

ESTUDIO DE LA SÍNTESIS DE BIOPOLÍMEROS DE ORIGEN MICROBIANO

STUDY OF THE SYNTHESIS OF BIOPOLYMERS OF MICROBIAL ORIGIN

(Recibido el 15-04-2015. Aprobado el 10-06-2015)

Ing. Luis Alberto García

Institución Tecnológica Metropolitana, Docente
*Investigador, Línea de Investigación Transformación
avanzada de materiales, Medellín- Colombia*
Juliannovoa126864@correo.itm.edu.co

Ing. Julián Andrés Novoa Betancur

Institución Tecnológica Metropolitana, Línea de
*Investigación Transformación avanzada de
materiales, Medellín- Colombia*
Juliannovoa126864@correo.itm.edu.co

Ana Melissa Franco Ramírez

Institución Tecnológica Metropolitana, Estudiante
*de Ingeniería Biomédica, Línea de Investigación
Transformación avanzada de materiales,
Medellín- Colombia*
Anafranco109266@correo.itm.edu.co

Luz Maritza Higueta Arboleda

Institución Tecnológica Metropolitana, Estudiante
*de Ingeniería Biomédica, Línea de Investigación
Transformación avanzada de materiales,
Medellín- Colombia*
Luzhigueta107985@correo.itm.edu.co

Resumen. Los biopolímeros de origen microbiano y en especial los Polihidroxicanoatos (PHAs) y Ácido poliláctico (PLA) están tomando gran importancia en la industria y particularmente en la salud, debido a su carácter biodegradable y biocompatible. El objetivo de esta revisión es profundizar en los posibles y potenciales usos que pueden tener los biopolímeros en el área de la salud, desmitificar y eliminar la mala imagen que tienen de los biopolímeros causada por los malos procedimientos estéticos y dar a conocer algunas de las más importantes características del PLA y PHA. El PHA y PLA han sido objeto de estudio en aplicaciones biomédicas y farmacéuticas para mejorar el suministro y dosificación de medicamentos, desarrollo de nuevos dispositivos médicos, y según estudios se piensa en los biopolímeros como solución a enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: biopolímeros, PHA, PLA.

Abstract. Biopolymers of microbial origin and particularly polyhydroxyalkanoates (PHAs) and polylactic acid (PLA) are taking great importance in industry, particularly in the health, due to its biodegradable and biocompatible character. The objective of this review is to examine the possible and potential uses that can be biopolymers in the area of health, demystify and remove the bad image they have of biopolymers caused by bad cosmetic procedures and to present some of the most important characteristics of PLA and PHA. The PHA and PLA have been studied in biomedical and pharmaceutical to improve the supply and dispensing of drugs, medical devices development of new applications, and according to studies think of biopolymers as a solution to neurodegenerative diseases.

Keywords: biopolymers, PHA, PLA.

1. INTRODUCCIÓN

Los plásticos de origen petroquímico presentan una problemática ambiental y social, pues su degradación es más lenta en comparación con los biopolímeros, los cuales al final de su vida útil pueden ser desechados al interactuar con un sistema biológico (Alejandro Calvo 2013), el cual puede ser

synthesized químicamente a partir de materiales de origen renovable; por lo que una característica fundamental de los biopolímeros es que su degradación se presenta en lapsos de tiempo corto, desde semanas a pocos meses (Morfin R. Cruz 2013), es importante entender que el grado de degradación de estos materiales depende de condiciones tales como temperatura, humedad, presión parcial de

oxígeno, composición de la flora microbiana, y pH (M. Rubio-Anaya 2012). El término biodegradación en el campo de los polímeros hace referencia al ataque de microorganismos a estos materiales, proceso a través del cual se obtiene la desintegración del polímero en pequeños fragmentos debido a la ruptura de enlaces en su cadena principal. (Manuel Valero 2013), cuando se habla de biodegradabilidad, se desean polímeros que puedan degradarse en tiempos no mayores de 12 semanas (Laura Ballesteros 2014).

