

# SINTESIS DE HIDROGELES A PARTIR DE HIDROXIETILMETACRILATO Y MACROMONOMEROS DE 2-ETIL-2-OXAZOLINA

Aurelio Contreras<sup>a</sup>, Juan Carlos Rueda<sup>\*a</sup>

## RESUMEN

Se sintetizaron nuevos hidrogeles a partir de la polimerización por radicales libres, en mezcla de etanol y agua, de macromonómeros de 2-etil-2-oxazolina, 2-hidroxietilmetacrilato y N,N' metilenobisacrilamida. La polimerización fue iniciada por el sistema de iniciación redox: peroxodisulfato de amonio y tetrametiletilendiamina (TEMED) a una temperatura de 5°C. Los macromonómeros de 2-etil-2-oxazolina (MKA-1 y MKA-2) tuvieron grupos terminales vinilo y amonio cuaternario y grados de polimerización de 21,4 y 9,2 unidades, que corresponden a pesos moleculares de 2455 y 1243 g/mol, respectivamente. Los hidrogeles fueron caracterizados vía espectrometría infrarroja (FTIR), técnica mediante la cual se demostró la presencia de los macromonómeros de EtOXA y del hidroxietilmetacrilato dentro de la estructura del hidrogel. La absorción de agua de los hidrogeles varió entre 1,6 y 5,1 g. agua/ g. hidrogel seco y los rendimientos de su elaboración fueron mayores al 68%. Hidrogeles sintetizados con una relación molar HEMA/MKA de 10 mostraron un carácter antibacteriano frente a la bacteria *Gram-positiva Staphylococcus aureus*.

**Palabras clave:** hidrogeles, macromonómeros, 2-etil-2-oxazolina, polimerización por radicales libres.

# SYNTHESIS OF HYDROGELS FROM HYDROXYETHYL METHACRYLATE AND MACROMONOMERS OF 2-ETHYL- 2-OXAZOLINE

## ABSTRACT

Novel hydrogels were synthesized via free-radical polymerization, in mixture of ethanol and water, of 2-ethyl-2-oxazoline macromonomers, hydroxyethyl methacrylate and N,N' metilenobisacrilamida. Polymerization was initiated using the redox initiation system ammonium peroxodisulfate and tetramethylethylenediamine (TEMED) at 5°C. The 2-ethyl-2-oxazoline macromonomers (MKA-1 and MKA-2) had vinyl and quaternary ammonium terminal groups and degrees of polymerization of 21,4 and 9,2 units, corresponding to molecular weights of 2455 and 1243 g/mol, respectively. The hydrogels were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), a technique that demonstrates the presence of the EtOXA and hydroxyethyl methacrylate macromonomers within the hydrogel structure. The water absorption of the hydrogels ranged from 1,6 to 5,1 g water/g dry hydrogel, and their production yields exceeded 68%. Hydrogels synthesized with a HEMA/MKA molar ratio of 10 exhibited antibacterial character against the *Gram-positive bacterium Staphylococcus aureus*.

**Keywords:** hydrogels, macromonomers, 2-ethyl-2-oxazoline, free-radical polymerization.

---

<sup>a\*</sup> Sección Física, Pontificia Universidad Católica del Perú, Avenida Universitaria 1801, Lima, Perú,  
<sup>\*</sup>jrueda@pucp.edu.pe

## INTRODUCCIÓN

Los hidrogeles son polímeros tridimensionales que contienen grupos funcionales polares tales como grupos alcoholes, aminos, ácidos carboxílicos, entre otros<sup>1,2</sup>. Los hidrogeles deben su nombre a su capacidad de poder absorber agua pero debido a su estructura entrecruzada no son solubles en esta sustancia ni en ningún otro solvente<sup>1</sup>. La técnica más general para elaborar hidrogeles es mediante una polimerización radicalar de monómeros vinílicos polares y un monómero bifuncional, el cual posibilitará la formación de la estructura entrecruzada<sup>2</sup>. Los monómeros para elaborar hidrogeles deben ser monómeros polares tales como, por ejemplo, hidroxietilmetacrilato, acrilato de sodio, N-isopropilacrilamida, entre otros<sup>3-5</sup>. También se puede sintetizar hidrogeles usando macromonómeros de 2-oxazolin<sup>5</sup>.

Las 2-oxazolin<sup>5</sup> se caracterizan porque su polimerización ocurre de forma “viva” o sea solo existen las reacciones de iniciación y propagación y entonces se puede prefijar, desde el inicio de la polimerización, el peso molecular y la funcionalidad de estos polímeros<sup>6-8</sup>. La polimetiloxazolin<sup>5</sup> y polietiloxazolin<sup>5</sup> son polímeros sobre los cuales existe actualmente un gran interés en la comunidad científica debido a que son catalogados, por la Oficina de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos, como biocompatibles con el cuerpo humano y esta propiedad posibilitaría múltiples aplicaciones de estos materiales en el campo de la medicina<sup>6,9</sup>.

Es conocido en la literatura que los grupos funcionales amonio cuaternarios contenidos en algunas sustancias tienen la propiedad de eliminar bacterias *Gram*-positivas o sea tienen una propiedad bactericida frente a este tipo de bacterias<sup>10,11</sup>.

En esta investigación presentamos la síntesis y caracterización de nuevos hidrogeles, los cuales contuvieron grupos amonio cuaternarios y su actividad antibacteriana fue probada frente a la bacteria *Gram*-positiva *Staphylococcus aureus*.

## PARTE EXPERIMENTAL

Las sustancias utilizadas en esta investigación fueron, en general, usadas como recibidas o fueron purificadas y secadas según métodos estándar descritos en la literatura<sup>3-5, 8</sup>.

El peroxodisulfato de amonio ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, Merck) fue usado como recibido. La N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina (TEMED) y el hidroxietilmetacrilato (HEMA) fueron destilados dos veces (Puntos de ebullición: 120°C (760 mmHg) y 67°C (3,5 mmHg), respectivamente) y guardados, bajo atmósfera de nitrógeno, a baja temperatura y en oscuridad. La síntesis de los macromonómeros MKA-1 y MKA-2 y su caracterización fue descrita en una publicación previa<sup>12</sup>. Los macromonómeros MKA-1 y MKA-2 tuvieron un grupo vinilo al inicio de la cadena polimérica y un grupo amonio cuaternario en el final de la misma. El porcentaje de funcionalización de los macromonómeros MKA-1 y MKA-2 con grupos amonio cuaternarios fue de 98 y 99%, respectivamente<sup>12</sup>. Los polímeros MKA-1 y MKA-2 tuvieron grados de polimerización de 21,4 y 9,2, y pesos moleculares de 2455 y 1243 g/mol, respectivamente<sup>12</sup>.

