

UNIVERSIDAD DE SONORA
DIVISION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO EN ALIMENTOS
Programa de Posgrado en Ciencias y Tecnología de Alimentos

**Síntesis y Caracterización de Hidrogeles Inteligentes a base de Almidón de
Triticale (*X Triticosecale* Wittmack) con Estímulo a Sistemas de pH**

TESIS

Como requisito parcial para obtener el grado de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS

Presenta:

Karen Samantha Cruz Amaya

Hermosillo, Sonora.

Junio, 2022

APROBACIÓN

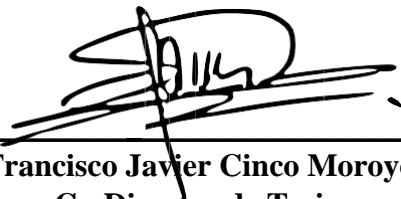
Síntesis y Caracterización de Hidrogeles Inteligentes a base de Almidón de Triticale (*X Triticosecale* Wittmack) con Estímulo a Sistemas de pH



Karen Samantha Cruz Amaya



Dra. Yael Isbeth Cornejo Ramírez
Director de Tesis



Dr. Francisco Javier Cinco Moroyoqui
Co-Director de Tesis



Dra. Carmen Lizette del Toro Sánchez
Miembro Secretario del Comité de Tesis



Dra. Elizabeth Carvajal Millán
Miembro Vocal del Comité de Tesis

Hermosillo, Sonora a 06 de junio de 2022.

Asunto: Cesión de derechos

**UNIVERSIDAD DE SONORA
P R E S E N T E.**

Por este conducto hago constar que soy autor y titular de la obra denominada Síntesis y Caracterización de Hidrogeles Inteligentes a base de Almidón de Triticale (*X Triticosecale* Wittmack) con Estímulo a Sistemas de pH, en los sucesivo LA OBRA, realizada como trabajo terminal con el propósito de obtener el Grado de Maestría en Ciencias, en virtud de lo cual autorizo a la Universidad de Sonora (UNISON) para que efectúe la divulgación, publicación, comunicación pública, distribución, distribución pública, distribución electrónica y reproducción, así como la digitalización de la misma, con fines académicos o propios de la institución y se integren a los repositorios de la universidad, estatales, regionales, nacionales e internacionales.

La UNISON se compromete a respetar en todo momento mi autoría y a otorgarme el crédito correspondiente en todas las actividades mencionadas anteriormente.

De la misma manera, manifiesto que el contenido académico, literario, la edición y en general cualquier parte de LA OBRA son de mi entera responsabilidad, por lo que deslindo a la UNISON por cualquier violación a los derechos de autor y/o propiedad intelectual y/o cualquier responsabilidad relacionada con la OBRA que cometa el suscrito frente a terceros.

A T E N T A M E N T E


LIC. GILBERTO LEÓN LEÓN
Abogado General
UNIVERSIDAD DE SONORA


Karen Samanta Cruz Amaya

DEDICATORIA

La presente investigación me permitió formarme de manera independiente como investigadora sin ningún tipo de guía mediante mi mejor juicio, algo de cual estoy muy orgullosa ya que poco tiempo atrás creí casi imposible. Eso no hubiera sido posible sin el apoyo de mi familia cercana que durante más de un año esperaban mi regreso del laboratorio de bioquímica en altas horas de la madrugada ¿Quién como la familia y escasos amigos para darnos la resistencia y sacarnos una sonrisa cuándo cargas responsabilidades de más? Pero más que nada el valor y respeto que nos tenemos a nosotros mismos para enfrentar trabas y adentrarnos a campos desconocidos de la investigación.

Muchas gracias, mamá, papá.

Todo por ustedes siempre.

RESUMEN

Se desarrolló la síntesis de un nuevo hidrogel inteligente con estímulo-respuesta al factor de pH gastrointestinal (pH~2-7.8) a base de almidón triticales completo Eronga como fuente sustentable, utilizando citrato (pKa~3.1, 4.7 y 6.4) como agente entrecruzante y glicerol como estabilizante. En el almidón de triticales, los gránulos mostraron características de tamaño y cristalinidad tipo-A. En hidrogeles mediante las técnicas fisicoquímicas de FT-IR se comprobó la presencia del grupo aniónico sensor al pH (-COOH, 1721-1750 cm^{-1}) y mediante TGA/DTG la termorresistencia, exhibiendo cuatro curvas endotérmicas entre 115-393°C, con energías de activación $E_a \sim 1.4-38.09 \text{ kJ/mol}$ ($0.91515 \leq R^2$, método Coats & Refern, 1964), y por medio de SEM se observaron superficies suaves e irregulares sin porosidad. El análisis reológico mostró una tendencia viscoelástica $G' > G''$ con un comportamiento lineal con valores $\text{Tan } \delta < 1$ en barridos de frecuencia, tiempo y deformación, donde la retrogradación mejoró el comportamiento de resistencia viscoelástica del material con amplia resistencia de deformación (8,486-34,050 $\mu\text{N.m}$), mientras que el glicerol lo disminuyó. El análisis de estímulo-respuesta al factor de pH se realizó utilizando BSA como modelo de liberación en medios simulados de pH gastrointestinal (~2-7.8) mediante el método de Ritger & Peppas (1978, II) para la clasificación del mecanismo de difusión basado en las leyes de Fick. Se comprobó ($\alpha \leq 0.01$) la sensibilidad al factor de pH de tres hidrogeles (I, III y IV) mediante su tendencia gradual de liberación BSA y D_m con el aumento de pH~3-7.8 presentando mayor liberación en pH~7.8/3.5 h (80-96%), donde los parámetros cinéticos en el medio simulado gástrico presentaron tendencia $n \sim 1$ ($0.934 \leq n \leq 1.010$) representativo a una liberación controlada con menor valor cinético k ($0.029 \leq k \leq 0.634 \text{ s}^{-1}$), interpretado en una liberación más lenta. Adicionalmente, se encontró una correlación de Pearson significativa ($0.01 \leq \alpha \leq 0.05$) positiva entre la liberación gradual de los hidrogeles sensibles con los cambios de pH.

CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	1
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	2
Biopolímeros como Sistema de Protección y Liberación de Bioactivos	2
Clasificación de Biopolímeros y el Interés de la Industria Farmacéutica en los Bioderivados de Fuentes Vegetales.....	2
Hidrogeles como Sistemas de Protección y Liberación de Bioactivos.....	4
<u>Definición y generalidades de los hidrogeles</u>	4
<u>Clasificación de hidrogeles</u>	4
<u>Hidrogeles con estímulo-respuesta al factor de pH</u>	6
Estudio del Mecanismo de Liberación en Base al Coeficiente de Difusión Siguiendo la 2 ^{da} Ley de Fick.....	8
Aplicación Farmacéutica de Hidrogeles como Sistemas de Protección y Liberación de Bioactivos.....	9
Generalidades, Capacidad de Gelatinización y Uso del Almidón para la Síntesis de Hidrogeles	10
Composición Química y Estructura Física del Almidón.....	10
Capacidad de Gelatinización y Uso del Almidón Para la Síntesis de Hidrogeles	12
Hidrogeles a Base de Almidón Sensibles al Estímulo de pH con Aplicación Excipiente.....	13
Triticale como Fuente de Almidón para la Síntesis de Hidrogeles como Sistemas de Liberación Controlados	16
Generalidades y Síntesis del Triticale (<i>X Triticosecale</i> Wittmack).....	16
CIMMYT de México: Pionero en la Investigación de Triticale.....	17
Introducción a la Genómica de Triticale.....	17
<u>Genómica del trigo: Progenitor femenino del triticale</u>	18
<i>Evolución del trigo y sus niveles de ploidía</i>	18
<u>Genómica del centeno: Progenitor masculino del triticale</u>	19
<i>Evolución del centeno y sus niveles de ploidía</i>	19
<u>Genómica del triticale: Cruzabilidad</u>	20

<u>Clasificación del triticale en base a su genómica</u>	21
<i>Variedades del triticale en base a la combinación genómica</i>	22
Composición Química del Triticale.....	22
<u>Contenido de almidón en el triticale y sus características</u>	23
Cultivo, Producción y Principal Aplicación de Triticale en México.....	24
Nueva Perspectiva Sobre El Triticale como Fuente Potencial de Almidón para la Elaboración de Biomateriales Sustentables.....	26
HIPÓTESIS	29
OBJETIVOS	30
Objetivo General.....	30
Objetivos Específicos.....	30
METODOLOGÍA	31
Materia Prima.....	31
Etapa I. Obtención y Caracterización de Almidón de Triticale (<i>X Triticosecale</i> Wittmack) para la Síntesis de Hidrogeles	31
Obtención de Almidón de Triticale.....	31
Morfología y Caracterización Físicoquímica del Almidón de Triticale.....	32
<u>Análisis de enlaces y grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)</u>	32
<u>Grado de cristalinidad de gránulos de almidón de triticale por difracción de rayos X (XRD)</u>	32
<u>Tamaño y morfología de gránulos de almidón de triticale mediante microscopía electrónica de barrido (SEM)</u>	33
Etapa II. Síntesis y Caracterización de Hidrogeles Aniónicos a base de Almidón de Triticale (<i>X Triticosecale</i> Wittmack)	33
Síntesis de Hidrogeles Aniónicos de Almidón de Triticale.....	33
<i>Mecanismo de reacción de almidón-citrato</i>	34
<u>Método general de preparación</u>	35
Análisis Cualitativo de los Hidrogeles a la Resistencia de pH Ácido.....	35
Morfología y caracterización físicoquímica de hidrogeles.....	36
<u>Enlaces y grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)</u>	36
<u>Estabilidad térmica y cambio de masa mediante análisis termogravimétrico (TGA)</u>	36

<u>Energía de activación de la reacción de degradación térmica mediante TGA/DTG</u>	36
<u>Análisis morfológico mediante microscopía electrónica de barrido (SEM)</u>	38
Caracterización Reológica de Hidrogeles y Xerogeles.....	38
<u>Caracterización viscoelástica mediante análisis de los módulos elástico (G') y viscoso (G'')</u>	38
Etapa III. Ensayo de Sensibilidad al Factor de pH de Hidrogeles Aniónicos mediante Difusión Aparente de Proteína	39
Capacidad de Liberación de los Hidrogeles Aniónicos mediante la Determinación del Coeficiente de Difusión Aparente (D_m) de Proteína.....	39
<u>Fase 1. Carga de proteína BSA en el hidrogel aniónico</u>	40
<u>Fase 2. Difusión gradual de proteína BSA en sistemas de pH gastrointestinal</u>	41
<u>Fase 3. Cuantificación de proteína BSA mediante espectrofotometría UV-Vis</u>	41
<u>Fase 4. Cálculo de difusión aparente (D_m)</u>	41
DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	43
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	44
Etapa I. Caracterización de Almidón de Triticale (<i>X Triticosecale</i> Wittmack) para la Síntesis de Hidrogeles	44
Morfología y Caracterización Físicoquímica del Almidón de Triticale.....	44
<u>Análisis de enlaces y grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)</u>	44
<u>Grado de cristalinidad de gránulos de almidón de triticale por difracción de rayos X (XRD)</u>	47
<u>Distribución de tamaño y morfología de gránulos de almidón de triticale mediante microscopía electrónica de barrido (SEM)</u>	49
<i>Distribución de tamaños de los gránulos de almidón</i>	49
<i>Morfología de los gránulos de almidón</i>	50
Etapa II. Síntesis y Caracterización de Hidrogeles Aniónicos a base de Almidón de Triticale (<i>X Triticosecale</i> Wittmack)	52
Síntesis de Hidrogeles Aniónicos y Análisis Cualitativo de Resistencia Aparente a pH Ácido	52

Morfología y Caracterización Fisicoquímica de los Hidrogeles.....	59
<u>Análisis de Enlaces y grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).....</u>	59
<u>Estabilidad térmica y energía de activación de la reacción de degradación térmica en base al análisis termogravimétrico (TGA/DTG).....</u>	62
<u>Análisis morfológico mediante microscopía electrónica de barrido (SEM)...</u>	69
Caracterización Reológica de Hidrogeles y Xerogeles.....	72
<u>Caracterización viscoelástica de geles mediante barridos de frecuencia y deformación.....</u>	73
<u>Caracterización viscoelástica de xerogeles mediante barridos de frecuencia y deformación.....</u>	74
<u>Caracterización viscoelástica de geles y xerogeles mediante el barrido de tiempo.....</u>	77
Etapa III. Ensayo de Sensibilidad al Factor de pH de Hidrogeles Aniónicos mediante Difusión Aparente de Proteína.....	85
Capacidad de Liberación de Hidrogeles Mediante la Determinación del Coeficiente de Difusión Aparente (D_m) de BSA y Parámetros Cinéticos del Sistema de Liberación (n y k)	85
CONCLUSIÓN.....	94
BIBLIOGRAFÍA.....	95

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Comportamiento de hidrogeles con estímulo-respuesta al factor de pH.....	7
2	Línea genómica de triticale tetraploide (4x): Juego de genomas A, B y D (<i>Triticum aestivum</i>) con el genoma R (<i>Secale cereale</i>).....	20
3	Composición genómica de los triticales (<i>X Triticosecale</i> Wittm.) completos y sustituidos.....	21
4	Hectáreas de cultivo de triticale y toneladas de producción mundial desde 1994-2018.....	24
5	Mecanismo de reacción de almidón-citrato entrecruzado.....	34
6	Espectro FTIR de reflectancia atenuada de almidón de triticale completo hexaploide variedad Eronga.....	46
7	Difractograma de rayos X de almidón de triticale Eronga.....	48
8	Micrografías de los gránulos de almidón de triticale Eronga.....	51
9	Efectos físicos debido a la adición de plastificantes en el estudio preliminar de síntesis de hidrogeles de almidón	52
10	Cambios físicos de un hidrogel aniónico de almidón de triticale mediante el efecto de refrigeración, retrogradación y almacenamiento a 25 °C.....	54
11	Interacción molecular hipotética en el hidrogel aniónico de almidón de triticale.....	56
12	Espectro FTIR de reflectancia atenuada de grupos funcionales en hidrogeles y materia prima.....	61
13	Cinética termogravimétrica en base a la descomposición térmica de hidrogeles y materia prima.....	67
14	Micrografías de hidrogeles (versión de xerogeles liofilizados) con aumento de 200X y 1000X.....	71
15	Ilustración comparativa del barrido de frecuencia de geles-xerogeles de similar proporción.....	79
16	Barrido de frecuencia: Módulos viscoelásticos de geles y xerogeles en función del incremento de frecuencia angular (ω).....	80
17	Barrido de deformación: Módulos viscoelásticos de geles y xerogeles en función de la fuerza de torque oscilatorio.....	83
18	Barrido de tiempo: Módulos viscoelásticos de geles y xerogeles en función de tiempo con tensión y frecuencia constante.....	84
19	Resistencia y liberación acumulada de BSA de hidrogeles de almidón de triticale en diferentes soluciones de pH.....	90
20	Simulación de difusión BSA de los hidrogeles de almidón de triticale en un sistema gastrointestinal <i>in vitro</i>	93

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Composición comparativa entre triticale con cereales comerciales.....	22
2	Distribución de tamaños de los gránulos de almidón de triticale.....	49
3	Factores óptimos para la síntesis de hidrogeles aniónicos a base de almidón de triticale.....	53
4	Temperaturas de degradación de las derivadas de curva termogravimétricas ($\Delta\%w \cdot \text{min}^{-1}$) y energías de activación (E_a) de hidrogeles y materia prima...	68
5	Módulo viscoelástico inicial y final de geles y xerogeles en el barrido de frecuencia.....	78
6	Liberación acumulada y coeficiente de difusión aparente de BSA de hidrogeles con estímulo-respuesta al factor de pH gastrointestinal.....	91
7	Parámetros cinéticos n y k del modelo de difusión aparente de BSA de los hidrogeles.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS

HG; Hidrogeles (Hydrogel)

XG; Xerogeles (Xerogel)

FT-IR; Análisis Infrarrojo por Transformada de Fourier (Fourier-Transform Infrared Spectroscopy)

XRD; Análisis de Difracción por Rayos-X (X-ray Diffraction Analysis)

SEM; Microscopía Electrónica de Barrido (Scanning Electron Microscopy)

TGA; Análisis Termogravimétrico (Thermogravimetric Analysis)

DTG; Derivada Termogravimétrica (Derivative Thermogravimetric)

E_a ; Energía de Activación (Activation Energy)

RH-2; Reómetro Híbrido Discovery (Discovery Hybrid Rheometer)

D_m ; Coeficiente de Difusión Aparente (Apparent Diffusion Coefficient)

n ; Exponente difusional (Diffusional Coefficient Exponent)

k ; Constante cinética (Release Rate Constant)

BSA: Albúmina de Suero Bovino (Bovine Serum Albumin)

Nota: Las siglas son representativas del idioma inglés como lengua universal.

INTRODUCCIÓN

El triticale (*X Triticosecale* Wittmack) es un cereal artificial sintetizado mediante el cruce genómico de trigo y centeno, con ventaja agronómica por su resistencia en ambientes marginales (baja temperatura y estrés hídrico) (Buresova *et al.*, 2010; Mergoum *et al.*, 2019). Sonora fue estado pionero en la investigación de triticale, y a pesar de su escaso cultivo y poco aprovechamiento, México se encuentra dentro de los principales países productores (Makowska *et al.*, 2014; SIAP/SAGARPA, 2015; FAOSTAT, 2018), y puede considerarse recurso renovable debido su limitada utilización comparada con la cantidad de hectáreas reportadas en México (Grabovets 2012; Woś & Brzeziński, 2015, FAO, 2016). El almidón es reconocido como potencial excipiente de fármacos (IPEC, 2020), donde se han reportado una gran cantidad de hidrogeles semisintéticos a base de diversas fuentes de almidón como sistemas de liberación vía oral (Saboktakin, Maharramov & Ramazanov, 2009; Silva, Gurruchaga & Goñi, 2009; Vakili & Rahneshin, 2013; Kalendova *et al.*, 2021), sin embargo, implican procesos complejos de síntesis con aditivos poco accesibles e incluso tóxicos. Actualmente prevalece interés en la innovación y optimización de biomateriales de fuente natural renovable que permitan sustituir los semisintéticos (Bwatanglang, Musa & Yusof, 2020), y el triticale es un candidato que posee un almidón con alta capacidad plástico-gelificante (Tan & Hongbo, 2015; Cornejo *et al.*, 2019). Los hidrogeles tienen amplia aplicación industrial e interés económico (Cascone & Lamberti, 2019; IMARC, 2022); lograr sintetizar un material natural a base de almidón de triticale con esta aplicación tendría un gran alcance sustentable y progresivo si se considera que los efectos pronosticados del cambio climático para el año 2030 limiten la producción de muchas fuentes vegetales, las cuales serán poco redituables para la producción de biomateriales (FAO, 2003). Adicionalmente, son pocos los estudios reportados de materiales a base de almidón de triticale (Correa-Pacheco *et al.* 2014; Minh & Hongbo, 2015; Borneo, Alba & Aguirre, 2016; Romero *et al.*, 2016; Cornejo *et al.*, 2019). De este hecho, parte el interés del estudio en la aplicación de almidón de triticale para la síntesis de un hidrogel como sistema de liberación sensible al factor de pH que permita una liberación oral controlada. Mediante una profunda búsqueda en Scholar Google y Scopus, actualmente (abril, 2022) no hay reportes sobre hidrogeles de almidón de triticale de estímulo-respuesta, por lo que se introduciría una nueva aplicación del triticale para la elaboración de materiales naturales inteligentes sustentables.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Biopolímeros como Sistema de Protección y Liberación de Bioactivos

Los biopolímeros pertenecen a los materiales más estudiados por el creciente interés científico debido a su extensa aplicación industrial; desde su utilización como auxiliar en la protección y liberación de fármacos, prótesis, materiales de soportes en áreas mecánicas, hasta envases y materiales de empaque (Mellinas *et al.*, 2020; Mehariya *et al.*, 2020). Se pueden definir como materiales que se encuentran en seres vivos o son sintetizados por ellos, y están compuestos por una alta cantidad de unidades moleculares (alto grado de polimerización) de sacáridos, aminoácidos y/o ácidos nucleicos. El almidón, las fibras, proteínas, ARN y ADN son algunos ejemplos de los biopolímeros más estudiados (Hassan *et al.*, 2020).

Clasificación de los Biopolímeros y el Interés de la Industria Farmacéutica en los Bioderivados de Fuentes Vegetales

Los biopolímeros pueden clasificarse según su procedencia en bioderivados, obtenidos de fuentes orgánicas, o en derivados de combustibles fósiles. La existencia del tipo bioderivados es mayor debido a que su producción es más amplia. Las fuentes de este tipo de biopolímeros pueden ser las plantas, microorganismos, animales o mezclas entre ellos debido a residuos agroindustriales. A su vez, todos los biopolímeros bioderivados pueden clasificarse en degradables y no degradables (bioestables) (Ravestijn, 2010). Los polímeros basados en materia vegetal poseen varias ventajas sobre los demás biopolímeros; principalmente son altamente disponibles lo cual permite una alta cantidad de producción, presentan facilidad de síntesis/elaboración/modificación, nula toxicidad y de producción redituable mientras el recurso sea renovable. Los polímeros biodegradables tienen la capacidad de ser sustentables debido a su alto potencial de degradación en el medio ambiente, además, su uso ha mostrado una mayor funcionalidad que los no degradables (Merkli *et al.*, 1998; Perlatti *et al.*, 2001; Ojha *et al.*, 2018). Su función es temporal, debido a que conservan sus propiedades por un tiempo límite hasta su degradación gradual en partículas de menor tamaño (oligómeros y dímeros). Dentro de los polímeros bioderivados degradables de plantas, se encuentran los polisacáridos (principalmente

celulosa, almidón y sus derivados como alginato y ácido poliláctico), biopolímeros lipídicos, proteínas, gomas y carrageninas (Vainionpää *et al.*, 1987; Niaounakis, 2015).

En la farmacéutica una de las aplicaciones de mayor interés es la utilización biopolímeros degradables como sistemas de transporte, protección y liberación de bioactivos (Edlund & Albertsson, 2002, Bromberg, 2005). La aplicación surgió a partir del ineficiente e impredecible transporte y absorción de los fármacos, los cuales perdían gran parte de su funcionalidad y concentración, debido a que su exposición en ambientes complejos no es biocompatible (Ottensmire, 1990). El cuerpo humano se considera de alta complejidad debido a los diferentes ambientes presentes, como los cambios de pH, densidad, viscosidad y velocidad de fluidos, cantidad de macro y micromoléculas con capacidad adhesiva, tipos de paredes membranales, cargas eléctricas, entre muchos otros factores que posibilitan una respuesta indeseable por la interacción con xenobióticos, un ejemplo es la respuesta inflamatoria celular por la aplicación de tejidos sintéticos (Bromberg, 2005; Kiourti & Nikita, 2017; Li *et al.*, 2019); por estas razones es necesario un entendimiento en dichos sistemas en conjunto con estándares aplicables para la evaluación de materiales con aplicación biomédica (Anderson, 1999; Kiourti & Nikita, 2017; Li *et al.*, 2019).

Una funcionalidad de los biopolímeros es la liberación controlada de fármacos, mejorando los materiales para su correcta biodisponibilidad (Rajput *et al.*, 2010; Abuhelwa *et al.*, 2017). El interés científico es el control y entendimiento del sistema de liberación en las etapas de la farmacocinética y su efecto en la farmacodinámica (Nagpal *et al.*, 2010), por esa razón el estudio de la caracterización y la cinética de degradación de las partículas biopoliméricas para la liberación y protección de bioactivos, son de los pasos más importantes para lograr su control efectivo (Hu *et al.*, 2018). Edlund & Albertsson (2002) recopilaron estudios sobre los biopolímeros degradables más utilizados como sistemas de liberación (también llamados excipientes) y sus principales mecanismos de degradación según su aplicación; entre ellos destacan los poliésteres alifáticos, el polietilenglicol, ácido poliglicólico, la polilactida, poli(lactida-co-glicólico), poli(ϵ -caprolactona), poli(3-hidroxi-butirato), los polianhídridos, policarbonatos alifáticos e hidrogeles orgánicos. Estos últimos generan un interés en la biotecnología actual debido a que presentan la ventaja de ser moldeables con la capacidad de producir una clase de materiales avanzados por la mezcla de compuestos complejos compatibles

con su estructura tridimensional que permiten el control de liberación de bioactivos mediante respuesta a estímulos de factores aislados o conjuntos de pH, temperatura y campo magnético (Rizwan *et al.*, 2017). Adicionalmente, no presentan ningún tipo de toxicidad por su alta compatibilidad con el cuerpo humano y poseen un mayor grado de degradación que permite la liberación de fármacos mediante difusión por la penetración de agua en sus poros, lo cual es reportado como “grado de hinchamiento” (swelling index), y son fácilmente reproducibles y obtenidos mediante diversas fuentes vegetales (Miyata, 2010; Filipcsei *et al.*, 2014; Lima-Tenório *et al.*, 2015).

Hidrogeles como Sistemas de Protección y Liberación de Bioactivos

Definición y generalidades de los hidrogeles

Los hidrogeles son materiales poliméricos con capacidad de incrementar su volumen mediante el hinchamiento de su red tridimensional debido a la absorción y retención de agua; además son insolubles en agua (Hennink & Nostrum, 2012; Ahmed, 2015). Están formados por moléculas altamente hidrofílicas y cadenas poliméricas reticuladas, donde las unidades poliméricas forman una red tridimensional flexible. La capacidad de hinchamiento es debido a sus grupos hidrofílicos (múltiples unidades -COOH, -OH y -SO₃H) que permiten la absorción y alta retención de agua en los espacios intersticiales entre las cadenas poliméricas. Se reporta que pueden absorber 1,000 g de agua por cada gramo de hidrogel deshidratado (Kabiri *et al.*, 2003; Ahmed, 2015; Hauberger *et al.*, 2005; Yar *et al.*, 2015; Buchholz & Graham., 1998).

Clasificación de hidrogeles

Existen diversos biopolímeros (homo-, copolímeros o multi-polímeros) que tienen la capacidad de formar hidrogeles y, en base a la naturaleza química se clasifican en hidrogeles de fuentes naturales o sintéticas. Otras clasificaciones se basan en su composición fisicoquímica mediante su carga eléctrica (hidrogeles de carga aniónica, catiónica, neutral o zwitteriónicos), morfología (hidrogeles amorfos, semicristalinos y cristalinos), degradabilidad (degradable y no degradable) (Hamidi *et al.*, 2008) o mediante el tipo de entrecruzamiento (físico o químico) (Chen, 2020).

La reacción de entrecruzamiento es la modificación de un polímero mediante la adición de enlaces en la entre distintas o iguales cadenas poliméricas; generalmente en hidrogeles tienen la finalidad de otorgar una funcionalidad a su estructura tridimensional, donde existe interés en el desarrollo de técnicas para la obtención de novedosos entrecruzamientos con funcionalidades distintivas (Hennink & Nostrum, 2012). Esta modificación puede realizarse mediante la formación de enlaces entrecruzados físicos o químicos. Los enlaces entrecruzados físicos son más débiles debido que las uniones son mediante enlaces no covalentes. Principalmente interacciones electroestáticas como fuerzas de Van Der Waals, fuerzas de London, puentes de hidrógeno, interacción receptor-ligando e interacciones hidrofóbicas caracterizan este entrecruzamiento, permitiendo el enredado reversible de cadenas poliméricas (Kamath & Park, 1993; Maitra & Shukla, 2014; Chen, 2020). En comparación, el entrecruzamiento químico permite una resistencia mecánica mayor mediante la fuerza de enlaces covalentes entre la unión de cadenas poliméricas, sin embargo, una vez rotos los enlaces se desestructura el material de manera irreversible (Duquette & Dumont, 2019; Chen, 2020). Ambos entrecruzamientos conllevan a una estructura heterogénea del material debido a que un entrecruzamiento puede ser más a fin en ciertas regiones, presentándose una dispersión de zonas irregulares entre las cadenas principales con diferente capacidad de retención de agua y difusión (Ritger & Peppas, 1987, II), lo cual también estará influenciado por la diversa naturaleza de los aditivos utilizados (Hoffman, 2012). Se ha reportado la degradación por una solubilidad hidrofílica después del efecto de hinchamiento y la solubilidad por efecto iónico del medio, pero en un sistema fisiológico ambos entrecruzamientos tienden a la degradación química o la inducida por enzimas; en ambas generalmente predomina una susceptibilidad hidrolítica (Kamath & Park, 1993). Adicionalmente, ya ha sido reportada la funcionalidad de ambos entrecruzamientos como sistemas de liberación de bioactivos (Chung, Lee & Park, 2008; Varghese, Chellappa & Fathima, 2014; Hu *et al.*, 2018; Abbasi *et al.*, 2019; Kopač, Ručigaj & Krajnc, 2020; Luo *et al.*, 2021).

Hidrogeles con estímulo-respuesta al factor de pH

Se ha logrado sintetizar una amplia variedad de hidrogeles que generan respuestas de tipo fisicoquímico en su conformación debido a su alta sensibilidad en ambientes selectivos. Cuando se controla este mecanismo de respuesta sobre los factores químicos, físicos o biológicos de un sistema, se les conoce como hidrogeles ‘inteligentes’ (Kaith *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021). Los factores del medio en los que se somete el hidrogel tendrán la capacidad de generar el potencial químico o físico que necesita para la difusión del bioactivo en el medio de interés para su liberación (Bromberg, 2005; Mahinroosta *et al.*, 2018). También se debe considerar que en sistemas complejos como el cuerpo humano pueden existir estímulos duales o múltiples (Kiourti & Nikita, 2017). Los hidrogeles degradables y no degradables pueden presentar estímulos físicos, químicos y/o biológicos; los factores físicos que causan estímulo-respuesta pueden ser temperaturas, presión, radiación, campo eléctrico, campo magnético y ultrasonido. Por otra parte, los factores biológicos incluyen a los antígenos, enzimas y ADN. Finalmente, el de respuesta a estímulos químicos por fuerzas iónicas, reacción oxidación-reducción y al factor de pH (Kurisawa & Yuli, 1998; Miyata, 2002; Peppas, 2004), siendo el de principal interés para el presente estudio.

El cuerpo humano exhibe una variación significativa de cambios de pH, mientras que la presión y la temperatura son relativamente estables, los cuales pueden presentar ventajas o desventajas en la liberación del compuesto activo. Debido a su sensibilidad, el hidrogel tendrá la capacidad de contraer o hinchar su estructura dependiendo del pH (Tanaka, 1998; He *et al.*, 2011). Se han elaborado hidrogeles inteligentes con estímulos a pH mediante la adición de grupos ionizables de carácter ácido o alcalino (Rizwan *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2021). Los principales efectos respuesta generados por los estímulos son el volumen del hidrogel, su carga, composición química, cambio superficial morfológico, permeabilidad, su efecto óptico y fases de separación (Schmaljhoann, 2006; Ahmed, 2015). Estos estímulos son generados por la interacción intra o intermolecular de los grupos funcionales formando puentes de hidrógeno, interacciones hidrofílicas o hidrofóbicas e interacciones de tipo Coulomb que permiten la difusión de un bioactivo (Neffe *et al.* 2013).

De forma general, el control en los sistemas de liberación con respuesta a los estímulos de factor de pH se genera mediante el comportamiento de los grupos funcionales presentes en el hidrogel, los cuales los clasificarán como aniónicos o catiónicos, además de la naturaleza del sistema buffer que coexista con el material (Li & Mooney, 2016). En hidrogeles aniónicos la presencia de grupos ionizables por encima de su pKa (ej. -COOH y -SO₃H) provocarán su protonación y consecuentemente un alto grado de hinchamiento de las cadenas poliméricas en pH alto (medio alcalino), mientras que en los hidrogeles catiónicos la presencia de grupos ionizables se protonarán mayormente por debajo del pKa (ej. -CONH₂) permitiendo el mayor grado de hinchamiento en valores de pH bajos. De manera general, del gradual hinchamiento resultará un incremento en la porosidad y seguidamente la liberación del compuesto activo mediante una cinética de difusión (Gupta *et al.*, 2002; Lin & Metters, 2006; Rizwan *et al.*, 2017). La representación ilustrativa de un hidrogel sensible al factor de pH se presenta en la Figura 1.

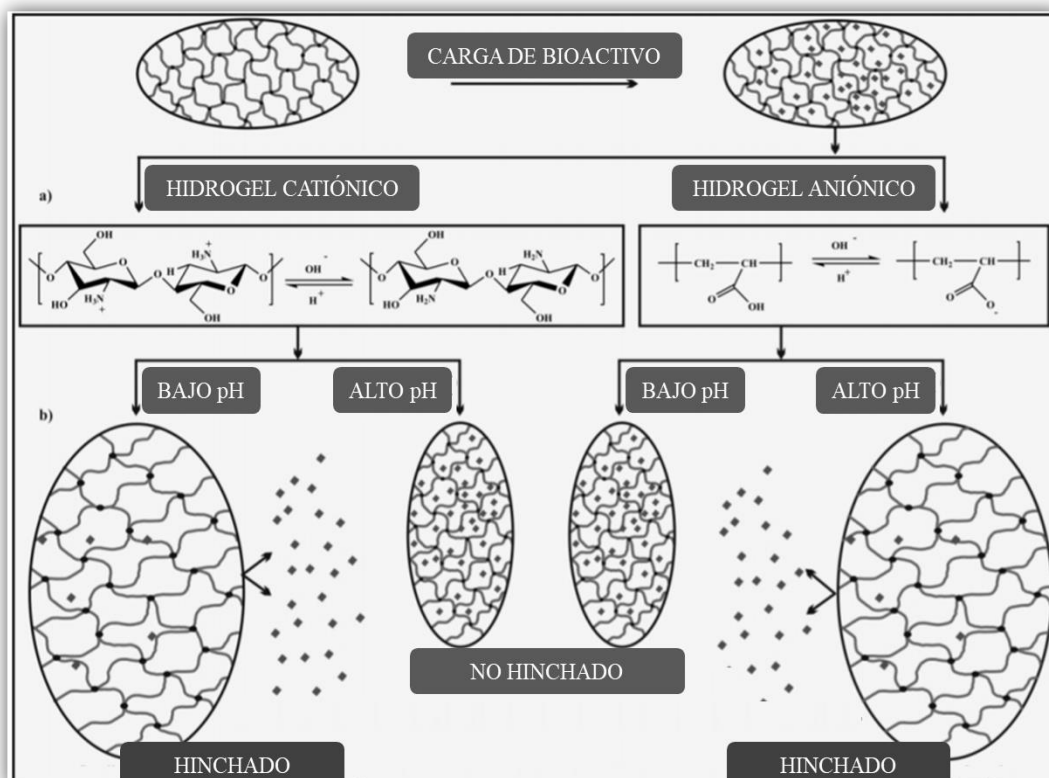


Figura 1. Comportamiento de hidrogeles con estímulo-respuesta al factor de pH.
 Fuente: Rizwan *et al.* (2017). Adaptación traducida.

Estudio del Mecanismo de Liberación en Base al Coeficiente de Difusión siguiendo la 2^{da} Ley de Fick

Los mecanismos de liberación de un sistema pueden clasificarse como físicos o químicos, los cuales pueden ser en base al control por difusión, control por hinchamiento o control químico. Independiente, la liberación del compuesto activo se estudia mediante la cinética de difusión para ambos casos (Lin & Metters, 2006; Pal *et al.*, 2009). La cinética para estudiar el control de difusión en los hidrogeles obedece los modelos matemáticos de las leyes de Fick que son difusiones unidimensionales (1^{ra} y 2^{da}) (Crank, 1975).

La 1^{ra} ley describe el comportamiento de difusión de partículas en un sistema estacionario, donde la concentración de partículas va a favor del gradiente. La 2^{da} ley describe el comportamiento de difusión en sistemas dinámicos, donde la parte fundamental es describir la relación entre el tiempo transcurrido y el cuadrado de longitud sobre la cual tiene lugar la difusión, donde el área superficial puede ser de un material permeable o semipermeable. La base del estudio en ambas leyes comienza en la concentración inicial uniforme de las partículas de compuesto difusivo en un material con una posición " x_0 (mol/m²s)" en un tiempo " t_0 (s)" y la concentración de partículas que se difundieron desde el material hasta un sistema diferente en una posición " x_f " y " t_f ," que serán los factores que permitirán los cálculos para determinar la naturaleza de difusión (Crank, 1975; Ritger & Peppas, 1987 I, II; Foldvari *et al.*, 1998; Zhou, Nyberg & Rowat, 2015).

Si un sistema sigue las leyes de Fick se considera que su difusión es normal (difusión Fickiana), en cambio, si no sigue las leyes el sistema presentará una difusión anómala (difusión no Fickiana) (Fick, 1855). Si el compuesto activo es encapsulado por un polímero (excipiente) permeable o semipermeable, su modelo de difusión regularmente estará basado en la 1^{ra} ley de Fick. En caso de que el compuesto activo forme parte de la red polimérica permeable o semipermeable y con diferentes dimensiones geométricas, el modelo de difusión generalmente seguirá la 2^{da} ley de Fick (Ritger y Peppas, 1987 I, II; Parisa & Soliman, 2019). A diferencia de los materiales viscoelásticos como los hidrogeles, en materiales cristalinos (vítreos) se presentan generalmente difusiones anómalas, sin embargo, la naturaleza difusiva podrá verse alterada o desviada de estas generalidades debido a una dependencia en las propiedades convencionales

intrínsecas del polímero, como la permeabilidad, superficie rugosa, composición de la red tridimensional, entre otras (Langer & Peppas, 1981).

El modelo de Fick ajustado de Ritger & Peppas (1987 I, II) permite la clasificación de diferentes dimensiones geométricas (films, cilindro y esfera) de un material polimérico (con o sin grado de hinchamiento) mediante el coeficiente exponencial difusional n , donde se puede presentar un mecanismo de difusión de caso-I (difusión Fickiana de difusión lineal y rápida), caso-II (difusión constante) y un caso anómalo (difusión no Fickiana) regido por su tendencia de comportamiento simultánea similar a los casos anteriores, presentando una cinética de sorción y desorción sigmoideal; para films delgados caso-I, si $n=0.5$, caso-II; si $n=1$; difusión anómala, si $0.5 < n < 1$ (Crank, 1975; Ritger & Peppas, 1987 I, II). El estudio de difusión mediante el modelo de Fick es empírico, y no debe descartarse la corroboración en base otras técnicas para un estudio más preciso (Lin & Metters, 2006), como la resonancia magnética nuclear y la espectroscopia de correlación de fluorescencia, que permiten estudiar el perfil de liberación de las partículas (Kim *et al.*, 2009; Fu & Kao, 2010).

Aplicación Farmacéutica de Hidrogeles como Sistemas de Protección y Liberación de Bioactivos

Los hidrogeles han sido de interés científico debido a sus múltiples aplicaciones biotecnológicas en la industria alimentaria y ambiental, pero su estudio resalta en las ciencias médicas por su morfología suave, capacidad de absorción-retención, viscoelasticidad y compatibilidad con la matriz extracelular (Miyata, 2002; Kundu & Kundu, 2010; Bahram *et al.*, 2016). Adicionalmente, su comportamiento de difusión en base a las leyes de Fick ha resultado de gran interés para su estudio y clasificación como sistemas de liberación controlados, como ha sido reportado en hidrogeles a base de arabinosilanos (Carvajal-Millán *et al.*, 2005), almidón modificado (El-Hag & Alarifi, 2009) y pectina modificada (Cornejo-Ramírez *et al.*, 2019). Wichterle & Lim (1960) reportaron lo que sería el primer sistema de protección-liberación de fármacos a base de hidrogel, y en la actualidad prevalece el interés de los investigadores en la innovación de hidrogeles, así como su comportamiento de difusión (Fu & Kao, 2010; Wilson y Guiseppi, 2014; Rizwan *et al.*, 2017; Onaciu *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2019; Chyzy *et al.*, 2020).

En Lin & Metters (2006) se describe de manera profunda las formas para el control del sistema de liberación; mediante un control de difusión (más utilizado para liberación de fármacos), del grado de hinchamiento controlado por permeabilidad entre ciertas zonas o interfases del material, y mediante un control químico debido a la escisión polimérica debido a reacciones enzimáticas o de hidrólisis. Entre las principales fuentes naturales vegetales para la elaboración de hidrogeles como excipientes, destaca la utilización de quitosano, el ácido hialurónico, colágeno, ácido algínico, carragenina y almidón (Hamidi *et al.*, 2008; Parisa & Soliman, 2019), sin embargo, el almidón es de los más económicos con fácil extracción, de fuentes más abundantes y con alta capacidad de reacción para su modificación polimérica (Edlund & Albertsson, 2002; El-Hag & Alarifi, 2009).

Generalidades, Capacidad de Gelatinización y Uso del Almidón para la Síntesis de Hidrogeles

Composición Química y Estructura Física del Almidón

El almidón es el mayor polisacárido de reserva/almacén dentro de las células vegetales, dispuesto en forma de gránulos en los cloroplastos facilitando su obtención (Sajilata *et al.*, 2006). Se presenta en gránulos de diferentes tamaños y formas, y puede contener impurezas de algunas mezclas de lípidos, proteínas y otros carbohidratos (Tester *et al.*, 2004). Químicamente, es un polisacárido formado por el entrecruzamiento de biopolímeros de amilosa y amilopectina, unidos por múltiples monómeros glucosa mediante enlaces glucosídicos α -D-(1 \rightarrow 4 y 1 \rightarrow 6) con radio aproximado 1:3 (Elis *et al.*, 1998). La amilosa es un polisacárido lineal debido a los enlaces glucopiranosil α -D-(1 \rightarrow 4), inclusive puede presentar pequeños enlaces ramificados α -D-(1 \rightarrow 6). La amilopectina tiene la única diferencia de presentar mayor cantidad de enlaces α -D-(1 \rightarrow 6), pero en su composición prevalecen uniones α -D-(1 \rightarrow 4) (Buléon *et al.*, 1998). El enlace α -D-(1 \rightarrow 6) permite la movilidad de la ramificación y por esta razón la amilopectina es capaz de formar agregados con otras ramificaciones mediante una doble hélice, confiriendo la característica semicristalinidad de los gránulos de almidón, mientras que las cadenas de amilosa permanecen amorfas debido al limitado grado de movilidad del enlace α -D-(1 \rightarrow 4) (Jane, 2006). El grado de cristalinidad es importante porque influye en sus propiedades de absorción-

retención, grado de hinchamiento, viscoelasticidad de gelatinización y retrogradación, así como su resistencia a hidrólisis química y enzimática (Copeland, 2009). Se aceptado ampliamente la propuesta de Hizukuri (1986) sobre la distribución y longitudes de tres tipos de ramificaciones de amilopectina: cadenas -A solamente enlazadas con cadenas -B y -C mediante grupos reductores; cadenas -B ligadas con cadena -B y -C, además de ramificaciones con -A y -B mediante su O₆ de la unidad glicosil; finalmente, una única cadena -C que tiene el grupo reductor final de la molécula (Ratnayake & Jackson, 2008; Jane, 2009; Donmez *et al.*, 2021). En los gránulos de almidón el contenido de amilopectina (~60-70%) predomina significativamente en comparación con la amilosa (~30-40%) (Jane, 2006). Las ramificaciones de amilopectina se dispersarán en las columnas de amilosa formando empaques, y el conjunto de empaques serán los bloques de construcción de los gránulos de almidón (Gerard *et al.*, 2002; Bertoft, 2013). Aquellos almidones con un contenido mayor o único de amilopectina son denominados almidones cerosos (Šárka & Dvořáček, 2017), y se ha reportado que tienen menos resistencia a condiciones de pH ácido, sin embargo, permiten menor fractura en el gel en su proceso de retrogradación (Sánchez *et al.*, 2010).

