadores para aplicaciones de administración de fármacos tienen que degradarse con el tiempo y, preferiblemente, ser excretados de manera que el polímero no permanezca en el cuerpo

después del tratamiento. La naturaleza de los productos de degradación es crucial debido a que su toxicidad determinará la biocompatibilidad de los materiales. Si la degradación *in vivo* da lugar a la liberación de monómeros de origen natural, éstos también pueden ser metabolizados mediante procesos naturales como el ciclo de Krebs. Se elimina, así, el riesgo de complicaciones asociadas a la presencia a largo plazo de un material extraño en el organismo. Para las aplicaciones de ingeniería de tejidos, la escala de tiempo de degradación debería coincidir con los procesos de curación del tejido (de semanas a años), mientras que para el uso en liberación de fármacos, debería empezar después de que los nano-vehículos hayan alcanzado el sitio afectado y procedan a la liberación en paralelo del fármaco (horas, días o meses). Una vez que los nano-vehículos han alcanzado su tejido diana, la degradación del polímero puede facilitar la administración del fármaco, permitiendo su liberación desde la matriz en la que normalmente están encapsulados físicamente.

En los últimos años se ha incrementado enormemente el interés por estos materiales siendo su campo de aplicación cada vez más amplio. Se usan por ejemplo en áreas tan distintas como la agricultura, el embalaje, o la medicina. Como resultado de esto, hoy en día se está realizando un considerable esfuerzo, potenciándose no sólo la investigación de nuevos materiales biodegradables sino también la modificación de productos naturales (Harsha y cols., 2011).

2. OBJETIVOS

Los objetivos propuestos para este trabajo de revisión bibliográfica son:

- Realizar una revisión bibliográfica de algunas de las principales familias de polímeros biodegradables.
- Analizar la contribución que la química “click” está realizando en este campo y en particular en la de los polímeros biodegradables.
- Presentar algunas de las aplicaciones de los polímeros biodegradables, que se han desarrollado en los últimos años, en el área de la biomedicina.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda en diferentes bases de datos como Scifinder, Pubmed o Scopus. Así mismo, se ha utilizado la biblioteca de la Universidad de Sevilla, catálogo Fama y las revistas electrónicas. Para llevar a cabo la búsqueda de información se utilizaron varios

términos o palabras clave tales como: “polymer”, “biodegradable” o “Click Chemistry”. Todas las búsquedas se han realizado con los mismos criterios:

- Año: 2010-2016
- Lenguaje: inglés
- Tipo de documento: journal, patent y review.

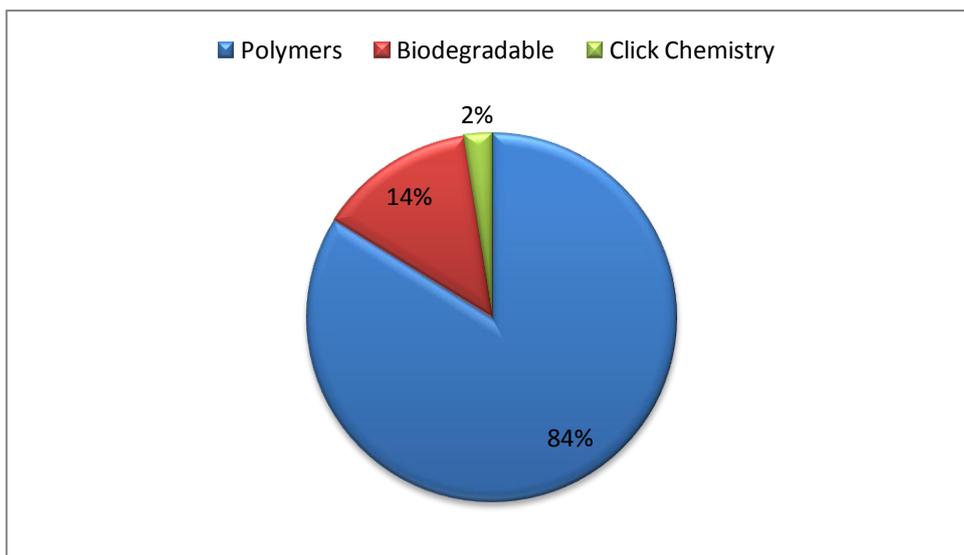


Figura 1. Porcentaje de publicaciones obtenido en la búsqueda empleando las palabras clave: polymers, biodegradable y click chemistry.

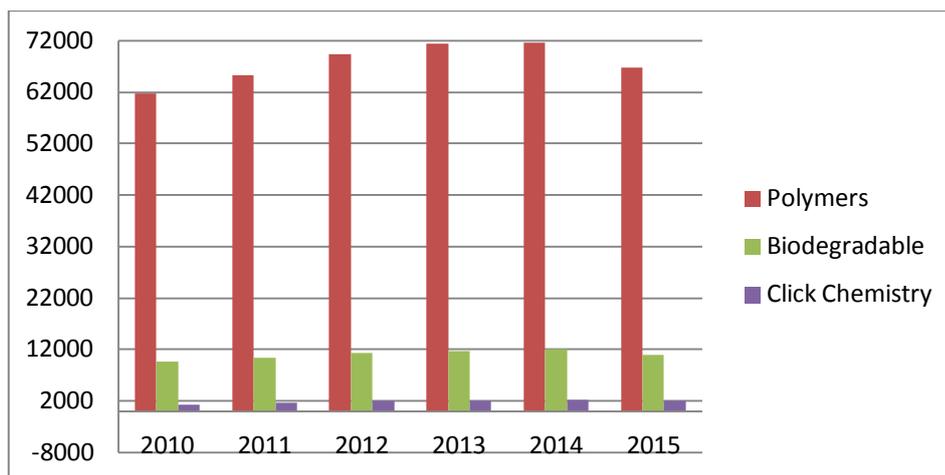


Figura 2. Muestra el número de referencias anuales publicadas con cada una de las palabras clave.

Al considerar las tres palabras claves juntas se obtuvo un total de 221 publicaciones. La Figura 3 muestra el número de resultados obtenidos por año:

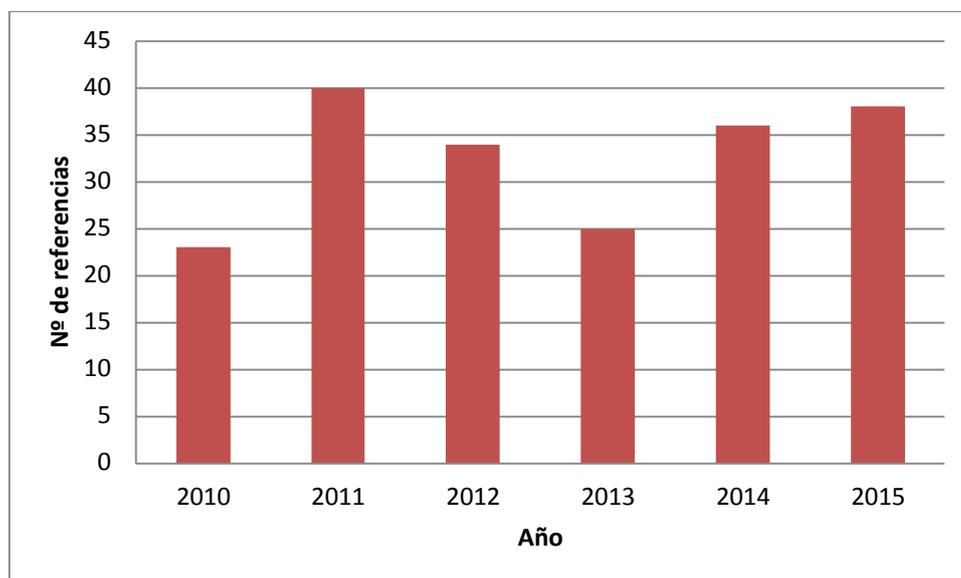


Figura 3. Número de publicaciones obtenidas por año, que responden al criterio “polymer-biodegradable-click”.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los polímeros biodegradables presentan un enorme potencial en muy diversas aplicaciones. En particular, en el área de la medicina pueden aplicarse en: transporte y liberación de fármacos, ingeniería de tejidos, terapia génica, medicina regenerativa, dispositivos temporales, recubrimiento de implantes, entre otros (Gupta y Kumar, 2007); (Luten y cols, 2008); (Khan y cols., 2012). Dependiendo de la aplicación, la selección de un polímero para usarlo como biomaterial degradable puede variar, pero en general los criterios básicos son: hacer coincidir las propiedades mecánicas y la velocidad de degradación con las necesidades que requiera la aplicación, la generación de productos no tóxicos, la biocompatibilidad, tiempo de conservación/estabilidad, procesabilidad y coste (Gunatillake y Adhikari, 2003); (Gunatillake y cols., 2006); (Gupta y Kumar, 2007); (Luten y cols., 2008); (Middleton y Tipton, 2000).

Los polímeros biodegradables se pueden dividir, atendiendo a su origen, en dos grandes grupos, naturales y sintéticos. Los polímeros de origen sintético ofrecen ciertas ventajas sobre los polímeros naturales al poseer una mayor versatilidad, pudiendo ajustar tanto sus propiedades como la velocidad de degradación, de acuerdo a lo que se necesite. Por

otro lado, los polímeros naturales parecen tener un gran atractivo debido a su excelente biocompatibilidad, aunque pueden presentar también propiedades indeseables como por ejemplo, la antigenicidad y variación en los lotes (Jain y cols., 2011).

Existen muchos polímeros diferentes que pueden utilizarse para distintas aplicaciones (Figura 4), y donde la elección del mismo dependerá de los requerimientos particulares de cada uso. Por ejemplo, en relación con el transporte y la liberación de fármacos, es el tiempo de liberación del principio activo el que va a decidir el tipo de polímero, el tamaño y la forma del material aplicado. De cualquier manera, hay que tener en cuenta que polímeros como el poli(ácido láctico) y el poli(ácido glicólico), cuyo uso en clínica está aprobado, se utilizan de manera general para numerosas aplicaciones (Luten y cols., 2008); (Middleton y Tipton, 2000).