Los análisis por espectrometría infrarroja (FTIR-ATR) fueron obtenidos con un equipo Bruker, modelo Tensor 27, método ATR, detector MCT, rango de medición: 400-4000 cm<sup>-1</sup>, resolución: 4 cm<sup>-1</sup>, 32 escaneos por medición.

### Elaboración de hidrogeles (HG)

Se elaboraron hidrogeles a partir de la polimerización por radicales libres de los macromonómeros (MKA-1 y MKA-2), el hidroxietilmetacrilato (HEMA) y la N,N'

metilenobisacrilamida (BIS). La polimerización fue iniciada por el sistema iniciador: peroxodisulfato de amonio (APS) y N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina (TEMED).

Procedimiento típico (HG-D): Se pesó en un vaso de 50 ml, 0,462 g de macromonómero MKA-2, 0,451 g de hidroxietilmetacrilato (HEMA), 0,0297 g de N,N' metileno-bisacrilamida (BIS), y 0,022 g de N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina (TEMED), y se disolvió este contenido con 3 ml de alcohol etílico absoluto. Se pesó en otro vaso de 50 ml, 0,015 g de peroxodisulfato de amonio (APS) y se disolvió en 1 ml de agua destilada. Se hizo burbujear nitrógeno, de alta pureza y seco, durante 10 minutos en la solución de los monómeros. Luego, los vasos conteniendo esta solución y la solución de peroxodisulfato de amonio se colocaron en un recipiente, que contenía una mezcla de agua y hielo, por 15 minutos para lograr su enfriamiento. Luego de este tiempo, las soluciones de ambos vasos se mezclaron utilizando una pipeta Pasteur y se vertió la mezcla en el interior de un molde de vidrio, que estuvo previamente enfriado a 5°C, y se dejó en la refrigeradora a una temperatura de 5°C. En aproximadamente 20 minutos se formó el hidrogel pero se dejó por 24 horas.

El molde de vidrio consistió de dos láminas de vidrio de 10 cm x 10 cm x 2 mm. Las láminas de vidrio se separaron por una cinta de caucho de 2 mm de espesor. En la Figura 1 se presenta una foto del molde utilizado.



**Figura 1.** Síntesis del hidrogel HG-D.

Posteriormente, el hidrogel sintetizado se retiró del molde y se purificó. Para esto, el hidrogel se colocó dentro de un vaso conteniendo 200 ml de etanol, con la finalidad de eliminar los residuos de monómeros e iniciador que no hayan reaccionado. Este lavado con etanol se realizó dos veces. Luego el hidrogel fue transferido a otro vaso y fue lavado con 300 ml de agua destilada. El lavado con agua destilada se realizó tres veces.

Finalmente, el hidrogel fue secado a baja temperatura (40°C) hasta constancia de peso. El hidrogel HG-D fue caracterizado por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y por su grado de absorción de agua.

FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ej. HG-D): 3385 (grupos OH), 2937 (C-H, alifático), 2100 (grupos amonio), 1719 (C=O, grupo éster del HEMA), 1623 (C=O, grupo amida del macromonómero MKA-2), 1153 (C-N).

### Prueba de absorción de agua

El procedimiento típico fue el siguiente:

Ejemplo (hidrogel HG-D): se pesó, en un vaso de 50 mL, 0,233 g de hidrogel seco y se le agregó 100 ml de agua destilada. Se dejó el hidrogel sumergido en agua durante 24 horas hasta el equilibrio. Después de este tiempo, se extrajo del vaso el hidrogel hinchado en agua, se secó su superficie y se pesó obteniéndose 0,743 g de hidrogel hinchado en agua en el equilibrio. El grado de absorción se calculó a partir de la siguiente ecuación<sup>5</sup>:

$$\text{Absorción de agua (g H}_2\text{O/g HG-D seco)} = (W_h - W_s) / W_s$$

Donde:  $W_h$  = peso del hidrogel hinchado en agua en el equilibrio, y  $W_s$  = peso del hidrogel seco.

Se aplicó el mismo procedimiento para los demás hidrogeles.

### **Análisis de la actividad antibacteriana de los hidrogeles mediante microscopia de barrido electrónico (SEM).**

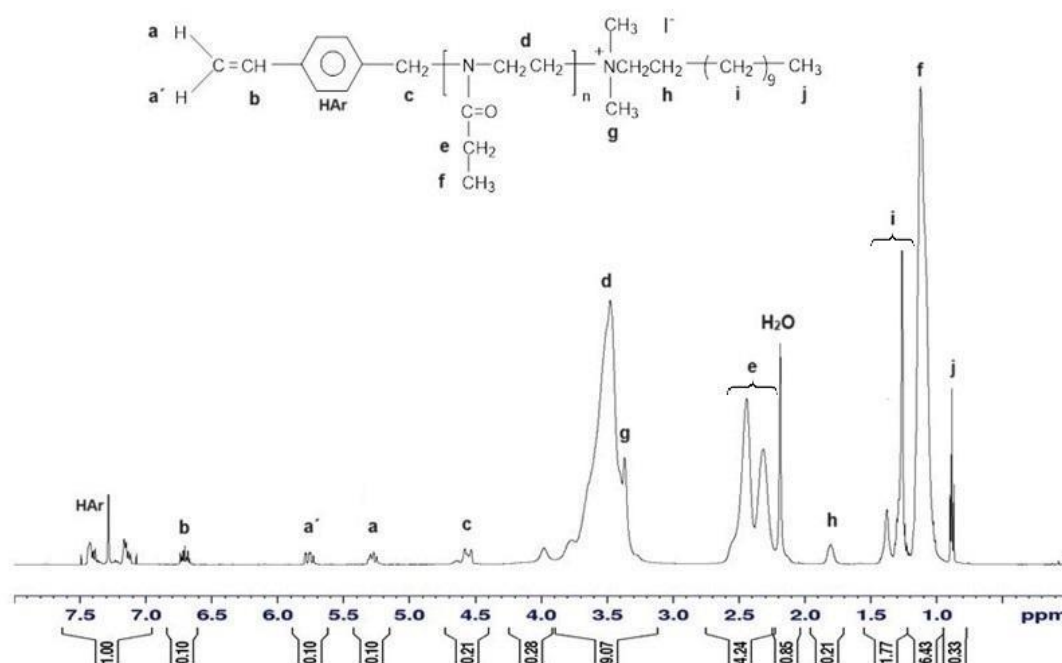
El análisis se realizó en el Laboratorio de Equipamiento Especializado de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Lima, Perú) aplicando el método estándar de la literatura usando la microscopia electrónica SEM<sup>13</sup>.