Dependiendo de las especies vegetales los tamaños de los gránulos pueden variar en rango desde un sub-micrón hasta los 100 micrones de diámetro. Se pueden clasificar por su tamaño en tipo-A (>6-10 μm) y -B ($6 \leq 10 \mu\text{m}$), aunque otros autores también reportan los tipo-C ($\leq 5 \mu\text{m}$). Los gránulos tipo-A son largos y generalmente en forma de disco o amorfos, por otra parte, el tipo B es pequeño y esférico (Souluka & Morrison, 1985; Peng *et al.*, 2000; Jane, 2006; Singh *et al.*, 2010). Por otra parte, el arreglo planar polimérico semicristalino debido a las ramificaciones de amilopectina permite la clasificación de los gránulos en tipo-A con arreglo monoclinico encontradas generalmente en cereales, de tipo-B con arreglo hexagonal en tubérculos o de tipo-C que pertenece a un arreglo mixto encontrado generalmente en leguminosas, raíces, tallos y frutos. Los arreglos tipo-B y -C son más resistentes a la hidrolisis enzimática (Banks & Greenwood, 1975; Wu & Sarko, 1978; Hizukuri, 1985; Sevenou *et al.*, 2002; Jane, 2006). Estas son las características generales que determinarán la capacidad de retención de agua, viscoelasticidad y gelatinización, los cuales son propiedades importantes para la elaboración de hidrogeles (Guo *et al.*, 2015).

Capacidad de Gelatinización y uso del Almidón para la Síntesis de Hidrogeles

El proceso técnico de gelatinización de almidón consiste en la capacidad que tienen los gránulos de hincharse mediante el proceso de absorción y retención de agua cuando están en suspensión acuosa expuesta a altas temperaturas (Ismail, Irani & Ahmad, 2013). En la suspensión de almidón y agua, por debajo de la temperatura de gelatinización ($\sim 60^{\circ}\text{C}$) coexisten principalmente fuerzas reversibles de Van Der Waals y puentes hidrógeno; una vez alcanzada la temperatura de gelatinización los enlaces hidrógeno entre las cadenas poliméricas se rompen, donde se cree que inicialmente existe una fase móvil amorfa por las cadenas de amilosa que se difunde por fuera de los gránulos (primer retención de agua), y una fase cristalina de las ramificaciones de amilopectina casi intacta, las cuales mediante un calentamiento progresivo permite el desenlace de sus hélices, dejando expuestos los grupos hidroxilo de ambas cadenas y el consecuente enlace con moléculas de agua por puentes hidrógeno (Wang *et al.*, 2021). El agua retenida permite un hinchamiento gradual, generando porosidad por la reticulación de las cadenas poliméricas y la pérdida de cristalinidad debido a la desorganización estructural la cual es interpretada por un aumento de entropía (Ratnayake & Jackson, 2008). El aumento en la retención de agua eleva la viscosidad del hidrogel rápidamente hasta alcanzar un pico máximo (Chen *et al.*, 2015; Peng *et al.*, 2007). En un proceso final el material gelificado se reestructura mediante el proceso de enfriamiento y envejecimiento debido al proceso de retrogradación (Ismail, Irani & Ahmad, 2013). Se ha reportado que el proceso de retrogradación de la amilosa confiere resistencia a la degradación enzimática por amilasas e hidrólisis ácida (Jane & Robyt, 1984; Lu, Jane & Keeling, 1997), además de la formación de geles y películas fuertes (Jane, 2009).

La gelatinización depende de las características del almidón, sin embargo, los almidones de fuentes vegetales tienden a ser comparables y reproducibles (Biduski *et al.*, 2018). Para la formación de hidrogeles a base de almidón el primer proceso es la gelatinización seguido de la retrogradación para formar la red tridimensional estable e irreversible (transición de la amilosa amorfa a su forma cristalina y reestructuración/recristalización de la amilopectina) (Singh y Kaur, 2009; Soto & Olivás, 2012). El radio entre amilosa y las ramificaciones de amilopectina es de los principales factores que predeterminan el comportamiento de gelatinización para la formación de un hidrogel (Yoshimura *et al.*, 2006), sin embargo, las proporciones en la síntesis

de hidrogeles deben ser óptimas, ya que también influyen de los efectos de aditivos plastificantes (Peidayesh *et al.*, 2021; Larrea-Wachtendorff, Nobile & Ferrari, 2020), agentes entrecruzantes y el radio de concentraciones, así como también los tratamientos previos y posteriores a la gelatinización (Ismail, Irani & Ahmad, 2013).

Hidrogeles a Base de Almidón Sensibles al Estímulo de pH con Aplicación Excipiente

El almidón es uno de los principales biopolímeros agrícolas de interés para la síntesis de hidrogeles con aplicaciones en biomedicina debido a su efectiva encapsulación como excipiente, que ha funcionado como protección de bioactivos en pH altos (jugo gástrico) y su liberación en pH bajos (ambientes alcalinos como el jugo pancreático en el duodeno, intestino y colon) como ya ha sido reportado en El-Hag & Alarifi (2009). El mecanismo de liberación de un hidrogel nativo (cadenas poliméricas no modificadas) está dado por la resistencia o limitado grado hinchamiento presentado en medio ácidos, y el hinchamiento y mayor abertura de poros en el medio alcalino (Mahkam, 2009). Los estudios toman ventaja de las características de almidón nativo, el cual está formado por polisacáridos neutros y semidegradables por hidrólisis química y/o enzimática en el tracto gastrointestinal (Joye & McClements, 2014). Aplicado al sistema gastrointestinal el almidón se clasifica en: fácilmente digerible, lentamente digerible o almidón resistente. Cada categoría cuenta con un mecanismo de degradación; los primeros son muy susceptibles a hidrólisis enzimática de amilasas, por lo que las cadenas se degradarán rápidamente en el duodeno y parte del intestino delgado, esto es similar a los almidones de digestión lenta, en cambio los resistentes no serán completamente hidrolizados en el intestino, pero si serán susceptibles a fermentación por las bacterias endógenas del intestino grueso (Singh *et al.*, 2010; Tangsrianugul *et al.*, 2015). El conocimiento de este mecanismo gastrointestinal ha resultado efectivo para un transporte simulado y controlado debido al estímulo-respuesta al factor de pH (Li *et al.*, 2021).

Macfarlane y Englyst (1986) estudiaron un hidrogel a base de almidón y su modificación en el sistema digestivo, con la finalidad de transportar probióticos al colon; los resultados mostraron una degradación gradual del 60% y conversión del almidón en ácidos grasos volátiles debido a la modificación bacteriana hasta su llegada al colon. En algunos estudios se aprovecha la flexibilidad de los grupos hidroxilo del almidón y modifican su estructura nativa para hacerlo

más resiste o sensible a ambientes adversos y controlar su transporte mediante la adición de grupos funcionales por entrecruzamiento con diversos materiales (Kosaraju, 2005). Generalmente los grupos funcionales deben ionizarse por encima de su pKa en un ambiente alcalino; ese estímulo permitirá el hinchamiento del hidrogel y a su vez la liberación del agente difusivo (Lin & Metters, 2006; Gaffar *et al.*, 2016). Esto es demostrado en el estudio de El-Hag & Alarifi (2009) en el que combinaron la resistencia de degradación del almidón y el ácido metacrílico como un monómero sensible a pH, que resultó en la eficiente liberación de un fármaco antiinflamatorio (ketoprofeno) inestable a pH~1 y su liberación en un pH~7, demostrando su cinética de difusión mediante las leyes de Fick en un modelo *in vitro*. Por otra parte, Mahkam, (2009) elaboró un hidrogel de almidón modificado con agentes poliméricos de tipo metacrílico para aumentar la sensibilidad al estímulo de pH de forma que se produce una hidrólisis en un pH de fluido intestinal (~7.4) con la finalidad de administrar insulina por vía oral. Dragan & Apopei, (2011) diseñaron un hidrogel a base de almidón en una matriz de poli(acrilamida) para producir un grado de hinchamiento controlado desde pH=1-5.5. Otro estudio es el reportado en Saboktakin *et al.* (2009), donde se controla el hinchamiento del hidrogel a base de almidón en pH~7.4 mediante el entrecruzamiento con ácido metacrílico. También se ha estudiado la liberación de fármacos contra el cáncer de mama controlados por nano partículas de hidrogel de almidón/polisorbato/ácido polimetacrilato; el estudio *in vitro* reportó un efectivo aumento de liberación conforme el decrecimiento de pH del 20% (pH~7.4), 35% (pH~6) y 90% (pH~5) (Shalviri *et al.*, 2012). Adicionalmente, en Jacob *et al.*, (2018) y Kanamala *et al.*, (2016) se encuentra un resumen de síntesis de hidrogeles sintéticos y semisintéticos de almidón para la difusión controlada de bioactivos.

Los resultados de difusión de estos materiales en base al almidón modificado son prometedores, generando mucho interés en su estudio (El-Hag & Alarifi, 2009), sin embargo, si se analiza la síntesis de estos hidrogeles semisintéticos será posible apreciar la implicación de procesos complejos de síntesis con aditivos poco accesibles e incluso con baja toxicidad, así como reactivos intermediarios corrosivos que en términos del desarrollo sustentable no es aceptable, además de que son susceptibles de generar toxicidad debido a un mal procesamiento (Edlund & Albertsson, 2002; Xiao, 2012). Por estas razones existe interés en mejorar las propiedades viscoelásticas de resistencia mecánica de hidrogeles naturales en base de almidón (Zhang, Wang

& Wang, 2006; Xiao, 2012; Biduski *et al.*, 2018; Ali & Ahmed, 2018; Duquete *et al.*, 2019; Larrea-Wachtendorff, Del Grosso & Ferrari, 2022).

De manera general, el almidón ya ha sido aceptado de manera oficial como excipiente farmacéutico seguro (Ursino *et al.*, 2011; IPEC, 2020) y para el diseño de las micro y nano partículas a base de hidrogeles y otros compuestos con funcionalidad de injertar y encapsular bioactivos se ha utilizado significativamente la técnica de electro-aspersión mediante electrospray coaxial (Songsurang *et al.*, 2011; Ghayempour *et al.*, 2013; Cao *et al.* 2014; Lai *et al.* 2017; Hemamilini & Giri, 2018). Se ha reportado la utilización de muchas y diversas fuentes vegetales para la elaboración de hidrogeles de almidón (Ahmed *et al.*, 2016). El almidón de triticale (*X Triticosecale* Wittmack) podría resultar un sustituto aceptable del almidón de trigo utilizado para la elaboración de hidrogeles, debido a que presenta las características de su progenitor femenino, pero su proporción de gránulos de almidón también es compartida con las características del almidón de centeno, los cuales son de mayor tamaño (Ao & Jane, 2007; Zhu, 2017). Los gránulos de mayor tamaño presentan mayor contenido de amilosa (Cornejo *et al.*, 2015) la cual permite mejor estabilidad viscoelástica en comparación con la amilopectina (Peng *et al.*, 1999; Šárka & Dvořáček, 2017). Por esta razón, las propiedades mecánicas del hidrogel de triticale podrían resultar mejor o al menos comparables con los reportados en base a otras fuentes de almidón no sustentables.

Triticale como Fuente de Almidón para la Síntesis de Hidrogeles como Sistemas de Liberación Controlados

Generalidades y Síntesis Triticale (*X Triticosecale* Wittmack)

El primer cereal artificial del que se tiene reporte oficial es el triticale. Es un cereal que fue sintetizado a partir del auge de la biología molecular a mediados del siglo XX, mediante la combinación genómica del trigo (género *Triticum* ssp.) como progenitor femenino, y de centeno (género *Secale* ssp.) como progenitor masculino. Fue sintetizado para heredar las virtudes agronómicas del trigo y el centeno, pensando en lo redituable que podría ser su cultivo al obtener dicha herencia genómica (Resentrater & Evers, 2018). El nombre científico del triticale es *X Triticosecale* Wittmack, el cual está compuesto por la combinación del renombre científico de los progenitores (*Triticum* x *Secale*), *Triticum* ssp. del trigo y *Secale* ssp. del centeno (Al-Khayri *et al.*, 2019).

Dentro de la bibliografía existe cierto desacuerdo al momento de definir el origen exacto del triticale, ya que en distintas zonas europeas se experimentaba con la cruzabilidad entre los genomas de trigo y centeno, sin embargo, fueron muchas las dificultades al momento de su proliferación; por tal razón, es lógico pensar que la importancia principal que interconecta los orígenes es el primer cultivo fértil reportado, siendo el CIMMYT ubicado en Sonora, México (Mergoum *et al.*, 2019). La primera experimentación reportada sobre la hibridación entre un trigo (*Triticum sativum*, L. pero actualmente referido como *Triticum aestivum*, L.) y centeno (*Secale cereale*, Will.) se atribuye al científico escocés Stephen Wilson (1873), quién describió el procedimiento exitoso del cruce genómico, sin embargo, la mayoría de los atributos del producto final eran negativos, principalmente que el cultivo híbrido era estéril. Fue en 1937 cuando se reportó un cultivo parcialmente fértil de triticale al momento de agregar una sustancia química llamada colchicina (Gill *et al.*, 1966). La adición de colchicina tuvo un impacto tan positivo que permitió las mejoras futuras y rápidas en la fertilidad estable de las generaciones del triticale. Por su parte la colchicina permitió la duplicación de los cromosomas del triticale (Muehlbauer *et al.*, 2009). Aun así, prevalecían diversas complicaciones al momento de la siembra de triticale. A pesar de heredar los genomas de los progenitores, los granos híbridos no

presentaban la calidad morfológica aceptada, no eran tan adaptables al estrés por ambientes abióticos y no eran fértiles en ambientes bióticos (Randhawa *et al.*, 2015).

CIMMYT de México: Pionero en la Investigación de Triticale

Con el tiempo se generaron mejoras progresivas en la resistencia y las condiciones fisicoquímicas del cultivo y los granos de triticale, sin embargo, no fue sino por “serendipia” que se dio el primer cultivo totalmente fértil en 1967 en el centro de investigación CIMMYT de Obregón, Sonora. El primer triticale fértil reportado se originó debido a la hibridación espontánea entre un trigo semienano panadero mexicano y el centeno, el cual también presentó adaptabilidad en ambientes abióticos y buena condición morfológica en los granos. Dicha variedad fue nombrada Armadillo y en su tiempo fue considerado un triticale portentoso debido a que los demás centros de investigación partieron de este cultivo para los siguientes progresos genéticos que dieron forma a lo que es el triticale actualmente, tal como se describe en el manual de la FAO (2004) sobre el progreso y producción del triticale (Belaid, 1993; Sayre *et al.*, 1996).

Introducción a la Genómica de Triticale

Dos décadas han pasado desde que se incluyó al estudio de las plantas, aquellas precedentes técnicas citogenéticas de la biología molecular que, con el tiempo se desarrollaron e innovaron hasta crear las técnicas complejas que han permitido, dentro de la sistemática botánica, sintetizar nuevas especies de cereales, pseudocereales y cereales artificiales (Gupta & Varshney, 2004). Dentro de la taxonomía *Triticeae Dumort* (tribu *Hordeae Benth*) se encuentran algunos de los cereales más cultivados del mundo, como el trigo (panadero y duro) y el centeno, donde también se incluyen otros cereales no tan reconocidos, como el desarrollado triticale (Barkworth & Bothmer, 2009). El triticale fue sintetizado en el siglo XX mediante técnicas de recombinación genómica con el fin de crear un cereal de particularidad nutricional y tecnológica similar al trigo, así como la resistencia física del centeno (Hein *et al.*, 2009). A pesar de no ser reconocido, su síntesis es uno de muchos ejemplos con impacto funcional y progresista a nivel agrícola, que poco a poco rompe el tabú sobre la utilización de técnicas de cruce citogenéticas dentro del área, lo cual debe ser seriamente considerado como una alternativa al cambio climático y otras problemáticas agrícolas (Jaroslav *et al.*, 2009; Nils, 2009; Ross & Godfrey, 2012).

Genómica del trigo: progenitor femenino del triticale

Evolución del trigo y sus niveles de ploidía. El trigo es una especie autógama que evolucionó a partir de una serie de hibridaciones genómicas. Actualmente se desconoce la especie que inició la hibridación de las especies del grupo *Triticeae* (géneros *Aegilops*, *Amblyopyrum* y *Triticum*), pero se sabe que fue una especie diploide ($2n$) la que dio origen a las especies *Triticum urartu* (genomas AA) y *Aegilops speltoides* (genomas BB), aportando los primeros linajes genómicos AA y BB dentro del grupo *Triticeae*. Posteriormente, las especies descendientes evolucionaron a partir de hibridaciones silvestres, introduciendo los nuevos linajes genómicos diploides AABB (*Triticum turgidum* $2n=28$, genomas AABB) y DD (*Aegilops tauschii* $2n=17$, genomas DD). Hace 400,000 años, esos géneros y sus variedades se combinaron hasta formar el linaje genómico AABBDD, característico del trigo panadero (*Triticum aestivum* $2n=42$, genomas AABBDD) (Ammar *et al.*, 2004; Feldmann & Levy, 2015; Petersen *et al.*, 2016; Russell, Hertz & McMillan, 2017). Todos los trigos *Triticum spp.* (tribu *Triticeae Dumort*, *Hordeae Benth*) presentan una combinación de 4 tipos de genomas: A, B, D y G. Dentro de trigos cultivados diploides ($2n$) las líneas genómicas pueden ser: AA, AABB, AABBDD, AAGG y AAAAGG. Dependiendo de la línea genómica se clasificarán según su nivel de ploidía: di-, tri-, tetra- o hexaploides ($2n=2x$, $3x$, $4x$, $6x$, respectivamente) (Miller, 1987; Gale & Devos, 2001). Dentro de los trigos que producen una mejor estabilidad al momento de sintetizar triticale, son las especies que presentan un nivel de ploidia hexaploide, como el trigo panadero (*Triticum aestivum*) producto de la domesticación del trigo. Aunque también son utilizadas especies de trigo tetraploides, como el trigo duro (*Triticum durum*) el cual es un producto silvestre antes de la domesticación (Rosentrater *et al.*, 2018).

Genómica del centeno: progenitor masculino del triticales

Evolución del centeno y sus niveles de ploidía. El centeno es una especie diploide ($2n$) y alógama de la tribu *Triticeae Dumort* (Hordeae Benth), de similitud genética con el trigo y el centeno, todas las especies cultivadas presentan la fórmula genómica ($2n=2x=14$) con la línea de genomas RR formando siete juegos cromosómicos $x=7$ (Dolezel, 1998; Geiger & Miedaner, 2009). Hasta en inicios del siglo XXI, la evolución del centeno aún se mantiene especulativa. Progresivamente se publica información sobre la secuencia genómica en base a los loci cromosómicos del centeno actual (*Secale cereale* L.) y de diversos parientes silvestres con la finalidad de correlacionar su genética y describir la evolución.

En un estudio preliminar publicado por Khush & Stebbins (1961) se sostiene que el *Secale cereale* L. evolucionó de la especie silvestre *Secale montanum*. Un estudio anterior publicado por Riley (1955) también atribuyó a la especie *S. montanum* el inicio de la evolución, debido a dos translocaciones heterocigóticas semejantes, contradictoriamente, Nürnberg (1952) publicó dos translocaciones diferentes, rechazando lo anterior. También se ha atribuido al *Secale ancestrale* la partida de la evolución (Zhukovsky, 1933) así como al *Secale sylvestre* (Pozo *et al.*, 1995). Bauer *et al.*, (2017) reportaron una secuencia genómica (10 líneas endogámicas) del *Secale cereale* L., la cual apunta como antecesor al *Secale vavilovii*. Considerando que el genoma del centeno (*Secale cereale* L.) contiene una cantidad inmensurable de información debido a su tamaño ($1C=8.1$ Gb), el cual no se sabe con certeza si son repeticiones de ADN o contiene más genes que otras especies *Triticeae* (Martis *et al.*, 2013), parece aceptable considerar la poca precisión sobre las postulaciones de los autores.

Genómica del triticale: cruzabilidad

Tanto el centeno como el trigo son diploides ($2n$), por lo que la cruce entre especies resultará en un triticale diploide ($2n$), sin embargo, debido a la diversidad de especies de trigo se podrán aportar sus genomas A, B y/o su combinación con el genoma D, mientras que todas las variedades de centeno aportarán solamente el genoma R. Debido a lo anterior, los juegos cromosómicos del triticale podrán ser tetraploides ($2n=4x=28$, cuatro juegos de cromosomas con siete cromosomas cada uno) (Figura 2), o bien podrán ser hexaploide ($2n=6x=42$) u octaploides ($2n=8x=56$) estrictamente (Varughese *et al.*, 1987). Según Mellado *et al.* (2008) los triticales más utilizados por el sector industrial y comercial son hexaploides y octaploides, siendo más estables agronómicamente los hexaploides debido a sus mejores características fisicoquímicas.

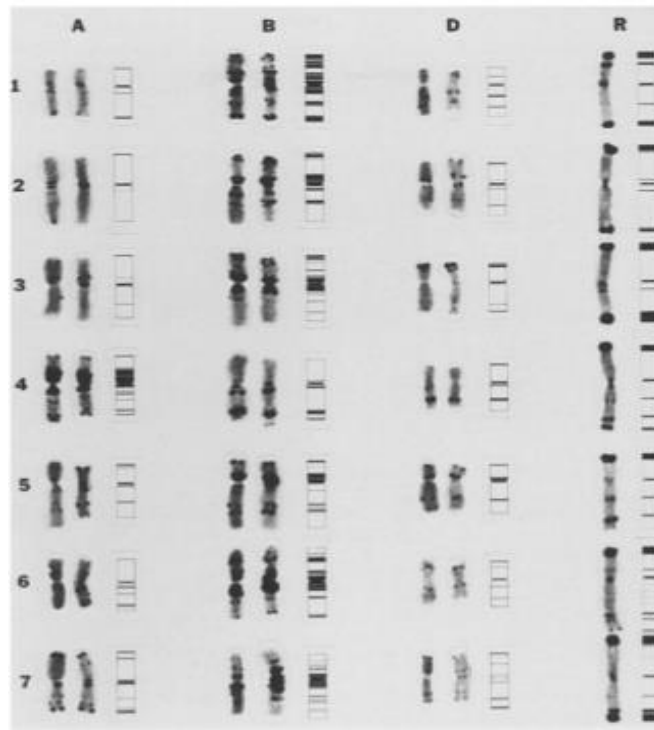


Figura 2. Línea genómica en el triticale tetraploide ($4x$) y sus progenitores: Juego de genomas A, B y D (*Triticum aestivum*) con el genoma R (*Secale cereale*). Fuente: Gustafson, Lukaszewski & Robertson (1983).

Clasificación de triticale en base a su genómica

Para que una especie sea identificada como triticale debe poseer originalmente la combinación genómica de trigo (genomas A, B y D) y centeno (genoma R). El triticale se clasifica en completos y sustituidos dependiendo de la variación en la combinación genómica heredada (Mergoum *et al.*, 2009). Sintetizar un triticale completo requiere del cruce de una especie de trigo, el cual deberá ser diploide (2x) para sintetizar un triticale tetraploides, o un trigo tetraploide (4x) para sintetizar un triticale hexaploide, y un trigo hexaploide (6x) para la síntesis de un triticale octaploide (Gustafson, Lukaszewski & Robertson, 1983). El complemento genómico lo aportarán los genomas RR del centeno (Unrau & Jenkins, 1964). En la Figura 3 se presenta una esquematización sobre la síntesis de triticales completos y sustituidos.

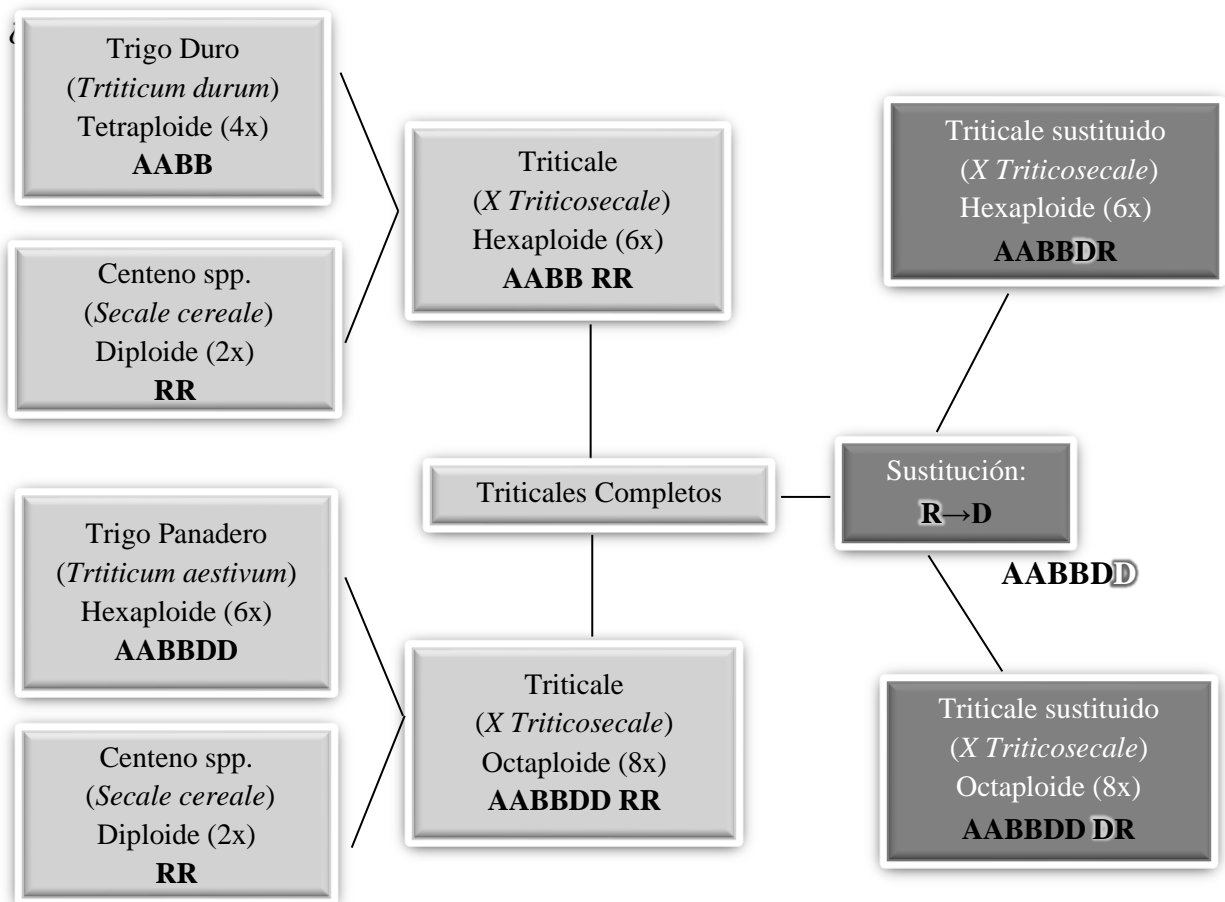


Figura 3. Composición genómica de triticales (*X Triticosecale* Wittm.) completos y sustituidos.

Variedades de triticale en base a la combinación genómica. Existen diversas variedades de triticale debido a la experimentación por el intento de modular las características fisicoquímicas. Es importante conocer si las variedades estudiadas pertenecen al grupo de triticales completos o sustituidos. La mayoría de los estudios han precedido de triticales sustituidos, con la finalidad de mejorar características específicas y así potencializar su funcionalidad (Mellado *et al.*, 2008), además son las más comercializadas por el sector industrial (Varughese *et al.*, 1987). Actualmente existen variedades de triticale completo que podrán ser hexaploides u octaploides, del mismo modo que existirán variedades de triticale sustituidos que podrán ser hexaploides u octaploides. Dentro de los fenotipos (variedades) de triticales completos se encuentran los triticales Eronga, Beagle y Fahad, mientras que en los sustituidos se pueden encontrar aquellos llamados Armadillo, Panda y Yoreme (Barkworth & Von, 2009; Niedziela *et al.*, 2016).

Composición Química del Triticale

La fisiología física de la espiga del triticale es similar al del trigo, al igual que el tamaño de granos, su forma y color, además, su composición química generalmente presenta mayor similitud al trigo, pero varía dependiendo de la genómica involucrada y modulada, así como los tipos de cultivos y sus factores externos (Peña, 2004). Bushuk (2004) publicó la composición general de triticale aprobada por la USDA/ARS (2012) presentada en la Tabla 1, con porcentajes similares al estudio reciente de Ruiz-Saenz *et al.* (2020).

Tabla 1. Composición comparativa entre triticale con cereales comerciales

Componente ¹	Triticale	Trigo	Centeno	Maíz	Cebada	Arroz
Carbohidratos	72.1	66.9	75.8	67.7	80.0	75.4 ⁴
Almidón	60.0	61.0	54.0	64.0	62.5	-
Proteína Cruda	14.8 ²	14.0 ⁴	13.4 ²	10.3 ⁴	12 ²	8.5 ⁴
Lípidos	2.0	2.1	1.8	4.5	2.5	2.1
Fibra Cruda	3.1	2.6	2.6	2.3	2.3	0.9
Ceniza	2.0	1.9	2.1	1.4	2.5	1.4
Humedad	10.5	12.5	10.6	13.0	9.4	11.7

¹% en materia seca. ²N x 5.85; ³N x 5.7; ⁴N x 6.25

Fuente: USDA/ARS (2012) / Arendt & Zannini (2013)

Contenido de almidón en el triticale y sus características

El triticale presenta un contenido de almidón similar a los demás cereales, sin embargo, los tipos de gránulos presentes en el almidón pueden variar debido a la herencia genómica (genotipos), lo cual puede ser más aprovechable en la biotecnología de materiales (Arendt & Znnini, 2013). El contenido de almidón en triticale es menor que en el trigo pero mayor que en el centeno, pero no es significativo (Tabla 1). Al igual en que los progenitores, en el almidón de triticale coexisten los gránulos tipo-A (largos y ovalados) y tipo-B (pequeños y esféricos) con similar morfología (Lineback, 1984), y en base en lo reportado por Ao & Jane, (2007) y Jane (2009) prevalece una distribución bimodal de tamaños. El número de gránulos tipo-A siempre es menor en triticale y trigo, pero debido a su tamaño representan la mayor masa en el almidón. Entre las aplicaciones de los gránulos tipo-A destacan la formación de bioplásticos e hidrogeles, mientras que los tipos-B se usan como sustitutos lipídicos (Lim *et al.*, 1992; Li *et al.*, 2011), sin embargo, atribuir solamente al tamaño de gránulos la capacidad de gelatinización no es preciso, por lo que se debe realizar en conjunto una evaluación del radio proporcional entre los dos biopolímeros (amilosa y amilopectina) en los distintos tipos de gránulos (Ao & Jane, 2007).

Se ha reportado un análisis proximal en almidón de triticale nativo y modificado por acetilación y extrusión con 83.89% y 87.38% carbohidratos totales, 6.26% y 5.12% contenido de proteínas, 0.28% y 0.09% contenido lipídico, así como 0.41% y 0.35% de contenido de fibra respectivamente, en donde la modificación redujo significativamente la temperatura de gelatinización de 65.67°C a 47.35°C (Ruiz-Saenz *et al.*, 2020). Adicionalmente, en variedades de triticale invernales se reportó un contenido de amilosa entre 20.8-26.4%, lo cual similar a los valores reportados en otros cereales (25-27%) (McKevith, 2004; Burešová *et al.*, 2010). Por otro lado, se reportó un 21-25% contenido de amilosa en triticales sustituidos y 27-29% en triticales completos (Cornejo *et al.*, 2015); además, el mayor contenido de amilosa se ha correlacionado con aquellos almidones de mayor tamaño (tipo-A) (Navarro-Contreras *et al.*, 2014).

Cultivo, Producción y Principal Aplicación de Triticale en México

Inicialmente el triticale fue sintetizado con el fin nutricional de ser cultivado en zonas marginales en donde el nivel de vida es bajo, sin embargo, son pocos los principales países productores, destacando Polonia (3,537,887.96 toneladas de producción), Alemania (2,436,678.96 toneladas), Francia (1,543,486.80 toneladas) y Bielorusia (1,016,978.20 toneladas), mediante la base de datos más actualizados publicados por la FAOSTAT (2018). México es reconocido internacionalmente por su potencial terreno para el cultivo de triticale, además de haber sido pionero en su desarrollo (Mergoum *et al.*, 2009; Arendt & Zannini, 2013; Mergoum *et al.*, 2019), y actualmente, sigue siendo reconocido como un país productor a pesar de tener un escaso cultivo de 6632.72 toneladas de producción (FAOSTAT, 2018). Dado este hecho, es comprensible que pesar de incrementar su producción mundial anual, sigue siendo un cereal desconocido por una gran parte de la poblacional mundial (Edues, 2015). Asociado a esto, la cantidad de hectáreas destinadas a la cosecha y su producción ha sido muy variable (FAOSTAT, 2018). Según Lozano del Río *et al.* (2004) en zonas norte y centro de México, bajo condiciones de irrigación ciertas variedades de triticale han mostrado ser mejores en calidad y productividad en comparación con otros cereales (trigo, centeno, avena y cebada), mostrando un rendimiento de cultivo comparable de 8 toneladas por hectárea. Actualmente, la producción en toneladas de triticale ha sido más baja que su cultivo (ha) como puede analizarse en los reportes publicados por la FAOSTAT (2018), presentando una ilustración en la Figura 4.

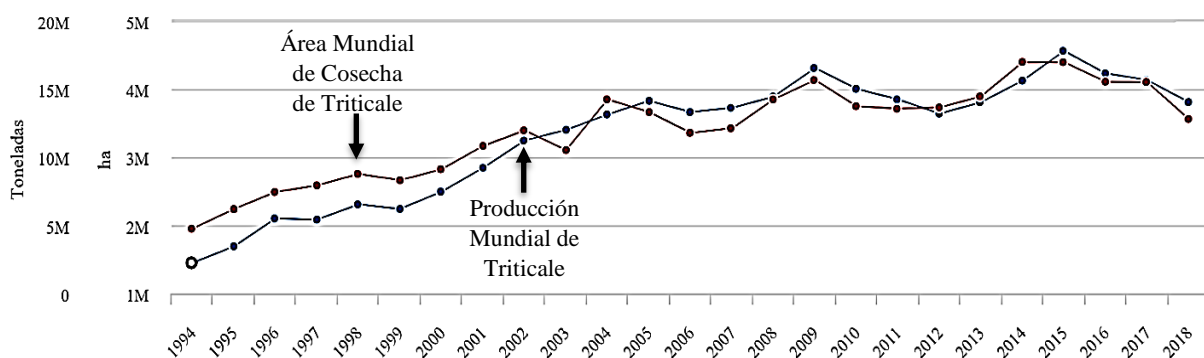


Figura 4. Hectáreas de cultivo de triticale y toneladas de producción mundial desde 1994-2018. Fuente: FAOSTAT, 2018 (abril, 2022). Adaptación traducida.

En 2008, Sonora reportó 195 toneladas de triticale equivalentes a \$253.50 miles de pesos, posicionándose entre los estados cultivadores de triticale de México, junto a Aguascalientes, México, Guanajuato, Zacatecas, Chihuahua y Querétaro (SIAP/SAGARPA, 2015). Autores coinciden en el poco aprovechamiento del triticale en México, así como en el mercado global a pesar del trabajo genético en su mejoramiento (Peña, 2004; Béjar & Ammar, 2007). La principal aplicación del cultivo de triticale es destinada al forraje animal, donde la cantidad de hectáreas cultivadas sobrepasa la utilización, categorizando al triticale como una fuente renovable (Paccapelo *et al.*, 2017; Rosentrater & Ever, 2018; Mergoum *et al.*, 2019). En México debido a las condiciones apropiadas ambientales y de terreno, existe el interés en presentar una alternativa de utilidad potencial del triticale mediante las espigas residuales. Adicionalmente, en un estudio precedente se demostró la capacidad de gelificación de este biopolímero obtenido de triticale cultivado en Sonora, como ha sido descrito previamente en el estudio de Cornejo *et al.* (2019).

Nueva Perspectiva sobre el Triticale como Fuente Potencial de Almidón para la Elaboración de Biomateriales

El crecimiento demográfico ha implicado una mayor producción de materiales, en su mayoría sintetizados mediante derivados de petróleo y diversas fuentes no renovables (IPCC, 2001; Seidel *et al.*, 2001) que generan problemáticas ambientales por la falta de disposición y lenta degradación (FAO, 2003). Actualmente y ante estas problemáticas, la población exhibe y promueve un interés en el desarrollo sustentable, de manera que las industrias responden a las demandas en base al intento de remplazar los materiales sintéticos por semisintéticos o naturales, que posean propiedades mecánicas funcionales y que sean biodegradables (Filiciotto & Rothenberg, 2020); sin embargo, las síntesis de una amplia variedad de materiales semisintéticos implica la utilización de reactivos complejos que muchas veces son corrosivos y que consecuentemente generan residuos poco eco-amigables (Xiao, 2012). Por esta razón existe interés en nuevos biomateriales derivados de plantas (Bwatanglang Musa & Yusof, 2020; Philip *et al.*, 2021). A partir de diversas fuentes vegetales se ha logrado la síntesis de biomateriales con potenciales propiedades comparables a las sintéticas (Lima-Tenório *et al.*, 2015; Kopač, Ručigaj & Krajnc, 2020). A pesar de esto, muchas plantas son altamente susceptibles a cambios fisicoquímicos en el suelo. Adicionalmente, de acuerdo con lo reportado en la perspectiva de la FAO (2003) para la agricultura global 2015/2030, es de esperar que el futuro progresivo debido al cambio climático implique una limitada resistencia vegetal limitando su productividad y, considerando que muchas fuentes vegetales serán poco redituables debido a los efectos de infertilidad y sequía del suelo, erosión de agua y viento, así como la salinización (degradación que se da en el norte de México).

Con la finalidad de conferir resistencia contra las condiciones marginales del medio, se sintetizó el triticale mediante técnicas de recombinación genómica que permitieron la inclusión de sus genomas RR, mejorando la resistencia del cultivo (Wilson, 1873; FAO, 2004; Mergoum *et al.*, 2019). A pesar de esta propiedad, la principal funcionalidad del triticale es destino al forraje animal, donde se ha reportado una gran cantidad de espigas no utilizadas (Wrigley & Bushuk, 2017). Por estas razones, actualmente el triticale sigue siendo un cultivo de bajo valor agrícola, que implica un proceso sustentable debido a que es una fuente renovable, por lo cual ha generado interés en investigaciones más profundas para su aprovechamiento. Se han estudiado las

cinéticas de descomposición térmica de los cultivos con la finalidad bioenergética; químicamente posee características que permiten la obtención de bioetanol con mayor facilidad, implicando su mayor contenido de α -amilasas (Ross & Godfrey, 2012; Wrigley & Bushuk, 2017). Por otra parte, la menor cantidad de nutrientes y otros compuestos de interés reológico reducen su funcionalidad en la industria de alimentos (McKevith, 2004; Banu *et al.*, 2020). Esto conlleva a una tercera aplicación en el área de biomateriales; considerando que el componente mayoritario de un grano es el almidón, sería la principal biomasa aprovechable de las espigas residuales de triticale. De manera limitada se han reportado estudios en base de almidón de triticale en la formación de películas para alimentos (Borneo, Alba & Aguirre, 2016; Romero *et al.*, 2016), termoplásticos que reemplacen a los derivados de petróleo (Correa-Pacheco *et al.*, 2014; Minh & Hongbo, 2015), pero solamente un reporte de geles nativos sin actual aplicación (Cornejo *et al.*, 2019).

Por otra parte, los hidrogeles son biomateriales demandados actualmente debido la versatilidad de áreas de aplicación (IMARC, 2022). El mercado de hidrogeles se estima que alcance los 15.33 mil millones en 2022, con CAGR (tasa de incremento anual compuesta) del 5% en los años 2021-2026 (Cascone & Lamberti, 2019; IMARC, 2022). Pero ha prevalecido el interés en la innovación de hidrogeles menos costosos, no tóxicos y eficientes que permitan la liberación de bioactivos para su absorción gastrointestinal (excipientes de vía oral) (Cascone & Lamberti, 2019; Bwatanglang, Musa & Yusof, 2020). En teoría el triticale presentaría mayor contenido de gránulos -A y -B, con altos porcentajes de amilosa, favorables para una fuerte resistencia viscoelástica y térmica de un gel (Peng *et al.*, 1999; Navarro-Contreras *et al.*, 2014; Šárka & Dvořáček, 2017; Tuncel & Tuncaboylu, 2020), además una menor cantidad proteica y lipídica que permite mayor reactividad (Burešová *et al.*, 2010; Cornejo *et al.*, 2018). Con base en las anteriores características, el almidón de triticale permitiría la formación de un hidrogel natural de propiedades mecánicas comparables con las reportadas en otras fuentes tradicionales, pero con la ventaja principal de ser una fuente vegetal renovable, con alto rendimiento de cultivo y resistente a condiciones de suelo marginales (Lozano *et al.*, 2004; Wrigley & Bushuk, 2017; FAOSTAT, 2018; Al-Khayri, Jain & Johnson, 2019; Mergoum *et al.*, 2019), además de un menor consumo energético implicado en la síntesis de biomateriales de triticale (Minh & Hongbo, 2015; De Corato *et al.*, 2018) y la química verde por los aditivos totalmente orgánicos.

