

B IOMATERIAIS APLICADOS AO
DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS
TERAPÊUTICOS AVANÇADOS

B IOMATERIALES APLICADOS
AL DISEÑO DE SISTEMAS
TERAPÉUTICOS AVANZADOS

Hermínio C. de Sousa
Mara E. M. Braga
Alejandro Sosnik
(editores)

CAPÍTULO 7. APLICACIONES DE LA TECNOLOGÍA DE RADIACIÓN DE MICROONDAS EN LA SÍNTESIS DE BIOMATERIALES

Alejandro Sosnik, Gustavo Gotelli

The Group of Biomaterials and Nanotechnology for Improved Medicines (BIONIMED), Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

Resumen:

El escalado industrial de la producción de biomateriales poliméricos sintéticos y semi-sintéticos enfrenta desafíos relevantes como la limitada reproducibilidad y difícil estandarización de los procesos sintéticos. Dicho escalado demanda del ajuste de las variables de proceso, etapa que en muchos casos es crítica y que se encuentra asociada al aumento de los costos de producción. Además, muchas de las reacciones de síntesis de los polímeros más comunes involucran el uso de solventes orgánicos volátiles, inflamables o tóxicos que son aparentemente viables en pequeña escala pero que se tornan inviables a la hora de la producción industrial, fundamentalmente porque aumentan de forma drástica el costo del producto final y tienen un efecto nocivo sobre el medio ambiente. Estas desventajas han reducido notablemente el número de biomateriales que han sido implementados en la clínica. Así la mayoría de los desarrollos emplean biomateriales que ya han ganado extenso reconocimiento en el mercado. La tecnología de radiación de microondas ha demostrado ventajas importantes que han hecho que en los

últimas dos décadas su empleo en síntesis orgánica se haya extendido mucho en la escala de laboratorio. Entre ellas, tiempos de reacción más cortos, rendimientos de reacción más elevados, formación más limitada de subproductos y escalado más o menos directo con ajustes moderados de las condiciones reacción. Esto ha dado lugar también, más recientemente, a su implementación en la síntesis de polímeros y materiales cerámicos para aplicaciones terapéuticas. El presente capítulo presenta el Estado-del-Arte de las aplicaciones más destacadas de esta tecnología en la síntesis de biomateriales poliméricos orgánicos e inorgánicos y discute el potencial de la misma para optimizar la transferencia a la clínica de nuevos biomateriales.

Palabras clave: Síntesis de biomateriales poliméricos asistida por radiación de microondas; polimerización de apertura de anillo; polimerización de injerto molecular; hidrogeles; micropartículas y nanopartículas; materiales compuestos.

Abstract:

The industrial scale-up of the production of synthetic and semi-synthetic polymeric biomaterials faces challenges due to the limited reproducibility and difficult standardization of the synthetic methods. The scale-up demands the adjustment of the process variables, a phase that is crucial and that is associated with the growth of the production costs. In addition, several common synthetic pathways involve the use of organic solvents that are volatile, flammable or toxic that are apparently viable at small scale but that become inviable under an industrial setting, especially because they increase the final price of the product and have a detrimental effect on the environment. These drawbacks have substantially reduced the spectrum of biomaterials that have been successfully implemented in clinics. Thus, a majority of developments employ biomaterials with a long experience in the market. The technology of microwave radiation has demonstrated a number of advantages that, in the last two decades, have promoted its application in organic synthesis at the laboratory scale. Among them,

shorter reaction times, greater yields, the generation of smaller amounts of by-products and relatively straightforward scale-up. This has opened the application of this technology in the synthesis of polymers and ceramic materials for biomedical applications.

This chapter presents a State-of-the-Art of the most relevant applications of microwave radiation for the synthesis of organic and inorganic polymeric biomaterials and discusses its potential to optimize the bench-to-bedside translation of new biomaterials.

Keywords: Microwave-assisted synthesis of polymeric biomaterials; ring opening polymerization; graft polymerization; hydrogels; micro-particles and nanoparticles; composites.

7.1. Introducción

El escalado industrial de la producción de biomateriales poliméricos sintéticos y semi-sintéticos enfrenta desafíos importantes como la limitada reproducibilidad y la difícil estandarización de los procesos de síntesis que en muchos casos impiden la implementación de los mismos en diferentes aplicaciones clínicas, como por ejemplo sistemas de liberación de fármacos e ingeniería de tejidos y medicina regenerativa [1]. Las vías sintéticas empleadas a escala laboratorio en general requieren de tiempos prolongados y del uso de solventes orgánicos volátiles y nocivos para el medio ambiente que se convierten en inviables al aumentar la escala o que implican un alto consumo energético que va en detrimento de la relación costo-beneficio a escalas mayores. Esto ha dificultado la transferencia de nuevos biomateriales a la clínica.

Hace algunas décadas surgió la filosofía de la química verde o sustentable cuyos objetivos principales son: (i) reducir el uso de recursos no renovables y solventes orgánicos, (ii) limitar la generación de productos secundarios tóxicos que impliquen procesos complejos de desecho y (iii) disminuir el consumo energético y la emisión de gases perjudiciales para el medio ambiente [2,3].

La síntesis orgánica asistida por radiación de microondas conocida como *MAOS* (del inglés *microwave-assisted organic synthesis*) se reportó por primera vez a finales de los 80 [4,5]. La misma se basa en la aplicación de radiación de microondas como fuente de energía para llevar a cabo reacciones químicas. Las microondas son un tipo de radiación electromagnética con una frecuencia entre 0,3 y 300 GHz. Sin embargo, el rango empleado en equipos domésticos y para síntesis química oscila en general entre 0,8 y 8 GHz. Por ejemplo, la mayoría de los hornos domésticos funcionan con una frecuencia de 2,45 GHz. Gracias a características únicas como por ejemplo la posibilidad de acelerar y aumentar el rendimiento de diferentes reacciones, limitar la producción de productos secundarios, y permitir el escalado directo sin el ajuste de las condiciones de reacción, esta tecnología ha atraído a numerosos investigadores [6]. La velocidad de calentamiento y la posibilidad de alcanzar temperaturas

más elevadas y de trabajar bajo condiciones de alta presión han posibilitado la concreción de reacciones químicas que no tenían lugar en condiciones convencionales [6]. Por ejemplo, metanol es un solvente de uso común en síntesis cuya temperatura de ebullición (64.7°C) condiciona la temperatura máxima que puede ser alcanzada en una reacción a reflujo. Bajo condiciones de alta presión y radiación de microondas, la temperatura máxima que puede alcanzarse está en torno a los 160°C [6]. La reducción del tiempo de reacción de la escala de días u horas a la de minutos, y en algunos casos a segundos ha impulsado áreas de investigación como por ejemplo la química combinatoria [7,8] y el desarrollo de nuevos fármacos, ya que permite la obtención sistemática de un gran número de compuestos y bibliotecas de compuestos en tiempos relativamente cortos [9,10]. En este contexto, esta tecnología ha mejorado las capacidades de los químicos sintéticos. Además, cuando al menos uno de los reactivos es líquido, el mismo puede cumplir el rol de solvente, permite llevar a cabo las reacciones en medio libre de solvente [6,11]. Este punto es crítico cuando se minimiza el uso de solventes inflamables o tóxicos. Las diferencias más importantes entre las reacciones convencionales y las reacciones asistidas por radiación de microondas se resumen en la Tabla 7.1.

Muchos autores destacan la mayor reproducibilidad de las síntesis que emplean radiación de microondas. Sin embargo, este aspecto depende del equipamiento empleado y es alta cuando el equipo es un reactor de síntesis profesional y baja en un horno doméstico [6]. Por otro lado, la comparación entre ambos tipos de calentamiento es controvertida y ha sido objetada ya que en el caso de usar microondas involucraría además otros efectos térmicos como el sobrecalentamiento del solvente a presión normal, el calentamiento selectivo de catalizadores heterogéneos o de reactivos que se encuentran dispersos en un medio de reacción menos absorbente, la formación de "radiadores moleculares" por el acoplamiento directo de las radiaciones a reactivos específicos que están disueltos y la eliminación de los efectos de pared [6]. Algunos autores han también descrito efectos no térmicos o atérmicos que no pueden ser racionalizados a través efectos térmicos y cinéticos puros [6]. Estos efectos resultan de la interacción directa del campo eléctrico

con algunas moléculas en el medio de reacción. En este contexto, se ha argumentado que dicho campo provoca la orientación de moléculas bipolares y esto modifica la energía de activación (término de la entropía) en la ecuación de Arrhenius. Este punto es aún controvertido y se requieren investigaciones adicionales para entenderlos en profundidad.

Tabla 7.1. Diferencias más importantes entre el calentamiento térmico y de microondas.

Propiedad	Calentamiento convencional	Calentamiento por microondas
Velocidad de calentamiento	Lento	Rápido
Temperatura máxima de reacción	Limitada por el punto de ebullición del solvente	Permite sobrecalentamiento entre 40°C y 100°C por encima del punto de ebullición del solvente en reacciones en recipiente abierto y cerrado, respectivamente
Tiempo de la reacción	Más prolongado	Más corto
Presión	Las reacciones a alta presión son peligrosas por tiempos prolongados	Las reacciones a alta presión son menos peligrosas por tiempos más cortos
Homogeneidad de calentamiento	Baja por efecto de pared	Alta por falta de efecto de pared
Rendimiento	Más bajo	Más alto
Generación de subproductos	Más alta	Más baja
Uso de solvente	Difícil sin el uso de solventes	Fácil en condiciones sin solvente
Reproducibilidad*	Baja	Alta

*La reproducibilidad depende de la sofisticación del equipo y es mayor cuando se emplean reactores de síntesis profesionales. En hornos domésticos la reproducibilidad es baja.

Inicialmente se emplearon hornos de microondas domésticos debido a su bajo costo y alta asequibilidad. Por ello, los mismos constituyen una herramienta valiosa para el trabajo exploratorio preliminar. Por otro lado, estos equipos trabajan a potencia constante y el nivel de potencia se regula por medio de ciclos de encendido y apagado. Así, la homogeneidad de calentamiento, que es una de las ventajas que se reivindica para esta tecnología tampoco es muy alta y la radiación se concentra en determinadas zonas de la cavidad o aplicador [12]. Si bien esto puede ser mejorado incorporando un reflector giratorio, aún así, la homogeneidad es pobre en la mayoría de los casos. Por ello, se deben establecer dichas zonas y colocar la mezcla de reacción en las mismas para maximizar la incidencia de las

radicaciones. Esto provoca que los resultados obtenidos con un equipo específico no puedan ser extrapolados a otros y el escalado no sea directo ni sencillo. Más recientemente, se han diseñado reactores de microondas profesionales que permiten condiciones de reacción más controladas y reproducibles que son más apropiadas para aumentar la escala, al menos de los miligramos a los gramos, sin modificar las condiciones [6]. Dichos equipos no permiten el escalado piloto o industrial ya que han sido diseñados para su uso en el laboratorio de síntesis. En este contexto, se puede escalar mediante procesos por lote o semi-continuos y continuos [13-15]. Además, si bien el costo de estos reactores se ha reducido de forma significativa, aún constituye una limitación para grupos de investigación en países emergentes donde aún se emplean hornos domésticos en algunos casos modificados para permitir el empleo de reflujo.

La capacidad del material de absorber la radiación de microondas y convertirla en calor está relacionada con sus propiedades dieléctricas. Para ello se establece la tangente de pérdida ($\tan \delta$) que es un parámetro calculado a partir de la relación entre la parte imaginaria (ϵ'') y la parte real (ϵ') de la permisividad dieléctrica relativa. Así, ϵ'' describe la eficiencia de la conversión de la energía electromagnética en calor, mientras que ϵ' expresa la capacidad de un material dieléctrico para almacenar energía potencial cuando es expuesto a un campo eléctrico. En base a este parámetro, los compuestos se clasifican en $\tan \delta$ elevada ($\tan \delta > 0,5$), media ($0,1 < \tan \delta < 0,5$) y baja ($\tan \delta < 0,1$). Es importante destacar que solventes que presentan similar capacidad de disolución de un soluto determinado y punto de ebullición pueden ser distinguidos en base a una interacción diferente con las microondas. Un caso claro son dimetilsulfóxido y *N,N*-dimetilformamida cuyos puntos de ebullición son 189 y 153°C, respectivamente, y que a menudo se intercambian como solventes polares apróticos. Los valores de $\tan \delta$ son 0,825 y 0,165, respectivamente [6]. Por ello, la elección del solvente es crucial ya que el empleo de un solvente de $\tan \delta$ menor puede permitir un mejor control de la temperatura de la mezcla de reacción y prevenir su sobrecalentamiento. También se pueden emplear mezclas de solventes y líquidos iónicos y así ajustar dichas condiciones [16]. Los líquidos iónicos son sales

orgánicas que presentan un punto de fusión inferior a 100°C y a la vez buena capacidad de disolución de los reactivos [17]. Otra estrategia para aumentar el calentamiento de mezclas con baja capacidad de absorción de la radiación de microondas es el uso de viales de carburo de silicio, los cuales absorben las microondas y transfieren la energía a la mezcla de reacción [18].

El desarrollo de biomateriales innovadores con propiedades optimizadas o ajustadas a una aplicación específica se ha convertido en un área de gran importancia en la investigación biofarmacéutica [19]. El diseño sistemático de biomateriales por medio de la química combinatoria se basa en la capacidad de sintetizar un gran número de derivados de una manera rápida, eficaz y reproducible [20,21]. Sin embargo, alcanzar dicho objetivo es complejo si se emplean vías sintéticas convencionales que demandan tiempos prolongados. La tecnología de radiación de microondas ha surgido como una alternativa interesante que permite alcanzar dicha capacidad de producción de forma más rápida y reproducible. Igualmente, la transferencia de desarrollos tecnológicos del ámbito académico a la industria es muy compleja en el caso de reacciones térmicas por la dificultad de reproducir las condiciones experimentales y mantener los costos bajos. Una de las ventajas que se suelen reivindicar de los biomateriales sintéticos es la mayor reproducibilidad de sus propiedades entre los diferentes lotes de producción. Sin embargo, la variabilidad existe y esto refleja que la reproducibilidad de los procesos de síntesis está lejos de ser óptima [22,23]. Independientemente de las ventajas de esta tecnología, el uso de la misma en la síntesis de materiales poliméricos y cerámicos presenta facetas aún inexploradas [24-28].

La búsqueda de los términos “microwave + biomaterials” en el buscador Scopus® arrojó un número relativamente pequeño de artículos científicos (aproximadamente 200 artículos). Sólo durante los últimos 10 años, existe un interés mayor por investigar los aspectos básicos de la síntesis de biomateriales cerámicos [26-28] y poliméricos [24,25] empleando esta tecnología.

En el año 2009, el Instituto Nacional de Ciencia Industrial Avanzada y Tecnología (AIST) de Japón reportó la construcción de la primera planta para la producción de ácido poli(láctico) (PLA) de bajo peso molecular a

escala industrial [29]; este poliéster alifático es uno de los biomateriales poliméricos más extensamente usados en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos e ingeniería de tejidos. Según lo indicado, se logran acortar notablemente los tiempos de fabricación y se prevé reducir la emisión de CO₂ al ambiente en 70% [29].

El presente capítulo revisa las aplicaciones más importantes de la tecnología de radiación de microondas en la síntesis de biomateriales poliméricos orgánicos e inorgánicos y discute el potencial de la misma para mejorar la transferencia a la clínica.

7.2. Síntesis de biomateriales poliméricos de naturaleza orgánica

La tecnología de radiación de microondas para la síntesis de polímeros ha ganado mucha atención durante la última década y esto ha promovido la exploración de la misma en aplicaciones biomédicas.

7.2.1. Poliésteres alifáticos y sus copolímeros de bloque

Los poliésteres alifáticos como por ejemplo ácido poli(glicólico) (PGA), PLA y poli(ϵ -caprolactona) (PCL), sus combinaciones como poli(glicolida-co-lactida) (PLGA) y sus copolímeros de bloque con poli(etilenglicol) (PEG) se encuentran entre los biomateriales sintéticos biocompatibles más populares [30-40] (Figura 7.1).

En general existen dos vías sintéticas diferentes para obtenerlos, la policondensación de hidroxí-ácidos como ácido láctico y ácido glicólico o la polimerización por apertura de anillo (*ring opening polymerization* o *ROP*) de lactonas como lactida (LA), glicolida (GA) y ϵ -caprolactona (CL) y mezclas de ellas. En ambos casos se requiere del agregado de un catalizador, aunque en la policondensación, la necesidad de desplazar el equilibrio de la esterificación hacia la formación de uniones químicas éster requiere de la eliminación gradual del agua producida, caso contrario, resultan productos de peso molecular relativamente bajo.

7.2.1.1. Ácido poli(glicólico), ácido poli(láctico) y sus copolímeros.

