



10524  
27

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

USO DE LA FASE CÚBICA DEL MONOOLEATO DE GLICERILO  
PARA LA ELABORACIÓN DE PARTÍCULAS  
SUB-HÉCTO-NANOMÉTRICAS.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**  
P R E S E N T A :  
**LUIS ANTONIO GONZÁLEZ SÁNCHEZ**

ASESOR: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2003

A

TESIS CON  
FALJA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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).

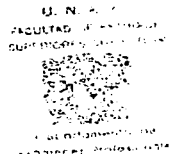
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

**ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS**



**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E**

**ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Uso de la Fase cúbica del Monooleato de Glicerilo para la Elaboración  
de Partículas Sub-Hecto-Nanométricas.

que presenta el pasante: Luis Antonio González Sánchez  
con número de cuenta: 9101761-3 para obtener el título de :  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**A T E N T A M E N T E**

**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 19 de Noviembre de 2002

**PRESIDENTE** Dr. Juan Manuel Aceves Hernández

**VOCAL** D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

**SECRETARIO** Dr. David Quintanar Guerrero

**PRIMER SUPLENTE** M. en C. Eva Ma. Molina Trinidad

**SEGUNDO SUPLENTE** Q.F.B. Marina L. Morales Galicia

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

B

## DEDICATORIAS

*El conocimiento verdadero no es lo que uno aprende bien, sino lo que ha pensado bien. Afortunados los que aprenden a pensar de manera seria y minuciosa en la escuela.*

*A mis padres Juana Sánchez y Antonio González*

*A ustedes dedico este trabajo, por el apoyo recibida en la consecución de una de mis más grandes metas en la vida, he aquí parto del fruto de sus enseñanzas que marcaron el norte y sur, este y oeste, el cielo y la tierra en mi vida, punto de partida a mis sueños y los suyos, gracias por estar conmigo en días de sol y lluvia, por su brazo siempre extendido, por su fe y amor. Infinitamente los amo.*

*A toda aquella gente que llegué a conocer desde mi infancia, que me ofrecieron su ayuda y punto de vista, a los que se quedaron en el camino, a los que lo intentaron y no tuvieron la misma suerte, a los que esperar una oportunidad de ser, a los que aun albergan el sueño, a los que lo buscan y más aun a los que están prontos a cumplir sus metas. A la gente de mi país, esto con la intención de retribuir un poco aquello que dan, por mantener viva esta gran universidad pública.*

*A mis hermanas Víctor y Wendy por estar conmigo en todo momento. Cuando los sueños se viven con convicción, es posible que se hagan realidad, he aquí la prueba de ello. A mi hermana Norma por que fuiste ejemplo viviente de lucha, entrega y tenacidad en esos tus años de estudiante, a todos, gracias por su cariño.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

*Me gusta pensar que las coincidencias son el truco que Dios inventó para mantenerse anónimo.*

*Hay gracias a: Dios por dejarme nacer en esta mi familia, por los padres y hermanos que me disto, por los días difíciles y los días de paz, por toda experiencia que me hace ser más fuerte y sabio cada día, por que observo y valoro la vida en si misma, por mis capacidades e incapacidades, por lo inmensamente feliz que siempre he sido, por lo que fue y mejor aún por lo que será.*

*Al Dr. David Quintana Guerrero*

*Por su confianza depositada, el apoyo a este proyecto, su tiempo dedicado en el mismo, sus aclaraciones, aportaciones, enseñanzas, por las tardes de rifa, los días de aser y asueto, por su ánimo muy peculiar en impulsarnos como profesionistas. Por su estilo como investigador. He aquí el fin de este trabajo. Gracias por ser mi asesor.*

*A todos y cada uno de mis Profesores que tuvo el gusto de encontrar en mi camino, por su dedicación en compartir su experiencia y transmitir su energía, para ambicionar concluir lo empezado. A los que fueron y son modelo a seguir, por su fe inquebrantable en la ciencia y más por el desarrollo de la misma en nuestro país, sea este un homenaje a ustedes que lo dan todo, y por ver en nosotros los estudiantes una esperanza para la ciencia de México.*

*Al Ing. Fco. Marco Antonio Logun*

*Por su enseñanza y consejos en el campo de la difracción de rayos X, por su tiempo, y puntos de vista vertidos para enriquecer este trabajo, gracias por su ayuda en pos de la ciencia.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*A Miriam L. Contreras, por su amistad invaluable, por escuchar y comprenderme, por su aportación a mi perspectiva y forma de vivir, por su apoyo en esos días turbulentos y nublados. Llegando a la conclusión que los cielos nublados son sólo nubes que pasan y se van.*

*A mis Síndicos por su tiempo y aportaciones a este trabajo, al R. Jaime P. Naveas por su ayuda en la realización de los estudios de rayos X en el departamento de Física de la FES Cuautitlán*

*A mis Amigos, a los que tuve y aun más, a los que cuento, a aquellos que como yo, deseaban concluir esta meta, por todas las momentos vividos dentro de las aulas de esta magnífica facultad, sin querer dejar de mencionar a alguien, ustedes saben perfectamente a quienes me refiero.*

Luis A. González Sánchez, 20 de enero de 2003

2150



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

E

## Mundo Mágico

El brillo del negro ébano  
suelto y risueño como siempre  
destelándose en el vaivén  
del fresco aroma herbal

Un filo de cerezas rojas  
que embriagan y me hacen adicto  
a ese jugo de miel preciosa  
que despierta un apetito asombrado

Aquellas ramas hiedra  
que se ciñen a mi espalda  
incitando a probar tu miel  
mendicando divinas cerezas

Mis manos simplemente  
acariciando el manto color ébano,  
de hebras que dan vida  
que me envuelven en locura

Las nubes erguidas de sutil contorno  
de un lugar explorado,  
que siempre ansía ser vedada  
para mostrar sus atajos y sus escondites

Esencia regada en su superficie  
que cautiva mis sentidos  
hipnotizándolos, obligándolos a beber,  
a embriagar mi conciencia cautiva

Selva virgen, misteriosa, tímida  
con cascada de agua dulce  
que calma la sed, el cansancio, el desvelo  
inspiración a descubrir la paso a paso

Destello de rayos  
que surgen del horizonte,  
de las llanuras y a paso lento  
iluminan cada esquina y rincón oscuro

Es un mundo ideal  
para conquistarlo por completo  
para viajar y observar  
lo que aún no conocía

Es un lugar mágico lleno de sueños  
de eternos amaneceres  
en cada instante de embleso,  
de suspiros, caricias y murmullos

La magia idílica  
que sujeta mi destino,  
que invita a este sosiego  
a nacer, morir, a vivir

A disfrutar cada momento  
a valorar cada espacio  
y mejor aún, saber degustarlo  
a ser feliz para siempre

Es un mundo lleno de magia  
con cada movimiento en sus latidos,  
en todas las caricias y sonrisas  
a cada detalle en su belleza

Es el mejor lugar para mí  
lo que en mis sueños había encontrado  
el equilibrio de su espacio,  
su fragancia, su sublime resplandor

Es un mundo lleno de magia  
por quien vivo y muero  
que encontré después de tanta andanza  
simplemente... ésea tú

En virtud de la memoria intangible, que  
a veces recrea trazos de mi Existir, y  
se hace presente en surcos de tinta  
esparcida en papel.

Luis A. González Sánchez  
28 de enero del 2003



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**USO DE LA FASE CÚBICA DEL  
MONOLEATO DE GLICERILO PARA  
LA ELABORACIÓN DE PARTÍCULAS  
SUB-HECTO-NANOMÉTRICAS**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## INDICE

Índice de figuras	I
Índice de tablas	VII
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Cristales líquidos</b>	<b>3</b>
2.1 Historia	3
2.1.1 Características	4
2.1.2 Cristales líquidos como una fase de la materia	7
2.1.2.1 Orden de posición y orientación	7
2.1.2.2 Parámetros de orden	7
2.1.3 Propiedades químicas de los cristales líquidos	9
2.2. Tipos de cristales líquidos	10
2.2.1 Cristales líquidos calamíticos	11
2.2.1.1 Fase nemática	11
2.2.1.2 Fases esmécticas	12
2.2.1.3 Fases colestéricas	14
2.2.2 Cristales líquidos discóticos	15
2.2.3 Cristales líquidos liotrópicos	16
2.2.3.1 Estructura y comportamiento molecular de los cristales líquidos liotrópicos	17
2.2.3.2 Química intramolecular y estructuras liotrópicas	18
2.3. Clasificación de las fases líquido cristalinas liotrópicas	18
2.3.1 Fases nemáticas	18
2.3.1.1 Nemáticos ( $N_L$ ) lamelares (o discóticos)	18
2.3.1.2 Cilíndrico o nemática calamítica ( $N_C$ )	19
2.3.1.3 Nemático biaxial ( $N_{BX}$ )	19
2.3.2 Fases lamelares	19
2.3.3 Fases hexagonales	20
2.3.4 Geles "ringing"	20
2.3.5 Fases esponja	21
2.4. Influencias externas sobre los cristales líquidos	21
2.4.1 Efectos del campo magnético y eléctrico	21
2.5. Luz y polarización	24
2.5.1 Luz polarizada	25
2.5.2 Birrefringencia en cristales líquidos	26
2.5.3 Aplicación de la luz polarizada al estudio de los cristales líquidos	27
2.5.4 Colores a partir de los estudios con luz polarizada	28
2.6. Texturas y defectos de los cristales líquidos	28
2.6.1 Texturas de los cristales líquidos	28
<b>3. Monoleína</b>	<b>30</b>
3.1. Proceso de autoorganización	33
3.2. Numero de surfactante como concepto para predecir las estructuras	33

de los agregados	35
3.3. Usos de la fase cúbica de la monocéina	39
4. Formación de nanopartículas	41
4.1 Nanopartículas preparadas por reacciones de polimerización	42
4.1.1 Nanopartículas de poliacrilamida	42
4.1.2 Nanopartículas de polialquilmecrilato	42
4.1.3 Nanopartículas de polialquiliacianoacrilato	43
4.1.4 Nanopartículas de poliglutaraldehído	43
4.2 Nanopartículas preparadas por dispersión de polímeros preformados	43
4.2.1 Emulsificación-evaporación	43
4.2.2 Desplazamiento del solvente	44
4.2.3 "salting-out"	44
4.2.4 Emulsificación-difusión	45
4.3. Nanopartículas preparadas a partir de macromoléculas naturales	45
4.3.1 Nanopartículas de albúmina producidas por desnaturalización a altas temperaturas	45
4.3.2 Nanopartículas producidas por desolvatación de macromoléculas	46
4.4. Nanopartículas por gelificación de alginato	47
4.5. Preparación de microesferas sin el uso de solventes orgánicos	48
5. Hidrocoloides	49
5.1. Hidrocoloides	49
5.2. Carbohidratos como ligantes: equilibrio de coordinación y estructura de los complejos metálicos	50
5.2.1 Grupos de metales	52
5.2.1.1 Grupo II (alcalinotérreos)	52
5.3 Alginato	53
5.3.1 Estructura	53
5.3.2 Mecanismo de gelación del alginato	55
5.3.3 Preparación del gel	56
5.3.3.1 Grado de conversión, tixotropía	56
5.3.3.2 Difusión	57
6. Difracción de rayos X	58
6.1. Propiedades de los rayos x y el fenómeno de la difracción	58
6.1.1 Difracción de rayos X	60
6.2 Difracción de polvos	65
6.2.1 Medición del patrón de difracción de polvos	68
6.2.2 La posición de las reflexiones de Bragg	69
6.2.3 El perfil de una reflexión de Bragg	70
7. Objetivos	72
8. Hipótesis	73

9. Parte experimental	74
9.1 Materiales y equipo	74
9.1.1 Materiales y reactivos	74
9.1.2 Equipo	74
9.2. Métodos	74
9.2.1 Evaluaciones previas	74
9.2.1.1 Obtención de las diferentes mesofases del monooleato de glicerilo (monoleína) a temperatura ambiente	74
9.2.1.2 Identificación del material óptimo para la obtención de nanopartículas usando la fase cúbica de la monoleína	75
10. Resultados y discusión	77
10.1. Evaluaciones previas	77
10.1.1 Obtención de las diferentes mesofases del monooleato de glicerilo (monoleína) a temperatura ambiente	77
10.1.1.1 Cristales + agua	78
10.1.1.2 Micelas inversas (L <sub>2</sub> )	79
10.1.1.3 Fase lamelar (L <sub>α</sub> )	79
10.1.1.4 Fase cúbica	81
10.1.2 Identificación del material óptimo para la obtención de nanopartículas usando la fase cúbica de la monoleína	83
10.1.2.1 Nanopartículas de 2-etilhexanoacrilato	84
10.1.2.2 Nanopartículas de metilmetacrilato	84
10.1.2.3 Nanopartículas a partir de alginato de sodio	85
10.2 Obtención de nanopartículas a partir del material óptimo usando la fase cúbica de la monoleína	88
10.2.1 Influencia de los iones de Calcio sobre la estructura de la fase cúbica de la Monoleína	88
10.2.2 Obtención de nanopartículas dentro de la fase cúbica de monoleína a partir de alginato de Sodio	88
10.2.3 Estudios de difracción de rayos X	94
11. Conclusiones	107
12. Perspectivas	109
13. Referencias	110

## ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1	Forma de las moléculas de un cristal líquido. (a) moléculas en forma de barras, (b) moléculas en forma de disco.	5
Fig. 2	Representación esquemática de nubes electrónicas: los enlaces de los átomos producen una distribución de carga compleja en las moléculas, (a) molécula en forma de barra, (b) molécula en forma de disco	5
Fig. 3	Líneas de fuerza del campo magnético (a), fuerzas de atracción entre dipolos (b)	6
Fig. 4	Representación esquemática del orden molecular de un: a) sólido, b) cristal líquido, c) líquido	7
Fig. 5	Representación de la orientación preferida de las moléculas, el director esta dado por la unidad vector $\hat{n}$ , $\theta$ es el ángulo entre el eje de la molécula y el director	8
Fig. 6	Dependencia del parámetro de orden con la temperatura	8
Fig. 7	La fase nemática exhibe orden de orientación, pero desorden en la posición de los centros de masa moleculares (a), fotografía de fases nemáticas tomadas entre polarizadores cruzados (c), representación esquemática de la fase nemática de un cristal líquido (b)	11
Fig. 8	Representación esquemática de un cristal líquido esméctico, donde se muestra orden de orientación de los ejes moleculares y orden en la posición de sus centros de masa	12
Fig. 9	Representación esquemática de un cristal esméctico donde no existe orden de posición	13
Fig. 10	Fotografías de la fase esméctica tipo A (a), (c), representación esquemática de la fase esméctica tipo A (b)	13
Fig. 11	Fotografías de la fase esméctica tipo B, tomadas entre polarizadores cruzados (a), (b)	13
Fig. 12	Representación esquemática de la fase esméctica tipo C (a), fotografía de la fase esméctica tipo C tomada entre polarizadores cruzados (b)	14
Fig. 13	Representaciones esquemáticas de la fase colestérica, (a) se muestran las capas superpuestas, (b) se muestra la dirección del director formando una hélice	14
Fig. 14	Representación esquemática de la fase esméctica C* (a), una vista de la misma fase pero a lo largo del eje (b)	15
Fig. 15	Dos fases líquido cristalinas discóticas, (a) fase nemática, (b) fase columnar	16

Fig. 16	Diagrama general de fases para un cristal líquido	17
Fig. 17	Fotografía de una textura nemática de Schileren (a), comienza de una formación de textura lamelar en forma de ventilador en el punto de transición (b)	19
Fig. 18	Fotografía de una textura planar $N_C$ , tomada entre polarizadores cruzados	19
Fig. 19	Fotografía de una transición $N_C-H_1$ , tomada entre polarizadores cruzados	20
Fig. 20	Fotografía de la fase $H_1$ con textura de ventilador tomada en polarizadores cruzados	20
Fig. 21	Representación esquemática de la influencia de un campo eléctrico sobre una molécula de cristal líquido	22
Fig. 22	Onda electromagnética propagándose en la dirección $u$ , $\lambda$ es la longitud de onda	22
Fig. 23	Representación esquemática del efecto Fredericks	23
Fig. 24	Representación esquemática de una onda electromagnética (a) campo eléctrico en el plano $xy$ , campo magnético en el plano $xz$ , (b) dirección de propagación del campo eléctrico $E$ y campo magnético $H$	24
Fig. 25	Representación de un rayo de luz blanca sin polarizar, el rayo se propaga en todas las direcciones	24
Fig. 26	Representación esquemática de un rayo de luz polarizado	24
Fig. 27	Representación esquemática de una rayo de luz (a) en la parte superior el rayo de luz atraviesa ambos polarizadores los cuales están alineados en la misma dirección, en la parte inferior (b) el segundo polarizador esta cruzado a $90^\circ$ del primero	25
Fig. 28	Ondas de luz polarizadas en fase a $45^\circ$	25
Fig. 29	Ondas de luz polarizada fuera de fase a $180^\circ$	25
Fig. 30	Ondas de luz polarizada fuera de fase a $90^\circ$	26
Fig. 31	Figura representativa de las líneas del director (líneas) y líneas del vector de polarización (flechas) (a) luz polarizada paralela al director, (b) luz polarizada perpendicular al director, (c) luz polarizada entre las dos direcciones anteriores	26
Fig. 32	Luz viajando a través de un medio birrefringente mientras toma una de dos rutas dependiendo de su polarización	27
Fig. 33	Efecto de la birrefringencia en una muestra de cristal líquido puesto entre polarizadores cruzados	28