En el ensayo, se empleó la bacteria *Staphylococcus aureus* (cepa ATCC 6538), que se cultivó en caldo Tripticasa de Soya (TSB) junto con cada uno de los hidrogeles. La incubación se realizó a 37°C durante un período de 5 días. Las muestras biológicas se fijaron utilizando glutaraldehído, con el fin de preservar su estructura y evitar su degradación. Después de la fijación, las muestras fueron sometidas a un proceso de deshidratación progresiva utilizando una serie de soluciones de etanol en concentraciones crecientes (de 40% a 100%) con el propósito de eliminar rastros de agua en las muestras, que podría afectar la visualización en el microscopio debido a la alta energía de los electrones. Finalmente, todas las muestras fueron sometidas a desecado para eliminar cualquier rastro de agua. Luego, las muestras fueron montadas en fibra de carbono sobre plataformas de metal (denominados "stubs") y recubiertas con una capa de oro (metalización). La caracterización se realizó utilizando el Microscopio Electrónico de Barrido (MEB) FEI INSPECT S50 en condiciones de alto vacío, con niveles de magnificación o aumento de 2000x y 4000x, con la finalidad de observar si había alguna formación de un film bacteriano de *Staphylococcus aureus* sobre la superficie del hidrogel.

## **RESULTADOS Y DISCUSION**

### **Caracterización de los macromonómeros**

La síntesis y caracterización de los macromonómeros MKA-1 y MKA-2, utilizados en esta investigación, fue descrita en una reciente publicación<sup>12</sup>. Los mencionados macromonómeros fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear de protones (<sup>1</sup>H-RMN) (Figura 2). Mediante este análisis se calculó el grado de polimerización y la funcionalización de los mismos. Para determinar el grado de polimerización y peso molecular se comparó la integral de la señal **f** (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) de 2-etil-2-oxazolina versus el promedio de las integrales de las señales **a**, **á** y **b** del iniciador y se determinó que los grados de polimerización de MKA-1 y MKA-2 fueron 21,4 y 9,2, respectivamente. Esto corresponde a pesos moleculares de 2455 y 1243 g/mol para MKA-1 y MKA-2, respectivamente.



**Figura 2.** Espectro  $^1\text{H}$  RMN del macromonómero MKA-1 en cloroformo deuterado a 25°C.

Se calculó el porcentaje de funcionalización de los macromonómeros, con el grupo amonio cuaternario, mediante la comparación de la integral de la señal **i** del terminador con el promedio de las integrales de las señales **a**, **á** y **b** del iniciador y se obtuvo los porcentajes de funcionalización de 98 y 99% para MKA-1 y MKA-2, respectivamente.

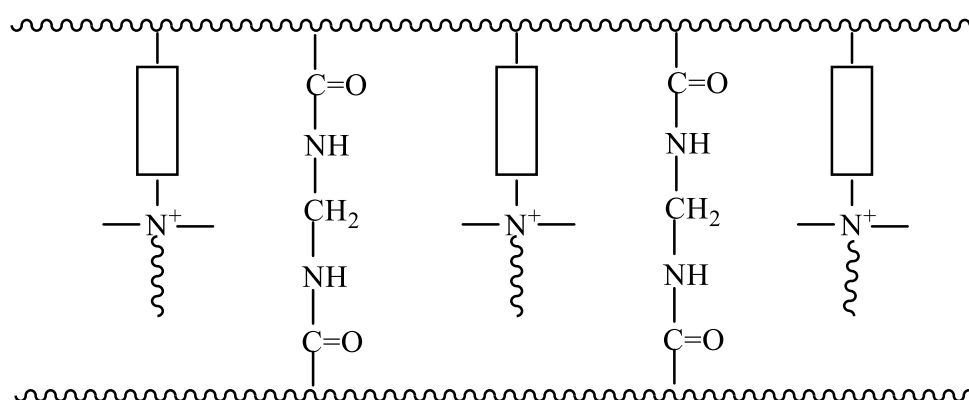
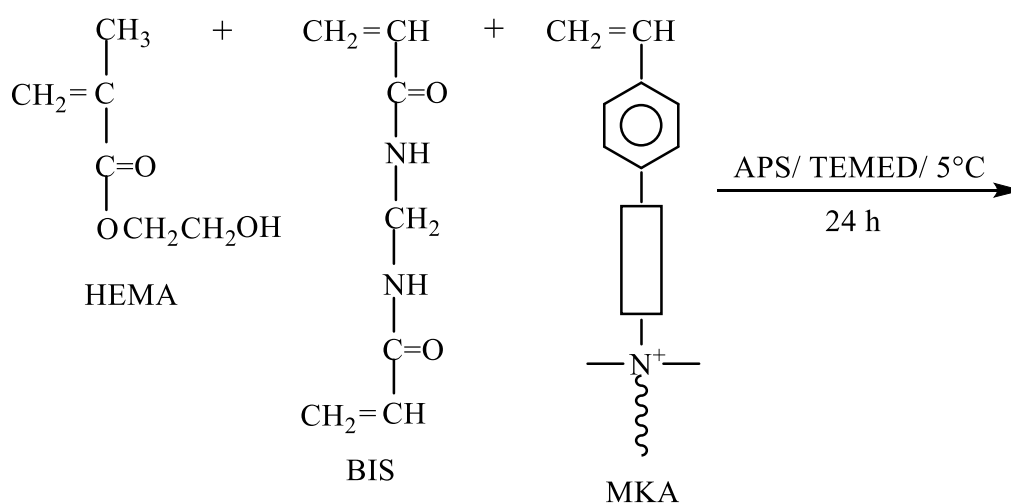
### Síntesis y caracterización de los hidrogeles

La síntesis de los hidrogeles se llevó a cabo mediante la polimerización por radicales libres de los macromonómeros (MKA-1 y MKA-2) de 2-etil-2-oxazolina, el monómero hidroxietilmetacrilato (HEMA) y el monómero entrecruzador N,N-metileno-bisacrilamida (BIS) en medio acuoso a 5°C. Se usó como sistema iniciante al peroxodisulfato de amonio (APS), combinado con el catalizador N,N,N',N'- tetrametil-etilendiamina, Temed (Esquema 1). Se utilizaron los macromonómeros MKA-1 y MKA-2 con la finalidad de introducir los grupos biocidas amonio cuaternario en la estructura de los hidrogeles.

