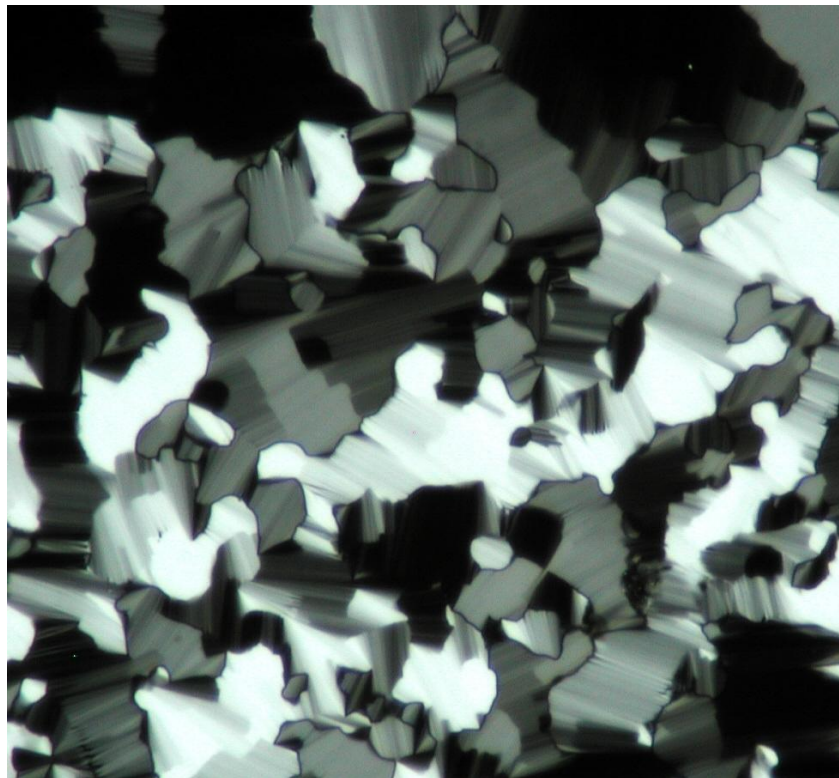




Nuevos materiales y sus aplicaciones



Nuevos materiales y sus aplicaciones

Francisco López Carrasquero
Grupo de Polímeros
Departamento de Química
Facultad de Ciencias
Universidad de los Andes, Mérida

XIV Escuela Venezolana
para la Enseñanza de la Química
Mérida, del 10 al 14 de Noviembre de 2013

Edición 2013

El libro **Nuevos Materiales y sus Aplicaciones**, fue escrito especialmente como material de apoyo de uno de los cursos ofrecidos en la XIV Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química (EVEQ). La Escuela es un programa organizado por el Laboratorio de Organometálicos, ULA, diseñada en base a Cursos de Actualización dirigidos a los docentes de Química de la Educación Básica, Media y Diversificada y Estudiantes Universitarios en Química y Áreas Afines.

Evaluación de la edición: **Bernardo Fontal, Ricardo Contreras**

Comité organizador XIV EVEQ: **Bernardo Fontal, Coordinador General**
Yuraima Fonseca, Coordinadora XIV EVEQ
Ricardo R. Contreras, Publicaciones
Fernando Bellandi, Finanzas
Joel Vielma, Logística

Autor: **Francisco López Carrasquero**

E-mail: flopezc@ula.ve

Portada: **Francisco López Carrasquero. Textura tipo mosaico característica de un cristal líquido exhibida por el complejo 12ATMA·PAA.**

Diseño y diagramación: **Smart Service C.A.**
J-30949127-0
smartservic@hotmail.com

Se autoriza la reproducción parcial y total de esta obra, únicamente para fines de enseñanza, respetando los créditos de la XIV Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química y de los autores.

Derechos reservados © 2013, Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Laboratorio de Organometálicos. La Hechicera, Mérida 5101, Venezuela. Tlf.: +58 274 2401380, Fax: +58 274 2401286, E-mail: escuela_dequimica@hotmail.com

Hecho en Venezuela

Depósito legal:

Nuevos materiales y sus aplicaciones

Este es un curso de carácter introductorio en el que haremos una breve descripción de una serie de materiales, especialmente polímeros sintéticos, que han encontrado aplicación médica o aplicaciones tecnológicas novedosas. El mismo está dividido en tres capítulos:

I Preparación Propiedades y Aplicaciones Biomédicas de Algunos Polímeros Sintéticos.

II Introducción a los Cristales Líquidos y sus Aplicaciones.

III β -Péptidos.

Como se dijo al principio, este trabajo es de carácter básico, sin embargo, cualquiera de los tres temas mencionados sirve de base para quien quiera conocerlos y posteriormente profundizar en alguno de ellos.

En la primera parte: *Preparación Propiedades y Aplicaciones Biomédicas de Algunos Polímeros Sintéticos*, se explica lo que son los biomateriales y las características que deben cumplir para ser empleados con fines quirúrgicos. También se describen brevemente las aplicaciones de algunos polímeros sintéticos utilizados en esta área.

En el capítulo II se introduce de manera bastante elemental el concepto de *crystal líquido*, se dan sus características y por último se describen algunas de sus funciones en la naturaleza y aplicaciones a nivel industrial.

Finalmente en el capítulo III se habla de un nuevo grupo de materiales conocidos como *β -péptidos* cuya estructura tiene similitudes con la de las proteínas. Allí se relata cómo fue su descubrimiento, se describe como es su estructura, como se sintetizan y cuáles son sus aplicaciones, así como que expectativas que despiertan estos materiales para el futuro.

I Preparación Propiedades y Aplicaciones Biomédicas de Algunos Polímeros Sintéticos

Introducción

Desde la antigüedad algunos materiales de origen natural han sido usados en cirugía ya fuera para aplicaciones permanentes o temporales. Ahora bien, la mayoría de los materiales para uso médico han sido de desarrollo reciente y el concepto de *biomaterial*, que es un término referido a compuestos seleccionados para tener funciones específicas cuando están en contacto con tejidos vivos, es algo relativamente nuevo. De esta manera los biomateriales son sustancias que se usan para reparar, reemplazar tejidos vivos o bien servir como dispositivos accesorios en medicina [1].

En la actualidad el empleo de biomateriales en cirugía e implantes quirúrgicos es cada vez más frecuente ya que resultan ser una solución conveniente para una gran cantidad de patologías y lesiones de diversa índole.

Los biomateriales pueden ser naturales o sintéticos, y para que puedan ser empleados en el organismo con seguridad, ya sea de manera temporal o permanente deben poseer una serie de propiedades. En la **Figura 1** se resume de manera gráfica esto último.

Los biomateriales de origen natural, son en su mayoría sustancias poliméricas de carácter celulósico o proteínico, mientras que los sintéticos, que son de desarrollo reciente, pueden ser metales y sus aleaciones, materiales cerámicos, polímeros sintéticos o materiales compuestos. La literatura especializada denomina a estos últimos como *materiales biomédicos* y son aquellos de los que nos ocuparemos en este curso.

Los materiales biomédicos tienen una extensa aplicación como implantes quirúrgicos, prótesis permanentes en materiales dentales o suturas, sin embargo, estos también tienen aplicaciones farmacológicas como el caso de sistemas para la liberación controlada de drogas, muchos polímeros también son empleados para la fabricación de dispositivos de uso médico tales como jeringas bolsas para suero o almacenamiento de sangre y otros fluidos biológicos.

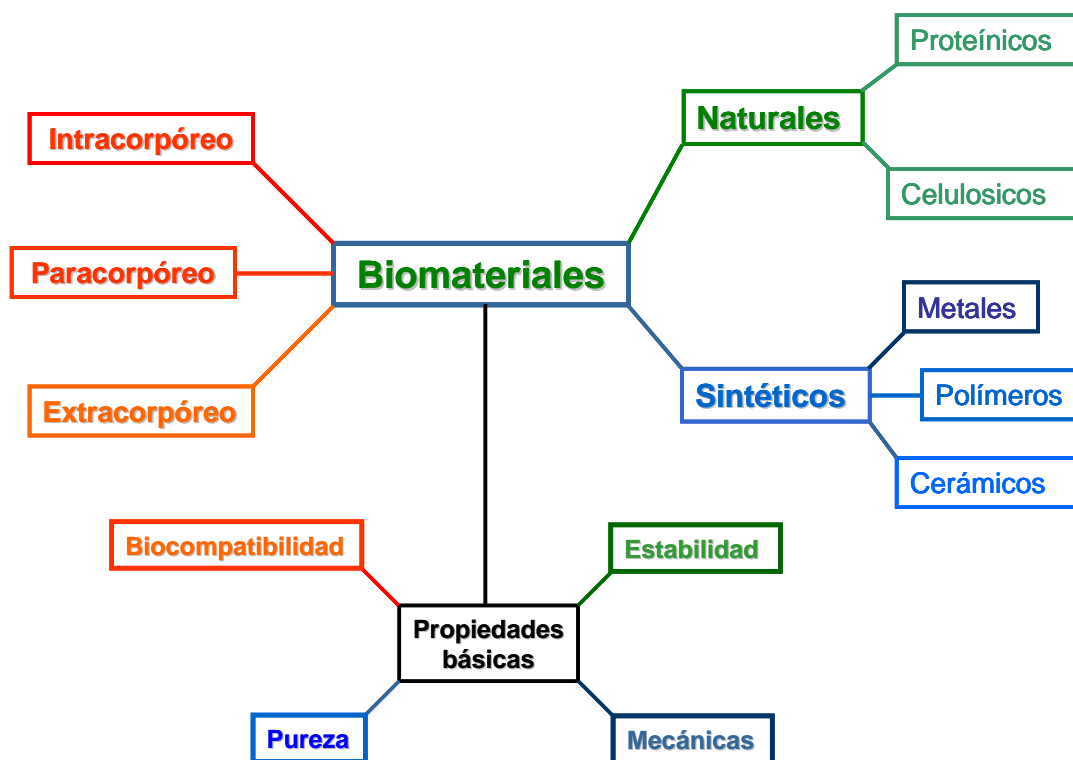


Figura 1. Tipos, propiedades y aplicaciones de los biomateriales.

Los dispositivos empleados para reconstruir o reparar partes del organismo, tales como huesos, dientes, tendones vasos sanguíneos o corazón, dependiendo del uso pueden ser metálicos cuando se usan para la reparación de tejidos duros, cerámicos en el caso de los implantes dentales y poliméricos cuando se emplean en implantes en tejidos blandos como la reconstrucción de tendones, suturas u otros implantes de carácter temporal o permanente. En la **Figura 2** se muestra de manera esquemática los diversos dispositivos médicos empleados como implantes en el organismo.

Los biomateriales metálicos como acero o titanio, empleados como implantes permanentes son de uso común hoy en día. Sin embargo, se sabe que el uso de materiales no biológicos era conocido en el antiguo Egipto y que en la edad media se empleaban hilos de oro y plata para sutura. La revolución industrial del siglo XIX estableció el uso de los metales en

cirugía y durante la segunda guerra mundial se usaron las primeras aleaciones de acero resistentes a la corrosión. La combinación de varios factores como lo fueron la aparición de los antibióticos, el perfeccionamiento de las técnicas de asepsia y antisepsia y las aleaciones de diferentes metales condujo al perfeccionamiento y uso de acero quirúrgico 316L en los años 50 y 60 [2].

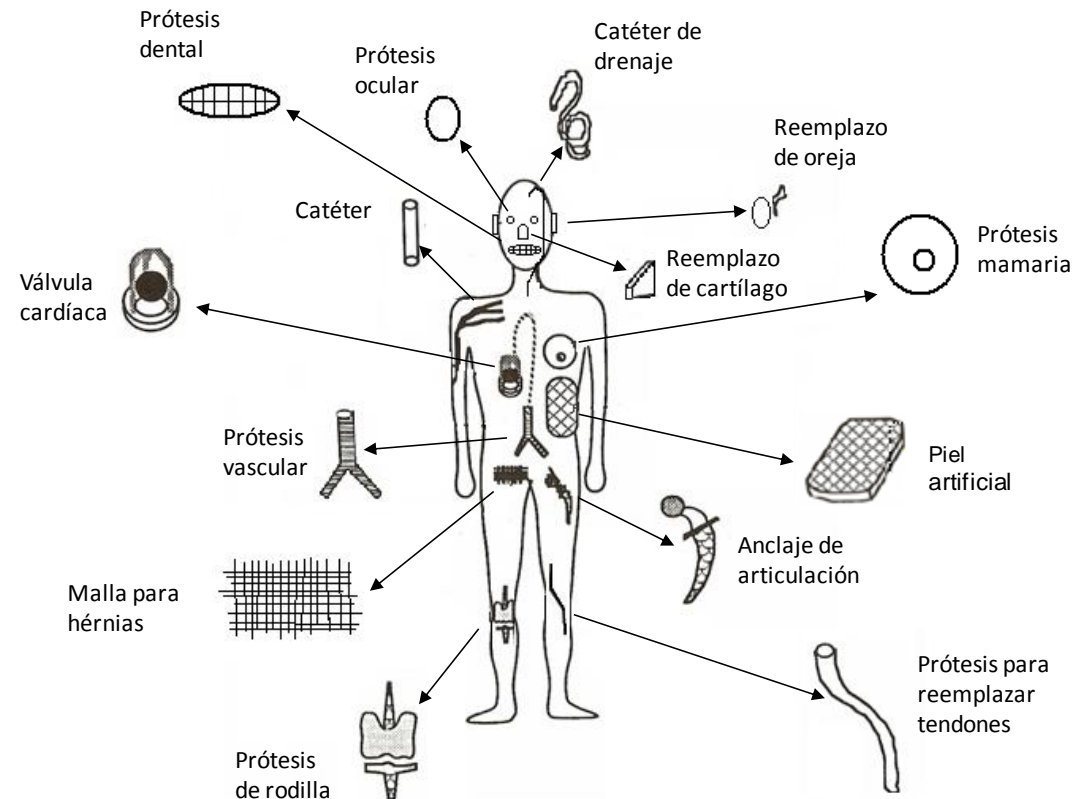


Figura 2. Diversos tipos de tejidos que pueden ser reemplazados o reparados con implantes biomédicos.

Luego apareció el Titanio, los implantes de este metal fueron consecuencia de un hallazgo fortuito que tuvo su origen en un hecho ocurrido hace unos 40 años. En ese momento, un osteópata sueco, el doctor Per Ingmar Branemark, que investigaba la circulación sanguínea había dispuesto una diminuta cámara de ese material dentro de un conejo de laboratorio. Cuando quiso retirarla del cuerpo del animal, encontró que el adminículo no salía porque se había formado hueso alrededor. Así nacieron los nobles y duraderos implantes de titanio, que se utilizan tanto en el campo odontológico como en cirugías de reemplazo de cadera u otros

tejidos óseos [3]. El titanio al igual que el acero, también se emplea hoy en día en la fabricación de los *stents*, estos son dispositivos utilizados entre otros tratamientos especializados, para destapar arterias que se estrechan o se bloquean, ya que cuando esto sucede puede ocurrir un infarto.

Los primeros *stents* se usaron en la década de los 80 del siglo pasado y eran unos cilindros de malla metálica expansibles, casi siempre de acero inoxidable y similares a los mostrados en la **Figura 3**.

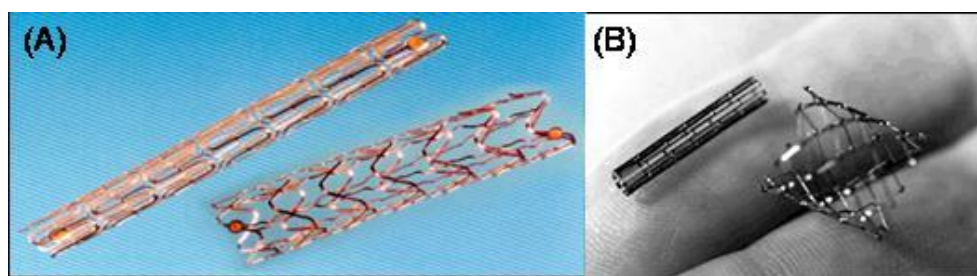


Figura 3. (A) Fotografía de un *stent*. (B) Tamaño real del dispositivo, aunque este puede variar ligeramente dependiendo de su sitio de implantación.

(Tomado de http://www.inabio.edu.ve/_ANTERIOR/stent_ingles.htm).

Actualmente para su uso en arterias coronarias se desarrollaron los *stents* medicados, que no son otra cosa que los mismos *stents* pero recubiertos con un polímero y algún medicamento con capacidad antiproliferativa e inmunosupresora que se libera de manera gradual con el fin de prevenir la reestenosis de la arteria donde han sido colocados. Los *stents* recubiertos de primera generación, usaban como medicamentos antiproliferativos la Actinomicina, Rapamicina (Sirolimus) y el Paclitaxel, este último es poderoso anti cancerígeno que se obtiene de la corteza del *taxus brevifolia* y que ha sido utilizado mucho éxito en el tratamiento de varios tipos de cáncer, en especial el de mama y de ovario [4]. En los *stents* de última generación los medicamentos antes mencionados han sido sustituidos casi completamente por el zotarolimus o el everolimus [5].

En la **Figura 4** se muestra la estructura química del paclitaxel o taxol, como también se le conoce y la del everolimus.

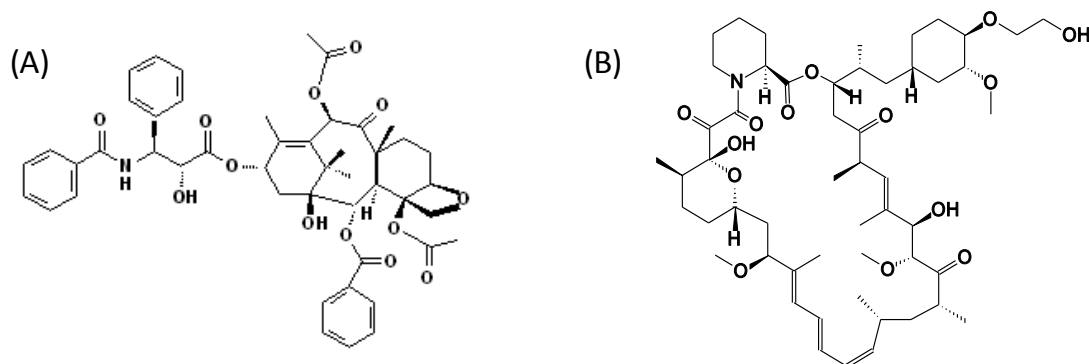


Figura 4. Estructura química de paclitaxel o taxol (A) y everolimus (B).

Los stents se insertan en las arterias mediante una sonda provista de un globo expandible que hace que la malla se expanda hasta que el vaso alcanza el diámetro requerido para el correcto flujo sanguíneo. El procedimiento quirúrgico para colocar el *stent* recibe el nombre de angioplastia y se ilustra esquemáticamente en la **Figura 5**.

Para el uso en otras partes del organismo como por ejemplo en los conductos biliares, además de *stents* metálicos recubiertos con poliuretano, también se emplean dispositivos plásticos u otros materiales. La literatura sobre este tema es muy amplia y los avances en el campo son continuos.

Como hemos visto en estos ejemplos, los materiales polímeros también se emplean en la manufactura en estos dispositivos y como veremos más adelante, ellos también forman un grupo importantísimo de materiales empleados en medicina. Los polímeros pueden ser biodegradables o no, dependiendo de si el uso al que va a ser sometido es temporal o permanentemente.

Definición de algunos términos y ejemplos de materiales de uso biomédico

Los biomateriales dependiendo de su naturaleza y aplicaciones, pueden ser biodegradables o no, pero todos deben ser *biocompatibles*. Un material biocompatible es aquel que no produce reacciones tóxicas, antigénicas o cancerígenas en contacto con un tejido vivo. La biocompatibilidad de un material en muchos casos depende más del tiempo de contacto del

material con el organismo que de su propia naturaleza y su estudio es un campo de investigación importante dentro de la medicina.