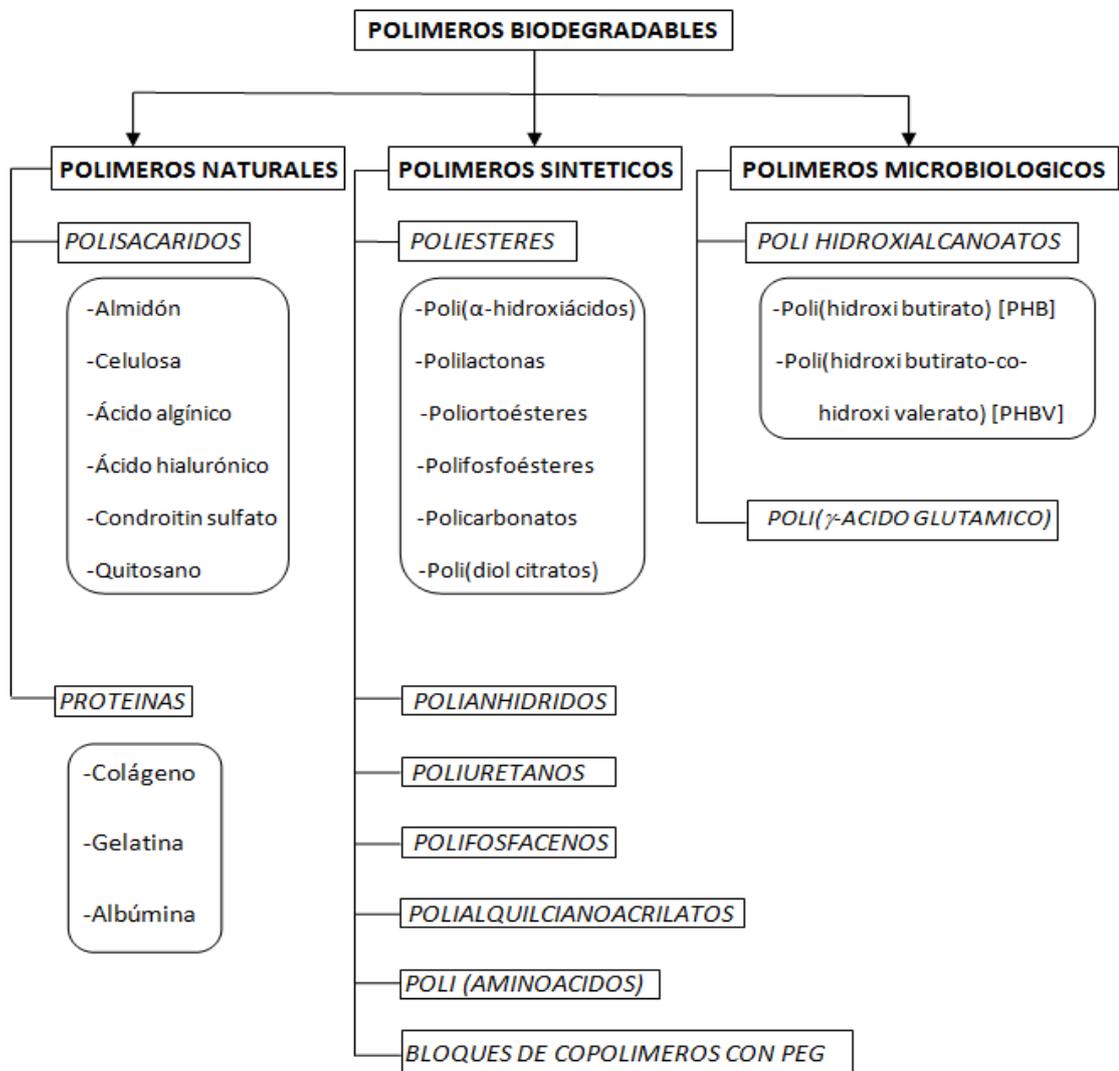


Figura 4. Clasificación de polímeros biodegradables.

4.1. POLIMEROS NATURALES

4.1.1. Polisacáridos

- Celulosa

La celulosa (Figura 5) es un polímero compuesto de unas 7,000-15,000 unidades de D-glucosa unidos por enlaces glicosídicos $\beta(1\rightarrow4)$ (Kennedy y Thorley, 2000). Es un componente estructural muy importante de las paredes de las plantas. La celulosa está formada por regiones amorfas y cristalinas. Mediante el tratamiento con ácido fuerte, las regiones amorfas pueden romperse, de este modo se produce celulosa nanocristalina, un material nuevo con muchas propiedades deseables, y que pueden ser usadas como relleno en matrices de polímeros de origen biológicos para producir nanocompuestos con propiedades térmicas y mecánicas superiores. A pesar de que es un polímero lineal hidrofílico, es insoluble en agua y en disolventes orgánicos, debido a la presencia de fuertes enlaces de hidrógeno entre las cadenas del polímero. Gracias a la elevada reactividad de los grupos hidroxilo se han podido preparar muchos derivados de celulosa, como la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la carboximetilcelulosa. Este polímero ha sido comercializado como apósito para heridas (AQUACEL®), como base para hidrogeles y matriz para liberación de fármacos (Klemm y cols., 2005). La degradación enzimática de la celulosa a unidades de glucosa se produce por las hidrolasas. Estas enzimas se dividen en tres categorías:

- *Endo-1,4- β -glucanasas*: las cuales escinden la cadena de celulosa al azar
- *Exo-1,4- β -glucanasas*: las cuales actúan en los extremos de las cadenas de celulosa
- *β -glucosidasas*: las cuales catalizan la conversión de celobiosa en glucosa (Horn y cols., 2012)

Algunas de estas enzimas han mostrado variedad de preferencia en sustratos basados en las formas cristalinas de la celulosa (Carrard y cols., 2000); (Lehtio y cols., 2003).

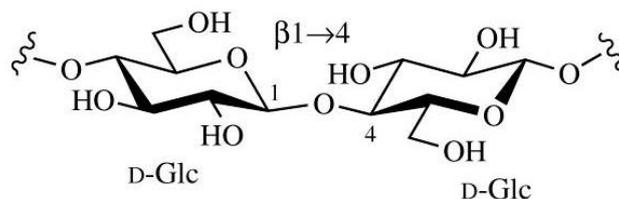


Figura 5. Estructura química de la celulosa

- Almidón

La composición del almidón es similar a la de la celulosa, consiste en un gran número de unidades de D-glucosa (Figura 6). Este polisacárido está compuesto por dos polímeros, uno de cadenas lineales unidas a través de enlaces glicosídicos $\alpha(1\rightarrow4)$ llamado amilosa, y por otro llamado amilopectina, que contiene además de las uniones glicosídicas $\alpha(1\rightarrow4)$ de su cadena principal, ramificaciones cada cierto número de monómeros a través de enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$. Estos polímeros son hidrolizados por las amilasas y glucosidasas respectivamente.

La biodegradación del almidón resulta del ataque enzimático a los enlaces glicosídicos reduciéndose el tamaño de la cadena, produciéndose mono-, di- y oligosacáridos, que son fácilmente metabolizados por rutas bioquímicas. Debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y accesibilidad, las mezclas con este polímero están siendo estudiadas para diferentes aplicaciones, como por ejemplo, para matriz de liberación de fármacos (Contramid®), sistemas bioadhesivos de liberación de fármacos y andamios en la ingeniería de tejidos. La facilidad de procesado del almidón lo convierte en un material muy adecuado para ser utilizado en aplicaciones en forma de películas, como fibra y como matriz porosa (Lu y cols., 2009); (Pal y cols., 2006).

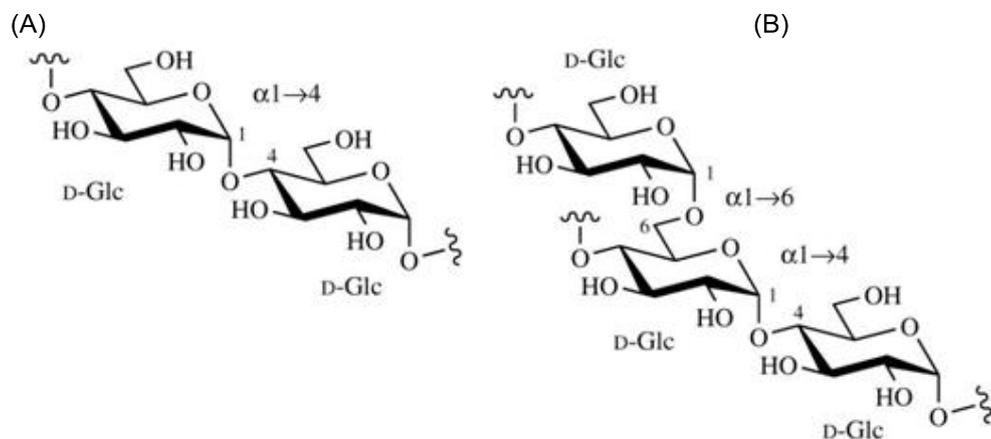


Figura 6. Estructura química de: (A) la amilosa y (B) amilopectina.

- Ácido algínico

El ácido algínico (Figura 7) o también llamado alginato, es un polisacárido que se encuentra distribuido ampliamente en la pared celular de las algas pardas. Es capaz de absorber 200-300 veces su propio peso en agua y formar una goma viscosa. Está compuesto de ácido D-manurónico y L-gulurónico. Comercialmente está disponible como alginato de sodio en el cual el sodio puede ser reemplazado por calcio en presencia de los cationes divalentes.

Debido a su naturaleza aniónica, se ha estudiado su uso para la liberación controlada de fármacos catiónicos. Los geles de alginato son utilizados de manera muy habitual para la inmovilización enzimática y la encapsulación de células como condrocitos, debido a su baja interacción celular y mejor compatibilidad. También se han comercializado apósitos para heridas hechos a base de alginato de calcio debido a su excelente capacidad de absorción de agua y por su potencial hemostático (AlgiDERM, Algisite, Hyperion y Kaltostat) (Draget y cols., 2006); (Tonnesen y Karlsen, 2002).

