



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

ESTUDIO DE HIDROGELES HÍBRIDOS OBTENIDOS A PARTIR DE
POLIACRILAMIDA, QUITOSANO Y MONTMORILLONITA PARA
POTENCIALES APLICACIONES COMO SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN DE
ANTIBIÓTICO
(Modalidad: Tesis de grado)

MARÍA LAURA CARPINTERO YEGRES

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA

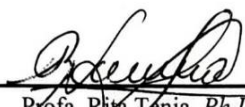
CUMANÁ, 2025

ESTUDIO DE HIDROGELES HÍBRIDOS OBTENIDOS A PARTIR DE
POLIACRILAMIDA, QUITOSANO Y MONTMORILLONITA PARA
POTENCIALES APLICACIONES COMO SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN DE
ANTIBIÓTICO

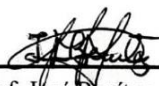
APROBADO POR:



Dr. Arnaldo Ramírez
Asesor Académico



Profa. Rita Tenia, *Ph.D.*
Jurado



Prof. José Benítez, *Ph.D.*
Jurado

ÍNDICE

DEDICATORIA	IX
AGRADECIMIENTOS	X
LISTA DE TABLAS	XI
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XV
RESUMEN	XVI
INTRODUCCIÓN	1
1.1 Hidrogeles (HG).....	1
1.2 Propiedades de los HG.	3
1.3 Síntesis de HG.....	4
1.4 Clasificación de HG.	6
1.4.1. Clasificación de HG según su origen.	6
1.4.2. Clasificación de HG según su método de preparación.	8
1.4.2.1. HG de redes semi-interpenetradas (IPN).	8
1.4.2.2. HG híbridos.....	10
1.5 Aplicación de los HG en la fabricación de apósitos para heridas.	12
1.6 Quitosano (Q).....	15
1.6.1 Aplicación de HG a base de Q en apósitos para heridas.	17
1.7 Montmorillonita (MMT).	21
1.7.1 Aplicaciones de los HG a base de MMT en apósitos para heridas.	22
METODOLOGÍA	26
2.1. Síntesis de HG.....	26
2.1.1. Síntesis del HG convencional de PAAm.....	26
2.1.2. Síntesis del HG semi-IPN de PAAm/Q.....	28
2.1.3. Síntesis del HG híbrido de PAAm/MMT.....	29
2.1.4. Síntesis de los HG semi-IPN híbridos de PAAm/Q/MMT.	29
2.2. Caracterización mediante Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR/ATR).	31
2.3. Estudio del comportamiento de hinchamiento y cinética de hinchamiento de los HG.....	34
2.4. Microscopia óptica (MO).....	38

2.5. Evaluación de las propiedades antibacterianas de los sistemas HG-CPF.....	40
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
3.1. Caracterización mediante espectroscopía infrarroja con transformada de fourier (FTIR/ATR).	42
3.1.1. Caracterización del quitosano.....	42
3.1.2. Caracterización del HG convencional de PAAm y el HG semi-IPN de PAAm/Q.	43
3.1.3. Caracterización de la arcilla MMT y el HG híbrido de PAAm/MMT.	47
3.1.4. Caracterización de los HG semi-IPN híbridos de PAAm/Q/MMT.....	51
3.2. Caracterización de los HG cargados con CPF (sistemas HG-CPF).	53
3.3. Comportamiento de hinchamiento y cinética de absorción de los HG en agua desionizada.	58
3.3.1. Comportamiento de hinchamiento de los HG en agua desionizada.	58
3.3.2. Cinética de absorción de los HG en agua desionizada.	62
3.4. Comportamiento de hinchamiento y cinética de absorción de los HG en solución del fármaco CPF.....	68
3.4.1. Comportamiento de hinchamiento de los HG en la solución de fármaco CPF.	68
3.4.2. Cinética de absorción de los HG en la solución de fármaco CPF.	72
3.5. Microscopía óptica (MO).	77
3.6. Evaluación de las propiedades antibacterianas de los sistemas HG-CPF.	79
CONCLUSIONES	84
RECOMENDACIONES.....	86
BIBLIOGRAFÍA	87
APÉNDICES	97

DEDICATORIA

A Dios, que me dio la fuerza, paciencia y constancia para lograr este objetivo, a pesar de los numerosos obstáculos que se presentaron en el camino, me dio la fortaleza y sabiduría para no desistir y poder culminar esta carrera.

A mi familia que siempre estuvo a mi lado en cada paso del camino, su apoyo y motivación, sobre todo en los momentos más difíciles, fueron cruciales para que pudiera cumplir esta meta.

A mi madre María Eugenia Yegres, a pesar de que no pudo estar conmigo físicamente porque Dios la llamó a su lado hace algunos años, fue una inspiración para nunca rendirme y terminar mi carrera universitaria. Estoy segura que desde el cielo me acompañó y protegió en cada paso para que pudiera lograr esta meta.

A mi padre Carlos Carpintero, mi mayor motivación, inspiración y apoyo para culminar mi carrera universitaria. Gracias por siempre estar presente, por cada consejo y ayuda, y por darme ánimos en los innumerables momentos en los que quería renunciar. Sin ti no hubiera podido llegar hasta aquí.

A todos los amigos que conocí durante la carrera, su compañía, cariño y amistad son de los mejores recuerdos que me llevo de esta etapa, gracias por estar allí para mí en los momentos difíciles y motivarme a nunca rendirme.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, y el Departamento de Química por mi formación académica y profesional.

Al Dr. Arnaldo Ramírez por darme la oportunidad de ser su tesista. Gracias por su paciencia, dedicación y por apoyarme en cada paso para poder lograr cada objetivo planteado en esta tesis.

A la Dra. Blanca Rojas de Gascue, por todo el apoyo ofrecido durante la realización de esta tesis.

A la Universidad Politécnica Territorial del Oeste de Sucre “Clodosbaldo Russián” (UPTOS) por prestar sus instalaciones.

Al laboratorio de polímeros del Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas "Dra. Susan Tai" (IIBCAUDO) por el apoyo ofrecido para llevar a cabo cada uno de los objetivos planteados en esta tesis.

Al Laboratorio de Polímeros perteneciente a la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela (UCV) y al Dr. Carlos China, por los análisis de espectroscopia FTIR.

Al laboratorio "Especialidades Bacteriológicas de Sucre" y a la Lic. Militza Guzmán, por los análisis de actividad antibacteriana.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Composición de cada formulación de HG sintetizado.	26
Tabla 2. Cantidad de MMT empleada para la síntesis de cada HG semi-IPN híbrido de PAAm/Q/MMT.....	30
Tabla 3. Tipos de difusión que controlan el mecanismo de transporte de fluidos en HG [82,83]......	37
Tabla 4. Parámetros cinéticos de hinchamiento de cada muestra de HG en agua desionizada, obtenidos aplicando el modelo cinético de segundo orden propuesto por Schott.	63
Tabla 5. Valores determinados para los parámetros de difusión k' y n de cada muestra de HG en agua desionizada.	66
Tabla 6. Parámetros cinéticos de hinchamiento de cada muestra de HG en solución de fármaco CPF, obtenidos aplicando el modelo cinético de segundo orden propuesto por Schott.	73
Tabla 7. Valores determinados para los parámetros de difusión k' y n de cada muestra de HG en solución de fármaco CPF.	76
Tabla 8. Resultados de la prueba de actividad antibacteriana contra la cepa de <i>E. coli</i> sensible a la CPF.....	80
Tabla 9. Resultados de la prueba de actividad antibacteriana contra la cepa de <i>K. pneumoniae</i> resistente a la CPF.....	81
Tabla 10. Resultados de la prueba de actividad antibacteriana contra la cepa de <i>S. aureus</i> sensible a la CPF.....	82
Tabla 11. Resultados de la prueba de actividad antibacteriana contra la cepa de <i>S. aureus</i> resistente a la CPF.....	83

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de las interacciones establecidas entre las moléculas de agua y las redes de HG de poliacrilamida y poli(N,N-dimetilacrilamida) [3].	1
Figura 2. Representación del efecto de la reticulación (a) física y (b) química sobre el tipo de enlaces formados en la estructura de la red de HG [6].	2
Figura 3. Relación entre la densidad de entrecruzamiento y algunas propiedades de los HG, en este caso, la capacidad de hinchamiento y el tamaño de poro [12].	4
Figura 4. Mecanismo de la reacción de polimerización vía radicales libres [15].	6
Figura 5. Representación esquemática de la estructura de (a) un HG semi-IPN y (b) un HG semi-IPN de quitosano (Q) y poliacrilamida (PAAm), utilizando N,N'-metilenbisacrilamida (N,N'-MBA) como agente entrecruzante [29].	9
Figura 6. Representación esquemática de la estructura de un hidrogel híbrido nanocompuesto [33].	11
Figura 7. Esquemas del proceso de difusión de moléculas de fármaco a través de la matriz de HG [40].	15
Figura 8. Estructura química de la quitina y la quitina desacetilada (Q) [45].	16
Figura 9. Estructura química del quitosano y grupos funcionales que pueden ser modificados [48].	17
Figura 10. Interacciones electrostáticas propuestas entre el quitosano y la pared celular de bacterias gram-positivas y gram-negativas [51].	18
Figura 11. Zonas de inhibición producidas por la presencia de quitosano en placas de agar inoculadas con cultivos bacterianos: (a) <i>E. coli</i> , (b) <i>S. enteritidis</i> , (c) <i>L. monocytogenes</i> , (d) <i>S. aureus</i> , (e) <i>B. cereus</i> [59].	20
Figura 12. Representación esquemática de la estructura de la MMT [63].	21
Figura 13. (a) Proceso de cicatrización de heridas de los grupos que utilizaron HG de PVA/Q/MMT-M, PVA/Q/MMT y grupos de control. (b) Reducción del área de la herida versus días de tratamiento [74].	23
Figura 14. Esquema del proceso de síntesis del HG de PAAm.	27
Figura 15. Esquema del proceso de síntesis del HG de PAAm/Q.	28
Figura 16. Esquema del proceso de síntesis del HG de PAAm/MMT.	29
Figura 17. Esquema del proceso de síntesis de los HG de PAAm/Q/MMT.	31
Figura 18. (a) Espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer, modelo Frontier, con un dispositivo ATR, (b) Esquema del aseguramiento de la muestra en el dispositivo ATR y (c) Representación esquemática de un sistema ATR-FTIR [80].	32
Figura 19. Esquema del procedimiento de preparación de las muestras de HG-CPF analizadas empleando espectroscopia FTIR.	33
Figura 20. Esquema del procedimiento empleado para realizar los estudios de hinchamiento de los HG.	34
Figura 21. Microscopio óptico digital Aigo.	39
Figura 22. Captura de pantalla del software Digimizer®.	39
Figura 23. Esquema del proceso de realización de las pruebas de difusión en agar, utilizadas para evaluar la actividad antibacteriana de los diferentes sistemas HG-CPF contra distintas cepas bacterianas.	41

Figura 24. Espectro IR del quitosano.....	42
Figura 25. Comparación de los espectros IR obtenidos para el HG de PAAm y PAAm/Q.	44
Figura 26. Mecanismo de la reacción de hidrólisis del grupo amida en medio ácido [89].	45
Figura 27. Representación esquemática de algunas de las posibles interacciones que se establecen entre las cadenas de Q y PAAm.	46
Figura 28. Imágenes de las pastillas de HG de PAAm/Q sintetizadas (en estado de xerogel).	47
Figura 29. Comparación del espectro IR obtenido para la MMT y el espectro IR del HG híbrido de PAAm/MMT.	47
Figura 30. Comparación del espectro IR obtenido para el HG de PAAm y el espectro IR del HG híbrido de PAAm/MMT.....	48
Figura 31. Imágenes de las pastillas de HG de PAAm/MMT sintetizadas (en estado de xerogel).	50
Figura 32. Representación esquemática de las posibles interacciones que se establecen entre las cadenas de PAAm y las partículas de MMT.	50
Figura 33. Comparación del espectro IR obtenido para el HG de PAAm/Q/MMT (1 %) y el HG de PAAm/Q.....	51
Figura 34. Comparación del espectro IR obtenido para el HG semi-IPN híbrido de PAAm/Q/MMT (1 %) y el espectro IR del HG de PAAm/Q/MMT (5 %).	52
Figura 35. Imágenes de las pastillas (en estado de xerogel) de (a) PAAm/Q/MMT (1 %), (b) PAAm-Q-MMT (5 %) y (c) PAAm-Q-MMT (10 %).	53
Figura 36. Espectro FTIR obtenido para el HG de PAAm y el sistema PAAm-CPF.	53
Figura 37. Espectro FTIR obtenido para el HG de PAAm/Q y el sistema PAAm/Q-CPF.	54
Figura 38. Espectros IR obtenidos para el HG de PAAm/MMT y el sistema PAAm/MMT-CPF.	55
Figura 39. Espectro IR obtenido para el HG de PAAm/Q/MMT y el sistema PAAm/Q/MMT-CPF.	56
Figura 40. Estructura química de la molécula de CPF con sus grupos ionizables e indicación de los respectivos valores de pK_a	57
Figura 41. Isotermas de absorción en agua desionizada de los HG de PAAm, PAA/Q y PAAm/MMT.....	59
Figura 42. Diagramas de barras del % H_{eq} en agua de los HG de PAAm, PAA/Q y PAAm/MMT.....	59
Figura 43. Isotermas de absorción en agua del HG de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de MMT.....	61
Figura 44. Diagramas de barras del índice de hinchamiento en equilibrio en agua del HG de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de MMT.....	61
Figura 45. Graficas de t/W vs t obtenidas para las siguientes muestras de HG: (a) PAAm, (b) PAAm/Q, (c) PAAm/MMT.	62
Figura 46. Graficas de t/W vs t obtenidas para las muestras de HG de PAAm/Q/MMT con los siguientes contenidos de MMT: (a) 1 %, (b) 5 % y (c) 10 %.....	63

Figura 47. Graficas de $\ln (W_t/W_\infty)$ vs $\ln t$ obtenidas para las siguientes muestras de HG: de (a) PAAm, (b) PAAm/Q, (c) PAAm/MMT y (d) PAAm/Q/MMT (1 %).	65
Figura 48. Graficas de $\ln (W_t/W_\infty)$ vs $\ln t$ obtenidas para las siguientes muestras de HG: (a) PAAm/Q/MMT (5 %) y (b) PAAm/Q/MMT (10 %).	66
Figura 49. Isotermas de absorción de las muestras de HG de PAAm, PAAm/Q (20 %) y PAAm/MMT (10 %) sumergidas en la solución del fármaco CPF.	68
Figura 50. Diagramas de barras correspondientes al hinchamiento en equilibrio de las formulaciones de HG de PAAm, PAAm/Q (20 %) y PAAm/MMT (10 %) en agua desionizada y solución del fármaco CPF.	69
Figura 51. Isotermas de absorción en solución de CPF obtenidas para los HG de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de arcilla (1 %, 5 %, 10 %).	70
Figura 52. Diagramas de barras correspondientes al índice de hinchamiento en equilibrio en agua y solución de fármaco CPF de los HG de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de arcilla.	71
Figura 53. Graficas de t/W vs t obtenidas para las formulaciones de HG de (a) PAAm, (b) PAAm/Q (20 %) y (c) PAAm/MMT (10 %).	72
Figura 54. Graficas de t/W en función de t obtenidas para las muestras de HG de PAAm/Q/MMT con un contenido de MMT de (a) 1 %, (b) 5 % y (c) 10 %.	73
Figura 55. Graficas de $\ln (W_t/W_\infty)$ vs $\ln t$ obtenidas para las siguientes HG: (a) PAAm, (b) PAAm/Q, (c) PAAm/MMT, (d) PAAm/Q/MMT (1 %), (e) PAAm/Q/MMT (5 %) y (f) PAAm/Q/MMT (10 %).	75
Figura 56. Micrografías obtenidas, mediante MO, a partir de fragmentos del: (a) HG de PAAm y (b) HG de PAAm/Q (20 %).	77
Figura 57. Micrografías obtenidas, mediante MO, a partir de fragmentos del HG de PAAm/MMT (10 %).	78
Figura 58. Micrografías obtenidas, mediante MO, a partir de fragmentos de los HG de PAAm/Q/MMT con un contenido de arcilla de (a) 1 %, (b) 5 % y (c) 10 %.	79
Figura 59. Halos de inhibición observados en una placa inoculada con la bacteria <i>E. coli</i> sensible a la CPF, generados por la acción de los siguientes sistemas: (a) Disco control de CPF, (b) PAAm-CPF, (c) PAAm/Q-CPF, (d) PAAm/MMT-CPF y (e) PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF.	79
Figura 60. Halos de inhibición generados en una placa inoculada con la bacteria <i>K. pneumoniae</i> resistente a la CPF por los siguientes sistemas: (a) Disco control de CPF, (b) PAAm/MMT-CPF y (c) PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF.	80
Figura 61. Halos de inhibición generados en una placa inoculada con la bacteria <i>S. aureus</i> sensible a la CPF, debido a la acción de los siguientes sistemas: (1) PAAm-CPF, (2) PAAm/Q-CPF, (3) PAAm/MMT-CPF y (4) PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF, (5) disco control de CPF.	81
Figura 62. Halos de inhibición generados en una placa inoculada con la bacteria <i>S. aureus</i> resistente a la CPF por la acción de los siguientes sistemas: (1) PAAm/MMT-CPF, (2) PAAm/Q/MMT (1%)-CPF y (3) disco control de CPF.	82

LISTA DE ABREVIATURAS

PAAm: Poliacrilamida
AAm: Acrilamida
Q: Quitosano
CPF: Ciprofloxacina
MMT: Montmorillonita
N,N'-MBA: *N,N'*-metilenbisacrilamida
PS: Persulfato de sodio
FTIR: Siglas en inglés para Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier.
ATR: Siglas en inglés para el dispositivo de Reflexión total Atenuada utilizado en el equipo de FTIR.
GA: Grado de acetilación
GD: Grado de desacetilación
HG: Hidrogel
AA: Ácido acrílico
% H: Índice de hinchamiento
% W: Máximo contenido de agua
MO: Microscopia óptica
pH_z: Punto de carga cero o pH del punto de carga cero
MHA: Agar Mueller-Hinton

RESUMEN

En esta investigación se evaluaron las características y propiedades presentadas por diferentes formulaciones de hidrogel (HG) obtenidas a partir de poliacrilamida (PAAm), quitosano (Q) y montmorillonita (MMT), con el objetivo de analizar el efecto que tiene la incorporación de Q y MMT en las propiedades de absorción, porosidad e interacción con moléculas de fármaco. Todo esto con la finalidad de determinar su potencial eficacia como componente de apósitos para heridas y sistemas de administración del antibiótico ciprofloxacina (CPF). Para ello, se llevó a cabo la síntesis de HG convencional de PAAm, HG semi-IPN de PAAm/Q, HG híbrido de PAAm/MMT e HG semi-IPN híbridos compuestos de PAAm/Q/MMT, los cuales fueron preparados incorporando diferentes contenidos de MMT (1 %, 5 % y 10 %); todos estos HG fueron sintetizados mediante polimerización vía radicales libres, empleando como iniciador persulfato de sodio y como agente entrecruzante N,N'-metilenbisacrilamida. Los componentes de partida, los HG sintetizados y los sistemas HG-CPF fueron caracterizados empleando espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). A partir de los espectros obtenidos se pudo corroborar que todos los componentes correspondientes a cada formulación de HG fueron incorporados en la red polimérica y se lograron hacer inferencias a cerca de las posibles interacciones que se establecen entre los diferentes grupos funcionales que conforman a cada red de HG. A través de estos espectros, también fue posible confirmar la incorporación del fármaco en la matriz de cada formulación de HG. También, se evaluó el comportamiento de hinchamiento y la cinética de absorción de cada HG en agua desionizada y en solución del fármaco CPF (2 mg/ml), arrojando tendencias muy similares. En ambos medios de hinchamiento el HG semi-IPN de PAAm/Q (20 %) mostró el índice de hinchamiento más elevado, seguido del HG híbrido de PAAm/MMT (10 %) y finalmente el HG convencional de PAAm, el cual posee un índice de hinchamiento muy cercano al valor obtenido para el HG híbrido. Los HG semi-IPN híbridos, también mostraron la misma tendencia en ambos medios de hinchamiento, al incrementar el contenido de arcilla en la red polimérica se observó una disminución en el índice de hinchamiento de esta formulación de HG. A partir de los datos de absorción obtenidos experimentalmente, se logró determinar el coeficiente difusional n para cada muestra de HG, todos los valores de n calculados fueron inferiores a 0.5 ($n < 0,5$), lo cual indica que todos los HG presentan un mecanismo de difusión "menos Fickiano", que todavía se puede considerar del tipo Fickiano. Además, se utilizó microscopía óptica para estudiar las características morfológicas de cada HG. A partir de las micrografías obtenidas se pudo determinar que la incorporación de Q en la red polimérica ocasiona un aumento en el tamaño de los poros del HG, mientras que la incorporación de MMT en la red polimérica produce el efecto contrario, es decir, una disminución en el tamaño de poro. Por otra parte, las pruebas *in vitro* realizadas para evaluar la actividad antibacteriana de los sistemas HG-CPF contra las bacterias *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (ambas bacterias gram-negativas) y *Staphylococcus aureus* (bacteria gram-positiva) revelaron que todos los sistemas eran eficaces antimicrobianos contra los microorganismos probados.

INTRODUCCIÓN

1.1 Hidrogeles (HG).

Los HG son redes tridimensionales de polímeros hidrófilos capaces de absorber y retener una gran cantidad de agua mientras mantienen su estructura debido a la reticulación química o física de cadenas de polímeros individuales [1]. La hidrofiliidad de la red se debe a la presencia de grupos hidrófilos polares, como los grupos funcionales amina ($-\text{NH}_2$), carboxilo ($-\text{COOH}$), hidroxilo ($-\text{OH}$), amida ($-\text{CONH}_2$ y $-\text{CONH}-$) y sulfónico ($-\text{SO}_3\text{H}$), los cuales son capaces de interactuar con las moléculas de agua del medio, estableciendo enlaces de hidrógeno entre estas moléculas y la red HG (figura 1) [2].

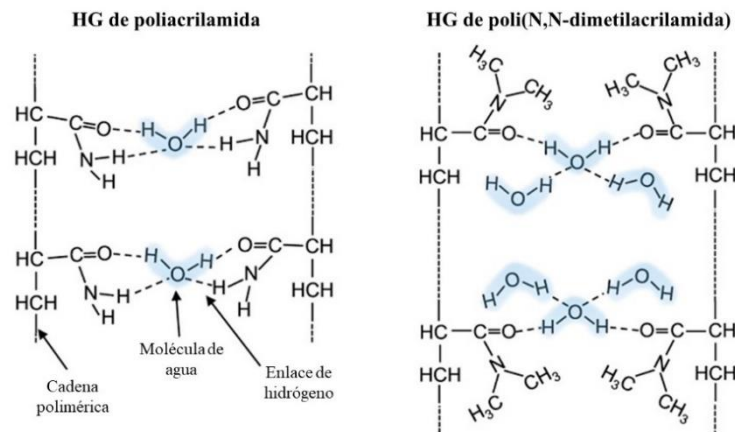


Figura 1. Esquema de las interacciones establecidas entre las moléculas de agua y las redes de HG de poli(acrilamida) y poli(N,N-dimetilacrilamida) [3]

En el estado seco, denominado xerogel, el gel es un material sólido, pero en presencia de agua se expande hasta alcanzar el hinchamiento en el equilibrio. Este último estado resulta de un balance entre las fuerzas osmóticas, que causan que el agua penetre entre las cadenas del polímero hidrófilo, y las fuerzas cohesivas existentes entre estas cadenas que oponen resistencia a la expansión, el hinchamiento alcanza su valor máximo o de equilibrio cuando se obtiene un balance entre ambas fuerzas [4].

En un HG deben estar presentes reticulaciones para evitar la disolución de las cadenas poliméricas hidrófilas en un ambiente acuoso, estas reticulaciones pueden ser físicas o químicas (figura 2). En la reticulación química (figura 2b), se establecen enlaces covalentes entre las cadenas de polímeros para producir un HG permanente, la formación de este tipo de entrecruzamiento se lleva a cabo mediante la adición de pequeñas moléculas de entrecruzamiento denominadas agentes entrecruzantes, estas moléculas poseen al menos dos grupos funcionales reactivos que permiten la formación de enlaces covalentes entre las cadenas poliméricas. Por otra parte, el método de reticulación física (figura 2a) no utiliza agentes entrecruzantes ni modificaciones químicas, en este caso no se establecen enlaces covalentes entre las cadenas que conforman la red de HG, las fuerzas e interacciones involucradas en la formación del gel son hidrofóbicas, electrostáticas y enlaces de hidrógeno; debido a que la formación de estas redes se produce por interacciones débiles, la formación del HG se puede revertir [5].

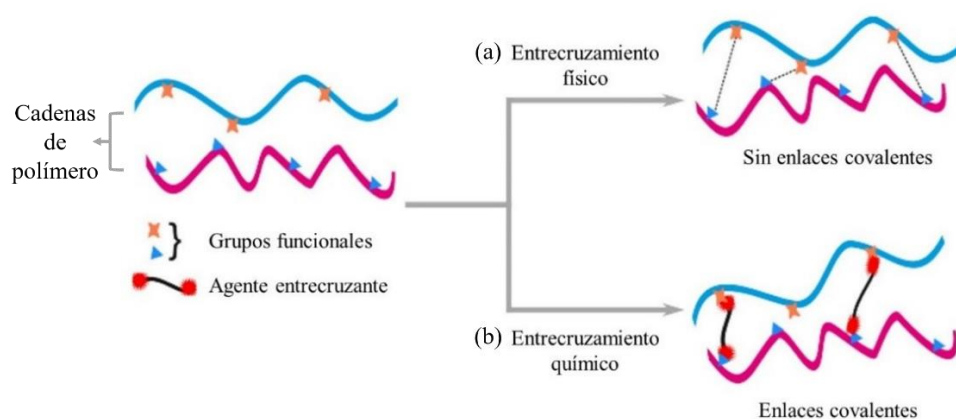


Figura 2. Representación del efecto de la reticulación (a) física y (b) química sobre el tipo de enlaces formados en la estructura de la red de HG [6].

1.2 Propiedades de los HG.

Dependiendo de la naturaleza química de los polímeros y el grado de reticulación, las propiedades de las matrices de HG difieren ampliamente, por esta razón son materiales con una gran versatilidad. Las propiedades y características únicas que poseen los HG permiten a los investigadores modificarlos fácilmente para maximizar su potencial; durante su síntesis puede impartírsele biocompatibilidad, biodegradabilidad, naturaleza inerte, buenas propiedades mecánicas, alta resistencia química y térmica, entre otras características, lo cual ha abierto las puertas a una amplia variedad de aplicaciones en química, medicina, medio ambiente, agricultura y en otros campos [7].

La propiedad más importante que poseen los HG es el índice de hinchamiento, el cual es una medida de la cantidad de fluido que puede absorber el HG en su interior. En numerosos estudios se ha demostrado que, al variar la composición inicial y la densidad de entrecruzamiento de un hidrogel, se afecta su índice de hinchamiento. En este sentido, incrementar la proporción de monómeros hidrófilos en la reacción de síntesis aporta una mayor cantidad de grupos afines a las moléculas de agua, favoreciendo la interacción del HG con las soluciones acuosas. En cambio, si se incrementa la proporción de un monómero hidrófobo, este comportamiento se invierte, debido a que se favorece el aumento de las interacciones entre las cadenas de polímeros, disminuyendo en consecuencia las interacciones de las cadenas con las moléculas de agua [8].

Muchas de las propiedades macroscópicas de los HG, como la capacidad de absorción y la resistencia mecánica, dependen de las interacciones que se producen dentro del espacio poroso, por esta razón el tamaño de poros es una propiedad microscópica importante [9]. A medida que el tamaño de poro decrece, los HG también pueden exhibir una marcada reducción en el máximo contenido de agua que pueden almacenar, ya que se produce una reducción del volumen libre dentro de la red, el cual será ocupado por un menor número de moléculas de agua (figura 3). Esta característica puede regularse al disminuir el porcentaje de agente entrecruzante durante la reacción de

polimerización, un aumento del grado de entrecruzamiento reduce el volumen libre dentro de la estructura de la red de HG, reduciendo el tamaño de los poros [10].

Básicamente, el comportamiento de hinchamiento de los HG está determinado por el tamaño de los poros del HG, los espacios intermoleculares dentro de la estructura y el rendimiento hidrofílico e hidrofóbico de las cadenas. Bajo la influencia integral de estos factores, los HG pueden presentar diferentes comportamientos de hinchamiento en el agua [11].

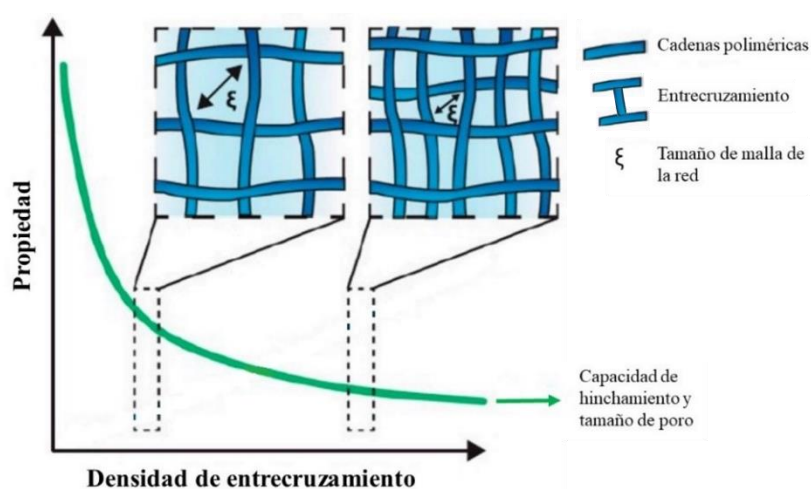


Figura 3. Relación entre la densidad de entrecruzamiento y algunas propiedades de los HG, en este caso, la capacidad de hinchamiento y el tamaño de poro [12].

1.3 Síntesis de HG.

Los HG se pueden sintetizar a partir de polímeros naturales, polímeros sintéticos, monómeros sintéticos polimerizables y una combinación de polímeros naturales y sintéticos, estos HG semi-sintéticos pueden ser preparados siempre que los polímeros naturales utilizados contengan grupos funcionales adecuados o hayan sido funcionalizados con grupos radicalmente polimerizables. La síntesis de HG implica la formación de enlaces físicos y/o químicos, todos estos enlaces se forman a través de diferentes rutas, como polimerización en masa, polimerización vía radicales libres, método de radiación y formación de redes interpenetradas. En el sentido más sucinto, un

HG es simplemente una red polimérica hidrófila entrecruzada de alguna manera para producir una estructura elástica, por lo tanto, cualquier técnica que puede utilizarse para crear un polímero reticulado puede usarse para producir un HG. En general, los tres componentes indispensables para la preparación de HG son los monómeros, el iniciador y el agente reticulante [13].

El método normalmente empleado para llevar a cabo la síntesis de HG es la copolimerización por injerto vía radicales libres de monómeros vinílicos hidrófilos de bajo peso molecular, en presencia de un agente entrecruzante polimerizable. Estos agentes entrecruzantes son compuestos multifuncionales que deben contener (i) mínimo dos dobles enlaces polimerizables, (ii) al menos un doble enlace polimerizable y un grupo funcional reactivo con el monómero, (iii) al menos dos grupos funcionales reactivos con el monómero o, (iv) metales polivalentes capaces de formar entrecruzamientos [14].

La polimerización vía radicales libres (figura 4), como su nombre lo indica, es un tipo de polimerización que se lleva a cabo por medio de radicales libres. Dicha polimerización es una reacción en cadena donde un radical libre se agrega a una molécula de monómero, abriendo el enlace π que posee, para formar un nuevo centro radical. Este proceso se repite a medida que se añaden sucesivamente muchas más moléculas de monómero para propagar continuamente el centro reactivo. El crecimiento del polímero finaliza en algún momento mediante la destrucción del centro reactivo a partir de una reacción apropiada dependiendo del tipo de radical y de las condiciones particulares de la reacción. Esta reacción consta de una secuencia de tres pasos: iniciación, propagación y terminación.

Se considera que el paso de iniciación implica dos reacciones (figura 4-1), la primera consiste en la producción de radicales libres ($R^\bullet$) a partir de una determinada reacción, el caso más habitual es la disociación homolítica de una especie iniciadora (I) para producir un par de radicales; la segunda parte de la iniciación implica la adición de este radical a la primera molécula de monómero para producir el radical iniciador de cadena

($M_1^\bullet$). La propagación (figura 4-2) consiste en el crecimiento del radical iniciador de cadena mediante adiciones sucesivas de un gran número de moléculas de monómero, cada adición produce un nuevo radical que tiene la misma identidad que el anterior, excepto que es más grande en una unidad monomérica. Finalmente, la cadena polimérica que se propaga deja de crecer y termina (figura 4-3) con la aniquilación de los centros radicales que se produce por reacción bimolecular entre radicales, dos radicales reaccionan entre sí mediante combinación (acoplamiento) o, más raramente, mediante desproporción, en la que un radical de hidrógeno que es beta para un centro radical se transfiere a otro centro radical, esto da como resultado la formación de dos moléculas de polímero, una saturada y otra insaturada [15].

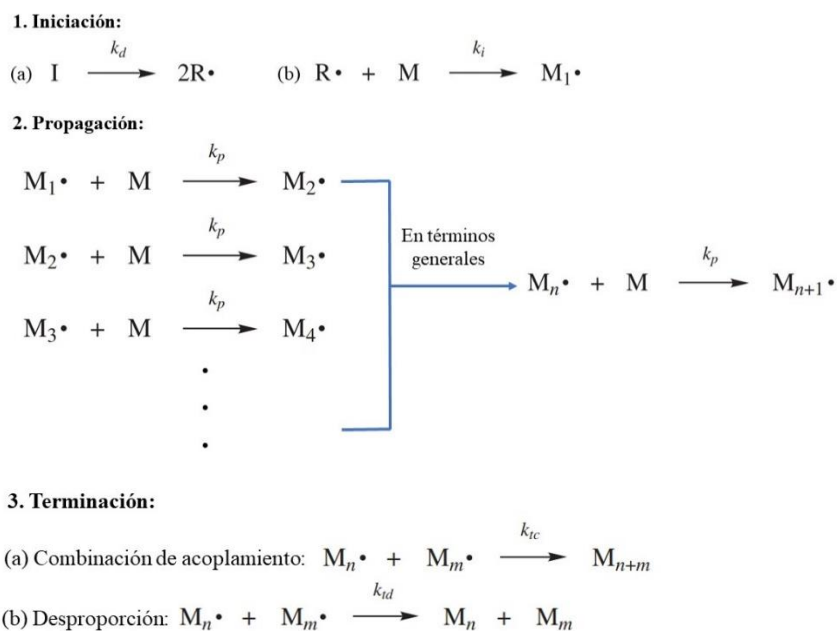


Figura 4. Mecanismo de la reacción de polimerización vía radicales libres [15].

1.4 Clasificación de HG.

Los HG se pueden clasificar en función de diferentes parámetros, incluido el tipo de reticulación, origen de los polímeros constituyentes, composición polimérica, carga iónica de la red polimérica, entre otros [16].

1.4.1. Clasificación de HG según su origen.

Los HG se pueden clasificar, tomando en consideración el origen de los polímeros que conforman la red, en hidrogeles naturales, sintéticos o una combinación de ambos. Los HG naturales están compuestos por polímeros de origen biológico, los cuales se pueden clasificar en varias categorías según su estructura química, entre estas categorías se pueden nombrar los polisacáridos (quitina, quitosano, celulosa, almidón), polímeros biológicos (ácido nucleico y ADN), poliamidas (colágeno), polifenoles (lignina), poliésteres orgánicos y poliésteres inorgánicos (polifosfaceno) [17].

Los polímeros naturales se obtienen de diversas fuentes naturales y se clasifican, de acuerdo a su carga iónica, como de naturaleza neutral, catiónica y aniónica. Estos polímeros son relativamente fáciles de obtener, abundantes, económicos, no tóxicos, biodegradables, biocompatibles y poseen otras propiedades biológicas atractivas [18]. Los polímeros naturales ofrecen varias ventajas con respecto a los polímeros sintéticos, ya que presentan mayor biocompatibilidad, pueden contener motivos de unión celular, lo que permite la adhesión, propagación y señales bioactivas de las células, además de poder influir en el comportamiento celular; también, pueden mostrar una arquitectura fibrilar que imita la matriz extracelular de los tejidos nativos, razón por la cual pueden ser fácilmente identificados y procesados metabólicamente por las células, haciéndolos extremadamente biocompatibles y facilitando la remodelación de los tejidos [19]. Dentro de este grupo de polímeros, destacan los polisacáridos, los cuales son una clase distintiva de polímeros naturales que adquieren una enorme variedad de características estructurales. Estos biopolímeros se forman a partir de moléculas de carbohidratos de cadena larga compuestas por unidades monoméricas repetidas unidas por enlaces glucosídicos. Los polisacáridos naturalmente disponibles, como la celulosa, almidón, quitina, quitosano, alginatos y pectina, se estudian ampliamente para aplicaciones industriales, médicas, farmacéuticas y de ingeniería de tejidos [20].

Por otra parte, los HG sintéticos están constituidos por polímeros sintéticos, los cuales generalmente se derivan del petróleo y son sintetizados artificialmente en laboratorios a partir de monómeros sintéticos [21]. Este tipo de HG se utiliza y estudia ampliamente en la actualidad debido a sus propiedades muy variables y fácilmente alterables, ya que es

posible regular las estructuras de estas redes modificando las técnicas de preparación o la composición química de las mismas. Como se sugiere, se pueden personalizar o modificar para presentar propiedades mecánicas o químicas adaptadas a una necesidad específica al ajustar sus propiedades, incluida la capacidad de hinchamiento, resistencia mecánica, estabilidad y porosidad [22]. Los HG de polímeros sintéticos se pueden sintetizar de numerosas formas, empleando monómeros vinílicos polimerizables o reticulación química de polímeros, algunos de los polímeros sintéticos más utilizados en la síntesis de HG son el ácido poliacrílico, poliacrilamida, poli (N-vinilpirrolidona), poli (alcohol vinílico), poli (ácido Acrílico), poli (etilenglicol), entre otros [23].

Comparativamente con los polímeros naturales, los polímeros sintéticos se sintetizan fácilmente incluso a gran escala, además, su estructura molecular, masa molar, propiedades físicas y químicas son más reproducibles, siendo este aspecto crítico para las aplicaciones médicas, desafortunadamente, las aplicaciones de HG sintéticos como biomateriales están limitadas por la ausencia de bioactividad. Al combinar las propiedades de los polímeros sintéticos y naturales para formar HG, se crea un enfoque directo para el desarrollo de estructuras de HG bioactivos para ingeniería de tejidos [24]. Los polímeros naturales permiten mantener y regular la biocompatibilidad y bioactividad de los HG, mientras que los polímeros sintéticos adaptan la respuesta mecánica, regulan la degradación y la capacidad de hinchamiento [25].