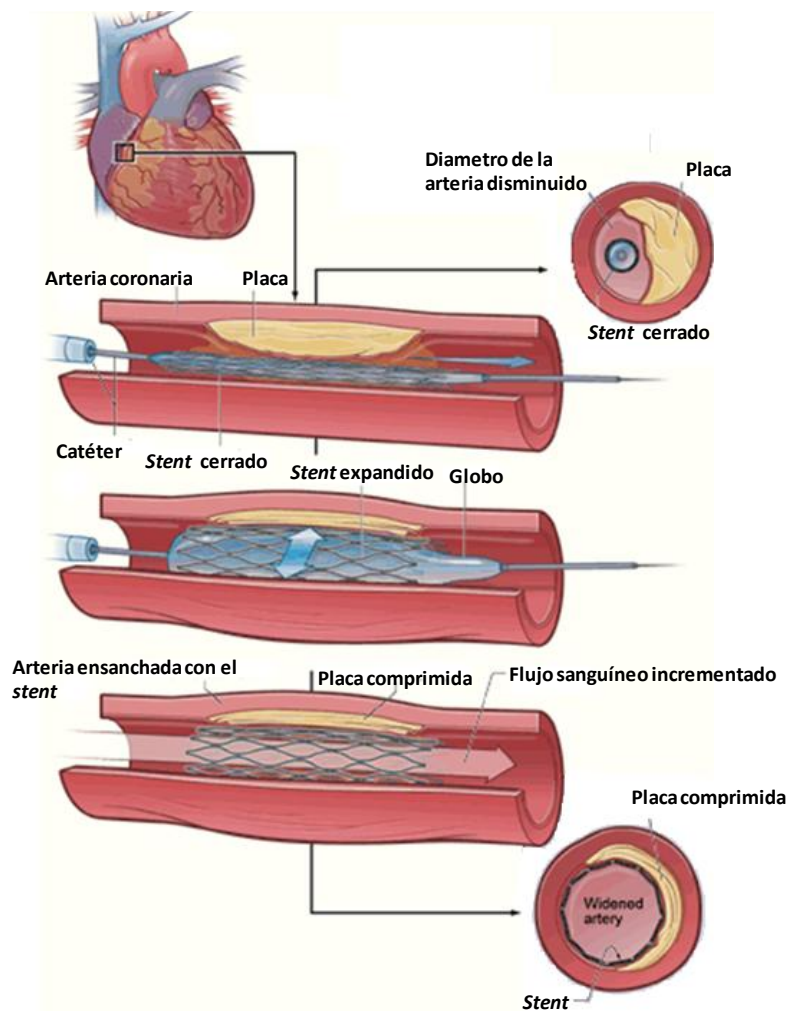


Figura 5. Procedimiento de inserción de un stent en una arteria parcialmente taponada. Tomado de wikipedia.org/wiki/Coronary_stent.

Los polímeros sintéticos han sido usados principalmente para reemplazar otros biomateriales como metales o polímeros naturales como un intento de optimizar las propiedades de los materiales requeridas en aplicaciones médicas. El interés por los polímeros sintéticos se centra fundamentalmente en las características que son exclusivas de estos materiales y que permiten controlar sus propiedades mecánicas mediante métodos bien

conocidos, como son el uso de aditivos o modificaciones estructurales. Si bien muchas de las mejoras en las propiedades de los polímeros se originan por el uso de aditivos, estas fueron concebidas para satisfacer necesidades de uso industrial y no para el uso médico. Aunque se conoce poco acerca de las interacciones que puedan existir entre las funciones biológicas y los materiales polímeros, si es bien sabido que los aditivos deben ser tratados con extrema precaución, ya que ellos no solo pueden ser desplazados fuera del polímero sino que además pueden producir efectos tóxicos serios o reacciones inflamatorias. En base a ello, es evidente el interés en desarrollar polímeros libres e aditivos y conformados estructuralmente para proveer soluciones adecuadas a problemas médicos.

Dentro de este contexto, los polímeros constituidos por unidades contentivas de carbonos asimétricos (quirales) resultan ser de mucho interés ya que su orden configuracional o estereorregularidad puede ser modificada cambiando la distribución de la unidad repetitiva enantiomérica lo que permite ajustar las propiedades mecánicas y biológicas del material libre de aditivos.

El desarrollo o mejora de los biomateriales es un campo multidisciplinario, cuyo punto de partida en consiste en conocer cuáles son las necesidades médicas y que concierne al campo del galeno, entonces especialistas de otras disciplinas, químicos, biólogos e ingenieros deben trabajar en equipo para refinar y resolver el problema seleccionando los materiales y métodos adecuados desarrollar el producto más conveniente.

En la actualidad las aplicaciones quirúrgicas de los polímeros biomédicos pueden ser separadas en dos clases principales dependiendo del tiempo en la cual la acción terapéutica del material resulte necesaria. La primera de estas categorías corresponde a los implantes permanentes (polímeros *no reabsorbibles*) como por ejemplo prótesis usadas para reemplazar tejidos u órganos destruidos definitivamente por lesiones, enfermedad o ambas. Estas prótesis requieren de materiales *bioestables* ya que una prótesis ideal debe durar toda la vida del paciente. Por lo tanto, estos materiales tienen que contar con una adecuada rigidez y resistencia, así como con una biocompatibilidad y estabilidad a largo plazo que les permita ser utilizados con éxito. Otro requisito adicional que deben cumplir, es que puedan ser esterilizados sin que se degraden sus propiedades.

Un buen ejemplo de implantes permanentes son las prótesis ortopédicas para la sustitución de las articulaciones, donde se emplea el polietileno de peso molecular ultra alto como uno de sus componentes debido a sus excelentes propiedades amortiguadoras.

Las primeras prótesis de reemplazo de cadera donde se empleó una copa de polietileno fueron desarrolladas a comienzos de los años 60. Estos dispositivos, que todavía continúan siendo usados hoy en día, consisten en una bola metálica (cabeza), un tallo metálico (vástago) y una copa acetabular de polietileno tal como se muestra en la **Figura 6**. La operación de implante requiere cortar la cabeza desgastada del fémur que será reemplazada con una bola metálica y protegida con la copa de polietileno, el tallo metálico se introduce en el canal femoral y ambos componentes se anclan al hueso con “cemento óseo” [6]. El cemento que se emplea para la fijación de articulaciones artificiales proporciona una sujeción fuerte e inmediata del implante y las resinas de poli acetal se usan en componentes de sustitución de articulaciones y en otros implantes de larga duración debido a su alta resistencia química y mecánica [2]. Esta operación de reemplazo de cadera se ha convertido en una intervención muy habitual y solo para citar como ejemplo, en el Reino Unido se realizan unos 45.000 reemplazos anualmente [6].

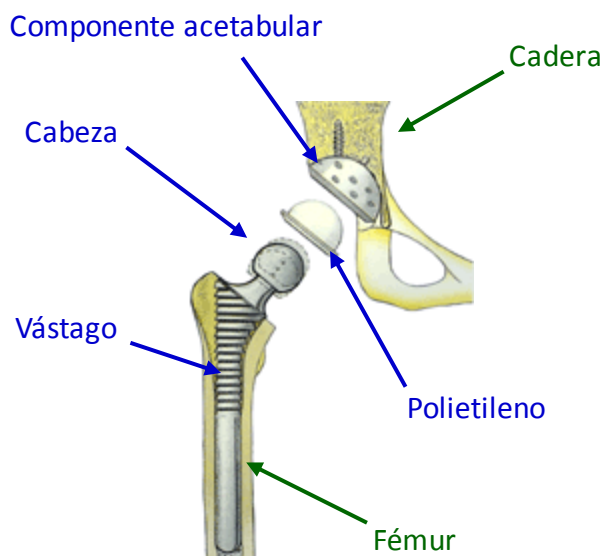


Figura 6. Prótesis de cadera hecha de titanio con una copa acetabular de polietileno. Adaptada de la referencia [6].

El mayor problema de las prótesis con copas de polietileno es que éste se desgasta gradualmente y llega al punto de que la prótesis se afloja y deja de funcionar correctamente. En pacientes con un reducido nivel de actividad esto quizás no suceda hasta haber transcurrido 20 años o más, pero en los pacientes activos, puede ocurrir mucho antes [2,6]. Sin embargo, la reducción del desgaste sigue siendo un reto y se continúa investigando en busca de soluciones efectivas para este problema [2,6].

La segunda clase de aplicación se relaciona con los implantes temporales, los cuales solo se requieren por un periodo limitado de tiempo que generalmente se relaciona con el tiempo de curación. El concepto de ayuda temporal está ligado obviamente con la capacidad del organismo a “auto-repararse”.

Es solo recientemente que el campo de los implantes médicos temporales ha sido reconocido como dominio exclusivo de materiales que pueden degradarse después de su uso (*reabsorbibles*). Esto es debido a que la degradación favorece el proceso curativo, restaurando el comportamiento fisiológico normal, necesario para obtener una recuperación completa y además por que la degradación provee la posibilidad de eliminar el material por vías naturales después de su acción, evitando así otras alternativas poco favorables como es el tener que someter al paciente a una nueva intervención para remover el implante [1].

En la literatura el número de polímeros que aparecen como biodegradables se incrementa rápidamente. Sin embargo, hay que hacer notar que muchos de ellos se presentan con este calificativo sin tomar en cuenta si la degradación ocurre debido a factores ambientales o por contacto con tejidos u órganos vivos. En este punto parece muy conveniente definir algunos términos fundamentales usados en este campo y que se relacionan con la degradación de biomateriales, estos términos son *biodegradable*, “*biorresorbible*” (*bioresorbible*) y *bioabsorbible* (*bioabsorbible*). Se entiende por polímeros *biodegradables* aquellos que pueden ser atacados por elementos biológicos y en los que la integridad del implante, y en algún caso aunque no necesariamente, la propia macromolécula, es afectada fragmentándose o dando lugar a otros productos de degradación. Estos fragmentos pueden desplazarse de su sitio de acción pero no necesariamente del cuerpo.

El término “*biorresorbible*” se aplica a sistemas poliméricos que pueden degradarse a compuestos de bajo peso molecular los cuales normalmente están involucrados en procesos metabólicos o que pueden ser eliminados del cuerpo por vías naturales.

Finalmente el término *bioabsorbible* se usa cuando ocurre la eliminación del sitio de implantación como tal, es decir sin la degradación de la macromolécula, este es el caso de la disolución lenta de implantes hidrosolubles en los líquidos corpóreos. Un polímero bioabsorbible puede considerarse como biorresorbible si la molécula dispersada es excretada.

Debemos resaltar en este punto que el uso de los materiales biomédicos poliméricos no se limita solo a implantes quirúrgicos o suturas, sino que además se emplea en la fabricación de membranas usadas en el control de difusión de gases e iones o como sistemas liberadores de fármacos las cuales han encontrado una de sus principales aplicaciones en la quimioterapia y tratamiento contra el cáncer [7].

Por último, algunos plásticos habituales como el PVC, polipropileno o poli estireno pueden usarse para fabricar dispositivos médicos desechables como equipos de infusión parenteral, catéteres, bolsas de sangre o suero, jeringas o adhesivos quirúrgicos [6]. En la **Figura 7** se muestran algunos de estos dispositivos.

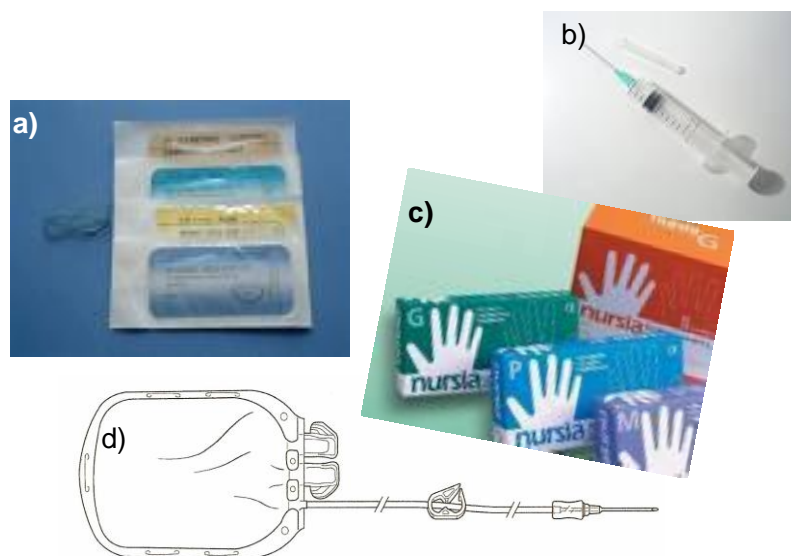


Figura 7. Algunos de estos dispositivos médicos de uso común. a) Suturas, b) jeringas hipodérmicas, c) guantes quirúrgicos, d) equipo para extracción de sangre.

Biocompatibilidad y biodegradación

Para que un polímero o cualquier otro material pueda ser considerado apto para aplicaciones médicas o como biomaterial, debe pasar inevitablemente por una serie de pruebas de compatibilidad las cuales se realizan *in Vitro* o *in Vivo*.

Las pruebas de biocompatibilidad *in Vitro* consisten en colocar el polímero en contacto con un medio biológico fuera del organismo, como por ejemplo un cultivo de bacterias u hongos o su inmersión en sangre o plasma. La biocompatibilidad se determina por la no reducción de la población de microorganismos o por la ausencia de cambios notables en el fluido durante un tiempo específico. En el caso de un polímero, si este resultara ser biocompatible, entonces se le podría estudiar la biodegradabilidad la biorresorbilidad o la bioadsorbilidad. La biodegradabilidad o la biorresorbilidad del polímero se pueden determinar por la reducción de su peso molecular. La bioadsorbilidad se determina por el aumento de la concentración del polímero en el fluido biológico [8]

Las determinaciones *in Vivo* son más difíciles de estudiar y consisten en implantar el polímero en un animal de laboratorio y el estudio de biocompatibilidad se sigue mediante análisis clínicos o metabólicos correspondientes. La biodegradabilidad se realiza por análisis de los excrementos o líquidos orgánicos y también por extracción del implante después de cierto tiempo [8, 9, 10]

En la **Figura 8** se muestra en forma esquemática la secuencia de pasos involucrados en el desarrollo de un dispositivo médico.

La biodegradación de polímeros sigue dos mecanismos esenciales: el hidrolítico y el enzimático. En el mecanismo hidrolítico el medio acuoso es el responsable principal de la degradación, de una manera similar a como ocurre una reacción de hidrólisis en el laboratorio. El mecanismo de degradación enzimático es llevado a cabo por las enzimas que catalizan el proceso.

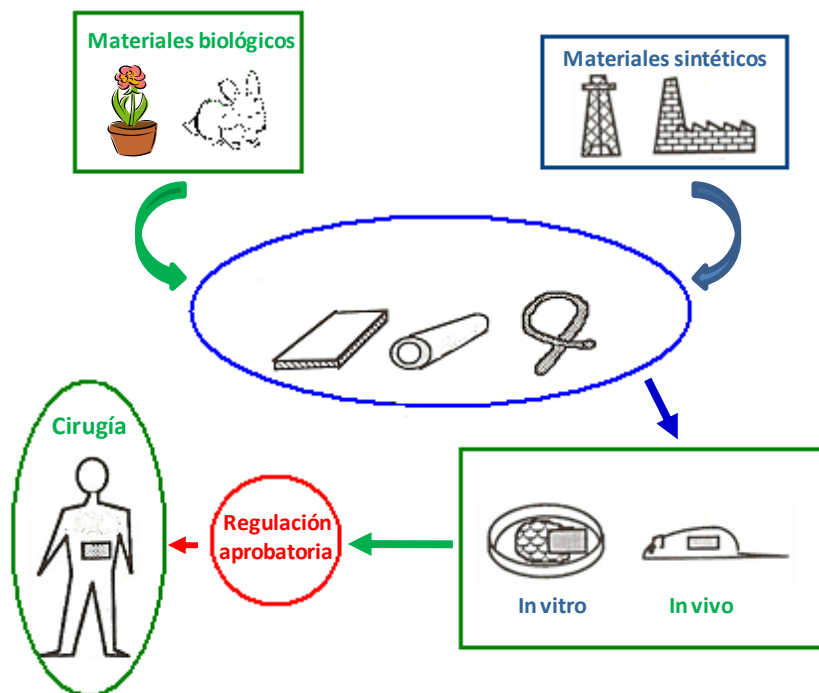


Figura 8. Secuencia de eventos involucrados en el desarrollo de un dispositivo biomédico.

Algunos ejemplos de polímeros de uso biomédicos y sus aplicaciones

Una vez descritos varios de los conceptos empleados en el campo de los biomateriales y en virtud de la extensión y complejidad del tema, en este apartado sólo nos imitaremos a describir en forma muy breve algunos de los polímeros y sistemas poliméricos más conocidos y sus aplicaciones como materiales biomédicos.

Poliésteres biorresorbibles

Los poliésteres son materiales que tienen una enorme aplicación en el campo industrial debido a su versatilidad y propiedades pueden ser empleados en la fabricación de materiales plásticos como por ejemplo envases o bien como fibras textiles. Pues bien, muchos representantes de esta familia también han encontrado aplicación como materiales de uso biomédico.

Quizá los poliésteres más estudiados en este campo son los poli(α -hidroxiácidos), derivados de los ácidos glicólico (GA) y láctico (LA), que constituyen un tipo particular de

poliésteres de unidad repetitiva $-O-CO-CHR-$, donde R es un H en el primer caso y un CH_3 en el segundo. Estos polímeros han tenido una larga historia en su aplicación y han sido usados en suturas, tornillos y placas [1, 2, 7, 9-13].

Estos poli(α -hidroxiácidos) pueden prepararse por condensación de sus respectivos monómeros pero los polímeros resultantes tienen pesos moleculares muy bajos y propiedades mecánicas deficientes [14, 15].

Así, el método más eficiente para producir polímeros de alto peso molecular es mediante la polimerización por apertura de anillos de la glicolida y la lactida. Estas sustancias son ésteres cíclicos derivados de los ácidos correspondientes y polimerizan de acuerdo con las reacciones mostradas en la **Figura 9**.

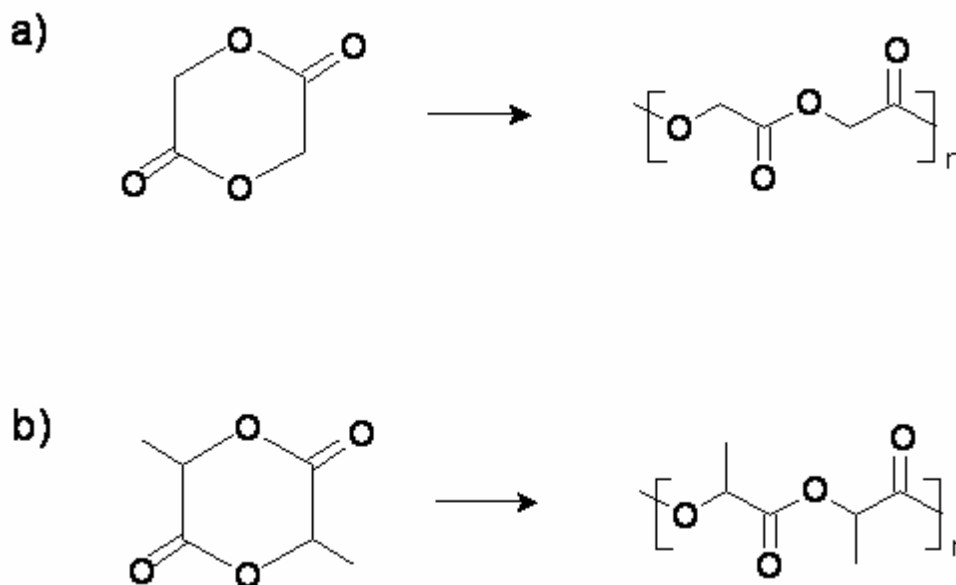


Figura 9. Síntesis del poli(ácido glicólico) (a) y del poli(ácido láctico) (b).

En el caso del poli(ácido láctico) (PLA) existen dos centros quirales en la unidad constitucional repetitiva, por lo que al polimerizar mezclas de lactidas se puede tener un polímero de estructura complicada.

El PLA se degrada inicialmente por hidrólisis y su degradación puede ser acelerada in vivo por la presencia de enzimas, lo cual conlleva a la liberación de su monómero, el ácido láctico, que es un intermediario común en el metabolismo de los carbohidratos. Estos monómeros son incorporados dentro de los procesos fisiológicos a nivel celular, donde continúa su degradación y da inicio a la ruta metabólica.

La ruta metabólica del ácido láctico comienza con la transformación de lactato a piruvato por la acción de la enzima lactato dehidrogenasa, una vez convertido en piruvato, éste sufre una decarboxilación oxidativa para producir Acetilcoenzima A. Esta molécula puede entrar en el ciclo del ácido tricarboxílico (o ciclo del ácido cítrico), el cual se lleva a cabo a nivel mitocondrial obteniéndose como resultado ATP por fosforilación oxidativa más agua y dióxido de carbono, los cuales son eliminados en la respiración y excretados por los riñones. Los mecanismos de degradación del poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico) y de la poli(*p*-dioxanona) se muestra en la **Figura 10**.

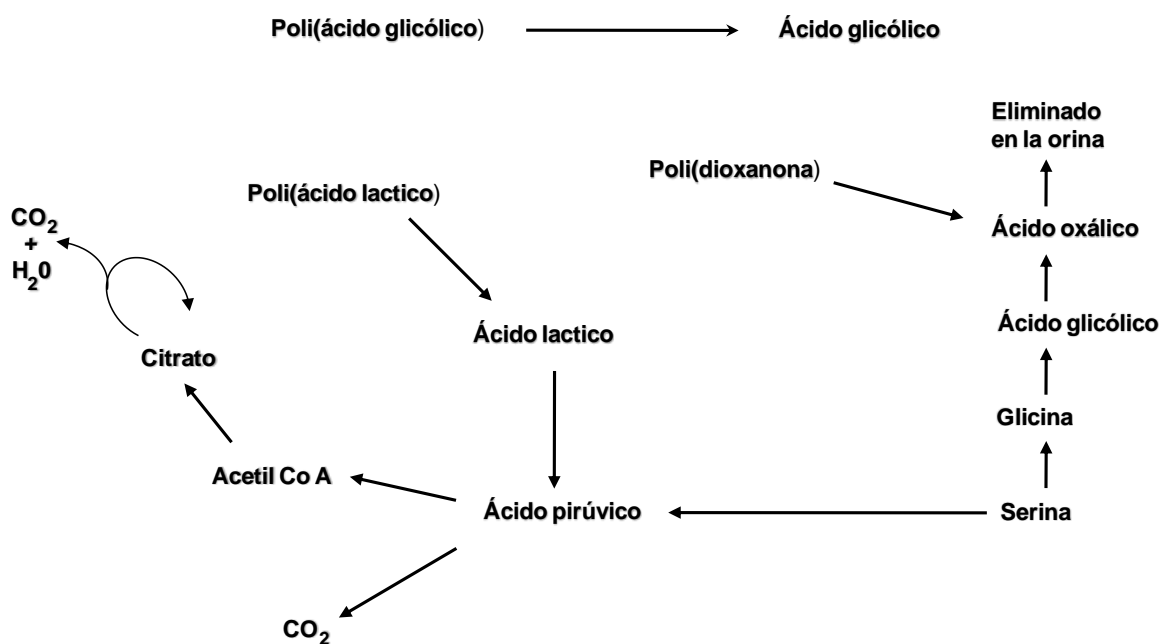


Figura 10. Esquema de la degradación metabólica del poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico) junto con el de la poli(*p*-dioxanona).