En la síntesis de hidrogeles se usó una baja temperatura de reacción (5°C) con el propósito de disminuir la velocidad de reacción, debido a que la polimerización por radicales libres con iniciadores del tipo redox (como es el caso del peroxodisulfato de amonio y el TEMED) es muy rápida si se realiza a temperatura ambiente. La formación del hidrogel a 5°C se produjo aproximadamente en 20 minutos de reacción, pero se dejó reaccionar el sistema durante 24 horas. El monómero BIS funcionó como el entrecruzador en la polimerización ya que contenía dos funciones vinilo y por esto polimerizó con ambos grupos funcionales y entonces conectó los diferentes macroradicales propagantes produciendo la formación de una red tridimensional, qué debido a la alta polaridad de los monómeros utilizados, tuvo la capacidad de absorber agua o sea fue hidrogel. Debemos mencionar que es conocido de la literatura que los hidrogeles hechos a partir de HEMA muestran una relativamente alta estabilidad mecánica<sup>14</sup>. Por esto se usó este monómero como comonómero para aumentar la estabilidad mecánica de los hidrogeles sintetizados. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción de la síntesis de los

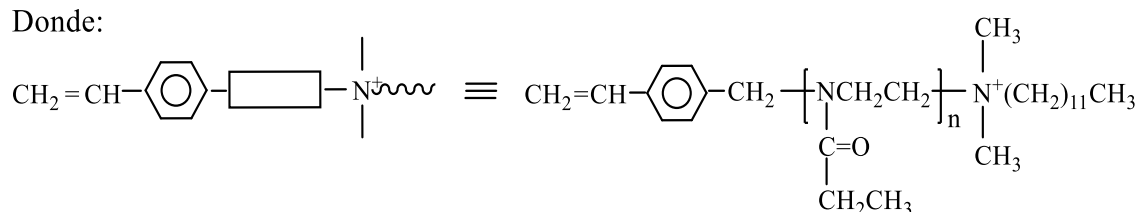
hidrogeles y los resultados obtenidos. El hidrogel HG-A se elaboró solo con HEMA y sirvió como hidrogel de referencia o hidrogel “blanco”.

En la síntesis de los hidrogeles se usó una proporción molar de HEMA a macromonómero de 9 a 21 para conseguir diferentes concentraciones de los grupos amonio cuaternarios (de los macromonómeros) en el hidrogel. En la síntesis de los hidrogeles se usó un porcentaje molar de iniciador peroxodisulfato de amonio menor o igual al 2.2% molar (respecto de la suma de monómeros) excepto en el caso del hidrogel HG-C, en donde se usó 5,3 %. El contenido de entrecruzador BIS fue menor o igual al 5,3% molar, excepto en el caso de HG-C que fue de 21%. Estos porcentajes de iniciador APS y de entrecruzador BIS son relativamente altos y mayores a lo que normalmente se usa en la síntesis de hidrogeles<sup>3</sup>. Se realizó la síntesis de esta forma para conseguir una reticulación efectiva del sistema reaccionante donde se incorporen en el hidrogel, en el mayor grado posible, todos los componentes, en especial los macromonómeros MKA.



Hidrogel HG

Donde:



**Esquema 1.** Síntesis de los hidrogeles HG a partir de los macromonómeros de 2-oxazolina (MKA-1 o MKA-2), el 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA) y N, N-metileno-bisacrilamida (BIS). El valor de “n” fue de 21,4 y 9,2 para MKA-1 y MKA-2, respectivamente.

**Tabla 1.** Síntesis de hidrogeles. Condiciones de reacción y resultados

HG <sup>a</sup>	MKA <sup>b</sup>		HEMA <sup>c</sup>	BIS <sup>d</sup>	APS <sup>e</sup>	R <sub>1</sub> <sup>f</sup>	Bis <sup>g</sup>	I <sup>h</sup>	Abs <sup>i</sup>	Rend
	MKA-1	MKA-2	(mmol)	(mmol)	(mmol)		(%)	(%)	(H <sub>2</sub> O)	(%)
	(mmol)	(mmol)								
HG-A	-	-	3,93	0,118	0,058	<sup>k</sup>	3	1,5	5,1	95
HG-B	0,35	-	3,212	0,117	0,059	9,2	3,3	1,6	2,8	78
HG-C	0,206	-	<sup>l</sup>	0,043	0,011	<sup>l</sup>	21	5,3	<sup>l</sup>	<sup>l</sup>
HG-D	-	0,372	3,463	0,193	0,066	9,3	5	1,7	2,2	68
HG-E	0,336	-	3,204	0,188	0,077	10	5,3	2,2	1,6	75
HG-F	-	0,262	5,248	0,279	0,096	20	5,1	1,7	1,6	84
HG-G	0,102	-	2,167	0,119	0,041	21	5,2	1,8	2,7	85

Donde: <sup>a</sup> Hidrogeles (HG), <sup>b</sup> Macromonomeros MKA-1 y MKA-2, con pesos moleculares de 2455 y 1243 g/mol, respectivamente<sup>12</sup>, <sup>c</sup> 2-Hidroxietilmetacrilato (HEMA), <sup>d</sup> N,N'-metilenobisacrilamida (BIS), <sup>e</sup> Peroxodisulfato de amonio (APS), <sup>f</sup> Relación molar de HEMA/MKA al inicio de la polimerización, <sup>g</sup> Porcentaje de BIS respecto de la suma de monómeros (MKA y HEMA), <sup>h</sup> Relación molar porcentual del APS respecto a la suma de monómeros (MKA y HEMA), <sup>i</sup> Absorción de agua en gramos de agua/gramos de hidrogel seco, <sup>j</sup> Porcentaje de rendimiento = (peso del hidrogel/(suma de los pesos de los monómeros)), <sup>k</sup> En el caso del HG-A solo se usó el HEMA como monómero, <sup>l</sup> En el experimento HG-C no se llegó a formar el hidrogel, <sup>m</sup> En todos los casos se usó una temperatura de reacción de 5°C, y un tiempo de reacción de 24 horas. Además, en todos los experimentos se usó una cantidad doble de moles de TEMED respecto del iniciador APS y se usó en todos los casos una mezcla de 3,0 mL de etanol y 1 mL de agua como solvente de reacción.