PGA y PLA son los poliésteres alifáticos más ampliamente empleados en aplicaciones biomédicas. PGA es el derivado lineal más simple, presenta en general alto grado de cristalinidad lo cual reduce la solubilidad en solventes orgánicos comunes y altas temperaturas de transición vítrea (T_g) y de fusión (T_m). El PGA se empleó para la producción del primer hilo de sutura sintético biorreabsorbible (Dexontm S, Covidien) [41]. La síntesis se lleva a cabo mediante la ROP de GA. Es relativamente hidrofílico por lo que la hidrólisis transcurre durante 2 a 4 semanas. Para aumentar la hidrofobicidad del biomaterial y ampliar el espectro de propiedades fisicoquímicas, térmicas y mecánicas, GA es copolimerizado con LA, un derivado más hidrofóbico que presenta un C asimétrico que le confiere estereoisomería. Por ello, dependiendo del precursor empleado, PLA puede ser semi-cristalino o completamente amorfo; L-LA y D-LA darán lugar a productos cristalizables, mientras que el precursor meso D,L-LA y la mezcla racémica L-LA:D-LA (1:1) darán lugar a productos amorfos.

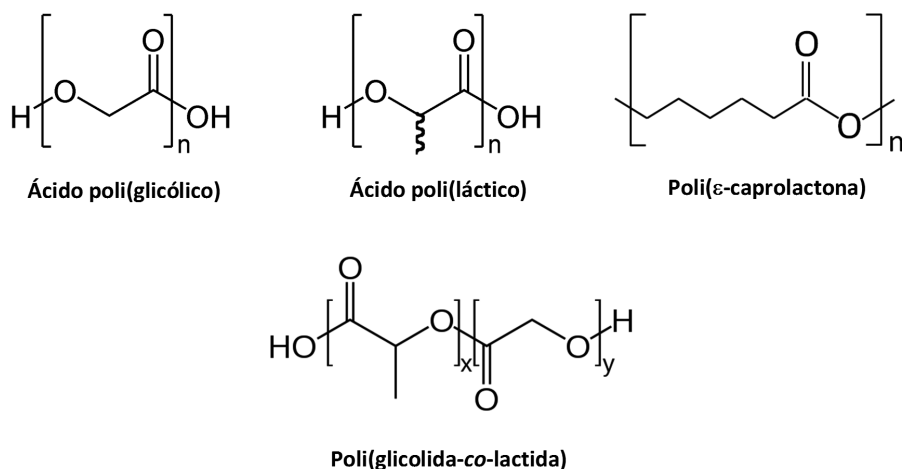


Figura 7.1. Estructura química de PGA, PLA, PCL y PLGA.

Así, la combinación de ambos derivados permitió ajustar las propiedades de degradación y liberación de fármacos [42,43]. Pero la síntesis

de esta tecnología es que dado que las reacciones son muy rápidas (en el orden de pocos minutos), las mismas pueden llevarse a cabo en atmósfera no inerte sin efectos deletéreos. En este contexto, Zhang y colaboradores modificaron un horno doméstico para permitir irradiación continua de la mezcla de reacción a potencia de 90W, lo cual aceleró el calentamiento con respecto al horno no modificado con irradiación intermitente y permitió completar la reacción en 10 minutos con un rendimiento de 81,8% [50]. Otra área de desarrollo ha sido el estudio de catalizadores novedosos [51]. Sin embargo, el uso de productos de biocompatibilidad dudosa e incluso potencialmente tóxicos constituye una limitación fundamental para su implementación en la síntesis de materiales de uso biomédico ya que su eliminación completa del producto final es compleja.

La policondensación de ácido láctico presenta ventajas y desventajas respecto de la ROP. Por un lado el precursor de síntesis (ácido láctico) es más barato que la lactida. Por el otro, el monómero comercial contiene al menos 10% de agua y además el agua producida durante la condensación debe ser eliminada para desplazar el equilibrio de la reacción hacia la formación de nuevos enlaces éster. Por ello, las reacciones de policondensación son más prolongadas y el peso molecular obtenido es sustancialmente menor con respecto a la ROP. Los primeros estudios de la síntesis de PLA a partir de ácido láctico con microondas dieron lugar a oligómeros de peso molecular extremadamente bajo entre 500 y 1000 g/mol [52,53]. Nagahata y colaboradores reemplazaron SnOct por una mezcla de SnCl₂ y ácido *p*-toluensulfónico y llevaron a cabo la reacción bajo presión reducida de aproximadamente 30 mmHg, lo cual permitió eliminar gradualmente el agua generada por la condensación [54]. Así, se obtuvo PLA de peso molecular significativamente mayor (16 kg/mol) en 30 minutos. Mediante el empleo de superácidos sólidos (por ejemplo SO₄²⁻/ZrO₂-CeO₂) como catalizadores heterogéneos verdes que tienen por objetivo reducir el daño al medio ambiente, se alcanzaron pesos moleculares de 20 kg/mol luego de una hora de irradiación [55]. Estos pesos moleculares son compatibles con la producción de micro y nanopartículas así como también

a escala industrial se realiza sólo por ROP. En el ámbito académico, las microondas han sido empleadas para la obtención de copolímeros. Por ejemplo, Pandey y colaboradores sintetizaron diferentes derivados de PLGA empleando cloroformo como solvente, el cual presenta un valor de $\tan \delta$ de 0,091 y por lo cual confirió un efecto de enfriamiento de la mezcla de reacción [44]. Las caracterizaciones química y térmica sugirieron un mecanismo de transesterificación para generar un copolímero homogéneo [44]. En un trabajo más reciente, se reportó la síntesis de PLGA a partir de mezclas de GA y L-LA a 120°C en presencia de octadecanol como el iniciador y el 2-etil-hexanoato de estaño (SnOct) como el catalizador, con rendimientos entre 31,1% y 56,7% luego de 5 minutos de irradiación [45]. Este catalizador es uno de los más ampliamente utilizados porque ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de EEUU (US-FDA) para uso como aditivo en alimentos [46]. La irradiación excesiva y el sobrecalentamiento de la mezcla de reacción mostraron un efecto deletéreo y provocó la degradación térmica del copolímero. Este aspecto es sumamente relevante y destaca la necesidad de explorar y optimizar las condiciones de reacción. PLA es el homopolímero más estudiado. Por ello, la bibliografía disponible sobre su síntesis empleando microondas es más profusa que en el caso de PGA. La mayor parte de los reportes emplearon ROP debido a que esta vía permite alcanzar pesos moleculares más elevados. El primer trabajo sobre la síntesis de P(D,L) LA reportó la obtención de derivados de peso molecular relativamente alto entre 39 y 67 kg/mol y baja polidispersión de peso molecular entre 1,3 y 1,7 en tiempos relativamente cortos de 15 a 60 minutos [45]. Más tarde, el mismo grupo de investigación optimizó la reacción y mediante el empleo de potencia de radiación levemente superior de 255 W logró pesos moleculares aún mayores (100 kg/mol) con rendimientos superiores a 90% en 10 minutos [47]. Por el contrario, el aumento adicional de la potencia favoreció la degradación térmica del homopolímero y la caída del peso molecular final. En otro trabajo se lograron resultados más notables como por ejemplo peso molecular de 200 y 300 kg/mol en tiempos del orden de 6 a 30 minutos [48,49]. Una ventaja adicional

de andamiajes para ingeniería de tejidos (del inglés *scaffolds*). Un aspecto de interés económico es que estos catalizadores heterogéneos permitieron su reciclado hasta cinco veces sin pérdida importante de la eficacia. Además, esta técnica permite ahorrar aproximadamente 90% de la energía empleada en la reacción térmica, lo cual sería importante en el caso de producción masiva de los mismos. El desarrollo de protocolos de síntesis más sofisticados mediante el uso de rampas de calentamiento y de eliminación progresiva del agua empleando vacío permitió la obtención de pesos moleculares aún mayores (30 kg/mol) en dos a tres horas en lugar de 24-48 h como en el método convencional (Tabla 7.2) [56].

Tabla 7.2. Rampa de calentamiento para la policondensación de ácido láctico en ausencia y en presencia de SnOct empleando un horno de potencia 1300 W con diez niveles de potencia (Reproducido y adaptado de Ref. 56).

Etapas	Nivel de potencia (W)	Intervalo de calentamiento (min)	Tiempo total (min)
Deshidratación	P1 (aprox. 130 W)	5 x 1	5
Polimerización a baja potencia	P1 (aprox. 130 W)	11 x 5	55
Polimerización a alta potencia	P3 (aprox. 400 W)	5 x 3	15
Extensión de cadena a baja potencia	P1 (aprox. 130 W)	2 x 60 (sin catalizador) 2 x 30 (con catalizador)	120 (sin catalizador) 60 (con catalizador)

Para monitorear el progreso de la reacción, Nakamura y colaboradores midieron las propiedades dieléctricas de la mezcla de reacción y mostraron que las mismas disminuyen con el tiempo debido al consumo de moléculas de monómero [57]. Un trabajo más reciente describió el gran potencial de las microondas para la síntesis del precursor D,L-LA a partir de ácido láctico racémico en dos etapas, aunque el rendimiento fue relativamente bajo [58]. El precursor obtenido pudo ser luego polimerizado para obtener PLA de alto peso molecular empleando la misma tecnología. Por otro lado, el ácido láctico enantiopuro expuesto a microondas podría ser racemizado, dando lugar a productos menos cristalinos [59]. Estos resultados subrayan la necesidad de una cuidadosa puesta a punto de las variables del proceso y de la caracterización exhaustiva de las propiedades de los productos obtenidos.

7.2.1.2. Poli(ϵ -caprolactona)

Poli(ϵ -caprolactona) (PCL) es un poliéster altamente hidrofóbico y semicristalino que debido a su buena biocompatibilidad se ha utilizado en diferentes dispositivos biomédicos [30,31,60]. PCL es permeable a fármacos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos y se ha empleado en la producción de implantes sólidos e inyectables, micro y nanopartículas, hilos de sutura y andamiajes para cultivo celular. PCL resiste mejor la hidrólisis que PGA, PLA y sus copolímeros y sostiene la liberación de los fármacos encapsulados durante tiempos más prolongados. La T_g es relativamente baja (-60°C) y la T_m no suele superar $60-65^\circ\text{C}$, por lo que se pueden producir implantes empleando procesos poco drásticos tales como el moldeo en estado fundido y la compresión, sin comprometer la estabilidad química del fármaco encapsulado y del polímero [61,62].

La síntesis de PCL presenta una ventaja fundamental sobre la de PGA y PLA ya que CL es más barata que GA y LA. Esto ha motivado que la síntesis de PCL sea una de las más profusamente estudiadas en esta tecnología. En un trabajo preliminar que comparó la síntesis de PCL por métodos térmicos y de microondas se sugirió que los resultados no permitieron sustentar las ventajas relacionadas a esta nueva tecnología [63]. Sin embargo, todos los trabajos posteriores indican de forma sólida lo contrario [64-77]. En general, dado que CL es líquida, de baja viscosidad y puede disolver un espectro amplio de iniciadores y catalizadores, las reacciones se llevan a cabo en medio libre de solvente y el catalizador más común es SnOct. Dicho esto, unos pocos estudios fueron llevados a cabo en líquidos iónicos [68]. Los resultados indican de manera consistente que las microondas reducen el tiempo de la reacción y aumentan la eficiencia sintética, fenómenos que se sustentan en la buena capacidad de CL de absorber la radiación ($\tan \delta = 0,35$) y el rápido calentamiento de las mezclas de reacción [69].

Un aspecto que merece una discusión aparte es la potencia empleada en la síntesis, sobre todo en aquellos trabajos pioneros en los cuales se emplearon hornos domésticos, ya que como fuera descrito los mismos irradian una potencia fija constante y regulan dicho nivel mediante el apagado y encendido del magnetrón. Así, en general, la potencia de irradiación

reportada se calculó como la relación entre el nivel de potencia y la potencia constante del horno [56]. Por ejemplo, si un horno de potencia 1300 W presenta diez niveles de potencia y se emplea durante la síntesis el nivel 1, la potencia de irradiación promedio reportada es 130 W [56]. Esto hace que las condiciones de reacción sean difícilmente reproducibles de un horno a otro. En las últimas décadas, MAOS experimentó una transición del horno doméstico a un reactor profesional y hoy en día las investigaciones realizadas con los primeros son de difícil publicación. Un proceso similar se puede esperar en los próximos años en el área de polímeros y biomateriales. Los iniciadores empleados en la síntesis de PCL han sido diversos, entre ellos ácidos orgánicos y alcoholes [72-74,78]. También se han explorado fosfonatos de hidrógeno, aunque en este caso particular el mecanismo de reacción es más complejo [79,80]. En algunos casos, el grupo de investigación empleó reactores de diseño propio que permitieron potencias más elevadas y el escalado de la síntesis hasta 2,5 kg de producto, sin detrimento del rendimiento (Figura 7.2) [75].

En general, los resultados indicaron que tanto las combinaciones de nivel de potencia elevado con tiempos de irradiación cortos como los de nivel de potencia bajo con tiempos más prolongados son efectivos para la síntesis de PCL. Así, los derivados obtenidos son adecuados para un amplio espectro de aplicaciones biomédicas.

7.2.2. Copolímeros de bloque poliéster-poli(óxido de etileno)

Como se describiera anteriormente, los poliésteres son biomateriales relativamente hidrofóbicos y esta característica no sólo limita su biodegradabilidad en el medio biológico, sino también su uso en aplicaciones donde se requiera mayor solubilidad acuosa, como por ejemplo la producción de hidrogeles. Para aumentar la afinidad de estos compuestos por el agua se ha copolimerizado GA, LA y CL con bloques altamente hidrofílicos de poli(etilenglicol) (PEG) o poli(óxido de etileno) (PEO), donde estos últimos juegan el rol de iniciador de la ROP [81-85]. PEG y PEO presentan estructura química idéntica sólo que el precursor y la

vía sintética son diferentes lo cual resulta en derivados de bajo (PEG) y alto peso molecular (PEO) (Figura 7.3).

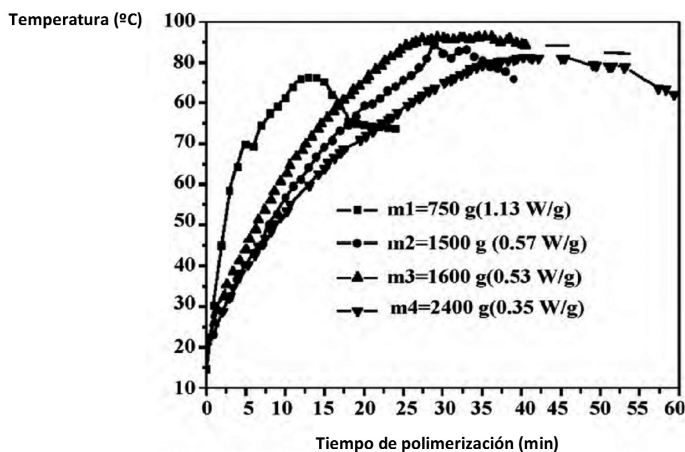


Figura 7.2. Efecto de la masa de monómero en la ROP de CL asistida por microondas a gran escala (850W; 0,1% de SnOct). (Reproducido y adaptado de Ref. 75 con permiso de Elsevier).

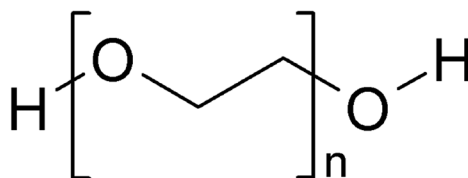


Figura 7.3. Estructura química de PEG y PEO. La diferencia entre ambos reside en el precursor y la vía sintética empleada.

Las propiedades y las aplicaciones de PEG y PEO se describen brevemente a continuación. Dependiendo de las propiedades moleculares de los derivados, se pueden emplear estos compuestos anfílicos para la producción de micelas y vesículas poliméricas e hidrogeles sensibles a la temperatura [86-88]. Por ejemplo, tribloques de PCL-*b*-PEG-*b*-PCL de peso molecular de aproximadamente 20 kg/mol fueron sintetizados mediante radiación de microondas e investigados para encapsular y liberar el fármaco antiinflamatorio ibuprofeno durante más de 24 días [89]. Nuestro grupo estudió las implicancias

moleculares que gobiernan la encapsulación del fármaco antituberculoso rifampicina dentro de micelas poliméricas de “tipo flor” de PCL-*b*-PEG-*b*-PCL [90]. Para ello se emplearon tres iniciadores de PEG con pesos moleculares promedio entre 6 y 20 kg/mol y se ajustó la relación molar entre las unidades de etilenglicol (EO) y CL para la obtención de copolímeros con diferente peso molecular y balance hidrofílico-hidrofóbico (Tabla 7.3) [90].

