



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**EFFECTO DE PULSOS ULTRASÓNICOS A DIFERENTES  
FRECUENCIAS EN LA CINÉTICA DE INDUCCIÓN A  
GELACIÓN DEL POLOXÁMERO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
INGENIERO QUÍMICO**

**PRESENTA**

**URBANO LÓPEZ HANS EDSON**



**MÉXICO, Cd. Mx.**

**2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE: Profesor: ENRIQUE RODOLFO BAZUA RUEDA**

**VOCAL: Profesor: OCTAVIO MANERO BRITO**

**SECRETARIO: Profesor: LUIS MEDINA TORRES**

**1er. SUPLENTE: Profesor: MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD**

**2° SUPLENTE: Profesor: BLANCA ESTELA GARCÍA ROJAS**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Instituto de Investigaciones en Materiales y Facultad de Química, UNAM.**

**Asesor del tema:**

---

**Dr. Luis Medina Torres**

**Supervisor técnico:**

---

**Dr. Fausto Calderas García**

**SUSTENTANTE:**

---

**URBANO LÓPEZ HANS EDSON**

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), al Instituto de Investigación en Materiales (IIM), por el apoyo de las instalaciones, equipos, conocimientos y oportunidades brindadas para la realización de esta investigación y por la formación académica impartida.

A la Dra. Ma. Josefa Bernad-Bernad por el apoyo y todas las facilidades de poder brindarme el polímero de poloxámero así como su preparación en su Laboratorio, dentro de la Facultad de Química Conj F. (Se agradece el apoyo del Proyecto Conacyt No. 231008).

Al PAPIIT por el financiamiento otorgado para la realización del proyecto Técnicas reométricas para la determinación de colesterol y triglicéridos de la sangre en diferentes muestras biológicas. No. 1N118414.

Al Dr. Luis Medina Torres y Dr. Fausto Calderas García, por su paciencia y su tiempo, además de brindarme su confianza para realizar el presente trabajo. Sin mencionar al equipo de trabajo que me ayudo en el instituto de materiales y también de la ayuda por la Facultad de química.

Al Dr. Rubén Santiago Adame y al Dr. Leonardo Moreno, que además de tener la suficiente paciencia con migo, también tuvieron las sabias palabras para guiarme y trasmitirme sus conocimientos a lo largo del proyecto.

# INDICE

<b>Resumen</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Introducción</b> .....	<b>10</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Objetivos</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Marco Teórico</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Poloxámero F-127</b> .....	<b>13</b>
3.1.1 Propiedades fisicoquímicas de los Poloxámeros. ....	13
3.1.2 Proceso de micelización y gelación en disolución acuosa del P-127.....	16
<b>3.2 Gentamicina</b> .....	<b>16</b>
<b>3.3 Geles</b> .....	<b>19</b>
3.3.1 Propiedades reológicas de los geles .....	21
3.3.2 El punto de gelación. ....	22
<b>3.4 Reología</b> .....	<b>23</b>
3.4.1 Reometría.....	24
<b>3.5 Criterio de Winter – Chambon (Punto gel)</b> .....	<b>31</b>
<b>3.6 Características generales de las ondas ultrasónicas</b> .....	<b>33</b>
3.6.1 Propagación de las ondas.....	34
3.6.2 Propiedades de las ondas ultrasónicas.....	34
<b>3.7 Microscopia Electrónica de Barrido, (SEM)</b> .....	<b>35</b>
<b>4 Metodología</b> .....	<b>36</b>
<b>4.1 Materiales</b> .....	<b>37</b>
<b>4.2 Equipo experimental</b> .....	<b>37</b>
<b>4.3 Pruebas con ultrasonido</b> .....	<b>39</b>
<b>4.4 Mediciones reológicas en flujo de cizalla oscilatorio.</b> .....	<b>40</b>
<b>4.5 Criterio de Winter y Chambon</b> .....	<b>41</b>
<b>4.6 Pruebas con Microscopia Electrónica de Barrido, (SEM)</b> .....	<b>41</b>
<b>5 Resultados</b> .....	<b>42</b>
<b>5.1 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en las soluciones de poloxámero</b> .....	<b>42</b>
<b>5.2 Formación de geles mediante pulsos de ultrasonido y pruebas mecánicas dinámicas al flujo</b> <b>43</b>	
5.2.1 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en las soluciones de poloxámero y pulsos de ultrasonido a 40Hz.....	44

<b>5.3 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en las soluciones de poloxamero, y pulsos de ultrasonido a 60 Hz</b>	<b>46</b>
<b>5.4 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en los geles formados de poloxamero sin aplicación de ultrasonido</b>	<b>49</b>
<b>5.5 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en los geles formados.</b>	<b>50</b>
<b>5.6 Pruebas de relajación de esfuerzo</b>	<b>51</b>
5.6.1 Curvas maestras de las pruebas de relajación de esfuerzo .....	54
<b>5.7 Criterio de Winter y Chambon en el punto de gel, mediante flujo de cizalla oscilatoria</b>	<b>56</b>
<b>5.8 Microscopia Electrónica de Barrido, (SEM)</b>	<b>60</b>
<b>6 Conclusiones</b> .....	<b>61</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>61</b>
<b>Apéndice I</b> .....	<b>66</b>
<b>Consideraciones generales de Reología</b>	<b>66</b>

## Resumen

En este trabajo se estudió el comportamiento reológico en soluciones acuosas de un polímero (poloxámero) bajo el efecto de pulsos ultrasónicos, a fin de poder estimar la formación de un gel, y su uso potencial como sistemas de liberación *in situ*. En este trabajo se propone una nueva técnica reométrica en el que a la par con pulsos ultrasónicos son aplicados simultáneamente a un biopolímero en condiciones de flujo oscilatorio de pequeña amplitud de deformación en un reómetro de esfuerzos controlados. Las soluciones se analizaron en flujo de cizalla oscilatoria a una frecuencia constante en función del tiempo en un reómetro con y sin aplicación de ondas ultrasónicas, usando geometría de placas paralelas en un reómetro AR-1000 (TA Instruments) adaptado a un transductor de pulsos de ultrasonido. Las respuestas mecánicas de los geles inducidos por ultrasonido son sometidas a ensayos de pruebas de flujo de oscilatorio en función de la frecuencia, y pruebas de relajación instantáneas. Los resultados sugieren que estas técnicas novedosas producen geles de acuerdo con el criterio de Winter-Chambon.

## Tabla de Figuras

<b>Figura 3.1.</b> Estructura de los copolímeros EO-PO-EO (Hamley, 1998) .....	13
<b>Figura 3.2.</b> O-3-deoxi-4-C-metil-3-3-(metilamino)-B-L-arabinopirasol-(1-6)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradexi- $\alpha$ -D-eritro-hexapiranosil-(1-4)]-2-deoxi-d-estreptamina. (The merk Index, 1996) .....	17
<b>Figura 3.3.</b> Ilustración de la deformación producida entre placas paralelas cuando la placa superior, de área superficial A, se mueve en respuesta a la fuerza F. (Rojas, 2012).....	26
<b>Figura 3.4.</b> Curvas de una prueba oscilatoria en diferentes materiales en una prueba oscilatoria (Rao y Steffe, 1992).....	28
<b>Figura 3.5.</b> Respuesta de diferentes tipos de materiales en función del tiempo (b), cuando son sometidos a una deformación relativa $\gamma_0$ (a). (Orlando Rojas, 2012).....	31
<b>Figura 3.6.</b> Micrografías de la gelana al 1% con diferente concentración de iones (a) 4nM $\text{Ca}^{2+}$ , (b) 6mM $\text{Ca}^{2+}$ . (Mao et al., 2000).....	36
<b>Figura 4.1.</b> Reómetro modificado con el transductor de ultrasonido .....	38
<b>Figura 4.2.</b> Control de frecuencia para el ultrasonido .....	39
<b>Figura 5.1.a.</b> Espectro mecánico viscoelástico lineal (SAOS) para poloxámero en solución al 10% (p/v) sin gentamicina.....	42
<b>Figura 5.1.b.</b> Espectro mecánico viscoelástico lineal (SAOS) para poloxámero en solución al 10% (p/v) con gentamicina.....	43

<b>Figura 5.2.a.</b> Espectro mecánico dinámico a tiempos de barrido para Poloxámero F127 en solución sin gentamicina a 1 Hz frecuencia oscilatorias con aplicación de ultrasonido a frecuencias de 40 Hz y 75 W.....	<b>44</b>
<b>Figura 5.2.b.</b> Espectro mecánico dinámico de barrido para el Poloxámero F127 en solución con gentamicina a 1Hz con aplicación simultanea de ultrasonido a una frecuencia de 40 Hz y 75 W .....	<b>46</b>
<b>Figura 5.3.a.</b> Espectro mecánico dinámico a tiempos de barrido para una solución de Poloxámero F127 con gentamicina a 1Hz con aplicación simultánea de ultrasonido a una frecuencia de 60Hz .....	<b>47</b>
<b>Figura 5.3.b.</b> Espectro mecánico dinámico a tiempo de barrido para el Poloxámero F127 en solución sin gentamicina a 1 Hz con aplicación simultánea de ultrasonido a una frecuencia de 60 Hz.....	<b>48</b>
<b>Figura 5.4.</b> Espectro mecánico dinámico a tiempo de barrido para una solución de Poloxámero F127 en solución sin gentamicina a 1 Hz de frecuencia oscilatoria sin la aplicación de ultrasonido.....	<b>49</b>
<b>Figura 5.5.</b> Gel formado correspondiente a los datos de la Figura 5.2.b. En una geometría de plato rugoso. ....	<b>50</b>
<b>Figura 5.6.</b> Espectro mecánico dinámico lineal con respecto a la frecuencia en el gel, formado por pulsos ultrasonicos (Poloxámero F127 en solución sin gentamicina).....	<b>51</b>
<b>Figura 5.7.a.</b> Espectro de relajaciones de deformaciones instantáneas para el gel formado por ultrasonido a concentración al 10% (p/v) con gentamicina.....	<b>52</b>

<b>Figura 5.7.b.</b> Espectro de relajaciones de deformaciones instantáneas para el gel formado por ultrasonido a concentración al 10% (p/v) sin gentamicina.....	<b>53</b>
<b>Figura 5.8.a.</b> Curva maestra del espectro de relajaciones instantáneas a diferentes deformaciones sin gentamicina con concentración al 10% (p/v) (Datos de Fig. 5.7.b) .....	<b>55</b>
<b>Figura 5.8.b.</b> Curva maestra de espectro de relajaciones a diferentes deformaciones con gentamicina con concentración de poloxámero al 10% (p/v) (datos de Fig. 5.7.a).....	<b>55</b>
<b>Figura 5.9.a.</b> Espectro angular como una función de la frecuencia oscilatoria obtenida por los datos de SAOS, para espectros obtenidos en solución y gel. (Datos de figura 5.1.a) .....	<b>57</b>
<b>Figura 5.9.b.</b> Espectro angular como una función de la frecuencia oscilatoria obtenida para los datos SAOS, de espectro obtenidos en solución y gel. (Datos de Figura 5.1.b).....	<b>59</b>
<b>Figura 5.10.</b> Imagen de una prueba de Microscopia Electrónica de Barrido .....	<b>60</b>

## **Lista de Tablas**

<b>Tabla 3.1.</b> Poloámero F127, porcentajes aprobados por la FDA/Center for Drug Evaluation and Research, Office of Generic Drug, Division of Labeling and Program Support, Update Frequency: Quarterly, Data Through: September 30, 2006, Database Last Updated: October 5, 2006 .....	<b>15</b>
<b>Tabla 3.2.</b> Solubilidad del sulfato de gentamicina (Barnard E. Rosenkrantz, 1990).....	<b>18</b>
<b>Tabla 5.1.</b> Pendientes del espectro relajación para el gel formado con ultrasonido al 10% (p/v) con gentamicina.....	<b>53</b>

**Tabla 5.2.** Pendientes para el espectro de las relajaciones para el gel formado al 10% (p/v) sin gentamicina..... **54**

**Tabla 5.3.** Concentración y frecuencias de los puntos de gelación de 10% y 15% (p/v) (comparación de estos)..... **58**

**Tabla 5.4.** Tabla de concentración y frecuencia de poloxámero al 10% (p/v) con y sin gentamicina (comparación de los puntos de gel)..... **59**

## 1 Introducción

El Poloxámero F127 es un polímero con una cadena de polioxipropileno (PPO) y dos cadenas laterales hidrofílicas idénticas de polioxietileno (PEO), el cual tiene un peso molecular de 12,5 kDa, es un gel soluble que solidifica a temperatura corporal, estos geles se caracterizan por la capacidad de llevar una cantidad significativa de principios activos, son biodegradables, no tóxicos y estables mecánicamente al flujo, por lo cual son adecuados para ser utilizados como sistemas acarreadores en la liberación controlada con aplicaciones industriales, por ejemplo, en formulaciones farmacéuticas (S. Miyasaki, S. Takeuchi, 1984). En este trabajo este polímero se caracterizó reológicamente a la par con la aplicación de diferentes ondas ultrasónicas (40 y 60 Hz) a fin de inducir la formación de un gel, es decir que las cadenas del poloxámero se reacomoden y formen redes tridimensionales, que a condiciones sin ultrasonido y únicamente flujo no presentan un comportamiento típico de un gel. La aplicación y propagación del ultrasonido con flujo oscilatorio de pequeña amplitud de deformación provoca una serie de efectos específicos para la formación de redes en la formación de un gel que pueden ser empleados en aplicaciones farmacéuticas (Bardelang, 2009; Lu X., 2015; Mahapatra R., 2015). Estos geles pueden ser una alternativa interesante y prometedora para su aplicación en enfermedades oculares, especialmente cuando el fármaco debe exhibir su acción en un lugar específico después de cierto tiempo (por ejemplo, la córnea del ojo). El tratamiento típico en muchas ocasiones no es eficaz debido a los mecanismos de protección del ojo humano (la secreción lagrimal y el parpadeo) causan una rápida liberación del fármaco ya que el tiempo de contacto pre-corneal es muy corto por lo que la biodisponibilidad del agente en acción es menos, y como resultado, la probabilidad de cura de la enfermedad ocular es prolongada y necesita de ciertas formulaciones de líquidos que fluyan libremente a temperatura ambiente para permitir la administración fácilmente, y que experimente una

transición de fase para formar un gel débil cuando se exponga a la temperatura corporal. Además de que este debe ser capaz de resistir los esfuerzos del parpadeo del ojo, y sostener la liberación del fármaco en condiciones fisiológicas prolongadas. En este estudio, se empleó el poloxámero F127 (Pluronic-F127) a fin de inducir un gel con posibles aplicaciones fisiológicas. En la actualidad el tratamiento del glaucoma puede conllevar a cirugías, pero también se basa en la administración de fármacos del tipo de los betabloqueadores como el timolol, doxorrubicina y levobuntolol, así como inhibidores de la anhidrasa carbónica como la dorzolamina (Stamper, Robert, 2009; Cioffi G., 2012; H. T, Chen, C. GAU, 2009). Estos principios activos, se encuentran formulados por lo general en gotas oftálmicas, cuyo tiempo de contacto con el ojo es mínimo, lo que disminuye la biodisponibilidad y por lo tanto la eficacia del fármaco, además de una alta pérdida debido al parpadeo y al drenaje nasolacrimal (Cheng-Chung, 2012; I. M. Cavalho, 2012; B. Chiang, 2016). Así pues, una alternativa interesante y prometedora es la aplicación de este tipo de técnicas reométricas no convencionales en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que, entre otras cosas, buscan que los geles formados prolongan la liberación del fármaco ante determinados estímulos propios del medio patológico. Además, del uso de ciertos materiales poliméricos, posibilita la prolongación y la liberación del fármaco.

### **Justificación**

El Poloxamero F-127 induciendo en forma de gel a base de pulsos ultrasónicos y pruebas mecánicas al flujo, tiene posibilidades de aplicación industrial (por ejemplo, transportar un principio activo (gentamicina) en tratamientos oftálmicos), y capaz de resistir los esfuerzos mecánicos al flujo, y de sostener la liberación del fármaco a las condiciones fisiológicas.

## 2 **Objetivos**

### **Objetivos generales**

- Formar y caracterizar un gel a partir de un polímero mediante pulsos ultrasónicos y pruebas mecánicas al flujo. Las soluciones de polímero serán estudiadas a diferentes concentraciones, con y sin principio activo en la formación del gel.

### **Objetivos particulares**

- Encontrar la frecuencia óptima de gelación para formar un gel de poloxámero mediante la aplicación de pulsos de ultrasonido
- Medir simultáneamente a la formación del gel por ultrasonido, el cambio de la respuesta mecánica al flujo en la zona viscoelástica lineal, variando la concentración de polímero (10 y 15 %), con y sin principio activo.
- Evaluar el gel formado mediante pruebas de cizalla oscilatoria de pequeña amplitud de deformación (viscoelasticidad lineal), y pruebas de relajación de esfuerzos.
- Emplear el criterio de Winter y Chambon en flujo de cizalla oscilatoria para predecir el punto de gel.