Se debe mencionar que los macromonómeros MKA, debido a su carácter polimérico, presentan una dificultad para reaccionar e integrarse a las cadenas poliméricas crecientes ya que, a comparación de los monómeros de bajo peso molecular, muestran una baja movilidad o difusibilidad en el medio reaccionante debido a su relativamente alto peso molecular<sup>1,3,9</sup>. Por esto se debió usar un mayor contenido de iniciador que posibilite una mayor generación de radicales y así mismo se debió usar un mayor contenido de reticulador BIS para obtener una red tridimensional mediante el entrecruzamiento de las cadenas poliméricas.

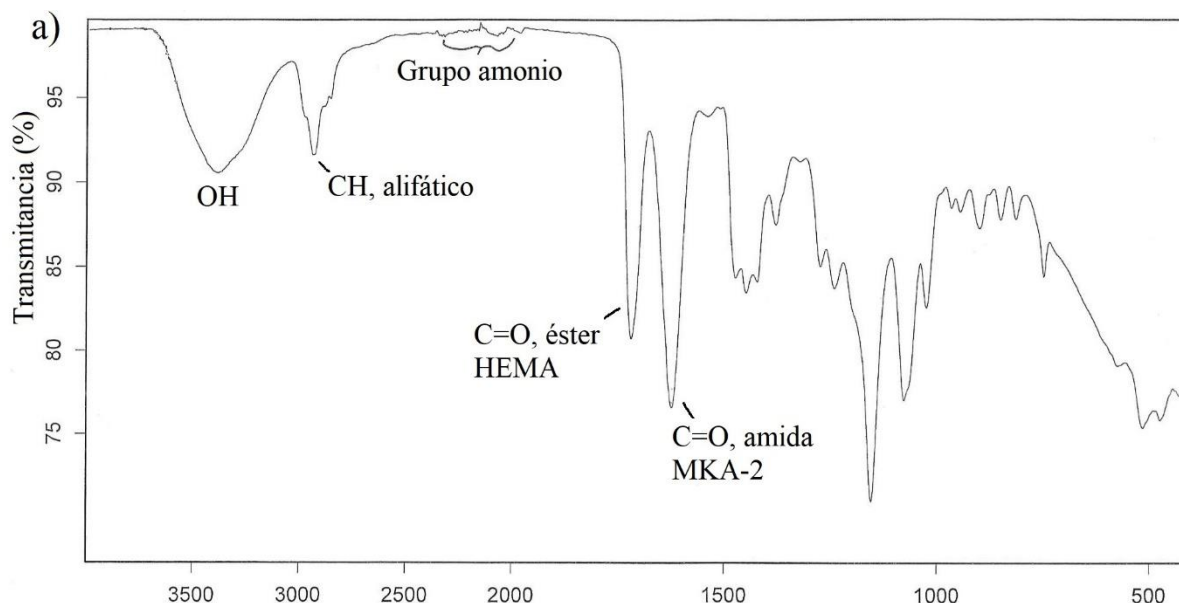
En el caso del experimento HG-C no se llegó a formar hidrogel aun cuando se usó una excesiva cantidad de entrecruzador BIS (de 21% molar). Esto se debió a que en este caso no se usó el comonomero HEMA y entonces el sistema reaccionante tenía una alta viscosidad debido al carácter polimérico del macromonomero MKA-1. Esto provocó una muy baja difusibilidad del

mismo en el sistema reaccionante y baja reactividad y por este motivo no se consiguió la formación del hidrogel.

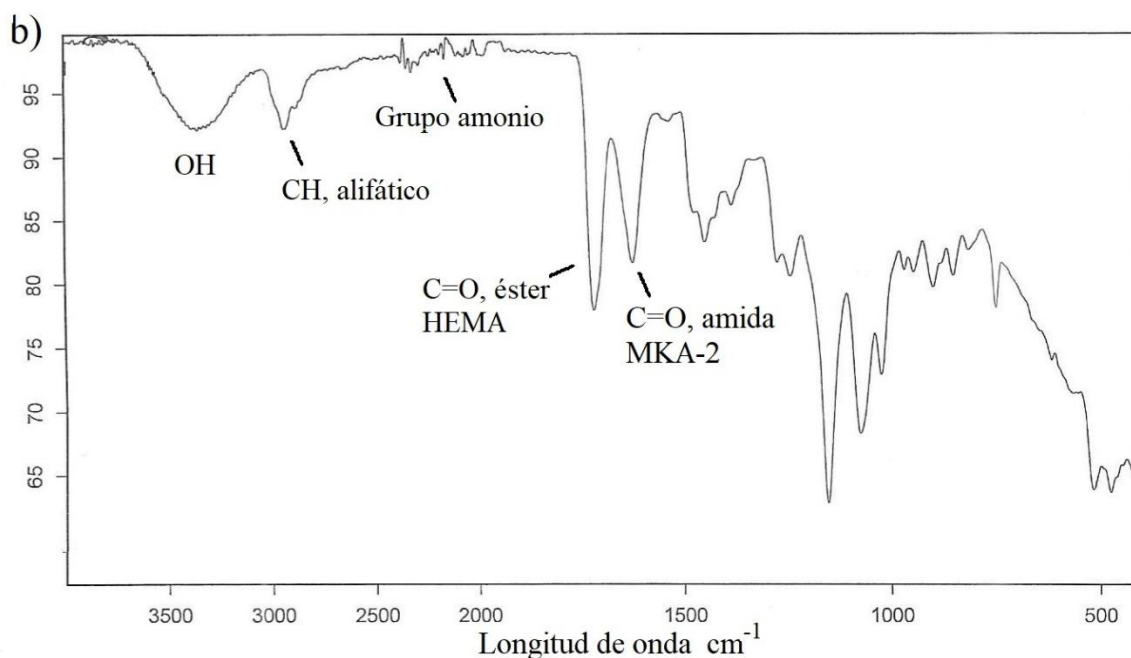
Debido a la relativamente alta proporción del entrecruzador BIS usada en todos los experimentos ( $\leq 5\%$ ) se obtuvo hidrogeles con una baja absorción de agua ( $< 5$  gramos de agua/gramo de hidrogel seco) ya que la alta concentración de BIS proporciona un alto grado de entrecruzamiento y entonces se obtuvo hidrogeles con poros más cerrados y por consiguiente con baja capacidad para absorber agua. Desde el inicio se tuvo la idea de obtener hidrogeles “duros”, con baja absorción de agua, para también contribuir a obtener una buena propiedad mecánica que podría posibilitar una futura aplicación práctica de los hidrogeles. Los rendimientos de los hidrogeles estuvieron en el rango entre 68 al 95%.