Proviene de diferentes fuentes, algunas de estas fuentes son los de origen animal, los de origen agrícola, marino y microbiano. Se cree que los biopolímeros de origen bacteriano se producen ya sea como resultado de su mecanismo de defensa o como material de almacenamiento (Artun Sukan 2015), ejemplo de estos biopolímeros son el ácido poliláctico (PLA) y los polihidroxialcanoatos (PHA). El poli (ácido láctico) o ácido poli-láctico es un polímero sintético termoplástico de la familia de los alfa-hidroxiácidos o poliésteres alifáticos derivado el 100% de materias primas renovables, (Luisa Ardila 2011). El PLA Presenta biodegradabilidad, propiedades de barrera y compatibilidad y ha sido estudiado ampliamente en aplicaciones como la liberación de fármacos. Los PHA son biopolímeros completamente biodegradables, sintetizados y catabolizados por una amplia gama de microorganismos (bacterias y hongos) y por algunas plantas (Javier Gómez 2013). Los PHA son biodegradables, biocompatibles y pueden procesarse para convertirlos en materiales de implantes médicos (Laura Ballesteros 2014). Los PHA también se emplean como recubrimientos en la fabricación de drogas de liberación controlada de fármacos (Javier Gómez 2013), en esta se pueden alcanzar gran variedad de sitios de acción, de los cuales algunos puede que se encuentren fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada, nociva y por tanto, con efectos secundarios negativos (Gladys Velazco 2014). Los polímeros obtenidos de fuentes naturales (plantas, hongos, animales y/o bacterias) son una gran opción debido a su alta biocompatibilidad y biodegradabilidad (Cristiam Fernando santa 2013). El objetivo de esta revisión es estudiar la síntesis de los biopolímeros de origen microbiano, hasta convertirse en una aplicación.

2. ORIGEN MICROBIANO

Los biopolímeros en la naturaleza se producen por una serie de microorganismos y plantas (Marjadi y Dharaiya, 2011), estos biopolímeros microbianos

son producidos ya sea directamente a través de la fermentación o vía química por polimerización de monómeros, que son a su vez producidos a través de fermentación que requieren de nutrientes específicos y condiciones ambientales controladas (Marjadi y Dharaiya, 2011).

Hasta el momento, se conocen aproximadamente 300 especies bacterianas productoras de biopolímeros microbianos como el PHAs, incluyendo diversas bacterias Gram negativas y Gram positivas, pero solo unas pocas se utilizan industrialmente, dadas sus altas eficiencias en la transformación de los sustratos y concentración final del biopolímero en sus células (López., 2012). Entre las bacterias Gram negativas se destacan *Cupriavidus necator* (antes *Alcaligenes eutrophus*), *Alcaligenes latus*, *Pseudomonas putida*, *P. oleovorans* y *Azotobacter vinelandii*; además, una cepa de *Escherichia coli* recombinante que contiene el operón de la biosíntesis de PHAs de *C. necator*. Con respecto a las bacterias Gram positivas, se han reportado como productoras de PHAs varias especies del género *Bacillus*, incluyendo *B. megaterium* y *B. cereus*, así como también actinomicetes del género *Streptomyces* (Silvia Alexandra Sánchez Moreno 2012).

A su vez, existen diversos sustratos que por su naturaleza de desechos, podrían incidir favorablemente en los costos de producción de los biopolímeros. Entre los sustratos económicos más usados se encuentran: la melaza de caña (la cual requiere una fermentación acidogénica previa a la producción de PHAs), residuos de la industria del arroz y los lactosueros. Otras fuentes de carbono frecuentes son los ácidos grasos volátiles (acético, butírico y propiónico), obtenidos de la degradación de algunos desechos orgánicos lipídicos, estos deben utilizarse en bajas concentraciones, debido a su toxicidad celular (Silvia Alexandra Sánchez Moreno 2012). Más que el origen, la estructura química de los biopolímeros es la que determina la biodegradabilidad. El uso de tales biopolímeros abre un gran potencial económico y benéfico en el área de los empaques, dada la similitud de los materiales naturales con los sintéticos por sus excelentes propiedades mecánicas, de barrera y transmisión de luz. (Héctor Villada 2007).

3. SÍNTESIS

Para poder conocer las aplicaciones de los biopolímeros de origen microbiano PLA y PHA, es necesario conocer su síntesis.

El PLA es producido en dos etapas, la primera consiste en la obtención del ácido láctico, que puede realizarse por vía química y por vía biotecnológica (fermentación) (Carlos Alberto Del Ángel Cruz 2014), generalmente el ácido láctico es recuperado en forma de lactato de calcio y los tratamientos de purificación dependen del uso que se le quiera dar. El ácido láctico utilizado para la producción del PLA debe ser de alto grado de pureza, los medios de cultivo de las fuentes de carbono deben ser económicos, y además debe existir una optimización en los procesos de fermentación, recuperación y purificación del biopolímero, todo esto de acuerdo a las estrategias más usadas de acuerdo a la autora Julieth Yadira Serrano 2010. De allí se obtiene el ácido láctico que se produce por fermentación anaerobia de substratos que contengan carbono, ya sean puros (glucosa, lactosa) o impuros (almidón, mezclas) con bacterias y hongos (Manuel Valero 2013).