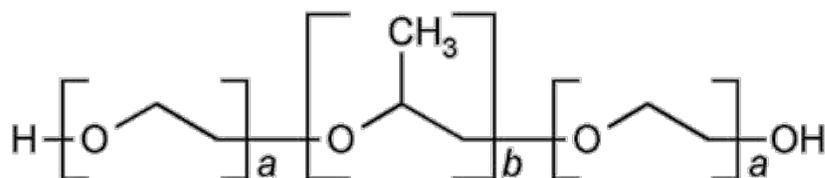
### **Hipótesis**

La formación de un gel de poloxámero se llevará a cabo a las mejores condiciones de frecuencia de ultrasonido, y su respuesta se verá reflejada en los cambios macroestructurales medidos a través de los módulos elástico ( $G'$ ) y viscoso ( $G''$ ) en función del tiempo en la zona viscoelástica lineal.

### 3 Marco Teórico

#### 3.1 Poloxámero F-127

Los poloxámeros están compuestos de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno ((EO)<sub>x</sub>(PO)<sub>y</sub>(EO)<sub>x</sub>). Dependiendo de las necesidades se puede controlar la longitud de las cadenas de EO y PO, aumentando respectivamente el carácter hidrofílico e hidrofóbico así como el peso molecular y la relación (x/y). Estos son copolímeros en tribloque del tipo ((EO)<sub>x</sub>(PO)<sub>y</sub>(EO)<sub>x</sub>), donde EO representa al óxido de etileno y PO al óxido de propileno, se clasifican como copolímeros polioxialquilenados. Son tensoactivos no iónicos; que se emplean en la industria farmacéutica como vehículos en diversas formas (oral, parental y de uso tópico). Su estructura se muestra en la Figura 3.1, este copolímero tiene dos nombres comerciales: Pluronic F-127® (BASF) o Synperonic® (ICI), (APHA, 2003; BASF, 2000; BASF, 2005).



**Figura 3.1.** Estructura de los copolímeros EO-PO-EO (Hamley, 1998).

##### 3.1.1 Propiedades fisicoquímicas de los Poloxámeros.

###### 1. Solubilidad

Al incrementa la porción de óxido de etileno respecto al tamaño del hidrófobo, la forma física de estos materiales cambia desde un líquido hasta una pasta. La solubilidad en agua de estos polímeros se incrementa de manera similar, variando desde la casi insolubilidad para aquellas moléculas de baja proporción de óxido de etileno hasta los que no exhiben un

punto de enturbiamiento aún por arriba de los 100°C. Los poloxámeros son solubles en disolventes aromáticos como benceno, tolueno y xileno; en acetona, alcohol isopropileno, etílico y disolventes clorados, pero insolubles en glicerol, etilenglicol y aceites minerales. Los elementos más hidrosolubles, F38 y F68, contienen un alto porcentaje de óxido de etileno y bajo peso molecular de óxido de propileno.

## **2. Balance Hidrófilo-Lipofilo, (HLB).**

En los Pluronic, existen elementos con porcentaje en peso de hasta el 80% de grupos hidrófobos, y por otra hay otros con 90% en peso de hidrófilo. De esta forma y dependiendo de la razón hidrófilo / hidrófobo en la molécula final, el material exhibe un HLB particular. El Balance Hidrófilo-Lipofilo (HLB), es un sistema de clasificación y selección de tensoactivos diseñado por Griffin (Griddin, 1949). En una escala arbitraria de cero a veinte se expresa el balance hidrófilo-lipófilo del tensoactivo, es decir el balance del tamaño y la fuerza de los grupos hidrófilos y lipófilos de la molécula. Los copolímeros que exhiben máxima humectación se ubica en la parte superior izquierda.

## **2. Viscosidad**

Las disoluciones de Pluronic aumentan en viscosidad al aumentar el peso molecular del polímero final. Se piensa que los Pluronic con buenas características de dispersión trabajan de tal forma que eliminan o reducen las cargas presentes en las superficies de las partículas aglomeradas. Lo anterior, puede ser explicado por la formación de un enlace molecular entre el tensoactivo y la superficie de las partículas mediante interacciones de van der Waals. Se ha reportado que en las series donde el hidrófobo se selecciona y el grupo

hidrofílico es variado cambiando el tamaño de la cadena de óxido de etileno, la acción dispersante óptima se presenta en una proporción específica de hidrófobo / hidrófilo (BASF, 2005).

### 3. Toxicidad, olor y sabor

Estas son características de máxima importancia en los vehículos que portan fármacos, los Poloxámeros presentan índices de toxicidad bajos y están aprobados por la FDA en una amplia variedad de aplicaciones (ver Tabla 3.1). Los poloxámeros como F-127 y el F68 presentan índices de toxicidad bajos.

Excipiente	Forma farmacéutica	%, y/o mg
<b>Pluronic F-127</b>	Solución oftálmica	0.2 %
	Solución oftálmica gotas	0.16%
	Polvo para suspensión oral	12.6%
	Solución oral	1%
	Tabletas orales	100 mg
	Tabletas orales con capa	106.7 mg
	Emulsión tópica	1%
	Gel tópico	15.5%

**Tabla 3.1.** Poloxámero 407, porcentajes aprobados por la FDA/Center for Drug Evaluation and Research, Office of Generic Drug, Division of Labeling and Program Support, Update Frequency: Quarterly, Data Through: September 30, 2006, Database Last Updated: October 5, (2006).

Estos tensoactivos forman geles claros y transparentes. Los copolímeros como el L64 o el P65 forman geles claros en concentraciones del orden de 60-90% en peso; otros como el P105 o el F108 requieren de 30 a 90% en peso de concentración para formar geles. Sin

embargo, el Poloxámero F-127 es el tensoactivo que presenta mejores características y ventajas para formular productos:

- Puede formar geles a concentraciones del 20% en peso.
- Muy baja toxicidad y sin efectos adversos en las membranas mucosas
- Buena estabilidad en fase de gel.
- Capacidad para solubilizar ciertas sustancias orgánicas insolubles en agua,
- Puede formar geles en combinación con otros agentes gelantes.
- La formulación de los geles reversibles depende de la temperatura y concentración.

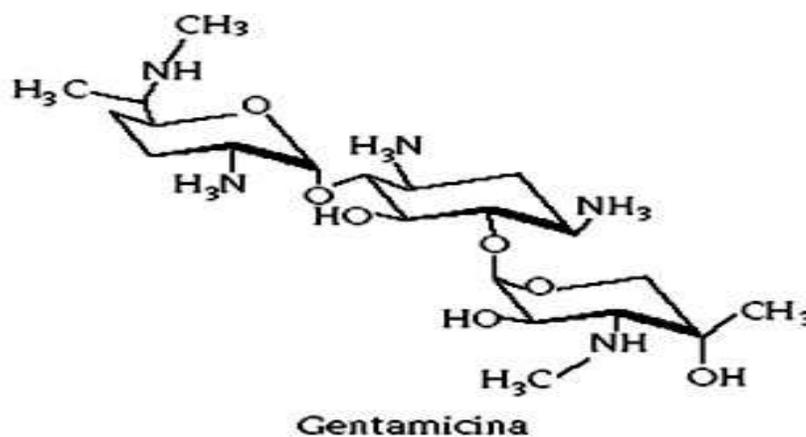
### **3.1.2 Proceso de micelización y gelación en disolución acuosa del P-127.**

Proceso de micelización y gelación en disoluciones acuosas de Poloxámero F127. Para una disolución de composición constante, el proceso de agregación del polímero P-127 (micelización) se promueve al incrementar la temperatura, transiciones a gel son atribuidas a cambios en la solvatación del bloque de poli-(óxido de propileno). Este proceso aumenta la viscosidad y la fracción volumétrica del polímero en la disolución. Finalmente, las micelas formadas se ordenan en una red cúbica y la disolución adquiere características de un fluido no-newtoniano (Vaughn and Nace, 1996). Estos copolímeros en función de su concentración forman geles termorreversibles. El P-127 puede autoensamblarse en dos estructuras cristalinas líquidas termodinámicamente estables: cúbica micelar y hexagonal. El intervalo de estabilidad de estas estructuras varía con el tipo de disolvente empleado (Vaughn, 1996; Martín, 1987).

### **3.2 Gentamicina**

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido que fue estudiado inicialmente por Weinstein y col., (1963), posteriormente fue aislado, purificado y caracterizado por Rosselot y colaboradores un año después, pero no fue hasta 1969 que se autorizó por la FDA (The Merck

Index, 1996). La gentamicina es un antibiótico que pertenece a los aminoglucósidos, los cuales consisten en dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa que, por lo común está en una posición central (Florey, Klaus, 1980). Este principio activo es una mezcla de Gentamicina (C<sub>1</sub>), Gentamicina (C<sub>2</sub>), y Gentamicina (C<sub>1A</sub>). La diferencia entre estos tres componentes reside en la presencia y en el número de grupos metilo, ligados al carbono (C6). En el C<sub>1</sub>, tanto R1 como R2 son CH<sub>3</sub>; en C<sub>2</sub>, R1 es CH<sub>3</sub> y R2 es H, y en C<sub>1A</sub>, tanto R1 como R2 son H, (Remington, 1998). Cada uno de estos componentes contiene un aminociclitol 2-deoxiestreptamina, y dos grupos aminos-azúcares adicionales, denominadas garosamida y purpurosamida, además cada componente consiste de cinco nitrógenos básicos, y requiere de cinco equivalentes de ácido sulfúrico por mol de gentamicina base, (Goodman & Gilman, 1996) (Ver Figura 3.2).



**Figura 3.2.** O-3-deoxi-4-C-metil-3-(metilamino)-B-L-arabinopiranosol-(1-6)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetraoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexapiranosil-(1-4)]-2-deoxi-d-estreptamina. (The merk Index, 1996).

El sulfato de Gentamicina es un polvo de color blanco, inoloro y estable a la luz, al aire y al calor; y funde con descomposición entre los 220 y los 240°C, (Rosenkrantz, 1990). El sulfato de Gentamicina es libremente soluble en agua, ácido clorhídrico 0.1N e hidróxido de sodio 0.1N, es insoluble en alcohol y en la mayoría de los disolventes orgánicos, (Rosenkrantz, 1990), así como los ya mencionados, podemos ver que en la siguiente tabla algunos disolventes que pueden ser utilizados frente al sulfato de gentamicina así como la temperatura y la concentración (p/v), (Ver Tabla 3.2.).

<b>Disolvente</b>	<b>Solubilidad a 28°C(mg/mL)</b>
<b>Etilenglicol</b>	>20
<b>Formamida</b>	>20
<b>Propolenglicol</b>	6.33
<b>Cloroformo</b>	0.68
<b>Metanol</b>	0.2
<b>Dimetilsulfóxido</b>	0.07
<b>Isopropanol</b>	0.05
<b>Acetona</b>	0.40
<b>Disulfuro de carbono</b>	0.03
<b>Piridina</b>	0.03
<b>Etil acetato</b>	0.03
<b>Benceno</b>	0.00
<b>Tetracloruro de Carbono</b>	0.00
<b>Isoctano</b>	0.00
<b>Dietiléter</b>	0.00

**Tabla 3.2.** Solubilidad del sulfato de gentamicina (Barnard E. Rosenkrantz, 1990).

Este medicamento, pertenece al grupo de medicamentos denominados antibióticos aminoglucósidos, que impiden el crecimiento y desarrollo de ciertas bacterias por inhibición de la síntesis proteica. La gentamicina está indicada en el tratamiento de infecciones localizadas en el sistema nervioso central (meningitis), tracto gastrointestinal (incluyendo peritonitis), aparato respiratorio inferior, piel, huesos y tejido subcutáneo, así como en casos de sepsis (estado infeccioso sistémico, que se caracteriza por gérmenes patógenos y sus toxinas en la sangre), infecciones de las válvulas cardíacas (endocarditis), infecciones en quemados e infecciones complicadas del aparato urinario. En ciertos tipos de infección, se le administrará este medicamento junto con otro antibiótico de adecuado espectro de acción. La gentamicina oftálmica es un antimicrobiano y antiinflamatorio indicado en el tratamiento de la inflamación ocular cuando se juzga necesario el uso concurrente de un agente antimicrobiano. También se recomienda para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas que involucran las estructuras superficiales del ojo cuando se sospecha, anticipa o confirma la presencia de infecciones bacterianas sensibles a este principio activo, como: conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis, meibomitis aguda y dacriocistitis (S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos, 2007). Está no debe de ser utilizada en caso de vaccinia, varicela, enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, infecciones por Mycobacterium o por hongos, tracoma o hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula (S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos, 2007).

### **3.3 Geles**

La farmacopea de los estados unidos mexicanos (FEUM, 2004), define a los geles como semisólidos que contienen principios activos y aditivos constituidos por macromoléculas dispersas. Los geles son una forma de la materia intermedia entre un sólido y un líquido,

transparentes u opacos y contienen un alto porcentaje de disolvente en relación con el material gelante. Los hidrogeles son estructuras basadas en redes poliméricas tridimensionales hidrofílicas, capaces de adsorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos sin disolverse o perder su integridad estructural. Los hidrogeles se parecen al tejido vivo más que ninguna otra clase de biomaterial sintético y esto es debido a su alto contenido de agua, que contribuye a su biocompatibilidad, y a su consistencia suave, similar al tejido natural, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión superficial. Se emplean en lentes de contacto, membranas para biosensores, materiales para piel artificial y como vehículos de principios activos, que pueden interactuar con la mucosa que recubre el tracto gastrointestinal, el colon, la vagina y la mucosa nasal y otras partes del cuerpo, gracias a su habilidad para prolongar sus tiempos de permanencia en el lugar de la administración, entre otras características. La aplicación biomédica más estudiada es su uso como vehículos para liberación de fármacos, (Vallet, 2000). El empleo de hidrogeles como sistema de administración de principios activos en una determinada zona del cuerpo depende en gran medida de su estructura polimérica. Los parámetros que permiten caracterizar dicha estructura son los siguientes:

1. La fracción volumétrica del polímero cuando éste se dilata debido a la presencia de agua o de cualquier fluido acuoso. Es la medida de la cantidad de fluido adsorbido y retenido por el hidrogel.
2. El peso molecular de la cadena polimérica entre dos entrecruzamientos consecutivos.
3. El tamaño de malla. Es la distancia correlativa entre dos entrecruzamientos o uniones adyacentes, la cual proporciona la medida del espacio disponible o accesible entre las cadenas macromoleculares para la difusión del principio activo.

### 3.3.1 Propiedades reológicas de los geles

La viscosidad o la fuerza del gel se incrementan al aumentar la densidad de interacciones entre las cadenas del polímero o la concentración y su peso molecular. Un aumento de temperatura puede disminuir la viscosidad aparente, dependiendo de las interacciones moleculares entre el polímero y el disolvente. Los geles pueden incrementar su viscosidad y elasticidad al aumentar la concentración del material gelante y en la presencia de aditivos como electrolitos, tensoactivos u otros componentes (Ricci, 2002). Los geles son semisólidos y presentan propiedades tanto de líquidos como de sólidos bajo esfuerzos. Los geles se pueden clasificar como materiales viscoelásticos. Bajo la aplicación de un esfuerzo cortante los líquidos fluyen mientras que los sólidos elásticos se deforman. Dependiendo de sus propiedades reológicas, los geles se clasifican en tres grupos: redes aglomeradas, geles fuertes y geles débiles (ejemplos: La goma de guar, ácido hialurónico y el agar). Algunos geles denominados fuertes son: el alginato de calcio, gelatina y la pectina. Los geles débiles son también redes aglomeradas, pero tiene interacciones moleculares específicas que aumentan su firmeza de tal forma que las propiedades de los geles débiles son intermedias entre las de los geles fuertes y las redes aglomeradas. Algunos geles débiles son: la goma de xantana y el carbomero.

El flujo asociado con las redes aglomeradas y los geles débiles puede ser medido con instrumentos de corte continuo como el viscosímetro de plato y el cono. Los sistemas reométricos caracterizan el comportamiento del gel sobre un amplio intervalo de rapidez de corte aplicadas. Se pueden presentar varios tipos de comportamientos. Es decir, si la viscosidad permanece constante, independientemente de la rapidez de corte el fluido es Newtoniano. Si la viscosidad aumenta con la rapidez de corte el fluido es dilatante, y si el comportamiento es inverso al dilatante el fluido es pseudoplástico. Puede presentarse también

que la viscosidad sea una función del tiempo de aplicación de esfuerzos cortantes. Cuando la viscosidad del material disminuye con el tiempo de aplicación del esfuerzo, se denomina tixotrópico, y cuando aumenta se denomina reopéctico. Por otro lado, las técnicas oscilatorias dinámicas inducen pequeñas deformaciones para determinar las propiedades viscoelásticas de los geles en la región lineal. Los instrumentos de cizallamiento oscilatorio producen pequeñas deformaciones con un corte oscilatorio sinusoidal para no alterar la microestructura del gel. Para un sólido elástico ideal, el esfuerzo y la deformación están en fase, mientras que, para un líquido ideal, tienen una diferencia de fase de  $90^\circ$ . Los materiales viscoelásticos, incluyendo a los geles, tienen ángulos de fase entre  $0$  y  $90^\circ$ . Los parámetros obtenidos a partir de estas pruebas oscilatorias son el módulo elástico o de almacenamiento, ( $G'$ ), el cual refleja las características de sólido, y el módulo viscoso o de pérdida, ( $G''$ ), que representa las características de líquido. El valor de estos módulos depende de la frecuencia de oscilación (Barichello, 1999).