Mediante una recopilación actual (abril, 2022) en las bases de datos Scholar Google y Scopus con palabras claves “Triticale”, “Triticosecale” y “*X Triticosecale* Wittmack”, se encontró un máximo de 121,000 y 1,886 reportes, respectivamente y dentro de una limitada área de estudio, principalmente genómica, cultivos, composición química y tecnología de procesamiento. Por otra parte, mediante una búsqueda con las palabras claves “Triticale Starch Biomaterial Film Hydrogel Bioplastic” una cantidad total de 26 artículos fueron reportados en la base de Scholar Google, comprobando de esta manera la baja implementación del almidón de triticale en el área de biomateriales. Pioneros en el estudio del triticale mencionan el existente interés colaborativo para contribuir con su amplio estudio, con la finalidad de aprovechar sus propiedades funcionales (Al-Khayri, Jain & Johnson, 2019; Mergoum *et al.*, 2019). Con base en lo anterior, se presenta por primera vez una nueva perspectiva de utilización del triticale como fuente de almidón para la síntesis de biomateriales con potencial funcionalidad biofarmacéutica como un excipiente de vía oral.

HIPÓTESIS

La capacidad gelatinizante de los gránulos de almidón de triticale (*X Triticosecale* Wittmack) hexaploide Eronga permitirá la formación de un hidrogel aniónico con estímulo-respuesta al factor de pH para una liberación controlada de albúmina de suero bovino en pH gastrointestinal (~2, 3, 4, 6 y 7.8).

OBJETIVOS

Objetivo General

Sintetizar y caracterizar un hidrogel aniónico a base de almidón de triticale (*X Triticosecale* Wittmack) con sensibilidad al factor de pH gastrointestinal (pH~2, 3, 4, 6 y 7.8) para la liberación controlada de un modelo de liberación de albúmina de suero bovino (BSA).

Objetivos Específicos

1. Caracterizar mediante técnicas de FT-IR, XRD y SEM la composición y estructura del almidón de triticale completo hexaploide de variedad Eronga.
2. Sintetizar un hidrogel aniónico a base de almidón de triticale sensible al factor de pH gastrointestinal mediante entrecruzamiento por método térmico.
3. Caracterizar el hidrogel aniónico mediante técnicas fisicoquímicas (FT-IR y TGA/DTG), morfológicas (SEM) y reológicas de viscoelasticidad (G' y G'').
4. Determinar la sensibilidad al factor de pH mediante el cálculo de difusión aparente (D_m), el coeficiente de difusión exponencial (n) y la cinética de reacción (k) del hidrogel aniónico utilizando BSA como modelo de liberación en soluciones simuladas de pH gastrointestinal (2, 3, 4, 6 y 7.8).

METODOLOGÍA

Materia Prima

Granos de triticale (*X Triticosecale* Wittmack) completo hexaploide variedad Eronga (AABBRR) aportados por el laboratorio de bioquímica-DIPA de la universidad de Sonora (UNISON), los cuales fueron sembrados en el departamento de agricultura y ganadería (DAG-UNISON). Para la formación del hidrogel se utilizó glicerol ACS (Fermont, México), citrato (DGrace, México) y agua de pureza grado II para laboratorio.

Etapa I. Obtención y Caracterización de Almidón de Triticale (*X Triticosecale* Wittmack) para la Síntesis de Hidrogeles

Obtención de Almidón de Triticale

El almidón se obtuvo empleando el método ácido descrito por Meredith *et al.* (1978), que consistió en colocar 100 g de grano en un recipiente contenido 160 mL de H₂O agregando 4 mL de HCl 1N para inactivar enzimas. La suspensión se agitó ocasionalmente en el transcurso de 90 min, posteriormente se neutralizó con 8 mL de NaOH 1N con posterior reposo ~12h/5°C. Los granos fueron molidos y colocados en H₂O para suspender el material. Esta suspensión se cribó en cernidores con un tamaño de malla de 40 a 200 U.S. mesh, lavando varias veces el material. La suspensión de almidón obtenida se centrifugó a 1100 rpm/20 min. Se removió la capa oscura de parte superior del precipitado. El almidón recuperado se lavó por resuspensión y fue centrifugado nuevamente, repitiendo el proceso hasta la eliminación de la capa oscura. La suspensión de almidón obtenida fue almacenada a 5°C hasta la sedimentación del almidón y el agua de la superficie fue decantada. Posteriormente el almidón fue secado mediante un horno a 60°C durante 24 h para finalmente ser pulverizado en un molino automático (Braun brand).

Morfología y Caracterización Fisicoquímica del Almidón de Triticale

Análisis de enlaces y grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Para la exploración de los grupos funcionales del almidón antes de su proceso de gelatinización y comparar los posibles entrecruzamientos de la formación hidrogel aniónico de almidón, se realizó un análisis de espectroscopía reflectancia atenuada al infrarrojo mediante un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum con difractante de diamante. La técnica se efectuó por triplicado, operando a temperatura ambiente (20-25°C). Las muestras fueron sometidas para su escaneo automático al espectro infrarrojo directamente para un análisis de rango de banda entre 4000 a 500 cm⁻¹. Los espectros experimentales fueron observados con ayuda del software Omnic.

Grado de cristalinidad de gránulos de almidón de triticale por difracción de rayos-X (XRD)

Debido a que es un método no destructivo que permite analizar e identificar en base a un haz de rayos X transmitido, el cual, dependiendo de la organización y distancia entre átomos, cierta parte del haz es absorbida por la muestra, otra será refractada y dispersada, y una parte se difractará de acuerdo con la ley de Bragg (Bragg & Bragg, 1913). Fue utilizando un difractómetro Bruker modelo D8 advance con radiación α con Cu aplicando 27 mA con 50 kV. La región de detección se realizó a 2θ con rango de 5° a 70°. Para determinar el porcentaje de cristalinidad se siguió la fórmula basada en Nara, Mori & Komiya (1978) (Frost *et al.*, 2009; Dome *et al.*, 2020).

$$\text{Ecuación 1.} \quad \% \text{ Cristalinidad} = \left(\frac{Ac}{Ac + Aa} \right) (100)$$

Ac: Área de cristalinidad obtenido por difractograma.

Aa: área amorfa en el difractograma.

Tamaño y morfología de gránulos de almidón de triticale mediante microscopía electrónica de barrido (SEM)

El almidón se colocó en una cinta de carbono (medio conductor) y sobre un disco (soportadores) de Cu, permitiendo el análisis de las muestras mediante microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-5400LV (Peabody, USA) con magnitud de 50-2000X y aplicando 15 kV como voltaje de aceleración. Las micrografías (escala 30-300 μm) fueron analizadas utilizando el software ImageJ para el análisis morfológico y la distribución de tamaños. El software JMP (versión Pro-2014) fue utilizado para el análisis estadístico de los parámetros de frecuencia y longitud de los gránulos. A partir de los datos obtenidos se clasificó el tipo de gránulo de almidón de acuerdo con su tamaño y morfología.

Etapa II. Síntesis y Caracterización de Hidrogeles Aniónicos a base de Almidón de Triticale (*X Triticosecale* Wittmack)

Síntesis de Hidrogeles Aniónicos de Almidón de Triticale

El objetivo principal del estudio fue sintetizar un hidrogel aniónico con estímulo-respuesta al factor de pH mediante el entrecruzamiento químico de almidón de triticale y citrato (agente entrecruzante) utilizando temperaturas altas para la formación del enlace covalente; este producto sensor del pH es llamado almidón-citrato. El citrato es una molécula de bajo peso molecular tricarbónica con $\text{pK}_a \sim 3.1, 4.7$ y 6.4 ; en comparación con otros policarboxilos se reconoce su funcionalidad como agente entrecruzante de geles de almidón debido a que permite una formación de estructuras más expansivas y reticuladas (Seidel *et al.*, 2001; Papagianni, 2007). Considerando un rango aproximado de pH gastrointestinal (2, 3, 4, 6 y 7.8), el arreglo dimensional de los grupos carboxilo del citrato y sus pK_a permitirían la sensibilidad del hidrogel con grado de hinchamiento y liberación controlado a dichos pH en base a los principios Hendersson-Hasselbach (Henderson, 1908; Hasselbalch, 1916). El hidrogel resultante sería un biomaterial natural, biodegradable, formado por aditivos económicos y aprobados por la FDA como ingredientes para la elaboración de excipientes (FDA, 2021). Así mismo, se consideró la guía de composición de excipientes del Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos (IPEC, por sus siglas en inglés) para su elaboración. El biomaterial del estudio clasificaría como

potencial excipiente de tipo estándar, dentro de las nuevas modificaciones de excipientes existentes (IPEC, 2020; Van der Merwe *et al.*, 2020), que por su naturaleza podría ser utilizado como sistema de protección y liberación vía oral de bioactivos con grupos funcionales catiónicos o de $pK_a \geq 4$ para ser absorbidos a pH intestinal.

Mecanismo de reacción de almidón citrato. Mediante un tratamiento térmico ($90^\circ C \leq$) el citrato pierde dos moléculas de agua con formación de aductos y consecuente formación del citrato anhidro, el cual permite la formación de dos enlaces éster con el almidón para su estabilización, formando el producto final llamado almidón-citrato entrecruzado, este entrecruzamiento (Wing, 1996; Tharanathan, 2005) puede ser físico o químico.

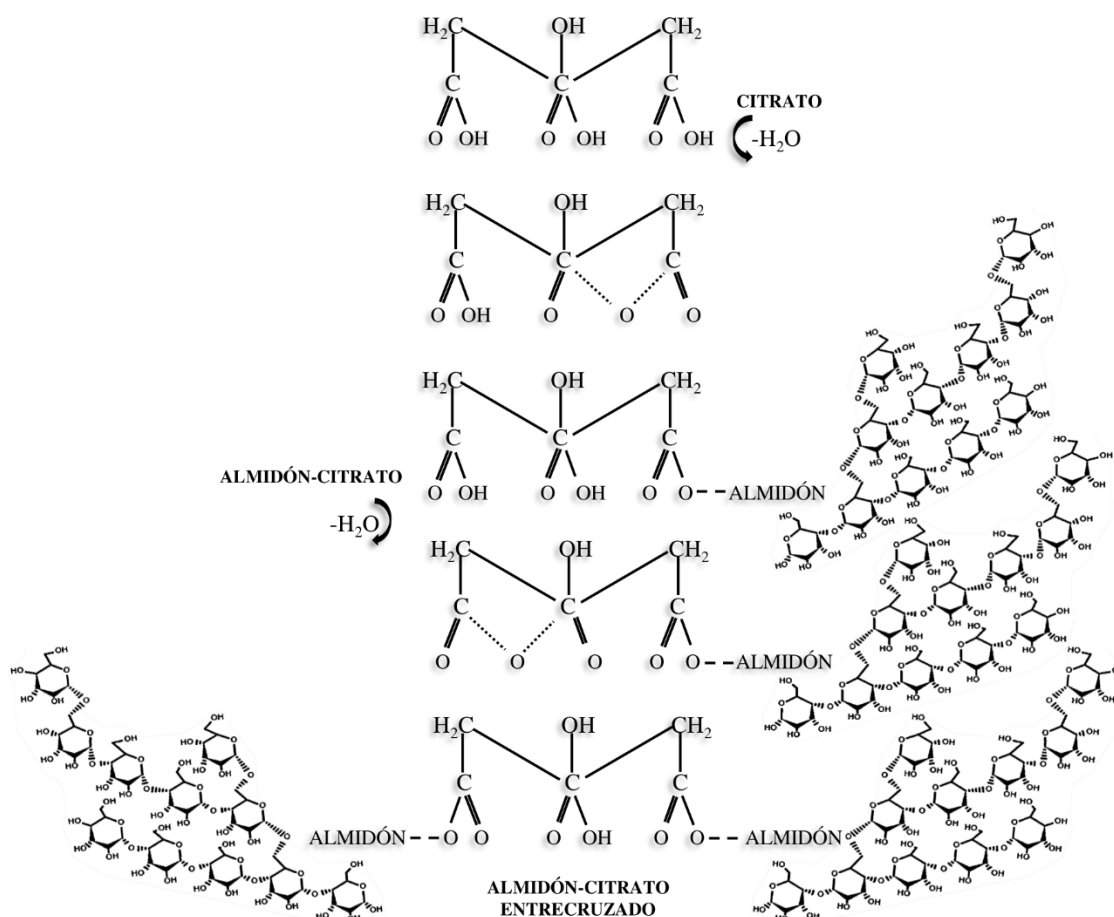


Figura 5. Mecanismo de reacción de almidón-citrato entrecruzado.

Método general de preparación

La preparación del hidrogel consistió en proporciones del 5 y 7% (P/v) de suspensión de almidón de triticale en agua destilada en base a estudios previos (Seidel *et al.*, 2001; Moad, 2011; Chuang *et al.*, 2017; Perez *et al.*, 2018; Nawaz *et al.*, 2020) con proporciones 1:1 y 1:05 almidón:citrato, adicionando glicerol para aumentar la plasticidad y estabilidad física del biomaterial. Se utilizaron vasos precipitados de 50 mL (42.1 mm de diámetro) como contenedores para la suspensión de almidón con citrato, la cual fue sonicada durante 30 min para una mayor separación y ruptura de los gránulos. Seguidamente fue adicionado glicerol con posterior agitación magnética durante 20 min/110 rpm. Finalmente, los contenedores son colocados en baño de agua ($90\pm 1^{\circ}\text{C}$) en un tiempo dependiente de la cantidad de muestra requerida y son refrigerados durante 5 días/ 5°C .

Análisis Cualitativo de los Hidrogeles a la Resistencia de pH Ácido

Modelos en base a mecánica estadística, dinámica y otros se han diseñado con la finalidad de comprender los fenómenos de estímulo de los hidrogeles y su respuesta de hinchamiento y contracción, por esta razón un análisis cuantitativo sería complejo y no comparativo (Bertrand *et al.*, 2016; Fennell & Huyghe, 2019), sin embargo, con la finalidad de limitar el número de muestras no aniónicas, fue realizado un ensayo de evaluación cualitativa de resistencia/degradación a pH ácido. Láminas de hidrogel (dimensiones: 10 mm largo, 6 mm alto y grosor de 2 mm) fueron introducidas individualmente en tubos de ensayo (13x100 mm) adicionando 3 mL de solución ácida (HCl, pH~2, 3 y 4). Una vez adicionada la solución ácida se realizó un monitoreo cada 30 min durante 3.5 h. De manera cualitativa fue seleccionado el hidrogel con menor degradación gradual, observando si se presentó separación por capas y/o partículas suspendidas dentro de un intervalo de 2 h (simulando el tiempo de exposición al jugo gástrico). El ensayo se realizó mediante un análisis cualitativo cuadruplicado.

Morfología y Caracterización Físicoquímica de Hidrogeles

Enlaces y grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Se realizó un análisis de espectroscopia infrarroja con la finalidad de observar el entrecruzamiento del citrato de almidón durante la formación hidrogel aniónico. Fueron colocados cubos de $\sim 0.1 \text{ mm}^3$ de hidrogel en un espectrofotómetro FT-IR/FIR Frontier (Pike Technologies, Perkin Elmer brand) operado a temperatura ambiente ($20\text{-}25^\circ\text{C}$), y mediante un rango de banda de 4000 a 400 cm^{-1} se obtuvieron los espectros IR que permitieron la identificación de grupos funcionales por la vibración molecular en los enlaces. El análisis se realizó de forma triplicada.

Estabilidad térmica y cambio de masa mediante análisis termogravimétrico (TGA)

Mediante un estudio termogravimétrico se obtuvo el comportamiento de la termo-degradación de los hidrogeles y la materia prima. Para el análisis se colocaron $3\text{-}3.5 \text{ mg}$ de muestra de manera individual en crisoles de cerámica, posteriormente introducidos en un analizador termogravimétrico Pyris 1 TGA (Perkin Elmer) con atmósfera controlada de N_2 y un sistema constante de calentamiento mediante el flujo de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ mediante temperatura de $25\text{-}600^\circ\text{C}$.

Energía de activación de la reacción de degradación térmica mediante TGA/DTG

Fue calculada la energía de activación en las distintas degradaciones térmicas de los materiales utilizando los gráficos TGA/DTG, donde la forma de representación se basó en la ecuación de Arrhenius en conjunto con la integración de las derivadas y la aplicación de la propiedad de logaritmos mediante el método de Coats & Redfern (1964) para una reacción de orden $n=1$:

$$\text{Ecuación 2.} \quad k = A e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad \text{o} \quad \ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

Donde:

K , razón constante de reacción.

A , factor pre-exponencial (min^{-1}).

E_a , energía de activación ($\frac{\text{J}}{\text{mol}}$).

R , constante universal de gases ($8.314 \frac{\text{J}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$).

T , temperatura absoluta ($^\circ\text{K}$).

Aplicando derivadas para el estudio del cambio en la reacción se obtiene:

$$\frac{d\alpha}{dt} = \frac{\beta \left(\frac{d\alpha}{dT} \right)}{dT} = k(T) \cdot f(\alpha) = A e^{\frac{-E_a}{RT}} \cdot f(\alpha)$$

Donde $\frac{d\alpha}{dt}$ es la derivación de la razón de cambio de peso (α) en el tiempo (t). Considerando que el radio de conversión del cambio de peso es $\alpha = \frac{w_0 + w}{w_0 + w_f}$, donde w_0 es el peso inicial de la muestra registrado, w el peso actual en cualquier punto del termograma, w_f el peso final después de la termodegradación. β representa el flujo de calentamiento el cual es constante en el presente estudio ($\frac{dT}{dt} = 10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$), y considerando la función $f(\alpha) = 1 - \alpha$.

La integración da la nueva función $g(\alpha)$:

$$g(\alpha) = \int_0^\alpha \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = \frac{A}{\beta} \int_0^T e^{\frac{-E_a}{RT}} dT$$

Y aplicando las propiedades logarítmicas:

$$\ln \left(-\frac{(\ln(1 - \alpha))}{T^2} \right) = \ln \left(\frac{AE_a}{\beta R} \right) - \frac{E_a}{RT}$$

Donde la forma de representación gráfica en base al TGA/DTG será:

$$\ln \left(-\frac{(\ln(1 - \alpha))}{T^2} \right); \text{ eje } Y$$

$$\frac{1}{T}; \text{ eje } X$$

A partir de la regresión lineal es posible calcular la E_a mediante la intersección y la pendiente los cuales representan $\ln A$ y $\frac{-E_a}{R}$, de manera correspondiente.

Análisis morfológico mediante microscopía electrónica de barrido (SEM)

Previo al análisis morfológico se aplicó un tratamiento de liofilización a cubos de hidrogel $\sim 0.1 \text{ mm}^3$ mediante una deshidratación instantánea en frío (-125°C) utilizando nitrógeno líquido (777-cryo, Brymill cryogenic systems brand) durante 1 min, siendo introducidos de forma inmediata a un equipo liofilizador de capacidad 4.5L/ -50°C (Labconco brand) durante 24 h. Las muestras liofilizadas fueron colocadas de manera individual en cintas conductoras de carbono montadas en un disco (soportador) de Cu, y mediante tinción con Ag diluida en acetona se cubrió el contorno de las muestras permitiendo un análisis de magnitud 200-1000X utilizando un microscopio electrónico de barrido (JEOL, modelo JSM-5410LV) equipado con sistema EDS (Oxford, modelo X-max) y operado con voltaje de aceleración de 20 kV.

Caracterización Reológica de Hidrogeles y Xerogeles

Caracterización viscoelástica mediante análisis de los módulos elástico (G') y viscoso (G'')

Fueron utilizadas dos versiones del biomaterial en el análisis: hidrogeles preparados de en base a la descripción del apartado de síntesis, pero refrigerados durante 24h/ 5°C , y su versión en xerogeles (hidrogeles deshidratados y erosionados por acción natural del medio ambiente después de su síntesis y refrigeración a $5^\circ\text{C}/5$ días) colocados a $25-27^\circ\text{C}/22$ días.

Se analizó el módulo de almacén de energía (elástico, G') y de pérdida-disipación de energía (viscoso, G'') mediante un reómetro híbrido HR-2 (TA Instruments) de doble placa (40 mm diámetro) en posición paralela, proporcionado por el departamento de polímeros del Centro de Investigación en Alimentos y Desarrollo (CIAD, campus Hermosillo). Se colocaron muestras de 0.5-1 g de hidrogel y discos de xerogel (diámetro 27.5-30 mm, grosor 1.8-3.5 mm) sobre la placa inferior, aplicando espacios (gap) de 1000 y 1267 μm , respectivamente. Las muestras fueron cubiertas con parafina sobre los contornos de las placas, evitando su evaporación total. Las condiciones para el análisis de los módulos en los barridos de tiempo, frecuencia y deformación fueron mediante tiempos de oscilación de 30 min/ 25°C con tensión oscilatoria constante del 5% y 0.25 Hz; frecuencia de oscilación de 0.01-10 Hz con tensión constante del 5%; y amplitud de oscilación de 0.25 Hz con tensión oscilatoria de 0.02-20%.

Etapas III. Ensayo de Sensibilidad al Factor de pH de Hidrogeles Aniónicos mediante Difusión Aparente de Proteína

Para analizar el comportamiento de difusión de los hidrogeles aniónicos y verificar su sensibilidad al factor de pH gastrointestinal se utilizó una combinación de la metodología de liberación de proteína descrita en Carvajal *et al.* (2005) en base la 2^{da} ley de Fick (Crank, 1975; Ritger & Peppas, 1985, I, II) y el ensayo de proteína Hartree-Lowry (Lowry *et al.*, 1951; Hartree, 1972) para la cuantificación de proteína mediante una respuesta de absorbancia lineal UV-Vis.

Se utilizó albúmina de suero bovino (BSA) como proteína modelo de liberación considerando principalmente su estabilidad conformacional en solventes con rango de pH 4-10 (Raj & Flygare, 1974; Reyes *et al.*, 2002; Michnik *et al.*, 2005; Raghuwanshi *et al.*, 2020). Adicionalmente, existe interés en el estudio de difusión de proteínas terapéuticas administradas vía oral, donde los estudios preclínicos se basan en modelos de proteínas más económicos, accesibles, no tóxicos y biocompatibles. Por dichas razones el modelo BSA ha sido estudiado como proteína estándar en diferentes condiciones experimentales de liberación y adsorción con biopolímeros (Amsden, 1998; Dimitrov, 2012; Benavidez & García, 2013; Hettiaratchi *et al.*, 2018), haciéndola una candidata funcional para el estudio preliminar de difusión.

Capacidad de Liberación de los Hidrogeles Aniónicos mediante la Determinación del Coeficiente de Difusión Aparente (D_m) de Proteína

El movimiento de las partículas por difusión tiene un amplio alcance de estudio dentro de la biotecnología, y es necesario comprender estos movimientos para desarrollar y mejorar los sistemas de liberación de bioactivos. La difusión es referente a un mecanismo de transporte molecular debido a un gradiente de concentración, y en los excipientes la difusión es dependiente de la composición polimérica del material, del tiempo y del gradiente de concentración del compuesto difusivo (Hoffman, 2012; Macha *et al.*, 2019). El comportamiento de difusión se puede interpretar en base a modelos matemáticos de la 1^{ra} y 2^{da} ley de Fick, los cuales son interpretados en el libro de Crank (1975). Dichos modelos han permitido obtener diferentes formas de analizar el comportamiento de difusión de manera más específica para áreas particulares; en la farmacéutica, fórmulas empíricas más sencillas como la desarrollada por Ritger & Peppas (1987 I, II) se han utilizado para analizar de manera conjunta el

comportamiento de difusión de polímeros y la liberación de bioactivos, describiendo su coeficiente de difusión (D_m), así como la importancia del exponente difusional (n) el cual está relacionando al mecanismo de transporte.

Siguiendo la metodología de Carvajal *et al.*, (2005), se estudió la naturaleza difusiva del hidrogel aniónico a partir de la liberación de BSA, permitiendo clasificar su comportamiento fickiano o no fickiano según la 2^{da} ley de Fick (Crank, 1975) mediante la fórmula exponencial desarrollada por Ritger & Peppas (1987 I, II) la cual está adaptada a polímeros:

Ecuación 3.
$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

Donde:

M_t representa la masa de proteína liberada en un tiempo t .

M_∞ es la masa de proteína liberada en el tiempo que se aproxima a infinito (también interpretado como la concentración de proteína en el polímero en $t=0$).

k es la constante cinética que incorpora características del polímero y la molécula difusiva (unidades dependientes del orden de reacción).

n es el exponente difusional característico del sistema relacionado al mecanismo de transporte (adimensional).

A pesar de la facilidad de aplicación de la Ec. 3 a los modelos experimentales debe tenerse en consideración que su utilidad está limitada en que solamente el 60% de la liberación fraccional es representativa, y el polímero no debe presentar un grado de hinchamiento mayor al 25% de su volumen original.

Fase 1. Carga de proteína BSA en el hidrogel aniónico

Los hidrogeles abarcaron una superficie estricta de 42 ± 0.01 mm de diámetro y 0.42 ± 0.05 mm de grosor dentro del contendor. Sobre la superficie se inyectaron 500 μ L de una solución stock de proteína (5,000 μ g BSA/50 mL buffer citrato-fosfato 0.05 M) y durante 12 h/25-27°C permanecieron en un mixer (mini blot mixer, VWR) con agitación tangencial a 18 rpm. Se realizó un duplicado para cada hidrogel.

Fase 2. Difusión gradual de proteína BSA en sistemas de pH gastrointestinal

Una vez cargado el hidrogel con BSA fueron adicionados gentilmente 6 mL de una solución de pH específico (simulando el pH gastrointestinal desde 2, 3, 4, 6 y 7.8; flujo gástrico con soluciones HCl [0.01-0.05 M] e intestinal con buffer NaHPO₄ [0.075 M]/KH₂PO₄ [0.075 M]) para ser recuperados posteriormente mediante decantación a los 30 min, evitando cualquier movimiento y ruptura del hidrogel. El proceso de adición y recolección se repitió cada 30 min hasta completar 3.5 h en rotación tangencial (18 rpm).

Fase 3. Cuantificación de proteína BSA mediante espectrofotometría UV-Vis

Los sobrenadantes recolectados contenían la proteína liberada en los respectivos intervalos de tiempo, y en base al ensayo de proteína Hartree-Lowry (Lowry *et al.*, 1951; Hartree, 1972) el BSA liberado se cuantificó utilizando su complejo proteico formado (azul molibdeno/tungsteno) con respuesta de absorbancia de banda a 650 y 700 nm mediante un NanoDrop™ 8000 (Thermo Fisher). Para el cálculo de concentración se utilizó una curva de calibración desde 20-5,000 µg con un coeficiente de determinación R²= 0.9399. Todos los análisis se realizaron por triplicado.

Fase 4. Cálculo de difusión aparente (D_m)

Para analizar el movimiento difusivo ($\frac{cm^2}{s}$) de BSA desde el hidrogel en los diferentes sistemas de pH fue calculado el D_m mediante una ecuación ajustada a la Ec. 3 desarrollada por Ritger & Peppas (1987, II) para polímeros delgados con grado de hinchamiento:

$$\text{Ecuación 4.} \quad \frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{D_m \cdot t}{\pi \cdot L} \right)^{1/2}$$

Donde:

- $\frac{M_t}{M_\infty}$ La ‘liberación fraccional’ será representada por la pendiente de la ecuación de regresión lineal resultante de la graficación entre la liberación acumulada de proteína (mg) vs la raíz cuadrada de tiempo ($s^{1/2}$).
- D_m Coeficiente de difusión aparente ($\frac{cm^2}{s}$).
- t Tiempo de liberación (s).
- L Grosor inicial del hidrogel (cm).

Este modelo presentado de liberación Fickiana es dependiente de la geometría del material y de las condiciones de inmersión adecuadas (sink conditions); con dicha finalidad, el grosor (L) del hidrogel debe tener una unidad de medida 10 veces menor que el diámetro (D) del hidrogel dentro del contenedor, así como utilizar un volumen de solución 10 veces mayor para un correcto flujo en gradiente evitando saturación.

DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con la finalidad de corroborar la sensibilidad en los hidrogeles (de manera individual) al pH gastrointestinal, el estudio estadístico se basó en una combinación de análisis exploratorio de datos seguido de un método ANOVA unidireccional (diseño completamente al azar) complementando con la prueba Tukey-Kramer HSD (honestly significant difference) para la comparación de medias en base a la diferencia significativa. Los análisis fueron considerados significativos mediante un 99% como nivel de confianza ($\alpha \leq 0.01$). Adicionalmente, se analizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) mediante una confianza del 95-99% ($0.01 \leq \alpha \leq 0.05$) para la correlación entre la liberación gradual de los materiales con los cambios de pH. Fue utilizado el programa JMP-versión 14.0 de SAS (2018) para los estadísticos, así como el programa de Origin Pro-versión 9.0 (2012) y SigmaPlot-versión 14.0 de SYSTAT (2018) para el diseño de gráficos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Etapa I. Caracterización de Almidón de Triticale (*X Triticosecale* Wittmack) para la Síntesis de Hidrogeles

Morfología y Caracterización Físicoquímica del Almidón de Triticale

Análisis de enlaces y grupos funcionales mediante espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

La Figura 6 ilustra las bandas de absorbancia por la vibración infrarroja de reflectancia atenuada (FR-IR) del almidón de triticale completo hexaploide variedad Eronga. En almidones las bandas desde 950 a 1075 cm^{-1} se consideran las huellas dactilares debido a que son las que más varían en base a las diferentes propiedades físicoquímicas de las fuentes de almidón (Sevenou *et al.*, 2002). Se identificaron los grupos funcionales carbono con carbono (C-C) con bandas de absorbancia entre 900-400 cm^{-1} respectivos de cicloalcanos, así mismo, una banda en 930 cm^{-1} debido al enlace glucosídico C-O-C (α -1,4) y una banda de mayor transmitancia por vibración de un estiramiento en el enlace C-O entre 900-1250 cm^{-1} (Luo *et al.*, 2021). Dentro de la zona dactilar en ciertos almidones se han podido identificar bandas características en 1047 y 1022 cm^{-1} en los que se ha estudiado la cristalinidad y la zona amorfa respectivamente, por ser sensibles al cambio de intensidad debido a la gelatinización (Sevenou *et al.*, 2002), sin embargo, no se presentaron dichos picos representativos, pero si bandas en 1078 y 1150 cm^{-1} en los cuales se ha reportado un doblamiento vibracional de enlaces C-C y C-O, los cuales podrían relacionarse a la cristalinidad de manera indirecta en el almidón en base al mayor plegamiento de las cadenas poliméricas, disminuyendo así la intensidad de vibración en comparación con los hidrogeles.

Se identificó estiramiento vibracional del enlace C-H del grupo metileno (CH_2) y vibración molecular -OH, posiblemente causada por doblamiento de moléculas de agua, con señales en 1465 cm^{-1} y entre 1640-1630 cm^{-1} , respectivamente. Se piensa que esta zona es característica del agua dentro del almidón en las zonas amorfas de las cadenas de amilosa (Kizil, Irudayaraj & Seetharaman, 2002; Luo *et al.*, 2021). Finalmente, se identificó al grupo funcional hidroxilo

(-OH) y el enlace sencillo carbono-hidrógeno (C-H) debida a una posible formación de puente hidrógeno (C-H-O-H), con picos de $3400-3300\text{ cm}^{-1}$ y $2950-2800\text{ cm}^{-1}$, respectivamente; estos espectros son características en los almidones y las menos variables (Sevenou *et al.*, 2002).

A partir de una búsqueda en Scholar Google, hasta la fecha (enero, 2022) no han sido publicados reportes sobre análisis IR en almidón puro/aislado de triticale; a pesar de que se ha realizado espectroscopia del infrarrojo cercano en triticale, su estudio no ha sido enfocado al almidón (Fontaine *et al.*, 2002; Arslan *et al.*, 2020). Los resultados fueron similares a los reportados en diferentes fuentes de almidones a partir de las referencias de Sevenou *et al.* (2002), Musa *et al.*, (2013), Warren *et al.* (2016), Karwasra *et al.* (2017), Luo *et al.* (2021), así como tablas oficiales para FTIR (Smith, 2011; Vahur *et al.*, 2016).

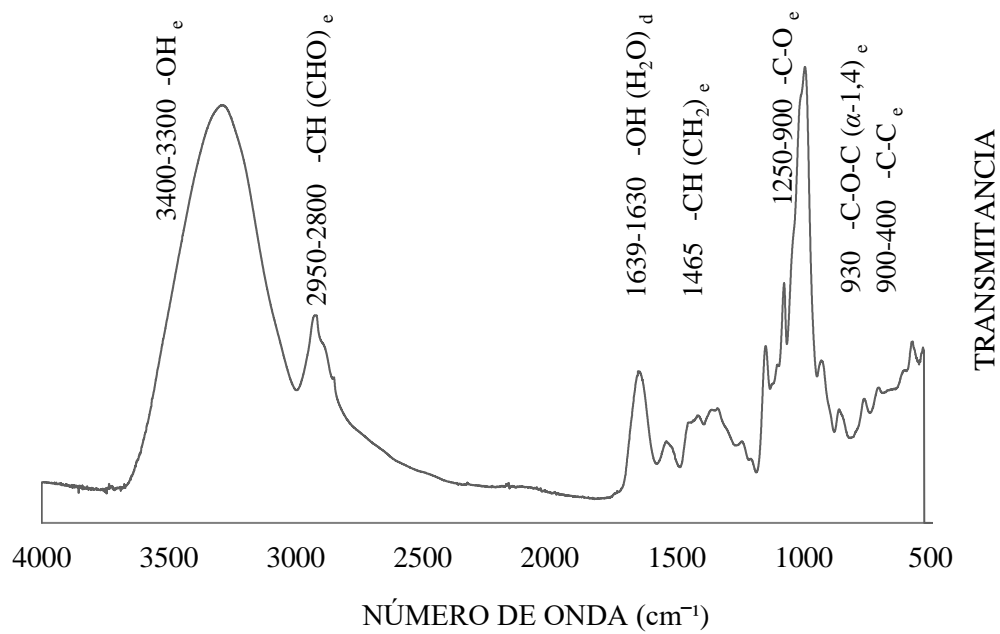


Figura 6. Espectro FTIR de reflectancia atenuada del almidón de triticale completo hexaploide variedad Eronga. ^eVibración debida a un estiramiento y flexión molecular. ^dVibración debida a un doblamiento molecular.

Grado de cristalinidad de gránulos de almidón de triticale por difracción de rayos X (XRD)

En la Fig. 7 es ilustrado el patrón arrojado por la difracción de rayos X del almidón de triticale completo variedad Eronga. Picos de alta intensidad se presentaron en $2\theta=12.59^\circ$, $2\theta=16.59^\circ$, 17.43° , 18.16° , 19.47° , 23.46° y 34.54° , con un porcentaje de cristalinidad del 29.26%. Las señales presentadas son características de la cristalinidad con patrón tipo-A que es una estructura más densa con cadenas paralelas localizadas en un plano monoclinico y el cual presenta mayor contenido de amilosa que permite una estructura más organizada, donde se ha reportado que las cadenas de amilosa reducen la energía necesaria para disrupción de las zonas cristalinas y permitiendo una mejor retrogradación (Hizukuri, 1986; Hancock & Tarbet, 2000; Pérez & Bertoft, 2010; Alcázar-Alay & Meireles, 2015; Biduski *et al.*, 2018). La semicristalinidad del almidón es debido principalmente al arreglo espacial de las ramificaciones de amilopectina (cadenas largas y cortas -B, una cadena -C con el grupo reductor y ramificaciones -A) en donde dos cadenas -B en forma de hélice se empaquetan en una doble, formando así las zonas cristalinas; considerando que el tipo-A presenta menor cantidad de unidades glucosídicas en las cadenas de amilopectina (generando menor cantidad de empaques cristalinos) (Hizukuri, 1986; Ratnayake & Jackson, 2008; Jane, 2009), esta condición podría diferenciar la propiedad de gelatinización en términos de menor cantidad energética necesaria para disociación de dobles hélices agrupadas permitiendo una inicial absorción y retención de agua en las zonas amorfas de manera más rápida. Adicionalmente, ya se ha correlacionado este arreglo espacial con la formación de geles y películas más resistentes (Ao & Jane, 2007; Frost *et al.*, 2009; Pérez & Bertoft, 2010).

Por otra parte, en almidones nativos los porcentajes de cristalinidad pueden variar entre un rango del 14-45% donde a mayor cristalinidad menor reactividad y resistencia mecánica (Dome *et al.*, 2020). Se han reportado porcentajes de cristalinidad del 11-29% en películas resistentes a bse de almidón de triticale, donde la mayor cristalinidad y cantidad de glicerol como plastificante permitió una mayor efusividad y conductividad térmica (Correa-Pacheco *et al.*, 2014), sin embargo, en la formación de hidrogeles no solo depende el tipo de almidón, sino también a diversos factores que hacen complejo su estudio debido a que son materiales dinámicos. La cristalinidad fue similar a otros almidones de triticales y otras fuentes reportadas (Zhang *et al.*, 2013; Cornejo *et al.*, 2019).

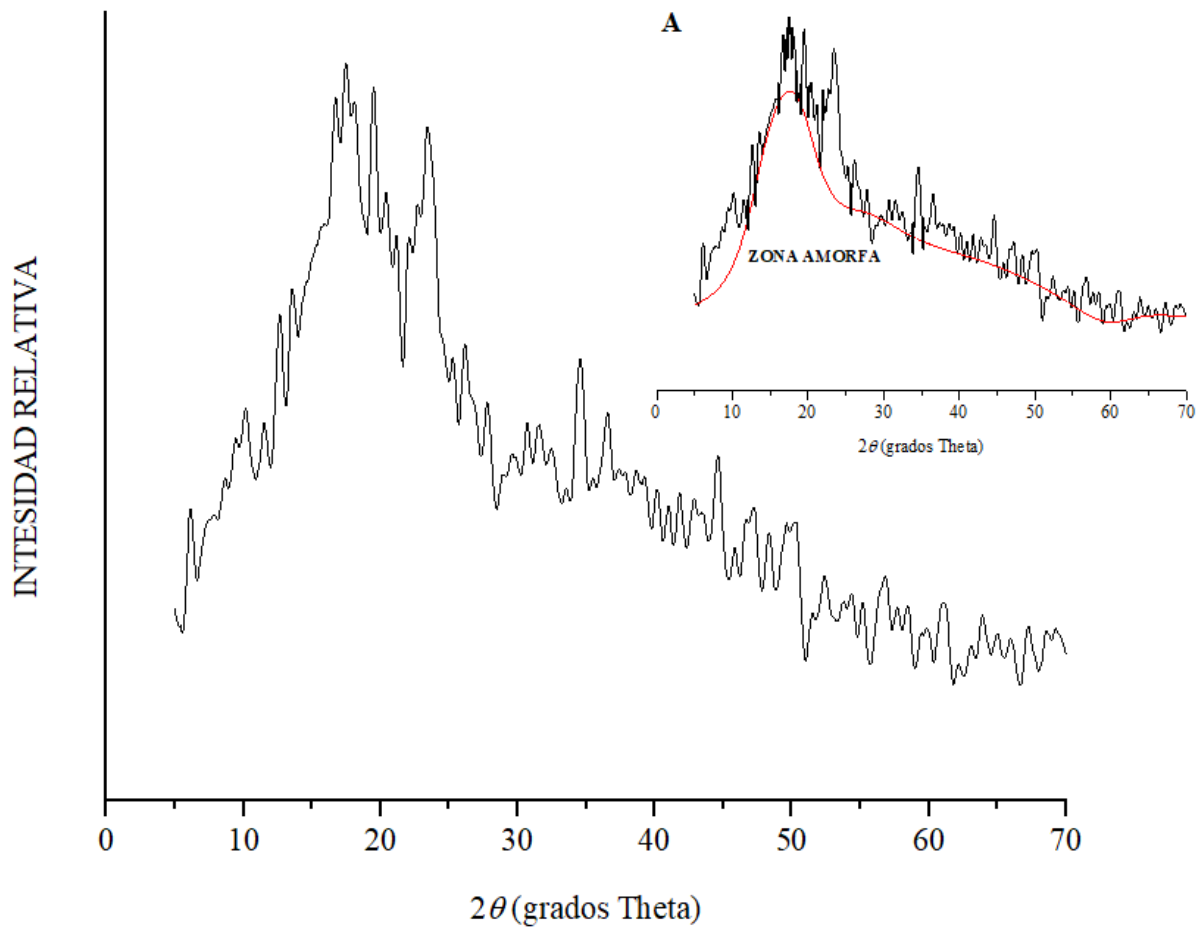


Figura 7. Difractograma de rayos X de almidón de triticale Eronga. ^A Señales cristalinas y zona amorfa para el cálculo de cristalinidad.

Distribución de tamaño y morfología de gránulos de almidón de triticale mediante microscopía electrónica de barrido (SEM)

Las micrografías de mayor escala (100-300 μm) permitieron la obtención de muestras representativas con finalidad de calcular una distribución aproximada del tamaño de gránulos de almidón de triticale utilizando un análisis exploratorio de datos. Mediante las micrografías de menor escala (30-60 μm) fue posible el análisis morfológico.

Distribución de tamaños de los gránulos de almidón. Mediante las micrografías A-B (Fig. 8) se tomaron en consideración 1,037 y 360 gránulos representativos, respectivamente. Los resultados de frecuencias de longitud y área superficial de los gránulos de almidón de triticale se presentan en la Tabla 2. En la micrografía A se presentó una distribución normal de tamaños, mientras que en B una distribución sesgada a la derecha. De manera profunda, en base al análisis estadístico los gránulos tipo-A ($>10 \mu\text{m}$) predominaron en ambas micrografías, seguido de un tamaño tipo-B ($6 \leq 10 \mu\text{m}$) y en menor frecuencia los tipo-C ($<5 \mu\text{m}$). Generalmente en triticale, trigo, centeno y cebada los gránulos son reportados como tipo-A de tamaño (Singh *et al.*, 2010). Para el caso del presente estudio, la correlación que se ha reportado sobre el tamaño tipo-A y cristalinidad tipo-A, son factores determinantes y en teoría funcionales para la obtención de un hidrogel con propiedades fisicoquímicas aceptables que permiten su estabilidad física con fácil capacidad de reacción (Peng *et al.*, 2000; Pérez *et al.*, 2004; Ao & Jane, 2007; Singh *et al.*, 2010; Cornejo *et al.*, 2019).

Tabla 2. Distribución de tamaños de los gránulos de almidón de triticale.