Las micelas poliméricas de 3700-10000-3700 y 4500-10000-4500 demostraron buena capacidad de encapsulación de rifampicina, aumentando su solubilidad acuosa más de 5,4 veces. Además, permitieron estabilizarla en medio ácido y en presencia de isoniazida, otro fármaco antituberculoso de primera línea que cataliza su degradación en el estómago [91]. A diferencia de la mayor parte de los trabajos, en este caso, la radiación de microondas fue utilizada como una herramienta de soporte para permitir la síntesis rápida y reproducible de los biomateriales. Así se redujo el tiempo de reacción de 2,5 horas a 15 minutos. De igual manera, mediante el empleo de iniciadores de PEG de muy bajo peso molecular (400 g/mol) se sintetizaron diferentes derivados de PCL diol que conservaron las propiedades intrínsecas (por ejemplo alta hidrofobicidad) de PCL puro [92]. Un aspecto interesante de dicho trabajo fue que si bien se empleó un horno doméstico, se evaluó la distribución de la radiación en la cavidad para establecer las zonas de máxima irradiación (Figura 7.4A) [92]. Además, se estudió la reacción en recipiente abierto y cerrado (Figura 7.4B,C).

Tabla 7.3. Copolímeros PCL-*b*-PEG-*b*-PCL sintetizados por ROP asistida por radiación de microondas empleando tres iniciadores de PEG de peso molecular creciente entre 6 y 20 kg/mol (Reproducido y adaptado de Ref. 90).

PCL- <i>b</i> -PEG- <i>b</i> -PCL	Relación CL/EO ^a	M_n^a (g/mol)	M_n^b (g/mol)	M_w^b (g/mol)	PDI ^b
1050-6000-1050	0,14	8100	12.250	13.400	1,10
1450-6000-1450	0,19	8900	11.000	15.200	1,38
2550-6000-2550	0,33	11.100	13.000	15.000	1,16
1300-10000-1300	0,10	12.600	15.400	16.950	1,10
2600-10000-2600	0,20	15.200	16.700	19.700	1,18
3700-10000-3700	0,29	17.400	18.300	23.200	1,27
4500-10000-4500	0,35	19.000	16.000	19.000	1,19
1500-20000-1500	0,06	23.000	21.600	25.950	1,20
3800-20000-3800	0,15	27.600	21.600	26.200	1,21
7850-20000-7850	0,30	35.700	24.850	26.850	1,08

^a Calculado por ¹H-RMN; ^b Calculado por Cromatografía de Permeación de Gels (GPC); PDI: Polidispersión calculada como M_w/M_n .

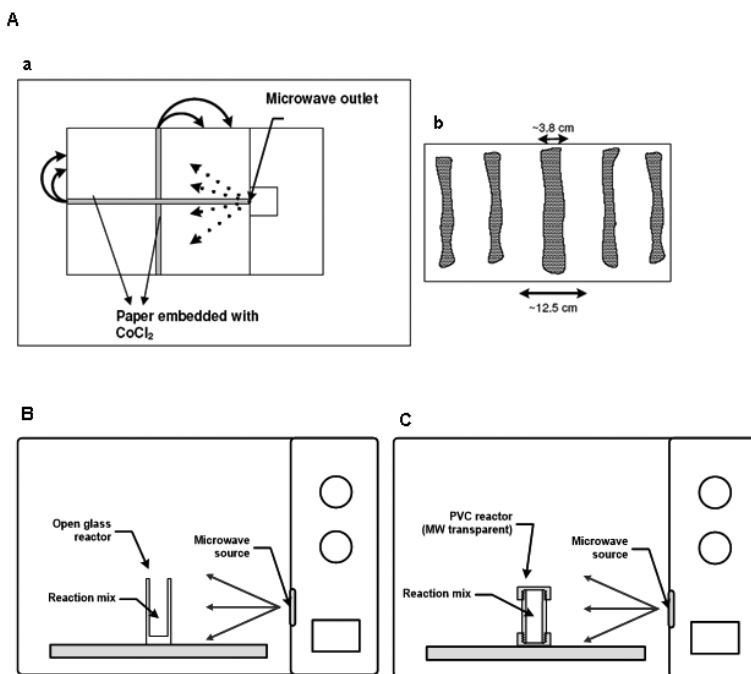


Figura 7.4. (A) Determinación de la distribución de la radiación de microondas en la cavidad de un horno doméstico mediante el método del papel embebido en CoCl_2 . (a) Vista superior y (b) patrón de irradiación. Las áreas oscuras representan las de temperatura máxima donde CoCl_2 se torna de color azul. (B) Disposición experimental en reacción de recipiente abierto de vidrio. (C) Disposición experimental en reacción de recipiente cerrado de poli(cloruro de vinilo). (Reproducido y adaptado de Ref. 92 con permiso de Wiley & Sons).

Además se estudió el efecto de diferentes solventes como DMF y DMSO, el tiempo de irradiación y la concentración de catalizador (Figura 7.5). Se obtuvieron productos de peso molecular de hasta 66 kg/mol con tiempo de irradiación de 14 minutos. Por otro lado, cuando se intentó aumentar el peso molecular mediante el aumento de la relación CL/PEG se favoreció la vía de la homopolimerización iniciada por residuos de agua del catalizador (SnOct), lo cual disminuyó el peso molecular promedio. El reemplazo de moléculas de PEG bifuncionales por derivados monofuncionales como por ejemplo monometil-PEG resultó en dibloques del tipo MPEG-PCL [93]. Del mismo modo, se sintetizaron dibloques del tipo MPEG-PLA de pesos moleculares entre 7,3 y 116,7 kg/mol [93].

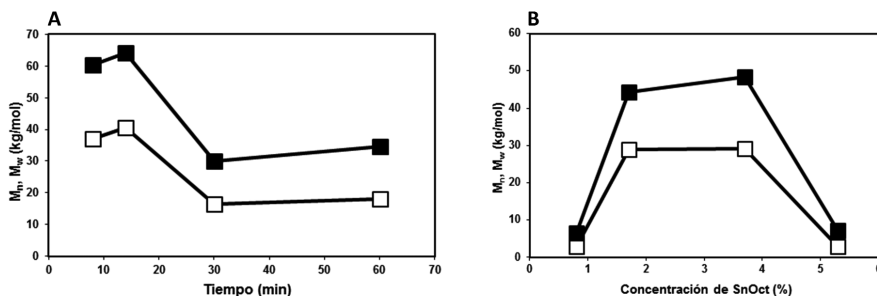


Figura 7.5. (A) Efecto de tiempo de irradiación sobre el peso molecular. (B) Efecto de la concentración de SnOct sobre el peso molecular. (Reproducido y adaptado de Ref. 92 con permiso de Wiley & Sons).

Como fuera comentado anteriormente la extensión del tiempo de irradiación no mejoró la conversión y resultó en la escisión de la cadena polimérica y la disminución del peso molecular final.

7.2.3. Poli(2-oxazolinas)

Las poli(oxazolinas) (POs) se sintetizan mediante reacciones de polimerización de apertura de anillo catiónicas (CROP) de 2-oxazolina prístina o substituida [94]. Estos biomateriales no son muy populares pero gracias a su versatilidad química y buena biocompatibilidad, han ido ganando atención en los últimos años [95,96] para la producción de vesículas [97,98], micelas poliméricas [99-104], matrices inyectables [105] y geles dependientes de pH [106] para la liberación sostenida de fármacos y de genes [107]. Su inclusión en el presente capítulo se sustenta en que es una de las familias de biomateriales cuya síntesis mediante radiación microondas ha sido más extensamente estudiada por el grupo de Schubert. Las POs han sido exploradas también como sustitutos de PEG en procesos de PEGilación [108-110], que es la conjugación de bloques de PEG a moléculas con actividad biológica para alterar las propiedades biofarmacéuticas de las mismas o a superficies para modificar la interacción con el entorno biológico y la adsorción de proteínas de la sangre.

Schubert y colaboradores desarrollaron también métodos para aumentar la escala de trabajo [111-114] (Figura 7.6).

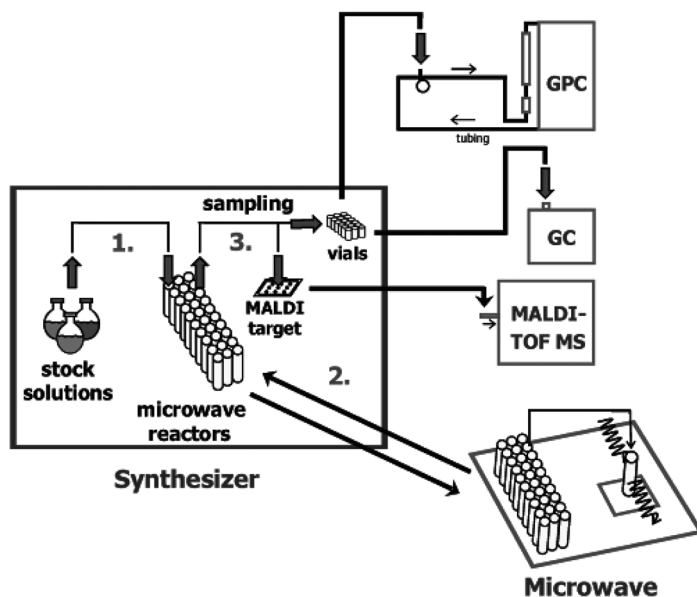


Figura 7.6. Esquema de un sintetizador de microondas ASW2000 y el equipamiento de caracterización asociado. Las flechas indican etapas manuales del proceso. (Reproducido de Ref. 111 con permiso de American Chemical Society).

Es importante destacar que la contribución de este grupo no se limitó a la síntesis de esta familia específica de biomateriales, sino que también permitió entender aspectos fundamentales de esta tecnología en la síntesis de otros grupos de polímeros. Por otro lado, constituye probablemente una de las producciones más extensas y exhaustivas llevadas a cabo hasta el día de hoy en la temática del uso de microondas en síntesis de biomateriales poliméricos.

7.2.4. Poliuretanos

Los poliuretanos (PUs) se encuentran entre los biomateriales más hemocompatibles y debido a su química muy versátil, las propiedades

fisicoquímicas, térmicas y mecánicas pueden ser ajustadas de manera muy fina [115,116]. Los PUs combinan segmentos rígidos que alternan diferentes diisocianatos aromáticos o alifáticos con extensores de cadena y segmentos flexibles tales como dioles lineales. Dependiendo de la naturaleza del extensor de cadena empleado para la síntesis, los materiales obtenidos pueden ser termoplásticos o termorígidos [117,118]. Los primeros comprenden extensores bifuncionales, mientras que los segundos derivados de funcionalidad superior a dos. La capacidad de adaptar la composición y el rendimiento ha permitido el desarrollo de derivados con una amplia gama de propiedades. Por ejemplo, se han obtenido desde materiales altamente bioestables e inertes utilizados en catéteres vasculares, injertos vasculares y corazón artificial total hasta matrices completamente biodegradables útiles para la administración de fármacos y aplicaciones en ingeniería de tejidos [116,119]. Los primeros son muy hidrofóbicos y resisten la hidrólisis por tiempos prolongados. Por el contrario, los últimos son más hidrofílicos, pueden absorber fluidos biológicos en diferentes grados y biodegradarse o biorreabsorberse de manera controlada *in vivo*. Parrag y Woodhouse reportaron la síntesis de PUs que contienen la secuencia glicina-leucina, el sitio de escisión selectiva de varias metaloproteinasas, las cuales son secretadas en el entorno biológico durante procesos inflamatorios [120]. Otros investigadores también reportaron la síntesis de PUs biorreabsorbibles usando extensores de cadena novedosos [121-123]. A pesar de su rol central, la síntesis de PUs asistida por esta tecnología ha sido estudiada de forma muy limitada y la mayoría de los estudios se centraron principalmente en los aspectos químicos de la vía de síntesis y las características moleculares obtenidas. Por otro lado, estos trabajos probablemente constituirán una plataforma para futuros desarrollos. El primer trabajo en la interfase PU/microondas estudió la reticulación de resinas de poliuretano con prepolímeros de diisocianato y polieter triol [124]. En un trabajo posterior, se obtuvieron PUs con actividad óptica [125] y pigmentados [126]. Al igual que en el caso de los poliésteres, los tiempos de reacción fueron sustancialmente más cortos (10 a 15 minutos) a los demandados por la reacción térmica (varias horas). En algunos casos se han incorporado líquidos iónicos para mejorar el rendimiento [127]. Sin embargo, la toxicidad de estos aditivos no

es conocida aún, por lo que esto puede constituir un obstáculo importante para su aplicación en la síntesis de productos biomédicos. Incluso siendo más tóxicos, los límites superiores aceptables de los solventes orgánicos más comunes están bien definidos por las agencias regulatorias y además presentan puntos de ebullición más bajos que los líquidos iónicos por lo cual su eliminación es más sencilla [128]. Otra ventaja de esta tecnología es que se logra aumentar el porcentaje de polimerización y el peso molecular del producto [129]. Una limitación importante de los PUs es su difícil procesamiento (por ejemplo baja solubilidad en diferentes solventes) por la formación de uniones de puente de hidrógeno. La radiación de microondas podría facilitar dicha etapa facilitando la ruptura de dichas uniones, aunque no existen aún estudios en este sentido.

7.2.5. Poli(alquil carbonato)s

Los poli(alquil carbonato)s (PACs) son una familia muy versátil de biomateriales normalmente sintetizados por la ROP de carbonato de trimetileno y sus derivados sustituidos en presencia de catalizadores metálicos [130,131]. Las propiedades más interesantes de estos materiales son buena biocompatibilidad, baja toxicidad y propiedades mecánicas ajustables de acuerdo a la aplicación [132]. Las reacciones convencionales se llevan a cabo a temperaturas entre 100 y 120°C durante al menos 24 horas [131]. Por ello, la implementación de una tecnología que permita acortar el tiempo de reacción aparece como muy atractiva. Los PACs comunes son altamente hidrofóbicos y se degradan muy lentamente. Es importante destacar que los productos de degradación no son ácidos y de esta manera se previene el efecto autocatalítico y el daño tisular asociados a la degradación de poliésteres como PLA y PLGA [133]. Estos materiales también son susceptibles de degradación enzimática [130]. Para aumentar la velocidad de degradación, se han desarrollado derivados más hidrofílicos que contienen bloques terminales de PEG [134-137]. Otros autores sintetizaron PACs modificados con grupos funcionales amina para ser empleados en transfección génica no viral [138].

El número de estudios que reportó la síntesis de poli(trimetilencarbonato) es escaso [139-142]. Por ejemplo, Zhang y colaboradores sintetizaron un derivado de peso molecular 80 kg/mol con un rendimiento de 83% en 10 minutos [139]. Esto representó un aumento de la velocidad de reacción de 120 veces [139]. Más recientemente, se sintetizó el mismo polímero usando etilenglicol como iniciador en ausencia de catalizador [140]. En general, los porcentajes de conversión reportados fueron superiores a 90% y mucho mayor que en reacciones térmicas [141,142]. También aquí, la irradiación por tiempo muy prolongado o a temperatura muy elevada favoreció la escisión de la cadena y la caída del peso molecular (Figura 7.7) [142].

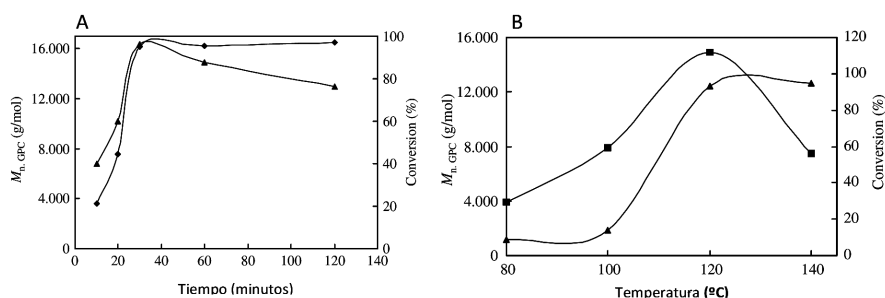


Figura 7.7. (A) Efecto del tiempo de irradiación sobre la masa molar (▲) y el porcentaje de conversión (◆) y (B) efecto de la temperatura sobre la masa molar (■) y el porcentaje de conversión (▲) de carbonato de trimetileno empleando PEG de peso molecular 2000 g/mol como iniciador en una relación molar 1000:1, a 120°C (Reproducido y adaptado de Ref. 142 con permiso de Elsevier).

Dependiendo del catalizador empleado y el tiempo de reacción, se obtuvieron derivados de peso molecular de hasta 75,4 kg/mol [143].