### **3.3.2 El punto de gelación.**

La temperatura a la cual un material experimenta una transición de sus propiedades reológicas (elasticidad y viscosidad), desde un líquido hacia semisólidos. El punto de gelación depende de la temperatura y de la concentración del polímero que forma el gel y se determina mediante los métodos de calorimetría diferencial de barrido y Reometría, entre otros, dependiendo de la:

- **Concentración crítica de gelación:** concentración mínima debajo de la cual no ocurre una gelación macroscópica. Esta concentración depende de: las interacciones polímero

– polímero, polímero – disolvente, carácter hidrofílico – lipofílico, peso molecular y la flexibilidad de la cadena.

Las soluciones acuosas concentradas de copolímeros de bloques de poli-(oxietileno)-poli(oxipropileno)- poli(oxietileno) de peso molecular elevado, comercializado con el nombre de Poloxámero F-127 (Pluronic®), forman geles al calentarlos. Estos compuestos son anfifílicos, y muchos de ellos forman micelas con un núcleo hidrófobo constituido por los bloques de poli(oxipropileno) rodeados por una cubierta de cadena de poli(oxietileno) hidrófilas. Una solución acuosa de Poloxámeros a concentraciones del orden de 20%, se gelifica debido a que las micelas se condensan tanto que no pueden moverse. La gelificación es un proceso reversible y los geles vuelven al estado de sol al enfriarse.

### **3.4 Reología**

Los materiales complejos pueden verse sometidos a un gran número de diferentes tipos de fuerzas (Lewis, 1993). Los materiales, se pueden clasificar de acuerdo a su estado de agregación en sólidos, líquidos y gases. En estos tres estados encontramos dos tipos de comportamientos: el elástico (para el caso de los sólidos) por otro lado se encuentra el viscoso (para líquidos y gases) (Rosenthal, 2001). Ahora bien, en la clasificación de cada material y debido a que tiene un comportamiento reológico, se toman diferentes criterios para llevar a cabo este proceso. En la forma más general de clasificar el comportamiento de los materiales los divide en tres categorías (García – Rejón, 1981):

- ✓ Fluidos Newtonianos

- ✓ Sólido de Hooke
- ✓ Materiales Viscoelásticos

Para un líquido ideal o comportamiento viscoso los materiales empiezan a fluir a una cierta velocidad cuando se aplica un esfuerzo al material, y después de eliminar el esfuerzo mantienen la forma que tenían cuando se ha eliminado el esfuerzo. Los materiales tienen un comportamiento elástico o sólido en forma ideal puesto que se deforman inmediatamente en cierta extensión cuando se aplica un esfuerzo, y al concluir con dicho esfuerzo estos regresan a su forma original (Rosenthal, 2001).

### **3.4.1 Reometría**

Esta ciencia estudia la medición de las propiedades reológicas utilizando un reómetro, el cual es un aparato capaz de estimar los esfuerzos y las deformaciones aplicadas sobre un material. Estos aparatos deben diseñarse de tal forma que se pueda cumplir la condición de flujo homogéneo, o sea, que la rapidez de deformación se mantenga constante en toda la región de flujo. En la reometría se utiliza una gran diversidad de reómetros para la caracterización de materiales. Una clase de reómetros muy común son aquellos que miden los esfuerzos de fluidos complejos como función de la rapidez o la frecuencia de deformación. Dependiendo del tipo de flujo generado, los reómetros se pueden dividir cinemáticamente en cortantes y extensionales (C. Macosko, 1994), siendo los que más frecuentemente se utilizan en el laboratorio para caracterizar un material. A su vez, los reómetros cortantes se pueden dividir en:

- ✓ Reómetros que utilizan flujos por arrastre. Los de este tipo de reómetros el flujo cortante es generado entre dos superficies sólidas, una fija y la otra móvil.

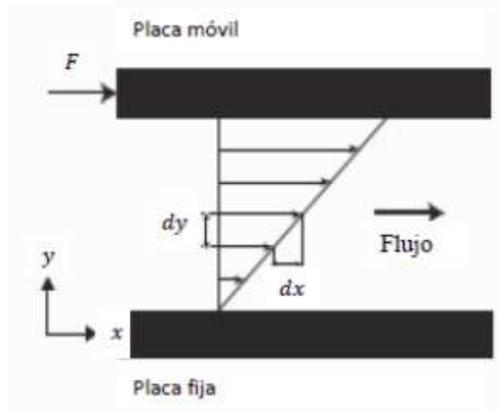
- ✓ Reómetros que utilizan flujo por diferencias de presión. En estos el flujo cortante es generado por una diferencia de presión sobre un canal cerrado.

Para generar flujo cortante, por arrastre o presión, los reómetros utilizan celdas o geometrías de flujo. Las geometrías pueden ser placas paralelas, cilindros concéntricos o también llamada geometría de Couette, cono y placa, tubo capilar o geometría circular de Poiseuille, geometría plana de Poiseuille, etc. Sin embargo, aunque la forma de las geometrías es diferente, el tipo que producen es cinemáticamente el mismo. Ello se debe a que los flujos generados son viscométricos (Winter y Chambon, 1986), O sea cada elemento del fluido experimenta un flujo cortante estacionario simple si se aplica una rapidez de corte constante en el tiempo.

### **Reometría en flujo cortante**

Los regímenes para caracterizar tales flujos, se realizaron bajo condiciones de flujo estacionario y oscilatorio. Para lograr un mejor entendimiento del flujo cortante podemos considerar un fluido contenido entre dos placas paralelas, una móvil y la otra fija, como se muestra en la Figura (3.3). La velocidad de la placa es suficientemente lenta para que podamos suponer que el fluido se mueve en delgadas capas planas hipótéticas que se deslizan una sobre otra. Si la placa superior se desplaza, ésta ejercerá una fuerza sobre la capa de fluido más cercana. Dependiendo de la fuerza que se aplique por unidad de área ( $F/A$ ), se producirá una deformación paralela a las capas del fluido. Entonces, la capa más alta del fluido se moverá con la velocidad de la placa superior, mientras la capa inferior permanecerá esencialmente inmóvil (debido a la condición de no deslizamiento). Las capas intermedias tendrán velocidades intermedias. Por lo tanto, se creará la diferencia de velocidad entre las capas adyacentes. Si  $dy$  es la distancia entre las capas y  $dV$  su diferencia de velocidades,

entonces podemos hablar de un gradiente de velocidades  $dV/dy$ . Todas las ecuaciones subsecuentes se desarrollan considerando un flujo laminar.



**Figura 3.3.** Ilustración de la deformación producida entre placas paralelas cuando la placa superior, de área superficial  $A$ , se mueve en respuesta a la fuerza  $F$ . (Rojas, 2012).

En este trabajo la reometría la geometría de cono y plato son las más empeladas, pues presenta una gran variedad de ventajas como de requerir de pequeñas cantidades del material en estudio, su rapidez de deformación es prácticamente constante y permite medir la diferencia de esfuerzo de manera confiable. Sin embargo, para este estudio se ocupó la geometría de placas paralelas, esta no genera un flujo homogéneo. En la geometría de placas paralelas la deformación no es constante, sin embargo, para este estudio se ocupó una geometría con placas rugosas; también existe una geometría de cilindros concéntricos la cual consta de un cilindro que, rota de forma oscilatoria, con un cilindro interior que está sujeto a una barra rígida de torque. Los errores más comunes en los reómetros, son el exceso de muestra pues esto provocará que el aparato requiera de más inercia. Este error es despreciable, sin embargo, la muestra puede ser lanzada al exterior de la geometría y se requerirá de mayor cizalla (Barnes, 1989). Mientras que, mencionando los cambios fisicoquímicos en la muestra,

pueden ser varios como la gelificación, endurecimiento, pérdida del disolvente y sedimentación. La evaporación del disolvente se puede evitar disminuyendo la superficie abierta del vaso que contiene la muestra, poniendo muestra en exceso y cubriendo el sistema de medida (Macosko, 1994).

### **Métodos experimentales de medida de propiedades viscoelásticas**

Existen pruebas donde se puede aplicar el estudio viscoelástico de los materiales para determinar la relación entre el esfuerzo, así como la deformación y el tiempo de respuesta. Estas se dividen en dos grandes categorías: Métodos estáticos y pruebas dinámicas:

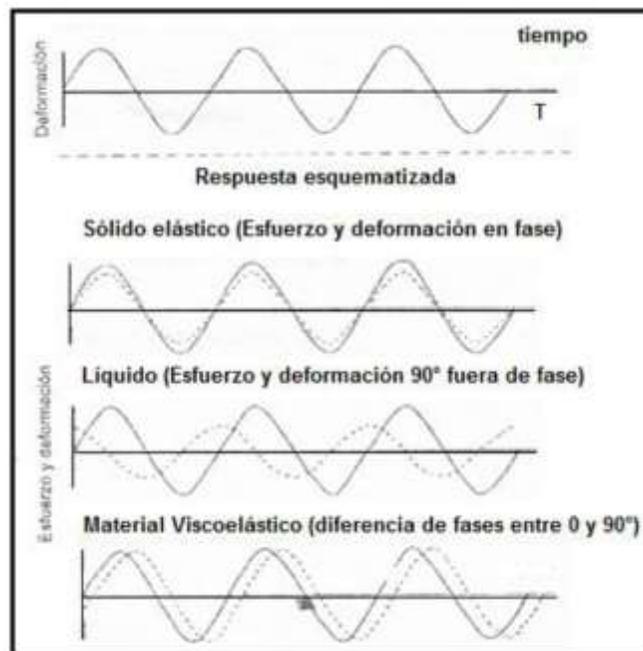
#### **✓ Métodos estáticos**

Dentro de las pruebas más importantes se incluyen las de fluencia y las de relajación de esfuerzos. En la primera, se aplica un esfuerzo (par de torsión) constante durante un cierto tiempo y se mide la deformación producida en función del tiempo. En las pruebas de relajación, se aplica una deformación que se mantiene constante durante cierto tiempo y se cuantifica el esfuerzo requerido para mantener la deformación, en función del tiempo (Lapasin y Pricl, 1995, Rao, 1992, citado en Adán, 2008).

#### **✓ Pruebas dinámicas**

También conocidas como pruebas de cizalla oscilatoria de pequeña amplitud (“small amplitude oscillatory shear o SAOS, por sus siglas en inglés”), debido a que deformaciones pequeñas son empleadas para mantener un comportamiento viscoelástico lineal. En éste tipo de pruebas la muestra se somete a un movimiento oscilatorio sinusoidal causando niveles de esfuerzo que son transmitidos a través del material (Van Vliet, 2001). El esfuerzo o la deformación aplicadas oscilan sinusoidalmente con el tiempo, con una frecuencia angular, ( $\omega$ ). Los ensayos dinámicos son muy adecuados para la caracterización con el tiempo de

materiales viscoelásticos no alterados. Ambos componentes, el elástico y el viscoso, se pueden obtener en un amplio intervalo de escalas de tiempo. La última se puede variar mediante la variación de la frecuencia angular, ( $\omega$ ). (La escala de tiempo del experimento es aproximadamente  $1/\omega$ ) (Rosenthal, 2001). Para estas pruebas son útiles los reómetros con geometría de doble placa, cono y placa, y los cilindros concéntricos colocándole el fluido de prueba en el espacio existente entre la unidad de medición (Van Vliet, 2001). Además, proveen un método no destructivo para determinar el comportamiento viscoso y elástico de los materiales miden como repuesta la deformación o el esfuerzo que pueden estar en fase con la señal impuesta (sólido elástico ideal), desfasado  $90^\circ$  (fluido viscoso ideal) o desfasado entre  $0 - 90^\circ$  (materiales viscoelásticos), (ver Figura 3.2). Los resultados son el módulo de almacenamiento  $G'$  (componente elástico), el módulo de pérdida  $G''$  (componente viscoso), (Reo y Steffe, 1992).



**Figura 3.4.** Curvas de una prueba oscilatoria en diferentes materiales en una prueba oscilatoria (Rao y Steffe, 1992).

Para un experimento en el que se aplica sinusoidalmente una deformación en cizalla ( $\gamma$ ) con una frecuencia angular  $\omega$ , la deformación viene dado por la ecuación (1):

$$\gamma(t) = \gamma_0 \text{sen}(\omega t) \quad (1)$$

En donde,  $\gamma_0$  es la amplitud máxima de deformación y  $\omega$  [1/s] es la frecuencia.

El esfuerzo en función del tiempo se representa por la ecuación (2):

$$\tau(t) = \tau_0 \text{sen}(\omega t + \delta) \quad (2)$$

Donde,  $\tau_0$  [Pa] es la amplitud máxima del esfuerzo y  $\delta$  [rad] es el ángulo de desfase.

Esta misma ecuación (2) puede ser representada como la suma de los componentes, en fase con la deformación y  $90^\circ$  fuera de la fase con la deformación de la siguiente manera:

$$\tau(t) = \gamma_0 [G'(\omega) \text{sen} \omega t + G''(\omega) \cos \omega t] \quad (3)$$

Donde  $G'(\omega)$  [Pa] es el módulo de almacenamiento o elástico y  $G''(\omega)$  [Pa] es el módulo de pérdida o módulo viscoso. En el caso de un sólido elástico ideal toda la energía es almacenada ( $\delta=0^\circ$ ,  $G^*=G'$  y  $G''=0$ ) y la deformación estará en fase con el esfuerzo. Para un líquido ideal toda la energía se disipa como calor ( $G'=0$ ,  $G''=G^*$ ) y la deformación no estará fuera de la fase  $90^\circ$  con el esfuerzo (ver Figura 3.2).

En un material viscoelástico bajo deformación, el módulo complejo ( $G^*$ ) se puede definir como:

$$G^* = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \quad (4)$$

O bien,

$$G^* = G'^2 + G''^2 \quad (5)$$

Donde  $G^*$ , es una medida de la resistencia que presenta el material a la deformación.

El componente elástico en fase se puede definir como:

$$G' = G^* \cos \delta = \left( \frac{\tau_0}{\gamma_0} \right) \cos \delta \quad (6)$$

Y el componente viscoso fuera de la fase se puede definir como:

$$G'' = G^* \sin \delta = \left( \frac{\tau_0}{\gamma_0} \right) \sin \delta \quad (7)$$

$$\tan \delta = \frac{G''(\omega)}{G'(\omega)} \quad (8)$$

Es importante resaltar que, si  $G'$  es más grande que  $G''$ , el material se comportará como sólido, es decir, la deformación será mucho más elástica y recuperable. Sin embargo, si  $G''$  es más grande que  $G'$  parte de la energía usada para deformar el material se disipa de forma viscosa, (Rao y Steffe, 1992).

### **Relajación del esfuerzo**

El experimento de relajación del esfuerzo consiste en someter a un fluido a una deformación relativa de magnitud  $\gamma_0$  y en registrar el esfuerzo resultante. La respuesta típica para sólidos elásticos, sólidos o líquidos viscoelásticos y líquidos Newtonianos, se esquematiza en la Figura 3.4. El sólido elástico es capaz de almacenar energía para mantener la deformación y, como resultado, no fluye (o relaja) bajo la acción de la deformación  $\gamma_0$ . El otro comportamiento extremo es el del líquido Newtoniano que se relaja completamente y fluye. El comportamiento intermedio corresponde al fluido viscoelástico, el cual se relaja hasta un valor mínimo, cero para los líquidos viscoelásticos y  $\tau$ , o esfuerzo de equilibrio, para los sólidos viscoelásticos.

La curva de relajación del esfuerzo es una exponencial donde  $G(t)$ , o módulo de relajación, puede expresarse como

$$G(t) = \frac{\tau(t)}{\gamma_0} \quad (9)$$

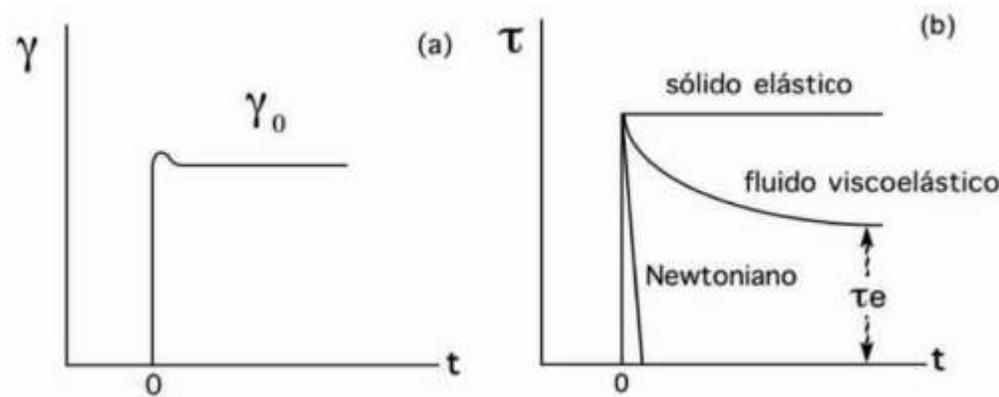
Cuando el módulo de relajación es sólo función del tiempo, el comportamiento resultante se denomina viscoelástico lineal. Generalmente,  $G(t)$  es sólo función del tiempo por debajo de  $\gamma_c$  el comportamiento se ha denominado viscoelástico no lineal.