Fig. 34	Esquema de las texturas de un cristal líquido (a) textura planar, (b) textura homeotrópica	29
Fig. 35	Formula estructural de la monoolefina	31
Fig. 36	Fases polimórficas disponibles al hidratar un lípido cristalino líquido: a) micelas, b) micelas invertidas, c) lamelar, d) hexagonal, f) hexagonal invertida	32
Fig. 37	Diagrama binario de fases del sistema monoolefina/agua	32
Fig. 38	Modelo de una micela esférica	34
Fig. 39	Gráfico típico de la variación de la tensión superficial con el aumento de la concentración de un surfactante, el punto de inflexión representa la CMC	34
Fig. 40	La temperatura Krafft $T_K$ , punto al cual la solubilidad de surfactante es igual a la CMC	35
Fig. 41	Estructuras anfifílicas que pueden formar un surfactante (a) micela esférica, (b) micelas cilíndricas, (c) bicapas planares, (d) micelas invertidas, (e) estructuras bicontinuas, (f) vesículas	38
Fig. 42	Radio de la curvatura para una superficie en tres dimensiones, dos radios mutuamente perpendiculares de curvatura, $R_1$ y $R_2$ pueden ser especificados a cada	39
Fig. 43	Diferencia estructural entre nanosféricas (a) y nanocápsulas (b)	41
Fig. 44	Posibles arreglos estéricos de los grupos hidroxilo alcohólicos para la formación de complejos metálicos en orden decreciente de la habilidad de enlazar el ion metálico: 1,3,5- <i>ax-ax-ax</i> triol (a), y 1,2,3- <i>ax-ec-ax</i> triol (b) sobre anillos de seis miembros; <i>cis-cis</i> -triol sobre un anillo de cinco miembros (c); acíclico <i>threo-threo</i> -triol (d); acíclico <i>threo</i> -diol adyacente a un grupo hidroxilo primario (e), acíclico <i>erythro-threo</i> -diol (f); acíclico <i>erythro</i> -diol adyacente aun grupo hidroxilo primario (g); acíclico <i>erythro-erythro</i> -triol (h); <i>cis</i> -diol sobre un anillo de cinco miembros (i) y <i>cis</i> - (j) y <i>trans</i> - (k) dioles sobre anillos de seis miembros	51
Fig. 45	Unidades de monómero del alginato	53
Fig. 46	Tipo de bloques en el alginato	54
Fig. 47	Modelo "egg-box" para la formación de un gel de alginato	56
Fig. 48	La luz no se propaga en línea recta al pasar por el extremo de una rendija, sino que se "desdobla", es decir se difracta	58
Fig. 49	Dos ondas en fase, (a) y (b), interfieren constructivamente dando como resultado la onda (c)	59

Fig. 50	Dos ondas fuera de fase, (a) (b), interfieren destructivamente dando como resultado la onda (c)	60
Fig. 51	Representación del fenómeno de difracción que sucede al chocar un haz de rayos X con un átomo	61
Fig. 52	Representación del fenómeno de difracción en una fila de átomos	61
Fig. 53	Representación de los ángulos de difracción en una línea de átomos	61
Fig. 54	Conos de difracción formados por una línea de átomos	62
Fig. 55	Fenómeno de difracción en una red bidimensional	62
Fig. 56	Fenómeno de difracción en una red tridimensional	63
Fig. 57	Modelo de difracción por planos de átomos, empleado para la demostración de la ley de Bragg	63
Fig. 58	La relación entre la red directa (líneas gruesas, círculos sólidos) y la red recíproca	64
Fig. 59	Representación típica de un difractograma de polvos	65
Fig. 60	Esquema del acomodo de celdas cristalinas en un monocristal	65
Fig. 61	Esquema del acomodo de celdas cristalinas en un policristal	66
Fig. 62	Patrón de difracción en el espacio recíproco	67
Fig. 63	Conos de Debye-Scherrer en el espacio real	67
Fig. 64	Difractómetro de laboratorio con configuración Bragg-Brentano	68
Fig. 65	Configuración óptica del difractómetro Bragg-Brentano	69
Fig. 66	Contribuciones de los componentes instrumentales del perfil de un pico de difracción de un polvo	71
Fig. 67	Micrografía tomada entre polarizadores cruzados para la monolefina pura.	78
Fig. 68	Micrografía tomada entre polarizadores cruzados para la mezcla monolefina-agua de composición 98:2.	78
Fig. 69	Representación de las líneas del director (líneas azules) y líneas del vector de polarización (flechas negras). Luz polarizada perpendicular al director.	79

Fig. 70	Micrografía tomadas entre polarizadores cruzados para la fase lamelar (L <sub>α</sub> ) de la monoleína al 90:10 monoleína-agua.	80
Fig. 71	Micrografía tomada entre polarizadores cruzados para la fase lamelar (L <sub>α</sub> ) de la monoleína para la mezcla 85:15. Nótese una mayor cantidad de agua en referencia a la mezcla 90:10 de la figura 4, aun así la mesofase sigue siendo la misma.	80
Fig. 72	Micrografía de la mezcla 85:15 tomada entre polarizadores cruzados.	81
Fig. 73	Micrografías tomadas entre polarizadores cruzados de la progresión de transición de fases desde la fase cúbica a la fase nemática de la monoleína.	82
Fig. 74	Micrografía tomada entre polarizadores cruzados de una textura de Schileren representativa de una fase nemática lamelar.	83
Fig. 75	Micrografía tomada entre polarizadores cruzados para la muestra de concentración al 0.5% p/v de alginato de sodio.	87
Fig. 76	Micrografías tomadas entre polarizadores cruzados de muestras a concentración al 0.6% p/v (a), 0.7% p/v (b), 0.8 % p/v (c) de alginato de sodio.	87
Fig. 77	Estructura general de los polisacáridos que forman al alginato. Ácido polimanurónico (a), ácido gulurónico (b)	89
Fig. 78	Estructura de lo geles formados obtenidos por gelación inducida por iones de calcio	89
Fig. 79	Hipótesis acerca de las interacciones responsables para la formación de nanopartículas	90
Fig. 80	Distribución de tamaño micelar obtenido a partir de fase cúbica de la monoleína..	92
Fig. 81	Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de alginato obtenidas al disolver la muestra en cloroformo.	92
Fig. 82	Distribución de tamaño de partícula de las nanopartículas de alginato formadas dentro de la estructura de la fase cúbica de la monoleína después de ser centrifugadas y resuspendidas en cloroformo	93
Fig. 83	Difractograma de la fase cúbica de la monoleína donde se observa una reflexión máxima a 1.78° en 2θ con una intensidad relativa de 13949	96
Fig. 84	Patrón de difracción de la fase cúbica de la monoleína y su 2ª derivada	97
Fig. 85	Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monoleína usando la función Pearson VII, por medio de programa profile plus versión 1.0.4 Siemens AG.	98



Fig. 86	Difractogramas de la fase cúbica de la monolefina usando como material óptimo alginato de sodio y CaCl <sub>2</sub> como agente coacervante	99
Fig. 87	Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monolefina con alginato de sodio al 0.1% p/v, y CaCl <sub>2</sub> al 0.2 % p/v como agente coacervante.	100
Fig. 88	Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monolefina con alginato de sodio al 0.2% p/v, y CaCl <sub>2</sub> al 0.2 % p/v como agente coacervante.	101
Fig. 89	Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monolefina con alginato de sodio al 0.3% p/v, y CaCl <sub>2</sub> al 0.2 % p/v como agente coacervante.	102
Fig. 90	Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monolefina con alginato de sodio al 0.4% p/v, y CaCl <sub>2</sub> al 0.2 % p/v como agente coacervante.	102
Fig. 91	Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monolefina con alginato de sodio al 0.5% p/v, y CaCl <sub>2</sub> al 0.2 % p/v como agente coacervante.	103

## ÍNDICE DE TABLAS

VII

Tabla 1	Preparaciones monolefina/agua para la obtención de las diferentes mesofases	75
Tabla 2	Preparación de las diferentes mesofases que presenta la monolefina	77
Tabla 3	Condiciones de formación de la fase cúbica de la monolefina con soluciones de alginato de sodio como dopante. Aspectos macroscópicos y al microscopio bajo luz polarizada.	86
Tabla 4	Preparación de fase cúbica con soluciones de cloruro de calcio a diferentes concentraciones. los porcentajes son 70:30 monolefina-solución de cloruro de calcio p/p.	88
Tabla 5	Cantidades utilizadas para la formación de nanopartículas dentro de la fase cúbica de la monolefina	90
Tabla 6	Resultados obtenidos al formar la fase cúbica de la monolefina con las soluciones A-E, todas las preparaciones mostraron las mismas características que la fase cúbica de referencia monolefina-agua destilada.	91
Tabla 7	Resultados de la talla de partículas de alginato de sodio formadas dentro de la estructura de la fase cúbica de la monolefina	91
Tabla 8	Resultados de la deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monolefina.	99
Tabla 9	Resultados de la deconvolución de los patrones de difracción de la fase cúbica de la monolefina usando alginato de sodio como dopante a diferentes concentraciones. Los picos mostrados son las intensidades de Bragg principales para cada patrón.	103
Tabla 10	Resultados obtenidos de tamaño de cristalito.	105
Tabla 11	Resultados obtenidos de tamaño de cristalito obtenidos para cada patrón de difracción de la fase cúbica de la monolefina utilizando como dopante soluciones de alginato de sodio a diferentes concentraciones.	105

# PAGINACIÓN DISCONTINUA

## 1. INTRODUCCIÓN

*La imaginación es más importante que el conocimiento, porque, mientras el conocimiento marca todo lo que está ahí, la imaginación apunta a todo lo que va a estar.*

*Albert Einstein*

El principio básico del desarrollo de la terapia con fármacos es el incrementar la acción de éste, tanto como sea posible. En este punto la respuesta farmacológica está relacionada con su concentración en el sitio en que se requiere, también llamado sitio blanco. Sin embargo debido a que las moléculas del fármaco se distribuyen en todo el cuerpo obedeciendo a sus propiedades fisicoquímicas, las cuales no necesariamente se adaptan a las características del área deseada, en ocasiones se requiere administrar grandes cantidades del mismo. Esto provoca que su toxicidad incremente por la penetración masiva a órganos y tejidos sanos.

Con el fin de evitar este tipo de contraindicaciones, en las últimas décadas se ha estudiado la posibilidad de asociar los principios activos a sistemas de transporte, que garanticen llevar las moléculas del fármaco a un contacto con el sitio blanco en una forma controlada, con esta intención se han desarrollado sistemas de liberación tales como los liposomas, cubosomas y nanopartículas entre otros. Las ventajas de la liberación controlada incluyen: la liberación en el sitio blanco, a una velocidad requerida, reducción del peligro por sobredosis o efectos secundarios, entre otras características.

En cuanto al desarrollo de nanopartículas, se han implementado varios métodos para preparar nanopartículas, y son clasificados en dos grandes categorías, ya sea que su formación requiera una reacción de polimerización o se formen directamente a partir de macromoléculas o polímeros preformados.

A lo largo del desarrollo tecnológico se ha visto el gran interés por reducir el tamaño de las cosas, en el ámbito farmacéutico también se busca obtener sistemas de transporte cada vez más pequeños con la finalidad de garantizar su difusión a través de los capilares del cuerpo y así poder llegar hasta el último rincón del organismo y por supuesto al sitio blanco, así el desarrollo de nanopartículas se ha encaminado a obtener partículas cada vez más pequeñas, que sean capaces de tener esas características. Sin embargo, hasta el momento el tamaño más pequeño que se ha logrado obtener con nanopartículas ha sido de hasta unos 60 nm aproximadamente.

Por otro lado en otros campos como la ciencia de los materiales, en años recientes se ha desarrollado la síntesis de nanopartículas de tamaño y forma controlada, para fines de procesos de catálisis, esto es, se ha desarrollado la obtención de nanopartículas metálicas, en materiales como los cristales líquidos liotrópicos, formados por la mezcla de un solvente, usualmente agua, y un anfólio, típicamente un surfactante iónico o no iónico. Estas moléculas consisten de segmentos hidrofóbicos e hidrofílicos enlazados covalentemente. Cuando tales moléculas anfílicas son mezcladas con agua, el sistema resultante es una autoorganización estructurada en redes periódicas que consisten de dominios de tamaño nanométrico hidrofóbicos e hidrofílicos con la finalidad de minimizar su energía libre. Los cristales líquidos liotrópicos son de excepcional interés debido a que el

tamaño, forma, simetría y conectividad de sus estructuras nanométricas se predeterminan a través de la selección apropiada de la fase líquido cristalina.

Por ejemplo se sabe que los cristales líquidos son capaces de formar diversas mesofases, de entre las cuales podemos mencionar; la fase hexagonal, fase lamelar, y fase cúbica. La forma de la estructura elegida determina también la forma de las partículas obtenidas, esto es; en las fases hexagonales se producen nanoestructuras hexagonales con simetría hexagonal, la fase lamelar produce nanoestructuras lamelares y en la fase cúbica se producen huecos, dando así productos esféricos

Hasta el momento en ámbito farmacéutico, el desarrollo de nanopartículas con tamaño y forma controlada no se ha estudiado y por consecuencia no se han propuesto procedimientos para alcanzar dicho objetivo. Esto puede ser debido a que los materiales que se han usado en la producción de nanopartículas metálicas no son materiales farmacéuticamente aceptados.

Se ha visto que los sistemas lipido/agua exhiben un rico polimorfismo. La habilidad de los lípidos para formar un estado líquido cristalino es muy interesante. Se conoce que la monooleína (monooleato de glicerilo) es un lipido polar el cual se hincha al contacto con el agua y forma varias fases con diferentes propiedades reológicas. Se conoce que tiene la capacidad de formar diferentes mesofases dependientes del contenido de agua y temperatura, de entre las que encontramos una mesofase micelar inversa, una mesofase hexagonal, una mesofase lamelar y por ultimo una mesofase cúbica, que es estable aun con un exceso de agua, la cual es de nuestro interés particular para la formación de nanopartículas de forma esférica, además se sabe hoy día que esta mesofase es parecida a un gel transparente muy viscoso, con cierta rigidez, su estructura consiste de dos redes ordenadas de canales de agua rodeados de bicapas curvas extendiéndose en tres dimensiones. La dimensión de los poros formados por esta fase cúbica cuando esta completamente hinchada es de cerca de 5 nm.

El objetivo de este trabajo es la obtención de nanopartículas de tamaño cercano a los 5 nm, que hasta el momento no han sido obtenidas a partir de materiales farmacéuticamente aceptados. Utilizando la fase cúbica de la monooleína como matriz para la formación de nanopartículas obtenidas por un proceso de polimerización o por el entrecruzamiento de alguna macromolécula, ambas en medio acuoso.

## 2. CRISTALES LÍQUIDOS

*Siempre he creído que si te pones a trabajar, los resultados llegarán. Yo no hago las cosas con la mitad de mi entusiasmo. Porque si lo hago, deberá esperar mediocre resultados.*

*Michael Jordan*

El término cristal líquido puede parecer a primera instancia contradictorio. En efecto por una parte se llama líquido a una sustancia que fluye y toma la forma del recipiente que la contiene, pero por otra parte, a un cristal lo concebimos como sustancia sólida y rígida. De modo que; al menos intuitivamente un cristal es precisamente lo opuesto a un líquido. Sin embargo, existen sustancias reales; los cristales líquidos, que exhiben la dualidad sólido-líquido, es decir, que simultáneamente poseen propiedades de los líquidos (fluidez y viscosidad) y propiedades ópticas que se parecen de modo asombroso a las de los cristales (poder reflejar colores diferentes dependiendo del ángulo bajo el cual se les observe).

En los últimos treinta años se ha descubierto que estas sustancias ocupan un lugar único en la naturaleza por lo que los cristales líquidos desempeñan un papel fundamental en los organismos vivos, pues el ADN forma diversas fases líquido cristalinas, también se les utiliza para fabricar dispositivos electrónicos, como los indicadores electro-ópticos que muestran letras y símbolos diversos en las calculadoras de bolsillo o en las carátulas de los relojes electrónicos modernos. También han permitido fabricar pantallas de T.V. extraordinariamente delgadas y hacen posible el desarrollo de ventanas o cortinas que con solo accionar un interruptor se hacen transparentes o totalmente opacas.

Estos líquidos tan peculiares son también esenciales para fabricar nuevos materiales, entre ellos fibras de muy alta resistencia y otros son de gran utilidad en la recuperación del petróleo (L. Brion y col., 1999).