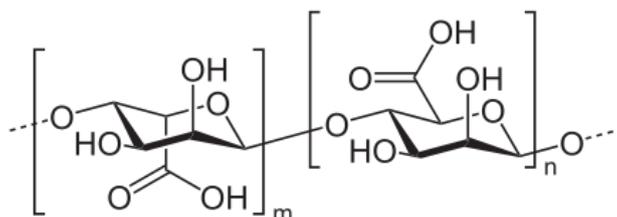


Figura 7. Estructura química del ácido algínico

- Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es uno de los principales elementos en la matriz extracelular de los tejidos de los vertebrados, también lo encontramos en casi todos los tejidos y fluidos del cuerpo, como en el fluido sinovial, en el humor vítreo o en el cartílago hialino. El AH es un glicosaminoglicano no ramificado y no sulfatado, cuya unidad repetitiva es un disacárido formado por ácido β -1,4-D-glucurónico y β -1,3-N-acetil-D-glucosamina (Figura 8). Las enzimas hialuronidasa, β -D-glucuronidasa y β -N-acetil-hexosaminidasa catalizan la degradación del AH. Los productos de degradación, oligosacáridos e hialuronano de bajo peso molecular, presentan propiedades pro-angiogénicas. Se han desarrollado aplicaciones como relleno dérmico (Hyalafarm®, Restylane-L Injectable Gel®), anti adhesivo y con efectos condroprotectores. También se utiliza en diferentes aplicaciones en oftalmología (potenciador de viscosidad en gotas), ortopedia (lubricante), etc. (Burdick y Prestwich, 2011); (Necas y cols., 2008).

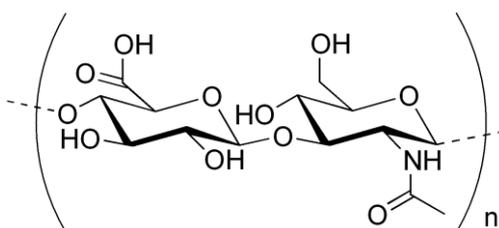


Figura 8. Estructura química del Ácido hialurónico

- Quitosano

El quitosano (Figura 9) es un polímero catiónico de origen natural, derivado parcialmente de la N-desacetilación de la quitina proveniente de la cáscara de crustáceos y gambas. La quitina está compuesta fundamentalmente por unidades de N-acetil-D-glucosamina. Durante la preparación del quitosano, la mayoría de las unidades son desacetiladas transformándose en unidades de D-glucosamina. El quitosano es un polímero lineal con unidades de β -D-glucopiranosas, que viene caracterizado por su grado de desacetilación. Es estructuralmente similar a la celulosa, pero con grupos acetamido en el carbono-2 de la glucosa. Los grupos amino e hidroxilo del quitosano, sobre los que se pueden realizar modificaciones químicas, permiten obtener derivados con mejores propiedades y nuevas actividades biológicas, lo que hace al quitosano muy versátil para varias aplicaciones.

El carácter catiónico del quitosano le proporciona propiedades bioactivas claves, como son la biodegradabilidad, biocompatibilidad y naturaleza microbicida y mucoadhesiva. El quitosano, que es estructuralmente similar al glicosaminoglicano (GAG), juega un papel clave en la modulación, diferenciación y función morfológica de condrocitos, por lo que ha encontrado aplicación en el campo de la ingeniería de cartílagos. También tiene acción biosensora y antihiperlipidémica. El metabolismo del quitosano mediante las lisozimas lo hacen biodegradable. También se han encontrado otras aplicaciones como vehículo de fármacos, en vacunas y transporte genético (PROTOSAN®), como hidrogel para liberar agentes anticáncer y en medicina regenerativa (Di Martino y cols., 2005); (Dutta y cols., 2004); (Rinaudo, 2006).

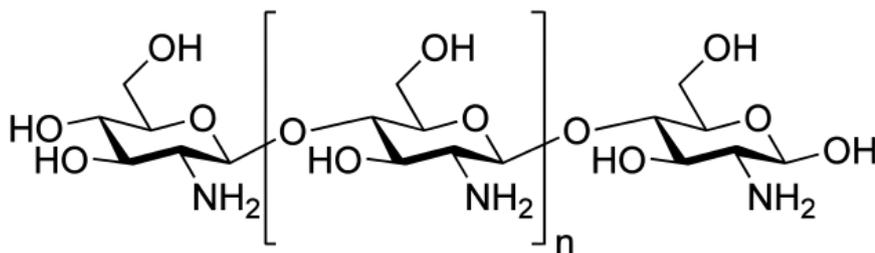


Figura 9. Estructura química del quitosano

4.1.2. Proteínas

Las proteínas, como el colágeno, la gelatina o la albúmina, son polímeros formados por α -aminoácidos que están unidos por medio de enlaces amida. Los enlaces amida son fácilmente degradados por enzimas, particularmente proteasas.

- Colágeno

El colágeno es una proteína que puede ser obtenida de muchas fuentes, incluida porcino, bovino, equino o incluso humana. Ofrece muchas aplicaciones biomédicas. La secuencia y composición de aminoácidos de colágeno ayuda en la elección de un tipo particular de colágeno para cada aplicación específica (Friess, 1998); (Gelse y cols. 2003). Ha encontrado aplicación como relleno dérmico (Artefill®, Cosmoderm™), como vehículo para liberación de proteínas y también se ha investigado en aplicaciones oftálmicas (Lee y cols., 2001); (Abou Neel y cols., 2013).

- Gelatina

Es el producto que se obtiene por la hidrólisis ácida, alcalina o enzimática del colágeno. El posible grado de degradación dependerá de varios parámetros como el pH, temperatura, tiempo y concentración. La gelatina posee aplicaciones hemostáticas que producen hemostasis acelerando el proceso de coagulación de la sangre (Gelfoam®, Surgifoam®, Floseal matrix®) (Chang y cols., 2003).

- Albúmina

La albúmina es de la familia de las proteínas globulares. Se encuentra comúnmente en el plasma sanguíneo y son las únicas proteínas de la sangre que no están glicosiladas. Sirven como vehículos de moléculas con baja solubilidad en agua, lo que incluye hormonas liposolubles, sales biliares, bilirrubina no conjugada, ácidos grasos libres (apoproteína), calcio y algunos fármacos (Roche y cols., 2008).

Al ser la albúmina no tóxica, no inmunogénica y con otras propiedades útiles como una excelente estabilidad y facilidad de preparación, la convierte en una excelente candidata para sistemas de liberación de nanopartículas (nab-technology). La albúmina se utiliza como vehículo de transporte de fármacos estabilizando y mejorando la vida media de proteínas terapéuticas y de péptidos (Albuferon, Levemir) y mejorando la localización del fármaco (MTX-HSA, Abraxane). Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado un adhesivo quirúrgico para tejidos basado en albúmina de bovino y glutaraldehído (Elzoghby y cols., 2012); (Fasano y cols., 2005); (Hu y cols., 2006).

4.2. POLÍMEROS SINTÉTICOS

4.2.1. Poliésteres

Los poliésteres constituyen hoy en día la principal familia de polímeros sintéticos biodegradables usados en aplicaciones biomédicas. La mayoría de los estudios y aplicaciones se refieren al poliglicólico, poliláctico, poli(ϵ -caprolactona) y sus copolímeros. Estos polímeros, que son generalmente los más usados en aplicaciones biomédicas, tienen el inconveniente de no estar funcionalizados. Por este motivo, en las últimas décadas, se ha venido realizando un considerable esfuerzo en la síntesis de poliésteres y co-poliésteres funcionalizados, ya que de este modo, podremos mediante la modificación química de sus funciones lograr ajustar las propiedades deseadas incluyendo, hidrofilia, biodegradación o bioadhesión.

- Poli (α -hidroxiácidos)

Esta clase de poliéster es la más investigada para el uso en aplicaciones biomédicas, ya que es posible ajustar su degradación y presentan una excelente biocompatibilidad. En esta categoría se encuentran polímeros como: poli(ácido glicólico, PGA), poli(ácido láctico, PLA) y una gama de sus copolímeros, poli(ácido láctico-co-glicólico, PLGA) (Figura 10). Estos materiales se sintetizan mediante polimerización por apertura de anillo o por condensación, en función de los monómeros de partida (Gunatillake y cols., 2003); (P. Gunatillake y cols., 2006).

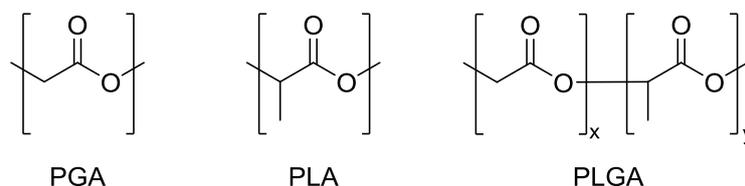


Figura 10. Estructura química del poli(ácido glicólico, PGA); poli(ácido láctico, PLA), y del poli(ácido láctico-co-glicólico, PLGA)

La primera sutura sintética biodegradable aprobada por la FDA se obtuvo a partir de ácido poliglicólico, DEXON®, la cual fue desarrollada en 1970. El ácido poliglicólico, con elevada cristalinidad, presenta una baja solubilidad en disolventes orgánicos y buenas propiedades mecánicas, por ello está indicado para aplicaciones ortopédicas (Biofix®). A pesar de sus muchas ventajas, su aplicación está limitada debido a su elevada velocidad de degradación, baja solubilidad y acumulación de productos de degradación ácidos (Pillai y Panchagnula, 2001).

