



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**PELÍCULAS SENSIBLES A FUERZA IÓNICA  
BASADAS EN MICROGELES ACRÍLICOS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**CLARA IBETH ZARAGOZA PACHECO**



**MÉXICO, D.F.      2021**



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: MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD**

**VOCAL: VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS**

**SECRETARIO: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO**

**1er. SUPLENTE: CARLOS JUAREZ OSORNIO**

**2° SUPLENTE: AURORA ANAIS ZURITA CRUZ**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIOS 118, 120 Y 122, PLANTA BAJA, EDIFICIO F1, FACULTAD DE QUÍMICA, CIRCUITO EXTERIOR S/N, COYOACAN, CD. UNIVERSITARIA, 04510, CIUDAD DE MÉXICO**

**ASESOR DEL TEMA:**

\_\_\_\_\_

**DRA. MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD**

**SUSTENTANTE (S):**

\_\_\_\_\_

**CLARA IBETH ZARAGOZA PACHECO**

## Contenido

Contenido.....	I
Índice de tablas.....	III
Índice de figuras .....	IV
1. Resumen.....	1
2. Introducción .....	2
3. Antecedentes .....	4
3.1 Sistemas de liberación modificada de fármacos .....	4
3.1.1 Sistemas estímulo sensibles .....	6
3.1.2 Fuerza iónica .....	7
3.2 Hidrogeles .....	8
3.2.1 Propiedades de los hidrogeles .....	10
3.2.2 Hidrogeles de NIPAM .....	12
3.2.3 Alginato de Sodio .....	14
3.2.4 Sistemas de Alginato de Sodio con NIPAM .....	15
4. Objetivos.....	19
5. Hipótesis .....	19
6. Método experimental .....	20
6.1 Materias primas .....	20
6.2 Materiales .....	20
6.3 Instrumentos.....	20
6.4 Método experimental .....	21
6.4.1 Elaboración y caracterización de microgeles de NIPAM .....	23
6.4.2 Elaboración y caracterización de hidrogeles de NIPAM con Alginato de Sodio .....	25
6.4.3 Elaboración de películas a base de hidrogeles de NIPAM con Alginato de Sodio .....	26

6.4.4	Captación de agua.....	27
7.	Resultados y Discusión.....	29
7.1	Elaboración y caracterización de hidrogeles de NIPAM.....	29
7.1.1	Tiempo de reacción .....	29
7.1.2	Tiempo de burbujeo con Nitrógeno .....	33
7.2	Efecto de la temperatura sobre tamaño y PdI de NIPAM .....	36
7.2.1	En función del tiempo de reacción .....	36
7.2.2	En función del tiempo de burbujeo con Nitrógeno.....	42
7.3	Efecto del alginato en los microgeles .....	45
7.3.1	Morfología .....	45
7.3.2	Efecto del Alginato de Sodio sobre el tamaño y PdI de los microgeles.....	47
7.3.3	Tamaño y PdI en función de la fuerza iónica .....	48
7.3.4	Películas de NIPAM y NaAlg .....	50
7.3.5	Captación de agua.....	51
8.	Conclusiones.....	55
9.	Anexos.....	56
9.1	Elaboración y caracterización de hidrogeles de NIPAM.....	56
9.1.1	Tiempo de reacción .....	56
9.1.2	Tiempo de burbujeo con Nitrógeno .....	59
9.2	Efecto de la temperatura sobre tamaño y PdI de NIPAM .....	61
9.2.1	En función del tiempo de reacción .....	61
9.2.2	En función del tiempo de burbujeo con Nitrógeno.....	68
9.3	Efecto del alginato en los hidrogeles .....	73
9.3.1	Efecto del Alginato de Sodio sobre el tamaño y PdI de los microgeles.....	73
9.3.1	Tamaño y PdI en función de la fuerza iónica .....	74

## Índice de tablas

Tabla 1. Condiciones de síntesis para la elaboración de microgeles de NIPAM	24
Tabla 2. Cantidad de reactivos utilizada en cada experimento.....	25
Tabla 3. Materias primas utilizadas para la elaboración de las películas utilizadas para prueba de captación de agua.....	27
Tabla 4. Fuerzas iónicas utilizadas para la prueba de captación de agua .....	28
Tabla 5. Cantidad de agua captada por las películas en función de la concentración de Cloruro de Sodio. ....	53

## Índice de figuras

Figura 1. Comportamiento de las cadenas de NIPAM frente al cambio de temperatura. (Imagen tomada y modificada a partir de la cita 11) .....	12
Figura 2. Estructura química del monómero de N-isopropilacrilamida .....	12
Figura 3. Estructura química del Alginato de Sodio.....	15
Figura 4. Esquema de reacción entre NIPAM y Alginato. (Imagen tomada y modificada a partir de la cita 14) .....	18
Figura 5. Metodología para la fabricación y caracterización de hidrogeles.....	21
Figura 6. Continuación de metodología de fabricación y caracterización de hidrogeles.....	22
Figura 7. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño (sin burbujeo de Nitrógeno). .....	29
Figura 8. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (10 min).....	30
Figura 9. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (20 min).....	30
Figura 10. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (25 min).....	30
Figura 11. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (30 min).....	30
Figura 12. Descomposición del Persulfato de Amonio en su radical de ion sulfato. (Imagen tomada y modificada a partir de la cita 23).....	32
Figura 13. Mecanismo de polimerización de la Poli (N-isopropilacrilamida). ...	32
Figura 14. Esquema de entrecruzamiento del NIPAM y la Metilen bis(acrilamida) con Persulfato de Amonio como iniciador. ....	32
Figura 15. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (20°C).....	33
Figura 16. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (26.7°C). ....	33
Figura 17. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (33.3°C). ....	33

Figura 18. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (40°C).....	33
Figura 19. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (30 min).....	36
Figura 20. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (45 min).....	36
Figura 21. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (60 min).....	36
Figura 22. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (90 min).....	37
Figura 23. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (120 min). ....	37
Figura 24. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (180 min).....	37
Figura 25. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (>20 h).....	37
Figura 26. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (30min).....	39
Figura 27. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (45 min).....	39
Figura 28. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (60 min).....	39
Figura 29. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (90 min).....	39
Figura 30. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (120 min).....	39
Figura 31. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (180 min).....	39
Figura 32. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (>20 h).....	40
Figura 33. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de burbujeo con Nitrógeno (sin burbujeo). ....	42



Figura 34. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (10 min). .....	42
Figura 35. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (20 min). .....	42
Figura 36. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (25 min). .....	42
Figura 37. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (30 min). .....	43
Figura 38. Micrografía de un hidrogel elaborado a base de NIPAM. ....	45
Figura 39. Esquema de la estructura química de la red de NIPAM.....	45
Figura 40. Hidrogel elaborado a base de NIPAM/Alginato de sodio. ....	45
Figura 41. Esquema de la estructura química de la red de NIPAM/Alginato de sodio. (Imagen tomada y modificada a partir de la cita 14) .....	45
Figura 42. Efecto del porcentaje de Alginato de Sodio en el tamaño del hidrogel. ....	47
Figura 43. Efecto del porcentaje de Alginato de Sodio en el PdI del hidrogel..	47
Figura 44. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del porcentaje de sal con y sin alginato. ....	49
Figura 45. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del porcentaje de sal con y sin alginato. ....	49
Figura 46. Películas formadas por hidrogeles con diferentes porcentajes de Alginato de Sodio con respecto a la cantidad de NIPAM. ....	50
Figura 47. Película formada del hidrogel con Alginato de Sodio con respecto al volumen final. ....	51
Figura 48. Películas elaboradas a base de NIPAM, NIPAM/Alginato y Alginato para prueba de captación de agua. ....	51
Figura 49. Capacidad de captación de agua de las películas #2 (NIPAM/Alginato) y #3 (Alginato). ....	52
Figura 50. Cantidad de agua absorbida con respecto al porcentaje de Cloruro de Sodio a distintas temperaturas. ....	54

## 1. Resumen

Los derivados del ácido acrílico han sido estudiados extensamente por sus magníficas propiedades en cuanto a su capacidad de hincharse y deshincharse en función de diferentes estímulos, tales como la temperatura, pH y fuerza iónica. Otros polímeros poli electrolíticos de origen natural como el alginato o el quitosán han sido también estudiados en el área de formulación, por su bajo costo y magnificas propiedades para lograr una liberación modificada o cambios controlados en función a un estímulo. Estos polímeros son ampliamente aceptados como posibles excipientes de administración *in vivo* debido a su demostrada biocompatibilidad y biodegradabilidad. En virtud de ello, se realizó la síntesis de hidrogeles evaluando diferentes parámetros durante la síntesis y posterior a ésta, con la finalidad de obtener un proceso reproducible y con características tales que permitiese la elaboración de películas flexibles y sensibles a la fuerza iónica. La síntesis de los hidrogeles se realizó modificando diferentes parámetros: el tiempo de burbujeo con Nitrógeno, el tiempo total de reacción y la cantidad de Alginato de sodio. Una vez obtenidos, se realizó la caracterización midiendo su tamaño e Índice de Polidispersión (PdI) a distintas temperaturas mediante espectroscopia de correlación fotónica, lo cual arrojó información relevante para comprender como es que ocurre el proceso de transición de la N-isopropilacrilamida (NIPAM) en función de la temperatura en presencia del Alginato. Y de esta manera, con los hidrogeles obtenidos se elaboraron películas que posteriormente fueron tratadas para evitar que se disolvieran y poder realizar las pruebas de captación de agua a distintas fuerzas iónicas; dichas pruebas arrojaron que la presencia de Alginato en los hidrogeles de pNIPAM, aumentaban ligeramente el tamaño de éstos, disminuye el valor de PdI y favorece la captación de agua a diferentes fuerzas iónicas. Cabe mencionar, que estas películas podrían tener un gran potencial dentro del área farmacéutica debido a la propiedad de poder hincharse en función de la fuerza iónica del medio.

## 2. Introducción

En los últimos años ha cobrado gran importancia en el área farmacéutica el diseño de medicamentos inteligentes, capaces de liberar fármacos en lugares específicos del organismo, a una velocidad controlada y mediante un posible mecanismo de encendido y apagado para detonar y/o frenar la cesión. Este mecanismo también ha sido utilizado como método de diagnóstico, de tal modo que ante estímulos propios de los cambios fisicoquímicos o bioquímicos debidos a una enfermedad ocurren modificaciones en el sistema. Bajo este entendido, se han investigado sistemas inteligentes que ayuden a la liberación controlada de fármacos frente a distintos estímulos propios de las enfermedades. Uno de los sistemas inteligentes más ampliamente estudiado es el que se basa en hidrogeles elaborados de diversos materiales.

El término hidrogel se utiliza para denominar a un tipo de material de base polimérica caracterizado por su extraordinaria capacidad para absorber agua y diferentes fluidos; la hidrofilia de estos geles es debido a grupos como:  $-OH$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$  y  $-SO_3H$ <sup>1</sup>. Un microgel se define como una suspensión coloidal de partículas de gel, en la que el intervalo de tamaño de dichas partículas es de 10–1000 nm y se dispersan fácilmente en un solvente el cual provoca hinchamiento de las mismas.<sup>2</sup>

La baja tensión interfacial con los fluidos y tejidos biológicos circundantes hace que los hidrogeles sean biocompatibles. Sin embargo, sus inconvenientes inherentes, como la baja resistencia mecánica, la degradación incontrolada y las amplias propiedades de absorción de agua,

---

<sup>1</sup> J.L. Escobar, D.M. García, D. Zaldivar, Issa Katime. *Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos*. 2002 Revista Iberoamericana de Polímeros. Vol 3 (3)

<sup>2</sup> Alberto Fernandez-Nieves, Hans M. Wyss, Johan Mattsson, David A. Weitz. *Microgels Suspensions. Fundamentals and Applications*. 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

dan como resultado tasas de liberación incontroladas e impredecibles de los ingredientes activos. No obstante, su propensión al hinchamiento y la capacidad de liberar el fármaco encapsulado pueden regularse mediante el monitoreo de la reticulación que los hace atractivos como materiales para el suministro controlado de fármacos. Para tales fines, se requiere que los hidrogeles estén compuestos por más de un polímero con la finalidad de mejorar sus propiedades fisicoquímicas y/o mecánicas, para lo cual se pueden elaborar redes interpenetradas (IPN), las cuales se componen de dos polímeros hidrofílicos, que se reticulan en presencia de otros para proporcionar una red de hidrogel tridimensional. Las estructuras de hidrogel IPN se crean principalmente con el propósito de combinar las propiedades de cada red, para obtener una mejor resistencia mecánica y para mejorar el rendimiento de liberación de fármacos de los hidrogeles. En algunos casos, las redes IPN exhiben propiedades completamente nuevas que no se observan en ninguna de las dos redes individuales. Por lo tanto, los hidrogeles de redes IPN parecen ser un mejor enfoque para la liberación controlada de fármacos.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Maiti S., Jana S. *Byopolymer-based interpenetrating network hydrogels for oral drug delivery*. *Functional Hydrogels in Drug Delivery: Key Features and Future Perspectives*. (2017) 197-233. DOI: 10.4324/9781315152271

### 3. Antecedentes

#### 3.1 Sistemas de liberación modificada de fármacos

Las formas farmacéuticas de liberación modificada, son preparaciones en las que la velocidad o el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. Esta modificación deliberada se consigue por una formulación particular o por un método de fabricación especial.<sup>4</sup> Un medicamento formulado como forma farmacéutica de liberación modificada debe demostrar una eficacia similar o superior a la de una forma de liberación inmediata, o bien un perfil de seguridad/tolerabilidad más favorable a igualdad de eficacia.

En la actualidad no existe una armonización con respecto a la terminología utilizada para describir a los diferentes sistemas de liberación modificada. Sin embargo, de manera general podría emplearse la siguiente clasificación de manera enunciativa y no limitativa: liberación retardada (condición en la que la formulación permite retrasar la liberación del o los ingredientes activos), y liberación prolongada (forma farmacéutica formulada para lograr que el ingrediente activo se encuentre biodisponible en un periodo de tiempo mayor después de su administración), dentro de la cual se encuentran, la liberación sostenida, liberación extendida, liberación controlada y liberación repetida.<sup>5</sup>

---

<sup>4</sup> Real Farmacopea Española, *Formas farmacéuticas*. 2ª edición, 579-580

<sup>5</sup> Consejo de Salubridad General. *Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación modificada*. Edición 2016

Entre las ventajas teóricas de las formas de liberación modificada se encuentran: la reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico, reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas y control del sitio de liberación del fármaco.<sup>6</sup> En la aplicación como liberadores de fármacos, los hidrogeles han sido ampliamente usados como portadores inteligentes de sustancias activas, y sus características físicas y químicas tales como capacidad de hinchamiento, cinética de liberación, respuesta al ambiente o biodegradabilidad, han sido trabajadas por la ingeniería hasta niveles moleculares con el fin de lograr su optimización.<sup>7</sup>

El comportamiento específicamente de hinchamiento de los hidrogeles puede controlarse mediante la estructura de la red polimérica y las interacciones polímero-solvente. Cuando se incorpora un fármaco a una red polimérica, el transporte de agua controla la liberación del fármaco asociado. Este principio forma la base para dispositivos de liberación controlada por hinchamiento. La liberación del fármaco por mecanismos controlados por hinchamiento está relacionada con la difusión del fármaco desde y a través de una matriz polimérica inicialmente vítrea, bajo difusión a contracorriente de agua o fluidos biológicos en la matriz polimérica. El fármaco se dispersa o disuelve originalmente en un gel hinchado.<sup>8</sup>

---

<sup>6</sup> Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros, Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, Volumen 13, No. 1, Febrero 2005

<sup>7</sup> Alejandro Arredondo Peñaranda, Marta Elena Londoño López. *Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos*. Revista Ingeniería Biomédica, Vol. 5, Núm. 3, 2009. Págs. 83-94. DOI: 10.24050/19099762.n5.2009.70

<sup>8</sup> Nikolaos A. Peppas and Atul R. Khare. *Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release*. Advanced Drug Delivery Review, 11 (1993) 1-35. DOI: 10.1016/0169-409X(93)90025-Y

### 3.1.1 Sistemas estímulo sensibles

Desde el punto de vista de los materiales, la tendencia es obtener sistemas inteligentes, cargados con el principio activo, que respondan a estímulos del ambiente y puedan liberar su carga en el lugar, el tiempo, las condiciones y a la velocidad deseada. Es así como en las últimas décadas los polímeros han recibido mucha atención para su aplicación en esta área dado que sus propiedades pueden ser diseñadas de acuerdo a los requerimientos que se deseen para atender las necesidades en la liberación de fármacos. Entre los polímeros, los hidrogeles han mostrado muy buenas propiedades para ser cargados con fármacos, por ser biocompatibles y presentar propiedades de hinchamiento en medio acuoso entre otras características de interés, lo que los perfila como una buena opción para ser usados en la liberación controlada de activos farmacéuticos.<sup>7</sup>

A diferencia de los componentes intrínsecamente inertes de las formas tradicionales de dosificación de medicamentos, que se disuelven, erosionan o se hinchan en el entorno fisiológico de acuerdo con un patrón preestablecido, las redes de respuesta al estímulo, también llamados sistemas "inteligentes" o "sensibles al ambiente" pueden actuar como sensores de ciertas variables físicas o químicas del medio ambiente y comportarse como actuadores que experimentan cambios específicos (como lo hacen los sistemas vivos).<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> Carmen Alvarez-Lorenzo, Angel Concheiro. *Smart Materials for Drug Delivery, Volumen 1*. The Royal Society of Chemistry (2013) DOI: 10.1039/9781849736800-FP001

Los estímulos que pueden provocar este comportamiento son temperatura, fuerza iónica, solventes, radiación electromagnética o ultrasónica, tensión mecánica, alta presión, pH, agentes químicos, glucosa, anticuerpos, enzimas, etc. Además de controlar la cinética de hinchamiento, los estímulos pueden causar cambios estructurales en la red polimérica, modificar la permeabilidad o la fuerza mecánica del hidrogel. Las propiedades sensibles a estímulos en los hidrogeles están controladas principalmente por interacciones polímero-polímero y polímero-solvente. Específicamente las interacciones fundamentales que controlan la inducción del estímulo para la transición hinchado-colapsado en los hidrogeles son interacciones iónicas, hidrófobas, enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals.<sup>10</sup>

### 3.1.2 Fuerza iónica

Un factor que influye en el proceso de liberación de un fármaco contenido en una matriz polimérica es la fuerza iónica, la cual restringe o suprime la ionización y también conduce a un decremento del coeficiente de difusión inicial y final. La capacidad de respuesta a la fuerza iónica es una propiedad típica de los polímeros que contienen grupos ionizables en su estructura. Las variaciones en la fuerza iónica pueden provocar cambios en el tamaño de las micelas poliméricas, solubilidad del polímero, hinchamiento, cinética de extinción de la fluorescencia de los cromóforos unidos a electrolitos, entre otros. El efecto de la fuerza iónica en los polímeros está altamente interrelacionado con el pH. Para un polímero no ionizable, la fuerza iónica no afectará su comportamiento. Sin embargo, en un polímero ionizable, ocurren diferentes transiciones a una

---

<sup>10</sup> Judith Fresneda, Carlos Figueroa Hernández. *Utilización de hidrogeles como liberadores de fármacos*. Universidad Tecnológica de La Habana (2016). 18 Convención Científica de Ingeniería y Arquitectura.



concentración específica de cloruro de sodio en solución acuosa.<sup>11</sup> La presencia de concentraciones aumentadas de iones pequeños desencadena la liberación de moléculas funcionales, de manera que los iones de sal debilitan las interacciones entre policationes y polianiones, y también contribuyen a aumentar la presión osmótica dentro del gel.<sup>12</sup>

En los primeros estadios de la liberación, debido a que el hinchamiento limita el coeficiente de difusión del fármaco, la liberación es lenta y predominantemente desde la capa superficial del sistema. Cuando el hinchamiento aumenta, el coeficiente de difusión del fármaco puede aumentar. Sin embargo, la distancia viajada por el fármaco en el gel hinchado es mucho más larga. Este balance entre difusión lenta-distancia pequeña y difusión rápida-distancia grande tiende a favorecer una liberación cuasi-constante en un período de tiempo largo. Cualquier componente adicional que pueda afectar los procesos de ionización influye en la liberación.<sup>1</sup> más atrás

### 3.2 Hidrogeles

Los hidrogeles son suspensiones de partículas de escala coloidal que comprenden cada una de ellas una red de polímeros reticulados. La viscoelasticidad intrínseca de estas partículas conduce a un rango fascinante y rico de propiedades de la dispersión. Los hidrogeles pueden responder a estímulos externos, como pH, temperatura, campos magnéticos y eléctricos, flujo o presión osmótica. La cinética de la

---

<sup>11</sup> Monica Cristina García. *Ionic-strength-responsive polymers for drug delivery applications*. Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications (2019). 393-409  
DOI: 10.1016/B978-0-08-101995-5.00014-3

<sup>12</sup> Carmen Alvarez-Lorenzo, Angel Concheiro. *Smart Materials for Drug Delivery, Volumen 2*. The Royal Society of Chemistry (2013) DOI: 10.1039/9781849734318-FP001

respuesta se puede controlar y las propiedades como el tiempo de hinchamiento o la elasticidad del hidrogel se pueden ajustar. Por lo tanto, al ajustar las propiedades de las partículas de hidrogel durante la síntesis, las propiedades de la dispersión en masa que incluyen la reología, la dinámica y la estructura pueden ajustarse con precisión. Los avances recientes en los métodos de síntesis también han llevado a una amplia gama de sofisticadas morfologías de microgeles, que incluyen estructuras de núcleo-envoltura, redes de polímeros interpenetradas, hidrogeles que contienen nanopartículas, partículas de Janus y microgeles funcionalizados diseñados para aplicaciones de sensores o de suministro farmacéutico. Además, los hidrogeles pueden ser biodegradables o biocompatibles, lo que los hace valiosos en muchas aplicaciones biomédicas. <sup>2</sup> más atrás

Para centrarse en los pasos de preparación de los hidrogeles, existen dos métodos principales: 1) polimerización de monómeros con moléculas de reticulación mediante radicales libres o polimerización controlada, y 2) reticulación física o química de prepolímeros mediante sol-gel dependiente de la temperatura de transición, irradiación UV, química click, etc.

Los hidrogeles reticulados están ganando mucha importancia en una amplia variedad de aplicaciones como superabsorbentes en vendajes de heridas, como transportadores de fármacos, como órganos artificiales, etc. Tales sistemas son altamente ventajosos sobre materiales convencionales porque sus propiedades de absorción de agua pueden ser alteradas modificando químicamente sus estructuras. Los hidrogeles pueden responder a estímulos externos como el pH, la fuerza iónica, la temperatura y la corriente eléctrica. Tales sistemas poliméricos son útiles como portadores de fármacos sensibles al estímulo y se suelen llamar

materiales "inteligentes" debido a su capacidad de respuesta a los estímulos externos. Sus propiedades de absorción de agua se atribuyen a la ionización de grupos funcionales, que dependen del pH y de la fuerza iónica del medio externo, lo que los hace útiles como sistemas de administración de fármacos sensibles al pH. Dichos sistemas también se denominan "sistemas de encendido y apagado" dependientes del pH.<sup>13</sup>

### 3.2.1 Propiedades de los hidrogeles

Los microgeles son partículas que consisten en una microred polimérica entrecruzada intramolecularmente. Debido a esta arquitectura, son parcialmente impenetrables, pero al mismo tiempo son inherentemente blandos y deformables como los polímeros. La mayoría de sus propiedades resultan de esta interacción sutil entre características similares a coloides y a polímeros. Por un lado, la dispersión y el grado de hinchamiento de los microgeles en un solvente se rigen principalmente por las interacciones polímero-solvente. Por otro lado, las suspensiones de microgel exhiben los principales rasgos característicos del comportamiento coloidal para contenidos sólidos extremadamente bajos. Las dispersiones diluidas son fluidos viscosos débilmente elásticos similares a las dispersiones de partículas convencionales. En concentraciones más altas, los microgeles entran en contacto y se empaquetan en una red elástica continua que resiste la deformación. Esta propiedad única es ampliamente explotada para impartir un comportamiento sólido a las formulaciones utilizadas en una variedad de

---

<sup>4</sup> Kumaresh S. Soppimath, Anandrao R. Kulkarni, Tejraj M. Aminbhavi (2001) *Chemically modified polyacrylamide-g-guar gum-based crosslinked anionic microgels as pH-sensitive drug delivery systems: preparation and characterization*. Journal of Controlled Release 75, 331-345. DOI: 10.1016 / S0168-3659 (01) 00404-7

industrias para recubrimientos, cerámicas, tintas, productos para el cuidado personal y alimentos.<sup>2</sup>

Esta particularidad, permite que los microgeles sean catalogados como inteligentes, ya que son capaces de responder a los cambios de temperatura, pH, humedad, luz, iones o moléculas específicas, campos eléctricos, solventes, fuerza iónica, etc. De éstos, los materiales sensibles a la temperatura y al pH son los más comúnmente estudiados porque estos parámetros cambian de forma natural y pueden ser fácilmente analizados. Entre ellos, se estudian ampliamente los microgeles termosensibles preparados a partir de polímeros; éstos pueden ser termosensibles negativa o positivamente, es decir, los primeros poseen una temperatura de solubilidad crítica baja (LCST), mientras que los últimos muestran una temperatura de solubilidad crítica alta (UCST). Los polímeros LCST se contraen al aumentar la temperatura más allá de su temperatura crítica, mientras que los polímeros UCST muestran un comportamiento similar al disminuir la temperatura. Más precisamente, alrededor de la temperatura crítica, el polímero en solución exhibe una transición de fase de un estado soluble a un estado insoluble (es decir, forma colapsada o glóbulo). El fenómeno de termorrespuesta se origina en el delicado equilibrio entre los restos hidrófobos e hidrófilos en el monómero del polímero. La interacción entre los segmentos de polímero y el agua se ve alterada por el pequeño cambio en la temperatura debido al cambio en las fuerzas hidrófilas e hidrófobas.<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> Muhammad Abdul Haq, Yunlan Su, Dujin Wang. *Mechanical properties of NIPAM based hydrogels: A review*. *Materials Science and Engineering: C*, 70, 842-855 (2017)- DOI: 10.1016/j.msec.2016.09.081

### 3.2.2 Hidrogeles de NIPAM

Los hidrogeles que responden a estímulos son polímeros que pueden experimentar una transición sol-gel ajustable en respuesta a un estímulo externo, como el pH, la temperatura, la luz, la fuerza iónica, campo magnético y/o el suministro de campo eléctrico. Entre ellos, la N-isopropilacrilamida es el hidrogel de acción térmica más estudiado, con propiedades de gelificación termo-reversibles en soluciones acuosas. La reversibilidad del estado hidrofílico/hidrofóbico se produce al variar la temperatura por debajo o por encima de un valor crítico (Figura 1).<sup>15</sup>

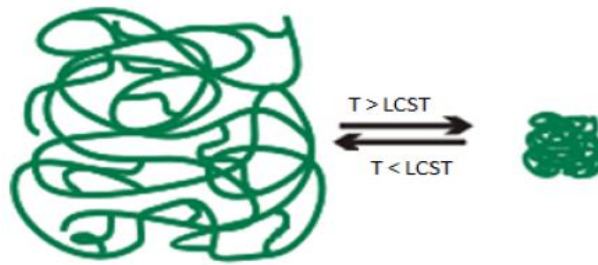


Figura 1. Comportamiento de las cadenas de NIPAM frente al cambio de temperatura.  
(Imagen tomada y modificada a partir de la cita <sup>20</sup> más adelante)

La N-isopropilacrilamida es un monómero que se caracteriza por restos amida (-CONH-) e isopropil (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (Figura 2). Cuando la temperatura es baja, el grupo amida, hidrofílico, es solvatado por las moléculas de agua, por lo que el polímero es soluble. Este enlace de hidrógeno da como resultado la cubierta de hidratación altamente estructurada. Cuando se eleva la temperatura, el enlace de hidrógeno se debilita, es decir, las interacciones por puentes de hidrógeno son exotérmicas; y, posteriormente, las

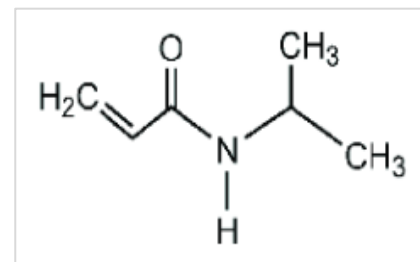


Figura 2. Estructura química del monómero de N-isopropilacrilamida.