### 2.1 HISTORIA

Los cristales líquidos fueron descubiertos hace más de cien años (1888) por el botánico austriaco F. Reinitzer, quien encontró que algunos compuestos orgánicos derivados del colesterol parecían tener dos puntos de fusión. Mas específicamente, observó que al calentar los cristales de estas sustancias a 145 °C, el sólido se transformaba en un líquido turbio, pero este a su vez se convertía en un líquido totalmente claro y transparente a 179°C. Reinitzer también realizó el proceso inverso y enfrió el líquido transparente observando que exactamente a las mismas temperaturas anteriores ocurrían las transformaciones opuestas. Como además los cambios iban acompañados de absorción o emisión de calor dependiendo de la temperatura; así mismo, el volumen del sistema se transformaba en forma abrupta. Reinitzer concluyó que la sustancia en realidad exhibía dos cambios o transiciones de fases sucesivas (P. J. Collings, 1997)

Al poco tiempo de estas primeras observaciones (1889), el cristalógrafo alemán F. Lehmann descubrió que el líquido turbio intermedio entre los cristales y el líquido transparente poseía propiedades ópticas y una estructura molecular muy parecida a la de un cristal sólido y le dio el nombre de *cristal líquido*. Aún sin darse plena cuenta, lo que en realidad había descubierto era un nuevo estado de la materia: las fases intermedias o

mesofases. Sin embargo, a pesar de que inicialmente los cristales líquidos despertaron gran interés y fueron estudiados durante el primer tercio de siglo XX, pronto fueron relegados a un rincón de la física y cayeron rápidamente en el olvido subsistiendo sólo como curiosidad de laboratorio. Diversos factores contribuyeron a esta pérdida de interés, uno de ellos fue el prejuicio fuertemente arraigado en el hombre de ciencia desde la remota antigüedad, según el cual las tres nociones: gas, líquido y sólido describen todas las posibles fases de la materia. Esta actitud, aún no superada en los años treinta del siglo XX, conllevó naturalmente un rechazo de la dualidad sólido-líquido exhibida por los cristales líquidos, en consecuencia no es de extrañar que la aparente ambigüedad en el punto de fusión descubierta por Reinitzer, se atribuyera únicamente a la presencia de "impurezas" en el sistema bajo estudio (L. G. Colín, 1995).

Otro factor preponderante fue el gran desarrollo logrado en el segundo tercio del siglo XX en otros campos de la ciencia como la física de semiconductores, la química de polímeros, la física atómica o el espectacular desarrollo de la electrónica. Todos estos avances y la entonces falta de aplicaciones prácticas de los cristales líquidos, frenaron y eclipsaron su desarrollo. Pero paradójicamente, los mismos avances y de manera especial el proceso de miniaturización de los dispositivos electrónicos, produjeron el renacimiento y auge que los cristales líquidos tienen en nuestros días.

Al comenzar el siglo XX Gorge Friedel realizó varios experimentos sobre los cristales líquidos y fue él, quien por primera vez explicó el efecto de orientación con los campos eléctricos y la presencia de defectos de los cristales líquidos. En 1922, propuso la clasificación de los cristales líquidos basada en los diferentes ordenamientos moleculares de cada sustancia. Y fue entre 1922 y la segunda guerra mundial cuando Oseen y Zöcher desarrollaron las bases matemáticas para el estudio de los cristales líquidos. Después de comenzar la guerra muchos científicos creyeron que las características más importantes de los cristales líquidos no habían sido descubiertas y no fue sino hasta 1950 que el trabajo de Brow en Estados Unidos; Cristiakoff en la entonces Unión Soviética; Gray y Frank en Inglaterra, comenzaron a revivir el interés por los cristales líquidos. Mair y Saupe formularon una teoría microscópica de los cristales líquidos. Frank, después Leslie y Ericksen desarrollaron teorías continuas para los sistemas estáticos y dinámicos (A. Nesrullajev, N. Kanzanci, 2000)

En 1968 científicos de la compañía RCA mostraron por primera vez una pantalla de cristal líquido <http://www.eng.ox.ac.uk> (2000). Así a principios de los años setentas del siglo XX comienza su resurgimiento hasta convertirse en uno de los campos más activos en la investigación científica interdisciplinaria con enormes posibilidades de aplicación tecnológicas (L. G. Colín, 1995).

### **2.1.1 CARACTERÍSTICAS**

Los tres estados comunes de la materia; sólido, líquido y gaseoso, son diferentes, debido a que las moléculas en cada estado tienen distinto grado de orden. La probabilidad de que las moléculas estén situadas en determinada región permite un arreglo rígido y la misma orientación puede ser usada para definir un orden de posición y de orientación el cual es mayor en el estado sólido y mucho menor en el estado gaseoso.

La diferencia entre estos tres estados puede ser atribuida a la temperatura de la sustancia, debido a que esta es una medida de la aleatoriedad de las moléculas a mayor temperatura habrá menor orden causando la transición de sólido a líquido y de líquido a gas <http://eng.ox.ac.uk> (2000).

Un cristal líquido fluye, se escurre y toma la forma del recipiente que lo contiene, de la misma manera que lo hace un líquido ordinario como, el agua. Pero a diferencia de ésta, cuyas moléculas son relativamente simples y prácticamente esféricas, las moléculas de un cristal líquido son por lo general, alargadas en forma de barra o aplanadas en forma de disco como lo muestra la Figura 1.

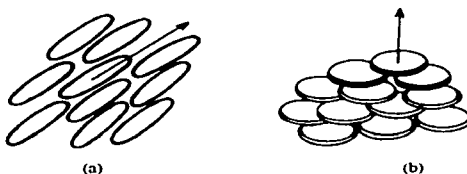


Fig. 1 Forma de las moléculas de un cristal líquido. (a) moléculas en forma de barras, (b) moléculas en forma de disco. Las flechas indican el sentido de su eje molecular (L. G. Colín, 1995)

Esta asimetría molecular tiene una consecuencia muy importante, los átomos dentro de la molécula se sitúan preferentemente a lo largo del eje de la molécula o bien en el plano definido por la misma molécula, dando lugar a una estructura complicada (ver Figura 2).

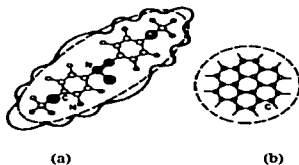


Fig. 2 Representación esquemática de nubes electrónicas: los enlaces de los átomos producen una distribución de carga compleja en las moléculas. (a) molécula en forma de barra, (b) molécula en forma de disco (L. García-Colín, 1995)

Ahora bien, cada átomo consta de un núcleo con carga eléctrica positiva rodeado por una nube de electrones con carga negativa que compensa exactamente la del núcleo, de manera que los átomos, y por tanto las moléculas, son eléctricamente neutros. Esta posición de los núcleos y nubes electrónicas produce una distribución de carga bastante compleja dentro de la molécula.



Como es sabido, a esta configuración de carga se le llama dipolo eléctrico y a la línea que une a ambas cargas se le llama eje dipolo, que coincide entonces con el eje de la molécula. Así se puede concluir que una molécula de cristal líquido induce la formación de dipolos eléctricos en las moléculas vecinas. Sin embargo, es más fácil que la nube electrónica se desplace con respecto al núcleo positivo a lo largo del eje de la molécula, que transversalmente a sí mismo a lo largo del eje corto; aunque esto último también es posible dependiendo de la estructura molecular, esto se puede observar en la Figura 3.

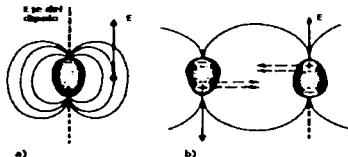


Fig. 3 Líneas de fuerza del campo magnético (a), fuerzas de atracción entre dipolos (b) (L. G. Collin, 1995)

Se sabe que cada configuración de cargas eléctricas crea un campo eléctrico  $E$  en el espacio que la rodea. La estructura espacial específica de cada campo, es decir como varía su magnitud con la posición y cual es su dirección en cada punto, es una propiedad de cada configuración de carga, pero es precisamente a través de esta campo como cada configuración ejerce fuerzas sobre otras cargas eléctricas. Cuando dos moléculas de un cristal líquido se encuentran separadas a distancias mayores que sus dimensiones, las moléculas se atraen. Es claro que de acuerdo con este modelo simplificado de la interacción entre moléculas se sigue que debe existir una distancia entre ellas para la cual las fuerzas atractivas y repulsivas se equilibren, y en consecuencia, la configuración relativa de las moléculas sea la más estable y la más favorable desde el punto de vista energético. Por lo tanto es de esperarse que las moléculas de cristal líquido tiendan a adoptar esta configuración manteniendo sus ejes dipolares o planos característicos paralelos entre sí. Por lo tanto, debido a la asimetría de las mismas, un cristal líquido adopta configuraciones altamente ordenadas. Aunque el mecanismo de interacción molecular que se ha descrito es básicamente el mismo que genera el orden en los cristales sólidos. No debe olvidarse una diferencia esencial entre ambos sistemas: en todo momento los cristales líquidos permanecen en estado líquido, lo cual implica que los centros de masa de sus moléculas no forman una red periódica sino que fluyen manteniendo el orden en la orientación común de sus ejes moleculares.

La característica distintiva de los cristales líquidos es la tendencia de las moléculas (*mesógenos*) de situarse a lo largo de un eje común, llamado *director*. Esto en contraste a las moléculas del estado líquido, las cuales no tienen un orden intrínseco. En el estado sólido, las moléculas son altamente ordenadas y tienen una ligera libertad traslacional. La característica de orden orientacional de los cristales líquidos esta entre las fases tradicionales sólidas y líquidas, de aquí el término de estado mesogénico, usado como sinónimo de cristal líquido, la Figura 4 muestra el diferente orden molecular en sólidos, líquidos y cristales líquidos [http //ple.cwru.edu](http://ple.cwru.edu) (2000)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Fig. 4 Representación esquemática del orden molecular de un: a) sólido, b) cristal líquido, c) líquido  
<http://ple.cwrn.edu> (2000)

## 2.1.2 CRISTALES LÍQUIDOS COMO UNA FASE DE LA MATERIA

Los siguientes parámetros describen la estructura líquido cristalina; el *orden de posición* el cual se refiere a la amplitud a la cual una molécula media o grupo de moléculas muestran simetría traslacional (como lo muestra un material cristalino), *orden de orientación* representa una medida de tendencia de las moléculas a alinearse a lo largo de un director sobre una base de largo alcance, *orden de enlace de orientación* describe una línea de unión de los centros de moléculas vecinas más cercanas sin requerir un espacio regular a lo largo de una línea.

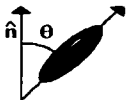
### 2.1.2.1 Orden de posición y orientación

Las moléculas que componen a un sólido generalmente poseen orden tanto de posición como de orientación, permitiendo que los centros de masa de las moléculas ocupen una ubicación específica y los ejes moleculares señalen en cierta dirección. Cuando un sólido funde en un líquido, tanto el orden de posición como el de orientación desaparece. En este estado no hay ubicaciones preferidas para los centros de masa o direcciones preferidas para los ejes moleculares. Las moléculas en un sólido pueden cambiar su posición y orientación ligeramente debido al movimiento térmico, pero sus posiciones generalmente están fijas a un punto en la red y el movimiento es con respecto a su red geométrica perfecta. En el estado líquido, las moléculas difunden libremente a través de la muestra y los centros de masa se mueven en direcciones aleatorias. Es posible formar fases adicionales en las cuales exista algún orden de posición y orientación, pero mucho menor que el encontrado en los sólidos. Estas son las fases líquido cristalinas en las cuales las moléculas difunden a través de la muestra mientras mantienen algún orden orientacional y posicional. (P. J. Collings, 1997)

### 2.1.2.2 Parámetros de orden

Se ha demostrado que los materiales cristalinos tienen un gran orden periódico en tres dimensiones. Por definición un líquido isotrópico no tiene orden orientacional. Los cristales líquidos son sustancias que no tienen un orden como un sólido, pero aun tienen un grado de alineamiento. Para cuantificar el orden presente en un material se define un *parámetro de orden (S)* como se muestra en la Figura 5. Tradicionalmente el parámetro de orden se define como sigue:

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



$$S = (1/2) \langle 3 \cos^2 \theta - 1 \rangle \quad (1)$$

Fig. 5 Representación de la orientación preferida de las moléculas, el director esta dado por la unidad vector,  $\theta$  es el ángulo entre el eje de la molécula y el director <http://plc.cva.ru.edu> (2000)

En la Figura 5 se observa una representación de una molécula de cristal líquido en donde  $\theta$  es el ángulo entre el director y el eje de cada molécula. Los paréntesis en la ecuación 1 denotan un promedio de todas las moléculas en la muestra. En un líquido isotrópico, el promedio del coseno es cero, y por lo tanto el parámetro de orden es igual a cero. Para un cristal perfecto, el parámetro de orden es igual a uno. Valores típicos de parámetros de orden de un cristal líquido se encuentran en el rango entre 0.3 y 0.9, con el valor exacto definido en la función de temperatura, como un resultado del movimiento molecular. Esto se ilustra con la grafica para un material nemático como lo indica la Figura 6.

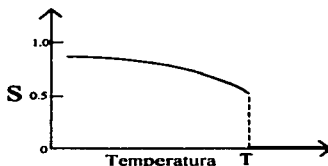


Fig. 6 Dependencia del parámetro de orden de la temperatura <http://plc.cva.ru.edu> (2000)

De acuerdo a la Figura 6 en forma general los parámetros de orden disminuyen con el incremento de la temperatura y puede llegar a ser cero en la temperatura de transición de fases que carece del orden representado por el parámetro de orden. El desvanecimiento del parámetro de orden puede ocurrir en forma continua o discontinua (P. J. Collings, 1997). La tendencia de las moléculas de los cristales líquidos de alinearse a lo largo del director conduce a la condición conocida como anisotropía. Este término indica que las propiedades del material dependen de la dirección en que se midan. La naturaleza anisotrópica de los cristales líquidos es la responsable de las propiedades ópticas únicas, que han sido explotadas por los científicos e ingenieros en una muy amplia variedad de aplicaciones.

En otras palabras el orden de posición se refiere a la extensión en la cual una molécula promedio o grupo de moléculas muestran simetría traslacional (como sucede un material cristalino), el orden orientacional representa una medida de la tendencia de las moléculas a alinearse a lo largo del director. El orden de enlace orientacional describe una línea de unión a los centros de las moléculas más cercanas sin requerir un espacio regular a lo largo de la línea.

La mayoría de los cristales líquidos exhiben polimorfismo, o una condición donde más de una fase es observada en el estado líquido cristalino. El término mesofase es usado para describir las subfases de los cristales líquidos. Las mesofases están formadas por cambios en la cantidad de orden en la muestra o por imposición de orden en una o dos dimensiones, o permitiendo que las moléculas tengan un grado de movimiento traslacional.

### **2.1.3 PROPIEDADES QUÍMICAS DE LOS CRISTALES LÍQUIDOS**

Los cristales líquidos pueden ser clasificados en dos categorías principales: cristales líquidos termotrópicos y cristales líquidos liotrópicos. Estos dos tipos de cristales se distinguen por los mecanismos que los guían a su autoorganización, pero son similares en muchas formas.

Las transiciones termotrópicas ocurren en muchos cristales líquidos, y están definidas por el hecho que las transiciones de éste estado líquido cristalino son inducidas térmicamente. Así el estado líquido cristalino se puede alcanzar incrementando la temperatura de un sólido y/o disminuyendo la temperatura de un líquido. Los cristales líquidos termotrópicos pueden ser clasificados en dos tipos: *cristales líquidos enantiotrópicos*, los cuales son cambiados al estado líquido cristalino disminuyendo la temperatura de un líquido o incrementando la temperatura de un sólido, y los *cristales líquidos monotrópicos*, las cuales pueden ser únicamente cambiados al estado líquido cristalino incrementando la temperatura de un sólido o disminuyendo la temperatura del líquido, pero no ambas. En general, las mesofases termotrópicas ocurren debido a la dispersión anisotrópica de las fuerzas entre las moléculas y debido a sus interacciones.

Existen dos tipos de cristales líquidos termotrópicos: los discóticos y las moléculas en forma de barra. Los discóticos son moléculas planas en forma de disco que consisten de un centro de anillos aromáticos, esto les permite tener un arreglo bidimensional de dos columnas. Las moléculas en forma de barra son alargadas, la geometría anisotrópica le permite tener un arreglo preferencial alineadas a lo largo de una dirección espacial, <http://plc.cwru.edu> (2000).

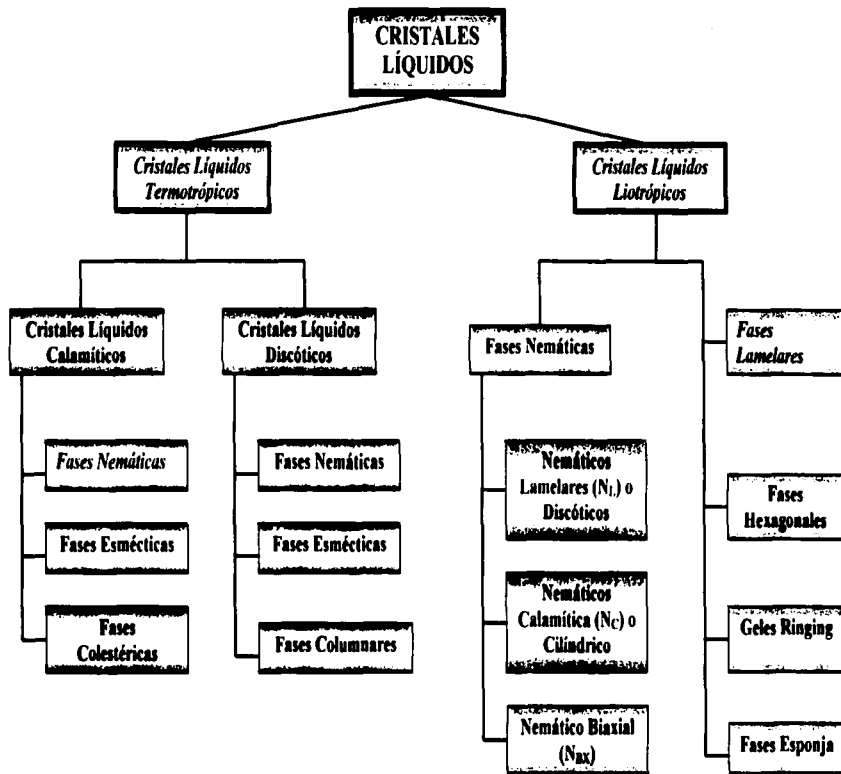
A diferencia de las mesofases termotrópicas, las transiciones liotrópicas en los cristales líquidos ocurren por la influencia de los solventes principalmente, no por un cambio de la temperatura. Las mesofases liotrópicas ocurren como un resultado de la agregación solvente inducida de los constituyentes mesógenos en estructuras micelares. Los mesógenos liotrópicos son típicamente anfífilos, debido a que están compuestos tanto de partes liofílicas y liofóbicas. Esto causa que ellos formen estructuras micelares en presencia de solvente. Como la concentración de la solución se incrementa y la solución es enfriada, las micelas incrementan su tamaño y eventualmente coalescen. Esto separa nuevamente el estado líquido cristalino del solvente.