La polimerización de isómeros del ácido láctico (L-láctico y D-láctico) producen polímeros cristalinos con un 40% de cristalinidad, mientras que la polimerización de mezclas racémicas (ácido DL-láctico) produce polímeros amorfos con menor resistencia mecánica. El poli(ácido L-láctico) y el poli(ácido DL-láctico) se utilizan para aplicaciones biomédicas, el primero de ellos se utiliza para dispositivos de fijación ósea (Bio Interference Screw®, Bioscrew®, Bio-Anchor®) y el segundo es un buen candidato para ser usado como vehículo en el transporte y liberación de fármacos (Gupta y Kumar, 2007). La velocidad de degradación depende del peso molecular del polímero, cristalinidad y porosidad de la matriz. Es más hidrofóbico que el poli(ácido glicólico), por lo que presenta una velocidad más lenta de degradación.

Se han preparado copolímeros de poliláctico y poliglicólico (PLGA) para superar las desventajas que tienen los polímeros por separado y para mejorar la modulación de las propiedades. PLGA está siendo extensamente investigado por su potencial en el campo de la regeneración tisular, transporte y liberación de fármacos y proteínas, desarrollándose aplicaciones como CYTOPLAST ReSORB® Y LUPRON DEPOT® (Gunatillake y cols., 2003); (Pillai y Panchagnula, 2001).

- Polilactonas

La policaprolactona (PCL) (Figura 11) es un polímero semicristalino que es soluble en disolventes orgánicos comunes, por lo que es fácilmente procesable. La PCL puede ser degradada mediante microorganismos, hidrolítica, o enzimáticamente. Sin embargo, se degrada mucho más lentamente que el PLA, PGA y PLGA, por lo que es menos atractiva para aplicaciones generales de ingeniería de tejidos pero, por el contrario, presenta ventajas para ser usado en implantes de larga duración y en sistemas de transporte y liberación de fármacos (Chan y cols., 2013); (McNeil y cols., 2011).

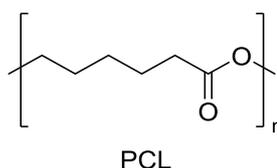


Figura 11. Estructura química de la policaprolactona (PCL)

La poli(*p*-dioxanona) (PDS), otra polilactona, fue usada en el desarrollo de la primera sutura monofilamento comercial en 1980. Es un polímero semicristalino con una Tg muy baja (de -10 °C a 0 °C) (Li y cols., 2006). La degradación, de lenta a moderada de la PDS, se produce

por la escisión no específica del enlace éster. Se descompone en glicoxilato, el cual es convertido en glicina. Se pueden encontrar tornillos de fijación ósea como Orthosorb Absorbable Pins® (Jain y cols., 2011).

4.2.2. Polianhídridos

La baja estabilidad hidrolítica de estos polímeros junto a su naturaleza hidrofóbica les hacen candidatos ideales para aplicaciones de liberación controlada de fármacos a corto plazo. Los diácidos son los *monómeros* más comúnmente usados para la síntesis de polianhídridos mediante condensación activada con anhídrido acético. Los polianhídridos se degradan mediante la hidrólisis del enlace anhídrido que es hidrolíticamente muy lábil. La velocidad de degradación puede ser diseñada a medida para la aplicación, por medio de pequeños cambios en la estructura del polímero. Los polianhídridos alifáticos son solubles en disolventes orgánicos y se degradan a mayor velocidad que los polianhídridos aromáticos, que por otro lado son insolubles en disolventes orgánicos. Ambos tipos son de naturaleza cristalina (Gopferich y Tessmar, 2002).

Son biocompatibles y se degradan *in vivo* dando como subproductos diácidos no tóxicos que pueden ser eliminados por el organismo (Jain y cols., 2008). El polianhídrido más estudiado es el poli[(carboxifenoxi)propano-ácido sebácico] (PCPP-SA) (Figura 12). Gliadel® se utiliza como matriz para la liberación controlada de carmustina, fármaco que se emplea en quimioterapia contra el cáncer cerebral. Septacin®, un copolímero basado en ácido sebácico y el dímero del ácido erúico en proporción 1:1, se usa para la liberación de gentamicina en el tratamiento de la osteomielitis (Schmeltzer y Urich, 2006).

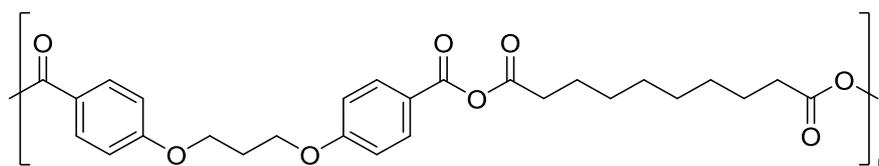


Figura 12. Estructura química del poli[(carboxifenoxi)propano-ácido sebácico](PCPP-SA)

4.2.3. Poliuretanos

Estos polímeros pertenecen a una clase de polímeros termoplásticos sintéticos que ha sido ampliamente estudiados para el desarrollo de implantes de larga duración. Su excelente biocompatibilidad, actividad biológica, propiedades mecánicas y versatilidad sintética ha llevado a la obtención de numerosos poliuretanos biodegradables. Los poliuretanos convencionales se sintetizan usando tres monómeros: un diisocianato, un diol o diamina

extensor de la cadena y un diol de cadena larga. La reacción de polimerización de cantidades equimoleculares de diisocianato y de diol produce poliuretanos biodegradables cuya composición es determinante en la velocidad de degradación. El producto de degradación obtenido (diamina obtenida después de la hidrólisis del poliuretano) es el que determina la elección del diisocianato de partida (Gunatillake y Adhikari, 2003). Es decir, los diisocianatos alifáticos producen diaminas menos tóxicas que los diisocianatos aromáticos. Por ejemplo, hexametileno diisocianato y 1,4-butanodiisocianato están entre los diisocianatos más usados en la formulación de poliuretanos biodegradables, mientras que el difenil o el tolueno diisocianato se utilizan muy poco debido a la alta toxicidad de sus respectivos productos de degradación. El hecho de que las propiedades químicas y mecánicas de los poliuretanos puedan ser adaptadas a las necesidades es lo que explica que se encuentren aplicaciones en varios campos como la regeneración de neuronas, vasculatura, cartílagos y huesos (Zhang y cols., 2003).

4.3. POLIMEROS DE ORIGEN MICROBIANO

4.3.1. Poli(hidroxi alcanoatos), (PHA)

Éstos pertenecen a una clase de biopolímeros sintetizados por bacterias y actúan como gránulos de almacenamiento de carbono y energía. Están compuestos de β -hidroxiácidos grasos donde el grupo R varía entre metil y tridecil (Figura 13). El principal biopolímero de la familia de los PHA es el poli(hidroxi butirato) (PHB), que ha servido de base para la preparación de numerosos copolímeros, como por ejemplo, poli (hidroxi butirato-co-hidroxi valerato) o el poli(hidroxi butirato-co-hidroxi octanoato) (Avérous y Pollet, 2012). El PHB es un poliéster muy cristalino (más del 50%) con un elevado punto de fusión (173-180 °C) en comparación con otros poliésteres biodegradables, y con una Tg alrededor de los 5° C. Los PHA se clasifican generalmente en PHA de cadena de longitud corta (cuatro o cinco carbonos) y PHA de cadena de longitud media (seis o más carbonos). Características como la biocompatibilidad, biodegradabilidad por hidrólisis de los enlaces éster en condiciones aeróbicas, y las propiedades piezoeléctricas los hacen adecuados para la administración de fármacos, la ingeniería de tejidos y en las aplicaciones ortopédicas (Ueda y Tabata, 2003).

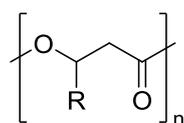


Figura 13. Estructura química general de los Poli(hidroxi alcanoatos)

4.3.2. Ácido poli γ -glutámico

Es una poliamida biodegradable (Figura 14), soluble en agua y de carácter aniónico, producida por fermentación microbiana. En realidad es un copolímero compuesto de ácido D- y L- glutámico en diferentes proporciones. Hasta el presente, se han estudiado como vehículos para la liberación de fármacos (liberación de taxol usando una técnica de inmovilización covalente), andamios en aplicaciones de ingeniería de tejidos y como polímero termosensitivo. También se ha desarrollado un adhesivo quirúrgico y agente hemostático basado en gelatina y poli(ácido glutámico) (Nair y Laurencin, 2007).

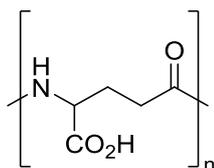


Figura 14. Estructura química del ácido poli γ -glutámico

4.4. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE POLIMEROS NATURALES

Ventajas (Girish y cols., 2009)

- Biodegradables, seguros y sin efectos secundarios: los polímeros de origen natural son producidos por organismos vivos, no muestran efectos adversos en el medio ambiente ni en el ser humano.
- Biocompatibles y no tóxicos: químicamente, casi todos estos materiales están compuestos de monómeros presentes en los seres vivos. Por lo tanto no son tóxicos.
- Bajo coste y fácil disponibilidad: son baratos y su producción es menos costosa que la producción de polímeros sintéticos, ya que provienen de fuentes renovables o de residuos industriales.

Inconvenientes (Girish y cols., 2009); (Shirwaikar y cols., 2008)

- Contaminación microbiana: durante su producción están expuestos al medio ambiente y por lo tanto hay posibilidades de contaminación microbiana.
- Variación entre lotes: en los procesos de fabricación sintética se controla las cantidades fijas de los ingredientes mientras que en la producción de polímeros naturales depende del medio ambiente y de diversos factores físicos.

- Tasa de hidratación incontrolada: debido a las diferencias en la recolección de materiales naturales en: diferentes regiones, especies, y en diferentes condiciones climáticas, el porcentaje de producto presente en un material dado puede variar.
- Proceso lento: la tasa de producción puede depender de condiciones como el periodo de cosecha, condiciones ambientales de la zona, y de muchos otros factores, que no se pueden cambiar.