<sup>15</sup> Sonia Lanzalaco, Elaine Armelin. *Poly(N-isopropylacrylamide) and Copolymers: A Review on Recent Progresses in Biomedical Applications*. Gels 3 82017) 36. DOI: 10.3390/gels3040036

interacciones entre los grupos hidrófobos ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) se vuelven fuertes (las interacciones hidrofóbicas son endotérmicas y por lo tanto, se favorecen al incrementar la temperatura). En última instancia, esto resulta en la liberación de agua de la estructura.<sup>14</sup> más atrás

La poli (N-isopropilacrilamida) (pNIPAM) ha sido sintetizada mediante una variedad de técnicas, siendo las más utilizadas la iniciación por radicales libres de soluciones orgánicas y la iniciación redox en medios acuoso, sin embargo, también se han observado resultados utilizando iniciadores iónicos y radiación.

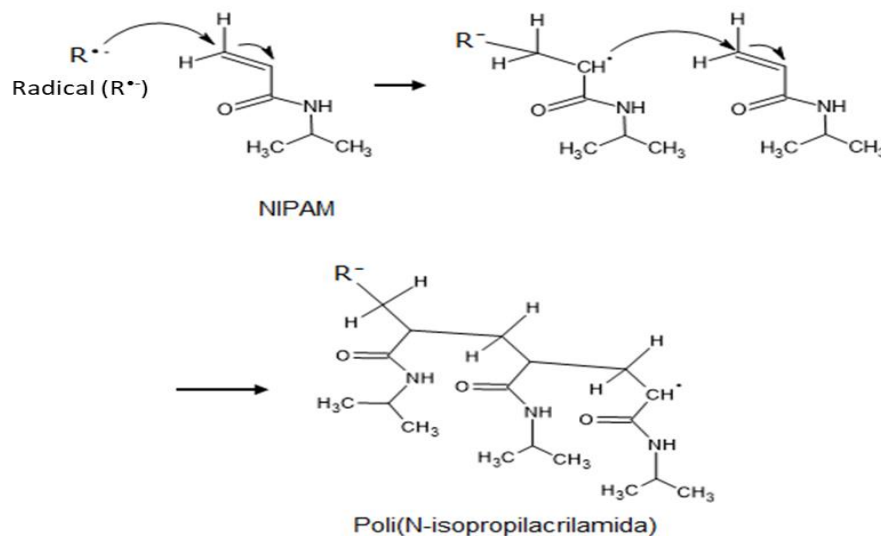


Figura 3. Mecanismo de polimerización de la Poli (N-isopropilacrilamida)

En solución acuosa y a una determinada temperatura, el pNIPAM experimenta una transición macromolecular abrupta donde pasa de tener un comportamiento hidrófilo a uno hidrófobo. Este fenómeno ocurre a la llamada temperatura crítica inferior de solubilidad, LCST por sus siglas en inglés. Experimentalmente, la LCST para el pNIPAM en medio acuoso se

presenta alrededor de los 30-35 °C, siendo el valor de la temperatura de transición función de la microestructura de la macromolécula.<sup>16</sup>

Desde que se informó por primera vez sobre las propiedades del pNIPAM en 1968, se han publicado varios artículos y revisiones relacionadas con su empleo en el área de la biomedicina; entre las aplicaciones biomédicas, las áreas más exploradas son la administración de fármacos (49% de los artículos de investigación), ingeniería de tejidos (29%), seguidas de células madre (9%), dispositivos microfluídicos (7%), biosensores (5%) y bioimagen (1%).<sup>15</sup> más atrás

### 3.2.3 Alginato de Sodio

El alginato se ha utilizado con éxito durante muchos años en la industria como agente espesante, agente gelificante y estabilizador coloidal. El alginato también tiene varias propiedades únicas que le han permitido ser utilizado como una matriz para el atrapamiento y/o suministro de diferentes tipos de sustancias. Estas propiedades incluyen: (i) un ambiente acuoso relativamente inerte dentro de la matriz; (ii) un proceso de encapsulación suave a temperatura ambiente libre de solventes orgánicos; (iii) una alta porosidad del gel que permite altas velocidades de difusión de macromoléculas; (iv) la capacidad de controlar esta porosidad con procedimientos simples de recubrimiento y (v) disolución y biodegradación del sistema en condiciones fisiológicas normales.<sup>17</sup>

---

<sup>16</sup> Schild H. G. *Poly (N-Isopropylacrylamide): experiment, theory and application*. Progress in Polymer Science, 17 (2), 163-249. DOI: 10.1016 / 0079-6700 (92) 90023-r

<sup>17</sup> Wayne R. Gombotz, Siow Fong Wee. *Protein release from alginate matrices*. Advanced Drug Delivery Reviews 31 (1998) 267–285. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.007

Los alginatos comerciales se extraen principalmente de tres especies de algas pardas (algas marinas). Estos incluyen *Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum* y *Macrocystis pyrifera*. Otras fuentes incluyen *Laminaria japonica*, *Eclonia maxima*, *Lesonia negrescens* y especies de *Sargassum*. En todas estas algas, el alginato es el polisacárido primario presente y puede comprender hasta el 40% del peso seco.<sup>18</sup>

El alginato es un tipo de copolímero de bloque lineal compuesto de unidades monoméricas repetidas de  $\alpha$ -1, 4-L-guluronato (G) y  $\beta$ -1, 4-D-manuranato (M), los residuos G y M están dispuestos en bloques de homopolímeros (MM, GG) intercalados por regiones que contienen bloques alternos de M y G con diferentes relaciones M/G (bloques MG) (Figura 3).<sup>19</sup>

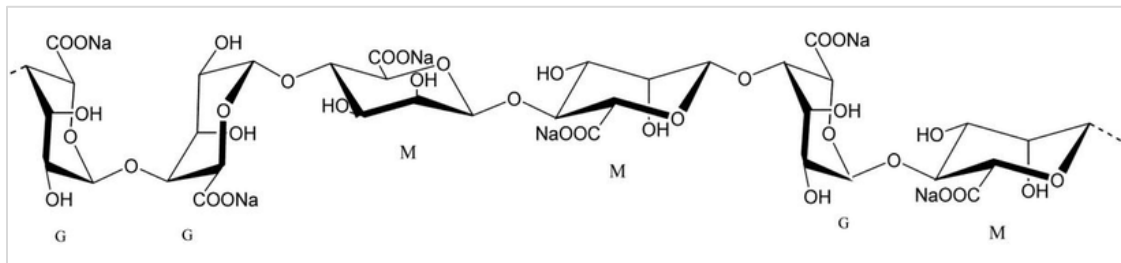


Figura 4. Estructura química del Alginato de Sodio. *Error! Marcador no definido.*

### 3.2.4 Sistemas de Alginato de Sodio con NIPAM

El hecho de que los hidrogeles basados en pNIPAM puedan cambiar sus propiedades en función de la temperatura ha llevado a varias investigaciones sobre su uso potencial; y aunque el pNIPAM puro tiene un comportamiento termosensible potencialmente atractivo, sus

<sup>18</sup> Sutherland I.W. (1991) Alginates. In: Byrom D. (eds) Biomaterials: Novel materials from biological sources. 307-331

<sup>19</sup> Nicole Zoratto, Pietro Matricardi. *Semi-IPN- and IPN-Based Hydrogels. Advances in Experimental Medicine and Biology.* (2018) 155-188. DOI: 10.1007 / 978-3-319-76735-2\_7



propiedades físicas o mecánicas no siempre tienden a ser adecuadas para la aplicación deseada además de no ser biodegradable. Para evitar esta desventaja, se pueden diseñar hidrogeles compuestos que contengan NIPAM, así como otro componente estructural. En principio, dichos materiales compuestos pueden formarse injertando NIPAM en otra cadena de polímero o creando una red de polímero interpenetrante (IPN) en la cual las cadenas de polímero de los dos componentes no están químicamente unidas entre sí, sino que son físicamente entretejidas. Las redes de polímeros interpenetrados se pueden clasificar como semi-IPN si solo uno de los componentes está reticulado (es decir, forma una red 3D) o IPN completo si ambos componentes están reticulados<sup>20</sup> (Figura 4).

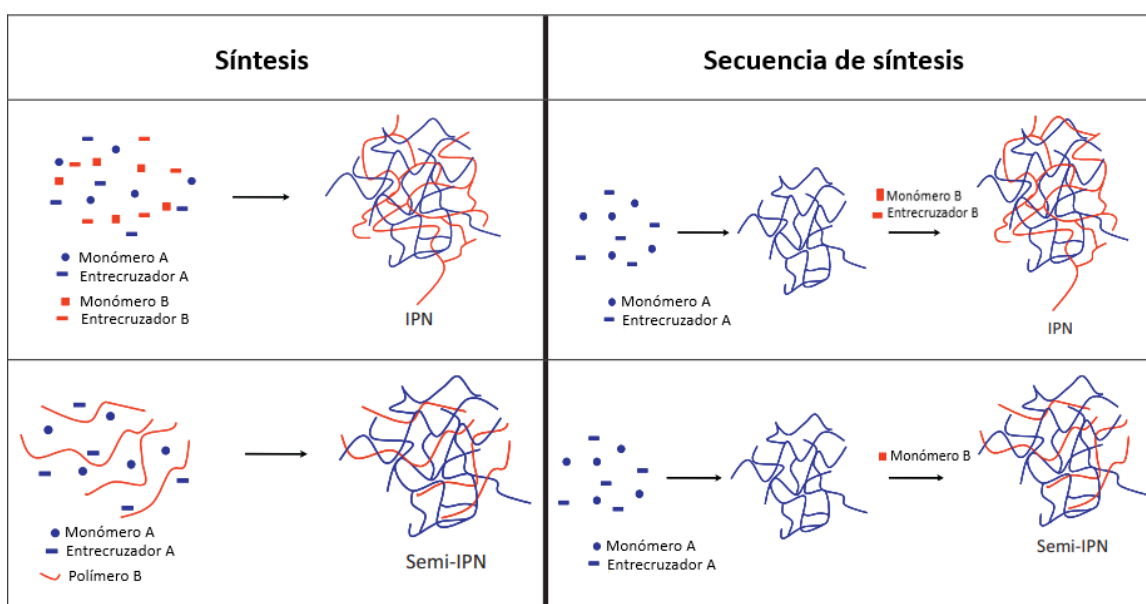


Figura 5. Esquema de síntesis para redes poliméricas IPN y semi-IPN (Imagen tomada y modificada a partir de la cita <sup>21</sup>)

La poli (N-isopropilacrilamida) se ha utilizado comúnmente como un polímero termosensible porque tiene una estructura bien definida y su LCST ( $\sim 32^{\circ}\text{C}$ ) está cerca de la temperatura corporal. A bajas

<sup>20</sup> Ales Zdražil, Frantisek Štěpánek. *Investigation of thermo-responsive optical properties of a composite hydrogel*. Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 372 (2010) 115–119.

DOI:10.1016/j.colsurfa.2010.09.039

<sup>21</sup> Linda Chikh, Virginie Delhorbe, Odile Fichet. *(Semi-)Interpenetrating polymer networks as fuel cell membranes*. Journal of Membrane Science 368 (2011), 1-17. DOI: 10.1016/j.memsci.2010.11.020

temperaturas, los grupos amida hidrófilos interactúan con las moléculas de agua y mediante enlaces de hidrógeno se solvata completamente el pNIPAM. La LCST del pNIPAM se puede adecuar ajustando su peso molecular (masa molar), fuerza iónica y arquitectura macromolecular. Además, el alginato (Alg) es bien conocido por su uso en hidrogeles con cationes divalentes como el  $\text{Ca}^{2+}$ . El alginato es un polisacárido biocompatible, está ampliamente disponible y es renovable, y ha sido atractivo para su uso en hidrogeles debido a su capacidad para hidratarse en agua fría y caliente para formar soluciones viscosas, dispersiones y geles.<sup>22</sup>

Como se menciona, el alginato tiene la propiedad de gelificar en una solución acuosa con ayuda de cationes divalentes, debido a que las interacciones electrostáticas entre los grupos carboxilo del alginato y los cationes divalentes conducen a la formación de redes mecánicamente estables. La idea principal de elaborar hidrogeles a base de Alginato y pNIPAM es que la cadena principal, el alginato, forme una matriz rígida porosa y el pNIPAM, pudiese ser una válvula sensible a la temperatura para los poros (Figura 4).<sup>23</sup>

---

<sup>22</sup> Eun Jung Choi, Seonggyun Ha, Jookyeong Lee, Thathan Premkumar, Changsik Song. *UV-mediated synthesis of pNIPAM-crosslinked double-network alginate hydrogels: Enhanced mechanical and shape-memory properties by metal ions and temperature*. *Polymer*, 149 (2018), 206-212. DOI:10.1016/j.polymer.2018.06.080

<sup>23</sup> Jae-Hyung Choi, Hyeon Yong Lee, Jin-Chul Kim. *Release Behavior of Freeze-Dried Alginate Beads Containing Poly(N-isopropylacrylamide) Copolymers*. *Journal of Applied Polymer Science*, 110 (1), 2008, 117-123. DOI: 10.1002 / app.28620

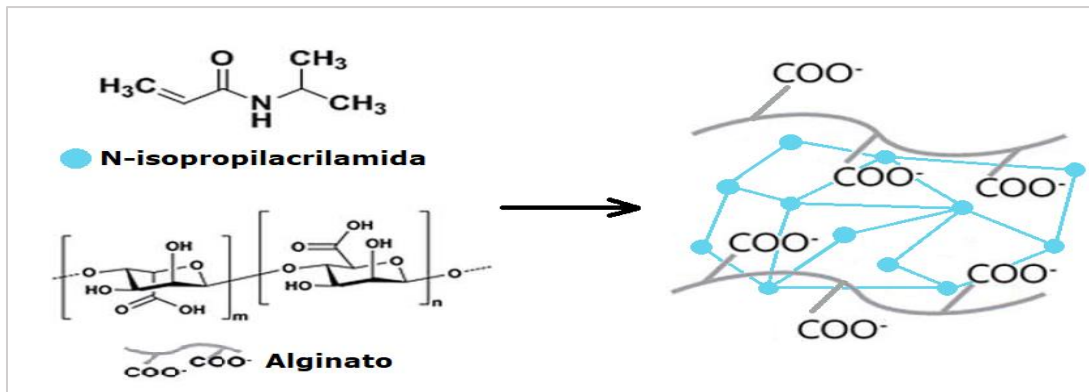


Figura 6. Esquema de reacción entre NIPAM y Alginato. (Imagen tomada y modificada a partir de la cita <sup>24</sup>)

Al respecto de este trabajo, existe poca investigación que haga referencia a la síntesis de microgeles que combinen los polímeros Alginato y NIPAM, siendo los más relevantes los de Yiyang Yeu & Co.<sup>25</sup> y Ales Zadrazil & Co.<sup>21</sup>, los cuales tienen reactivos muy similares a los utilizados en este trabajo, y el de Xilin Lin & Co.<sup>26</sup>, que utiliza un método y reactivos muy similares utilizados en este trabajo; sin embargo, a pesar de las similitudes en reactivos y método, dichos trabajos están enfocados en la respuesta a estímulos diferentes a la fuerza iónica.

<sup>24</sup> Daeun Lim, Eunsu Lee, Haneul Km, et al. *Multi stimuli-responsive hydrogel microfibers containing magnetite nanoparticles prepared using microcapillary devices*. *Soft Matter*, 2015, 11, 1606-1613. DOI: 10.1039/c4sm02564d

<sup>25</sup> Yiyang Yue, Huiming Luo, Jingquan Han, et Al. *Assessing the Effects of Cellulose-Inorganic Nanofillers on Thermo/pH-Dual Responsive hydrogels*. *Applied Surface Science*, (2020) DOI: 10.1016/j.apsusc.2020.146961

<sup>26</sup> Xilin Lin, Xipeng Guan Youheun Wu, et. Al. *An alginate/poly (N-isopropylacrilamide)-based composite hydrogel dressig with stepwise delivery of drug and growth factor for wound repair*. *Material Science & Engineering C*, 115 (2020) 111123. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111123

## 4. Objetivos

### General

Elaborar películas interpenetradas de alginato con derivados acrílicos capaces de sufrir un proceso de hinchamiento-colapso en función de la fuerza iónica.

### Particulares

- Elaborar microgeles de pNIPAM en régimen diluido mediante polimerización radicalica.
- Sintetizar microgeles interpenetrados de pNIPAM y alginato de sodio.
- Determinar el efecto de la temperatura en el proceso de hinchamiento-colapso mediante estudios de tamaño por dispersión luminosa a distintas fuerzas iónicas.
- Formar películas por film casting a partir de los hidrogeles.
- Estudiar el efecto de la fuerza iónica sobre la captación de agua de las películas.

## 5. Hipótesis

Las películas (insertos) elaboradas a partir de hidrogeles por método de film casting de pNIPAM y alginato de Sodio sintetizados a partir de una polimerización radicalaria, serán capaces de sufrir cambios estructurales (hinchamiento-colapso) en función de la fuerza iónica del medio.

## 6. Método experimental

### 6.1 Materias primas

N-isopropilacrilamida ( $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCONHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\geq 99\%$ ), N,N'-metilenbisacrilamida ( $(\text{CH}_2=\text{CHCONH})_2\text{CH}_2$ , 99%), persulfato de amonio ( $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\geq 98\%$ ), alginato de sodio, cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2$ ,  $\geq 99.9\%$ ), cloruro de sodio ( $\text{NaCl}$ ,  $\geq 99.0\%$ ), fueron comprados de Sigma Aldrich; el Nitrógeno gas fue comprado de Infra; el agua desionizada se obtuvo con un equipo Nanopure Diamond 18.0 M $\Omega$ -cm.

### 6.2 Materiales

Barra magnética de agitación, matraz bola de 3 bocas 100mL y 250 mL, tapones de hule, espátula de acero inoxidable, jeringas de plástico de 5 mL con aguja, membrana de diálisis de celulosa regenerada de 20 kDa, celda de cuarzo de 1 cm, vasos de precipitados de 10 mL, 50 mL y 1000 mL, capavillos de hule, pipeta graduada de 1 mL y 2 mL, cajas petri de plástico de 50 mm de diámetro, propipeta, termómetro análogo de mercurio de -10 a 150 °C, botes de plástico de 125 mL.

### 6.3 Instrumentos

Balanza Analítica (OHAUS, AR2140 Adventurer), parrilla de agitación (IKA, C-MAG HS7), sonda (IKA, ETS-D5), desecador (J.P. Selecta, Vacuo-Temp), Zetasizer Nano (MALVERN, ZS 3600 de laser rojo de 633 nm y con ángulo de medida de 173°).

## 6.4 Método experimental

En la figura 5 se muestra la metodología general empleada para la fabricación y caracterización de hidrogeles de pNIPAM y pNIPAM-alginato de sodio; en la figura 6, la metodología para la elaboración de películas de pNIPAM/alginato y de la prueba de captación de agua.

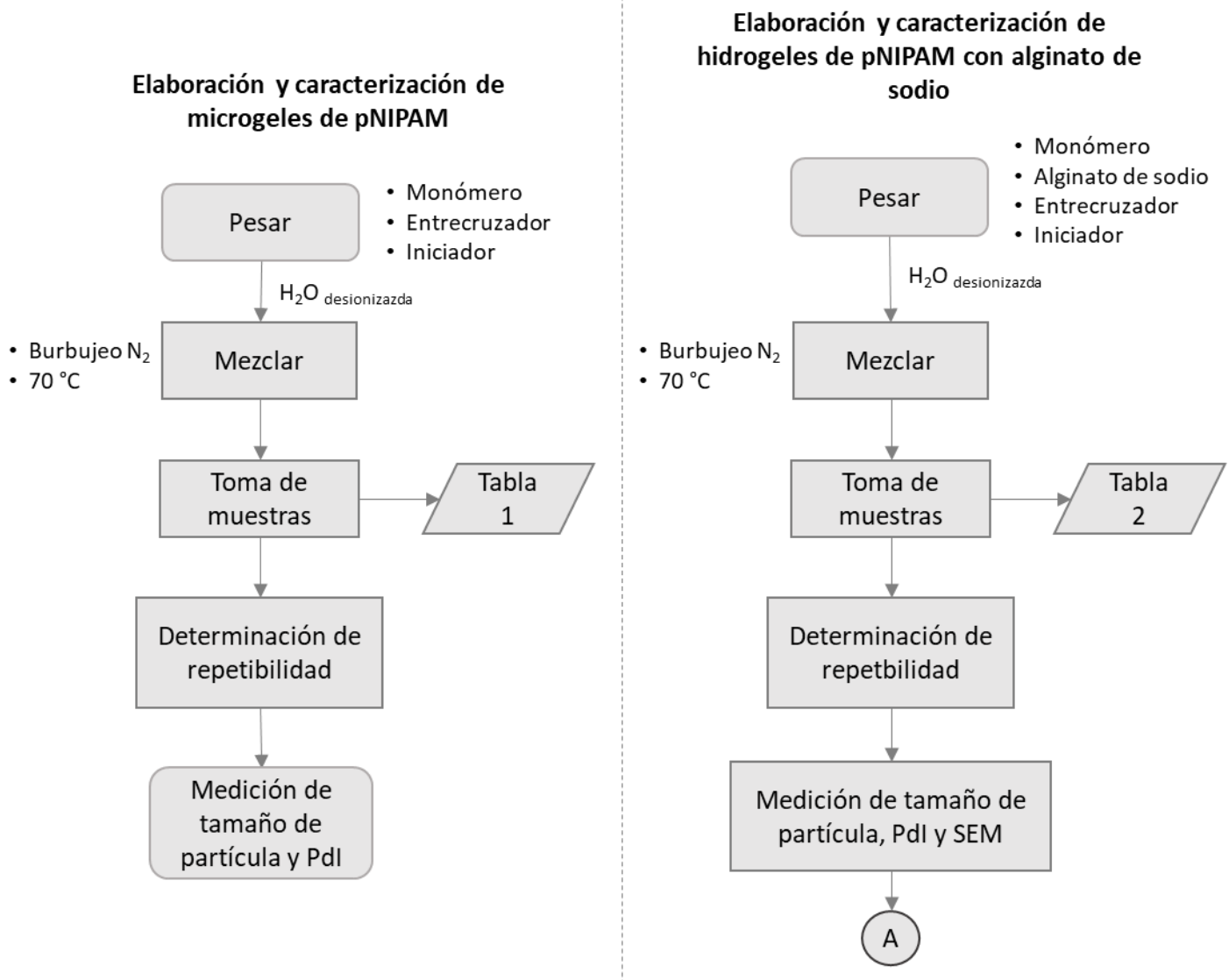


Figura 7. Metodología para la fabricación y caracterización de hidrogeles.