El decaimiento exponencial de  $G(t)$  puede expresarse en función de  $G_0$  y  $\lambda$  del modelo de Maxwell,

$$G(t) = G_0 e^{-\frac{t}{\lambda}} \quad (10)$$

Los fluidos viscoelásticos simples muestran un único valor del tiempo de relajación  $\lambda$ , pero fluidos de comportamiento más complejos exhiben un espectro de tiempo de relajación donde

$$G(t) = \sum_{k=1}^n G_k e^{-\frac{t}{\lambda_k}} \quad (11)$$



**Figura 3.5.** Respuesta de diferentes tipos de materiales en función del tiempo (b), cuando son sometidos a una deformación relativa  $\gamma_0$  (a). (Orlando rojas, 2012).

### 3.5 Criterio de Winter – Chambon (Punto gel)

Se considera como punto gel a la transición del estado líquido al estado sólido, por ejemplo, en sistemas donde existen cadenas poliméricas este fenómeno es llamado gelación.

Muchos procesos contribuyen a esta transición, además de los enlaces intermoleculares (cómo los entrelazamientos químicos en los polímeros), también la transición vítrea, la separación de fases y la cristalización (Winter H., Chambon, F., 1986). El criterio de Winter – Chambon consiste en que el punto gel es identificado como en el instante de tiempo cuando los módulos viscoso y elástico tienen una dependencia idéntica con la frecuencia, mostrando que,  $G', G'' \sim \omega^{1/2}$  o más general  $G', G'' \sim \omega^n$ . El exponente  $n$  es llamado “exponente de relajación” y es un parámetro microestructural. En el caso de que  $n > 0.5$  el punto de gel ocurre antes del cruce donde  $G' = G''$ . Si  $n < 0.5$  el punto de gel ocurre en  $G' = G''$ . La relación anterior implica que, la tangente de pérdidas ( $\tan \delta = G''/G'$ ) es independiente de la frecuencia en el punto de gel, (Chiou, B, et. al., 2001), tal como se expresa en la ecuación 12:

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'} = \tan\left(\frac{n\pi}{2}\right) \quad (12)$$

Por otro lado, el punto de gel también está asociado a un cambio en la pendiente previa al punto de cruce de los módulos viscoelásticos  $G'$  y  $G''$ . Se ha reportado que el comportamiento de la relajación de esfuerzos de una cadena polimérica en el punto de gel, sigue la ley de potencia en la ecuación 13:

$$G(t) = S\omega^n \quad (13)$$

Donde,  $S$  es la fuerza de punto de gel y depende de la flexibilidad de las cadenas poliméricas y entrelazamientos (enlaces intermoleculares),  $G(t) = G'(\omega) = G''(\omega)$ . El exponente de relajación  $n$ , puede tener valores en el rango de  $0 < n < 1$ , y está relacionado con la geometría de los cúmulos existentes en el punto de gel, (Rhagavan, S., 1996). La pendiente de los datos durante la transición del estado líquido al estado sólido es el valor del exponente de relajación, tomando en cuenta que  $G''(\omega) \gg G'(\omega)$  y linealizando la Ecuación anterior, la pendiente toma el valor de:

$$n = \frac{\log G''_2 - \log G''_1}{\log \omega_2 - \log \omega_1} \quad (14)$$

Se necesitan dos puntos para calcular un exponente de relajación.

De la ecuación (13) y en el punto donde  $G'(\omega) = G''(\omega) = G(t)$ , se puede escribir la Ecuación (15):

$$S = \frac{G(t)}{\omega^n} \quad (15)$$

En base a lo anterior, en este trabajo se presenta el modelado de la respuesta reológica de los geles formados por ultrasonido a diferentes frecuencias. Los espectros reológicos dan una descripción a nivel macroestructural para cada uno de los geles formados.

### 3.6 Características generales de las ondas ultrasónicas

Las ondas ultrasónicas son ondas mecánicas (en contraste por ejemplo con los rayos x que son ondas electromagnéticas) que consisten en vibraciones oscilatorias de partículas atómicas o moleculares de una sustancia. Las ondas de ultrasonido se comportan igual que las ondas de sonido audible. Se pueden propagar a través de un medio elástico, sólido, líquido o gaseoso, pero no al vacío. En varios aspectos, un haz de ultrasonido es similar a un haz de luz, ambos son ondas y obedecen a la ecuación general de ondas. Cada onda viaja con características diferentes las cuales dependen del medio en el que se propaguen no de las características de la onda. Como un haz de luz, un haz de ultrasonido es reflejado de la superficie, refractado cuando cruza las fronteras entre dos sustancias que tienen diferentes características de velocidades y difractados en los bordes o alrededor de los obstáculos.

### 3.6.1 Propagación de las ondas

Las ondas ultrasónicas (y otras ondas de sonido) se propagan en cierta medida en cualquier material elástico. Cuando las partículas atómicas o moleculares de un material elástico son desplazadas de sus posiciones de equilibrio por cualquier fuerza aplicada, esfuerzos internos actúan para restaurar o reacomodar a sus posiciones originales. Debido a las fuerzas interatómicas que existen entre las partículas adyacentes del material, un desplazamiento en un punto induce un desplazamiento en los puntos vecinos y así sucesivamente, originando entonces una propagación de ondas de esfuerzo-deformación. El desplazamiento real material que se produce en las ondas ultrasónicas es extremadamente pequeño. La amplitud, modo de vibración y velocidad de las ondas se diferencian en los sólidos líquidos y gases debido a las grandes diferencias que hay entre las distancias de sus partículas internas. Estas diferentes influencias las fuerzas de atracción de sus partículas y el comportamiento elástico de los materiales, (La prueba de ultrasonido Proyecto PAPIME clave: PE101110). La relación de velocidad con frecuencia y longitud de onda está dada por:

$$V = f * \lambda \quad (16)$$

Dónde, V es la velocidad (en metros por segundo), f es la frecuencia (en Hertz) y  $\lambda$  es la longitud de onda (en metros por ciclo).

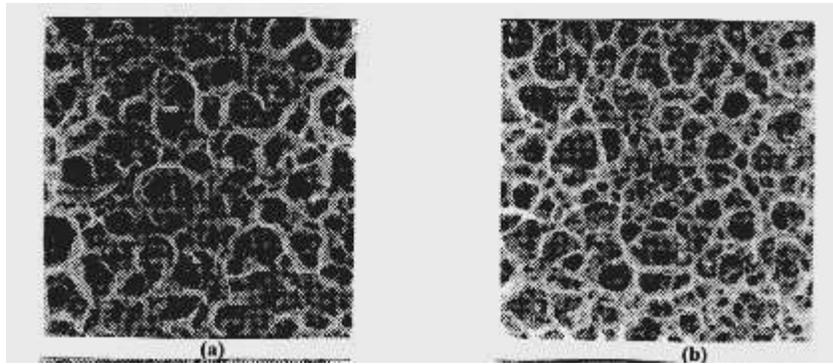
### 3.6.2 Propiedades de las ondas ultrasónicas

Las ondas ultrasónicas pueden desplazarse por el medio en forma de ondas longitudinales (las partículas vibran en la dirección de propagación de la onda), transversales (las partículas vibran perpendicularmente) o de superficie de propagación y perpendicular a la superficie). Los ultrasonidos van a tener una característica muy importante que los diferentes

de los sonidos de menor frecuencia, la direccionalidad, es decir, las ondas ultrasónicas no se propagan en todas direcciones, sino que forma un haz de pequeño tamaño que puede ser “enfocado”. Además, de un modo análogo a lo que sucede con una onda luminosa, se pueden aplicar lentes acústicas que pueden modular el haz ultrasónico. Esto permite focalizar nuestro haz sobre la zona a explorar, quedando fuera de foco las que están situadas por delante o detrás de ese punto, es decir, lo mismo que en las ondas luminosas, existe el concepto de “profundidad de foco”, que se aplicaría a todas las estructuras que quedan enfocadas utilizando un haz de unas características determinadas.

### **3.7 Microscopia Electrónica de Barrido, (SEM)**

La respuesta microestructural es de interés para explicar los cambios conformacionales responsables de la respuesta reológica, por lo que además de estudios reológicos, hace falta explicar cambios a nivel micro estructural, la microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés), reportan cambios a nivel micro estructurales en geles de gelana por ejemplo, donde el tamaño de poro se ve afectado por la capacidad de retención de agua y la concentración de iones calcio presentes. Mao et al., (2000), se observan dos tipos de distribución de tamaño de poro en la matriz de gel, unos de cadena gruesas y otros de redes de poros finos, tal como se observa en la Figura 3.3. Los poros pequeños pueden ser los responsables de la capacidad de retención de agua durante el almacenamiento, mientras los poros gruesos proveen la fuerza del gel resultante.



**Figura 3.6.** Microfotografías de la gelana al 1% con diferente concentración de iones (a) 4mM  $\text{Ca}^{2+}$ , (b) 6 mM  $\text{Ca}^{2+}$  (Mao et al., 2000).

La Figura 3.6, sugiere que dos tipos de estructuras pueden existir simultáneamente en los geles de gelana: una microestructura que es la responsable de la estabilidad del gel, debido a la capacidad de retención de agua después de un largo tiempo de almacenamiento. Esta no depende de la concentración de iones calcio presente, y una segunda microestructura podría depender de la concentración de iones externas. La co-existencia de este tipo de microestructuras fue confirmada por medio de SEM. La presencia de pequeños poros observados en geles a una concentración de 6 y 8 mM  $\text{Ca}^{2+}$  corresponde a la concentración crítica de iones, que se relaciona con la máxima fuerza del gel, a concentraciones mayores se observaron poros gruesos, donde éstos pueden ser los responsables de la estabilidad de la estructura del gel cuando está sometido a fuerzas externas y esas cadenas gruesas proveen la fuerza del gel resultante.

#### **4 Metodología**

En este capítulo se explica la metodología seguida para la caracterización de las muestras en la formación de un gel, y su posterior caracterización mediante pruebas

reológicas. En la primera parte se hace una descripción de los equipos utilizados para la preparación de los geles. Igualmente se hace una descripción de las pruebas realizadas en la formación de los geles y cuál fue la metodología empleada.

#### **4.1 Materiales**

Se prepararon geles diferentes con Poloxámero F-127 (Pluronic F127®), los cuales se mencionan continuación:

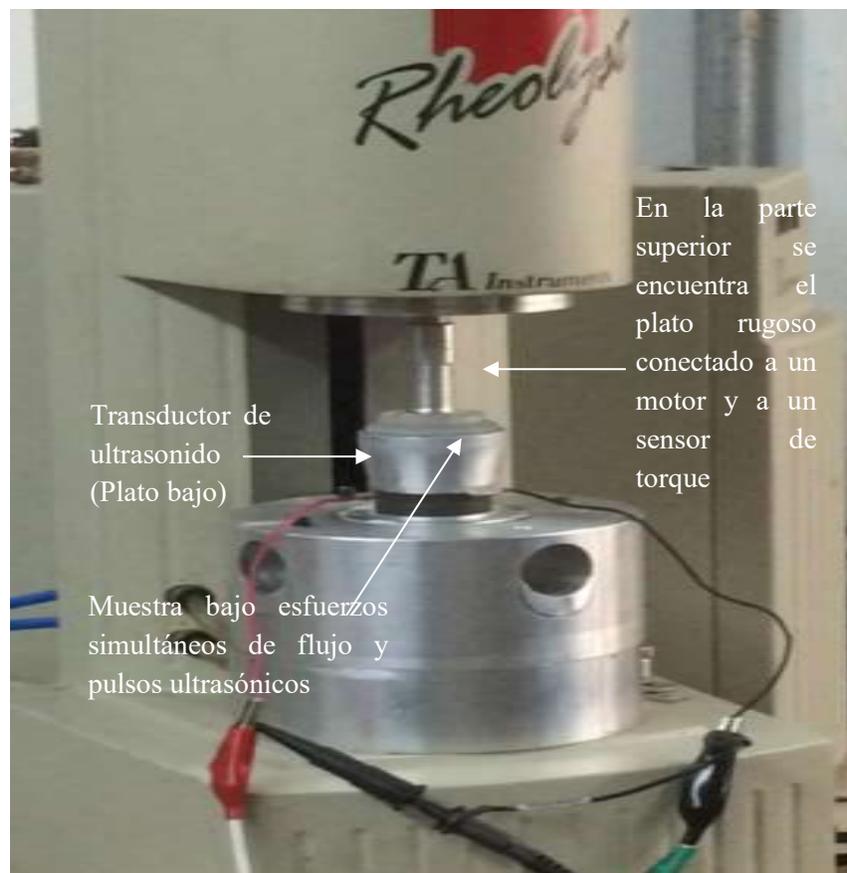
- Poloxámero F-127 disuelto en buffer de fosfatos isotónico al 10% (p/v).
- Poloxámero F-127 disuelto en buffer de fosfatos isotónico al 15% (p/v).

Todas estas soluciones fueron preparadas por un método en frío con agitación magnética constante (300 rpm) en una parrilla de agitación modelo IKA-3487001, añadiendo la cantidad de poloxámero F-127 necesario para que cada uno de estos geles lograra solubilizarse por completo, en el disolvente frío (Aproximadamente a 5°C) hasta poder obtener una solución completamente transparente. Dichas muestras se esterilizaron para posteriormente ser envasadas y almacenadas en refrigeración para poder estas ser utilizadas posteriormente en las pruebas reológicas.

#### **4.2 Equipo experimental**

El equipo experimental para la formación de los geles consistió en un reómetro de esfuerzos controlados RA 1000-N (TA Instruments®), Figura 4.1, con una geometría de platos paralelos rugosos, al cual se le realizó una adaptación de un generador de pulsos ultrasónicos marca El Águila®, además de un reómetro de esfuerzos controlados ARG2, en el cual se realizaron las relajaciones, para lograr realizar las pruebas anteriores y posteriores al punto de gelación de la muestra. Las pruebas reológicas se realizaron en un reómetro de

esfuerzos controlados modelo AR 100-N (TA Instruments®) con una geometría de platos paralelos rugosas (Figura 4.1), con un gap de 1000  $\mu\text{m}$ , en flujo de pequeña amplitud de deformación a una frecuencia fija de 1 Hz y una deformación constante de 10% siguiendo la evolución de los módulos viscoelásticos (elástico,  $G'$  y viscoso,  $G''$ ) en función del tiempo. La respuesta reológica en flujo de cizalla oscilatorio se realizó inicialmente determinando la zona de viscoelasticidad lineal mediante barrido de deformación (1 a 100%) a frecuencias fijas de 1, 10 y 100 Hz para determinar la zona de viscoelasticidad lineal.



**Figura 4.1.** Reómetro modificado con el transductor de ultrasonido.

Las propiedades viscoelásticas (módulo de almacenamiento  $G'$ , módulo de pérdida  $G''$ ) de todas las suspensiones (incluyendo el blanco) fueron determinadas dentro de la región

viscoelástica lineal (10%). A fin de evitar colapsar la estructura del material, ya que este tipo de pruebas de pequeñas amplitudes de deformación son pruebas no destructivas.

### 4.3 Pruebas con ultrasonido

Posterior a esto, se adaptó un dispositivo de pulsos ultrasónicos, empleando una configuración de un transductor. El ultrasonido se obtuvo a partir de un generador de ultrasonido con una potencia de 300 W (Serie 044-G). Aplicando pulsos de ultrasonido variables: 40 y 60 Hz durante tiempos controlados (30 min) para cada uno de los sistemas (Fig. 4.2), y observar o no, el punto de gel ( $G' = G''$ ).



**Figura 4.2.** Control de frecuencia para el transductor de ultrasonido.

El método del ultrasonido en la ingeniería es utilizado en materiales como una técnica de ensayo no destructivo (END), en especial para conocer el interior material o sus componentes según la trayectoria de la propagación de las ondas sonoras. Las ondas pueden ser sónicas

comprendidas en el intervalo de frecuencias entre 20 y 500 kHz y las ultrasónicas con frecuencias superiores a 500 kHz. En el método ultrasónico se utilizan instrumentos que transmiten ondas con ciertos intervalos de frecuencias y se aplican para detectar defectos como poros, fisuras, también para conocer las propiedades básicas de los líquidos y sólidos como la composición y estructura. El análisis de los materiales mediante ultrasonido se basa en el principio físico: El movimiento de una onda acústica, donde se sabe que la onda acústica es afectada por el medio a través del cual viaja, y se distinguen los siguientes tipos: onda longitudinal, transversal y superficial (Rayleigh), debido a ello ocurren los cambios asociados con el paso de una onda sonora de alta frecuencia a través de un material en uno o más de los cuatro parámetros siguientes: tiempo de tránsito, atenuación, reflexión y frecuencia. Estos parámetros a menudo pueden estar correlacionados con los cambios de las propiedades físicas, dureza, módulo de elasticidad, densidad, homogeneidad, estructura y grano del material. Además, una onda es una perturbación que se propaga en el tiempo y el espacio. Finalmente, las gráficas fueron analizadas mediante un software TA Data Analysis versión 5.2.2.