In Vivo, esto polímeros y copolímeros son bien tolerados. Sin embargo, frecuentemente se producen reacciones inflamatorias alrededor del implante que han sido caracterizadas como de leves a moderadas y observando una reacción celular transitoria que va disminuyendo como una respuesta de reabsorción crónica del implante, el cual desaparece en unos meses [2].

Las aplicaciones de PLA, PGA y sus copolímeros son variadas y pueden ser empleados en la fijación de fracturas, sistemas de liberación de drogas, agentes antibióticos y reparación de tejidos blandos y regeneración de huesos [2].

Otros poliésteres de aplicación biomédica

Existen otros poliésteres que pueden considerarse como biomateriales como es el caso de la policaprolactona, cuya biocompatibilidad ha sido muy estudiada encontrándose que este material prácticamente no tiene toxicidad. Este polímero se degrada por hidrólisis y la velocidad del proceso depende de la forma, del tamaño del dispositivos y de los aditivos. En el proceso de degradación primero ocurre una ruptura de cadenas, de forma que disminuye el peso molecular y posteriormente estas cadenas más pequeñas, son transportadas fuera del sitio de implantación por los fluidos del cuerpo o por fagocitosis. El homopolímero puede degradarse en un período comprendido entre dos y cuatro años, pero la velocidad de degradación puede aumentarse por copolimerización con poliácido láctico o glicólico, o por adición de ácido oleico o aminas terciarias, que catalizan la reacción de hidrólisis.

El poli(hidroxibutirato) es un polímero que puede obtener por síntesis bacterial y debido a sus propiedades degradativas, estos materiales son utilizados en el ámbito de la biomedicina como sistemas biodegradables para la preparación de soportes de crecimiento celular en ingeniería de tejidos. [16, 17].

La poli(*p*-dioxanona) es otro poliéster que es utilizado en suturas que requieren de una alta flexibilidad, para la preparación de monofilamentos, para la microcirugía y cirugía oftálmica. La estructura de la polidioxanona junto a la caprolactona y poli(hidroxibutirato) se muestran en la **Figura 11**.

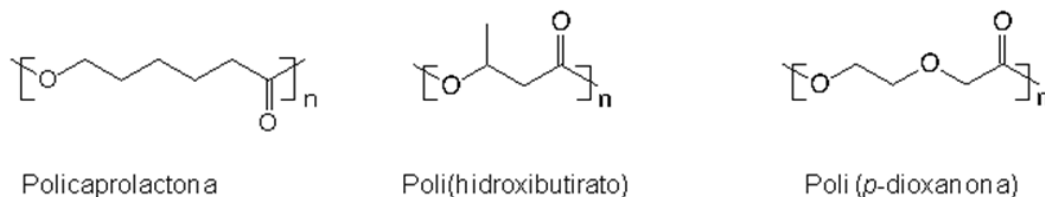


Figura 11. Estructura química de algunos poliésteres de aplicación biomédica.

Poliuretanos biomédicos

Los poliuretanos son polímeros que tienen una aplicación impresionantes en el campo industrial y se obtienen generalmente a partir de diisocianatos, moléculas que tienen dos grupos isocianato (-NCO) en su estructura al hacerlos reaccionar con dioles o alcoholes polifuncionales. Estos materiales por lo general están conformados por segmentos rígidos y blandos que se alternan en la cadena y cuyas propiedades y aplicaciones dependen de su estructura. En la **Figura 12** se muestra de manera esquemáticamente la reacción química entre el isocianato y diferentes compuestos con hidrógenos lábiles que dan origen a los uretanos y otros compuestos afines.

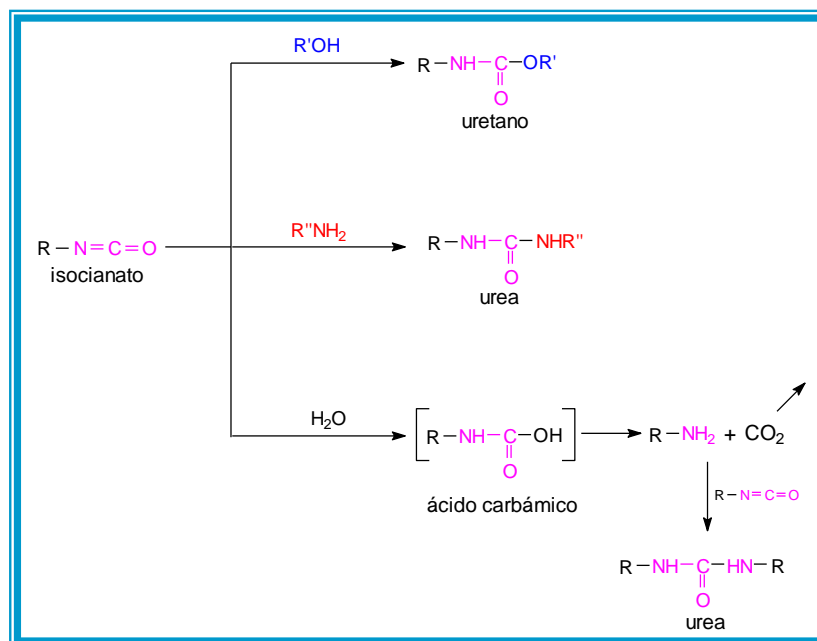


Figura 12. Esquema de algunas reacciones del grupo isocianato con compuesto que contienen hidrógenos lábiles.

Algunos poliuretanos también han sido encontrados como materiales útiles para aplicaciones biomédicas debido a sus extraordinarias propiedades físicas y mecánicas, así como de una hemocompatibilidad relativamente buena. Debido a ello estos materiales han hallado una amplia aplicación en la resolución de problemas médicos relacionados con el sistema cardiovascular, piel, implantes mamarios y en la reconstrucción craneofacial y maxilofacial [18].

En la **Figura 13** se muestra la estructura química propuesta para un poliuretano de uso médico.

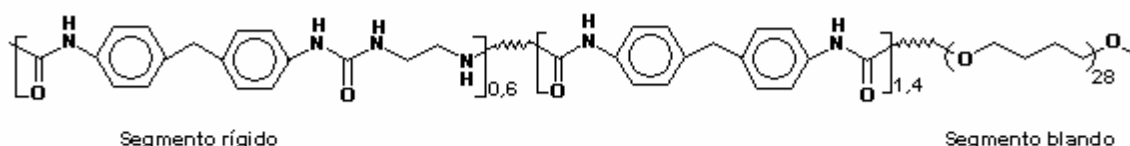


Figura 13. Estructura propuesta de la unidad química repetitiva un poliuretano de uso médico.

Algunos ejemplos de poliuretanos comerciales con aplicaciones médicas son los siguientes:

El *Cardiothane 51*® es un copolímero en bloque de poliuretano que contiene algo de polidimetilsiloxano y posee un grado razonable de hemocompatibilidad y ha encontrado aplicaciones balones intra-aorticos, catéteres y conductos sanguíneos. Los resultados clínicos indican un comportamiento excepcionalmente satisfactorio en el primero de ellos.

El *Pelletane*® es otro ejemplo de PU que tienen aplicaciones en la fabricación de conectores y tuberías de marcapasos y bolsas de sangre.

Uso de polímeros en odontología

Además de los materiales metálicos y cerámicos que tienen un extenso uso en odontología, los polímeros también han encontrado una aplicación importante en este campo. Esto es debido a que sus propiedades particulares los hacen verdaderamente útiles no solo para

la reparación de piezas dentales, sino también para la fabricación de dispositivos odontológicos como dientes, incrustaciones y dentaduras postizas.

En odontología no solo se usan piezas previamente fabricadas para el arreglo bucal, sino que también el polímero se puede preparar en la boca del paciente como ocurre en el caso de la restauración de una pieza dañada al colocar una resina o al aplicar un cemento dental. En estos casos la polimerización se hace en la muela o el diente, al mezclar el o los monómeros con el iniciador e iniciar su reacción química, en la que por lo general se recurre a una lámpara de luz UV.

Ahora bien, para que estos materiales puedan ser utilizados en estas aplicaciones, deben cumplir los siguientes requisitos: [19]

- 1.- El polímero debe ser biocompatible, insípido, no puede ser tóxico, ni irritante de los tejidos bucales.
- 2.- Poseer estabilidad dimensional, es decir que el material no debe contraerse, dilatarse o deformarse por efecto de la temperatura u otro factor externo, en especial dentro de la boca del paciente.
- 3.- Debe poseer resistencia mecánica y resistencia a la abrasión.
- 4.- Su temperatura de ablandamiento debe ser superior a la de cualquier alimento líquido caliente que se pueda ingerir.
- 5.- Debe ser totalmente insoluble en los líquidos bucales y no absorber ninguna sustancia que se pudiera ingerir.
- 6.-El material tiene que presentar unas propiedades ópticas adecuadas y no debe experimentar cambio de color o apariencia después de su procesamiento.
- 7.- El procesamiento del plástico para su conversión en una prótesis tiene que ser sencillo.

El polímero a usar depende de la aplicación requerida por lo que las propiedades físicas del material deben ser las adecuadas para la misma. Si se trata de fabricar dientes, el material debe ser rígido y resistente, esta propiedad suele conseguirse con los poli(metacrilatos). En el caso de restauración, donde el material debe polimerizar in situ, se requieren sustancias que

polimericen rápido y que tengan buenas propiedades adhesivas; los monómeros que se emplean aquí por lo general pertenecen a la familia de los metacrilatos, y las mezclas usadas también incluyen algunos aditivos que optimizan el proceso. Si se trata de hacer una impresión, los materiales deben ser deformables y elásticos, características que poseen los polisiloxanos.

Resinas acrílicas

El poli(metacrilato de metilo) (PMMA) es un polímero termoplástico que se obtiene mediante la polimerización vía radical del metacrilato de metilo (MMA) y como todo polímero termoplástico, puede moldearse térmicamente. En odontología se usa mucho como base para la fabricación de dientes y de dentaduras postizas.

El proceso de polimerización de este material y su estructura se muestra esquemáticamente en la **Figura 14**.

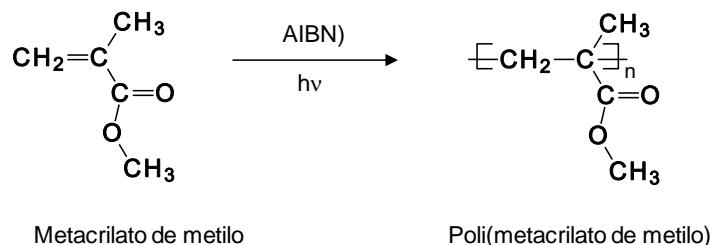


Figura 14. Reacción de polimerización del metacrilato de metilo vía radical iniciada con AIBN (azobisisobutironitrilo) y luz ultravioleta (hv).

En el proceso de elaboración de las piezas no se parte del termoplástico puro, sino que este se mezcla con su monómero para formar una pasta moldeable que luego se polimeriza para obtener la pieza definitiva. Esto se puede hacer mediante calentamiento o sin calentar el material [19].

Los materiales utilizados para estos fines, vienen en diferentes presentaciones comerciales y toda esta información se encuentra disponible en los catálogos comerciales y en internet.

Restauración dental

El campo de la restauración dental se emplea materiales compuestos, también conocidos como *composites*. Se llaman materiales compuestos por que están formados por dos fases: una matriz orgánica continua (polímero) y un relleno inorgánico en forma de micropartículas.

Como se mencionó antes, en los trabajos de restauración la polimerización del material se realiza in situ y una mezcla típica empleada para tal fin está constituida por una matriz de resina basada en el monómero que puede ser el metacrilato de glicidilo-bifenol A (bis-GMA), una carga inorgánica como sílice, que tiene la finalidad de mejorar la resistencia y las propiedades ópticas del material, un agente de acoplamiento como el silano, que se usa para mejorar la adhesión y el sistema iniciador que puede estar constituido por un peróxido orgánico junto con una amina terciaria o una quinona. La composición de estas mezclas varían según la marca comercial y los componentes vienen en recipientes separados para evitar que ocurra la polimerización antes de ser usados para los fines requeridos.

La estructura del bis-GMA se muestra en la **Figura 15**, y como puede verse, se trata de un di-metacrilato, que al tener dos dobles enlaces en su estructura produce un material entrecruzado, esta red tridimensional le confiere una mayor resistencia mecánica, disminuye la adsorción de agua y el ataque de otras sustancias presentes en la boca.

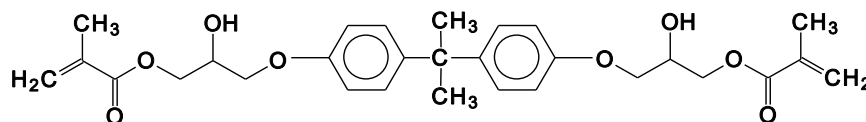


Figura 15. Estructura del bis-GMA.

En los trabajos de restauración también se utilizan cementos de *ionómeros de vidrio* que son básicamente materiales que resultan de la combinación de silicato de aluminio con una solución acuosa de un polielectrolito ácido junto con otros componentes [19].

Uso de polímeros flexibles

Los materiales usados para impresión o aquellos que se usan para el acolchado de prótesis, deben fabricarse con polímeros de consistencia blanda. Aparte de ello, para obtener fielmente una impresión de la estructura bucal se requiere que el material sea elástico y resistente para conservar fielmente la huella al ser retirado de la boca.

Los polímeros más usados como materiales para impresión son de la familia de las siliconas o polisiloxanos, que son polímeros sintéticos y que cumplen todos los requerimientos antes mencionados. Los alginatos y el ácido algínico que son sustancias de origen natural y que se obtienen de productos marinos, también se emplean con esta finalidad ya que con el agua forman hidrocoloides de buenas propiedades elásticas y de estabilidad dimensional. La estructura química de estos materiales se muestra en la **Figura 16**.

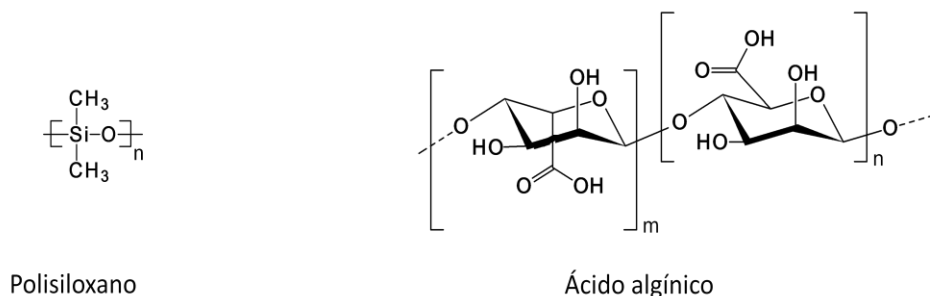


Figura 16. Estructura del polisiloxano y del ácido algínico.

Hidrogeles

Un gel es un material polimérico de cadenas flexibles que se encuentran entrecruzadas formando redes tridimensionales. Ahora bien, dependiendo de los grupos funcionales presentes en el polímero, éste puede hincharse, sin llegar a disolverse cuando entra en contacto con un líquido. La razón de la no disolución del gel es que está constituido por una red donde todas las cadenas están entrelazadas, por lo que el líquido puede interactuar con él pero no es capaz de disgregar las cadenas. Si los grupos funcionales presentes en la red son hidrofílicos, este se hinchará en agua y el gel recibe el nombre de *hidrogel*.

Los hidrogeles pueden estar formados por uno o varios monómeros y dependiendo de su naturaleza y el grado de entrecruzamiento pueden alcanzar diferentes grados de hinchamiento. En la **Figura 17** se muestra la reacción de formación de un hidrogel, y de manera esquemática la estructura del material entrecruzado.

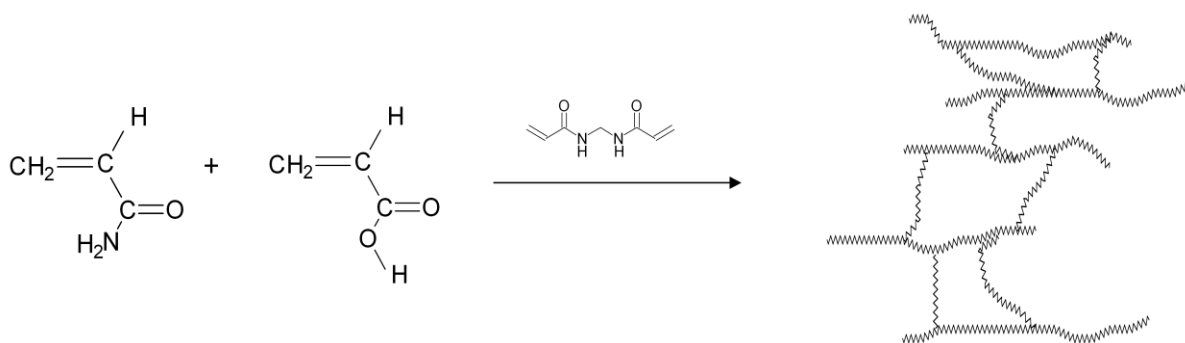


Figura 17. Reacción de formación de un hidrogel de poli(acrilamida-*co*-ácido acrílico) usando N, N'-metileno-bisacrilamida como agente entrecruzante y la estructura tridimensional (esquemática) del producto final.

Por lo general, estos materiales aumentan su volumen en el proceso de hinchamiento pero mantienen su forma, tal como se aprecia en la **Figura 18** donde se muestra un hidrogel de poli(acrilamida-*co*-itaconato de metoxietilo) deshidratado (xerogel) y completamente hidratado. En la foto se aprecia como luego de alcanzar su máximo hinchamiento, el gel incrementó su volumen mas de 50 veces, pero mantiene su forma.

El desarrollo de hidrogeles sintéticos comenzó a fines de los años cincuenta cuando Wichterle y Lim reportaron la preparación de un gel de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), el primer material usado para lentes de contacto blandos [20]. La biocompatibilidad de este material fue probada posteriormente durante su uso clínico como material para implantes. Actualmente las aplicaciones de los hidrogeles sintéticos también incluyen la fabricación de materiales superabsorbentes para pañales y toallas femeninas, materiales de relleno para columnas cromatográficas y electroforesis, materiales intermediarios para la preparación de elásticos, adhesivos y membranas, también tienen usos en la industria petrolera, y se emplean como materiales para la liberación controlada de fármacos y biocidas [21-23].

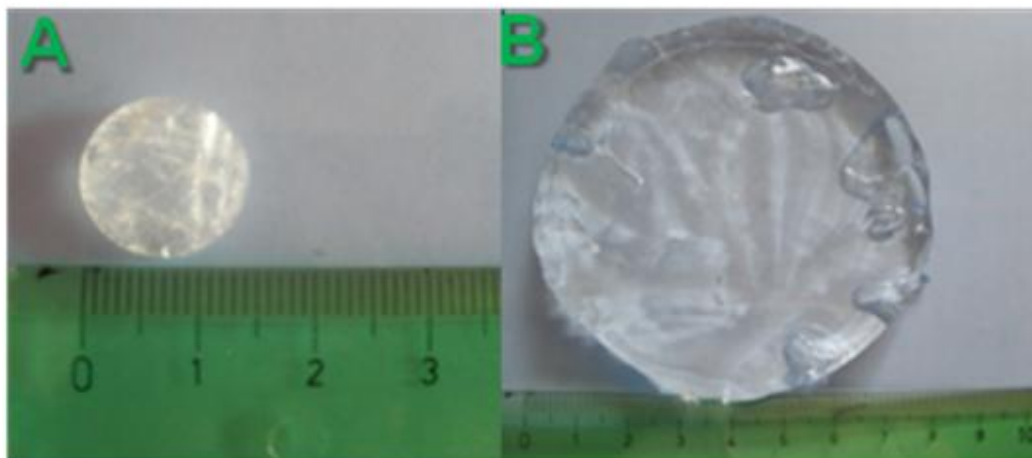


Figura 18. Fotografía de un hidrogel de poli(acrilamida-co-itaconato de metoxietilo). A) xerogel (estado al que se le denomina cuando está completamente seco) y B) luego de haber alcanzado su máximo hinchamiento en agua.