4.5. QUIMICA CLICK

La química “click” fue definida por Sharpless en 2001 (Figura 15) (Lahann, 2009) como “un conjunto de reacciones potentes, altamente fiables y selectivas para la síntesis rápida de nuevos compuestos de interés biológico a partir de reactivos con un alto contenido en energía”. Este nuevo concepto permite la síntesis de un gran número de estructuras complejas a partir de la unión, vía enlaces C-heteroátomo, de una serie de moléculas más pequeñas mediante un número selecto de reacciones muy eficientes. Lo importante no es tanto el número de reacciones disponibles como la tolerancia de las mismas a las variaciones en la naturaleza de sus componentes (estos procesos son denominados *ortogonales*) (Díaz y cols., 2008).

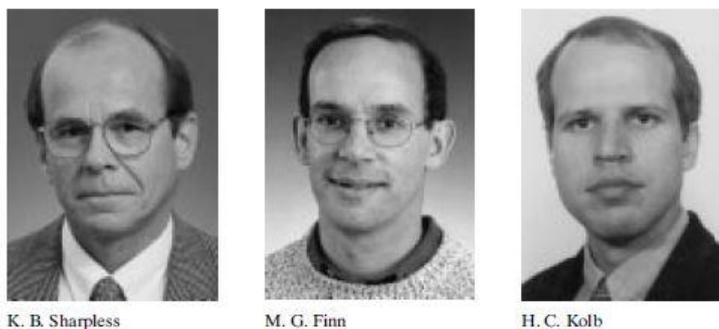


Figura 15. Sharpless y colaboradores

Con el objetivo de constituir un marco entorno al concepto de química “click”, se establecieron una serie de criterios que, por definición, toda reacción debe cumplir para que sea considerada como una reacción “click” (Moses y Moorhouse, 2007). Éstas son:

- ❖ Reacciones modulares
- ❖ De amplio alcance
- ❖ Dar un elevado rendimiento
- ❖ Generar únicamente subproductos inofensivos que puedan eliminarse mediante métodos no cromatográficos

- ❖ Estereoespecífica (no necesariamente enantioselectivo)
- ❖ Insensibles al oxígeno y al agua
- ❖ Fácil de llevar a cabo, es decir, con materiales y reactivos de partida fácilmente disponibles
- ❖ Aislamiento final del producto sencillo

Si bien existe una gama considerable de reacciones químicas que en principio podrían reunir estos criterios, los ejemplos más destacados provienen de cuatro grandes clases de reacciones (Figura 16) (Kolb y cols, 2001):

- I. Reacciones de cicloadición de especies insaturadas, especialmente cicloadición 1,3-dipolar, cicloadición [4+2] y las hetero Diels-Alder.
- II. Reacciones de sustitución nucleofílica, particularmente las reacciones de apertura de anillos, sobre todo epóxidos, y aziridinas.
- III. Reacciones del grupo carbonilo de tipo no aldólica, como la formación de urea, tioureas, heterociclos aromáticos, entre otros.
- IV. Reacciones de adición a enlaces múltiple carbono-carbono, en concreto reacciones de epoxidación, dihidroxilación, aziridinación y adiciones de haluros nitrosilo y sulfonilo.

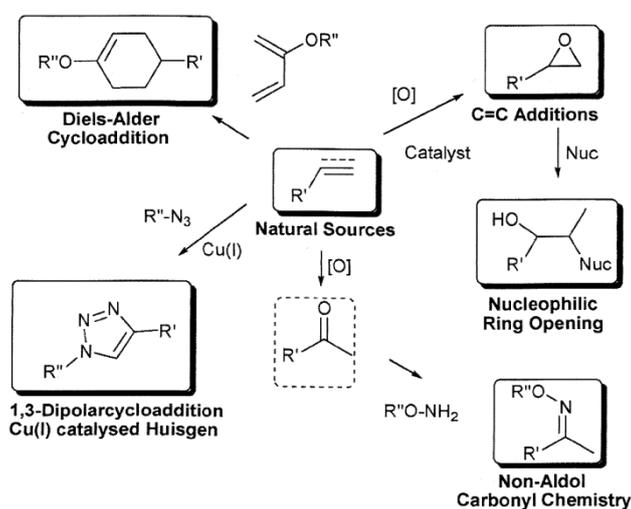


Figura 16. Selección de reacciones que coinciden con los criterios de la Química “Click”

4.5.1. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales

De todas las reacciones consideradas como reacciones “click”, la cicloadición de Huisgen 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales es considerada como el ejemplo clásico de

reacción “click”. Es la ruta más eficiente para la síntesis de 1,2,3-triazoles. La facilidad de síntesis de alquinos y de azida, junto con su estabilidad cinética y tolerancia a una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción, la hacen particularmente atractiva (Himo y cols., 2005); (Rostovtsev y cols., 2002). Sin embargo, la reacción de cicloadición térmica de Huisgen entre azida y alquino (AAC) conduce a la formación no regioselectiva de 1,2,3-triazoles, obteniéndose una mezcla de los regioisómeros 1,4- y 1,5-disustituídos. Además, es una reacción muy lenta, incluso a elevada temperatura, debido a su alta energía de activación (Himo y cols., 2005).

En 2002, Sharpless y Medal junto con sus respectivos colaboradores descubrieron que mediante la adición de iones cobre (I) como catalizador en la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales (CuAAC) se producía un aumento significativo de la velocidad y de la regioselectividad de la reacción, obteniéndose de manera prácticamente exclusiva los triazoles 1,4-disustituídos (Figura 17) (Himo y cols., 2005); (Tornøe y cols., 2002).

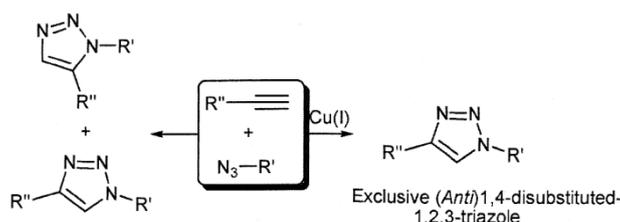


Figura 17. Uso de Cu (I) como catalizador en la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales vs. cicloadición de Huisgen inducida térmicamente.

Aunque el Cu(I) puede ser obtenido directamente de la utilización de sales de cobre (Hein & Fokin, 2010), es termodinámicamente inestable, pudiendo desproporcionarse a Cu(II) y Cu(0) u oxidarse a Cu(II). Además, cuando se usa Cu(I) como catalizador en la cicloadición azida-alquino en disolventes orgánicos, se generan productos indeseables. Como consecuencia, las especies de Cu(I) necesarias para la reacción CuAAC son normalmente generadas *in situ*, empleando sales de Cu(II) junto a un agente reductor como el ascorbato de sodio (Rostovtsev y cols., 2002).

4.5.2. La “Química Click” aplicada a la ciencia de los materiales

Las reacciones químicas nombradas anteriormente en esta revisión proporcionan herramientas poderosas y versátiles a la hora de sintetizar o modificar polímeros para una amplia gama de aplicaciones, que van desde matrices para la medicina regenerativa hasta la

mejora de sistemas de liberación de fármacos. Un posible enfoque para la síntesis de materiales poliméricos degradables usando la química “click” es utilizar productos de partida que sean degradables y de origen natural como ácido desoxirribonucleico (ADN), polisacáridos o polipéptidos (Becer y cols., 2009). A continuación se explican algunos ejemplos de aplicaciones de polímeros biodegradables sintetizados mediante química “click”.

4.5.2.1. Modificación de la superficie y litografía

La tecnología de microarrays de alto rendimiento se ha desarrollado de manera muy rápida, convirtiéndose en una herramienta extremadamente útil para realizar selecciones eficaces en bibliotecas de biomacromoléculas como proteínas y ácidos nucleicos. Para llevar a cabo estos bioensayos, se han ido desarrollando diferentes enfoques destinados a la fabricación de estos microarrays. Uno de estos enfoques es la fotolitografía, una técnica que es frecuentemente usada para preparar estos dispositivos.

Se han desarrollado varios métodos para conseguir una eficiente y rápida modificación de la superficie de un material. La química “click” ha resultado ser una herramienta muy versátil en este campo debido a sus ventajas en comparación con los métodos tradicionales de acoplamiento. Notlet y colaboradores utilizaron la reacción CuAAC para modificar la superficie de un material biodegradable basado en poliláctico (PLA) (El Habnoui y cols., 2011). En primer lugar se trató con LDA y seguidamente con bromuro de propargilo, de este modo se pudo conseguir la modificación de la superficie del material con grupos alquino. Posteriormente se llevó a cabo la reacción CuAAC, mediante la adición de moléculas pequeñas, macromoléculas o biomacromoléculas funcionalizadas con grupos azida, que quedaron unidas a la superficie, alterando así su bioactividad contras las bacterias (Figura 18). Recientemente, Chmielewski y colaboradores aplicaron la misma reacción uniendo ADN a un soporte sólido (Usczynska y cols., 2012). Esto se llevó a cabo por medio de la modificación de oligodesoxinucleótidos (ODNs) con grupos alquino terminales, y la posterior unión de esos oligonucleótidos modificados a un soporte sólido funcionalizado con grupos azida, en presencia de iones Cu(I). Se pudo comprobar, por medio de un experimento de hibridación con secuencias complementarias fluorescentes, que el ODN había quedado unido a la superficie y por tanto la preparación de microarrays de ADN (Figura 19).