1.4.2. Clasificación de HG según su método de preparación.

Según los métodos de preparación, los HG se pueden clasificar como homopolímeros, copolímeros, redes semi-interpenetradas (semi-IPN), redes interpenetradas (IPN) y híbridos.

1.4.2.1. HG de redes semi-interpenetradas (IPN).

Los HG de redes semi-IPN o pseudo-IPN, se forman mediante la polimerización y reticulación de un monómero en presencia de un polímero ya formado, de esta manera el polímero queda ocluido en la red tridimensional del HG (figura 5) [26]. El polímero lineal puede interactuar con la red tridimensional a través de enlaces físicos como

interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacciones de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas o combinaciones de las mismas [27]. Se ha reportado que la estructura de los semi-IPN suministra resistencia adicional a los HG y nuevas propiedades de absorción. En comparación con las mezclas poliméricas convencionales, estos materiales poseen propiedades mejoradas, además, permiten la unión de polímeros con propiedades diferentes en un mismo material [28].

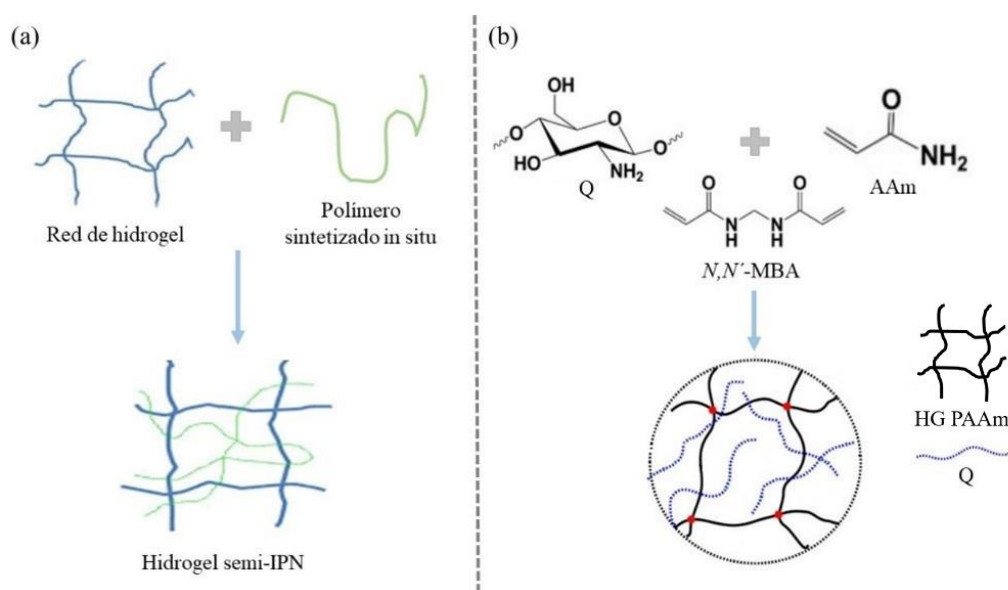


Figura 5. Representación esquemática de la estructura de (a) un HG semi-IPN y (b) un HG semi-IPN de quitosano (Q) y poliacrilamida (PAAm), utilizando N,N' -metilenbisacrilamida (N,N' -MBA) como agente entrecruzante [29].

Hong *et al.* (2021), llevaron a cabo la síntesis de HG semi-IPN de poli(acrilamida-co-ácido acrílico)/quitosano [P(AAm-co-AA)/Q] y evaluaron sus propiedades mecánicas. Los HG sintetizados mostraron una excelente tenacidad, siendo capaces de soportar un alto grado de estiramiento y carga sin ningún daño visible, incluso con un nudo. Los autores concluyeron que la adición de Q y AA mejoró significativamente las propiedades mecánicas de los HG, otorgándole mejores propiedades mecánicas relativas al estrés y la deformación, además, de aumentar la resistencia mecánica a la compresión y la elasticidad [30].

1.4.2.2. HG híbridos.

Los HG híbridos están compuestos por bloques de construcción química, funcional y morfológicamente distintos de al menos dos clases diferentes de moléculas, que pueden incluir polímeros biológicamente activos como polisacáridos y/o proteínas, péptidos o nano/microestructuras, interconectados por medios físicos o químicos [31].

Una de las desventajas que limita las aplicaciones de los HG es su baja resistencia mecánica, especialmente cuando se utilizan como andamios para la ingeniería de tejidos o en cualquier aplicación que exija una alta resistencia mecánica con buena tolerancia a la compresión y buena elasticidad al mismo tiempo (tejidos cartilaginosos). Se han desarrollado varios métodos para mejorar la resistencia mecánica y la estabilidad térmica de los HG, dentro de los cuales destaca la síntesis de HG híbridos nanocompuestos, los cuales se obtienen mediante la reticulación física y/o química de cadenas poliméricas (fase orgánica) con diferentes estructuras a nanoescala (fase inorgánica) dando como resultado una red con nuevas propiedades exclusivas (figura 6) [32]. Las nanopartículas en el HG se utilizan normalmente como nanorellenos y nanoreticulantes, esta combinación de componentes orgánicos/inorgánicos en la red del hidrogel híbrido conduce a propiedades químicas, físicas, biológicas, de hinchamiento y de liberación extremadamente modificadas.

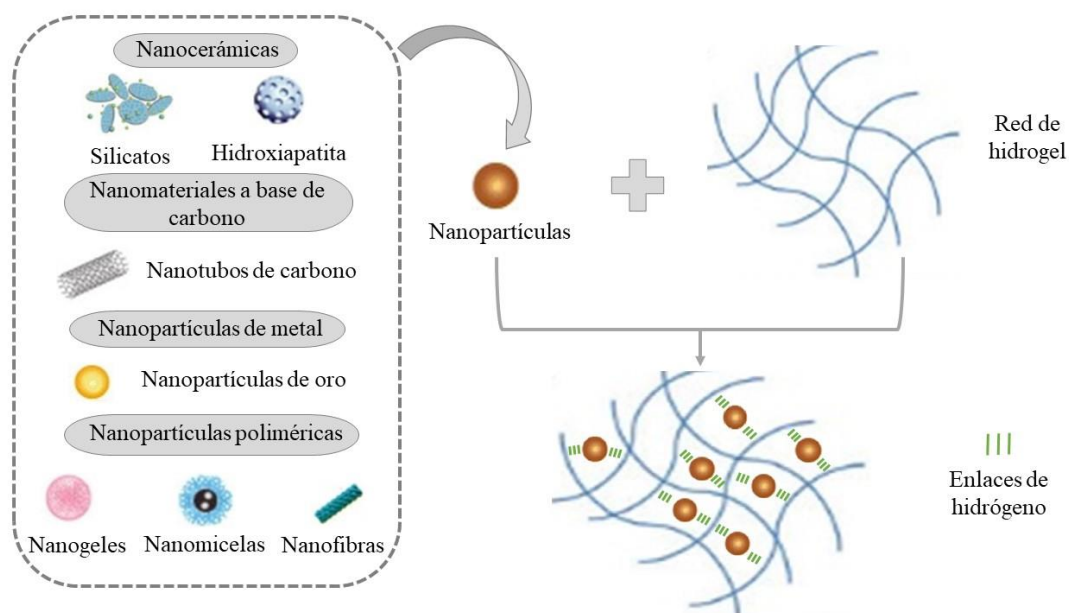


Figura 6. Representación esquemática de la estructura de un hidrogel híbrido nanocompuesto [33].

Para desarrollar HG nanocompuestos se utilizan diferentes nanomateriales, entre los cuales se encuentran los nanomateriales a base de carbono (nanotubos de carbono, grafeno, nanodiamantes), nanopartículas poliméricas (dendrímeros y polímeros hiperramificados), nanopartículas de metal/óxido metálico (oro, plata y óxidos de hierro) y nanopartículas inorgánicas/cerámicas (hidroxiapatita, silicatos y fosfato cálcico). Los nanocompuestos con nanopartículas inorgánicas/cerámicas han atraído una atención considerable debido a su resistencia superior y sus estructuras deseadas, estas propiedades tienen como consecuencia una amplia aplicabilidad en la ingeniería de tejidos [33].

Inspirándose en los nanomateriales bioactivos que se encuentran en los tejidos biológicos, los investigadores están desarrollando la próxima generación de biomateriales avanzados combinando nanopartículas cerámicas inorgánicas con polímeros naturales o sintéticos. En las últimas décadas, se ha informado sobre una variedad de nanopartículas bioactivas que incluyen hidroxiapatita, nanopartículas de silicato sintético (nanoarcillas), vidrios bioactivos, sílice, fosfato de calcio y wollastonita para aplicaciones biomédicas. La mayoría de estas nanopartículas inorgánicas consisten

en minerales que ya están presentes en el cuerpo y son necesarios para el funcionamiento normal de los tejidos humanos y han mostrado respuestas biológicas favorables [34].

La mezcla de polímeros lineales y ramificados con nanoarcillas conduce a HG nanocompuestos adhesivos para tejidos con propiedades mecánicas mejoradas, resistencia mecánica que es causada por el aumento de entrecruzamientos en la red polimérica debido a la incorporación de estas nanopartículas, las cuales desempeñan el papel de puentes entre las cadenas de polímeros. Esta resistencia mecánica optimizada es una propiedad vital para los biomateriales utilizados en medicina regenerativa, apósitos para heridas y lentes de contacto. Por otra parte, la incorporación de estas nanoestructuras produce hidrogeles con mayor adhesión a superficies, especialmente piel o tejidos blandos, convirtiéndolos en materiales potenciales para el desarrollo de apósitos para heridas, esta adhesión se debe a la rugosidad de la superficie de los nanocompuestos que se puede entrelazar con las irregularidades de la superficie objeto [35].

1.5 Aplicación de los HG en la fabricación de apósitos para heridas.

Debido a su alto contenido de agua, biocompatibilidad, porosidad y consistencia blanda, los HG simulan fielmente el tejido vivo natural, más que cualquier otra clase de biomateriales sintéticos. Su parecido con el tejido vivo abre muchas oportunidades para aplicaciones en áreas biomédicas. Actualmente, los HG se utilizan para fabricar sistemas de administración de fármacos, lentes de contacto, prótesis corneales, cementos óseos, apósitos para heridas y andamios de tejido 3D para ingeniería de tejidos [36].

Los HG representan una opción prometedora y viable para el diseño de apósitos destinados al tratamiento de heridas, como geles hidrofílicos con estructuras 3D, generalmente tienen buena biocompatibilidad, biodegradabilidad, adhesividad y permeabilidad al aire, también, son capaces de mantener un ambiente húmedo en el área

herida para la migración celular, lo que puede promover eficazmente la proliferación celular y facilitar la cicatrización de heridas; además, se les puede impartir propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y preangiogénicas [37].

La funcionalidad de los HG se puede mejorar aún más incorporando varios tipos de fármacos o agentes terapéuticos en su estructura, los HG capaces de liberar fármacos o agentes terapéuticos pueden proporcionar una administración controlada y sostenida en respuesta a estímulos externos. La tecnología de la liberación controlada de fármacos surgió durante la década de los ochenta como una alternativa a los sistemas de liberación tradicionales para conseguir una respuesta óptima del fármaco, con efectos secundarios mínimos y una eficiencia prolongada en el organismo. Los HG son uno de los vehículos de liberación más utilizados debido a su versatilidad, estos materiales cuentan con una serie de parámetros ajustables (porosidad, índice de hinchamiento y densidad de entrecruzamiento) que ofrecen cierto control sobre la tasa de liberación de fármacos [38]. Esta clase de materiales se utiliza para la administración local de fármacos porque proporciona una alta biocompatibilidad, protección del fármaco, control espaciotemporal de la liberación del fármaco y adaptabilidad fisicoquímica; además, permiten la encapsulación y administración de fármacos que abarcan una amplia gama de propiedades, incluidas moléculas pequeñas, proteínas y ácidos nucleicos. Hasta la fecha, los sistemas de HG se han estudiado ampliamente para administrar medicamentos para el tratamiento de cáncer e infecciones, la curación de heridas y aplicaciones en ingeniería de tejidos [39].

Para que un gel polimérico actúe como soporte para la liberación controlada de sustancias terapéuticas es necesario, en primer lugar, la incorporación de la sustancia biológicamente activa dentro del gel, que puede llevarse a cabo de forma física o química. En la incorporación por métodos físicos se puede considerar que el fármaco se encuentra embebido en la matriz que actúa como soporte de almacenamiento y dosificación, estableciéndose solo interacciones electrostáticas entre el fármaco y la red de HG; en la incorporación química, el principio farmacológicamente activo está unido

químicamente a la macromolécula, generalmente mediante enlaces tipo éster, anhídrido o amida.

Los mecanismos y estrategias de carga ideales se determinan en función de la compatibilidad entre las propiedades fisicoquímicas del fármaco y del portador. El proceso de carga del fármaco puede tener lugar durante la síntesis del HG o sumergiendo un HG ya sintetizado en una solución concentrada del fármaco para permitir la carga del mismo mediante adsorción en su superficie. Este último método tiene una capacidad de carga limitada y el tiempo de inmersión puede influir en la eficiencia de la carga del fármaco. En general, el atrapamiento y la carga de moléculas de fármacos en portadores de polímeros depende de varias características, como la concentración de polímeros y reticulante, masa molar del polímero e interacciones fármaco-polímero [40].

Como ocurre con los mecanismos de incorporación de fármaco, entre los mecanismos de liberación también se puede distinguir dos tipos: (i) mecanismos físicos, principalmente difusión e hinchamiento; y (ii) mecanismos químicos, que normalmente suelen estar basados en sistemas biodegradables. La liberación controlada por hinchamiento, por su sencillez y versatilidad, ha sido la más ampliamente estudiada en las últimas décadas. En este tipo de mecanismo de liberación, las matrices poliméricas cargadas de fármaco al ponerse en contacto con los fluidos biológicos absorben el agua, aumentando su tamaño tridimensional hasta alcanzar el equilibrio de hinchamiento sin disolverse; por un lado, el soporte polimérico absorbe el agua del medio aumentando su volumen, y por otro, simultáneamente ocurre una desorción del compuesto bioactivo albergado en el interior del soporte por un mecanismo de difusión controlado por el hinchamiento que sufre el polímero (Figura 7).

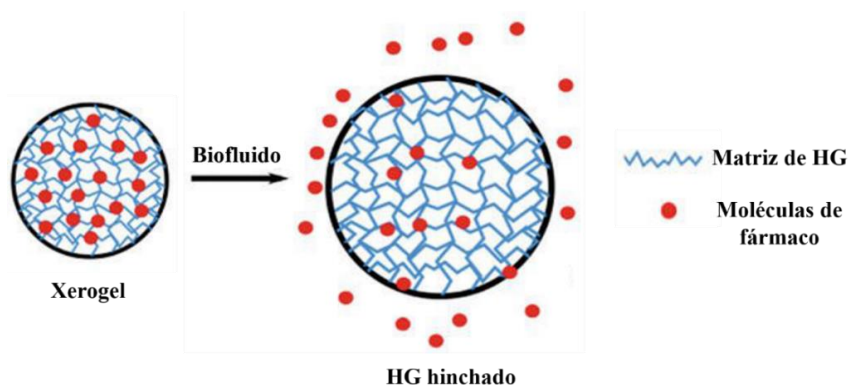


Figura 7. Esquemas del proceso de difusión de moléculas de fármaco a través de la matriz de HG [40].

El equilibrio hidrofílico/hidrofóbico de los HG, el grado de reticulación y, especialmente, el grado de ionización y su interacción con contraiones son los parámetros importantes que controlan el equilibrio de hinchamiento, el cambio dimensional y los patrones de liberación de fármacos a partir de estos portadores [41]. Por esta razón, el modelado matemático del hinchamiento de los HG y la predictibilidad del comportamiento de hinchamiento han ganado considerable atención durante las últimas décadas. A lo largo de los años, se han desarrollado varios modelos matemáticos y teorías que describen el equilibrio y la cinética de hinchamiento de los HG, así como el mecanismo de liberación de fármacos a partir de redes controladas por el hinchamiento. Los investigadores han aplicado estos modelos matemáticos y teorías para ajustar varios parámetros concernientes a la red de HG y al medio de hinchamiento, con el fin de controlar la cantidad de fármaco absorbida y liberada por el HG, obteniendo sistemas de dosificación capaces de liberar la cantidad adecuada de fármaco en un tiempo específico [42].

1.6 Quitosano (Q).

El Q es un polisacárido catiónico lineal compuesto por cantidades variables de unidades D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina, distribuidas aleatoriamente y unidas por enlaces glucosídicos ($\beta 1 \rightarrow 4$). Este polisacárido se obtiene por desacetilación parcial de

la quitina, que es un biopolímero muy abundante en la naturaleza y está presente en los caparazones de crustáceos y moluscos, las paredes celulares de los hongos, algas y el exoesqueleto de los insectos [43].

Este biopolímero se produce por desacetilación parcial de la quitina (figura 8), en este proceso algunas unidades de N-acetilglucosamina se convierten en unidades glucosamina. La presencia de grandes cantidades de grupos amina en la estructura del quitosano explica su solubilidad en medios ácidos acuosos, ya que su valor de pKa es de aproximadamente 6,5 [44].

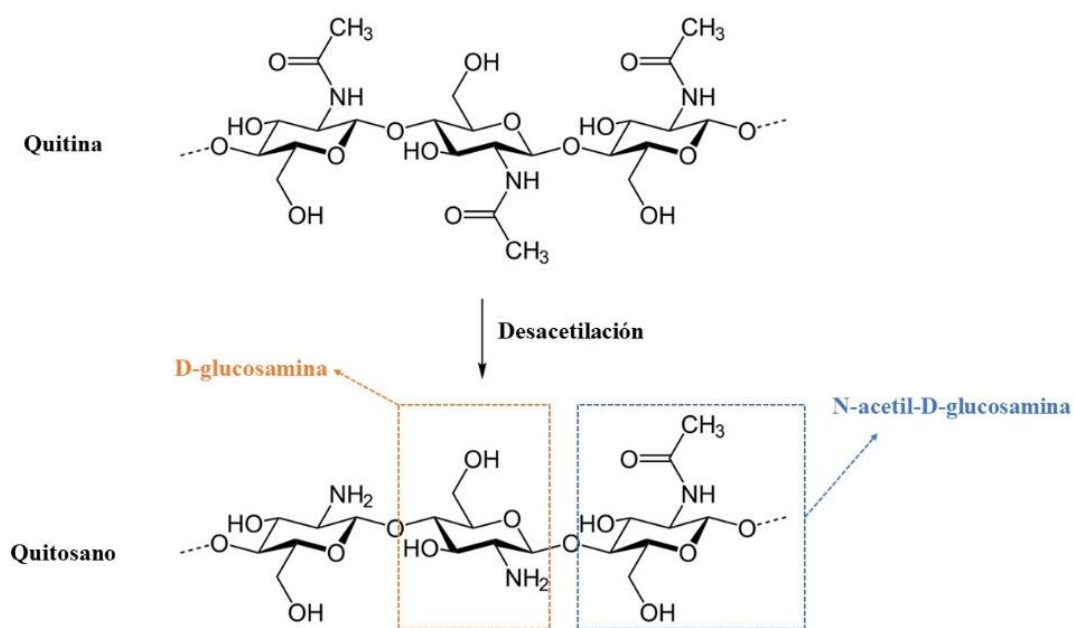


Figura 8. Estructura química de la quitina y la quitina desacetilada (Q) [45].

La solubilidad del Q depende de diferentes factores como la masa molar del polímero, el grado de desacetilación, el pH, la temperatura y la cristalinidad del polímero [46]. Este biopolímero es de gran interés debido a las innumerables propiedades biológicas que exhibe, sin embargo, estas propiedades están estrechamente relacionadas con sus propiedades fisicoquímicas (principalmente, masa molar y grado de desacetilación) [47].

Los grupos reactivos que se encuentran en el quitosano son grupos amino primarios (C₂) y grupos hidroxilos primarios y secundarios (C₆ y C₃); los enlaces glucosídicos y el

grupo funcional acetamida también pueden considerarse grupos funcionales. La presencia de estos grupos funcionales permite un gran número de modificaciones, produciendo polímeros con nuevas propiedades y comportamientos (figura 9). Numerosas investigaciones se han centrado en producir derivados del Q con el objetivo de mejorar las propiedades del mismo, como la solubilidad o la biodegradabilidad, o introducir nuevas funciones y propiedades [48].

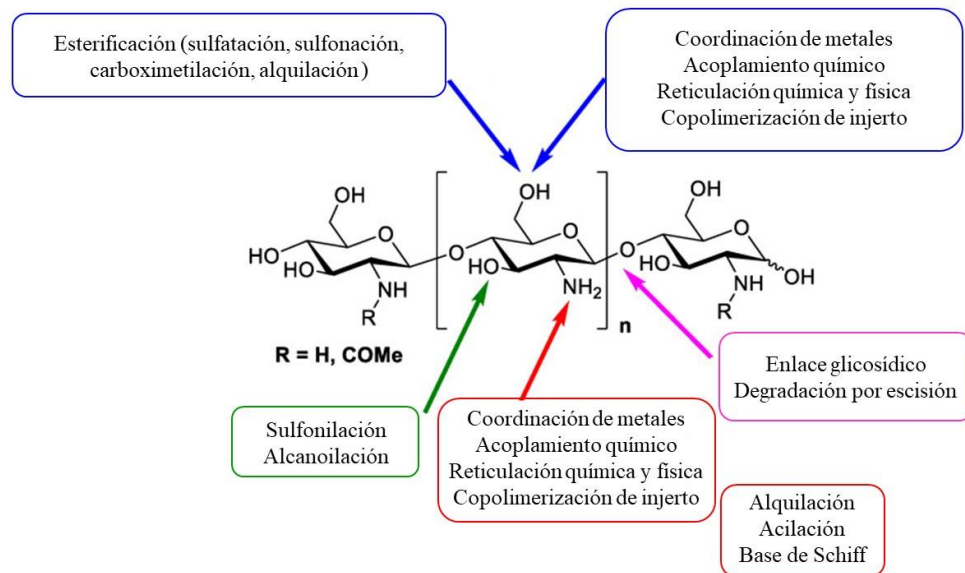


Figura 9. Estructura química del quitosano y grupos funcionales que pueden ser modificados [48].

1.6.1 Aplicación de HG a base de Q en apósitos para heridas.

El Q es considerado como un material ideal para la fabricación de hidrogeles destinados a usos biomédicos debido a su actividad biológica y efecto hemostático, además, es un polímero biodegradable, biocompatible, no tóxico, antimicrobiano y biológicamente adhesivo, también, posee una alta versatilidad química debido a la presencia de grupos amino e hidroxilo en su estructura, los cuales pueden reaccionar fácilmente y modificarse químicamente [49]. El Q exhibe una carga positiva a valores típicos de pH de las heridas cutáneas debido a la protonación de los grupos amino presentes en su estructura, esta carga positiva hace que sea más susceptible a interactuar con moléculas cargadas negativamente como proteínas, polisacáridos aniónicos y ácidos nucleicos

presentes en las membranas bacterianas, esta es la clave de las propiedades antibacterianas de este biopolímero [50]. La pared celular de las bacterias gram-positivas está compuesta principalmente por una gruesa capa de peptidoglicano que contiene ácidos teicoicos, que dan una carga negativa a la superficie bacteriana, mientras que la pared celular de las bacterias gram-negativas está fuertemente cargada negativamente debido a los lipopolisacáridos contenidos en la capa externa de la membrana; una situación similar ocurre en los casos de la membrana fúngica y la envoltura viral, que contiene algunos compuestos cargados negativamente (figura 10) [51]. Por otra parte, el quitosano posee la capacidad de formar películas, características de gelificación suave y fuertes propiedades adhesivas para el tejido de las heridas [52].

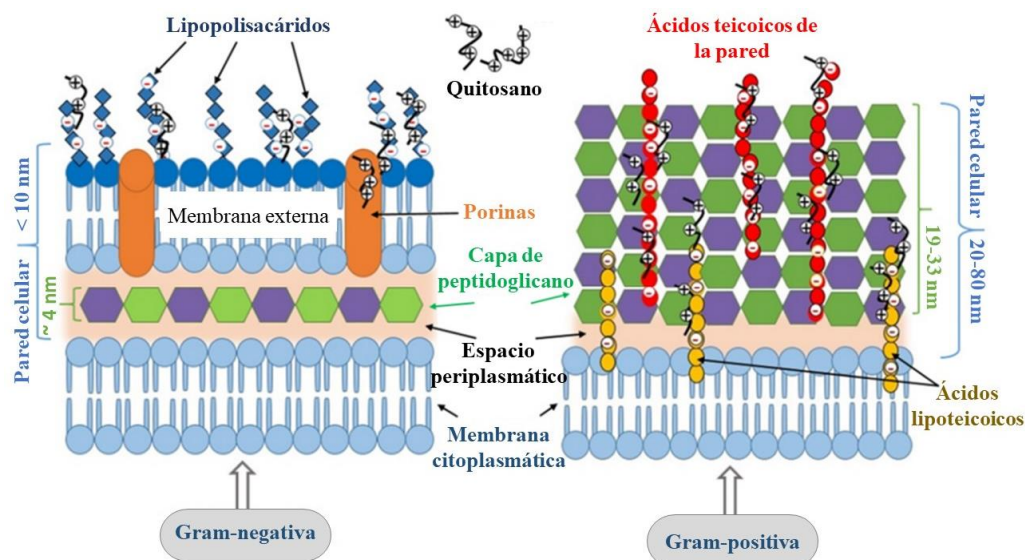


Figura 10. Interacciones electrostáticas propuestas entre el quitosano y la pared celular de bacterias gram-positivas y gram-negativas [51].

Los HG a base de quitosano desempeñan un papel positivo en diversas etapas de la cicatrización de heridas [53]. Se ha descubierto que el Q tiene la capacidad de inducir la agregación de plaquetas y proteínas plasmáticas, promoviendo la coagulación y la vasoconstricción en el lugar de la lesión; diversos estudios han demostrado que el Q, que posee una carga positiva, interactúa con las plaquetas activadas que llevan una carga negativa, facilitando así la adhesión y agregación de las plaquetas, contribuyendo eficazmente a detener el sangrado [54]. Estudios anteriores han demostrado que los

apósitos a base de Q pueden acelerar la reparación de diferentes tejidos y regular la secreción de mediadores inflamatorios como la interleucina 8, la prostaglandina E, la interleucina 1 β y otros [55]. Otros trabajos también indicaron que los HG a base de Q podrían mejorar las funciones inflamatorias de los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y neutrófilos, promoviendo la granulación del tejido para una respuesta inflamatoria adecuada [56].

Las investigaciones sugieren que el Q puede acelerar la reparación de heridas de la piel al promover el crecimiento de células inflamatorias, fibroblastos y capilares; también, estimula la secreción de citoquinas como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la interleucina-1 (IL-1) por parte de los macrófagos, estas citocinas desempeñan un papel crucial en la promoción de la migración, proliferación, la síntesis de colágeno y la angiogénesis [57].

En adición a esto, el Q se despolimeriza gradualmente para liberar N-acetil- β -D-glucosamina, componente importante del tejido dérmico que es esencial para la reparación de los tejidos cicatriciales. Como resultado, los HG a base de quitosano son capaces de estimular la proliferación de fibroblastos, la angiogénesis, la deposición regular de colágeno y aumentar el nivel de síntesis natural de ácido hialurónico en el sitio de la herida, ayudando a una curación más rápida de las heridas y la prevención de cicatrices [58].

Abdeltwab *et al.* (2019), investigaron el efecto antimicrobiano de varias soluciones de Q de distintas concentraciones contra una serie de microorganismos de prueba, para realizar las pruebas *in vitro* de la actividad antimicrobiana de las soluciones de Q se empleó el método de difusión en pozos de agar utilizando los siguientes cultivos bacterianos estandarizados: *E. coli* y *S. enteritidis* (ambas bacterias Gram-negativas) y, *L. monocytogenes*, *B. cereus* y *S. aureus* (tres bacterias Gram-positivas). Los resultados revelaron que todas las concentraciones de quitosano eran eficaces antimicrobianos contra todos los microorganismos probados (figura 11) [59].

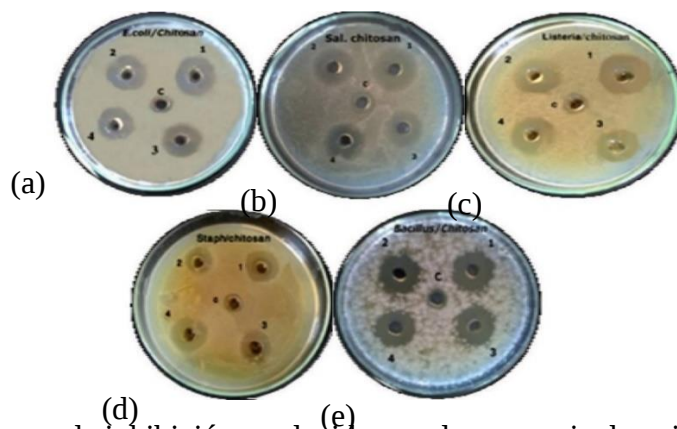


Figura 11. Zonas de inhibición producidas por la presencia de quitosano en placas de agar inoculadas con cultivos bacterianos: (a) *E. coli*, (b) *S. enteritidis*, (c) *L. monocytogenes*, (d) *S. aureus*, (e) *B. cereus* [59].

A pesar de sus numerosas ventajas, los HG de Q presentan débiles propiedades mecánicas, escasa estabilidad térmica y bajo índice de hinchamiento, limitaciones que a menudo restringen sus aplicaciones. Por esta razón, los investigadores suelen emplear diversas modificaciones para mejorar las limitaciones de estos hidrogeles [60]. En este sentido, el quitosano es un polisacárido ampliamente utilizado para la obtención de hidrogeles poliméricos semi-IPN, la presencia de grupos reactivos amino e hidroxilo en su estructura ha hecho posible la polimerización por injerto de monómeros vinílicos hidrófilos y su mezcla con diversos polímeros sintéticos [61].

Los HG de Q han sido ampliamente estudiados por su potencial como sistema de administración de fármacos debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad para controlar la liberación de fármacos. Estos HG pueden diseñarse para liberar fármacos durante un periodo prolongado, proporcionando una administración sostenida del agente terapéutico. Pinto *et al.* (2023), desarrollaron HG de alcohol polivinílico/quitosano/alginato (PVA/Q/ALG) cargados con diferentes concentraciones del antibiótico Meropenem (MRP). Los resultados obtenidos demostraron que los sistemas de HG eran eficaces para liberar el antibiótico a pH neutro y básico durante varios días. Los autores también evaluaron la actividad antibacteriana de los sistemas HG-MRP contra las siguientes bacterias: *S. aureus* (bacteria Gram-positiva), *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* (bacteria Gram-negativas); demostrando que todas las

bacterias estudiadas eran susceptibles a la concentración de antibiótico liberada por el HG [62].

1.7 Montmorillonita (MMT).

La MMT es la arcilla más común y mejor estudiada que se ha utilizado en nanocompuestos poliméricos durante casi tres décadas. Pertenece a la familia de las arcillas esmectitas y tiene una estructura de capas 2:1 (T:O:T), lo que significa que la unidad estructural de esta arcilla consta de dos capas de sílice (O-Si-O) tetraédricas separadas por una capa de alúmina (O-Al-O) octaédrica (figura 12).

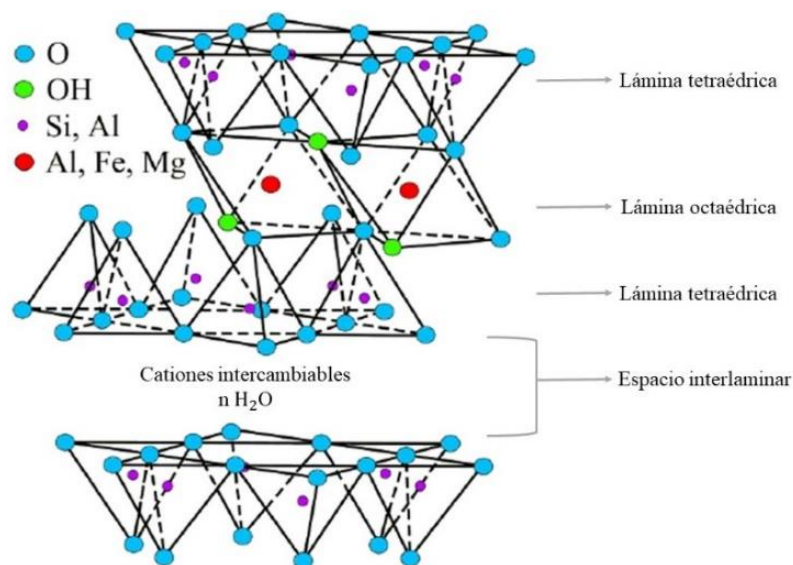


Figura 12. Representación esquemática de la estructura de la MMT [63].

Las capas vecinas se mantienen unidas principalmente por fuerzas de Van der Waals y fuerzas electrostáticas para formar las partículas primarias de MMT, luego, estas partículas se agregan para formar partículas secundarias de escala micrométrica a milimétrica [64]. En la estructura de la MMT ocurren sustituciones isomórficas, en las láminas tetraédricas los iones Si^{4+} son intercambiados por iones Al^{3+} y en las láminas octaédricas los iones Al^{3+} por iones Mg^{2+} ; debido a esta disposición, la MMT posee una carga residual negativa compensada por la presencia de cationes en el espacio entre

capas, estos cationes pueden ser fácilmente intercambiados por otros cationes, moléculas de agua y otras moléculas requeridas [65].

Esta arcilla se caracteriza por tener una gran superficie, alta capacidad de intercambio catiónico, buenas propiedades de hinchamiento, baja toxicidad y biodegradabilidad [66]. Su carga superficial negativa facilita su mezcla con agentes catiónicos, esta nanoarcilla puede entrecruzar físicamente las cadenas de polímeros iónicos como el quitosano a través de interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno para formar HG nanocompuestos con propiedades mecánicas y capacidad de hinchamiento únicas [67].

1.7.1 Aplicaciones de los HG a base de MMT en apósitos para heridas.

Numerosos estudios clínicos han demostrado que las arcillas pueden activar la vía hemostática endógena aumentando la concentración de células sanguíneas y promoviendo la absorción de plasma para acelerar la hemostasia. Además, la arcilla es antimicrobiana debido a la lenta liberación de iones metálicos y tiene una rica carga superficial con una alta afinidad por las proteínas y las células, lo cual promueve la reparación de tejidos [68]. El creciente interés en los silicatos en capas para aplicaciones biomédicas también se debe a sus propiedades fisicoquímicas distintivas como la estructura cristalina, el tamaño y forma de las partículas coloidales, la densidad de carga de la capa, el área de superficie específica, la capacidad de intercambio catiónico y la capacidad de hinchamiento; además de ser un material abundante y de bajo coste [69].

Varios tipos de materiales arcillosos, como la MMT, se han estudiado ampliamente (i) por su capacidad de interactuar con andamios biomédicos, (ii) como vehículos de transporte para la administración avanzada de fármacos, (iii) debido a interacciones mejoradas con células y tejidos, y (iv) para varias aplicaciones biomédicas potenciales. Numerosas investigaciones se han centrado en el diseño de HG fisiológicamente amigables reforzados con nanopartículas de arcilla biocompatibles [70].

La incorporación de nanopartículas en la estructura del HG puede ocurrir por absorción o dispersión homogénea, pero también funcionan como entrecruzantes para su

preparación [71]. Las cadenas de polímeros pueden adsorberse fuertemente en la superficie de diferentes nanopartículas de arcilla y proporcionar suficientes uniones para construir una fuerte estructura de red 3D [72]. Esta combinación de dos materiales diferentes puede ofrecer una variedad de posibles interacciones y condiciones de interfaz, lo que resulta en nuevas propiedades estructurales y comportamiento general, estos cambios pueden consistir en una mejora de la capacidad mecánica, de carga y capacidad de hinchamiento, el ajuste de los comportamientos reológicos, la adición de bioadhesión e interacciones celulares [73].

Noori *et al.* (2018), sintetizaron y estudiaron las propiedades de HG nanocompuestos basados en alcohol polivinílico (PVA)/Q/MMT cargado de miel, con la finalidad de evaluar su eficacia como componente de apósitos para heridas. Los resultados obtenidos demostraron que la incorporación de MMT produjo un aumento en el módulo de tracción y en la resistencia a la tracción de los HG.

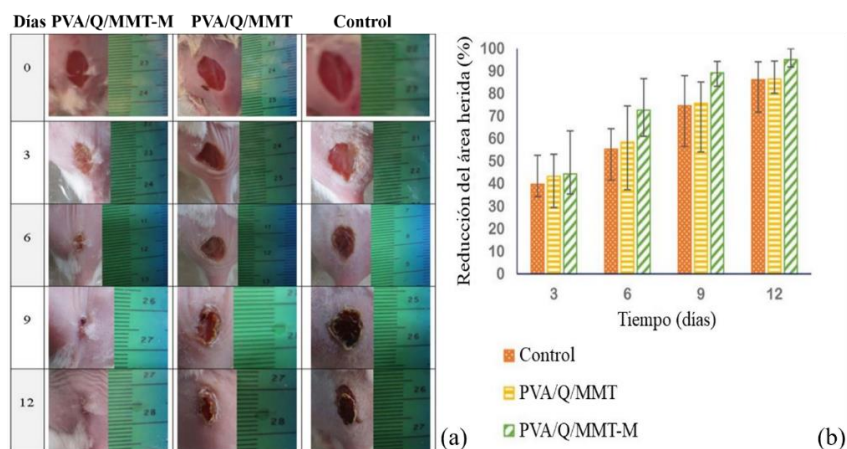


Figura 13. (a) Proceso de cicatrización de heridas de los grupos que utilizaron HG de PVA/Q/MMT-M, PVA/Q/MMT y grupos de control. (b) Reducción del área de la herida versus días de tratamiento [74].

La apariencia de las heridas tratadas con gasa estéril (control), apósito nanocompuesto de HG de PVA/Q/MMT y PVA/Q/MMT-M se muestran en la figura 13(a). En todos los grupos, el área de la herida disminuyó después de cierto periodo de tiempo, sin embargo, en el grupo PVA/Q/MMT-M, el área de la herida se redujo de manera más significativa

en comparación a los otros grupos, la reducción del tamaño de la herida versus el tiempo de curación se representa en la figura 13(b) [74].