Escala	Longitud (μm)				Área superficial media (μm^2)
	$f_{\text{mín}}$	f_{media}	$f_{\text{máx}}$	Media	
300 μm	4.0-11.5	11.5-20.6	20.6-35.7	16.2 \pm 6.1	243.7 \pm 160.3
100 μm	2.7-4.7	4.7-17.0	17.0-30.7	10.9 \pm 7.1	126.4 \pm 134.0

$N_{\text{Escala:300 } \mu\text{m}}=1,037$ (888 tipo-A, 135 tipo-B, 14 tipo-C).

$N_{\text{Escala:100 } \mu\text{m}}=360$ (166 tipo-A, 75 tipo-B, 120 tipo-C).

Morfología de los gránulos de almidón. Para el análisis morfológico se tomaron en consideración todas las micrografías de la Fig. 8, donde las micrografías C (escala: 60 μm) y D (escala: 30 μm) representaron la descripción morfológica a detalle. Fueron observados gránulos de almidón de triticale en diversos tamaños con formas ovaladas, esféricas e irregulares con zonas convexas (o cóncavas). Según la bibliografía, los gránulos tipo-A presentan formas ovaladas-lenticulares, mientras que en los tipo-B predomina la forma esférica (Kulp, 1973; Evers, 1973; Soulaka *et al.*, 1985; Bechtel *et al.*, 1990; Bertolini *et al.*, 2003). Esto concuerda con las micrografías, donde los gránulos de mayor tamaño clasificados tipo-A (22.840 y 23.689 μm) en la micrografía D presentan formas ovaladas, y los gránulos de menor tamaño tipo-B (3.360 y 4.091 μm) una forma esférica. También se observaron conglomerados de almidón debido a las trazas de lípidos y/o proteínas los cuales pueden ser polares (presentes en la superficie de los gránulos) y no polares (presentes en cavidades o canales) (Konopka, Rotkiewicz & Tańska, 2005), sin embargo, en base al análisis de FT-IR en hidrogeles (Fig. 11, pg. 70) fue posible comprobar que las trazas de impurezas no son representativas en la muestra, debido a que no se presentaron patrones vibracionales de enlaces amino ni carboxilo. Finalmente, en la superficie de los gránulos también se encontró porosidad (Fig.8C) la cual dependiendo de la aplicación puede ser o no favorable (Quian *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2018).

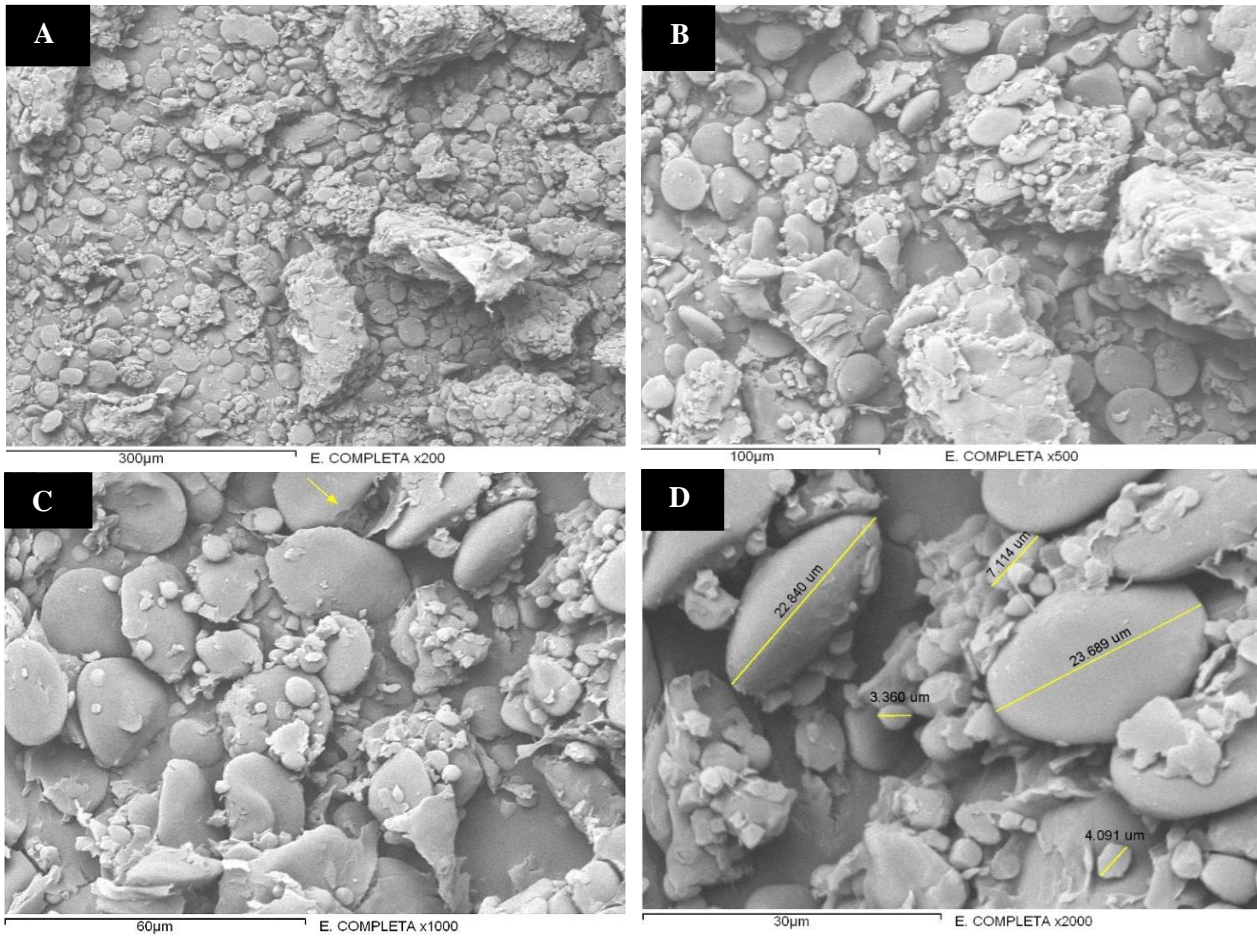


Figura 8. Micrografías de los gránulos de almidón de triticale Eronga. ^{A-B}Representativas en la distribución de tamaño de los gránulos de almidón. ^{C-D}Representativas en la morfología.

Etapa II. Síntesis y Caracterización de Hidrogeles Aniónicos a base de Almidón de Triticale (*X Triticosecale* Wittmack)

Síntesis de Hidrogeles y Análisis Cualitativo de Resistencia Aparente en pH Ácido

Los hidrogeles son materiales dinámicos, haciendo complejo su estudio y muchas veces no replicable si no hay precisión, por dicha razón es fundamental la estandarización de la síntesis mediante factores óptimos (Ahmed, 2015). En la síntesis preliminar se observó el efecto de los aditivos naturales en la suspensión de almidón; el citrato generó un efecto plastificante mientras que el glicerol aportó viscosidad permitiendo una mayor retención de agua. Mediante la Fig. 9 se ilustra la comparación física entre los efectos de concentración almidón:citrato:glicerol con mismo tratamiento térmico (baño de agua 90°C), donde es posible apreciar que los materiales nativos sin citrato presentaron una estructura poco maleable con presencia de fracturas irreversibles, mientras que los experimentales mejoraron su estabilidad física, permitiendo flexibilidad y estiramiento. Las proporciones debían ser las óptimas junto con el tratamiento previo de sonicación para la mejor ruptura y separación de gránulos de almidón, así como la agitación y el tratamiento térmico.

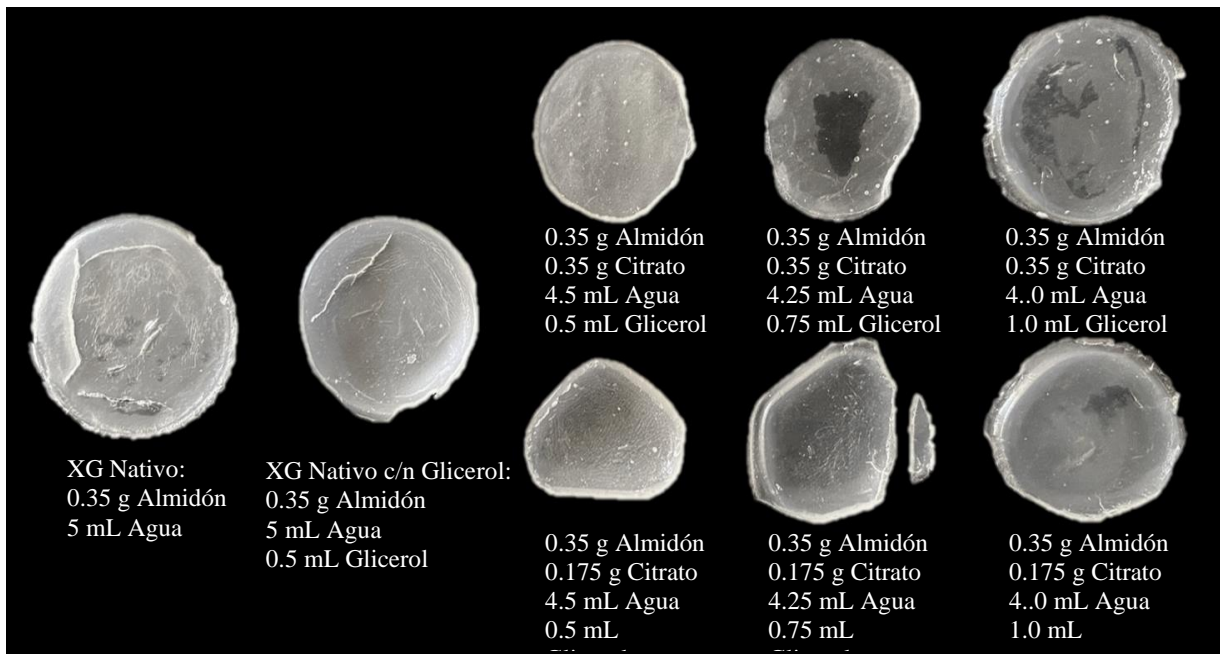


Figura 9. Efectos físicos debido a la adición de plastificantes en el estudio preliminar de síntesis de hidrogeles de almidón.

Partiendo de una serie de combinaciones experimentales en base a los factores de concentración de almidón, efecto de plastificantes, tipo y tiempo de tratamiento térmico, acción mecánica, tiempo de almacenamiento y dimensión de contenedores se obtuvo la síntesis de cinco muestras de hidrogeles físicamente estables (Tabla 3). Los hidrogeles seleccionados no presentaron erosión (separación en capas laminares ni suspensión de partículas) aparente en disoluciones de pH ácido (2, 3 y 4) durante 3.5 h.

Tabla 3. Factores óptimos para la síntesis de hidrogeles aniónicos a base de almidón de triticale

Etiqueta	Concentración				Tratamiento Térmico (Baño de Agua, 90°C±1)	Agitación Magnética	Sonicación
	Almidón (g)	Citrato (g)	Glicerol (mL)	Agua (mL)	Tiempo (min)		Tiempo (min)
Nativo	0.35	-	0.50	4.50	9		
I	0.25	0.125	0.50	4.50	13		
II			0.50	4.50	9	20	30
III	0.35	0.175	0.75	4.25	9		
IV			1.00	4.00	12		
V	0.35	0.35	0.50	4.50	9		

Proporción de almidón: I (5% p/v), II-V (7% p/v).

Proporción Almidón:Citrato I-IV(1:05),V (1:1).

En la síntesis fue fundamental observar las características físicas del hidrogel durante y después de su formación, porque son materiales dinámicos que presentan movimientos contráctiles para su estabilización (Larrea-Wachtendorff, Del Grosso & Ferrari, 2022), siendo el tratamiento térmico (90°C) y el tiempo de almacenamiento en refrigeración (120 h/5°C) los factores relevantes a controlar, mismos que permitieron los procesos de gelatinización y retrogradación característicos. La refrigeración (5°C) durante 120 h permitió que los hidrogeles presentaran un grosor y diámetro de $\sim 6.09 \pm 0.52$ mm y $\sim 39 \pm 0.16$ mm respectivamente, dimensiones que posteriormente se redujeron en 2.74 ± 0.47 y 31.08 ± 3.91 mm debido al efecto de retrogradación en temperatura ambiente (25°C) durante un mes (Fig. 10). A pesar de que los resultados fueron aceptables es necesario optimizar el proceso de síntesis para lograr una estable retrogradación mientras se reduce el tiempo de almacenamiento el cual es una desventaja en estos tipos de materiales naturales.

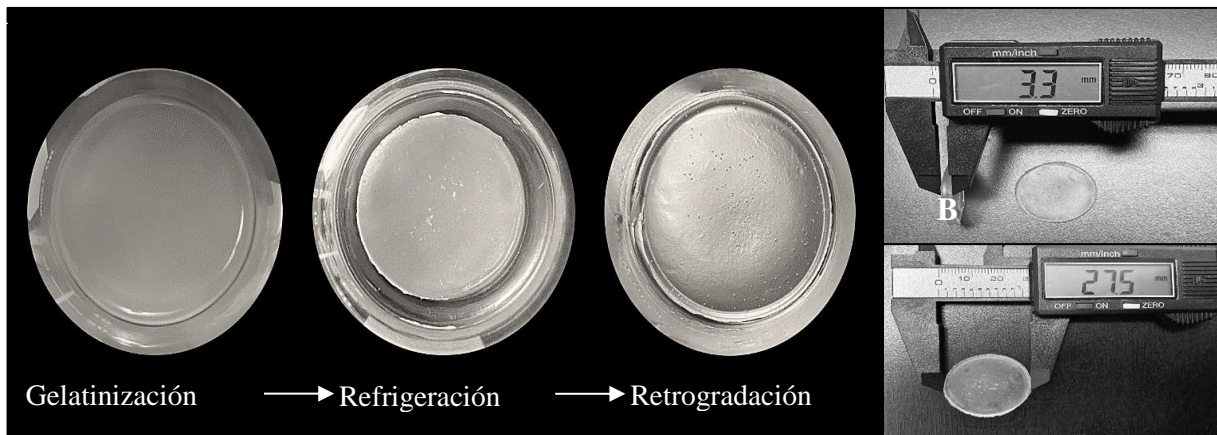


Figura 10. Cambios de un hidrogel aniónico de almidón de triticale debido a la refrigeración, retrogradación y almacenamiento a 25 °C. ^AEfecto de la gelatinización y retrogradación. ^BDimensión (mm) de grosor y diámetro después de un mes de almacenamiento a 25°C.

En la suspensión de almidón el agua presenta el mayor potencial químico, siendo atraído a las cadenas poliméricas de los gránulos por la interacción puentes hidrógeno y fuerzas Van Der Waals, permitiendo una primera atracción dentro del sistema (Fennell & Huyghe, 2019). El proceso de gelatinización comenzó con la aplicación de energía térmica a los gránulos de almidón en la suspensión para la absorción y retención del agua, presentándose un proceso endotérmico. En las zonas amorfas del gránulo el enlace intermolecular entre cadenas amilosa es débil, en donde el efecto de su ruptura debido a temperatura debajo de la T_g (generalmente menor a 60°C) resulta en una mayor movilidad de las cadenas permitiendo así la exposición de sus grupos hidroxilo que posibilitan la interacción con agua mediante puentes hidrógeno (Ratnayake & Jackson, 2007; Ratnayake & Jackson, 2008; Fennell & Huyghe, 2019).

Después de la dispersión de las cadenas de amilosa las hélices empaçadas de amilopectina se vuelven más susceptibles, sin embargo, la fase cristalina seguiría intacta. A una temperatura mayor al T_g (arriba de 60°C) se presenta la desintegración del arreglo paralelo helicoidal de las cadenas ramificadas de amilopectina, que por la mayor energía cinética del agua se forman puentes hidrógeno con las cadenas dispersas, perdiendo así las zonas cristalinas en un proceso irreversible y permitiendo la retención de agua (Tako *et al.*, 2014; Fennell & Huyghe, 2019;

Donmez *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021). El movimiento del agua puede ser gobernando por su potencial químico motriz en un intento de encontrar la estabilidad mediante un rearrreglo con las cadenas de amilosa y amilopectina (Desam *et al.*, 2018; Donmez *et al.*, 2021).

La gelatinización puede verse afectada por la proporción almidón:agua, así como la temperatura, por lo que si esos parámetros no son bien equilibrados no se logra una correcta gelatinización, la cual puede afectar en la retrogradación (Alcázar-Alay & Meireles, 2015). El tratamiento hidrotérmico de 90°C es un proceso no destructivo que no solamente permitió la gelatinización de los gránulos de almidón sino también su modificación, donde la elevada cantidad de grupos hidroxilo de las cadenas poliméricas permitió la formación de enlaces covalentes entrecruzados con citrato. La formación del sistema aniónico fue confirmada mediante las técnicas de caracterización y difusión, la cual es discutida en los apartados siguientes. Adicionalmente, la modificación del almidón con citrato ha sido ampliamente estudiada para la obtención de hidrogeles y películas, reportando un amplio rango de temperatura (80-165°C) debido a las diferentes formas experimentales del proceso (Wing, 1996; Xie & Liu, 2004; Tharanathan, 2005; Reddy & Yang, 2010; Halpern *et al.*, 2013; Ma *et al.*, 2015; Duquette *et al.*, 2019).

El mecanismo para la obtención del hidrogel aniónico se basó en una reacción de esterificación, donde dos grupos carboxilo de una molécula de citrato permite la formación de dos esteres mediante su interacción con grupos hidroxilo expuestos del almidón (Duquette *et al.*, 2019). El producto de entrecruzamiento se conoce como citrato de almidón entrecruzado y su formación comienza cuando cierta cantidad de energía posibilita la formación de una molécula de citrato a citrato anhidro, el cual en un primer paso es fácilmente atraído a las unidades anhidroglucosas de cadenas poliméricas debido a los grupos hidroxilo que permitirán una primera reacción de esterificación; el producto resultante se conoce como citrato de almidón. Con la continua absorción energética se produce la segunda reacción de esterificación resultando en una molécula diéster llamada citrato de almidón entrecruzado (Wing, 1996; Tharanathan, 2005). La molécula final contendría un grupo carboxilo que funcionaría como el sensor de pH, permitiendo el hinchamiento por arriba de aun $pK_a \sim 3.1, 4.7$ ó 6.4 , principalmente en un pH alcalino, debido a la repulsión iónica que se creará entre las cadenas poliméricas. En la Fig. 11 se presenta una ilustración básica de la esterificación entre el citrato y almidón.

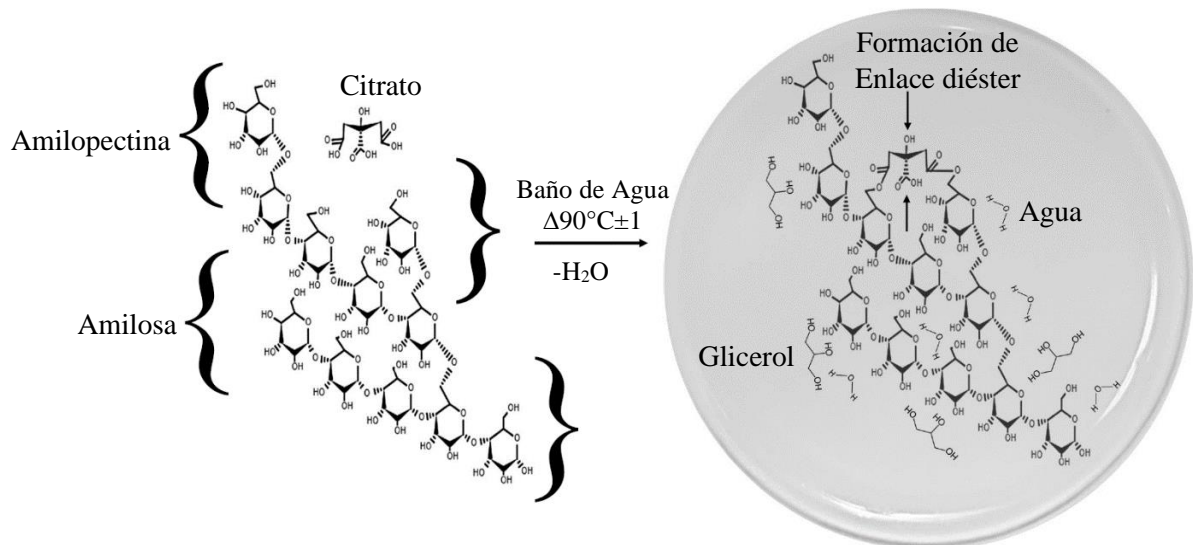


Figura 11. Interacción molecular hipotética en el hidrogel aniónico de almidón de triticale. Adaptación modificada de reacción de almidón-citrato a partir de Wing (1996) y Tharanathan (2005).

Dentro del hidrogel coexiste un sistema complejo de reacciones debido a las diferentes posibilidades de reacción con los grupos hidroxilo de almidón y glicerol. Considerado lo anterior, el citrato pudo reaccionar mediante esterificación con el glicerol, donde dicho entrecruzamiento ya ha sido reportado en temperaturas de $90\text{-}130^{\circ}\text{C}$ (Halpern *et al.*, 2013). Si este tipo de esterificación predominará no existiría una sensibilidad pronunciada o distinguida entre las liberaciones en los diferentes sistemas de pH debido a que las cadenas poliméricas del almidón no presentarían un estrés iónico significativo para la liberación en medio alcalino (Rizwan *et al.*, 2017). A pesar de las conjeturas anteriores la formación del sistema aniónico (mediante el almidón citrato) fue confirmada después mediante un 99% de confianza con el ensayo de sensibilidad al factor de pH mediante el comportamiento difusivo (Etapa III, pg. 94).

Considerando que la temperatura y el tiempo de calentamiento pueden variar para hacer óptimo el entrecruzamiento, se utilizó una temperatura de 90°C debido a que se observó que la cantidad de materia permitía la presencia del vapor de agua en forma de burbujas en el contorno de las muestras de hidrogel, representativo de la deshidratación debido a una mayor colisión energética en el sistema, sin embargo, el glicerol pudo aumentar la energía cinética de la suspensión de almidón debido a su alta capacidad térmica conductiva, la cual ya ha sido reportada otros sistemas de almidón de triticale (Correa-Pacheco *et al.*, 2014) permitiendo una movilidad en las

moléculas de agua sin necesidad de mayores temperaturas, donde se presentaría una mayor energía cinética que en los puentes hidrógeno, permitiendo deshidratación.

De manera similar, Ratish, Rifna & Mahendran (2018) estudiaron diferentes temperaturas de gelatinización (40-100 °C) en proporciones de 5-15% (p/v), concluyendo que la temperatura de gelatinización de 90 °C lograba una mejor estabilidad en los hidrogeles y xerogeles de almidón de trigo. Temperaturas mayores o de tratamiento térmico directo pueden afectar las muestras debido a que son materiales delicados y fácilmente deformables, los cuales pueden presentar sinéresis (Panja, Dietrich & Adams, 2022). La combinación de temperatura, presión y el tiempo permite obtener un rango de interacciones poliméricas posibles donde el material no se encuentra en estado de equilibrio (Flory, 1953). En teoría, considerando lo anterior, es de suponer que después del proceso de gelatinización el hidrogel presentaría una entalpía, potencial químico y entropía positivos con tendencia a un recambio estructural para lograr estabilizarse mediante el proceso de retrogradación.

La retrogradación es una propiedad del almidón de recambio estructural (recristalización) mediante enlaces intra e intermoleculares entre las cadenas poliméricas que procede después de la gelatinización, en donde los hidrogeles tienden a mejorar sus propiedades mecánicas (Tako *et al.*, 2014; Soni *et al.*, 2020; Trambitski, Kizinievič & Kizinievič, 2022). Algunos autores atribuyen dicha estabilidad a las temperaturas de almacenamiento en la retrogradación, las cuales condicionarán sus propiedades reológicas; otros postulan que las proporciones amilosa/amilopectina son las que gobiernan la influencia de una mejor reticulación en la retrogradación, principalmente una mayor cantidad de amilosa (Pizzocolo, Huyghe & Ito, 2013; Alcázar-Alay & Meireles, 2015). Se observó que la retrogradación en condiciones de refrigeración (5°C) no solo mantuvo la humedad si no también evitó la ruptura de los hidrogeles, sin embargo, el proceso para lograr su maleabilidad requirió de una duración aproximada de 120 h. Por otra parte, la retrogradación a condiciones de temperatura ambiente requirió un aproximado de 24 h, sin embargo, fue más frecuente y pronunciada la fractura superficial de los hidrogeles.

Li & Hamaker (2021) estudiaron el efecto de la retrogradación de almidón de sorgo en refrigeración (-20°C y 4°C) y temperatura ambiente después de 120 h de almacenamiento; de manera similar, sus resultados apuntaron que el almacenamiento en refrigeración permitía una mejor estabilidad viscoelástica en base a la interacción inter e intramolecular de las cadenas poliméricas, pero con menor estabilidad térmica. Las cadenas lineales de amilosa permiten la recristalización de manera más rápida en comparación con la amilopectina (Martinez *et al.*, 2018; Donmez *et al.*, 2021). En base a la observación y los estudios precedentes, la refrigeración permite un mayor acercamiento molecular entre las cadenas donde una mayor formación de doble hélice de las cadenas de amilosa se presenta, permitiendo un mejor desarrollo viscoelástico (Soni *et al.*, 2020; Li & Hamaker, 2021).

Se ha reportado que las fracturas pueden ser ocasionados por la interacción entre cadenas cortas y largas de amilopectina, donde las cadenas cortas tienden a separarse y disipar energía en forma de ruptura superficial (Sun *et al.*, 2012). Una conjetura sería que no solo la refrigeración permite mayor acercamiento molecular si no también la humedad relativa en un cierto tiempo de almacenamiento, donde la menor presión de vapor de agua superficial permitiría un reacomodo de cadenas poliméricas más favorable, que en comparación con la temperatura ambiente las cadenas sufrirían un acomodo abrupto y una leve tensión disiparía energía. Se ha mencionado que las fracturas son consecuencias de la tensión producida por la interacción entre las fases del gel, agua y aire (Mac Donald & Ravichandran, 2020). En el proceso de retrogradación es posible que el agua superficial se desplace a través de los poros mediante tensión capilar debido a las fuerzas adhesivas de las moléculas de agua, permitiendo que el hidrogel sea más estable y elástico. Se reporta que la tensión capilar en poros de <20 nm ocasiona grietas y fracturas irreversibles en hidrogeles (Hench, 1990). Dicho desplazamiento molecular puede ser debido a cambios de energía interna del hidrogel, considerando que es un sistema termodinámico abierto intentando llegar a su equilibrio con el ambiente mediante el intercambio de energía y materia. Diversas teorías en base de mecánica estadística y continua han intentado descifrar las fuerzas químicas que producen los cambios mecánicos de volumen de deformación y contracción del hidrogel, presentándose una dinámica multivariada de naturaleza no lineal compleja y escasamente descifrada (Bertrand *et al.*, 2016; Fennell & Huyghe, 2019).

Morfología y Caracterización Físicoquímica de los Hidrogeles

Análisis de Enlaces y grupos funcionales mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Al analizar los espectros infrarrojos de los hidrogeles extrapolados con los espectros de la materia prima (Fig. 12) se pudo confirmar la presencia de sus enlaces característicos, los cuales presentaron mayor intensidad de absorbancia (Fig. 12A). Nuevas bandas se presentaron en el rango de longitud de onda 1721-1755 cm^{-1} . Dentro de los grupos funcionales y enlaces correspondientes en los hidrogeles se presentaron grupos -OH (3300-3500 cm^{-1}) en conjunto con los enlaces C-H—O-H (2800-2950 cm^{-1}) debido a un estiramiento vibracional causado por los grupos hidroxilo en la formación de puentes hidrógeno, posiblemente con más fuerza de interacción con las moléculas de agua y/o las cadenas poliméricas (Kizil, Irudayaraj & Seetharaman, 2002; Aghazadeh *et al.*, 2018), por esa razón es menor su intensidad en comparación con el glicerol, donde la menor intensidad de transmitancia para dichos enlaces se observó en los hidrogeles II y V (Fig. 12A). De manera similar, se presentaron enlaces sencillos C-H (1200-1400 cm^{-1}) y C-O (900-1200 cm^{-1}) representativos del glicerol y almidón (Jiugao, Ning & Xiaofei, 2005; Luo *et al.*, 2021).

En todos los hidrogeles fue posible observar la mayor intensidad en la vibración debida al doblamiento de enlaces C-OH y C-O dentro del rango de 500-1220 cm^{-1} (Arslan *et al.*, 2020), en comparación con el almidón, lo cual es puede ser atribuido a la disminución de la zona cristalina después del proceso de gelatinización, donde el agua y el glicerol penetran entre las cadenas poliméricas del almidón; esto es observable con el hidrogel nativo, el cual presentó una banda intensa en 1639 cm^{-1} representativa de la retención de agua en forma de grupos hidroxilo entre las cadenas de amilosa (zonas amorfas) del almidón.

Por otro lado, se presentó con mayor intensidad en los hidrogeles I-V la vibración del enlace -C=O (1721-1750 cm^{-1}) representativo del citrato (Jiugao, Ning & Xiaofei, 2005). En los hidrogeles dicho patrón de banda vibracional fue más definido en comparación con el citrato, el cual presentó una banda bimodal (Fig. 12B). Es posible observar la falta de dicha banda en el hidrogel nativo, por lo que se confirma que no existe presencia del enlace carboxilo. Por otra

parte, se presentó una mayor cantidad de agua dentro de la zona amorfa. El hidrogel V contenía la mayor cantidad del agente entrecruzante citrato y presentó la mayor transmitancia vibracional debido a grupos carboxilo (Fig. 12A), sin embargo, los resultados de difusión (Tabla 6) mostraron que las liberaciones no correspondían a la sensibilidad de pH, por esta razón es probable que el entrecruzamiento glicerol-citrato fuera el más pronunciado en base a que presentó una mayor reducción de intensidad en su banda -OH en comparación con los demás hidrogeles. Adicionalmente, el estudio de Halpern *et al.* (2013) reportó la banda por entrecruzamiento de glicerol-citrato en 1724 cm^{-1} , reforzando esta teoría, y apoyado por los resultados TGA/DTG (Etapa II, pg. 72), en donde este entrecruzamiento permitió una mejor estabilidad térmica en comparación con los hidrogeles sensibles al factor de pH, ya que el entrecruzamiento almidón-citrato afectaría la estabilidad térmica del almidón nativo. En base a lo anterior, el espectro FT-IR confirma que las formulaciones, así como los tratamientos necesitan ser óptimos para lograr la estabilidad del biomaterial y que su sensibilidad al factor de pH dada por el entrecruzamiento correcto.

En comparación, los hidrogeles I, III y IV mostraron fuerte intensidad debido a la vibración -C=O del enlace éster, así como en los enlaces -OH, donde los resultados de difusión confirmaron sus sensibilidades al pH. De manera similar, se han publicado dichos espectros de entrecruzamiento en cadenas poliméricas y citrato en hidrogeles a base de almidón en base a lo reportado por Xie *et al.* (2006), Reddy & Yang (2010) y Duquette *et al.* (2019), confirmando así los resultados de la síntesis de tres hidrogeles aniónicos mediante FT-IR.

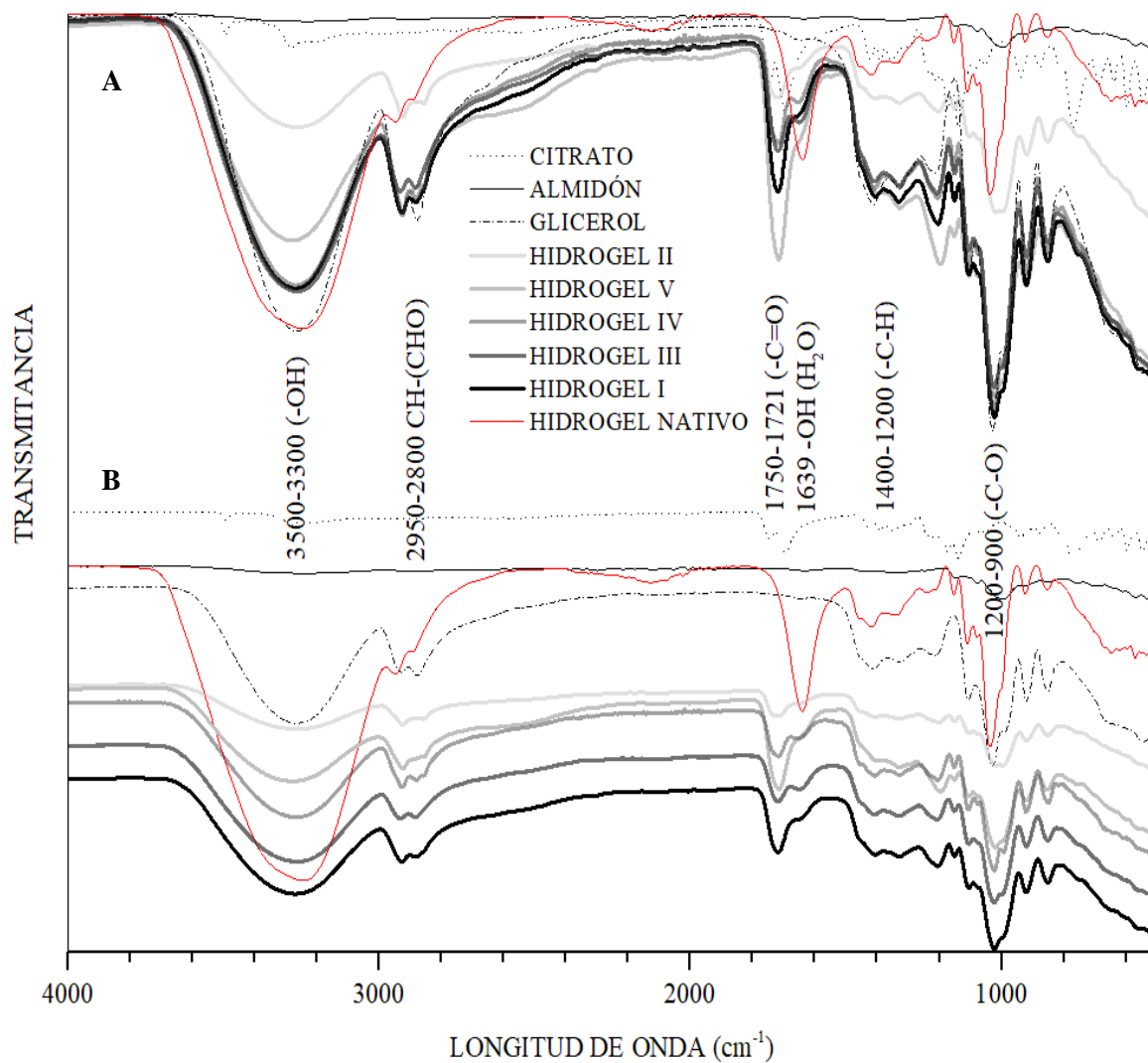


Figura 12. Espectro FTIR de reflectancia atenuada de grupos funcionales en hidrogeles y materia prima. ^AEspectros extrapolados. ^BEspectros aislados.

Estabilidad térmica y energía de activación de la reacción de degradación térmica en base al análisis termogravimétrico (TGA/DTG)

En la Figura 13 se ilustra el termograma y la derivada de las curvas termogravimétricas de los hidrogeles y materia prima obtenidas por TGA, mientras que en la Tabla 4 se presentan los análisis termogravimétricos junto al parámetro cinético de energía de activación (E_a) de reacción de termodegradación. De manera general, en todos los materiales se presentó la degradación térmica por deshidratación (ruptura de puentes hidrógeno del agua libre), representada por una curva de caída dentro del rango de 26-118°C.

El glicerol fue la materia menos termoestable con caída de porcentaje de peso en 105-203°C, presentando en dos curvas de degradación bien definidas en el análisis DTG (Fig. 13B); se ha reportado que la primera curva de caída en 105-153°C (~16% de degradación) representa trazas de humedad y metanol en la muestra a pesar de ser un producto puro el cual debería presentar solamente la segunda curva en 165-203°C, representada por la mayor pirolisis de la muestra (~79%) y E_a de 81.02 kJ/mol (Dou *et al.*, 2009; Castelló, Dweck & Aranda, 2011; Almazrouei, Samad & Janajreh, 2017). En el citrato se encontró una fuerte curva endotérmica por caída de peso definida en 157-252°C (~48% degradación), donde el primer proceso endotérmico es debido al cambio estructural por el punto de fusión, el cual ha sido reportado en 153°C; arriba de los 157°C el proceso de descomposición inicia y termina en los 252°C con una E_a de 124.89 kJ/mol (Barbooti & Al-Sammerrai, 1986; Reda, 2011).

El almidón de triticale fue el material más termorresistente con una curva de caída de peso definida e intensa en un rango de temperatura de 272-350°C, con degradación del ~50% dentro del pico máximo en 315°C con E_a de 126.75 kJ/mol (Tabla 4). Estos resultados fueron similares, pero no mejores que los rangos de termorresistencia reportado en almidones de arroz (274-350°C, E_a 123.733-171 kJ/mol), trigo (286°-350° C, E_a 130.139 kJ/mol), papa (285-346°C, E_a 66.542-204 kJ/mol), maíz (290-347°C, E_a 144-158-197 kJ/mol), cassava (297-344°C, E_a 144-188 kJ/mol) (Guinesi *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2010; Wahyuningtiyas *et al.*, 2017; Lv *et al.*, 2019; Pan *et al.*, 2019; Pięłowska *et al.*, 2020), en los cuales se reporta que en el almidón existen dos curvas de degradación; la primera por deshidratación y la segunda es debida a la disrupción de enlaces glucosídicos entre las cadenas poliméricas.

Como se ha descrito en las previas caracterizaciones, la relación y las características de amilosa/amilopectina es importante para la optimización en la obtención y funcionalidad de los productos derivados del almidón, sin embargo, se ha reportado que ni la cristalinidad ni el tamaño del gránulo están correlacionadas significativamente con la estabilidad térmica, pero el incremento de amilosa si promueve la degradación térmica (Liu *et al.*, 2012). La primera etapa de la pirolisis se debe a la despolimerización de las cadenas, seguido de la descomposición de los anillos, y finalmente la carbonización (Wu *et al.*, 2019; Pięłowska *et al.*, 2020). La amilosa es la cadena polimérica menos termorresistente, por lo que la inicial caída de peso por despolimerización es debida a la menor estabilidad del enlace α -1,4, principalmente en cadenas de menor peso molecular. Seguidamente el efecto se presentaría en el enlace glucosídico α -1,6 presente en la amilopectina (Liu *et al.*, 2010). Si bien existen reportes recientes sobre la caracterización térmica del almidón de triticale mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y reómetro híbrido (RH-2), los estudios solo alcanzaron temperaturas de gelatinización ($\sim 60^{\circ}\text{C}$) (Cornejo *et al.*, 2019; Ruiz-Saenz *et al.*, 2020). Por otra parte, el estudio térmico mediante TGA/DTG fue reportado para la paja (tallo de cereal deshidratado y separado del grano) de triticale, el cual contiene mezclas poliméricas y diversa biomasa de bajo peso molecular que permiten una mejor termorresistencia ($200\text{-}400^{\circ}\text{C}$) con elevada E_a ($176.1\text{-}213.6$ kJ/mol) (Ross & Godfrey, 2012). Por lo anterior y en base a una revisión bibliográfica en las bases de datos Google Scholar y Scopus utilizando las frases claves “triticale starch hydrogel TGA DTG” “triticale hydrogel TGA characterization”, se confirmó la falta de estudios de cinética de degradación térmica del almidón de triticale, donde el termograma TGA/DTG y la E_a de reacción para su degradación térmica no habían sido reportados hasta la fecha (marzo, 2022) y la publicación del presente estudio.

Los hidrogeles a base de almidón de triticale exhibieron cuatro curvas endotérmicas características entre $115\text{-}393^{\circ}\text{C}$ con energías de activación $E_a \sim 1.4\text{-}38.09$ kJ/mol (Tabla 4). Similar al estudio reciente reportado por Meng *et al.* (2020) donde hidrogeles a base de almidón de tapioca esterificados con trimetafosfato de sodio presentaron menor estabilidad térmica que el almidón nativo y el modificado, con una curva de mayor degradación con temperatura inicial (T_o) $\sim 260^{\circ}\text{C}$, temperatura final (T_f) $\sim 370^{\circ}\text{C}$, pero la temperatura de pico máximo (T_p) debajo de 300°C , más bajo en comparación con los hidrogeles a base de almidón de triticale ($T_p \sim 320.86$ -

332.27°C). Adicionalmente, la esterificación con citrato es una opción mucho más económica que el trimetafosfato de sodio, así como el triticale una opción más sustentable y reconocido como material altamente renovable por su bajo valor agrícola (Ross & Godfrey, 2012).

El almidón como la materia más termorresistente, presentó un comportamiento de porcentaje de degradación térmica de peso similar a los hidrogeles después de la temperatura final de las curvas (79% de degradación en $T_f = 362^\circ\text{C}$ y ~77-85% en $T_f = 362^\circ\text{C}$, respectivamente), sin embargo, los hidrogeles presentaron degradaciones iniciales desde temperaturas más bajas, pero con curvas de caída de peso menos pronunciadas (Fig. 13). Por otro lado, la E_a de los hidrogeles fue menor que en el almidón y esto puede ser debido al previo proceso de gelatinización en los hidrogeles, donde posiblemente el agua y el glicerol influenciaron en la separación de las cadenas del polisacárido quedando retenidas entre las mismas mediante el proceso de retrogradación. Apoyando la suposición previa, en el estudio de Correa-Pacheco *et al.* (2014), la adición de glicerol en películas que contenía almidón de triticale/almidón de papa/PLA provocó un aumento significativo en la conductividad, difusividad y efusividad térmica.

La principal observación en el análisis de térmico fue que en los hidrogeles entrecruzados en su mayoría por almidón-citrato (I, III y IV) (confirmado después mediante su sensibilidad al pH, Tabla 6, pg. 101), presentaron menor estabilidad térmica, en donde la adición de glicerol libre afectó aún más su resistencia. Al contrario, los hidrogeles entrecruzados en su mayoría por glicerol-citrato (HG II y V) presentaron la mayor estabilidad térmica. La degradación térmica del entrecruzamiento glicerol-citrato reportada por Halpern *et al.* (2013) se presenta en una primera curva de $T_o \sim 200^\circ\text{C}$, $T_p \sim 210^\circ\text{C}$ y 265°C y $T_f \sim 295^\circ\text{C}$, seguido de una segunda curva en $T_o \sim 310^\circ\text{C}$, $T_p \sim 345^\circ\text{C}$ y $T_f \sim 360^\circ\text{C}$, similares a la 3^{ra} Curva y 4^{ta} Curva experimental (Tabla 4), sin embargo, no se descarta la existencia de este entrecruzamiento, pero si en menor proporción en los hidrogeles sensibles a pH debido a que los resultados son similares. Una posible explicación razonable para estos comportamientos es que el entrecruzamiento glicerol-citrato permite una mayor estabilidad térmica debido a la menor modificación entre las cadenas del polisacárido, mientras que el entrecruzamiento almidón-citrato que modifica las cadenas del almidón disminuyendo su estabilidad térmica, pero otorgando la sensibilidad de pH. No obstante, los DTG de glicerol-citrato (Halpern *et al.*, 2013) y almidón-citrato-glicerol (Holser, 2008) son similares, lo cual hace difícil su correcta identificación.