La obtención de ácido láctico por la ruta biotecnológica se da básicamente a través de 4 etapas: fermentación, hidrólisis del lactato de calcio, esterificación y destilación e hidrólisis del éster. (Carlos Alberto Del Ángel Cruz 2014); la segunda etapa consiste en que las moléculas de PLA sean sintetizadas mediante un proceso de polimerización por condensación de ácido láctico a temperatura no inferior a 120°C, o por debajo de esta temperatura en presencia de catalizadores (Manuel Valero 2013), la producción de este biopolímero por medio de polimerización empieza con el almidón, el cual generalmente se extrae del maíz o la papa, luego los microorganismos pertenecientes a los géneros *Lactobacillus*, *Carnobacterium*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Streptococcus* lo transforman en una molécula más pequeña de ácido láctico o 2 hidroxipropiónico (monómero), la cual es la materia prima que se polimeriza formando el PLA. (Gina Pacheco 2014). La finalidad es obtener PLA de alto peso molecular, ya que este es el que presenta un mayor rango de aplicaciones debido a la variabilidad de sus propiedades.

La producción de PHA, biopolímero de origen microbiano, se realiza mediante procesos biotecnológicos tales como: producción *in vitro*, empleando enzimas aisladas, procesos fermentativos, usando microorganismos nativos y modificados genéticamente, o a través de plantas transgénicas (Laycock 2012). Los PHAs se les encuentran haciendo parte de la membrana citoplasmática y el citoplasma de bacterias, levaduras, plantas y animales, cumpliendo funciones tales como, protección de macromoléculas,

transporte de ADN entre otras (Javier Gómez 2013); los PHAs son insolubles en agua y tienen propiedades termoplásticas y elastoméricas, se sintetizan y almacenan intracelularmente por una amplia variedad de bacterias, incluyendo, *Bacillus* sp., *Pseudomonas* sp., *Mycobacterium* sp.-Azobac. y muchas cepas recombinantes, a través de la fermentación de azúcares, lípidos, alcanos, alquenos y ácidos alcaloides en la presencia de exceso de carbono, mientras que otro nutriente esencial, tal como nitrógeno o fósforo, es limitante (Artun Sukan 2015), el PHA se puede preparar ya sea en una forma fluida o como polvos secos (Morfin R. Cruz 2013). Los gránulos se forman cuando los microorganismos se encuentran bajo ciertas condiciones de estrés, por tanto sirven como almacenamiento de energía y carbono; los gránulos de PHA son formados por un grupo de genes que codifican proteínas que no solo producen la inclusión sino también la estabilizan y la degradan cuando sea necesario, cuando el microorganismo necesita utilizar la reserva de energía que acumulo en la inclusión, esta maquinaria genética encargada de producir los gránulos se torna compleja y ordenada (Julieth Yadira Serrano 2010).

Tradicionalmente la detección de gránulos de PHA en células microbianas se ha llevado a cabo por medio de la tinción con el colorante lipofílico negro Sudán B, debido a la naturaleza lipídica de los PHA; Por otro lado, la detección de PHA intracelular también puede llevarse a cabo mediante espectroscopia de infrarrojo (FT-IR) (Yolanda González García 2012). La metodología reportada más frecuentemente para la extracción de PHA de la biomasa microbiana ha sido el uso de hidrocarburos clorados, especialmente la técnica utilizando reflujo con cloroformo. La solución de PHA resultante se filtra para remover restos de células, luego se concentra y el PHA se precipita en metanol o etanol. Con esta técnica los lípidos de bajo peso molecular se quedan en solución y no interfieren con la determinación. El uso de solventes clorados es más utilizado para la extracción de PHA de cadena corta como el P3HB, sin embargo los PHA de cadena media son solubles en un rango de solventes más amplio (Yolanda González García 2012).

4. BIOPOLÍMEROS

Los biopolímeros han cobrado gran importancia debido a que pueden ser utilizados reemplazando materiales como el plástico, que actualmente genera gran acumulación de residuos y que se ha convertido en un alto foco de contaminación ambiental debido a su lenta degradabilidad (Julieth Yadira Serrano

2010), los biopolímeros también llamados polímeros renovables, se pueden clasificar en dos tipos: los provenientes directamente de organismos vivos y los que requieren ser sintetizados pero su procedencia es de un recurso renovable (Tang, Kumar, Alavi y Sande 2012), de igual manera el uso de materias primas renovables en materiales compuestos, es un tópico de investigación y desarrollo tecnológico bastante activo a nivel mundial (Hugo Hernández). Una de las principales ventajas del uso de recursos renovables de origen vegetal, consiste en que las cadenas de carbono que forman las estructuras de estos compuestos no son tomadas de la biomasa fosilizada (no renovable), sino que proviene del dióxido de carbono atmosférico absorbido por la biomasa vegetal, lo cual contribuye a reducir los efectos de calentamiento global (Smith 2011), por lo que la biodegradabilidad es vista como un atributo positivo del material en cuanto a impacto ambiental (Madeleine R. 2013).