Además de su uso como agentes de refuerzo, las nanopartículas de arcilla también se han utilizado en el desarrollo de materiales híbridos para aplicaciones médicas específicas, como la medicina regenerativa, y como vehículos para administrar eficientemente moléculas terapéuticas [75]. La capacidad de los minerales arcillosos para unirse a agentes terapéuticos se conoce desde hace más de 50 años, cuando los médicos notaron la existencia inusualmente reducida de medicamentos en el torrente sanguíneo (biodisponibilidad sistémica reducida) cuando los pacientes recibían simultáneamente tratamientos antidiarreicos a base de arcilla [76]. Esta característica y mecanismo de unión de los minerales arcillosos se ha estudiado ampliamente y se ha utilizado para controlar cuidadosamente la liberación de varios fármacos para diferentes aplicaciones farmacéuticas, como la curación de heridas en la piel, entre otras [77].

Los mecanismos de asociación de la arcilla con biomoléculas incluyen (i) intercalación dentro del espacio interlaminar de la arcilla a través de una reacción de intercambio catiónico, (ii) adsorción en las superficies de las capas de arcilla a través de interacciones electrostáticas, (iii) unión de biomoléculas polares en sitios hidrofílicos e hidrofóbicos, entre otras interacciones tales como (iv) enlaces de hidrógeno, interacciones de Van der Waals, intercambio de ligandos y puentes catión/agua [78].

Farhadnejad *et al.* (2022), fabricaron HG bionanocompuestos de Q/MMT para prolongar el tiempo de retención del fármaco Famotidina (FMT) en el estómago. Los autores observaron que al aumentar el contenido de MMT se produjo una mejora en la eficacia de incorporación del fármaco. Al evaluar el perfil de liberación de FMT, demostraron que la incorporación de arcilla en la red de HG extendió el periodo de liberación del fármaco [79].

Motivados por los antecedentes anteriormente descritos y en la búsqueda de nuevos materiales con propiedades mejoradas para aplicaciones biomédicas, en esta investigación se evaluaron las características y propiedades presentadas por diferentes

formulaciones de HG obtenidas a partir de PAAm, Q y MMT, con el objetivo de monitorear los efectos ocasionados por las variaciones en la estructura de la red polimérica en las propiedades de absorción y liberación de fármaco. A fines de determinar su potencial eficacia como componente de apósitos para heridas y sistemas de administración del antibiótico Ciprofloxacina. La PAAm es un polímero sintético ampliamente utilizado en la síntesis de HG para aplicaciones biomédicas, ya que posee una gran capacidad de absorción y biocompatibilidad. Las propiedades de estos HG pueden ser mejoradas al añadir componentes bioactivos a la red, los cuales son capaces de interactuar con los tejidos y las células presentes en el área afectada, mejorando la eficiencia del proceso de curación y acelerando la reparación de heridas; en este sentido, el Q puede ser considerado un componente idóneo para la síntesis de HG destinados a la fabricación de apósitos. Por otra parte, la incorporación de la arcilla MMT a la matriz de HG produce una mejora en las propiedades mecánicas, lo cual es una característica importante que debe poseer cualquier tipo de apósito, ya que estos materiales deben ser capaces de mantenerse en la zona afectada durante todo el tratamiento sin presentar roturas. Además, se ha demostrado que este tipo de arcillas también posee propiedades antibacterianas.

METODOLOGÍA

2.1. Síntesis de HG.

Para la realización de esta investigación se llevó a cabo la síntesis de cuatro tipos de HG: (i) convencional de PAAm, (ii) semi-IPN de PAAm/Q, (iii) híbrido de PAAm/MMT y, (iv) semi-IPN híbridos de PAAm/Q/MMT, estos últimos presentaron diferentes contenidos de MMT (1 %, 5 % y 10 %). La composición de cada HG se ilustra en la tabla 1.

Tabla 1. Composición de cada formulación de HG sintetizado.

Hidrogel	Proporción de cada componente de la fase orgánica (% m/m)	Proporción de la fase orgánica (% m/m)	Proporción de la fase inorgánica (MMT) (% m/m)
PAAm	100	100	0
PAAm/Q	80/20	100	0
PAAm/MMT	100	90	10
PAAm/Q/MMT (1 %)	80/20	99	1
PAAm/Q/MMT (5 %)	80/20	95	5
PAAm/Q/MMT (10 %)	80/20	80	10

* Los HG que contienen MMT son hidrogeles híbridos, la proporción de arcilla contenida en estos HG fue calculada en relación a un 100 % m/m de la fase orgánica.

Los HG anteriormente mencionados fueron sintetizados mediante polimerización vía radicales libres, empleando como iniciador persulfato de sodio (PS) y como agente entrecruzante *N,N'*-metilenbisacrilamida (*N,N'*-MBA), en proporciones de 0,5 % y 1 % en masa, respectivamente.

2.1.1. Síntesis del HG convencional de PAAm.

Para la síntesis de esta formulación de HG, primero, se pesaron aproximadamente 2 g de AAm y se disolvieron en 2 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo. Luego, fueron

pesados 0,02 g de *N,N'*-MBA, los cuales se disolvieron en 2 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo; posteriormente, la *N,N'*-MBA fue añadida al tubo de ensayo que contenía la AAm disuelta. Después, se pesaron 0,01 g de PS y se disolvieron en 1 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo. El tubo de ensayo que contenía la mezcla de AAm y entrecruzante fue colocado en un baño de ultrasonido a 60 °C e inmediatamente se añadió el PS disuelto. Finalmente, la mezcla fue dejada en el baño de ultrasonido durante 3 h para lograr su gelificación (figura 14). Después de transcurrido este tiempo, el HG se extrajo del tubo de ensayo, fue lavado varias veces con agua destilada y se cortó en forma de pastillas de aproximadamente 1 cm de espesor. Las pastillas de HG fueron colocadas en un beaker que contenía agua destilada para someterse a un proceso de purificación, en el cual todos los restos de compuestos que no reaccionaron durante el proceso de síntesis fueron eliminados del material final. El HG permaneció sumergido dentro del beaker con agua durante 7 días, en los cuales se midió el pH del agua y se cambió el agua cada 48 h. Cuando el agua alcanzó un valor de pH igual a 7, las pastillas de HG fueron extraídas del beaker con agua y se dejaron secar a temperatura ambiente en un vidrio de reloj.

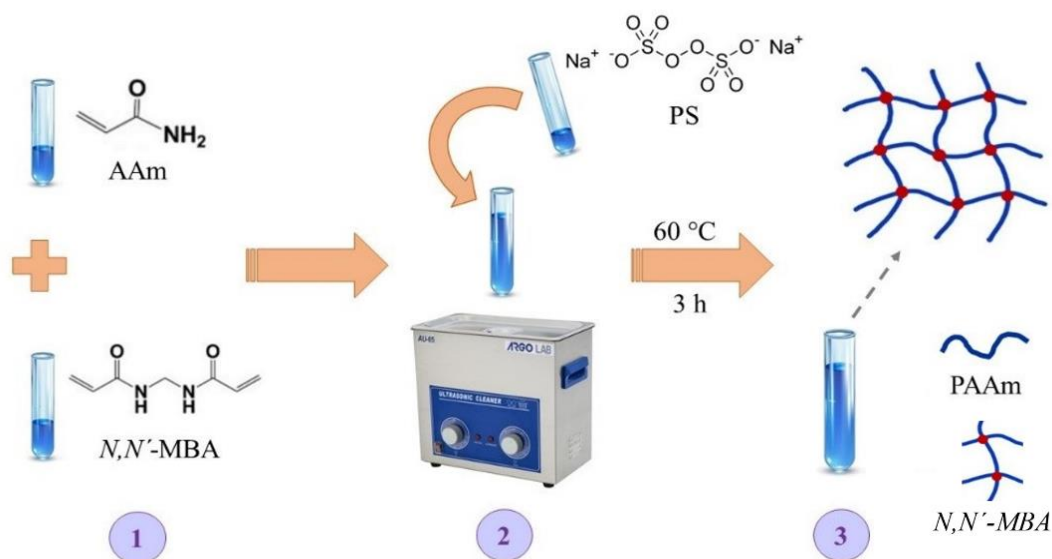


Figura 14. Esquema del proceso de síntesis del HG de PAAm.

2.1.2. Síntesis del HG semi-IPN de PAAm/Q.

Para la síntesis de esta formulación de HG, se utilizaron hojuelas de Q proporcionadas por la empresa INNOVAQUITO (Edo. Zulia, Venezuela), las cuales presentaban un grado de desacetilación de 86 %. Primero, se pesaron 0,4 g de hojuelas de Q finamente cortadas, las cuales posteriormente fueron disueltas en 9 ml de ácido acético durante una semana. Luego, fueron pesados 1,6 g de AAm y se disolvieron en 2 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo. Seguidamente, se añadió la solución de quitosano a la suspensión de AAm agitando constantemente con una varilla de vidrio durante aproximadamente 5 min. Después, se pesaron 0,02 g de *N,N'*-MBA, los cuales fueron disueltos en 2 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo, a continuación, la *N,N'*-MBA se añadió a la mezcla de AAm y Q agitando constantemente con una varilla durante 5 min. Inmediatamente, la mezcla de Q, AAm y entrecruzante fue colocada en un baño de ultrasonido a 60 °C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añadió el PS. El tubo de ensayo fue dejado en el baño de ultrasonido durante 3 h, y luego se dejó a temperatura ambiente durante 1 semana para lograr la gelificación de la mezcla (figura 15).

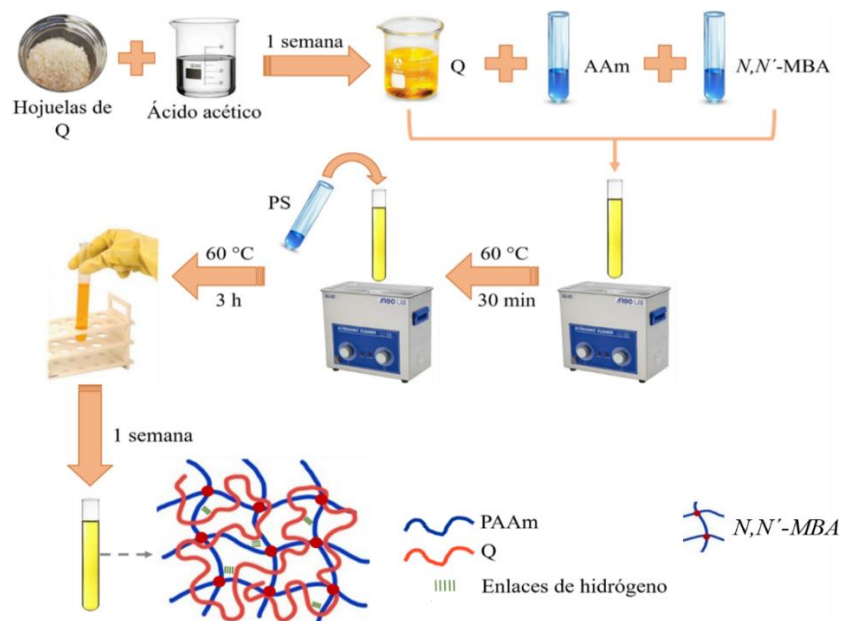


Figura 15. Esquema del proceso de síntesis del HG de PAAm/Q.

2.1.3. Síntesis del HG híbrido de PAAm/MMT.

Para llevar a cabo la síntesis del HG de PAAm/MMT, primero, se pesaron 0,2 g de MMT comercial y se añadieron a 4 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo, esta suspensión fue colocada en un baño de ultrasonido durante 30 min. Después, fueron pesados 2,0 g de AAm, los cuales se disolvieron en 2 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo; seguidamente, la AAm fue añadida a la suspensión de MMT, esta mezcla se colocó en el baño de ultrasonido durante 15 min. Luego, se pesaron 0,02 g de *N,N'*-MBA y se disolvieron en 2 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo; la *N,N'*-MBA disuelta fue añadida a la mezcla de PAAm/MMT, esta mezcla fue colocada en el baño de ultrasonido durante 10 min. Después, se añadió el PS a la mezcla anterior. Inmediatamente, la mezcla de reacción se colocó en el baño de ultrasonido a 60 °C durante 3 h (figura 16). Posteriormente, el HG obtenido fue sometido al proceso de purificación y secado explicado anteriormente.

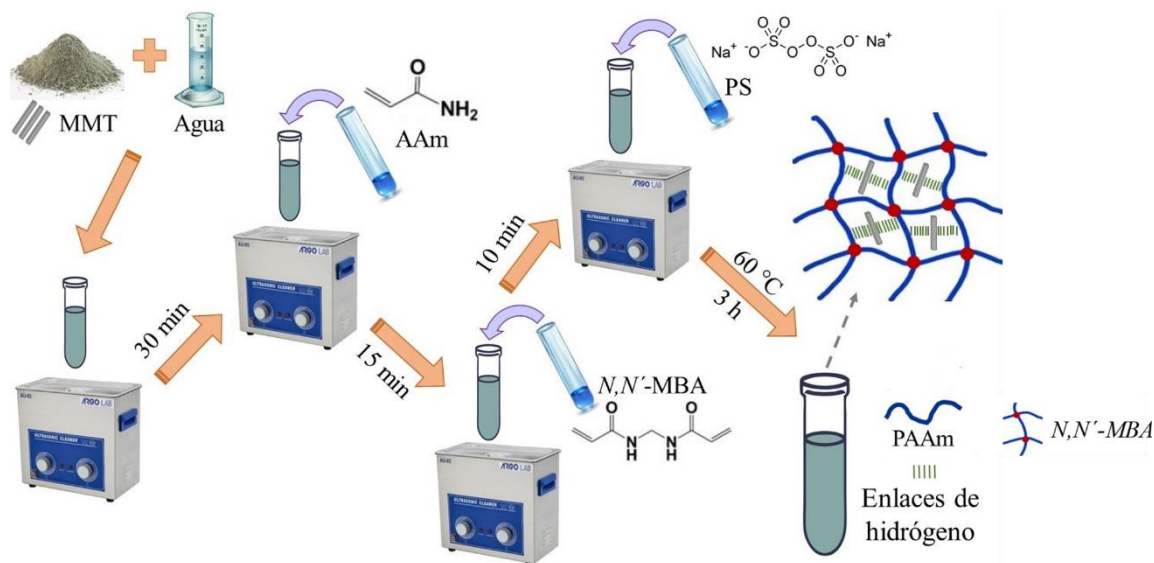


Figura 16. Esquema del proceso de síntesis del HG de PAAm/MMT.

2.1.4. Síntesis de los HG semi-IPN híbridos de PAAm/Q/MMT.

Para la síntesis de los HG de PAAm/Q/MMT, con diferentes contenidos de arcilla, primero, se pesaron 0,4 g de hojuelas de Q finamente cortadas, las cuales posteriormente fueron disueltas en 9 ml de ácido acético durante una semana. Luego, se procedió a

pesar la cantidad de arcilla necesaria para preparar cada HG, esta cantidad de arcilla se disolvió en 4 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo, el cual fue colocado en un baño de ultrasonido por 30 min.

Tabla 2. Cantidad de MMT empleada para la síntesis de cada HG semi-IPN híbrido de PAAm/Q/MMT.

Hidrogel	Porcentaje de MMT (%)	Cantidad de MMT añadida (g)
PAAm/Q/MMT	1	0,02
	5	0,10
	10	0,20

Después, fueron pesados 1,6 g de AAm, los cuales se añadieron al tubo de ensayo que contenía la suspensión de arcilla; este tubo de ensayo fue colocado en el baño de ultrasonido durante 15 min. Luego, se añadió la solución de Q a la mezcla anterior con la ayuda de una varilla de vidrio, posteriormente, el tubo de ensayo fue colocado nuevamente en el baño de ultrasonido durante 15 min. Seguidamente, se pesaron 0,02 g de *N,N'*-MBA y se añadieron a la mezcla anterior, el tubo de ensayo fue colocado en el baño de ultrasonido por 10 min. Luego, fueron pesados 0,01 g de PS y se disolvieron en 2 ml de agua desionizada en un tubo de ensayo; seguidamente, el PS disuelto fue añadido a la mezcla anterior. Inmediatamente, el tubo de ensayo que contenía la mezcla de reacción fue colocado en el baño de ultrasonido a 60 °C durante 3 h, transcurrido este tiempo, fue dejado en una gradilla a temperatura ambiente durante 1 semana para garantizar la gelificación de la mezcla de reacción (figura 17). Pasado este periodo de tiempo, los HG obtenidos fueron sometidos al proceso de purificación y secado.

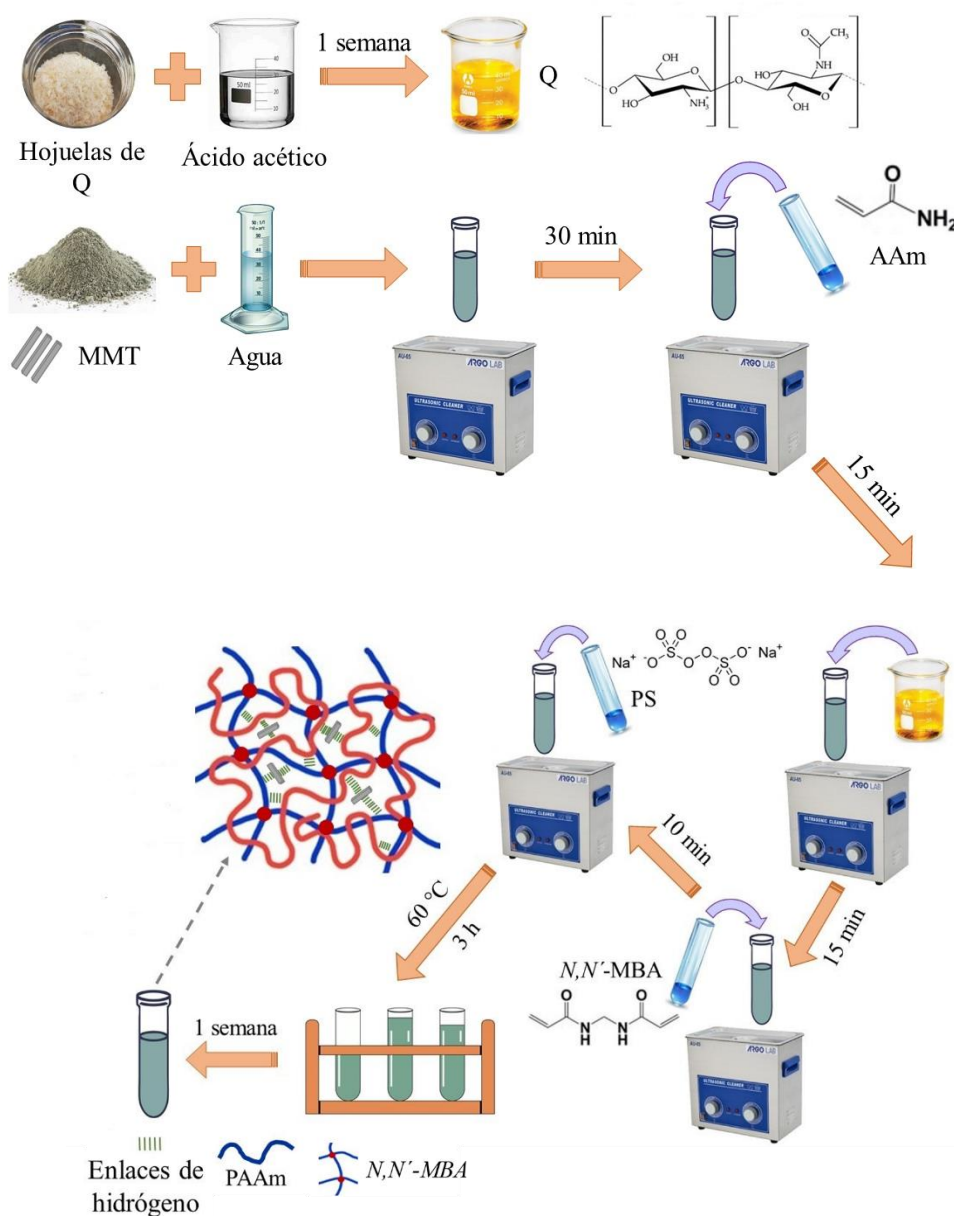


Figura 17. Esquema del proceso de síntesis de los HG de PAAm/Q/MMT.

2.2. Caracterización mediante Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR/ATR).

La caracterización de los HG, las hojuelas de Q y la MMT se llevó a cabo empleando espectroscopia infrarroja con transformada de fourier (FTIR), utilizando un espectrofotómetro FTIR marca Perkin Elmer, modelo Frontier (figura 18a). Este análisis

se realizó con la finalidad de determinar la presencia de grupos funcionales característicos, a partir de los cuales se realizaron inferencias sobre la composición y estructura química de cada muestra en estudio.

Todas las muestras fueron analizadas en el espectrofotómetro FTIR en un intervalo de 4000 a 700 cm^{-1} , utilizando el módulo de reflexión total atenuada (ATR, por sus siglas en inglés) (figura 18b-c). Cada una de las muestras fue colocada directamente en el dispositivo ATR, obteniéndose el espectro infrarrojo de cada muestra después de acumular 24 barridos con una resolución de 2 cm^{-1} .

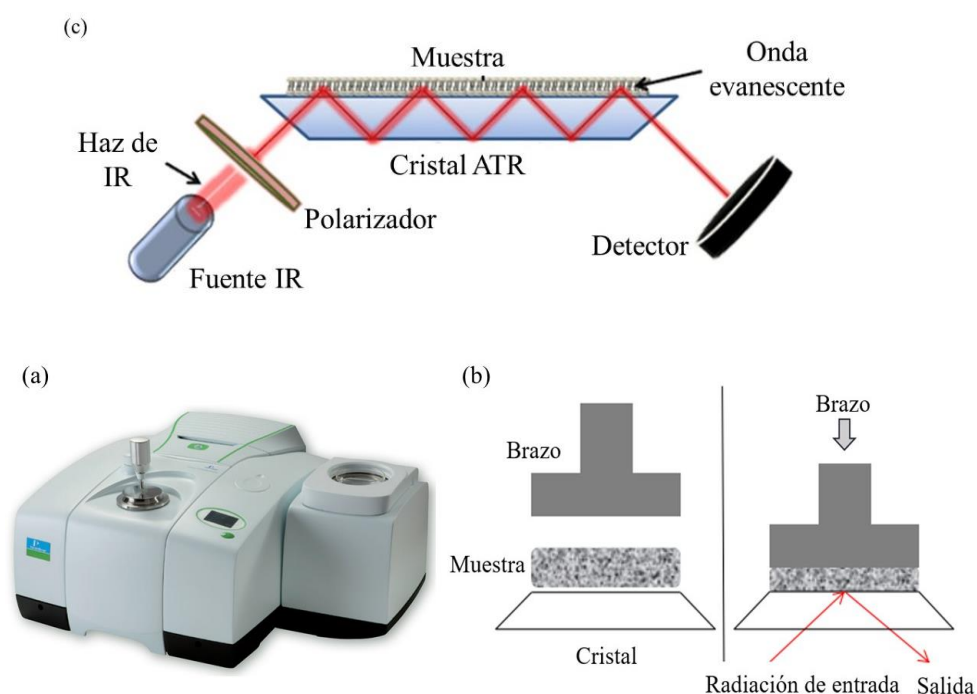


Figura 18. (a) Espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer, modelo Frontier, con un dispositivo ATR, (b) Esquema del aseguramiento de la muestra en el dispositivo ATR y (c) Representación esquemática de un sistema ATR-FTIR [80].

Para confirmar la incorporación del fármaco en la matriz de las diferentes formulaciones de HG sintetizadas (sistemas HG-CPF) y analizar las posibles interacciones que se

establecen entre las moléculas de antibiótico y la red polimérica, también se utilizó espectroscopia FTIR. Para ello, primero, se sumergieron pastillas de cada HG en estudio (aproximadamente 0,1 g) en una solución del fármaco CPF de concentración 2 mg/ml (Ciproquin®) durante un periodo de 72 h. Transcurrido este tiempo, las muestras de HG fueron retiradas de la solución de fármaco y se dejaron secar a temperatura ambiente durante 1 semana, evitando la exposición a la luz. Finalmente, las muestras de los sistemas HG-CPF fueron analizadas empleando espectroscopia FTIR, siguiendo la metodología explicada anteriormente (figura 19). A partir de los espectros obtenidos se pudo determinar la incorporación del fármaco en la matriz de cada HG, al identificar la presencia de bandas características propias de la CPF y desplazamientos en las bandas relacionadas a los grupos funcionales presentes en la red polimérica.

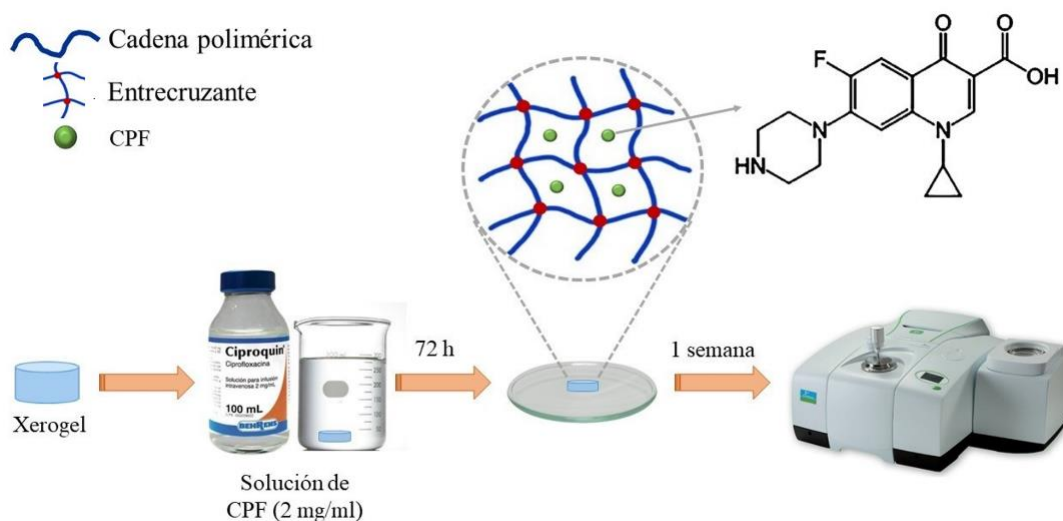


Figura 19. Esquema del procedimiento de preparación de las muestras de HG-CPF analizadas empleando espectroscopia FTIR.

2.3. Estudio del comportamiento de hinchamiento y cinética de hinchamiento de los HG.

El estudio de absorción de los HG se llevó a cabo en agua desionizada y en solución del fármaco CPF (2 mg/ml), midiendo gravimétricamente la ganancia de agua o fármaco, por parte del HG seco, con el tiempo de inmersión. Se sumergieron pastillas cilíndricas de cada HG (aproximadamente 0,1 g) en recipientes con 30 ml de agua desionizada o solución de fármaco, estas pastillas fueron extraídas a intervalos fijos de tiempo, e inmediatamente, se procedió a secar cuidadosamente su superficie con papel de filtro, se pesaron y fueron colocadas nuevamente en sus respectivos recipientes (figura 20). Este procedimiento se realizó hasta que no se observaron variaciones en la ganancia de agua o solución de fármaco por parte del hidrogel con el tiempo, es decir, hasta que se alcanzó el equilibrio fisicoquímico. El estudio para cada HG se realizó por triplicado, y los valores reportados corresponden a los valores promedio de las tres mediciones.

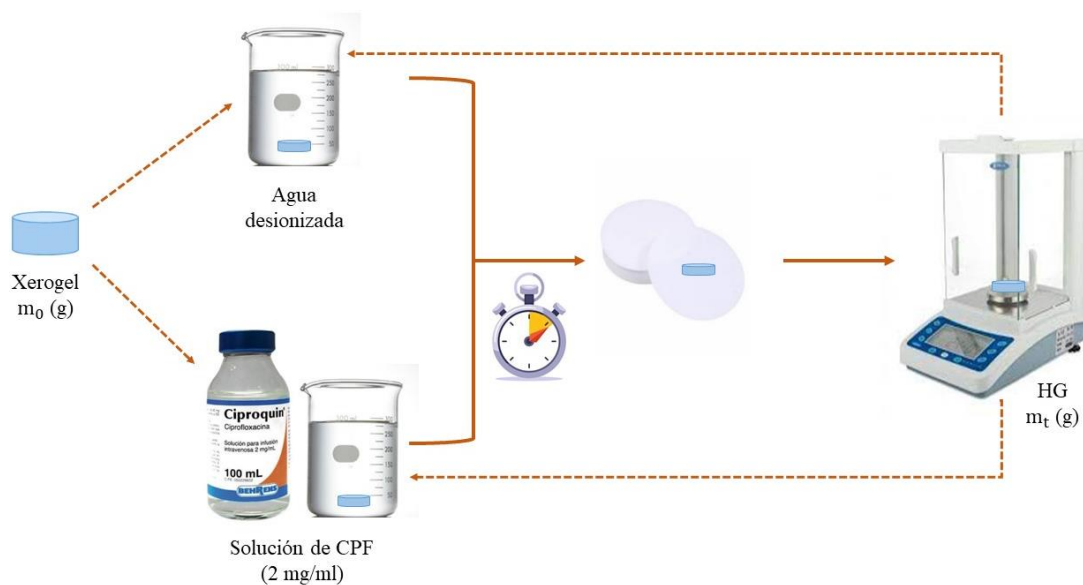


Figura 20. Esquema del procedimiento empleado para realizar los estudios de hinchamiento de los HG.

A partir de las medidas gravimétricas realizadas a diferentes tiempos, fueron calculados los porcentajes del índice de hinchamiento (%H) y del contenido de agua (%W) de cada formulación de HG, empleando las siguientes ecuaciones:

$$\%H = \left[\frac{m_t - m_0}{m_0} \right] \times 100 \quad (1)$$

$$\%W = \left[\frac{m_t - m_0}{m_t} \right] \times 100 \quad (2)$$

Donde m_0 y m_t son las masas del HG seco y del HG hinchado en el tiempo t , respectivamente. Los % H de cada HG fueron representados gráficamente en función del tiempo a través de isothermas de absorción, por otra parte, los porcentajes del índice de hinchamiento en equilibrio de los HG se representaron gráficamente empleando diagramas de barras.

Para el estudio de la cinética de hinchamiento y determinar los parámetros cinéticos de absorción de cada formulación de HG en ambos medios de hinchamiento, fue necesario hacer uso de la ecuación establecida por Schott [81] para cinéticas de absorción de segundo orden:

$$\frac{t}{w} = A + Bt \quad (3)$$

Schott (1992), después de realizar numerosos estudios de hinchamiento bajo una variedad de condiciones, determinó que la ecuación anterior era la única que representaba los datos de forma lineal para todo el periodo de hinchamiento, los coeficientes de correlación lineal para todas las muestras estudiadas superaron el 0,99. En la ecuación anterior, A y B son dos coeficientes con significado físico que se interpretan de la siguiente manera: (i) para tiempos de hinchamiento largos, $Bt \gg A$ y la pendiente B será el recíproco del hinchamiento en el equilibrio ($B = 1/W_\infty$); (ii) por el contrario, para tiempos de hinchamiento cortos, $A \gg Bt$, y en este caso A es igual a la inversa de la velocidad de hinchamiento inicial. Aplicando el tratamiento matemático adecuado, la ecuación (3) se puede escribir de la siguiente forma:

$$\frac{t}{W} = \frac{1}{W_{\infty}} t + \frac{1}{k \times W_{\infty}^2} \quad (4)$$

Donde t es el tiempo, W_{∞} corresponde a la máxima cantidad de fluido absorbido y k es la constante cinética de rapidez de absorción de fluido [81]. De esta manera, empleando la ecuación (4) y realizando las gráficas de t/W en función de t , fue posible obtener los valores de la constante cinética k .

Por otra parte, el estudio del mecanismo de difusión de fluido en los HG se realizó aplicando la segunda ley de Fick. De acuerdo con la segunda ley de Fick, la ecuación de la ley de potencia (ecuación 5) se puede utilizar para determinar el tipo de difusión de fluido en el HG:

$$F = k' t^n \quad (5)$$

Donde F se expresa como una fracción relacionada con la cantidad de agua acumulada por el HG en un momento dado, k' es una constante relacionada con el sistema de red y el medio de hinchamiento y, n es el exponente difusional que rige el modo de transporte de fluidos.

Se han reportado varias definiciones para F , la que más habitualmente se menciona es la definición establecida por Crank. De acuerdo con Crank, la fracción F viene dada por la siguiente expresión:

$$F = \frac{W_t}{W_{\infty}} \quad (6)$$

En esta expresión, W_t y W_{∞} corresponden a la cantidad de agua absorbida por el HG en un tiempo t y en el equilibrio, respectivamente.

De esta forma, la ecuación (5) puede representarse de la siguiente manera:

$$\frac{W_t}{W_{\infty}} = k' t^n \quad (7)$$

$$\ln \left(\frac{W_t}{W_\infty} \right) = \ln k' + n \ln t \quad (8)$$

A partir de la representación gráfica de la ecuación (8), es decir, la representación de $\ln(W_t/W_\infty)$ en función del $\ln t$, se obtuvieron rectas cuyas pendientes proporcionaron directamente el valor del exponente n . Es importante mencionar que la ecuación (8) solo se aplica a las etapas iniciales de hinchamiento (valores menores al 60 % de aumento en la masa del HG), las curvas obtenidas para estos valores muestran una excelente correlación lineal. A partir de los valores del exponente difusional n , obtenidos para cada HG estudiado, se pudo determinar el mecanismo de transporte que rige la difusión de moléculas en la matriz de HG durante el proceso de hinchamiento [82].

La difusión de pequeñas moléculas depende de las propiedades físicas de la red polimérica y las interacciones que se establecen entre los segmentos de polímeros que conforman la red y las moléculas presentes en el fluido circundante. Los cuatro tipos de difusión que pueden exhibir los hidrogeles se describen de la siguiente manera:

Tabla 3. Tipos de difusión que controlan el mecanismo de transporte de fluidos en HG [82,83].

Tipo de difusión	Valor del exponente n	Factor determinante
Fickiana (caso I)	$n = 0,5$	la relajación de las cadenas es más rápida que la difusión
"menos Fickiana"	$n < 0,5$	la relajación de las cadenas es más rápida que la difusión
Caso II	$n = 1,0$	La difusión es muy rápida en comparación con la relajación
No Fickiana (anómala)	$0,5 < n < 1,0$	Las tasas de difusión y relajación son comparables. Ambos fenómenos ocurren de

forma simultánea.		
Súper caso II	$n > 1,0$	Aceleración de la tasa de absorción hacia el final del proceso de penetración frontal, cambio atribuido a las fuerzas de expansión ejercidas por el gel hinchado sobre el núcleo vítreo.

Durante el proceso de hinchamiento, las moléculas de agua penetran la red polimérica, estas moléculas entrantes ocupan algo de espacio y, como resultado, algunas cadenas poliméricas de la red comienzan a relajarse y expandirse, para permitir que otras moléculas de agua entren dentro de la red. Tomando en cuenta la velocidad de difusión de fluido con respecto a la velocidad de relajación viscoelástica de la matriz polimérica, se puede analizar el proceso de hinchamiento para establecer los factores físicos que determinan el mecanismo de transporte de fluidos en el HG. [82,83].

2.4. Microscopia óptica (MO).

Las características morfológicas de los HG fueron analizadas utilizando un microscopio óptico digital Aigo (figura 21), empleando objetivos 10x. Las muestras en estado de xerogel fueron colocadas en recipientes con agua desionizada 24 h antes de ser analizadas con el microscopio, de esta manera se garantizó que los poros fueran lo suficientemente visibles ante el lente del MO.



Figura 21. Microscopio óptico digital Aigo.

Las micrografías obtenidas para cada HG fueron analizadas empleando el software Digimizer®, utilizando este programa se logró determinar el tamaño promedio de poro del HG de PAAm y PAAm/Q (figura 22).

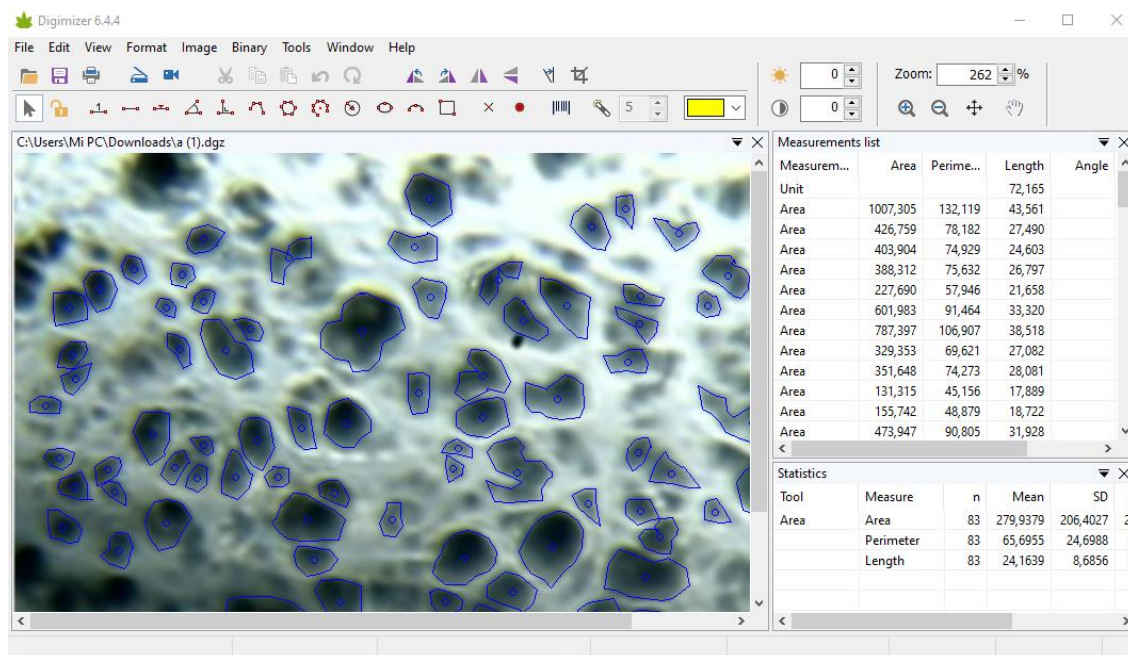


Figura 22. Captura de pantalla del software Digimizer®.

2.5. Evaluación de las propiedades antibacterianas de los sistemas HG-CPF.

Los estudios de actividad antibacteriana de los sistemas HG-CPF fueron realizados en el laboratorio privado "Especialidades bacteriológicas de Sucre" (Edo. Sucre, Venezuela). La actividad antibacteriana de los HG cargados con CPF (sistemas HG-CPF) fue evaluada utilizando el método de difusión en agar. Se estudió la actividad antibacteriana de los sistemas HG-CPF contra las siguientes bacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (ambas bacterias gram-negativas) y *Staphylococcus aureus* (bacteria gram-positiva). Las especies bacterianas anteriormente mencionadas comúnmente son causantes de infecciones en heridas en la piel.