#### **4.4 Mediciones reológicas en flujo de cizalla oscilatorio.**

Las pruebas oscilatorias se llevaron a cabo empleando un Reómetro ARG2 variando la geometría instalada dependiendo de la muestra (cuando es solución o una vez formado el gel). En el caso de la solución de poloxamero con y sin gentamicina se utilizó geometría de cilindros concéntricos, y una vez formado el gel se empleó una geometría de platos paralelos con un gap de 1000  $\mu\text{m}$  en ambos casos en una ventana de observación de 0.1 a 100 rad/s. La zona de viscoelasticidad lineal para las soluciones y para el gel fue de 80 y 5%,

respectivamente. Finalmente, se estimaron las propiedades viscoelásticas siguiendo la evolución de los módulos viscoelásticos ( $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$ ) respecto a la frecuencia, ( $\omega$ ). Las soluciones y los geles formados fueron analizados a 25 °C. Las pruebas se realizaron al menos por duplicado.

#### **4.5 Criterio de Winter y Chambon**

El criterio de Winter y Chambon parte de los espectros de flujo oscilatorio y pruebas de relajación de esfuerzos para determinar el punto gel, y se asocia con las interacciones intermoleculares responsables de la formación de las redes de las cadenas. El criterio de Winter – Chambon originalmente estaba dirigido a la estimación de la fuerza que poseen las interacciones intermoleculares en las cadenas poliméricas. De acuerdo al criterio de Winter – Chambon, el exponente de relajación debe cumplir que  $0 < n < 1$ , entonces, a 48 h de cianuración, este criterio indica que no hay punto de gel. Tal como se aprecia en la Figuras 5.9a. y 5.9b.

#### **4.6 Pruebas con Microscopia Electrónica de Barrido, (SEM)**

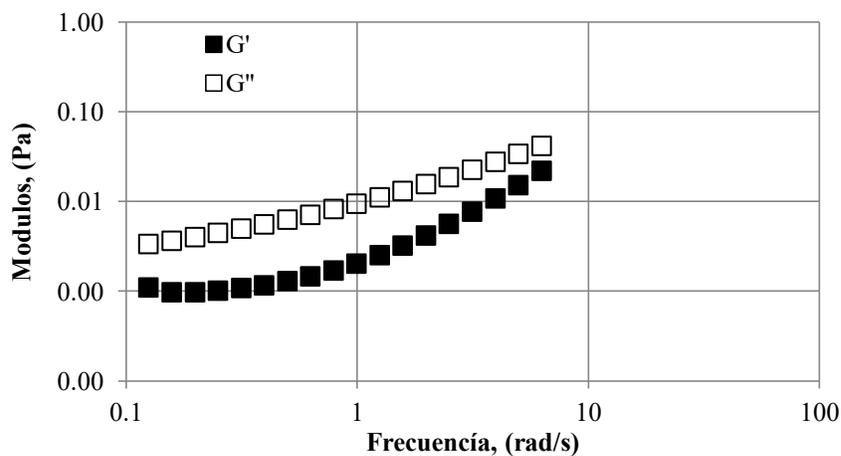
Los geles formados se prepararon de acuerdo a la técnica reportada en la literatura para el microscopio electrónico (Dickinson E., 1995). Posteriormente estas muestras se depositaron en porta muestras de aluminio y la muestra se fijó en un porta muestra de aluminio con una cinta de carbono de doble cara (Bal-Tec, Furstentum Liechtenstein, Alemania). Finalmente, se depositó una cubierta de oro sobre la muestra usando un recubridor de oro modelo Polaron SC-7610 (Fison Instruments, California, E.U.A.) utilizando un vacío de 10 mbarr por 90 segundos. La muestra recubierta se observó en un microscopio electrónico de barrido digital

tipo Stereoscan S420i marca Leica (Cambridge, Inglaterra) a diferentes aumentos 500 X, a fin de analizar la morfología del gel inducido por ultrasonido y flujo.

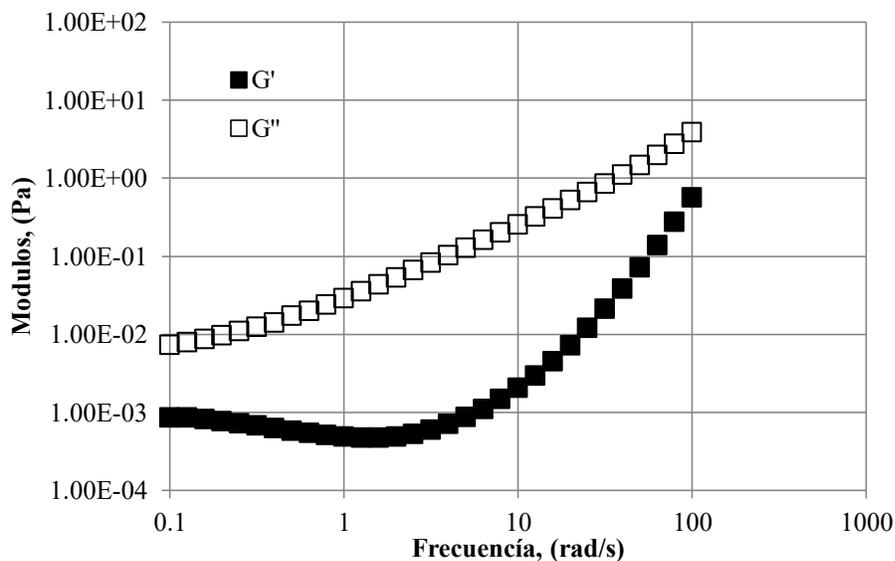
## 5 Resultados

### 5.1 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en las soluciones de poloxamero

El análisis de resultados en solución de poloxamero F-127 se muestran en los espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación (Figura 5.1.a y 5.1.b), donde se observa el efecto de la gentamicina, es decir esta interacciona con el poloxamero F-127, en las pruebas realizadas de los espectros mecánicos (SAOS, por sus siglas en inglés) ambas muestras tienen una concentración al 10% (p/v).



**Figura 5.1.a.** Espectro mecánico viscoelástico lineal (SAOS) para poloxámero en solución al 10% (p/v) sin gentamicina.



**Figura 5.1.b.** Espectro mecánico viscoelástico lineal (SAOS) para poloxámero en solución al 10% (p/v) con gentamicina.

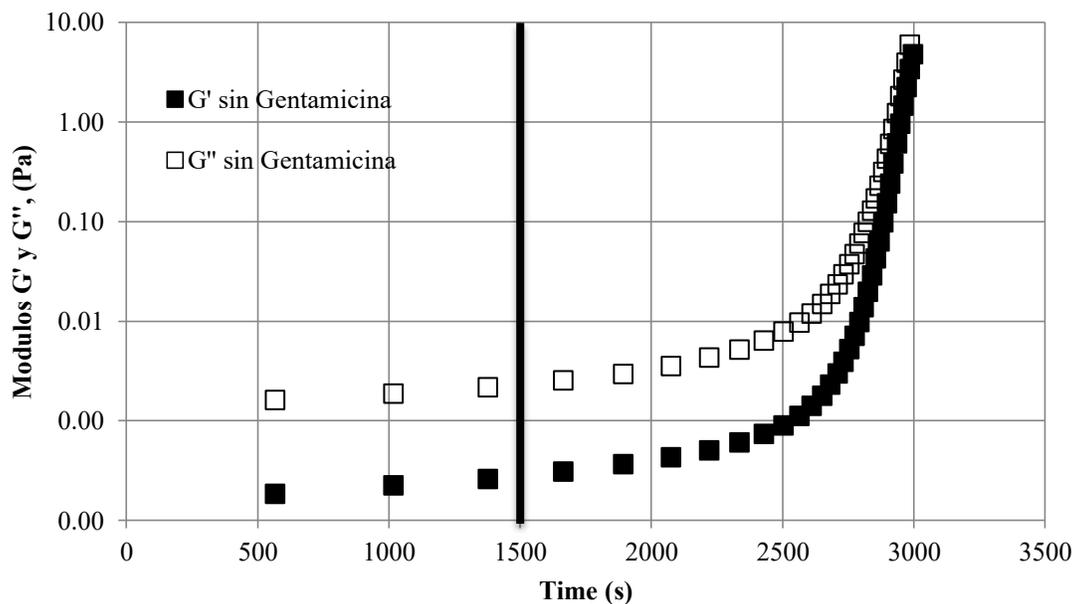
En este tipo de pruebas en las soluciones de Poloxamero F-127 a una concentración al 10% (p/v) se puede apreciar como el principio activo juega un papel muy importante, pues como se ve en la Figura (5.1.a) las muestras que contiene gentamicina presentan un punto de cruce a un menor tiempo, en comparación con Figura (5.1.b) donde se observa claramente un comportamiento similar, pero a un tiempo mucho mayor.

## 5.2 Formación de geles mediante pulsos de ultrasonido y pruebas mecánicas dinámicas al flujo

En estos ensayos se realizó un monitoreo de la evolución de los módulos  $G'$  y  $G''$  en la solución de Poloxámero F-127 en función de un tiempo de barrido, en la que se monitorearon las muestras con y sin la aplicación de ultrasonido (ver Figura 5.2.a, 5.2.b, Figura 5.3).

### 5.2.1 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en las soluciones de poloxámero y pulsos de ultrasonido a 40Hz

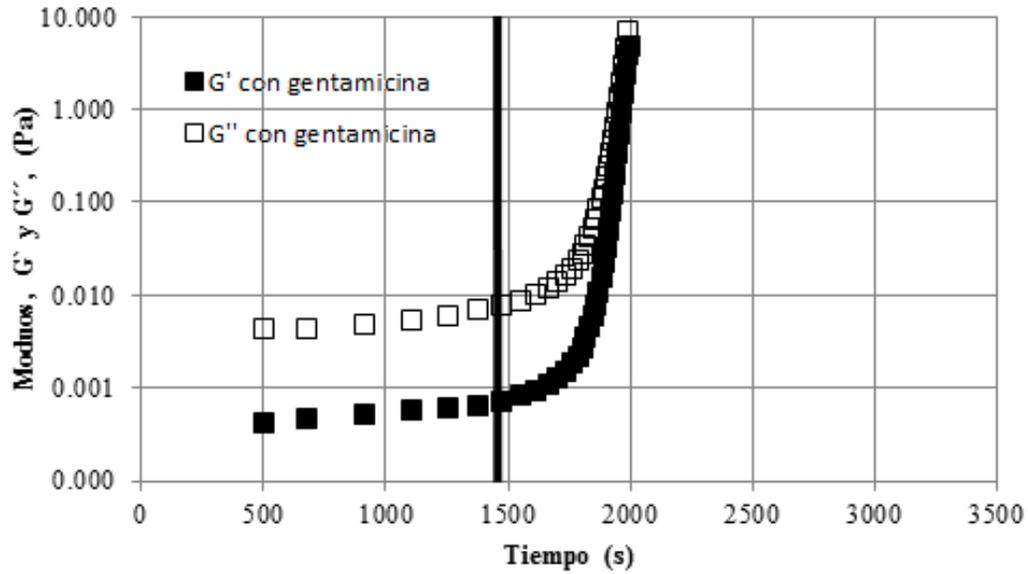
Las Figuras 5.2.a y 5.2.b, muestran la evolución de los módulos viscoelásticos a una frecuencia fija de 1 Hz, y posteriormente se aplicó ultrasonido (40 Hz) a la par de la prueba de flujo después de un periodo de 10 min, observando el comportamiento mecánico dinámico en la muestra durante 30 min de prueba. En la Figura 5.2a se puede observar como existe un dominio del módulo viscoso ( $G''$ ) sobre el elástico ( $G'$ ), es decir predomina  $G'' > G'$  en todo el intervalo de flujo, al inicio, y posteriormente con la aplicación del ultrasonido hay un cambio macroestructural, de lo anterior se puede afirmar que la muestra tiene un comportamiento viscoso antes de llegar al punto de cruce ( $G' = G''$ ).



**Figura 5.2.a.** Espectro mecánico dinámico a tiempos de barrido para Poloxámero F127 en solución sin gentamicina a 1 Hz frecuencias oscilatorias con aplicación de ultrasonido a frecuencias de 40 Hz y 75 W.

En la Figura 5.2a, después de aplicar el ultrasonido a la muestra sin principio activo se observa que aproximadamente a un tiempo de 1500s (marcada en las Figuras 5.2.a. con una línea vertical) un incremento de los módulos hasta llegar a los 3000s aproximadamente, con lo que para esta muestra se puede afirmar la inducción de la cinética de gelación del poloxámero. Al momento del cruce se logra apreciar como los módulos logran llegar a un “equilibrio” ( $G' = G''$ ), en él se puede ver como los módulos cambian de posición, donde el módulo de almacenamiento ( $G'$ ) supera al módulo de pérdida ( $G''$ ). Sin embargo, al seguir con la prueba se observó físicamente que el gel llega a un punto donde se forma el gel, y posteriormente colapsa, esto debido al cambio del volumen de la muestra, sumado a esto también podemos agregar la fuerza de cizallamiento que se está aplicando sobre él gel, sin mencionar también las vibraciones causadas por el plato transductor que se encuentra fijo (por el cual se aplican las ondas ultrasónicas).

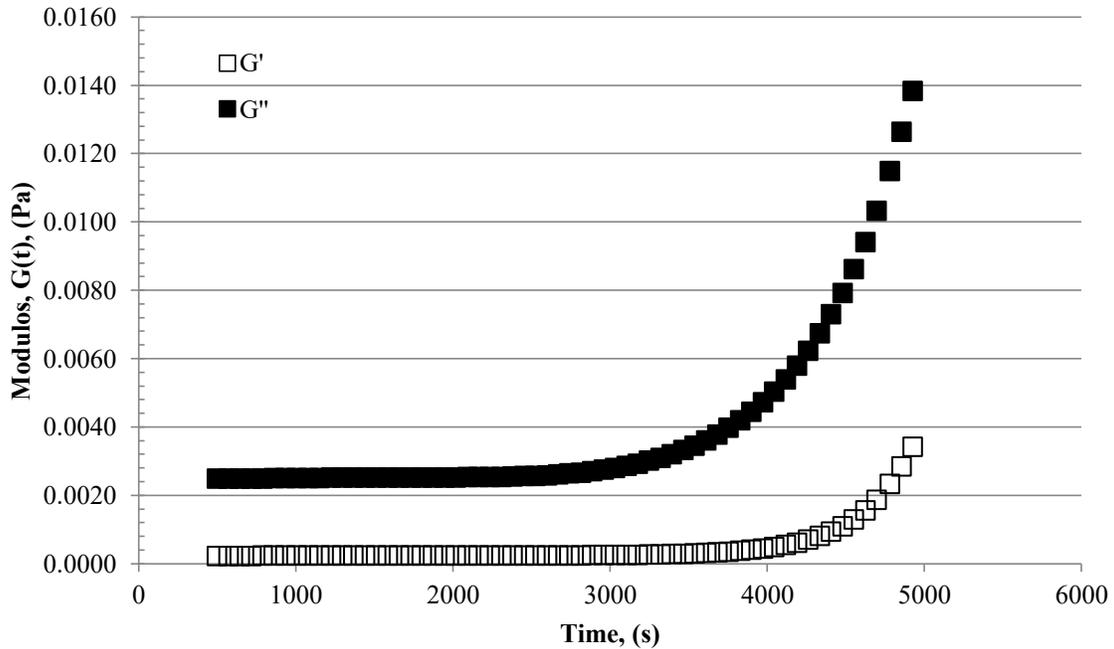
Por otro lado, en la Figura 5.2.b), se reprodujo la prueba anterior, a una muestra que contiene principio activo (gentamicina) y al igual que en la Figura 5.2.a), se observa como hay un incremento abrupto en los módulos al momento de la aplicación de las ondas ultrasónicas. La Figura 5.2.b) presenta un comportamiento similar a la Figura 5.2.a) solo que para este caso, es importante mencionar que dicho incremento comienza a partir de un tiempo de 1500s hasta llegar a 2000s aproximadamente, como se mencionó previamente, a los 2000s se logra apreciar como los módulos llegan al “equilibrio”, pero a diferencia de la Figura 5.2.a) en la 5.2.b) se alcanza el equilibrio en menor tiempo, y es aquí en donde se logra visualizar el efecto que tiene el principio activo en la cinética de formación del gel. Al igual que en la Figura 5.2.a), se presentó la misma tendencia de formación del gel debido a la formación de la red en la muestra con la aplicación de ondas de ultrasonido a la par con el flujo mecánico.