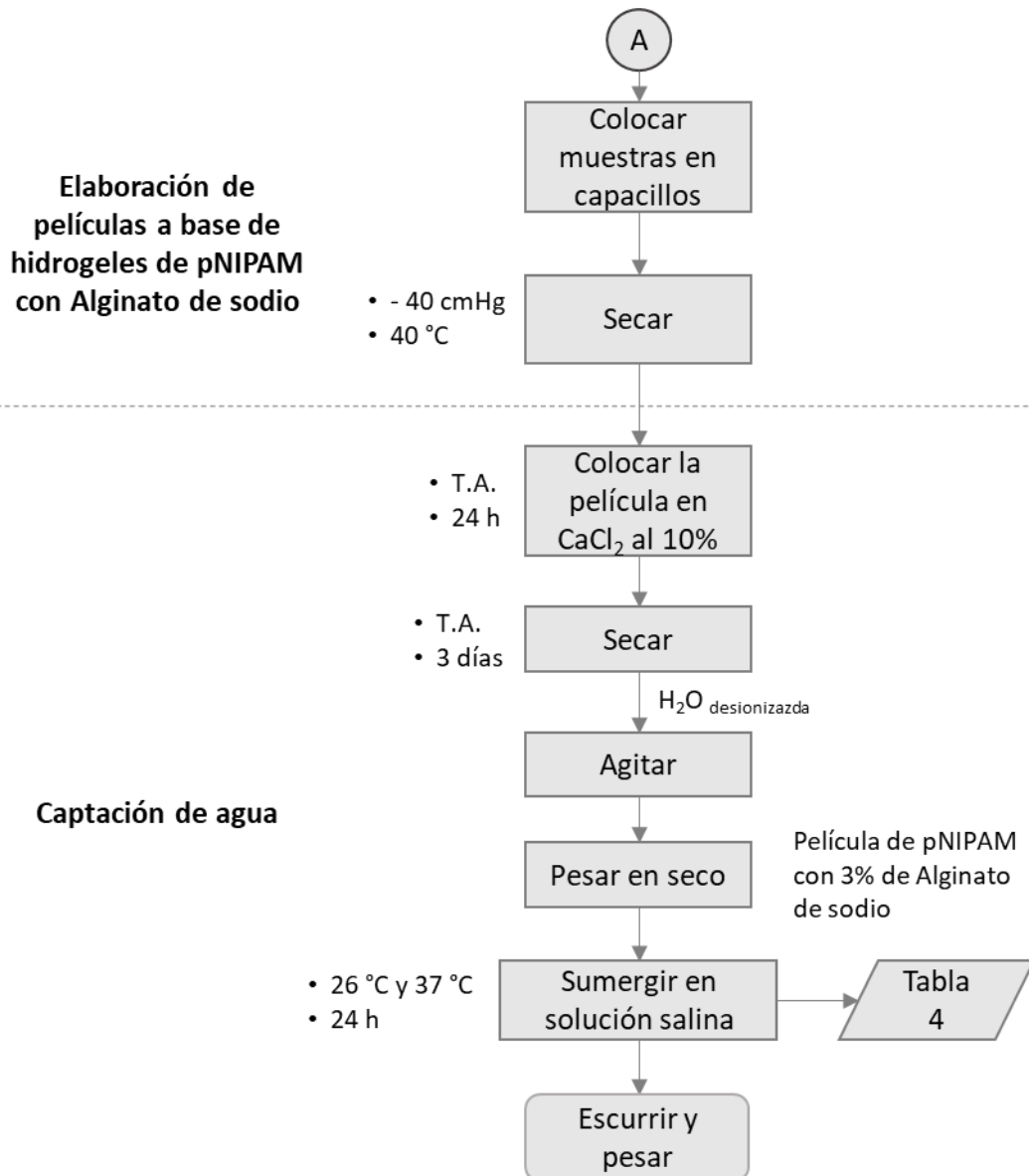


Figura 8. Continuación de metodología de fabricación y caracterización de hidrogeles.

### 6.4.1 Elaboración y caracterización de microgeles de NIPAM

Para la síntesis de los microgeles, se utilizó N-isopropilacrilamida como monómero funcional, N,N'-metilen-bis-acrilamida como entrecruzador y Persulfato de amonio como iniciador de la reacción; se llevó a cabo a temperatura (70°C) y atmósfera de Nitrógeno controlada, además de agitación constante. Inicialmente se disolvió en 40 mL de agua desionizada a 70 °C, 250 mg del monómero, una vez disuelto se procedió a disolver en 5 mL de agua desionizada, 5 mg del entrecruzador y en otros 5 mL, 25 mg del iniciador, todos por separado; una vez disueltos el entrecruzador y el iniciador se agregaron en ese orden al matraz que contiene el monómero. Finalizada la adición del iniciador, se inicia el burbujeo con Nitrógeno (0, 5, 10, 20, 25, 30 min) y una vez transcurrido el tiempo, se procedió a tomar muestras a diferentes intervalos de tiempo por un periodo aproximado de 24 h.

Adicionalmente se realizó un experimento el cual se mantuvieron igual las cantidades de los reactivos y las condiciones de reacción, con una variante en el proceso, la cual consistía en disolver los reactivos por separado y burbujear con Nitrógeno por 10 min cada uno y transcurrido el tiempo juntarlos en un solo matraz en el mismo orden, y de ahí continuar con el proceso de muestreo como se realizó al resto de los experimentos.

De esta forma se obtuvieron microgeles de diferentes tamaños y comportamientos, dependiendo de los parámetros usados como variables (tiempo de reacción y tiempo de burbujeo con Nitrógeno). Con los resultados obtenidos se procedió a determinar la repetibilidad del método bajo las condiciones en las que se observó hubo los mejores resultados



(burbujeo con Nitrógeno por 10 min y tiempo de reacción de 4h). Posteriormente se dializaron los geles con una membrana de 20,000 Da en agua destilada a 100°C para eliminar los restos de materias primas que hayan quedado sin reaccionar.

Finalmente, para la caracterización de los sistemas elaborados, se midió su tamaño a diferentes temperaturas mediante dispersión dinámica de luz, y se realizó microscopía electrónica de barrido al gel que se obtuvo tras la prueba de repetibilidad.

En la tabla 1 se muestran los geles elaborados y las condiciones de síntesis para cada caso.

*Tabla 1. Condiciones de síntesis para la elaboración de microgeles de NIPAM*

Experimento	Tiempo de burbujeo con Nitrógeno (min)	Tiempo total de reacción	Notas
1	30	21 h, 4 min	Se tomaron muestras a distintos intervalos de tiempo para observar su comportamiento.
2	25	24 h, 8 min	
3	20	24 h, 25 min	
4	10	22 h, 14 min	
5	0	22 h, 46 min	
6	10	3 h, 8 min	Se hicieron disoluciones de c/u de los reactivos y fueron burbujeados con Nitrógeno por separado por el mismo intervalo de tiempo para después juntarlos y mezclarlos.
7	5	2 h, 53 min	Se hizo un tratamiento igual que para los experimentos 1-5.
8	10	3 h, 48 min	Se repitieron condiciones del experimento 4 para repetibilidad

### 6.4.2 Elaboración y caracterización de hidrogeles de NIPAM con Alginato de Sodio

Para la elaboración de los hidrogeles de pNIPAM con Alginato de Sodio, se siguieron los mismos pasos que para la síntesis de geles de NIPAM y bajo las mismas condiciones de reacción, con la diferencia de que la adición de los reactivos se realiza en el siguiente orden: NIPAM, Alginato de Sodio, BIS acrilamida y Persulfato de Sodio, y que se preparó el doble del volumen, por lo que las cantidades de cada reactivo se duplicaron. Al añadir el Alginato de Sodio, se espera que esté se encuentre completamente disuelto para continuar con la adición del resto de los reactivos. En este caso, las cantidades de Alginato de Sodio adicionadas en cada uno de los experimentos fueron calculadas con respecto a la cantidad utilizada de NIPAM (al 0.5, 1, 2 y 4 %) y con respecto al volumen final de preparación (0.5, 1, 2 y 3%). En la Tabla 2, se presentan las especificaciones de los experimentos 9-19.

Para la caracterización de los hidrogeles se midió su tamaño a diferentes temperaturas mediante difracción de rayos láser.

Tabla 2. Cantidad de reactivos utilizada en cada experimento

Experimento	NIPAM (mg)	Alginato de sodio (mg)	BIS acrilamida (mg)	APS (mg)	V <sub>r</sub> (mL)	Notas
9	249.7	2.6	5.3	24.9	50	La cantidad de Alginato fue del 1% con respecto a la cantidad de NIPAM
10	500.3	10.1	10.1	49.6	100	La cantidad de Alginato fue del 2% con respecto a la cantidad de NIPAM

Experimento	NIPAM (mg)	Alginato de sodio (mg)	BIS acrilamida (mg)	APS (mg)	Vf (mL)	Notas
11	500.1	4.9	10.2	50.1	100	Se repite experimento 10 solo que se duplicaron las cantidades de los reactivos, así como el Vf
12	500.1	2.7	10.1	50.2	100	Alginato al 0.5% con respecto al NIPAM
13	500.2	19.9	10.1	49.9	100	Alginato al 4% con respecto al NIPAM
14	500.3	1000.1	10.1	49.8	100	Alginato al 1% con respecto al Vf
15	1500.1	500.3	29.9	150.3	100	Alginato al 0.5% con respecto al Vf y el triple de las cantidades del resto de los reactivos
16	500.5	1999.9	10.0	49.9	100	Alginato al 2% con respecto al Vf
17	500.1	3000.2	9.9	50.0	100	Alginato al 3% con respecto al Vf
18	500.1	1000.2	10.3	50.0	100	Se repite el experimento 15
19	502.9	2003.9	10.3	50.5	100	Se repite experimento 17 con la variante de disminuir la agitación a la mitad para observar su efecto

\*Todos los experimentos se realizaron a 70°C, con un burbujeo de Nitrógeno de 10 minutos, con agitación constante y a un tiempo de reacción de 4 horas.

### 6.4.3 Elaboración de películas a base de hidrogel de NIPAM con Alginato de Sodio

Para la elaboración de las películas se colocaron diferentes volúmenes (1, 2, 5, 10, 20, 35 y 50 mL) de los hidrogel de NIPAM con Alginato de Sodio (0.5, 1, 2 y 4% con respecto a la cantidad de NIPAM, y 0.5, 1, 2 y 3% con respecto al volumen total) en capacillos de hule con un radio de

base de aproximadamente 4.5 cm, en un desecador a una temperatura de 40 °C y presión de 40 cmHg. Los tiempos de secado variaron en función del volumen.

#### 6.4.4 Captación de agua

De las películas mencionadas anteriormente, se ocuparon las elaboradas de NIPAM con Alginato de Sodio a las concentraciones de 1, 2 y 3% de Alginato de Sodio con respecto al volumen final ( $V_f$ ); éstas se colocaron en una solución de Cloruro de Calcio al 10% por un periodo de 24 h, transcurrido el tiempo se dejaron secar a temperatura ambiente por un lapso de 3 días, sin embargo, las películas de 1 y 2% al secarse se quebraron, por lo que a partir de ese momento se continuo trabajando con la película elaborada de pNIPAM y Alginato al 3% con respecto al volumen final. Se tomó una muestra de dicha película y se sumergió en agua desionizada con agitación ligera para observar su comportamiento y corroborar que no se disolviera.

A demás de la película anterior, se elaboraron un par de películas más para observar la influencia del Alginato de Sodio sobre la prueba de captación de agua, a continuación, se presenta en la tabla 3 un esquema de la composición de dichas películas:

*Tabla 3. Materias primas utilizadas para la elaboración de las películas utilizadas para prueba de captación de agua.*

Película	NIPAM	BIS acrilamida	Alginato de Sodio 3% ( $V_f$ )	APS
1	X	X		X
2	X	X	X	X
3			X	

A las películas elaboradas, se les dio el mismo tratamiento (sumergirlas en  $\text{CaCl}_2$  al 10% por 24h y posteriormente dejarlas secar a T.A.), sin embargo, la película #1 al colocarla en la solución de Cloruro de Calcio, se disolvió por completo, por lo que el resto de la prueba se continuó con las películas #2 y #3. Una vez listas, se cortaron en tres partes cada una de ellas para realizar la prueba de captación de agua, la cual consiste en pesar la película en seco (previamente tratadas), sumergirla en una solución salina a distintas concentraciones (Tabla 4) durante 24 h, transcurrido ese tiempo dejarla escurrir y pesar de nuevo, la diferencia de peso corresponde al agua captada.

*Tabla 4. Fuerzas iónicas utilizadas para la prueba de captación de agua*

Fuerza iónica	Conc. NaCl (%)
1	0.805
2	0.951
3	2.261

Posterior a la prueba de captación de agua en diferentes fuerzas iónicas, se procedió a probar la influencia de la temperatura sobre la captación de agua, para lo cual se utilizó una película #2 para tales fines. Nuevamente, la prueba se realizó con tres fuerzas iónicas diferentes y en este caso, se realizó además a dos temperaturas distintas (26 y 37°C).

## 7. Resultados y Discusión

Una vez completados los experimentos que permiten comprobar los objetivos y con base en la metodología empleada, a continuación, se presentan y discuten los resultados obtenidos.

### 7.1 Elaboración y caracterización de hidrogeles de NIPAM

Para la elaboración de los hidrogeles a base de NIPAM se evaluaron distintos parámetros con el fin de determinar cuáles serían las condiciones de reacción óptimas para su elaboración, siendo dichos parámetros el tiempo de reacción y el tiempo de burbujeo con Nitrógeno gas.

#### 7.1.1 Tiempo de reacción

En las figuras 9 a la 13, se muestran los efectos del tiempo de reacción sobre el tamaño de los geles con los diferentes tiempos de burbujeo y a distintas temperaturas.

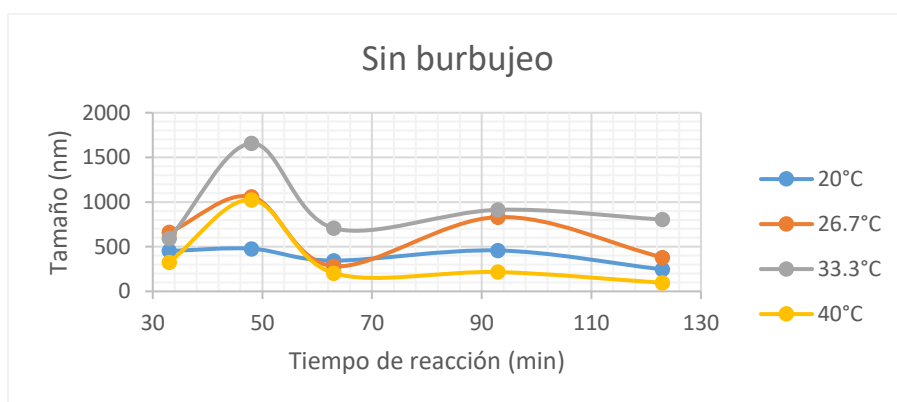


Figura 9. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño (sin burbujeo de Nitrógeno).

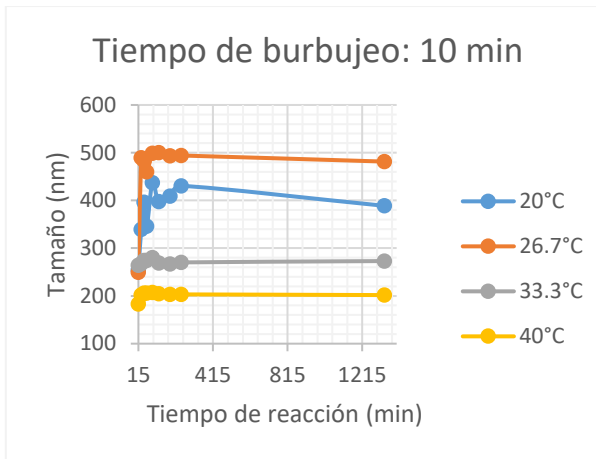


Figura 10. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (10 min).

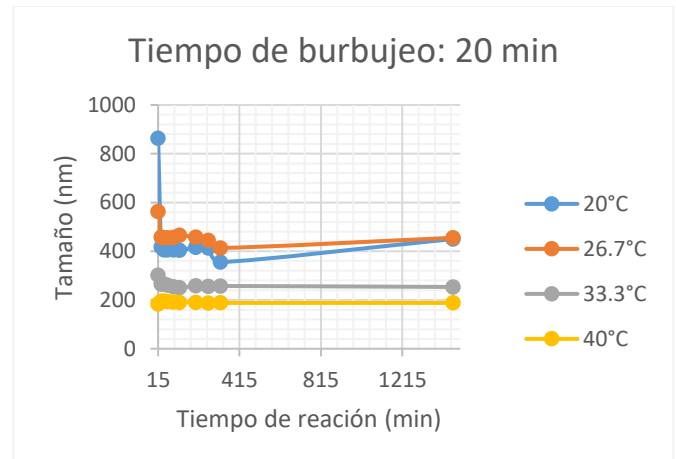


Figura 11. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (20 min).

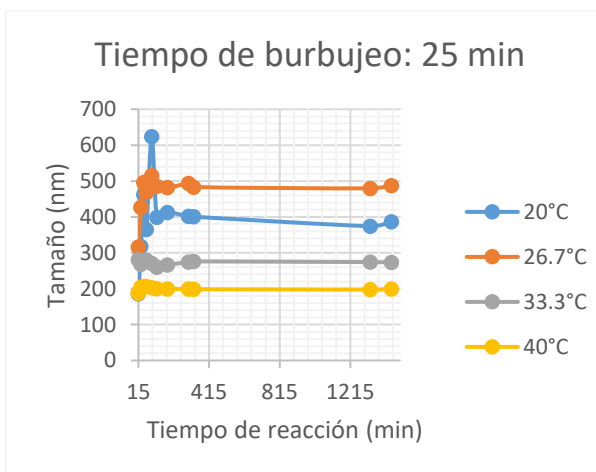


Figura 12. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (25 min).

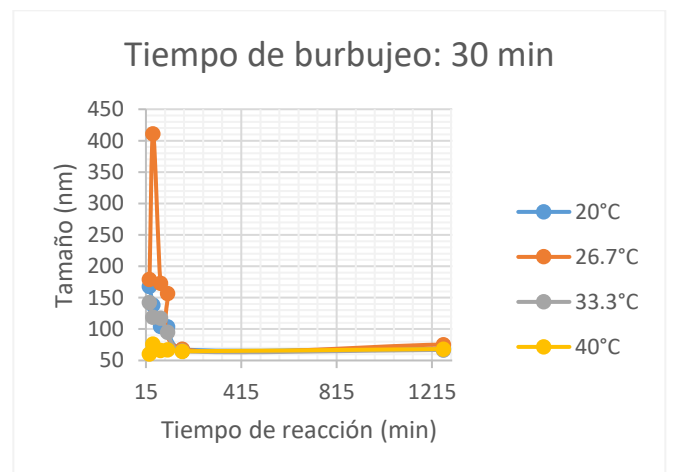


Figura 13. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (30 min).

Al no conocer el tiempo en el que la síntesis se completa, inicialmente se elaboraron los hidrogeles dejando la reacción por un lapso de 24 horas, pasado ese tiempo se midió el tamaño para observar su comportamiento, obteniéndose los resultados anteriores; como se observa en las figuras 8 a la 11, aproximadamente entre los minutos 200 y 300, es en donde hay mayor variación en el tamaño y posterior a esto, se mantienen

constantes, lo que indica que la reacción finaliza en este periodo de tiempo (aproximadamente entre 3 y 4 horas).

Con base en los resultados observados en la figura 9, se muestra que los tamaños obtenidos tienen gran variación y un comportamiento errático, lo cual se debe a que el oxígeno presente en el medio reacciona de diversas maneras con los reactivos presentes, sin llegar a formar una especie en particular y afectando la velocidad de reacción de formación del microgel; posiblemente si la reacción se continuara por un lapso mayor de tiempo, el tamaño se estabilizaría, sin embargo, al obtener buenos resultados en los otros experimentos en menor tiempo, esta metodología se descarta.

En cuanto a la síntesis del hidrogel, se llevó a cabo mediante polimerización por radicales libres, la cual comienza con la descomposición del iniciador, en donde el Persulfato de amonio, se descompone para formar al ion persulfato, el que a su vez experimenta una separación homolítica para dar lugar a dos radicales de ion sulfato<sup>27</sup> (Figura 14), una vez formado éste, se une al NIPAM para iniciar la polimerización del monómero (Figura 15) y finalmente formadas las cadenas de Poli (N-isopropilacrilamida), reacciona el entrecruzador para formar las redes (Figura 16).

---

<sup>27</sup> Raimond B. Seymour, Charles E. Carraher. *Introducción a la química de los polímeros*. Editorial Reverté, Barcelona, España (1995), 748.



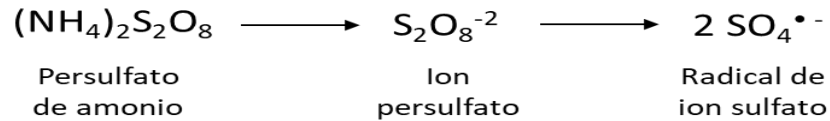


Figura 14. Descomposición del Persulfato de Amonio en su radical de ion sulfato.  
(Imagen tomada y modificada a partir de la cita <sup>27</sup> más atrás)

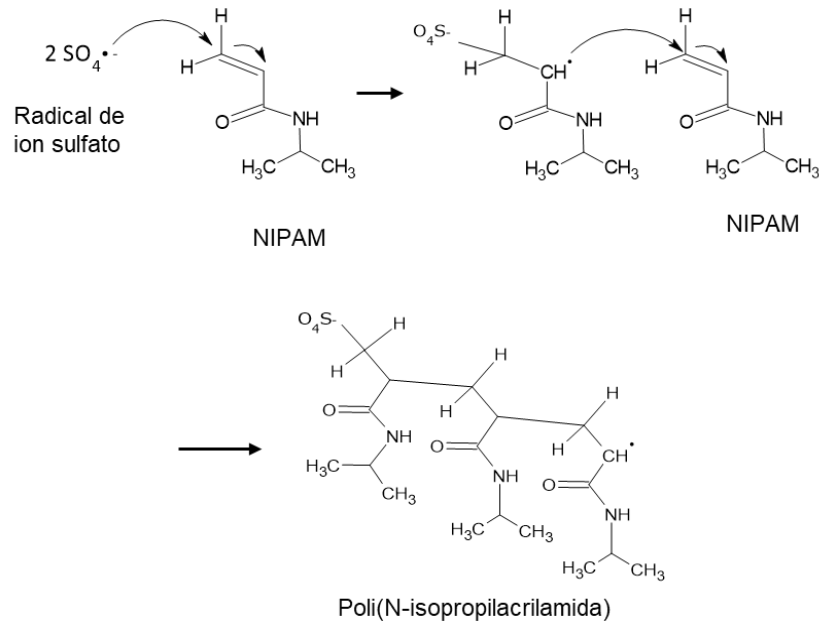


Figura 15. Mecanismo de polimerización de la Poli (N-isopropilacrilamida).

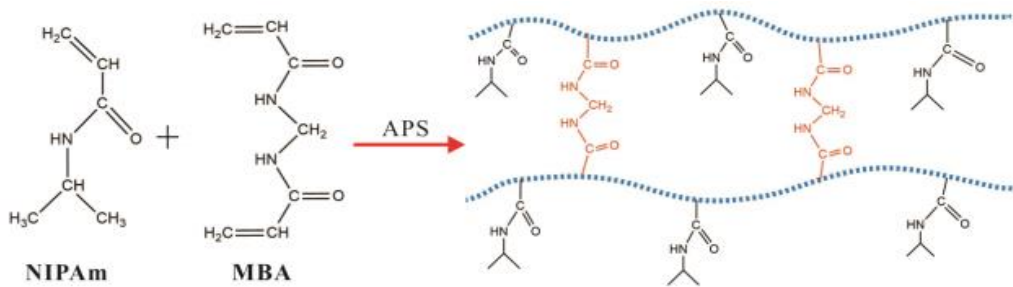


Figura 16. Esquema de entrecruzamiento del NIPAM y la Metilen bis(acrilamida) con Persulfato de Amonio como iniciador<sup>28</sup>.

<sup>28</sup> Yuanfeng Pan, Jingchun Wang, Pingxiong Cai, Huining Xiao. *Dual-responsive IPN hydrogel based on sugarcane bagasse cellulose as drug carrier*. International Journal of Biological Macromolecules, 118, 2018, 132-140. DOI: 10.1016 / j.ijbiomac.2018.06.072

### 7.1.2 Tiempo de burbujeo con Nitrógeno

En las figuras 17 a la 20, se observa el efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño de los hidrogeles a diferentes tiempos de reacción y a diferentes temperaturas de análisis.

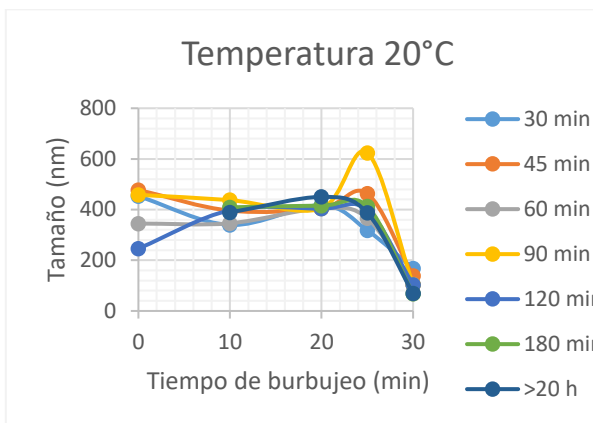


Figura 17. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (20°C).

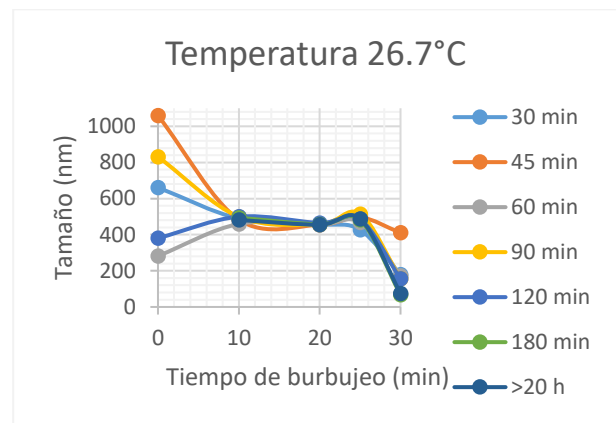


Figura 18. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (26.7°C).

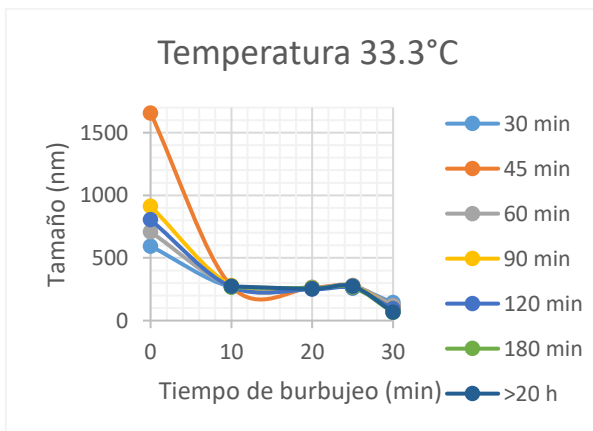


Figura 19. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (33.3°C).