Para llevar a cabo el estudio de susceptibilidad bacteriana utilizando el método de difusión en agar, primero, se procedió a inocular las placas de agar Mueller-Hinton (MHA). Las placas de MHA se dejaron calentar a la temperatura ambiente para que cualquier exceso de humedad fuese absorbido dentro del medio, luego, se certificó que la placa de MHA tuviera la profundidad adecuada de 4 mm. Posterior a esto, se agitó la suspensión bacteriana para asegurarse de que estuviera bien mezclada, después, fue sumergido un hisopo de algodón estéril en la suspensión, removiendo el exceso de líquido del hisopo presionándolo contra la pared del tubo. Para inocular las placas, se colocó el hisopo sobre la superficie de las mismas, empezando en la parte superior de la placa MHA, cubriendo toda la placa frotando de ida y de vuelta de un borde al otro. Inmediatamente, la placa fue rotada aproximadamente 60° y se repitió el procedimiento de frotado. La placa fue rotada 60° nuevamente y se frotó por tercera vez, para garantizar que el inóculo fuese distribuido homogéneamente.

Los sistemas HG-CPF y los discos de control de CPF fueron colocados sobre la superficie del agar después de la inoculación de las placas. Se tomó la precaución de presionar ligeramente cada muestra para asegurar el contacto completo con la superficie del agar. Luego, las placas fueron incubadas en la estufa a 37 °C durante 24 h. Después de retirar cada placa de la incubadora, se examinaron detenidamente para identificar las zonas sin crecimiento bacteriano (zonas de inhibición) (figura 23).

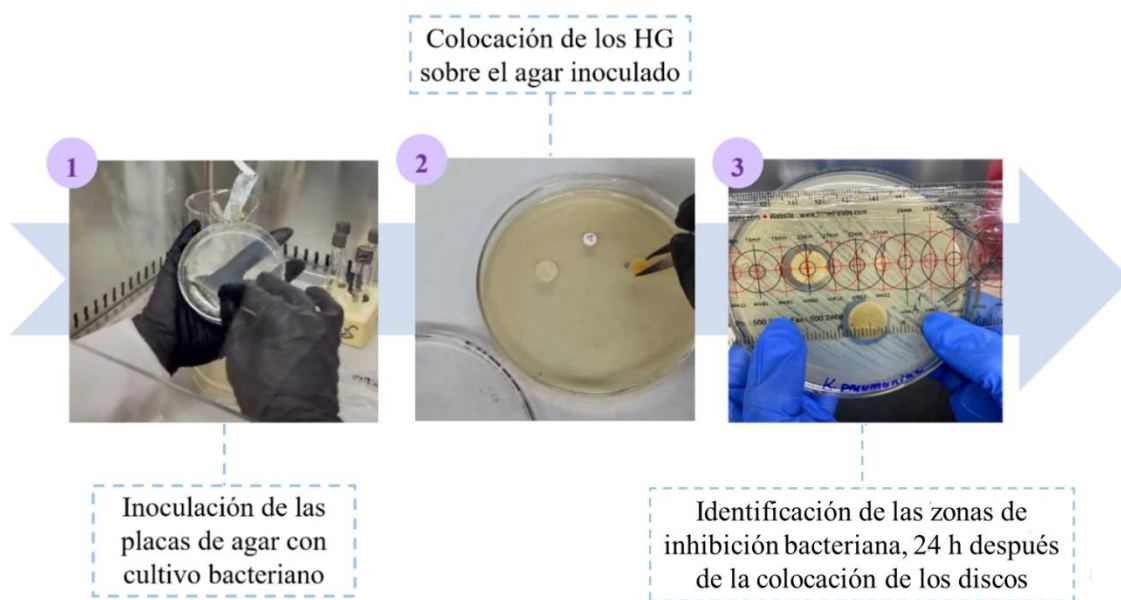


Figura 23. Esquema del proceso de realización de las pruebas de difusión en agar, utilizadas para evaluar la actividad antibacteriana de los diferentes sistemas HG-CPF contra distintas cepas bacterianas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Caracterización mediante espectroscopía infrarroja con transformada de fourier (FTIR/ATR).

3.1.1. Caracterización del quitosano.

En la figura 24 se puede apreciar el espectro infrarrojo obtenido para el Q con las bandas de absorción correspondientes a sus grupos funcionales característicos.

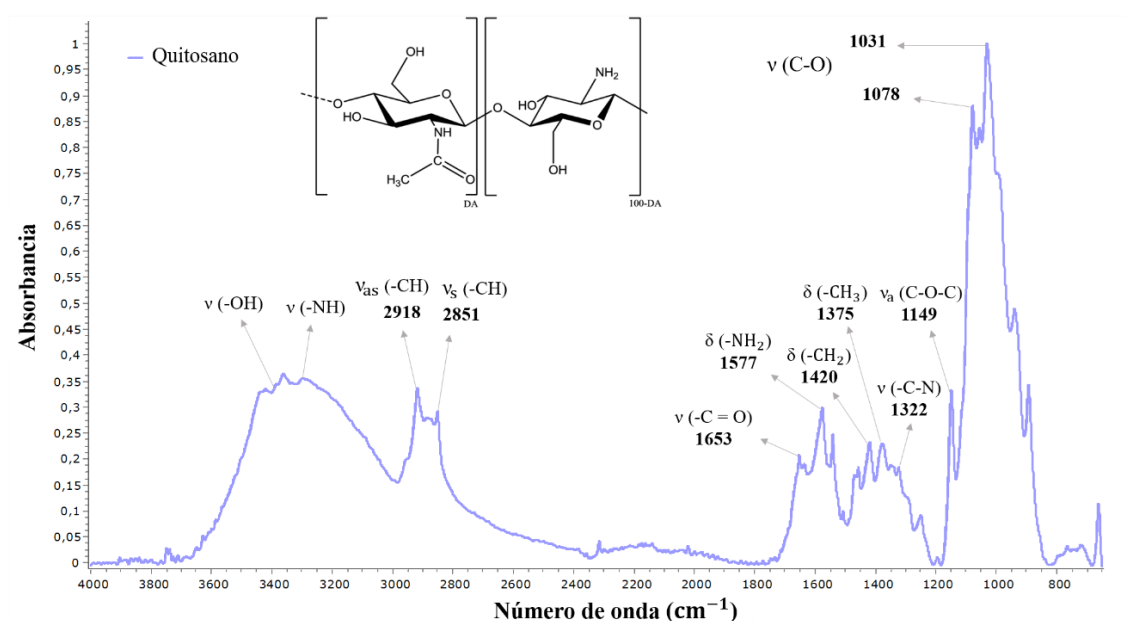


Figura 24. Espectro IR del quitosano.

En el espectro FTIR del quitosano (figura 24) se puede observar una banda ancha en la región de 3000-3650 cm⁻¹ correspondiente al estiramiento de tensión de los enlaces N-H y O-H, así como a los enlaces de hidrógeno intramoleculares; las bandas atribuidas a las vibraciones de los enlaces antes mencionados se solapan entre sí, dando como resultado esta banda ancha. Las bandas de absorción ubicadas a 2918 cm⁻¹ y 2851 cm⁻¹ se pueden atribuir al estiramiento de tensión asimétrica y simétrica de los enlaces C-H, respectivamente. La presencia de grupos N-acetilos residuales se puede confirmar por la banda ubicada a 1653 cm⁻¹, correspondiente al estiramiento de tensión del grupo C=O de

la amida II, y la banda ubicada a 1322 cm^{-1} , atribuida al estiramiento de tensión de los enlaces C-N. En el espectro se puede apreciar una banda a aproximadamente 1545 cm^{-1} que corresponde a la flexión de los enlaces N-H de la amida II, esta es la tercera banda característica de los grupos N-acetilo típicos. La banda atribuida a la flexión de los enlaces N-H de la amina primaria se encuentra ubicada a 1577 cm^{-1} . Las bandas relacionadas a la flexión de los enlaces $-\text{CH}_2$ y las deformaciones simétricas de los enlaces $-\text{CH}_3$ se pueden observar alrededor de 1420 cm^{-1} y 1375 cm^{-1} , respectivamente. Las bandas correspondientes al esqueleto del polisacárido, incluyendo las vibraciones de los enlaces glucósidos, estiramientos C-O y C-O-C, se encuentran en el rango de $1150\text{--}1030\text{ cm}^{-1}$. La banda de absorción a 1149 cm^{-1} se puede atribuir al estiramiento asimétrico del puente C-O-C. Las bandas a 1078 cm^{-1} y 1031 cm^{-1} corresponden a la vibración de estiramiento de los enlaces C-O ($-\text{COH}$) presentes en la estructura piranosa, ubicados en las posiciones C_6 y C_3 . El pico ubicado a 1031 cm^{-1} se puede relacionar a la vibración de estiramiento del enlace C-O del alcohol primario (C_6) y el pico situado a 1078 cm^{-1} se puede atribuir a la vibración de estiramiento del enlace C-O del alcohol secundario (C_3) [84, 85, 86].

3.1.2. Caracterización del HG convencional de PAAm y el HG semi-IPN de PAAm/Q.

En la figura 25 se presenta el espectro del xerogel de PAAm donde pueden apreciarse las bandas características relacionadas a las vibraciones de los grupos funcionales presentes en cada unidad monomérica que conforma a las cadenas poliméricas. En la región comprendida entre $3500\text{--}3050\text{ cm}^{-1}$ se puede observar una banda amplia con dos picos ubicados a 3340 cm^{-1} y 3193 cm^{-1} , los cuales corresponden a las vibraciones de estiramiento asimétrico y simétrico de los enlaces N-H del grupo amida. A 2917 cm^{-1} y 2849 cm^{-1} se pueden apreciar dos picos de mediana intensidad relacionados a las vibraciones de estiramiento asimétrico y simétrico de los enlaces C-H, respectivamente. La banda ubicada a 1651 cm^{-1} se atribuye a vibración de tensión del grupo $-\text{C}=\text{O}$; la banda ubicada a 1605 cm^{-1} corresponde a la vibración de flexión del enlace N-H. La banda observada a 1318 cm^{-1} corresponde a la vibración de flexión de los enlaces C-H y

la señal relacionada con las vibraciones de estiramiento del enlace C-N se encuentra ubicada a 1416 cm^{-1} [87,88].

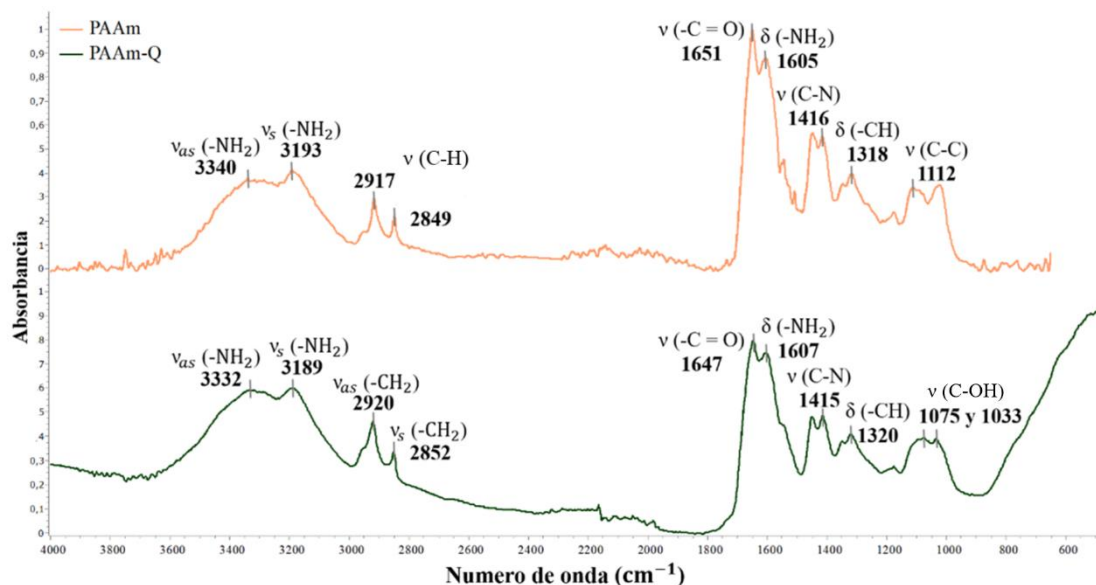


Figura 25. Comparación de los espectros IR obtenidos para el HG de PAAm y PAAm/Q.

La figura 25 también muestra el espectro FTIR obtenido para el HG semi-IPN de PAAm/Q. Antes de proceder al análisis de este espectro IR, es importante tomar en consideración que la PAAm y el Q comparten casi los mismos grupos funcionales característicos principales en su estructura, por lo cual, la mayoría de las bandas relacionadas a estos grupos se encuentran ubicadas en las mismas regiones. Además, el HG de PAAm/Q está compuesto en su gran mayoría por PAAm, en una proporción de 80/20, por esta razón se espera que la mayoría de las bandas correspondientes a la PAAm presenten una mayor intensidad y solapen a las respectivas bandas relacionadas al Q.

El espectro del HG semi-IPN exhibe una banda ancha en la región comprendida entre $3000\text{--}3700\text{ cm}^{-1}$ producto de la superposición de las señales correspondientes a las vibraciones de estiramiento de los grupos $-\text{NH}_2$ y $-\text{OH}$, esta banda presenta dos picos de absorción ubicados a 3332 cm^{-1} y 3189 cm^{-1} que se pueden atribuir a la vibración de

estiramiento de los enlaces N-H. En este espectro también se pueden observar las bandas de absorción típicas del Q y la PAAm situadas a 1647 cm^{-1} y 1607 cm^{-1} , correspondientes a la vibración de tensión del grupo -C=O y la vibración de flexión de los enlaces N-H, respectivamente. Por otra parte, los dos picos ubicados a 1075 cm^{-1} y 1036 cm^{-1} se pueden atribuir a la vibración de estiramiento de los enlaces C-O pertenecientes a los grupos COOH generados por la hidrólisis de grupos -CONH_2 de las cadenas de PAAm. Durante la reacción de polimerización, la solución tiene un pH ácido debido al ácido acético utilizado en la disolución del Q y, además, es sometida a calentamiento durante varias horas, bajo estas condiciones puede ocurrir la hidrólisis de los grupos amida que conforman a las cadenas de PAAm, generando grupos ácidos (figura 26).

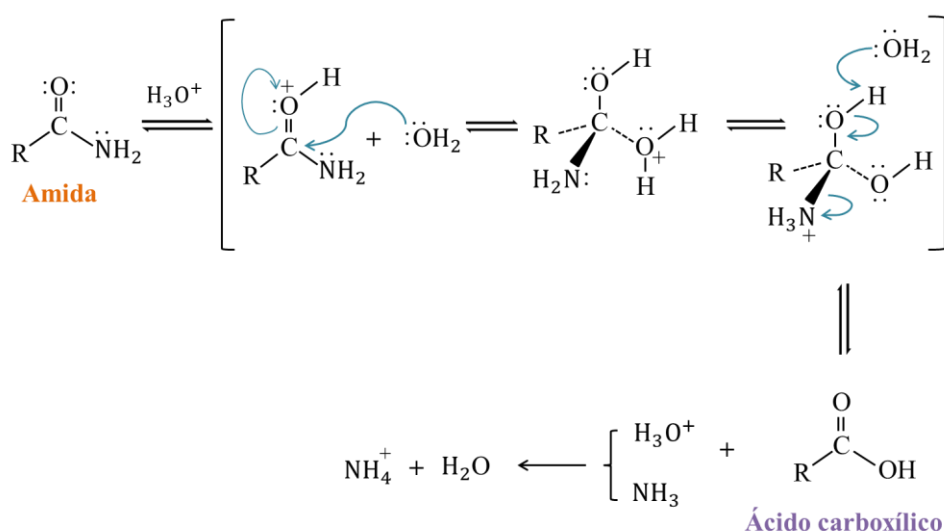


Figura 26. Mecanismo de la reacción de hidrólisis del grupo amida en medio ácido [89].

Las dos bandas anteriormente mencionadas, relacionadas a la vibración de tensión de los enlaces C-O de los grupos -COOH presentes en las cadenas de PAAm, pueden estar solapando a las dos bandas ubicadas en la misma región que corresponden a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-O (-COH) presentes en las cadenas de Q.

Al comparar ambos espectros, se observó que se produjo un desplazamiento en la banda relacionada a la vibración de tensión asimétrica del grupo -NH_2 , esta banda que anteriormente se encontraba ubicada a 3340 cm^{-1} se desplazó a 3332 cm^{-1} en espectro IR del HG semi-IPN; el desplazamiento de esta banda podría sugerir la formación de interacciones electrostáticas entre los grupos -NH_2 presentes en las cadenas de PAAm y los grupos -C=O pertenecientes a las cadenas de Q.

Tomando en consideración los resultados arrojados por los espectros FTIR, se puede proponer el siguiente esquema para representar algunas de las posibles interacciones que se establecen entre las cadenas de la red del HG semi-IPN de PAAm/Q (figura 27).

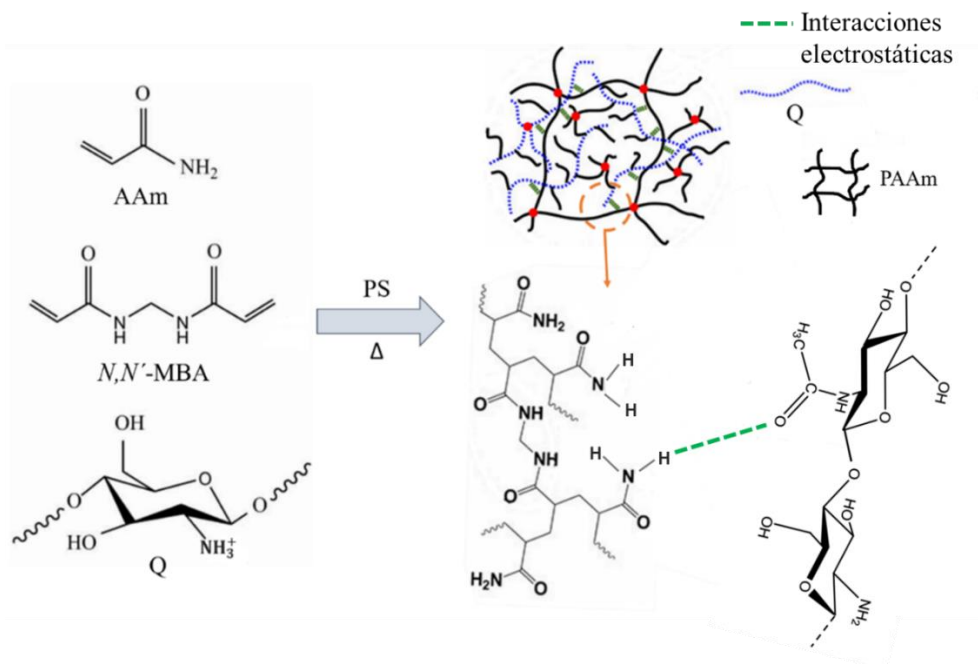


Figura 27. Representación esquemática de algunas de las posibles interacciones que se establecen entre las cadenas de Q y PAAm.

En la figura 28 se puede apreciar una fotografía de las pastillas de xerogel de PAAm/Q obtenidas. En dicha imagen se puede evidenciar que el material final adquirió el color característico de la solución de Q utilizada.

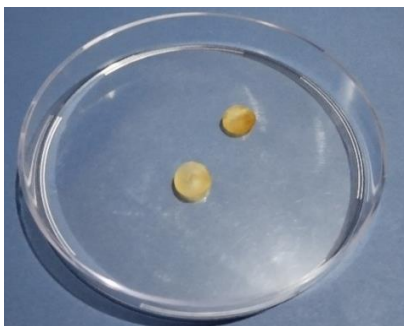


Figura 28. Imágenes de las pastillas de HG de PAAm/Q sintetizadas (en estado de xerogel).

3.1.3. Caracterización de la arcilla MMT y el HG híbrido de PAAm/MMT.

En la figura 29 se muestra el espectro IR obtenido para la arcilla MMT donde se pueden apreciar las siguientes bandas características: (i) La banda ubicada a 3625 cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento de los grupos -OH presentes en los enlaces Si-OH y Al-OH ; (ii) Las bandas situadas a 1003 cm^{-1} y 797 cm^{-1} pueden atribuirse a las vibraciones de los enlaces Si-O de los arreglos tetraédricos de la MMT; (iii) El pico observado a 916 cm^{-1} está relacionado con la vibración de flexión de los enlaces Al-OH de los arreglos octaédricos de la MMT; (iv) La banda ubicada a 1631 cm^{-1} corresponde a la vibración de flexión de los grupos -OH [90,91].

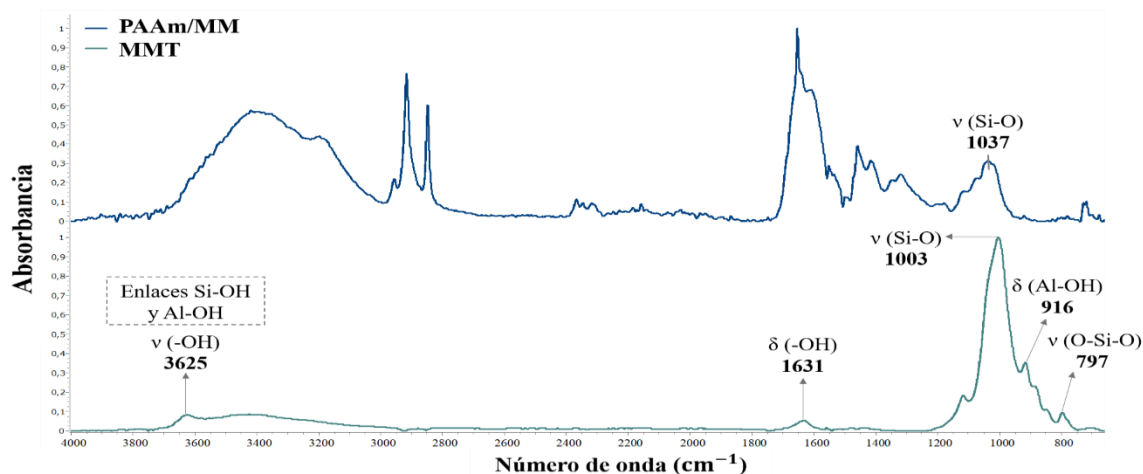


Figura 29. Comparación del espectro IR obtenido para la MMT y el espectro IR del HG híbrido de PAAm/MMT.

Al comparar el espectro IR obtenido para el HG de PAAm/MMT con el espectro IR de la MMT, se puede observar que la banda característica de la MMT, atribuida a la vibración de estiramiento del enlace Si-O, sufrió un desplazamiento de 34 cm^{-1} hacia un número de onda mayor, pasando de 1003 cm^{-1} a 1037 cm^{-1} . Este desplazamiento pudiera ser indicativo de la participación de los grupos silanol ionizados en la formación de interacciones electrostáticas con las cadenas de PAAm [92]. La presencia de esta banda en el espectro del HG híbrido también confirma la incorporación de las partículas de arcilla en la matriz polimérica.

En la figura 30 se puede apreciar el espectro IR obtenido para el HG híbrido de PAAm/MMT con sus bandas características asignadas. En este caso, se centró toda la atención en la posición de las bandas correspondientes al grupo amino, al grupo carbonilo y al enlace C-N del grupo amida, ya que, estos grupos funcionales son los únicos capaces de interactuar con la superficie cargada de la MMT y proporcionan información sobre los mecanismos de unión entre las cadenas de polímero y las partículas de arcilla.

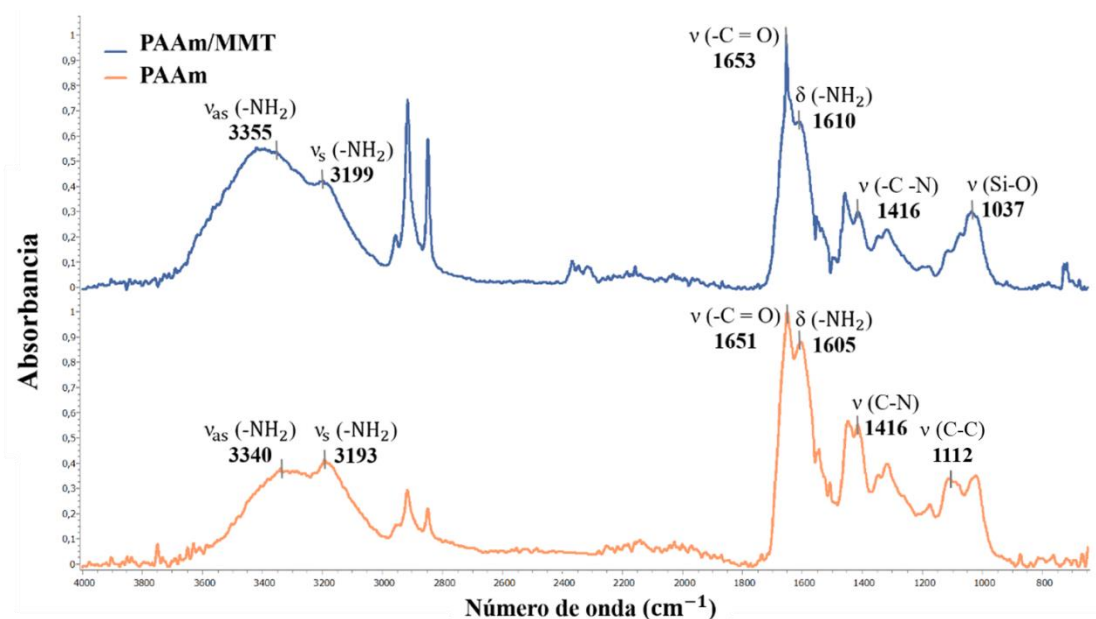


Figura 30. Comparación del espectro IR obtenido para el HG de PAAm y el espectro IR del HG híbrido de PAAm/MMT.

En el espectro del HG híbrido se observaron cambios distintivos en las bandas IR correspondientes a la PAAm: (i) la banda atribuida al estiramiento asimétrico de los grupos -NH_2 se desplazó 15 cm^{-1} , dejando de estar ubicada a 3340 cm^{-1} para situarse a 3355 cm^{-1} en el espectro del HG híbrido; (ii) la banda relacionada al estiramiento simétrico de los grupos -NH_2 se desplazó 6 cm^{-1} , pasando de 3193 cm^{-1} a 3199 cm^{-1} ; (iii) la banda correspondiente a la vibración de flexión del grupo -NH_2 se desplazó 5 cm^{-1} desde 1605 cm^{-1} hasta 1610 cm^{-1} . Estos desplazamientos de las bandas características de la PAAm sugieren que el enlace N-H del grupo amida participa en la formación de interacciones del tipo enlaces de hidrógeno con los grupos silanol ionizados ubicados en la superficie de la MMT.

En diversos estudios se han observado desplazamientos de bandas IR similares con compuestos de amida simples cuando fueron adsorbidos en la superficie de esmectitas. Por ejemplo, Tahoun y colaboradores obtuvieron espectros IR en los cuales las bandas de absorción relacionadas con las vibraciones de estiramiento de los grupos -NH_2 de la acetamida ($\text{CH}_3\text{-CO-NH}_2$) también mostraron desplazamientos de más de 160 cm^{-1} , hacia números de onda mayores, cuando se adsorbieron en una arcilla de esmectita [93,94]. Normalmente, cuando se forman enlaces de hidrógeno que involucran a los grupos funcionales N-H y -C=O , ocurre un aumento en la longitud de estos enlaces, lo cual, ocasiona desplazamientos hacia números de onda menores en las señales correspondientes a dichos grupos en el espectro IR. Sin embargo, la intercalación de PAAm en la MMT puede generar un aumento en el número de onda de las señales relacionadas al grupo amida en el espectro FTIR, esto se puede deber a los cambios en el entorno químico y las interacciones que ocurren cuando el polímero se intercala en las láminas de arcilla. Cuando la PAAm se intercala en la MMT, las cadenas de polímero quedan confinadas entre las láminas de arcilla, este confinamiento puede restringir la movilidad de las cadenas poliméricas, aumentando así la rigidez estructural de la red y limitando la relajación de los enlaces N-H y -C=O , esto puede provocar que estos grupos vibren a frecuencias más altas en comparación con un entorno más flexible.

En la figura 31 se puede apreciar una fotografía de algunas de las pastillas de PAAm/MMT obtenidas, las cuales adquirieron el color gris-verdoso característico de la fase inorgánica utilizada.

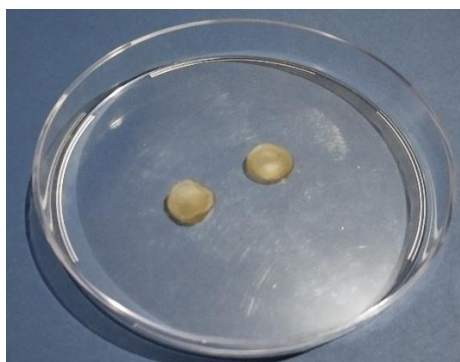


Figura 31. Imágenes de las pastillas de HG de PAAm/MMT sintetizadas (en estado de xerogel).

Basado en los resultados obtenidos mediante espectroscopia FTIR, se puede proponer el siguiente esquema para representar algunas de las posibles interacciones que se establecen entre las cadenas de PAAm y las partículas de MMT que conforman a la red del HG híbrido (figura 32):

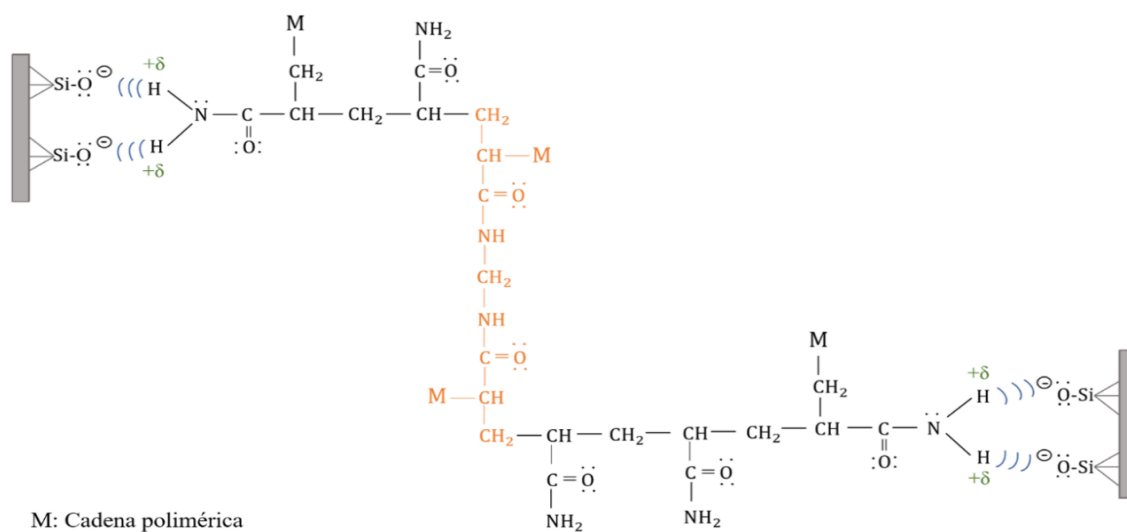


Figura 32. Representación esquemática de las posibles interacciones que se establecen entre las cadenas de PAAm y las partículas de MMT.

3.1.4. Caracterización de los HG semi-IPN híbridos de PAAm/Q/MMT.

En la figura 33 se muestra una comparación entre el espectro IR obtenido para el HG semi-IPN híbrido de PAAm/Q/MMT (1 %) y el HG semi-IPN de PAAm/Q (20 %), con sus bandas de absorción características identificadas.

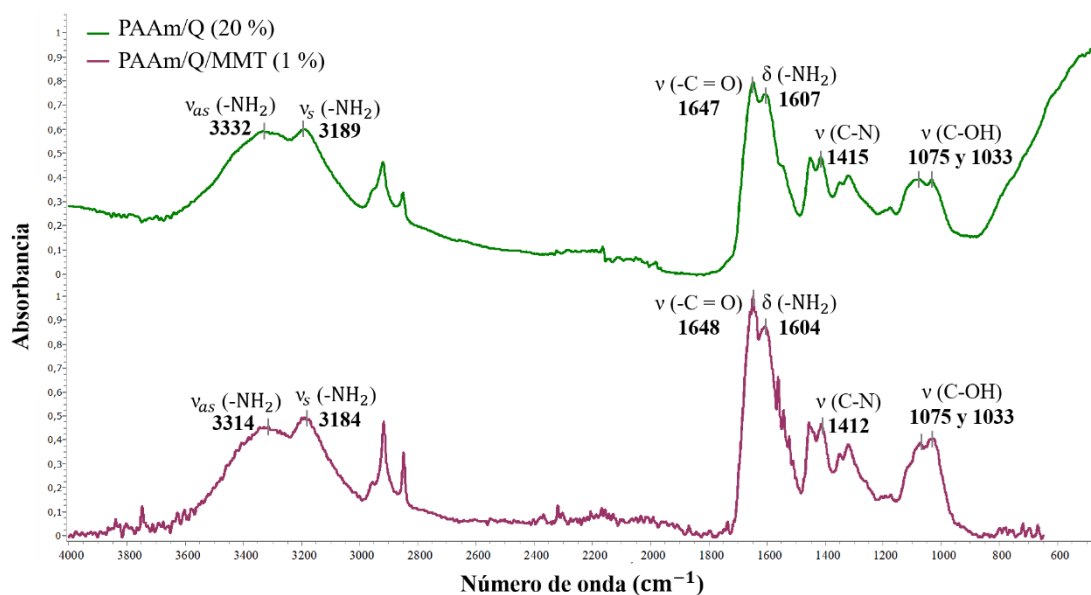


Figura 33. Comparación del espectro IR obtenido para el HG de PAAm/Q/MMT (1 %) y el HG de PAAm/Q.

Al comparar el espectro IR obtenido para el HG de PAAm/Q/MMT (1 %) con el espectro IR del HG de PAAm/Q, se puede apreciar que las bandas de absorción correspondientes a la vibración de estiramiento asimétrico y simétrico de los grupos $-\text{NH}_2$ se desplazaron 18 cm^{-1} y 5 cm^{-1} hacia un número de onda menor, respectivamente. Estos desplazamientos podrían ser indicativos de la formación de interacciones electrostáticas entre dichos grupos y los sitios cargados negativamente en la estructura de las partículas de arcilla [95,96]. También, podrían suponer la formación de interacciones electrostáticas entre los grupos amina de la PAAm y los grupos carbonilo presentes en las cadenas de Q. En el espectro IR del HG de PAAm/Q/MMT no se puede apreciar a simple vista la banda característica correspondiente a la vibración de estiramiento de los enlaces Si-O presentes en la estructura de la MMT, se presume que

esta banda pudiera estar solapada por las bandas correspondientes a la vibración de los enlaces O-H pertenecientes a los grupos ácidos presentes en las cadenas de PAAm.

En la figura 34 se puede observar una comparación de los espectros IR obtenidos para los HG semi-IPN híbridos con un contenido de arcilla de 1 % y 5 %. En estos espectros se evidencia que no se produce ningún desplazamiento o cambio significativo en las bandas características del HG conforme se va aumentando el contenido de arcilla.

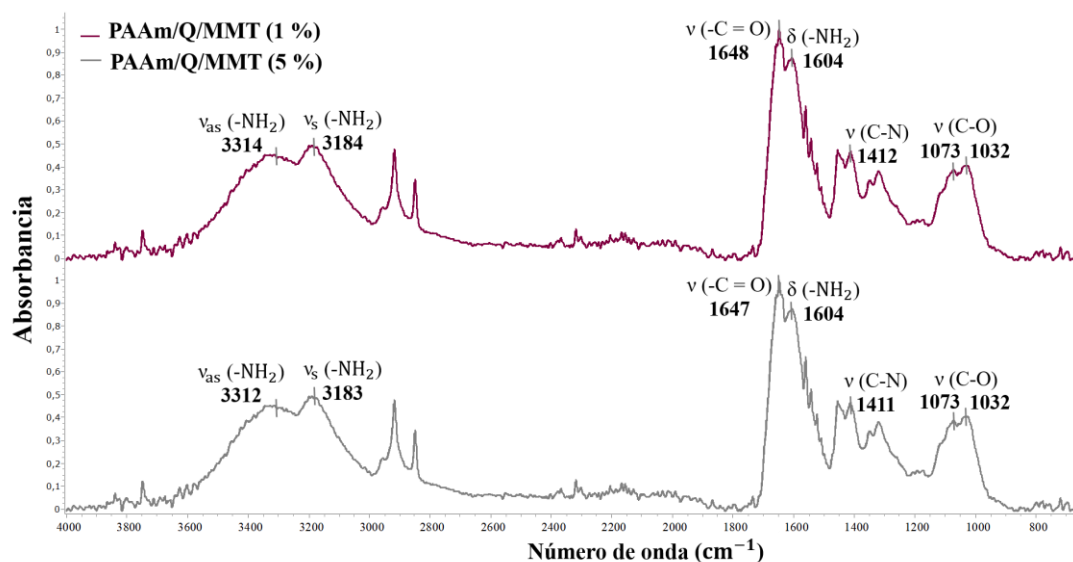


Figura 34. Comparación del espectro IR obtenido para el HG semi-IPN híbrido de PAAm/Q/MMT (1 %) y el espectro IR del HG de PAAm/Q/MMT (5 %).

En la figura 35 se pueden apreciar las imágenes de algunas de las pastillas de HG de PAAm/Q/MMT sintetizadas. En comparación con las pastillas convencionales de HG de PAAm, las cuales presentan una coloración blanquecina, las pastillas de los xerogeles de PAAm/Q/MMT obtenidas adquirieron una coloración amarilla característica de la solución de quitosano utilizada, el color de estas pastillas se fue oscureciendo y tornándose de un color amarillo-verdoso conforme aumentaba el contenido de arcilla, la cual presenta un color gris-verdoso.

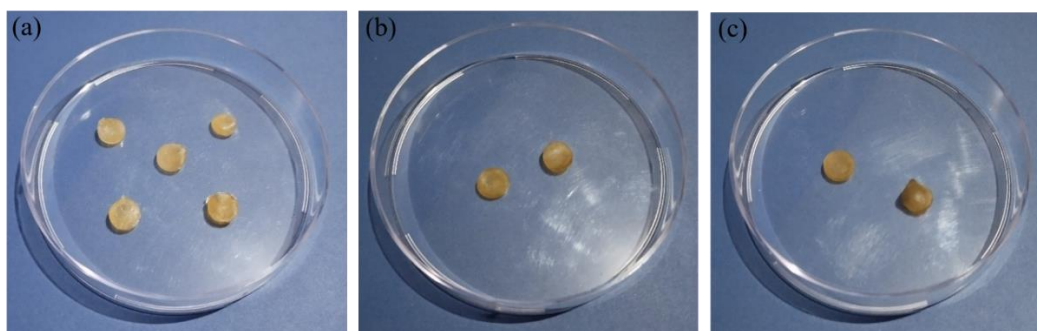


Figura 35. Imágenes de las pastillas (en estado de xerogel) de (a) PAAm/Q/MMT (1 %), (b) PAAm-Q/MMT (5 %) y (c) PAAm-Q/MMT (10 %).