**Figura 5.2.b.** Espectro mecánico dinámico a tiempos de barrido para el Poloxámero F127 en solución con gentamicina a 1Hz con aplicación simultánea de ultrasonido a una frecuencia de 40 Hz y 75 W.

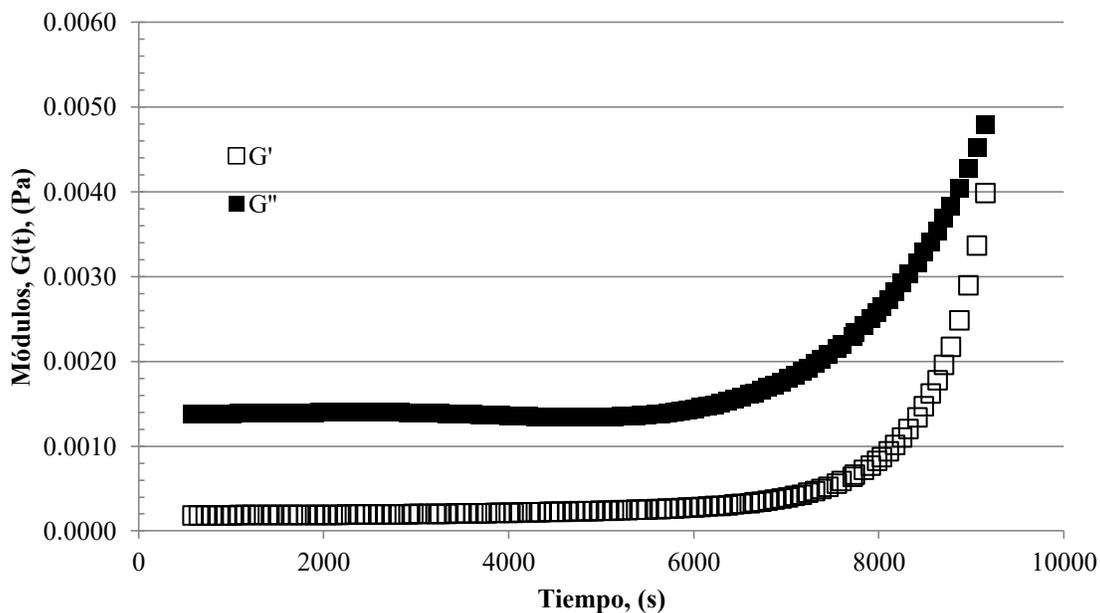
### 5.3 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en las soluciones de poloxamero, y pulsos de ultrasonido a 60 Hz

En las Figuras 5.3.a y 5.3.b, se intentó reproducir bajo las mismas condiciones el mismo resultado que se observó en las Figuras 5.2.a y 5.2.b), y al igual fueron estabilizadas inicialmente con una prueba de tiempo de flujo de oscilación lineal, con una frecuencia fija de 1 Hz, y al igual que en las pruebas previas, se aplicó ultrasonido a estas Figuras 5.3.a y 5.3.b a, pero ahora con una frecuencia de 60 Hz, y al igual en las pruebas donde se aplicó 40Hz se le aplico un barrido de flujo mecánico durante un tiempo de 30 min periodo de reposo antes de aplicar las ondas de ultrasonido.



**Figura 5.3.a.** Espectro mecánico dinámico a tiempo de barrido para una solución de Poloxámero F127 con gentamicina a 1Hz con aplicación simultánea de ultrasonido a una frecuencia de 60 Hz.

En la Figura 5.3.a, en comparación con una con una frecuencia de 40 Hz se aprecia como el tiempo es un factor a tomar en cuenta, es decir, que a una frecuencia mayor se requiere de mayor tiempo para que se pueda presentar el incremento de los módulos viscoelásticos al aplicar el ultrasonido y lograr observar la formación del gel. Sin embargo, como se puede observar que en esta prueba se necesita de un tiempo mayor para que gelifique, y se encuentre el punto de cruce de los módulos (como se observó en las Figuras 5.2.b) que es la muestra que igual que está contenía principio activo). Por otro lado, la Figura 5.3.a) se reprodujo bajo las mismas condiciones, sin principio activo, y se observó una tendencia similar a la de 40 Hz (aplicando ultrasonido con una frecuencia de 60Hz y flujo oscilatorio de pequeña amplitud de deformación, SAOS).

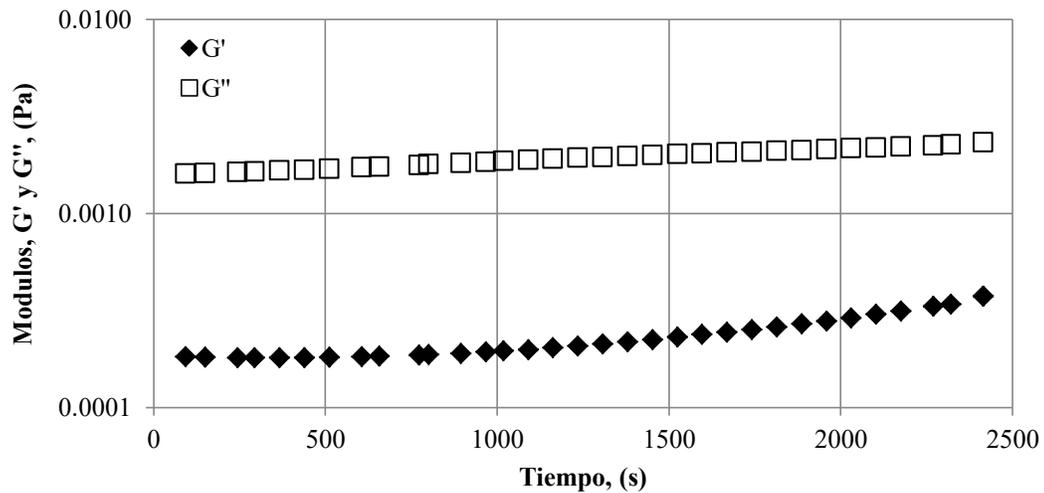


**Figura 5.3.b.** Espectro mecánico dinámico a tiempo de barrido para el Poloxámero F127 en solución sin gentamicina a 1Hz con aplicación simultánea de ultrasonido a una frecuencia de 60 Hz.

En la Figura 5.3.b, se puede observar que a un tiempo de aproximadamente 9100 s comienza a mostrarse la cinética de gelación del poloxamero F-127, sin embargo, es claro que no es completo y se necesitaría de tiempo adicional para llegar al punto de gel ( $G' = G''$ ) en comparación con la Figura 5.2.a) (40 Hz), esta prueba podría alcanzar, pero a un tiempo mucho mayor. Finalmente, se puede apreciar cómo se presenta un abatimiento con respecto al tiempo, pues mientras una contiene gentamicina (Figura 5.3a) y la otra no (Figura 5.3.b), la cinética de gelación comienza mucho antes que la que contiene principios activos, de modo que nuevamente aparece la importancia del principio activo y su interacción con el poloxamero, debido posiblemente a la formación de una red tridimensional entre las cadenas.

#### 5.4 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en los geles formados de poloxamero sin aplicación de ultrasonido

La Figura 5.4, muestra un espectro mecánico dinámico siguiendo la evolución de los módulos respecto al tiempo, se puede apreciar como una solución **sin** aplicación de ultrasonido, y además **sin** contener principio activo, predomina su componente viscosa sobre la elástica en el intervalo de tiempo.



**Figura 5.4.** Espectro mecánico dinámico a tiempos de barridos para una solución de Poloxámero F127 en solución sin gentamicina a 1 Hz de frecuencia oscilatoria sin la aplicación de ultrasonido.

La evolución de la prueba reológica lineal al observar cada uno de sus módulos viscoelásticos se aprecia un comportamiento casi paralelo, el cual en comparación a las Figuras 5.2.a y b; 5.3a y b) donde como ya se ha mencionado, estas presentan un incremento en de sus módulos ( $G'$  y  $G''$ ), indicativo de la formación del gel.

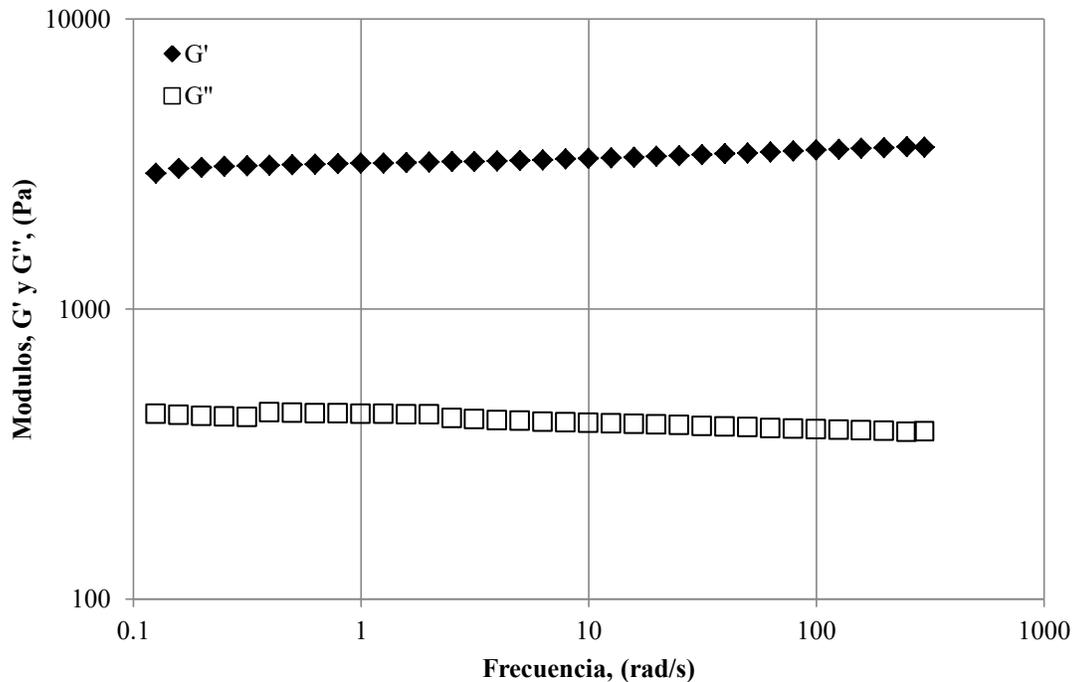
En la Figura 5.5, puede observar la imagen de un gel formado sobre la geometría utilizada. Este gel se formó con la aplicación de las ondas ultrasónicas y llevando las mediciones constantes de las pruebas reológicas.



**Figura 5.5.** Gel formado correspondiente al dato de la figura 5.2.b. En una geometría de plato rugoso.

### **5.5 Espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación en los gels formados.**

La caracterización del gel formado con aplicación de ultrasonido, se removió del plato transductor de las ondas y se trasladó a otro reómetro (ARG2), y en éste se realizaron dos pruebas diferentes, una de ellas consistió en una frecuencia de oscilación lineal (SAOS), y mientras que en la otra se realizaron pruebas de relajaciones de esfuerzos. En la Figura 5.6, se presentan en los espectros mecánicos dinámicos de pequeña amplitud de deformación siguiendo la evolución de los módulos con respecto a la frecuencia del gel formado con ultrasonido. La señal de los módulos ( $G' > G''$ ) presenta un comportamiento típico de un gel, es decir los módulos son independientes de la frecuencia.



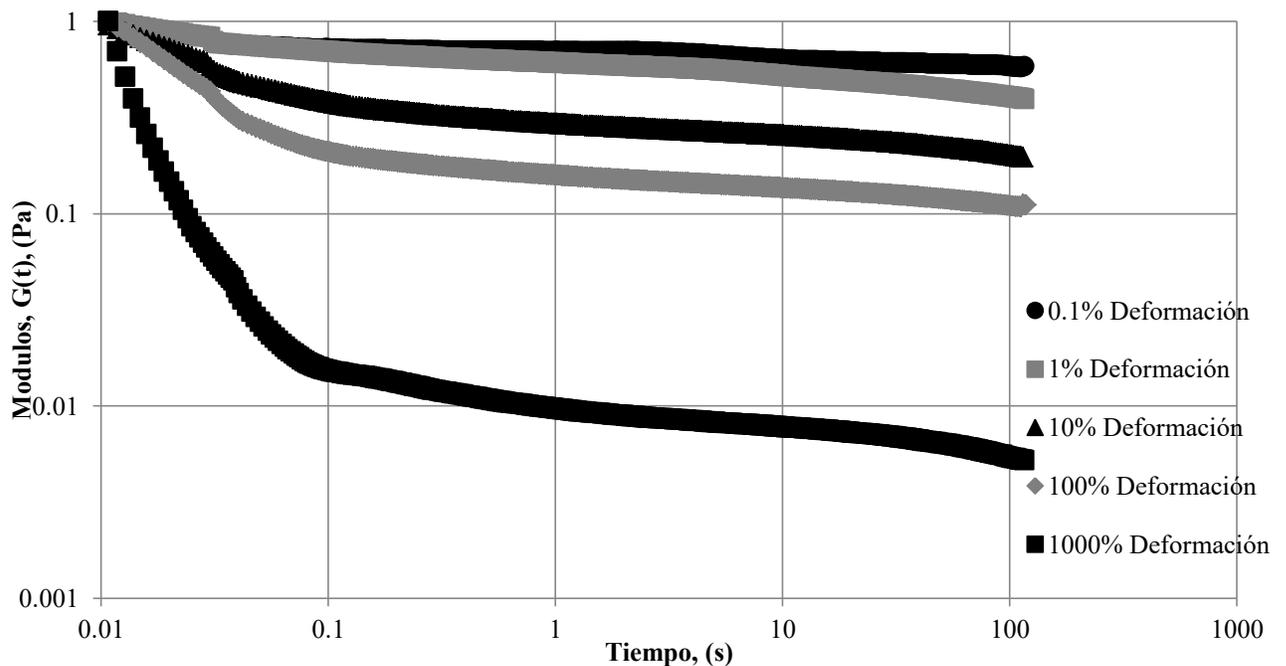
**Figura 5.6.** Espectro mecánico dinámico lineal con respecto a la frecuencia en el gel, formado por pulsos ultrasonicos (Poloxámero F127 en solución sin gentamicina).

Por otra parte, siguiendo con el análisis y discusión de los resultados. En la Figura 5.6 se muestra como después de haber inducido el gel por ultrasonido, los módulos ( $G'$  y  $G''$  vs frecuencia) presentan un cambio significativo en la caracterización, y como resultado hay un predominio del módulo elástico ( $G'$ ) señal de que la red de poloxámero F-127 se ha formado.

## 5.6 Pruebas de relajación de esfuerzo

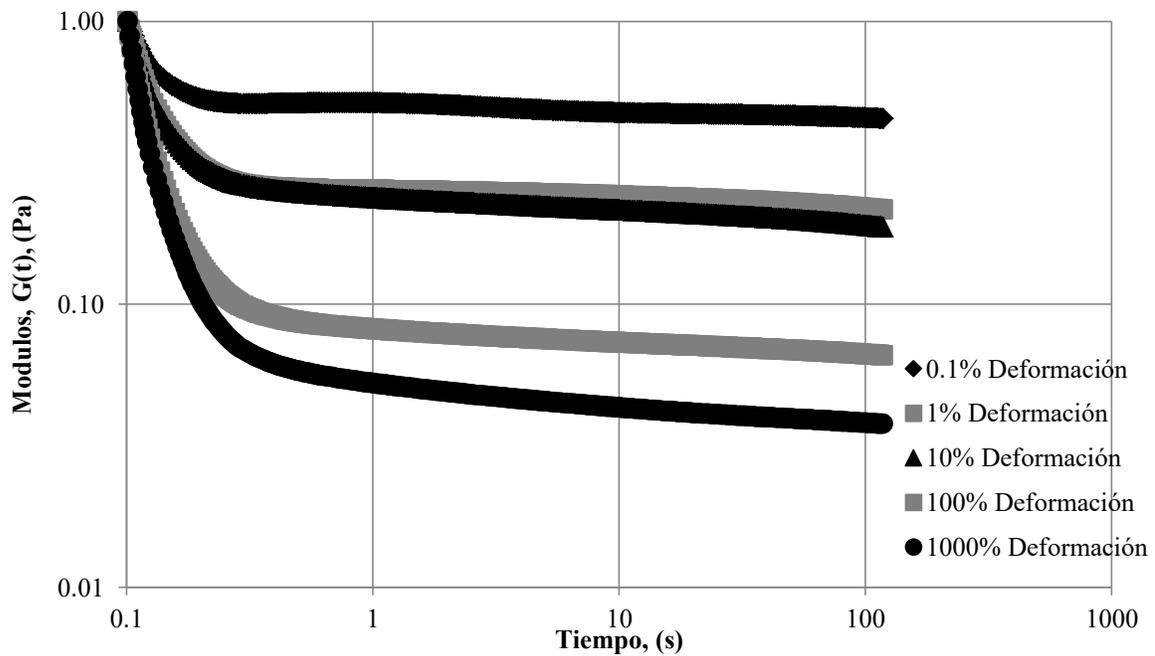
Por otra parte, en el análisis enfocado a las pruebas de relajación normalizadas, se tiene que en las Figuras 5.7.a y 5.7.b), se observa como las relajaciones aplicadas al gel formado por ultrasonido presentan tendencias muy similares con una envolvente, para varios esfuerzos iniciales aplicados a él gel. Es importante notar que, al finalizar cada curva de relajación

normalizada a tiempos largos, presentan un comportamiento similar a lo reportado en Winter y Chambon (1986), esto es una prueba que indica el comportamiento de la ley de la potencia.