Gracias a su biodegradabilidad, la mayor parte de la producción de biopolímeros se dedica al embalaje y envasado de alimentos, también se utilizan en otros campos como la agricultura, la construcción, los productos sanitarios, sistemas dispensadores de fármacos, implantes médicos o hilos de sutura (Rodríguez 2012).

4.1. Ácido poliláctico (PLA)

El poli (ácido láctico) o ácido poli-láctico es un polímero sintético termoplástico de la familia de los alfa hidroxilácidos o poliésteres alifáticos, Luisa Ardila 2011). El ácido láctico o 2 hidroxipropiónico es un ácido orgánico que se halla en la naturaleza en forma de L(+) o D(-) ácido láctico (Manuel Valero 2013). Se obtiene ante todo por la polimerización iónica de lactido (Carlos Alberto Del Ángel Cruz 2014). Es un material altamente versátil, que se hace a partir de recursos renovables al 100 %, como lo son el maíz, la remolacha, el trigo, y otros productos ricos en almidón, además de residuos lignocelulósicos (Iván Olan 2011).

4.1.1. Características de Ácido poliláctico (PLA)

Las características del PLA son buenas en comparación con otros polímeros termoplásticos (como el PET, el poliéster termoplástico más conocido) (H Mutlu, 2010.).

El PLA muestra un comportamiento en propiedades mecánicas, térmicas y de barrera comparable al de los polímeros sintéticos más utilizados como el poliestireno (PS) y el polietileno tereftalato (PET) (Siracusa et al 2012), el PLA también soporta los

procesos térmicos de extrusión y formado al igual que el PET y PS (Morfin R. Cruz 2013); presenta buenas propiedades de barrera frente a olores y sabores, también tiene una alta resistencia a grasas y aceites (Manuel Valero 2013), y para mejorar sus propiedades el PLA puede modificarse con agentes plastificantes o mezclándolo con otros polímeros (B Wang 2013).

El PLA es más hidrofílico que el polietileno, tiene una densidad más baja, y ha mostrado valores de permeabilidad al dióxido de carbono y al oxígeno más bajos que los presentados por los polímeros sintéticos, poliestireno (PS) y polietileno tereftalato (PET), muestra propiedades comparables con las del PS, reconocido por ser de los polímeros sintéticos con una baja permeabilidad, a pesar de ello, cuando se combina con otros biopolímeros o polímeros sintéticos puede aumentar su permeabilidad a los gases (Tang, Kumar, Alavi y Sande 2012).

El PLA puede ser procesado al igual que algunos polímeros por moldeo, inyección, extrusión de película, moldeo por soplado, termoformado, hilado de fibras, y deformación de película, sin afectar sus propiedades (Manuel Valero 2013).

4.2. Polihidroxialcanoatos (PHAs)

Los polihidroxialcanoatos (PHAs) son Bioplásticos termoestables, biopolímeros sintetizados por bacterias que los acumulan como reservas de carbono y energía, en forma de gránulos intracitoplasmáticos (Silvia Alexandra Sánchez Moreno 2012), las bacterias que los sintetizan se acumulan en forma de inclusiones citoplasmáticas cuando crecen en sustratos ricos de carbono y con desbalances de nitrógeno fósforo y azufre (Ana Carolina Cardona Echavarría).

4.2.1. Clasificación de Polihidroxialcanoatos (PHAs)

La clasificación del polihidroxialcanoatos (PHAs) es dependiendo del número de carbonos presentes en cada monómero, las cuales son en cadena corta, cadena media y cadena mixta (Ana Carolina Cardona Echavarría). La razón por la cual un PHAs se forma como un polímero de cadena corta o media está relacionada directamente con la enzima encargada de la síntesis (sintasa) ya que esta tiene una especificidad de sustrato que puede actuar sobre monómeros con diferente número de átomos de carbono (Julieth Yadira Serrano 2010), según el número de carbono los PHAs muestran diferentes niveles de cristalinidad y elasticidad, en donde sus

propiedades son claves para sus aplicaciones en los campos industriales, farmacéuticos, médicos y agrícolas (Ana Carolina Cardona Echavarría).