En estas fotografías también se puede observar que los materiales finales cuentan con una buena homogeneidad, ya que todas las pastillas poseen una coloración uniforme y no se observan áreas con aglomeración de partículas.

3.2. Caracterización de los HG cargados con CPF (sistemas HG-CPF).

En la figura 36 se muestran los espectros IR obtenidos para el HG de PAAm y el sistema PAAm-CPF.

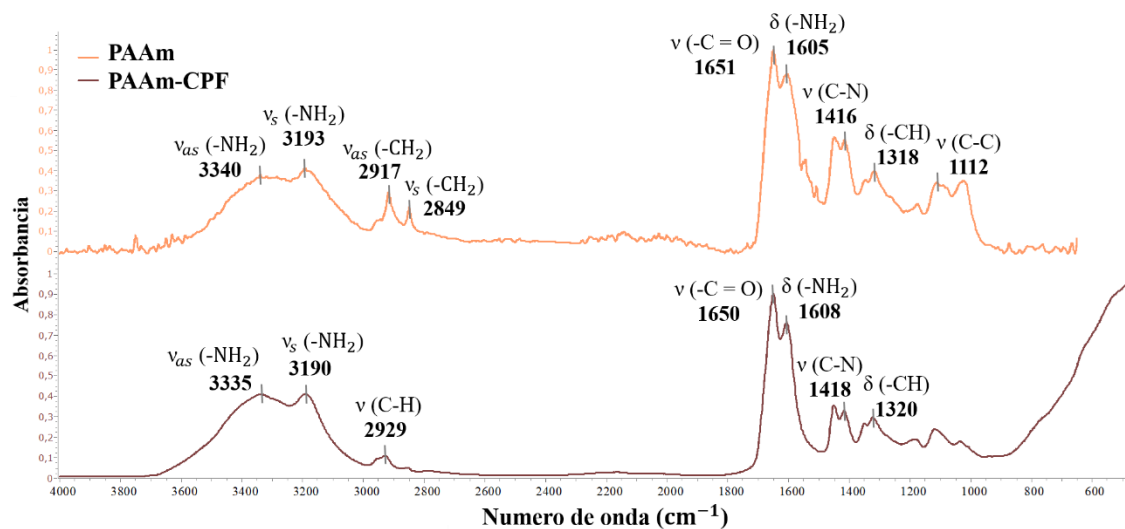


Figura 36. Espectro FTIR obtenido para el HG de PAAm y el sistema PAAm-CPF.

En el espectro del sistema PAAm-CPF no se pueden observar las bandas características correspondientes a las moléculas de fármaco debido a que se encuentran solapadas por las bandas relacionadas a la PAAm. Sin embargo, al comparar ambos espectros, se pueden observar ciertas diferencias en las bandas de las regiones comprendidas entre $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ y $1150\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$. Las diferencias observadas en los picos ubicados en la región entre $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$, pudieron ser provocadas por la presencia de las bandas relacionadas a las vibraciones de los enlaces C-H del fármaco. Por otra parte, las diferencias observadas en las bandas presentes en el área de $1150\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ se pueden atribuir a la presencia de la banda correspondiente a la vibración de estiramiento de los enlaces C-F pertenecientes a la estructura del fármaco. Las diferencias antes mencionadas podrían dar indicios de la incorporación de las moléculas de fármaco en la matriz de HG.

En la figura 37 se pueden apreciar los espectros IR obtenidos para el HG de PAAm/Q y el sistema PAAm/Q-CPF. En el espectro del sistema PAAm/Q-CPF tampoco es posible observar a simple vista las bandas relacionadas a las vibraciones de los grupos funcionales del fármaco. Al comparar ambos espectros, no se observan cambios importantes en la ubicación y apariencia de ninguna de las bandas de absorción, ya que, las bandas propias de la CPF son solapadas por las bandas correspondientes a la PAAm.

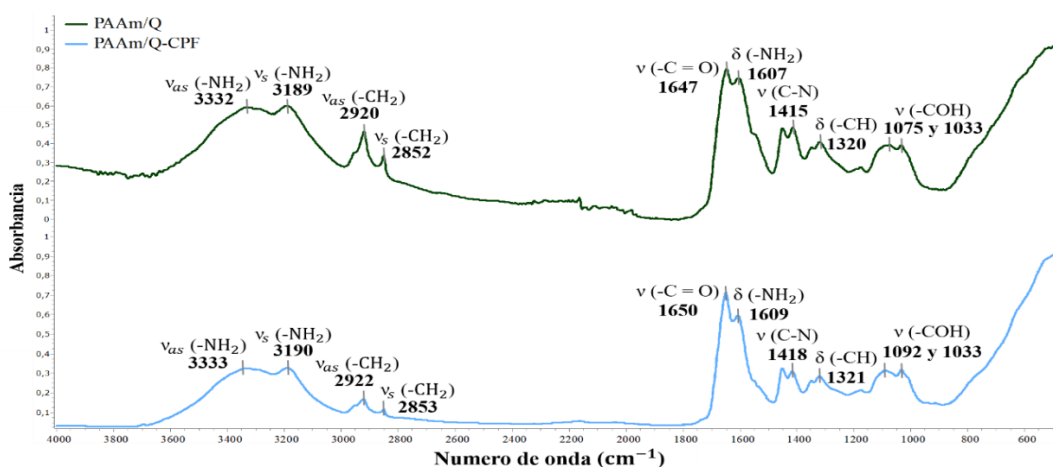


Figura 37. Espectro FTIR obtenido para el HG de PAAm/Q y el sistema PAAm/Q-CPF.

Sin embargo, en el espectro FTIR del sistema PAAm/Q-CPF el único desplazamiento significativo se produce en la banda relacionada a la vibración de los enlaces O-H (C-OH) pertenecientes a los grupos ácidos de las cadenas de PAAm, la cual se encuentra ubicada a 1075 cm^{-1} en el espectro del HG semi-IPN y se desplazó hasta 1092 cm^{-1} en el espectro del sistema PAAm/Q-CPF. Este desplazamiento podría ser indicativo de la formación de interacciones entre los grupos -OH pertenecientes a la PAAm y los grupos funcionales presentes en las moléculas de fármaco.

La figura 38 muestra los espectros IR obtenidos para el HG de PAAm/MMT y el sistema PAAm/MMT-CPF. Al comparar ambos espectros se pueden observar algunas diferencias que podrían ser utilizadas para confirmar la incorporación de las moléculas de fármaco en la matriz de HG.

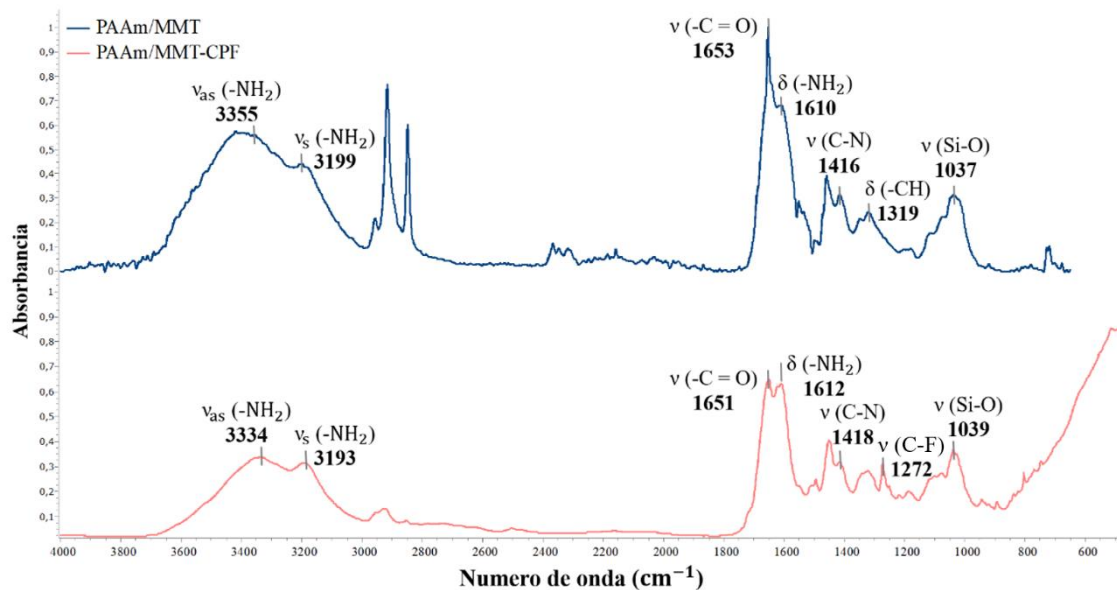


Figura 38. Espectros IR obtenidos para el HG de PAAm/MMT y el sistema PAAm/MMT-CPF.

En el espectro FTIR del sistema PAAm/MMT-CPF se puede apreciar una banda de absorción ubicada a 1272 cm^{-1} , la cual se puede atribuir a la vibración de tensión de los enlaces C-F presentes en las moléculas de CPF, esta banda no está presente en el espectro IR del HG de PAAm/MMT. Por otra parte, en el espectro del sistema

PAAm/MMT-CPF también se aprecian algunos desplazamientos significativos en las bandas correspondientes a los grupos funcionales característicos que conforman a las cadenas poliméricas del HG. Las bandas relacionadas a la vibración de estiramiento asimétrico y simétrico de los grupos -NH_2 aparecen desplazadas 21 cm^{-1} y 6 cm^{-1} hacia números de onda menores, respectivamente. Estos desplazamientos pueden indicar que se establecen interacciones entre los grupos -NH_2 presentes en la red de HG y los grupos funcionales pertenecientes a las moléculas de fármaco.

En la figura 39 se puede muestra una comparación entre el espectro FTIR obtenido para el HG de PAAm/Q/MMT (1 %) y el sistema PAAm/Q/MMT-CPF.

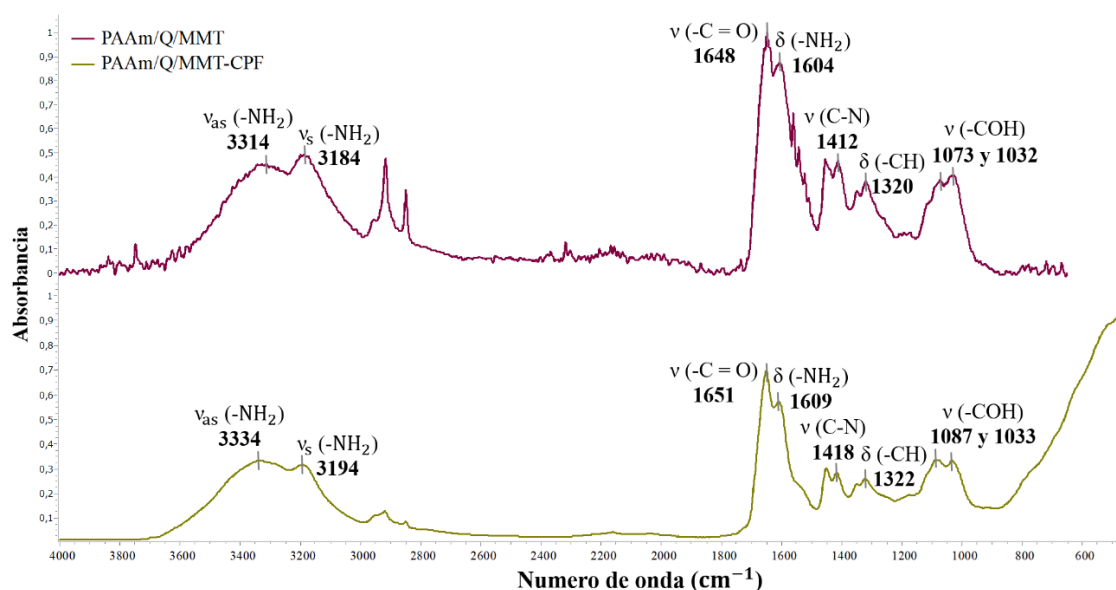


Figura 39. Espectro IR obtenido para el HG de PAAm/Q/MMT y el sistema PAAm/Q/MMT-CPF.

Como en el caso del espectro IR del HG de PAAm/Q, en el espectro del sistema HG-CPF no se pueden apreciar a simple vista las bandas correspondientes a las vibraciones de los grupos funcionales presentes en las moléculas de fármaco. No obstante, se pueden observar desplazamientos en algunas de las bandas atribuidas a las vibraciones de los grupos característicos pertenecientes a la red de HG, estos desplazamientos pueden dar indicios de la incorporación de las moléculas de antibiótico en la matriz de HG. En el

espectro FTIR del sistema PAAm/Q/MMT-CPF, las bandas correspondientes a las vibraciones de estiramiento asimétrico y simétrico de los grupos -NH_2 aparecen desplazadas a números de onda mayores. Además, se observa un desplazamiento significativo en el pico relacionado a la vibración de los enlaces O-H presentes en los grupos ácidos de la PAAm, este pico se encontraba ubicado a 1073 cm^{-1} en el espectro del HG y se desplazó a 1087 cm^{-1} en espectro del sistema PAAm/Q/MMT-CPF. Los desplazamientos antes mencionados pueden ser causados por las interacciones que se establecen entre los grupos funcionales presentes en la red de HG (-NH_2 y -OH) y los grupos funcionales pertenecientes a las moléculas de fármaco.

La ciprofloxacina es una molécula zwitteriónica que contiene varios grupos funcionales con propiedades ácido-básicas en su estructura. Esta molécula muestra dos valores de pK_a ($\text{pK}_{a1} = 5,9$; $\text{pK}_{a2} = 8,9$) (figura 40).

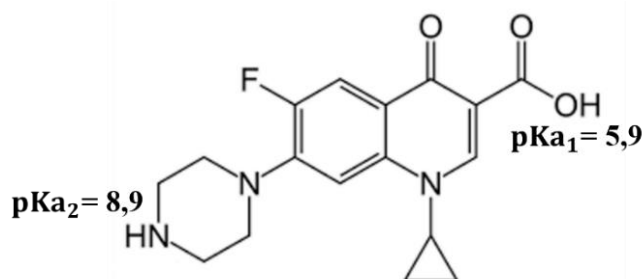


Figura 40. Estructura química de la molécula de CPF con sus grupos ionizables e indicación de los respectivos valores de pK_a .

Por esta razón, la CPF existe en tres formas cuando está en solución: (i) la forma catiónica, debido a la protonación del grupo amina presente en el fragmento de piperazina, es predominante cuando el pH de la solución es inferior a 5,9; (ii) la forma aniónica, debido a la pérdida de un protón del grupo ácido carboxílico, prevalece cuando el pH de la solución es superior a 8,9; y (iii) la forma zwitteriónica es la especie dominante cuando el pH de la solución está entre 5,9 y 8,9 [97,98]. Para llevar a cabo los estudios en esta investigación, se utilizó una solución comercial de ciprofloxacina lactato (Ciproquin[®]), el pH de esta solución se encuentra dentro del rango de 3,9-4,5; un pH ligeramente ácido, en estas condiciones las moléculas de CPF se encuentran en

forma catiónica y la gran cantidad de grupos amina presentes en las cadenas de Q también se encuentran protonados.

Aunque, los resultados de los análisis FTIR obtenidos para los diferentes sistemas HG-CPF no pueden proporcionar una visión completa del mecanismo de incorporación de la CPF en la matriz de HG, se puede suponer que los grupos funcionales polares pertenecientes a las moléculas de CPF ($-\text{NH}$, $-\text{COOH}$ y $-\text{F}$) pueden interactuar electrostáticamente con los grupos $-\text{NH}_2$ y $-\text{OH}$ presentes en las estructuras de las respectivas formulaciones de HG [97,99].

3.3. Comportamiento de hinchamiento y cinética de absorción de los HG en agua desionizada.

3.3.1. Comportamiento de hinchamiento de los HG en agua desionizada.

En las figuras 41 y 42 se pueden observar los índices de hinchamiento a diferentes tiempos ($\% \text{H}$) y los índices de hinchamiento en equilibrio ($\% \text{H}_{\text{eq}}$) de los HG de PAAm, PAAm/Q (20 %) y PAAm/MMT (10 %), mostrados de forma gráfica a través de isothermas de absorción y diagramas de barras, respectivamente. Estas graficas ilustran el efecto que tiene la composición del HG sobre la capacidad de absorción del mismo. En este caso, se puede apreciar que al añadir Q a la composición de un HG convencional de PAAm se produce un aumento en su capacidad absorción de agua, obteniéndose un índice de hinchamiento mayor para este HG. En cambio, al incorporar un porcentaje alto de MMT en la matriz de HG de PAAm, se obtiene un índice de hinchamiento similar al obtenido para el HG convencional de PAAm.

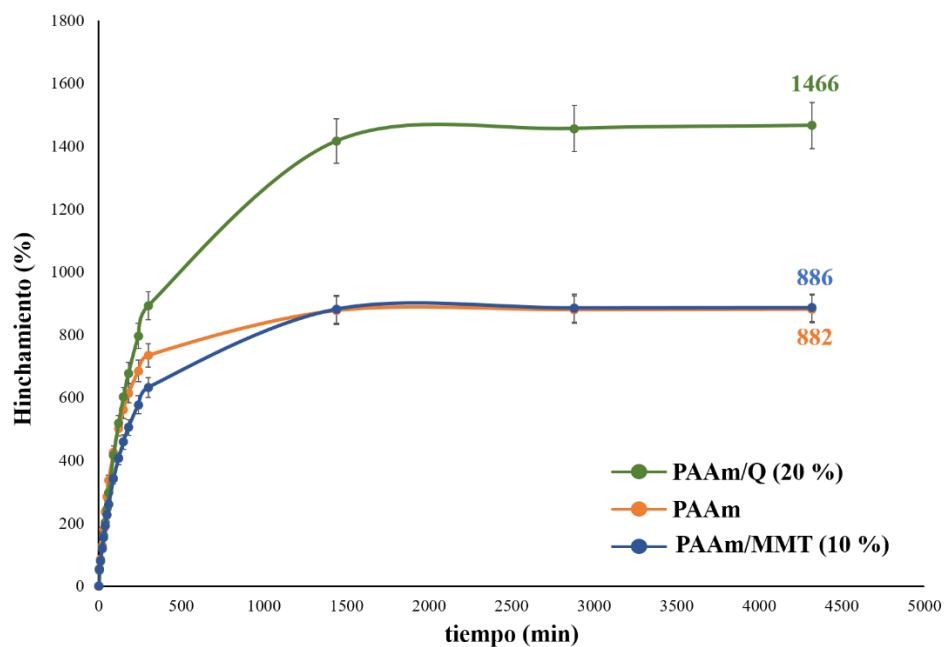


Figura 41. Isotermas de absorción en agua desionizada de los HG de PAAm, PAA/Q y PAAm/MMT.

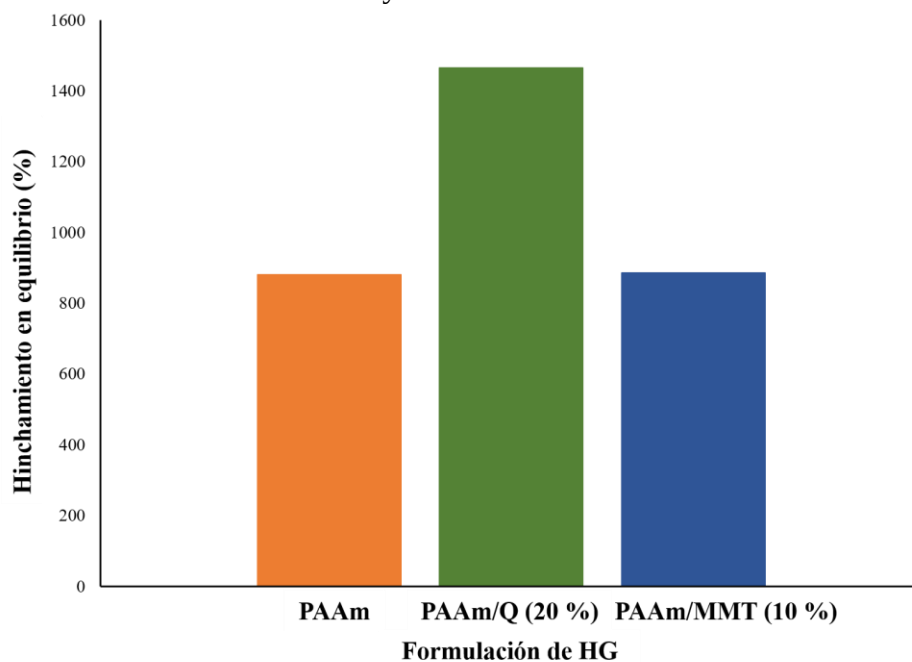


Figura 42. Diagramas de barras del % H_{eq} en agua de los HG de PAAm, PAA/Q y PAAm/MMT.

Los HG de PAAm poseen un elevado carácter hidrófilo, esta naturaleza hidrófila se debe a la presencia de numerosos grupos funcionales $-NH_2$ y $-C=O$ presentes en toda la

estructura del HG, los cuales son capaces de interactuar con las moléculas de agua del medio, aportándole a este polímero la capacidad de absorber una gran cantidad de agua y aumentar su volumen, esto se ve reflejado en el alto índice de hinchamiento obtenido para dicho HG [100]. El entrecruzamiento de AAm en presencia de Q generó un incremento en el índice de hinchamiento, en este caso, la presencia de cadenas de Q durante el proceso de polimerización de la AAm pudo retardar y dificultar el entrecruzamiento de las cadenas de PAAm, generando un aumento en el tamaño de los espacios libres dentro de la red, lo cual, facilita la entrada de un mayor número de moléculas de agua. En la figura 45 también se puede observar la influencia que tiene la incorporación de MMT en la capacidad de absorción de agua por parte del HG de PAAm, en ella se muestra que la incorporación de esta arcilla no ocasiona ningún cambio en el % H_{eq} del HG. Este resultado indica que la incorporación de un porcentaje del 10 % m/m de MMT no interfiere en la formación de la red del HG de PAAm.

En las figuras 43 y 44 se pueden apreciar las isotermas de absorción y los diagramas de barras del índice de hinchamiento en equilibrio del HG de PAAm/Q/MMT con contenidos de arcilla de 1 %, 5% y 10%. A partir de estas graficas se pudo evaluar el efecto que ocasiona una variación en el contenido de MMT en la capacidad de absorción de agua en las muestras de HG. Como se muestra en estas figuras, conforme se incrementa el contenido de MMT incorporada en la red de PAAm/Q, se produce un descenso significativo en el índice de hinchamiento del HG. Esta disminución en la capacidad de hinchamiento se puede atribuir al aumento en la densidad de reticulación física generado por las interacciones establecidas entre las cadenas de PAAm, Q y la superficie cargada de las partículas de arcilla, este incremento en los puntos de reticulación de la red reduce el tamaño de los espacios libres dentro de la estructura del HG, dificultando la entrada de las moléculas de agua del medio.

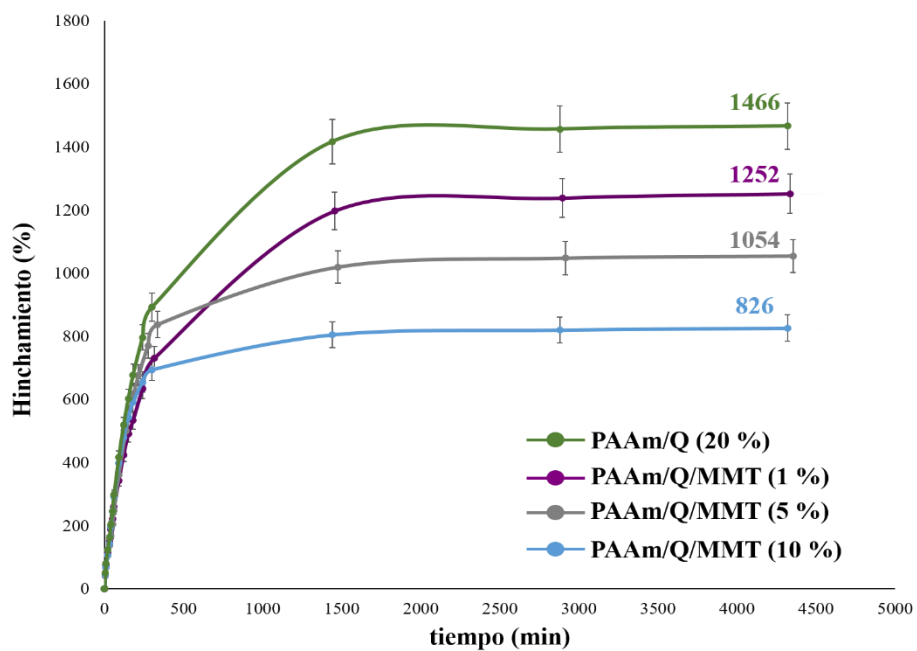


Figura 43. Isotermas de absorción en agua del HG de PAAm/Q/MTT con diferentes contenidos de MMT.

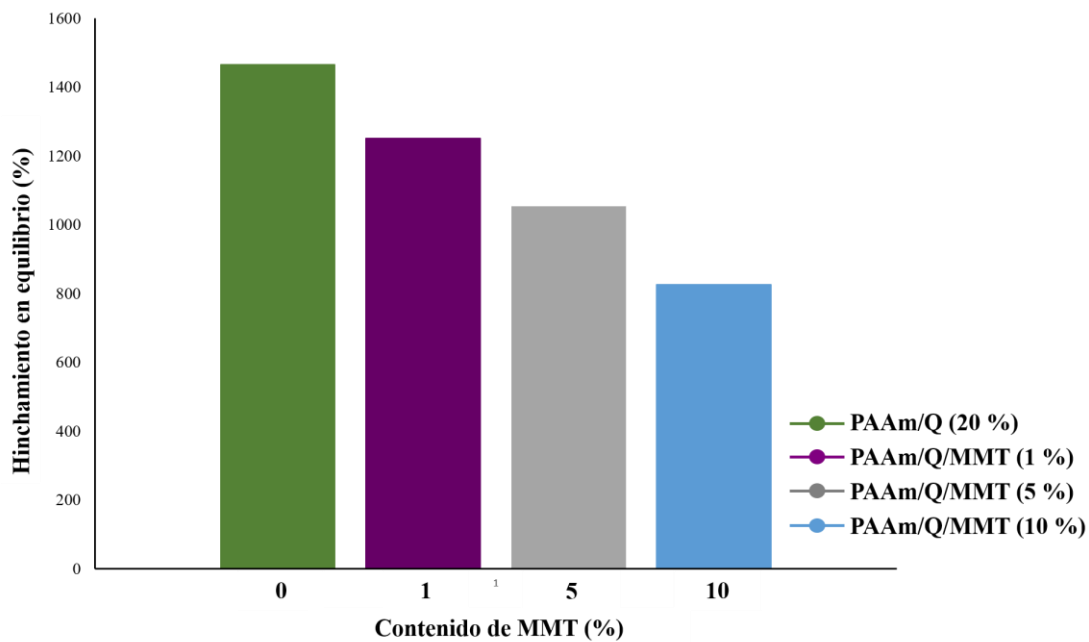


Figura 44. Diagramas de barras del índice de hinchamiento en equilibrio en agua del HG de PAAm/Q/MTT con diferentes contenidos de MMT.

3.3.2. Cinética de absorción de los HG en agua desionizada.

Las gráficas de t/W en función de t para cada muestra de HG (figuras 45 y 46) dieron como resultado una serie de rectas, a partir de los valores de las pendientes y los interceptos en "y" de las rectas obtenidas, fueron calculados los valores de W_{∞} y k , respectivamente (Tabla 4).

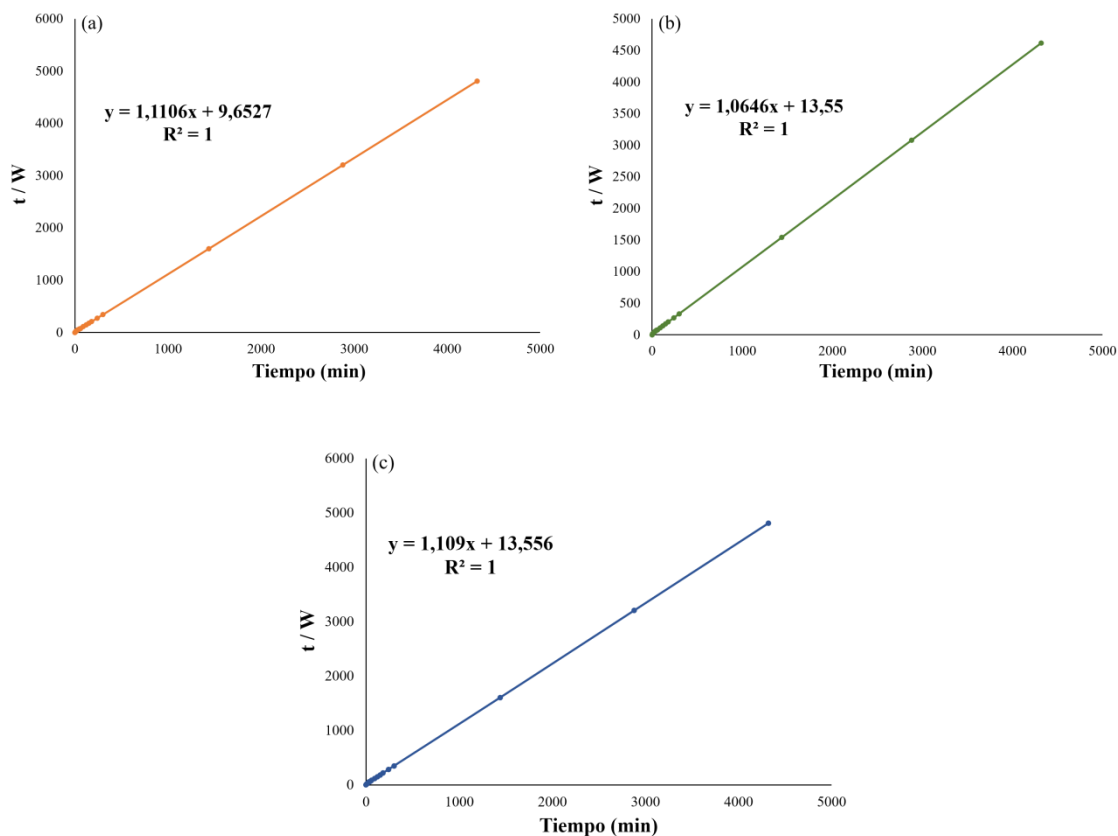


Figura 45. Graficas de t/W vs t obtenidas para las siguientes muestras de HG: (a) PAAM, (b) PAAM/Q, (c) PAAM/MMT.

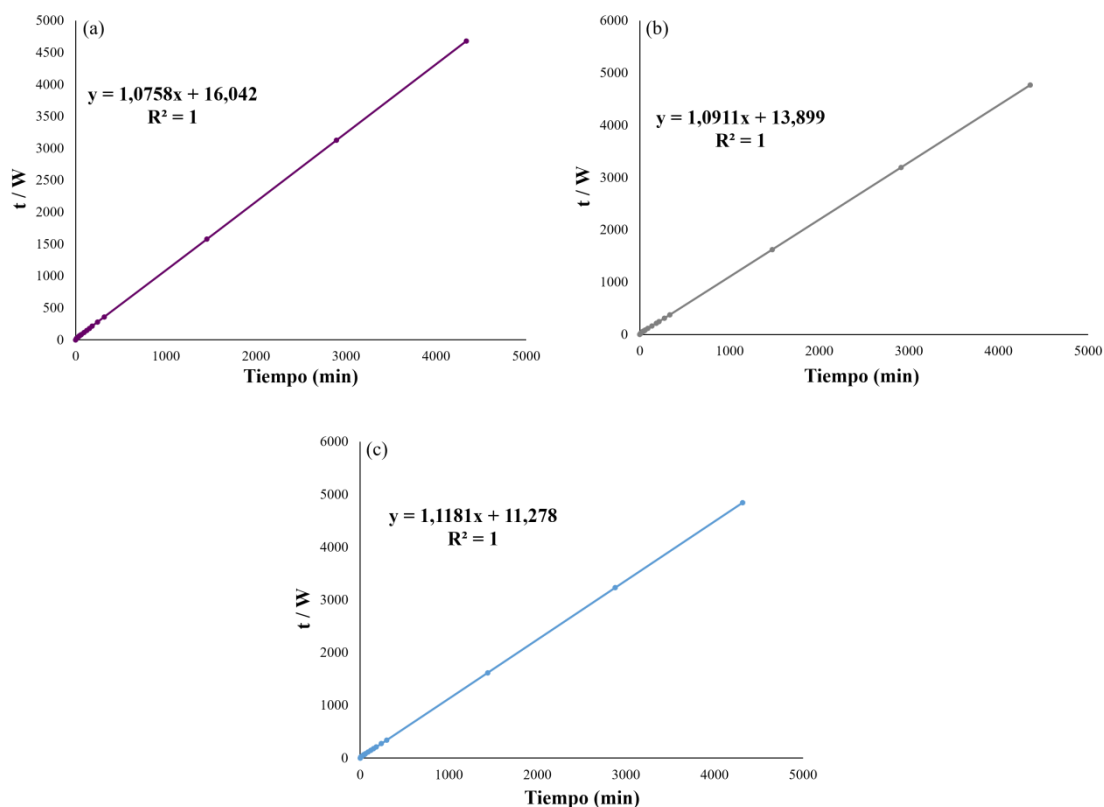


Figura 46. Graficas de t/W vs t obtenidas para las muestras de HG de PAAm/Q/MMT con los siguientes contenidos de MMT: (a) 1 %, (b) 5 % y (c) 10 %.

Tabla 4. Parámetros cinéticos de hinchamiento de cada muestra de HG en agua desionizada, obtenidos aplicando el modelo cinético de segundo orden propuesto por Schott.

HG	W_{∞} experimental (g/g)	W_{∞} teórico (g/g)	k (g.min ⁻¹ .g ⁻¹)	R^2
PAAm	0,8981	0,9004	0,1284	1
PAAm/Q (20 %)	0,9361	0,9393	0,0842	1
PAAm/MMT (10 %)	0,8986	0,9017	0,0914	1
PAAm/Q/MMT (1 %)	0,9260	0,9295	0,0727	1
PAAm/Q/MMT (5 %)	0,9134	0,9165	0,0862	1
PAAm/Q/MMT (10 %)	0,8920	0,8944	0,1114	1

El coeficiente de determinación (R^2) se utilizó para evaluar el ajuste de los datos experimentales al modelo de hinchamiento de segundo orden, los resultados obtenidos para este parámetro se muestran en la tabla 4. Los valores de R^2 calculados para todas las rectas arrojaron un valor de 1, corroborando el excelente ajuste de los datos experimentales a la cinética de segundo orden, por lo tanto, la ecuación cinética de segundo orden sigue bastante bien los datos experimentales para todas las muestras de HG. Además, los valores calculados para la máxima cantidad de fluido absorbido (W_{∞}) para cada muestra de HG fueron muy cercanos a los valores experimentales correspondientes, lo cual evidencia el buen ajuste que tienen los datos a la cinética de segundo orden [81].

Al comparar los valores de k obtenidos para los HG de PAAm, PAAm/Q (20 %) y PAAm/MMT (10 %) se puede observar que el HG de PAAm posee el valor más alto para esta constante, seguido por el HG híbrido de PAAm/MMT (10 %) y por último el HG semi-IPN de PAAm/Q (20 %), el cual presentó el menor valor para la constante de velocidad de hinchamiento. Esto implica que el HG de PAAm tarda menos tiempo en alcanzar el equilibrio, en cambio, el HG de PAAm/Q tarda más tiempo en alcanzar esta condición. Estos resultados concuerdan con el hecho de que el HG convencional de PAAm presenta el valor más bajo para el índice de hinchamiento y el HG semi-IPN posee el índice de hinchamiento más elevado; mientras más bajo es el índice de hinchamiento del HG, este va a requerir menor tiempo para alcanzar la condición de equilibrio.

Por otra parte, al comparar los valores de k obtenidos para los HG híbridos de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de arcilla, se puede apreciar que el valor de esta constante aumentó conforme se incrementó el contenido de arcilla en la red de HG. Este resultado indica que el tiempo necesario para alcanzar la condición de equilibrio disminuye al aumentar la cantidad de arcilla incorporada en el HG. Este resultado coincide con los valores obtenidos para el índice de hinchamiento de estos HG, conforme se aumentó el contenido de arcilla en la red del HG se produjo una

disminución en el índice de hinchamiento, al poseer un índice de hinchamiento más bajo, el HG requiere un menor tiempo para alcanzar la condición de equilibrio.

Para determinar el tipo de difusión de agua en los HG, se aplicó el método simple y comúnmente utilizado basado en la expresión de la ley de potencia, tomando en cuenta esta expresión y las gráficas de $\ln (W_t/W_\infty)$ vs $\ln t$ (figura 47 y 48), se obtuvieron los valores de la constante k' a partir de los interceptos en el eje "y", además, la pendiente de cada recta arrojó directamente el valor del exponente n para cada muestra de HG. Los valores de los parámetros de difusión k' y n determinados para cada HG se muestran en la tabla 5.

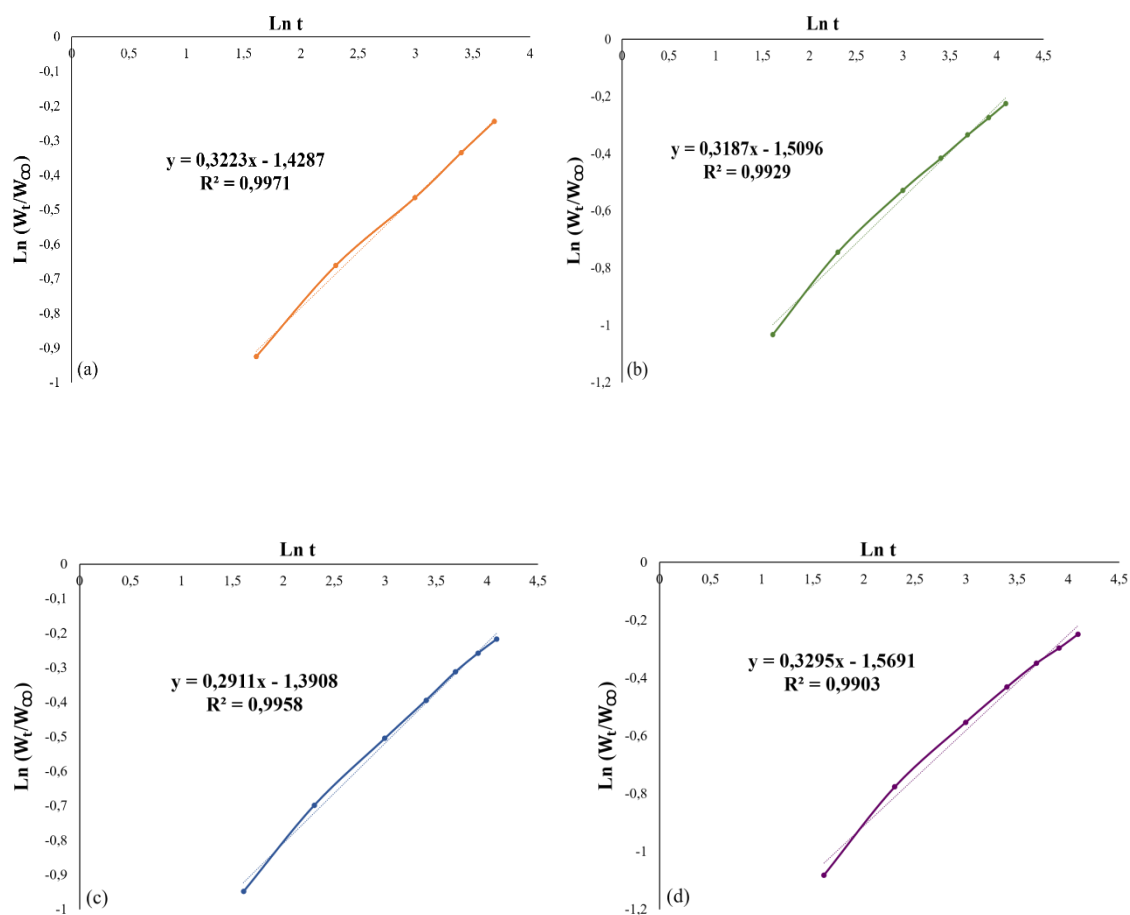


Figura 47. Graficas de $\ln (W_t/W_\infty)$ vs $\ln t$ obtenidas para las siguientes muestras de HG: de (a) PAAm, (b) PAAm/Q, (c) PAAm/MMT y (d) PAAm/Q/MMT (1 %).