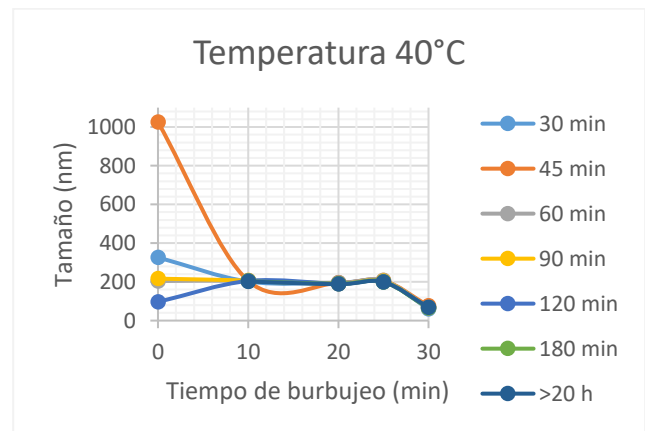


Figura 20. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (40°C).

En los estudios realizados a diferentes temperaturas de análisis, se muestran comportamientos similares; en todos los casos se parte de que, sin burbujeo de Nitrógeno al medio, el tamaño de los hidrogeles es bastante disperso sin importar el tiempo de reacción, esto debido a que la síntesis se realiza mediante polimerización radicalaria y el oxígeno del medio actúa como radical competidor en la reacción, debido a que es una especie particularmente reactiva e interactúa de manera muy rápida formando enlaces covalentes inactivos, los cuales hacen que la polimerización se detenga una vez que las cadenas de pNIPAM que empiezan a formarse se encuentran con una especie reactiva de oxígeno en el medio.<sup>29</sup>

En las polimerizaciones llevadas a cabo en aire o en medios desgasificados de forma incompleta, es probable que el oxígeno se involucre en el proceso de iniciación y lo complique aún más. La reacción de oxígeno con radicales centrados (Figura 21) en carbono produce un radical alquilperoxi. Esta especie puede iniciar la polimerización formando un grupo terminal peroxídico relativamente inestable. Con respecto a la mayoría de los radicales centrados en carbono, los radicales alquilperoxi muestran una mayor tendencia a abstraer el hidrógeno. Los radicales alquilperoxi pueden extraer hidrógeno del polímero, monómero u otros componentes en el sistema formando un hidroperóxido potencialmente reactivo y una nueva especie de radical ( $R\bullet$ ) que puede iniciar la polimerización.<sup>30</sup>

---

<sup>29</sup> Cowie J. M. G, Arrighi Valeria. *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*. (3<sup>rd</sup> edition), CRC Press (2007), 520

<sup>30</sup> Graeme Moad, David H. Solomon. *The Chemistry of Radical Polymerization*. Second Edition (2006)

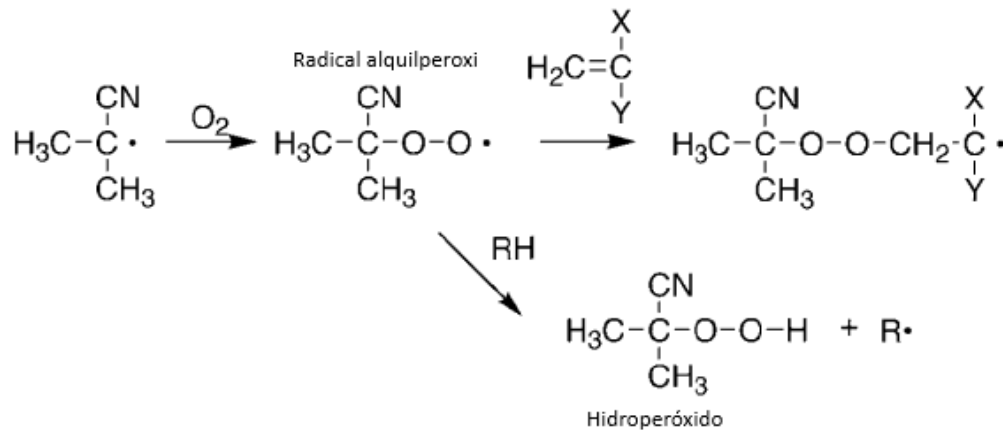


Figura 21. Esquema de reacción de oxígeno con radicales centrados en carbono (Imagen tomada y modificada a partir de la cita 30).

Posterior a los 10 min con burbujeo de Nitrógeno, los tamaños se estabilizan y homogenizan hasta un tiempo de 25 min de burbujeo, en donde comienza a haber una disminución en el tamaño de los hidrogeles, esto debido a que las cadenas de polímeros han crecido lo suficiente como para crear fuertes asociaciones inter e intracadenas, expulsando el agua y encogiéndose.<sup>31</sup> Debido a estos resultados, se eligió trabajar con 10 min de burbujeo ya que se gastan menos recursos y se obtienen los mismos resultados que burbujeando el medio durante 25 min con Nitrógeno.

<sup>31</sup> Henrik Mauroy, Zbigniew Rozynek, Tomás S. Plivelic, Jon Otto Fossum, Geir Helgesen and Kenneth D. Knudsen. *Oxygen-Controlled Phase Segregation in Poly(N-isopropylacrylamide)/Laponite Nanocomposite Hydrogel*. American Chemical Society. Langmuir, 29 (1), (2012), 371-379. DOI: 10.1021 / la303889s

## 7.2 Efecto de la temperatura sobre tamaño y PdI de NIPAM

### 7.2.1 En función del tiempo de reacción

En las figuras 22 a la 28 se muestran los valores de tamaño de los hidrogeles vs la temperatura, manteniendo fijo el tiempo de reacción y graficando los diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno.

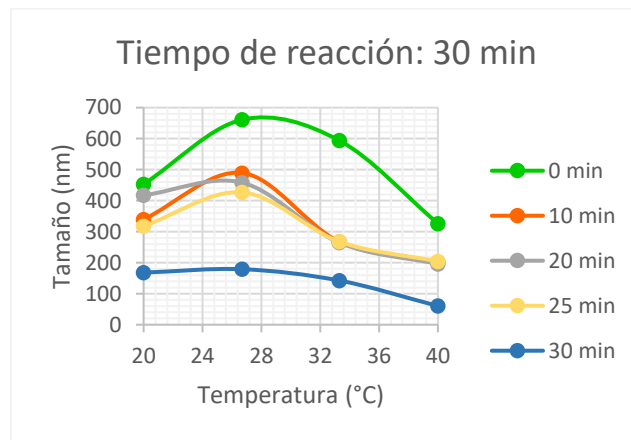


Figura 22. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (30 min).

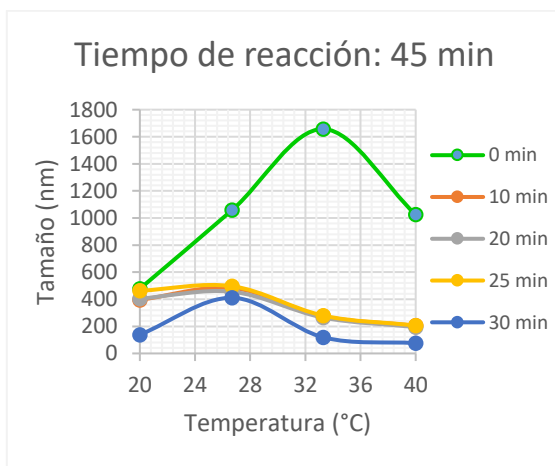


Figura 23. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (45 min)

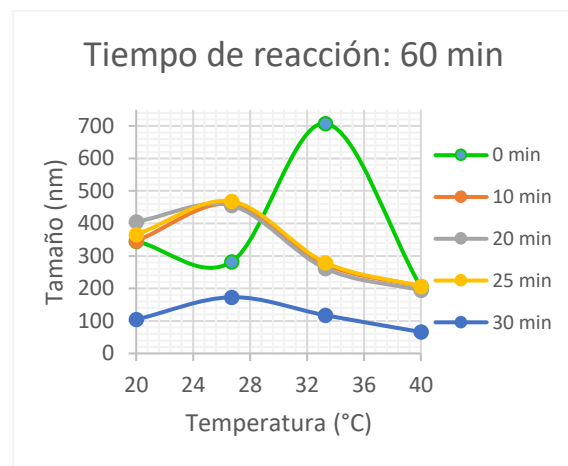


Figura 24. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (60 min)

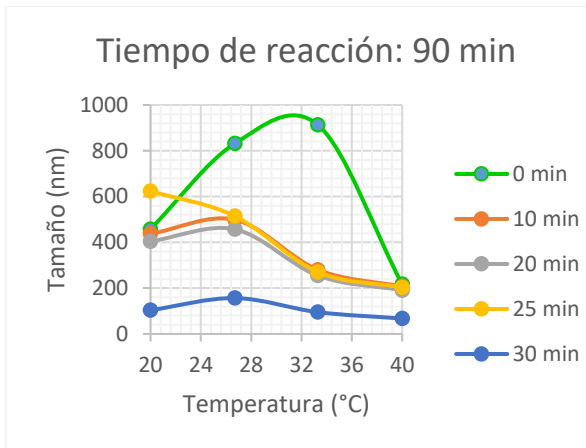


Figura 25. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (90 min)

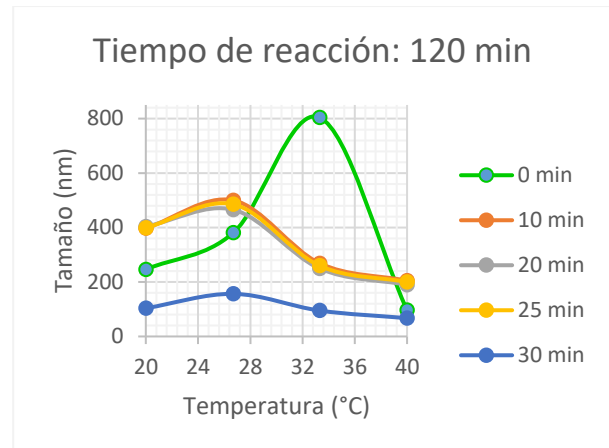


Figura 26. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (120 min).

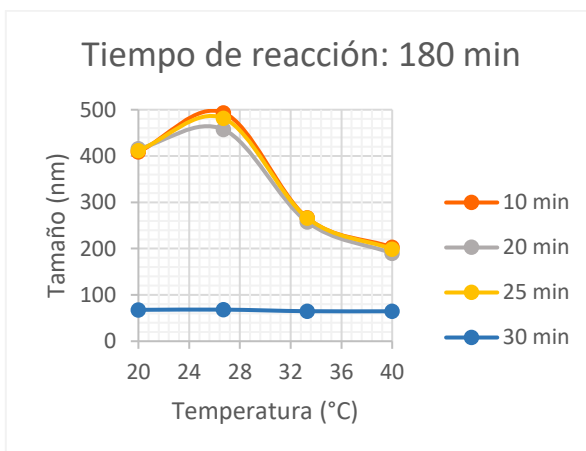


Figura 27. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (180 min).

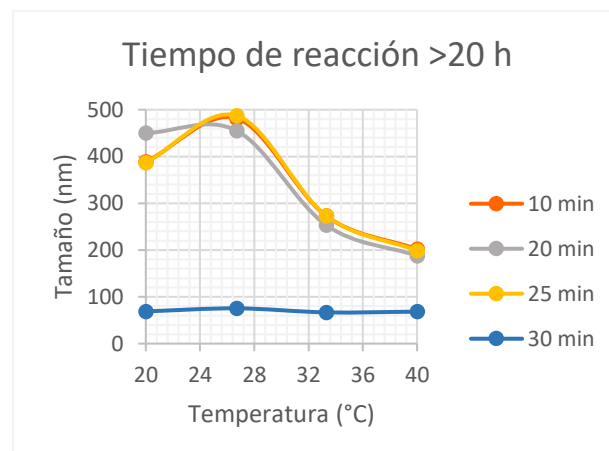


Figura 28. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (>20 h).

En las figuras anteriores se muestra el comportamiento que tiene el microgel a diferentes tiempos de reacción y se observa clara la dependencia que existe del polímero (pNIPAM) hacia la temperatura, lo cual concuerda con los estudios existentes.<sup>16</sup> más atrás

Además, se puede observar que, a todos los tiempos de reacción, para las muestras que no fueron burbujeadas con Nitrógeno, el comportamiento es errático, y para el tiempo de burbujeo de 30 min, el tamaño es considerablemente más bajo que en el resto de los tiempos de burbujeo, esto debido a que, al haber un menor contenido de oxígeno en el medio, el grado de reticulación es mayor y la red que se forma es más densa, lo cual conlleva a una alta densidad de reticulación y una red de hidrogel más pequeña.<sup>32</sup> Y eso provoca que la diferencia de tamaño con base a la temperatura sea insignificante, ya que al ser más rígida tiene menor posibilidad de aceptar agua en su interior.

Como se mencionó en la sección anterior, el tiempo óptimo de burbujeo con nitrógeno se encuentra entre los 10 y los 25 min, así mismo, en las figuras presentadas en esta sección, se observa que en con estos 3 tiempos de burbujeo, el comportamiento de los hidrogeles a las diferentes temperaturas de análisis es semejante, lo que indica que, sin importar el tamaño de la cadena polimérica, ésta siempre tendrá el mismo comportamiento frente al cambio de temperatura.

En las figuras 29 a la 35 se muestran los valores de PdI de los hidrogeles a distintas temperaturas, con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno a diferentes tiempos de reacción.

---

<sup>32</sup> Xiangming Hu, Weimin Cheng, Wen Nie, Zhenlu Shao. *Synthesis and characterization of a temperature-sensitive hydrogel based on sodium alginate and N-isopropylacrylamide*. *Polymers for Advances Technologies* (2015), 26 (11), 1340-1345. DOI: 10.1002/pat.3682

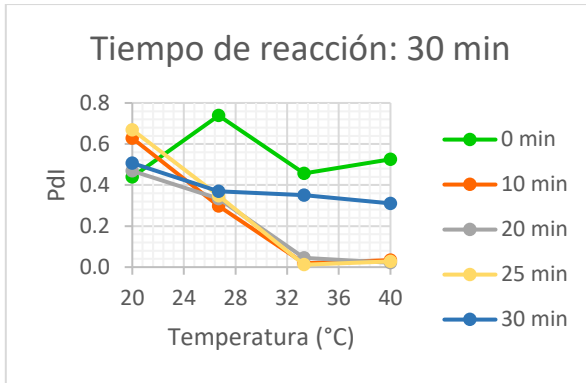


Figura 29. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (30min).

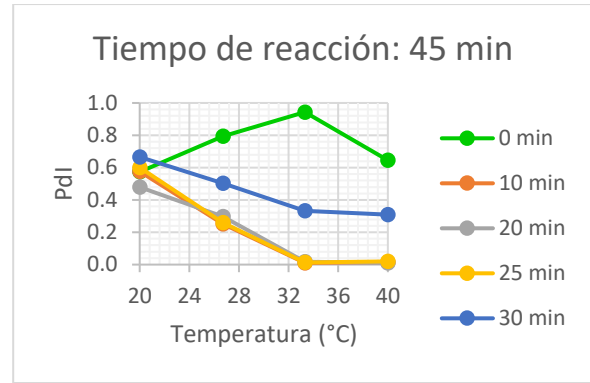


Figura 30. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (45 min).

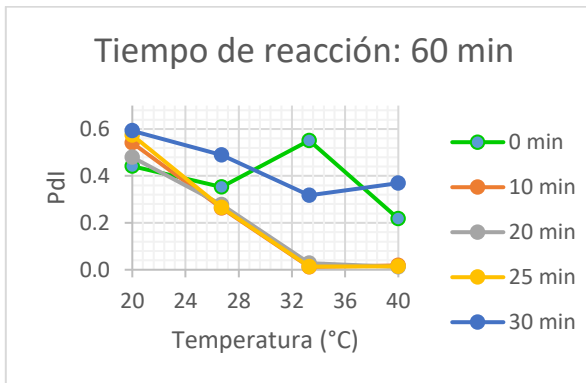


Figura 31. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (60 min).

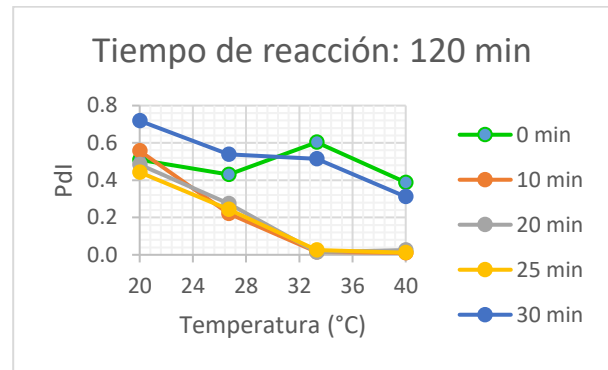


Figura 33. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (120 min).

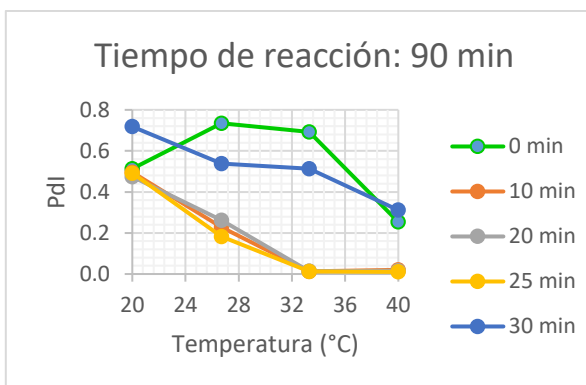


Figura 32. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (90 min).

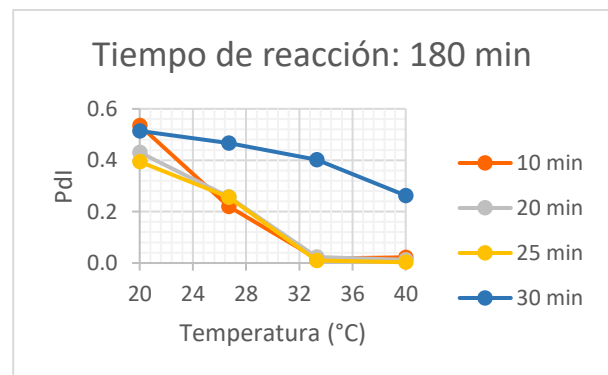


Figura 34. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (180 min).



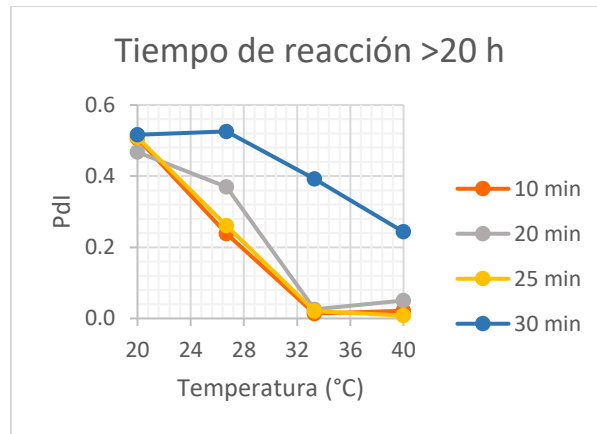


Figura 35. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (>20 h).

El índice de polidispersión (PdI) es un parámetro obtenido de manera simultánea con el tamaño de partícula; éste índice provee información sobre la muestra: valores cercanos a cero indican que la muestra es monodispersa, así como valores cercanos a 1 indican que la muestra presenta gran variedad de tamaños.<sup>33</sup>

En las muestras sin burbujeo de nitrógeno, no se observa algún tipo de tendencia en las mediciones y son valores muy altos, lo cual indica que existe una gran variación en cuanto al tamaño de las partículas formadas, mientras que para las muestras de 10, 20 y 25 min de burbujeo, se observa una clara tendencia en la cual, a temperatura de 20 °C se obtiene un valor de PdI de alrededor de 0.5, pero conforme se aumenta la temperatura, éste índice va disminuyendo hasta una temperatura de aproximadamente 33°C a partir de donde el tamaño se homogeniza y es prácticamente igual en todos los microgeles. Este cambio en el tamaño, se debe a que cuando se alcanza la LCST, el polímero realiza una transición entre una fase hidrofílica (hinchada) por debajo de su LCST y

<sup>33</sup> Ruth J. Lancheros, José Ángel Beleño, Carlos Arturo Guerrero, Rubén Darío Godoy-Silva. *Producción de nanopartículas de PLGA por el método de emulsión y evaporación para encapsular N-Acetilcisteína (NAC)*. Univ. Sci. 2014, Vol. 19 (2), 161-168. DOI: 10.11144/Javeriana.SC19-2.pnpm

una fase hidrofóbica (colapsada) por encima de su LCST.<sup>34</sup> Cabe mencionar que el valor teórico del polímero de N-isopropilacrilamida es de alrededor de 32°C.<sup>35</sup>

Se observa que el tiempo de reacción no afecta como tal el comportamiento del PdI con la temperatura, sino que es el tiempo de burbujeo con Nitrógeno el que lo afecta.

---

<sup>34</sup> Marcus Deloney, Kyra Smart, Blair A. Christiansen, Alyssa Panitch. *Thermoresponsive, hollow, degradable core-shell nanoparticles for intra-articular delivery of anti-inflammatory peptide*. *Journal of Controlled Release* (2020), Vol 77 Num 6, 3129-3142. DOI: 10.1007 / s00289-019-02895-9

<sup>35</sup> Guillaume Sudre, Elodie Siband, Bruno Gallas, Fabrice Cousin, Dominique Hourdet and Yvette Tran. *Responsive Adsorption of N-Isopropylacrylamide Based Copolymers on Polymer Brushes*. *Polymers* (2020), 12 153. DOI: 10.3390 / polym12010153

## 7.2.2 En función del tiempo de burbujeo con Nitrógeno

En las figuras de la 36 a la 40, se muestran los valores de tamaño de los hidrogeles vs temperatura, manteniendo fijo el tiempo de burbujeo, y graficando el comportamiento con respecto al tiempo de reacción.

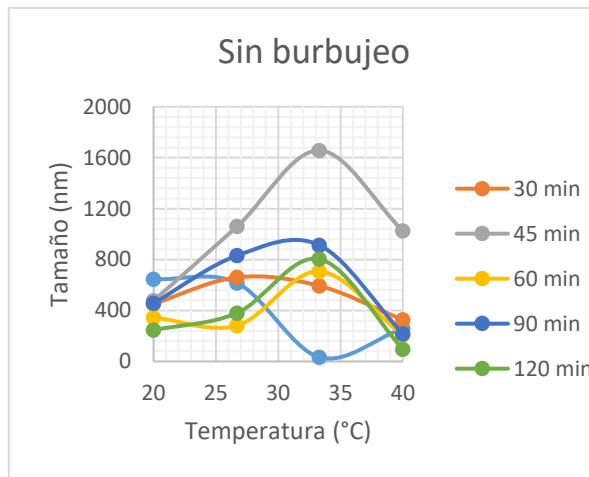


Figura 36. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de burbujeo con Nitrógeno (sin burbujeo).

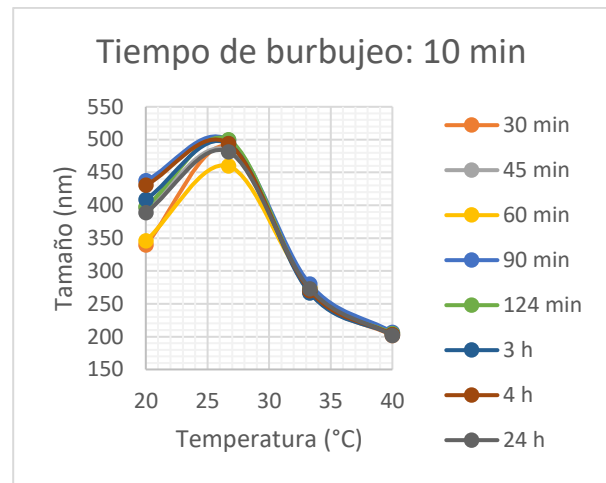


Figura 37. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (10 min).

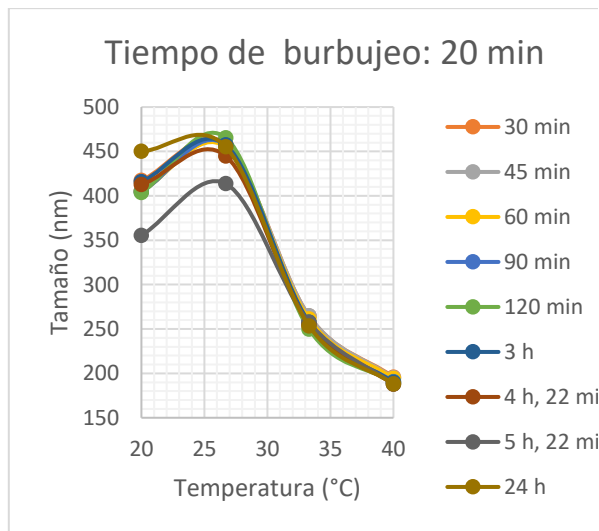


Figura 38. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (20 min).

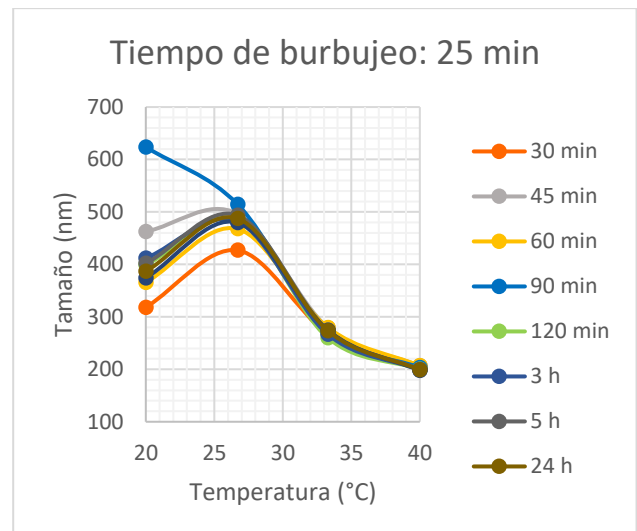


Figura 39. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (25 min).