Se ha reportado ampliamente que la modificación química del almidón reduce la estabilidad térmica en comparación con almidones nativos debido a los nuevos enlaces con diferentes grupos funcionales (Liu *et al.*, 2012; cc), y por modificaciones físicas de extrusión que reducen la temperatura de gelatinización y vítrea (65.67°C y 47.35°C, respectivamente) en comparación con el almidón de triticale no modificado (66.8°C y 36.6°C) (Ruiz-Saenz *et al.*, 2020). Un estudio reciente demostró que el entrecruzamiento con citrato (5-20% P/p) en películas a base de almidón/quitosano no presentó diferencia en la estabilidad térmica (T_p 279.2°C) comparado con la película no entrecruzada (T_p 281-284°C) (Wu *et al.*, 2019), similar a los resultados del presente estudio, donde la termorresistencia y el parámetro cinético de la degradación son similares entre el hidrogel nativo y los experimentales (Tabla 4). Duquette *et al.* (2019) reportaron que hidrogeles a base de almidón maíz entrecruzados con citrato presentaban una mejor estabilidad térmica (378°C, 50% degradación) que el almidón nativo (306°C, 50% degradación). A pesar de esto, su estudio reportó solamente el termograma DTG el cual no permite la confirmación de la pérdida de peso, ya que se observa un patrón similar en las curvas de caía con los reportados en la Tabla 4 para los hidrogeles de almidón de triticale. Adicionalmente estudiaron el entrecruzamiento del almidón con ácido itacónico y reportaron (solamente de manera textual) que el entrecruzamiento reduce la estabilidad térmica comparado con el almidón nativo.

Diversos estudios han reportado que los productos modificados a base de almidón son menos termoestables, como el estudio de Taghi & Abdollahi (2015), donde la película de almidón/alcohol polivinilo presentó menor energía de activación de degradación térmica comparado con el almidón (76-81 kJ/mol y 158-160 kJ/mol, respectivamente). Se ha sintetizado una amplia variedad de polímeros seminaturales a base de almidón con aditivos sintéticos como ácido acrílico (AA) y derivados, polipropileno (PP), ácido de poliglicol (PGA), alcohol polivinílico (PVOH) (Hennink & Nostrum, 2012; Maitra & Shukla, 2014; Chen, 2020), con la finalidad de hacerlos biodegradables pero implicando procesos complejos y reactivos secundarios de nivel corrosivo en su síntesis, donde los resultados TGA muestran que la degradación térmica de estos materiales a excepción del almidón son altamente termorresistentes, sin embargo, el proceso de biodegradación por erosión solo es debido al almidón (Elvira *et al.*, 2002; Lima-Tenório *et al.*, 2015). Dichos materiales semidegradables

permiten más resistencia térmica que los hidrogeles naturales, alcanzando temperaturas finales de 360 °C y alrededor del ~80 % de degradación desde 404-460 °C (Elvira *et al.*, 2002; Ray *et al.*, 2009; Taghizadeh & Abdollahi, 2015). Un estudio reciente en hidrogeles de interés agrícola demostró que la copolimerización con acrilamida y AA en las cadenas poliméricas de almidón de papa, maíz, trigo, arroz entrecruzadas con *N,N*-metilen-bis-acrilamida (MBA) mejoraron la resistencia térmica, presentando ligeros picos de caída en temperaturas de 606-628 °C, sin embargo, en aquellos no entrecruzados con MBA exhibieron un rango de 581-640°C (Kalendova *et al.*, 2021). En el presente estudio, el hidrogel nativo presentó mayor degradación (93 %) a los 400 °C, seguido de los hidrogeles experimentales con más cantidad de glicerol (~90%) y con menor cantidad de glicerol (~87.44 %). Estos alcances térmicos para un material natural son bastante aceptables en base a la comparación con los aditivos termoplásticos no biodegradables en las mezclas con almidón.

Se ha reportado que en polímeros de polipropileno/almidón-alcohol etilvinílico disminuye la E_a para la degradación térmica del almidón desde 184 a 145 kJ/mol en un tiempo de 12 meses, mientras que para los aditivos polipropileno y alcohol etilvinílico desde 180 a 173 kJ/mol, donde los materiales siguen presentando energías de activación altas difícilmente degradables (Ramis *et al.*, 2004). De manera similar, Shogrena *et al.* (2004) demostraron que la biodegradación aplicada en mezclas de almidón/ácido poliláctico no afectó la estabilidad térmica del ácido durante un año. Por otro lado, Ruggero *et al.* (2019) estudiaron la degradación de un bioplástico comercial (Mater-Bi®) a base de almidón/ poli-butilén adipato-co-tereftalato (PBAT), considerando que el PBAT ha sido aceptado por certificaciones Europeas por su compostabilidad; los resultados de degradación térmica inicial (T_0) decrecieron después de los 45 días de descomposición por composta desde 275°C a 217°C y desde 360 a 340°C, para el almidón y el PBA, respectivamente, con caídas en la E_a de 130 a 123 kJ/mol y 208.7 a 200.4 kJ/mol. En comparación con los materiales seminaturales no biodegradables y termorresistentes, los hidrogeles a base de almidón de triticale presentaron energías de activación más bajas (24.65 a 38.09 kJ/mol) para pesos de caída bajos, pero de termorresistencia comparable dentro un rango de 115 a 393°C, y en base a que los aditivos utilizados son moléculas de bajo peso molecular donde posiblemente la constante de degradación térmica (k) sería mayor resultando en una biodegradación más rápida y amigable con el ambiente.

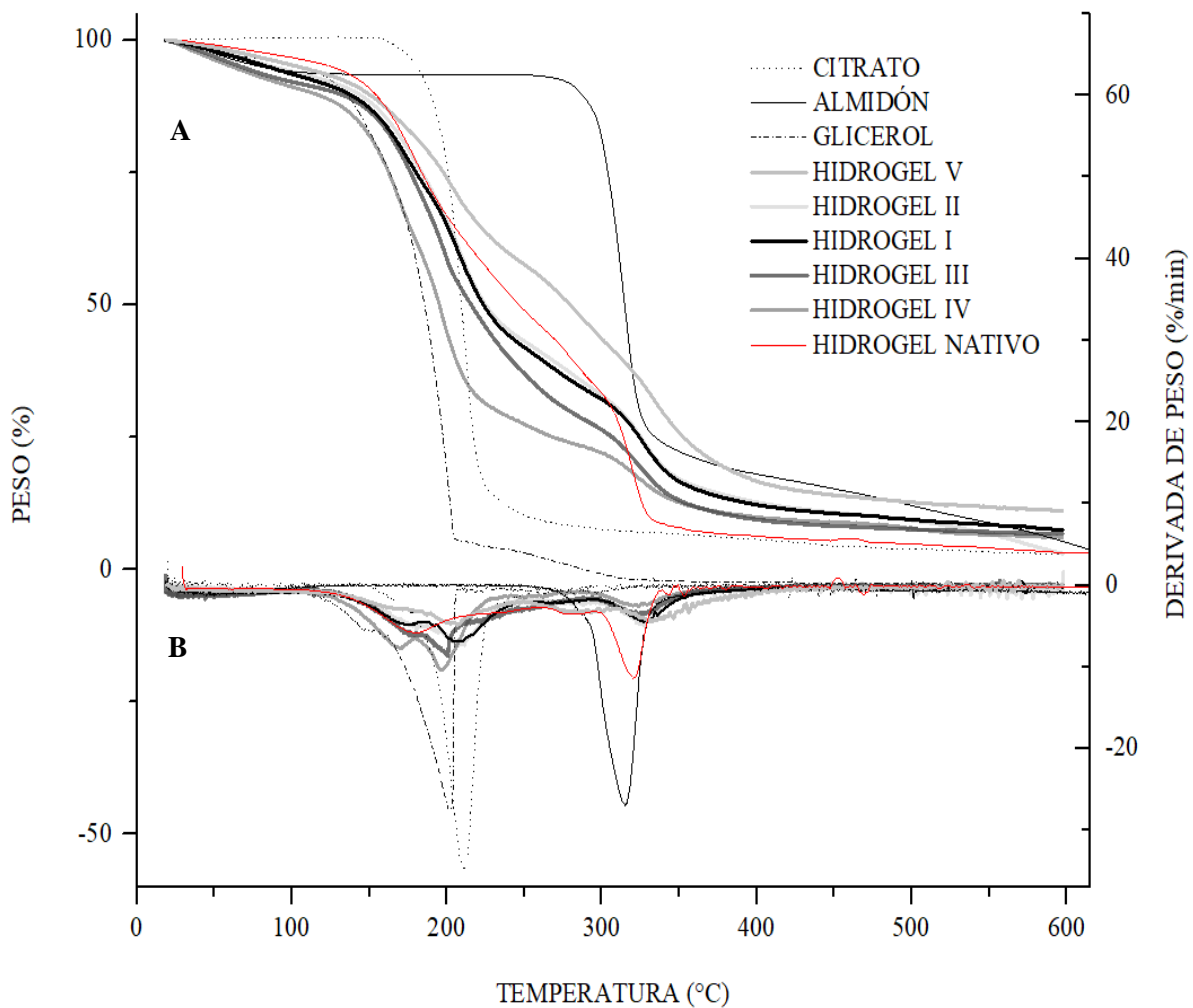


Figura 13. Cinética termogravimétrica en base a la descomposición térmica de hidrogel y materia prima. ^ACurvas termogravimétricas (TG) de pérdida de peso. ^BDerivadas de las curvas termogravimétricas (DTG) de pérdida de peso en función de la temperatura.

Tabla 5. Temperaturas de degradación de las derivadas de curva termogravimétricas ($\Delta\%w \cdot \text{min}^{-1}$) y energías de activación de hidrogeles y materia prima¹

Muestra	1 ^{ra} Curva					2 ^{da} Curva					3 ^{ra} Curva					4 ^{ta} Curva				
	T _o	T _p	T _f	$\Delta\%W$	Ea	T _o	T _p	T _f	$\Delta\%W$	Ea	T _o	T _p	T _f	$\Delta\%W$	Ea	T _o	T _p	T _f	$\Delta\%W$	Ea
Almidón	272	315.07	350	50	126.75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Citrato	157	210.1	252	48	124.89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glicerol	105	149.81	153	16	34.2	165	200.78	203	79	81.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HG Nativo	124	179.89	210	22	38.09	210	229.44	259	44	13.33	261	281.91	295	60	13.76	296	320.91	311	81	26.3
HG I	124	175.66	185	22	26.41	187	207.18	249	39	25.68	249	270.22	292	62	5.74	299	326.73	362	76	24.95
HG II	121	177.46	187	21	25.78	187	206.48	247	37	26.3	256	278.69	297	62	5.44	302	326.87	362	75	20.52
HG III	124	178.43	181	25	24.93	181	195.51	224	37	31.62	224	248.70	290	62	9.97	294	324.51	365	80	22.43
HG IV	115	169.74	179	29	28.71	180	196.43	228	51	32.48	243	249.83	264	72	1.4	297	320.86	350	81	15.69
HG V	128	180.65	190	18	24.65	190	203.84	246	27	20.66	248	285.21	308	51	13.6	311	332.57	393	66	25.61

¹T_o: temperatura inicial (°C). T_p: temperatura del pico máximo. T_f: temperatura final

$\Delta\%W$: Cambio del porcentaje de peso (porcentaje de la pérdida de peso en T_p)

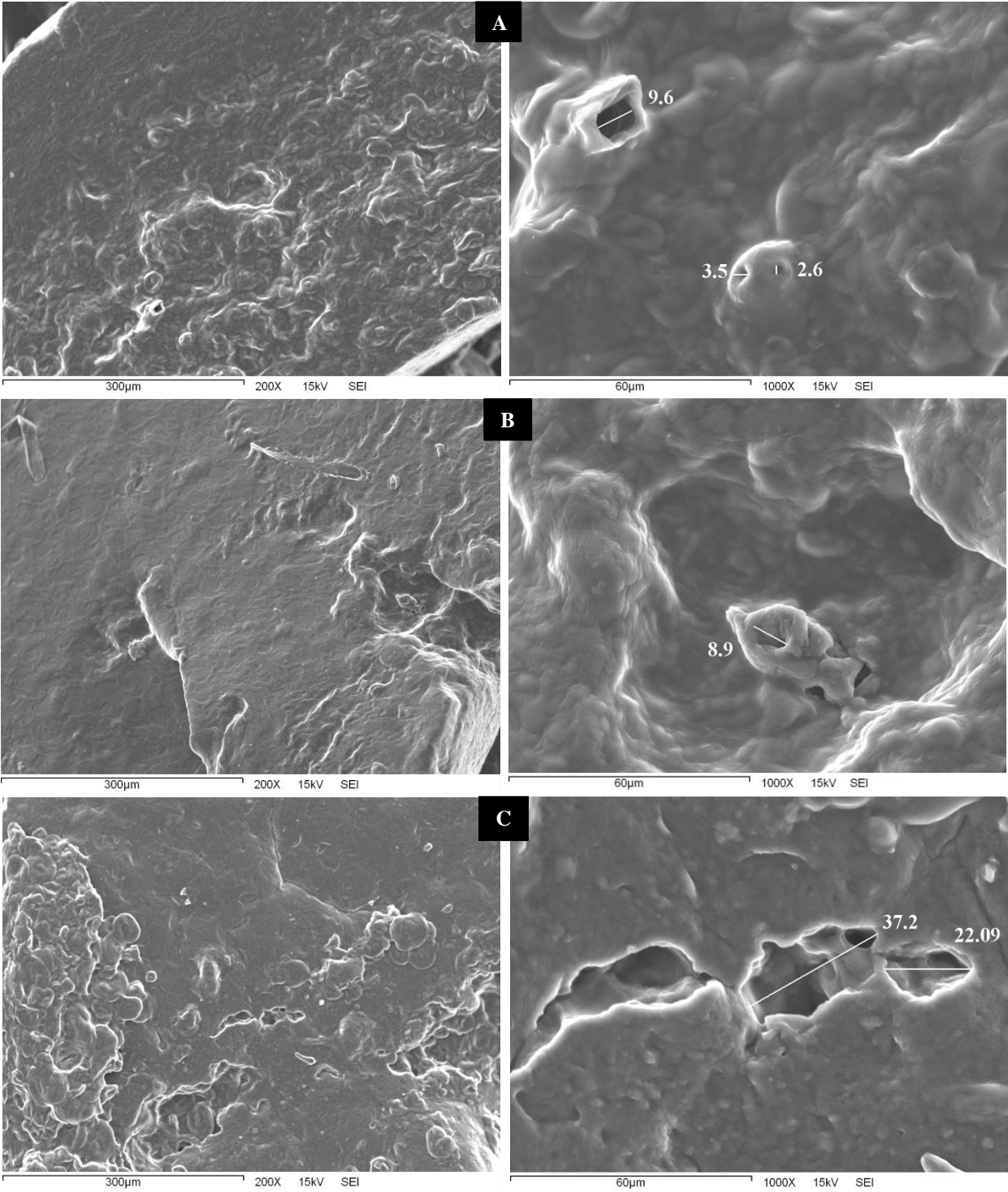
Ea: Energía de activación de descomposición térmica (kJmol⁻¹) desde T_o-T_f. Rango de R² 0.91515 ≤ 0.99923, método Coats & Refern (1964)

Análisis morfológico mediante microscopía electrónica de barrido (SEM)

Las micrografías de los hidrogeles sintetizados se presentan en versión de xerogeles liofilizados (Fig. 14). Se observó una superficie altamente irregular sin porosidad y con presencia de zonas cóncavas en ciertas áreas. En hidrogeles con menor cantidad de glicerol se encontraron pequeños microporos entre 2-13 μm (Fig. 14A, B y E), mientras que en los hidrogeles con más glicerol fue observada una mayor superficie irregular aglomerada (Fig. 14C y D, escala 300 μm). Se ha reportado que el proceso de retrogradación mediante acción del medio ambiente provoca superficies suaves en estos materiales (Zhang, Wang & Wang, 2006; Duquette *et al.*, 2019), sin embargo, es interesante la similitud superficial en la síntesis de hidrogeles seminaturales de almidón no porosos en los resultados de Zhang, Wang & Wang (2006), ya que para su síntesis se adicionó un grupo aniónico y un grupo poliglicol, siendo la única diferencia en comparación con la síntesis de hidrogeles porosos. Así mismo, superficies no porosas también fueron reportadas por Duquette *et al.* (2019) en un hidrogel natural a base de almidón entrecruzado con citrato. Además, en el estudio de Bidusky *et al.* (2018) solamente los hidrogeles entrecruzados con alto contenido de amilosa no presentaron porosidad. Se ha descrito la influencia del entrecruzamiento en la porosidad de los materiales (Hoffman, 2012) con una correlación inversa, donde un aumento en la densidad de entrecruzamiento disminuye la porosidad (Kopač, Ručigaj & Krajnc, 2020; Qureshi *et al.*, 2021). A manera de comparación, en el estudio precedente de cornejo *et al.* (2019) es posible observar la alta porosidad de hidrogeles nativos de almidón de triticales hexaploide variedad Eronga.

Por otro lado, el proceso de retrogradación en temperaturas de refrigeración pudo causar un efecto en la porosidad (Hong, Liu & Gu, 2014), esto en base al estudio de Yoon, Lee & Lim (2009) donde la retrogradación a 4°C en hidrogeles de almidón disminuyó su porosidad, misma que mejoró la resistencia enzimática a la hidrólisis por α -amilasas. De manera similar, un estudio reciente reportó que un reforzamiento con base en la retrogradación de almidón (maíz) con alto contenido de amilosa en un hidrogel de almidón/alginato permitió su resistencia al pH ácido con su resistencia a las α -amilasas para una liberación correcta de insulina en pH intestinal (Chen *et al.*, 2021). Existe interés en el control de la porosidad para la correcta difusión, debido a que en materiales no porosos o con poros de tamaño similar al compuesto difusivo puede existir impedimento estérico limitando la difusión (Lin & Metters, 2006; Wu *et al.*, 2011), sin embargo,

también ha sido reportado que el incremento en la porosidad no aumenta la liberación del bioactivo (Varghese, Chellappa & Fathima, 2014).



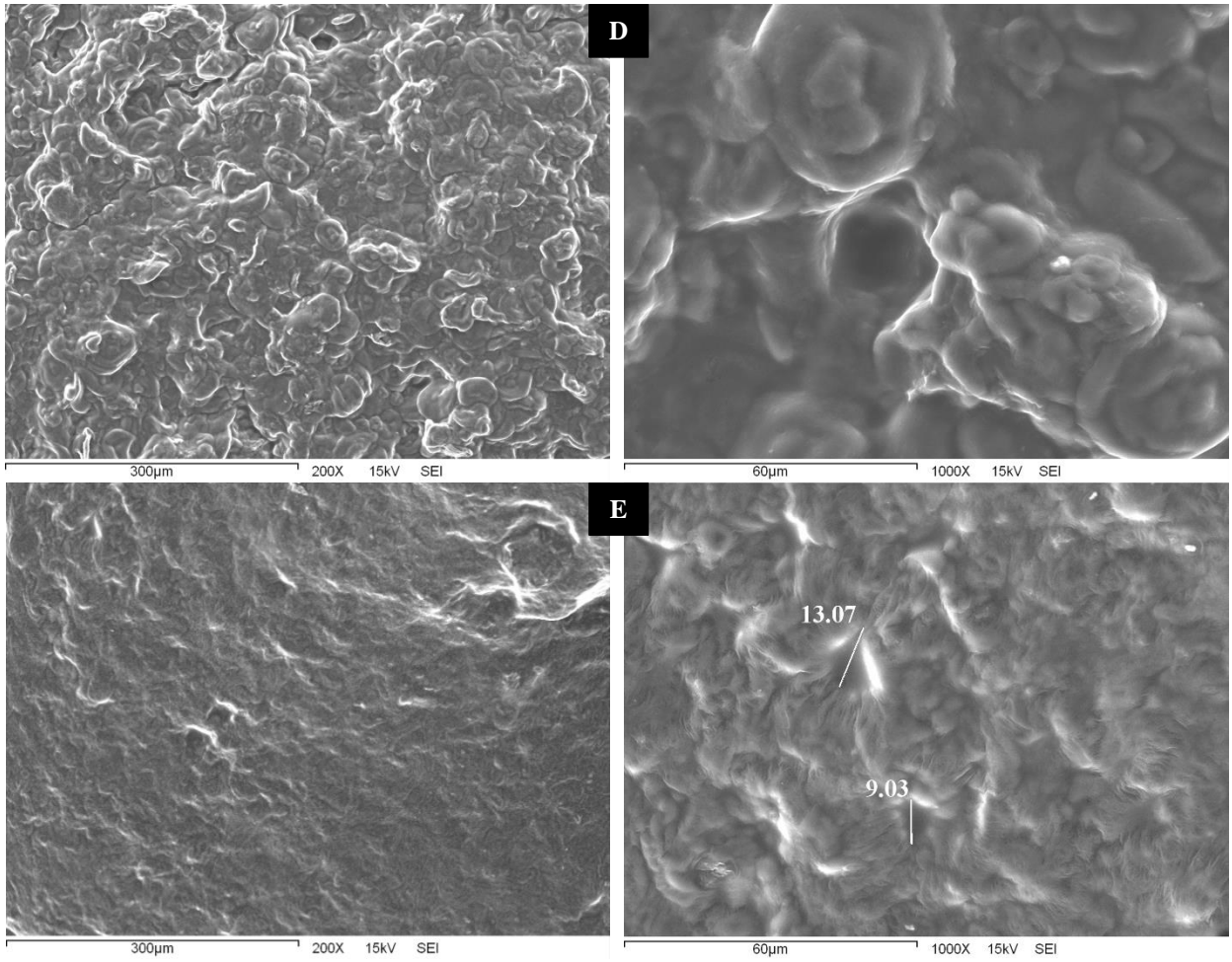


Figura 14. Micrografías de hidrogeles (versión de xerogeles liofilizados) con aumento de 200X y 1000X. ^AHidrogel I. ^BHidrogel II. ^CHidrogel III. ^DHidrogel IV. ^EHidrogel V.

Caracterización Reológica de Hidrogeles y Xerogeles

El análisis reológico permitió caracterizar la resistencia del material mediante su propiedad elástica medida por el módulo de almacenamiento G' , donde la fuerza aplicada es almacenada por el material en forma de energía, así como su viscosidad en base al módulo de pérdida G'' en forma de disipación de energía (Barnes, Hutton y Walters, 1989; Seidel *et al.*, 2001). En las Figuras 16, 17 y 18 se ilustran los perfiles obtenidos de estabilidad mecánica-viscoelástica de las versiones de geles (24 h retrogradación) y xerogeles (720 h retrogradación) mediante barridos de frecuencia, deformación y tiempo, respectivamente. En todos los análisis se observó una tendencia $G' > G''$ con valores mayores en la versión de xerogeles. Los resultados de barridos para el módulo elástico (G') en geles presentaron un rango de 157-1,078 Pa, mientras que los xerogeles 3,454-55,555 Pa. Para el módulo viscoso (G'') la fuerza resistente al flujo de geles resultó entre 13-188 Pa, mientras que en xerogeles un rango de 306-14,666 Pa. En ambos materiales prevalecieron valores $\tan \delta < 1$, característico de materiales viscoelásticos (González-Estrada *et al.*, 2015; Fraja *et al.*, 2020).

El gel y xerogel son versiones de un material de igual proporción y tratamiento, los cuales deben ser analizados de manera independiente considerando que los xerogeles presentan mayor resistencia viscoelástica, resultando en mayores valores G' y G'' . El efecto de retrogradación es dependiente del tiempo (Miles *et al.*, 1985), resultando en un mayor plegamiento entre las cadenas, con mayor maleabilidad debido al mejor reacomodo del glicerol y menor cinética debido a la limitada disipación de energía por la menor cantidad de agua libre (Alcázar-Alay & Meireles, 2015; Donmez *et al.*, 2021). Estas dos moléculas de bajo peso molecular provocan la reorientación del material intentando regresar a su energía inicial de reposo, lo cual es reflejado en los valores G'' , mientras que las cadenas poliméricas resisten la tensión aportando más valor elástico (Barnes, Hutton & Walter, 1989). Por otro lado, considerando el efecto del citrato, la conjetura propuesta es una doble funcionalidad de entrecruzamiento mediante enlace éster: principal (almidón-citrato) y secundario (glicerol-citrato). El primer entrecruzamiento diéster formaría el citrato de almidón permitiendo la sensibilidad al pH, y el secundario permitiría la formación de oligómeros con glicerol que podrían resultar en ramificaciones de la cadena principal polimérica. Para la simplicidad y mejor interpretación de resultados, se compararon

los módulos de los geles/xerogeles de misma proporción almidón:citrato y tratamiento térmico, pero diferente contenido de glicerol: nativo con glicerol (blanco), II (no sensible a pH), III y IV (sensibles a pH).

Caracterización viscoelástica de geles mediante barridos de frecuencia y deformación

En geles nativos de triticale completo hexaploide sin plastificantes se presentaron valores de elasticidad inicial (G'_o) y final (G'_f) en un rango de 209-501 Pa (Cornejo *et al.*, 2019) en el barrido de frecuencia, que en comparación con el presente estudio los geles de triticale completo hexaploide adicionados con citrato y glicerol presentaron valores mayores de 455-663 y 493-675 Pa para geles sensibles a pH (gel IV y III, respectivamente) y 781-1,078 Pa para el gel no sensible a pH (gel II) (Fig. 15). Siguiendo esos resultados, en base a los menores valores $\tan \delta$ de los módulos (Tabla 5) la mayor estabilidad viscoelástica al cambio de frecuencia se presenta en los geles no sensibles al pH.

El incremento en la frecuencia de una fuerza de torsión constante aplicada a los materiales permite la separación de las partículas y la reorganización en el sentido de la fuerza aplicada. En respuesta, en el material debe influir el amortiguamiento como resistencia al movimiento de sus partículas (Barnes, 2000; Shaw & MacKnight, 2005). Considerando lo anterior, la teoría propuesta recae en la existencia del entrecruzamiento secundario glicerol-citrato, limitando la cantidad de grupos hidroxilo libres (soportado por análisis FT-IR, Fig. 12 pg.71) que aportan viscosidad (Barnes, Hutton & Walter, 1989), mientras que los geles con mayor entrecruzado principal almidón-citrato permiten mayor disipación de energía por el mayor contenido de glicerol y retención de agua libre, lo cual es respaldado y descrito en los resultados termogravimétricos (Tabla 4, pg.78). Por otro lado, se ha reportado que los módulos viscoelásticos de geles trigo disminuyen con el incremento de temperatura después de la temperatura de gelatinización ($\sim 60^\circ\text{C}$), mientras que en el arroz se mantienen constantes en un aumento de temperatura alrededor de los 80°C (Tako *et al.*, 2014). A las mismas condiciones geles de triticale hexaploide se estudiaron y se reportó que el linaje genómico completo (Eronga, genomas AABBRR) permite el incremento de ambos módulos viscoelásticos G'' , G' después de la temperatura de gelatinización y decrece a los 80°C , sin embargo, los del genoma sustituido (Yoreme, AABBDR) presentaron valores mucho más bajos los cuales decrecieron alrededor de

los 70°C (Cornejo *et al.*, 2019). Los resultados fueron menores a los reportados por Seidel *et al.*, (2001) en hidrogeles de almidón copolimerizado con carboximetilcelulosa entrecruzados con citrato y con ácido succínico, menores que los entrecruzados con ácido tartárico y similares con los entrecruzados con ácido glutárico, adípico y malónico, sin embargo, estos hidrogeles recibieron un tratamiento de retrogradación (140°C) previo a la adición de agua, por esta razón, se esperaba que a las mismas condiciones los geles de triticale presentaran mayor resistencia viscoelástica. En los barridos de deformación de geles la misma tendencia de resistencia viscoelástica prevaleció contra la mayor fuerza de deformación oscilatoria (G' , G'' y $\text{Tan } \delta$ gel II>III>IV) (Fig. 15). En la versión gelificada es posible que la cantidad de entrecruzamiento de los oligómeros glicerol-citrato ramificados en el gel II permitan una mayor resistencia debido a la dispersión más estable en comparación con los geles III y IV, que a su vez contenían más cantidad de glicerol.

Caracterización viscoelástica de xerogeles mediante barridos de frecuencia y deformación

En general el comportamiento G' y G'' fue lineal en ambas versiones del material, sin embargo, los xerogeles presentaron una mayor resistencia a tensión constante de alta frecuencia (Fig. 16) y en tensiones de deformación amplias ($\mu\text{N.m}$) (Fig. 17). En comparación, se observó una tendencia de inestabilidad en geles (estructura líquida-viscosa) debida a la inclinación al entrecruzamiento de los módulos ($G''/G'=1$). La resistencia de los xerogeles no solo puede ser retribuido al efecto de retrogradación (Barnes, Hutton & Walter, 1989), sino también al tiempo de almacenamiento en temperatura ambiente de entre 4-8 días, que en base al estudio de Smits *et al.* (2003) se favorece una interacción mayor entre las moléculas de glicerol libre con la amilosa y amilopectina mediante puentes hidrógeno, reduciendo la viscosidad y resistiendo fuerzas de tensión.

De manera contraria a los resultados de geles, el entrecruzamiento principal almidón-citrato en xerogeles sensibles a pH (III y IV) permitió una mayor estabilidad viscoelástica a la tensión con mayor frecuencia (Fig. 15), lo cual se puede apreciar en los menores valores $\text{Tan } \delta$ (Tabla 5), así como en el equilibrio de los módulos en amplias deformaciones ($\mu\text{N.m}$) con menores valores $\text{Tan } \delta$ (Fig. 17). Los xerogeles mostraron valores de G' en un rango de 5,561-21,459 Pa para altas frecuencias con resistencia a deformaciones en un rango de 8,486-34,050 $\mu\text{N.m}$.

Como se ha mencionado anteriormente, en los materiales no sensibles a pH (II) es posible un mayor entrecruzamiento glicerol-citrato, dejando más libres las cadenas poliméricas del almidón, lo cual es respaldado por los resultados de FT-IR (existencia del entrecruzamiento C=O y disminución en la vibración -OH) y TGA/DTG (materiales más termorresistentes, similar al almidón nativo), soportando más la hipótesis donde el entrecruzamiento de oligómeros limita la cohesión de las cadenas poliméricas, causando una menor resistencia a la deformación del xerogel. Adicionalmente, se presentó la tendencia más cercana de los valores $\text{Tan } \delta \sim 1$ (0.388 y 0.420) en altas frecuencias, que son retribuidos a estructuras moleculares más ramificadas (Rosalina & Bhattacharya, 2002; Kong *et al.*, 2012; Kemas *et al.*, 2017). Además, ya ha sido descrito que ciertos enlaces intramoleculares con glicerol no aportan resistencia mecánica al almidón entrecruzado (Peidayesh *et al.*, 2021).

Se ha reportado que el entrecruzamiento en geles nativos mejora sus propiedades viscoelásticas (Reddy & Yang, 2010; Biduski *et al.*, 2018), sin embargo, este debe ser óptimo para alcanzar dichas propiedades reológicas, debido a que un exceso o una densidad mínima pueden producir valores indeseables (Reddy & Yang, 2010). En un estudio del entrecruzamiento con densidad de 0.45 de hidrogeles naturales derivados de almidón, se reportó que el citrato promueve una mayor fuerza de resistencia del material a la deformación mediante un incremento en los módulos en base al análisis de frecuencia, en comparación con el ácido málico, tartárico, malónico, glutárico, succínico y adípico (Seidel *et al.*, 2001). Así mismo, se ha observado una correlación positiva entre el incremento del entrecruzamiento de densidad 0.15 con citrato y los módulos viscoelásticos de un hidrogel a base de mono-almidón fosfato promoviendo una mejor estabilidad viscoelástica en comparación con los mismos agentes entrecruzantes (Passauer, Liebner & Fischer, 2006).

El gel nativo con glicerol mostró de las más bajas resistencias viscoelásticas en ambos barridos, sin embargo, los resultados en su versión de xerogel presentaron la mayor resistencia viscoelástica de todos los materiales. Desafortunadamente, en base a los resultados, el almidón citrato no promovió la resistencia de los módulos en comparación con la adición de glicerol en la suspensión de almidón. Se cree que estos resultados no son viables comparativamente, debido a que únicamente el xerogel nativo con glicerol tuvo un tratamiento térmico de 15 min (6 min

más que los xerogeles experimentales), lo cual tiende en una posible alteración en la interpretación de resultados. De manera representativa, en la Fig 9 (Etapa I, resultado de síntesis preliminar) se ilustran los materiales comparativos en donde es posible apreciar la fragilidad de los xerogeles nativos mediante fracturas naturales. Por otra parte, una explicación recaería en la limitada movilidad de las cadenas poliméricas debido a los enlaces covalentes entre las cadenas resultado del entrecruzamiento, como ya ha sido previamente reportado (Peidayesh *et al.*, 2021).

Finalmente, es posible que en la versión de geles la cantidad glicerol libre y mayor retención de agua permitan la mayor desestabilización mecánica del material provocando una menor amortiguación. Esto explicaría el efecto antagónico del glicerol, donde en geles aporta viscosidad y disipación de energía, pero en xerogeles permite un mejor reacomodo y cohesión entre las cadenas poliméricas después del proceso de deshidratación, aportando resistencia por la formación de fuertes puentes hidrógeno, introduciéndose inicialmente en la zona amorfa de amilosa, pero de manera equitativa interactuando con las cadenas de amilopectina. Lo anterior es en base al estudio de Smits *et al.* (2003) que reportaron dicho efecto del glicerol y etilen glicol en almidón deshidratado y retrogradado, promoviendo la movilidad de las cadenas para un mejor reacomodo, donde el calentamiento permite un menor arreglo de los plastificantes en comparación con la interacción a temperatura ambiente. Ya ha sido reportado el efecto bilateral del glicerol, en donde en ciertos materiales aporta resistencia reológica (Peidayesh *et al.*, 2021), mientras que en otros los disminuye (Sun *et al.*, 2018; Larrea-Wachtendorff, Nobile & Ferrari, 2020). En base al análisis reológico recae nuevamente la importancia de las proporciones óptimas para la eficiencia de los plastificantes, donde inclusive teorías como la de Flory-Huggins han intentado explicar la interacción eficiente plastificante-polímero (Immergut & Mark, 1965). Los resultados $Tan \delta \sim 0.2$ en los barridos son similares a los hidrogeles naturales entrecruzados reportados por Seidel *et al.* (2001), sin embargo, en los materiales semisintéticos a base de almidón prevalecen valores mecánicos más resistentes (Bao *et al.*, 2019; Wei *et al.*, 2020).

Caracterización viscoelástica de geles y xerogeles mediante el barrido de tiempo

El barrido de tiempo en general se utiliza para obtener el tiempo de gelatinización (cruce de módulos $G' = G''$ o $\tan \delta = G''/G' = 1$) (Zuidema *et al.*, 2013; González-Estrada *et al.*, 2015), no obstante, debido al previo proceso de gelatinización el barrido funcionó para analizar el comportamiento de resistencia de los materiales a la deformación por la tensión oscilatoria (fuerza de cizalla) a través del tiempo mediante 0.25 Hz de frecuencia y una aplicación de tensión del 5% durante 30 min, 25°C. Sin presentar cambios drásticos en su estructura, ambas versiones de los materiales mostraron estabilidad e independencia en ambos módulos G' y G'' (Fig. 18), sin embargo, únicamente el gel I (mayor contenido de glicerol) presentó una ligera disminución en G'' en tiempos finales, traducido a una tendencia a la fluidez del material dependiente del tiempo. Considerando el análisis de la versión más inestable, los resultados de los geles a base de almidón de triticale son más resistentes ($G'_{Máx} \sim 825$ Pa) y estables en el transcurso de tiempo en comparación con geles de almidón-gelatina ($G'_{Máx} \sim 600$ Pa) (Firoozmand y Rousseau, 2013), metilcelulosa ($G'_{Máx} \sim 200$ Pa), fibrina ($G'_{Máx} \sim 200$ Pa), colageno ($G'_{Máx} \sim 100$ Pa) y matrigel ($G'_{Máx} \sim 90$ Pa) (Zuidema *et al.*, 2013).

Tabla 5. Módulo viscoelástico inicial y final de geles y xerogeles en el barrido de frecuencia¹

Material	Frecuencia						
	0.01 Hz			10 Hz			
	G' _o	G'' _o	Tan δ	G' _f	G'' _f	Tan δ	
Gel	I	183.95	13.12	0.071	261.45	62.98	0.240
	II	781.36	48.32	0.061	1,078.92	188.65	0.174
	III	493.06	35.89	0.072	675.90	131.52	0.194
	IV	455.40	39.90	0.087	663.63	156.29	0.235
	V	513.93	46.24	0.089	723.21	153.29	0.211
	Nativo c/n gli	508.16	59.76	0.117	666.14	128.77	0.193
	Nativo s/n gli ²	209.65	13.16	0.062	501.03	46.65	0.093
Xerogel	I	2,881.73	306.15	0.106	5,561.77	1,856.23	0.333
	II	9,244.08	1,054.61	0.114	20,448.0	7,936.67	0.388
	III	11,400.0	1,273.18	0.111	21,459.6	6,566.72	0.306
	IV	9,972.56	1,704.63	0.170	18,689.1	4,580.84	0.245
	V	6,190.58	776.06	0.125	15,662.3	7,521.55	0.480
	Nativo c/n gli	33,728.0	3,439.97	0.101	55,555.4	11,358.2	0.204

¹ G', G''_o: módulos iniciales (Pa).

G', G''_f: módulos finales (Pa)

I, III y IV: materiales sensibles al factor de pH

² Nativo s/n glicerol: gel de almidón de triticale Eronga sin glicerol. Datos publicados con permiso de Cornejo *et al.* (2019)

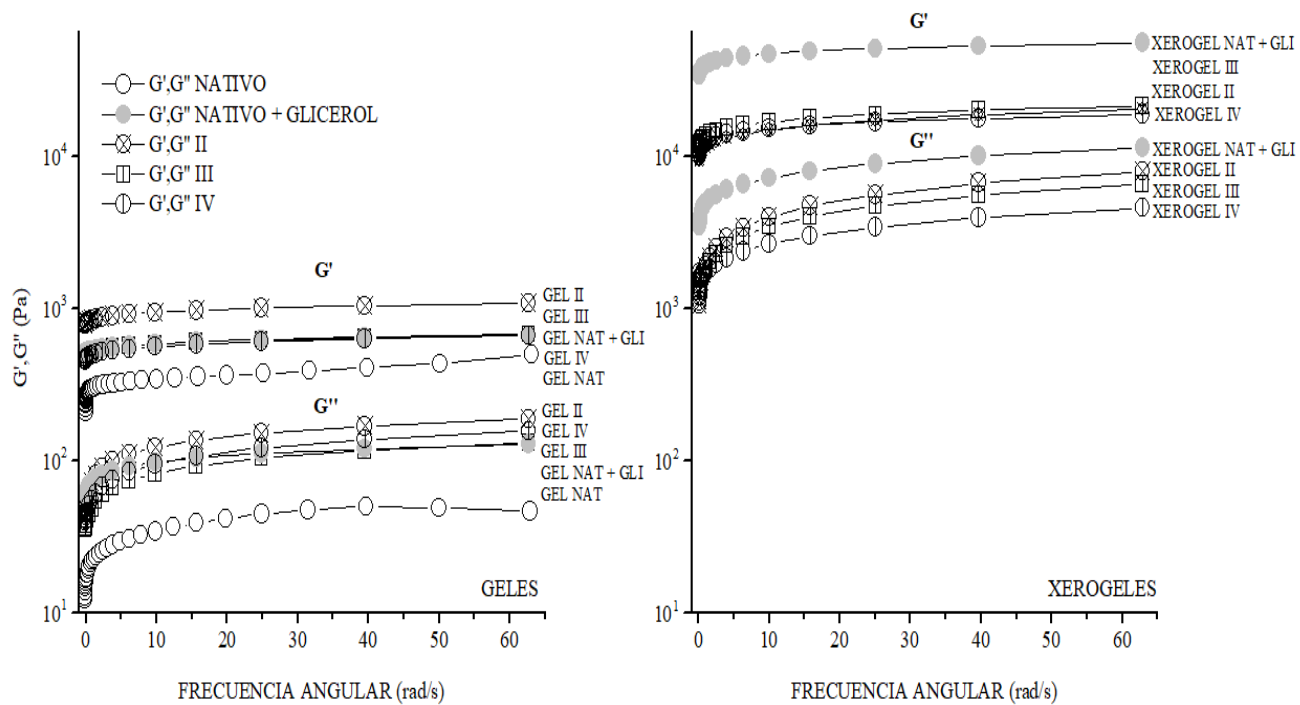


Figura 15. Ilustración comparativa del barrido de frecuencia de geles-xerogeles de similar proporción.