4.2.2. Características de Polihidroxicanoatos (PHAs)

Los PHA son termoplásticos y, dependiendo de su composición, dúctiles y elásticos. Varían sus propiedades de acuerdo con su composición química. Son estables ante los rayos UV, en contraste con otros Bioplásticos como los ácidos polilácticos (PLA). Su temperatura de fusión parcial es superior a los 180°C y Muestran una baja permeabilidad al agua; la mecánica y biocompatibilidad de los PHAs también puede cambiarse mediante la mezcla, la modificación de la superficie o la combinación de PHA con otros polímeros, enzimas y materiales inorgánicos, haciendo posible una gama más amplia de aplicaciones (Albert Vega 2013).

5. APLICACIONES

En la actualidad existen gran cantidad de polímeros de uso médico, ya sea para uso permanente o temporal, en ambos casos estos materiales deben cumplir con características apropiadas para ser introducidas en el cuerpo, como son la velocidad de degradación, resistencia mecánica del material, seguridad de sus productos de degradación, y deben ser biocompatibles, (Yolanda González García 2012), sin embargo, a pesar de las ventajas conocidas y amplia aplicabilidad de los biomateriales, hay varias limitaciones que restringen su uso para aplicaciones biomédicas (Reddy 2015), entre estas limitaciones encontramos que el PLA presenta un alto módulo de elasticidad y poca deformación en la fractura, por esto investigadores han propuesto combinarlo con otros materiales para cumplir con las propiedades de los polímeros sintéticos (Jaime Puentes 2013), la formulación de un empaque biodegradable implica el uso de al menos un material capaz de formar una matriz con suficiente continuidad y cohesión para poder envolver un producto, es decir, debe formar una película (Morfin R. Cruz 2013), gracias a esto varios tipos de biopolímeros se han utilizado para la fabricación de biomateriales, tales como proteínas albúmina, colágeno, y la seda son preferibles para el uso médico de aplicaciones debido a su mejor biocompatibilidad (Reddy 2011), además las proteínas contienen grupos funcionales abundantes que facilitan la carga y liberación de fármacos, genes, y nutraceuticos (Butcher 2014).

Entre los polímeros de mayor interés en el área médica, se encuentran el PHA y el PLA, debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y su capacidad de transportar gran variedad de sustancias a diferentes zonas del cuerpo, sin perder sus propiedades, manteniendo su función en el tiempo (Kavimandan, 2006), y que además posee características muy similares al polipropileno (Rodrigo Andler 2013), aunque en algunas aplicaciones estas características no son lo suficientemente buenas, el PLA y el PHA se han mezclado con agentes plastificantes o con otros polímeros y biopolímeros, mejorando sus características físicas (Manuel Valero 2013); estas importantes características, sumado al elevado interés del cuidado del medio ambiente ha permitido a biopolímeros como el PHA y el PLA incursionar en áreas con alto valor agregado como Músculos bioartificiales liberadores de fármacos, Biopolímeros para mejorar el sobrepaso de fármacos a través de barreras tisulares o celulares, Sistemas de liberación controlada por el ambiente Fisiológico, Sistemas de liberación de fármacos sobre lentes de contacto, Stents liberadores de fármacos (Manuel Rojas 2008).

La baja velocidad de degradación y biocompatibilidad del PHA, ha permitido su uso como material de osteosíntesis, estimulando la formación de un nuevo hueso (Marco Antonio Velasco Peña 2010), como hilo de suturas, sustitutos pericárdicos, sistemas de liberación de fármacos fabricación de jeringas desechables, entre otros (Yolanda González García 2012), regeneración de tejidos guiado mediante scaffolds y acelerador del proceso de cicatrización luego de extracciones dentales, entre otros (Luis del Valle 2013). Además, algunos monómeros de PHA tienen efectos terapéuticos en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson, incluso se le confieren propiedades para la mejora de la memoria (Javier Gómez 2013), el PLA fue desarrollado para servicios médicos tales como tornillos reabsorbibles, suturas, y alfileres (Javier Gómez 2013), las propiedades mecánicas del PLA pueden ser mejoradas con el uso de alcoholes como iniciadores o por copolimerización con ϵ -aprolactona (Fabio Zuluaga 2013).

Estudios plantean que los biopolímeros como el PHA y PLA pueden llegar a ser usados a nivel neuronal, beneficiando así el transporte de nutrientes y productos metabólicos, y además se puede llegar a realizar sinapsis y reemplazar neuronas que no se regeneran de manera natural (Yu Bo-Yi, 2009), los avances son tales que se piensa en la posibilidad de la reparación de lesiones de la médula espinal (Xu Xian-Yi, 2010).