Se propone que el mecanismo de polimerización es el siguiente: el sistema de iniciación compuesto por el peroxodisulfato de amonio (APS) y el catalizador N,N,N',N'-tetrametilendiamina (TEMED) generan radicales libres iniciantes  $\text{HSO}_4\cdot$  (Feng et al.15). Estos radicales iniciantes atacan a los grupos vinilo de los monómeros y se inicia la polimerización. Mediante la polimerización sucesiva de los monómeros se generan macro-radicales propagantes. El monómero BIS debido a que contiene dos grupos vinilo puede reaccionar con más de una cadena propagante y entonces posibilita el entrecruzamiento entre las cadenas poliméricas, formándose un hidrogel.

Los hidrogeles se caracterizaron mediante espectrometría infrarroja (FTIR). En las Figuras 3 y 4 se muestran los espectros FTIR de los hidrogeles HG-D, -E, -F y -G. Se observaron las señales del grupo carbonilo del éster del poliHEMA en  $1719\text{ cm}^{-1}$ , la señal del grupo carbonilo del grupo amida del macromonómero MKA en  $1623\text{ cm}^{-1}$  y señales del grupo amonio cuaternario en  $1850\text{-}2100\text{ cm}^{-1}$  que evidencian la incorporación de estos grupos en la estructura del hidrogel<sup>16</sup>. Lo hallado mediante el FTIR demuestra cualitativamente que los monómeros HEMA y MKA-2 se encuentran incorporados en la estructura del hidrogel y esto implica que los grupos amonio cuaternarios del macromonómero están ahora contenidos en la estructura del hidrogel. De las Figuras 3 y 4 se demuestra que el contenido del respectivo macromonómero MKA es mayor en los hidrogeles HG-D y HG-E que en los hidrogeles HG-F y HG-G, respectivamente ya que las señales del grupo carbonilo de la amida del macromonómero MKA a  $1623\text{ cm}^{-1}$  es, respecto al carbonilo del HEMA, mayor en estos hidrogeles.