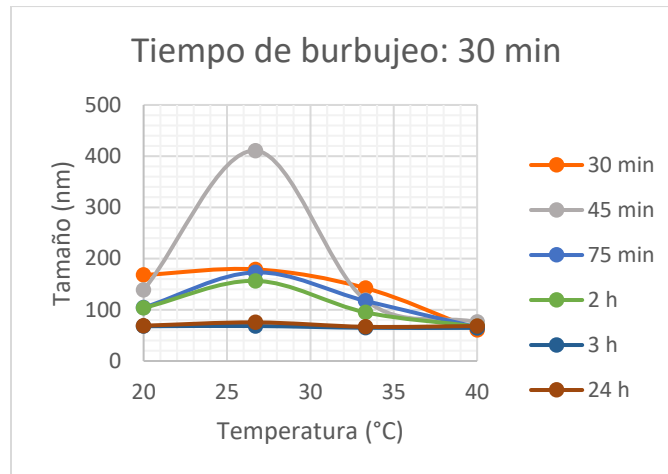


Figura 40. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (30 min).

En secciones anteriores se ha hecho mención sobre las condiciones óptimas de síntesis del hidrogel y el efecto que tienen dichas condiciones sobre su tamaño a distintas temperaturas, por lo que en esta sección solo se presentan de distinta manera los resultados obtenidos, con la finalidad de respaldar de otra manera las decisiones tomadas con respecto a las condiciones de reacción óptimas.

Sin burbujeo, la polidispersión es muy grande y por ende el comportamiento del tamaño vs temperatura es errático. Como ya se había dicho, el mejor tiempo de burbujeo con nitrógeno se encontraba entre los 10 y 25 min, esto debido a que en este periodo de tiempo el comportamiento de los hidrogeles es muy similar, sin embargo, las figuras presentadas en esta sección, muestran que, a los 10 min de burbujeo todos los tiempos de reacción se empalman casi por completo, mientras que en el resto de los tiempos se muestra mayor variación, además, éste resultado se apoya aún más con los valores de polidispersión obtenidos para esta sección. En cuanto a los resultados de PdI para el tiempo de

30 min, además de no haber una tendencia, se observa que los valores de PdI son altos, esto debido al gran empaquetamiento de los microgeles<sup>36</sup> (*las figuras de PdI vs Temperatura de esta sección se encuentran en el capítulo de anexos*).

---

<sup>36</sup> Markus Antonietti, Jürgen Hartmann, Martin Neese, Udo Seifert. *Highly Ordered Size-Dispersive Packings of Polydisperse Microgel Spheres*. American Chemical Society. Langmuir (2000), 16 (20), 7634-7639.  
DOI: 10.1021/la000508f

## 7.3 Efecto del alginato en los microgeles

### 7.3.1 Morfología

En las figuras 41 y 43, se muestran las micrográficas electrónicas de barrido de un microgel elaborado a base de pNIPAM y otro de pNIPAM/Alginato.

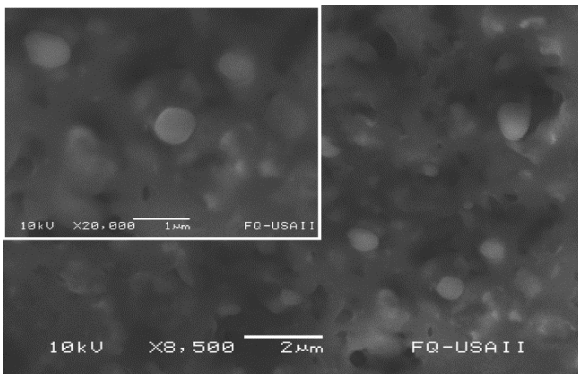


Figura 41. Micrografía a un hidrogel elaborado a base de pNIPAM.

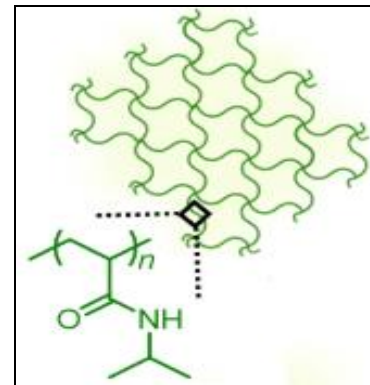


Figura 42. Esquema de la estructura química de la red de pNIPAM<sup>37</sup>

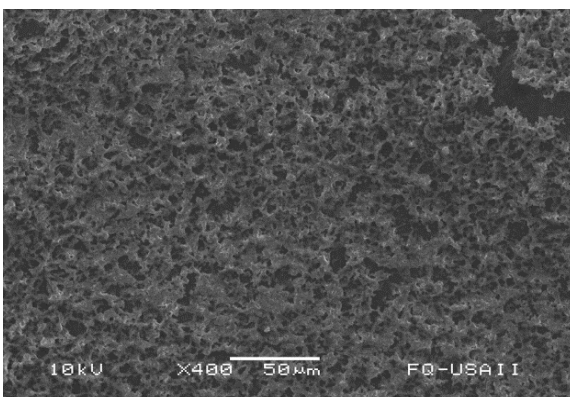


Figura 43. Hidrogel elaborado a base de pNIPAM y Alginato de sodio al 3% respecto al volumen final.

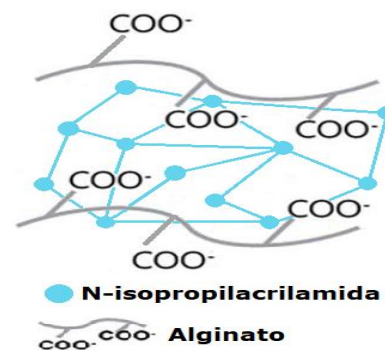


Figura 44. Esquema de la estructura química de la red de pNIPAM/Alginato de sodio. (Imagen tomada y modificada a partir de la cita <sup>24</sup> más atrás)

<sup>37</sup> Paula de Almeida, Maarten Jaspers, Sarah Vaessen, Oya Tagit, et. al. *Cytoskeletal stiffening in synthetic hydrogels*. Nature

Communications 10, 609 (2019). DOI: 10.1038/s41467-019-08569-4

En las figuras anteriores, se observa una diferencia física bastante clara, la primera figura (figura 41) de apariencia lisa y continua, con pequeñas estructuras globulares; y la segunda (figura 43), con una apariencia fibrosa y una gran cantidad de poros. Estos efectos visuales, pueden ser explicados debido al tipo de red polimérica que forman cada uno, ya que la primera (figura 41), al estar formada de un solo polímero (pNIPAM) hace que los enlaces sean iguales en cualquier sección de red (figura 42), además, existen reportes en la literatura que mencionan que por el tipo de síntesis que se llevó a cabo (radicalaria en régimen diluido) se generan pequeñas partículas de microgel; mientras que en el caso del segundo hidrogel (figura 43), al tener una gran cantidad de Alginato, no se logran generar microgeles aislados como en el primer caso, si no que se forma un gel completo de Alginato con pNIPAM inmerso en él, dando como resultados una estructura similar a un cartón de huevo.

Como se mencionó con anterioridad, los alginatos son las sales del ácido algínico, constituido por unidades repetitivas de ácido manurónico (M) y ácido gulurónico (G), en forma de homopolímero (bloques MM o GG) y secuencias heteropoliméricas (bloques MG o GM). El ácido manurónico forma enlaces  $\beta$  (1-4), de modo que los segmentos del bloque M muestran conformaciones lineales y flexibles, mientras que el ácido gulurónico da lugar a enlaces  $\alpha$  (1-4), introduciendo de esta manera un impedimento estérico alrededor de los grupos carboxilo. Por esta razón, los segmentos del bloque G proporcionan conformaciones estructurales plegadas y rígidas, responsables de una rigidez pronunciada de las cadenas moleculares.<sup>38</sup>

---

<sup>38</sup> Ji-Sheng Yang, Ying-Jian Xie, Wen He. *Research progress on chemical modification of alginate: A review.* Carbohydrates Polymers, Vol 84, Num 1, (2011) 33-39. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.11.048

### 7.3.2 Efecto del Alginato de Sodio sobre el tamaño y PDI de los microgeles.

Una vez obtenidos los parámetros óptimos de síntesis para los hidrogeles a base de NIPAM, se realizaron experimentos para formar hidrogeles interpenetrados con Alginato de Sodio, esto con la finalidad de modificar algunas de sus propiedades, como por ejemplo la LCST, ya que, por lo general, las aplicaciones biomédicas requieren que la LCST se encuentre entre la temperatura ambiente y la temperatura corporal ( $\sim 37^{\circ}\text{C}$ ) o incluso por encima de ésta, para lo cual la LCST puede modificarse incorporando un comonomero/reticulador hidrófobo o hidrófilo para ajustar el equilibrio hidrófilo-hidrófobo dentro del polímero.<sup>39</sup>

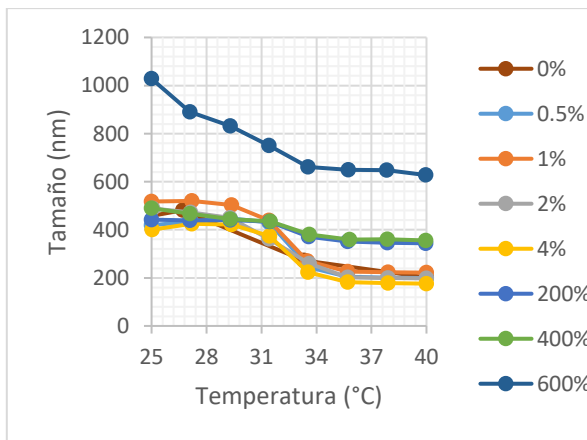


Figura 45. Efecto del porcentaje de Alginato de Sodio con respecto a la cantidad de NIPAM en el tamaño del hidrogel.

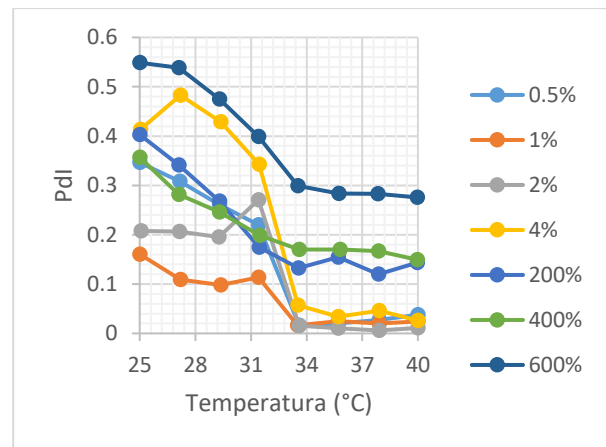


Figura 46. Efecto del porcentaje de Alginato de Sodio con respecto a la cantidad de NIPAM en el PDI del hidrogel.

<sup>39</sup> Shuo Tang, Martha Floy, Rohit Bhandari, Manjula Sunkara, Andrew J. Morris, Thomas D. Dziubla and J. Zach Hilt. *Synthesis and Characterization of Thermoresponsive Hydrogels Based on N-Isopropylacrylamide Crosslinked with 4,4'-Dihydroxybiphenyl Diacrylate*. ACS Omega 2017, 2, 8723-8729. DOI: 10.1021/acsomega.7b01247



Inicialmente se manejaron porcentajes de Alginato de Sodio pequeños con respecto a la cantidad de NIPAM, con ello se formaron hidrogeles con un comportamiento frente al cambio de temperatura semejante al de los hidrogeles con solo pNIPAM; como estas pruebas se realizaron a la par de las películas, se decidió añadir una mayor cantidad de Alginato, lo cual se tradujo en un aumento del tamaño del hidrogel. En cuanto al valor de la LCST, ésta tuvo un incremento muy pequeño, de solo  $0.2^{\circ}\text{C}$ , cambiando de  $33.4^{\circ}\text{C}$  a  $33.6^{\circ}\text{C}$ , sin embargo, es de notar que, sin importar la cantidad de Alginato, la LCST se mantuvo constante para todos los porcentajes.

En cuanto a los valores de PdI obtenidos, se observa que, a porcentajes bajos de Alginato, llegando a la LCST, el valor es casi cero, lo que indica que es prácticamente homogéneo el hidrogel, mientras que, a mayores porcentajes, los tamaños son variados.

### **7.3.3 Tamaño y PdI en función de la fuerza iónica**

Como ya se ha mencionado, el NIPAM forma redes poliméricas sensibles a cambios de temperatura, y como se observó en la sección anterior, la adición de Alginato de Sodio para formar hidrogeles interpenetrados no cambio éste aspecto, sin embargo, el objetivo principal de este trabajo no está enfocado hacia la sensibilidad de dichos hidrogeles al cambio de temperatura persé, si no a su sensibilidad con respecto a la fuerza iónica, aun así, fue importante comprobar que al formar el hidrogel interpenetrado no causara cambios significativos. En este contexto, se procedió a observar el comportamiento de los hidrogeles con y sin Alginato a distintas fuerzas iónicas (0.9% y 1.5% de NaCl) para

corroborar si existe un efecto de hinchamiento/deshinchamiento en ellos. A continuación, se muestran las figuras con los resultados obtenidos.

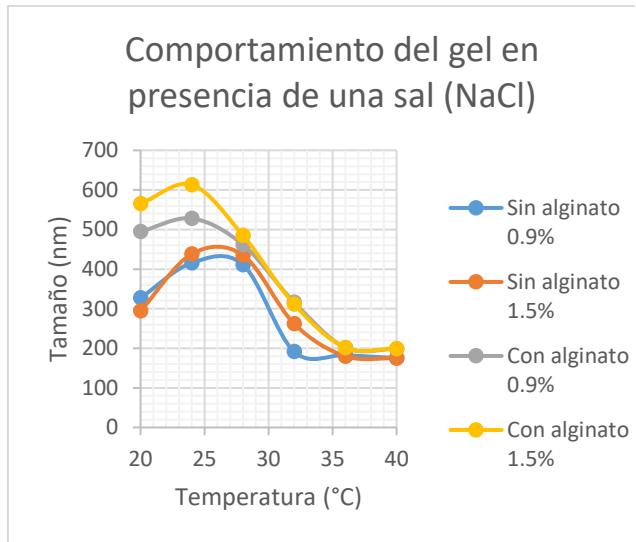


Figura 47. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del porcentaje de sal con y sin alginato (al 3% con respecto al  $V_f$ ).

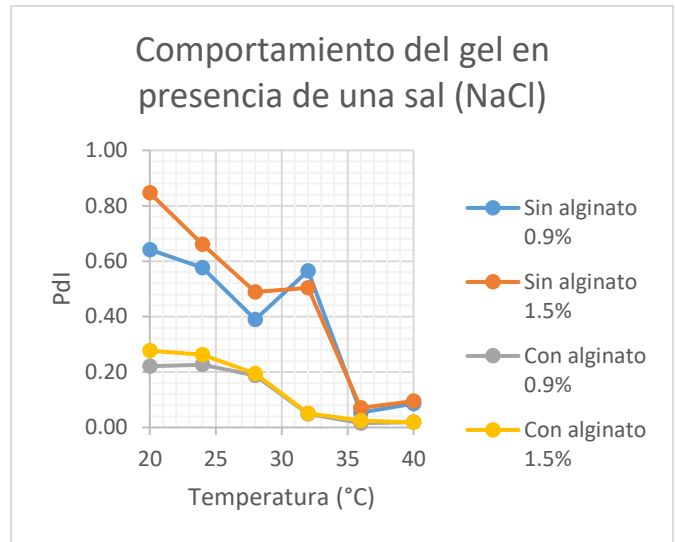


Figura 48. Efecto de la temperatura sobre el PDI en función del porcentaje de sal con y sin alginato (al 3% con respecto al  $V_f$ ).

En la figura 47, se muestra la influencia del Alginato y de la concentración iónica sobre el tamaño del hidrogel a distintas temperaturas; en ésta figura, se puede observar que sin presencia de alginato y concentraciones bajas de sal, el hidrogel que contiene Alginato, se encuentra más hinchado, esto debido a que los iones sodio de la sal tienen cargas opuestas a las de las cadenas poliméricas y entran a la red, provocando que disminuya la repulsión electrostática<sup>40</sup>, además se observa el valor

<sup>40</sup> Zahoor H. Farooqi, Hafeez Ullah Khan, Syed Mujtaba Shah, Mohammad Siddiq. *Stability of poly(N-isopropylacrylamide-co-acryl acid) polymer microgels under various conditions of temperatura, pH and salt concentration*. Arabian Journal of Chemistry (2017) 10, 329-335. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.07.031

de LCST del hidrogel se encuentra alrededor de 32°C sin importar el contenido de sal y Alginato.

En el caso de la figura 48, se muestran los valores de PDI de los mismos hidrogeles, y en ella se observa que la presencia de Alginato si influye en las características del hidrogel, contribuyendo a tener una menor dispersión en cuanto a su tamaño y que en éste, prácticamente no influye la concentración iónica que se maneje, además que el LCST no se ve afectado.

#### 7.3.4 Películas de pNIPAM y NaAlg

Los primeros hidrogeles que se elaboraron con Alginato de Sodio, se realizaron en cantidades relacionadas con respecto a la cantidad de NIPAM y se obtuvieron buenos resultados en cuanto a su comportamiento frente a distintas temperaturas, pero al elaborar las películas se observa que éstas son delgadas y frágiles, por lo que se decide elaborar nuevos hidrogeles con cantidades mucho más grandes de Alginato de Sodio (cantidad de Alginato de Sodio con respecto al volumen final).

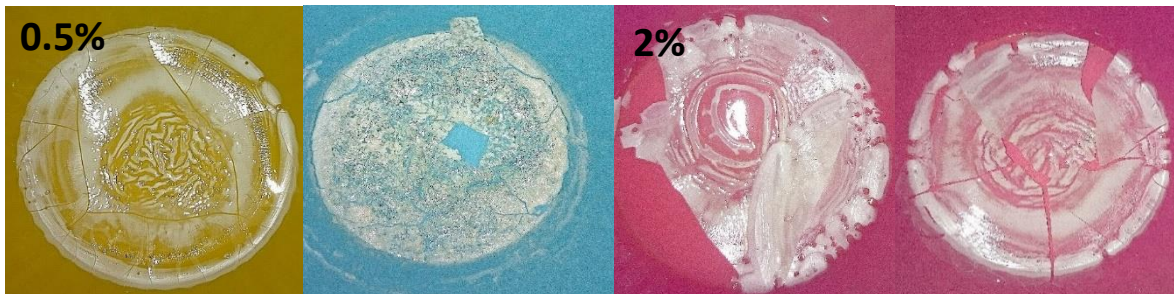


Figura 49. Películas formadas por hidrogeles con diferentes porcentajes de Alginato de Sodio con respecto a la cantidad de NIPAM.

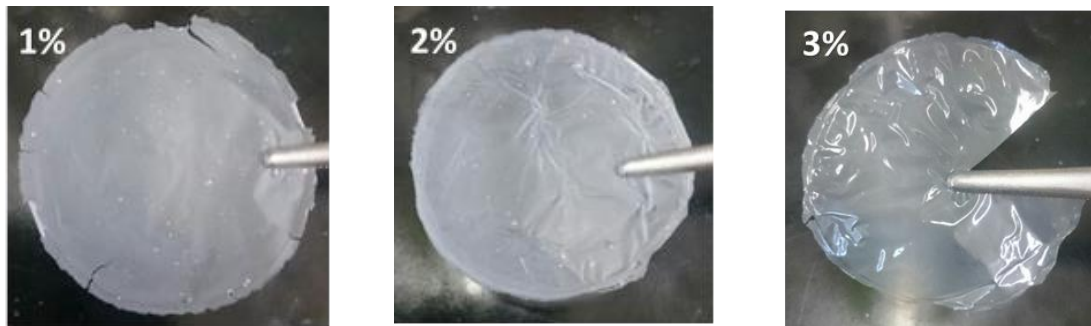


Figura 50. Película formada del hidrogel con Alginato de Sodio con respecto al volumen final.

Estos resultados nos muestran que la adición de Alginato de Sodio a los hidrogeles puede beneficiar a las propiedades físicas y mecánicas de las películas solo si se hace dicha adición en grandes cantidades, esto, debido a la interacción entre las moléculas de pNIPAM y Alginato de Sodio, lo cual hace que los enlaces presentes sean más flexibles.

### 7.3.5 Captación de agua

En esta prueba se evalúa la capacidad de captación de agua de diferentes películas, elaboradas con distintos reactivos para probar la influencia de ellos sobre su funcionalidad en la captación de agua. A continuación, se muestran las 3 películas elaboradoras:



Figura 51. Películas elaboradas a base de NIPAM (Película #1), NIPAM/Alginato al 3% (Película #2) y Alginato al 3% (Película #3), para prueba de captación de agua.

En el caso de la película #1, elaborada a base de NIPAM, no se pudo realizar la prueba de captación de agua debido a que en el paso en el cual la película se coloca en una solución de  $\text{CaCl}_2$ , ésta se disolvió, por lo que fue descartada y se continuó la prueba con las otras películas elaboradas. Esta prueba, se llevó a cabo bajo 3 concentraciones salinas, las cuales corresponden a la concentración osmolar del ojo en condiciones normales y de ojo seco<sup>41</sup>. Los resultados obtenidos de la prueba se muestran a continuación:

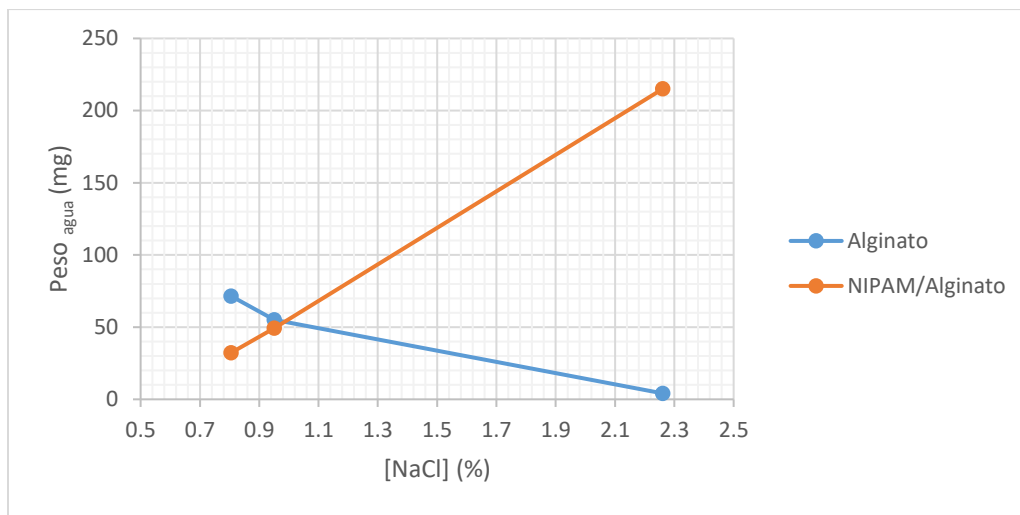


Figura 52. Capacidad de captación de agua de las películas #2 (NIPAM/Alginato) y #3 (Alginato).

Esta gráfica muestra evidente la diferencia en los resultados de la prueba en ambas películas, ya que mientras en la #2 (pNIPAM/Alginato) se observa un incremento en la captación de agua conforme aumenta la concentración de sales, en la #3 (Alginato), dicha captación disminuye. Este efecto en el caso de la película #3, se debe al hecho de que los enlaces que forma el Alginato con la sal son más afines que los de los puentes de hidrógeno entre el Alginato y el agua, por lo que, a mayor

<sup>41</sup> Aguilar Alejandro J. "La hiperosmolaridad del film lagrimal en el ojo seco". Arq. Bras. Oftalmol. 2008, vol.71, n.6, suppl., pp.69-71. DOI: 10.1590/S0004-27492008000700014.

cantidad de sal, se van saturando más los enlaces con el Alginato y evita la formación de puentes de hidrógeno; en el caso de la película #2, se lleva a cabo un efecto similar, solo que al formarse los enlaces entre el Alginato y la sal, el Alginato rompe los enlaces que tenía con el pNIPAM, lo que le permite a éste último por su naturaleza química, formar una gran cantidad de puentes de hidrógeno.

Con los resultados anteriores y basándose en futuras aplicaciones, se decidió continuar trabajando con la película #2. Ya que está pensado que dicha película pudiese tener aplicaciones biomédicas, se procedió a poner a prueba la captación de agua de dicha película a dos temperaturas distintas, los resultados se muestran a continuación:

*Tabla 5. Cantidad de agua captada por las películas en función de la concentración de Cloruro de Sodio.*

Película	Temperatura (°C)	[NaCl] (%)	Peso seco (mg)	Peso húmedo (mg)	Peso agua (mg)
18.1.1	26	0.805	20.4	52.6	32.2
18.2.1	26	0.951	12.4	61.6	49.2
18.3.1	26	2.261	17	237.7	215.09
18.1.2	37	0.805	7.6	65.7	45.8
18.2.2	37	0.951	12.7	87.4	64.7
18.3.2	37	2.261	18.4	332.1	309.49

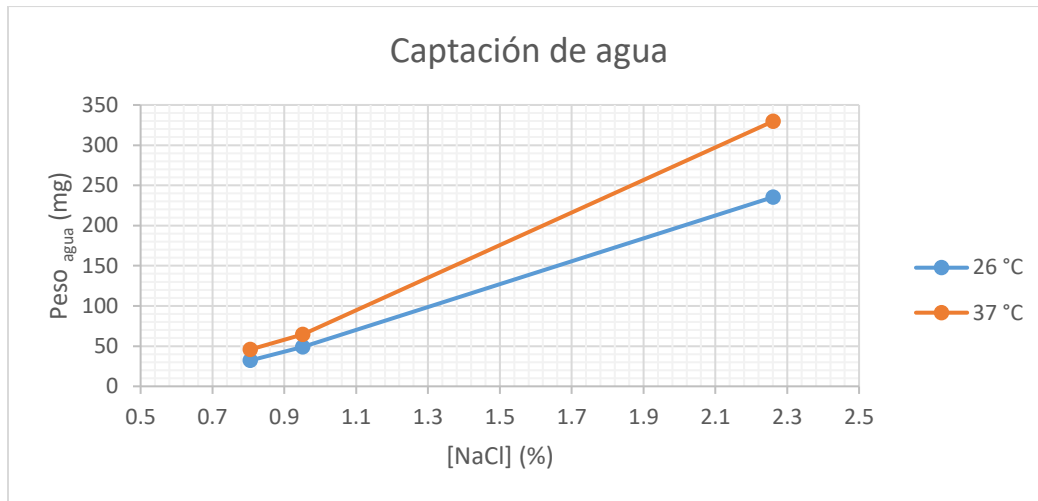


Figura 53. Cantidad de agua absorbida con respecto al porcentaje de Cloruro de Sodio a distintas temperaturas.