El PLA es utilizado actualmente para microencapsular y nanoencapsular medicamentos de liberación lenta como insulina; cisplatino, taxol, somatostatina, antiinflamatorios, ganciclovir, inhibidores angiogénicos, etc. El medicamento es absorbido en el centro de una matriz de microesferas de polímeros de PLA, la cual es capaz de proteger el medicamento o el organismo. A medida que la matriz se hidroliza, el medicamento se va liberando. También se utiliza en la aplicación de quimioterapia anticancerosa o en contracepción; (Liliana Serna 2003) sin embargo, luego de conocer algunas de las aplicaciones cabe resaltar que los biopolímeros no se producen a gran escala, debido a que el uso de la mayor parte de los biopolímeros está relacionado con aplicaciones médicas y farmacéuticas de cantidades mínimas en las formulaciones (David Felipe Vogelsang 2013), entre los procesos tradicionales está el uso de extrusión y extrusión soplado, sobretodo en polímeros como ácido poliláctico y almidón incluyendo para este último la realización de extrusión reactiva (Hassouna et. al., 2011).

5.1. Liberación controlada de fármacos

Los Sistemas de Liberación de Fármacos surgen como consecuencia de la imposibilidad de trasladar de forma directa al organismo los principios activos que constituyen los medicamentos. Estos Sistemas de Liberación de Fármacos están formados por un principio activo y un sistema transportador que puede dirigir la liberación del fármaco al sitio adecuado y en la cantidad apropiada (Duani Blanco Bea 2011). El mecanismo por el cual se da la liberación del fármaco es influenciado por diversos factores como el material del nanotransportador (composición, estructura, degradabilidad), el medio en el cual se da la liberación (pH, enzimas, fuerza iónica, temperatura) y el tipo de fármaco (hidrofilicidad, estabilidad e interacción con la matriz) (Fu & Kao, 2010).

Algunos polímeros presentan cambios apreciables en sus propiedades cuando son sometidas a estímulos externos físicos, químicos o biológicos, como la luz, temperatura, estímulos eléctricos, electroquímicos, fuerza iónica, cambios de pH, concentración de algunas sustancias (morfina, glucosa, urea) (Vilar., 2012), por esto las ventajas de usar biopolímeros para liberación controlada de fármacos comparado con el de polímeros sintéticos es que no presentan problemas de biocompatibilidad, en general no son inmunogénicos y no presentan toxicidad. Entre otras propiedades se debe tener en cuenta la respuesta de muchos biopolímeros a los estímulos ambientales como cambios de temperatura, pH, agentes químicos, sales, tensión mecánica, sustratos de

enzimas, entre otros. (Victoria Machain 2013), entonces la función de los biopolímeros en los sistemas de liberación controlada de fármacos es principalmente de protección y de direccionamiento (Maximiliano Luis Cacicedo 2011), por lo tanto, se pueden diseñar sistemas de liberación de fármacos o principios activos gatillados por variaciones de pH, en los cuales la liberación del fármaco es acelerada y suprimida alternativamente en un modo on-off en respuesta a cambios de pH, quedando disponibles dos rutas diferentes para liberación de fármacos, a partir de películas (films) capa por capa (LbL, por su sigla en inglés Layer-by-Layer) y microcápsulas (Dr. Andrónico Neira-Carrillo 2013).

6. CONCLUSIONES

El PLA y el PHA son biopolímeros biodegradables con propiedades similares a la de algunos polímeros sintéticos, los biopolímeros presentan gran variedad y versatilidad, ya que se pueden combinar con otros materiales para cambiar su propiedades y así ser usados en diferentes áreas, aunque una de las grandes barreras para la producción de PLA y PHA a nivel industrial es el alto costo, pero debido a la gran demanda de plásticos biodegradables, los biopolímeros toman protagonismo y se realizan estudios para encontrar maneras de producción más eficientes y económicos.

Esta revisión es un aporte importante para mostrar las aplicaciones más comunes de los biopolímeros en desarrollos de productos biomédicos y farmacéuticos.

REFERENCIAS

- Alexandra, S., Moreno, S., Alejandro, M., & Montoya, M. (2012). Identificación de bacterias productoras de polihidroxicanoatos (PHAs) en suelos contaminados con desechos de fique. (2), 89–100.
- Andler Rodrigo, Álvaro Díaz-Barrera. (2013). Ingeniería para producir plásticos desde bacterias, 29–36.
- Ardila, L., Estupiñán, H., Vásquez, C. y Peña, D., Estudio de la biodegradación hidrolítica de recubrimientos de biopolímeros/cerámico, *Revista de Ingeniería*, (35), pp. 41-46, 2011.
- Ballesteros Paz, L. V. (2014). Los Bioplásticos como alternativa verde y sostenible de los plásticos basados en petróleo.