Un gran número de compuestos químicos exhiben uno o varias fases líquido cristalinas. A pesar de las diferencias significativas en la composición química, estas moléculas tienen características comunes en sus propiedades físicas y químicas.

## 2.2 TIPOS DE CRISTALES LÍQUIDOS

Diagrama 1 Clasificación de los cristales líquidos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



El diagrama anterior muestra la clasificación de los cristales líquidos. Una de las clasificaciones de los cristales líquidos se basa en su comportamiento con relación a la concentración y temperatura, teniendo así cristales líquidos termotrópicos y liotrópicos respectivamente.

Hay muchos tipos de estados líquidos cristalinos, que dependen de la cantidad de orden del material. De acuerdo con el tipo de arreglos moleculares que pueden formar, Friedel en 1922 clasificó los cristales líquidos en tres grandes clases: nemáticos, esmécticos y colestéricos. Sin embargo de manera más general su clasificación se desprende del tipo de molécula que conforma el cristal líquido <http://eng.ox.ac.uk> (2001).

### 2.2.1 CRISTALES LÍQUIDOS CALAMÍTICOS

El tipo más común de cristales líquidos es llamado calamítico, y está compuesto de moléculas parecidas a barras con un eje molecular grande. Se pueden tener diferentes tipos de cristales líquidos formados por moléculas en forma de barras de entre los cuales encontramos; los cristales líquidos nemáticos, esmécticos, y fases colestéricas.

#### 2.2.1.1 Fase nemática

La fase nemática exhibe orden en la orientación de sus moléculas y al mismo tiempo desorden en la posición de sus centros de masa. Esto es, no tienen orden posicional pero tienden a alinearse en la misma dirección del director. Las moléculas pueden moverse lateralmente, girar alrededor del eje común o deslizarse paralelamente a él.

La Figura 7 muestra el arreglo molecular que mantienen las fases líquido cristalinas nemáticas. Respecto a la posición de sus centros de masa, un nemático se comporta como un líquido ordinario, y sus moléculas se mueven caóticamente. En cambio difieren totalmente de un líquido ordinario ya que sus moléculas se orientan y al moverse mantienen sus ejes paralelos a una dirección común.

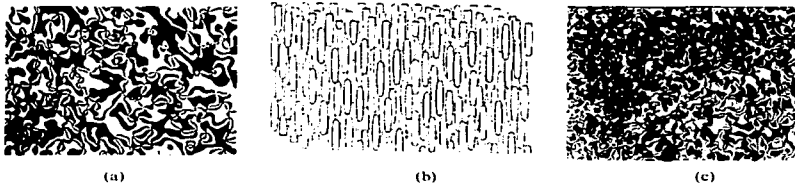


Fig. 7 La fase nemática exhibe orden de orientación, pero desorden en la posición de los centros de masa moleculares (a), fotografía de fases nemáticas tomadas entre polarizadores cruzados (c), representación esquemática de la fase nemática de un cristal líquido (b) (P. J. Collings, 1997)

También es importante mencionar que, además de la temperatura, otras propiedades, como la densidad, son de gran importancia para determinar el grado de orden o el tipo de fase

líquido cristalina que puede formarse. Las fluctuaciones térmicas producen defectos en la orientación las cuales dan lugar a estructuras microscópicas en forma de hilo que flotan en el nemático o que se adhieren a la superficie del recipiente. Precisamente esta característica fue el origen del nombre nemático que en griego significa hilo.

Estos cristales líquidos son anisotrópicos, y sus propiedades físicas varían con el alineamiento medio con el director. Si la alineación es grande, el material es muy anisotrópico. Similarmente, si el alineamiento es pequeño, el material es un poco isotrópico.

### 2.2.1.2 Fases esmécticas

En contraste con los nemáticos, que son la fase más desordenada de los cristales líquidos, los esmécticos constituyen la fase más ordenada. Tienen a organizarse en capas paralelas, como las hojas de un libro pero con sus ejes moleculares perpendiculares a estos planos y paralelos entre sí. Esmético deriva del vocablo griego que designa una sustancia de propiedades similares al jabón.

Como en los nemáticos, las moléculas de esméctico también pueden girar alrededor de la dirección de orientación común, pero no pueden hacerlo fuera de la capa en que se encuentran. En cada plano las moléculas pueden acomodarse en filas con diferentes grados de orden de posición de sus centros de masa. En el caso más ordenado se produce un arreglo regular muy parecido a la red de una sólido, en el que hay orden y repetición en cada dirección. En la Figura 8 se muestra el orden de orientación de los ejes moleculares y de orden en la posición de sus centros de masa de un cristal líquido esméctico.

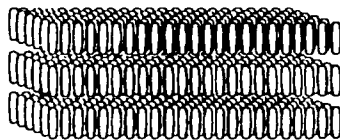


Fig. 8 Representación esquemática de un cristal líquido esméctico. muestra orden de orientación de los ejes moleculares y orden en la posición de sus centros de masa (L. G. Collin, 1995)

En cambio, en el arreglo más desordenado los centros de masa moleculares se mueven caóticamente en cada plano, de modo que en este caso el esméctico es nemático por planos. En la Figura 9 se representa un orden de orientación pero no de posición. Debe enfatizarse, sin embargo, que en cualquier caso el esméctico es siempre fluido y las diferentes capas se deslizan, en mayor o menor grado, unas sobre otras.

Se ha observado que muchos compuestos forman más de un tipo de fase esméctica. Por lo menos doce de estas variaciones han sido identificadas, sin embargo, únicamente se discutirán las más comunes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

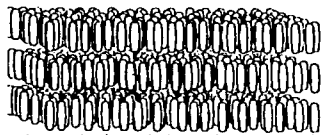


Fig. 9 Representación esquemática de un cristal esméctico en las que no existe orden de posición (L. G. Colin, 1995)

En la mesofase *esmética tipo A*, el director es perpendicular al plano esméctico, y no hay un orden de posición en las capas. Esto se muestra en la Figura 10.

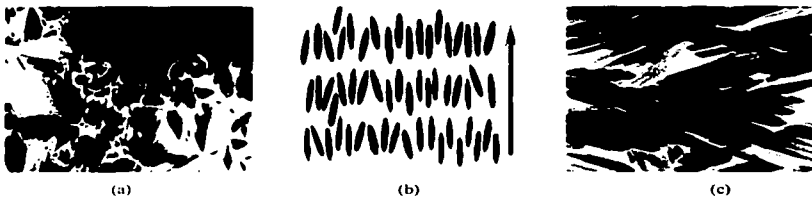


Fig. 10 Fotografías de la fase esméctica tipo A (a), (c), representación esquemática de la fase esméctica tipo A (b) (G. R. Luckhurst, 1999)

Similarmente la mesofase *esmética tipo B* se orienta con el director perpendicular al plano esméctico, pero las moléculas se arreglan en una red de hexágonos dentro de la capa. Esto se ilustra en la Figura 11.



Fig. 11 Fotografías de la fase esméctica tipo B, tomadas entre polarizadores cruzados (a), (b), (G. R. Luckhurst, 1999)

En la mesofase *esmética tipo C*, las moléculas se arreglan como en el esméctico tipo A, pero el director está inclinado a un ángulo constante normalmente al plano esméctico (G. R. Luckhurst, 1999). Como se ilustra en la Figura 12.





Fig. 12 Representación esquemática de la fase esméctica tipo C (a), fotografía de la fase esméctica tipo C tomada entre polarizadores cruzados (b) <http://ple.cwin.edu> (2000)

### 2.2.1.3 Fases colestéricas

Una clase especial de cristal líquido nemático es llamada quiral nemática. Quiral se refiere a la habilidad única para de reflejar selectivamente un componente de la luz polarizada circularmente. El termino quiral nemático es usado intercambiamente con colestérico. Si las moléculas que constituyen estas fases son quirales, las cuales no poseen simetría de inversión, las fases nemáticas y algunas esmécticas no se forman. En su lugar son remplazadas por versiones quirales de estas fases con diferentes estructuras físicas.

La fase líquida cristalina colestérica (o quiral nemática) esta típicamente compuesta de moléculas mesogénicas nemáticas conteniendo un centro quiral el cual produce fuerzas intermoleculares a favor del alineamiento entre moléculas con un ligero ángulo hacia la otra. Como en los esmécticos, las moléculas de colestérico también pueden acomodarse en capas superpuestas, pero con una diferencia crucial: los ejes moleculares se orientan en una dirección paralela al plano mismo de las capas. Más aún, esta dirección cambia ligeramente de capa a capa debido a la peculiar estructura molecular de los colestéricos, y en consecuencia el eje de orientación, al pasar de un plano a otro, describe una trayectoria en forma de hélice. En esta estructura, el director forma un modelo de hélice continua encima de la capa normal como lo ilustra la flecha en la siguiente figura. La flecha en la Figura 13b representa la orientación del director en las capas sucesivas a lo largo del montón de capas.

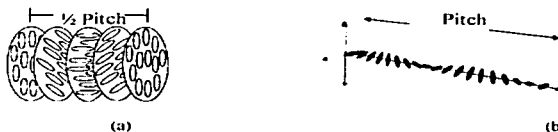


Fig. 13 Representaciones esquemáticas de la fase colestérica, (a) se muestran la capas superpuestas, (b) se muestra la dirección del director formando una hélice <http://ple.cwin.edu> (2000)

La distancia sobre la cual el director rota una revolución es llamada "pitch". El "pitch" puede tener un rango menor de 100 nm. y tan grande como metros (P. J. Collings, 1997)

Una característica de la estructura helicoidal de la fase quiral nemática, es su habilidad para reflejar selectivamente la luz de longitudes de onda iguales a la longitud de onda correspondiente a la luz del espectro visible. El efecto está basado en la dependencia de la temperatura del cambio gradual en la orientación del director entre capas sucesivas, las cuales modifican la longitud del "pitch" resultando en una alteración de la longitud de onda de la luz reflejada de acuerdo a la temperatura. El ángulo al cual cambia el director se puede hacer más grande, y así reducir la longitud del "pitch", incrementando la temperatura de las moléculas producirá mayor energía térmica. Similantemente, la disminución de la temperatura, de las moléculas incrementará la longitud del "pitch" de los cristales líquidos nemáticos. Esto, por ejemplo, hace posible el construir termómetros que despliegan la temperatura de su ambiente por el color reflejado. Mezclas de varios tipos de estos cristales, son principalmente usados para crear sensores con una amplia variedad de respuestas a los cambios de temperatura.

Como en el nemático, la mesofase esméctica tipo C tiene un estado quiral designado  $C^*$ . Consistente con el esméctico tipo C, el director hace un ángulo de inclinación con respecto a la capa esméctica. La diferencia es que este ángulo rota de capa en capa formando una hélice. En otras palabras, el director de la mesofase *esméctica*  $C^*$  no es paralela o perpendicular a las capas, y rota de una capa a la siguiente. La Figura 14a muestra la torsión del director, representada por flechas sobre las de moléculas en cada capa.

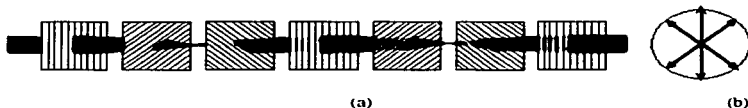


Fig. 14 Representación esquemática de la fase esméctica  $C^*$  (a), una vista de la misma fase pero a lo largo del eje (b) <http://www.cwru.edu> (2000)

Las versiones quirales de todas las fases esmécticas pueden existir y estas usualmente son denotadas con un asterisco después de la letra. Sin embargo, esta nomenclatura no es de uso exclusivo. Algunos autores usan los asteriscos para denotar la estructura helicoidal mientras otros la usan para indicar que la estructura es quiral. Esta confusión surge debido a que las moléculas quirales no siempre producen fases quirales, especialmente cuando están sujetas a fuerzas de superficie y campos externos, <http://www.cwru.edu> (2000)

## 2.2.2 CRISTALES LÍQUIDOS DISCÓTICOS

Además de las moléculas en forma de barras, se puede tener moléculas en forma de discos que forman cristales líquidos. Las fases anisotrópicas formadas por moléculas en forma de disco son llamadas cristales líquidos discóticos y el tipo más simple es la fase nemática en analogía con la fase nemática formada por moléculas en forma de barras. En la Figura 15a se puede ver los ejes cortos de las moléculas manteniendo una orientación preferida de nuevo llamada director. Esta fase simple de moléculas en forma de disco no tiene orden de posición así como los cristales líquidos nemáticos. Otras fases de cristales líquidos discóticos existen en analogía con los cristales líquidos esmécticos. Estas fases poseen orden de orientación de la fase nemática y también orden de posición en direcciones

perpendiculares al director. Como en el caso más simple de los cristales líquidos esméticos, hay cristales líquidos discóticos sin orden de posición paralelo al director haciendo líquidos de una dimensión.



Fig. 15 Dos fases líquido cristalinas discóticas. fase nematica (a), fase columnar (c). <http://eng.ox.ac.uk> (2001)

Los cristales líquidos columnares son diferentes a los tipos previos, debido a que ellos están formando discos en lugar de barras largas. Esta mesofase se caracteriza por sus columnas amontonadas. Las moléculas se empaquetan juntas para formar un arreglo bidimensional cristalino. El arreglo de las moléculas dentro de las columnas y el arreglo de las columnas por sí mismo conduce a una nueva mesofase.

Hasta aquí se ha visto como la arquitectura molecular de los cristales líquidos favorece, a temperaturas y densidades moderadas, la aparición de una dirección especial a lo largo de la cual se orientan las moléculas alargadas y perpendicularmente a ella en las moléculas en forma de disco. La peculiaridad de este tipo de materiales es que la existencia de una dirección preferida afecta el comportamiento de los rayos luminosos en el material cambiando su intensidad, color y dirección de propagación. Por esta razón a esta dirección especial se le llama el eje óptico del material y es la causa de muchos fenómenos ópticos importantes. Es necesario subrayar aquí que la existencia del eje óptico es un fenómeno colectivo que se da en forma espontánea en los cristales líquidos. Así por ejemplo, si un rayo de luz blanca incide sobre el cristal líquido formando un ángulo con el eje óptico puede transformarse en luz de color al transmitirse a través del líquido pues la velocidad de la luz en el fluido depende de la dirección de propagación respecto al *eje óptico*. Pero además de este cambio en el color, también puede ocurrir que el rayo saliente se divida en dos rayos luminosos cuyas intensidades relativas varíen dependiendo de la dirección del rayo incidente con el eje óptico. A este fenómeno se le llama *Birrefringencia* (L. G. Colín, 1995).

### 2.2.3 CRISTALES LÍQUIDOS LIOTRÓPICOS

Es también posible formar cristales líquidos al disolver ciertas moléculas en solución. Estas difieren de las fases líquido cristalinas previamente descritas debido a que son sistemas multicomponentes y la concentración de varios componentes es un nuevo parámetro importante. Estos cristales líquidos son llamados cristales líquidos liotropicos a diferencia de las fases de cristales líquidos de compuestos puros (también llamados cristales líquidos termotropicos). Así en el caso de los cristales líquidos liotropicos, la concentración juega el papel que la temperatura en el lugar de los cristales líquidos termotropicos, la transformación de una fase a otra puede ser acompañada por cambios en la concentración.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las transiciones de fase de los cristales líquidos liotrópicos dependen tanto de la temperatura como de la concentración. Los cristales líquidos liotrópicos los podemos encontrar en una variedad de situaciones; en jabones y detergentes al combinarlos con agua. Los cristales líquidos liotrópicos son extremadamente importantes para el estudio de los tensoactivos, emulsiones y ciertas estructuras biológicas.

### 2.2.3.1 Estructura y comportamiento molecular de los cristales líquidos liotrópicos

Las moléculas que componen los cristales líquidos liotrópicos son surfactantes que consisten de dos partes: una cabeza polar, principalmente iónica y una cola hidrocarbonada no polar (no todos los surfactantes forman cristales líquidos liotrópicos). Tales moléculas son llamadas anfifílicas y forman fases ordenadas cuando se mezclan con cualquier solvente polar o no polar. <http://plc.cwrui.edu> (2000) Cuando una cantidad bastante grande es disuelta, las moléculas se autoarreglan, así las cabezas polares estarán en contacto con un solvente polar y/o las colas no polares estarán en contacto con un solvente no polar.