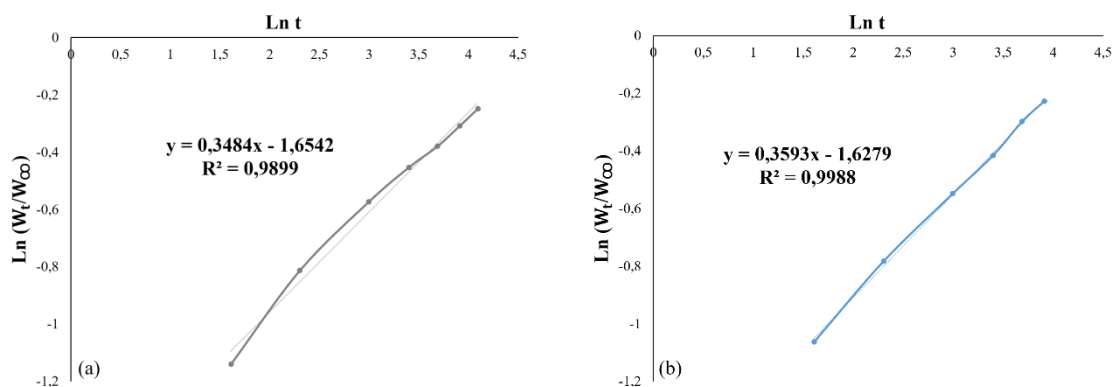


Figura 48. Graficas de $\text{Ln}(W_t/W_\infty)$ vs $\text{Ln } t$ obtenidas para las siguientes muestras de HG: (a) PAAm/Q/MMT (5 %) y (b) PAAm/Q/MMT (10 %).

Tabla 5. Valores determinados para los parámetros de difusión k' y n de cada muestra de HG en agua desionizada.

HG	k'	n	R^2	Tipo de difusión
PAAm	0,2396	0,3223	0,9971	
PAAm/Q (20 %)	0,2210	0,3187	0,9929	
PAAm/MMT (10 %)	0,2489	0,2911	0,9958	
PAAm/Q/MMT (1 %)	0,2082	0,3295	0,9903	Fickiana ("menos Fickiana")
PAAm/Q/MMT (5 %)	0,1912	0,3484	0,9899	
PAAm/Q/MMT (10 %)	0,1963	0,3593	0,9988	

En la tabla 5 se puede observar como los valores de la constante k' varían de acuerdo a la estructura y porcentaje de los componentes de alimentación en cada formulación de HG, esto concuerda con los resultados obtenidos en otras investigaciones, en las cuales se determinó que la difusión de las moléculas de agua hacia el interior de un HG es una función de la estructura de la red entrecruzada, por consiguiente, los parámetros de difusión n y k' se verán claramente afectados por cambios en la estructura del HG [101].

La variación observada en los valores obtenidos para la constante k' indican que el proceso de absorción de agua en la matriz de HG está siendo afectado a medida que se aumenta la cantidad de grupos hidrófilos (provenientes de las cadenas de Q y las partículas de MMT) y se aumenta el número de puntos de entrecruzamiento (efecto ocasionado por la incorporación de MMT) [82].

De acuerdo con la información proporcionada en la tabla 5 para todas las muestras de HG, se puede ver claramente que los valores obtenidos para el exponente de difusión n varían entre 0,2911 y 0,3593, siendo todos estos inferiores a 0,5, lo que indica que el mecanismo de penetración de agua presentado por todos los HG es del tipo Fickiano, específicamente se trata del tipo de difusión "menos Fickiana". Como se ha discutido en diversas investigaciones, el comportamiento dinámico de hinchamiento de los hidrogeles depende de la contribución relativa de la difusión de moléculas y la relajación de las cadenas de polímero, de esta forma, la tasa y el grado de sorción de agua en la red polimérica están determinados tanto por la difusión controlada por el gradiente de concentración como por la difusión controlada por la relajación de las cadenas de polímero [102,103]. En el mecanismo de difusión Fickiano, la rapidez de difusión es mucho menor que la rapidez de relajación ($R_{diff} \ll R_{rela}$), por lo cual, se considera que es un sistema controlado por difusión.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los HG de PAAm/Q/MMT mostraron los valores más elevados para el exponente difusional n , exhibiendo una clara tendencia de aumento de este parámetro conforme se incrementó el contenido de arcilla en la matriz polimérica, acercándose más al valor de n correspondiente al tipo de difusión Fickiana típico. Este aumento gradual en el valor del exponente n se puede relacionar con la disminución de la tasa relativa de relajación de las cadenas, ocasionada por el aumento en la cantidad de puntos de entrecruzamiento dentro de la red polimérica, lo que reduce la flexibilidad y movilidad de las cadenas, reduciendo su capacidad para deformarse (impidiendo el hinchamiento de la red) [104,105].

3.4. Comportamiento de hinchamiento y cinética de absorción de los HG en solución del fármaco CPF.

3.4.1. Comportamiento de hinchamiento de los HG en la solución de fármaco CPF.

En la figura 49 se pueden apreciar las isotermas de absorción de las muestras de HG de PAAm, PAAm/Q (20 %) y PAAm/MMT (10 %) sumergidas en la solución de fármaco CPF (2 mg/ml).

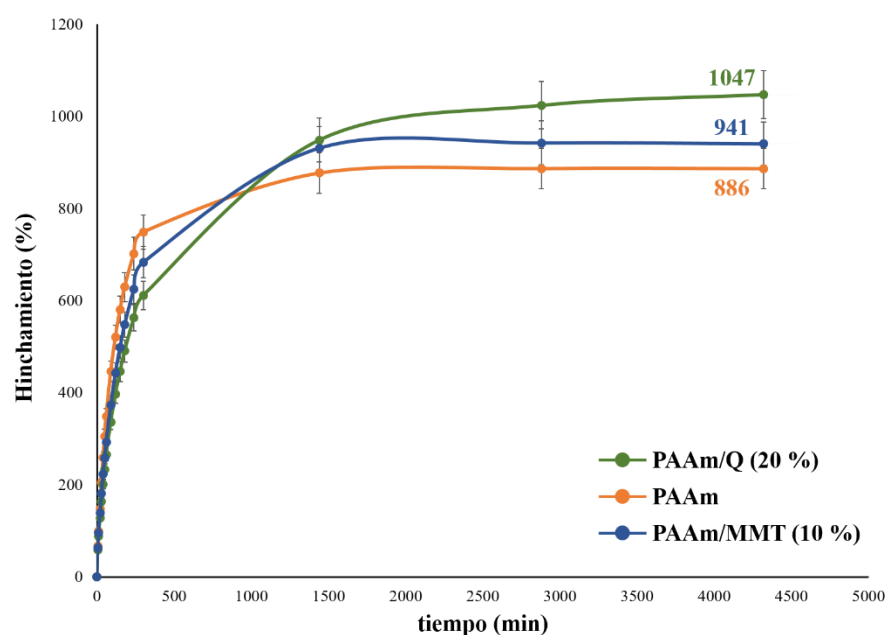


Figura 49. Isotermas de absorción de las muestras de HG de PAAm, PAAm/Q (20 %) y PAAm/MMT (10 %) sumergidas en la solución del fármaco CPF.

Cuando el medio de hinchamiento consistía en la solución del fármaco CPF, el HG de PAAm/Q presentó el mayor índice de hinchamiento, seguido por el HG de PAAm/MMT y luego el HG convencional de PAAm. Al comparar los valores obtenidos para el índice de hinchamiento de estos HG en agua desionizada y solución de CPF (figura 50), se observó que produjo un cambio significativo en la capacidad de hinchamiento del HG de PAAm/Q al cambiar el medio de hinchamiento; en cambio, los HG de PAAm y PAAm/MMT no mostraron modificaciones importantes en su capacidad de hinchamiento.

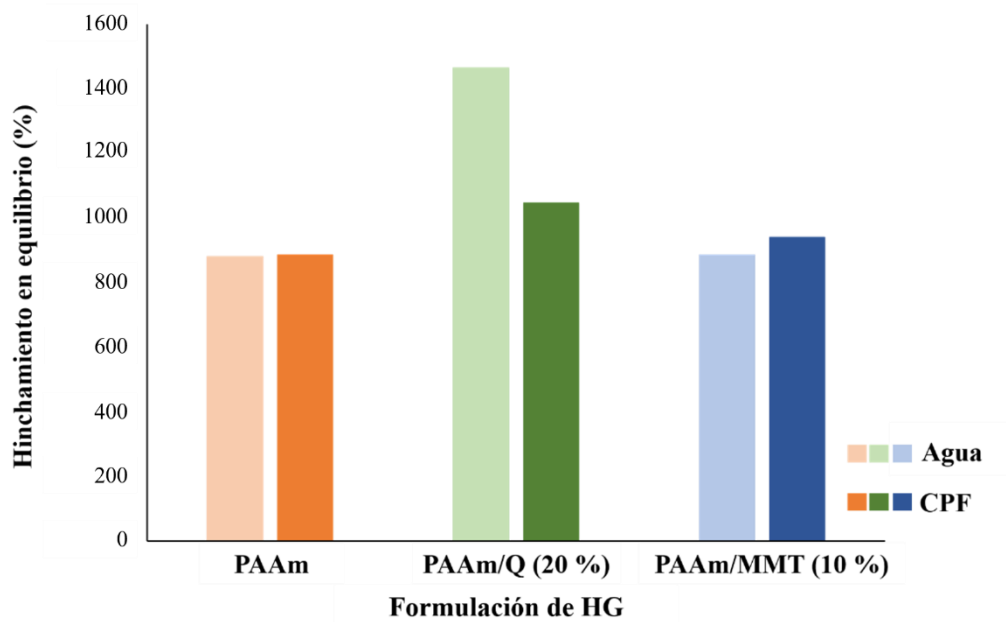


Figura 50. Diagramas de barras correspondientes al hinchamiento en equilibrio de las formulaciones de HG de PAAm, PAAm/Q (20 %) y PAAm/MMT (10 %) en agua desionizada y solución del fármaco CPF.

Las diferencias observadas en el comportamiento de hinchamiento de estas formulaciones de HG en agua desionizada y en la solución de fármaco pueden ser ocasionadas por las interacciones que se establecen entre las moléculas de fármaco y las cadenas de polímeros que conforman a la red de HG. En el caso del HG semi-IPN de PAAm/Q, se observó una disminución considerable en el índice de hinchamiento cuando el medio de hinchamiento consistía en la solución de fármaco, en comparación con el valor obtenido en agua desionizada. Esta disminución en la capacidad de hinchamiento se puede atribuir a la repulsión electrostática que se genera entre las cadenas de Q y las moléculas de fármaco presentes en el medio. En la solución comercial de ciprofloxacina lactato (Ciproquin®) utilizada para realizar los estudios de absorción, las moléculas de CPF se encuentran en forma catiónica y la gran cantidad de grupos amino presentes en las cadenas de Q también se encuentran protonados, esto puede ocasionar cierta repulsión electrostática entre ambas moléculas, lo cual dificulta la incorporación de las moléculas de fármaco dentro de la estructura del HG.

En la figura 50 también se puede observar que se genera un ligero aumento en el índice de hinchamiento del HG de PAAm/MMT cuando el medio de hinchamiento consiste en la solución de fármaco CPF. Este aumento en el índice de hinchamiento se puede atribuir a las interacciones que se producen entre las moléculas de fármaco y la superficie de las láminas de arcilla, la cual posee una carga superficial negativa que facilita la adsorción de fármacos catiónicos, como las moléculas de CPF [106,107,108].

Las isotermas de absorción obtenidas para los HG semi-IPN híbridos de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de arcilla se muestran en la figura 51.

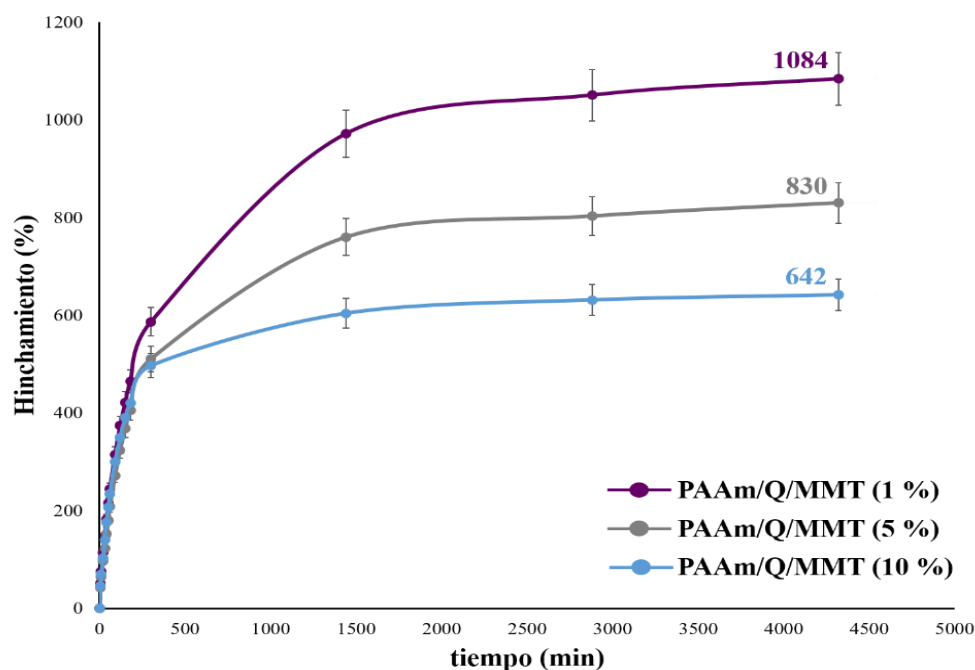


Figura 51. Isotermas de absorción en solución de CPF obtenidas para los HG de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de arcilla (1 %, 5 %, 10 %).

Como se puede notar, el índice de hinchamiento de estos HG disminuyó conforme se incrementó el contenido de arcilla dentro de la red polimérica, esta misma tendencia también se observó cuando el medio de hinchamiento consistía en agua desionizada. Estos resultados se pueden atribuir al aumento en la densidad de reticulación provocado por la incorporación de una mayor proporción de arcilla, la cual, al actuar como un

agente reticulante físico, aumenta los puntos de reticulación dentro de la red, disminuyendo el volumen libre dentro de la misma, dificultando así la entrada de un mayor número de moléculas de fármaco.

Al comparar los índices de hinchamiento en equilibrio obtenidos para estos HG cuando el medio de hinchamiento es agua desionizada y solución de fármaco CPF (figura 52), se puede apreciar una ligera disminución en el valor de dicho parámetro cuando el medio de hinchamiento consiste en la solución de fármaco.

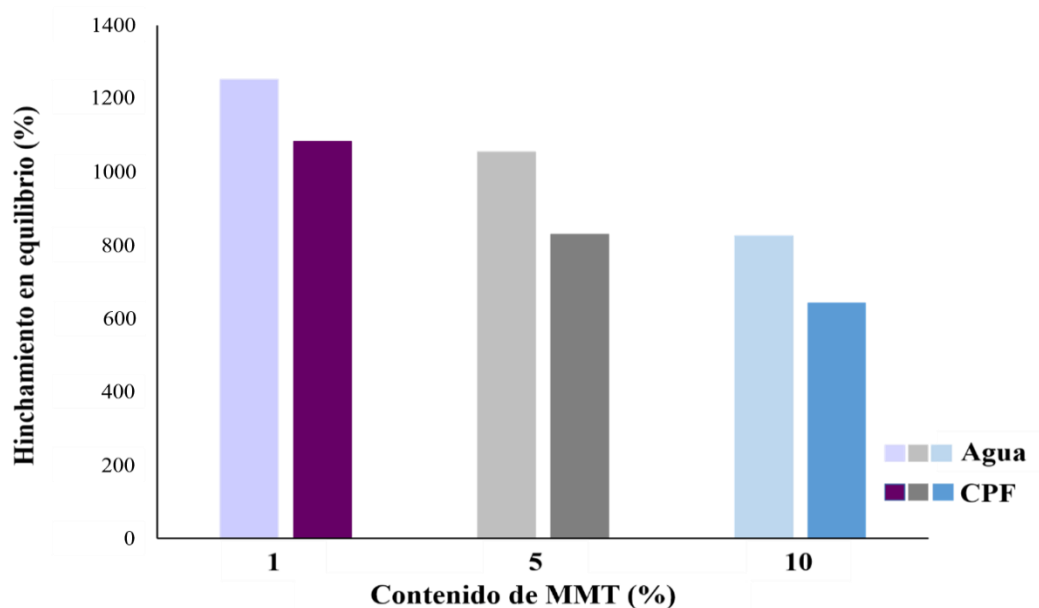


Figura 52. Diagramas de barras correspondientes al índice de hinchamiento en equilibrio en agua y solución de fármaco CPF de los HG de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de arcilla.

La disminución del índice de hinchamiento en equilibrio de estas muestras de HG se puede atribuir a las interacciones que se establecen entre las moléculas de fármaco y la red polimérica, como se explicó anteriormente, la solución de fármaco posee un pH ligeramente ácido en el cual las moléculas de fármaco se encuentran en forma catiónica y los grupos amino presentes en las cadenas de Q están protonados, esto puede ocasionar cierta repulsión electrostática entre ambas moléculas, lo que dificulta la difusión de las moléculas de fármaco hacia el interior de la matriz de HG.

3.4.2. Cinética de absorción de los HG en la solución de fármaco CPF.

El estudio de la cinética de absorción de los HG en la solución de fármaco CPF se realizó de forma similar al estudio cinético realizado para las mismas muestras en agua desionizada, siguiendo los modelos matemáticos propuestos por Schott [81] para cinéticas de absorción de segundo orden. Tomando en consideración la ecuación matemática que describe este tipo de cinética de absorción, se realizaron las gráficas de t/W en función de t para cada muestra de HG (figura 53 y 54), a partir de los valores de las pendientes y los interceptos en "y" obtenidos de cada recta, se lograron calcular los valores de W_{∞} y k , respectivamente (Tabla 6).

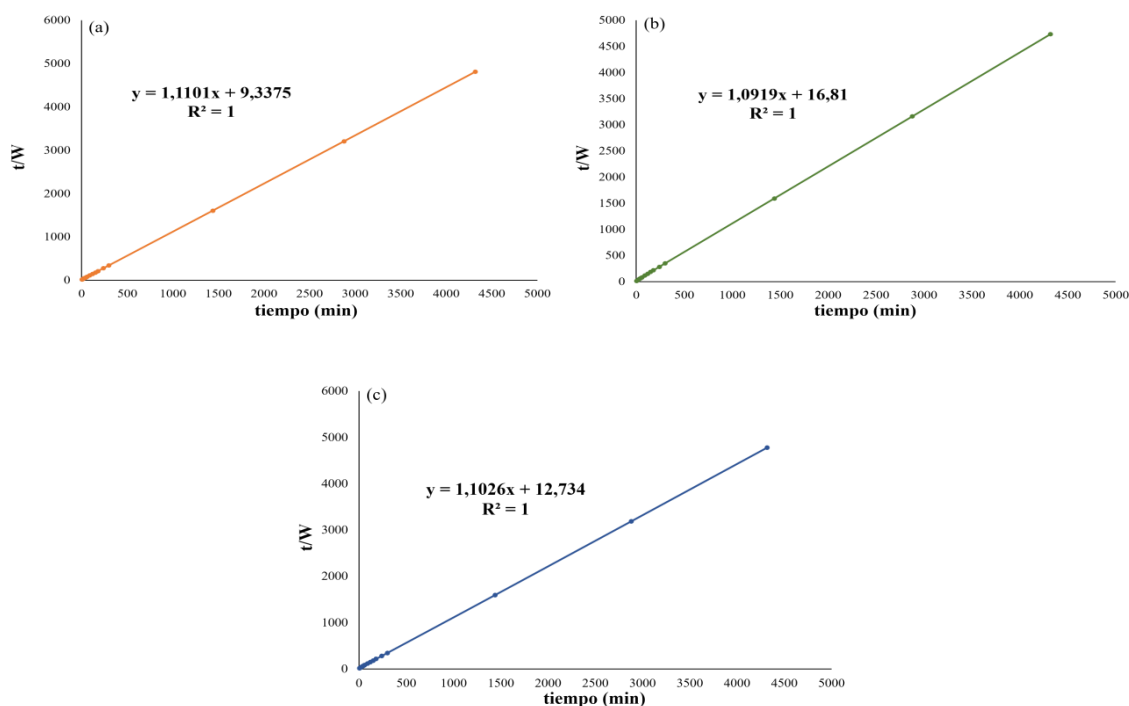


Figura 53. Graficas de t/W vs t obtenidas para las formulaciones de HG de (a) PAAm, (b) PAAm/Q (20 %) y (c) PAAm/MMT (10 %).

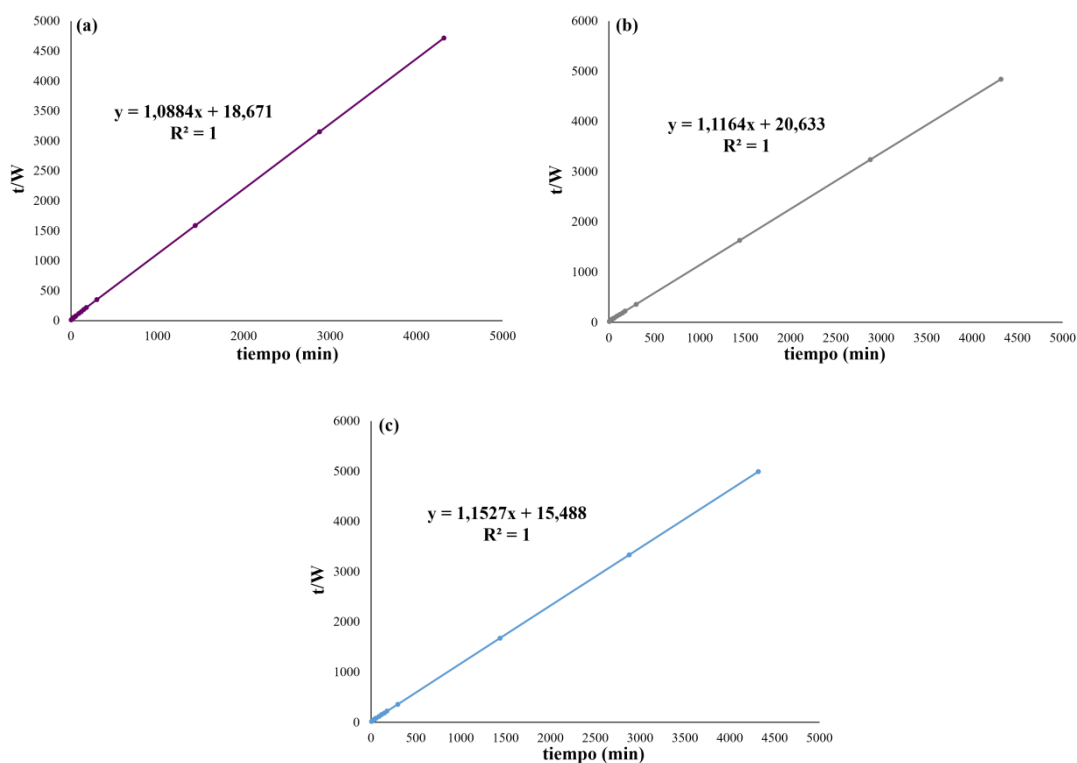


Figura 54. Graficas de t/W en función de t obtenidas para las muestras de HG de PAAm/Q/MMT con un contenido de MMT de (a) 1 %, (b) 5 % y (c) 10 %.

Tabla 6. Parámetros cinéticos de hinchamiento de cada muestra de HG en solución de fármaco CPF, obtenidos aplicando el modelo cinético de segundo orden propuesto por Schott.

HG	W_{∞} experimental (g/g)	W_{∞} teórico (g/g)	k ($\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$)	R^2
PAAm	0,8986	0,9008	0,1326	1
PAAm/Q (20 %)	0,9128	0,9158	0,0714	1
PAAm/MMT (10 %)	0,9039	0,9069	0,0961	1
PAAm/Q/MMT (1 %)	0,9155	0,9188	0,0639	1
PAAm/Q/MMT (5 %)	0,8925	0,8957	0,0608	1
PAAm/Q/MMT (10 %)	0,8652	0,8675	0,0863	1

Para evaluar el ajuste de los datos experimentales al modelo de hinchamiento de segundo orden, se utilizaron los valores del coeficiente de determinación (R^2) obtenido para cada recta y los valores calculados para la máxima cantidad de fluido absorbido (W_∞) para cada muestra de HG (Tabla 6). Los valores obtenidos para los coeficientes de determinación R^2 de todas las rectas arrojaron un valor de 1, demostrando el excelente ajuste de los datos experimentales a la cinética de segundo orden, de esta forma, se puede afirmar que la ecuación cinética de segundo orden sigue bastante bien los datos experimentales de todas las muestras de HG. Además, los valores de W_∞ calculados para todas las muestras de HG son muy parecidos a los valores experimentales correspondientes a dicho parámetro, lo cual también evidencia el excelente ajuste de los datos obtenidos de forma experimental a la cinética de segundo orden [81].

Los valores de la constante k obtenidos para cada HG siguen la misma tendencia observada en los valores calculados a partir de los datos de hinchamiento en agua desionizada. Considerando las tres primeras formulaciones de HG, se puede notar que el HG de PAAm presentó el valor más alto para la constante de rapidez de hinchamiento, seguido por el HG híbrido de PAAm/MMT (10 %) y por último el HG semi-IPN de PAAm/Q (20 %). Al igual que en agua desionizada, el HG de semi-IPN que presentó el índice de hinchamiento más elevado, tarda más tiempo en alcanzar el equilibrio; en cambio, los HG de PAAm y PAAm/MMT, los cuales poseen índices de hinchamiento inferiores, tardan menos tiempo en alcanzar la condición de equilibrio. Por otra parte, al comparar los valores de k obtenidos para los HG híbridos de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de arcilla, se puede apreciar un aumento en el valor de esta constante conforme se incrementó el contenido de arcilla en la red de HG. Este resultado coincide con el hecho de que conforme se aumenta el contenido de arcilla en la red, se produce un descenso gradual en el índice de hinchamiento.

Para determinar el tipo de difusión que rige el transporte de moléculas de fármaco hacia la matriz de cada HG, se aplicó el método utilizado anteriormente para los estudios en agua desionizada, basado en la expresión de la ley de la potencia. Para ello los valores de W_t y W_∞ obtenidos de forma experimental para cada muestra de HG fueron

representados en gráficos logarítmicos (Figura 55), a partir de los valores de las pendientes e interceptos de cada recta graficada se lograron calcular los valores de los exponentes difusionales "n" y las constantes k' pertenecientes a cada HG (Tabla 7).

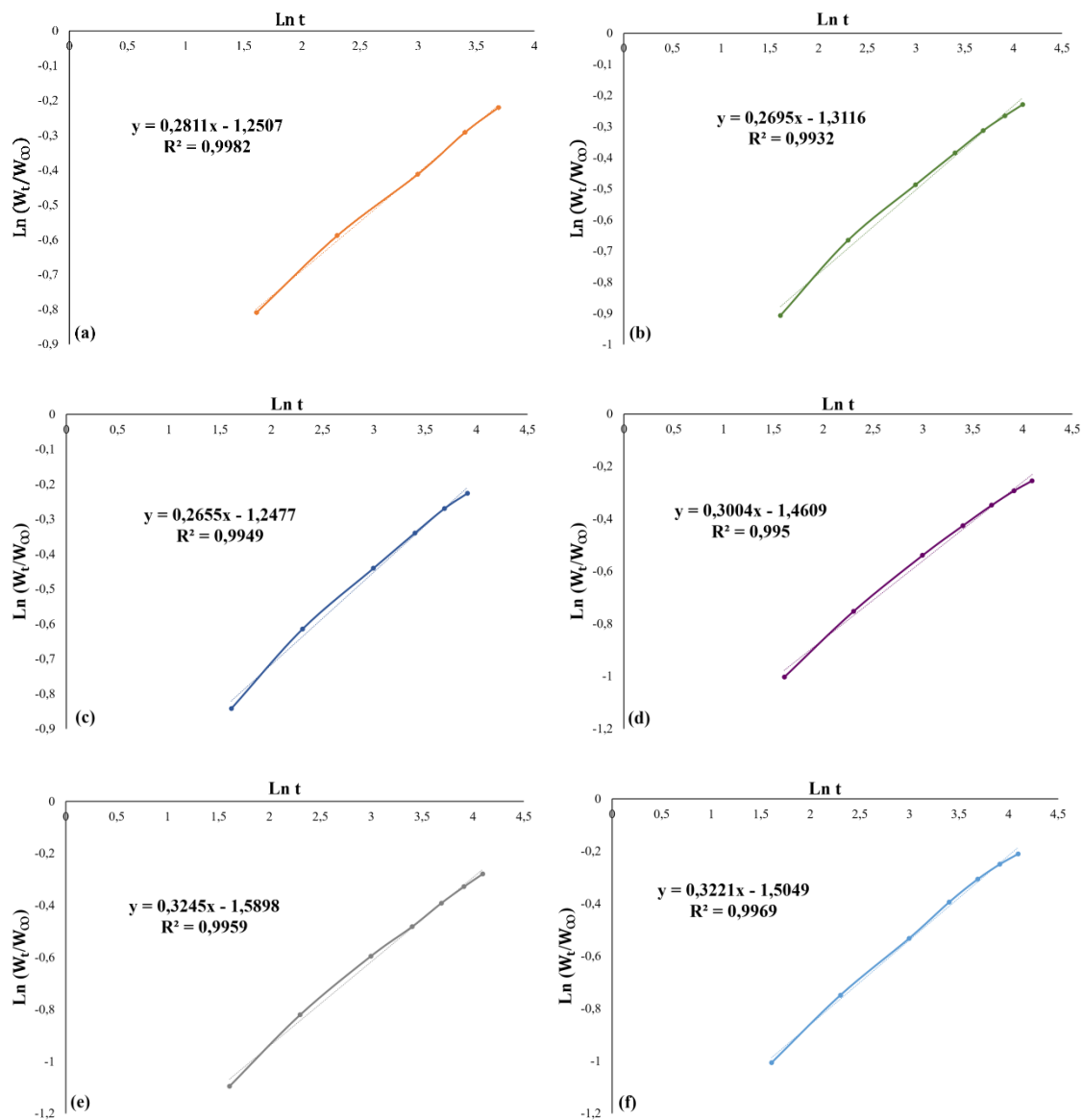


Figura 55. Graficas de $\ln(W_t/W_\infty)$ vs $\ln t$ obtenidas para las siguientes HG: (a) PAAm, (b) PAAm/Q, (c) PAAm/MMT, (d) PAAm/QMMT (1 %), (e) PAAm/Q/MMT (5 %) y (f) PAAm/Q/MMT (10 %).

Tabla 7. Valores determinados para los parámetros de difusión k' y n de cada muestra de HG en solución de fármaco CPF.

HG	k'	n	R^2	Tipo de difusión
PAAm	0,2863	0,2811	0,9982	
PAAm/Q (20 %)	0,2694	0,2695	0,9932	
PAAm/MMT (10 %)	0,2872	0,2655	0,9949	Fickiana ("menos Fickiana")
PAAm/Q/MMT (1 %)	0,2320	0,3004	0,9950	
PAAm/Q/MMT (5 %)	0,2040	0,3245	0,9959	
PAAm/Q/MMT (10 %)	0,2220	0,3221	0,9969	

La tabla 7 muestra los valores calculados para la constante k' y el coeficiente de difusión n , al igual que los resultados obtenidos en agua desionizada, se observó una variación en los valores de dichos parámetros al cambiar la estructura y el porcentaje de los componentes de alimentación en cada formulación de HG. En la tabla 7 también se puede notar que los valores obtenidos para el exponente de difusión n de todas las muestras de HG están dentro del rango de 0,2655 a 0,3245, siendo todos estos inferiores a 0,5, lo cual indica que el mecanismo de penetración de fármaco presentado por todos los HG es del tipo Fickiano, específicamente se trata del tipo de difusión "menos Fickiana". En este mecanismo de difusión, la tasa de difusión es muy inferior a la tasa de relajación de las cadenas poliméricas ($R_{\text{diff}} \ll R_{\text{rela}}$), por lo cual, se considera que es un sistema controlado por difusión [42,109].

Al comparar los resultados arrojados por los estudios cinéticos realizados en agua desionizada y la solución del fármaco CPF, se puede notar que este cambio en el medio de hinchamiento no afectó el tipo de difusión que rige el mecanismo de transporte de fluidos hacia el interior de la matriz de HG, el cual, en ambos casos corresponde al tipo de difusión "menos Fickiana".

3.5. Microscopía óptica (MO).

La figura 56 muestra micrografías obtenidas, mediante microscopía óptica, a partir de fragmentos de los HG de PAAm y PAAm/Q (20 %). En estas imágenes se puede apreciar que ambos HG poseen una estructura tridimensional porosa bien definida.

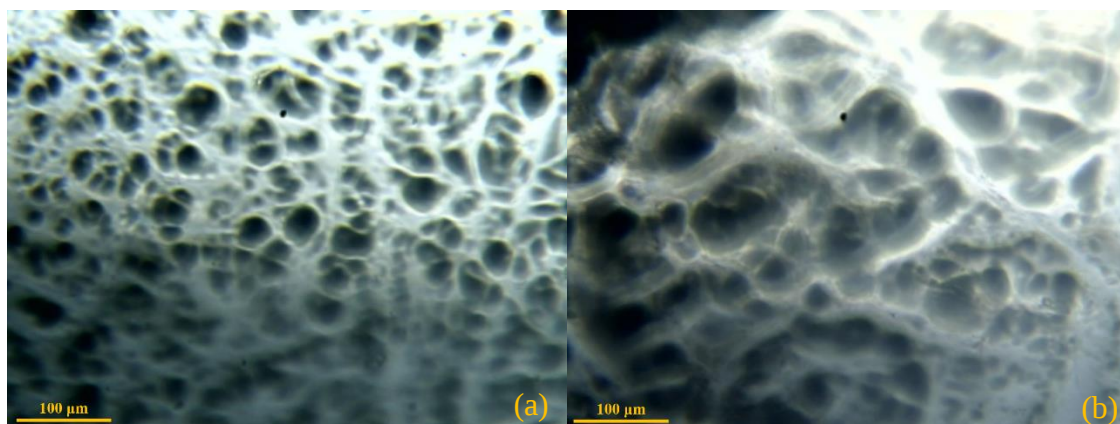


Figura 56. Micrografías obtenidas, mediante MO, a partir de fragmentos del: (a) HG de PAAm y (b) HG de PAAm/Q (20 %).

Empleando el software Digimizer®, fue posible medir el tamaño de los poros observados en las micrografías mostradas anteriormente, logrando medir un total de 83 poros en la micrografía del HG de PAAm y 42 poros en la micrografía del HG de PAAm/Q. El HG de PAAm muestra una alta frecuencia de poros con tamaños que oscilan entre 10 y 30 μm , alrededor de un 39 % de los poros medidos posee un tamaño que se encuentra dentro del rango de 10-20 μm y aproximadamente un 45 % de las medidas se ubican entre 20-30 μm . La micrografía del HG de PAAm se tomó como un patrón comparativo para analizar los cambios en la morfología que se producen al incorporar Q y partículas de MMT en la estructura de un HG convencional de PAAm.

Al comparar las micrografías obtenidas para el HG de PAAm y PAAm/Q, se puede apreciar que las dimensiones de los poros del HG de PAAm/Q son superiores a los tamaños de poro mostrados por el HG de PAAm. El HG de PAAm/Q presenta una distribución en el tamaño de poro en la cual el 53 % de los poros medidos poseen un tamaño que oscila entre 20-40 μm y alrededor del 38 % de las medidas se ubican dentro

del rango de 40-60 μm . Este aumento en el tamaño de poro observado en el HG semi-IPN de PAAm/Q pudo ser provocado por el efecto que tiene la presencia de las cadenas de Q durante el proceso de polimerización de la PAAm en el entrecruzamiento de red, estas cadenas retardan y dificultan la formación de entrecruzamientos, generando un aumento en el tamaño de los espacios libres dentro de la red del HG.

En la figura 57, se pueden observar las micrografías obtenidas para el HG híbrido de PAAm/MMT. Al comparar estas imágenes con la micrografía obtenida para el HG de PAAm, se puede notar un cambio drástico en la morfología del HG debido a la incorporación de las partículas de arcilla. La incorporación de un porcentaje tan alto de arcilla en la matriz de HG, genera un mayor grado de reticulación física, lo cual reduce significativamente las dimensiones de los espacios libres dentro de la red. En este caso, los tamaños de los poros son tan pequeños que no se pueden medir empleando las imágenes obtenidas a partir de la microscopía óptica.