Se eligieron estas temperaturas (26 y 37°C) debido a que se encuentran por debajo y por encima del LCST del pNIPAM<sup>35</sup> más atrás, además de ser esta última correspondiente a la temperatura corporal. Se realizó de esta manera para determinar si la LCST era un aspecto que pudiese impactar en la captación de agua, sin embargo, con base en los resultados obtenidos y mostrados en la figura 53, se puede observar que a pesar de que por debajo de la LCST la captación es menor, el comportamiento en general es similar, por lo que se deduce que la temperatura no impacta de manera negativa en la captación de agua, lo que sí sucede es que se observa una diferencia entre la captación de agua a 26 y 37°C siendo mayor la captación a 37°C, esto se puede deber a la entalpía de disolución del cloruro de sodio (3.88<sup>42</sup>) que al ser de signo positivo la convierte en un proceso endotérmico, en el cual al aumentar la temperatura, aumenta su solvatación.

<sup>42</sup> David R. Lide. CRC Handbook of Chemistry and Physics (2005) 5-103.

## 8. Conclusiones

- Se obtuvieron como parámetros óptimos para la síntesis de hidrogeles a base de pNIPAM por un método de polimerización radicalica, un tiempo de reacción de 4 horas y un tiempo de burbujeo con nitrógeno de 10 minutos.
- La adición de Alginato de Sodio al pNIPAM, para formar hidrogeles interpenetrados, no afecta su comportamiento frente al cambio de temperatura y su LCST se mantiene prácticamente igual.
- La presencia de iones en la elaboración de geles de pNIPAM y Alginato de Sodio provoca un mayor hinchamiento a temperaturas bajas y un desplazamiento en su LCST a temperaturas más altas.
- Las películas obtenidas a partir de los hidrogeles elaborados con una mayor concentración de Alginato de Sodio, presentaron mejores propiedades físicas y mecánicas.
- La temperatura corporal (37°C) influye de manera positiva para la captación de agua a concentraciones iónicas mayores.



## 9. Anexos

Las figuras mostradas a continuación son una copia de las presentadas en la sección de "Resultados y Discusión" a mayor escala, con la finalidad de favorecer su análisis.

### 9.1 Elaboración y caracterización de hidrogeles de NIPAM

#### 9.1.1 Tiempo de reacción

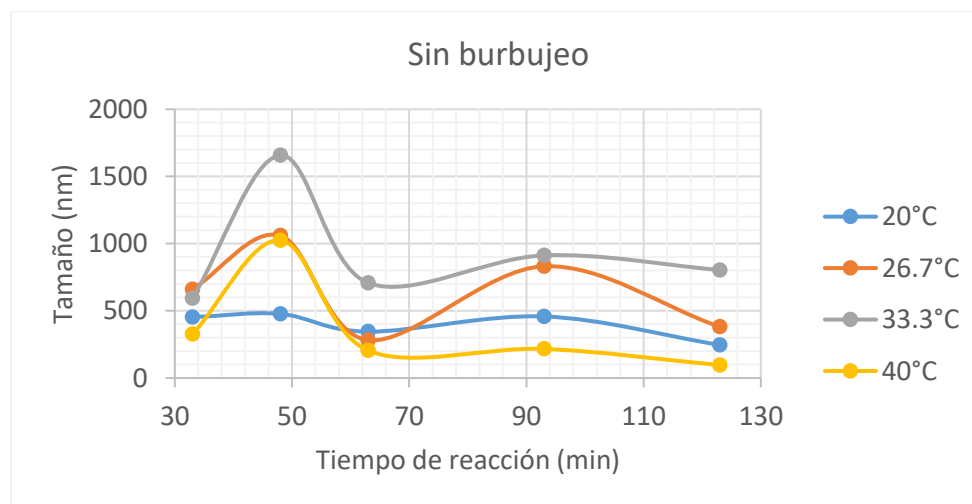


Figura 9. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño (sin burbujeo de Nitrógeno).

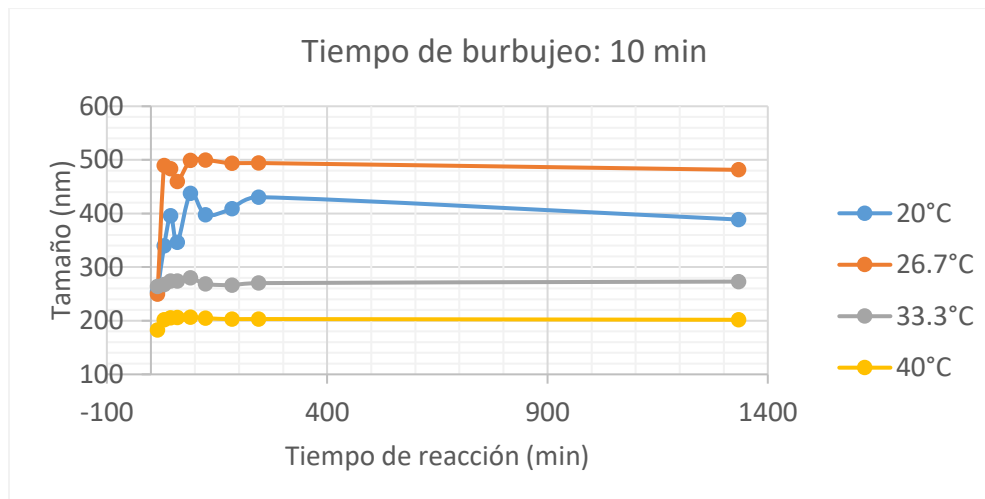


Figura 10. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (10 min).

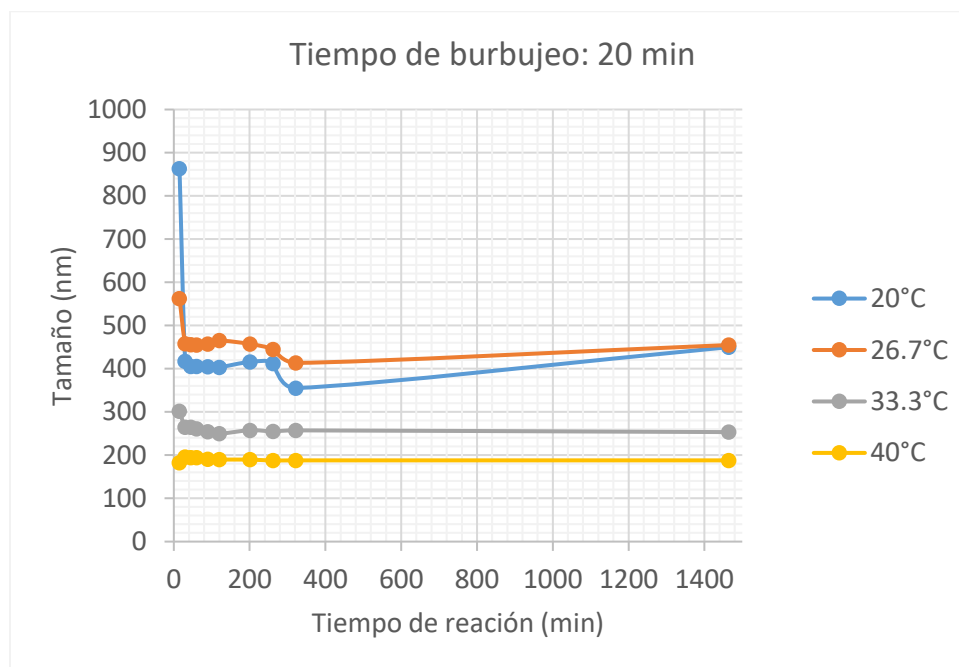


Figura 11. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (20 min).

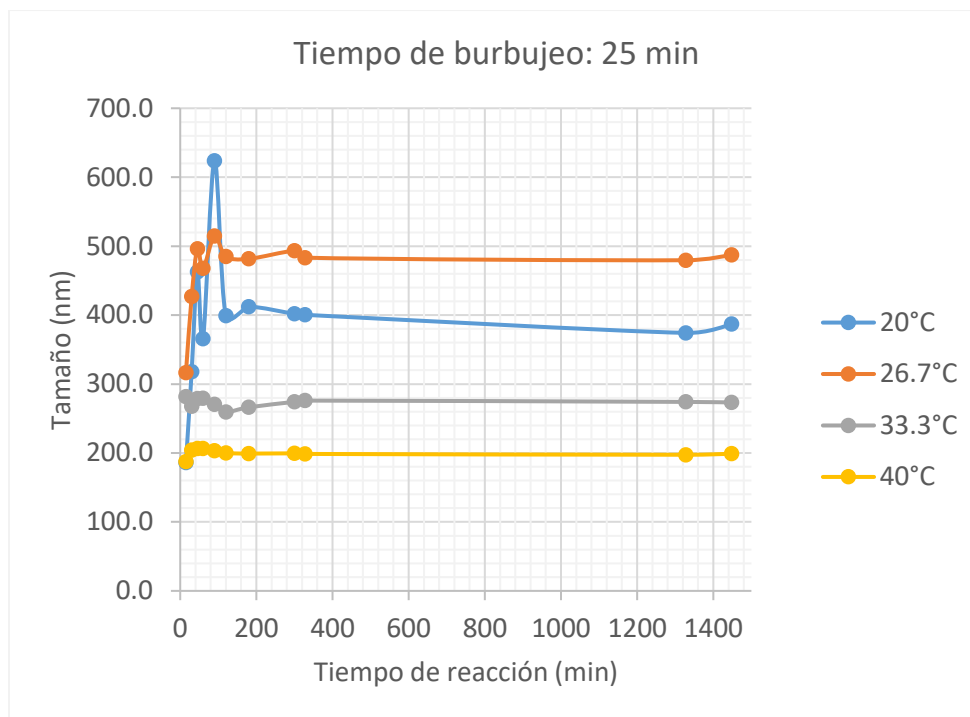


Figura 12. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (25 min).

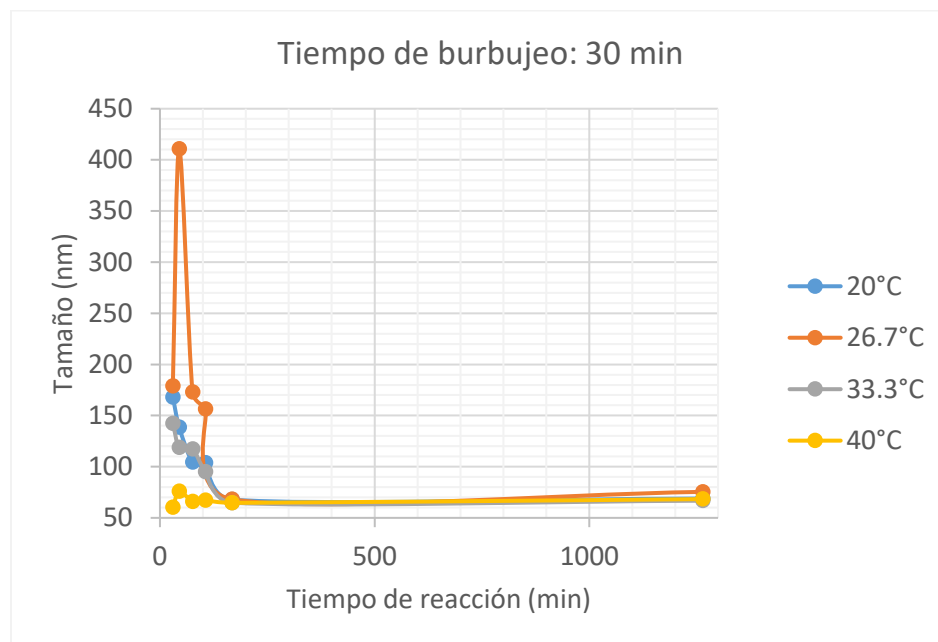


Figura 13. Efecto del tiempo de reacción sobre el tamaño a diferentes tiempos de burbujeo con Nitrógeno (30 mi

### 9.1.2 Tiempo de burbujeo con Nitrógeno

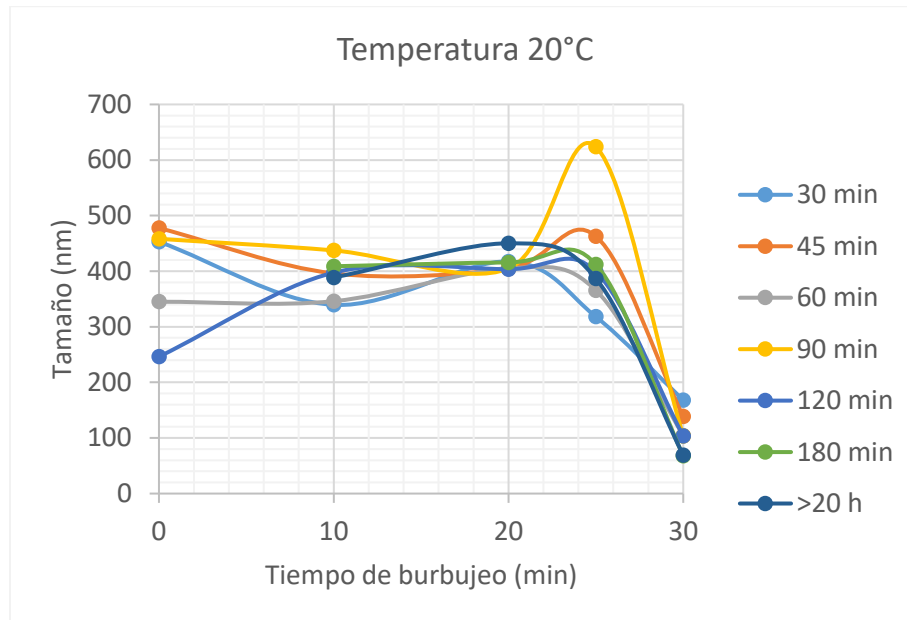


Figura 17. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (20°C).

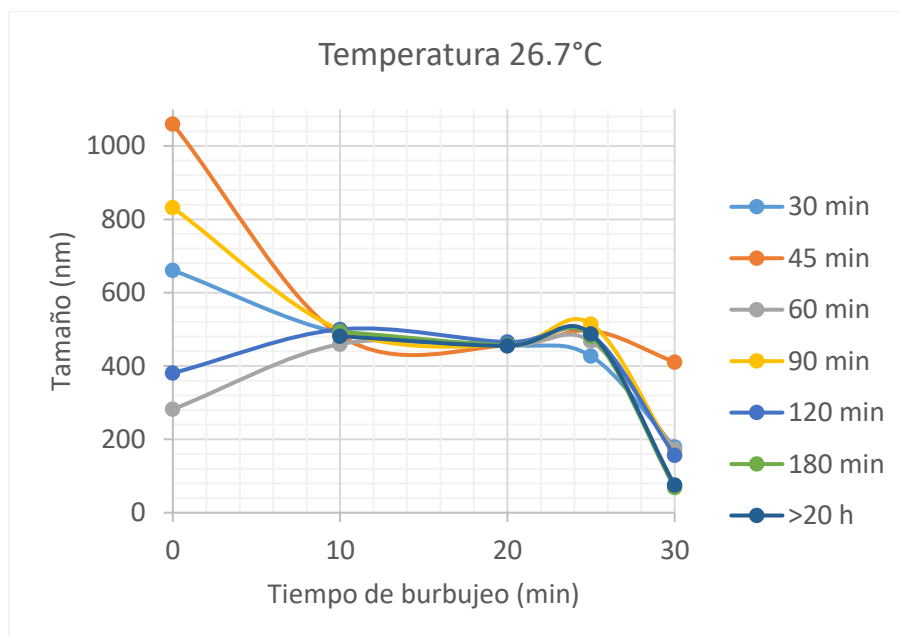


Figura 18. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (26.7°C).

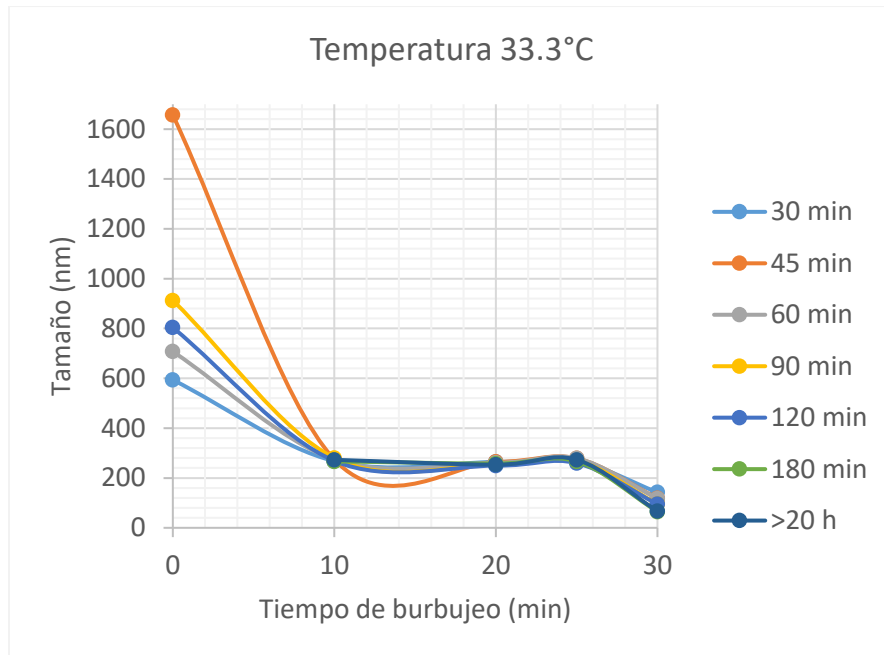


Figura 19. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (33.3°C).

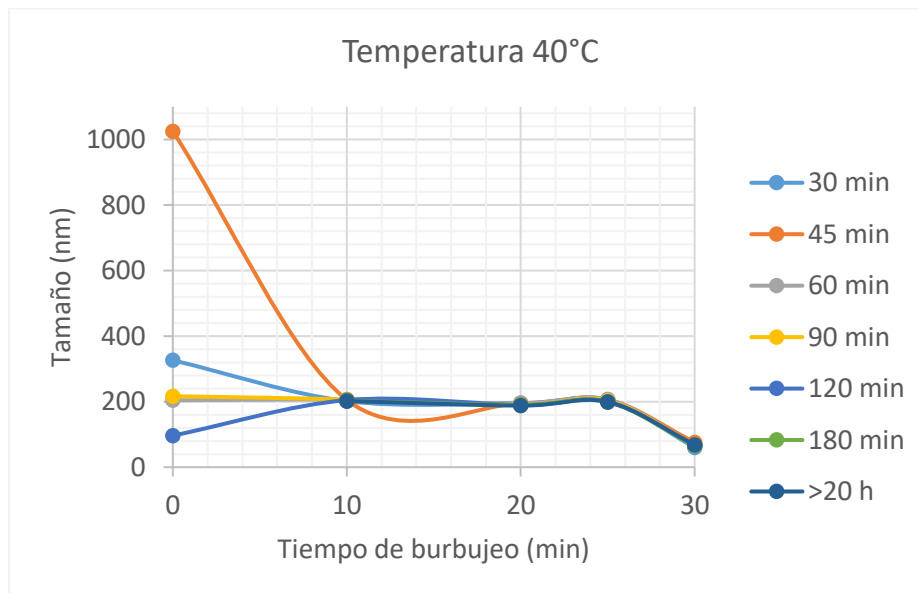


Figura 20. Efecto del tiempo de burbujeo con Nitrógeno sobre el tamaño a diferentes temperaturas (40°C).

## 9.2 Efecto de la temperatura sobre tamaño y PDI de NIPAM

### 9.2.1 En función del tiempo de reacción

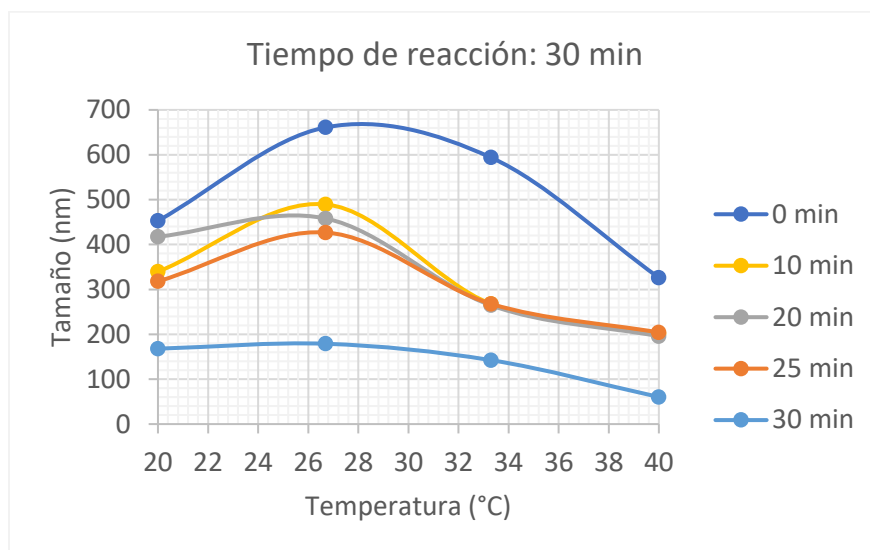


Figura 22. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (30 min).

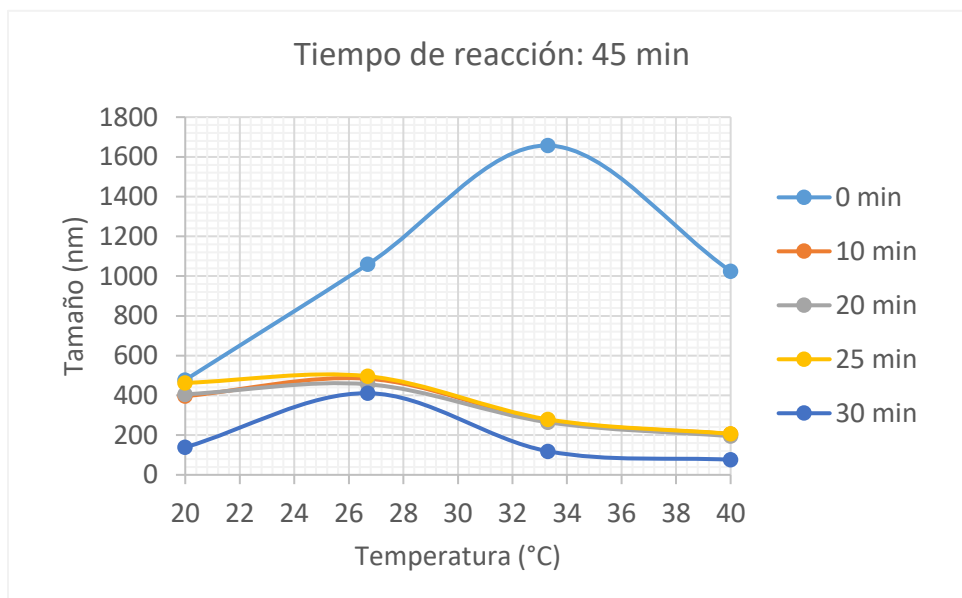


Figura 23. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (45 min)

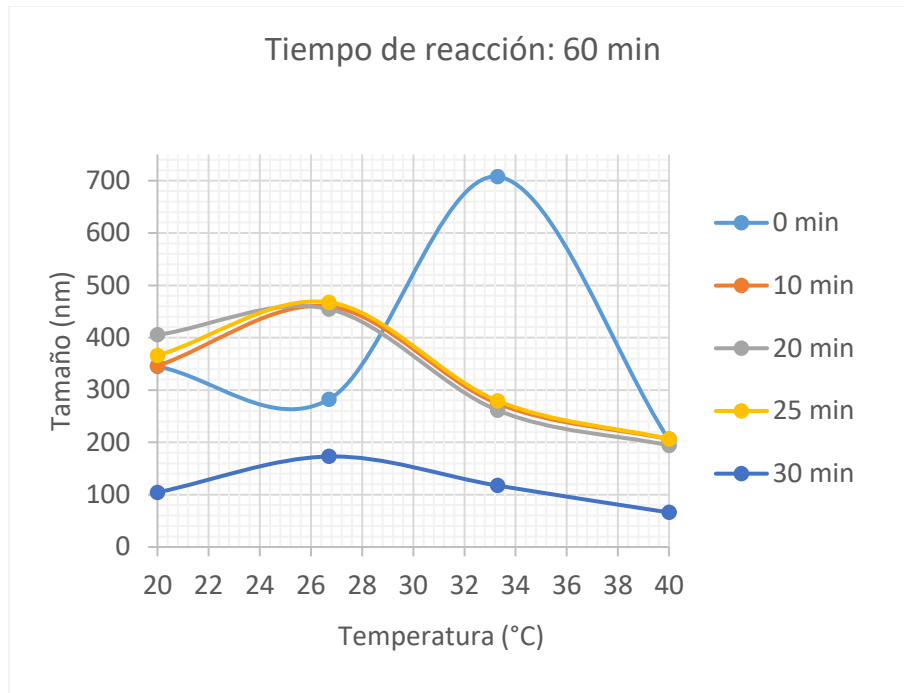


Figura 24. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (60 min)

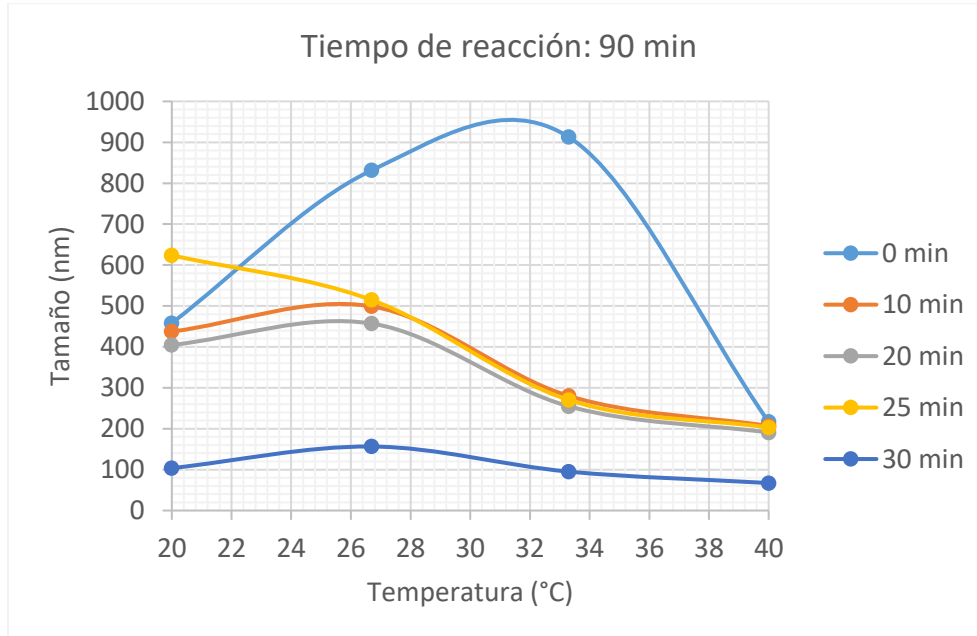


Figura 25. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (90 min)

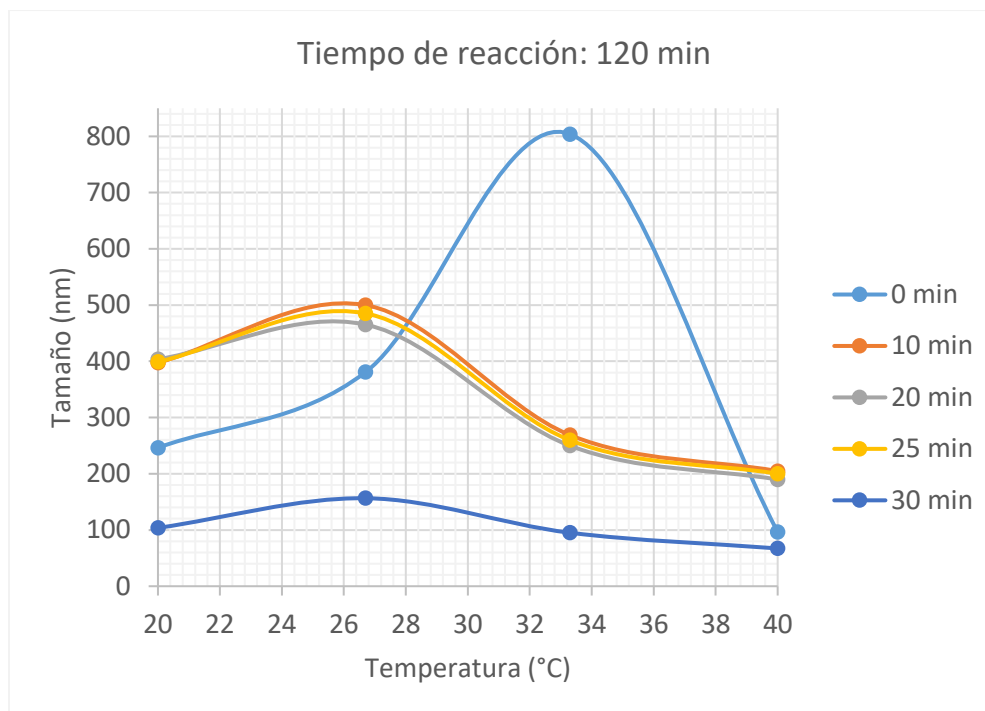


Figura 26. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (120 min).