Aplicaciones médicas de los Hidrogeles

Quizá la primera aplicación médica de estos materiales fue para la elaboración de lentes de contacto blandos. Ahora bien, hoy en día no solo se emplean para la fabricación de lentes de contacto correctivos, sino también para lentes de uso cosmético (**Figura 19**). Para que los hidrogeles puedan ser usados para esta aplicación, es preciso que permitan la llegada de oxígeno a la córnea, mantener la humedad y resistir la fuerza del párpado para evitar posibles inestabilidades visuales.

Aparte de ésta, los hidrogeles también han encontrado muchas otras aplicaciones en el campo de la medicina y que mencionaremos muy brevemente a continuación.

Las propiedades físicas de los hidrogeles permiten su empleo en prótesis de tejidos blandos. Ellos se han utilizado como sustrato para la cura y crecimiento de tejidos, así como para el tratamiento de quemaduras. Los hidrogeles de alginato y colágeno se han empleado en la reproducción de tejido cartilaginoso, obteniéndose cartílagos muy parecidos a los naturales [24, 25].

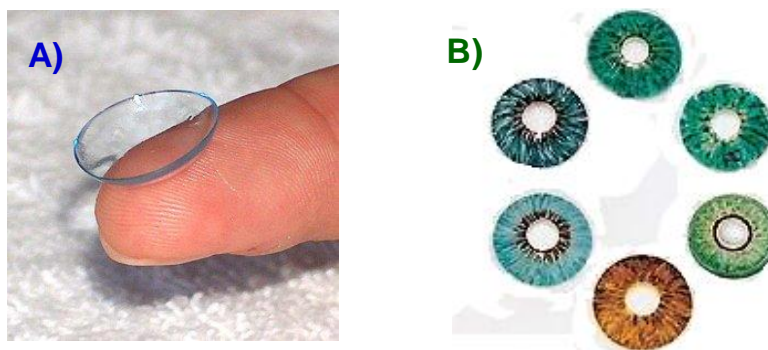


Figura 19. Lentes de contacto A) para corrección y B) Cosméticos. Adaptada de <http://www.especialvista.com>.

Los hidrogeles también se han empleado cuando se produce un desprendimiento de retina, cirugía de córnea y corrección de glaucomas.

La hemodiálisis es una técnica terapéutica que permite la eliminación de toxinas de la sangre en los enfermos de riñón. Aunque en esta técnica se utilizan membranas de celulosa regenerada, se han ensayado membranas que presentan permeabilidad selectiva, basadas en polímeros y copolímeros de PHEMA, N-vinilpirrolidona, ácido acrílicas y acrilonitrilo.

Quizá uno de los campos de mayor estudio y aplicaciones de los hidrogeles, es la de su capacidad como sustancias liberadoras de fármacos. Así como estos materiales tienen la propiedad de absorber y liberar agua, también lo pueden hacer con ciertos fármacos, los cuales bajo ciertas condiciones pueden ser liberados en el organismo de una manera controlada.

Una característica muy importante de algunos hidrogeles es que su capacidad de absorción y sobre todo de liberación es sensible al pH y a la temperatura, por lo que muchísimos trabajos de investigación se han enfocado en el efecto que ejercen estas dos variables en el proceso de liberación de fármacos.

Así por ejemplo, es un hecho conocido que el pH extracelular en tumores humanos es inferior a 7,0 [26]. Entonces la administración al paciente de hidrogeles cargados con agentes antitumorales que liberen su contenido solo a pH inferiores a 7, no liberarán el medicamento

en todo el torrente sanguíneo como ocurre con los tratamientos convencionales, sino que solo lo harán en las cercanías de las células tumorales, actuando directamente sobre ellas y no sobre células sanas. El potencial que tiene este procedimiento en quimioterapia supondría un avance enorme en el tratamiento contra el cáncer. Muchos de estos estudios se encuentran en la etapa experimental pero se espera que puedan estar disponibles en un futuro muy cercano.

Referencias

- [1] Vert M., *Makromol. Chem.*, **1986**, 166/167,155.
- [2] Campagnaro J.G., Fazzolari G.C., Marrone L., “Aplicaciones de biomateriales en cirugía ortopédica y traumatología” en *Aportaciones 2003 al campo de los Polímeros*, Ed. Escuela Internacional de Polímeros, Mérida **2003**, pp 13-16.
- [3] http://www.consumer.es/web/es/salud/investigacion_medica/2004/01/12/93896.php?page=2 (**2004**).
- [4] Borman S., *Chem Eng News* **1997**, 32.
- [5] Stefanini G.G., Holmes D.R., *N Engl J Med* **2013**, 368:254-265. DOI: 10.1056/NEJMra1210816.
- [6] Trauma Ortopedics. Reemplazo de cadera.
<http://traumaortopedics.com/paginas/cadera/reemplazo.html> (**2013**).
- [7] (a) Kulkarni R.K., *et al, Arch Surg*, **1966**, 93, 839. (b) Kulkarni, R.K., *et al, J. Biomed. Mater Res*, **1971**, 5, 169.
- [8] Bou J., López F.J., *Notícies per a Químics* **1992**, (339), 13-16.
- [9] Vert M., Chabot F., *Makromol Chem. Suppl.* **1981**, 5, 30.
- [10] Cutrigh D.E., *et al, Oral Surg*, **1974**, 37, 142.
- [11] Getter L., *et al, Oral Surg*, **1972**, 30, 344.
- [12] Brady J.M., *et al, J Biomed Mater Res*, **1972**, 7, 155.
- [13] Alexander H., *et al, Orthop Rev*, **1981**, 1041.

- [14] Carothers W.H., *et al*, *JACS*, **1932**, 54, 761.
- [15] Lillie E., Schulz R.C., *Makromol Chem*, **1975**, 176, 1901.
- [16] Rojas de Gascue B., Manosalva J.L., Liendo G., Nonato R., Rossell C., *Rev Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, **2000**, 2, 47.
- [17] Sabino M.A., “*Estudio in Vitro de la degradación hidrolítica de la poli(p-dioxanona) pura y reforzada*”. Tesis Doctoral. Universidad Simón Bolívar. Sartenejas, Junio **2000**.
- [18] Lelah M.D., Cooper S.L., “*Polyuretanés in medicine*”, CRC Press Inc., Florida, 1986.
- [19] http://www.eis.uva.es/~macromol/curso05-06/medicina/polimeros_en_odontologia.htm (**2013**).
- [20] Wichterle O., Lim D., *Nature*, **1960**, 185, 117.
- [21] Karibi K., Omidian H., Hashemi S.A., Zohuriaan-Mehr M.J., *Eur Polym J*, **2003**, 39, 1341.
- [22] Rogel E., Licea A., Cornejo J., Friedrich K., *J. Mexican Chem Soc*, **2003** 47, 251.
- [23] Katime Amastra. I., Katime Trabarca O., Katime Trabarca D., “*Los materiales inteligentes de este milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones*”. Servicio editorial de la Universidad del País Vasco. Bilbao-España **2004**.
- [24] <http://www.eis.uva.es/~macromol/curso05-06/medicina/hidrogeles.htm>
- [25] <http://portalmedico.co/hidrogel-que-regenera-la-piel-de-quemaduras-y-heridas-sin-dejar-cicatrices/>.
- [26] Song C.W., Griffin R., Park H.J., “*Influence of tumor pH on therapeutic response*” in *Cancer Drug Resistance*. T.A. Teicher (Ed.). Springer **2006**.

II Introducción a los Cristales Líquidos y sus Aplicaciones

Introducción

El estudio de los cristales líquidos (CL) constituye un tema de gran importancia en la actualidad, no solo debido a que este estado de la materia juega un papel muy importante en muchos procesos biológicos fundamentales, sino también por sus múltiples aplicaciones tecnológicas. Ahora bien, en este momento muchos de nosotros podemos preguntarnos lo siguiente:

¿Qué son los cristales líquidos?

Antes de contestar esta pregunta observemos un hecho sencillo como es el proceso de fusión, que no es otra cosa que una transición simple en la que un sólido (fase en que la sustancia que presenta un orden estructural tridimensional a nivel molecular) se convierte por efecto de la temperatura en un líquido isotrópico (fase en la que no existe este orden estructural). Un ejemplo cotidiano de ello, es la fusión del hielo para formar agua líquida a 0°C. Sin embargo, existen muchas sustancias que para pasar del estado sólido al líquido necesitan sufrir más de una transición, pasando así por varias fases intermedias, conocidas como “mesofases” cuyo orden molecular se ubica entre el observado para el sólido cristalino y el líquido isotrópico. Pues bien, los cristales líquidos son sustancias que se caracterizan por tener este orden intermedio, es decir, que pueden exhibir orden estructural en una o dos dimensiones, pero no en tres. Muchas sustancias simples y algunos polímeros pueden formar fases de cristal líquido bajo ciertas condiciones siempre y cuando estas sustancias posean una estructura molecular que se lo permita.

El objetivo de este trabajo, es el de dar una visión muy general sobre lo que son los cristales líquidos, como se descubrieron, cual es su naturaleza, como es su comportamiento y describir algunas de sus aplicaciones. Aunque este es un escrito con un nivel elemental se pretende que pueda servir de base para iniciar el estudio de un tema de enorme complejidad e importancia.

Desarrollo histórico

La existencia de las fases cristal líquido se conocen desde hace algo más de un siglo cuando en 1888 un investigador llamado Friedrich Reinitzer, al estudiar el benzoato de colesterilo, encontró que este compuesto, un sólido cristalino a temperatura ambiente, presentaba una fase fluida entre 145 y 179°C que mostraba anisotropía en algunas de sus propiedades.

Esto fue un hecho sorprendente, ya que la propiedad de fluir es una característica que diferencia a los líquidos de los sólidos, y la anisotropía es una propiedad asociada a la existencia de orden, por lo tanto en esta fase las moléculas no pueden estar distribuidas al azar como sucede con los líquidos, sino que conservan parte del orden cristalino.

Otto Lehmann, en 1889, propuso el nombre de cristales líquidos (CL) para esta fase del benzoato de colesterilo y de muchos otros compuestos descubiertos posteriormente, para indicar que son líquidos pero que al mismo tiempo conservan parte de su orden cristalino. Se ha argumentado que el nombre de *cristal líquido* (CL) no resulta adecuado, puesto que estas fases no son ni verdaderos cristales ni verdaderos líquidos. Aunque algunos autores han propuesto emplear términos como “estados mesomórficos”, “paracristales” o “líquidos anisotrópicos”, hoy en día se sigue utilizando el mismo término [1].

El descubrimiento de los polímeros cristal líquido se remonta al año 1950, a partir de entonces comenzó el desarrollo de estos materiales, que han permitido lograr importantes progresos en el campo de la ingeniería que incluyen, entre otros adelantos, la fabricación de nuevas clases de fibras de alto módulo y dispositivos para el almacenamiento de datos [2].

El interés que despiertan los cristales líquidos en la actualidad comenzó realmente en la década de los 60, y desde entonces sigue aumentando en forma continuada, motivado fundamentalmente por sus aplicaciones tecnológicas y a la función que cumplen en algunos sistemas biológicos. Con anterioridad a 1960, los CL estuvieron prácticamente en el olvido, con la excepción de un breve resurgimiento que tuvo lugar en los años 30 [1]. Un relato más

detallado acerca de la historia y el desarrollo de los cristales líquidos puede ser consultado en las referencias 3 y 4.

Naturaleza de los cristales líquidos

El rasgo común de la mayoría de las moléculas que dan lugar a los cristales líquidos es que son de formas "alargadas", observándose que la longitud de la misma es del orden de 4-8 veces su diámetro; esta característica es un factor necesario, pero no suficiente, para que una molécula de lugar a la formación de un CL. En la **Figura 1** se muestran algunos ejemplos de moléculas de bajo peso molecular que dan origen a cristales líquidos. Existen algunas moléculas que tienen forma planar o de disco, que dan origen un a tipo de cristal líquido llamado "discótico" que se forman mediante el apilamiento de las mismas en forma de columna (ver las **Figuras 1** y **3**). Esta organización es considerada por algunos autores como una subdivisión de los cristales líquidos esmécticos, a los cuales nos referiremos más adelante.

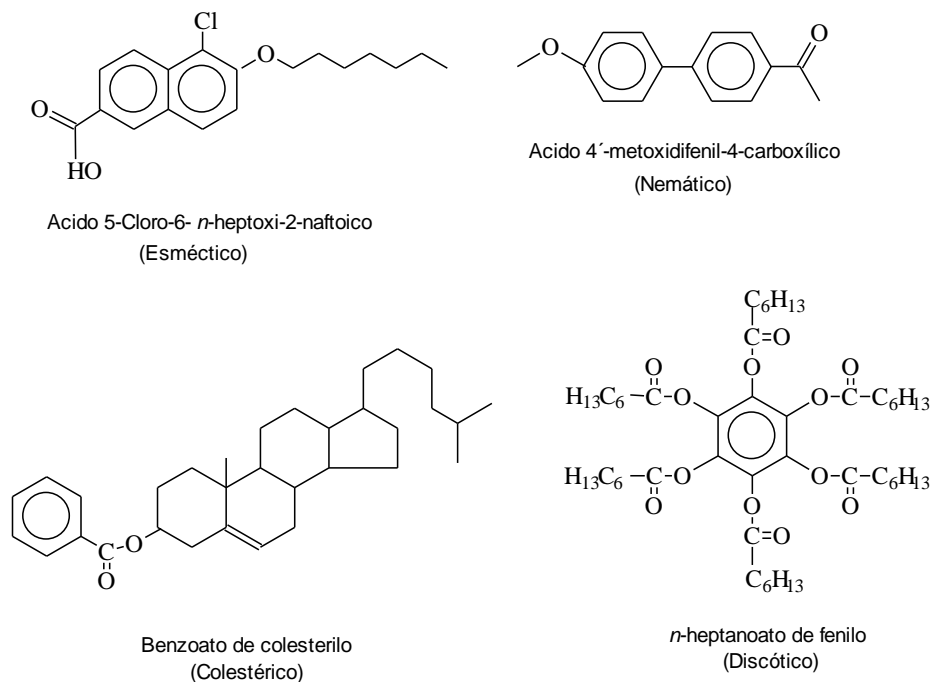


Figura 1. Estructura molecular de algunas moléculas en forma de varilla o discos que pueden formar cristales líquidos.

La importancia de la geometría molecular en la formación de un CL puede verse en los siguientes casos. Cuando un sólido cristalino está formado por moléculas de simetría esférica, la estructura del cristal quedará definida conociendo la posición del centro de gravedad de las esferas. En este caso el cristal tiene un *orden posicional*. Cuando el cristal se calienta, las vibraciones moleculares aumentan hasta que la estructura colapsa y el cristal funde tal como se aprecia en la **Figura 2**.

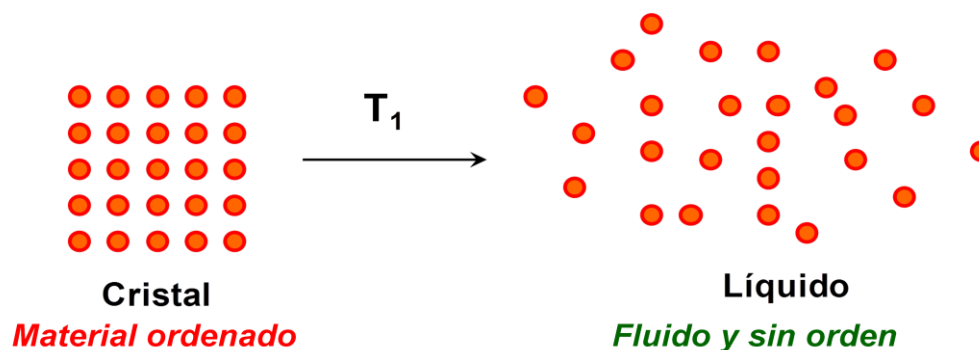


Figura 2. Fusión de un sólido cristalino formado por moléculas de simetría esférica.

Ahora bien, suponiendo que las moléculas son cilíndricas en lugar de esféricas, para conocer su estructura cristalina son necesarios dos parámetros, la posición del centro de gravedad y la orientación relativa de las moléculas; se dice entonces que el cristal tiene *orden posicional* y *orden orientacional*. Cuando la temperatura aumenta, las vibraciones térmicas tienden a destruir ambos tipos de orden, pudiendo ocurrir, entre otras cosas, lo siguiente:

Que ambos tipos de orden se pierdan a la misma temperatura T , y por lo tanto el sólido funde de forma regular.

Que el orden posicional se pierda a una temperatura T_1 a la cual todavía se mantiene el orden orientacional que se pierde a una temperatura superior T_2 ($T_2 > T_1$). En este caso el sólido se convierte en CL a T_1 y en líquido a T_2 . Haciendo una introspección más detallada de la sustancia en el intervalo de temperaturas entre T_1 y T_2 , se observa que éste puede fluir, pero presenta anisotropía en algunas de sus propiedades. La anisotropía observada en esta fase sugiere que las moléculas no están distribuidas al azar como sucede en los líquidos sino que conservan una parte del orden cristalino. Los cambios de fase y del orden molecular que ocurre aquí se muestran de manera esquemática en la **Figura 3**.

El que un sólido de estas características se comporte de una manera u otra, dependerá de las intensidades relativas de las fuerzas responsables de los tipos de orden.

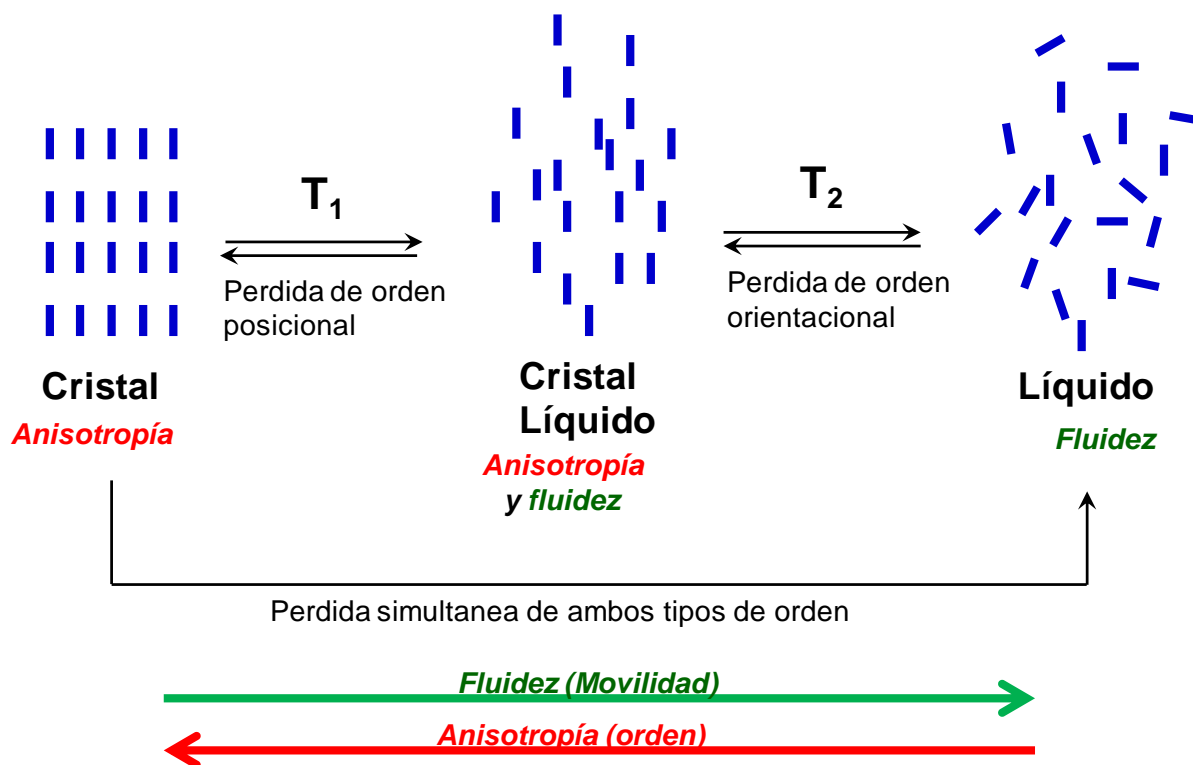


Figura 3. Representación de los cambios de fase que ocurren durante el calentamiento y enfriamiento de una sustancia cristalina formada por moléculas cilíndricas.

Clasificación de cristales líquidos

Los cristales líquidos se pueden dividir en dos clases: *termotrópicos* y *liotrópicos*. Los cristales líquidos termotrópicos están constituidos por un solo componente y tienen un comportamiento como el que describimos arriba, es decir, a una cierta temperatura la muestra es un sólido cristalino, pero a medida que se sube la temperatura se convierte en un material fluido pero que mantiene cierto orden molecular hasta que alcanza una temperatura donde se comporta como un líquido isotrópico. Por su parte, los cristales líquidos liotrópicos se forman cuando se disuelven ciertos sólidos en un líquido apropiado, por lo que estos son sistemas de dos componentes. La formación del cristal líquido tiene lugar en unos intervalos precisos de concentración, temperatura y presión, a concentraciones superiores el sistema se separa en dos

fases, sólido y líquido, mientras que a concentraciones inferiores se forma una solución verdadera. En este caso, el efecto del solvente sobre la red cristalina es similar al de la temperatura en los CL termotrópicos.