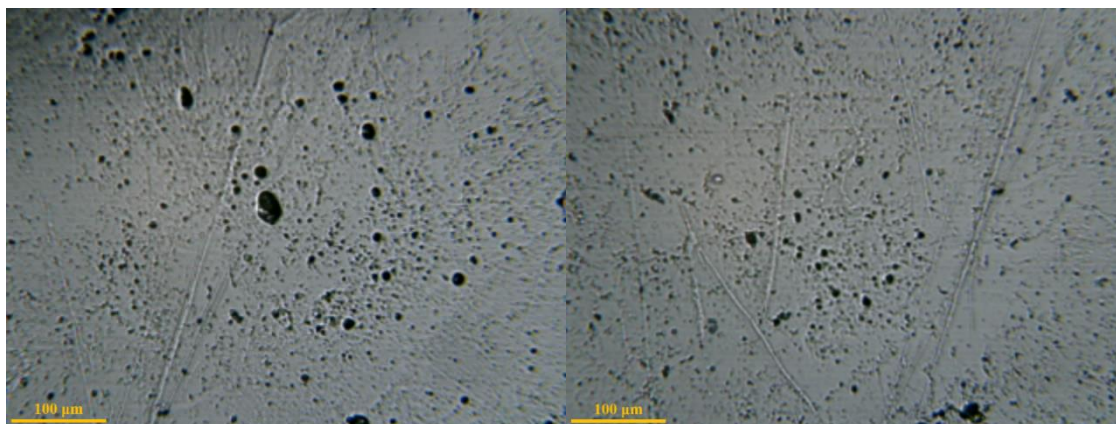


Figura 57. Micrografías obtenidas, mediante MO, a partir de fragmentos del HG de PAAm/MMT (10 %).

En la figura 58, se presentan las micrografías obtenidas para los HG semi-IPN híbridos de PAAm/Q/MMT con diferentes contenidos de MMT (1 %, 5 % y 10 %). En estas micrografías no se observa una estructura porosa bien definida, esto pudo ser provocado por el aumento en la densidad de reticulación generado por la incorporación de MMT.

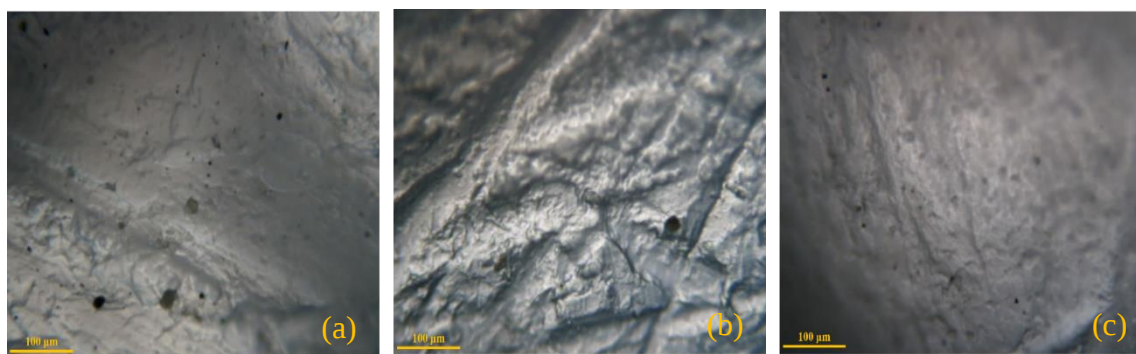


Figura 58. Micrografías obtenidas, mediante MO, a partir de fragmentos de los HG de PAAm/Q/MMT con un contenido de arcilla de (a) 1 %, (b) 5 % y (c) 10 %.

3.6. Evaluación de las propiedades antibacterianas de los sistemas HG-CPF.

Las propiedades antibacterianas de los sistemas PAAm-CPF, PAAm/Q-CPF, PAAm/MMT-CPF y PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF fueron comprobadas contra una cepa de la bacteria *E. coli* sensible a la ciprofloxacina, los resultados de esta prueba se ilustran en la figura 59 y en la tabla 8.

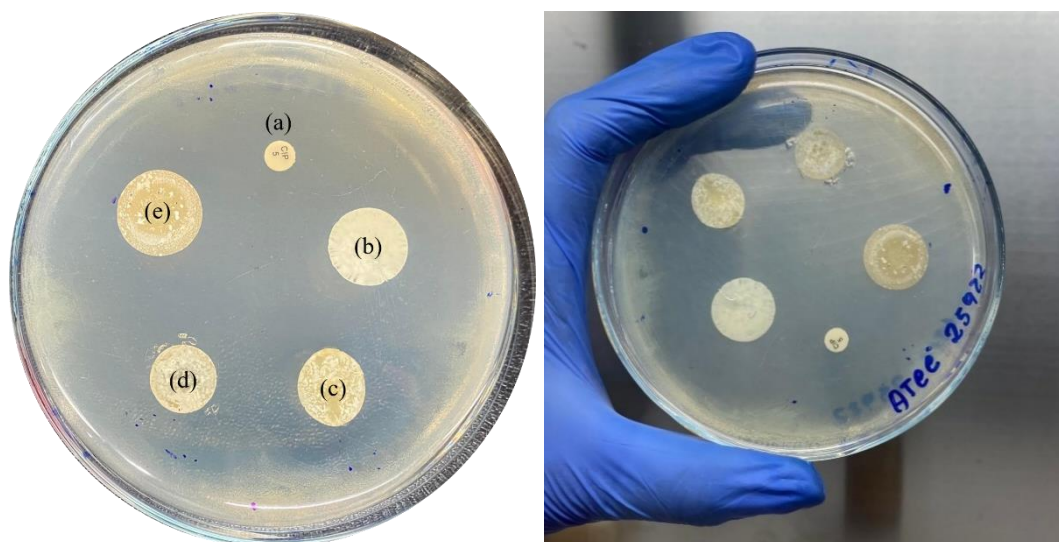


Figura 59. Halos de inhibición observados en una placa inoculada con la bacteria *E. coli* sensible a la CPF, generados por la acción de los siguientes sistemas: (a) Disco control de CPF, (b) PAAm-CPF, (c) PAAm/Q-CPF, (d) PAAm/MMT-CPF y (e) PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF.

Tabla 8. Resultados de la prueba de actividad antibacteriana contra la cepa de *E. coli* sensible a la CPF.

Sistema	Resultado
Disco control de CPF	+
PAAm-CPF	+
PAAm/Q-CPF	+
PAAm/MMT-CPF	+
PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF	+

La actividad antibacteriana de los sistemas PAAm/MMT-CPF y PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF fue evaluada contra una cepa de la bacteria *K. pneumoniae* resistente a la CPF. La cepa bacteriana utilizada para realizar esta prueba fue extraída de un paciente hospitalario que presentaba infección en pie diabético, sin respuesta satisfactoria al tratamiento con antibióticos. Los resultados obtenidos para esta prueba se muestran a continuación (figura 60 y tabla 9):

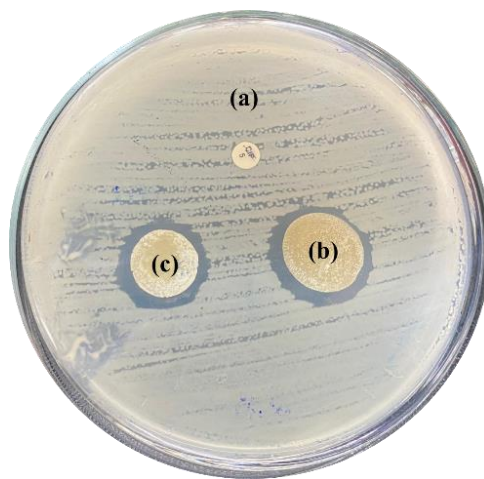


Figura 60. Halos de inhibición generados en una placa inoculada con la bacteria *K. pneumoniae* resistente a la CPF por los siguientes sistemas: (a) Disco control de CPF, (b) PAAm/MMT-CPF y (c) PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF.

Tabla 9. Resultados de la prueba de actividad antibacteriana contra la cepa de *K. pneumoniae* resistente a la CPF.

Sistema	Resultado
Disco control de CPF	-
PAAm/MMT-CPF	+
PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF	+

También, se evaluaron las propiedades antibacterianas de los sistemas HG-CPF contra bacterias gram-positivas, para ello se utilizaron dos cepas de la bacteria *S. aureus*, una sensible a la CPF y la otra resistente a este antibiótico. La cepa de *S. aureus* resistente a la CPF fue extraída de la herida infectada de un paciente hospitalario, el cual no mostró una respuesta satisfactoria a los tratamientos con diversos antibióticos. La capacidad de inhibición bacteriana de los sistemas PAAm-CPF, PAAm/Q-CPF, PAAm/MMT-CPF y PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF fue comprobada contra la bacteria *S. aureus* sensible a la CPF (figura 61 y tabla 10).



Figura 61. Halos de inhibición generados en una placa inoculada con la bacteria *S. aureus* sensible a la CPF, debido a la acción de los siguientes sistemas: (1) PAAm-CPF, (2) PAAm/Q-CPF, (3) PAAm/MMT-CPF y (4) PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF, (5) disco control de CPF.

Tabla 10. Resultados de la prueba de actividad antibacteriana contra la cepa de *S. aureus* sensible a la CPF.

Sistema	Resultado
Disco control de CPF	+
PAAm-CPF	+
PAAm/Q-CPF	+
PAAm/MMT-CPF	+
PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF	+

Para evaluar si los sistemas HG-CPF presentan actividad antibacteriana contra la cepa de *S. aureus* resistente a la CPF, se utilizaron muestras de los sistemas de PAAm/MMT-CPF y PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF. Los resultados se muestran a continuación en la figura 62 y tabla 11.



Figura 62. Halos de inhibición generados en una placa inoculada con la bacteria *S. aureus* resistente a la CPF por la acción de los siguientes sistemas: (1) PAAm/MMT-CPF, (2) PAAm/Q/MMT (1%)-CPF y (3) disco control de CPF.

Tabla 11. Resultados de la prueba de actividad antibacteriana contra la cepa de *S. aureus* resistente a la CPF.

Sistema	Resultado
Disco control de CPF	-
PAAm/MMT-CPF	+
PAAm/Q/MMT (1 %)-CPF	+

Como se pudo observar en los resultados anteriores, todos los sistemas HG-CPF mostraron una respuesta positiva ante las bacterias gram-negativas y gram-positivas empleadas para la realización de los estudios de susceptibilidad bacteriana, incluso ante las bacterias que se mostraron resistentes a la CPF, esta respuesta positiva implica que los sistemas son capaces de inhibir el crecimiento de todas las bacterias utilizadas debido a la liberación de CPF a partir de la matriz de HG. No obstante, los resultados de estas pruebas no son concluyentes porque a partir de ellas no se puede comprobar si la matriz de HG genera una mejora en las propiedades antibacterianas del fármaco, ya que, no se pueden comparar los resultados obtenidos para estos sistemas con los resultados arrojados para el disco control de CPF.

CONCLUSIONES

A partir de la comparación de los espectros FTIR obtenidos para cada formulación de HG y sus componentes de partida, se pudo confirmar la incorporación de cada componente en la red de las respectivas formulaciones de HG. Además, estos espectros proporcionaron información para proponer algunas de las posibles interacciones que se pueden establecer entre los componentes presentes en la red de cada HG.

Los resultados de los análisis FTIR obtenidos para los diferentes sistemas HG-CPF no proporcionaron suficiente información sobre las interacciones que se pueden generar entre los componentes de la matriz de HG y las moléculas de fármaco, pero proporcionaron indicios de la incorporación de CPF en cada red de HG.

Los estudios de hinchamiento mostraron que el HG de PAAm/Q presentaba el % H más elevado, mientras que el HG de PAAm/MMT (10 %) exhibió un % H similar al valor mostrado por el HG convencional de PAAm. Por otra parte, se observó que conforme se incrementó el contenido de arcilla en la matriz de HG de PAAm/Q/MMT, el % H disminuyó gradualmente.

Al comparar los % H obtenidos para los HG en agua desionizada y en solución de fármaco CPF, se pudo notar que los HG que contenían Q en su estructura exhibieron una reducción en su % H cuando el medio de hinchamiento consistía en la solución de CPF. En cambio, el HG de PAAm/MMT mostró un ligero incremento en su % H cuando fue sumergido en la solución de fármaco.

En los estudios cinéticos realizados a las muestras de HG en agua desionizada y solución de fármaco CPF se demostró el excelente ajuste de los datos experimentales a la cinética segundo orden propuesta por Schott.

Los valores obtenidos para el exponente de difusión "n" de todas las formulaciones de HG fueron inferiores a 0,5 en ambos medios de hinchamiento, lo que indica que todos los HG presentan un tipo de difusión "menos Fickiana".

A partir de las micrografías obtenidas empleando MO, se observó que el HG de PAAm/Q presentaba tamaños de poro superiores en comparación con los tamaños de poro mostrados por el HG de PAAm. Por otra parte, las micrografías obtenidas para los HG de PAAm/MMT y PAAm/Q/MMT mostraron que la incorporación de arcilla en la red de HG produjo cambios drásticos en su morfología.

Las pruebas de actividad antibacteriana realizadas a los sistemas HG-CPF demostraron que estos sistemas fueron capaces de inhibir el crecimiento de las bacterias *E. coli*, *K. pneumoniae* (bacterias gram-negativas) y *S. aureus* (bacteria gram positiva). Este efecto inhibitorio se puede atribuir a la liberación de CPF a partir de la matriz de HG.

RECOMENDACIONES

En futuras investigaciones sería recomendable utilizar microscopia electrónica de barrido (MEB) y/o microscopia electrónica de transmisión (MET) para realizar un análisis más profundo y completo de la morfología de los hidrogeles híbridos y semi-IPN híbridos.

Realizar pruebas reológicas a las muestras de HG y los sistemas HG-CPF, para comprobar si la incorporación de Q y MMT en la red polimérica mejora las propiedades mecánicas del material final.

Evaluar la actividad antibacteriana de cada muestra de HG (sin fármaco) contra las cepas bacterianas empleadas en este trabajo, para corroborar si los componentes presentes en la red de HG (Q y MMT) producen un efecto inhibitorio sobre estas bacterias.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bahram, M., Mohseni, N., & Moghtader, M. (2016). An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications.
- [2] Ulah, F., Othman, M., Javed, F., Ahmad, Z., Akil, H. 2015. Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering*, 57: 414-433.
- [3] Sekine, Y., Takagi, H., Sudo, S., Kajiwar, Y., Fukazawa, H., Ikeda-Fukazawa, T. 2014. Dependence of structure of polymer side chain on water structure in hydrogels. *Polymer*, 55(24): 6320-6324.
- [4] Kunzler, F. 2002. *Encyclopedia of polymer science and technology*. Segunda edición. John Wiley & Sons, Inc. Estados Unidos.
- [5] Parhi, R. 2017. Cross-Linked hydrogel for pharmaceutical applications: a review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(4): 515-530.
- [6] Eshagi, M., Aslani, A., Rahdar, A., Romanholo, L. 2023. Polyacrylic acid mediated targeted Drug Delivery nano-systems: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 80(4): 104169.
- [7] Pinzón N, Espinosa A, Perilla J, Hernáez E, Katime I. 2002. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 3(2): 38-54.
- [8] Ramirez, A., Benítez, J., Rojas, L., Rojas, B. 2016. Materiales polímeros de tipo hidrogeles: revisión sobre su caracterización mediante FTIR, DSC, MEB y MET. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 36(2): 108-130.
- [9] Sauerwein, M., Steeb, H. 2020. Modeling of dynamic hydrogel swelling within the pore space of a porous medium. *International Journal of Engineering Science*, 155(1): 103353.
- [10] Hoti, G., Caldera, F., Cecone, C., Rubin Pedrazzo, A., Anceschi, A., Appleton, S.L., Khazaei Monfared, Y., Trotta, F. 2021. Effect of the cross-linking density on the swelling and rheological behavior of ester-bridged β -Cyclodextrin nanosponges. *Materials*, 14(478): 2-20.
- [11] Feng, W., Wang, Z. 2023. Tailoring the swelling-shrinkable behavior of hydrogels for biomedical applications. *Advanced Science*, 10(28): 2303326.
- [12] Kirschner, C., Anseth, K. 2013. Hydrogels in healthcare: From static to dynamic material microenvironments. *Acta Materialia*, 61(3): 931-944.

- [13] Ahmed, E. 2015. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review. *Journal of Advanced Research*, 6(2): 105-121.
- [14] Soto, D., Oliva, H. 2012. Métodos para preparar hidrogeles químicos y físicos basados en almidón: Una revisión. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 32(2): 154-175.
- [15] Odian, G. 2004. *Principles of polymerization*. Cuarta edición. John Wiley & Sons, Inc. Estados Unidos.
- [16] Bashir, S., Hina, M., Iqbal, J., Rajpar, A., Mujtaba, M., Alghamdi, N., Wageh, S., Ramesh, K., Ramesh, S. 2020. Fundamental concepts of hydrogels: Synthesis, properties, and their applications. *Polymers*, 12(11):27-87.
- [17] Kumar, A., Han, S. 2017. PVA-based hydrogels for tissue engineering: A review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 66(4):159-182.
- [18] Sharma, S., Tiwari, S. 2020. A review on biomacromolecular hydrogel classification and its applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 16(2):737-747.
- [19] Iresha, H., Kobayashi, T. 2020. *Advanced Biopolymeric Systems for Drug Delivery*. Springer. Berlin, Alemania.
- [20] Gomez-Florit, M., Pardo, A., Domingues, R., Graça, A., Babo, P., Reis, R., Gomes, M. 2020. Natural-Based hydrogels for tissue engineering applications. *Molecules*, 25(24):58-87.
- [21] Berger, J., Reist, M., Mayer, J., Felt, O., Peppas, N., Gurny, R. 2004. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57(2): 19-34.
- [22] Shrivastava, A. 2018. *Introduction to plastics engineering*. Elsevier Inc. Estados Unidos.
- [23] Mahmud, M., Daik, R., Adam, Z. 2018. Influence of poly (ethylene glycol) on the characteristics of γ radiation-crosslinked poly (vinyl pyrrolidone)-low molecular weight chitosan network hydrogels. *Sains Malays*, 47(2): 1189-1197.
- [24] Vasile, C., Pamfil, D., Stoleru, E., Baican, M. 2020. New developments in medical applications of hybrid hydrogels containing natural polymers. *Molecules*, 25(7): 1539
- [25] Guzmán, M., Caldera, M., Cabrera, D., Claudio, J. 2022. Evaluación de la biocompatibilidad de redes semi-interpenetradas de colágeno-poliuretano-pectina.

Afinidad. Journal of Chemical Engineering Theoretical and Applied Chemistry, 79(597): 517-525.

[26] Laya, J., Marfisi, S., López, G., Pastrana, J., De Sousa, M., Peña, G., Rojas de Gascue, B. 2017. Hidrogeles semi-interpenetrados de poliacrilamida/poli (vinil alcohol): estudio de su estructura, capacidad de absorción y propiedades mecánicas. *Avances en Química*, 12(3): 37-40.

[27] Gonzáles, N., El-Halah, A., Contreras, J., Rojas de Gascue, B. 2018. Estudio de la capacidad de absorción en hidrogeles semi-interpenetrados de poliacrilamida/poli(hidroxibutirato-co-hidroxivalirato). *Revista Colombiana de Química*, 47(3): 5-12.

[28] Gugoasa, A., Racovita, S., Vasiliu, S., Popa, M. 2023. Semi-interpenetrating polymer networks based on hydroxyl-ethyl methacrylate and poly(4-vinylpyridine)/polybetaines, as supports for sorption and release of Tetracycline. *Polymers*, 15(3): 490.

[29] Saber-Samandari, S., Gazi, M., Yilmaz, E. 2012. UV-induced synthesis of chitosan-g-polyacrylamide semi-IPN superabsorbent hydrogels. *Polymer Bulletin*, 68(1): 1623-1639.

[30] Hong, X., Ding, H., Li, J., Xue, Y., Sun, L., Ding, F. 2021. Poly(acrylamide-co-acrylic acid)/chitosan semi-interpenetrating hydrogel for pressure sensor and controlled drug release. *Polymers for Advanced Technologies*, 32(8): 3050-3058.

[31] Kopeček, J., Tang, A., Wang, C., Stewart, R. 2001. De novo design of biomedical polymers: Hybrids from synthetic macromolecules and genetically engineered protein domains. *Macromolecular Symposia*, 174: 31-42.

[32] Rafieian, S., Mirzadeh, H., Mahdavi, H., Masoumi, M. 2019. A review on nanocomposite hydrogels and their biomedical applications. *Science and Engineering of Composite Materials*, 26(1): 154-174.

[33] Karchoubi, F., Ghotli, R., Pahlevani, H., Salehi, M. 2024. New insights into nanocomposite hydrogels; a review on recent advances in characteristics and applications. *Advanced industrial and engineering polymer research*, 7(1): 54-78.

[34] Gaharwar, A., Peppas, N., Khademhosseini, A. 2014. Nanocomposite hydrogels for biomedical applications. *Biotechnology and Bioengineering*, 111(3): 441-453.

[35] Sasaki, Y., Akiyoshi, K. 2010. Nanogel engineering for new nanobiomaterials: from chaperoning engineering to biomedical applications. *Chem Rec*, 10(6): 366- 376.

- [36] Ghormade, V., Pathan, E., Deshpande, M. 2017. Can fungi compete with marine sources for chitosan production? *International Journal of Biological Macromolecules*, 104(1): 1415-1421.
- [37] Caló, E., Khutoryanskiy, V. 2015. Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 65(1): 252- 267.
- [38] Su, J., Li, J., Liang, J., Zhang, K., Li, J. 2021. Hydrogel preparation methods and biomaterials for wound dressing. *Life (Basel)*, 11(10): 1016.
- [39] Johnson, N., Wang, Y. 2015. Drug delivery systems for wound healing. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 16(7): 621-629.
- [40] Vigata, M., Meinert, C., Hutmacher, D., Bock, N. 2020. Hydrogels as drug delivery systems: a review of current characterization and evaluation techniques. *Pharmaceutics*, 12(12): 1188.
- [41] Nafo, W. 2023. *Hydrogel biomaterials for drug delivery: Mechanisms, design, and drugs*. IntechOpen.
- [42] Mishra, B., Upadhyay, M., Reddy, S., Vasant, B., Muthu, M. 2017. Hydrogels: An introduction to a controlled drug delivery device, synthesis and application in drug delivery and tissue engineering. *Austin Journal of Biomedical Engineering*, 4(1): 1037.
- [43] Ganji, F., Vasheghani-Farahani, E. 2009. Hydrogels in controlled drug delivery systems. *Iranian Polymer Journal*, 18(1): 63-88.
- [44] Domard, A. 1987. pH and c.d measurements on a fully deacetylated chitosan: application to Cull-polymer interactions. *International Journal of Biological Macromolecules*, 9(1): 98-104.
- [45] Kumar, G., Virmani, T., Kiran, S., Sharma, A., Pathak, K. 2024. Exploration of chitosan and its modified derivates as vaccine adjuvant: A review. *Carbohydrate Polymer Technologies and applications*, 8(1): 100537.
- [46] Cho, Y., Jang, J., Park, C., Ko, S. 2000. Preparation and solubility in acid and water of partially deacetylated chitins. *Biomacromolecules*, 1(1): 609-614.
- [47] Aranaz, I., Mengíbar, M., Harris, R., Paños, I., Miralles, B., Acosta, N., Galed, G., Heras, A. 2009. Functional characterization of chitin and chitosan. *Current Opinion in Chemical Biology*, 3(1): 203-230.
- [48] Aranaz, I., Harris, R., Heras, A. 2010. Chitosan amphiphilic derivatives. Chemistry and applications. *Current Organic Chemistry*, 14(1): 308-330.

- [49] Peniche, C., Argüelles, W., Davidenko, N., Sastre, R., Galardo, A., San Román, J. 1999. Self-curing membranes of chitosan/PAA IPNs obtained by radical polymerization: preparation, characterization and interpolymer complexation. *Biomaterials*, 20(1): 1869-1878.
- [50] Jayakumar, R., Prabakaran, M., Sudheesh, P., Nair, S., Tamura, H. 2011. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnology Advances*, 29(3): 322-337.
- [51] Matica, M. A., Aachmann, F. L., Tøndervik, A., Sletta, H., & Ostafe, V. 2019. Chitosan as a Wound Dressing Starting Material: Antimicrobial Properties and Mode of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23): 5889.
- [52] Bhattarai, N., Gunn, J., Zhang, M. 2010. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(1): 83-99.
- [53] Feng, P., Luo, Y., Ke, C., Qiu, H., Wang, W., Zhu, Y., Hou, R., Xu, L., Wu, S. 2021. Chitosan-based functional materials for skin wound repair: Mechanisms and applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9(1): 650598.
- [54] Pusateri, A., Maccarthy, S., Gregory, K., Harris, R., Cardenas, L., Mcmanus, A., Godwin, C. 2003. Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 54(1): 177-182.
- [55] Jayakumar, R., Prabakaran, M., Sudheesh, P., Nair, S., Tamura, H. 2011. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnology Advances*, 29(3): 322-337.
- [56] Takei, T., Nakahara, H., Ijima, H., Kawakami, K. 2012. Synthesis of chitosan derivate soluble at neutral pH and gellable by freeze-thawing, and its application in wound care. *Acta Biomaterialia*, 8(2): 686-693.
- [57] Kim, I., Seo, S., Moon, H., Yoo, M., Park, I., Kim, B., Cho, C. 2008. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. *Biotechnology Advdes*, 26(1): 1-21.
- [58] Archana, D., Singh, B., Dutta, J., Dutta, P. 2013. In vivo evaluation of chitosan-PVP-titanium dioxide nanocomposite as wound dressing material. *Carbohydrate Polymers*, 95(1): 530-539.
- [59] Abdeltwab, W., Abdelaliem, Y., Metry, W., Eldeghedy, M. 2019. Antimicrobial effect of chitosan and nano-chitosan against some pathogens and spoilage microorganisms. *Journal of Advanced Laboratory Research in Biology*, 10(1): 8-15.
- [60] Neblea, I., Chiriac, A., Zaharia, A., Sarbu, A., Teodorescu, M., Miron, A., Paruch, L., Paruch, A., Olaru, A., Iordache, T. 2023. Introducing semi-interpenetrating networks

of chitosan and ammonium-quaternary polymers for the effective removal of waterborne pathogens from wastewaters. *Polymers (Basel)*, 15(5): 1091.

[61] Liu, H., Meng, X., Li, L., Xia, Y., Hu, X., Fang, Y. 2023. The incorporated hydrogel of chitosan-oligoconjugated linoleic acid vesicles and the protective sustained release for curcumin in the gel. *International Journal of Biological Macromolecules*, 227(1): 17-26.

[62] Pinto, C., Méndez, L., Camacho-Rodríguez, B., Silva-Cote, I. 2023. Antibacterial PVA/Chitosan/Alginate/Meropenem-based hydrogel as a potential therapeutic strategy for chronic ulcers infections. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 73(12): 1021-1033.

[63] Bakht Khosh Hagh, H., Farshi Azhar, F. 2019. Reinforcing materials for polymeric tissue engineering scaffolds: A review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 107(5): 1560-1575.

[64] Król-Morkisz, K., Pielichowska, K. 2019. *Polymer composites with functionalized nanoparticles*. Elsevier. Países bajos.

[65] Chunhui, Z., Dongshen, T., Weihua, Y. 2019. *Nanomaterials from clay minerals*. Elsevier. Países bajos.

[66] Massaro, M., Cavallaro, G., Lazzara, G., Riela, S. 2020. *Clay nanoparticles*. Elsevier. Países bajos.

[67] Kurczewska, J. 2022. Chitosan-montmorillonite hydrogel beads for effective dye adsorption. *Journal of water process engineering*, 48(1): 102928.

[68] Huang, X., Hu, B., Zhang, X., Fan, P., Chen, Z., Wang, S. 2024. Recent advances in the application of clay-containing hydrogels for hemostasis and wound healing. *Expert Opin Drug Deliv*, 14(1): 1-21.

[69] Tipa, C., Cidade, M., Borges, J., Costa, L., Silva, J., Soares, P. 2022. Clay-Based Nanocomposite Hydrogels for Biomedical Applications: A Review. *Nanomaterials*, 12(19): 3308.

[70] Choi, G., Piao, H.; Eom, S., Choy, J. 2019. Vectorized Clay Nanoparticles in Therapy and Diagnosis. *Clays and Clay Minerals*, 67(1): 25-43.

[71] Memic, A., Alhadrami, H., Hussain, M., Aldhahri, M., Al Nowaiser, F., Al-Hazmi, F., Oklu, R., Khademhosseini, A. 2015. Hydrogels 2.0: Improved properties with nanomaterial composites for biomedical applications. *Biomedical Materials*, 11(1): 014104.

- [72] Gârea, S., Voicu, A., Iovu, H. 2017. Clay-Polymer Nanocomposites for Controlled Drug Release. In *Clay-Polymer Nanocomposites*. Elsevier. Amsterdam, países bajos.
- [73] Vashist, A., Kaushik, A., Ghosal, A., Bala, J., Nikkhah-Moshaie, R., Wani, W., Manickam, P., Nair, M. 2018. Nanocomposite Hydrogels: Advances in nanofillers Used for nanomedicine. *Gels*, 4(3):75.
- [74] Noori, S., Kokabi, M., Hassan, Z. 2018. Poly(vinyl alcohol)/chitosan/honey/clay responsive nanocomposite hydrogel wound dressing. *Journal of Applied Polymer Science*, 135(21): 46311.
- [75] Kim, M., Choi G., Elzatahry, A., Vinu, A., Choy, Y., Choy, J. 2016. Review of clay-drug hybrid materials for biomedical applications: Administration routes. *Clays and Clay Minerals*, 64(2):115–130.
- [76] Chrzanowski, W., Kim, S., Abou Neel, E. 2013. Biomedical applications of clay. *Australian Journal of Chemistry*, 66(1):1315–1322.
- [77] Viseras, C., Carazo, E., Borrego-Sánchez, A., García-Villén, F., Sánchez-Espejo, R., Cerezo, P., Aguzzi, C. 2019. Clay minerals in skin drug delivery. *Clays and Clay Minerals*, 67(4):59–71.
- [78] Sandri, G., Bonferoni, M., Rossi, S., Ferrari, F., Aguzzi, C., Viseras, C., Caramella, C. 2016. *Wound Healing Biomaterials*. Volume 2. Elsevier; Amsterdam, países bajos.
- [79] Farhadnejad, H., Mortazavi, S., Jamshidfar, S., Rakhshani, A., Motasadizadeh, H., Fatahi, Y., Mahdiah, A., Darbasizadeh, B. 2022. Montmorillonite-Famotidine/Chitosan Bio-nanocomposite Hydrogels as a Mucoadhesive/Gastroretentive Drug Delivery System. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 21(1):e127035.
- [80] Ausili, A., Sánchez, M., Gómez-Fernández, J. 2015. Attenuated total reflectance infrared spectroscopy: A powerful method for the simultaneous study of structure and spatial orientation of lipids and membrane proteins. *Biomedical Spectroscopy and Imaging*, 4(2): 159-170.
- [81] Schott, H. 1992. Swelling kinetics of polymers. *Journal of Macromolecular Science, Part B*, 31(1): 1-9.
- [82] Benítez, J., Lárez Velásquez, C., Rojas de Gascue, B. 2015. Cinética de absorción y transporte del agua en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida y anhídrido maleico. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 35(2): 242-253.
- [83] Ganji, F., Vasheghani-Farahani, S., Vasheghani-Farahani, E. 2010. Theoretical description of hydrogel swelling: A review. *Iranian Polymer Journal*, 19(5): 375-398.

- [84] Fernandes, M., Teodosio, K., Araujo, D., Lanzi, G., Oliveira, H. 2015. Does the use of chitosan contribute to oxalate kidney stone formation? *Marine Drugs*, 13(1): 141-158.
- [85] Varma, R., Vasudevan, S. 2020. Extraction, characterization, and antimicrobial activity of chitosan from horse mussel *Modiolus modiolus*. *ACS Omega*, 5(32): 20224-20230.
- [86] Naiim Mobarak, N., Abdullah, P. 2010. Synthesis and characterization of several lauryl chitosan derivates. *The Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 14(2): 88-99.
- [87] De Souza, M., Figueroa de Gil, Y., Ramírez, A., Prin, J., Guzmán, P., Otero, B., Rodríguez, C., Katime, I., Rojas de Gáscue, B. 2014. Hidrogeles de poli(acrilamida); evaluación de su comportamiento en fluido fisiológico simulado (SBF). *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 15(4): 198-210.
- [88] Jiménez, J., Ramírez, A., Cova, F., Velásquez, P., Rojas de Gascue, B. 2021. Evaluación de hidrogeles obtenidos a partir de poliacrilamida y poli(vinil alcohol) cargados con un anestésico local (Clorhidrato de Lidocaína). *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 41(2): 150-164.
- [89] Caglieri, C; Pagnan, M. 2013. Estudio Teórico sobre la Hidrólisis Ácida de Amidas Alifáticas y Aromáticas. *Información tecnológica*, 24(3): 35-40.
- [90] Bensalem, S., Hamdi, B., Sylvie del Confetto, M., Iguer-Ouada, A., Balard, H., Calvet, R. 2017. Characterization of chitosan/montmorillonite bionanocomposites by inverse gas chromatography. *Coloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 516(1): 336-344.
- [91] Chávez, M., Rodríguez, A. 2020. Síntesis de un nanocompuesto a base de nanopartículas magnéticas de hierro y arcilla montmorillonita. *Revista Tediq*, 6(6): 332-337.
- [92] Koç, Z., Çelik, M., Önal, M., Sarikaya, Y., Öner, Y., Açıık, L. 2014. Study on the synthesis and properties of polyacrylamide/Na-montmorillonite nanocomposites. *Journal of Composite Materials*, 48(4): 439-446.
- [93] Tahoun, S., Mortland, M. 1966. Complexes of montmorillonite with primary, secondary, and tertiary amides. I. Protonation of amides on the surfaces of montmorillonite. *Soil Science*, 102(4): 248-254.
- [94] Tahoun, S., Mortland, M. 1966. Complexes of montmorillonite with primary, secondary, and tertiary amides. II. Coordination of amides on the surface of montmorillonite. *Soil Science*, 102(5): 314-321.

- [95] Thakur, G., Singh, A., Singh, I. 2016. Chitosan-Montmorillonite polymer composites: Formulation and evaluation of sustained release tablets of Aceclofenac. *Scientia Pharmaceutical*, 84(1): 603-617.
- [96] Bensalem, S., Hamdi, B., Sylvie del Confetto, M., Iguer-Ouada, A., Balard, H., Calvet, R. 2017. Characterization of chitosan/montmorillonite bionanocomposites by inverse gas chromatography. *Coloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 516(1): 336-344.
- [97] Tatarchuk, T., Soltys, L., Macyk, W. 2023. Magnetic adsorbents for removal of pharmaceuticals: A review of adsorption properties. *Journal of Molecular Liquids*, 384(3): 122174.
- [98] Yang, L., Qin, X., Jiang, X., Gong, M., Yin, D., Zhang, Y., Zhao, B. 2015. SERS investigation of ciprofloxacin drug molecules on TiO₂ nanoparticles. *Physical chemistry chemical physics*, 17(27): 17809-178815.
- [99] Ajduković, M.; Stevanović, G.; Marinović, S.; Mojović, Z.; Banković, P.; Radulović, K.; Jović-Jovičić, N. 2023. Ciprofloxacin adsorption onto a smectite-chitosan-derived nanocomposite obtained by hydrothermal synthesis. *Water*, 15(1): 2608.
- [100] Bocourt, M., Cruz, J., Bada, N., Peniche, C. 2008. Síntesis y caracterización de hidrogeles biocompatibles interpenetrados de quitosana y poliacrilamida. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, 39(2): 70-74.
- [101] Caykara, T. 2004. Effect of maleic acid content on network structure and swelling properties of poly(N-Isopropylacrylamide-co-maleic acid) polyelectrolyte hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 92(2): 763-769.
- [102] Khare, A., Peppas, N. 1995. Swelling/deswelling of anionic copolymer gels. *Biomaterials*, 16(7): 559-567.
- [103] Kim, B., La Flamme, K., Peppas, N. 2003. Dynamic swelling behavior of pH-sensitive anionic hydrogels used for protein delivery. *Journal of Applied Polymer Science*, 89(6): 1606-1613.
- [104] Katime, I., Katime, O., Katime, D. 2004. *Los materiales inteligentes de este milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones*. Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco. Bilbao, España.
- [105] Karadag, E., Saraydin, D. 2002. Swelling of superabsorbent acrylamide/sodium acrylate hydrogels prepared using multifunctional crosslinkers. *Turkish Journal of Chemistry*, 26(6): 863-875.

- [106] Park, JH., Shin, HJ., Kim, MH., Kim, JS., Kang, N., Lee, JY., Kim, KT., Lee, JI., Kim, DD. 2016. Application of montmorillonite in bentonite as a pharmaceutical excipient in drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 46(1): 363-375.
- [107] Carrasquillo, A., Bruland, G., Mackay, A., Vasudevan, D. 2008. Sorption of ciprofloxacin and oxytetracycline zwitterions to soils and soil materials: influence of compound structure. *Environmental Science and Technology*, 42(1): 7634-7642.
- [108] Vasudevan, D., Bruland, G., Torrance, B., Upchurch, V., Mackay, A. 2009. pH-dependent ciprofloxacin sorption to soils: interaction mechanisms and soil factors influencing sorption. *Geoderma*, 151(4): 68-76.
- [109] Wang, J., Wu, W., Lin, Z. 2008. Kinetics and thermodynamics of the water sorption of 2-hydroxyethylmethacrylated/styrene copolymer hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 109(5): 3018-3023.
- [110] Peniche, C., Argüelles, W., Davidenko, N., Sastre, R., Galardo, A., San Román, J. 1999. Self-curing membranes of chitosan/PAA IPNs obtained by radical polymerization: preparation, characterization and interpolymer complexation. *Biomaterials*, 20(1): 1869-1878.
- [111] Chávez, A., Colina, M., Valbuena, A., López, A. 2012. Obtención y caracterización de películas de quitosano elaborado a partir de los desechos de la industria cangrejera. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 13(3): 77-88.
- [112] Tan, Z., Tan, F., Zhao, L., Li, J. 2012. The synthesis, characterization and application of ciprofloxacin complexes and its coordination with copper, manganese and zirconium ions. *Journal of Crystallization Process and Technology*, 2(2): 55-63.
- [113] Suhasini, M., Sailatha, E., Gunasekaran, S. 2014. Qualitative and quantitative analysis on ciprofloxacin hydrochloride. *International Journal of Biology, pharmacy and Allied Sciences*, 3(11): 2548-2560.
- [114] Durgapal, S., Mukhopadhyay, S., Goswami, L. 2016. Preparation, characterization and evaluation of floating microparticles of ciprofloxacin. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 9(1): 1-8.

APÉNDICES

APÉNDICE A

COMPORTAMIENTO Y CINÉTICA DE HINCHAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE HG EN AGUA DESIONIZADA

Tabla A1. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm.

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,0000	0,00	0,000	-----
5	1,6667	55,28	0,356	14,0447
10	3,3333	86,30	0,463	21,5879
20	6,6667	129,28	0,564	35,4705
30	10,0000	179,85	0,643	46,6809
40	13,3333	236,80	0,703	56,8920
50	16,6667	285,16	0,740	67,5340
60	20,0000	336,13	0,771	77,8503
90	30,0000	425,37	0,810	111,1582
120	40,0000	502,57	0,834	143,8771
150	50,0000	562,27	0,849	176,6778
180	60,0000	613,67	0,860	209,3317
240	80,0000	684,39	0,873	275,0676
300	100,0000	734,83	0,880	340,8260
1440	480,0000	877,44	0,898	1604,1138
2880	960,0000	879,95	0,898	3207,2926
4320	1440,0000	881,65	0,898	4809,9898

A2. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/Q.