- Bea, D. B. (2011). Nano medicina: aspectos generales de un futuro prometedor. *Revista Habanera de...*, 10(3), 410–421. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2011000300018&script=sci_arttext
- Brito, Iván. O. (2011). “Producción de biomateriales y biocombustibles vía extrusión.” Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y Eléctrica Unidad Azcapotzalco.
- Butcher, A.L. et al. (2014) Nanofibrous hydrogel composites as mechanically robust tissue engineering scaffolds. *Trends Biotechnol.* 32, 564–570.
- Cardona Echavarría, A. C, Amanda Lucía Mora Martínez, M. M. M. (2013). Identificación Molecular de Bacterias Productoras de Polihidroxialcanoatos en Subproductos de Lácteos y Caña de Azúcar, 66(2), 1–6.
- Del Ángel Cruz, A. (2013). Universidad veracruzana. Diseño De Una Canteadora Fresadora Para Madera, 59–61.
- Del Valle Mendoza, L. J. (2013). Mezclas de microfibras de poliláctida y polietilenglicol: material compuesto con aplicaciones biomédicas., 1–103.
- Fu, Y. & Kao, W., 2010. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. Expert opinion on drug delivery, 7(4),: 429–444.
- García, Yolanda. G., Carlos, J., Contreras, M., Reynoso, O. G., & Córdova, A. (2013). 29(1), 77–115.
- Gómez, J. (2013). Producción Y Caracterización De Polihidroxialcanoatos, Sintetizados Por Microorganismos Nativos a Partir De Residuos Grasos.
- Hassouna F., Raquez J.M., Addiego F., Dubois P., Toniazzo V., Ruch D. New approach on the development of plasticized polylactide (PLA): Grafting of poly (ethylene glycol) (PEG) via reactive extrusion. *European Polymer Journal* 47 (2011) 2134–2144.
- Hugo Hernández, Juan David Illera, E. N. (2013). Incorporación De Materias Primas Renovables Y Recicladas En Resinas De Poliéster Insaturado. *Revista Colombiana de Materiales* N5. Pp 50-55 Edición Especial Artículos Cortos.
- LAYCOCK B, HALLEY P, PRATT S, WERKER A, LANTA P. The chemo mechanical properties of microbial polyhydroxyalkanoates. *Progress in Polymer Science* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.06.003>.
- López J.A., Naranjo J.M., Higueta J.C., Cubitto M.A., Cardona C.A., Villar M.A. 2012. Biosynthesis of PHB from a new isolated *Bacillus megaterium* strain: outlook on future developments with endospore forming bacteria. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*. 17: 250-258.
- M. Rubio- Anaya, J. A. G.-B. (2012). Polímeros utilizados para la elaboración de películas biodegradables, 2, 173–181.
- Machain, Victoria A. (2013). Liberación controlada de doxorubicina : elección de la matriz y ensayos de.
- Marjadi, D., & Dharaiya, N. (2011). Bioplastic: A better alternative for sustainable future. *Search and Research*, 2, 159–163.
- Maximiliano Luis, C. (2011). Encapsulación y liberación controlada de Enrofloxacin utilizando matrices biopoliméricas., 4–6.
- Mutlu, H. and Meier, M., Castor oil as a renewable resource for the chemical industry, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 112 (1), pp. 10-30, 2010.
- Neira-carrillo, A., Yáñez, D., Dvm, M., Aguirre, P., Dvm, Z., Amar, Y., ... Egaña, R. (2013). Encapsulación de Biomoléculas Usando Polímeros Naturales : “Un Nuevo Enfoque en la Entrega de Fármacos en Medicina,” I(Dvm). *Nuevos Folios de Bioética* Retrieved from <http://www.nuevosfoliosbioetica.uchile.cl/ind ex.php/ACV/article/viewFile/30204/31978>
- Pacheco, Gina., Flores, N. C., & Romina, R.-S. (2014). Bioplásticos. *Bioteconología*, 18(2), 27–36.
- Peña, Marco A. V., Alexander, D., & Alvarado, G. (2010). Implantes Scaffolds para regeneración ósea. *Materiales, técnicas y modelado mediante sistemas de Scaffolds implants for*