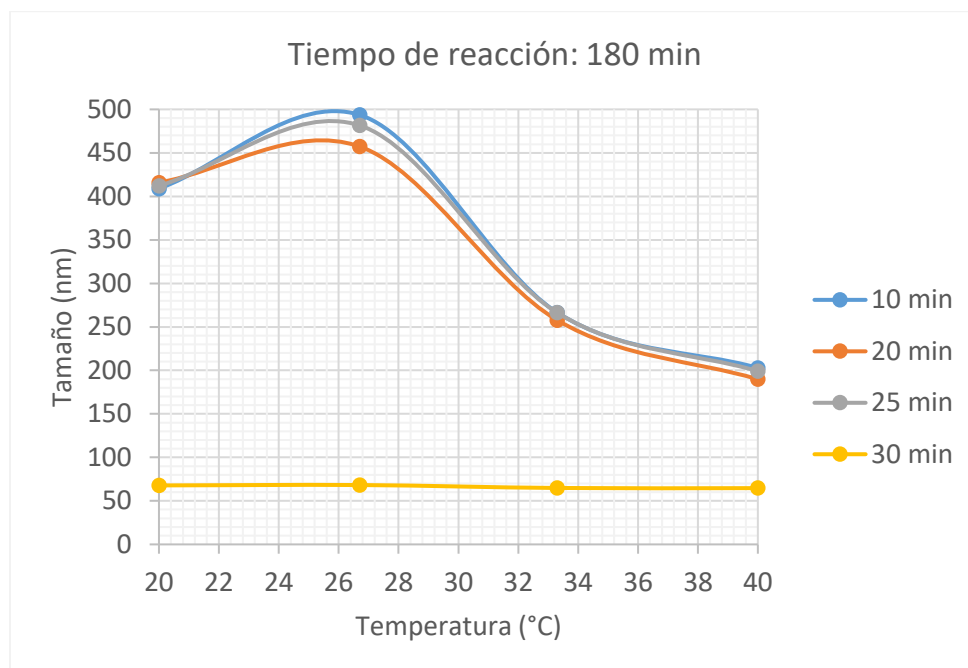


Figura 27. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (180 min).



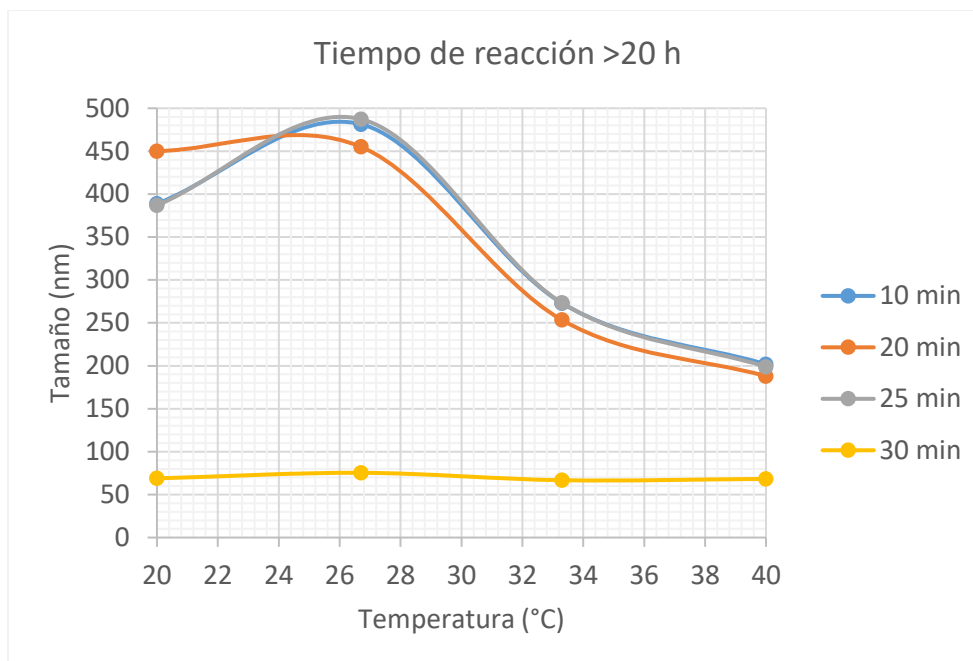


Figura 28. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de reacción (>20 h).

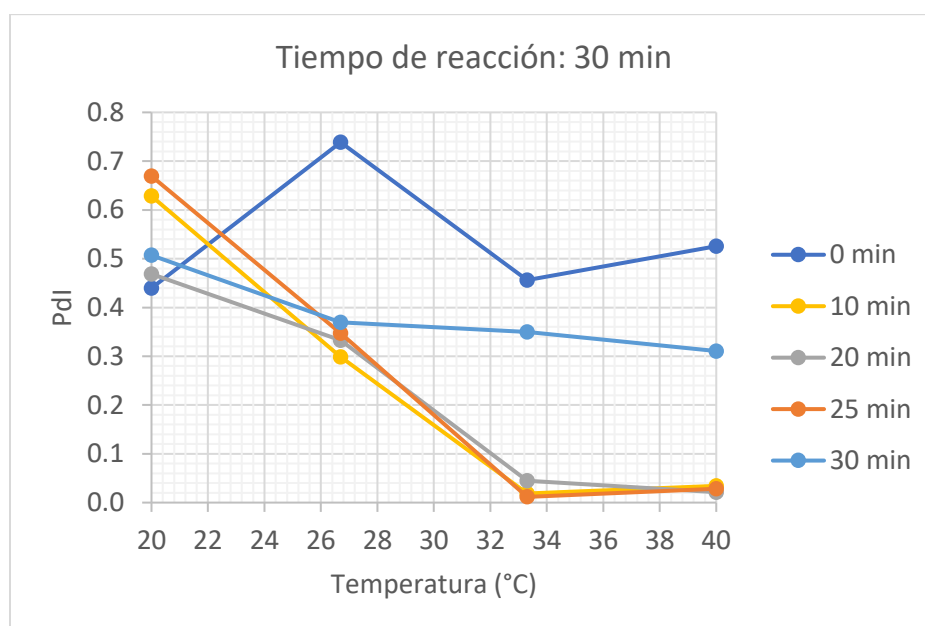


Figura 29. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (30min).

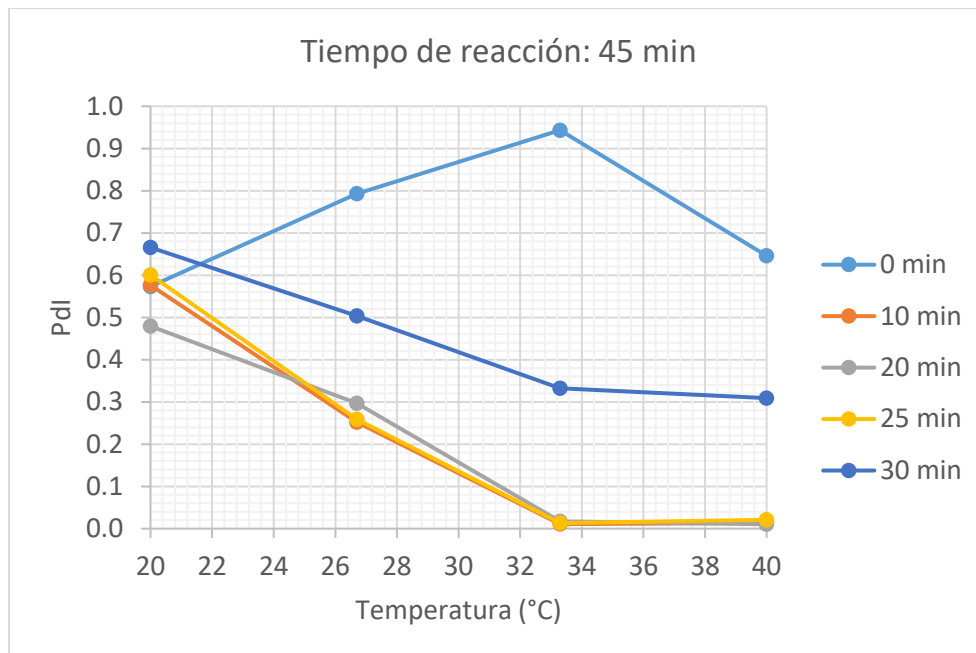


Figura 30. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (45 min).

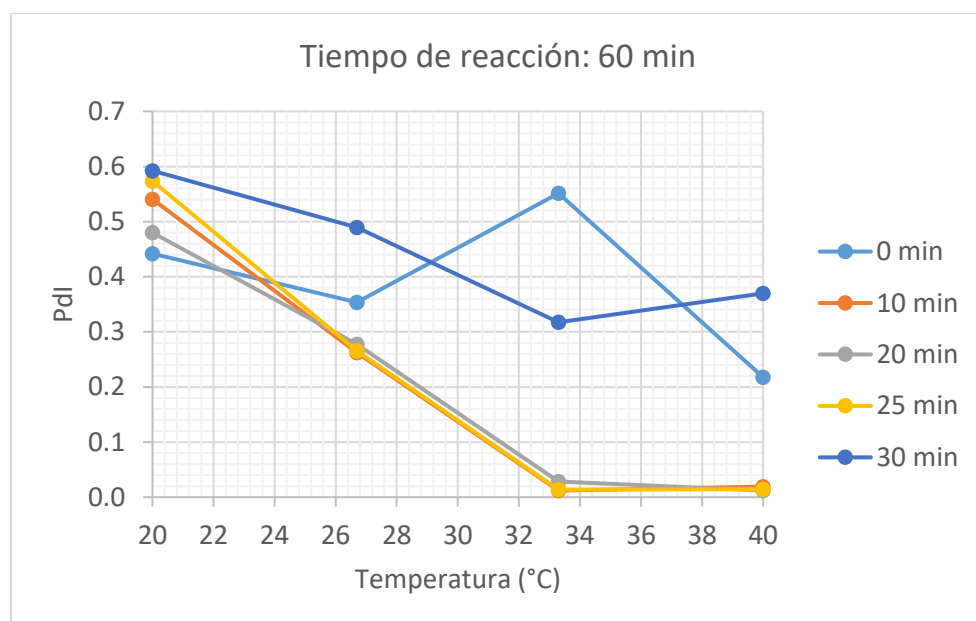


Figura 31. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (60 min).

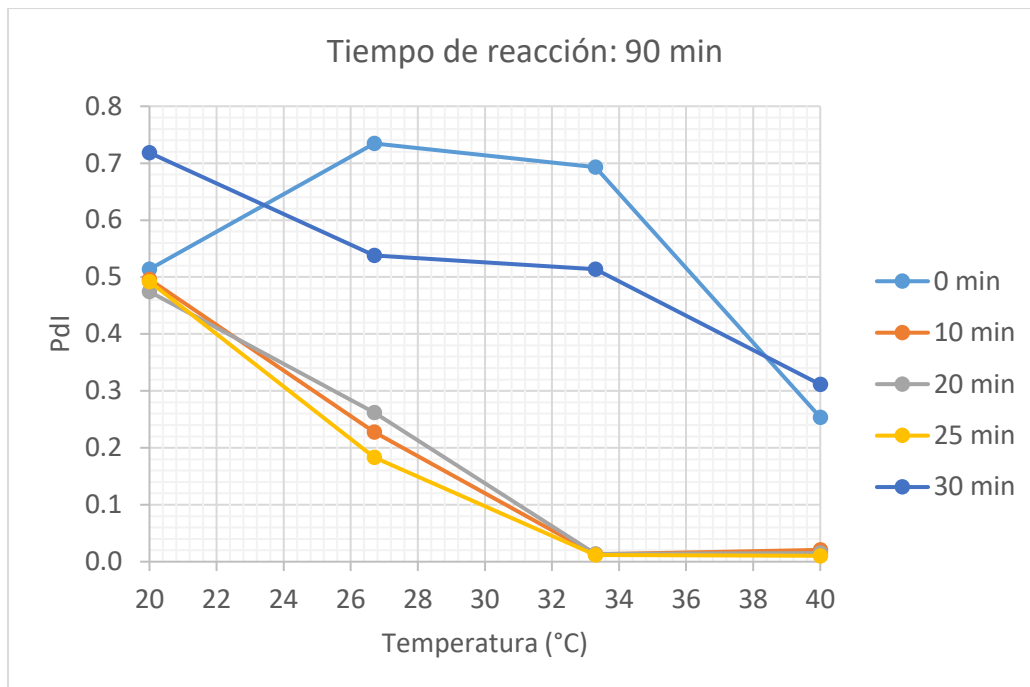


Figura 32. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (90 min).

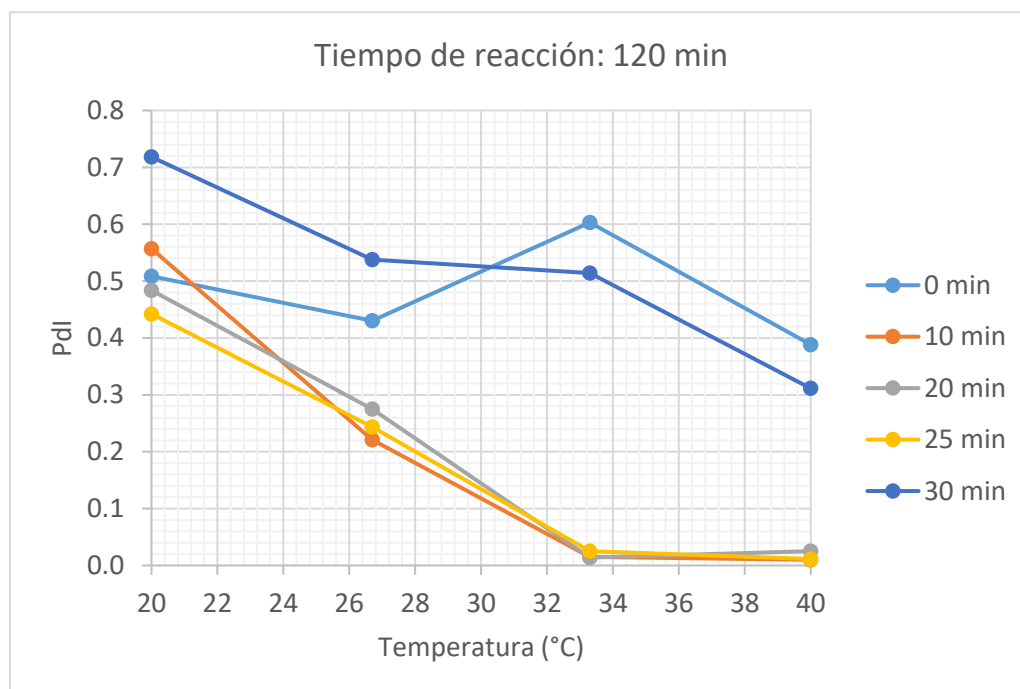


Figura 33. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (120 min).

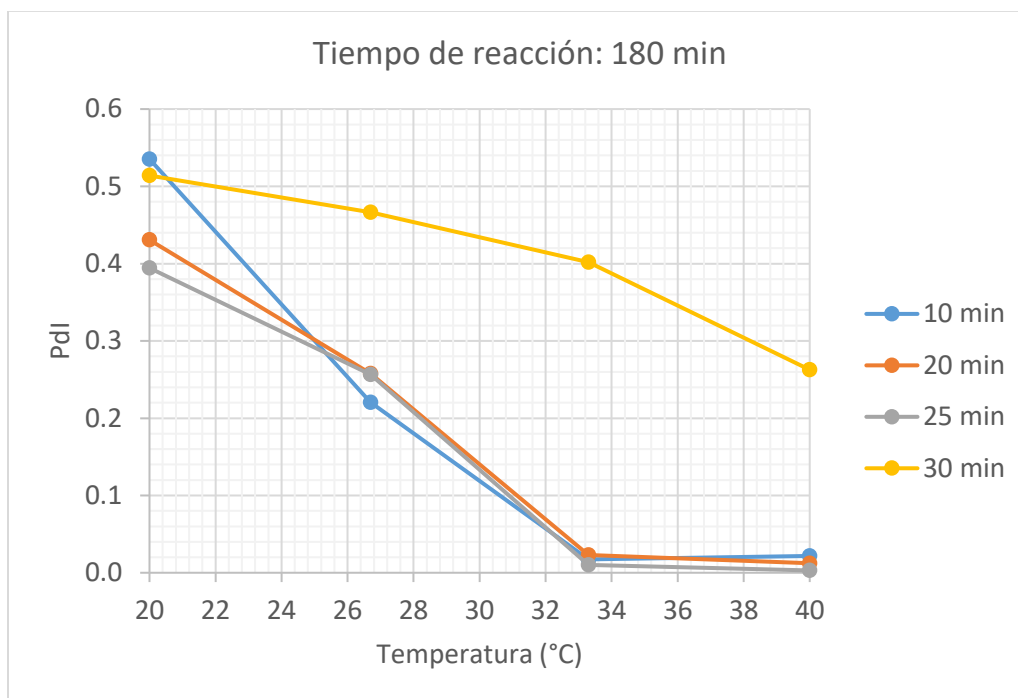


Figura 34. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (180 min).

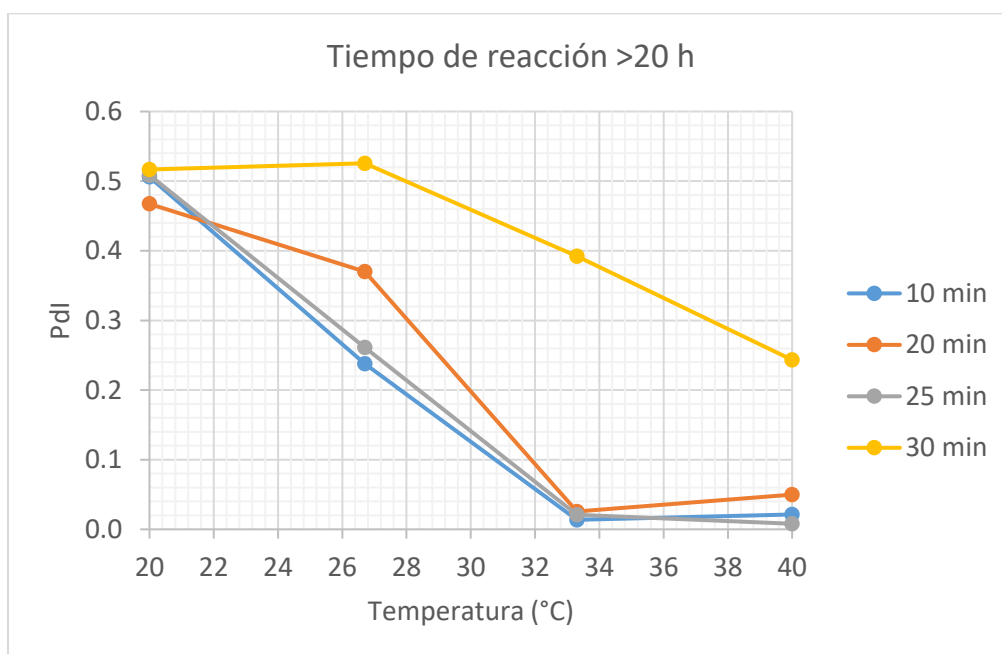


Figura 35. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del tiempo de reacción (>20 h).

### 9.2.2 En función del tiempo de burbujeo con Nitrógeno

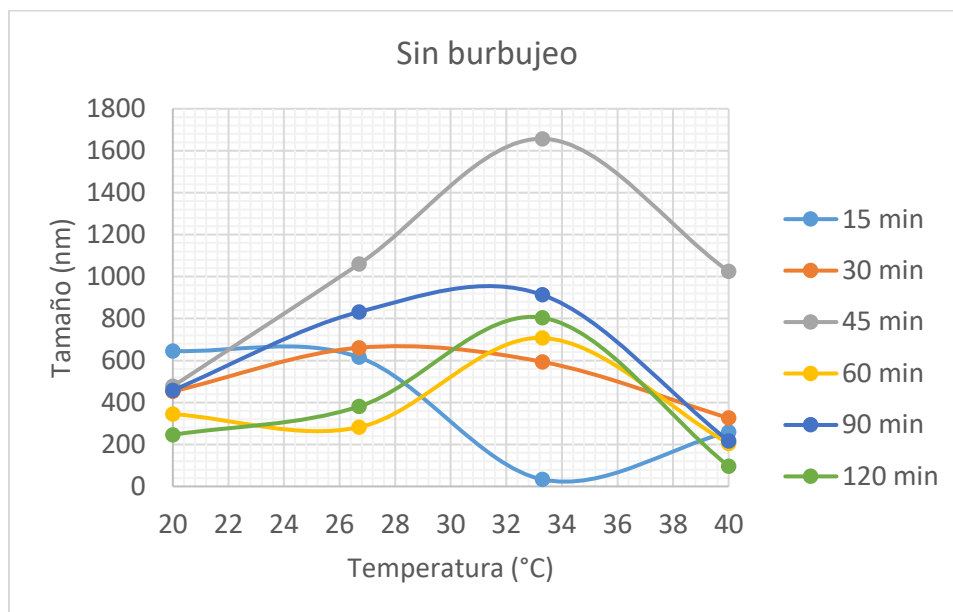


Figura 36. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del tiempo de burbujeo con Nitrógeno (sin burbujeo).

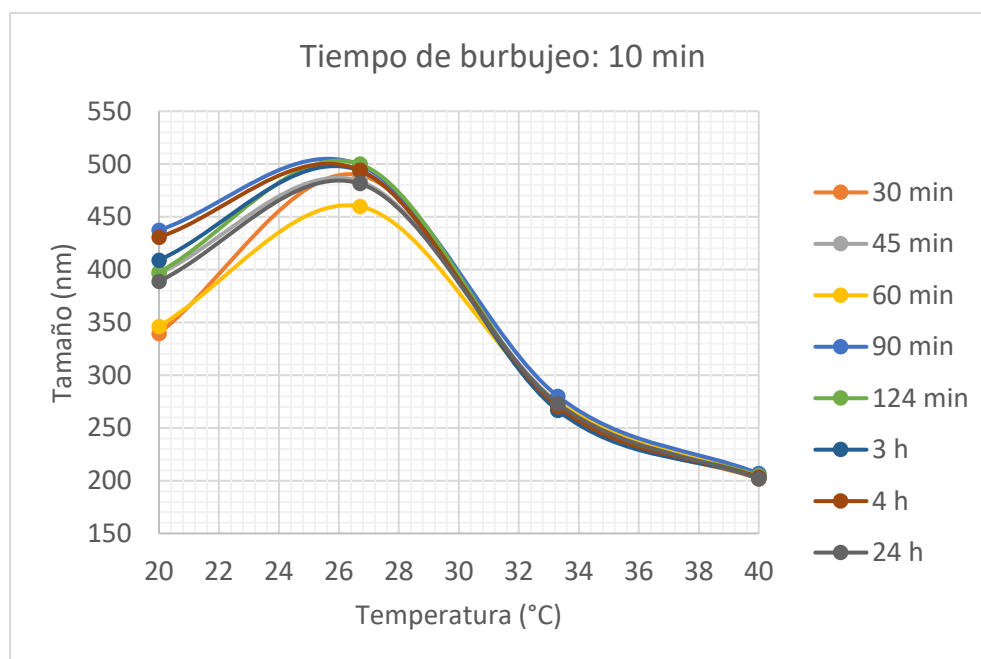


Figura 37. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (10 min).

