

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA  
INDUSTRIAL DE BARCELONA

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE CATALUÑA

**“Synthesis, characterization and biomedical  
applications of microbial polymalic  
and polyglutamic acids derivatives.”**

Presentado por: José Antonio Portilla Arias

Trabajo realizado bajo la dirección de los Drs.  
Sebastián Muñoz Guerra y Montserrat García Álvarez

Barcelona, Febrero 2008

## **Introducción**

En el mundo de la ciencia que esta en constantes cambios, las contribuciones de los científicos e ingenieros están aportando nuevas soluciones a los principales problemas médicos. La biología y la medicina están empezando a interpretar los problemas de salud como problemas de la ciencia molecular, creando nuevas formas de tratar y curar las enfermedades, estos avances van en paralelo con los avances en biomateriales los cuales están aportando una gran variedad de soluciones a las enfermedades y prolongando la vida.

De particular interés es el papel central que tienen los biomateriales en especial los biopolímeros, en el desarrollo de nuevos tratamientos en los últimos 30 años. Los biopolímeros están siendo usados en muchas preparaciones biomédicas y farmacéuticas, jugando un papel central en dispositivos extracorpóreos, desde lentes de contacto hasta riñones artificiales, son componentes esenciales de implantes, desde implantes vesiculares hasta marcapasos, y son la base de la liberación controlada de fármacos, desde hidrogeles a nanopartículas.

En los últimos años, nuevas técnicas sintéticas han sido empleadas para conferir propiedades químicas, físicas y biológicas a los biomateriales. Los materiales han sido sintetizados directamente con los grupos funcionales deseados desde el inicio, o bien indirectamente, mediante modificaciones químicas a partir de estructuras previamente existentes.

Una interesante estrategia para desarrollar biomateriales útiles, es la biosíntesis de polímeros, porque estas macromoléculas presentan varias ventajas: reabsorbabilidad biológica, hidrodegradabilidad, ausencia de inmunogenicidad y peso molecular apropiado. La modificación química de éstos polímeros permite la formación de distintos productos con muy diversas propiedades.

El propósito de este trabajo es estudiar el potencial como biomateriales de los ácidos poli( $\beta$ ,L-málico), poli( $\gamma$ -glutamico) y sus derivados. Los objetivos de ésta tesis son:

- I. Síntesis y caracterización de ésteres metílicos del ácido poli( $\beta$ ,L-málico) con distintos grados de conversión.
- II. Síntesis y caracterización de complejos iónicos del ácido poli( $\beta$ ,L-málico) y surfactantes de alquiltrimetilamonio con cadenas alquílicas lineales de números pares de carbonos desde 14 hasta 22.

- III. Síntesis y caracterización ésteres alquílicos del poli( $\gamma$ -glutámico).
- IV. Estudio de las degradaciones térmica e hidrolítica del PMLA y sus derivados. Comparación con el PGGA y sus derivados.
- V. Desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos y proteínas basados en derivados de PMLA y PGGA.

Los **capítulos 2 y 3** dan un repaso al trabajo publicado sobre la estructura química y las propiedades del PMLA y el PGGA respectivamente, abarcando aspectos como los métodos sintéticos y biosintéticos conocidos para su preparación, los diferentes derivados y las modificaciones químicas realizadas hasta la fecha con el propósito de extender su uso en la manufactura de dispositivos biomédicos de última generación.

El **capítulo 4** abarca la modificación química del ácido poli( $\beta$ ,L-málico) para formar los ésteres metílicos con grados de conversión del 25, 50, 75 y 100%. El estudio de sus propiedades, así como la preparación de microesferas para emplearlas como dispensadores de fármacos.

El **capítulo 5** trata sobre el estudio de la síntesis, caracterización y aspectos estructurales de complejos iónicos del ácido poli( $\beta$ ,L-málico) y surfactantes de alquiltrimetilamonio con cadenas alquílicas lineales de números pares de carbonos desde 14 hasta 22.

Los **capítulos 6 y 7** estudian la descomposición térmica de los polimalatos y los poliglutamatos respectivamente. El propósito es caracterizar el comportamiento térmico de dichos sistemas y estudiar los mecanismos implicados en el proceso de degradación térmica.

El **capítulo 8** trata de la preparación de nanopartículas del PMLA metilado a un 75%. Se estudia la degradabilidad de estas partículas y su interacción con varias proteínas son estudiadas. Encapsulación, adsorción física e inmovilización covalente son los métodos explorados para estudiar la interacción proteína-nanopartícula.

El **capítulo 9** se dedica a la preparación y estudio de nanopartículas constituidas por distintos ésteres alquílicos del PGGA, que se emplearán como transportadores y dosificadores de proteínas y fármacos.

El **capítulo 10** estudia la degradación hidrolítica en distintas condiciones de incubación, de complejos iónicos de PMLA con surfactantes de alquiltrimetilamonio con cadenas alquílicas lineales de 14 y 18 átomos de carbono y su potencial como sistemas de liberación controlada de fármacos

Las conclusiones de la tesis se presentan en el **capítulo 11**.