Muchas moléculas biológicas anfifílicas purificadas como los fosfolípidos tienen cadenas dobles con grupos funcionales bipolares y usualmente no se observan agregados en las micelas en equilibrio. En su lugar, las micelas forman vesículas de bicapas encerrando una cierta cantidad de solvente o arreglarse en lamelas, fases hexagonales, hexagonales invertidas y fases bicontinuas a altas concentraciones (P. J. Collings, 1997).

El diagrama de la Figura 16 es genérico y muestra los cambios en la estructura con el incremento de la concentración de las moléculas anfifílicas. La concentración a la cual las micelas se forman, es llamada concentración micelar crítica (CMC), como lo muestra la línea punteada. También hay que notar la línea oscura debajo de la cual se forman pocos cristales líquidos. Esta línea representa una frontera de temperatura referida como la temperatura Krafft ( $T_K$ ), esta temperatura es el punto al cual la solubilidad de un surfactante es igual a la CMC (D. F. Evans, 1994). Debajo de la temperatura Krafft, pocos cristales líquidos pueden suspenderse en solución, pero muchas partes de las moléculas anfifílicas están ampliamente distribuidas.

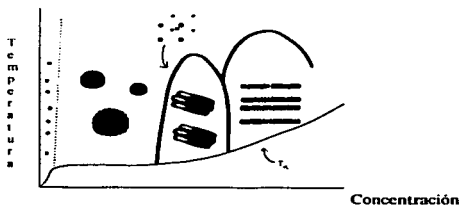


Fig. 16 Diagrama general de fases para un cristal líquido (D. F. Evans, 1994)

En equilibrio, cada fase puede acomodarse a cierta densidad de curvatura o defectos estructurales. Tales defectos brindan canales para transiciones entre fases sobre variaciones de temperatura o concentración, y están actualmente bajo intensa investigación experimental y teórica (D. F. Evans, 1994)

### 2.2.3.2 *Química intramolecular y estructuras liotrópicas*

La naturaleza dual de las moléculas anfífilas conduce a la lucha entre las cabezas hidrofílicas que procuran incrementar su contacto con el agua y las colas hidrofóbicas tratando de evitarlo. Esta tensión conduce a un pequeño compromiso una área específica óptima superficial para la interfase agua-anfófilo para cada tipo de molécula. Las formas en las cuales las moléculas se arreglan a sí mismas dependen parcialmente de una área superficial óptima, así como también parcialmente del volumen del fluido de las cadenas de hidrocarbóno y la máxima longitud a la cual pueden ser consideradas todavía líquido. Aunque muchas estructuras pueden formarse geoméricamente, algunas usualmente tienen mejor perspectiva termodinámica. Las estructuras más grandes se crean con mucho mayor orden, mientras las estructuras pequeñas causan un área superficial mayor a la óptima.

## 2.3 CLASIFICACIÓN DE LAS FASES LÍQUIDO CRISTALINAS LIOTRÓPICAS

### 2.3.1 FASES NEMÁTICAS

Las propiedades macroscópicas de los nemáticos liotrópicos es dramáticamente diferente a la de los nemáticos termotrópicos de bajo peso molecular. Estos típicamente aparecen como un líquido claro viscoso, mientras que los termotrópicos son generalmente turbios con mucho menor viscosidad relativa. La diferencia visual es debido al hecho que la anisotropía dieléctrica ( $\epsilon_a$ ) a frecuencias ópticas de una mezcla nemática liotrópica es del orden de  $7.6 \times 10^{-3}$ , mientras que para los termotrópicos es cerca de 0.7. La intensidad dispersada desde las fluctuaciones del director de onda vector  $q$  es descrita en la ecuación 2.

$$I(q) \sim (\epsilon_a \omega^2 / 4\pi c^2)^2 V k_B T / K q^2 \quad (2)$$

Donde  $\omega$  es la frecuencia,  $c$  la velocidad de la luz,  $T$  es la temperatura,  $V$  es el volumen,  $K_B$  es la constante del Boltzmann. Estas observaciones conducen a tres fases nemáticas con distintas características físicas. La lamelar ( $N_L$ ), cilindros nemáticos ( $N_C$ ), formados a partir de agregados de discos o barras, respectivamente y que comprenden las fases uniaxiales. Cada una de estas fases puede sufrir una transición a fases nemáticas biaxiales ( $N_B$ ) como una función de la temperatura o concentración.

#### 2.3.1.1 *Nemáticos ( $N_L$ ) lamelares (o discóticos)*

Estos son formados por discos o micelas esféricas oblicuas. Las fases  $N_L$ , frecuentemente pero no siempre son contiguas a las fases lamelares. Cuando se analizan con microscopía polarizada, la fase típica  $N_L$  se observa como en la Figura 17a. Dejando una cuantas horas, se relajara a una textura pseudoisotrópica uniforme con las bicapas de discos orientados

paralelamente a la superficie (el eje óptico perpendicular a la superficie). La Figura 17b corresponde a la transición de fase  $N_I$ -L que se describe en la sección de fases lamelares.

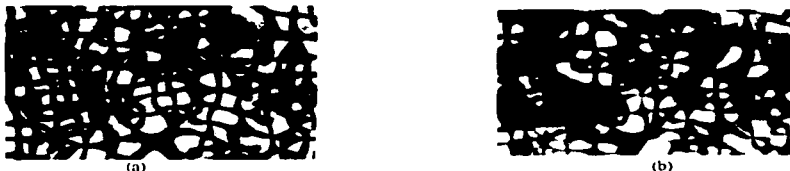


Fig. 17 Fotografía de una textura nemática de Schlieren (a), comienza de una formación de textura lamelar en forma de ventilador en el punto de transición (P. J. Collings, 1997)

### 2.3.1.2 Cilíndrico o nemática calamítica ( $N_C$ )

Formada por micelas esféricas o barras de longitud indefinida, están relacionadas en la sección transversal de los cilindros encontrados en las fases hexagonales.

Las fases  $N_C$  revelan una textura característica bajo el microscopio polarizado. Cuando los polarizadores están sin cruzar la textura suele aparecer lisa sin evidencia de enlaces que indiquen una separación de fase como lo muestra la Figura 18.



Fig. 18 Fotografía de una textura planar  $N_C$ , tomada entre polarizadores cruzados (P. J. Collings, 1997)

### 2.3.1.3 Nemático biaxial ( $N_{BN}$ )

Usualmente es encontrado entre las fases  $N_I$  y  $N_C$  pero requieren de cierta experiencia para prepararlos y observarlos.

## 2.3.2 FASES LAMELARES

La estructura de una clásica fase lamelar consiste de un arreglo de hojas de bicapas anfífilas amontonadas y separadas por un solvente. Una manifestación de este orden microscópico es la formación de texturas pseudoisotrópicas con rayos oleosos y texturas cónicas focales. Los conos focales pueden abultarse llenando el espacio entre los lados del vidrio, formando una textura parecida a un ventilador, la Figura 17b muestra el comienzo del desarrollo de una textura de ventilador lamelar solo después de la transición  $N_I$ -L.

Las fases lamelares liotrópicas tienen mucho en común con las fases esmécticas tipo A de los termotrópicos, con una fascinante excepción, bajo ciertas condiciones pueden diluirse mientras retienen la estructura.

### 2.3.3 FASES HEXAGONALES

Las fases hexagonales frecuentemente aparecen a temperaturas por encima de las fases  $N_c$ . La Figura 19 despliega una transición típica  $N_c-H_1$  bajo el microscopio polarizado.



Fig. 19 Fotografía de una transición  $N_c-H_1$ , tomada entre polarizadores cruzados (P. J. Collings, 1997)

El arreglo de dos dimensiones de los cilindros de micelas permiten estriar la textura de ventilador, para desarrollar lo que se muestra en la Figura 20. La textura del equilibrio pseudoisotrópico aun no ha sido observada. Esto es debido principalmente a la alineación paralela impuesta sobre las micelas en barra en la interfase cristal líquido/vidrio de los portamuestras. Las micelas en forma de barra generalmente no tienen una sección transversal circular, y esto induce a un número de fases hexagonales de baja simetría. El examen de los diagramas de fases disponible con fases hexagonales revelan que son inestables al diluirse con agua. Además se ha visto que muchas fases hexagonales son inestables con la adición de sales.



Fig. 20 Fotografía de la fase  $H_1$  con textura de ventilador tomada en polarizadores cruzados (P. J. Collings, 1997)

### 2.3.4 GELES RINGING

Si se mezcla agua, un hidrocarburo y un surfactante, es posible conseguir una microemulsión conocida como un gel con sonido ("Gel Ringing"). Esta fase se forma cuando las micelas cambian su forma de barra a esferas en presencia de un hidrocarburo. Si

el gel es puesto en un contenedor y es tapado, el gel vibrara con una frecuencia resonante audible (P. J. Collings, 1997)

Los "geles ringing" son fases de geles en forma de microemulsión que se desarrollan en mezclas ternarias de agua, hidrocarburos y tensoactivos. Se forman cuando micelas en forma de barras sufren una transición de esfera a barras bajo la adición de un hidrocarburo. La fracción del volumen de agua en los geles es ligeramente mayor a 0.5, el aceite es puesto en glóbulos rodeados por tensoactivo. El resultado son glóbulos esféricos densamente empaquetados en formas amorfas y fases cúbicas. Los "geles ringing" fueron llamados así debido a que un contenedor lleno con tales geles vibran, después de ser tapado, a una frecuencia resonante audible. Evidentemente las ondas están el rango de los kilohertz y se propagan libremente en el gel a temperatura ambiente.

### **2.3.5 FASES ESPONJA**

Las fases esponja  $L_3$  son fases isotrópicas formadas de una distribución aleatoria de bicapas anfífilicas (P. J. Collings, 1997).

## **2.4 INFLUENCIAS EXTERNAS SOBRE LOS CRISTALES LÍQUIDOS**

La variedad de aplicaciones de los cristales líquidos es debida a que las perturbaciones externas que pueden causar cambios significativos en las propiedades macroscópicas de un sistema líquido cristalino. Tanto los campos eléctricos como los campos magnéticos pueden ser usados para inducir estos cambios. La magnitud de los campos, así como también la velocidad a la cual las moléculas se alinean son características importantes para la industria. Finalmente, los tratamientos especiales de superficies pueden ser usados en sistemas líquido cristalinos para forzar la orientación específica del director.

### **2.4.1 EFECTOS DEL CAMPO MAGNÉTICO Y ELÉCTRICO**

La respuesta de las moléculas de los cristales líquidos a un campo eléctrico es la característica más utilizada en las aplicaciones industriales. La habilidad del director a alinearse a lo largo de un campo externo es causada por la naturaleza eléctrica de las moléculas. Los dipolos eléctricos permanentes resultan cuando al final de una molécula se tienen una carga positiva, mientras que al otro extremo se tienen una carga negativa.

Cuando un campo eléctrico es aplicado al cristal líquido, el dipolo de la molécula tiende a orientarse por sí mismo a lo largo del director del campo. En la Figura 21, las flechas largas representan el vector de campo eléctrico y las flechas cortas muestran la fuerza eléctrica sobre la molécula.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





Fig. 21 Representación esquemática de la influencia de un campo eléctrico sobre una molécula de cristal líquido (R. Moldovan, M. R. Paica, 2001)

Aunque una molécula no forma un dipolo permanente, puede ser influenciada por un campo eléctrico. El campo produce un ligero rearrreglo de los electrones y protones en la molécula, así se puede formar un dipolo eléctrico inducido. Mientras no sea tan fuerte como el dipolo permanente, puede ocurrir la orientación con el campo externo.

Los efectos del campo magnético sobre las moléculas de un cristal líquido son análogos al eléctrico. Debido a que los campos magnéticos están generados por un movimiento de cargas eléctricas, se producen dipolos magnéticos permanentes por consecuencia del movimiento de átomos. Cuando un campo magnético es aplicado, las moléculas tenderán a alinearse con o en contra del campo.

Por otra parte, es bien conocido que los cristales sólidos con ejes ópticos se usan en múltiples aplicaciones tecnológicas en las que es necesario dirigir los rayos luminosos en forma rápida y precisa. Una aplicación muy conocida es la de los polaroides o polarizadores, que sólo transmiten algunos de los rayos luminosos que inciden sobre ellos y que se usan ampliamente en la fotografía de colores o para fabricar lentes que protejan los ojos de la luz del sol.

Para entender mejor la función de un polarizador recordemos que cada onda electromagnética emitida por un sistema particular de cargas en movimiento, consta de un campo eléctrico  $E$  y un campo magnético  $H$  que oscilan transversalmente a la dirección de propagación de la onda, como lo muestra la Figura 22. Aunque en cada onda el campo eléctrico está orientado de modo preciso, en un rayo de luz compuesto de muchas ondas emitidas por diferentes sistemas de cargas a diferentes tiempos, no hay en general una dirección "polarización" bien determinada del campo eléctrico total.

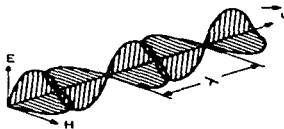


Fig. 22 Onda electromagnética propagándose en la dirección  $z$ ,  $\lambda$  es la longitud de onda (L. G. Colín, 1995)

Los polarizadores permiten, precisamente, convertir la luz natural en polarizada al eliminar del rayo de luz, todas aquellas ondas cuya polarización no sea requerida. No es de extrañar que los cristales líquidos presenten estas características, que son totalmente insólitas en los

líquidos. Sin embargo, a diferencia de los cristales sólidos, los cristales líquidos presentan una ventaja enorme: debido a la relativa debilidad de las fuerzas de interacción molecular, la orientación del eje óptico se puede variar con mayor facilidad. Existen diversos métodos para manejar el eje óptico de un cristal líquido, todos ellos basados en la enorme capacidad de estos sistemas para responder a la acción de campos externos.

El primer fenómeno en el que se observa que el eje óptico cambia de dirección bajo la acción de un campo eléctrico es el ahora llamado *efecto Freedericks*, descubierto por el físico del mismo nombre. Este fenómeno se observa con mayor facilidad en un nemático, y constituye la base física del funcionamiento de los indicadores electro-ópticos de carátulas de relojes y calculadoras eléctricas modernas. Consideremos el caso en el cual las moléculas de cristal líquido están alineadas paralelamente a la superficie y un campo eléctrico es aplicado perpendicularmente a la celda como en la Figura 23.

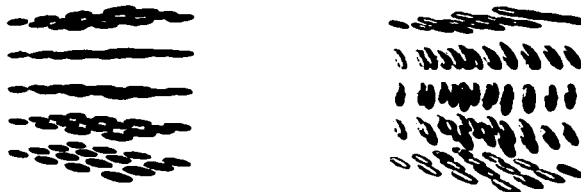


Fig. 23 Representación esquemática del efecto Freedericks (R. Moldovan M. R. Puica, 2001)

Al principio como el campo eléctrico se incrementa en magnitud, no ocurren cambios en la alineación (Fig. 23a). Sin embargo en una magnitud umbral de campo eléctrico, ocurre una deformación (Fig. 23b). La deformación se presenta cuando el director cambia su orientación desde una molécula a la siguiente. La ocurrencia de tal cambio desde un estado alineado a un estado deformado es llamada efecto de Freedericks, y puede también ser producido por la aplicación de un campo magnético de suficiente fuerza, <http://eng.ox.ac> (2001).

Sin embargo hemos visto que en un nemático todas las moléculas mantienen una misma orientación debido a las características de su mutua interacción; así que si una molécula de un nemático se orienta bajo la acción de un campo externo, las demás se reorientan también en la misma dirección. Por lo tanto, basta con aplicar un campo eléctrico pequeño para producir una reorientación de todo el eje óptico del nemático (A. Nesrullajev y col, 2002).

## 2.5 LUZ Y POLARIZACIÓN

La luz puede ser representada como una onda electromagnética compuesta de campos eléctricos y magnéticos fluctuando perpendicularmente. La Figura 24a muestra el campo eléctrico en el plano  $xy$ , el campo magnético en el plano  $xz$ , y la propagación de la onda en la dirección  $x$ . En la Figura 24b se muestra una línea que traza como se propaga el vector del campo eléctrico. Tradicionalmente, sólo el vector del campo eléctrico es tratado, debido a que el componente del campo magnético es esencialmente el mismo.

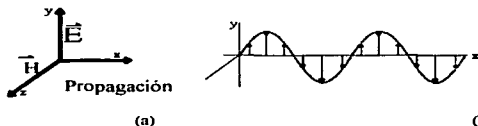


Fig. 24 Representación esquemática de una onda electromagnética (a) campo eléctrico en el plano  $xy$ , campo magnético en el plano  $xz$ , (b) dirección de propagación del campo eléctrico  $E$  y campo magnético  $H$ . (E. Braun, 1997)

Ordinariamente la luz blanca esta hecha de ondas que fluctúan en todos los ángulos posibles como se muestra en la Figura 25.

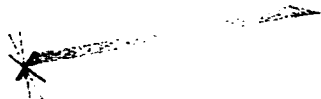


Fig. 25 Representación de un rayo de luz blanca sin polarizar, el rayo se propaga en todas las direcciones (E. Braun, 1997)

La luz es considerada linealmente polarizada, cuando contiene ondas que solo fluctúan en un plano específico como en la Figura 26.