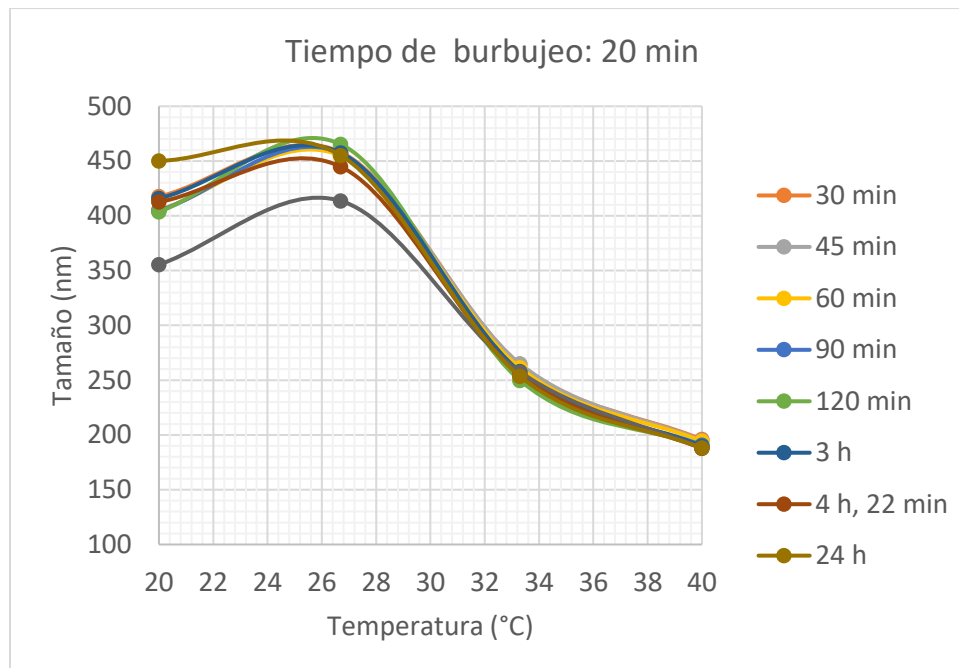


Figura 38. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (20 min).

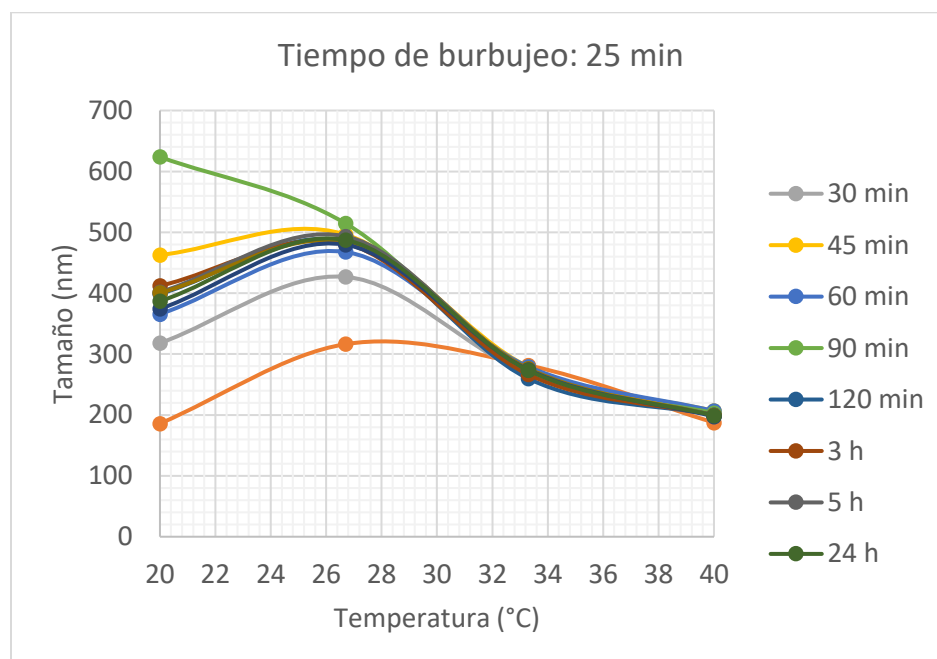


Figura 39. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (25 min).

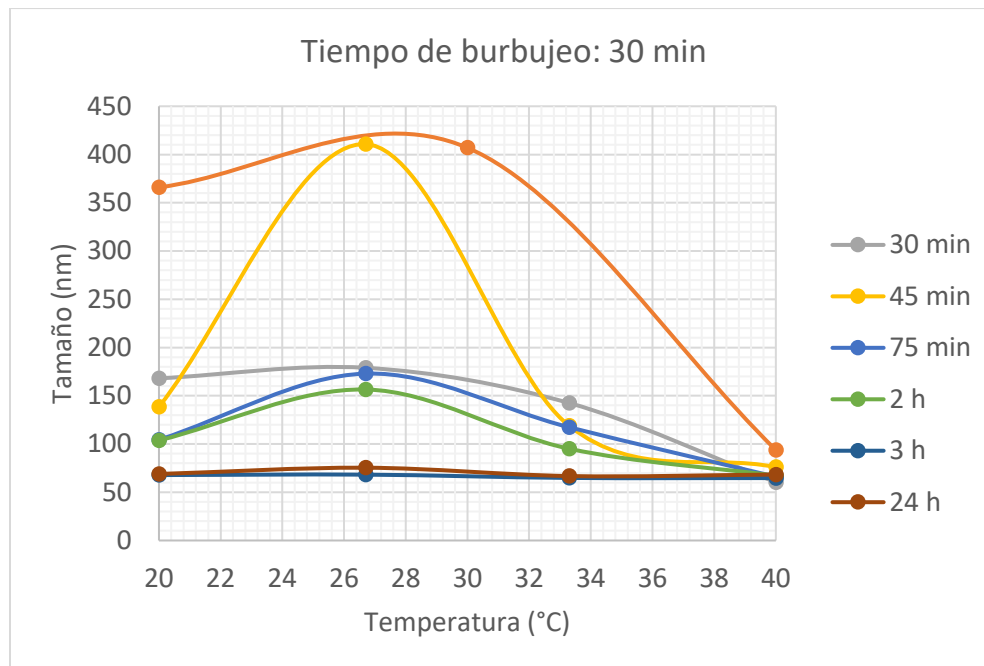
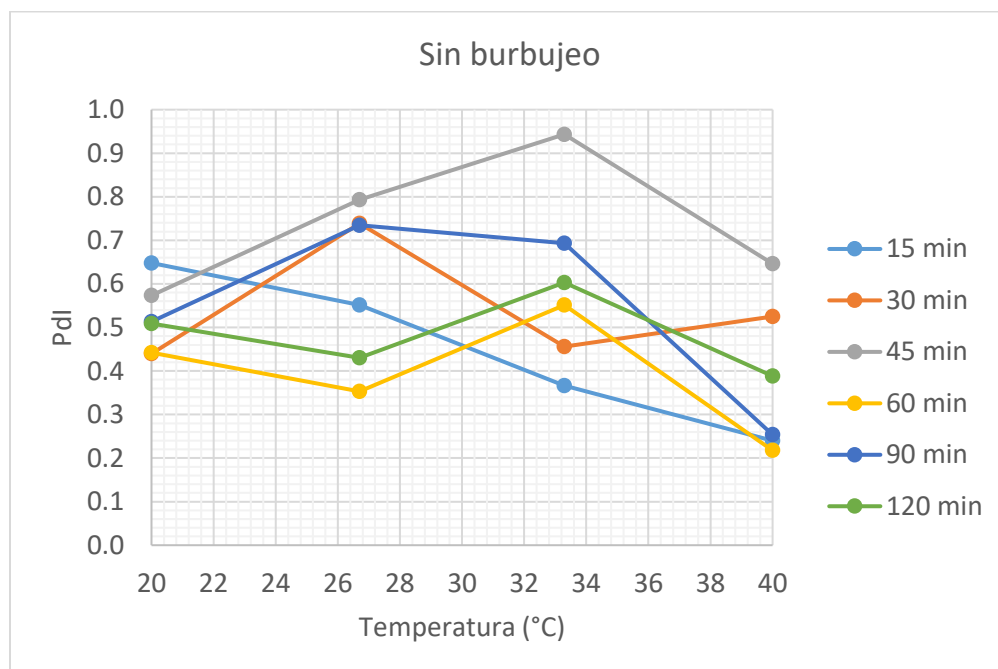
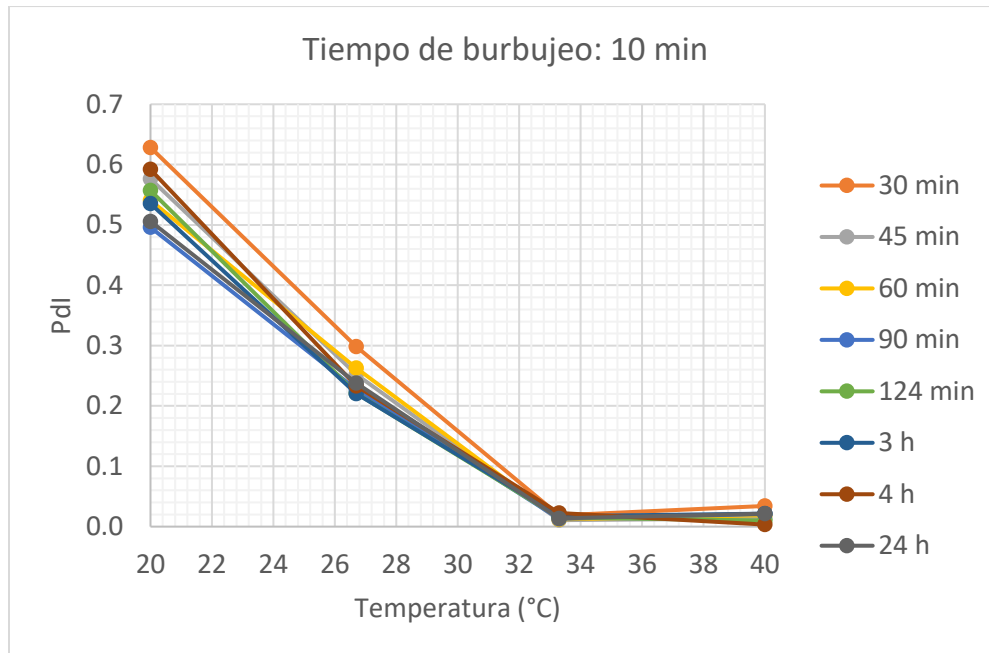


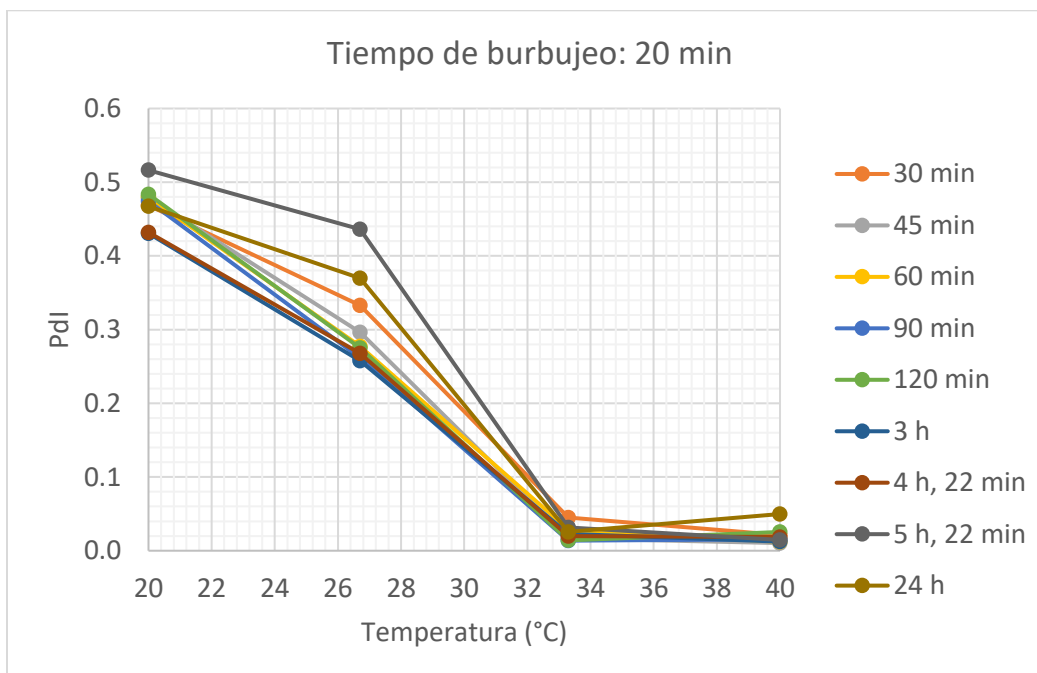
Figura 40. Efecto de la temperatura sobre el tamaño con respecto al tiempo de burbujeo con Nitrógeno (30 min).



Efecto de la temperatura sobre el PdI con respecto al tiempo de burbujeo (Sin burbujeo)

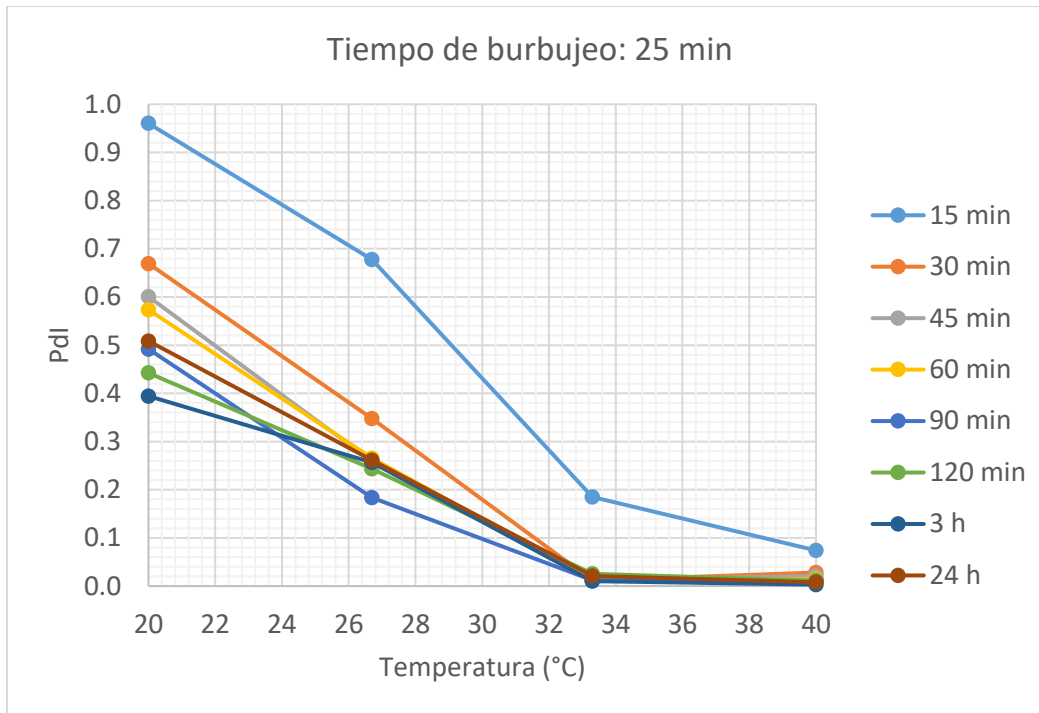


Efecto de la temperatura sobre el PdI con respecto al tiempo de burbujeo (10 min)

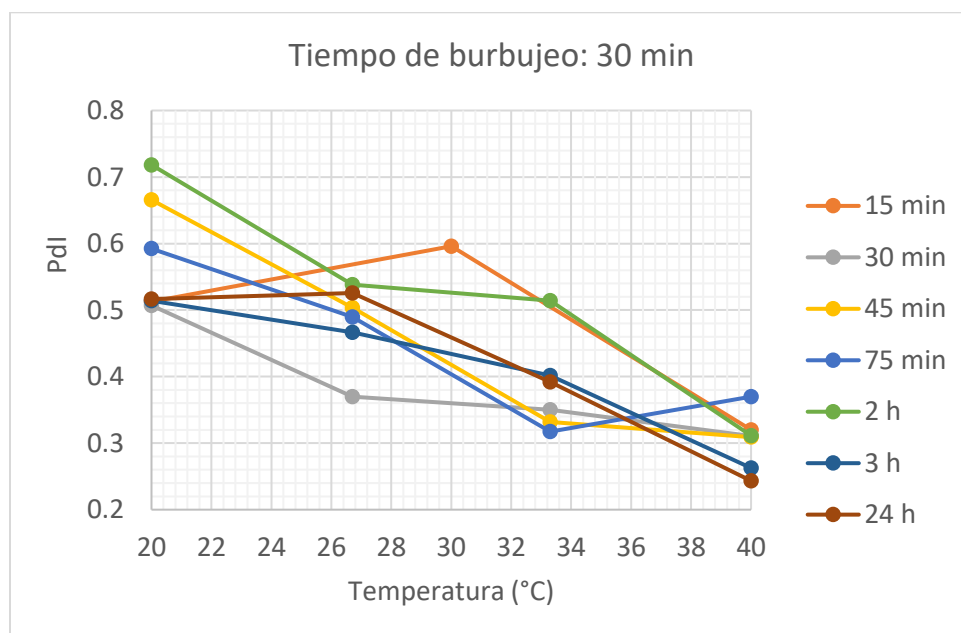


Efecto de la temperatura sobre el PdI con respecto al tiempo de burbujeo (20 min)





Efecto de la temperatura sobre el PdI con respecto al tiempo de burbujeo (25 min)



Efecto de la temperatura sobre el PdI con respecto al tiempo de burbujeo (30 min)

### 9.3 Efecto del alginato en los hidrogeles

#### 9.3.1 Efecto del Alginato de Sodio sobre el tamaño y PdI de los microgeles.

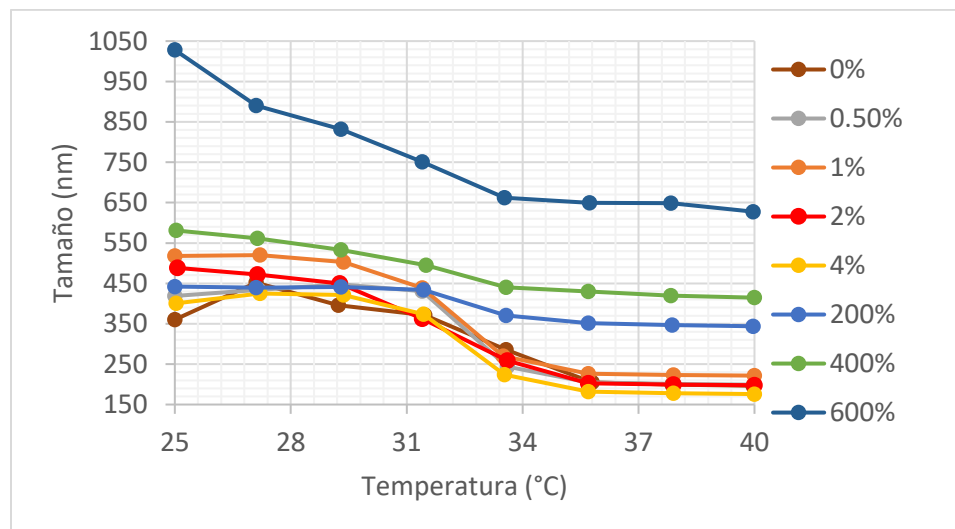


Figura 45. Efecto del porcentaje de Alginato de Sodio con respecto a la cantidad de NIPAM en el tamaño del hidrogel.

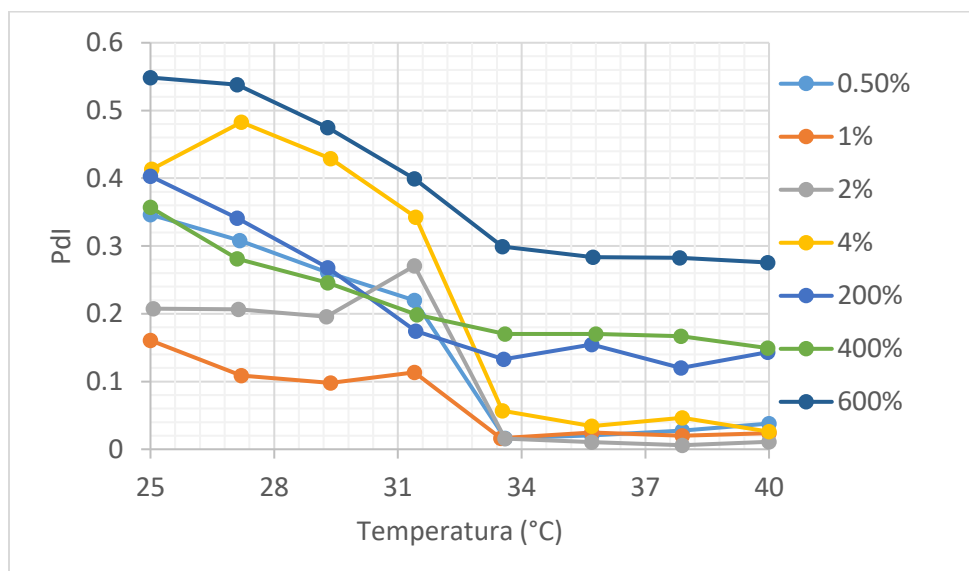


Figura 46. Efecto del porcentaje de Alginato de Sodio con respecto a la cantidad de NIPAM en el PdI del hidrogel

### 9.3.1 Tamaño y PdI en función de la fuerza iónica

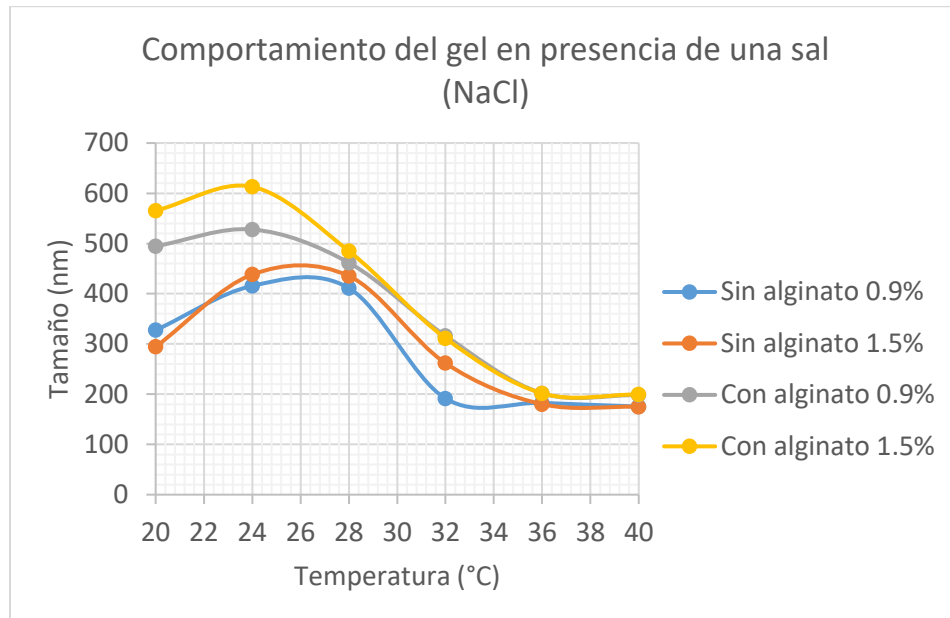


Figura 47. Efecto de la temperatura sobre el tamaño en función del porcentaje de sal con y sin alginato (al 3% con respecto al Vf).

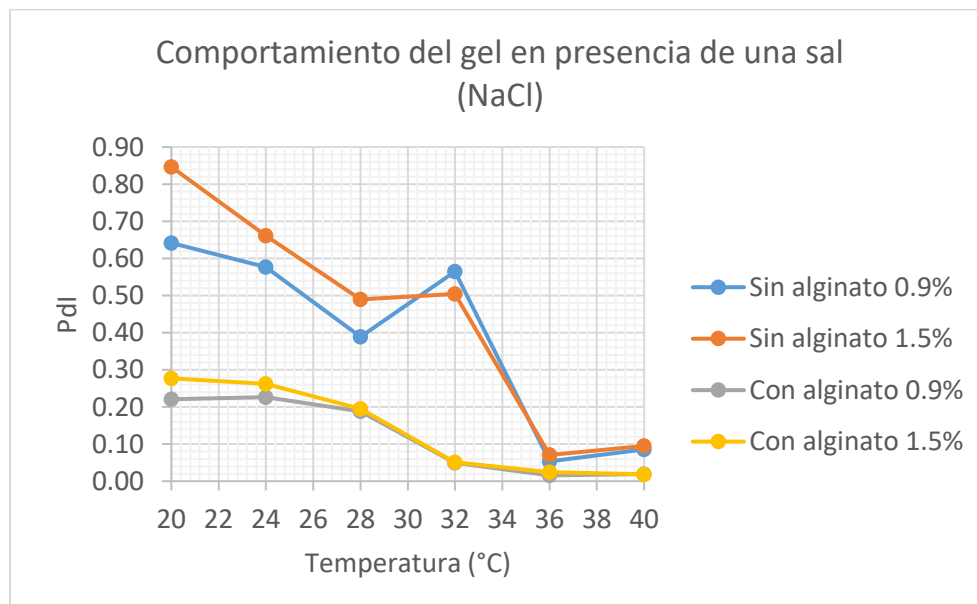


Figura 48. Efecto de la temperatura sobre el PdI en función del porcentaje de sal con y sin alginato (al 3% con respecto al Vf)