- the bone regeneration. Materials, techniques and modeling by means of reaction-diffusion systems, 29(1), 140–154.
- Puentes, J., & Camas, W. (2013). Plastificación interna con bio- aceites epoxidados del ácido poliláctico (PLA), para productos básicos procesados por inyección o extrusión.
- R. Cruz Morfin, Y. Martínez-Tenorio, A. López-Malo Vigil, (2013). Biopolímeros y su integración con polímeros convencionales como alternativa de empaque de alimentos, 42–52.
- R. Madeleine Yates, C. Y. B. (2013). Life cycle assessments of biodegradable, commercial biopolymers - A critical review. *Resources, Conservation and Recycling*, 78, 54–66. <http://doi.org/10.1016/j.resconrec.2013.06.010> Review
- Reddy, N. and Yang, Y. (2011) Potential of plant proteins for medical applications. *Trends Biotechnol.* 29, 490–498.
- Reddy, N., Reddy, R., & Jiang, Q. (2015). Crosslinking biopolymers for biomedical applications. *Trends in Biotechnology*, 33(6), 362–369. <http://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.03.008>
- Rodriguez, A. (2012). Biodegradabilidad de Materiales Bioplásticos. *Ciencia y Tecnología de Alimentos*, 22, (3), 69-72.
- Rojas, C. Manuel, G., Vallejo, B. M., & Perilla, J. E. (2008). Los biopolímeros como materiales para el desarrollo de productos en aplicaciones farmacéuticas y de uso biomédico Biopolymers as materials for developing products in pharmaceutical applications and biomedical uses, 28(1), 57–71.
- Santa, Cristiam. Fernando. (2013). Química Materiales Poliméricos En Nanomedicina : Transporte, 115–124.
- Santo-rosa, Alejandro Calvo. (2013). Análisis y simulación numérica del proceso de biodegradación por hidrólisis de biopolímeros en aplicaciones biomédicas.
- Serna Liliana C. S., Rodríguez de A. Aída, F. A. (2003). Ácido Poliláctico (PLA): Propiedades y Aplicaciones, (1), 16–26.
- Siracusa, V., Blanco, I., Romani, S., Tylewicz, U., Rocculi, P. y Dalla Rosa, M. (2012). Poly (lactic acid)-modified films for food packaging applications: physical, mechanical, and barrier behavior. *Journal of Applied Polymer Science*, 125, E390-E401
- Smith, P.B., Payne, G.F. (2011) “The Emergence of Renewable and Sustainable Polymers”. *American Chemical Society*.
- Sukan, A., Roy, I., & Keshavarz, T. (2015). Dual production of biopolymers from bacteria. *Carbohydrate Polymers*, 126, 47–51. <http://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.03.001>
- Tang, X. Z., Kumar, P., Alavi, S. y Sande, K.P. (2012). Recent advances in biopolymers and biopolymer-based nanocomposites for food packaging materials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 52, 426-442.
- Valero-Valdivieso, M., Ortegón, Y., & Uscategui, Y. (2013). Biopolímeros: Avances Y Perspectivas Biopolymers: Progress and Prospects, 171–180. Retrieved from <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/dyna/article/viewFile/20642/42269>
- Vega Berlanga, A. (2013). Caracterización, elaboración de scaffolds y estudio de la bioactividad de un Poli (3-hidroxi octanoato-co-3-hidroxi hexanoato) para aplicaciones biomédicas.
- Velazco, Gladys. (2014). Delivery systems of drugs. 1–2.
- Vilar, G. Tulla-Puche, J. & Albericio, F., 2012. Polymers and drug delivery systems. *Current drug delivery*, 9(4), 367–394.
- Villada, Héctor, S., Acosta, Harold, A., Velasco, Reinaldo J. (2007) Biopolímeros Naturales Usados En Empaques Biodegradables
- Vogelsang Suarez, D. F. (2013). Análisis del flujo de un biopolímero soluble en agua durante el procesamiento por moldeo y análisis de las propiedades de las películas resultantes., 102.
- Wang, B., Sharma-Shivappa, R., Olson, J. and Khan, S., Production of (PHB) by *Alcaligenes latus* using sugarbeet juice, *Industrial Crops and Products*, 43 (0), pp. 802-811, 2013.
- Xu, X. Y., Li, X. T., Peng, S. W., Xiao, J. F., Liu, C.,

- Fang, G., Chen, G. Q. (2010). The behaviour of neural stem cells on polyhydroxyalkanoate nanofiber scaffolds. *Biomaterials*, 31(14), 3967–3975. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.132>
- Yadira, J., & Ria, S. (2010). Polihidroxialcanoatos (PHAs): Biopolímeros producidos por microorganismos. Una solución frente a la contaminación del medio ambiente. *Revista Teoría Y Praxis Investigativa*, 5(2), 79–84.
- Yu, B. Y., Chen, C. R., Sun, Y. M., & Young, T. H. (2009). The response of rat cerebellar granule neurons (rCGNs) to various polyhydroxyalkanoate (PHA) films. *Desalination*, 245(1-3), 639–646. <http://doi.org/10.1016/j.desal.2009.02.031>
- Zuluaga, F. (2013). Algunas aplicaciones del ácido poli-l-láctico, 125–142.