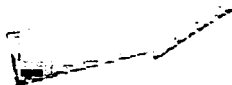


Fig. 26 Representación esquemática de un rayo de luz polarizado (E. Braun, 1997)

Un polarizador es un material que permite atravesar únicamente luz con un ángulo específico de vibración. La dirección de fluctuación pasada por los polarizadores es llamada el "eje fácil".

Si dos polarizadores se colocan en serie, de tal manera que sus ejes sean paralelos, la luz pasa a través de ambos como se ve en la Figura 27a. Sin embargo, si sus ejes están colocados a  $90^\circ$  el uno del otro (cruzados), la luz polarizada del primer polarizador es extinguida por el segundo polarizador como en la Figura 27b. Como el ángulo rota desde de  $0^\circ$  a  $90^\circ$ , la cantidad de luz transmitida disminuye. Este efecto es demostrado en la Figura 27. Los polarizadores están paralelos en la parte superior y cruzados en la parte inferior.

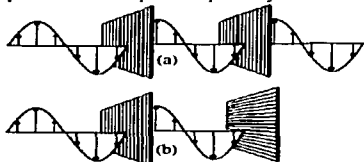


Fig. 27 Representación esquemática de un rayo de luz (a) en la parte superior el rayo de luz atraviesa ambos polarizadores los cuales están alineados en la misma dirección, en la parte inferior (b) el segundo polarizador está cruzado a  $90^\circ$  del primero (E. Braun, 1997)

### 2.5.1 LUZ POLARIZADA

La polarización lineal es un caso meramente especial de la luz circular polarizada. Si se consideran dos ondas de luz, una polarizada en el plano YZ y otra en el plano XY. Si las ondas alcanzan sus puntos máximos y mínimos al mismo tiempo (se dice que están en fase), la suma de su vector conduce a una onda linealmente polarizada a  $45^\circ$ , como lo muestra la Figura 28.



Fig. 28 Ondas de luz polarizadas en fase a  $45^\circ$  (L. G. Colín, 1995)

Similarmente, si dos ondas están a  $180^\circ$  fuera de fase, la resultante es polarizada linealmente a  $45^\circ$  en el sentido opuesto, como se ve en la Figura 29.

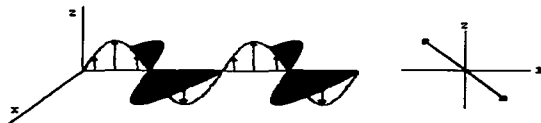


Fig. 29 Ondas de luz polarizada fuera de fase a  $180^\circ$  (L. García-Colín, 1995)

Si dos ondas están a  $90^\circ$  fuera de fase (una esta en un extremo y la otra a cero), el resultado es una onda circular polarizada. En efecto, el resultado de la suma vector del campo eléctrico de los componentes gira alrededor del origen como se propaga la onda. La Figura 30 muestra la suma de los vectores de campo eléctrico para las dos ondas.

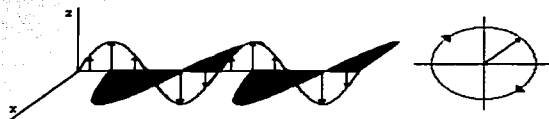


Fig. 30 Ondas de luz polarizada fuera de fase a  $90^\circ$  (L. G. Colín, 1995)

El caso más general es cuando la diferencia de fases está en un ángulo arbitrario (no necesariamente  $90$  o  $180^\circ$ ). Esto es llamado polarización elíptica en lugar de una línea o círculo como antes.

### 2.5.2 BIRREFRINGENCIA EN CRISTALES LÍQUIDOS

Se sabe que los cristales líquidos son birrefringentes, debido a su naturaleza anisotrópica. Ellos han demostrado doble refracción (teniendo dos índices de refracción). La luz polarizada paralela al director tiene un diferente índice de refracción (esto es que viajan a diferentes velocidades) al de la luz polarizada perpendicular al director. En la Figura 31, las líneas representan el campo del director y las flechas muestran el vector de polarización.

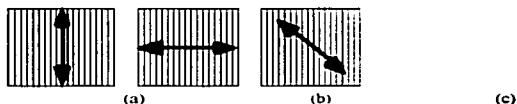


Fig. 31 Figura representativa de las líneas del director (líneas) y líneas del vector de polarización (flechas) (a) luz polarizada paralela al director, (b) luz polarizada perpendicular al director, (c) luz polarizada entre las dos direcciones anteriores <http://eng.ox.ac> (2001)

Así, cuando la luz entra en un material birrefringente, como una muestra de cristal líquido nemático, el proceso es modelado en términos de la luz que es descompuesta en los componentes rápidos (llamados rayos ordinarios) y lentos (llamados rayos extraordinarios). Debido a que los dos componentes viajan a diferentes velocidades, las ondas salen de fase. Cuando los rayos son recombinados como cuando salen del material birrefringente, el estado de polarización tiene que cambiar debido a esta diferencia de fases, esto se esquematiza en la Figura 32.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

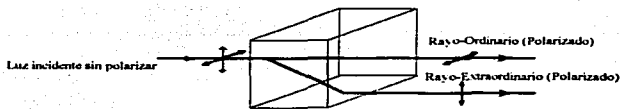


Fig. 32 Luz viajando a través de un medio birrefringente mientras toma una de dos rutas dependiendo de su polarización <http://eng.ox.ac> (2001)

La birrefringencia también llamada doble refracción, es la propiedad de los materiales anisotrópicos uniaxiales (materiales que poseen únicamente una dirección a lo largo de la cual la luz monocromática vibrará en un plano mientras viaja con la misma velocidad, esta dirección es conocida como eje óptico) en la cual la luz se propaga a diferentes velocidades, dependiendo de su dirección de polarización relativa al eje óptico. Una onda con polarización perpendicular al eje óptico exhibirá un "índice de refracción ordinario",  $n_o$  (llamado rayo ordinario). En contraste con una onda con polarización paralela al eje óptico que exhibe un "índice de refracción extraordinario",  $n_e$  (llamado rayo extraordinario). El índice ordinario,  $n_o$  es isotrópico con respecto a la dirección de propagación mientras el extraordinario,  $n_e$  varía dependiendo de la dirección de propagación con un valor máximo para la luz que viaja perpendicular al eje óptico y, por supuesto, polarizada paralela a él. La diferencia  $\Delta n = n_e - n_o$  es también referida como la birrefringencia o la anisotropía óptica

La condición  $n_e > n_o$  describe un material uniaxial, los cristales líquidos nemáticos están en esta categoría, para cristales líquidos,  $n_o$  es aproximadamente 1.5 y la diferencia máxima,  $\Delta n$ , tiene el rango entre 0.05 y 0.5.

Recordando que la birrefringencia de un material resulta de su anisotropía y a su vez la anisotropía de un cristal líquido muestra una fuerte dependencia de la temperatura, desvaneciéndose en la transición de la fase nemática a la isotrópica, se concluye que birrefringencia es dependiente de la temperatura.

### 2.5.3 APLICACIÓN DE LA LUZ POLARIZADA AL ESTUDIO DE LOS CRISTALES LÍQUIDOS

Si se considera el caso en que se coloca una muestra de cristal líquido entre polarizadores cruzados, en los cuales sus ejes de transmisión están alineados al mismo ángulo entre las direcciones rápidas y lentas del material. Debido a la naturaleza birrefringente de la muestra, la luz polarizada lineal entrante llega a ser polarizada elípticamente. Cuando este rayo alcanza el segundo polarizador hay un componente que puede pasar a través, y la región aparece brillante. Para luz monocromática (de una sola frecuencia), la magnitud de la diferencia de fases está determinada por la longitud y la birrefringencia del material. Si la muestra es muy delgada, los componentes ordinarios y extraordinarios no están muy lejos fuera de fase. Igualmente, si la muestra es muy gruesa, la diferencia de fases puede ser muy grande. Si la diferencia de fases es de  $360^\circ$  la onda regresa a su polarización original y es bloqueada en el segundo polarizador. La magnitud del cambio de fase determina la intensidad de luz transmitida.

Si el eje transmisión del primer polarizador es paralelo a las direcciones ordinarias o extraordinarias, la luz no es dividida en sus componentes, y no cambia en el estado de polarización actual. En este caso, no hay transmisión de los componentes y la región aparece negra.

En un cristal líquido típico, la birrefringencia y la longitud no son constantes en la muestra entera. Esto permite que algunas áreas aparezcan luz y en otras aparezcan oscuras como se muestra en la Figura 33.



Fig. 33 Efecto de la birrefringencia en una muestra de cristal líquido puesto entre polarizadores cruzados (G. R. Luckhurst, 2000)

Las áreas con luz y las oscuras denotan regiones de diferente orientación, birrefringencia y longitud. Este arreglo particular es conocido como textura de Schilieren, y es característico de la fase nemática. Las regiones oscuras que representan el alineamiento paralelo o perpendicular al director son llamadas cepillos.

#### **2.5.4 COLORES A PARTIR DE LOS ESTUDIOS CON LUZ POLARIZADA**

Para entender el origen de los colores observados en los estudios de los cristales líquidos puestos entre polarizadores lineales cruzados hay que tomar en cuenta la birrefringencia. Al hacer incidir un rayo de luz polarizada en un material birrefringente, sufre su descomposición en rayos ordinarios y extraordinarios. Si se tratará de luz blanca todas las otras longitudes de onda experimentarían algún retardo y emergen desde la onda completa en una variedad de estados de polarización. Los componentes de esta luz polarizada pasada por el material birrefringente entonces formarán el color complementario a la longitud de onda  $\lambda$ .

### **2.6 TEXTURAS DE LOS CRISTALES LÍQUIDOS**

#### **2.6.1 TEXTURAS DE LOS CRISTALES LÍQUIDOS**

El término textura se refiere a la orientación de las moléculas de los cristales líquidos en la vecindad de la superficie. Cada mesofase de los cristales líquidos puede formar su propia textura característica, la cual es útil en su identificación.

Si los materiales mesogénicos son confinados entre placas muy cercanas con superficies frotadas y orientadas con frotamiento a direcciones paralelas, la muestra completa de un cristal líquido puede ser orientada a una textura planar, como lo muestra la Figura 34a.

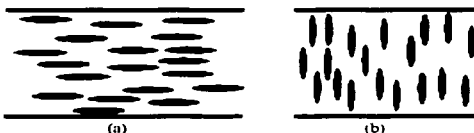


Fig. 34 Esquema de las texturas de un cristal líquido (a) textura planar. (b) textura homeotrópica  
<http://eng.ox.ac.uk> (2001)

Los mesógenos pueden ser normalmente orientados a la superficie con el uso de películas poliméricas apropiadas, o en presencia de un campo eléctrico aplicado a la superficie normal, dando lugar a la textura homeotrópica como se ilustra en la Figura 34b.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### 3. MONOLEÍNA

*Escucha y aprende de las personas que ya han estado donde tú quieres ir.  
Beneficiate de sus errores en vez de repetirlos.*

*Benjamín Caracra*

Los lípidos y los sistemas lípido/agua exhiben un rico mesomorfismo. En los últimos años se han hecho investigaciones acerca de sus estados líquidos cristalinos y sus características, tales como, permeabilidad, transporte, textura, biocompatibilidad, la capacidad para encapsular sustancias activas y el efecto de liberación controlada de compuestos liposolubles e hidrosolubles.

La habilidad de los lípidos para formar un estado líquido cristalino es del interés para investigadores de una amplia variedad de disciplinas algunas de las cuales incluyen la biología celular, fisicoquímica, y la ciencia de los materiales. Así, por ejemplo, encontramos que los lípidos, se encuentran en todos los organismos vivos y desempeñan un papel indispensable en el mantenimiento de la vida. Sin embargo, a diferencia de las proteínas y los carbohidratos, los lípidos son en extremo polimórficos y difíciles de definir estructuralmente. Los lípidos más sencillos son los ácidos grasos, ácidos monocarboxílicos de la fórmula general  $R-COOH$ , en donde R representa una cola hidrocarbonada. Los ácidos grasos también son componentes de tipos más complejos de lípidos, que incluyen los *triacilgliceroles* (grasas y aceites), los *glicerolfosfolípidos* (llamados también fosfoglicéridos) y los *esfingolípidos*, así como también las *ceras* y los *eicosanoides*. Los esteroides y las vitaminas lipídicas son lípidos estructuralmente distintos, derivados de una molécula de cinco carbonos, a la que se le da el nombre de isopreno, los esteroides se basan en una estructura anular de cuatro anillos fusionados, y las vitaminas lipídicas están compuestas sobre todo, por largas cadenas hidrocarbonadas o de anillos fusionados.

Además de las diversas estructuras, los lípidos tienen diversas funciones biológicas, como el ser componente importantes de todas las membranas biológicas, como depósitos de reserva energética, como hormonas que regulan e integran un conjunto de actividades metabólicas, en la regulación de la presión sanguínea, la temperatura corporal y la contracción de la musculatura lisa (H. R. Horton, 1992).

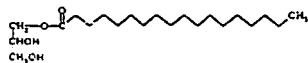
Por otra parte, en la actualidad se han desarrollado técnicas para convertir microestructuras de lípidos en formas metalizadas más estables para usarse en materiales compuestos. Recientemente, se ha prestado atención a la posibilidad de usar las mesofases de los lípidos como medios de encapsulación biocompatibles y en sistemas de liberación controlada (como los liposomas). El interés en este aspecto evidencia no solo un incremento en el número de publicaciones, sino también en el interés de comercializarlos por su aplicación en el área farmacéutica y cosmética, debido a su versatilidad. (J. Briggs, M. Caffrey, 1994)

Diversos estudios han reportado el comportamiento de fases de lípidos anfífilicos en un medio acuoso. El comportamiento de las fases esta gobernado principalmente por las propiedades estructurales de los lípidos, la composición lípido/agua y temperatura. Dentro de las aplicaciones farmacéuticas evaluadas, los lípidos, se han usado como estabilizadores de emulsiones o cremas, en la formación de liposomas, en la liberación prolongada de

fármacos, en la solubilización de fármacos poco solubles (C-M. Chang, R. Bodmeier, 1997). En el presente estudio se toma particular interés en un monooleato o monoglicérido (monooleína), debido a sus características muy particulares.

La monooleína ha sido usada como un agente emulsificante (C. Henry, 1995) y como aditivo de alimentos desde la década de los 50's., sin embargo, su potencial aplicabilidad en el ramo farmacéutico no ha sido considerada con detalle.

La monooleína o monooleato de glicerol es un compuesto polar con una textura cerosa y un punto de fusión de 34 a 36 °C. Es una mezcla de glicéridos del ácido oleico y otros ácidos grasos, formados principalmente de monooleato. La cadena -acilo (ácido oleico) está anclada a una estructura de glicerol por un enlace "éster" (M. Longier y col., 1996). Los dos carbonos libres del glicerol tienen grupos hidroxilo activos dando la característica polar a esta porción de la molécula. La fracción glicerol puede formar puentes de hidrógeno con el agua y es referido comúnmente como el grupo funcional de la molécula. La cadena de hidrocarburos da las características hidrofóbicas a la monooleína y comúnmente es llamada cola, la estructura de la monooleína se puede ver en la Figura 35 (A. Ganem-Quintanar, 2000).



Cabeza

Cola

Fig. 35 Formula estructural de la monooleína (A. Ganem-Quintanar, 2000), estructura tridimensional de la de la monooleína (foto cortesía del Dr. Enrique Ángeles Anguiano)



La monooleína puede ser producida por esterificación directa de ácidos grasos, principalmente oleico y glicerol, o por glicerólisis (transesterificación) de aceites vegetales refinados como el aceite de girasol. Comercialmente se encuentra disponible en dos formas, ya sea, como una mezcla de glicéridos (llamada simplemente monooleína) o como monooleína destilada, esta última preferida para aplicaciones farmacéuticas debido a su alta pureza.

La monooleína es un lípido insoluble en agua, que sufre de un fenómeno de hinchamiento cuando es expuesta al agua, se conocen distintas mesofases dependientes del contenido del agua y temperatura, en la Figura 36 se muestran las diferentes fases que forma la monooleína

De éstas la comúnmente encontrada es la micela esférica, las micelas reversas con contenido de agua en el interior (L<sub>2</sub>), la estructura lamelar (L<sub>n</sub>) base de los liposomas, también estructuras líquido cristalinas, tales como, la fase hexagonal (H<sub>1</sub>) y hexagonal reversa (H<sub>11</sub>) y una estructura líquida cristalina un poco menos conocida llamada fase cúbica (C y D). Estas fases difieren tanto en su estructura como en sus propiedades físicas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

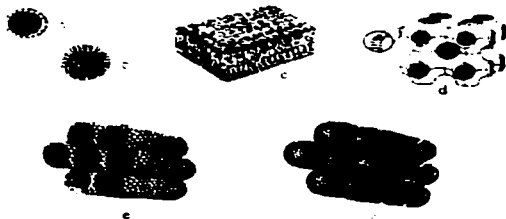


Figura 36. Fases poliméricas disponibles al hidratar un lipido cristalino líquido: a) micelas, b) micelas invertidas, c) lamelar, d) hexagonal, e) hexagonal invertida (A. Ganem-Quintanar, 2000)

En estado seco los lípidos existen como una bicapa de moléculas aplanadas, conteniendo cadenas de bicarbonato empaçadas con las cabezas polares formando superficies externas (R. He, D. Q. M. Craig, 1998b).