A continuación hablaremos de los cristales líquidos termotrópicos y más adelante nos ocuparemos de los liotrópicos.

Cristales líquidos termotrópicos

Los cristales líquidos termotrópicos se subdividen a su vez en tres tipos: esmécticos, nemáticos y colestéricos. En la **Figura 4** se representa de manera esquemática las estructuras de estos tres tipos de CL y en los apartados siguientes describiremos brevemente algunas de las características más resaltantes de cada uno. A fin de evitar confusiones, a lo largo del texto nos referimos a ellos indistintamente como fase, estructura o mesofase. Así por ejemplo, podemos hablar de la “estructura nemática”, de la “fase colestérica” o bien como la “mesofase esméctica”.

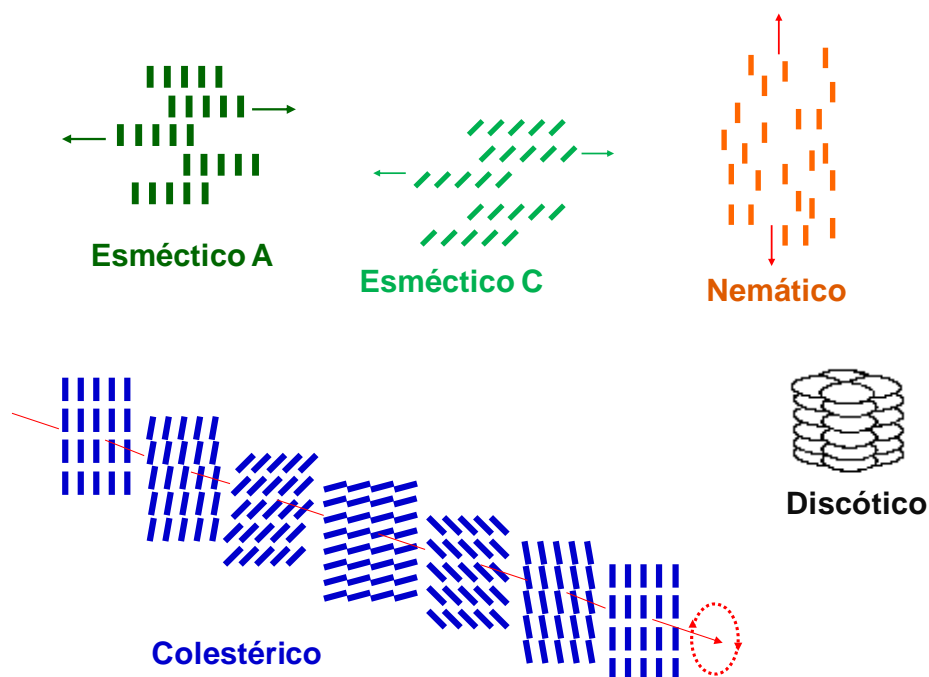


Figura 4. Representación esquemática de los principales tipos de cristal líquido. Las flechas en los dibujos indican la dirección del movimiento de los estratos moleculares.

Estructura Esméctica

Para visualizar mejor esta estructura imaginemos un cristal donde las moléculas se sitúan en los nudos de la red quedando en posiciones fijas. Si en este cristal se rompiese la cohesión entre los extremos de las moléculas de la forma como se indica en la **Figura 5**, las capas moleculares se podrían deslizar una sobre otra pero manteniendo fija la posición de las moléculas dentro de cada capa. Este es el caso de un CL esméctico, cuyas moléculas tienen una relativa libertad de traslación sobre los ejes X e Y y de rotación sobre el eje Z.

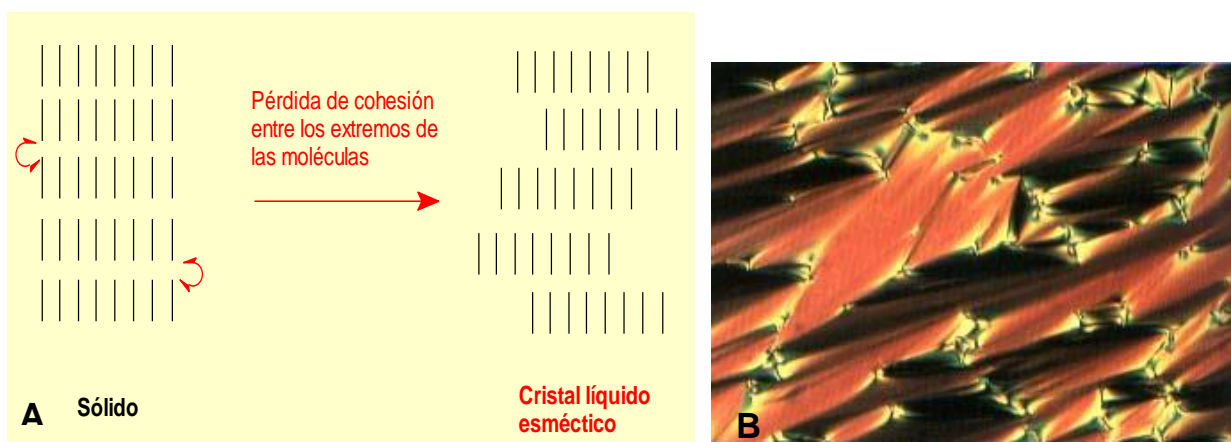


Figura 5. A) Representación esquemática de un cristal líquido esméctico y las interacciones moleculares que deben modificarse para que se forme. B) Textura observada para un CL esméctico A (tomada de la referencia 4).

En los CL esmécticos las moléculas están alineadas y organizadas en estratos de forma que hay orden en dos direcciones. En las capas las moléculas pueden encontrarse en varias disposiciones diferentes más o menos ordenadas que han sido clasificadas desde esméctico A hasta el esméctico G. Así por ejemplo, en el CL esméctico A las moléculas están distribuidas aleatoriamente en el estrato, pero siempre perpendicular al mismo, mientras que en el esméctico C estas se encuentran inclinadas respecto al estrato y donde el ángulo de inclinación es dependiente de la temperatura (ver **Figura 4**). Este tipo de CL es fluido y al mismo tiempo anisotrópico pero muestra una viscosidad mayor que los CL nemáticos. Ahora bien, el término esméctico no es precisamente específico y algunos textos lo utilizan para designar todos los cristales líquidos que no son nemáticos.

Estructura Nemática

Si suponemos que en el cristal anterior, además de perderse la cohesión entre los extremos de las moléculas, también se perdiera su cohesión lateral, éstas también podrían moverse sobre el eje Z, se llegaría a la situación de un CL nemático (**Figura 6**). En este caso las moléculas pueden desplazarse sobre los tres ejes, pero solo pueden girar alrededor del eje Z. De este modo las moléculas quedan alineadas en una sola dirección y como las moléculas suelen tener formas alargadas la dirección de alineamiento es paralela al eje de la molécula.

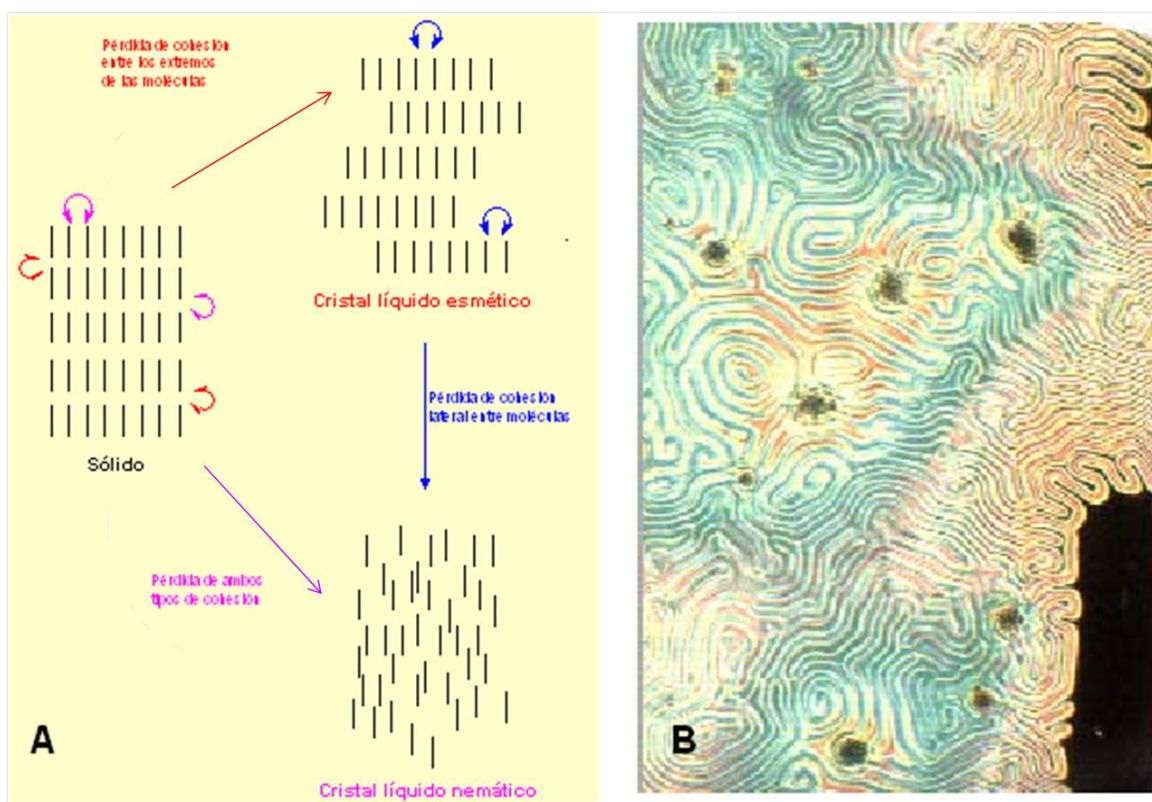


Figura 6. A) Representación esquemática de un cristal líquido nemático y las interacciones moleculares que deben modificarse para que se forme. B) Textura observada para un CL nemático (tomada de la referencia 4).

La fase nemática es la mesofase de mayor temperatura en los cristales líquidos termotrópicos y es transformada por calentamiento en un líquido isotrópico. Esta es una transición de primer orden cuyo valor oscila entre 0,1 y 1,0 Kcal/mol.

Estructura Colestérica

La estructura de un cristal líquido colestérico resulta ser bastante similar a la del nemático, de hecho muchos autores la consideran como una variante de esta y es llamada por algunos de ellos como colestérica-nemática” o también “nemática retorcida”. El nombre de esta estructura proviene de los ésteres colestéricos, en los cuales esta mesofase fue observada por primera vez.

Partiendo de la estructura de un nemático se puede obtener la de un colestérico si se supone que la orientación de las moléculas dentro de los estratos sucesivas va girando a medida que se avanza en el eje Y (**Figura 4**); las moléculas dentro de cada capa tienen la misma orientación, pero la dirección de alineamiento cambia regularmente de estrato a otro, describiendo una hélice, de forma que se requiere un determinado número de ellos para que se repita la dirección de alineamiento. El ángulo de rotación entre los estratos sucesivos es dependiente de la temperatura.

Este tipo de mesofase se observa cuando las moléculas que constituyen la sustancia son ópticamente activas. En la **Figura 7** se muestran las texturas de CL colestéricos exhibidas por algunos poli(α -*n*-alquil- β ,L-aspartatos).

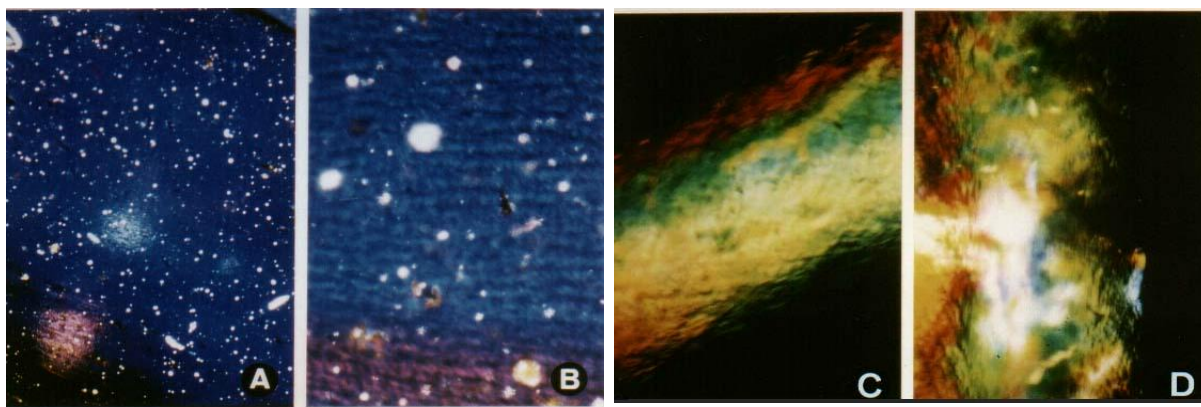


Figura 6. Texturas observada para cristales líquidos colestéricos. A y B poli(α -*n*-dodecil- β ,L-aspartato) y C y D poli(α -*n*-hexil- β ,L-aspartato).

Esta forma de explicar la estructura de los CL termotrópicos, sugiere que el orden orientacional se pierde en dos etapas: ruptura de la cohesión entre los extremos de las moléculas, formando un CL esméctico y a continuación ruptura de la cohesión lateral,

formando un CL nemático (1). De hecho, algunos compuestos presentan este comportamiento y cuando se calientan pasan por los siguientes estados:

Sólido ↔ CL esméctico ↔ CL nemático ↔ líquido isotrópico

Esta clasificación es bastante general ya que cada uno de los tipos de CL se puede subdividir de acuerdo con sus propiedades ópticas, textura, etc.

Cristales líquidos liotrópicos

Como se explicó en la página 32, los cristales líquidos liotrópicos se forman cuando se disuelven ciertas sustancias en el disolvente apropiado y en intervalos determinados de concentración, a unas dadas condiciones de temperatura y presión. Estos sistemas liotrópicos tienen diagramas de fases característicos, que dependen de la naturaleza de los componentes, concentración y temperatura.

La formación de este tipo de cristal líquido se puede explicar de modo análogo a la de los termotrópicos, donde el efecto del disolvente sobre la red cristalina es similar a la temperatura. Un ejemplo de este tipo de cristal líquido lo constituyen las “soluciones” jabonosas cuando alcanzan una determinada concentración y que se forman en las jaboneras de nuestros baños. Esta sustancia que tiene una textura suave, no es otra cosa que el arreglo laminar o hexagonal de las moléculas de jabón en el agua de forma parecida a una estructura esméctica [4]. Estas estructuras se pueden representar esquemáticamente como se muestra en la **Figura 7**.

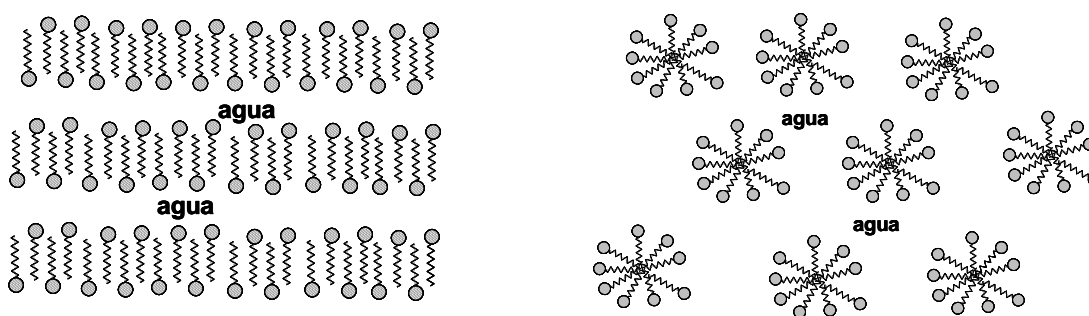


Figura 7. Vistas laterales de las estructuras laminar (izquierda) y hexagonal (derecha) de fases cristal líquido liotrópico formado por jabón y agua.

Cristales Líquidos Polímeros

La condición necesaria para que una macromolécula genere fases cristal líquido es que toda ella tenga una naturaleza rígida, o bien que contenga grupos rígidos en su estructura, con el tamaño suficiente como para ordenarse en dominios diferenciados. Estos grupos rígidos reciben el nombre de *grupos mesógenos*. Al igual que en las moléculas pequeñas los polímeros cristal líquido pueden ser termotrópicos o liotrópicos.

Cristales líquidos termotrópicos

Los CL termotrópicos pueden ser divididos en dos clases diferentes, dependiendo de cómo las unidades mesógenas son incorporadas a la estructura del polímero. En el primer caso, estas unidades son incorporadas directamente a la cadena principal del polímero, separadas tanto por uniones cortas insaturadas, como es el caso del Kevlar, del que hablaremos más adelante y cuya representación esquemática puede verse en la **Figura 8a**, o bien por espaciadores alquílicos flexibles (**Figura 8b**). El interés de estos polímeros radica fundamentalmente en sus propiedades mecánicas. Alternativamente los mesógenos pueden ser incorporados al polímero como grupos laterales mediante espaciadores flexibles (**Figura 8c**), estos materiales exhiben propiedades electroópticas. En la literatura estos polímeros se conocen como "*main chain*" y "*side chain liquid crystal polymers*" respectivamente [5]. Estas dos clases de polímeros, también pueden ser combinadas en polímeros cristal líquido, en las cuales los mesógenos son incorporados tanto en la cadena principal como en las ramificaciones (**Figura 8d**). En la referencia 6 se muestra una revisión de los diferentes grupos mesógenos empleados en la preparación de los CL termotrópicos.

Desde finales de la década de los 80 surgió un marcado interés en el estudio de los polipéptidos CL, debido al descubrimiento de que muchos de ellos tenían propiedades termotrópicas, y que además que podían ser obtenidos mediante procesos químicos relativamente simples [7]. En este caso, el grupo mesógeno del polímero lo constituye la propia cadena principal en forma de hélice.

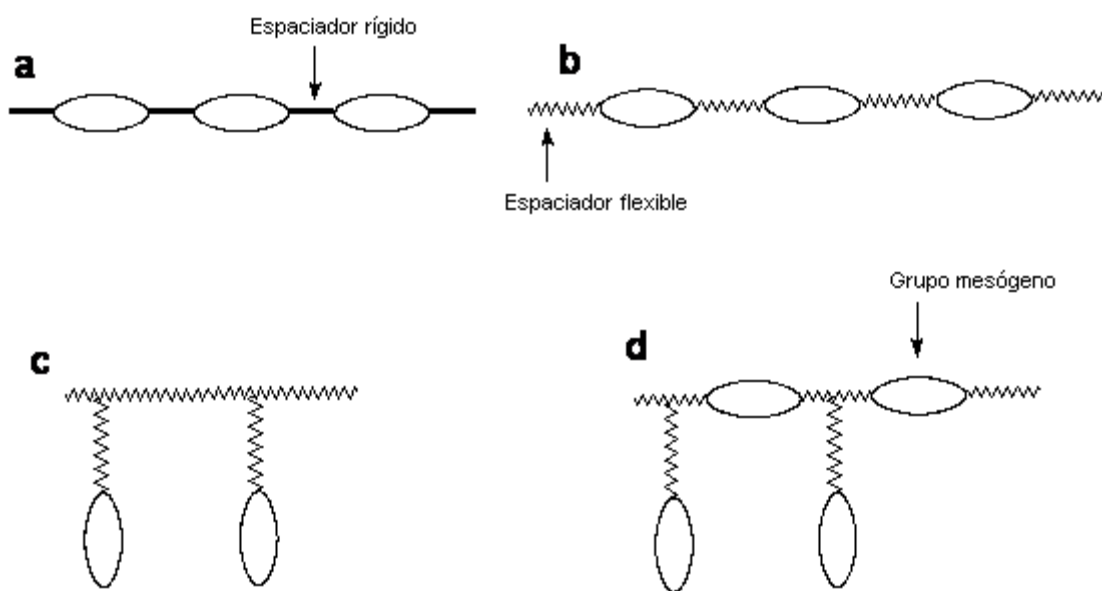
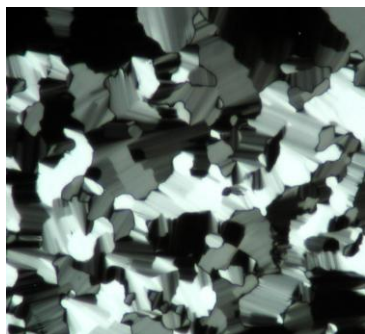
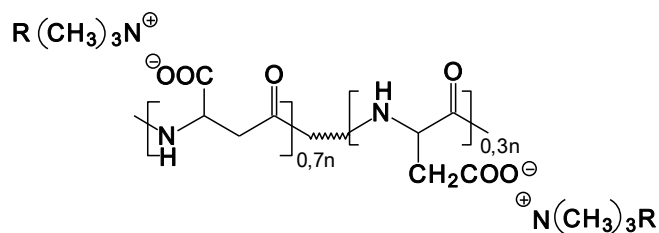


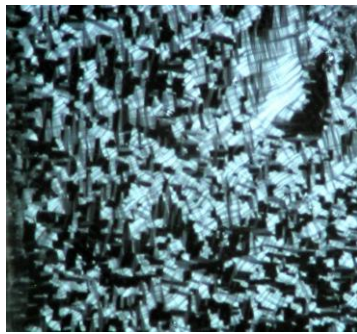
Figura 8. Representación de polímeros CL termotrópicos. (a) Polímero con las unidades mesógenas en la cadena principal unidas por espaciadores cortos. (b) Polímero con las unidades mesógenas en la cadena principal unidas por espaciadores flexibles. (c) Polímero con las unidades mesógenas incorporadas en la cadena lateral. (d) Combinado. Las unidades mesógenas están representadas por las elipses.