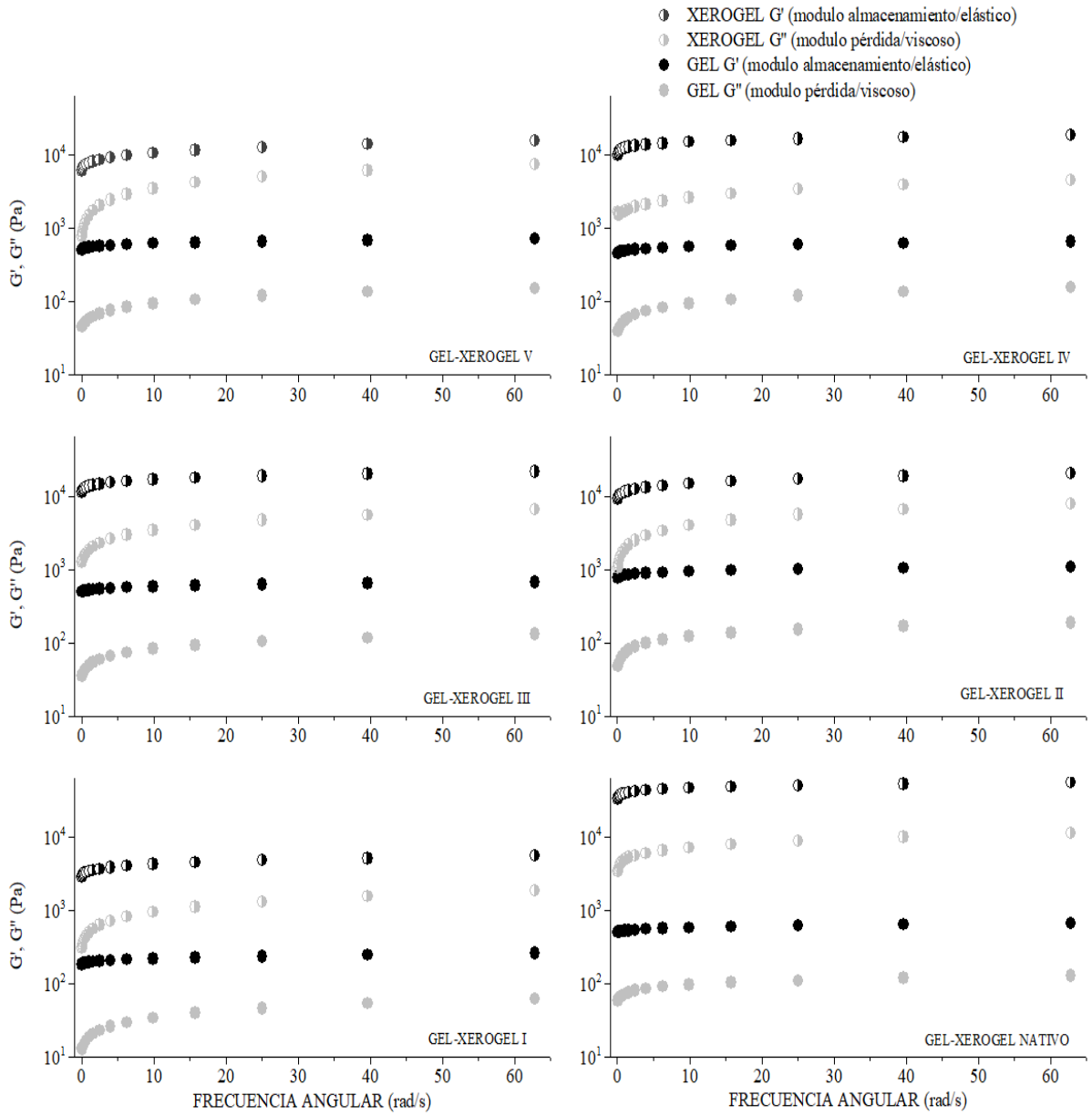
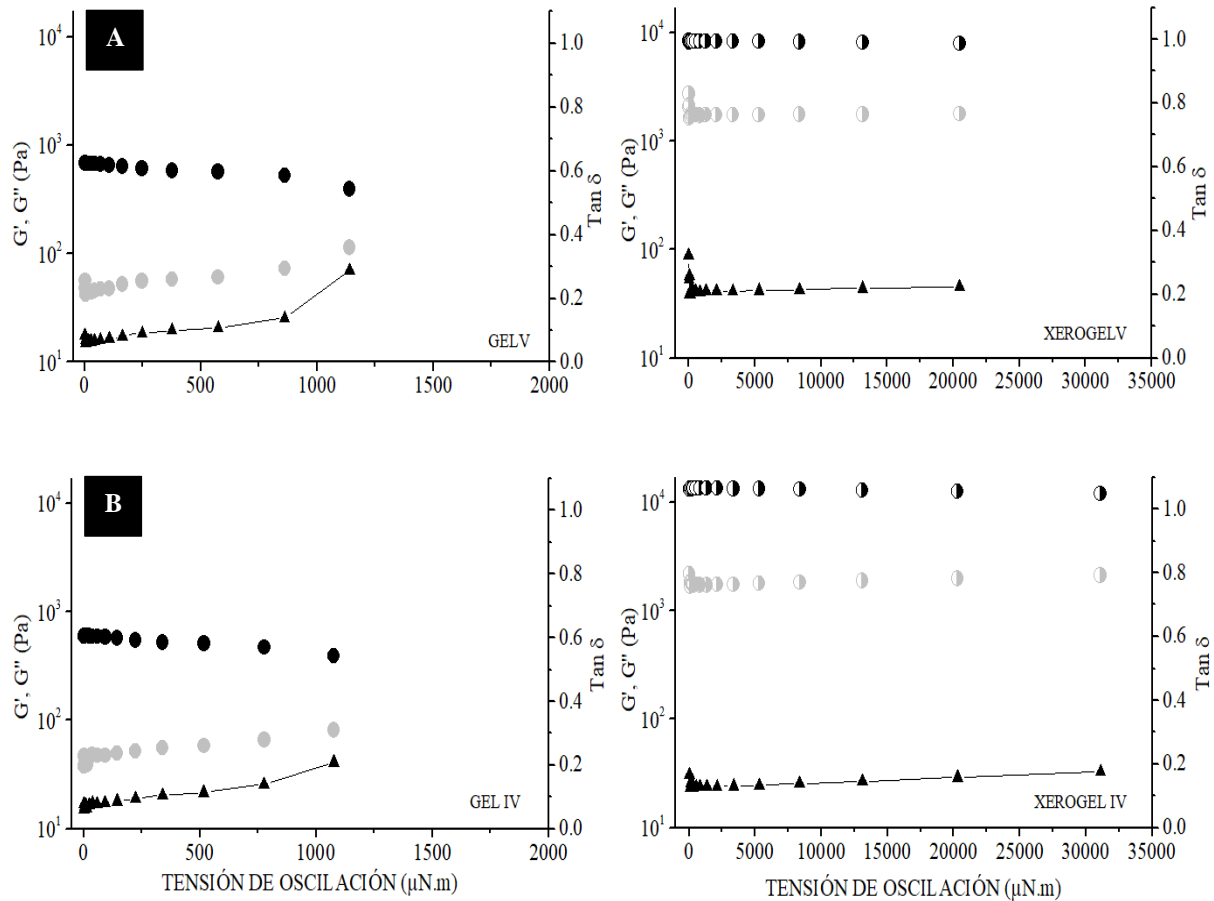
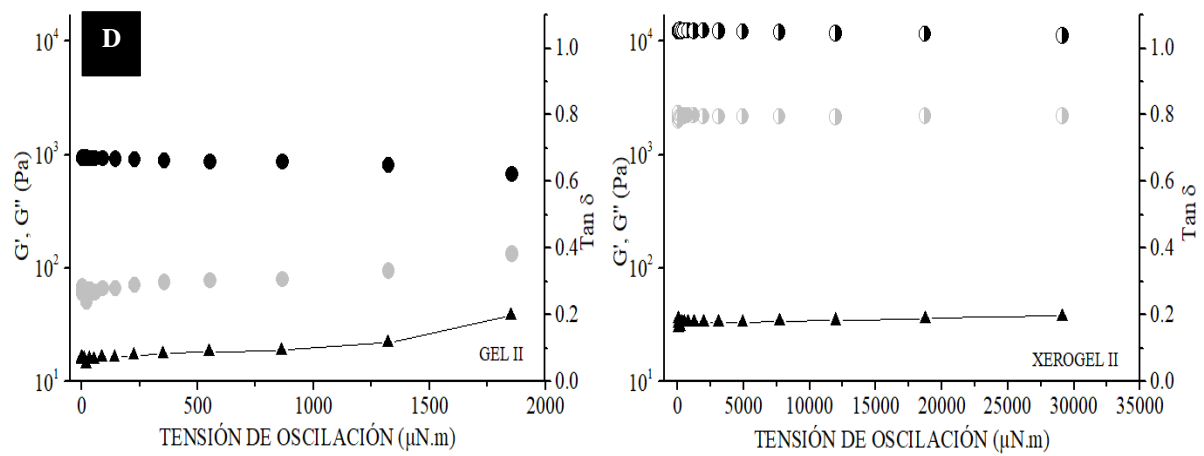
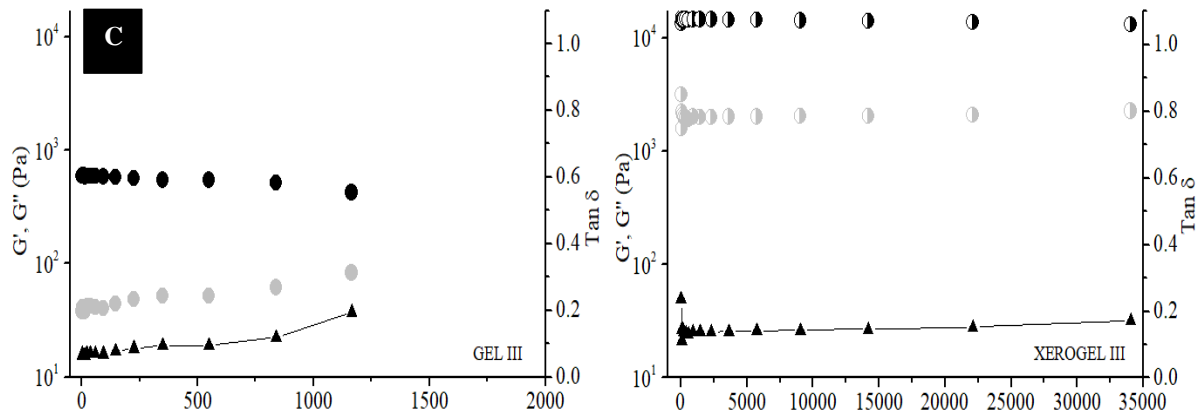


Figura 16. Barrido de frecuencia: Módulos viscoelásticos de geles y xerogeles en función del incremento de frecuencia angular (ω).





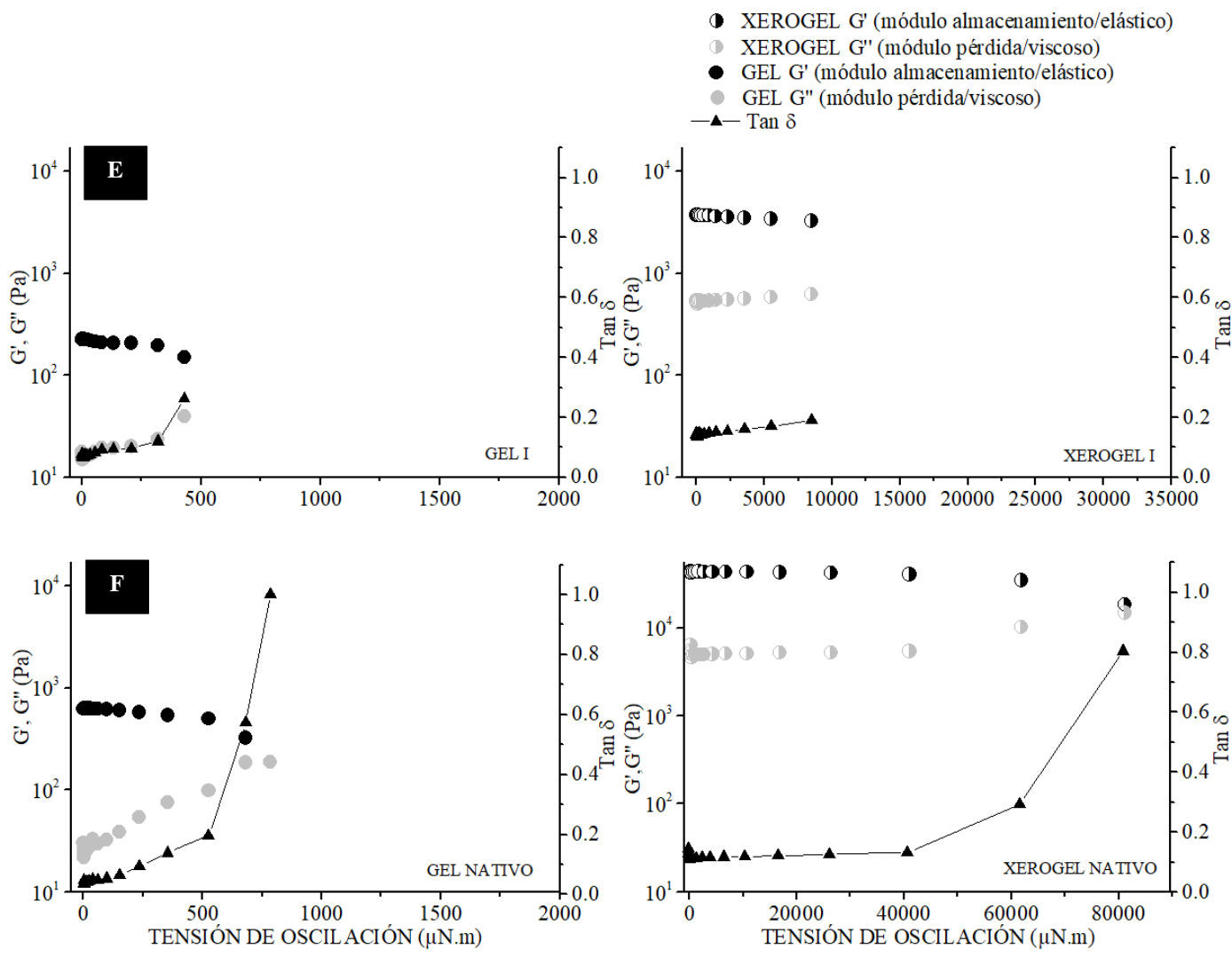


Figura 17. Barrido de deformación: Módulos viscoelásticos de geles y xerogeles en función de la fuerza de torque oscilatorio. ^AGel-Xerogel V. ^BGel-Xerogel IV. ^CGel-Xerogel III. ^DGel-Xerogel II. ^EGel-Xerogel I. ^FGel-Xerogel Nativo c/n glicerol.

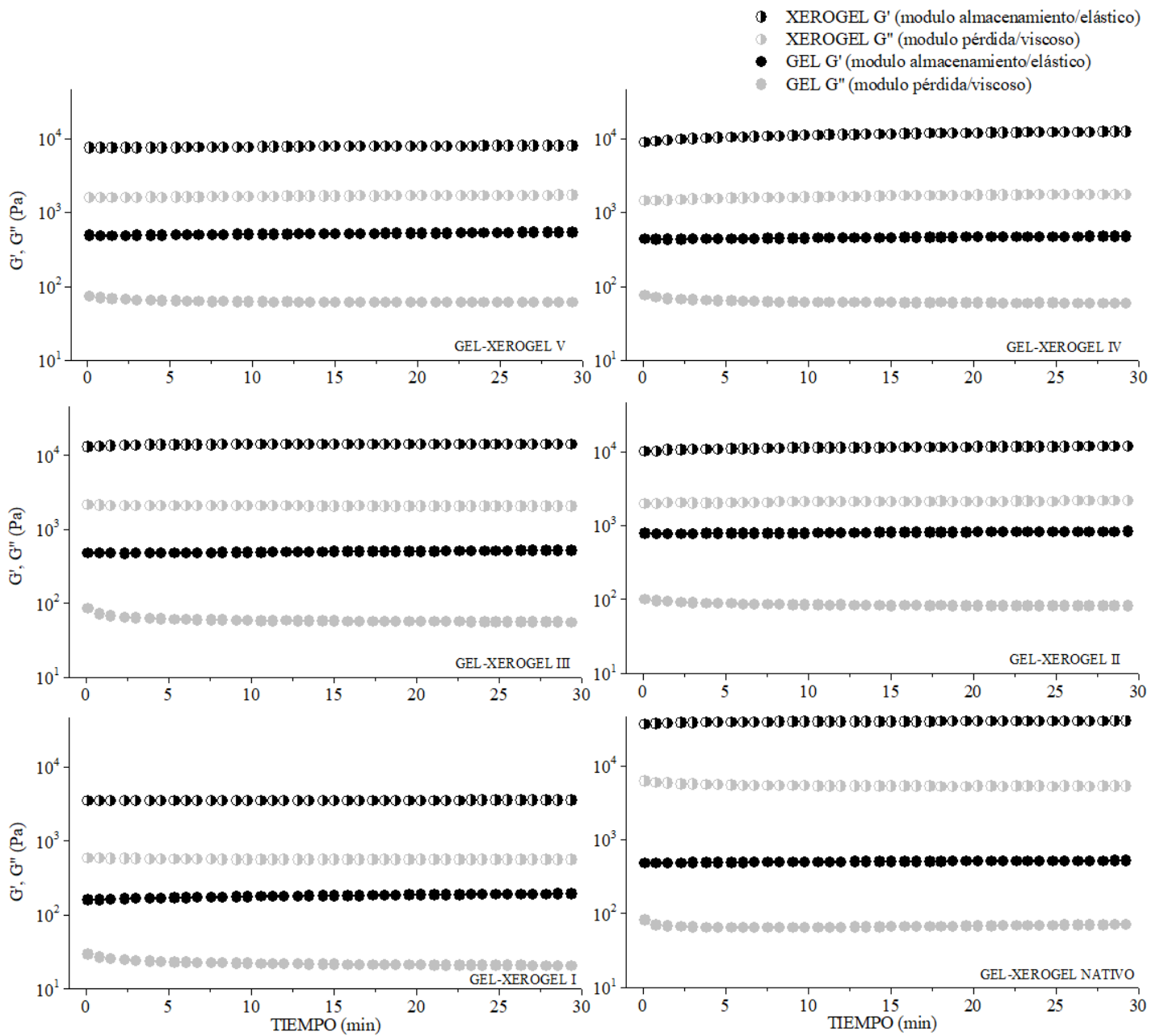


Figura 18. Barrido de tiempo: Módulos viscoelásticos de geles y xerogeles en función de tiempo con tensión y frecuencia constante.

Etapa III. Ensayo de Sensibilidad al Factor de pH de Hidrogeles Aniónicos Mediante Difusión Aparente de Proteína

Para el estudio de la difusión de compuestos activos se debe considerar su relación con las características de los polímeros (principalmente su naturaleza e interacción con el compuesto), en conjunto con la naturaleza del sistema de disolución (Sohail *et al.*, 2015). Considerando que los biopolímeros del estudio presentarían una naturaleza aniónica, fue seleccionada la proteína de albúmina de suero bovino (BSA, por sus siglas en inglés) como modelo de liberación debido a su viabilidad en el rango de pH gastrointestinal (p.I~4.5-5.0) y su afinidad a superficies positivas y negativas debido a su cantidad de grupos polares, sus residuos positivos (Lys, His) y negativos (Glu, Asp) (Phan, *et al.*, 2015), además ha sido aplicada en diversos estudios previos de sensibilidad al factor de pH y medios neutros (Carvajal-Millan, *et al.*, 2005; Silva, Gurruchaga & Goñi, 2009; Hettiaratchi *et al.*, 2018; Cornejo *et al.*, 2019). Por otro lado, se utilizó el método de Ritger & Peppas (1987 I, II) basado en el cálculo de las leyes de Fick, con la finalidad de estudiar la difusión BSA debido que permite valores precisos que son comparativos con otros modelos y la caracterización del mecanismo de liberación (Sinha & Rohera, 2002; Pourtalebi *et al.*, 2020).

Capacidad de Liberación de Hidrogeles Mediante la Determinación del Coeficiente de Difusión Aparente (D_m) de BSA y Parámetros Cinéticos del Sistema de Liberación (n y k)

La Figura 19 ilustra el comportamiento de resistencia y la liberación acumulada de BSA en diferentes cambios de pH~2-7.8 durante 3.5 horas. Los resultados de liberación total de BSA y el coeficiente de difusión aparente (D_m) en soluciones de pH gastrointestinal se presentan en la Tabla 6, y los parámetros cinéticos n y k de difusión de BSA de los hidrogeles en la Tabla 7. El análisis de difusión comprobó mediante diferencias significativas ($\alpha \leq 0.01$) la sensibilidad de los hidrogeles de proporción I, III y IV, debido a que presentaron en conjunto una tendencia gradual de liberación BSA y D_m con el aumento de pH~3-7.8. Los hidrogeles sensibles al factor de pH presentaron la mayor liberación en pH~7.8/3.5 h (80-96%), sin embargo, el nivel de acidez del HCl [0.01 M] pH~2/3.5 h provocó una degradación alta en todos los hidrogeles (64-92%) posiblemente por una repulsión entre las moléculas de ácido carboxílico del citrato y las cadenas poliméricas de almidón causada por el efecto estérico del medio, donde posiblemente

las cadenas contraídas no soportan la carga electroestática y erosionan el material en un intento de disipar energía. En teoría, los hidrogeles podrían presentar $pK_a \sim 3.1, 4.7$ ó 6.4 debido a la adición de citrato (Papagianni, 2007), mismo que funcionaria como sensor del almidón-citrato permitiendo la liberación del BSA en respuesta al estímulo del pH debido a los cambios iónicos del grupo funcional carboxilo ($COOH/COO^-$). En un medio ácido (^+H) los grupos aniónicos del polímero permanecen en su mayoría protonados ($COOH$) por debajo de su pK_a , lo cual contrae la red polimérica (Abbasi *et al.*, 2019). Por otra parte, el incremento de pH por encima del pK_a del grupo aniónico y hasta un medio básico provoca en conjunto la deprotonación de los grupos ácidos (COO^-) y una respuesta rápida de repulsión eléctrica entre las cadenas poliméricas por la cantidad iónica (δ^-) anión-anión, provocando un mayor grado de hinchamiento y consecuente liberación del compuesto activo (Saunders *et al.*, 2008; Kalendova *et al.*, 2021). Los hidrogeles no sensibles II y V, no presentaron diferencias significativas entre la liberación total y el incremento de pH (Tabla 6) y de manera inversa se presentó un menor porcentaje de liberación en $pH \sim 7.8/3.5$ h (57-64%); por esta razón se descarta un entrecruzamiento entre almidón-citrato, y se refuerza la teoría del entrecruzamiento glicerol-citrato presentada en las caracterizaciones FT-IR, TGA y reológicas. Reforzando los análisis anteriores, se encontró una correlación de Pearson positiva y significativa ($0.01 \leq \alpha \leq 0.05$, cálculos no adjuntos) entre la liberación gradual de los hidrogeles sensibles al pH (I, III y IV) con los cambios de pH, mientras que los hidrogeles no sensibles (II y V) presentaban una correlación negativa y no significativa.

En base al análisis cinético de las difusiones mediante el cálculo del coeficiente de difusión exponencial (n) y la cinética de reacción (k) (Tabla 7), se reafirma el comportamiento de sensibilidad de los hidrogeles III y IV debido a que los parámetros cinéticos en los medios simulados gástricos ($pH \sim 2-4$) tienden a $n \sim 1$ ($0.828 \leq n \leq 1.010$), significativo de una liberación más controlada (Perez *et al.*, 2018), mientras que su cinética de velocidad k es menor ($0.029 \leq k \leq 1.418 \text{ s}^{-1}$), lo cual es interpretado en una liberación más lenta. De manera inversa, en aquellos hidrogeles no sensibles (II y V) los valores aproximaron a $n \sim 1$ con el incremento del pH, pero con cinéticas k variadas. De forma aislada se analizaron los parámetros cinéticos del hidrogel sensible de proporción II en $pH \sim 2$ ($n=1.035$ y $k=0.183 \text{ s}^{-1}$) y $pH \sim 7.8$ ($n=0.907$ y $k=0.867 \text{ s}^{-1}$); ambas tendencias $n \sim 1$ representa cierto control en el radio de liberación en ambos medios, con liberación más rápida en el medio simulado al pH intestinal; este comportamiento puede ser

explicado debido a un entrecruzamiento físico entre las cadenas poliméricas del almidón y el citrato, donde de manera reversible las cadenas poliméricas reducirían la tensión separando sus enlaces no covalentes de tal manera que promovería un control que intenta evitar la erosión por la carga δ^- y a su vez permitiendo una liberación total significativa (87% BSA) por la separación de las interacciones electrostáticas (desenredo) entre las cadenas, lo cual es una característica de los entrecruzamientos físicos (Maitra & Shukla, 2014; Chen, 2020).

Todos los hidrogeles presentaron una mayor tendencia de difusión anómala (difusión no Fickiana) dentro del rango de pH gastrointestinal ($0.634 \leq n \leq 0.992$), que es una combinación entre la difusión Fickiana (Caso-I) y una relajación de las cadenas (Gadalla *et al.*, 2016; Trenfield & Basit, 2020). En estudios experimentales, el caso-I ha sido correlacionado a la difusión del compuesto activo debido al hinchamiento de la red polimérica controlado por la difusión osmótica de partículas a través de canales y poros (Silva, Gurruchaga & Goñi, 2009; Gadalla *et al.*, 2016; Trenfield & Basit, 2020). Se sugiere que los comportamientos difusivos mayores ($0.634 \leq n$) en los hidrogeles podrían relacionarse con la nula o mínima porosidad presentada en las micrografías de los materiales (Fig. 14, pg. 81), lo cual conlleva a descartar un mecanismo de control por ósmosis (Caso-I). En los estudios de difusión se espera lograr una difusión de caso-II (orden-cero), $n=1$, correlacionada a un mayor control de liberación por relajación de las cadenas e independiente del tiempo en cualquier forma geométrica, lo cual es de interés en el área farmacéutica ya que permite una liberación constante, sin embargo, es difícil de lograr (Ritger & Peppas, 1987, II; Edlund & Albertsson, 2002; Elvira *et al.*, 2002; Perez *et al.*, 2018); mientras que valores mayores de n ($1 < n$) se han correlacionado al control de difusión en conjunto relajación de las cadenas poliméricas que es la transición de su estado cristalino al estado gomoso con mayor movimiento cinético, y cierto nivel de erosión (super caso-II de transporte) (Perez *et al.*, 2018). Por otro lado, como la cinética de difusión k tiene unidades s^{-1} , un tiempo de liberación corto conlleva un mayor valor de k (Adhikary, Pang & Staiger, 2008; Becerra-Bracamontes *et al.*, 2009). El parámetro estadístico $0.9555 \leq R^2$ confirmó el ajuste correcto del comportamiento de difusión mediante el método Ritger & Peppas (1987, II). Lo anterior también es respaldado mediante las cinéticas reportadas por Elvira *et al.* (2002) y Kalendova *et al.* (2021), donde el comportamiento de hidrogeles naturales a base de almidón no sigue una tendencia lineal de liberación e hinchamiento en un rango de pH~3-9.

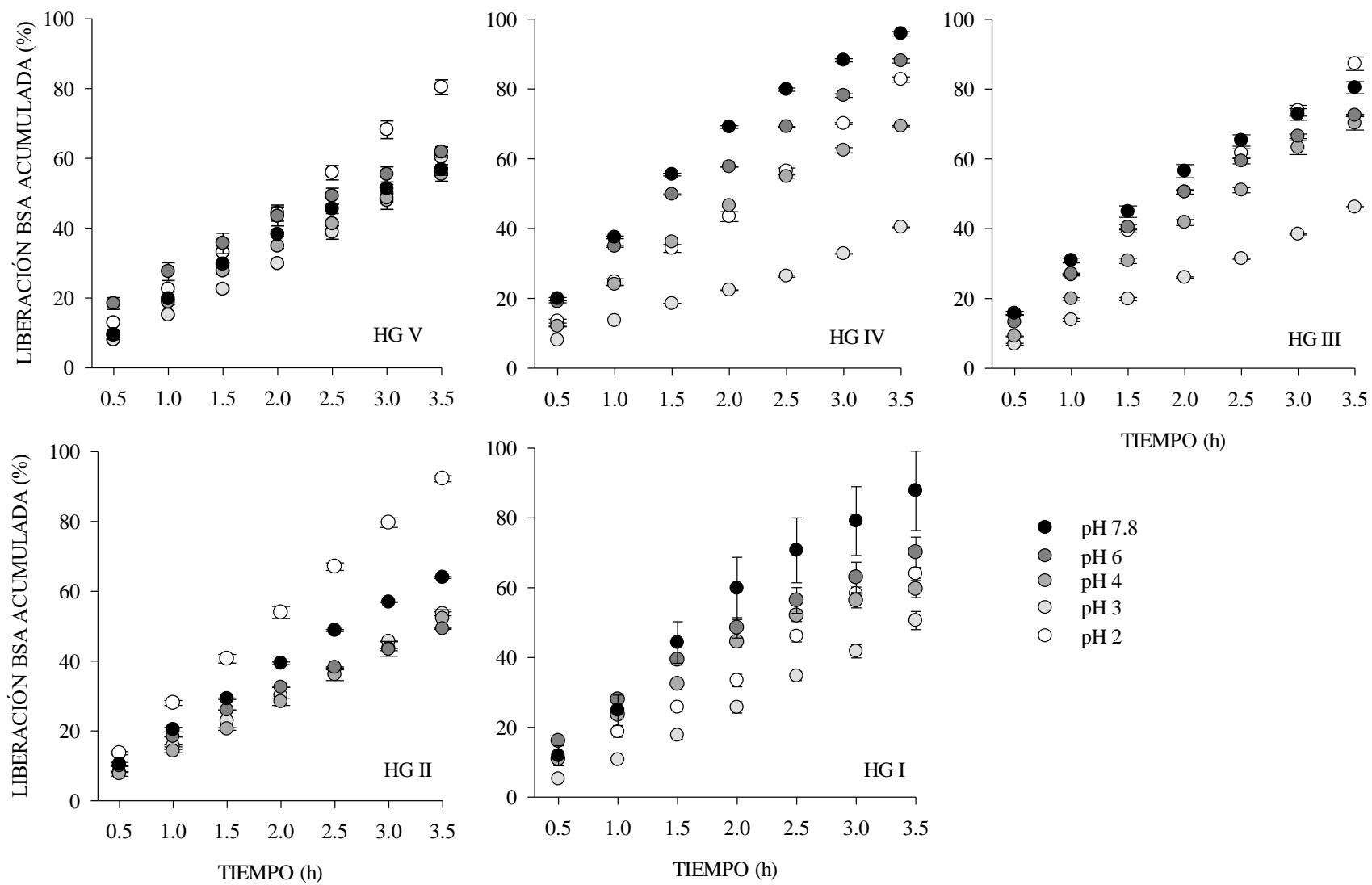


Figura 19. Resistencia y liberación acumulada de BSA de hidrogeles de almidón de triticale en diferentes soluciones de pH.

Tabla 6. Liberación acumulada y coeficiente de difusión aparente de BSA de hidrogeles con estímulo-respuesta al factor de pH gastrointestinal¹

Material	pH																	
	2			3			4			6			7.8					
	μg ^a	% ^b	Dm ^c	μg	%	Dm	μg	%	Dm	μg	%	Dm	μg	%	Dm			
I	3,197 ^c	64 ^{ab}	3.89 ^c	2,532 ^{abc}		2.71 ^{abc}	2,980 ^{ab}		3.32 ^{bc}	3,507 ^b		3.79 ^{abc}	4,338 ^a		8.04 ^a			
	± 61.282		± 0.055	± 129.63	± 0.290	± 122.56	± 0.284	± 217.31	± 0.825	± 568.04	± 1.76							
II	4,608 ^a	92 ^a	7.95 ^a	2,680 ^{ab}		2.61 ^{ab}	2,605 ^b		2.52 ^c	2,462 ^c		1.91 ^c	3,197 ^{bc}		3.83 ^b			
	± 44.783		± 0.139	± 28.284	± 0.068	± 124.92	± 0.403	± 7.071	± 0.000	± 14.142	± 0.096							
III	4,382 ^{ab}	88 ^a	6.56 ^{ab}	2,307 ^{bc}		1.88 ^{bc}	3,512 ^a		5.00 ^a	3,623 ^b		4.67 ^{ab}	4,015 ^{ab}		5.46 ^{ab}			
	± 96.637		± 0.318	± 9.428	± 0.048	± 96.637	± 0.301	± 14.142	± 0.076	± 87.209	± 0.610							
IV	4,133 ^b	83 ^c	6.01 ^b	2,017 ^c		1.19 ^c	3,467 ^a		4.37 ^{ab}	4,398 ^a		5.96 ^a	4,790 ^a		7.72 ^a			
	± 37.712		± 0.021	± 4.714	± 0.003	± 9.428	± 0.118	± 30.641	± 0.155	± 32.998	± 0.000							
V	4,002 ^b	80 ^a	5.88 ^b	3,025 ^a		3.30 ^a	3,085 ^{ab}		2.41 ^c	2,752 ^c		2.69 ^{bc}	2,833 ^c		2.96 ^b			
	± 106.06		± 0.408	± 157.92	± 0.396	± 73.067	± 0.032	± 96.637	± 0.356	± 75.424	± 0.194							

¹Media de valores experimentales ± Desviación estándar, (n=3)

^aμg acumulados de la liberación de BSA (5,000 μg) en 3.5 h. Columna individual con letras superíndice diferentes expresan diferencias significativas ($\alpha \leq .01$)

^bPorcentaje de liberación de BSA para la diferencia de pH por gel. Fila individual con letras superíndice diferentes expresan diferencias significativas ($\alpha \leq .01$)

^cCoefficiente de difusión: $D_m \times 10^{-9} (\frac{cm^2}{s})$. $R^2 0.9529 \leq 0.9993$. Columna individual con letras superíndice diferente expresan diferencias significativas ($\alpha \leq .01$)

Tabla 7. Parámetros cinéticos n y k del modelo de difusión aparente de BSA de los hidrogeles¹

Material	pH									
	2		3		4		6		7.8	
	n	k	n	k	n	k	n	k	n	k
I	1.035±0.05	0.183±0.09	1.213±0.00	0.023±0.00	0.764±0.01	2.310±0.14	0.723±0.04	3.843±1.49	0.907±0.02	0.867±0.32
II	0.963±0.02	0.519±0.11	0.992±0.01	0.227±0.03	1.040±0.07	0.139±0.08	0.784±0.00	1.518±0.01	0.918±0.00	0.556±0.03
III	0.934±0.00	0.634±0.04	0.983±0.02	0.209±0.05	1.000±0.01	0.283±0.02	0.776±0.00	2.398±0.16	0.750±0.01	3.230±0.35
IV	1.010±0.03	0.029±0.08	0.877±0.00	0.479±0.03	0.828±0.00	1.418±0.11	0.738±0.01	4.094±0.47	0.733±0.00	4.866±0.14
V	1.017±0.02	0.268±0.06	1.134±0.06	0.064±0.01	0.634±0.05	7.698±3.99	0.861±0.05	0.814±0.38	0.832±0.01	1.126±0.07

¹Media de valores experimentales ± Desviación estándar, (n=3)

n : Exponente difusional (adimensional)

k : Constante cinética (s^{-1} , reacción de 1^{er} orden)

A manera de presentar una visualización más viable del comportamiento de flujo de pH gastrointestinal y las liberaciones, la Fig. 20 sigue un mecanismo *in vitro* simulado de cambio del pH en un tiempo de flujo gastrointestinal, considerando un tiempo de residencia gástrico ~3-4 h (vaciamiento gástrico de líquido $T_{1/2}=80.5$ min) con rápido incremento de pH desde la ingestión (pH 1.2-3) hasta el píloro (pH \leq 6.5), mientras que el tiempo de tránsito del intestino delgado es ~11 h con incremento de pH (3 unidades) desde el píloro hasta la válvula ileocecal (pH 8.7) (Hellmig *et al.*, 2006 y Maurer *et al.*, 2015). Siguiendo estas condiciones y considerando un nivel de significancia del $\alpha\leq 0.01$ (letras subíndice después de los porcentajes presentan diferencia significativa) los hidrogeles sensibles alcanzarían un 54.7%_a(HG-IV), 42.8%_b(HG-II), 39.7%_b(HG-I) de liberación óptima de BSA en el intestino, por otro lado, los no sensibles una liberación de 28.7%_c(HG-II) y 28.2%_c(HG-V), sin embargo, es necesario considerar que la actividad enzimática de pepsina y pancreatina reduciría la liberación. A pesar de esto, se ha reportado que el efecto de retrogradación debido a los tratamientos térmicos de 80°C y las superficies no porosas permiten un efecto de resistencia contra las α -amilasas, las cuales son inactivas al pH~3.8 (Freire *et al.*, 2009; Silva, Gurruchaga & Goñi, 2009).

Se han reportado una amplia variedad de estudios sobre síntesis de polímeros semisintéticos con sensibilidad al factor de pH, donde sus resultados apuntan a un control óptimo de liberación en medios *in vitro* gastrointestinal de pH~1.2-2 (<10-60%) y pH~7.4 (60-92.6%) pero considerando tiempos de 8-24 h, sin embargo, todos los materiales semisintéticos (quitosano, gelatina, almidón, pectina y sus variantes) reportaron el uso de entrecruzantes y copolímeros con cierto grado tóxico (ácido metacrilato, acrílico, *N,N*-metilen-bis-acrilamida, 2-hidroxietil metacrilato, ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico, ortosilicato de tetraetilo, glutaraldehído, cloruro de acrililoilo y epíclorhidrina), así como reactivos secundarios (iniciadores) poco convencionales y corrosivos como amonio persulfato, y con baja capacidad reproducible a gran escala (Elvira *et al.*, 2002; Saboktakin, Maharramov & Ramazanov, 2009; Silva, Gurruchaga & Goñi, 2009; Vakili & Rahneshin, 2013; Sohail *et al.*, 2015; Bashir *et al.*, 2016; Minhas *et al.*, 2016; Naeem *et al.*, 2017; Vityazev *et al.*, 2017; Abbasi *et al.*, 2019; Nezami, Sadeghi & Mohajerani, 2020; Kalendova *et al.*, 2021). En comparación, la liberación de los hidrogeles de triticale no es óptima debido al poco tiempo de liberación, pero es más sensible al pH intestinal 3.5 h (80-96%), y no se encontró un estudio similar de hidrogeles

completamente naturales a base de almidón con potencial sensibilidad al pH, sin embargo, si se encontraron estudios de materiales naturales (almidón/etilcelulosa y pectina/carboximetil celulosa) con otras técnicas complejas y con diferentes reactivos no tóxicos que presentaron un óptimo control de liberación (pH~1.2/≤5% y pH~7.4/25-70%, durante 8-12 h) (Freire *et al.*, 2009; Gadalla *et al.*, 2016). Es posible que siguiendo las técnicas de ambos estudios se logre desarrollar un óptimo hidrogel natural que sea comparable en liberación prolongada y con menor costo de producción.

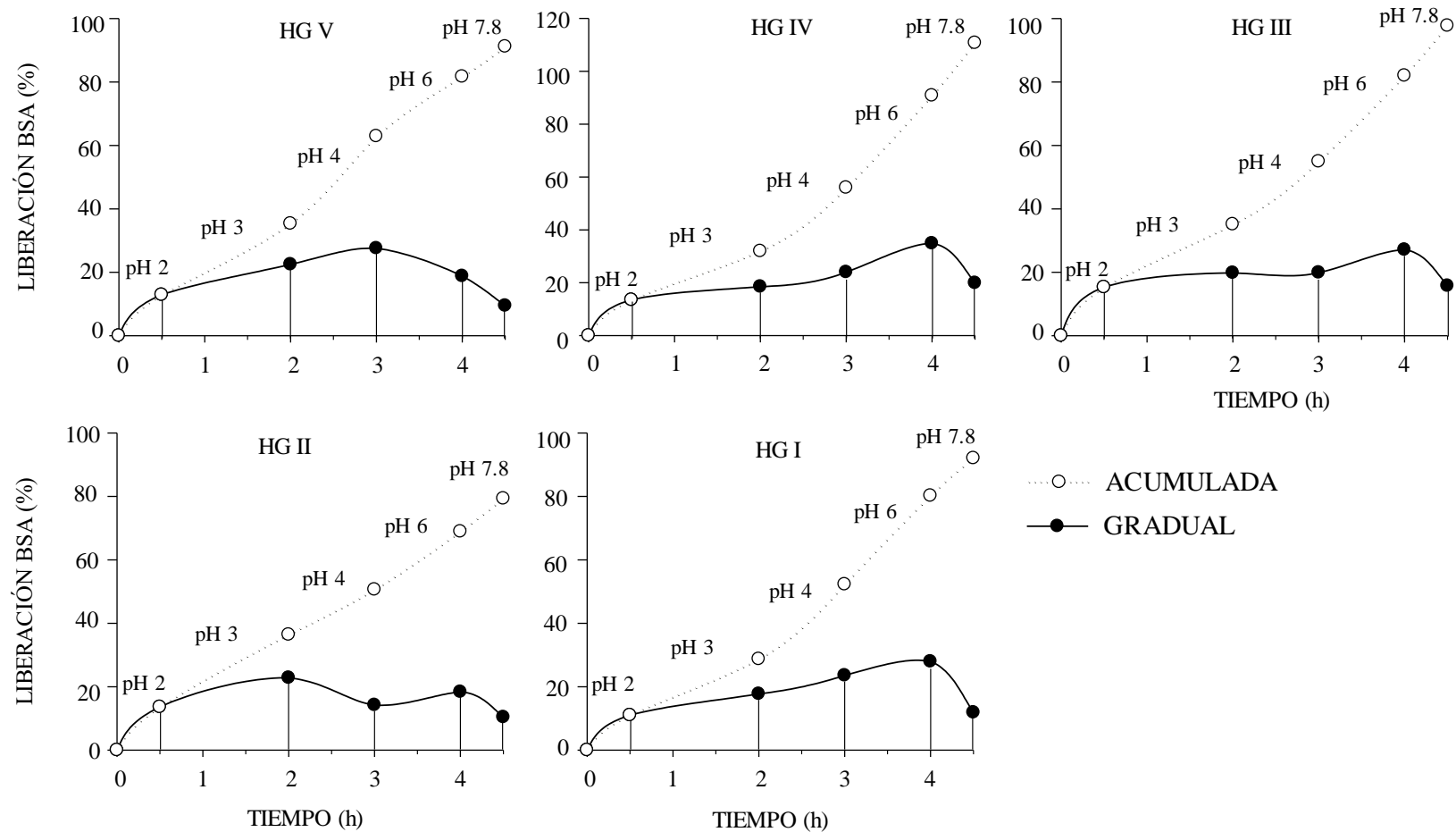


Figura 20. Simulación de difusión BSA de los hidrogeles de almidón de triticale en un sistema gastrointestinal *in vitro*. Tiempos de flujo del pH gastrointestinal (vaciamiento gástrico $T_{1/2}=80.5$ min) teóricos con base en Hellmig *et al.* (2006) y Maurer *et al.* (2015)

CONCLUSIÓN

Las características de tipo-A (tamaño y cristalinidad) de los gránulos de almidón de triticale completo Eronga permitieron la síntesis de hidrogeles inteligentes mediante su entrecruzamiento con citrato. Se encontró que el control en las proporciones específicas en conjunto con el tratamiento térmico indirecto de $90^{\circ}\text{C}\pm 1$ con posterior refrigeración ($5^{\circ}\text{C}/120$ h) fueron los factores relevantes que permitieron los procesos de gelatinización y retrogradación óptimos y característicos del hidrogel. El entrecruzamiento fue confirmado mediante técnicas fisicoquímicas de FI-IR por la presencia del grupo funcional sensor (COOH), mientras que el ensayo de pH confirmó el entrecruzamiento químico de las proporciones III y IV mediante la liberación total de BSA ($\alpha \leq 0.01$) y el coeficiente de difusión aparente, los cuales están correlacionados (r , $0.01 \leq \alpha \leq 0.05$) de manera positiva al incremento de pH. Por otro lado, se presentó un alto control de liberación de los hidrogeles en los diferentes sistemas de pH, influenciados en su mayoría por una difusión no Fickiana, principalmente por la relajación de las cadenas poliméricas, con resistencia a la condición simulada de flujo gástrico (pH~2-3) durante 3.5 h, permitiendo una liberación total acumulada entre 80-96% de BSA en medio simulado de pH intestinal (pH~7.8), lo cual justifica su potencial utilización como sistema de liberación, sin embargo, se debe optimizar la resistencia de los cortos tiempos de liberación en ácido. La síntesis de estos nuevos materiales naturales permitió resultados de caracterización comparativos, pero no mejores que los semisintéticos, sin embargo, tienen la ventaja de ser producidos por una fuente sustentable del almidón poco reportada en el área de biomateriales, ser biodegradables, sintetizados mediante química sostenible, fácilmente reproducibles y de bajo costo. Finalmente, se introdujo exitosamente una nueva aplicación del almidón de triticale para la elaboración de materiales naturales con estímulo-respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbasi, M., Sohail, M., Minhas, M. U., Khan, S., Hussain, Z., Mahmood, A., ... Kousar, M. (2019). Novel biodegradable pH-sensitive hydrogels: An efficient controlled release system to manage ulcerative colitis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 136(83), 96. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.04
- Abuhelwa, A. Y., Williams, D. B., Upton, R. N. & Foster, D. J. R. (2017). Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 112, 234–248. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.11.034
- Adhikary, K. B., Pang, S. & Staiger, M. P. (2008). Long-term moisture absorption and thickness swelling behaviour of recycled thermoplastics reinforced with *Pinus radiata* sawdust. *Chemical Engineering Journal*, 142(2), 190–198. doi: 10.1016/j.cej.2007.11.024
- Aghazadeh, M., Karim, R., Abdul Rahman, R., Sultan, M. T., Paykary, M. & Johnson, S. (2018). Effect of glycerol on the physicochemical properties of cereal starch films. *Czech Journal of Food Sciences*, 36(5), 403–409. doi: 10.17221/41/2017-cjfs
- Ahmed J., Brijesh K. T., Syded H. I. & Rao M.A. (2016). Starch-based polymeric materials and nanocomposites: Chemistry, Processing and Applications. 1° Ed. CRC press. ISBN 9781138198623.
- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105–121. doi: 10.1016/j.jare.2013.07.006
- Alcázar-Alay, S. C., & Meireles, M. A. A. (2015). Physicochemical properties, modifications and applications of starches from different botanical sources. *Food Science and Technology*, 35(2), 215–236. doi:10.1590/1678-457x.6749
- Ali, A. & Ahmed, S. (2018). Recent advances in edible polymer based hydrogels as a sustainable alternative to conventional polymers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(27), 6940–6967. doi: 10.1021/acs.jafc.8b01052
- Al-Khayri, J. M., Jain, S. M. & Johnson, D. V. (Eds.). (2019). *Advances in Plant Breeding Strategies: Cereals*. Capítulo 11. doi:10.1007/978-3-030-23108-
- Almazrouei, M., El Samad, T. & Janajreh, I. (2017). Thermogravimetric kinetics and high fidelity analysis of crude glycerol. *Energy Procedia*, 142, 1699-1705, doi: 10.1016/j.egypro.2017.12.552.
- Amsden, B. (1998). Solute diffusion in hydrogels. *Polymer Gels and Networks*, 6(1), 13–43. doi:10.1016/s0966-7822(97)00012-9
- Ammar K., Mergoum M. & Rajaram S. (2004). The history and evolution of triticale. In Mergoum M., Gómez-Macpherson H. Food and Agriculture Organization. Triticale improvement and production. Plant Production and Protection Paper 139.