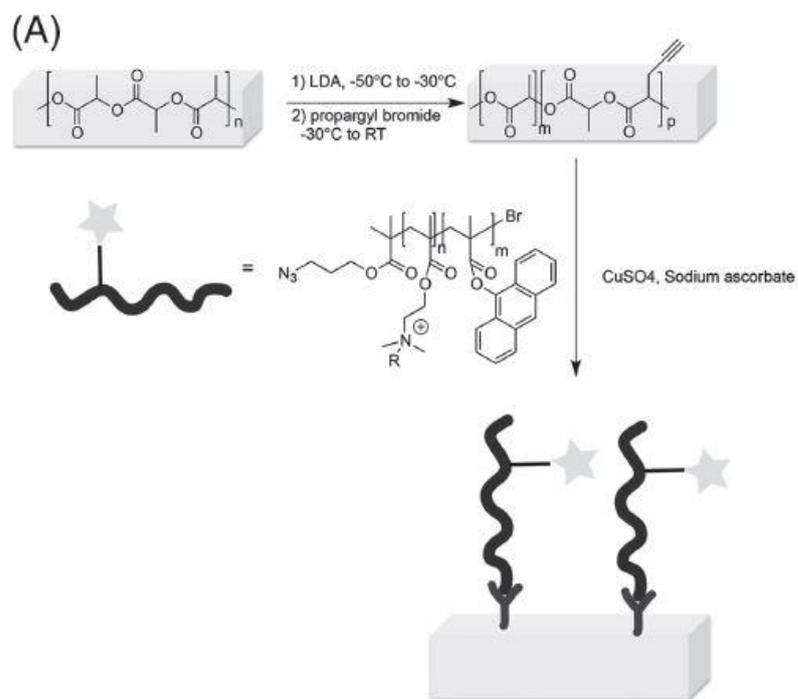


Figura 18. Síntesis de una superficie "click" de PLA 94.

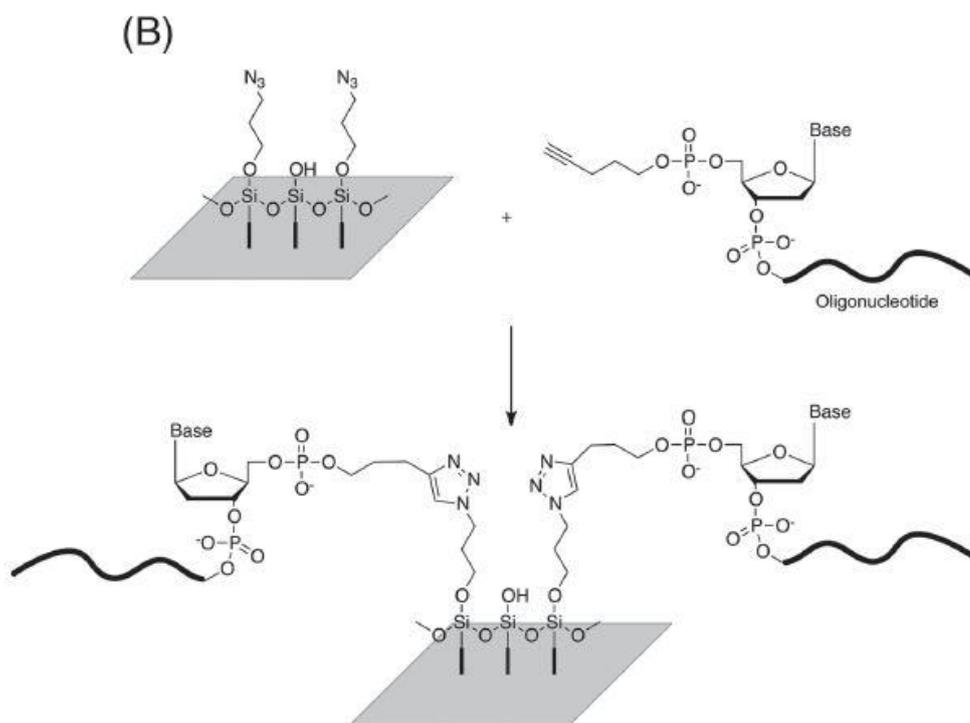


Figura 19. Estrategia para modificar una secuencia de ADN en una superficie de cristal modificada con grupos azidas.

4.5.2.2. Preparación de geles

Otra área donde puede aplicarse la química “click” es en la formación de geles mediante reacciones de entrecruzamiento. Así, en 2009, Zhang y colaboradores publicaron la síntesis de un gel con unas propiedades de hinchamiento y resistencia a la temperatura muy interesantes (Zhang y cols., 2009). El gel se forma a partir de celulosa funcionalizada con grupos azida que se va a unir, mediante reacciones de entrecruzamiento, con otro polímero basado en poli(acrilamida) que ha sido, en este caso, modificado con funciones alquino. La mezcla de las disoluciones de estos polímeros modificados en presencia del catalizador metálico, provoca su entrecruzamiento y la formación del gel (Figura 20). Los hidrogeles preparados por este procedimiento poseen una estructura de red porosa y un grado de hinchamiento/deshinchamiento dependiente de la temperatura (Zhang y cols., 2009).

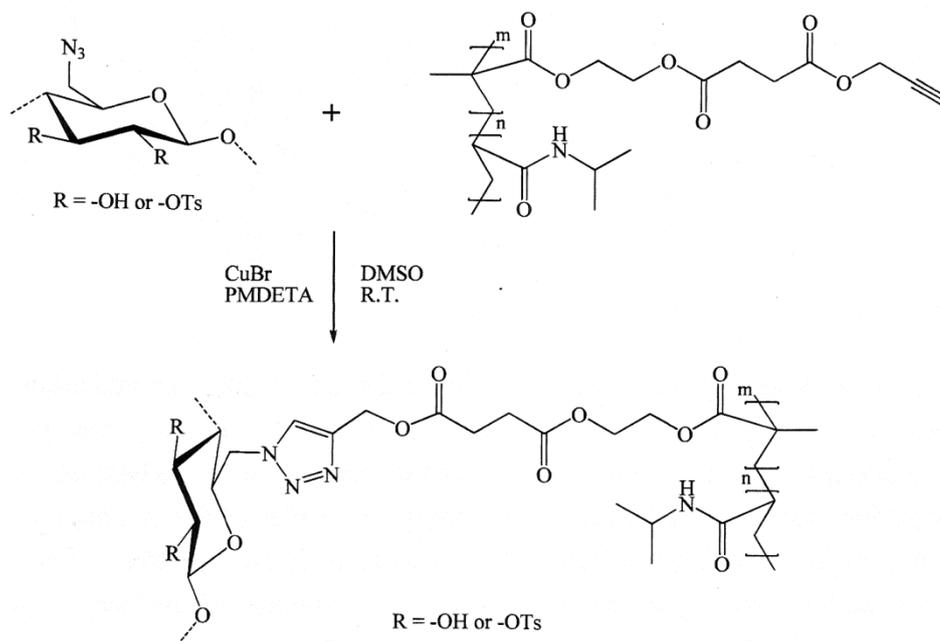


Figura 20. Preparación de un gel basado en azidocelulosa y poli(acrilamida).

4.5.2.3. Síntesis de capas biodegradables

De Geest y colaboradores publicaron en 2008 un artículo en el que se preparaba cápsulas o películas multicapa basadas en dextrano biodegradable. Por otro lado, Bras y colaboradores demostraron que era posible la preparación de nuevos materiales a partir de celulosa usando la reacción CuAAC (Pohl y Heinze, 2008). Estas películas biodegradables consisten en capas alternas de dextrano modificado con grupos azida y alquino. El dextrano se modificó de tal manera que la azida y el alquino se conectan a la cadena principal de dextrano

mediante funciones carbonato degradables (Figura 21). Por tanto, las estructuras multicapas obtenidas a través de reacciones CuAAC pueden ser degradadas por hidrólisis en medio alcalino. Éste tipo de multicapas pueden ser interesantes en campos como el de la liberación de fármacos o en la ingeniería tisular (De Geest y cols., 2008).

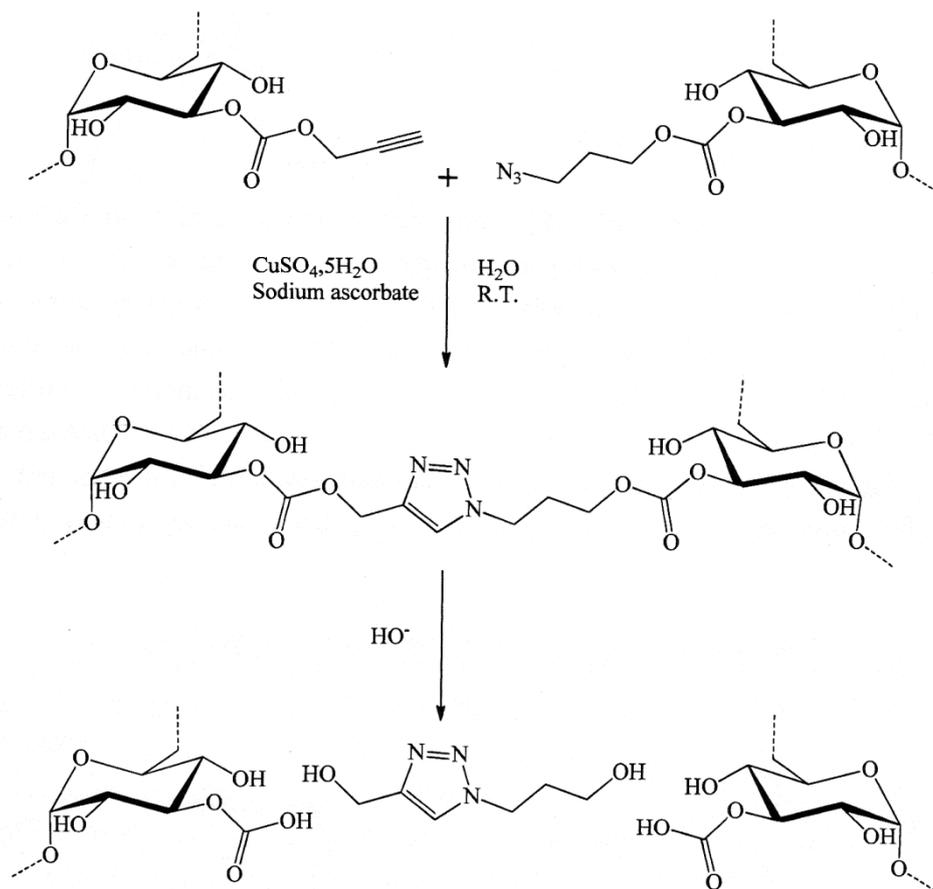


Figura 21. Síntesis de una película biodegradable basado en dextrano.