**Figura 5.7.a)** Espectro de relajaciones de deformaciones instantáneas para el gel formado por ultrasonido a concentración de 10% (p/v) con gentamicina.

La Figura 5.7.a), se puede observar dos pendientes, para la primera corresponde a tiempos cortos (Pendiente inicial), mientras que la segunda es acorde a tiempos largos (Pendiente final), puesto que los esfuerzos van en aumento, esta solo se muestra en el comportamiento final de las curvas (principio de superposición). En la Figura 5.7.a) se logra observar que los datos de las relajaciones realizadas a la muestra que contiene gentamicina a una concentración del 10% (p/v) y a base de ultrasonido se realizó la gelificación. La Figura 5.7.a y b) datos normalizados (curvas maestras) muestran (a diferentes esfuerzos desde 0.1% hasta 1000%) el comportamiento típico de un gel a los diferentes esfuerzos de relajaciones instantáneas.



**Figura 5.7.b.** Espectro de relajaciones de deformaciones instantáneas para el gel formado por ultrasonido a concentración al 10% (p/v) sin gentamicina.

En la Tabla 5.1, se muestran las pendientes de las curvas de relajación instantáneas.

<b>%, Deformaciones</b>	<b>Pendiente 1</b>	<b>Pendiente 2</b>
<b>0.10%</b>	0.1807	0.0114
<b>1%</b>	0.2512	0.0591
<b>10%</b>	0.4955	0.0685
<b>100%</b>	0.5818	0.0776
<b>1000%</b>	0.5859	0.1267

**Tabla 5.1.** Pendientes del espectro de relajación para el gel formado con ultrasonido al 10% (p/v) con gentamicina.

Estas pendientes, corresponden a la Figuras 5.7a) donde se realizaron las relajaciones instantáneas con principio activo. En el análisis de los datos de las pendientes, muestra un comportamiento similar al que se observó en la Tabla 5.1, en la Tabla 5.2 se muestran los

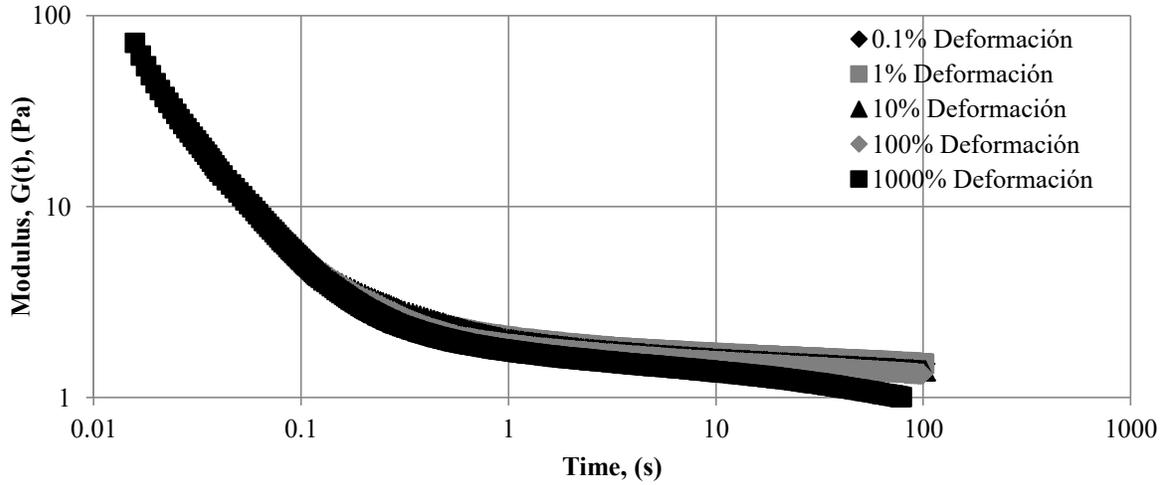
datos de las pendientes y el porcentaje del esfuerzo, manteniendo la misma concentración del poloxámero, sin embargo, esta muestra no contiene gentamicina (ver Figura 5.7.b).

<b>%, Deformaciones</b>	<b>Pendiente 1</b>	<b>Pendiente 2</b>
<b>0.10%</b>	5.15	0.0428
<b>1%</b>	6.29	0.0435
<b>10%</b>	6.96	0.0928
<b>100%</b>	7.44	0.1186
<b>1000%</b>	7.58	0.1951

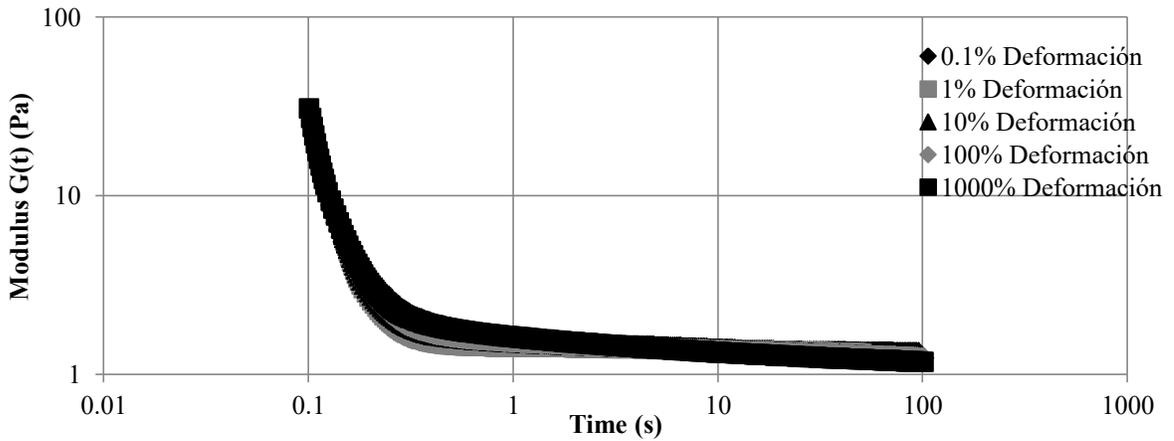
**Tabla 5.2.** Pendientes para el espectro de las relajaciones para el gel formado al 10% (p/v) sin gentamicina.

### 5.6.1 Curvas maestras de las pruebas de relajación de esfuerzo

Las Figuras 5.7.a y 5.7.b, se observa en las curvas maestras (ver Figuras 5.8.a y 5.8.b) para este estudio, la pendiente de relajación inicial, característica de la ley de la potencia típico del comportamiento de un gel, similar a lo reportado por Ng y Mckegley (2008). Además, de que es importante notar que el comportamiento terminal de la muestra es independiente del principio activo contenido, ya que las curvas presentan aproximadamente el mismo valor de la pendiente (Figura 5.8.a y 5.8.b). La Figura 5.8.a normalizada al 10% (p/v) sin principio activo se construyó a partir de la Figura 5.7.b). La Figura 5.8.b, presenta el mismo tratamiento a los datos de la Figura 5.7a), puesto que se realizó la misma normalización.



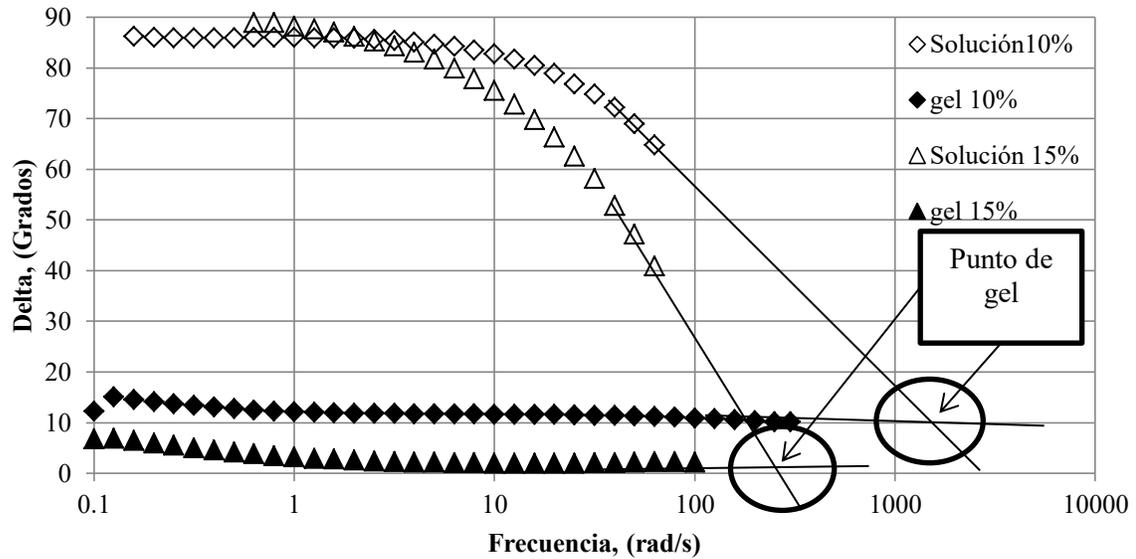
**Figura 5.8.a.** Curva maestra de las espectro de relajaciones instantáneas a diferentes deformaciones sin gentamicina, con concentración de poloxámero al 10% (p/v) (datos de Fig. 5.7.b)



**Figura 5.8.b.** Curva maestra de espectro de relajación a diferentes deformaciones con gentamicina con concentración de poloxámero al 10% (p/v) (datos de Fig. 5.7.a)

## **5.7 Criterio de Winter y Chambon en el punto de gel, mediante flujo de cizalla oscilatoria**

El punto de gel, se siguió considerando el criterio de Winter y Chambon (1986), donde para definir el punto de gel fue necesario realizar una extensión de las pendientes, de aquellas muestras en solución a las cuales se les analizaron en prueba de SAOS, y colocando a la par los resultados del gel formado por ultrasonido, y de todos estos datos ya mencionado se graficaron, la fase angular en función de la frecuencia como se muestra en las Figuras 5.1.a. y 5.1.b). En el caso de la prueba de SAOS, solamente se tuvo dos características mecánicas del espectro unos después de la aplicación de ultrasonido (Comportamiento de la viscosidad del poloxámero en solución, mostrado en las Figuras 5.2.a y 5.2.b) y posterior a la aplicación del ultrasonido (formación del gel por ultrasonido, teniendo los datos de la oscilación lineal). A diferencia de lo que reporta Winter & Chambon (1986), ya que ellos siguieron la evolución de una cinética. Sin embargo, el criterio es similar donde todas las fases de las curvas angulares obtenidas para un sistema de gelificación que debe de cruzar por un simple punto llamado punto de gel.



**Figura 5.9.a.** Espectro angular como una función de la frecuencia oscilatoria obtenida por los datos de SAOS, para espectros obtenidos en solución y gel (Datos de Figura 5.1.a).

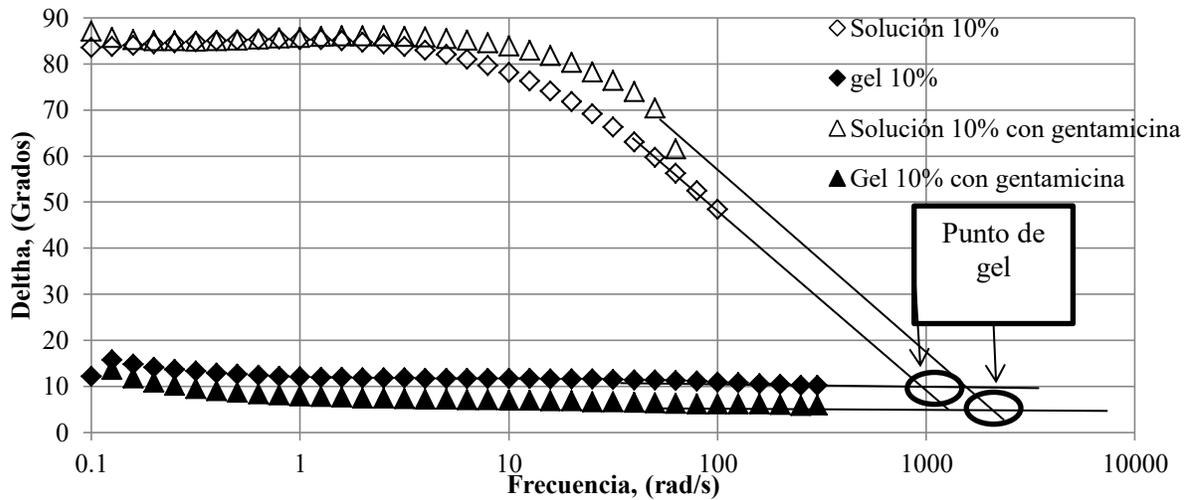
Winter & Chambon reporta una reacción o envenenamiento del sistema, sin embargo, en este trabajo aplicando el mismo criterio, aunque no es una reacción, solamente se consideró el inicio y el final de las etapas en la solución, y el gel inducido por ultrasonido. El análisis de la Figura 5.9.a) es necesario hacer notar que en el momento de gelificación (punto de gel) es necesario de dos pruebas, una realizada antes de obtener el punto de gel y una posterior al mismo, la cual termina siendo como ya se ha mencionado las pruebas SAOS (pruebas realizadas en solución), y los datos de las pruebas realizadas posteriores a la gelificación (pruebas realizadas al gel formado por ultrasonido), así mismo para lograr realizar la predicción el punto de gel, es necesario extender ambas pendientes hasta llegar a un tiempo donde ambas se encuentran (punto de cruce), el punto de gel. En la Figura se realiza la comparación del efecto de la concentración, pues en la Figura 5.9.b) se puede observar como

una con una concentración superior 15% (p/v) puede encontrar el punto de gel más rápidamente que, la otra con una concentración menor (10% (p/v)), lo cual concuerda con lo observado con la aplicación de ondas ultrasonicas. El análisis del punto de cruce de los módulos para cada una de las concentraciones, se hizo una aproximación de la frecuencia a la cual se encuentra el punto de gel para cada una, (Tabla 5.3):

Concentración	Frecuencia (rad/s)
10%	1750
15%	585

**Tabla 5.3.** Concentración y frecuencias de los puntos de gelación de 10% y 15% (p/v) (comparación de estos).

En la Figura 5.9.b), se colocaron los datos al igual que en la Figura 5.9.a); anteriores y posteriores al punto de gel, graficando el ángulo de delta en función de la frecuencia, realizando el mismo tratamiento, es decir, extender las pendientes de todas las curvas hasta hacer llegar al punto de cruce, donde se encuentra el punto de gel, una comparación entre las dos muestras, se puede observar claramente cómo juega un papel importante el principio activo (gentamicina).



**Figura 5.9.b.** Espectro angular como una función de la frecuencia oscilatoria obtenida para los datos de SAOS, de espectro obtenidos en solución y gel (Datos de Figura 5.1.b).

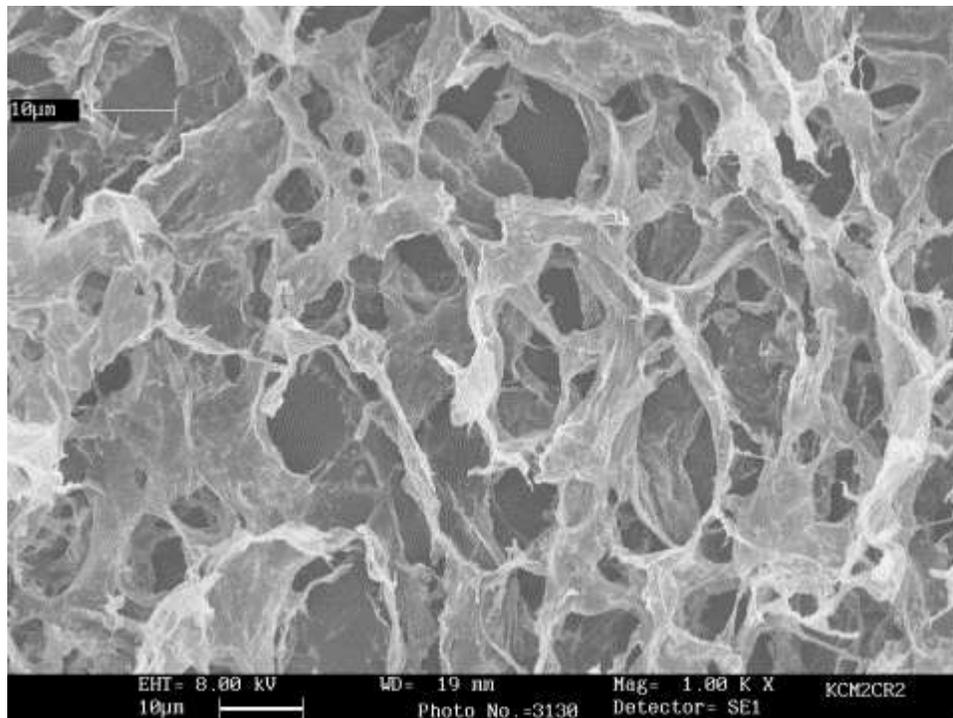
Los datos del punto de gel de la Figura 5.9.b) se muestran en la Tabla 5.4. Los puntos de gel a la frecuencia aproximada es el punto de cruce al realizar la extensión de las pendientes. En ellos se puede ver como la gentamicina influye al momento del cruce y del mismo modo se puede apreciar la diferencia sin principio activo para la formación del gel.