- Anderson, J. (1999). Issues and perspectives on the biocompatibility and immunotoxicity evaluation of implanted controlled release systems. *Journal of Controlled Release*, 57(2), 107–113. doi: 10.1016/s0168-3659(98)00178-3
- Ao, Z. & Jane, J. (2007). Characterization and modeling of the A- and B-granule starches of wheat, triticale, and barley. *Carbohydrate Polymers*, 67(1), 46–55. doi:10.1016/j.carbpol.2006.04.013
- Arendt, E. K. & Zannini, E. (2013). Triticale. *Cereal Grains for the Food and Beverage Industries*, 201–219. doi: 10.1533/9780857098924.201
- Arslan, F. N., Akin, G., Karuk Elmas, Ş. N., Üner, B., Yilmaz, I., Janssen, H.-G. & Kenar, A. (2020). FT-IR spectroscopy with chemometrics for rapid detection of wheat flour adulteration with barley flour. *Journal of Consumer Protection and Food Safety*. doi: 10.1007/s00003-019-01267-910.1007/s0
- Bahram, M., Mohseni, N. & Moghtader, M. (2016). An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications. *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels*. doi:10.5772/64301
- Banu, F. L., Scu, L. P., Vasilean, I., Horincar, G. & Aprodu, L. (2020). Impact of germination and fermentation on rheological and thermo-mechanical properties of wheat and triticale. *Applied Science*, 10, 7635. doi: 10.3390/app10217635
- Bao, X., Yu, L., Shen, S., Simon, G. P., Liu, H. & Chen, L. (2019). How rheological behaviors of concentrated starch affect graft copolymerization of acrylamide and resultant hydrogel. *Carbohydrate Polymers*. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.05.034
- Barbooti, M. M. & Al-Sammerrai, D. A. (1986). Thermal decomposition of citric acid. *Thermochimica Acta*, 98, 119–126. doi:10.1016/0040-6031(86)87081-2
- Barkworth, M. E. & von Bothmer, R. (2009). Scientific Names in the Triticeae. *Genetics and Genomics of the Triticeae*, 3–30. doi:10.1007/978-0-387-77489-3_1
- Barnes H. A. (2000). *Handbook of Elementary Rheology*, Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics, University of Wales
- Barnes, H. A., Hutton, J. F. & Walters, K. (1989). *An introduction to rheology*. Capitulo 6: Molecular theories. Edición 1. Pg 106. ISBN 0444871403. AM Amsterdam, The Netherlands
- Bashir, S., Teo, Y. Y., Ramesh, S. & Ramesh, K. (2016). Synthesis, characterization, properties of N-succinyl chitosan-g-poly (methacrylic acid) hydrogels and in vitro release of theophylline. *Polymer*, 92, 36–49. doi: 10.1016/j.polymer.2016.03.045
- Bauer, E., Schmutzer, T., Barilar, I., Mascher, M., Gundlach, H., Martis, M. M., ... Scholz, U. (2017). Towards a whole-genome sequence for rye (*Secale cereale*L.). *The Plant Journal*, 89(5), 853–869. doi: 10.1111/tpj.13436

- Becerra-Bracamontes, F., Sánchez-Díaz, J. C., Arellano-Ceja, J., González-Álvarez, A. & Martínez-Ruvalcaba, A. (2009). Effect of pH and sodium phosphate dibasic concentration on the swelling properties of chitosan hydrogels. *Revista Mexicana de ingeniería química*, 8(1), 121-126.
- Bechtel D. B., Zayas I., Kaleikau L. & Pomeranz Y. (1990). Size distribution of wheat starch granules during endosperm development. *Cereal Chemistry*, 67, 59–63.
- Béjar, H. M. & Ammar, K. (2007). Triticale, una alternativa para el norte de México. Recuperado de <http://www.engormix.com/MA-agricultura/pasturas/articulos/triticale-alternativa-norte-mexico-t1425/p0.htm>
- Belaid A. (1993). Nutritive and economic value of triticale as a feed grain for poultry. *Triticale Topis* 11, 10-16.
- Benavidez, T. E. & Garcia, C. D. (2013). Potential-assisted adsorption of bovine serum albumin onto optically transparent carbon electrodes. *Langmuir*, 29(46), 14154–14162. doi:10.1021/la4029657
- Bertoft, E. (2013). On the building block and backbone concepts of amylopectin structure. *Cereal Chemistry Journal*, 90(4), 294–311. doi:10.1094/cchem-01-13-0004-fi
- Bertolini, A. C., Souza, E., Nelson, J. E. & Huber, K. C. (2003). Composition and Reactivity of A- and B-type Starch Granules of Normal, Partial Waxy, and Waxy Wheat. *Cereal Chemistry Journal*, 80(5), 544–549. doi:10.1094/cchem.2003.80.5.544
- Bertrand, T., Peixinho, J., Mukhopadhyay, S. & MacMinn, C. W. (2016). Dynamics of Swelling and Drying in a Spherical Gel. *Physical Review Applied*, 6(6). doi:10.1103/physrevapplied.6.0640
- Biduski, B., Silva, W. M. F. da, Colussi, R., Halal, S. L. de M. E., Lim, L. -T., Dias, Á. R. G. & Zavareze, E. da R. (2018). Starch hydrogels: The influence of the amylose content and gelatinization method. *International Journal of Biological Macromolecules*, 113, 443–449. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.144
- Bgatova N. P. (1998). Influence of long-term administration of naturally occurring sorbents on the ultrastructure of small intestine enterocyte in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 125, No. 6, pp. 702–704
- Borneo, R., Alba, N. & Aguirre, A. (2016). New films based on triticale flour: Properties and effects of storage time. *Journal of Cereal Science*, 68, 82–87. doi: 10.1016/j.jcs.2016.01.001
- Bragg, W. H. & Bragg, W. L. (1913). The reflection of x-rays by crystals. *Cambridge philosophical society*, 17(1), 43. DOI: 10.1098/rspa.1913.0040
- Bromberg, L. (2005). Intelligent hydrogels for the oral delivery of chemotherapeutics. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2(6), 1003–1013. doi:10.1517/17425247.2.6.1003
- Buchholz, F. I. & Graham A. T. (1998). *Modern superabsorbent polymer technology*. Wiley VCH. New York. 9780471194118.

- Buléon, A., Colonna, P., Planchot, V. & Ball, S. (1998). Starch granules: structure and biosynthesis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 23(2), 85–112. doi:10.1016/s0141-8130(98)00040-3
- Burešová, I., Sedláčková, I., Faměra, O. & Lipavský, J. (2010). Effect of growing conditions on starch and protein content in triticale grain and amylose content in starch. *Plant, Soil and Environment*, 56(3), 99–104. doi: 10.17221/123/2009-pse
- Bushuk, W. 2004. Rye. In: Wrigley, Walker, C. C. and Corke, H. (Eds.) *Encyclopedia of grain science*, Vol.3, Oxford, UK, Elsevier Ltd.
- Bwatanglang, I. B., Musa, Y. & Yusof, N. A. (2020). Market analysis and commercially available cellulose and hydrogel-based composites for sustainability, clean environment, and human health. *Sustainable Nanocellulose and Nanohydrogels from Natural Sources*, 65–79. doi: 10.1016/b978-0-12-816789-2.00003-1
- Cao, L., Luo, J., Tu, K., Wang, L.-Q. & Jiang, H. (2014). Generation of nano-sized core–shell particles using a coaxial tri-capillary electrospray-template removal method. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 115, 212–218. doi:10.1016/j.colsurfb.2013.11.046
- Carvajal, M., E., Guilbert, S., Morel, M. & Micard, V. (2005). Impact of the structure of arabinoxylan gels on their rheological and protein transport properties. *Carbohydrate Polymers*, 60(4), 431–438. doi:10.1016/j.carbpol.2005.02.014
- Cascone, S. & Lamberti, G. (2019). Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: a review. *International Journal of Pharmaceutics*, 118803. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118803
- Castelló, M. L., Dweck, J. & Aranda, D. A. G. (2011). Kinetic study of thermal processing of glycerol by thermogravimetry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 105(3), 737–746. doi: 10.1007/s10973-011-1730-3
- Chen, Y., Song, H., Huang, K. & Guan, X. (2021). Novel porous starch/alginate hydrogels for controlled insulin release with dual response to pH and amylase. *Food & Function*. 12, 9165–9177. doi:10.1039/d1fo01411k
- Cheng, L., Bruce, R. & Hamaker. (2021). Effects of different storage temperatures on the intra- and intermolecular retrogradation and digestibility of sago starch. *International Journal of Biological Macromolecules*. Volume 182, Pages 65-71, ISSN 0141-8130. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.195.
- Chen, P., Liu, X., Zhang, X., Sangwan, P. & Yu, L. (2015). Phase transition of waxy and normal wheat starch granules during gelatinization. *International Journal of Polymer Science*, 1–7. doi:10.1155/2015/397128
- Chen, Y. (2020). Properties and development of hydrogels. *Hydrogels Based on Natural Polymers*, 3–16. doi:10.1016/b978-0-12-816421-1.00001-x

- Chuang, J. -J., Huang, Y. -Y., Lo, S. -H., Hsu, T. -F., Huang, W. -Y., Huang, S. -L. & Lin, Y. -S. (2017). Effects of pH on the Shape of Alginate Particles and Its Release Behavior. *International Journal of Polymer Science*, 2017, 1–9. doi:10.1155/2017/3902704
- Chung, H. J., Lee, Y. & Park, T. G. (2008). Thermo-sensitive and biodegradable hydrogels based on stereocomplexed Pluronic multi-block copolymers for controlled protein delivery. *Journal of Controlled Release*, 127(1), 22–30. doi:10.1016/j.jconrel.2007.12.008
- Chyzy, Tomczykowa & Plonska-Brzezinska. (2020). Hydrogels as potential nano-, micro- and macro-scale systems for controlled drug delivery. *Materials*, 13(1), 188. doi:10.3390/ma13010188
- Coats, A.W. and Redfern, J.P. (1964) Kinetic Parameters from Thermogravimetric Data. *Nature*, 201, 68-69. doi:10.1038/201068a0
- Combatt C. E., Palacio B. D. & Mercado L. J. (2017). Chemical Extrants. In The Evaluation Of Available Silicon In Acid Soils, Neutral And Alkaline. *Revista de Actualidad & Divulgación Científica*, 20(2), 329-339.
- Copeland, L., Blazek, J., Salman, H. & Tang, M. C. (2009). Form and functionality of starch. *Food Hydrocolloids*, 23(6), 1527–1534. doi:10.1016/j.foodhyd.2008.09.016
- Cornejo-Ramírez. Y.I. (2015). Biosíntesis del Gránulo de Almidón por la Acción de las Enzimas Isoamilasa y Pululanasa Durante el Desarrollo del Grano de Triticale (X *Triticosecale* Wittmack). Tesis Doctoral. Universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora, México.
- Cornejo-Ramírez, Y. I., Cinco-Moroyoqui, F. J., Carvajal-Millán, E., Brown-Bojórquez, F., Rosas-Burgos, E. C., Burgos-Hernández, A. ... Del Toro-Sánchez, C. L. (2019). Dynamic rheology and microstructure of starch gels affected by triticale genomic composition and developing stage. *International Agrophysics*, 33(1), 21-30. doi: 10.31545/intagr/103752
- Correa-Pacheco, Z. N., Cruz-Orea, A., Jiménez-Pérez, J. L., Solorzano-Ojeda, S. C. & Tramón-Pregnan, C. L. (2014). Measurement of Thermal Properties of Triticale Starch Films Using Photothermal Techniques. *International Journal of Thermophysics*, 36(5-6), 873–879. doi:10.1007/s10765-014-1771-5
- Crank, J. (1975). *The Mathematics of Diffusion*. Clarendon Press, Oxford University; 2nd edición
- De Corato, U., De Bari, I., Viola, E. & Pugliese, M. (2018). Assessing the main opportunities of integrated biorefining from agro-bioenergy co/by-products and agroindustrial residues into high-value added products associated to some emerging markets: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 88, 326–346. doi: 10.1016/j.rser.2018.02.041
- Deng, J., Zhu, X., Chen, Z., Fan, C. H., Kwan, H. S., Wong, C. H., ... Lam, T. N. (2017). A review of food–drug interactions on oral drug absorption. *Drugs*, 77(17), 1833–1855. doi:10.1007/s40265-017-0832-z
- Desam, G. P., Li, J., Chen, G., Campanella, O. & Narsimhan, G. (2018). Prediction of swelling behavior of crosslinked maize starch suspensions. *Carbohydrate Polymers*, 199, 331–340. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.07.020

- Dolezel, J., Greilhuber, J., Lucretti, S., Meister, A., Lysak, M. A., Nardi, L., et al. (1998). Plant genome size estimation by flow cytometry: inter-laboratory comparison. *Annal of Botany*, 82, 17–26. doi: 10.1006/anbo.1998.0730
- Dome, K., Podgorbunskikh, E., Bychkov, A. & Lomovsky, O. (2020). Changes in the crystallinity degree of starch having different types of crystal structure after mechanical pretreatment. *Polymers*, 12(3), 641. doi:10.3390/polym12030641
- Dou, B., Dupont, V., Williams, P. T., Chen, H. & Ding, Y. (2009). Thermogravimetric kinetics of crude glycerol. *Bioresource Technology*, 100(9), 2613–2620. doi:10.1016/j.biortech.2008.11.03
- Donmez, D., Pinho, L., Patel, B., Desam, P. & Campanella, O. H. (2021). Characterization of starch–water interactions and their effects on two key functional properties: starch gelatinization and retrogradation. *Current Opinion in Food Science*, 39, 103–109. doi:10.1016/j.cofs.2020.12.018
- Dragan, E. S. & Apopei, D. F. (2011). Synthesis and swelling behavior of pH-sensitive semi-interpenetrating polymer network composite hydrogels based on native and modified potatoes starch as potential sorbent for cationic dyes. *Chemical Engineering Journal*, 178, 252–263. doi:10.1016/j.cej.2011.10.066
- Duquette, D., Dumont, M.J. (2019). Comparative studies of chemical crosslinking reactions and applications of bio-based hydrogels. *Polymer Bulletin*, 76, 2683–2710. doi: 10.1007/s00289-018-2516-6
- Duquette, D., Nzediegwu, C., Portillo-Perez, G., Dumont, M. & Prasher, S. (2019). Eco-friendly synthesis of hydrogels from starch, citric acid and itaconic acid: swelling capacity and metal chelation properties. *Starch - Stärke*, 1900008. doi:10.1002/star.201900008
- Edlund, U. & Albertsson, A.-C. (2002). Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery. *Degradable Aliphatic Polyesters*, 67–112. doi:10.1007/3-540-45734-8_3
- Edues F. (2015). *Triticale*. Agriculture and Agri-Food Canada. Lethbridge, Canada. ISBN 978-3-319-22551-7. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-319-22551-7>
- El-Hag Ali, A. & Alarifi, A. (2009). Characterization and in vitro evaluation of starch based hydrogels as carriers for colon specific drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, 78(4), 725–730. doi:10.1016/j.carbpol.2009.06.009
- Ellis, R. P., Cochrane, M. P., Dale, M. F. B., Duffus, C. M., Lynn, A., Morrison, I. M., ... Tiller, S. A. (1998). Starch production and industrial use. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 77(3), 289–311. doi:10.1002/(sici)1097-0010(199807)77:3<289::aid-jsfa38>3.0.co;2-d
- Elvira, C., Mano, J., San Román, J. & Reis, R. (2002). Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems. *Biomaterials*, 23(9), 1955–1966. doi:10.1016/s0142-9612(01)00322-2
- Evers, A. D. (1973). The Size Distribution Among Starch Granules in Wheat Endosperm. *Starch. Stärke*, 25(9), 303–304. doi:10.1002/star.19730250905

- FAO. (2003). World Agriculture: Towards 2015/2030. An FAO perspective. Chapter 13 (Climate change and agriculture: physical and human dimensions. Recuperado de <https://www.fao.org/publications/card/es/c/b092211c-ddc9-53e3-ab89-fb1e9a3db8d4/>
- FAOSTAT (2020). Disponible en: <https://www.fao.org/faostat/en/#compare> (acceso en Nov. 2021).
- Fariña, M., Torres, M. D. & Moreira, R. (2019). Starch hydrogels from discarded chestnuts produced under different temperature-time gelatinisation conditions. *International Journal of Food Science & Technology*. doi: 10.1111/ijfs.14070
- FDA [Food and Drug Administration], 2021. Inactive Ingredients Database Download. Recuperado de <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-database-download> (último acceso, enero 2022)
- Fennell, E. & Huyghe, J. M. (2019). Chemically Responsive Hydrogel Deformation Mechanics: A Review. *Molecules*, 24(19), 3521. doi:10.3390/molecules24193521
- Fick, A. (1855). Ueber Diffusion. *Annalen Der Physik Und Chemie*, 170(1), 59–86. doi:10.1002/andp.18551700105
- Filiciotto, L. & Rothenberg, G. (2020). Biodegradable plastics: Standards, policies, and impacts. *ChemSusChem*, 14(1), 56–72. doi:10.1002/cssc.202002044
- Filipcsei, G., Sumaru, K., Takagi, T., Kanamori, T., & Zrinyi, M. (2014). Swelling degree and shape change of photo- and thermo-response of spirobenzopyran-functionalized porous pNIPAAm hydrogels. *Journal of Molecular Liquids*, 189, 63–67. doi:10.1016/j.molliq.2013.05.020
- Firoozmand, H., & Rousseau, D. (2013). Microstructure and elastic modulus of phase-separated gelatin–starch hydrogels containing dispersed oil droplets. *Food Hydrocolloids*, 30(1), 333–342. doi: 10.1016/j.foodhyd.2012.06.010
- Flhot, J. K. (1997). X-ray powder diffraction handout. U.S Geology survey (USGS). Handout information. Recuperado de <http://pubs.usgs.gov/info-handout/diffraction/html>
- Foldvari, M., Oguejiofor, C., Afridi, S., Kudel, T., Wilson T. (1998). Liposome encapsulated prostaglandin E1 in erectile dysfunction: correlation between in vitro delivery through foreskin and efficacy in patients. *Urology*, 52(5), 838–843. doi:10.1016/s0090-4295(98)00299-4
- Fontaine, J., Schirmer, B. & Hörr, J. (2002). Near-infrared reflectance spectroscopy (NIRS) enables the fast and accurate prediction of essential amino acid contents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(14), 3902–3911. doi:10.1021/jf011637k
- Fraga, A. K., Oliveira, P. F., das Dores, F. G. L., dos Santos, I. C. V. M., Pedroni, L. G. & Mansur, C. R. E. (2020). Synthesis and characterization of aluminum citrate compounds and evaluation of their influence on the formation of hydrogels based on polyacrylamide. *Iranian Polymer Journal*, 29(8). 649-657. doi: 10.1007/s13726-020-00825-5
- Freire, C., Podczec, F., Veiga, F. & Sousa, J. (2009). Starch-based coatings for colon-specific delivery. Part II: Physicochemical properties and in vitro drug release from high amylose maize starch

- films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72(3), 587–594. doi:10.1016/j.ejpb.2009.02.010
- Frost, K., Kaminski, D., Kirwan, G., Lascaris, E. & Shanks, R. (2009). Crystallinity and structure of starch using wide angle X-ray scattering. *Carbohydrate Polymers*, 78(3), 543–548. doi:10.1016/j.carbpol.2009.05.018
- Fu, Y. & Kao, W. J. (2010). Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(4), 429–444. doi:10.1517/17425241003602259
- Gale, M. D. & Devos, K. M. (2001). Comparative Genetics and Cereal Evolution. *Israel Journal of Plant Sciences*, 49(0), 19–24. Doi:10.1560/7fvk-8jnv-R6af-Eyd3
- Gadalla, H. H., El-Gibaly, I., Soliman, G. M., Mohamed, F. A. & El-Sayed, A. M. (2016). Amidated pectin/sodium carboxymethylcellulose microspheres as a new carrier for colonic drug targeting: Development and optimization by factorial design. *Carbohydrate Polymers*, 153, 526–534. doi:10.1016/j.carbpol.2016.08.018
- Geiger, H. H. & Miedaner, T. (2009). Rye breeding. *Cereals*. Germany, Springer Science Business Media. 3: 157-181.
- Gérard, C., Colonna, P., Buléon, A. & Planchot, V. (2002). Order in maize mutant starches revealed by mild acid hydrolysis. *Carbohydrate Polymers*, 48(2), 131–141. doi:10.1016/s0144-8617(01)00219-3
- Ghayempour, S. & Mortazavi, S. M. (2013). Fabrication of micro–nanocapsules by a new electrospraying method using coaxial jets and examination of effective parameters on their production. *Journal of Electrostatics*, 71(4), 717–727. doi:10.1016/j.elstat.2013.04.001
- Gill, B. S., Sraon, H. S., Minocha, J. L. (1966). Colchicine induced tetraploidy in *Pennisetum typhoides*. *Journal of Research Punjab Agricultural University Ludhiana*, 3:260–263
- González-Estrada, R., Calderón-Santoyo, M., Carvajal-Millan, E., Valle, F., Ragazzo-Sánchez, J., Brown-Bojorquez, F. & Rascón-Chu, A. (2015). Covalently crosslinked arabinoxylans films for *debaromyces hansenii* entrapment. *Molecules*, 20(6), 11373–11386. doi: 10.3390/molecules200611373
- Grabovets, A. I. (2012). Triticale. Genetics, breeding, agrotechnics, technology of using grain and green forage, 5 edn. *Rostov on Don*, pp. 1–231
- Guinesi, L. S., da Róz, A. L., Corradini, E., Mattoso, L. H. C., Teixeira, E. de M. & Curvelo, A. A. da S. (2006). Kinetics of thermal degradation applied to starches from different botanical origins by non-isothermal procedures. *Thermochimica Acta*, 447(2), 190–196. doi: 10.1016/j.tca.2006.06.002
- Guo, Q., Wang, Y., Fan, Y., Liu, X., Ren, S., Wen, Y. & Shen, B. (2015). Synthesis and characterization of multi-active site grafting starch copolymer initiated by KMnO₄ and HIO₄/H₂SO₄ systems. *Carbohydrate Polymers*, 117, 247–254. doi:10.1016/j.carbpol.2014.09.033

- Gupta, P., Vermani, K. & Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7(10), 569–579. doi:10.1016/s1359-6446(02)02255-9
- Gupta, P. K. & Varshney, R. K. (2004). Cereal Genomics. Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands. 1-18.
- Gustafson, J. P. Lukaszewski, A. J. & Robertson, K. (1985). In Genetics and Breeding of Triticale (eds M. Bernard and S. Bernard), *Eucarpia Meeting, Clermont Ferrand*, INRA, Paris, pp. 35-47.
- Halpern, J. M., Urbanski, R., Weinstock, A. K., Iwig, D. F., Mathers, R. T. & von Recum, H. A. (2013). A biodegradable thermoset polymer made by esterification of citric acid and glycerol. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102(5), 1467–1477. doi:10.1002/jbm.a.34821
- Hamidi, M., Azadi, A. & Rafiei, P. (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(15), 1638–1649. doi:10.1016/j.addr.2008.08.002
- Hartree, E. F. (1972). Determination of protein: A modification of the lowry method that gives a linear photometric response. *Analytical Biochemistry*, 48(2), 422–427. doi:10.1016/0003-2697(72)90094-2
- Hasselbalch, K. A. (1916). Die Berechnung der Wasserstoffzahl des blutes auf der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochemische Zeitschrift*. 78, 112-144.
- He, L., Zuo, Q., Xie, S., Huang, Y. & Xue, W. (2011). Intelligent Hydrogels for Drug Delivery System. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 5(3), 265–274. doi:10.2174/187221111797200533
- Hein, I., Kumlehn J. & Waugh, R. (2009). Functional Validation in the Triticeae. In Muehlbauer, et al. (2009). *Genetics and Genomics of the Triticeae*. doi:10.1007/978-0-387-77489-3
- Hellmig, S., Von Schöning, F., Gadow, C., Katsoulis, S., Hedderich, J., Fölsch, U. R. & Stüber, E. (2006). Gastric emptying time of fluids and solids in healthy subjects determined by ¹³C breath tests: influence of age, sex and body mass index. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 21(12), 1832–1838. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04449.x
- Hemamalini, T. & Giri Dev, V. R. (2018). Comprehensive review on electrospinning of starch polymer for biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 106, 712–718. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.08.079
- Hench, L. L. & West, J. K. (1990). The sol-gel process. *Chemical Reviews*, 90(1), 33–72. doi:10.1021/cr00099a003
- Hennink, W. E. & van Nostrum, C. F. (2012). Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 223–236. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.009
- Hettiaratchi, M. H., Schudel, A., Rouse, T., García, A. J., Thomas, S. N., Guldberg, R. E. & McDevitt, T. C. (2018). A rapid method for determining protein diffusion through hydrogels for regenerative medicine applications. *APL Bioengineering*, 2(2), 026110. doi:10.1063/1.4999925

- Hizukuri, S. (1985). Relationship between the distribution of the chain length of amylopectin and the crystalline structure of starch granules. *Carbohydrate Research*, 141(2), 295–306. doi:10.1016/s0008-6215(00)90461-0
- Hizukuri, S. (1986). Polymodal distribution of the chain lengths of amylopectins, and its significance. *Carbohydrate Research*, 147(2), 342–347. doi:10.1016/s0008-6215(00)90643-8
- Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 18–23. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.010
- Ronald Alan Holser (2008). Thermal analysis of glycerol citrate/starch blends, *Journal of Applied Polymer Science*, 110(3), 1498–1501. doi:10.1002/app.27651
- Hu, W., Wang, Z., Xiao, Y., Zhang, S. & Wang, J. (2018). Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels. *Biomaterials Science*, 7(3), 843-855. doi:10.1039/c8bm01246f
- IMARC. (2022). Polymer gel market: Global industry trends, share, size, growth, opportunity and forecast 2021-2026. Recuperado de <https://www.imarcgroup.com/polymer-gel-market>
- Immergut, E. H. & Mark, H. F. (1965). Principles of plasticization. *Advances in Chemistry*, 1–26. doi: 10.1021/ba-1965-0048.ch001
- IPCC. (2001). Intergovernmental Panel on Climate Change: Climate Change 2001: Synthesis Report. A Contribution of Working Groups I, II, and III to the Third Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Watson, R.T. and the Core Writing Team (eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom, and New York, NY, USA, 398 pp. Recuperado de <https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/03/front-1.pdf>
- IPEC. (2020). International Pharmaceutical Excipients Council Composition guide for pharmaceutical excipients, Recuperado de <https://www.ipec-europe.org/guidelines.html> (Acceso en febrero 2021)
- Jacob, J., Haponiuk, J. T., Thomas, S. & Gopi, S. (2018). Biopolymer based nanomaterials in drug delivery systems: A review. *Materials Today Chemistry*, 9, 43–55. doi:10.1016/j.mtchem.2018.05.002
- Jane, J. (2006). Current Understanding on Starch Granule Structures. *Journal of Applied Glycoscience*, 53(3), 205–213. doi:10.5458/jag.53.205
- Jane, J. (2009). Structural Features of Starch Granules II. *Starch*, 193–236. doi:10.1016/b978-0-12-746275-2.00006-9
- Jane, J. L. & Robyt, J. F. (1984). Structure studies of amylose-V complexes and retro-graded amylose by action of alpha amylases, and a new method for preparing amyloextrins. *Carbohydrate Research*, 132(1), 105–118. doi: 10.1016/0008-6215(84)85068-5
- Janiak, M. C. (2016). Digestive enzymes of human and nonhuman primates. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, 25(5), 253–266. doi:10.1002/evan.21498

- Jaroslav, D., Hana, S., Marie, K., Jan, S., Pavla, S., Jarmila, C., Jan, B. & Miroslav, V. (2009). Chromosome Genomics in the Triticeae. En Muehlbauer et al. *Genetics and Genomics of the Triticeae*. doi:10.1007/978-0-387-77489-3
- Jiugao, Y., Ning, W. & Xiaofei, M. (2005). The effects of citric acid on the properties of thermoplastic starch plasticized by glycerol. *Starch - Stärke*, 57(10), 494–504. doi: 10.1002/star.200500423
- Kabiri, K., Omidian, H., Hashemi, S. A. & Zohuriaan-Mehr, M. J. (2003). Synthesis of fast-swelling superabsorbent hydrogels: effect of crosslinker type and concentration on porosity and absorption rate. *European Polymer Journal*, 39(7), 1341–1348. doi:10.1016/s0014-3057(02)00391-9
- Kaith, B. S., Singh, A., Sharma, A. K. & Sud, D. (2021). Hydrogels: synthesis, classification, properties and potential applications—A brief review. *Journal of Polymers and the Environment*. doi: 10.1007/s10924-021-02184-5
- Kalendova, P., Svoboda, L., Hroch, J., Honcova, P., Drobna, H. & Slang, S. (2021). Hydrogels Based on Starch from Various Natural Sources: Synthesis and Characterization. *Starch - Stärke*, 73(9-10), 2100051. doi:10.1002/star.202100051
- Kamath, K. R. & Park, K. (1993). Advanced drug delivery reviews, 11, 59-84. Elsevier Science Publishers B.V. All rights reserved. Cap 1, pg. 61-65. School of Pharmacy, Purdue University, West Lafayette, IN, USA
- Kanamala, M., Wilson, W. R., Yang, M., Palmer, B. D. & Wu, Z. (2016). Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: A review. *Biomaterials*, 85, 152–167. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.01.061
- Karwasra B. L., Gill B. S. & Kaur M. (2017) Rheological and structural properties of starches from different Indian wheat cultivars and their relationships, *International Journal of Food Properties*, 20:sup1, S1093-S1106, DOI: 10.1080/10942912.2017.1328439
- Kemas, C. U., Ngwuluka, N. C., Ocheke, N. A. & Nep, E. I. (2017). Starch-based xerogels: Effect of acetylation on physicochemical and rheological properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 98, 94–102. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.01.10
- Khush, G. S. & Stebbins, G. L. (1961). Cytogenetic and Evolutionary Studies in *Secale*. I. Some New Data on the Ancestry of *S. Cereale*. *American Journal of Botany*, 48(8), 723–730. doi:10.1002/j.1537-2197.1961.tb11703.x
- Kim, B. S., Oh, J. M., Hyun, H., Kim, K. S., Lee, S. H., Kim, Y. H., ... Kim, M. S. (2009). Insulin-Loaded Microcapsules for In Vivo Delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 6(2), 353–365. doi:10.1021/mp800087t
- Kiourti, A. & Nikita, K. S. (2017). A review of in-body biotelemetry devices: Implantables, ingestibles, and injectables. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(7), 1422–1430. doi: 10.1109/tbme.2017.2668612

- Kizil, R., Irudayaraj, J. & Seetharaman, K. (2002). Characterization of Irradiated Starches by Using FT-Raman and FTIR Spectroscopy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(14), 3912–3918. doi:10.1021/jf011652p
- Kong, X., Kasapis, S., Bao, J. & Corke, H. (2012). Influence of acid hydrolysis on thermal and rheological properties of amaranth starches varying in amylose content. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(8), 1800–1807. doi: 10.1002/jsfa.5549
- Konopka, I., Rotkiewicz, D. & Tańska, M. (2004). Wheat endosperm hardness. Part II. Relationships to content and composition of flour lipids. *European Food Research and Technology*, 220(1), 20–24. doi:10.1007/s00217-004-1038-7
- Kopač, T., Ručigaj, A. & Krajnc, M. (2020). The mutual effect of the crosslinker and biopolymer concentration on the desired hydrogel properties. *International Journal of Biological Macromolecules*. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.08
- Kosaraju, S. L. (2005). Colon Targeted Delivery Systems: Review of Polysaccharides for Encapsulation and Delivery. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(4), 251–258. doi:10.1080/10408690490478091
- Kulp, K. 1973. Characteristics of small-granule starch of flour and wheat. *Cereal Chemistry*. 50, 666-679.
- Kurisawa, M. & Yui, N. (1998). Gelatin/dextran intelligent hydrogels for drug delivery: dual-stimuli-responsive degradation in relation to miscibility in interpenetrating polymer networks. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 199(8), 1547–1554. doi:10.1002/(sici)1521-3935(19980801)199:8<1547::aid-macp1547>3.0.co;2-e
- Lai, W.-F., Susha, A. S., Rogach, A. L., Wang, G., Huang, M., Hu, W. & Wong, W.-T. (2017). Electro-spray-mediated preparation of compositionally homogeneous core-shell hydrogel microspheres for sustained drug release. *RSC Advances*, 7(70), 44482–44491. doi:10.1039/c7ra07568e
- Langer, R. & Peppas, N. (1981). Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, 2(4), 201–214. doi: 10.1016/0142-9612(81)90059-4
- Larrea-Wachtendorff, D.; Del Grosso, V.; Ferrari, G. (2022). Evaluation of the physical stability of starch-based hydrogels produced by high-pressure processing (HPP). *Gels*, 8, 152. doi: 10.3390/gels8030152
- Larrea-Wachtendorff, D., Di Nobile, G. & Ferrari, G. (2020). Effects of processing conditions and glycerol concentration on rheological and texture properties of starch-based hydrogels produced by high pressure processing (HPP). *International Journal of Biological Macromolecules*, 159, 590-597. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.120
- Li C., Hamaker B. R. (2021). Effects of different storage temperatures on the intra- and intermolecular retrogradation and digestibility of sago starch, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 182, Pages 65-71, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.195>.