7.2.6. Polipéptidos

Polipéptidos con diferentes arquitecturas han encontrado múltiples aplicaciones biomédicas, no sólo debido a su diversa actividad biológica, sino también como vehículos de fármacos y genes y andamiajes para cultivo de células en ingeniería de tejidos. La síntesis normalmente comprende la reacción secuencial de aminoácidos protegidos para la formación del

enlace peptídico. Un inconveniente de esta metodología de síntesis es la fuerte tendencia de las secuencias peptídicas en formación a agregarse, fenómeno que da a lugar a reacciones de protección y desprotección incompletas que impiden el progreso de la reacción y la obtención de productos de estructura química homogénea [144].

La tecnología de radiación de microondas ha sido explorada en la síntesis de oligo y polipéptidos y otras moléculas peptidomiméticas, sobre todo en el caso de derivados con tendencia alta a la agregación [145]. Por ejemplo, la exposición de una mezcla equimolar de glicinamida, L-alaninamida, L-valinamida, L-ácido aspártico α -amida, y L-histidinamida a ciclos repetidos de hidratación y deshidratación dio lugar a polipéptidos con buenos rendimientos [146]. En un estudio más reciente, se reportó la síntesis en fase sólida de amilina, un polipéptido amiloide que forma agregados en los islotes de Langerhans de pacientes que sufren diabetes tipo II [147]. En general, las reacciones fueron notablemente más rápidas que con el método convencional.

El objetivo del presente capítulo es centrarse en péptidos empleados como matriz para la liberación de fármacos o el cultivo de células. En este contexto, Tantry y colaboradores demostraron que el empleo de las microondas permitió acelerar cada etapa sintética de 15-30 minutos a 30-45 segundos, lo cual representa un avance dramático en vías sintéticas que demandan numerosos pasos [148]. Así, luego de una serie de acoplamientos y una desprotección final, se obtuvo un pentapéptido presente en la molécula de elastina con un rendimiento de 67%. Los oligopéptidos auto-ensamblables derivados de elastina han ganado popularidad en aplicaciones como recubrimientos no trombogénicos [149] y matrices para ingeniería de tejidos [150]. De igual manera se han sintetizado homo y hereropolímeros de ácido poliaspártico [151] y ácido poliglutámico [152], los cuales se emplean en la producción de diferentes tipos de nanotransportadores [153,154]. De igual manera se ha reportado la síntesis de poli(epsilon-lisina) en un tiempo de 30 minutos, la cual puede emplearse para la remoción selectiva de endotoxinas [155]. En los últimos años han surgido sintetizadores automatizados de radiación de microondas diseñados para la síntesis de péptidos, los

cuales permiten llevar a cabo todas las etapas del proceso sintético en fase sólida [156].

7.2.7. Poliéteres

El PEG es uno de los poliéteres más biocompatibles y uno de los biomateriales más extensamente empleados en clínica [157,158]. Esto se debe a una combinación de características únicas tales como muy buena solubilidad tanto en solventes acuosos como orgánicos y toxicidad e inmunogenicidad limitada. Debido a ello, diferentes derivados mono, bi y multifuncionales han sido utilizados para modificar superficies, partículas y moléculas biológicamente activas en un proceso conocido como PEGilación [159]. También ha sido combinado con polímeros hidrofóbicos para aumentar la afinidad por el agua y acelerar procesos de degradación hidrolítica y en el desarrollo de micelas poliméricas e hidrogeles físicos y químicos [81,82,84,85,90,91].

La síntesis de PEG comprende la policondensación de etilenglicol en presencia de ácidos o bases. Este proceso no es muy eficiente y resulta en derivados de peso molecular relativamente bajo (<6 kg/mol) [160].

El PEO es producido por la polimerización de óxido de etileno y da lugar a derivados de alto peso molecular (1000 kg/mol). No se ha estudiado aún la síntesis asistida por microondas de PEG o PEO aunque se han comenzado algunos trabajos incipientes de polimerización de óxido de etileno y CO₂ para la obtención de poli(éter-carbonato)s [161]. La síntesis asistida por microondas de poliéteres lineales de isosorbide y isoidida mostraron rendimientos similares a los observados con el método térmico pero los tiempos de reacción disminuyeron de 1-30 días a 0,5-1 horas, lo cual representa una mejora notable [162,163].

7.2.8. Poli(anhídrido)s

Los poli(anhídrido)s se exploraron por primera vez como matrices para la liberación sostenida de fármacos por Langer y colaboradores a comien-

zos de los años 80 [164]. Su singularidad reside en la capacidad de ajustar el proceso de bioerosión superficial desde unos pocos días hasta varios años mediante modificaciones químicas (Figura 7.8) [165]. Esta versatilidad ha allanado el camino para su aplicación más masiva en el desarrollo de productos farmacéuticos innovadores [166]. La síntesis convencional de PAs es la policondensación en estado fundido de pre-polímeros acetilados de ácidos dicarboxílicos. En general, se obtienen polímeros de alto peso molecular con alto rendimiento luego de reacciones que demandan entre 1,5 y 3 horas. Sin embargo, el proceso completo de síntesis y purificación puede demandar varios días de trabajo. Gliadel® es probablemente el sistema de liberación de fármacos a base de PAs más exitoso [167,168]. El mismo libera de forma localizada el antitumoral carmustina en el tratamiento del glioblastoma multiforme luego de la resección quirúrgica del tumor. El único estudio en la interfase de PAs y microondas fue reportado por Vogel y colaboradores, quienes policondensaron ácido sebácico y 1,6-bis-(*p*-fenoxi)-hexano [169]. El aspecto más sobresaliente de este trabajo fue que los tiempos de reacción se redujeron a 6-20 minutos.

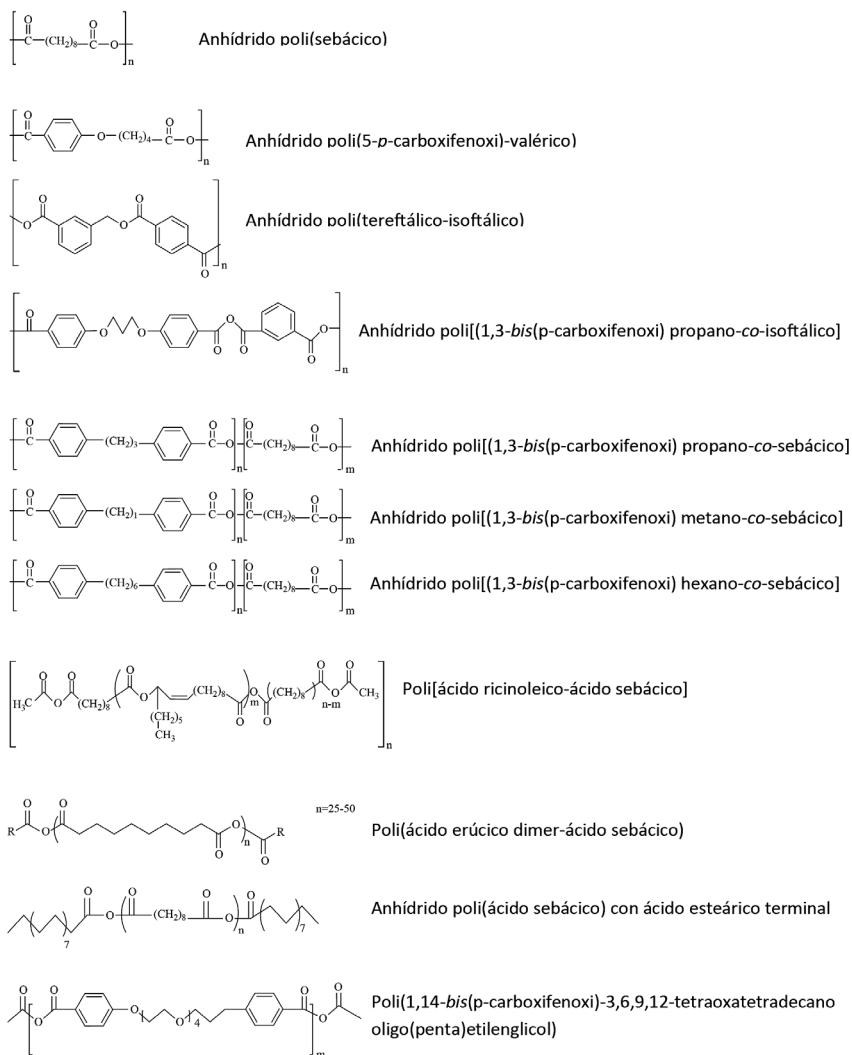


Figura 7.8. Estructura de PAs representativos y sus copolímeros empleados en sistemas de liberación de fármacos (Reproducido y adaptado de Ref. 165 con permiso de Elsevier).

7.3. Polimerización por injerto molecular

La modificación química de macromoléculas de origen natural y sintético que presentan un número elevado de grupos funcionales en

la cadena lateral, como por ejemplo los polisacáridos o los polioles, mediante la polimerización por injerto (*graft polymerization*) es un área de investigación de gran interés ya que permite la obtención de productos que combinan arquitecturas moleculares novedosas con características fisicoquímicas, térmicas, mecánicas y biológicas únicas y ajustables a una aplicación biomédica específica [170]. En la presente sección se discutirán diferentes estrategias sintéticas que emplearon esta tecnología en reacciones de polimerización por injerto molecular mediante diferentes mecanismos.

7.3.1. Polimerización por radicales libres

La polimerización lineal por radicales libres comprende la generación de radicales libres derivados de grupos funcionales alcohol primario y la posterior reacción de dichos radicales con monómeros reactivos que contienen grupos insaturados del tipo alilo. Singh y colaboradores reportaron la polimerización de acrilamida en goma guar [171]. Las velocidades de reacción y los rendimientos por microondas fueron sustancialmente mayores que en condiciones térmicas. Además, en el segundo caso fue indispensable el empleo del par redox de ácido ascórbico y persulfato de potasio como iniciador y AgNO_3 como catalizador. La eficiencia y el porcentaje de injerto fueron 66,66% y 190%, respectivamente, después de irradiar 0,22 minutos, mientras que fueron 49,1% y 140% luego de 80 minutos por el método convencional. Cuando la polimerización se llevó a cabo en ausencia de iniciador/catalizador, la reacción mostró eficiencia y porcentaje de injerto de 42,1% y el 120%, respectivamente, después de 0,33 minutos. De igual manera, se injertaron poli(acetonitrilo) y poli(acrilamida) en quitosano [172,173]. En el primer caso, la reacción térmica resultó en 105% de injerto en una hora, mientras que con las microondas en 170% en 1,5 minutos [172]. En el segundo caso, las microondas aumentaron el porcentaje de injerto de 82% a 169% y en un tiempo considerablemente más corto, 1,2 en lugar de 60 minutos [173]. Lo mismo se observó cuando se injertó metacrilato de metilo en quitosano [174]. Estos resultados sugirieron que sería la radiación la que

induce la formación de los radicales libres a lo largo de la cadena del polisacárido por sustracción de radicales H^\bullet de los grupos $-OH$ y la generación de radicales $-O^\bullet$ que atacan el monómero reactivo iniciando la polimerización. Otros trabajos emplearon otros polisacáridos como por ejemplo almidón [175], xiloglucano [176] y goma gellan [177]. A pesar de la utilidad de este enfoque sintético, la contribución de esta tecnología en aplicaciones biofarmacéuticas no fue explotada convenientemente.

7.3.2. Polimerización de apertura de anillo

Este mecanismo de injerto se basa en el uso de polisacáridos y otras moléculas multifuncionales como iniciadores de la ROP de lactonas tales como GA, LA y CL [170]. Los bloques de poliéster producidos son más cortos que los que habitualmente se obtienen en reacciones de polimerización lineal y los productos finales menos cristalinos y más hidrofílicos. A menudo, esta alteración arquitectónica no sólo afecta al comportamiento térmico y la biodegradabilidad sino que también facilita el procesamiento del producto [178]. Como se mencionara arriba, la ROP lineal demanda varias horas. Liu y colaboradores emplearon quitosano como iniciador para polimerizar CL usando $SnOct$ como catalizador bajo condiciones suaves [179]. Los copolímeros mostraron alto porcentaje de injerto (hasta 232%) en aproximadamente 15 minutos. Para restringir la etapa de iniciación (apertura de CL) sólo a los grupos $-OH$, los grupos amina se protegieron y más tarde se regeneraron con monohidrato de hidrazina ($N_2H_4 \cdot H_2O$) en agua a $100^\circ C$ (Figura 7.9).

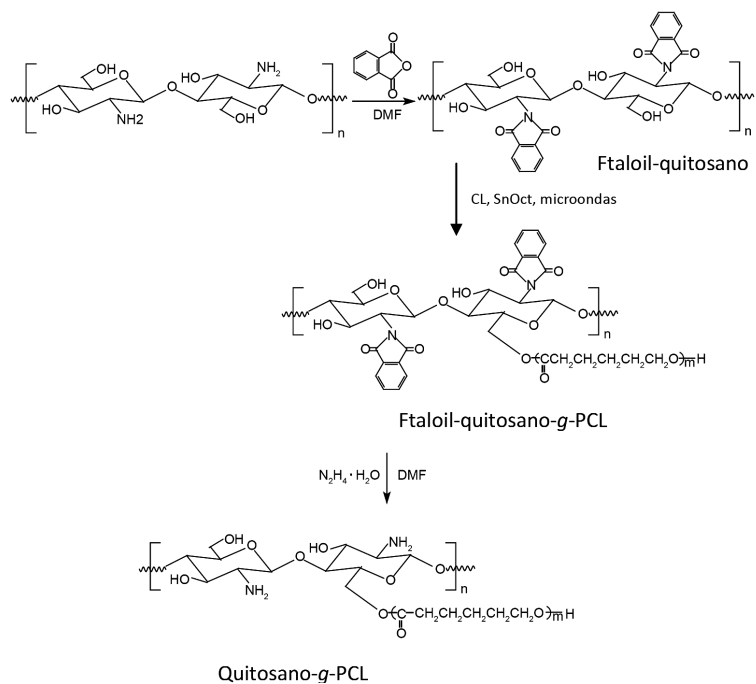


Figura 7.9. Síntesis de quitosano-g-PCL (Reproducido y adaptado de Ref. 179 con permiso de Elsevier).

El tiempo requerido para lograr porcentaje elevado de injerto fue 15 minutos (Figura 7.10).

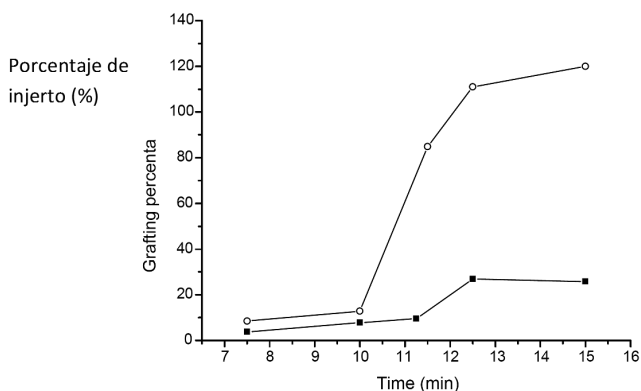


Figura 7.10. Efecto del tiempo de irradiación (450 W) sobre el porcentaje de injerto de CL en quitosano con relación en peso de ftaloil-quitosano:CL de 1:1 (■) y 1:2 (○) (Reproducido y adaptado de Ref. 179 con permiso de Elsevier).

Por otro lado, el aumento de la potencia por encima de 450 W aumentó la degradación térmica y disminuyó el porcentaje de injerto. De igual manera, quitosano se evaluó iniciador de la polimerización de D,L-LA, lográndose porcentajes de injerto entre 323% y 632% [180]. También se estudió la polimerización de CL empleando alcohol de polivinilo [181] y almidón [182] como iniciadores de la ROP. Siguiendo el mismo concepto, micro y nanopartículas inorgánicas y orgánicas modificadas en la superficie fueron utilizadas para iniciar la polimerización de CL y LA en la obtención de materiales compuestos.

7.4. Producción de hidrogeles

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales generadas por la reticulación física o química de las cadenas poliméricas [183,184]. Dada la alta capacidad de absorber agua, los hidrogeles naturales y sintéticos se emplean como matrices para la liberación sostenida de fármacos solubles e insolubles, de moléculas biológicamente activas como proteínas [183,184], y el cultivo celular y la ingeniería de tejidos [185]. El uso de la radiación de microondas en la síntesis de hidrogeles para aplicaciones biomédicas se circunscribe a los últimos años. Así, antes de 2004, esta tecnología fue fundamentalmente usada para la desinfección de lentes de contacto blandas [186].