Las primeras observaciones sobre las propiedades termotrópicas de estos compuestos se obtuvieron a partir del estudio de polímeros y copolímeros de ésteres derivados del ácido glutámico. Más recientemente se observó que algunos poli(β -péptido)s de cadenas laterales largas, derivados del ácido aspártico, también eran capaces de formar fases cristal líquido que exhiben un efecto termocrómico extraordinario [8]. Igualmente, los complejos iónicos del poli(ácido aspártico) con surfactantes catiónicos derivados de algunos bromuros de trimetil-*n*-alquil amonio de cadena larga, exhiben texturas de cristal líquido que varían con el largo de la cadena *n*-alquímica del surfactante tal como puede verse en la **Figura 9** [9].

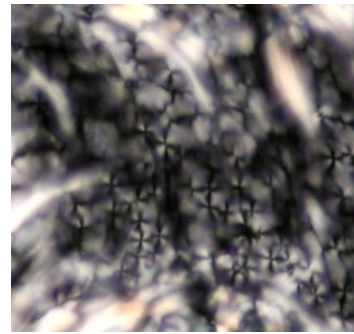
En todos estos sistemas, las largas cadenas alquílicas flexibles son las responsables de la inducción de las propiedades CL termotrópicas, dado que ellas hacen la función que desempeña el disolvente en los sistemas liotrópicos. Estos nuevos polímeros CL que tienen una estructura helicoidal rígida mesógena, rodeada de cadenas laterales flexibles puede ser clasificada como un tercer tipo de cristal líquido termotrópico [7].



R=C₁₂H₂₅



R=C₁₆H₃₃



R=C₂₂H₄₅

Figura 9. Texturas tipo cristal líquido de complejos estequiométricos de poli(ácido aspártico) con surfactantes catiónicos.

Estos polímeros pueden formar diferentes fases CL, donde debido a la quiralidad de hélice α , la forma más comúnmente observada es la colestérica [7]. Una representación esquemática de las diferentes estructuras CL de los poliglutamatos se muestran en la **Figura 10**.

En la literatura se han publicado revisiones que tratan sobre la preparación, propiedades y posibles aplicaciones de estos poli péptidos con propiedades de CL termotrópico [7, 10].

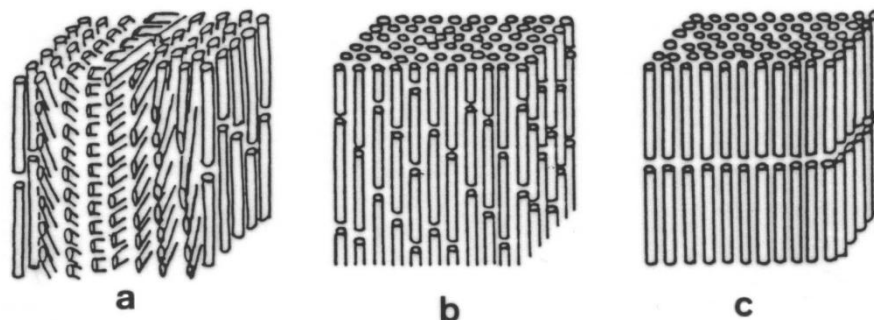


Figura 10. Ilustración esquemática de la ordenación molecular en polímeros CL termotrópicos. (a) Colestérico. (b) Columnar (nemático). (c) Esmético. Tomado de Watanabe (1994).

Cristales líquidos liotrópicos

Durante las últimas décadas se han investigado los CL liotrópicos formados por soluciones de biopolímeros derivados de la celulosa, polipéptidos sintéticos y ácidos nucleicos. Este trabajo ha sido motivado fundamentalmente por la importancia que desempeñan los cristales líquidos en los sistemas biológicos. Por ejemplo, los polímeros cristal líquido, juegan un papel significativo en el establecimiento de la organización espacial de moléculas biológicas y en los componentes celulares, así por ejemplo, las membranas celulares están constituidas entre otras cosas de bicapas de fosfolípidos tal como podemos apreciar en la **Figura 11**. Estas estructuras están involucradas en fenómenos de intercambio entre la célula y el medio.

Ahora bien, a partir de finales de la década de los 60, se añadió un nuevo interés en la investigación de los CL liotrópicos debido al descubrimiento de que a partir de fases liotrópicas se podían obtener fibras de polímero de módulo ultra alto. Este es el caso de poliamidas sintéticas, como por ejemplo el Kevlar que han sido comercializadas por DuPont y del que hablaremos con más detalle en el último apartado.

Los polímeros capaces de formar CL liotrópicos incluyen entre otros, las poliamidas aromáticas, poliisocianatos, derivados de la celulosa, polipéptidos y ácidos nucleicos.

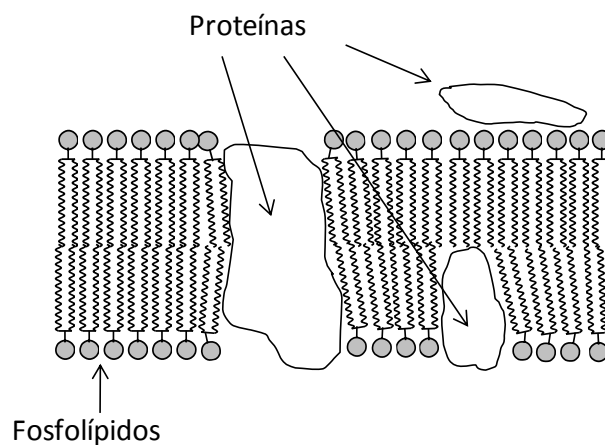


Figura 11. Diagrama esquemático de una membrana celular donde se observa la bicapa de fosfolípidos.

Los estudios más extensos en la caracterización de CL han sido realizados para las fases liotrópicas, formadas por disoluciones concentradas de polipéptidos sintéticos [10]. El desarrollo de las fases de CL ocurre bajo ciertas condiciones que dependen de la concentración, peso molecular y temperatura. El poli(γ -bencil- α -L-glutamato), que ha sido el polímero liotrópico mas estudiado, existe en disolución en una conformación helicoidal rígida, capaz de generar una textura helicoidal colestérica que dependerá tanto de su grado de polimerización, temperatura, concentración y del tipo de disolvente empleado (**Figura 12**). El paso de rosca de la superhélice colestérica también dependerá de los factores mencionados. Comportamientos similares al del poli(γ -bencil- α -L-glutamato) han sido observados para otros poliglutamatos y poli(β -péptido)s. En la referencia 11 se puede encontrar una revisión bastante completa sobre el particular.

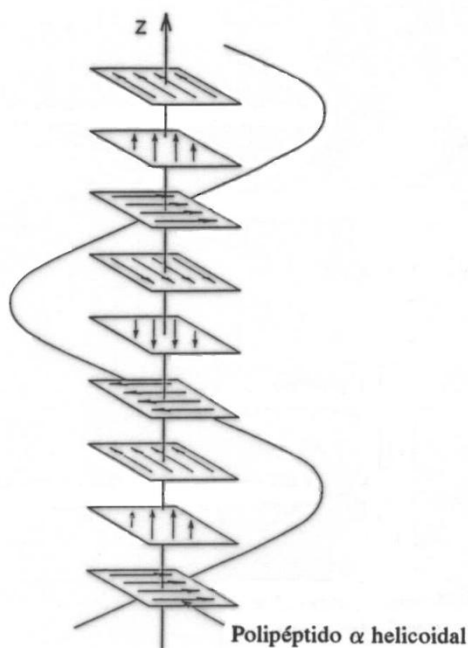


Figura 12. Modelo idealizado de una superhélice colestérica sinistrorsa obtenida de un polipéptido α helicoidal. Tomado de Daly y col. (1991).

Función y Aplicaciones de los Cristales Líquidos

Como ya hemos mencionado a lo largo del texto, los cristales líquidos desempeñan funciones importantes en sistemas biológicos y poseen un potencial tecnológico muy grande.

Aunque no es posible describir aquí todas sus aplicaciones, podemos mencionar que estos materiales tienen aplicaciones significativas en el campo de la medicina, química analítica, y aplicaciones tecnológicas como dispositivos electroópticos y de almacenamiento de datos entre otras. En los siguientes párrafos mencionaremos muy brevemente algunas de las aplicaciones más relevantes en función de sus propiedades.

En el caso específico de los polímeros, son los cristales líquidos termotrópicos los de mayor interés para aplicaciones técnicas, mientras que los liotrópicos son los sistemas en que se organizan los biopolímeros para ejercer funciones biológicas altamente especializadas.

Quizá una de las aplicaciones tecnológicas más extendidas de los cristales líquidos es su uso en dispositivos electrónicos como pantallas digitales de calculadoras, relojes computadoras y televisores o monitores de pantalla plana. Igualmente, aquellos cristales líquidos con propiedades termocrómicas se emplean en la fabricación de termómetros y utensilios que cambian de color con la temperatura.

Entre los polímeros liotrópicos sintéticos con aplicación técnica están las poliamidas aromáticas, también conocidas como poliaramidas. En estos casos, el interés de la fase cristal líquido reside en su utilización como paso intermedio en la producción de fibras con altas prestaciones. La rigidez del grupo fenilén junto con el grupo amida proporciona una constitución muy rígida para las cadenas del polímero. Existen varios tipos de poliaramidas comerciales de las cuales quizá la más conocida de todas es la poli(*p*-fenilén tereftalamida), comercializada por Dupond con el nombre de *kevlar*.

Las poliaramidas forman cristales líquidos nemáticos cuando se encuentran en disoluciones de ácido sulfúrico al 100%, a concentraciones superiores al 10%. El hilado, a partir de esas fases nemáticas, permite producir fibras de elevada cristalinidad con las cadenas extendidas.

El proceso de preparación de estas fibras de poliaramida se muestra en la **Figura 13**.

En comparación con la fibra de vidrio, el kevlar tiene una resistencia similar pero con el doble de la rigidez y la mitad de la densidad, sus propiedades mecánicas son comparables al acero, pero si tomamos en cuenta su densidad son muy superiores.

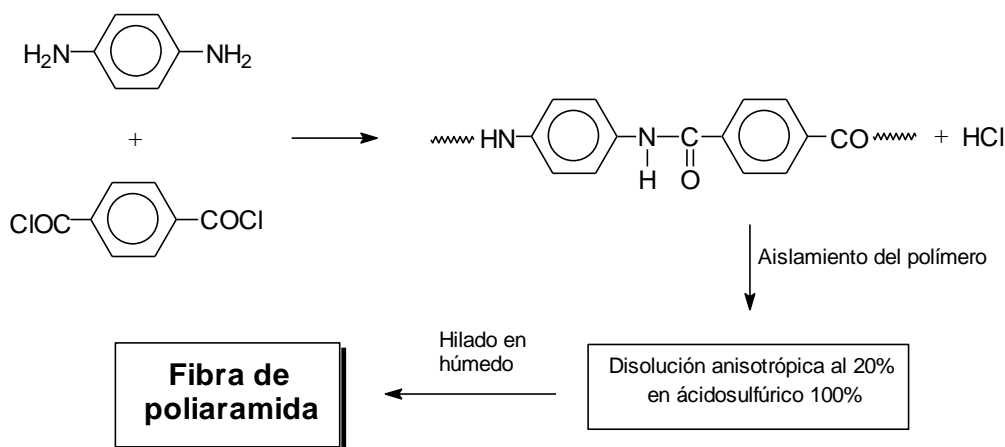


Figura 13. Proceso de preparación de fibras de kevlar.

Entre las aplicaciones comerciales que tiene el kevlar podemos mencionar cables, paracaídas, chalecos antibalas, bandas para neumáticos, fibras huecas para la purificación de agua de mar, hojas de ventiladores, artículos deportivos y decenas de aplicaciones más [12].

Para concluir, en la **Figura 14** se muestran a manera de resumen varias de las aplicaciones tecnológicas de los cristales líquidos.



Figura 14 Algunas de las aplicaciones tecnológicas de los cristales líquidos.

Referencias

- [1] Tarazona M.P. y Saiz E., *Afinidad*, **1982**, 39, 315.
- [2] Sperling L.H., “*Introduction to Physical Polymer Science*” Second Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**.
- [3] Brown G.H. and Wolken J.J., “*Liquid Cristal and Biological Structures*”, Academic Press, New York, **1979**.
- [4] Collings P.J., “Liquid Crystals. Nature’s Delicate Phase of Matter” Adam Hilger imprint, IOP Publishing Ltd, New Jersey, **1990**.
- [5] Imrie C.T., *Trends Polym Sci*, **1995**, 3, 22.
- [6] Blumstein A., Hsu E.C., en “*Liquid Cristaline Order in Polymers*”, Blumstein, A., Ed., Academic Press, New York, **1978**.
- [7] Watanabe J., en “*Ordering in Macromoleculat Systems*”, Teramoto A., Kobayashi M. and Norisuye T. Eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1994**.
- [8] Muñoz-Guerra, S. López-Carrasquero F., Alemán C., Morillo M., Castelleto V., Hamley I., *Advanced Materials*, **2002**, 14, 203.
- [9] López-Carrasquero F., Báez M. E., García-Alvarez M., Martínez de Ilarduya A., Alla A., Fernández C.E., Muñoz-Guerra S., *Macromoleculat Symposia*, **2006**, 245-246, 266-275.
- [10] Daly W.H., Poché D. and Negulescu I.I., *Prog Polym Sci*, **1994**, 19, 79.
- [11] Janini G.M., en “*Side Chain Liquid Crystal Polymers*”, Mc Ardle C.B. Ed., Chapman and Hall, New York, **1989**.
- [12] Kirk-Othmer, “*Enciclopedia de Tecnología Química*” Limusa, México, **1998**.

III β -Péptidos

Introducción

Las proteínas y el ARN son sustancias con una habilidad única, en relación a otros polímeros biológicos y sintéticos, que les permite adoptar estructuras compactas con patrones de plegamiento bien definidos, que resultan ser cinética y termodinámicamente estables. Ambos biopolímeros pueden realizar operaciones químicas complejas como catálisis y reconocimientos altamente selectivos, estas funciones están estrechamente relacionadas con estos patrones de plegamiento que generan “sitios activos” mediante un arreglo tridimensional preciso de sus grupos funcionales [1]. Estos materiales están constituidos por α -aminoácidos cuya estructura les permite adoptar disposiciones helicoidales bien definidas. Las estructuras helicoidales más conocidas de las proteínas son la conocida hélice- α y la hélice 3_{10} que se muestran en la **Figura 1**.

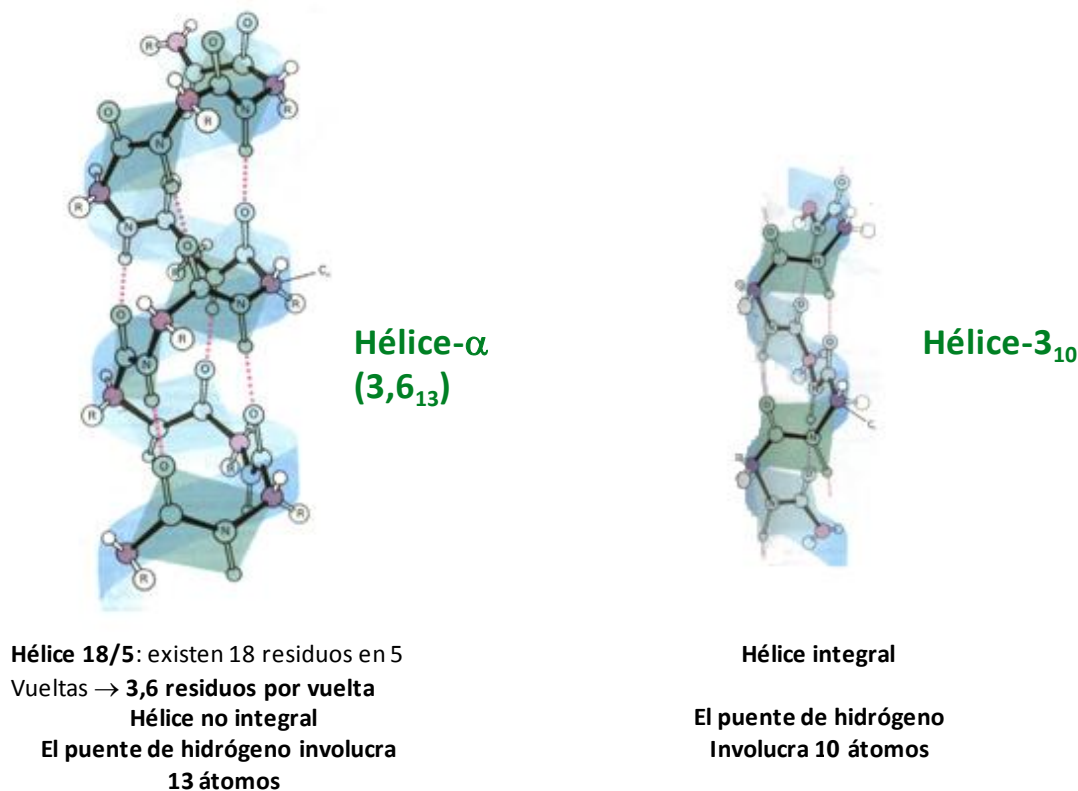


Figura 1. Estructuras helicoidales más comunes en las proteínas y sus características estructurales. (Figura adaptada de la referencia 2).

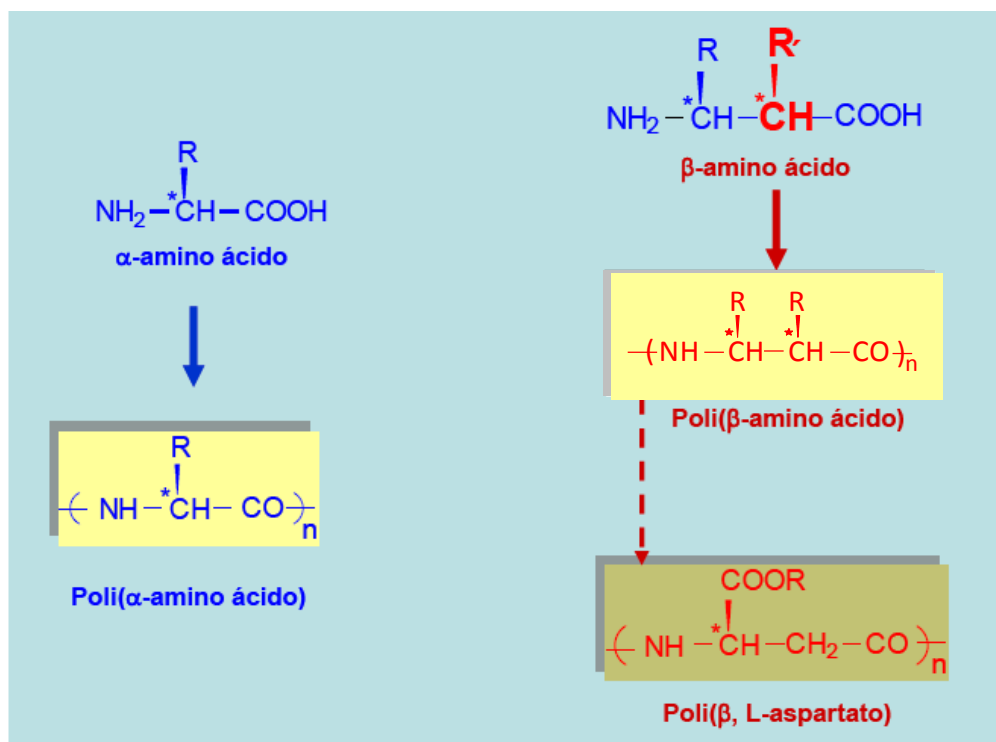


Figura 3. Estructuras comparativas de los α - y β -aminoácidos y de sus respectivos polímeros.

Los β -aminoácidos no son desconocidos en la naturaleza, un ejemplo notable de ello es un agente anticancerígeno llamado Taxol o paclitaxel, del que hablamos en el capítulo I, y que es un péptido macrocíclico que se obtiene de la corteza del *taxus brevifolia* y que ha sido utilizado mucho éxito en varios tipos de cáncer, en especial el de mama y de ovario [4]. La estructura de este compuesto se muestra en la **Figura 4**.

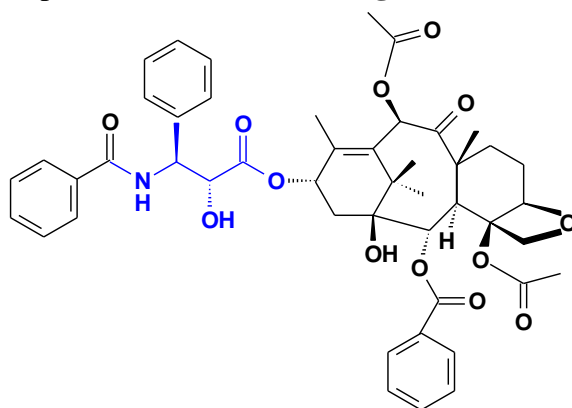


Figura 4. Estructura del Taxol o paclitaxel. En azul se destaca la fracción de β -aminoácido.