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,1001	0,00	0,0000	-----
5	0,1501	50,00	0,3333	15,0000
10	0,1801	80,01	0,4445	22,4979
20	0,2234	123,25	0,5521	36,2270
30	0,2616	161,39	0,6174	48,5882
40	0,3033	203,06	0,6700	59,6982
50	0,3467	246,47	0,7114	70,2865
60	0,3973	297,00	0,7481	80,2019
90	0,5165	416,12	0,8062	111,6282
120	0,6183	517,92	0,8382	143,1695
150	0,7021	601,67	0,8575	174,9308
180	0,7779	677,38	0,8714	206,5729
240	0,8970	796,37	0,8884	270,1368
300	0,9931	892,41	0,8992	333,6170
1440	1,5175	1416,52	0,9341	1541,6574
2880	1,5573	1456,30	0,9357	3077,7620
4320	1,5669	1465,82	0,9361	4614,7150

Tabla A3. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/MMT.

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,1000	0,0000	0,0000	-----
5	0,1535	53,4822	0,3485	14,3489
10	0,1809	80,8397	0,4470	22,3702
20	0,2187	118,5938	0,5425	36,8643
30	0,2538	153,7488	0,6059	49,5124
40	0,2921	192,0360	0,6576	60,8294
50	0,3273	227,1576	0,6943	72,0111
60	0,3612	261,0463	0,7230	82,9844
90	0,4421	341,9527	0,7737	116,3194
120	0,5066	406,4312	0,8025	149,5253
150	0,5592	458,9803	0,8211	182,6811
180	0,6055	505,2649	0,8348	215,6249
240	0,6775	577,3076	0,8524	281,5723
300	0,7329	632,6891	0,8635	347,4167
1440	0,9816	881,2396	0,8981	1603,4062
2880	0,9852	884,8384	0,8985	3205,4832
4320	0,9862	885,8714	0,8986	4807,6554

Tabla A4. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/Q/MMT (1 %).

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,1000	0,0000	0,0000	-----
5	0,1458	45,7847	0,3141	15,9207
10	0,1743	74,2752	0,4262	23,4634
20	0,2140	113,9620	0,5326	37,5497
30	0,2514	151,3162	0,6021	49,8260
40	0,2885	188,4039	0,6533	61,2310
50	0,3215	221,3595	0,6888	72,5877
60	0,3600	259,8800	0,7221	83,0876
90	0,4428	342,6858	0,7741	116,2631
120	0,5247	424,5252	0,8094	148,2669
150	0,5903	490,1366	0,8305	180,6037
180	0,6335	533,2889	0,8421	213,7528
240	0,7334	633,1889	0,8636	277,9034
315	0,8312	730,9230	0,8797	358,0962
1455	1,2974	1196,9677	0,9229	1576,5572
2895	1,3385	1238,0540	0,9253	3128,8347
4335	1,3520	1251,5495	0,9260	4681,3706

Tabla A5. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/Q/MMT (5 %).

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,1001	0,0000	0,0000	-----
5	0,1414	41,2725	0,2921	17,1146
10	0,1682	68,1213	0,4052	24,6797
20	0,2063	106,1292	0,5149	38,8449
30	0,2388	138,6409	0,5810	51,6386
40	0,2672	166,9887	0,6255	63,9537
50	0,3046	204,4304	0,6715	74,4582
60	0,3486	248,3344	0,7129	84,1610
90	0,4614	361,0926	0,7831	114,9244
135	0,6002	499,7668	0,8333	162,0126
185	0,7197	619,2538	0,8610	214,8747
215	0,7773	676,7488	0,8713	246,7695
275	0,8706	770,0200	0,8851	310,7134
335	0,9379	837,2418	0,8933	375,0123
1475	1,1199	1019,1872	0,9106	1619,7232
2915	1,1484	1047,6016	0,9129	3193,2546
4355	1,1549	1054,0973	0,9134	4768,1497

Tabla A6. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/Q/MMT (10 %).

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,1000	0,0000	0,0000	-----
5	0,1446	44,6000	0,3084	16,2108
10	0,1689	68,8667	0,4078	24,5208
20	0,2065	106,5000	0,5157	38,7793
30	0,2435	143,4667	0,5893	50,9108
40	0,2962	196,2000	0,6624	60,3874
50	0,3458	245,7667	0,7108	70,3445
60	0,3915	291,5000	0,7446	80,5832
90	0,4982	398,2333	0,7993	112,5998
120	0,5804	480,3667	0,8277	144,9809
150	0,6426	542,6000	0,8444	177,6447
180	0,6911	591,0667	0,8553	210,4534
240	0,7552	655,2000	0,8676	276,6300
300	0,7942	694,2333	0,8741	343,2131
1440	0,9048	804,8000	0,8895	1618,9264
2880	0,9199	819,9333	0,8913	3231,2481
4320	0,9260	826,0000	0,8920	4843,0024

APÉNDICE B

CÁLCULO DE LA CONSTANTE DE RAPIDEZ DE HINCHAMIENTO (k) Y EL CONTENIDO DE AGUA EN EQUILIBRIO (W_{∞}) DE CADA MUESTRA DE HG EN AGUA DESIONIZADA.

Empleando los datos presentados en las tablas mostradas anteriormente (apéndice A) y la ecuación propuesta por Schott para cinéticas de segundo orden (ecuación 6), se trazaron graficas de t/W en función de t para cada muestra de HG (figura 65), las cuales dieron como resultado una serie de rectas.

$$\frac{t}{W} = \frac{1}{W_{\infty}} t + \frac{1}{k \times W_{\infty}^2} \quad (6)$$

A partir del valor de la pendiente (m) se obtuvo el valor de W_{∞} y a través del valor obtenido para el intercepto con el eje "y" (b) se obtuvo el valor de la constante k :

$$\begin{aligned} \text{(i)} \quad m &= \frac{1}{W_{\infty}} \longrightarrow W_{\infty} = \frac{1}{m} \\ \text{(ii)} \quad b &= \frac{1}{k \times W_{\infty}^2} \longrightarrow k = \frac{1}{b \times W_{\infty}^2} \end{aligned}$$

Tabla B1. Valores de los parámetros cinéticos W_{∞} y k , obtenidos para cada muestra de HG en agua desionizada.

HG	m	b	W_{∞}	k
PAAm	1,1106	9,6527	0,9004	0,1284
PAAm/Q	1,0646	13,55	0,9393	0,0842
PAAm/MMT	1,109	13,556	0,9017	0,0914
PAAm/Q/MMT (1 %)	1,0758	16,042	0,9295	0,0727
PAAm/Q/MMT (5 %)	1,0911	13,899	0,9165	0,0862
PAAm/Q/MMT (10 %)	1,1181	11,278	0,8944	0,1114

APÉNDICE C

DETERMINACIÓN DEL TIPO DE DIFUSIÓN PRESENTADA POR LAS MUESTRAS DE HG EN AGUA DESIONIZADA

Para determinar el tipo de difusión de agua en los HG, se aplicó la expresión de la ley de potencia (ecuación 9):

$$\frac{W_t}{W_\infty} = k' t^n \quad (9)$$

El cálculo del exponente n y la constante k' se logró representando los datos experimentales en gráficos logarítmicos (figura 66), de acuerdo con la ecuación 10, y estimando los valores de las pendientes e interceptos de las rectas obtenidas mediante funciones lineales.

$$\ln\left(\frac{W_t}{W_\infty}\right) = \ln k' + n \ln t \quad (10)$$

Tomando en cuenta la ecuación anterior y las gráficas de $\ln (W_t/W_\infty)$ vs $\ln t$ (figura 66), se obtuvieron los valores de la constante k' a partir de los interceptos en el eje "y" (b), además, la pendiente (m) de cada recta arrojó directamente el valor del exponente n para cada muestra de HG:

$$(i) \quad m = n$$

$$(ii) \quad b = \ln k' \longrightarrow k' = e^b$$

Tabla C1. Valores obtenidos para la constante k' y el exponente difusional "n" de cada muestra de HG en agua desionizada.

HG	m	b	k'	n
PAAm	0,3223	-1,4287	0,2396	0,3223
PAAm/Q	0,3187	-1,5096	0,2210	0,3187
PAAm/MMT	0,2911	-1,3908	0,2489	0,2911
PAAm/Q/MMT (1 %)	0,3295	-1,5691	0,2082	0,3295
PAAm/Q/MMT (5 %)	0,3484	-1,6542	0,1912	0,3484
PAAm/Q/MMT (10 %)	0,3593	-1,6279	0,1963	0,3593

Tabla C2. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y n del HG de PAAm en agua desionizada.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/W ∞	Ln Wt/W ∞
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,3964	-0,9254
10	2,3026	0,5158	-0,6621
20	2,9957	0,6278	-0,4655
30	3,4012	0,7156	-0,3347
40	3,6889	0,7828	-0,2448

Tabla C3. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y n del HG de PAAm/Q en agua desionizada.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/W ∞	Ln Wt/W ∞
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,3561	-1,0326
10	2,3026	0,4748	-0,7448
20	2,9957	0,5897	-0,5281
30	3,4012	0,6596	-0,4162
40	3,6889	0,7157	-0,3344
50	3,9120	0,7599	-0,2746
60	4,0943	0,7991	-0,2242

Tabla C4. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y n del HG de PAAm/MMT en agua desionizada.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/W ∞	Ln Wt/W ∞
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,3878	-0,9473
10	2,3026	0,4975	-0,6982
20	2,9957	0,6038	-0,5046
30	3,4012	0,6743	-0,3941
40	3,6889	0,7318	-0,3122
50	3,9120	0,7727	-0,2578
60	4,0943	0,8046	-0,2174

Tabla C5. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y n del HG de PAAm/Q/MMT (1 %) en agua desionizada.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/W ∞	Ln Wt/W ∞
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,3392	-1,0813
10	2,3026	0,4602	-0,7760
20	2,9957	0,5752	-0,5531
30	3,4012	0,6502	-0,4305
40	3,6889	0,7055	-0,3489
50	3,9120	0,7439	-0,2959
60	4,0943	0,7798	-0,2487

Tabla C6. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y n del HG de PAAm/Q/MMT (5 %) en agua desionizada.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/W ∞	Ln Wt/W ∞
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,3199	-1,1399
10	2,3026	0,4436	-0,8128
20	2,9957	0,5637	-0,5732
30	3,4012	0,6361	-0,4524
40	3,6889	0,6848	-0,3786
50	3,9120	0,7352	-0,3076
60	4,0943	0,7806	-0,2478

Tabla C7. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y n del HG de PAAm/Q/MMT (10 %) en agua desionizada.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/W ∞	Ln Wt/W ∞
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,3458	-1,0620
10	2,3026	0,4572	-0,7827
20	2,9957	0,5782	-0,5479
30	3,4012	0,6606	-0,4146
40	3,6889	0,7426	-0,2976
50	3,9120	0,7968	-0,2271

APÉNDICE D

COMPORTAMIENTO Y CINÉTICA DE HINCHAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE HG EN LA SOLUCIÓN DE CPF

Tabla D1. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm.

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,0991	0,0000	0,0000	-----
5	0,1653	66,8012	0,4005	12,4849
10	0,1979	99,6973	0,4992	20,0304
20	0,245	147,2250	0,5955	33,5846
30	0,3018	204,5409	0,6716	44,6670
40	0,3555	258,7286	0,7212	55,4602
50	0,4018	305,4490	0,7534	66,3693
60	0,4441	348,1332	0,7769	77,2348
90	0,5414	446,3169	0,8170	110,1650
120	0,6155	521,0898	0,8390	143,0287
150	0,6745	580,6256	0,8531	175,8342
180	0,7228	629,3643	0,8629	208,6003
240	0,7946	701,8163	0,8753	274,1970
300	0,8412	748,8396	0,8822	340,0620
1440	0,968	876,7911	0,8976	1604,2352
2880	0,9777	886,5792	0,8986	3204,8441
4320	0,9776	886,4783	0,8986	4807,3216

D2. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/Q.

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,097	0,0000	0,0000	-----
5	0,1536	58,3505	0,3685	13,5689
10	0,1828	88,4536	0,4694	21,3054
20	0,221	127,8351	0,5611	35,6452
30	0,2562	164,1237	0,6214	48,2789
40	0,2919	200,9278	0,6677	59,9076
50	0,3235	233,5052	0,7002	71,4128
60	0,3543	265,2577	0,7262	82,6195
90	0,4231	336,1856	0,7707	116,7709
120	0,4823	397,2165	0,7989	150,2102
150	0,5297	446,0825	0,8169	183,6261
180	0,5727	490,4124	0,8306	216,7038
240	0,6427	562,5773	0,8491	282,6608
300	0,6898	611,1340	0,8594	349,0891
1440	1,017	948,4536	0,9046	1591,8261
2880	1,0901	1023,8144	0,9110	3161,3010
4320	1,1128	1047,2165	0,9128	4732,5222

Tabla D3. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/MMT.

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,0998	0,0000	0,0000	-----
5	0,1635	63,8277	0,3896	12,8336
10	0,1953	95,6914	0,4890	20,4503
20	0,2387	139,1784	0,5819	34,3701
30	0,2802	180,7615	0,6438	46,5965
40	0,3224	223,0461	0,6904	57,9335
50	0,3578	258,5170	0,7211	69,3411
60	0,3919	292,6854	0,7453	80,4998
90	0,4727	373,6473	0,7889	114,0869
120	0,5412	442,2846	0,8156	147,1319
150	0,5972	498,3968	0,8329	180,0965
180	0,6463	547,5952	0,8456	212,8710
240	0,7234	624,8497	0,8620	278,4092
300	0,7816	683,1663	0,8723	343,9132
1440	1,0291	931,1623	0,9030	1594,6454
2880	1,0403	942,3848	0,9041	3185,6077
4320	1,0385	940,5812	0,9039	4779,2905

Tabla D4. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/Q/MMT (1 %).

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,0989	0,0000	0,0000	-----
5	0,1489	50,5561	0,3358	14,8900
10	0,1739	75,8342	0,4313	23,1867
20	0,2122	114,5602	0,5339	37,4581
30	0,2461	148,8372	0,5981	50,1563
40	0,2797	182,8109	0,6464	61,8805
50	0,3118	215,2679	0,6828	73,2269
60	0,3407	244,4894	0,7097	84,5409
90	0,4109	315,4702	0,7593	118,5288
120	0,4686	373,8119	0,7889	152,1017
150	0,5163	422,0425	0,8084	185,5414
180	0,5589	465,1163	0,8230	218,7000
300	0,679	586,5521	0,8543	351,1464
1440	1,0596	971,3852	0,9067	1588,2419
2880	1,1378	1050,4550	0,9131	3154,1669
4320	1,1708	1083,8220	0,9155	4718,5894

Tabla D5. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/Q/MMT (5 %).

Tiempo (min)	m_t	% H	W	t/W
0	0,097	0,0000	0,0000	-----
5	0,1383	42,5773	0,2986	16,7433
10	0,1598	64,7423	0,3930	25,4459
20	0,191	96,9072	0,4921	40,6383
30	0,2162	122,8866	0,5513	54,4128
40	0,2448	152,3711	0,6038	66,2517
50	0,2719	180,3093	0,6433	77,7301
60	0,2989	208,1443	0,6755	88,8262
90	0,3606	271,7526	0,7310	123,1184
120	0,4114	324,1237	0,7642	157,0229
150	0,4541	368,1443	0,7864	190,7449
180	0,4903	405,4639	0,8022	224,3936
300	0,5923	510,6186	0,8362	358,7523
1440	0,8341	759,8969	0,8837	1629,4994
2880	0,8759	802,9897	0,8893	3238,6596
4320	0,9022	830,1031	0,8925	4840,4173

Tabla D6. Datos utilizados para evaluar el comportamiento y la cinética de hinchamiento del HG de PAAm/Q/MMT (10 %).

Tiempo (min)	m_t	%H	W	t/W
0	0,0940	0,0000	0,0000	-----
5	0,1375	46,2766	0,3164	15,8046
10	0,1591	69,2553	0,4092	24,4393
20	0,1911	103,2979	0,5081	39,3615
30	0,2258	140,2128	0,5837	51,3961
40	0,259	175,5319	0,6371	62,7879
50	0,2886	207,0213	0,6743	74,1521
60	0,3145	234,5745	0,7011	85,5782
90	0,3759	299,8936	0,7499	120,0106
120	0,423	350,0000	0,7778	154,2857
150	0,4607	390,1064	0,7960	188,4510
180	0,4891	420,3191	0,8078	222,8246
300	0,5609	496,7021	0,8324	360,3984
1440	0,6616	603,8298	0,8579	1678,4778
2880	0,6873	631,1702	0,8632	3336,2953
4320	0,6971	641,5957	0,8652	4993,3212

APÉNDICE E

CÁLCULO DE LA CONSTANTE DE RAPIDEZ DE HINCHAMIENTO (k) Y EL CONTENIDO DE AGUA EN EQUILIBRIO (W_{∞}) DE CADA MUESTRA DE HG EN LA SOLUCIÓN DE CPF

Empleando los datos presentados en las tablas mostradas anteriormente (apéndice D) y la ecuación propuesta por Schott para cinéticas de segundo orden (ecuación 6), se trazaron graficas de t/W en función de t para cada muestra de HG (figura 71 y 72), las cuales dieron como resultado una serie de rectas.

$$\frac{t}{W} = \frac{1}{W_{\infty}} t + \frac{1}{k \times W_{\infty}^2} \quad (6)$$

A partir del valor de la pendiente (m) se obtuvo el valor de W_{∞} y a través del valor obtenido para el intercepto con el eje "y" (b) se obtuvo el valor de la constante k :

$$(iii) \quad m = \frac{1}{W_{\infty}} \longrightarrow W_{\infty} = \frac{1}{m}$$

$$(iv) \quad b = \frac{1}{k \times W_{\infty}^2} \longrightarrow k = \frac{1}{b \times W_{\infty}^2}$$

Tabla E1. Valores de los parámetros cinéticos W_{∞} y k , obtenidos para cada muestra de HG en agua desionizada.

HG	m	b	W_{∞}	k
PAAm	1,1101	9,3375	0,9008	0,1326
PAAm/Q	1,0919	16,81	0,9158	0,0714
PAAm/MMT	1,1026	12,734	0,9069	0,0961
PAAm/Q/MMT (1 %)	1,0884	18,671	0,9188	0,0639
PAAm/Q/MMT (5 %)	1,1164	20,633	0,8957	0,0608
PAAm/Q/MMT (10 %)	1,1527	15,488	0,8675	0,0863

APÉNDICE F

DETERMINACIÓN DEL TIPO DE DIFUSIÓN PRESENTADA POR LAS MUESTRAS DE HG EN LA SOLUCIÓN DE CPF

Para determinar el tipo de difusión de agua en los HG, se aplicó la expresión de la ley de potencia (ecuación 9):

$$\frac{W_t}{W_\infty} = k' t^n \quad (9)$$

El cálculo del exponente n y la constante k' se logró representando los datos experimentales en gráficos logarítmicos (figura 73), de acuerdo con la ecuación 10, y estimando los valores de las pendientes e interceptos de las rectas obtenidas mediante funciones lineales.

$$\ln\left(\frac{W_t}{W_\infty}\right) = \ln k' + n \ln t \quad (10)$$

Tomando en cuenta la ecuación anterior y las gráficas de $\ln (W_t/W_\infty)$ vs $\ln t$ (figura 66), se obtuvieron los valores de la constante k' a partir de los interceptos en el eje "y" (b), además, la pendiente (m) de cada recta arrojó directamente el valor del exponente n para cada muestra de HG:

$$(iii) \quad m = n$$

$$(iv) \quad b = \ln k' \longrightarrow k' = e^b$$

Tabla F1. Valores obtenidos para la constante k' y el exponente difusional "n" de cada muestra de HG en la solución de CPF.

HG	m	b	k'	n
PAAm	0,2811	-1,2507	0,2863	0,2811
PAAm/Q	0,2695	-1,3116	0,2694	0,2695
PAAm/MMT	0,2655	-1,2477	0,2872	0,2655
PAAm/Q/MMT (1 %)	0,3004	-1,4609	0,2320	0,3004
PAAm/Q/MMT (5 %)	0,3245	-1,5898	0,2040	0,3245
PAAm/Q/MMT (10 %)	0,3221	-1,5049	0,2220	0,3221

Tabla F2. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y n del HG de PAAm en solución de CPF.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/We	Ln Wt/We
0	-----	-----	-----
5	1,60943791	0,4457	-0,8082
10	2,30258509	0,5556	-0,5878
20	2,99573227	0,6627	-0,4115
30	3,40119738	0,7474	-0,2912
40	3,68887945	0,8026	-0,2199

Tabla F3. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y n del HG de PAAm/Q en solución de CPF.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/We	Ln Wt/We
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,4037	-0,9071
10	2,3026	0,5142	-0,6652
20	2,9957	0,6147	-0,4867
30	3,4012	0,6807	-0,3846
40	3,6889	0,7315	-0,3127
50	3,9120	0,7670	-0,2653
60	4,0943	0,7956	-0,2287

Tabla F4. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y n del HG de PAAm/MMT en solución de CPF.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/We	Ln Wt/We
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,4310	-0,8416
10	2,3026	0,5410	-0,6144
20	2,9957	0,6438	-0,4404
30	3,4012	0,7123	-0,3393
40	3,6889	0,7639	-0,2694
50	3,9120	0,7977	-0,2260

Tabla F5. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y W_{∞} del HG de PAAm/Q/MMT (1 %) en solución de CPF.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/We	Ln Wt/We
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,3668	-1,0030
10	2,3026	0,4711	-0,7527
20	2,9957	0,5832	-0,5392
30	3,4012	0,6533	-0,4257
40	3,6889	0,7060	-0,3481
50	3,9120	0,7458	-0,2933
60	4,0943	0,7752	-0,2546

Tabla F6. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y W_{∞} del HG de PAAm/Q/MMT (5 %) en solución de CPF.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/We	Ln Wt/We
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,3346	-1,0948
10	2,3026	0,4403	-0,8202
20	2,9957	0,5514	-0,5952
30	3,4012	0,6178	-0,4817
40	3,6889	0,6765	-0,3908
50	3,9120	0,7207	-0,3275
60	4,0943	0,7568	-0,2786

Tabla F7. Datos utilizados para determinar los valores de los parámetros k' y W_{∞} del HG de PAAm/Q/MMT (10 %) en solución de CPF.

Tiempo (min)	Ln t	Wt/We	Ln Wt/We
0	-----	-----	-----
5	1,6094	0,3657	-1,0060
10	2,3026	0,4730	-0,7488
20	2,9957	0,5873	-0,5322
30	3,4012	0,6747	-0,3935
40	3,6889	0,7364	-0,3060
50	3,9120	0,7794	-0,2492
60	4,0943	0,8104	-0,2102

APÉNDICE G

DETERMINACIÓN DEL GRADO DE DESACETILACIÓN DEL QUITOSANO UTILIZADO PARA LA REALIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE LOS HG SEMI-IPN Y SEMI-IPN HÍBRIDOS

El grado de desacetilación del Q empleado fue determinado utilizando espectroscopia FTIR. Para determinar el grado de desacetilación se utilizó el método de Brugnerotto y colaboradores, para ello, se tomó como banda de evaluación a la banda correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-N, localizada a 1322 cm^{-1} , para esta banda la línea base comprende la región localizada entre $1348\text{-}1276\text{ cm}^{-1}$. Por otra parte, se tomó como banda de referencia a la banda ubicada a 1420 cm^{-1} , relacionada con la vibración de tensión del enlace C-H, para esta banda la línea base comprende la región localizada entre $1478\text{-}1402\text{ cm}^{-1}$ [110]. Empleando el software SpectraGryph® para procesar y analizar el espectro obtenido para el Q, se obtuvieron las áreas correspondientes a la banda de evaluación y la banda de referencia (A_{1322} y A_{1420} , respectivamente) (figuras G1 y G2).

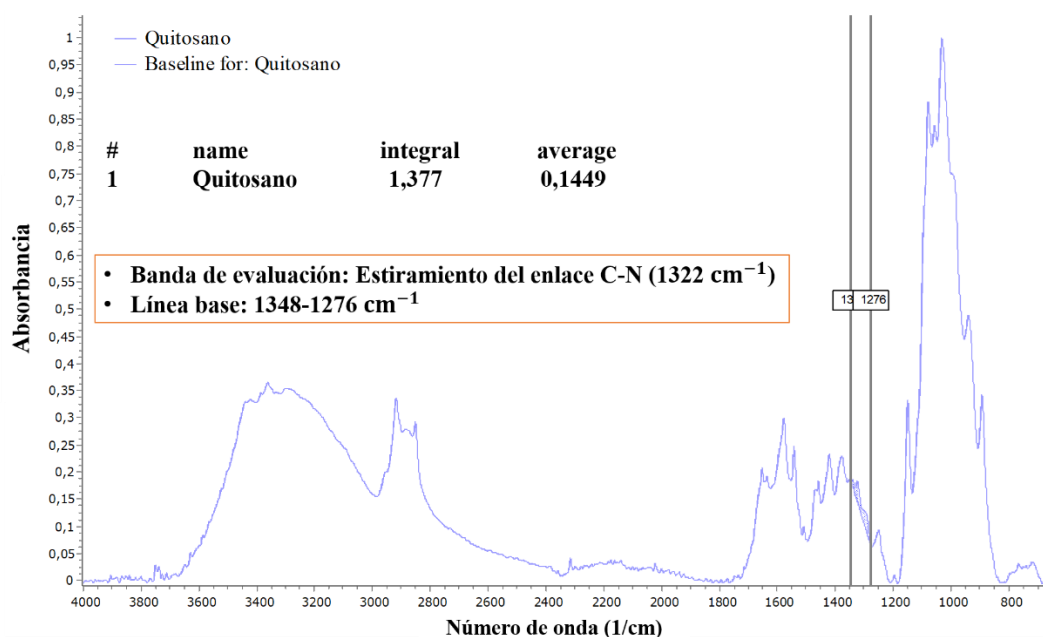


Figura G1. Cálculo del área de absorbancia de la banda de evaluación, empleando el software SpectraGryph®.

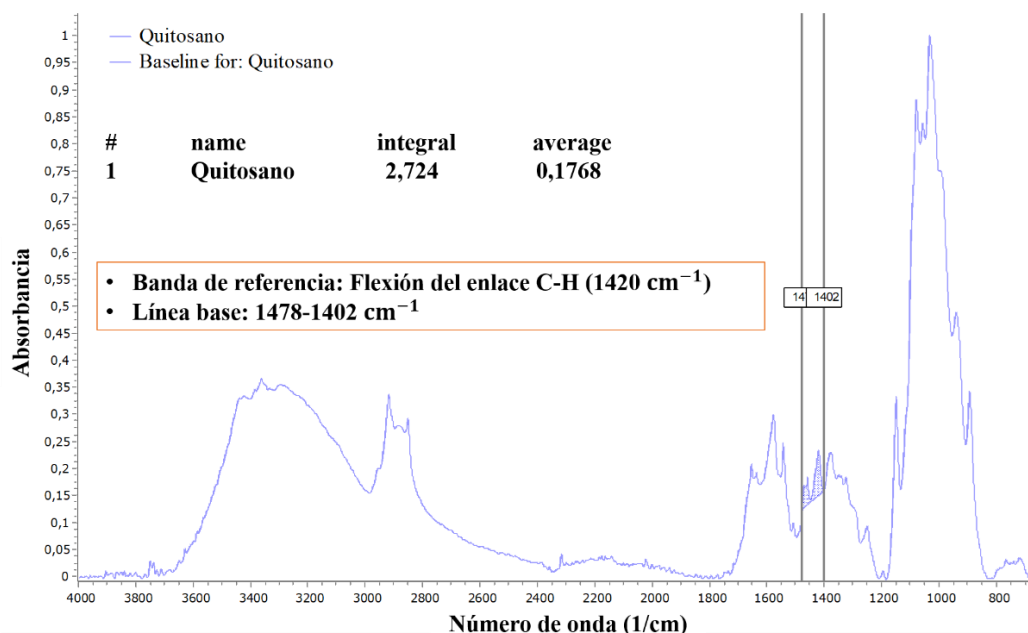


Figura G2. Cálculo del área de absorbancia de la banda de referencia, empleando el software SpectraGryph®.

El valor obtenido para las áreas de estas bandas de absorbancia fue utilizado en las expresiones matemáticas propuestas por Brugnerotto y colaboradores (ecuaciones 1 y 2), de esta forma, fue posible calcular el grado de acetilación, y posteriormente, el grado de desacetilación de las hojuelas de quitosano empleadas para la síntesis de los HG en estudio.

Empleando la relación propuesta por Brugnerotto y colaboradores, tenemos que:

$$\frac{A_{1322}}{A_{1420}} = 0.3822 + 0.03133 \text{ DA} \quad (1)$$

$$\frac{0.1449}{0.1768} = 0.3822 + 0.03133 \text{ DA}$$

$$0.8196 = 0.3822 + 0.03133 \text{ DA}$$

Despejando DA de la expresión anterior:

$$DA = \frac{0.8196 - 0.3822}{0.03133} = 13.96 \%$$

De esta forma, se pudo determinar que el quitosano utilizado presentaba un porcentaje de acetilación de 13.96 %. A partir de este resultado, fue determinado el porcentaje de desacetilación utilizando la siguiente expresión:

$$DD = 100 - DA \quad (2)$$

$$DD = 100 - 13.96 = 86.04 \%$$

Por lo tanto, para llevar a cabo esta investigación se utilizó quitosano con un grado de desacetilación de 86.04%. El valor obtenido coincide con el rango reportado por la empresa fabricante INNOVAQUITO (Edo. Zulia, Venezuela), la cual especifica que el porcentaje de desacetilación de las hojuelas de quitosano producidas por la empresa oscila entre 80 % y 95 % [111].

APÉNDICE H

ESPECTRO FTIR DEL FÁRMACO CPF

En el espectro FTIR de la ciprofloxacina se muestra en la figura H1.

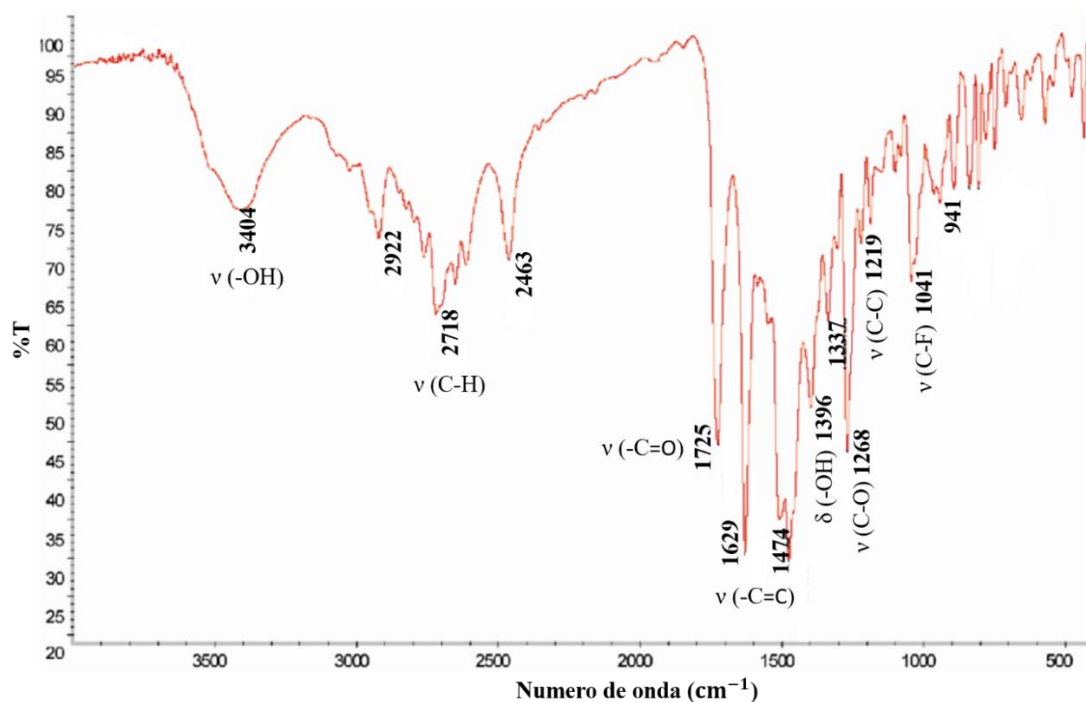


Figura H1. Espectro IR de la ciprofloxacina [128].

En este espectro se puede encontrar un pico característico prominente en la región comprendida entre $3600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$, que se puede asignar a la vibración de estiramiento del grupo -OH y a los enlaces de hidrógeno intermoleculares; el pico relacionado a la vibración de tensión del enlace N-H también se encuentra localizado dentro de esta misma región del espectro IR, pero fue menos prominente en comparación con la intensa banda provocada por la vibración de estiramiento del grupo hidroxilo. Las bandas localizadas entre $3000\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ se pueden relacionar con la vibración de estiramiento de los enlaces C-H presentes en los anillos aromáticos y alquenos cíclicos, el pico ubicado a aproximadamente 2900 cm^{-1} se puede asignar a la vibración de estiramiento de los enlaces C-H que conforman al grupo ciclopropilo. La banda ubicada a $1750\text{--}1700$

cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento de los grupos carbonilo presentes en la molécula. Las bandas ubicadas a 1629 y 1474 pueden ser atribuidas a la vibración de tensión de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ de los anillos aromáticos. La banda ubicada a 1440-1390 cm^{-1} representa la vibración de flexión de los enlaces $-\text{OH}$ y la banda localizada a 1320-1210 cm^{-1} sugirió una vibración de tensión de los enlaces $\text{C}-\text{O}$, ambos grupos conforman la fracción ácido carboxílico de la molécula de fármaco. Uno de los picos característicos de esta fluoroquinolona se relaciona con la vibración de tensión del enlace $\text{C}-\text{F}$, el cual se ubica a 1050-1000 cm^{-1} [112,113,114].

HOJAS DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	Estudio de hidrogeles híbridos obtenidos a partir de poliacrilamida, quitosano y montmorillonita para potenciales aplicaciones como sistema de administración de antibiótico
---------------	--

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código ORCID / e-mail	
Carpintero Y María L.	ORCID	
	e-mail	geugeniamaria@gmail.com
	e-mail	

Palabras o frases claves:

hidrogel
apósito para heridas
hinchamiento
antibacterial

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Área o Línea de investigación:

Área	Subáreas
Ciencias	Química
Línea de Investigación: Polímeros	

Resumen (abstract):

Resumen

En esta investigación se evaluaron las características y propiedades presentadas por diferentes formulaciones de hidrogel (HG) obtenidas a partir de poliacrilamida (PAAm), quitosano (Q) y montmorillonita (MMT), con el objetivo de analizar el efecto que tiene la incorporación de Q y MMT en las propiedades de absorción, porosidad e interacción con moléculas de fármaco. Todo esto con la finalidad de determinar su potencial eficacia como componente de apósitos para heridas y sistemas de administración del antibiótico ciprofloxacina (CPF). Para ello, se llevó a cabo la síntesis de HG convencional de PAAm, HG semi-IPN de PAAm/Q, HG híbrido de PAAm/MMT e HG semi-IPN híbridos compuestos de PAAm/Q/MMT, los cuales fueron preparados incorporando diferentes contenidos de MMT (1 %, 5 % y 10 %). Los componentes de partida, los HG sintetizados y los sistemas HG-CPF fueron caracterizados empleando espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). A partir de los espectros obtenidos se pudo corroborar que todos los componentes correspondientes a cada formulación de HG fueron incorporados en la red polimérica. A través de estos espectros, también fue posible confirmar la incorporación del fármaco en la matriz de cada formulación de HG. También, se evaluó el comportamiento de hinchamiento y la cinética de absorción de cada HG en agua desionizada y en solución del fármaco CPF (2 mg/ml), arrojando tendencias muy similares. En ambos medios de hinchamiento el HG semi-IPN de PAAm/Q (20 %) mostró el índice de hinchamiento más elevado, seguido del HG híbrido de PAAm/MMT (10 %) y finalmente el HG convencional de PAAm, el cual posee un índice de hinchamiento muy cercano al valor obtenido para el HG híbrido. Los HG semi-IPN híbridos, también mostraron la misma tendencia en ambos medios de hinchamiento, al incrementar el contenido de arcilla en la red polimérica se observó una disminución en el índice de hinchamiento de esta formulación de HG. A partir de los datos de absorción obtenidos experimentalmente, se logró determinar el coeficiente difusional n para cada muestra de HG, todos los valores de n calculados fueron inferiores a 0.5 ($n < 0,5$), lo cual indica que todos los HG presentan un mecanismo de difusión "menos Fickiano", que todavía se puede considerar del tipo Fickiano. Además, se utilizó microscopía óptica para estudiar las características morfológicas de cada HG. A partir de las micrografías obtenidas se pudo determinar que la incorporación de Q en la red polimérica ocasiona un aumento en el tamaño de los poros del HG, mientras que la incorporación de MMT en la red polimérica produce el efecto contrario, es decir, una disminución en el tamaño de poro. Por otra parte, las pruebas *in vitro* realizadas para evaluar la actividad antibacteriana de los sistemas HG-CPF contra las bacterias *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (ambas bacterias gram-negativas) y *Staphylococcus aureus* (bacteria gram-positiva) revelaron que todos los sistemas eran eficaces antimicrobianos contra los microorganismos probados.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código ORCID / e-mail										
Ramírez Arnaldo	ROL										
		CA		AS	X	TU		JU			
	ORCID										
	e-mail	arnaldoluisramirez@gmail.com									
e-mail											
Tenía Rita	ROL										
		CA		AS		TU		JU	X		
	ORCID										
	e-mail	rtenia@gamil.com									
e-mail											
Benítez José	ROL										
		CA		AS		TU		JU	X		
	ORCID										
	e-mail	benitezudo@gmail.com									
e-mail											

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2025	03	14

Lenguaje: SPA

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo
NSUTTG_CYML2025

Alcance:

Espacial: UNIVERSAL

Temporal: INTEMPORAL

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciatura en Química**Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciatura****Área de Estudio: Química****Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado: Universidad de Oriente**

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

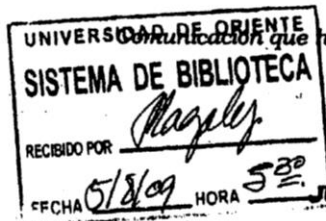
Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUAPEL
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 6/6

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009): “Los trabajos de grados son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y solo podrá ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Concejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Concejo Universitario, para su autorización”.



Br. Maria L. Carpintero Y.



Dr. Arnaldo L. Ramirez

Asesor