El primer trabajo que previó expresamente el uso polisacáridos modificados químicamente con esta tecnología en el campo biomédico describió geles de agar y κ -carragenano injertados con poli(vinilpirrolidona) (PVP) mediante reacciones radicalarias de injerto molecular [187]. Las reacciones se completaron en 2 minutos. Estudios de hinchamiento indicaron que el agar-g-PVP y el carragenano-g-PVP absorbieron mayor cantidad de agua que los azúcares no modificados. Por otro lado, los polisacáridos modificados presentaron propiedades mecánicas más pobres. En este contexto, estos derivados podrían ser ventajosos para el desarrollo de apósitos absorbentes, matrices de ingeniería de tejidos y sistemas de liberación para administración de fármacos en forma tópica. Siguiendo

una línea conceptual similar, se sintetizaron adhesivos de κ -carragenano-*g*-poli(acrilamida) con diferente contenido de nitrógeno, parámetro que gobierna las propiedades adhesivas [188]; a mayor contenido, mayor adhesión.

Las microondas también se estudiaron en la modificación de ácido poli(acrílico) con adamantilo a través de grupos amina libre [189]. La reacción se completó en 20 minutos sin solventes ni agentes de acoplamiento. La incorporación de estos grupos hidrofóbicos en la cadena lateral permitió reticular físicamente la matriz.

Las redes reticuladas de PEG y ricas en PEG han sido ampliamente investigadas para diferentes aplicaciones biofarmacéuticas [190-194]. Lin-Gibson y colaboradores emplearon por primera vez la radiación de microondas para la reticulación química de geles [195]. Sin embargo, la tecnología de microondas sólo se aplicó a la síntesis primaria del derivado fotopolimerizable PEG-dimetacrilato [195]. La reacción térmica demandó cuatro días, mientras que la asistida por microondas sólo 10 minutos. Dado que los hidrogeles se destinaron a la encapsulación de condrocitos, la reticulación de células por microondas produciría muerte celular total. Esta es una limitación seria cuando compara con otros métodos de reticulación más citocompatibles [190-194].

Poli(*N*-isopropilacrilamida) genera hidrogeles termosensibles cuya reticulación es física y que son líquidos a temperatura ambiente y que solidifican a la temperatura fisiológica. Así, estos materiales se utilizan ampliamente como matrices "inteligentes" para el suministro de fármacos y como andamios de ingeniería de tejidos que pueden ser inyectados por técnicas mínimamente invasivas [196]. Para polimerizar *N*-isopropilacrilamida, Shi y Liu emplearon PEG de peso molecular 600 g/mol como solvente, agente absorbente de la radiación y porógeno [197]. El tamaño de poro y la capacidad de hinchamiento generado se pudieron modificar mediante ajustes de la relación de *N*-isopropilacrilamida y PEG. Zhao y sus colaboradores compararon la síntesis de poli(*N*-isopropilacrilamida) reticulada por métodos térmicos y microondas [198,199]; *N,N'*-metilenbisacrilamida y azobis(isobutironitrilo) se utilizaron como agente de reticulación e iniciador, respectivamente. Cuando se empleó el método térmico a 70, 80 y 90°C, la reacción demandó 24 h, lográndose un rendimiento de

aproximadamente 73%. Cuando se emplearon microondas, requirieron entre 5 y 30 minutos y el rendimiento fue entre 87 y 100% [198]. Además la microestructura de los productos obtenidos por ambas metodologías de síntesis fue diferente, siendo aquellos por microondas más porosos y con mayor capacidad de hinchamiento [198,199]. Estos resultados indicaron que la reticulación por microondas fue más completa.

La cinética de producción de hidrogeles reticulados de ácido poli(acrílico) se investigó recientemente [200]. La velocidad de reacción se incrementó entre 32 y 43 veces con las microondas. Además, el proceso demostró cinética de primer orden, mientras que térmicamente la cinética fue de segundo orden.

La "química rápida" (click-chemistry) es una nueva estrategia sintética introducida hace aproximadamente una década y que se basa en la síntesis rápida de compuestos mediante la reacción de pequeños grupos funcionales [201]. Por ejemplo, la incorporación de grupos colgantes de cistamina en cadenas de poli(metilmacrilato) se realizó a 80 W durante 10 minutos [202]. A continuación, este derivado se hizo reaccionar con el mismo polímero modificado con grupos funcionales alilo que por reacciones tiol-ene formaron redes reticuladas químicamente. Sin embargo, las microondas no se emplearon en la etapa de reticulación, la cual demandó 2 horas bajo condiciones convencionales.

Los datos globales sustentan que la radiación de microondas es el método más rápido y más eficiente para la producción de matrices ricas en agua. Sin embargo, los trabajos reportados aparecen aún como esfuerzos relativamente aislados y, por tanto, el potencial de esta área permanece virgen.

7.5. Producción de micro y nanopartículas por polimerización *in situ*

La encapsulación de fármacos dentro de micro (MPs) y nanopartículas (NPs) se encuentra entre las aproximaciones tecnológicas más eficientes para mejorar su solubilidad acuosa, su estabilidad fisicoquímica y su biodisponibilidad, así como también para sostener su liberación, independientemente

de la vía de administración [203]. Un método ampliamente utilizado para producir partículas poliméricas cargadas con fármaco es la polimerización *in situ* de una emulsión aceite-en-agua (O/W) de derivados vinílicos reactivos como por ejemplo ácido metacrílico y estireno mediante reacciones mediadas por radicales libres, procedimiento que resulta en la generación de las comúnmente denominadas "partículas de látex" [204,205]. Puesto que los productos no son biodegradables, estos sistemas de liberación de fármacos están principalmente previstos para la administración por diferentes vías no parenterales tales como la oral y la mucosa [206,207]. Además, pueden ser empleadas para aplicaciones diagnósticas *in vitro* [208,209].

En este contexto, se ha intentado capitalizar la mayor velocidad de polimerización por radicales libres y el calentamiento más homogéneo de la radiación de microondas para producir NPs con una polidispersión de tamaño especialmente estrecha. Por ejemplo, Zhang y sus colaboradores produjeron nanoesferas casi monodispersas de poliestireno y poli(metilmetacrilato) bajo irradiación leve (80 W) en 1 hora [210]. La conversión de monómero se completó en 40 minutos, mientras que bajo calentamiento convencional se requirieron 10 horas de reacción. El tamaño de las NPs fue entre 60 y 120 nm (Figura 7.11); el aumento de la concentración de monómero resultó en el aumento del tamaño. Otro aspecto interesante fue la disminución dramática de la polidispersión de tamaños observada cuando se emplearon las microondas. Otros grupos de investigación también reportaron que las microondas aceleran notablemente la polimerización en emulsión [211,212]. La propiedad fundamental que conduce a una distribución de tamaño más uniforme está probablemente relacionada con el calentamiento rápido y más homogéneo de la gota formada por los monómeros reactivos. Otros monómeros tales como metacrilato de metilo [213,214], *n*-butil metacrilato [215], *N*-isopropilacrilamida [216,217], precursores de silicona [218] e incluso mezclas de monómeros [219,220] han sido empleados para producir este tipo de sistemas. Es importante mencionar que el mecanismo también depende del tipo de monómero y su concentración y las generalizaciones no son siempre apropiadas [211]. Por otro lado, el confinamiento de la reticulación dentro de cada gota favorece la obtención de poblaciones de tamaños menos dispersas. Además, vías alternativas como la polimerización por adición,

fragmentación y transferencia reversible también han sido ensayadas para la obtención de nanogeles [221]. Una ventaja de esta vía es que constituye una polimerización viva por lo que las NPs presentan grupos funcionales reactivos sobre la superficie que pueden ser empleados para conjugar diferentes ligandos de reconocimiento y direccionar activamente fármacos.

El tamaño de las partículas puede ser ajustado variando parámetros de composición del sistema reactivo tales como la química de los monómeros, el surfactante que estabiliza la emulsión y su concentración, la concentración de iniciador y la fuerza iónica [222,223] y parámetros del reactor como por ejemplo la potencia de irradiación [224]. Resumiendo, los resultados reportados hasta el momento sustentan la versatilidad de esta tecnología para el desarrollo de sistemas particulados de diversos polímeros biocompatibles.

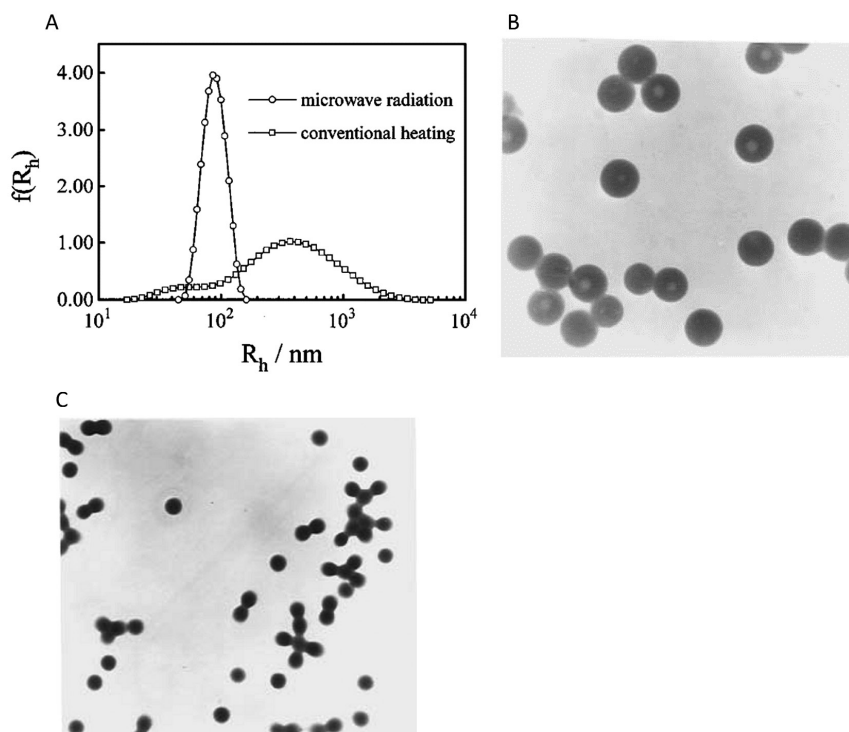


Figura 7.11. (A) Comparación del radio hidrodinámico de nanoesferas de poliestireno preparadas por dos metodologías diferentes por difracción dinámica de luz láser. (B,C) Micrografía de microscopía electrónica de transmisión de NPs de (B) poliestireno y (C) poli(metilmetacrilato), preparadas por radiación de microondas. Magnificación = 50.000 veces (Reproducido y adaptado de Ref. 210 con permiso de American Chemical Society).

7.6. Síntesis de biomateriales poliméricos inorgánicos

Los polímeros inorgánicos se definen como estructuras que presentan una cadena principal formada por unidades de repetición que no contienen carbono [225-227]. Los derivados más comunes en el campo biomédico son los derivados de polidimetilsiloxano y otros polímeros de Si con la cadena formada por uniones siloxano (-Si-O-). Los polifosfacenos son polímeros a base de fósforo que presentan una cadena principal a base uniones -P=N- con sustituyentes en la cadena lateral que condicionan las propiedades de hidrofiliidad/hidrofobicidad y también pertenecen a este grupo de materiales [228-230]. El polifosfaceno precursor presenta grupos laterales Cl los cuales pueden ser reemplazados por otros sustituyentes para ajustar dichas propiedades (Figura 7.12).

Las ventajas de la síntesis asistida por radiación de microondas en la sinterización de materiales cerámicos de fosfato de calcio bioactivos han sido investigadas extensamente [231,232]. Sin embargo, la descripción de materiales de naturaleza no polimérica escapa a los objetivos del presente capítulo. Dicho esto, se discutirá el empleo de materiales cerámicos como sustratos de polimerización para la producción de materiales compuestos híbridos. La aplicación de esta tecnología ha sido muy limitada y se estudió exclusivamente la producción de materiales por el método sol-gel, el cual comprende inicialmente la hidrólisis de un precursor de siloxano y la posterior condensación de grupos silanol para formar una red tridimensional reticulada [233]. Al igual que en estudios previos de polimerización, la velocidad de reacción se puede reducir de varias horas en las condiciones normales a pocos minutos con las microondas. También, cuando se empleó para producir partículas, los tamaños fueron menores y más homogéneos [234,235].

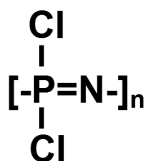


Figura 7.12. Estructura química del polifosfaceno precursor.

7.7. Producción de materiales compuestos de matriz polimérica

Los materiales compuestos están formados por dos o más constituyentes de naturaleza química similar o diferente donde el componente comúnmente conocido como refuerzo (fase dispersa) está disperso en la matriz (fase dispersante), existiendo una interfase entre ambos [236]. El refuerzo puede ser polimérico, metálico o cerámico y en forma de partículas, fibras o láminas, mientras que la matriz es generalmente de naturaleza polimérica. La capacidad de la matriz de transferir al refuerzo un esfuerzo aplicado hace que estos materiales presenten mejores propiedades mecánicas, especialmente, adecuadas para cumplir funciones estructurales y mecánicas en la reparación de tejidos duros y en aplicaciones odontológicas. El proceso de transferencia de energía depende de la íntima interacción entre el refuerzo y la matriz. Por lo tanto, al mejorar las propiedades de la interfaz y aumentar dicha interacción mejoran las propiedades mecánicas del material. Por ejemplo, el empleo de las microondas ha permitido optimizar la producción de materiales compuestos de matriz epoxi con refuerzo de fibras de carbono [237]. En este caso, el calentamiento a mayor temperatura y más homogéneo permitió aumentar la interacción refuerzo/matriz mejorando la transferencia del esfuerzo. Sin embargo, pocos grupos de investigación capitalizaron esta tecnología para la polimerización *in situ* de la matriz en presencia de diferentes refuerzos que desempeñen el rol de iniciador de la reacción. Se ha llevado a cabo la ROP de lactonas como CL y LA empleando refuerzos inorgánicos y orgánicos con la superficie funcionalizada como iniciadores de la reacción. Entre ellos se pueden mencionar hidroxapatita y fosfato tricálcico [238,239], nanotubos de carbono [240-242], diferentes tipos de arcillas [243,244] y almidón nanocristalino [245]. Tang y colaboradores sintetizaron materiales nanocompuestos híbridos de poli(acrilamida) y fosfato de calcio en un solo paso [246]. Los cristales cilíndricos de hidroxapatita se distribuyeron homogéneamente en la matriz polimérica (Figura 7.13). Por otro lado, estos estudios no compararon las propiedades mecánicas obtenidas por ambas metodologías. Kajiwara y colaboradores prepararon un híbrido

de poli(2-hidroxietil metacrilato) y sílice mediante la polimerización de 2-hidroxietil metacrilato durante el proceso sol-gel de metiltrimetoxisilano [247]. La velocidad de reacción y el grado de polimerización se incrementaron sustancialmente con las microondas, mientras que las propiedades térmicas fueron similares a las del material obtenido por métodos convencionales.

Otros trabajos exploraron el efecto del tratamiento con microondas luego de la síntesis sobre las propiedades mecánicas, mostrando sistemáticamente el aumento de la resistencia y el módulo elástico [248,249].

7.8. Procesamiento de andamiajes y partículas poliméricas

Estructuras porosas e interconectadas en forma tridimensional han sido reconocidas desde la década de 1970 como componentes clave para el desarrollo de tejidos y órganos artificiales y el desarrollo de matrices extracelulares artificiales para servir como sustratos para la adhesión, migración y proliferación celular.

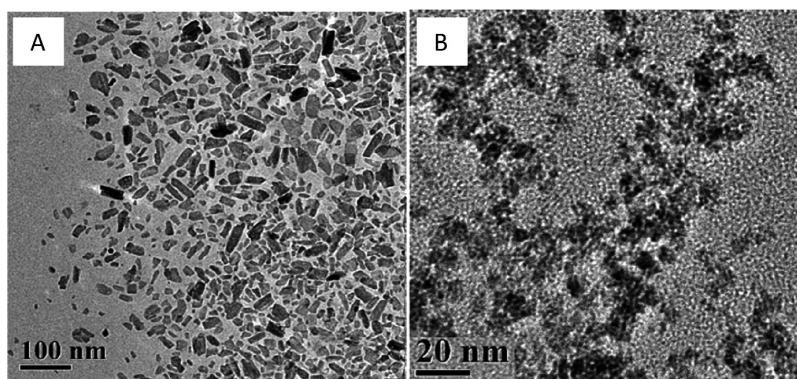


Figura 7.13. Micrografía de microscopía electrónica de transmisión de materiales compuestos de poli(acrilamida) e (A) hidroxiapatita y (B) fosfato de calcio amorfo. (Reproducido de Ref. 246 con permiso de Elsevier).