Por otra parte, los antibióticos derivados de las β -lactamas, no son otra cosa que derivados cíclicos de los β -aminoácidos y cuyo desarrollo y aplicación en el campo farmacéutico es enorme [5]. En la **Figura 5** se muestran las estructuras de dos de los antibióticos de mayor uso, las penicilinas y las cefalosporinas.

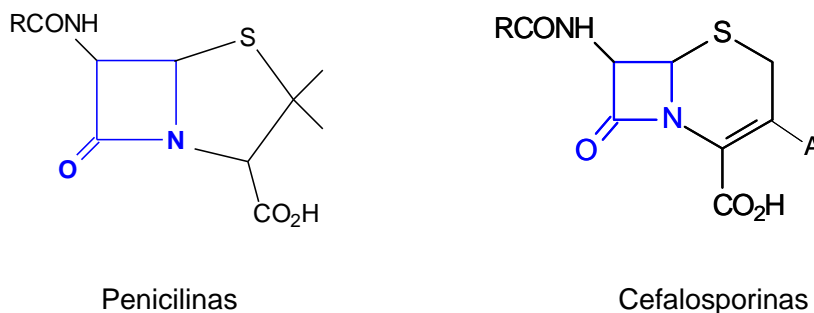


Figura 5. Estructura de antibióticos β -lactámicos. En azul se destaca el anillo de la β -lactamas, que es el centro activo fármaco.

Los poli(β -péptido)s, son sustancias que también tienen la habilidad de formar estructuras helicoidales y desde mediados de la década de los 90 el desarrollo logrado en la investigación en el campo de los oligo β -péptidos ha sido “explosivo” debido al potencial farmacológico que tienen estas sustancias. En la **Figura 6** se muestran de forma comparativa las estructuras helicoidales que adoptan los oligómeros derivados de α y β -aminoácidos.

Las hélices formadas por los oligo β -péptidos son estables tanto en estado sólido como en solución y su estructura ha sido estudiada por técnicas de resonancia magnética nuclear, difracción de rayos X, métodos de simulación y dicroísmo circular.

La formación de una estructura helicoidal en un poli(β -péptido) fue observada por primera vez en 1984, cuando un grupo de investigadores de la Universidad Politécnica de Cataluña, formado por los profesores J. M. Fernández-Santín, J. Aymamí, A. Rodríguez-Galán, S. Muñoz-Guerra y J. A. Subirana reportaron que el poli(α -isobutil- β ,L-aspartato), un polímero derivado del ácido aspártico, y cuya estructura se muestra en la **Figura 3**, adoptaba una estructura helicoidal [6]. A partir de entonces, este grupo de investigación, continúa

desarrollando importantes investigaciones tanto de síntesis como en el estudio estructural de poli(β -péptido)s [7]. Por otra parte, quizá los grupos más activos en el campo de los oligo β -péptidos, son los que dirigen el profesor Samuel H. Hellman de la Universidad de Wisconsin (EUA) y el profesor D. Seebach del ETH en Zürich (Suiza). En 1994, Hellman, fue el primero en introducir el término “ β -péptido” para referirse a los oligómeros de estos materiales. Posteriormente, también introdujo el término “*foldamers*”, (foldameros) para nombrar los oligo β -péptidos sintéticos que tienen estructuras definidas y actividad biológica [3]. Los aportes hechos por Gellman en el estudio de modelado han sido relevantes. Por su parte, Seebach ha hecho invalorable contribuciones en la síntesis e investigación en el campo de oligo β -péptidos [7]. Otros investigadores entre los que destaca el Dr. Hans-Jörg Hofmann de Alemania, también han contribuido a avance en la investigación en el área [9].

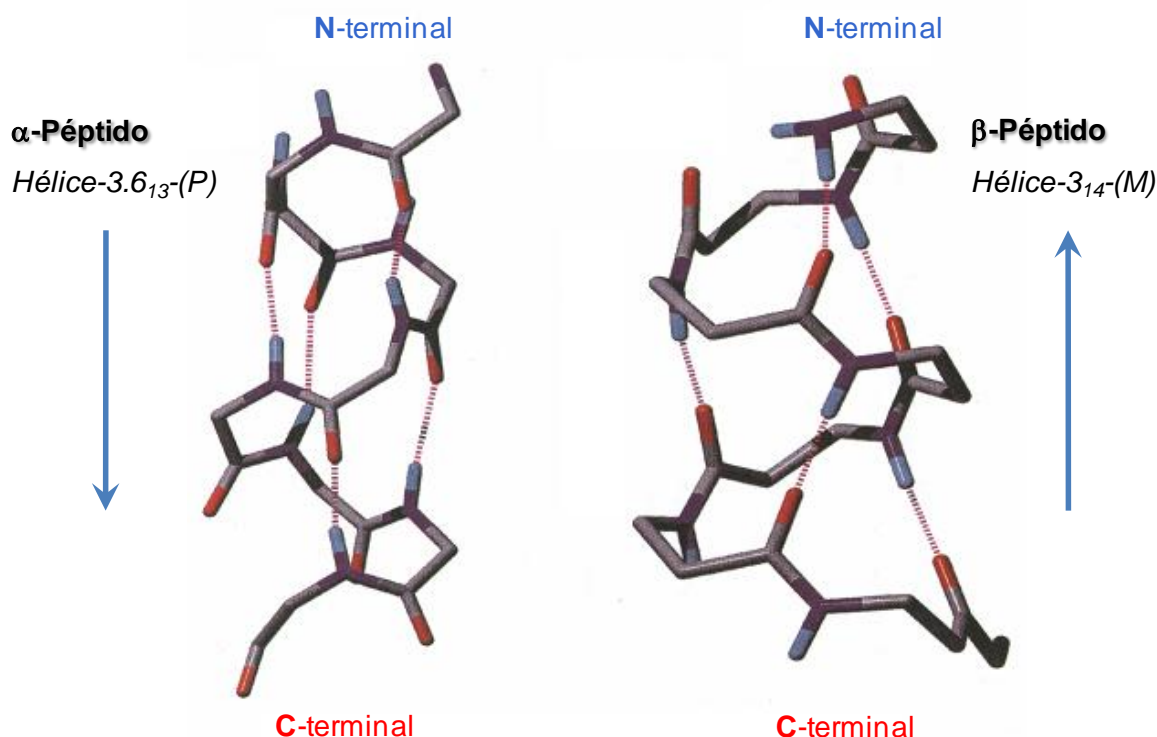


Figura 6: Modelos de hélices adoptadas por oligómeros de α y β -péptidos. (Tomado de la Referencia 8).

Características de las hélices de los β -péptidos

Las estructuras de los poli(α -aminoácido)s están asociadas a un tipo particular de esqueleto con sitios que permiten un arreglo óptimo de su geometría para poder formar puentes de hidrógeno y generar estructuras helicoidales. Así, en las proteínas, los puentes de hidrógeno se forman entre el grupo carbonilo de un residuo de aminoácido con el N-H de otro residuo que se encuentra bastante alejado. La formación de enlaces de hidrógeno entre grupos vecinos cercanos y que involucran interacciones donde intervienen de cinco o siete miembros, no resultan favorables ya que no conducen a la formación de geometrías óptimas para tal fin [10].

Existen varias maneras de nombrar las hélices; Así por ejemplo, una hélice 18/5 quiere decir que ésta tiene 18 residuos de amino ácidos en 5 vueltas. La hélice 3_{14} , indica que ésta tiene 3 residuos en una vuelta y en el puente de hidrógeno están involucrados catorce átomos. Como mencionamos al principio, en el caso de los poli(α -péptido)s las hélices más favorecidas son la hélice- α , que es una hélice 18/5, con 3,6 residuos/vuelta y la hélice 3_{10} [10]. En la **Figura 7a**, se muestran los esquemas posibles para la formación de puentes de hidrógeno en los poli(α -aminoácido)s, allí los esquemas de cinco y siete átomos, que no resultan favorables se indican con líneas punteadas.

En el caso de los poli(β -péptido)s existe un mayor número de posibilidades, habiéndose reportado estructuras helicoidales que involucran 10, 12, 14, 16, 18 y 20 átomos de carbono en la formación del puente de hidrógeno. De todas las hélices asociadas a los β -péptidos, las más comunes son la 12 y 14 [10]. En la **Figura 7b** se muestran los esquemas posibles en la formación de puentes de hidrógeno para cada una de ellas.

Se sabe que oligo β -péptidos de tan solo seis residuos son capaces de formar hélices-14 estables [1, 4, 11], lo que contrasta fuertemente con el comportamiento de los poli(α -aminoácido)s que sólo forman estructuras bien definidas cuando éstos contienen al menos 15 residuos.

La estabilidad de la hélice-14 fue estudiada empleando técnicas de RMN, para medir el tiempo que toman los hidrógenos amídicos del β -péptido para intercambiar con el solvente. Los hidrógenos de la amida, por lo general, intercambian en cuestión de minutos, independientemente

que éstos tomen parte o no en la formación de puentes de hidrógeno. Sin embargo, este estudio demostró que los hidrógenos interiores de la hélice-14 toman más de dos días en realizar el intercambio. La lentitud de este proceso pone de manifiesto la estabilidad de esta hélice [12]. Así mismo, los poli(β -péptido)s son hidrolíticamente estables y las proteasas normales no tienen efecto sobre ellos, este hecho incrementa la posibilidad de que drogas β -peptídicas sean más activas cuando se administran por vía oral que las drogas proteicas [4].

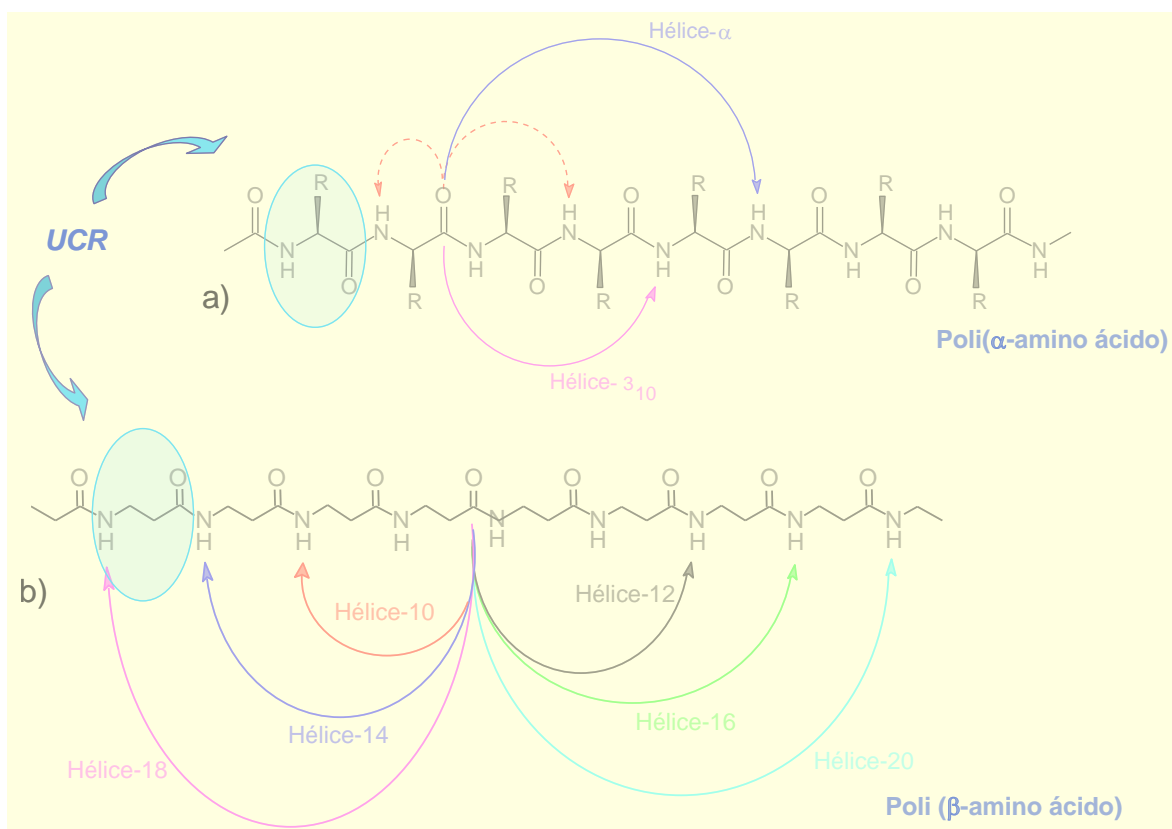


Figura 7. (a) Esquemas de puentes de hidrógeno asociados en la formación de puentes de hidrógeno para los poli(α -aminoácido)s. Las flechas dibujadas con líneas sólidas indican los puentes de hidrógeno asociados con las hélices en las proteínas, mientras que las flechas mostradas en líneas punteadas se refieren a las interacciones con grupos vecinos cercanos en las cuales los puentes de hidrógeno resultan desfavorables. (b) Esquemas de puentes de hidrógeno asociados en la formación de puentes de hidrógeno para los poli(β -aminoácido)s.

Es de hacer notar que la hélice-14, la dirección de los puentes de hidrógeno es contraria a la encontrada en la hélice- α , tal como se aprecia gráficamente en la **Figura 6** y de manera

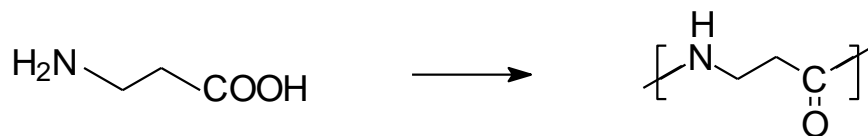
esquemática en la **Figura 7**. Esta topología también se observó, mediante técnicas de dicroísmo infrarrojo, en la hélice 13/4 adoptada el poli(α -isobutil- β ,L-aspartato) y que también es una hélice-14, pero que en este caso, la hélice la forma un poli(β -péptido) de alto peso molecular [13].

Es bien sabido que los poli(péptido)s convencionales además de adoptar estructuras helicoidales, también pueden formar estructuras plegadas. Este tipo de estructura de características distintas a las helicoidales, se conocen como hojas β o " *β -sheets*". La adopción de esta estructura por parte del poli(péptido) tiene que ver entre otras cosas, con la naturaleza del grupo R presente en los aminoácidos que lo constituyen. Cuando estos grupos son poco voluminosos se favorece este tipo de estructura y un ejemplo característico de este arreglo lo constituye la fibroína de la seda. La seda está compuesta por un 46% de glicina, y 38% de alanina y serina, cuyos grupos R son H, CH₃ y CH₂OH, respectivamente. Sustituyentes más voluminosos por lo general favorecen la conformación helicoidal. Este fenómeno también se observa en los poli(β -péptido)s, y un ejemplo claro de ello lo constituyen los poli(α -metil- β ,L-aspartato) y poli(α -etil- β ,L-aspartato), poli(β -péptido)s de alto peso molecular que además de la forma helicoidal, también muestran estructuras extendidas [14].

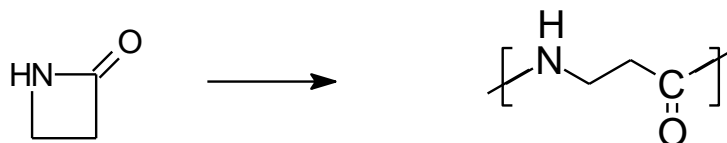
En la **Figura 8**, se muestra una comparación de las geometrías helicoidales de la hélice- α de α -péptidos con las hélices 12 y 14 de los β -péptidos, así como las conformaciones plegadas adoptadas por los α y β -oligo péptidos.

Síntesis de poli (β -péptido)s

La síntesis de poli(β -péptido)s se puede llevar a cabo mediante la reacción entre β -péptidos:



o bien, mediante reacciones de apertura de anillo de las lactamas:



El primer método es el más usado para la preparación de oligo β -péptidos y que permite no solo obtener estos materiales con un solo, tipo de unidad repetitiva, sino con una secuencia formada por unidades diferentes. Por su parte, la polimerización de lactamas conduce a la obtención poli(β -péptido)s de alto peso molecular. Antes de continuar, vamos a hacer una breve descripción de los métodos de síntesis de estos monómeros.

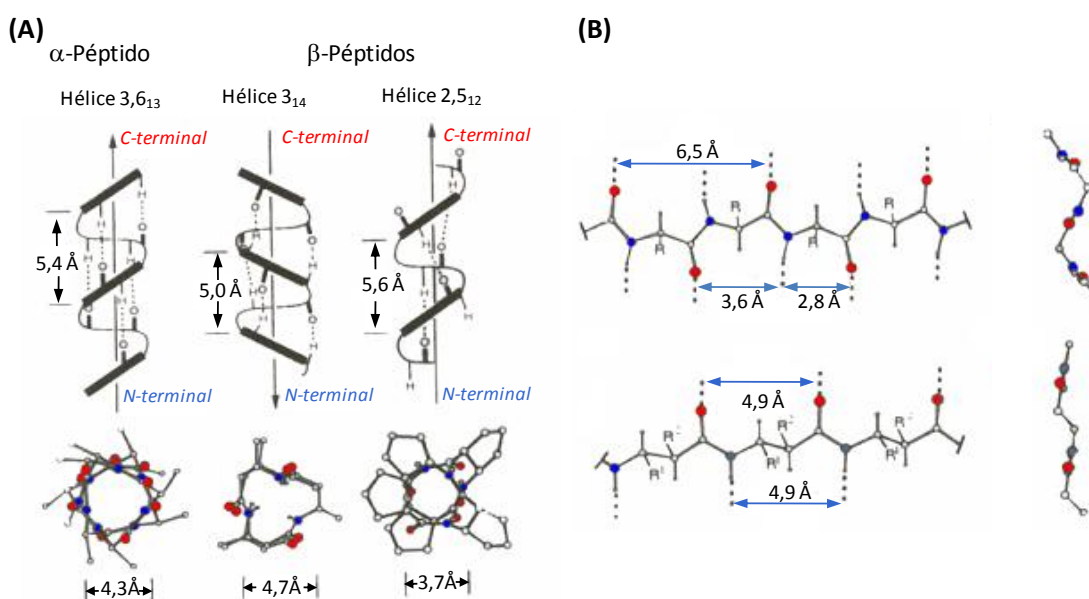


Figura 8. (A) Modelos de las geometrías helicoidales de la hélice- α (3,6₁₃) de α -péptidos y las hélices 3₁₄ y 2,5₁₂ de los β -péptidos. (B) Conformaciones plegadas adoptadas por los α y β -oligo péptidos. (Tomado de la referencia 15).

Síntesis de β -aminoácidos

De acuerdo con Juaristi, los procedimientos para la síntesis enantioselectiva de β -aminoácidos se pueden separar tentativamente en siete categorías [16]. Sin embargo, aquí sólo

haremos referencia a una de ellas, que es la reacción de Arndt-Eistert, y que ha sido uno de los métodos empleados por Seebach, para la síntesis de monómeros usados para la preparación de β -oligopéptidos [17].

Esta síntesis consiste en insertar un metileno en la estructura de un α -aminoácido para convertirlo en el β -derivado conservando el centro quiral inalterado. Este procedimiento se muestra esquemáticamente en la **Figura 9**.

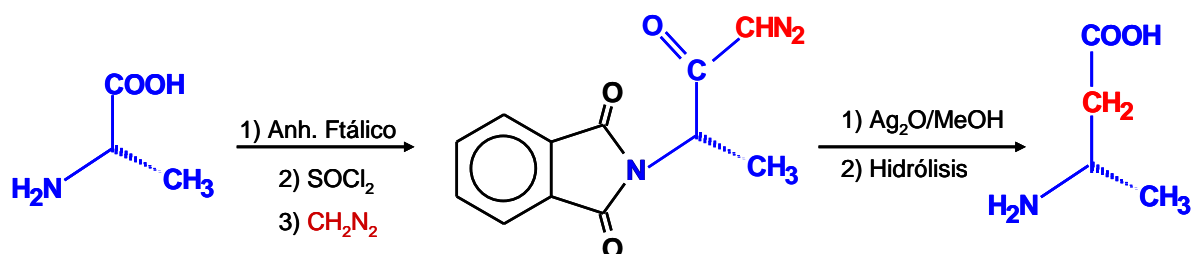
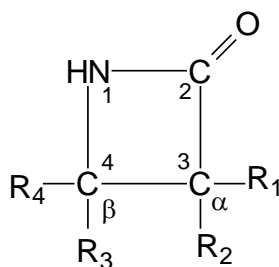


Figura 9. Reacción de Arndt-Eistert empleada en la síntesis de β -aminoácidos.

Síntesis de β -lactamas

Los sistemas cíclicos de cuatro miembros característicos de las β -lactamas (2-azetidionas) (**I**) han sido reconocidos durante mucho tiempo como el centro de la actividad de antibióticos como las penicilinas y la cefalosporinas. Por esta razón se ha dedicado mucho esfuerzo a la síntesis de β -lactamas simples para probar sus propiedades como antibióticos, antidepresivos o sedantes. También han sido foco de atención para su conversión en polímeros lineales [5].