Such y colaboradores utilizaron la reacción CuAAC para formar películas muy finas de polímero, *layer-by-layer* (LbL) (Figura 22). Para ello, fue depositando de manera alterna, polímeros funcionalizados con grupos alquino y azida, en presencia de iones Cu(I) (Such y cols., 2006).

La formación de este tipo de película, capa a capa (LbL), mediante la química “click” es muy versátil, y se puede realizar tanto en superficies planas como en plantillas temporales, que posteriormente van a ser eliminadas para formar cápsulas de polímero. Se puede utilizar una amplia gama de polímeros, siempre y cuando puedan ser adecuadamente funcionalizados para llevar a cabo la reacción “click”. Se han preparado cápsulas a partir de poli(ácido L-

glutámico) y poli(L-lisina) usando este método (Ochs y cols., 2008). También ha sido usado para formar sistemas basados en polisacáridos, que también son degradables (De Geest y cols., 2008).

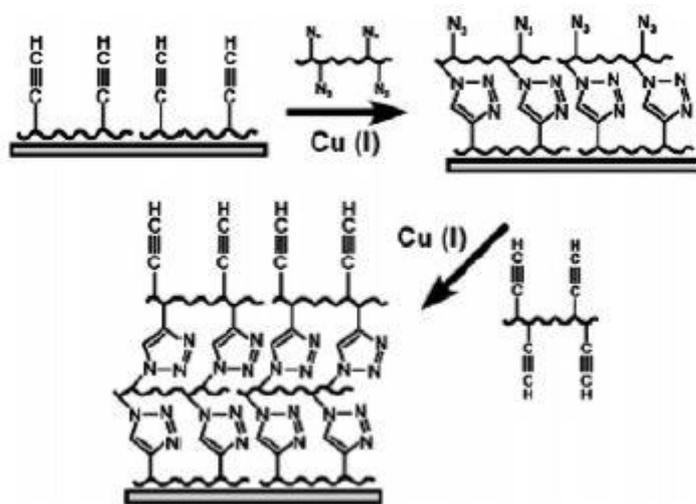


Figura 22. Formación de películas poliméricas (LbL) mediante la química “click”.

4.5.2.4. Síntesis de PAHAs

Los PAHAs normalmente son preparados mediante dos rutas sintéticas. La primera es por policondensación directa del α -hidroxiácido (Cohen-Arazi y cols., 2010), pero el peso molecular del PAHAs resultante es generalmente bajo como resultado de la cicloadición de la cadena lateral, lo que dificulta el crecimiento de la cadena del polímero. La otra opción es mediante la polimerización de apertura del anillo (ROP) de los monómeros cíclicos polimerizables derivados de α -hidroxiácidos. Este método permite la síntesis de PAHAs con elevado peso molecular, baja polidispersión y control de las características moleculares y estructurales bajo condiciones suaves. Hay numerosos informes que contienen la síntesis controlada de PAHAs a través de ROP de monómeros de éster cíclicos, incluyendo caprolactona, dioxanona, ácido glicólico y ácido láctico (Dechy-Cabaret y cols., 2004). Una variedad de sistemas catalíticos como complejos de metales, catalizadores orgánicos y enzimas, han sido desarrollados para mediar el control de la ROP de α -hidroxiácidos derivados de monómeros cíclicos (Jérôme y Lecomte, 2008); (Seyednejad y cols., 2011). Se ha realizado un gran esfuerzo en la síntesis de nuevos polímeros de estructuras muy diversas, con forma de estrella, cíclica, reticulada, además de adaptar su hidrofobia/hidrofilia y capacidad de degradación (Ryner y cols., 2001).

Teniendo en cuenta el parecido estructural entre los α -hidroxiácidos y los aminoácidos, y la disponibilidad de una amplia gama de grupo terminales funcionales en aminoácidos, se ha hecho un gran esfuerzo para desarrollar nuevos monómeros y preparar PAHAs con cadenas laterales funcionales mediante la ROP de los monómeros correspondientes. Un ejemplo son los *O*-carboxianhídrido (OCAs) (Figura 23), que es un compuesto que tiene un anillo de cinco miembros derivado de aminoácidos, el cual se ha probado que es un excelente candidato para la síntesis de PAHAs funcionalizados (Bonduelle y cols., 2008).

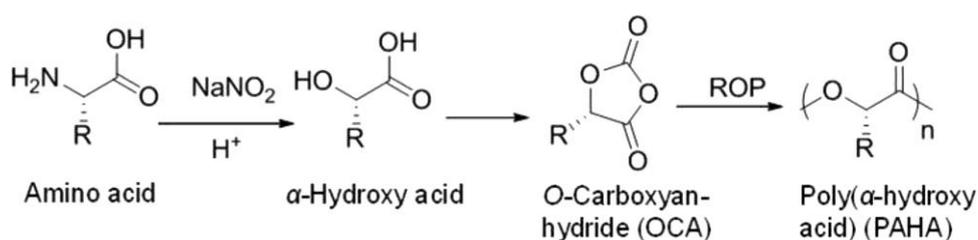


Figura 23. Síntesis de PAHAs mediante ROP de OCAs.

4.5.3. Limitaciones de la química click

Inconvenientes

- Homoacoplamiento alquino: en el caso de la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, a veces el grupo alquino se combina con otro grupo alquino en vez de con una azida para dar un producto diferente (Hasegawa y cols., 2006)
- El uso de cobre como catalizador puede ser un inconveniente debido a que el cobre es citotóxico y su consumo excesivo puede conducir a condiciones como hepatitis, Alzheimer, trastornos neurológicos, etc (Gajewski, 1997). Su eliminación de los materiales poliméricos finales puede ser muy complicado, por lo que en la mayoría de los casos los compuestos finales podrán ir contaminados en mayor o menor extensión por este metal.

5. CONCLUSIONES

- ✓ El diseño de polímeros para aplicaciones biomédicas requiere de materiales biocompatibles que se degraden de manera eficiente y controlable en determinadas condiciones biológicas.
- ✓ La modificación y funcionalización de estos polímeros suele ser necesaria para llegar a las estructuras moleculares necesarias para su aplicación.

- ✓ Al examinar las moléculas de origen natural, observamos una preferencia por la formación de enlace C-heteroátomo sobre los enlaces carbono-carbono: por ejemplo, ácidos nucleicos, proteínas o polisacáridos. Esta estrategia de hacer grandes oligómeros mediante la construcción de bloques relativamente simples puede ser descrita como la manera natural de hacer la química combinatoria, con una notable modularidad y diversidad.
- ✓ La aparición y desarrollo de la química “click” ha permitido el diseño, la síntesis y la fabricación de nuevos materiales, funcionalizados o no, para aplicaciones muy diversas.
- ✓ A pesar de la multitud de aplicaciones encontradas para la “química click”, todavía nos encontramos en las primeras etapas de desarrollo de este concepto

6. BIBLIOGRAFIA

1. Abou Neel EA, Bozec L, Knowles KC, Syed O, Mudera V, Day R, et al. Collagen - Emerging collagen based therapies hit the patient. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(4): 429-5
2. Becer CR, Hoogenboom R, Schubert US. Click chemistry beyond metal-catalyzed cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Edit.* 2009;48(27):490
3. Bonduelle C, Martin-Vaca B, Cossio FP, Bourissou D. Monomer versus Alcohol Activation in the 4-Dimethylaminopyridine-Catalyzed Ring-Opening polymerization of Lactide and Lactic OCarboxylic Anhydride. *Chem Eur J.* 2008;14:5304-5312
4. Burdick J a, Prestwich GD. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Adv Mater.* 2011;23(12):41-56
5. Carrard G, Koivula A, Soderlund H, Beguin P. Cellulose-binding domains promote hydrolysis of different site on crystalline cellulose. *Proc. Natl Acad Sci.(USA).* 2000;97:484-489
6. Chang CH, Liu HC, Lin CC, Chou CH, Lin FH. Gelatin-chondroitin-hyaluronan tri-copolymer scaffold for cartilage tissue engineering. *Biomaterials.* 2003;24(26):4853-8
7. Chang LL, Liu JJ, Zhang JH, Deng LD, Dong AJ. pH-sensitive nanoparticles prepared from amphiphilic and biodegradable methoxy poly(ethylene glycol)-block (polycaprolactone-graft-poly (methacrylic acid)) for oral drug delivery. *Polym Chem.* 2013;4:1430–8

8. Cohen-Arazi N, Domb AJ, Katzhendler J. New biocompatible polyesters derived from α -amino acids: Hydrolytic degradation behavior. *Polymers*.2010;2(4):418-39
9. De Geest BG, Van Camp W, Du Prez FE, De Smedt SC, Demeester J, Hennink WE. Degradable Multilayer Films and Hollow Capsules via a “Click” Strategy. *Macromol Rapid Commun*.2008;29(12-13):1111-8
10. Dechy-Cabaret O, Martin-Vaca B, Bourisson D. Controlled ring-opening polymerization of lactide and glycolide. *Chem Rev*.2004;104(12):6147-76
11. Di Martino A, Sittinger M, Risbud M V. Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering. *Biomaterials*.2005;26(30):5983-90
12. Díaz DD, Finn MG, Sharpless KB, Fokin V, Hawker J. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquino I. : Principales aspectos sintéticos. *Investigación Química*.2008; 173–80
13. Doppalapudi S, Jain A, Khan W, Domb AJ. Biodegradable polymers-an overview. *Polym Adv Technol*. 2014;25(5):427–35
14. Draget KI, Skjåk-Bræk G, Stokke BT. Similarities and differences between alginic acid gels and ionically crosslinked alginate gels. *Food Hydrocoll*.2006;20(2-3):170-5
15. Durán J, Morales MA, Yusti R. Formulación para la Obtención de un Polímero Biodegradable a Partir de Almidón de Yuca, Variedad MBRA 383. *Rev Científica Guillermo Ockham*. 2005;3(2):127-33
16. Dutta PK, Duta J, Tripathi VS. Chitin and Chitosan: Chemistry, properties and applications. *J Sci In Res (India)*.2004;63(1):20-31
17. Elzoghby AO, Samy WM, Elgindy NA. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. *J Control Release*.2012;157(2):168-82
18. Fasano M, Curry S, Terreno E, Galliano M, Fanali G, Narciso P, et al. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life*.2005;57(12):787-96
19. Fried, JR. *Polymer Science and Technology*. 3d ed. Prentice Hall; 2014
20. Friess W. Collagen – Biomaterial for drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 1998;45(2):113-36
21. Gajewski JJ. The Claisen Rearrangement. Response to Solvents and Substituents: The Case for Both Hydrophobic and Hydrogen Bond Acceleration in Water and for a Variable Transition State. *Acc Chem Res*.1997;30(5):219-25
22. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens – Structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev*.2003;55(12):1531-46
23. Girish K. Jani, Dhiren P. Shah, Vipul D. Prajapati, Vineet C. Jain, Gums and mucilages: versatile excipients for pharmaceutical formulations. *Asian J. Pharm. Sci*.2009;4(5): 309-332