Se han desarrollado numerosos métodos para obtener este tipo de estructuras [250]. Muchas de ellas proporcionan sistemas que cumplen

con los requisitos básicos de inter-conectividad de los poros y propiedades mecánicas adecuadas y la mayoría de ellos permiten producir estructuras para un número limitado de aplicaciones. El procesamiento de andamiajes poliméricos con radiación de microondas fue reportado inicialmente por el grupo de Reis [251] para la producción de estructuras porosas biodegradables a base de almidón que combinaron propiedades morfológicas y mecánicas similares a las del hueso trabecular humano. Para mejorar las propiedades mecánicas e introducir componentes bioactivos se empleó hidroxiapatita como material de relleno [252]. Este tratamiento también puede alterar la estructura de matrices poliméricas reticuladas y por lo tanto, modificar el perfil de liberación de fármacos encapsulado [253,254]. Un inconveniente de este enfoque es que, para evitar la degradación del fármaco durante la irradiación, la carga del fármaco puede ser realizada por inmersión, un procedimiento que a veces es poco eficiente. Por otro lado, el uso de condiciones más leves puede permitir la exposición del fármaco a la radiación sin su degradación.

La modificación de la superficie de los biomateriales para dirigir la interacción con el entorno biológico ha ganado mucha popularidad. El plasma es un estado de la materia compuesto por especies atómicas, iónicas, moleculares y radicalarias altamente excitadas que son generadas por irradiación con diferentes fuentes de energía y que permiten la modificación química de la superficie [255]. En este contexto, el proceso de plasma asistido por radiación de microondas también ha sido empleado para la modificación de la superficie de andamiajes poliméricos con mayor eficiencia que la técnica de plasma estándar [256]. Así, se ha mejorado la respuesta condrogénica de matrices porosas fibroína de seda [257].

7.9. Aspectos tecnológicos

Al momento de diseñar un sistema de síntesis asistida por microondas como fuente de energía es relevante discutir un número de propiedades

físicas. Estas propiedades se relacionan con la propagación de las ondas electromagnéticas en la cavidad del reactor y su absorción por el medio de reacción. Dependiendo de su estructura molecular y sus propiedades dieléctricas, los materiales responden de forma diferente a las microondas. Así, pueden reflejar las microondas, ser completamente transparentes a las mismas dejando pasar la energía sin atenuarla o absorbiéndola. Entre los primeros se encuentran los metales; de hecho las paredes de la cavidad son metálicas, y su forma determina el patrón de distribución de energía en su interior. Entre los materiales transparentes, encontramos vidrio, poli(tetrafluoroetileno), polipropileno y poli(cloruro de vinilo). Finalmente, la gran mayoría de los materiales sean solventes o reactivos, absorben la energía de microondas en grado variable.

7.9.1. Modos de propagación de la radiación. Reactores monomodo y multimodo

Según como se propague la energía de microondas en la cavidad y alcance el recipiente de reacción, se pueden definir cavidades monomodo o multimodo (Figura 7.14). En una cavidad monomodo, la energía se concentra en una zona específica del recipiente y su cercanía. En las cavidades multimodo en cambio, se trata de distribuir la radiación en forma uniforme utilizando dos métodos, o un agitador de modo que es una paleta metálica rotativa que distribuye la energía en todas direcciones reflejándola en su superficie o directamente ubicando zonas cóncavas en su superficie interna, de tal forma de no formar patrones regulares.

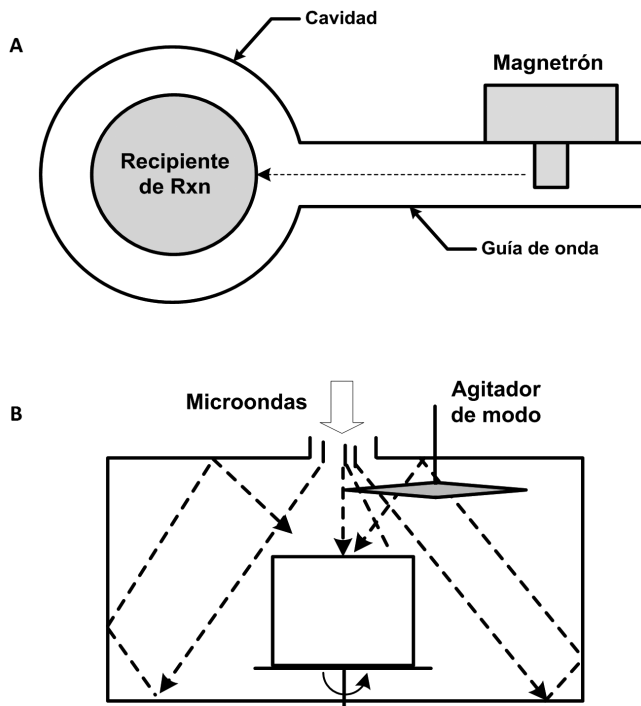


Figura 7.14. Modalidades de reactor de microondas. (A) Monomodo y (B) multimodo.

7.9.2. Absorción de microondas

La profundidad de penetración de las microondas en un medio determinado (PD o *penetration depth*) depende de la longitud de onda λ_0 de la radiación incidente, de la constante dieléctrica ϵ' y del factor de pérdida dieléctrica (ϵ'') del material irradiado [258].

$$PD = \frac{\lambda_0}{2\pi} \cdot \frac{\sqrt{\epsilon'}}{\epsilon''}$$

El factor de pérdida dimensiona la cantidad de la energía incidente transformada en calor; cuanto más absorbe un material, menor energía queda disponible. Tanto ϵ' como ϵ'' cambian a su vez en función

de la temperatura y la frecuencia de la onda incidente. En consecuencia, PD también dependerá de la temperatura. Ahora bien, como la composición del medio de reacción cambia a medida que avanza la reacción, este es un segundo factor que condiciona la penetración de las microondas a lo largo de la misma. Esto permite plantear un comportamiento no lineal del sistema de reacción, como se esquematiza en la Figura 7.15.

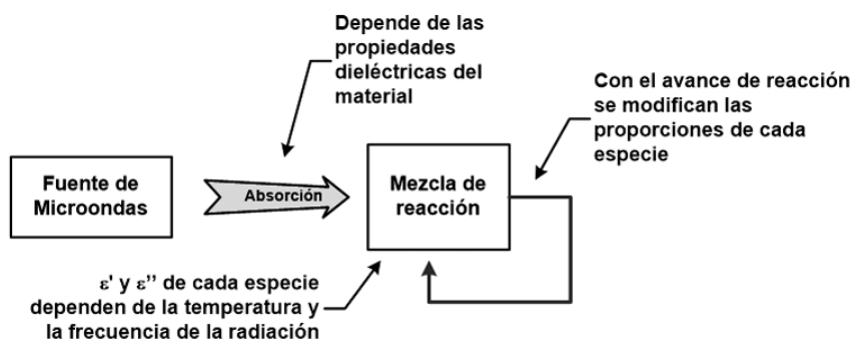


Figura 7.15. Esquema conceptual para un modelo de patrones de absorción de energía

7.10. Reactores comerciales

Desde el comienzo de la utilización de la radiación de microondas con fines de investigación en 1986 se han usado hornos hogareños. Si bien es válido este recurso como primera aproximación tecnológica para explorar esta tecnología en ciertas aplicaciones, los mismos son limitados por varias razones. En primer lugar no disponen de sensores de temperatura y presión; además del peligro inherente que ello implica, también es difícil reproducir las condiciones experimentales, ya que no se registra el perfil de temperatura a la cual está sometida la muestra durante la reacción. Tampoco disponen de un sistema de enfriamiento que permita una operación continua o por largos períodos, lo cual conlleva ciclos de operación manual de arranque y parada para verificar el avance de la reacción, lo que introduce variabilidad difícil de estimar.

Otra limitación es que en un horno hogareño la distribución de potencia en el interior de la cavidad no es uniforme y se pueden producir importantes gradientes de temperatura en la muestra a consecuencia de esto, dependiendo del tamaño y forma del recipiente. Para salvar estas dificultades, se ofrecen en el mercado varias alternativas comerciales. Todos estos equipos poseen cierto grado de sofisticación en alguno de los siguientes aspectos (Tabla 7.4).

A continuación haremos una revisión de los reactores comerciales, a escala laboratorio y para aplicaciones de tipo industrial.

7.10.1. Anton Paar®

El modelo más destacado es Synthos 3000 y su reciente versión optimizada Microwave Reaction System Multiwave PRO [259]. Posee amplia variedad de tipos de recipientes y rotores que permiten realizar la misma síntesis en paralelo en todos los recipientes o una variación de condiciones cada uno. Implementa control independiente de atmósfera de gas en cada recipiente de reacción, lo que permite llevar a cabo reacciones hasta presiones de 20 bar. Además dispone de agitador magnético programable y un sistema de seguridad para proteger al operador en caso de reacciones en condiciones extremas. Este equipo utiliza dos magnetrones con guías de onda optimizadas.

Tabla 7.4. Prestaciones generales de los reactores de microondas comerciales.

Control de temperatura	Fibra óptica o infrarojo
Temperatura de trabajo	Hasta 300°C, dependiendo del recipiente
Presión de trabajo	Hasta 120 bar
Volumen de recipiente	Usualmente, en el orden de 100 ml casos especiales, llegan hasta 2 litros
Cantidad de recipientes independientes	Entre 1 y 64, dependiendo de la compañía y el modelo
Sistema de enfriamiento	Según la compañía y el modelo
Control automático de operación y registro de variables de roceso por software	Todos

7.10.2 CEM Corporation®

Junto a la anterior, es una de las marcas líderes en el mercado para modelos a escala laboratorio. Presenta varios modelos con opciones que permite programar el escrutado de condiciones de reacción y realizarlo en forma totalmente automática, lo que ahorra una gran cantidad de trabajo manual [260]. También hay un modelo adaptado para flujo continuo denominado Voyager®, el cual también es totalmente automatizado y con la modalidad de *stop-flow*, que permite un modelo de flujo intermitente para reacciones con reactivos sólidos y en atmósfera inerte.

7.10.3 Milestone®

La empresa Milestone es líder en modelos de equipos para entornos industriales, presenta amplia alternativas de configuraciones diferentes en función de las aplicaciones y también dispone de un equipo para flujo continuo. Milestone MicroSynth® es la plataforma básica sobre la que se agregan módulos adicionales para distintas funciones [261]. Es así que esta arquitectura permite escalar las condiciones de reacción desde un modelo por lote a uno de flujo continuo. En su variante de escalado en paralelo brinda un volumen máximo de reacción de 1,6 litros. Esto se logra por la uniformidad de la cavidad y las guías de onda que minimizan la variabilidad entre los diferentes recipientes. En modo lote, el volumen máximo es de 2 litros, lo que está en el mismo orden de magnitud. La ventaja del modelo de proceso de flujo continuo es que se puede adecuar el tiempo de residencia del material en la zona de irradiación y con ello el tiempo de exposición a microondas desde 2 a 16 minutos, lo que está en el orden de lo requerido para muchas de las reacciones de química orgánica.

7.10.4. Biotage®

Esta empresa es otra de las que produce equipos para aplicaciones industriales. El equipo Advanced Kilobatch® es muy sólido tecnológicamente

y muy versátil en las opciones de programación de los ciclos de procesamiento [262]. Tiene gran variedad de recipientes que brindan versatilidad para acomodar diversas condiciones de reacción, lo que lo hace adecuado para desarrollos en la industria farmacéutica.

7.11. Perspectivas futuras

El presente capítulo discutió las diferentes aplicaciones de la radiación de microondas como herramienta novedosa para la síntesis rápida, reproducible y escalable de biomateriales poliméricos. Una limitación que debe ser abordada para extender la aplicabilidad de esta tecnología a la industria farmacéutica y biotecnológica es la disponibilidad comercial de reactores profesionales que permitan no sólo el control preciso de las condiciones de reacción sino también el escalado, ya que la producción a granel bajo estándares de alta calidad sigue siendo dificultosa debido a la falta de equipos apropiados. Hasta el momento se han diseñado procesos de síntesis por lote y reactores de flujo semi-continuo y continuo pero estos desarrollos han sido de grupos de investigación individuales, no son desarrollos a nivel industrial. Otra perspectiva interesante se refiere a la posible aplicación de esta tecnología en la química fina de polímeros para llevar a cabo modificaciones específicas como por ejemplo, la conjugación de ligandos para el direccionamiento de fármacos a células, tejidos y órganos. El establecimiento de la primera planta industrial por microondas para la síntesis de PLA en Japón, representa un punto de inflexión en las perspectivas del área aunque no existe información disponible sobre el estado de avance de dicho desarrollo inicial. Esto posiciona a esta tecnología como una de las más versátiles y prometedoras para la síntesis y procesamiento de biomateriales, pero al mismo tiempo como una de las menos explotadas dejando al alcance un campo de investigación muy extenso y fértil.

7.12. Referencias

- [1] O.A. El Seoud, T. Heinze, *Adv Polym Sci* 2005, 186, 103-149.
- [2] J.L. Tucker, *Org Process Res Dev* 2010, 14, 328-331.

- [3] T. Erdmenger, C. Guerrero-Sanchez, J. Vitz, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Chem Soc Rev* 2010, 39, 3317-3333.
- [4] R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett* 1986, 27, 279-282.
- [5] R.J. Giguere, T.L. Bray, S.M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett* 1986, 27, 4945-4958.
- [6] C.O. Kappe, *Angew Chem Int Ed* 2004, 43, 6250-6284.
- [7] V. Santagada, F. Frecentese, E. Perissutti, L. Favretto, G. Caliendo, *QSAR Comb Sci* 2004, 23, 919-944.
- [8] B. S. Sekhon, *Int J PharmTech Res* 2010, 2, 827-833.
- [9] V. Santagada, E. Perissutti, G. Caliendo, *Curr Med Chem* 2002, 9, 1251-1283.
- [10] V. Santagada, F. Frecentese, E. Perissutti, F. Fiorino, B. Severino, G. Caliendo, *Mini-Rev Med Chem* 2009, 9, 340-358.
- [11] N.R. Candeias, L.C. Branco, P.M.P. Gois, C.A.M. Afonso, A.F. Trindade, *Chem Rev* 2009, 109, 2703-2802.
- [12] D. Bogdal, P. Penczek, J. Pielichowski, A. Prociak, *Adv Polym Sci* 2003, 163, 193-263.
- [13] J.D. Moseley, S.J. Lawton, *Chem Today* 2007, 25, 16-19.
- [14] T.N. Glasnov, C.O. Kappe, *Macromol Rapid Commun* 2007, 28, 395-410.
- [15] T. Erdmenger, R.M. Paulus, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Aust J Chem* 2008, 61, 197-203.
- [16] R. Martínez-Palou, *Mol Divers* 2010, 14, 3-25.
- [17] N.J. Winterton, *Mater Sci* 2006, 16, 4281-4293.
- [18] D. Obermayer, B. Gutmann, C.O. Kappe, *Angew Chem Int Ed* 2009, 48, 8321-8324.
- [19] S. Mitragotri, J. Lahann, *Nat Mater* 2009, 8, 15-23.
- [20] J. Kohn, W.J. Welsh, D. Knight, *Biomaterials* 2007, 28, 4171-4177.
- [21] P.F. Holmes, M. Bohrer, J. Kohn, *Prog Polym Sci* 2008, 33, 787-796.
- [22] S.M. Moghimi, A.C. Hunter, J.C. Murray, *Pharmacol Rev* 2001, 53, 283-318.
- [23] O. Al-Hanbali, N.M. Onwuzo, K.J. Rutt, C.M. Dadswell, S.M. Moghimi, A.C. Hunter, *Analytical Biochem* 2007, 361, 287-293.
- [24] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Macromol Rapid Comm* 2004, 25, 1739-1764.
- [25] R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Macromol Rapid Commun* 2007, 28, 368-386.
- [26] S.J. Kalita, S. Verma, *Mat Sci Eng C* 2010, 30, 295-303.
- [27] J.L. Cabrera, R. Velázquez-Castill, E.M. Rivera-Munoz, *J Nanosci Nanotechnol* 2011, 11, 5555-5561.
- [28] Y.V. Bykov, K.I. Rybakov, V.E. Semenov, *Nanotechnologies in Rússia* 2011, 6, 647-61.
- [29] Website: National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). Microwave-assisted polymer synthesis: first commercial plant for mass production of lactic acid polymer using a microwave heating; 2009. http://www.aist.go.jp/aist_e/latest_research/2009/20091216/20091216.html (accessed November 2012).
- [30] M.A. Woodruff, D.W. Hutmacher, *Prog Polym Sci* 2010, 35, 1217-1256.
- [31] D.W. Hutmacher, *Biomaterials* 2000, 21, 2529-2543.
- [32] B.D. Ulery, L.S. Nair, C.T. Laurencin, *J Polym Sci B : Polym Phys* 2011, 49, 832-864.
- [33] H. Seyednejad, A.H. Ghassemi, C.F. Van Nostrum, T. Vermonden, W.E. Hennink, *J Control Release* 2011, 152, 168-176.