(**I**)

Existen numerosas rutas de síntesis que llevan a la preparación estos compuestos, una buena parte de ellas descritas en la literatura de patentes. Sheehan y Corey [18] realizaron una revisión de la literatura más antigua sobre el tema, en la que se describen los procedimientos de síntesis más representativos. Nuevos aspectos sobre estas síntesis han sido objeto de revisiones posteriores [5].

La primera síntesis de la 2-azetidiona fue realizada por Holley y Holley en 1949 [19] mediante la ciclación de un éster de la β -alanina con un reactivo de Grignard, obteniendo un rendimiento de tan solo 0,76%. Mejoras posteriores introducidas en el método de síntesis han incrementado el rendimiento hasta un 50%.

Entre los muchos métodos descritos sobre la síntesis de β -lactamas, existen algunos que permiten obtener la lactama sustituida selectivamente sobre el carbono 3 (C_3 o C_α), el carbono 4 (C_4 o C_β), o bien en ambas posiciones del anillo, con el carbono mono o di sustituido según se desee.

a) 2-Azetidinonas sustituidas en el C_3

La síntesis de 2-azetidionas α,α -sustituidas ha sido realizada empleado esencialmente dos vías de síntesis:

- i) La ciclación de clorhidratos de cloruros de ácidos 3-amino propiónicos C_α -sustituidos mediante la acción de una base orgánica como amoníaco o trietilamina.
- ii) La ciclación de ésteres de ácidos aminopropiónicos C_α -sustituidos mediante la acción un reactivo de Grignard.

En ambos casos el reactivo de partida es un cianoacetato de etilo di sustituido que es convertido en el aminoéster por hidrogenación catalítica; el clorhidrato del cloruro de ácido se obtiene mediante la hidrólisis y tratamiento del aminoéster con cloruro de acetilo y PCl_5 . Ambas vías de síntesis se muestran en el **Figura 10**.

Cuando la ciclación se realiza a partir del aminoéster, los mejores resultados se alcanzan a temperaturas comprendidas entre 0 y 5°C, ya que a temperaturas superiores se obtiene la formación del polímero.

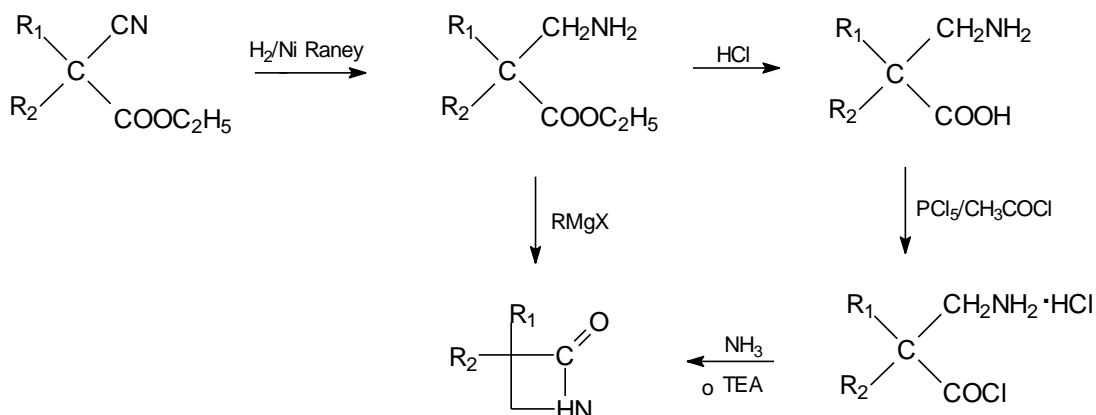


Figura 10. Síntesis de 2-azetidionas α -sustituidas.

b) 2-Azetidinonas sustituidas en el C_4

Las 2-azetidionas sustituidas en la posición 4, especialmente las β,β -di sustituidas, son difíciles de obtener por ciclación de ésteres con compuestos organomagnésicos. Ahora bien, estas lactamas pueden ser obtenidas de modo satisfactorio mediante la reacción de adición del clorosulfonilisocianato (CSI) a olefinas sustituidas (**Figura 11**).

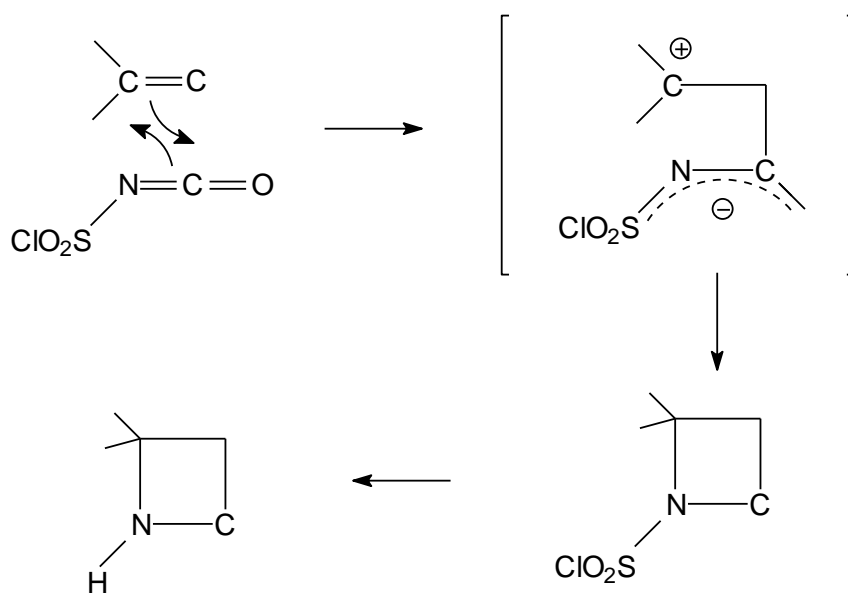


Figura 11. Síntesis de 2-azetidionas β -sustituidas, empleando el CSI.

El CSI es un compuesto versátil que resulta ser muy reactivo frente a un gran número de nucleófilos, y de modo particular con las olefinas sustituidas, con las que producen directamente las β -lactamas. Una gran variedad de β -lactamas, con rendimientos entre moderados y altos, se ha obtenido aplicando esta ruta sintética con olefinas sustituidas [20] y con sustancias vinílicas [21]. Mejoras posteriores del método, con rendimientos entre el 80 y 97% han sido descritas por Hauser y Ellenberger [22].

El producto intermedio que se obtiene en la reacción, la *N*-clorosulfonil β -lactama, es en muchos casos térmicamente inestable, pero puede ser convertido fácilmente en la β -lactama correspondiente mediante una hidrólisis reductiva en la que se pueden emplear diferentes reactivos bajo condiciones controladas de temperatura [20, 22].

La cicloadición entre cetenas e imidas también se ha propuesto como un método válido para la preparación de 2-azetidionas β -sustituidas [5].

Finalmente, un método de síntesis que permite la obtención de diferentes 4-alcoxycarbonil- β -lactamas ópticamente activos a partir del ácido aspártico, fue descrita por García-Álvarez en 1994 [23]. Estos monómeros han permitido la preparación de poli(β -péptido)s de alto peso molecular, que como veremos más adelante poseen propiedades extraordinarias [24].

Síntesis de β -oligo péptidos

Un método empleado en la síntesis de β -oligopéptidos consiste en una adaptación de la síntesis de Arndt-Eistert, en el cual un derivado del β -aminoácido produce el acoplamiento con otra unidad desprotegiendo el N-terminal y repitiendo la reacción con otro derivado del α -aminoácido y que termina por producir un péptido que contiene la secuencia de aminoácidos deseada, tal como se muestra en la **Figura 12** [17].

Seebach también ha reportado la síntesis de estos compuestos llevándola a cabo en fase sólida [25].

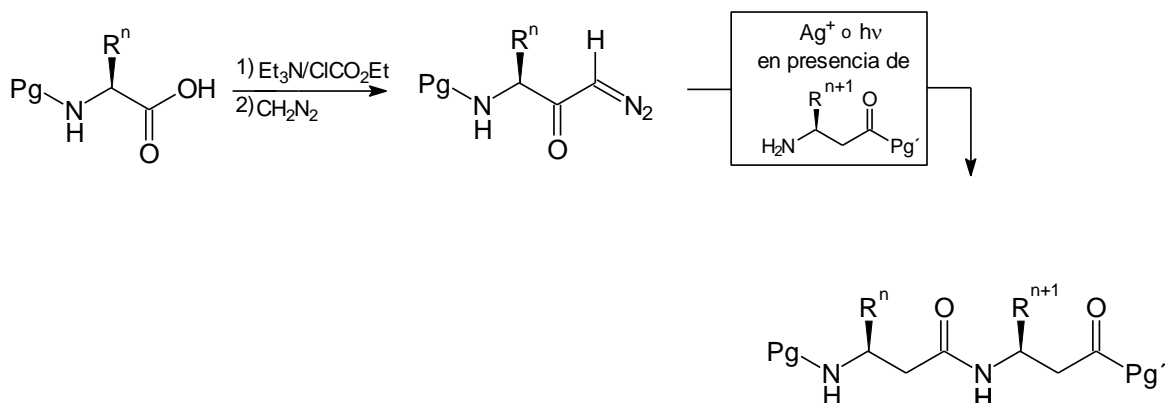


Figura 12. Síntesis de oligo β -péptidos empleando la reacción de de Arndt-Eistert. Pg y Pg' representan los grupos protectores o el residuo de β -aminoácido adyacente. (Tomado de la referencia 17).

Polimerización de lactamas

Las β -lactamas polimerizan por vía aniónica en solución de solución de diclorometano (DCM) o dimetilsulfoxido DMSO), empleando un iniciador básico como la pirrolidona sódica (PyNa). En la **Figura 13** se muestra este proceso de manera esquemática para las 4-alcoxicarbonil- β -lactamas.

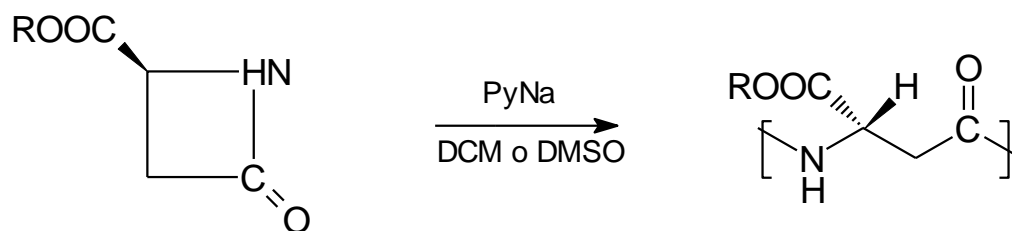


Figura 13. Polimerización aniónica de β -lactamas. PyNa: pirrolidona sódica, DCM: diclorometano, DMSO: dimetilsulfoxido.

Este método ha sido empleado con éxito para la preparación de poli(β -aspartato)s, de alto peso molecular, sustituidos con cadenas laterales de diferente naturaleza y que son capaces de adoptar estructuras helicoidales. Aparte de homopolímeros, el método de síntesis también permite

a la obtención de copolímeros con unidades constituidas por sustituyentes de diferente longitud de cadena [26].

Aplicaciones Generales y expectativas para el futuro

Todas las sustancias descritas aquí tienen aplicaciones efectivas o potenciales en diferentes áreas, especialmente en farmacología.

Los anillos β -lactámicos son los centros reactivos de las penicilinas (**II**) y las cefalosforinas, sustancias de amplia aplicación como antibióticos. Durante décadas se ha enfocado el esfuerzo de muchas investigaciones en la síntesis y evaluación de estos compuestos a fin de buscarles usos como antibióticos, antidepresivos o sedantes.

En el caso de los β -péptidos, el hecho de que estas sustancias puedan formar estructuras similares a la hélice- α de los poli(péptidos), sugiere fuertemente que la actividad biológica de los primeros pueda ser posible.

La geometría de estas sustancias combinada con su estabilidad frente a las peptidasas, las convierten en candidatas ideales para el desarrollo de nuevas drogas. El profesor DeGrado, especialista en el campo, opina que el diseño de nuevas drogas β -peptídicas tendría aplicación en un futuro cercano en el campo de los antibióticos [4]. Por otra parte, la actividad de estos materiales como agentes antibacterianos y como inhibidores de la absorción de grasas y colesterol también está siendo evaluada [1b].

Estos materiales forman estructuras con una cavidad en el centro la cual pudiera funcionar como canales para el transporte de iones, si bien el diámetro de estos canales, actualmente resultan estrechos para ello, el diseño de nuevas estructuras pudiera hacer esto una realidad. Las aplicaciones como nanopartículas también es una posibilidad.

Estos materiales también ofrecen la posibilidad de diseñar moléculas parecidas a las proteínas, sistemas moleculares complejos, y para ello es necesario sintetizar estructuras más elaboradas de las que se disponen hoy en día. En opinión del profesor Seebach, el arsenal, de materiales del que se dispone con los β -péptidos es mayor que el de aminoácidos convencionales,

por lo que a partir de ellos la variedad nuevas estructuras secundarias y terciarias que se pueden encontrar es inmensa. En opinión del profesor Hellman el potencial desarrollo de nuevas estructuras y aplicaciones en este campo podría estar más limitado por la imaginación humana que por las barreras físicas.

Por otro lado, en el campo de la tecnología, estos materiales también pueden encontrar aplicaciones. Así por ejemplo los poli(α -*n*-alquil- β ,L-aspartato)s de cadenas largas y copolímeros que combinan unidades con cadenas largas y cortas en su estructura, exhiben propiedades termocrómicas extraordinarias [24]. Esto quiere decir que estas sustancias muestran cambios de color muy definidos con la temperatura lo que los hace particularmente útiles para ser empleados como termosensores. Este despliegue de color en función de la temperatura para el poli(α -*n*-octadecil- β ,L-aspartato) se muestra en la **Figura 14**.

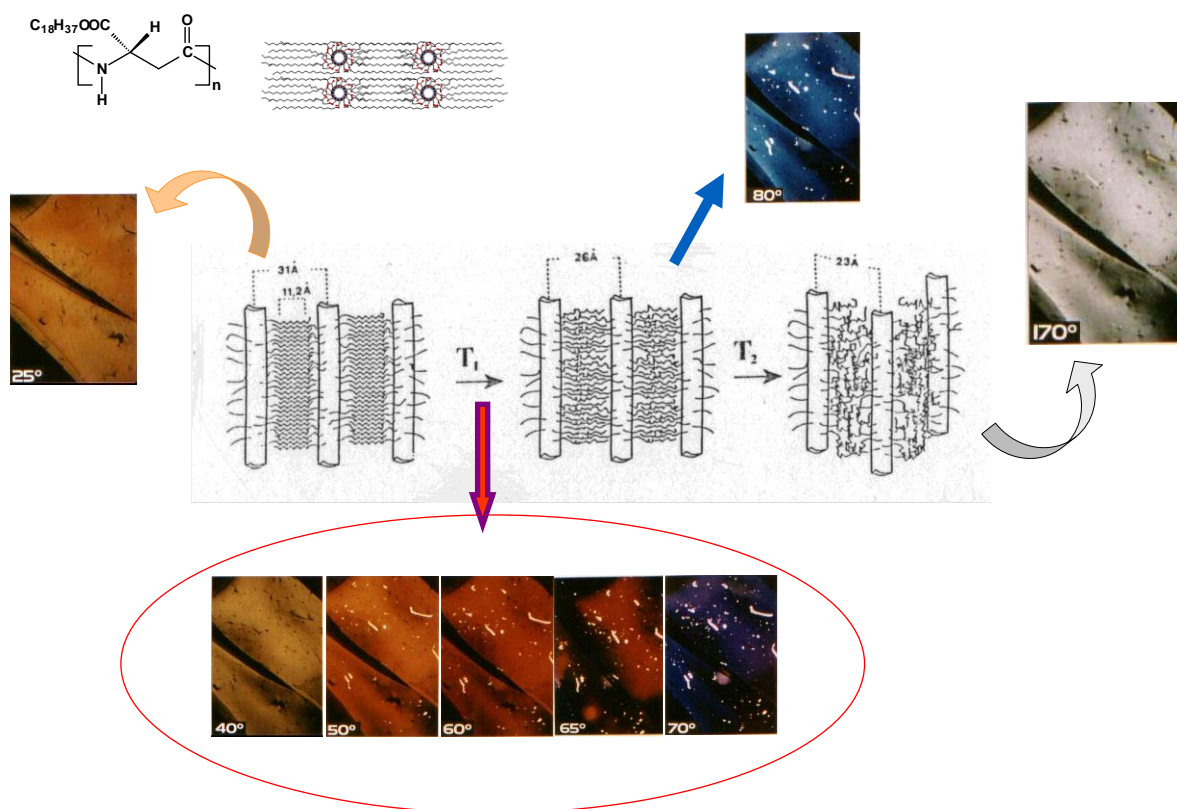


Figura 14. Efecto termocrómico exhibido poli(α -*n*-octadecil- β ,L-aspartato).

Referencias

- [1] (a) Appella D.H., Chistianson L.A., Klein D.A., Powell D.R., Huang X., Barchi J.J., Gellman S.H., *Nature*, **1997**, 387, 381. (b) Cheng R.P., Gellman S.H., De Grado, W.F., *Chem Rev* **2001**, 101, 3219.
- [2] Mathews C.K., Van Holde K.E., “*Bioquímica*”, 2da. Ed. McGraw-Hill. Madrid, 1996. Págs. 182-183.
- [3] Borman S., *C & EN*, **1998**, 56.
- [4] Borman S., *C & EN*, **1997**, 32.
- [5] Isaacs N.S., *Chem Soc Rev*, **1976**, 5, 181.
- [6] Fernandez-Santín J.M., Aymamí J., Rodríguez-Galán A, Muñoz-Guerra S., Subirana J.A. *Nature*, **1984**, 311, 53.
- [7] (a) Muñoz-Guerra S., López-Carrasquero F., Fernandez-Santín J.M., Subirana J.A. In: JC Salamone, ed. *Encyclopedia of Polymeric Materials*, 6, 4694, CRC, Boca Ratón FL, **1996**. (b) Loos K., Muñoz-Guerra S. In A. Ciferri ed. “*Supramolecular Polymers*”, 263 Marcel Dekker Inc., New York·Basel, **2000**.
- [8] Hintermann T., Gademann K., Jaun B., Seebach D. *Helvetica Chimica Acta*, **1998**, 81, 983.
- [9] Günther R., Hofmann, H.-J., *Chimica Acta*, **2000**, 85, 2149.
- [10] Gellman S.H., *Acc Chem Res*, **1998**, 31, 173.
- [11] Iverson B.L. *Nature*, **1997**, 385, 113.
- [12] Appella D.H., Chistianson L.A., Klein D.A., Powell D.R., Gellman S.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13071.
- [13] (a) López Carrasquero F., Alemán C., Muñoz Guerra S., *Biopolymers*, **1995**, 36, 263. (b) López-Carrasquero F. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, **2003**, 4, 48.

- [14] López Carrasquero F., García-Alvarez M., Navas J.J., Alemán C., Muñoz Guerra, S. *Macromolecules*, **1996**, 29, 8449.
- [15] Seebach D., Mattheews J., *Chem Commun*, **1997**, 2015.
- [16] Juaristi E., Quintana D., Escalante J., *Aldrichimica Acta*, **1994**, 27, 3.
- [17] Seebach D., Overhand M., Kühnle F.N.M., Martinini B., Oberer L., Hommel U., Widmer H., *Helvetica Chimica Acta*, **1996**, 79, 913.
- [18] Sheehan J.C., Corey E.J. en “*Organic Reactions*” **9**, Cap. 6, Willey, New York, **1959**.
- [19] Holley R.W., Holley A.D., *J Amer Chem Soc*, **1949**, 71, 2129.
- [20] Moriconi E.J., Meyer W.C., *J Org Chem* **1971**, 36, 2841.
- [21] Bestian H., Grimm D. *Deutsches Pat.*, **1967**, 1906401, Farbwerke Hoechst A.G.
- [22] Hauser F., Ellenberger S.R., *Synthesis* **1987**, 324.
- [23] García-Álvarez M., López-Carrasquero, F., Tort E., Rodríguez-Galán A., Muñoz-Guerra S. *Synthetic Communications*, **1994**, 24, 745 y referencias allí citadas.
- [24] Muñoz-Guerra S., López-Carrasquero F., Alemán C., Morillo M., Castelleto V., Hamley I., *Advanced Materials*, **2002**, 14, 203.
- [25] Guichard G., Seebach D., *Chimia*, **1997**, 51, 315.
- [26] (a) López-Carrasquero F., García Alvarez M., Muñoz Guerra S. *Polymer*, **1994**, 35, 4502.
(b) Ramírez R., Morillo M., Arnal M.L., López-Carrasquero F., Martínez de Ilarduya A., Muñoz-Guerra S., *Polymer*, **2000**, 41, 8475-8486. (c) López-Carrasquero F., Incani V., Báez M., Torres C., Alla A., Martínez de Ilarduya A., Muñoz-Guerra S. *Polymer*, **2003**, 44, 1.