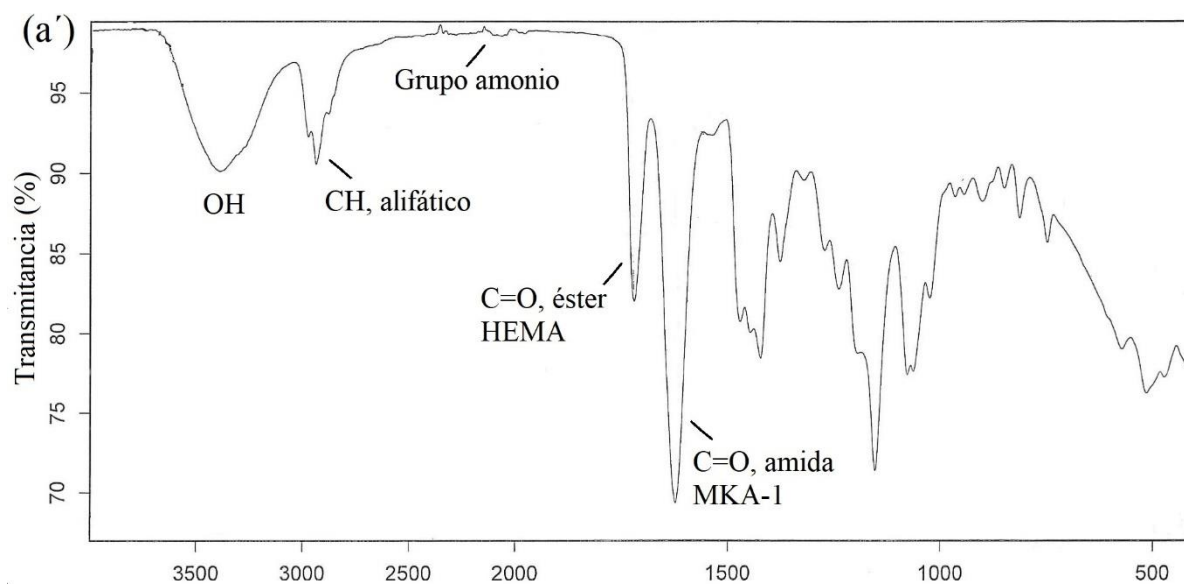


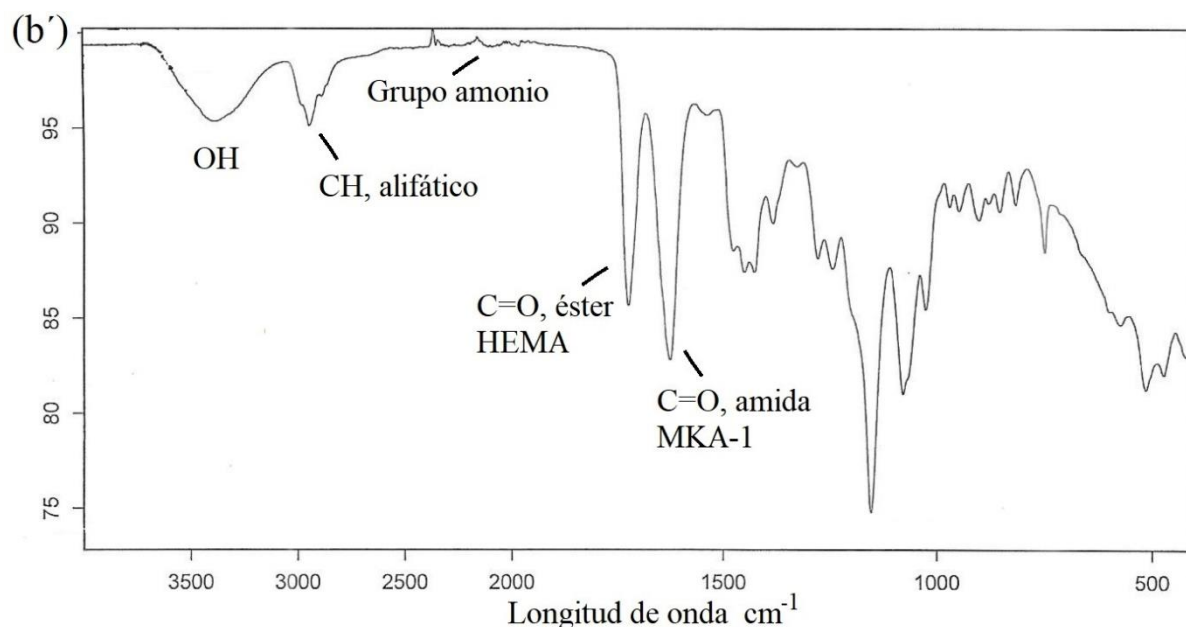




**Figura 3.** Espectro FTIR de hidrogel (a) HG-D y el hidrogel (b) HG-F, sintetizados a partir del HEMA y el macromonomero MKA-2.

Por otro lado, es conocido de la literatura que los grupos funcionales amonio cuaternarios tienen actividad antibacteriana<sup>8,10,11</sup>.





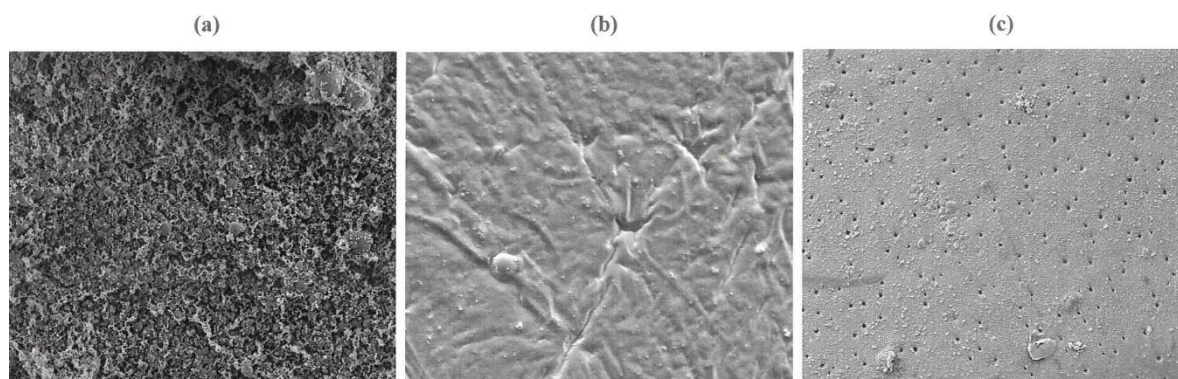
**Figura 4.** Espectro FTIR de hidrogel (a') HG-E y el hidrogel (b') HG-G, sintetizados a partir del HEMA y el macromonomero MKA-1.

Se realizó un análisis de la actividad antibacteriana de los hidrogeles usando el microscopio electrónico de barrido (SEM). Se realizó el cultivo de la bacteria *Gram*-positiva *Staphylococcus aureus* encima de las superficies de los hidrogeles siguiendo el procedimiento estándar de la literatura<sup>13</sup>. Luego de la aplicación del procedimiento fue observada la superficie de los hidrogeles mediante el microscopio SEM. Cabe mencionar que al final del procedimiento SEM se metalizó la superficie de los hidrogeles con una fina capa de oro y entonces esto significa que se realizó una especie de barrido “topográfico” de la superficie del hidrogel. Si hubiese habido la formación de una colonia de bacterias se observarían éstas y si por el contrario las bacterias no hubieran proliferado se observaría una superficie “limpia” o lisa del hidrogel.

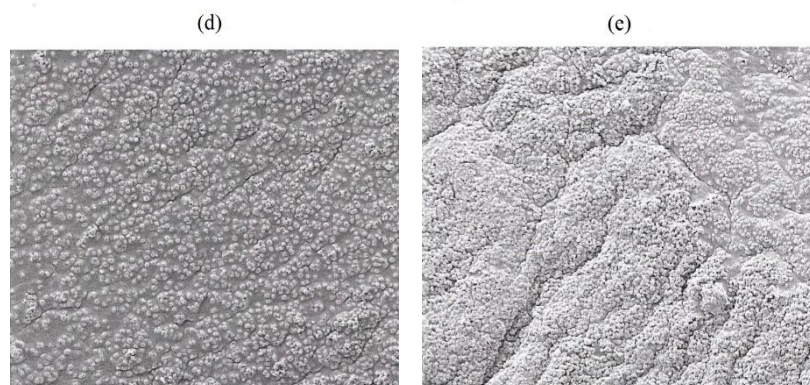
En las Figuras 5 y 6 se muestran los resultados obtenidos. La Figura 5 (a) corresponde al hidrogel “blanco” HG-A (sin macromonomero) y muestra la presencia de un biofilm bacteriano (colonia de bacterias *Staphylococcus aureus*, con una forma elíptica) y esto demostró que ocurrió el crecimiento de la bacteria encima de la superficie del hidrogel HG-A. Esto era de esperarse ya que este hidrogel no contenía macromonomero MKA y por consiguiente no contenía grupos bactericidas amonio cuaternarios ya que para su síntesis solo se utilizó el monómero HEMA y entonces las bacterias proliferaron. En las Figuras 5(b) y 5(c) se muestra que, en el caso de los hidrogeles HG-D y HG-E, la bacteria *Staphylococcus aureus* no pudo proliferar en la superficie de los mismos ya que la superficie del hidrogel se presenta prácticamente “limpia” de bacterias y esto se atribuye a la presencia de los grupos amonio cuaternarios en la estructura de estos hidrogeles (Tabla 1). Estos grupos por su carácter bactericida frente a las bacterias *Gram*-positivas inhibieron el crecimiento de las bacterias *Staphylococcus aureus*. En la síntesis de HG-D y HG-E se usó una razón molar HEMA/MKA de aproximadamente 10.