Concentración	Frecuencia (rad/s)
10%	1050
10% gentamicina	1300

**Tabla 5.4.** Tabla de concentración y frecuencia de poloxámero al 10% (p/v) con y sin gentamicina (comparación de los puntos de gel).

## 5.8 Microscopia Electrónica de Barrido, (SEM)

Finalmente, las micrografías SEM de los geles producidos se obtuvieron de los geles formados revelan que la separación de fase micro está ausente en los geles resultantes (Figura 5.10). El gel muestra una morfología porosa muy similar, y bastante homogénea, donde exhibe una red 3D con una distribución homogénea del tamaño de poros. Esto es consistente con la caracterización viscoelástica lineal de los geles en el que el módulo de almacenamiento,  $G'$  es mayor que el módulo de pérdida  $G''$ . Observaciones similares por Nnamani et al. (2013).



**Figura 5.10.** Imagen de una prueba de Microscopia electrónica de Barrido

## 6 Conclusiones

En un reómetro novedoso (reómetro adaptado con un transductor ultrasónico) es posible seguir el comportamiento de la formación del gel in vivo con la aplicación de ultrasonido en pruebas de flujo oscilatorio con barridos de tiempos.

El ultrasonido indujo la formación de un gel con flujo mecánico. El punto de gel y la caracterización de la constante de gel se obtienen y reporta por este sistema empleando el criterio de Winter y Chambon.

Finalmente, la evaluación de las propiedades reológicas del ploxámero, provén una alternativa de administración de este material para uso oftalmológico (gentamicina).

## Bibliografía

1. Bardelang D. Ultrasound induced gelation: a paradigm shift. *Soft Matter*, 2009, 5, 1969-1971.
2. Lu X., Xie Y., Han Y., Wang X., Dai H., Li S. Ultrasound-induced albumin gelation method for the preparation of nanostructured hydroxyapatite. *Materials Letters*. 161(2015)128–131.
3. Mahapatra R. D., Dey J. Ultrasound-Induced Gelation of Organic Liquids by L-Cysteine-Derived Amphiphile Containing Poly(ethylene glycol) Tail. *Langmuir* 2015, 31, 8703–8709

4. Isozaki K., Takaya H., Naota T. Ultrasound-Induced Gelation of Organic Fluids with Metalated Peptides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 2855 –2857.
5. Greaves, J.L. and Wilson, C. G. (1993) Treatment fo diseases of the eye with mucoadhesive delivery systems. *Advanced Drug Delibery Reviews*, Vol. 11 (1993), 349-383.
6. Edsman K., Carlfors J. and Petersson R. (1997). Rheological evaluation of poloxamer as an in situ gel for ophthalmic use. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6 (1998), 105-112.
7. Gratieri, T., Martins, G., Melani, E., Sarmento, V., De Freitas, O. y Fonseca, V. (2010) A poloxamer/chitosan in situ forming gel with prolonged retention time for ocular delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75(2010), 186-193.
8. Patel Hitesh R., Patel Rakesh P. abd Patel M.M. (2009). Poloxamers: A pharmaceutical excipients with therapeutic behaviors. *International Journal of PharmTech Research*, vol. 1, No. 2, 299-303.
9. Preetha, J. P., Rekha, K. K. and Elshafie, K. (2010) Formulation and evaluation of in situ ophthalmic gels of Diclofenac sodium. *J. Chem. Pharm. Res.*, 2(2010), 528-535.
10. Baloglu, E., Karavana, S., Senyigit, Z. y Guneri, T. (2011) Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. *Pharmaceutical Develoment and Technology*, 16 (2011), 627-636.
11. Dumortier G., Grossiord J. L., Agnely F. and Chaumeil J. C. (2006). A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics. *Pharmaceutical Research*, Vol. 23, No. 12, (2006), 2709-2728.

12. Escobar, J. J., López, M., Naïk, A., Kalia, N., Quintanar, D. And Ganem, A. (2006) Applications of thermo-reversible Pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. *J. Pharm Pharmaceut Sci*, 9 (2006), 339-358
13. Artzner, F., Geiger, S., Olivier, A., Allais, C., Finet, S. y Agnely, F. (2007) Interactions between Poloxamers in Aqueous Solutions: Micellization and Gelation Studied by Differential Scanning Calorimetry, Small Angle X-ray Scattering, and Rheology. *Langmuir*, 23 (2007), 5087-5092
14. Domb, A. J., Kost, J. and Wiseman, D. M. (1998) Handbook of biodegradable polymers. Vol. 7, CRC Press, pp. 231-250.
15. Agnese, T., Brandestein, F. Cech, T., Herting, M. G. and Soergel, F. (2010) Determination of the gel point of poloxamers using different rheological methods. PBP WorldMeeting 2010, March 8-11, 2010, Valletta, Malta, G-EMP/MD276.
16. Dispositivo para acoplar a un reómetro para realizar simultáneamente mediciones reológicas y aplicación de ultrasonido. Fausto Calderas García, Guadalupe Sánchez Olivares, Luis Medina Torres, Rosas Machorro.
17. Winter HH, Chambon F. Analysis of linear viscoelasticity of a crosslinking polymer at the gel point. *Journal of Rheology*. 1986. 30 (2), 367-382
18. Chambon F., Winter HH. Linear viscoelasticity at the gel point of a crosslinking PDMS with imbalanced stoichiometry. *Journal of Rheology*. 1987. 31 (8), 683-697.
19. Trevor S. K. Ng, Gareth H. McKinley. Power Law Gels at Finite Strains: The nonlinear rheology of gluten gels. *Journal of Rheology*. 2008. 52: 417-449.
20. APHA 2003, Poloxámero, pp, 352-354
21. Barnes, H., Hultton J., Walters, K. An Introduction to Reology, Elsevier, Amsterdam, 1989, p 52.

22. BASF, The Chemical company, B. Fussriegger, technical information, Poloxamers (2) Lutrol 127, Poloxamer 407, N° 4, April 2000, pp 7-9.
23. BASF, The Chemical Company, pharma excipients, technical information, Lutrol 127, Poloxamer 407, Thickening agent and gel former for the pharmaceutical industry, August 2005, Supersedes issue dated May 2005, MEMP 030738 e-01 page 1-8.
24. Barichelo, J. M., Morichita, M., Takayama, K., Nagai, T. 1999. Adsorption of insulin from pluronic F-127 gels following subcutaneous administration in rats. *Int. J. Pharm.* 184:2, 189-198.
25. Stamper, Robert, "Introduction and classification of the glaucomas", *Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*, 8° edición, Mosby Elsevier, 2009, p 2.
26. Cioffi, George, "Medical Management of Glaucoma", *Glaucoma*, American Academy of Ophthalmology, Sección 10, 2012, p. 167.
27. H.T, Chen, C. GAU, "The study of polymer pressure sensor by nanocomposites with MWNT and its characteristics testing" *International Conference on Nano/Molecular Medicine and Engineering*, p. 243-248, (2009).
28. Cheng-Chung Peng, et al., "Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy". *Journal of Controlled Release*, Vol. 162, p. 152-158, (2012).
29. I. M. Cavalho, et al., "Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment: A review", *Journal of Controlled Release*, Vol. 202, p. 76-82, (2012).
30. B. Chiang, et al., "Sustained reduction of intraocular pressure by supraciliary delivery of brimonidine-loaded poly (lactic acid) microspheres for treatment of glaucoma", *Journal of Controlled Release*, Vol. 228, p. 48-57, (2016).
31. S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.

32. Goodman, A. & Gilman, A. "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 9ª edición; McGraw-Hill Interamericana; México, 1996; pág 1095-1099 y 1173-1191.
33. The Merck Index, 12th edición; Editorial Merck & Co; USA, 1996; pág 2956 y 4287-4287.
34. Barnard E. Rosenkrantz, "Gentamicin sulfate"; Floreys's Analitical Profils of drug substances; Editorial Academic Press; USA, 1990; 9, pág 295-340.
35. Florey, Klaus. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 9. Academic Press. USA, 18980. PP: 295-340.
36. Remington, Farmacia. Editorial Médica Panamericana. Tomo 2.Madrid, 1998, PP: 1982-1983, 2337-2393.
37. Nnamani, P. O., Kenechukwu, F. C., Anugwolu, C. L., Obumneme, A. C., & Attama, A. A. (2013). Characterization and controlled release of gentamicin from novel hydrogels based on Poloxamer 407 and polyacrylic acids. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 7(36), 2540-2552.
38. Shozo Miyazaki, Shigemi Takeuchi, Chizuku Yokonouchi and Masahiko Takada, "Pluronic F-127 Gels as a Vehicle for Topical Administration af Anticancer Agents", Chem. Pharm, Bull 32(10)4205-4208, (1984).
39. C. W. Macosko, Rheology: principles, measurements and applications. Wiley-VCH, USA, 1994.

## Apéndice I

### Consideraciones generales de Reología

En estas consideraciones se puede tomar en cuenta que la deformación que puede sufrir un material elástico al momento en que se aplica el esfuerzo sobre éste, se describe (Morrison y Ross, 2002) por medio de la ecuación 16:

$$\sigma = G'\gamma \quad (16)$$

De la ecuación 16, donde  $\gamma$  es la deformación, mientras que el módulo elástico está representado por  $G'$  y el esfuerzo por  $\sigma$ . Por otro lado los líquidos se encuentran descritos por la ecuación constitutiva más simple que es la ley de la viscosidad de Newton “el esfuerzo es proporcional a la rapidez, mediante la ecuación 17.

$$\sigma = \eta \frac{d\gamma}{dt} \quad (17)$$

En la ecuación 17, se tiene que la viscosidad Newtoniana  $\eta$  es la constante de proporcionalidad. Para los materiales que no presentan un comportamiento similar a los sólidos de Hooke o líquidos Newtonianos, son aquellos que se encuentran con propiedades intermedias denominadas viscoelásticas. Al someter una muestra a una deformación de pequeña amplitud y se mide el esfuerzo que se hace sobre el fluido, según el desfase entre la deformación aplicada y el esfuerzo medido:

Deformación aplicada, (Ecuación 18)

$$\gamma = \gamma_0 \cos \omega t \quad (18)$$

Esfuerzo medido

$$\sigma = \sigma_0 \cos(\omega t + \delta) \quad (19)$$

Sólido elástico (sólido de Hooke)

$$\delta = 0^\circ \quad (20)$$

Fluido viscoso (Líquido Newton)

$$\delta = 90^\circ \quad (21)$$

Fluido viscoelástico

$$0 < \delta < 90^\circ \quad (22)$$

Angulo de fase:  $\delta$

Es decir, el esfuerzo puede descomponerse en dos componentes, un componente en fase y un componente fuera de fase. Puede definirse entonces un módulo de elasticidad compleja:

$$G^* = G' + iG'' \quad (23)$$

La señal en fase  $G'$ , es el módulo de almacenamiento, es una medida de la energía almacenada y recuperada por el material en un ciclo y es un indicador del componente elástico del material.

$$G' = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \cos\delta \quad (24)$$

$G''$  es el módulo de pérdida o módulo viscoso, es una medida de la energía disipada como calor por el material en un ciclo, y es un indicador del componente viscoso del material:

$$G'' = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \sin\delta \quad (25)$$

La tangente de pérdidas es:

$$\tan\delta = \frac{G''}{G'} \quad (26)$$

La viscosidad compleja es:

$$\eta^* = \frac{G''}{\omega} - i \frac{G'}{\omega} = \eta' - i\eta'' \quad (27)$$

siendo  $\eta'$  es la viscosidad dinámica y  $\eta''$  la componente elástica de  $\eta^*$ .

La magnitud de la viscosidad compleja es:

$$|\eta^*| = (\eta'^2 + \eta''^2)^{\frac{1}{2}} = \left[ \left(\frac{G''}{\omega}\right)^2 + \left(\frac{G'}{\omega}\right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} = \frac{1}{\omega} |G^*| \quad (28)$$

A bajas frecuencias  $G'' > G'$  el material es líquido, al aumentar la frecuencia  $G' > G''$  el material es un sólido, el inverso de la frecuencia en la cuál  $G' = G''$  es el tiempo de respuesta  $\lambda_0$ .

El comportamiento sólido de Hooke como el comportamiento de fluido newtoniano, son casos ideales, pero muchos de los sistemas alimenticios se encuentran entre estos dos y quedan incluidos dentro del comportamiento viscoelástico, que se describe a continuación (Morrison y Ross, 2002). Un material viscoelástico es aquel que muestra propiedades tanto viscosas como elásticas y en este tipo de materiales cuando cesa la fuerza de cizalla, la deformación del material no disminuye inmediatamente hasta cero. Un material al ser sometido a un esfuerzo sinusoidal de una pequeña amplitud ( $\sigma_0$ ) y a una frecuencia determinada, está provoca una oscilación de igual manera sinusoidalmente a la misma frecuencia que el esfuerzo, pero con un desfase respecto al mismo y una amplitud ( $\gamma_0$ ). Las propiedades viscoelásticas de un material pueden ser descritas por viscoelasticidad lineal. Las propiedades de un material viscoelástico dependen solo del tiempo y de la frecuencia angular y no de la magnitud del esfuerzo o deformación aplicados, por consiguiente, podemos considerarlas magnitudes complejas ( $\sigma^* \gamma^*$ ) éstas se expresan en forma de números complejos. Y para poder describirlas se encuentra su ecuación constitutiva:

$$\sigma(t, \omega) = G^*(\omega) * \gamma^*(t, \omega) \quad (29)$$

De la ecuación (6) tenemos que  $G^*(\omega)$  es el módulo de rigidez complejo, que caracteriza las propiedades viscoelásticas del material:

$$G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega) \quad (30)$$

Donde, de la (6) se sabe que  $G'$  es el *módulo elástico o de almacenamiento* que representa la parte real de la expresión, puesto que indica la potencia o energía almacenada por el sistema, y está en fase con el esfuerzo; mientras que  $G''$  es el *módulo de pérdida o viscoso* y constituye la parte imaginaria (representa la energía disipada debido al rozamiento viscoso).

Cabe señalar, que la mayoría de las mediciones viscoelásticas se realizan en la región lineal, la viscoelasticidad lineal se ha estudiado en mayor medida por varias razones (Barnes y col. 1989, citado en Adán, 2008). Las propiedades viscoelásticas de un material pueden ser descritas por viscoelasticidad lineal y no lineal. Las propiedades de un material viscoelástico lineal dependen solo del tiempo y no de la magnitud del esfuerzo o deformación aplicados. Esto significa que la relación esfuerzo-deformación y su derivada con el tiempo siempre es lineal, sin importar sus magnitudes. Por el contrario, el comportamiento no lineal significa que las propiedades viscoelásticas del material son una función no solo del tiempo sin o también de la magnitud del esfuerzo y deformación aplicada (Adán, 2008). Él porqué se ocupa la región lineal se menciona a continuación:

- La matemática es mucho más simple. En la teoría de la viscoelasticidad lineal las ecuaciones diferenciales son lineales y los coeficientes de las diferenciales de tiempo son constantes; estas constantes representan funciones del material tal como la viscosidad o el módulo elástico.
- Las características macromoleculares de un material dado se pueden interpretar correlacionándolas con su respuesta reológica, la cual se determina bajo condiciones donde el esfuerzo o la deformación son suficientemente pequeños para que el material no modifique significativamente su estado equilibrio.
- La viscoelasticidad lineal proporciona las bases para la viscoelasticidad no lineal.

- Muchas situaciones de ingeniería ocurren bajo condiciones de flujo inestable, en las cuales la respuesta elástica del material se vuelve importante.

La teoría matemática de la viscoelasticidad lineal se basa en el principio de superposición de Boltzman el cual plantea que existe una proporcionalidad directa a cualquier tiempo entre la perturbación ejercida sobre el material y su respuesta resultante. Si la perturbación es el esfuerzo, la respuesta es la deformación y viceversa. En la práctica es necesario determinar la zona lineal del comportamiento viscoelástico, lo cual en algunos casos se localiza a esfuerzos o deformaciones extremadamente bajas, donde los datos son difíciles de obtener (Morrison y Ross, 2002, citado en Adán, 2008).