- [34] K. Madhavan Nampoothiri, N.R. Nair, R.P. John, *Bioresource Tech* 2010, 101, 8493-8501.
- [35] R.M. Rasal, A.V. Janorkar, D.E. Hirt, *Prog Polym Sci* 2010, 35, 338-356.
- [36] L. T. TLim, R. Auras, M. Rubino, *Prog Polym Sci* 2008, 33, 820-852.
- [37] A.P. Gupta, V. Kumar, *Eur Polym J* 2007, 43, 4053-4074.
- [38] H. Tsuji, *Macromol Biosci* 2005, 5, 569-597.
- [39] M.L. Gou, X.W. Wei, K. Men, B.L. Wang, F. Luo, X. Zhao, Y.Q. Wei, Z.Y. Qian, *Curr Drug Target* 2011, 12, 1131-1150.
- [40] X. Wei, C. Gong, M. Gou, S. Fu, Q. Guo, S. Shi, F. Luo, G. Guo, L.Y. Qiu, Z. Qian, *Int J Pharm* 2009, 381, 1-18.
- [41] C.K.S. Pillai, C.P. Sharma, *J Biomater Appl* 2010, 25, 291-366.
- [42] J. Tiainen, Y. Soini, P. Tormala, T. Waris, N. Ashammakhi, *J Biomed Mater Res B* 2004, 70, 49-55.
- [43] N. Ashammakhi, A.M. Gonzalez, P. Törmälä, I.T. Jackson, *Eur J Plastic Surg* 2004, 26, 383-390.
- [44] A. Pandey, G.C. Pandey, P.B. Aswath, *J Mech Behav Biomed Mater* 2008, 1, 227-33.
- [45] L.J. Liu, C. Zhang, L.Q. Liao, X.L. Wang, R.X. Zhuo, *Chin Chem Lett* 2001, 12, 663-4.
- [46] K.E. Uhrich, S.M. Cannizzaro, R.S. Langer, K.M. Shakesheff, *Chem Rev* 1999, 99, 3181-3198.
- [47] C. Zhang, L. Liao, L. Liu, *Macromol Rapid Commun* 2004, 25, 1402-2140.
- [48] B. Koroskenyi, S.P. McCarthy, *J Polym Environ* 2002, 10, 93-104.
- [49] L. Nikolic, I. Ristic, B. Adnadjevic, V. Nikolic, J. Jovanovic, M. Stankovic, *Sensors* 2010, 10, 5063-73.
- [50] Y. Zhang, P. Wang, N. Han, H. Lei, *Shiyou Huagong/Petrochem Tech* 2009, 38, 861-5.
- [51] M. Frediani, D. Sémeril, D. Matt, F. Rizzolo, A.M. Papini, P. Frediani, M. Santella, G. Giachi, L. Rosi, *E-Polymers* 2010, 019, 1-8.
- [52] S. Kéki, I. Bodnár, J. Borda, G. Deák, M. Zsuga, *Macromol Rapid Commun* 2001, 22, 1063-1065.
- [53] B. Ildikó, B. Jenó, K. Sándor, D. György, Z. Miklós, *Plast Rubber* 2002, 39, 341-348.
- [54] R. Nagahata, D. Sano, H. Suzuki, K. Takeuchi, *Macromol Rapid Commun* 2007, 28, 437-42.
- [55] L.H. Cao, P. Wang, W.B. Yuan, *Macromol Chem Phys* 2009, 210, 2058-62.
- [56] A. Pandey, P.B. Aswath, *J Biomater Sci Polym Ed* 2009, 20, 33-48.
- [57] R. Nagahata, S. Suemitsu, K. Takeuchi, *Polymer* 2010, 51, 329-33.
- [58] X.G. Yang, L.J. Liu, *Polym Bull* 2008, 61, 177-88. [
- [59] K. Hirao, K. Masutani, H. Ohara, *J Chem Eng Jpn* 2009, 42, 687-90.
- [60] D. Perrin, J. English. In: A. Domb, Y. Kost, D. Wiseman (Eds.), *Handbook of biodegradable polymers. Drug targeting and delivery*, vol. 7, 1997, p. 63-77.
- [61] A. Carcaboso, D.A. Chiappetta, C. Höcht, M.M. Blake, M.M. Boccia, C.M. Baratti, A. Sosnik, *Eur J Pharm Biopharm* 2008, 70, 666-673.
- [62] A. Carcaboso, D.A. Chiappetta, A.W. Opezzo, C. Höcht, A.C. Fandiño, J.O. Croxatto, M.C. Rubio, A. Sosnik, G.F. Bramuglia, D.H. Abramson, G.L. Chantada, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010, 51, 2126-2134.
- [63] P. Albert, H. Warth, R. Mülhaupt, R. Janda, *Macromol Chem Phys* 1996, 197, 1633-41.

- [64] D. Barbier-Baudry, C.H. Brachais, A. Cretu, A. Loupy, D. Stuerge, *Macromol Rapid Commun* 2002, 23, 200–204.
- [65] L.Q. Liao, L.J. Liu, C. Zhang, F. He, R.X. Zhuo, K. Wan, *J Polym Sci Part A Polym Chem* 2002, 40, 1749–1755.
- [66] G. Sivalingam, N. Agarwal, G. Madras, *J Appl Polym Sci* 2003, 91, 1450–1456.
- [67] P. Kerep, H. Ritter, *Macromol Rapid Commun* 2006, 7, 707–710.
- [68] L. Liao, L. Liu, C. Zhang, S. Gong, *Macromol Rapid Commun* 2006, 27, 2060–2064.
- [69] X. Fang, C.D. Simone, E. Vaccaro, S.J. Huang, D.A. Scola, *J Polym Sci Part A Polym Chem* 2002, 40, 2264–2275.
- [70] H. Li, L. Liao, L. Liu, *Macromol Rapid Commun* 2007, 28, 411–416.
- [71] L.Q. Liao, L.J. Liu, C. Zhang, F. He, R.X. Zhuo, *J Appl Polym Sci* 2003, 90, 2657–2664.
- [72] Y. Song, L.J. Liu, R.X. Zhuo, *Chin Chem Lett* 2003, 14, 32–34.
- [73] Y. Song, L. Liu, X. Weng, R. Zhuo, *J Biomater Sci Polym Ed* 2003, 14, 241–253.
- [74] Z.J. Yu, L.J. Liu, *Eur Polym J* 2004, 40, 2213–2220.
- [75] Q. Xu, C. Zhang, S. Cai, P. Zhu, L. Liu, *J Ind Eng Chem* 2010, 16, 872–875.
- [76] L.J. Liu, S.J. Cai, Y. Tan, J.J. Du, H.Q. Dong, X.J. Wu, M.Y. Wu, L.Q. Liao, *J Polym Sci Part B Polym Phys* 2009, 47, 6214–6222.
- [77] Y. Tan, S. Cai, L. Liao, Q. Wang, L. Liu, *Polym J* 2009, 41, 849–854.
- [78] Z.J. Yu, L.J. Liu, R.X. Zhuo, *J Polym Sci Part B Polym Phys* 2002, 41, 13–21.
- [79] L.J. Liu, S.J. Cai, Y. Tan, J.J. Du, H.Q. Dong, X.J. Wu, M.Y. Wu, L.Q. Liao, *J Polym Sci Part B Polym Phys* 2009, 47, 6214–6222.
- [80] Y. Tan, S. Cai, L. Liao, Q. Wang, L. Liu, *Polym J* 2009, 41, 849–854.
- [81] D. Cohn, H. Younes, *J Biomed Mater Res* 1988, 22, 993–1009.
- [82] D. Cohn, T. Stern, M.F. González, J. Epstein, *J Biomed Mater Res* 2002, 59, 273–281.
- [83] A. Sosnik, D. Cohn, *Polymer* 2003, 44, 7033–7042.
- [84] D. Cohn, A. Hotovely-Salomon, *Polymer* 2005, 46, 2068–2075.
- [85] D. Cohn, A. Hotovely-Salomon, *Biomaterials* 2005, 26, 2297–2305.
- [86] F. Ahmed, D.E. Discher, *J Control Release* 2004, 96, 37–53.
- [87] S.J. Bae, M.K. Joo, Y. Jeong, S.W. Kim, W.K. Lee, Y.S. Sohn, B. Jeong, *Macromolecules* 2006, 39, 4873–4879.
- [88] A.S. Mikhail, C. Allen, *Biomacromolecules* 2010, 11, 1273–1280.
- [89] Z. Yu, L. Liu, *J Biomater Sci Polym Ed* 2005, 16, 957–71.
- [90] M.A. Moretton, R.J. Glisoni, D.A. Chiappetta, A. Sosnik, *Colloids Surf B: Biointerfaces* 2010, 79, 467–479.
- [91] M.A. Moretton, Tesis doctoral, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, 2013.
- [92] G. Gotelli, P. Bonelli, G. Abraham, A. Sosnik, *J Appl Polym Sci* 2011, 121, 1321–1329.
- [93] H. Ahmed, B. Trathnigg, C.O. Kappe, R. Saf, *Eur Polym J* 2009, 45, 2338–2347.
- [94] N. Adams, U.S. Schubert, *Adv Drug Deliv Rev* 2007, 59, 1504–1520.
- [95] H. Schlaad, C. Diehl, A. Gress, M. Meyer, A. Levent Demirel, Y. Nur, A. Bertin, *Macromol Rapid Commun* 2010, 31, 511–525.
- [96] R. Hoogenboom, *Angew Chem Int Ed* 2009, 48, 7978–7994.

- [97] R. Jordan, K. Martin, J.H. Rader, K.K. Unger, *Macromolecules* 2001, 34, 8858–8865.
- [98] C. Giardi, V. Lapinte, C. Charnay, J.J. Robin, *React Funct Polym* 2009, 69, 643–649.
- [99] G. Volet, V. Chanthavong, V. Wintgens, C. Amiel, *Macromolecules* 2005, 38, 5190–5197.
- [100] R. Luxenhofer, A. Schulz, C. Roques, S. Li, T.K. Bronich, E.V. Batrakova, R. Jordan, A.V. Kabanov, *Biomaterials* 2010, 31, 4972–4979.
- [101] H. Huang, R. Hoogenboom, M.A.M. Leenen, P. Guillet, A.M. Jonas, U.S. Schubert, J.F. Gohy, *J Am Chem Soc* 2006, 128, 3784–3788.
- [102] R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, M.A.M. Leenen, H.M.L. Thijs, H. Huang, C.A. Fustin, P. Guillet, J.F. Gohy, U.S. Schubert, *Macromolecules* 2007, 40, 2837–2843.
- [103] M. Lobert, R. Hoogenboom, C.A. Fustin, J.F. Gohy, U.S. Schubert, *J Polym Sci Part A Polym Chem* 2008, 46, 5859–5868.
- [104] C.R. Becer, R.M. Paulus, S. Hoppener, R. Hoogenboom, C.A. Fustin, J.F. Gohy, U.S. Schubert, *Macromolecules* 2008, 41, 5210–5215.
- [105] K. Kempe, S. Jacobs, H.M.L. Lambermont-Thijs, M.M.W.M. Fijten, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Macromolecules* 2010, 43, 4098–4104.
- [106] J. Rueda, R. Suica, H. Komber, B. Voit, *Macromol Chem Phys* 2003, 204, 954–60.
- [107] B. Brissault, A. Kichler, C. Leborgne, O. Danos, H. Cheradame, J. Gau, L. Auvray, C. Guis, *Biomacromolecules* 2006, 7, 2863–2870.
- [108] S. Zalipsky, C.B. Hansen, J.M. Oaks, T.M. Allen, *J Pharm Sci* 1996, 85, 133–137.
- [109] F.C. Gaertner, R. Luxenhofer, B. Blechert, R. Jordan, M. Essler, *J Control Release* 2007, 119, 291–300.
- [110] A. Mero, G. Pasut, K. Dalla Via, M.W.M. Fijten, U.S. Schubert, R. Hoogenboom, F.M. Veronese, *J Control Release* 2008, 125, 87–95.
- [111] R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, M.A.M. Leenen, M.A.R. Meier, U.S. Schubert, *J Comb Chem* 2005, 7, 10–13.
- [112] R. Hoogenboom, M.P. Renzo, A. Pilotti, U.S. Schubert, *Macromol Rapid Commun* 2006, 27, 1556–1566.
- [113] M.P. Renzo, T. Erdmenger, C.R. Becer, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Macromol Rapid Commun* 2007, 28, 484–491.
- [114] C. Guerrero-Sanchez, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Chem Commun* 2006, 36, 3797–3799.
- [115] R.J. Zdrahala, I.J. Zdrahala, *J Biomater Appl* 1999, 14, 67–90.
- [116] S.A. Guelcher, *Tissue Eng B: Reviews* 2008, 14, 3–17.
- [117] M. Atai, M. Ahmadi, S. Babanzadeh, D.C. Watts, *Dental Mater* 2007, 24, 1030–1041.
- [118] S. Kiran, N.R. James, A. Jayakrishnan, R. Joseph, *J Biomed Mater Res A* 2012, 100, 34723479.
- [119] J.P. Santerre, K.A. Woodhouse, G. Laroche, R.S. Labow, *Biomaterials* 2005, 26, 7457–7470.
- [120] I.C. Parrag, K.A. Woodhouse, *J Biomater Sci Polym Ed* 2010, 21, 843–862.
- [121] P.C. Caracciolo, A.A.A. de Queiroz, O.Z. Higa, F. Buffa, G.A. Abraham, *Acta Biomater* 2008, 4, 976–988.
- [122] P.C. Caracciolo, F. Buffa, G.A. Abraham, *J Mater Sci Mater Med* 2009, 20, 145–155.
- [123] P.C. Caracciolo, V. Thomas, Y.K. Vohra, F. Buffa, G.A. Abraham, *J Mater Sci Mater Med* 2009, 20, 2129–2137.
- [124] B. Silinski, C. Kuzmycz, A. Gourdenne, *Eur Polym J* 1987, 23, 273–277.

- [125] S. Mallakpour, F. Rafiemanzelat, *Iran Polym J* 2005, 14, 909–919.
- [126] S. Mallakpour, F. Rafiemanzelat, K. Faghihi, *Dyes Pigments* 2007, 74, 713–722.
- [127] S. Mallakpour, Z. Rafiee, *Polymer* 2007, 48, 5530–5540.
- [128] J.M.S.S. Esperança, J.N.C. Lopes, M. Tariq, L.M.N.B.F. Santos, J.W. Magee, L.P.N. Rebelo, *J Chem Eng Data* 2010, 55, 3–12.
- [129] K. Hiroki, Y. Ichikawa, H. Yamashita, J. Sugiyama, *Macromol Rapid Commun* 2008, 29, 809–814.
- [130] K.J. Zhu, R.W. Hendren, K. Jensen, C.G. Pitt, *Macromolecules* 1991, 24, 1736–1740.
- [131] F.Q. Yu, R.X. Zhuo, *Polym J* 2003, 35, 671–676.
- [132] X.L. Wang, R.X. Zhuo, L.J. Liu, F. He, G. Liu, *J Polym Sci Part A Polym Chem* 2002, 40, 70–75.
- [133] J. Watanabe, S. Amemori, M. Akashi, *Polymer* 2008, 49, 3709–3715.
- [134] S.L. Bourke, J. Kohn, *Adv Drug Deliv Rev* 2003, 55, 447–466.
- [135] C. Yu, J. Kohn, *Biomaterials* 1999, 20, 253–264.
- [136] V. Tangpasuthadol, S.M. Pendharkar, R.C. Peterson, J. Kohn, *Biomaterials* 2000, 21, 2379–2387.
- [137] R.I. Sharma, J. Kohn, P.V. Moghe, *J Biomed Mater Res A* 2004, 69, 114–123.
- [138] W.Y. Seowa, Y.Y. Yang, *J Control Release* 2009, 139, 40–47.
- [139] C. Zhang, L.J. Liu, L.Q. Liao, R.X. Zhuo, *Polym Prepr Am Chem Soc* 2003, 44, 874–875.
- [140] L. Liao, C. Zhang, S. Gong, *Eur Polym J* 2007, 43, 4289–4296.
- [141] L. Liao, C. Zhang, S. Gong, *J Polym Sci Part A Polym Chem* 2007, 45, 5857–5863.
- [142] L. Liao, C. Zhang, S. Gong, *React Funct Polym* 2008, 68, 751–758.
- [143] C. Zhang, L. Liao, S. Gong, *J Appl Polym Sci* 2008, 110, 1236–1241.
- [144] S.A. Rahman, A. El Kafrawy, A. Hattaba, M.F. Anwer, *Amino Acids* 2007, 33, 531–536.
- [145] A. Perdih, M. Sollner Dolenc, *Curr Org Chem* 2007, 11, 801–832.
- [146] M. Ito, N. Handa, H. Yanagawa, *J Mol Evol* 1990, 31, 187–194.
- [147] K. Muthusamy, F. Albericio, P.I. Arvidsson, P. Govender, H.G. Kruger, G.E. Maguire, T. Govender, *Pept Sci* 2010, 94, 323–330.
- [148] S.J. Tantry, R.V. Ramana Rao, V.V. Suresh Babu, *Arkivoc* 2005, 1, 21–30.
- [149] K.A. Woodhouse, P. Klement, V. Chen, M.B. Gorbet, F.W. Keeley, R. Stahl, J.D. Fromstein, C.M. Bellingham, *Biomaterials* 2004, 25, 4543–4553.
- [150] J.L. Osborne, R. Farmer, K.A. Woodhouse, *Acta Biomater* 2008, 4, 49–57.
- [151] S.M. Thombre, B.D. Sarwade, *J Macromol Sci Part A* 2005, 42, 1299–1315.
- [152] M.H. Sung, C. Park, C.J. Kim, H. Poo, K. Soda, M. Ashiuchi, *Chemical Rec* 2005, 5, 352–366.
- [153] T. Kurosaki, T. Kitahara, S. Kawakami, Y. Higuchi, A. Yamaguchi, H. Nakagawa, Y. Kodama, T. Hamamoto, M. Hashida, H. Sasaki, *J Control Release* 2010, 142, 404–410.
- [154] B. Manocha, A. Margaritis, *J Nanomater* 2010, 780171, 1–9.
- [155] J. Guo, Y. Wei, D. Zhou, P. Cai, X. Jing, X.S. Chen, Y. Huang, *Biomacromolecules* 2011, 12, 737–746.
- [156] S.L. Pedersen, A. Pernille Tofteng, L. Malik, K.J. Jensen, *Chem Soc Rev* 2012, 41, 1826–1844.