Cuando se probaron, frente a esta bacteria *Staphylococcus aureus*, los hidrogeles HG-F y HG-G, que fueron elaborados con una razón molar HEMA/MKA de 20 o 21 unidades, o sea hidrogeles que contenían una menor cantidad de macromonomeros MKA-2 y MKA-1, se observó que hubo un crecimiento bacteriano en su superficie (Fig. 6(d) y 6(e)) aunque éste no fue de la magnitud de lo observado con el hidrogel HG-A (“blanco”). Este resultado parece indicar que para tener un efecto antibacteriano efectivo la cantidad de macromonomero MKA

en el hidrogel no puede ser muy baja ya que la cantidad de grupos funcionales antibacterianos amonio cuaternario en la superficie del hidrogel disminuye y decrece entonces el carácter antibacteriano de la superficie de los mismos.



**Fig. 5.** Imágenes de la superficie (aumento 2000x) de los hidrogeles (a) HG-A (sin macromonómeros), (b) HG-D (con MKA-2), y (c) HG-E (con MKA-1), obtenidas con el microscopio electrónico de barrido (SEM) luego de 5 días de exposición a la bacteria *Staphylococcus aureus*.



**Fig. 6.** Imágenes de la superficie (aumento 4000x) de los hidrogeles (d) HG-F (con MKA-1) y (e) HG-G (con MKA-2), obtenidas con el microscopio electrónico de barrido (SEM) luego de 5 días de exposición a la bacteria *Staphylococcus aureus*.

## CONCLUSIONES

Fue factible la síntesis de hidrogeles basados en hidroxietilmetacrilato y macromonómeros de 2-oxazolina vía polimerización por radicales libres iniciada por el peroxodisulfato de amonio y Temed y utilizando como agente entrecruzante a la N, N-metileno bisacrilamida (BIS). Se observó cualitativamente que los hidrogeles tuvieron estabilidad mecánica debido al alto porcentaje molar del entrecruzador BIS que fue utilizado en la síntesis y también a la presencia del HEMA en su estructura. La estructura química de los hidrogeles pudo confirmarse cualitativamente mediante espectrometría infrarroja (FTIR). Mediante FTIR se demostró la presencia del hidroxietilmetacrilato y del macromonómero en la estructura del hidrogel.

Se demostró cualitativamente, por microscopía electrónica SEM, que los hidrogeles sintetizados con una razón molar HEMA/MKA de aproximadamente 10 mostraron actividad antibacteriana frente a la bacteria Gram-positiva, *Staphylococcus aureus*. En tanto que hidrogeles con un menor contenido de macromonómeros MKA tuvieron una menor actividad bactericida.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dirección de Fomento a la Investigación (DFI) de la Pontificia Universidad Católica del Perú por el financiamiento de esta investigación mediante el proyecto de investigación DFI-CAP-PI-1000.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kelly, A. M., & Wiesbrock, F. (2012). Strategies for the Synthesis of Poly (2-Oxazoline)-Based Hydrogels. *Macromolecular Rapid Communications*, 33(19), 1632-1647.
2. Dargaville, T. R., Park, J. R., & Hoogenboom, R. (2018). Poly (2-oxazoline) Hydrogels: State-of-the-Art and Emerging Applications. *Macromolecular Bioscience*, 18(6), 1800070.
3. Rueda, J. C., Campos, E., Komber, H., Zschoche, S., Häussler, L., and Voit, B. (2014). Synthesis and characterization of new pH-and thermo-responsive hydrogels based on N-isopropylacrylamide and 2-oxazolines. *Designed Monomers and Polymers*, 17(3), 208-216.
4. Rueda, J. C., Malásquez, M., Lagos, L., Komber, H., Zschoche, S., and Voit, B. (2018). Síntesis de hidrogeles conmutables a partir de N-isopropilacrilamida, macromonómeros de 2-Oxazolinas y Laponita. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 84(1), 143-156.
5. Rueda, J. C., Santillán, F., Komber, H., and Voit, B. (2020). Synthesis and characterization of stiff, self-crosslinked thermoresponsive DMAA hydro-gels. *Polymers*, 12(6), 1401.
6. Hoogenboom R. The future of poly(2-oxazoline)s (2022), *European Polymer Journal*, 179: 111521.
7. Verbraeken, B., Monnery, B. D., Lava, K., & Hoogenboom, R. (2017). The chemistry of poly (2-oxazoline)s. *European Polymer Journal*, 88, 451-469.
8. Jana S., and Uchman M. (2020). Poly(2-oxazoline)-based stimulus-responsive (co)polymers: An overview of their design, solution properties, surface-chemistry and applications, *Progress in Polymer Science*, 106: 101252.
9. Pizzi, D., Humphries, J., Morrow, J. P., Fletcher, N. L., Bell, C. A., Thurecht, K. J., and Kempe, K. (2019). Poly (2-oxazoline) macromonomers as building blocks for functional and biocompatible polymer architectures. *European Polymer Journal*, 121, 109258.
10. Waschinski, C. J., Herdes, V., Schueler, F., & Tiller, J. C. (2005). Influence of satellite groups on telechelic antimicrobial functions of polyoxazolines. *Macromolecular Bioscience*, 5(2), 149-156.
11. Waschinski, C. J., Barnert, S., Theobald, A., Schubert, R., Kleinschmidt, F., Hoffmann, A.... and Tiller, J. C. (2008). Insights in the antibacterial action of poly (methyloxazoline)s with a biocidal end group and varying satellite groups. *Biomacromolecules*, 9(7), 1764-1771.
12. Rueda J. C., Contreras A. (2025). Síntesis de polímeros telequélidos de 2-etil-oxazolina con grupos funcionales vinilo y amonio cuaternario. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 91(2), <http://dx.doi.org/org/10.37761/rsqp.v91i2.511>.
13. Mazurek-Popczyk J., Nowicki A., Arkusz K., Palka L. (2022). Evaluation of biofilm formation on acrylic resins used to fabricate dental temporary restorations with the use of 3D printing technology. *BMC Oral Health*, 22, 442-454.
14. Jean-Pierre Montheard, Michel Chatzopoulos, Daniel Chappard (1992). 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA): chemical properties and applications in biomedical fields. *Journal of Macromolecular Science - Rev. Macromol. Chem. Phys.* C32(1), 1-34.
15. Feng, X. D., Guo, X. Q., & Qiu, K. Y. (1988). Study of the initiation mechanism of the vinyl polymerization with the system persulfate/ N, N, N', N'-tetramethyl-ethylenediamine. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*, 189(1), 77-83.
16. Günzler H., Gremlich H.U. IR Spectroscopy- An Introduction. First edition. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH; 2002.