24. Gopferich A, Tessmar J. Polyanhydride degradation and erosion. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:911–931
25. Gunatillake PA, Adhikari R, Gadegaard N. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cells Mater.* 2003;5:1-16
26. Gunatillake PA, Mayadunne R, Adhikari R. Recent developments in biodegradable synthetic polymers. *Biotechnol Annu Rev.* 2006;12:301
27. Guo B, Ma PX. Synthetic biodegradable functional polymers for tissue engineering: A brief review. *Sci China Chem.* 2014;57(4):490-500
28. Gupta AP, Kumar V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers – Polylactide: A critique. *Eur Polym J.* 2007;43(10):4053-74
29. Habnoui S, Darcos V, Garric X, Lavigne JP, Nottelet B, Coudane J. Mild methodology for the versatile chemical modification of polylactide surfaces: Original combination of anionic and click chemistry for biomedical applications. *Adv Func Mater,* 2011;21(17):3321-30
30. Harsha K, Kumud B, Deepshikha PK. Biodegradable Polymers, Role in Enhancing Bioavailability of Drug. *Asian J Biomed Pharm Sci.* 2011;1(5):1–11
31. Hasegawa T, Umeda M, Numata M, Li C, Bae A-H, Fujiaswa T, et al. “Click chemistry” on polysaccharides: a convenient, general, and monitorable approach to develop (1→3)-beta-D-glucans with various functional appendages. *Carbohydr Res.* 2006;341(1):35-40
32. Himo F, Lovell T, Hilgraf R, Rostovtsev V V., Noodleman L, Sharpless KB, Fokin VV. Copper(I)-catalyzed Synthesis of Azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *J Am Chem Soc.* 2005;127(1):210-6
33. Horn S, Kolstad G. V, Westereng B, Eijsink, V. G. H. Novel enzymes for the degradation of cellulose. *Biotechnol. Biofuels.* 2012;5:45-57
34. Hu YJ, Liu Y, Sun TQ, Bai AM, Lu JQ, Pi ZB. Binding of anti-inflammatory drug cromolyn sodium to bovine serum albumin. *Int J Biol Macromol.* 2006;39(4-5):280-5
35. Jain JP, Chitkara D, Kumar N. Polyanhydrides as localized drug delivery carrier: an update. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5:889–907
36. Jain JP, Yenet Ayen W, Domb A J, Kumar N. Biodegradable Polymers in Drug Delivery. En: Domb AJ, Kumar N and Ezra A. Biodegradable Polymers in Clinical Use and Clinical Development. USA: Wiley; 2011. 3-58
37. Jérôme C, Lecomte P. Recent advances in the synthesis of aliphatic polyesters by ring-opening polymerization. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(9):1056-76

38. Khan W, Hosseinkhani H, Ickowicz D, Hong P Da, Yu DS, Domb AJ. Polysaccharide gene transfection agents. *Acta Biomater.*2012;8(12):4224-32
39. Klemm D, Heublein B, Fink H-p, Bohn A. Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angew Chem Int Ed Engl.*2005;44(22):3358-93
40. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew Chemie Int Ed.*2001;40(11):2001-21
41. Kricheldorf H.R, Eggerstedt S, Macrocycles, 5. Ring expansion of macrocyclic tin alkoxides with cyclic anhydrides. *Macromol. Chem. Phys.*1999;200:587-593
42. Lahann J. Click chemistry: A Universal ligation strategy for biotechnology and Material science. En: Lahann J, editor. Click chemistry for Biothecnology and Materials science. 1ª edición. New Delhi, India: John Wiley and Sons Ltd.; 2009. p. 1-6.
43. Lee CH, Singla A, Lee Y. Biomedical applications of collagen. *Int J Pharm.*2001;221(1-2):1-22
44. Lehtio J, Sugiyama K, Gustavsson M, Fransson L, Linder M, Teeri T.T. The binding specificity and affinity determinants of family 1 and family 3 cellulosa binding modules. *Proc. Natl Acad. Sci. (USA).*2003;100:484-489
45. Li Q, Wang J, Shahani S, Sun DDN, Sharma B, Elisseff JH, et al. Biodegradable and photocrosslinkable polyphosphoester hydrogel. *Biomaterials.*2006;27(7):1027-34
46. Lu DR, Xiao CM, Xu SJ. Starch-based completely biodegradable polymer materials. *Express Polym Lett.*2009;3(6):366-75
47. Luten J, van Nostrum CF, De Smedt SC, Hennink WE. Biodegradable polymer as non-viral carriers for plasmid DNA delivery. *J Control Release.*2008;126(2):97-110
48. McNeil SE, Griffiths HR, Perrie Y. Polycaprolactone fibres as a potential delivery system for collagen to support bone regeneration. *Curr Drug Deliv.*2011;8:448-455
49. Moses JE, Moorhouse AD. The growing applications of click chemistry. *Chem Soc Rev.* 2007;36(8):1249-62
50. Moses JE, Moorhouse AD. The growing applications of click chemistry. *Chem Soc Rev.* 2007;36(8):1249-62
51. Nair LS, Laurencin CT. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog Polym Sci.* 2007;32(8-9):762-98
52. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): A review. *Vet. Med (Praha).*2008;53(8):397-411
53. Ochs CJ, Such GK, Städler B, Caruso F. Low-fouling biofunctionalized, and biodegradable click capsules. *Biomacromolecules.*2008;9(12):3389-96

54. Pal K, Banthia AK, Majumdar DK. Starch Based Hydrogel with Potential Biomedical Application as Artificial Skin. *African J Biomed Res.*2006;9:23-9
55. Pasut G, Veronese FM. Polymer-drug conjugation, recent achievements and general strategies. *Prog Polym Sci.*2007;32:933-961
56. Phale T, Agnohotri J, Khale A. Technical advancement in biodegradable polymers and their recent patents. *Int J Pharm Sci Res.*2014;5(1):37-44
57. Pillai O, Panchagnula R. Polymers in drug delivery. *Curr Opin Chem Biol.*2001; 5(4):447-51
58. Pohl M, Heinze T. Novel biopolymer structures synthesized by dendronization of 6-deoxy-6-aminopropargyl cellulose. *Macromol. Rapid Commun.*2008;29:1739-1745
59. Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Prog Polym Sci.*2006;31(7):603-32
60. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS let.* 2008;582(13):1793-7
61. Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless KB. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew Chem Int Ed Engl.*2002;41(14);2596-9
62. Ryner M, Finne A, Albertsson AC, Kricheldorf HR. L-Lactide macromonomer synthesis initiated by new cyclic tin alkoxides functionalized for brushlike structures. *Macromolecules.* 2001;34:7281-87
63. Schmeltzer RC, Uhrich KE. Synthesis and characterization of antiseptic-based poly(anhydride-esters). *Polym Bull.*2006;57(3):281-91
64. Seyednejad H, Ghassemi AH, van Nostrum CF, Vermonden T, Hennink WE. Functional aliphatic polyesters for biomedical and pharmaceutical applications. *J Control Release.*2011;152(1):168-7
65. Shirwaikar A., Prabu S.L., Kumar G.A., Herbal excipients in novel drug delivery systems. *Indian J. Pharm. Sci.*2008;70:415-422
66. Such GK, Quinn JF, Quinn A, Tjipto E, Caruso F. Assembly of Ultrathin Polymer Multilayer Films by Click Chemistry. *J Am Chem Soc.*2006;128(29):9318-9
67. Thakur VK, Thakur MK. Processing and characterization of natural cellulose fibers/thermoset polymer composites. *Carbohydr Polym.*2014;109:102-17
68. Tonnesen HH, Karlsen J. Alginate in drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(6):321-30

69. Tornøe CW, Christensen C, Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase:[1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J Org Chem*.2002;67(9):3057-64
70. Ueda H, Tabata Y. Polyhydroxyalkanone derivatives in current clinical applications and trials. *Adv Drug Deliv*.2003;55(4):501-18
71. Uszczyńska B, Ratajczak T, Frydrych E, Maciejewski H, Figlerowicz M, Markiewicz WT, Chmielewski MK. Application of click chemistry to the production of DNA microarrays. *Lab Chip*. 2012;12(6):1151-6 .
72. Vert M, Doi Y, Hellwich K-H, Hess M, Hodge P, Kubisa P, et al. Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). *Pure Appl Chem*.2012;84(2):1
73. Xi W, Scott TF, Kloxin CJ, Bowman CN. Click chemistry in materials science. *Adv Funct Mater*.2014;24(18):2572-90
74. Zhang J, Doll BA, Beckman EJ, Hollinger JO. A biodegradable polyurethane-ascorbic acid scaffold for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*.2003;67(2):389-400
75. Zhang J, Xu XD, Wu DQ, Zhang XZ, Zhuo RX. Synthesis of thermosensitive p(NIPAAm-co-HEMA)/cellulose hydrogels via "click" chemistry. *Carbohydr. Polym*.2009;77:583–9
76. Zhang L, Chen X, Xue P, Sun HHY, Williams ID, Sharpless KB, et al. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J Am Chem Soc*.2005;127(46):15998-9