- Li, J. & Mooney, D. J. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature Reviews Materials*, 1(12). doi:10.1038/natrevmats.2016.71
- Lih, E., Joung, Y. K., Bae, J. W. & Park, K. D. (2008). An In Situ Gel-Forming Heparin-Conjugated PLGA-PEG-PLGA Copolymer. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 23(5), 444–457. doi:10.1177/0883911508095245
- Lim, S., Jane, J. L., Rajagopalan, S. & Seib, P. A. (1992). Effect of starch granule size on physical properties of starch-filled polyethylene film. *Biotechnology Progress*, 8(1), 51–57. doi:10.1021/bp00013a008
- Lima-Tenório, M. K., Tenório-Neto, E. T., Garcia, F. P., Nakamura, C. V., Guilherme, M. R., Muniz, E. C., ... Rubira, A. F. (2015). Hydrogel nanocomposite based on starch and Co-doped zinc ferrite nanoparticles that shows magnetic field-responsive drug release changes. *Journal of Molecular Liquids*, 210, 100–105. doi:10.1016/j.molliq.2014.11.027
- Lin, C. C. & Metters, A. T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(12-13), 1379–1408. doi:10.1016/j.addr.2006.09.004
- Liu, L., Shen, W., Zhang, W., Li, F. & Zhu, Z. (2018). Porous Starch and Its Applications. *Functional Starch and Applications in Food*, 91–117. doi:10.1007/978-981-13-1077-5_4
- Liu, X., Wang, Y., Yu, L., Tong, Z., Chen, L., Liu, H. & Li, X. (2012). Thermal degradation and stability of starch under different processing conditions. *Starch - Stärke*, 65(1-2), 48–60. doi:10.1002/star.201200198
- Liu, X., Yu, L., Xie, F., Li, M., Chen, L. & Li, X. (2010). Kinetics and mechanism of thermal decomposition of cornstarches with different amylose/amylopectin ratios. *Starch - Stärke*, 62(3-4), 139–146. doi:10.1002/star.200900202
- Li, C., Guo, C., Fitzpatrick, V., Ibrahim, A., Zwierstra, M. J., Hanna, P., ... Kaplan, D. L. (2019). Design of biodegradable, implantable devices towards clinical translation. *Nature Reviews Materials*. doi: 10.1038/s41578-019-0150-z
- Li, L., He, Y., Zheng, X., Yi, L. & Nian, W. (2021). Progress on preparation of pH/temperature-sensitive intelligent hydrogels and applications in target transport and controlled release of drugs. *International Journal of Polymer Science*, 2021. doi: 10.1155/2021/1340538
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265
- Lozano, del R. A. J., Hernández, A. S., González, R. M. I. & Béjar, H. (2004). Triticale in México. En *FAO Plant Production and Protection Paper: Triticale improvement and production*. Mergoum M. & Gómez-Macpherson H. ISBN: 9251051828. Recuperado de: <https://www.fao.org/publications/card/es/c/0d374374-fc04-57cc-b830-bbd8203c44d3/>
- Lu, T., Jane, J.-I. & Keeling, P. L. (1997). Temperature effect on retrogradation rate and crystalline structure of amylose. *Carbohydrate Polymers*, 33(1), 19–26. doi: 10.1016/s0144-8617(97)00038-6

- Lukaszewski, A. J. (2006). Cytogenetically engineered rye chromosomes 1R to improve bread-making quality of hexaploid triticale. *Crop Science*, 46(5), 2183. doi:10.2135/cropsci2006.03.0135
- Luo, H., Dong, F., Wang, Q., Li, Y. & Xiong, Y. (2021). Construction of porous starch-based hydrogel via regulating the ratio of amylopectin/amylose for enhanced water-retention. *Molecules*, 26(13), 3999. doi:10.3390/molecules26133999
- Luo, Y., Wang, Q. & Zhang, Y. (2020). Biopolymer-based Nanotechnology Approaches to Deliver Bioactive Compounds for Food Applications: A Perspective on the Past, Present and Future. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(46), 12993-13000. doi: 10.1021/acs.jafc.0c00277
- Lv, Y., Li, M., Pan, J., Zhang, S., Jiang, Y., Liu, J., ... Zhang, H. (2019). Interactions between tea products and wheat starch during retrogradation. *Food Bioscience*, 100523. doi: 10.1016/j.fbio.2019.100523
- Ma, X., Liu, X., Anderson, D. P. & Chang, P. R. (2015). Modification of porous starch for the adsorption of heavy metal ions from aqueous solution. *Food Chemistry*, 181, 133–139. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.02.08
- Mac Donald, K. A. & Ravichandran, G. (2020). Crack propagation and renucleation in soft brittle hydrogels. *International Journal of Fracture*, 222(1-2), 37–52. doi: 10.1007/s10704-020-00430-w
- Macha, I. J., Ben-Nissan, B., Vilchevskaya, E. N., Morozova, A. S., Abali, B. E., Müller, W. H. & Rickert, W. (2019). Drug delivery from polymer-based nanopharmaceuticals—an experimental study complemented by simulations of selected diffusion processes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7. doi:10.3389/fbioe.2019.00037
- MacFarlane, N. G. (2018). Digestion and absorption. *Anaesthesia and intensive care medicine*, 19(3), 125-127 [https://doi.org/ 10.1016/j.mpaic.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2018.01.001)
- Macfarlane, G. T. & Englyst, H. N. (1986). Starch utilization by the human large intestinal microflora. *Journal of Applied Bacteriology*, 60(3), 195–201. doi:10.1111/j.1365-2672.1986.tb01073.x
- Mahinroosta, M., Farsangi, J. Z., Allahverdi, A. & Shakoori, Z. (2018). Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications. *Materials Today Chemistry*, 8, 42–55. doi: 10.1016/j.mtchem.2018.02.004
- Mahkam, M. (2009). Starch-based polymeric carriers for oral-insulin delivery. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 92(4), 1392-1397. doi:10.1002/jbm.a.32490
- Maitra, J. & Shukla, V. K. 2014. Cross-linking in hydrogels-A review, *American Journal of Polymer Science*, 4(2), 25-31. doi: 10.5923/j.ajps.20140402.01.
- Maret, W. (2017). Zinc in Pancreatic Islet Biology, Insulin Sensitivity, and Diabetes. *Preventive Nutrition and Food Science*, 22(1), 1–8. doi:10.3746/pnf.2017.22.1.1

- Martinez, M. M., Li, C., Okoniewska, M., Mukherjee, I., Vellucci, D. & Hamaker, B. (2018). Slowly digestible starch in fully gelatinized material is structurally driven by molecular size and A and B1 chain lengths. *Carbohydrate Polymers*, 197, 531–539. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.06.021
- Martis, M. M., Zhou, R., Haseneyer, G., Schmutzer, T., Vrana, J., Kubalaková, M., ... Stein, N. (2013). Reticulate Evolution of the Rye Genome. *The Plant Cell*, 25(10), 3685–3698. doi:10.1105/tpc.113.114553
- Maurer, J. M., Schellekens, R. C., van Rieke, H. M., Wanke, C., Iordanov, V., Stellaard, F., Wutzke, K. D., Dijkstra, G., van der Zee, M., Woerdenbag, H. J., Frijlink, H. W. & Kosterink, J. G. (2015). Gastrointestinal pH and Transit Time Profiling in Healthy Volunteers Using the IntelliCap System Confirms Ileo-Colonic Release of ColoPulse Tablets. *PLoS one*, 10(7), e0129076. doi.org/10.1371/journal.pone.0129076
- McKevith, B. (2004). Nutritional aspects of cereals. *Nutrition Bulletin*, 29(2), 111–142. doi: 10.1111/j.1467-3010.2004.00418.x
- Mehariya, S., Iovine, A., Casella, P., Musmarra, D., Chianese, S., Marino, T., ... Molino, A. (2020). Bio-based and agriculture resources for production of bioproducts. *Current Trends and Future Developments on (Bio-) Membranes*, 263–282. doi:10.1016/b978-0-12-816778-6.00012-6
- Mellado, M. Z., Matus, I. T. & Madariaga, R. B. (2008). Antecedentes sobre el triticale en Chile y otros países. Boletín INIA, N° 183, pp. 1-75. Recuperado de <https://studylib.es/doc/7532447/antecedentes-sobre-el-triticale-en-chile-y-otros-paises>
- Mellinas, C., Ramos, M., Jiménez, A. & Garrigós, M. C. (2020). Recent Trends in the Use of Pectin from Agro-Waste Residues as a Natural-Based Biopolymer for Food Packaging Applications. *Materials*, 13(3), 673. doi:10.3390/ma13030673
- Meng R, Wu Z, Xie HQ, Xu GX, Cheng JS, Zhang B. (2020). Preparation, characterization, and encapsulation capability of the hydrogel cross-linked by esterified tapioca starch. *Int J Biol Macromol*. 155:1-5. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.141.
- Meredith P., Dengate H. N., Morrison W. R. (1978). The Lipids of Various Sizes of Wheat Starch Granules. , 30(4), 119–125. doi:10.1002/star.19780300405
- Minhas, M. U., Ahmad, M., Anwar, J. & Khan, S. (2016). Synthesis and Characterization of Biodegradable Hydrogels for Oral Delivery of 5-Fluorouracil Targeted to Colon: Screening with Preliminary In Vivo Studies. *Advances in Polymer Technology*, 37(1), 221–229. doi:10.1002/adv.21659
- Mergoum M. et al. (2019) Triticale (x *Triticosecale* Wittmack) Breeding. En: Al-Khayri J., Jain S., Johnson D. (eds). *Advances in Plant Breeding Strategies: Cereals*. Springer, Cham. Recuperado de https://doi.org/10.1007/978-3-030-23108-8_11
- Mergoum, M., Singh, P. K., Peña, R. J., Lozano-del Río, A. J., Cooper, K. V., Salmon, D. F. & Gómez Macpherson, H. (2009). Triticale: A “New” Crop with Old Challenges. *Cereals*, 267–287. doi:10.1007/978-0-387-72297-9_9

- Merkli, A., Tabatabay, C., Gurny, R. & Heller, J. (1998). Biodegradable polymers for the controlled release of ocular drugs. *Progress in Polymer Science*, 23(3), 563–580. doi:10.1016/s0079-6700(97)00048-8
- Michnik, A., Michalik, K. & Drzazga, Z. (2005). Stability of bovine serum albumin at different pH. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 80(2), 399–406. doi:10.1007/s10973-005-0667-9
- Miles, M. J., Morris, V. J., Orford, P. D. & Ring, S. G. (1985). The roles of amylose and amylopectin in the gelation and retrogradation of starch. *Carbohydrate Research*, 135, 271–281. doi:10.1016/s0008-6215(00)90778-x
- Miller, T. E. (1987) Systematics and evolution. In: Lupton F.G.H. (eds) *Wheat Breeding. Wheat Breeding (Its scientific basis)*. Springer, Dordrecht. doi:10.1007/978-94-009-3131-2
- Minh-Tan, T. T. & Hongbo, L. (2015). Biomaterial Value Proposition of Triticale. Capítulo 12. En Edues F. *Triticale*. doi: 10.1007/978-3-319-22551-7
- Miyata, T. (2010). Preparation of smart soft materials using molecular complexes. *Polymer Journal*, 42(4), 277–289. doi:10.1038/pj.2010.12
- Miyata, T., Uragami, T. & Nakamae, K. (2002). Biomolecule-sensitive hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 79–98. doi:10.1016/s0169-409x(01)00241-1
- Moad, G. (2011). Chemical modification of starch by reactive extrusion. *Progress in Polymer Science*, 36(2), 218–237. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2010.1
- Muehlbauer, G. J. & Feuillet, C. (Eds.). (2009). *Genetics and Genomics of the Triticeae*. doi:10.1007/978-0-387-77489-3
- Musa, M. B., Yoo, M. J., Kang, T. J., Kolawole, E.G., Ishiaku, U.S., Yakuu, M. K. & Whang, D. J. (2013). Characterization and thermomechanical properties of thermoplastic potato starch. Research and reviews: *Journal of Engineering and Technology*. Volume 2. Issue 4. e-ISSN: 2319-9873
- Naeem, F., Khan, S., Jalil, A., Ranjha, N. M., Riaz, A., Haider, M. S., Sarwar, S., Saher, F. & Afzal, S. (2017). pH responsive cross-linked polymeric matrices based on natural polymers: effect of process variables on swelling characterization and drug delivery properties. *BioImpacts: BI*, 7(3), 177–192. doi: 10.15171/bi.2017.21
- Nagpal, K., Singh, S. K. & Mishra, D. N. (2010). Chitosan Nanoparticles: A Promising System in Novel Drug Delivery. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 58(11), 1423–1430. doi:10.1248/cpb.58.1423
- Nara, S., Mori, A. & Komiya, T. (1978). Study on relative crystallinity of moist potato starch. *Starch - Stärke*, 30(4), 111–114. doi:10.1002/star.19780300403
- Navarro-Contreras, A. L., Chaires-González, C. F., Rosas-Burgos, E. C., Borboa-Flores, J., Wong-Corral, F. J., Cortez-Rocha, M. O. & Cinco-Moroyoqui, F. J. (2014). Comparison of protein and starch content of substituted and complete triticales (X *Triticosecale* Wittmack): Contribution

to functional properties. *International Journal of Food Properties*, 17(2), 421-432, doi: 10.1080/10942912.2011.642440

Nawaz, H., Waheed, R., Nawaz, M. & Shahwar, D. (2020). Physical and chemical modifications in starch structure and reactivity. *Chemical Properties of Starch*, 13 doi: 10.5772/intechopen.88870

Neffe, A. T., Wischke, C., Racheva, M. & Lendlein, A. (2013). Progress in biopolymer-based biomaterials and their application in controlled drug delivery. *Expert Review of Medical Devices*, 10(6), 813–833. doi:10.1586/17434440.2013.839209

Nezami, S., Sadeghi, M. & Mohajerani, H. (2020). A novel pH-sensitive and magnetic starch-based nanocomposite hydrogel as a controlled drug delivery system for wound healing. *Polymer Degradation and Stability*, 179, 109255. doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2020.109255

Niaounakis, M. (2015). Introduction. *Biopolymers: Processing and Products*, 1–77. doi:10.1016/b978-0-323-26698-7.00001-5

Niedziela, A., Orłowska, R., Machczyńska, J. & Bednarek, P. T. (2016). The genetic diversity of triticale genotypes involved in Polish breeding programs. *Springer Plus*, 5(1), 1-7. doi:10.1186/s40064-016-1997-8

Nijkamp, M. G., Raaymakers, J. E. M. J., van Dillen, A. J. & de Jong, K. P. (2001). Hydrogen storage using physisorption – materials demands. *Applied Physics A Materials Science & Processing*, 72(5), 619–623. doi:10.1007/s003390100847

Nils, S. (2009). Physical Mapping in the Triticeae. En Muehlbauer et al., (2009). *Genetics and Genomics of the Triticeae*. doi:10.1007/978-0-387-77489-3

Nürnberg-Krüger, U. (1960). Cytogenetische Untersuchungen an *Secale silvestre* Host. *Der Züchter*, 30, 147–150. <https://doi.org/10.1007/BF00710566>

Obradovic, N., Pajic-Lijakovic, I., Krunic, T., Belovic, M., Rakin, M. & Bugarski, B. (2019). Effect of encapsulated probiotic starter culture on rheological and structural properties of natural hydrogel carriers affected by fermentation and gastrointestinal conditions. *Food Biophysics*, doi: 10.1007/s11483-019-09598-8

Ojha, S., Singh, D., Sett, A., Chetia, H., Kabiraj, D. & Bora, U. (2018). Nanotechnology in Crop Protection. *Nanomaterials in Plants, Algae, and Microorganisms*, 345–391. doi:10.1016/b978-0-12-811487-2.00016-5

Onaciu, A., Munteanu, R. A., Moldovan, A. I., Moldovan, C. S. & Berindan-Neagoe, I. (2019). Hydrogels based drug delivery synthesis, characterization and administration. *Pharmaceutics*, 11(9), 432. doi:10.3390/pharmaceutics11090432

Ottenbrite, R. M. (1990) Control release technology. En Finch, C. A. *Encyclopedia of polymer science and engineering*—Second edition. Executive Editor J. I. Kroschwitz, John Wiley, Chichester, 1989. Volume 15. Scattering to structure foams, pp. xxiv ISBN 047 1-80947-0. Volume 16. *British Polymer Journal*, 22(4), 360–360. doi:10.1002/pi.4980220418

- Paccapelo H. et al., (2017). Triticale (X *Triticosecale* Wittmack): yield and yield components. In A Semiarid Environment of Argentina. *Chilean journal of agricultural & animal sciences*, 33(1), 45-58. doi:10.4067/S0719-38902017005000201
- Pal, K., Paulson, A. T. & Rousseau, D. (2009). Biopolymers in Controlled-Release Delivery Systems. *Modern Biopolymer Science*, 519–557. doi:10.1016/b978-0-12-374195-0.00016-1
- Pan, J., Li, M., Zhang, S., Jiang, Y., Lv, Y., Liu, J., ... Zhang, H. (2019). Effect of epigallocatechin gallate on the gelatinisation and retrogradation of wheat starch. *Food Chemistry*, 294, 209–215. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.05.04
- Panja, S., Dietrich, B. & Adams, D. J. (2022). Controlling syneresis of hydrogels using organic salts. *Angewandte Chemie International Edition*, 61(4), e202115021. doi: 10.1002/anie.202115021
- Parisa, G. & Soliman, M. S. (2019). Hydrogels as drug delivery systems: pros and cons. *Trends in pharmaceutical sciences*, 5(1), 7-24. doi:10.30476/TIPS.2019.81604.1002
- Passauer, L., Liebner, F. & Fischer, K. (2006). Synthesis and properties of novel hydrogels from cross-linked starch phosphates. *Macromolecular Symposia*, 244(1), 180–193. doi: 10.1002/masy.200651217
- Peidayesh, H., Heydari, A., Mosnáčková, K. & Chodák, I. (2021). In situ dual crosslinking strategy to improve the physico-chemical properties of thermoplastic starch. *Carbohydrate Polymers*, 269, 118250. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118250
- Peng, L., Zhongdong, L. & Kennedy, J. (2007). The study of starch nano-unit chains in the gelatinization process. *Carbohydrate Polymers*, 68(2), 360–366. doi: 10.1016/j.carbpol.2006.11.021
- Peng, M., Gao, M., Abdel-Aal, E. S. M., Hucl, P. & Chibbar, R. N. (1999). Separation and characterization of A- and B-type starch granules in wheat endosperm. *Cereal Chemistry*, 76, 375-379.
- Peng, M., Gao, M., Båga, M., Hucl, P. & Chibbar R. N. (2000). Starch-Branching Enzymes Preferentially Associated with A-Type Starch Granules in Wheat Endosperm. *Plant Physiology*, 124(1), 265–272. doi:10.1104/pp.124.1.265
- Peña, R. J. (2004). Food uses of triticale. In: Gomez-Macpherson, M.M.H. In: Triticale improvement and production, FAO plant production and protection paper 179. Rome: FAO.
- Pérez, G. T., Ribotta, P. D., Aguirre, A. V. & León A. E. (2004). Changes in proteins and starch granule size distribution during grain filling of triticale. *AgriScientia*. v. 21, n. 1, 2004. ISSN 1668-298X. doi: 10.31047/1668.298x.v21.n1.2662. Recuperado de <https://revistas.psi.unc.edu.ar/index.php/agris/article/view/2662/1837>
- Perez, J. J., Francois, N. J., Maroniche, G. A., Borrajo, M. P., Pereyra, M. A. & Creus, C. M. (2018). A novel, green, low-cost chitosan-starch hydrogel as potential delivery system for plant growth-promoting bacteria. *Carbohydrate Polymers*. doi:10.1016/j.carbpol.2018.07.084

- Pérez, S. & Bertoft, E. (2010). The molecular structures of starch components and their contribution to the architecture of starch granules: A comprehensive review. *Starch - Stärke*, 62(8), 389–420. doi:10.1002/star.201000013
- Perez-Puyana, V., Jiménez-Rosado, M., Romero, A. & Guerrero, A. (2020). Fabrication and characterization of hydrogels based on gelatinised collagen with potential application in tissue engineering. *Polymers*, 12(5), 1146. doi: 10.3390/polym12051146
- Perlatti, B., Souza Bergo, P. L. de, Fernandes da Silva, M. F. das G., Batista, J., & Rossi, M. (2013). Polymeric Nanoparticle-Based Insecticides: A Controlled Release Purpose for Agrochemicals. *Insecticides - Development of Safer and More Effective Technologies*. doi: 10.5772/53355
- Petersen, G., Seberg, O., Yde, M. & Berthelsen, K. (2006). Phylogenetic relationships of *Triticum* and *Aegilops* and evidence for the origin of the A, B, and D genomes of common wheat (*Triticum aestivum*). *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 39(1), 70–82. doi: 10.1016/j.ympev.2006.01.023
- Phan, H. T. M., Bartelt-Hunt, S., Rodenhausen, K. B., Schubert, M. & Bartz, J. C. (2015). Investigation of Bovine Serum Albumin (BSA) Attachment onto Self-Assembled Monolayers (SAMs) Using Combinatorial Quartz Crystal Microbalance with Dissipation (QCM-D) and Spectroscopic Ellipsometry (SE). *PLOS ONE*, 10(10), e0141282. doi: 10.1371/journal.pone.0141282
- Reshmy, R., Philip, E., Madhavan, A., Sindhu, R., Pugazhendhi, A., Binod, P., ... Pandey, A. (2021). Advanced biomaterials for sustainable applications in the food industry: Updates and challenges. *Environmental Pollution*, 283, 117071. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117071
- Piğłowska, M., Kurc, B., Rymaniak, Ł., Lijewski, P. & Fuć, P. (2020). Kinetics and thermodynamics of thermal degradation of different starches and estimation the OH group and H₂O content on the surface by TG/DTG-DTA. *Polymers*, 12(2), 357. doi: 10.3390/polym12020357
- Pourtalebi, Jahromi, L., Ghazali, M., Ashrafi, H. & Azadi, A. (2020). A comparison of models for the analysis of the kinetics of drug release from PLGA-based nanoparticles. *Heliyon*, 6(2), e03451. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03451
- Pozo, J. C., Figueiras, A. M., Benito, C. & De La Peña, A. (1995). PCR derived molecular markers and phylogenetic relationships in the *Secale* genus. *Biologia Plantarum*, 37(4), 481–489. doi: 10.1007/bf02908823
- Qian, J., Chen, X. & Ying, X., L. V. B. (2011). Optimisation of porous star preparation by ultrasonic pretreatment followed by enzymatic hydrolysis. *Int J Food Sci Technol*. 46, 179–85.
- Qureshi, D., Nayak, A. K., Kim, D., Maji, S., Anis, A., Mohanty, B. & Pal, K. (2021). Dilshad Qureshi, Amit Kumar Nayak, Doman Kim, Samarendra Maji, Arfat Anis, Biswaranjan Mohanty, Kunal Pal, Chapter 10 - Polysaccharide-based polymeric gels as drug delivery vehicles, Editor(s): Amit Kumar Nayak, Kunal Pal, Indranil Banerjee, Samarendra Maji, Upendranath Nanda, *Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology*, Academic Press, Pages 283-325, ISBN 9780128200438, doi: 10.1016/B978-0-12-820043-8.00013-X
- Radlinger, B., Ramoser, G. & Kaser, S. (2020). Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*. Philadelphia, Tomo 20, N.º 6. doi: 10.1007/s11892-020-01304-0

- Raghuwanshi, V. S., Yu, B., Browne, C. & Garnier, G. (2020). Reversible pH responsive bovine serum albumin hydrogel sponge nanolayer. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. doi:10.3389/fbioe.2020.00573
- Rajput, G. C., Majmudar, F. D., Patel, J. K., Thankor, R. S., Patel, B. P. & Rajgor, N. B. (2010). Stomach specific mucoadhesive tablet as controlled drug delivery system- A review work. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*, 1(1), 30-41.
- Randhawa, H. S., Bona, L., Graf, R. J. (2015) Triticale breeding – progress and prospect. En: Eudes F. Triticale. Springer, Cham, pp 267–286
- Ramanan, K. R., Rifna, E. J. & Mahendran, R. (2018). Effect of concentration and temperature on the formation of wheat hydrogel and xerogel pattern, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 559, 385-391. doi: 10.1016/j.colsurfa.2018.09.075
- Ramis, X., Cadenato, A., Salla, J. M., Morancho, J. M., Vallés, A., Contat, L. & Ribes, A. (2004). Thermal degradation of polypropylene/starch-based materials with enhanced biodegradability. *Polymer Degradation and Stability*, 86(3), 483–491. doi: 10.1016/j.polymdegradstab.200.
- Raj, T. & Flygare, W. H. (1974). Diffusion studies of bovine serum albumin by quasielastic light scattering. *Biochemistry*, 13(16), 3336–3340. doi:10.1021/bi00713a024
- Ratnayake, W. S. & Jackson, D. S. (2007). A new insight into the gelatinization process of native starches. *Carbohydrate Polymers*, 67(4), 511–529. doi: 10.1016/j.carbpol.2006.06.025
- Ratnayake, W. S. & Jackson, D. S. (2008). Chapter 5 Starch Gelatinization. *Advances in Food and Nutrition Research*, 221–268. doi: 10.1016/s1043-4526(08)00405-1
- Reda, S. Y. (2011). Evaluation of antioxidants stability by thermal analysis and its protective effect in heated edible vegetable oil. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 31(2), 475–480. doi: 10.1590/s0101-20612011000200030
- Reddy, N. & Yang, Y. (2010). Citric acid cross-linking of starch films. *Food Chemistry*, 118(3), 702–711. doi: 10.1016/j.foodchem.2009.05.05
- Riley, R. (1955). The cytogenetics of the differences between some *Secale* species. *The Journal of Agricultural Science*, 46(03), 377. doi:10.1017/s0021859600040284
- Ritger, P. L. & Peppas, N. A. (1987). A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release*, 5(1), 23–36. doi:10.1016/0168-3659(87)90034-4
- Ritger P.L. & Peppas N.A. (1987). A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, 5(1), 37-42. 5(1), 37–42. doi:10.1016/0168-3659(87)90035-6

- Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., Yar, M., Azzahari, A., Selvanathan, V., ... Abouloula, C. (2017). pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications. *Polymers*, 9(12), 137. doi:10.3390/polym9040137
- Romero, V., Borneo, R., Passalacqua, N. & Aguirre, A. (2016). Biodegradable films obtained from triticale (x Triticosecale Wittmack) flour activated with natamycin for cheese packaging. *Food Packaging and Shelf Life*, 10, 54–59. doi: 10.1016/j.fpsl.2016.09.003
- Rosalina, I. & Bhattacharya, M. (2002). Dynamic rheological measurements and analysis of starch gels. *Carbohydrate Polymers*, 48(2), 191–202. doi: 10.1016/s0144-8617(01)00235-1
- Rosentrater, K. A. & Evers, A. D. (2018). Introduction to cereals and pseudocereals and their production. *Kent's Technology of Cereals*, 1–76. doi:10.1016/b978-0-08-100529-3.00001-3
- Ross, K. A. & Godfrey, D. V. (2012). Effect of extractives on the thermal decomposition of wheat, triticale, and flax crop residues: A kinetic study. *International Journal of Biomass & Renewables*, 1(2), 19-31.
- Roush, J. A. (2014). The role of the stomach in drug absorption as observed via absorption rate analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 471(1-2), 112–117. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.05.018
- Ruggero, F., Carretti, E., Gori, R., Lotti, T. & Lubello, C. (2019). Monitoring of degradation of starch-based biopolymer film under different composting conditions, using TGA, FTIR and SEM analysis. *Chemosphere*, 125770. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.12
- Ruiz-Saenz, T.S., Galicia-García, T., Estrada-Moreno, I. A., Mendoza-Duarte, M. E., Márquez-Meléndez, R., Márquez-Gómez, M., Ruiz-Gutiérrez, M. G., Quintero-Ramos, A., Portillo-Arroyo, B., Soto-Figueroa, C., Leal-Ramos, M. Y. & Aldana-Virraruel, D. S. (2020). Effect of the extraction, chemical modification and extrusion of triticale starch (*Triticosecale*) in its functional properties. *Biotecnia*, XXII(1), 153-159
- Russell, P. J., Hertz, P. E. & McMillan, B. (2017). *Biology: the dynamic science*. (4th ed.). Boston, MA. USA. Cengage Learning. pp. 515.
- Saboktakin, M. R., Maharramov, A. & Ramazanov, M. A. (2009). pH-sensitive starch hydrogels via free radical graft copolymerization, synthesis and properties. *Carbohydrate Polymers*, 77(3), 634–638. doi: 10.1016/j.carbpol.2009.02.004
- Sajilata, M. G., Singhal, R. S. & Kulkarni, P. R. (2006). Resistant Starch?. A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 5(1), 1–17. doi:10.1111/j.1541-4337.2006.tb00076.x
- Sánchez, T., Dufour, D., Moreno, I. X. & Ceballos, H. (2010). Comparison of pasting and gel stabilities of waxy and normal starches from potato, maize, and rice with those of a novel waxy cassava starch under thermal, chemical, and mechanical stress. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(8), 5093–5099. doi: 10.1021/jf1001606

- Šárka, E. & Dvořáček, V. (2017). New processing and applications of waxy starch (a review). *Journal of Food Engineering*, 206, 77–87. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2017.03.006
- Saunders, J. R., Abu-Salih, S., Khaleque, T., Hanula, S. & Moussa, W. (2008). Modeling Theories of Intelligent Hydrogel Polymers. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 5(10), 1942–1960. doi:10.1166/jctn.2008.1001
- Sayre, K., Pfeiffer, W. H. & Mergoum, M. (1996). Triticale: grain potential and response to input management levels. In: *Triticale Topics*. Int. Ed. No. 14, pp. 9–16.
- Schmaljohann, D. (2006). Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(15), 1655–1670. doi:10.1016/j.addr.2006.09.020
- Sevenou, O., Hill, S., Farhat, I. & Mitchell, J. (2002). Organization of the external region of the starch granule as determined by infrared spectroscopy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 31(1-3), 79–85. doi:10.1016/s0141-8130(02)00067-3
- Seidel, C., Kulicke, W. -M., Heß, C., Hartmann, B., Lechner, M. D. & Lazik, W. (2001). Influence of the Cross-linking Agent on the Gel Structure of Starch Derivatives. *Starch - Stärke*, 53(7), 305–310. doi:10.1002/1521-379x(200107)53:7<305::aid-star305>3.0.co;2-z
- Shalviri, A., Raval, G., Prasad, P., Chan, C., Liu, Q., Heerklotz, H., ... Wu, X. Y. (2012). pH-Dependent doxorubicin release from terpolymer of starch, polymethacrylic acid and polysorbate 80 nanoparticles for overcoming multi-drug resistance in human breast cancer cells. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 82(3), 587–597. doi:10.1016/j.ejpb.2012.09.001
- Shaw, M. T. & MacKnight, W. J. (2018). *Introduction to polymer viscoelasticity*, 3th Edition. Wiley & Sons, Inc., New Jersey. ISBN 13: 978-0-471-74045-2
- Shi, S. -C., Wu, J. Y., Huang, T. F. & Peng, Y. Q. (2019). Sustainable application of biopolymer. *Technologies and Eco-Innovation Towards Sustainability II*, 119–125. doi:10.1007/978-981-13-1196-3_10
- Shogrena, R. L., Doaneb, W. M., Garlotta, D., Lawtona, J. W. & Willetta, J. L. (2003). Biodegradation of starch/polylactic acid/poly(hydroxyester-ether) composite bars in soil. *Polymer Degradation and Stability*, 79, 405–411.
- Silva, I., Gurruchaga, M. & Goñi, I. (2009). Physical blends of starch graft copolymers as matrices for colon targeting drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, 76(4), 593–601. doi:10.1016/j.carbpol.2008.11.026
- Singh, J. & Kaur, L. (2010). *Advances in potato chemistry and technology*. 1^oed. Academic Press. New York, USA. ISBN 9780080921914
- Singh, B., Sharma, K., Rajneesh, & Dutt, S. (2020). Dietary fiber tragacanth gum based hydrogels for use in drug delivery applications. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 100208. doi:10.1016/j.bcdf.2019.100208

- Singh, J., Dartois, A. & Kaur, L. (2010). Starch digestibility in food matrix: a review. *Trends in Food Science & Technology*, 21(4), 168–180. doi:10.1016/j.tifs.2009.12.001
- Singh, S., Singh, N., Isono, N. & Noda, T. (2010). Relationship of granule size distribution and amylopectin structure with pasting, thermal, and retrogradation properties in wheat starch. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 58, 1180-1188.
- Sinha, Roy, D. & Rohera, B. D. (2002). Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 193–199. doi:10.1016/s0928-0987(02)00103-3
- Smith, C. B. (2011). *Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy*. 2° ed. Boca Raton. New York. CRC Press. ISBN 9781420069297
- Smits, A. L., Kruiskamp, P., van Soest, J. J. & Vliegthart, J. F. (2003). Interaction between dry starch and plasticisers glycerol or ethylene glycol, measured by differential scanning calorimetry and solid state NMR spectroscopy. *Carbohydrate Polymers*, 53(4), 409–416. doi: 10.1016/s0144-8617(03)00119-x
- Snoeck, V., Goddeeris, B. & Cox, E. (2005). The role of enterocytes in the intestinal barrier function and antigen uptake. *Microbes and Infection*, 7(7-8), 997–1004. doi:10.1016/j.micinf.2005.04.003
- Sohail, M., Ahmad, M., Minhas, M. U., Ali, L., Khalid, I. & Rashid, H. (2015). Controlled delivery of valsartan by cross-linked polymeric matrices: Synthesis, in vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 487(1-2), 110–119. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.04.013
- Songsurang, K., Praphairaksit, N., Siraleartmukul, K. & Muangsin, N. (2011). Electrospray fabrication of doxorubicin-chitosan-tripolyphosphate nanoparticles for delivery of doxorubicin. *Archives of Pharmacal Research*, 34(4), 583–592. doi:10.1007/s12272-011-0408-5
- Soni, R., Asoh, T. -A., Hsu, Y. -I., Shimamura, M. & Uyama, H. (2020). Effect of starch retrogradation on wet strength and durability of cellulose nanofiber reinforced starch film. *Polymer Degradation and Stability*, 109165. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2020
- Soto, D. & Olivas, H. (2012). Métodos para preparar hidrogeles químicos y físicos basados en almidón: Una revisión. *Rev. LatinAm. Metal. Mater.* v.32 n.3. ISSN 0255-6952.
- Soulaka, A. B. & Morrison, W. R. (1985). The amylose and lipid contents, dimensions, and gelatinisation characteristics of some wheat starches and their A- and B-granule fractions. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 36(8), 709–718. doi:10.1002/jsfa.2740360811
- Stokes, J. R. & Frith, W. J. (2008). Rheology of gelling and yielding soft matter systems. *Soft Matter*, 4(6), 1133. doi: 10.1039/b719677f
- Sun, G., Liang, T., Tan, W. & Wang, L. (2018). Rheological behaviors and physical properties of plasticized hydrogel films developed from κ -carrageenan incorporating hydroxypropyl methylcellulose. *Food Hydrocolloids*, 85, 61–68. doi: 10.1016/j.foodhyd.2018.07.002

- Sun, J. Y., Zhao, X., Illeperuma, W. et al. (2012). Highly stretchable and tough hydrogels. *Nature*, 489, 133–136 (2012). doi: 10.1038/nature11409
- Sun, Y., Nan, D., Jin, H. & Qu, X. (2019). Recent advances of injectable hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications. *Polymer Testing*, 106283. doi:10.1016/j.polymertesting.2019.106283
- Sundar, S., Kundu, J. & Kundu, S. C. (2010). Biopolymeric nanoparticles. *Science and Technology of Advanced Materials*, 11(1), 014104. doi:10.1088/1468-6996/11/1/014104
- Szostak, R. (1992). Handbook of Molecular Sieves, Van Nostrand Reinhold, New York, ISBN 978-0-442-31899-4
- Taghizadeh, M. T. & Abdollahi, R. (2015). A kinetics study on the thermal degradation of starch/poly vinyl alcohol. *Chemical and Materials Engineering* 3(4): 73-78. doi: 10.13189/cme.2015.030402. Recuperado de: <http://www.hrpub.org>
- Tako, M., Tamaki, Y., Teruya, T. & Takeda, Y. (2014). The Principles of Starch Gelatinization and Retrogradation. *Food and Nutrition Sciences*. 5(3), 280-291. doi: 10.4236/fns.2014.53035
- Tanaka, T. (1978). Collapse of Gels and the Critical Endpoint. *Physical Review Letters*, 40(12), 820–823. doi:10.1103/physrevlett.40.820
- Tang, X., Alavi, S. & Herald, T. J. (2008). Barrier and Mechanical Properties of Starch-Clay Nanocomposite Films. *Cereal Chemistry Journal*, 85(3), 433–439. doi:10.1094/cchem-85-3-0433
- Tangsrianugul, N., Suphantharika, M. & McClements, D. J. (2015). Simulated gastrointestinal fate of lipids encapsulated in starch hydrogels: Impact of normal and high amylose corn starch. *Food Research International*, 78, 79–87. doi:10.1016/j.foodres.2015.11.004
- Tester, R. F., Karkalas, J. & Qi, X. (2004). Starch—composition, fine structure and architecture. *Journal of Cereal Science*, 39(2), 151–165. doi:10.1016/j.jcs.2003.12.001
- Tharanathan, R. N. (2005). Starch-Value Addition by Modification. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(5), 371–384. doi:10.1080/10408390590967702
- Ton-That, M. T. & Li, H. (2015). Biomaterial value proposition of triticale. In: Eudes, F. (eds) *Triticale*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-22551-7_12
- Trambitski, Y., Kizinievič, O. & Kizinievič, V. (2022). Modification of clay materials with retrograded starch hydrogel. *Construction and Building Materials*. 314(Part B), 125619. doi: 10.1016/j.conbuildmat.2021.125619.
- Trenfield, S. J. & Basit, A. W. (2020). Modified drug release: Current strategies and novel technologies for oral drug delivery. *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*, 177–197. doi:10.1016/b978-0-12-818038-9.00006-5
- Tuncel, M. & Tuncaboylu, C. D. (2020). Rheological analysis of polysaccharide hydrogels. *Starch - Stärke*, 2000198. doi: 10.1002/star.202000198

- Ulbrich, M., Wiesner, I. & Flöter, E. (2015). Molecular characterization of acid-thinned wheat, potato and pea starches and correlation to gel properties. *Starch - Stärke*, 67(5-6), 424–437. doi:10.1002/star.201400233
- Unrau, A. M. & Jenkins, B. C. (1964). Investigations on synthetic cereal species. Milling, baking, and some compositional characteristics of some “triticale” and parental species. *Cereal Chemistry*, 41(5), 365-375.
- Ursino, M. G., Poluzzi, E., Caramella, C. & De Ponti, F. (2011). Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60(1), 93–105. doi: 10.1016/j.yrtph.2011.02.010
- USDA/ARS. (2012). USDA National Nutrient Database for Standard Reference. Recuperado de <https://www.ars.usda.gov/>
- USP. (2006). United States Pharmacopeial Convention. Inc., 29, National Formulation. Philadelphia, USA.
- Vahur, S., Teearu, A., Peets, P., Joosu, L. & Leito, I. (2016). ATR-FT-IR spectral collection of conservation materials in the extended region of 4000-80 cm⁻¹. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(13), 3373–3379. doi:10.1007/s00216-016-9411-5. Recuperado de http://lisa.chem.ut.ee/IR_spectra/
- Vainionpää, S., Rokkanen, P. & Törmälä, P. (1989). Surgical applications of biodegradable polymers in human tissues. *Progress in Polymer Science*, 14(5), 679–716. doi:10.1016/0079-6700(89)90013-0
- Vakili, M. R. & Rahneshein, N. (2013). Synthesis and characterization of novel stimuli-responsive hydrogels based on starch and L-aspartic acid. *Carbohydrate Polymers*, 98(2), 1624–1630. doi:10.1016/j.carbpol.2013.08.016
- Van der Merwe, J., Steenekamp, J., Steyn, D. & Hamman, J. (2020). The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. *Pharmaceutics*, 12(5), 393. doi:10.3390/pharmaceutics12050393
- Van Soest, J. J. G., Tournois, H., de Wit, D. & Vliegthart, J. F. G. (1995). Short-range structure in (partially) crystalline potato starch determined with attenuated total reflectance Fourier-transform IR spectroscopy. *Carbohydrate Research*, 279, 201–214. doi:10.1016/0008-6215(95)00270-7
- Varghese, J. S., Chellappa, N. & Fathima, N. N. (2014). Gelatin–carrageenan hydrogels: Role of pore size distribution on drug delivery process. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 113, 346–351. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.08.049
- Varughese, G., Barker, T. & Saari, E. (1987). Triticale. CIMMYT, México, DF, pp. 32.
- Vityazev, F. V., Fedyuneva, M. I., Golovchenko, V. V., Patova, O. A., Ipatova, E. U., Durnev, E. A., ... Litvinets, S. G. (2017). Pectin-silica gels as matrices for controlled drug release in gastrointestinal tract. *Carbohydrate Polymers*, 157, 9–20. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.09.048

- Wahyuningtias, N. E., Suryanto, H., Rudiyanto, E., Sukarni, S. & Puspitasari, P. (2017). Thermogravimetric and kinetic analysis of cassava starch based bioplastic. *Journal of Mechanical Engineering Science and Technology* ISSN: 2580-0817. Vol. 1, No. 2, November 2017, pp. 69-77. doi: 10.17977/um016v1i22017p069
- Wang, B., Yu, B., Yuan, C., Guo, L., Liu, P., Gao, W., ... Abd El-Aty, A. M. (2021). An overview on plasticized biodegradable corn starch-based films: the physicochemical properties and gelatinization process. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–11. doi: 10.1080/10408398.2020.1868971
- Wang, Y.-J., Truong, V.-D. & Wang, L. (2003). Structures and rheological properties of corn starch as affected by acid hydrolysis. *Carbohydrate Polymers*, 52(3), 327–333. doi:10.1016/s0144-8617(02)00323-5
- Warren, F. J., Gidley, M. J. & Flanagan, B. M. (2016). Infrared spectroscopy as a tool to characterize starch ordered structure—a joint FTIR–ATR, NMR, XRD and DSC study. *Carbohydrate Polymers*, 139, 35–42. doi:10.1016/j.carbpol.2015.11.066
- Wei, X., Bao, X., Yu, L., Liu, H., Lu, K., Chen, L., ... Li, W. (2020). Correlation between gel strength of starch-based hydrogel and slow release behavior of its embedded urea. *Journal of Polymers and the Environment*. doi: 10.1007/s10924-020-01653-7
- Whitcomb, D. C. & Lowe, M. E. (2007). Human Pancreatic Digestive Enzymes. *Digestive Diseases and Sciences*, 52(1), 1–17. doi:10.1007/s10620-006-9589-z
- Wichterle, O. & Lím, D. (1960). Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature*, 185(4706), 117–118. doi:10.1038/185117a0
- Wilson, A. N. & Guiseppi-Elie, A. (2014). Targeting homeostasis in drug delivery using bioresponsive hydrogel microforms. *International Journal of Pharmaceutics*, 461(1-2), 214–222. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.11.061
- Wilson, S. (1873). II. Wheat and Rye Hybrids. *Transactions of the Botanical Society of Edinburgh*, 12(1-4), 286–288. doi:10.1080/03746607309469536
- Wing, R. E. (1996). Starch Citrate: Preparation and Ion Exchange Properties. *Starch - Starke*, 48(7-8), 275–279. doi: 10.1002/star.19960480709
- Wrigley, C. & Bushuk, W. (2017). Triticale: Grain-Quality Characteristics and Management of Quality Requirements. *Cereal Grains*, 179–194. doi: 10.1016/b978-0-08-100719-8.00008-5
- Woś, H. & Brzeziński, W. (2015). Triticale for food-The quality driver. Chapter 11. Edues F. Triticale. doi: 10.1007/978-3-319-22551-7
- Wu, C., Wang, Z., Zhi, Z., Jiang, T., Zhang, J. & Wang, S. (2011). Development of biodegradable porous starch foam for improving oral delivery of poorly water soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 403(1-2), 162–169. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.09.040

- Wu, H., Lei, Y., Lu, J., Zhu, R., Xiao, D., Jiao, C., ... Li, M. (2019). Effect of citric acid induced crosslinking on the structure and properties of potato starch/chitosan composite films. *Food Hydrocolloids*, 105208. doi: 10.1016/j.foodhyd.2019.105208
- Xiao, C. (2012). Current advances of chemical and physical starch-based hydrogels. *Starch - Stärke*, 65(1-2), 82–88. doi: 10.1002/star.201200113
- Xie, X. & Liu, Q. (2004). Development and physicochemical characterization of new resistant citrate starch from different corn starches. *Starch - Stärke*, 56(8), 364–370. doi: 10.1002/star.200300261
- Xie, X., Liu, Q. & Cui, S. W. (2006). Studies on the granular structure of resistant starches (type 4) from normal, high amylose and waxy corn starch citrates. *Food Research International*, 39(3), 332–341. doi: 10.1016/j.foodres.2005.08.004
- Yar, M., Shahzad, S., Siddiqi, S. A., Mahmood, N., Rauf, A., Anwar, M. S., ... Rehman, I. ur. (2015). Triethyl orthoformate mediated a novel crosslinking method for the preparation of hydrogels for tissue engineering applications: characterization and in vitro cytocompatibility analysis. *Materials Science and Engineering: C*, 56, 154–164. doi:10.1016/j.msec.2015.06.021
- Yoon H.-S.; Lee J.H.; Lim S.-T. (2009). Utilization of retrograded waxy maize starch gels as tablet matrix for controlled release of theophylline. , 76(3), 449–453. doi:10.1016/j.carbpol.2008.11.011
- Yoshimura, T., Yoshimura, R., Seki, C. & Fujioka, R. (2006). Synthesis and characterization of biodegradable hydrogels based on starch and succinic anhydride. *Carbohydrate Polymers*, 64(2), 345–349. doi:10.1016/j.carbpol.2005.12.023
- Zhang, J., Wang, L. & Wang, A. (2006). Preparation and swelling behavior of fast-swelling superabsorbent hydrogels based on starch-g-poly(acrylic acid-co-sodium acrylate). *Macromolecular Materials and Engineering*, 291(6), 612–620. doi: 10.1002/mame.200500387
- Zhou, L., Nyberg, K. & Rowat, A. C. (2015). Understanding diffusion theory and Fick's law through food and cooking. *Advances in Physiology Education*, 39(3), 192–197. doi: 10.1152/advan.00133.2014
- Zhu, F. (2017). Barley Starch: Composition, Structure, Properties, and Modifications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(4), 558–579. doi:10.1111/1541-4337.12265
- Zhukovsky, P. M. (1933). Roggen. Vsesoiuzn akad selsk khoz nauk lenina, Inst Rastenievod, Leningrad, USSR. In Chikmawati T., Ma X.F., Ross K., Miftahudin, Gustafson J.P. (2006) Secale. En: Kole C. (eds) Cereals and Millets. Genome Mapping and Molecular Breeding in Plants, vol 1. Springer, Berlin, Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-540-34389-9_6
- Zuidema, J. M., Rivet, C. J., Gilbert, R. J. & Morrison, F. A. (2013). A protocol for rheological characterization of hydrogels for tissue engineering strategies. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 102(5), 1063–1073. doi:10.1002/jbm.b.33088