Basándose en su diagrama de fases a 37 °C (Figura 37) y en presencia de pequeñas cantidades de agua la monooleína forma micelas reversas ( $L_2$ ) esta fase es un fluido isotrópico con características de flujo similares a un aceite delgado, adicionando mas agua se forma la fase lamelar ( $L\alpha$ ) la cual es un sistema líquido cristalino semifluido anisotrópico, el cual consiste de bicapas de lípidos alternados con capas de agua, las cuales tienen un rango ordenado en una dimensión (R. He, D. Q. M. Craig, 1998a).

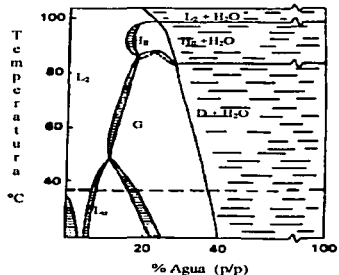


Fig. 37 Diagrama binario de fases del sistema monooleína/agua (A. Ganem-Quintanar, 2000)

A un 30% p/p y temperatura mayor a 68 °C se puede localizar la fase hexagonal reversa ( $H_{II}$ ) la cual es ópticamente anisotrópica, esta fase es periódica en dos dimensiones y consiste de cilindros de agua separados por bicapas de lípidos.

Finalmente predomina desde temperatura ambiente hasta 61 °C la llamada fase cúbica (R. He, D. Q. M. Craig, 1998a) la cual es isotrópica y consiste de dos redes ordenadas de canales de agua rodeados de bicapas curvas extendiéndose en tres dimensiones. La dimensión de los poros de agua formados en la fase cúbica cuando esta completamente hinchada es de cerca de 5 nm. (S. Engström, 1990). Es parecida a un gel transparente, muy viscoso, con cierta rigidez (K. Fontell, 1990). Cuando es comparada con otros sistemas líquido cristalinos, la característica importante de la fase cúbica de la monooleína es su estabilidad física al contacto con exceso de agua (C-M. Chang, R. Bodmeier 1997). En la actualidad se conocen dos fases cúbicas de la monooleína con estructuras similares, la fase cúbica denotada giroide (G) también conocida como  $Q^{230}$  y la diamante (D) también conocida como  $Q^{224}$ , la similitud estructural entre estas fases es tal que, en la práctica son consideradas equivalentes (R. He, D. Q. M. Craig, 1998a). A un contenido de agua (>40%) la fase cúbica tipo D prevalece en equilibrio con agua esencialmente pura (A. Ganem-Quintanar, 2000)

### 3.1 PROCESO DE AUTOORGANIZACIÓN

Muchos de los sistemas coloidales envuelven una fase líquida. En este líquido podemos identificar típicamente un solvente y uno o más solutos. Las interacciones moleculares de las entidades coloidales, solutos y solventes determinan las propiedades del sistema.

Las moléculas anfífilas se autoorganizan espontáneamente en varias estructuras, la más simple y mejor entendida de estas estructuras es la micela. Para caracterizar el proceso de agregación anfífila se debe considerar que al adicionar un surfactante al agua se producirá la formación de esta estructura.

La insolubilidad de las cadenas hidrocarbonadas de un surfactante en el agua causa que la molécula se concentre en la interfase aire-agua con su cadena hidrocarbonada orientada hacia la fase vapor. Así la tensión superficial y del agua disminuye. Se puede considerar que la distribución del surfactante entre la interfase aire-agua y la solución están en equilibrio, pero por encima de cierta concentración la tensión superficial llega a ser constante.

Sin embargo, si se adiciona mas surfactante la tensión superficial permanece virtualmente sin cambios, pero esto solo es una posibilidad. Otra posibilidad es análoga a la separación de fase que ocurre cuando el agua es saturada con compuestos no polares o apolares tales como el benceno o el dodecanol. Las mismas fuerzas que trabajan para disminuir las interacciones desfavorables hidrocarbano-agua, hacen que también produzcan resultados energéticamente desfavorables como la formación de dos fases, y suelen remover los grupos polares iónicos desde el agua.

Generalmente las moléculas de surfactante se autoarreglan y crean una microfase en la cual las cadenas de hidrocarbano se secuestran así mismas dentro del agregado y los grupos polares se autoorientan hacia la fase acuosa como se observa en la Figura 38.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

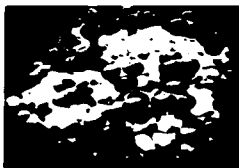


Fig. 38 Modelo de una micela esférica (D. F. Evans, 1994)

El punto al cual comienza el proceso de micelización es llamado concentración micelar crítica (CMC) que se esquematiza en la Figura 39, la presencia de la concentración micelar crítica es el resultado de dos factores. La transferencia de cadenas hidrocarbonadas fuera del agua y hacia el interior de la micela. Y la repulsión entre los grupos cuando se acercan demasiado. Con estas condiciones el proceso de crecimiento tiene límites específicos y los agregados cesan su crecimiento cuando han alcanzado cierto tamaño. Por encima de la CMC, adicionando más surfactante se producen mas micelas sobre un rango considerable de concentraciones.

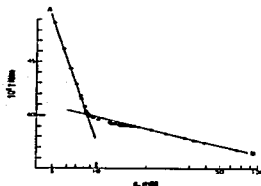


Fig. 39 Gráfico típico de la variación de la tensión superficial con el aumento de la concentración de un surfactante, el punto de inflexión representa la CMC (D. F. Evans, 1994)

En la gráfica de la Figura 39 conforme aumenta la concentración de surfactante la tensión superficial y de la solución inicial disminuye hasta llegar a ser constante. La concentración micelar crítica queda determinada como la intersección de dos líneas extrapoladas A y B. La disminución inicial de  $\gamma$  es el resultado de la concentración de las cadenas hidrocarbonadas del surfactante en la interfase agua-aire.

Aunque la autoagregación de moléculas anfífilas debe ser entendida como un proceso fisicoquímico, las moléculas están asociadas físicamente, no químicamente y por esta razón pueden cambiar de tamaño o forma en su microestructura en respuesta a pequeños cambios en la concentración, contenido de sales, temperatura, pH, y presión. Sin embargo, el tamaño de la molécula limita el crecimiento de los agregados en por lo menos una dimensión.

Se ha visto que la conducta anfílica requiere de moléculas que posean regiones polares y no polares. Para tener esta propiedad la cadena no polar de una molécula es en general un hidrocarburo o un fluorocarburo con por lo menos 8 carbonos. El grupo polar puede ser iónico, zwitterionico o bipolar. Los grupos funcionales que no sirven como grupos efectivos anfílicos sufren separación de fases en lugar de formar micelas u otras estructuras, estos grupos incluyen los alcoholes, cetonas, aldehídos y éteres simples.

La temperatura representa un papel importante en la conducta de las moléculas anfílicas. Se ha visto que a bajas temperaturas el surfactante precipita como un cristal hidratado en lugar de formar micelas. El punto al cual la solubilidad de un material anfílico es igual a la CMC es llamado temperatura Krafft, o  $T_K$ , como se muestra en la Figura 40. Justo por encima de este punto, la solubilidad incrementa rápidamente y una solución de casi cualquier composición comienza a ser una simple fase homogénea (o mezcla de dos fases con composición similar), las soluciones de surfactante congeladas por debajo de su  $T_K$  permanecen en un estado metaestable homogéneo por varios días.

El fenómeno de la  $T_K$  refleja un equilibrio entre la solución del surfactante y un cristal hidratado.

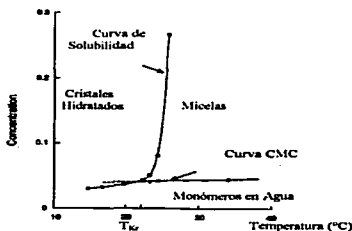


Fig. 40 La temperatura Krafft  $T_K$  es el punto al cual la solubilidad de surfactante es igual a la CMC (D. F. Evans, 1994)

### 3.2 NUMERO DE SURFACTANTE COMO CONCEPTO PARA PREDECIR LAS ESTRUCTURAS DE LOS AGREGADOS

Hasta ahora se ha limitado la discusión de la autoorganización de las moléculas anfílicas a las micelas esféricas. Sin embargo, hay una variedad de agregados que pueden formarse. Las posibles estructuras están restringidas por una necesidad anfílica de mantener sus partes polares y no polares rodeadas de manera favorable. El hacer predicciones acerca del tamaño y forma de los agregados anfílicos, necesita de conceptos que relacionen parámetros moleculares (tales como; volumen, longitud de la cadena, y área del grupo funcional) y variables intensivas (tales como temperatura y fuerza iónica) de la microestructura. Tales teorías son una alternativa para determinar el agregado o agregados

óptimos para un cierto juego de parámetros moleculares y variables intensivas por argumentos de minimización de energía libre.

Se puede decir que la energía libre de un surfactante que es capaz de autoordenarse en solución diluida, está compuesta de tres partes:

- Una contribución hidrofóbica favorable, debido a las cadenas de hidrocarbano que se autoasocian dentro del interior de los agregados.
- Una superficie que refleje las tendencias de oposición de los grupos del surfactante para estar juntos minimizando el contacto agua-hidrocarbano, como un resultado de la repulsión electrostática, hidratación e hidrancia estérica.
- Un empaquetamiento, el cual sea un simple nivel, el cual requiere que el interior hidrofóbico de los agregados excluyan agua y grupos funcionales, limitando así la geometría a formas accesibles disponibles para los agregados.

Las contribuciones de superficie y empaquetamiento toman diferentes formas funcionales para cada geometría específica del agregado. La forma que da la mínima energía libre para un cierto juego de condiciones determina el agregado óptimo. Para soluciones diluidas en las cuales las interacciones entre agregados no son importantes, se asume convenientemente estas ideas dentro del parámetro de surfactante (ecuación 3).

$$N_s = v / a_o \quad (3)$$

Donde  $v$  significa el volumen de la porción hidrofóbica de la molécula de surfactante,  $l$  es la longitud de la cadena hidrocarbonada y  $a_o$  es el área efectiva por grupo funcional.

El volumen del centro de una cadena de hidrocarbano saturada en nanómetros es:

$$V = 0.027(n_c + n_{Mc}) \quad (4)$$

Donde  $n_c$  es el número total de átomos por cadena y  $n_{Mc}$  es el número de grupos metilo que tienen el doble de tamaño de un  $\text{CH}_3$ . Para estructuras anfífilas con centros de hidrocarbano muy juntos, tales como micelas o vesículas, el volumen total de hidrocarbano está dado por  $N_v$  (para surfactantes de una sola cadena) y  $2N_v$  (para surfactantes de doble cadena), donde  $N$  es el número de moléculas anfífilas contenidos en el agregado.

Se puede estimar la longitud máxima (nm) de una cadena completamente extendida a partir de la ecuación 5:

$$l = 0.15 + 0.127 n_c \quad (5)$$

El valor 0.15 nm en la ecuación viene del radio de van der Waals del grupo metilo terminal (0.21 nm) menos, la mitad de la longitud del enlace del primer átomo contenido en el interior del hidrocarbano (0.06 nm). El valor 0.127 en la ecuación es la longitud del enlace carbono-carbono (0.154 nm) proyectado en la dirección de la cadena en una configuración *trans*.

Las micelas pueden alcanzar un radio  $r_{micela} \approx l$  sin un mayor costo de energía libre, debido únicamente a pocas de sus cadenas necesarias para alcanzar la longitud del radio. Para bicapas, la longitud media de la una cadena es la mitad del espesor de la bicapa, los cuales rara vez excede  $1.8 l$  para cadenas en el estado líquido.

La cantidad más problemática en la definición del número de surfactante,  $N_s$ , es el área por grupo polar,  $a_p$ . Para surfactantes iónicos esta depende tanto de la concentración de electrolitos como del surfactante, y el número de surfactante tiene únicamente la utilidad limitada para descripciones cuantitativas. Para surfactantes no iónicos o zwitterínicos,  $a_p$  es más intensiva a condiciones externas, pero es difícil hacer un cálculo de su valor como se hizo para  $v$  y  $l$ . Sin embargo, en todos los casos se puede predecir la tendencia en  $a_p$  para cambios específico en el sistema y esta habilidad puede ser extremadamente importante para interpretaciones cualitativas de datos experimentales.

Los números del surfactante relacionan las propiedades de la molécula a las propiedades de la curvatura preferidas de los agregados. Pequeños valores de  $N_s$  implican una alta curvatura de los agregados, pero cuando están cercanos a la unidad, usualmente se forman bicapas planares. Para esferas, cilindros y bicapas, existe una relación simple entre el volumen, el área y el radio (espesor). Una comparación de los números de surfactante muestran que la estabilidad óptima de los diferentes agregados es como sigue:

$$\text{Micelas esféricas} \quad N_s = 0.33 \quad (6)$$

$$\text{Cilindros infinitos} \quad N_s = 0.5 \quad (7)$$

$$\text{Bicapas planares} \quad N_s = 1 \quad (8)$$

$$\text{Cilindros y micelas invertidos} \quad N_s > 1 \quad (9)$$

En la siguiente figura se ilustran algunas de las estructuras anfífilicas formadas. Varias cosas pueden pasar cuando el valor de  $N_s$  permanece entre 0.33 y 0.5, o entre 0.5 y 1. Las moléculas pueden ensamblarse en agregados altamente simétricos ligeramente lejos de las condiciones óptimas o en agregados de baja simetría, y pueden sufrir separación de fases.

En la Figura 41 se muestran las estructuras de los agregados anfífilicos. (a) micela esférica  $N_s = 0.33$  en la cual  $R_{micela} \approx l_{max}$ , (b) micelas cilíndricas  $N_s = 0.5$  en el cual  $R_{micela} = l_{max}$  el final del cilindro está tapado por hemisferios cubiertos por grupos del surfactante. Las micelas cilíndricas son usualmente polidispersas debido a que las barras pueden crecer variando su longitud o simplemente incorporando más surfactante dentro de la porción cilíndrica de la micela, (c) bicapas planares  $N_s = 1$  en la cual el espesor de la bicapa es  $\approx 1.6 l_{max}$  en el estado líquido, tales estructuras pueden crecer en el plano de la bicapa sin límite y usualmente se cierran sobre sí mismas para minimizar la exposición de los hidrocarburos a las orillas de la bicapa en el agua, (d) micelas invertidas  $N_s > 1$  en el cual los grupos funcionales señalan un ambiente acuoso y las colas hidrocarbonadas indican hacia el medio oleoso continuo. Tales estructuras invertidas pueden ser esferas o vesículas.



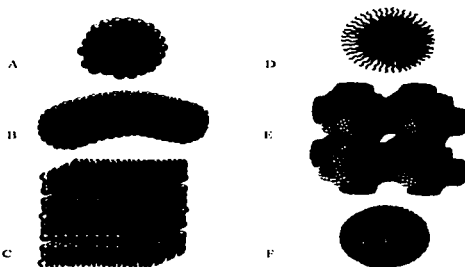


Fig. 41 Estructuras anfifílicas que pueden formar un surfactante micela esférica (a), micelas cilíndricas (b), bicapas planares (c), micelas invertidas (d), estructuras bicontinuas (e), vesículas (f) (D. F. Evans, 1994)

Estructuras bicontinuas (c)  $N_s \geq 1$  en las cuales dos radios de curvatura son iguales pero de signo opuesto, dirigiendo a una curvatura pequeña, (f) vesículas  $N_s \approx 1$  formado por pequeñas regiones de bicapas cerrándose así mismas para formar una estructura hueca esférica en la cual el compartimiento esta aislado de los alrededores.

Varias cosas pueden pasar cuando el valor de  $N_s$  permanece entre 0.33 y 0.5 o entre 0.5 y 1. Las moléculas pueden ensamblarse en agregados altamente simétricos que están levemente lejos de las condiciones óptimas o en agregados de baja simetría, e inclusive pueden sufrir separación de fases. Obviamente los números de surfactante pueden representar únicamente un modelo aproximado de la naturaleza de la autoagregación de los surfactantes. A pesar de esto, la teoría brinda una ayuda en la manera de los cambios de las condiciones de la solución y las estructuras moleculares afectan la forma y tamaño de los agregados.

Por ejemplo los números de surfactantes son capaces de predecirnos el efecto de adicionar una segunda cadena hidrofóbica al grupo polar. Debido a que las moléculas anfifílicas con una sola cadena hidrofóbica tienen parámetros de surfactante de menos de 0.5 son obligados -por lo menos en solución diluida- a formar agregados micelares. Adicionando una segunda cadena de hidrocarbóno de doble volumen  $v$ , mientras que el área  $a_0$  y la longitud  $l_{max}$  permanecen esencialmente igual. En efecto, la adición duplica  $v/a_0 l$  en el rango 0.5-1. Aquí que surfactantes con doble cadena tiendan a formar bicapas tales como vesículas y cristales líquidos lamelares, cuyas curvaturas son inherentemente bajas a aquellas formadas por sus contrapartes de una sola cadena.

Un enfoque comparable, aunque cuantitativamente diferente para analizar las estructuras de los agregados es usar el concepto de curvatura explícita. En este enfoque, el parámetro crucial no es el número de surfactante  $N_s$  sino la curvatura preferida de una película de surfactante. Se puede definir a la curvatura media  $H$  en un punto sobre una superficie como:

$$H = \frac{1}{2} (1/R_1 + 1/R_2) \quad (10)$$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Donde  $R_1$  y  $R_2$  son el radio de la curvatura en dos direcciones perpendiculares como se ilustra en la Figura 42.