- [157] S. Zalipsky, *Bioconj Chem* 1995, 6, 150–165.
- [158] K. Knop, R. Hoogenboom, D. Fischer, U.S. Schubert, *Angew Chem Int Ed* 2010, 49, 6288–6308.
- [159] J.M. Harris. In: S. Zalipsky, J.M. Harris editors, *Poly(ethylene glycol): chemistry and biological applications*. ACS symposium series, vol. 680. Washington, DC: American Chemical Society; 1997. p. 1–13.
- [160] D.F. Williams, *The Williams dictionary of biomaterials*, Liverpool University Press, 1999.
- [161] M.M. Dharman, J.Y. Ahn, M.K. Lee, H.L. Shim, K.H. Kim, I. Kim, D.W. Park, *Res Chem Intermed* 2008, 34, 835–844.
- [162] S. Chatti, M. Bortolussi, A. Loupy, J.C. Blais, D. Bogdal, M. Majdoub, *Eur Polym J* 2002, 38, 1851–1861.
- [163] S. Chatti, M. Bortolussi, A. Loupy, J.C. Blais, D. Bogdal, P. Roger, *J Appl Polym Sci* 2003, 90, 1255–1266.
- [164] H.B. Rosen, J. Chang, G.E. Wnek, R.J. Linhardt, R. Langer, *Biomaterials* 1983, 4, 131–133.
- [165] N. Kumar, R.S. Langer, A.J. Domb, *Adv Drug Deliv Rev* 2002, 54, 889–910.
- [166] J. Prakash Jaina, S. Modia, A.J. Domb, N. Kumar, *J Control Release* 2005, 103, 541–563.
- [167] Website: Guilford Pharmaceuticals, About GLIADEL[®] Wafer, <http://www.gliadel.com>, (Último acceso Diciembre 10, 2012).
- [168] M. Westphal, D.C. Hilt, E. Bortey, P. Delavault, R. Olivares, P.C. Warnke, I.R. Whittle, J. Jäskeläinen, Z. Ram, *Neuro-Oncology* 2003, 5, 79–88
- [169] B.M. Vogel, S.K. Mallapragada, B. Narasimhan, *Macromol Rapid Commun* 2004, 25, 330–333.
- [170] G.A. Abraham, A. Gallardo, J. San Román, A. Fernández-Mayoralas, M. Zurita, J. Vaquero, *J Biomed Mater Res A* 2003, 64, 638–647.
- [171] V. Singh, A. Tiwaria, D.N. Tripathi, R. Sanghi, *Carbohydr Polym* 2004, 58, 1–6.
- [172] V. Singh, D.N. Tripathi, A. Tiwari, R. Sanghi, *J Appl Polym Sci* 2005, 95, 820–825.
- [173] V. Singh, A. Tiwari A, D.N. Tripathi, R. Sanghi, *Polymer* 2006, 47, 254–260.
- [174] V. Singh, D.N. Tripathi, A. Tiwari, R. Sangh, *Carbohydr Polym* 2006, 65, 35–41.
- [175] K. Xu, W.D. Zhang, Y.M. Yue, P.X Wang, *J Appl Polym Sci* 2005, 98, 1050–1054.
- [176] A. Mishra, J.H. Clark, A. Vij, S. Daswal, *Polym Adv Tech* 2007, 19, 99–104.
- [177] V. Vijan, S. Kaity, S. Biswas, J. Isaac, A. Ghosh, *Carbohydr Polym* 2012, 90, 496–506.
- [178] K. Duan, H. Chen, J. Huang, J. Yu, S. Liu, D. Wang, Y. Li, *Carbohydr Polym* 2010, 80, 498–503.
- [179] L. Liu, Y. Li, Y. Fang, L. Chen, *Carbohydr Polym* 2005, 60, 351–356.
- [180] B.H. Luo, C.H. Zhong, Z.G. He, C.R. Zhou, *Bioinform Biomed Eng* 2009, 5163057, 1–3.
- [181] Z. Yu, L. Liu, *J Appl Polym Sci* 2007, 104, 3973–3979.
- [182] P.R. Chang, Z. Zhou, P. Xu, Y. Chen, S. Zhou, J. Huang, *J Appl Polym Sci* 2009, 113, 2973–2979.
- [183] N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, *Eur J Pharm Biopharm* 2000, 50, 27–46.
- [184] N.A. Peppas, J.Z. Hilt, A. Khademhosseini, R. Langer, *Adv Mater* 2006, 18, 1345–1360.
- [185] B.V. Slaughter, S.S. Khurshid, O.Z. Fisher, A. Khademhosseini, N.A. Peppas, *Adv Mater* 2009, 21, 3307–3329.

- [186] A. Crabbe, P. Thompson, *Optometry Vision Sci* 2004, 81, 471–477.
- [187] K. Prasad, G. Mehta, R. Meena, A.K. Siddhanta, *J Appl Polym Sci* 2006, 102, 3654–3663.
- [188] R. Meena, K. Prasad, G. Mehta, A.K. Siddhanta. *J Appl Polym Sci* 2006, 102, 5144–5152.
- [189] O. Kretschmann, S. Schmitz, H. Ritter, *Macromol Rapid Comm* 2007, 28, 1265–1269.
- [190] A. Sosnik, D. Cohn, J. San Román, G.A. Abraham, *J Biomater Sci Polym Ed* 2003, 14, 227–239.
- [191] A. Sosnik, D. Cohn, *Biomaterials* 2004, 25, 2851–2858.
- [192] D. Cohn, A. Sosnik, S. Garty, *Biomacromolecules* 2005, 6, 1168–1175.
- [193] A. Sosnik, M.V. Sefton, *Biomaterials* 2005, 26, 7425–7435.
- [194] A. Sosnik, B. Leung, A.P. McGuigan, M.V. Sefton, *Tissue Eng* 2005, 11, 1807–1816.
- [195] S. Lin-Gibson, S.I. Bencherif, J.A. Cooper, S.J. Wetzel, J.M. Antonucci, B.M. Vogel, F. Horkay, N.R. Washburn, *Biomacromolecules* 2004, 5, 1280–1287.
- [196] A. Sosnik, *ARS Pharm* 2007, 48, 83–102.
- [197] S. Shi, L. Liu, *J Appl Polym Sci* 2006, 102, 4177–4184.
- [198] Z. Zhao, Z. Li, Q. Xia, H. Xi, Y. Lin, *Eur Polym J* 2008, 44, 1217–1224.
- [199] Z.X. Zhao, Z. Li, Q.B. Xia, E. Bajalis, H.X. Xi, Y.S. Lin, *Chem Eng J* 2008, 142, 263–270.
- [200] J. Jovanovic, B. Adnadjevic, *J Appl Polym Sci* 2010, 116, 55–63.
- [201] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew Chem Int Ed* 2001, 40, 2004–2021.
- [202] M. Bardts, H. Ritter, *Macromol Chem Phys* 2010, 211, 778–781.
- [203] A. Sosnik, A. Carcaboso, D.A. Chiappetta, *Recent Pat Biomed Eng* 2008, 1, 43–59.
- [204] M. Antonietti, K. Tañer, *Macromol Chem Phys* 2003, 204, 207–219.
- [205] X.J. Xu, L.M. Gan, *Curr Op Colloid Interf Sci* 2005, 10, 239–244.
- [206] H.L. Kutscher, P. Chao, M. Deshmukh, Y. Singh, P. Hu, L.B. Josephc, D.C. Reimerd, S. Steina, D.L. Laskin, P.J. Sinko, *J Control Release* 2010, 143, 31–37.
- [207] L.C. du Toit, V. Pillay, Y.E. Choonara, *Adv Drug Deliv Rev* 2010, 62, 532–546.
- [208] A. Elaissari, H. Fessi, *Macromol Symp* 2010, 288, 115–120.
- [209] P. Tallury, A. Malhotra, L.M. Byrne, A. Santra, *Adv Drug Deliv Rev* 2010, 62, 424–437.
- [210] W. Zhang, J. Gao, C. Wu, *Macromolecules* 1997, 30, 6388–6390.
- [211] R. Correa, G. Gonzalez, V. Dougar, *Polymer* 1998, 39, 1471–1474.
- [212] J. Palacios, C. Valverde, *New Polym Mater* 1996, 5, 93–101.
- [213] Z. Cheng, X. Zhu, M. Chen, J. Chen, L. Zhang, *Polymer* 2003, 44, 2243–2247.
- [214] J. Bao, A. Zhang, *J Appl Polym Sci* 2004, 93, 2815–2820.
- [215] W.D. He, C.Y. Pan, T. Lu, *J Appl Polym Sci* 2001, 80, 2455–2459.
- [216] Z. Deng, X. Hu, L. Li, C. Yi, Z. Xu, *Acta Polym Sin* 2005, 2, 293–296.
- [217] C. Yi, Z. Deng, Z. Xu, *Colloid Polym Sci* 2005, 283, 1259–1266.
- [218] B. Yang, H. He, R. Chen, D. Jia, *E-Polymers* 2008, 057, 1–8.
- [219] Y. Tang, S. Luo, Z. Fu, M. Shao, Y. Sun, *Acta Polym Sin* 2003, 6, 887–890.
- [220] H. Zhao, H. Chen, Z. Li, W. Su, Q. Zhang, *Eur Polym J* 2006, 42, 2192–2198.
- [221] Z. An, Q. Shi, W. Tang, C.K. Tsung, C.J. Hawker, G.D. Stucky, *J Am Chem Soc* 2007, 129, 14493–14499.

- [222] W. Zhang, C. Wu, T. Ngai, C. Lou, *Acta Phys Chim Sin* 2000, 16, 116–120.
- [223] L.S. You, H.Q. Wu, W.M. Zhang, Z. Fu, L.J. Shen, *Chin J Chem* 2001, 19, 814–816.
- [224] X. Zhu, J. Chen, Z. Cheng, J. Lu, J. Zhu, *J Appl Polym Sci* 2003, 89, 28–35.
- [225] Labes MM, Love P, Nichols LF. *Chem Rev* 1979;79:1–15.
- [226] V.F.F. Barbosa, K.J.D. MacKenzie, C. Thaumaturgo, *Int J Inorg Mat* 2000, 2, 309–317.
- [227] R.D. Archer, *Inorganic and organometallic polymers*. NewYork: John Wiley & Sons; 2001.
- [228] H.R. Allcock, *J Inorg Organomet Polym* 1992, 2, 197–211.
- [229] H.R. Allcock, *Appl Organomet Chem* 1998, 12, 659–666.
- [230] H.R. Allcock, *Soft Mat* 2012, 8, 7521–7532.
- [231] J. Liu, K. Li, H. Wang, M. Zhu, H. Xu, H. Yan, *Nanotechnology* 2005, 16, 82–87.
- [232] B. Li, X. Chen, B. Guo, X. Wang, H. Fan, X. Zhang, *Acta Biomater* 2009, 5, 134–143.
- [233] M. Geppi, G. Mollica, S. Borsacchi, M. Marini, M. Zoselli, F. Pilati, *J Mater Res* 2007, 22, 3516–3525.
- [234] E. Mily, A. González, J.J. Iruin, L. Hirsuta, M.J. Fernández-Berridi, *J Sol–Gel Sci Technol* 2010, 53, 667–672.
- [235] L. Feng, B. Pamidighantam, P.C. Lauterbur, *Anal Bioanal Chem* 2010, 396, 1607–1612.
- [236] C. Migliaresi, H. Alexander, *Composites*. In: B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen, J.E. Lemons, editors. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*, 2nd Ed. London: Elsevier Academic Press 2004, 181–97.
- [237] D.A. Papargyris, R.J. Day, A. Nesbitt, D. Bakavos, *Compos Sci Technol* 2008, 68, 1854–1861.
- [238] H.C. Park, H.H. Jin, Y.T. Hyun, W.K. Lee, S.Y. Yoon, *Key Eng Mater* 2007, 342–343, 205–208.
- [239] J. Li, X.L. Lu, Y.F. Zheng, *Appl Surf Sci* 2008, 255, 494–497.
- [240] F. Buffa, H. Hu, D.E. Resasco, *Macromolecules* 2005, 38, 8258–8263.
- [241] H. Zeng, C. Gao, D. Yan, *Adv Funct Mater* 2006, 16, 812–818.
- [242] K. Chrissafis, G. Antoniadis, K.M. Paraskevopoulos, A. Vassiliou, D.N. Bikiaris, *Compos Sci Technol* 2007, 67, 2165–2174.
- [243] X.L. Wang, F.Y. Huang, Y. Zhou, Y.Z. Wang, *J Macromol Sci Part B* 2009, 48, 710–722.
- [244] L. Liao, C. Zhang, S. Gong, *Macromol Chem Phys* 2007, 208, 1301–9.
- [245] J. Yu, F. Ai, A. Dufresne, S. Gao, J. Huang, P.R. Chang, *Macromol Mater Eng* 2008, 293, 763–770.
- [246] Q.L. Tang, K.W. Wang, Y.J. Zhu, F. Chen, *Mater Lett* 2009, 63, 1332–1334.
- [247] Y. Kajiwara, A. Nagai, Y. Chujo, *Polym J* 2009, 41, 1080–1084.
- [248] P. Cheang, K.A. Khor, *Mater Sci Eng A* 2003, 345, 47–54.
- [249] A. Guha, S. Nayar, H.N. Thatoi, *Bioinsp Biomim* 2010, 5, 24001/1–6.
- [250] D.W. Hutmacher, *Biomaterials* 2000, 21, 2529–2543.
- [251] P.B. Malafaya, C. Elvira, A. Gallardo, J. San Roman, R.L. Reis, *J Biomater Sci Polym Ed* 2001, 12, 1227–1241.
- [252] V.M. Correlo, M.E. Gomes, K. Tuzlakoglu, J.M. Olivera, P.M. Malafaya, J.F. Mano, N.M. Neves, R.L. Reis. In: Jenkins M, editor. *Biomedical polymers*. Cambridge, England, CRC Press, Woodhead Publishing Limited, 2007, 197–217.

- [253] M.A. Vandelli, M. Romagnoli, A. Monti, M. Gozzi, P. Guerra, F. Rivasi, F.J. Forni, *Control Release* 2004, 96, 67–84.
- [254] S. Nurjaya, T.W. Wong, *Carbohydr Polym* 2005, 62, 245–257.
- [255] P.K. Chu, J.Y. Chen, L.P. Wang, N. Huang, *Mat Sci Eng R* 2002, 36, 143–206.
- [256] B.T. Ginn, O. Steinbock, *Langmuir* 2003, 19, 8117–8118.
- [257] H.S. Baek, Y.H. Park, C.S. Ki, J.C. Park, D.K. Rah, *Surf Coat Technol* 2008, 202, 5794–5797.
- [258] J. Suhm, M. Moller, H. Linn, *International Scientific Colloquium, Modelling for Electromagnetic Processing, Hannover, 2003, March 24-26.*
- [259] Website: http://www.anton-paar.com/Microwave-Reaction-System-Multiwave-PRO/Sample-Preparation/60_Corporate_en?product_id=467#Features (último acceso Diciembre 2012).
- [260] Website: <http://cem.com/voyager.html> (último acceso Diciembre 2012).
- [261] Website: <http://milestonesci.com/index.php/product-menu/synth.html> (último acceso Diciembre 2012).
- [262] Website: <http://www.biotage.com/DynPage.aspx?id=56907> (último acceso Diciembre 2012).