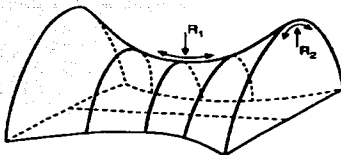


Fig. 42 Radio de la curvatura para una superficie en tres dimensiones, dos radios mutuamente perpendiculares de curvatura,  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser especificados a cada punto (D. F. Evans, 1994)

Sobre una superficie en forma de una silla, dos radios de curvatura tienen signo opuesto. Aquí  $R_1$  y  $R_2$  se muestran en dos diferentes puntos sobre la superficie. Para una esfera  $R_1 = R_2 = R$  y  $H = 1/R$ , para un cilindro  $R_1 = R$ ,  $R_2 = \infty$  y  $H = 1/2R$ , mientras para una bicapa planar  $H = 0$ . Un valor de  $H$  también puede estar presente sobre una forma de silla en la cual  $R_1 = -R_2$ . Para asignar un signo al radio de la curvatura se debe definir una dirección normal,  $n^*$ , para la superficie, por convención  $n^*$  es usualmente positiva señalando hacia la región polar, y por lo tanto la curvatura del agregado es negativa.

### 3.3 USOS DE LA FASE CÚBICA DE LA MONOLEÍNA

Los lípidos han recibido considerable atención como alternativas a los sistemas de transporte poliméricos, en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos. Las mejores ventajas de los lípidos versus polímeros incluyen; su baja viscosidad al punto de fusión, la ausencia de impurezas tóxicas, tales como residuos de monómeros, catalizadores e iniciadores, y la potencial biocompatibilidad y su biodegradación. Como se ha mencionado los lípidos forman varias mesofases líquido cristalinas en contacto con el agua. Por sus características la fase cúbica es un sistema interesante para el diseño de sistemas de liberación controlada debido a los canales acuosos que se forman al estar completamente hinchada (S. Engström, 1992).

Debido a su naturaleza anfifílica, se pueden incorporar en su estructura tanto fármacos hidrofílicos como lipofílicos (C-M Chang, y col., 1997), y las moléculas con carácter anfifílico pueden particionar en la interfase lípido/agua. Debido a su habilidad de incorporar y liberar lentamente una variedad de fármacos con diferentes propiedades fisicoquímicas y la posibilidad de incrementar la estabilidad enzimática, química, o física de los fármacos y proteínas incorporados. La fase cúbica es un interesante candidato para su uso en la liberación de fármacos. Con respecto a la administración parenteral el uso de la fase cúbica es limitado debido a su alta viscosidad lo cual lo hace difícil de inyectar (B. Sickmann y col., 2002)

Se ha propuesto, además, el diseño de sistemas de liberación controlada por sus características bioadhesivas, las cuales son parecidas a polímeros como los derivados del ácido acrílico (L. S. Nielsen y col., 1998). También se ha reportado que la fase cúbica sirve

como un ambiente para el crecimiento de cristales de proteínas de membrana, esto es cristalización de proteínas de membrana (A. Pampel y col., 1998, H. Qiu, M. Caffrey, 2000).

Además, se ha propuesto la formación de cubosomas, los cuales son partículas dispersas de una fase cúbica lípido-agua. La fase cúbica puede ser dispersa en agua por adición de un lípido el cual forma una fase líquido cristalina lamelar, dando así el correspondiente diagrama de fases ternario, otra alternativa es la adición de copolímeros de bloque como los poloxameros (K. Larsson, 1997).

También ha sido usada como matriz para la formación de nanopartículas metálicas de paladio, con aplicación en catálisis y microelectrónica (S. Puvada y col., 1994).

#### 4. FORMACIÓN DE NANOPARTÍCULAS

*Si tienes confianza, siempre encontrarás el modo de ganar*  
*Carl Lewisa*

Seguindo la administración intravasal de un medicamento, el fármaco se distribuye a través del cuerpo como una función de sus propiedades fisicoquímicas y estructura molecular. De esta manera, la cantidad de fármaco que alcanza su sitio blanco puede ser una pequeña fracción de la dosis administrada. La acumulación del fármaco en sitios no deseados puede conducir a reacciones adversas y efectos indeseables (E. Alleman, 1993). Por esto uno de los principales objetivos en el diseño de sistemas de liberación de fármacos es controlar la liberación del agente farmacológico en su sitio de acción a una velocidad apropiada. Así el desarrollo de nuevos sistemas en diferentes formas y tamaños, puede ayudar a alcanzar esta meta (J. Kreuter, 1994). Entre los sistemas que más prometen para alcanzar este objetivo son los sistemas coloidales de liberación del fármaco.

Algunos de los sistemas coloidales de liberación incluyen: a los liposomas, niosomas, nanopartículas, y microemulsiones. Todos ellos son muy similares en su tamaño, forma y modo de administración y por esta razón pueden ser alternativas viables. La gran ventaja de los liposomas es que sus principales componentes son la lecitina y en muchos casos el colesterol, compuestos que comúnmente se encuentran en el organismo y consecuentemente tienen una buena bioaceptabilidad. Sin embargo, debido a los problemas de estabilidad del fármaco, rápida liberación del mismo y su deficiente estabilidad al almacenarlos, el desarrollo de liposomas hasta ahora ha sido limitado (E. Alleman, 1993). Con el fin de resolver estos problemas, la producción de nanopartículas (partículas de tamaño nanométrico) se ha investigado desde la década de los setenta.

Las nanopartículas (NP) pueden ser definidas como partículas sólidas, que contienen un principio activo, y pueden ser producidas por medios químicos o mecánicos, en función de tamaño se toma como límites 1-1000 nm (1  $\mu\text{m}$ ), aunque el rango generalmente obtenido sea de 100-500 nm. Las nanopartículas es el nombre colectivo para las nanoesferas y nanocápsulas. De acuerdo con la tecnología empleada en su preparación, las nanoesferas constan de una estructura tipo matriz, en donde el fármaco queda adsorbido o disperso en la matriz. Mientras las nanocápsulas tienen una concha de polímero y en el interior un corazón líquido, en este caso, el fármaco es usualmente disuelto en el corazón interno, pero también puede ser adsorbido a su superficie. Esto se puede ver en la Figura 43.

NANOESEFERAS



NANOCÁPSULAS

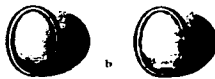


Fig. 43 Diferencia estructural entre nanoesferas (a) y nanocápsulas (b)

Comparadas con otros transportadores coloidales, las nanopartículas presentan alta estabilidad al estar en contacto con fluidos biológicos y por su naturaleza polimérica pueden liberar el fármaco de manera controlada (M. T. Peracchia, 2000), por eso han sido propuestas como sistemas de liberación de fármacos para diferentes rutas de administración, así como también, para diferentes principios activos como; agentes anticancerígenos, antiinflamatorios, péptidos, oligonucleótidos, etc. (C. Vahutier, 2000)

Las nanoesferas y nanocápsulas, pueden ser preparadas por métodos que involucran una polimerización de monómeros dispersos, o dispersiones de polímeros preformados, a partir de macromoléculas naturales.

#### **4.1 NANOPARTÍCULAS PREPARADAS POR REACCIONES DE POLIMERIZACIÓN**

Muchos de los métodos de preparación de nanopartículas basados en la polimerización de monómeros, consisten en introducir un monómero dentro de la fase dispersa de una emulsión o una microemulsión inversa. Las reacciones de polimerización en estos sistemas toman lugar en dos fases. Una fase de nucleación seguida por un crecimiento de la fase (P. Couvreur y col., 1994).

##### **4.1.1 NANOPARTÍCULAS DE POLIACRILAMIDA**

El primer reporte sobre nanopartículas para aplicación farmacéutica fue realizado por Birrenbach (E. Alleman, 1993, P. Couvreur y col., 1994). Estas partículas consisten en un entrecruzamiento de poli(acrilamida) y fueron preparadas por polimerización de acrilamida y N, N'-metileno-bis-acrilamida, en una microemulsión inversa. La polimerización se llevo a cabo por iniciadores químicos o radiación  $\gamma$  (J. Kreuter, 1994). El método requiere de grandes cantidades de solventes orgánicos como fase externa (tolueno, hexano, cloroformo), surfactantes aniónicos y un inductor de la polimerización, como por ejemplo; un iniciador químico (peroxodisulfato de amonio) o físico (radiación  $\gamma$ ). Para su purificación es necesario eliminar los solventes, el surfactante y el iniciador químico (sí es el caso). Debido a su naturaleza no biodegradable y a la dificultad de su elaboración, las nanopartículas de poli(acrilamida) han perdido interés.

##### **4.1.2 NANOPARTÍCULAS DE POLIALQUILMETACRILATO**

El método usado esta basado en el método original de Birrenbach en 1976 (J. Kreuter, 1976). Solo que en este caso las nanopartículas son preparadas por dispersión-polimerización de metacrilatos en un medio acuoso, evitando el uso de grandes cantidades de solventes orgánicos. El fármaco puede ser incorporado en el medio de polimerización o por adsorción en la nanopartícula previamente polimerizada. Los monómeros son directamente disueltos en agua y la polimerización es generalmente llevada a cabo en presencia de un surfactante aniónico, el cual es opcional (J. Kreuter, 1983, E. Alleman, 1993). El inicio de la polimerización es conseguido ya sea por radiación  $\gamma$ , o por inducción química (persulfato de potasio). Se tienen dos desventajas, primero la polimerización

necesita un iniciador físico o químico potencialmente tóxico y segundo las nanopartículas obtenidas no son biodegradables.

#### **4.1.3 NANOPARTÍCULAS DE POLIALQUILCIANOACRILATO**

El método usado es el de emulsión polimerización, en la cual las gotas de monómero insoluble en agua son emulsificadas en fase acuosa (M. S. El-Samaly y col., 1986). Una polimerización aniónica toma lugar e inicia de manera espontánea por los iones hidróxido presentes en el agua. La velocidad de la polimerización es dependiente del pH del medio y generalmente las partículas son preparadas en medio ácido para reducir la velocidad (HCl 0.001-0.01 M, ácido cítrico 0.005-0.1 M, o ácido fosfórico 0.001-0.01 M) (G. Puglisi y col., 1995). Usualmente la emulsión es estabilizada por surfactantes no iónicos, tales como: el poloxamer 188, polisorbato 20 o por un estabilizador estérico como el dextran 70 (R. H. Müller y col., 1992). El tamaño de las nanopartículas generalmente es alrededor de 200 nm, pero puede reducirse a 30 nm incrementando el pH del medio de polimerización y la concentración del surfactante (N. Al Khouri y col., 1986). Las ventajas más significativas de los alquicianoacrilatos (ACA), por encima de otros derivados acrílicos, esta en la simplicidad del proceso de polimerización y la biodegradabilidad del polímero obtenido (M. Fresta y col., 1996).

#### **4.1.4 NANOPARTÍCULAS DE POLIGLUTARALDEHÍDO**

Las nanopartículas de poliglutaraldehído son producidas por polimerización del monómero en medio acuoso a pH alcalino, el tamaño generalmente obtenido fluctúa de 300 nm a 500 nm. El mecanismo es una policondensación aldehídica. Se requiere la presencia de un estabilizador (Dextrán) y una concentración específica de oxígeno (J. Kreuter, 1994).

#### **4.2 NANOPARTÍCULAS PREPARADAS POR DISPERSIÓN DE POLÍMEROS PREFORMADOS**

Las nanopartículas preparadas por método de polimerización pueden contener monómeros tóxicos sin reaccionar. Para evitar este problema las técnicas de preparación que utilizan macromoléculas naturales purificadas o polímeros sintéticos preformados se han venido desarrollando durante las últimas décadas.

Los métodos para preparar NP a partir de polímeros preformados pueden ser clasificados en cuatro categorías: emulsificación- evaporación, desplazamiento de solvente, "salting-out", emulsificación-difusión.

#### **4.2.1 EMULSIFICACIÓN-EVAPORACIÓN**

Este método esta basado en el procedimiento tradicional para la preparación de pseudolátexes o látexes artificiales, en el cual el polímero y el fármaco son disueltos en un solvente orgánico insoluble en el agua y emulsificado en fase acuosa la cual contiene un surfactante. La emulsión es expuesta a fuentes de alta energía como ultrasonificación, y homogenizadores de alta presión, para reducir el tamaño del glóbulo. Con la subsiguiente eliminación del solvente orgánico por calentamiento, vacío o ambos, resultando en la

formación de una fina dispersión de nanoesféricas. La etapa de homogenización es la responsable de obtener partículas submicrónicas. Desgraciadamente la mayoría de los solventes utilizados tienen como desventaja su toxicidad y por lo tanto el uso de ésta técnica puede ser limitado sobre todo pensando en una vía parenteral. Como agente estabilizador puede usarse polivinilalcohol (PVAL) o albúmina, aunque el primero es uno de los pocos estabilizadores que evitan la agregación de NP su uso está restringido para ser usado en vías parenterales. La albúmina ha sido propuesta como sustituto del PVAL, la evaporación del solvente aparentemente no daña sus propiedades, sin embargo, su pureza y fuente de obtención son aspectos que pueden limitar su utilización.

#### **4.2.2 DESPLAZAMIENTO DEL SOLVENTE**

En este proceso el polímero, fármaco y opcionalmente un estabilizador lipofílico son disueltos en un solvente parcialmente miscible con el agua, tal como, la acetona o etanol. Esta solución es adicionada a una solución acuosa que contiene un estabilizador como el PVA o poloxamer 188 bajo agitación magnética. Las NP son formadas instantáneamente por una difusión rápida del solvente, el cual es eliminado de la suspensión por presión reducida. El mecanismo de formación de NP por esta técnica se explica por la turbulencia generada durante el desplazamiento del solvente. Una violenta difusión es observada debido a la mutua miscibilidad entre los solventes. Las gotas del solvente probablemente de tamaño nanométrico son expulsadas desde la interfase. Estas gotas son rápidamente estabilizadas por el agente estabilizador hasta que la difusión del solvente se ha completado y la agregación del polímero ha concluido. El uso de esta técnica está limitado a solventes parcialmente miscibles al agua en las cuales la velocidad de difusión es suficiente para producir emulsificación espontánea.

#### **4.2.3 "SALTING-OUT"**

Este método está basado en la separación de un solvente miscible al agua desde una solución acuosa vía "salting-out". La acetona es el solvente generalmente elegido por sus propiedades de solubilidad y su conocida separación de soluciones acuosas por "salting-out" con electrolitos. En esta técnica el polímero y el fármaco son disueltos en acetona, solución que es emulsificada bajo agitación mecánica vigorosa en el gel acuoso que contienen el agente "salting-out" y un estabilizador coloidal. Esta emulsión aceite/agua es diluida con suficiente cantidad de agua para incrementar la difusión de la acetona en la fase acuosa, así se induce la formación de NP, el solvente y el agente "salting-out" son eliminados por filtración tangencial. Aunque el mecanismo de formación de NP no ha sido propuesto este tiene cierta semejanza al observado por el método de desplazamiento de solvente. En tal caso la difusión de acetona desde las gotículas durante la etapa de difusión genera turbulencia interfacial y la agregación del polímero en forma de NP.

La mayor ventaja de esta técnica es: a) la posible incorporación de grandes cantidades de polímero y fármaco, b) se obtiene excelente rendimiento, c) fácil escalamiento. Por otro lado la técnica está limitada a: 1) fármacos solubles en acetona, 2) estabilizadores solubles y compatibles con soluciones acuosas saturadas además de que no deben coacervar en presencia de solventes, 3) agentes salting-out ( $MgCl_2$ ,  $NaCl$ ) que permiten la separación de

la fase sin precipitación los cuales representan un papel importante en la eficacia del encapsulamiento del fármaco.

#### **4.2.4 EMULSIFICACIÓN-DIFUSIÓN**

Este método puede ser considerado parecido al procedimiento "salting out", pero evita el uso de sales y, por consiguiente, disminuye el número de etapas de purificación. El proceso involucra la formación de una emulsión aceite/agua entre una solución del polímero en un solvente parcialmente soluble en agua y una fase acuosa que contiene un estabilizador. La adición subsiguiente de agua al sistema causa que el solvente difunda hacia la fase externa, dando como resultado la agregación del polímero en forma de NP, un punto importante es que el solvente debe ser previamente saturado en agua para asegurar el equilibrio termodinámico inicial entre ambos líquidos. Dependiendo del punto de ebullición del solvente este puede ser eliminado por destilación o filtración tangencial. El fenómeno de formación de NP por este método no ha sido enteramente explicado. Sin embargo se sugiere que las NP son formadas debido a una inestabilidad producida debida a el transporte del solvente, por un mecanismo similar al usado para explicar el proceso de emulsificación espontánea. La idea básica es que la difusión del solvente desde los glóbulos, acarrea moléculas dentro de la fase acuosa formando regiones locales de supersaturación, creando nuevos glóbulos o agregados de polímero (no totalmente desolvatado). La estabilización de estas "proto-NP" por la presencia de estabilizador es muy importante para evitar su coalescencia y formación de aglomerados.

Esta técnica presenta algunas ventajas tales como: 1) uso de solventes aceptados farmacéuticamente, 2) no necesita etapas de homogeneización como ultrasonificación, 3) hay una alta producción, 4) fácil escalamiento, 5) rápida emulsificación. Dos desventajas hay que mencionar, primero se necesita eliminar grandes volúmenes de agua de la suspensión y la probable partición entre el fármaco y la fase externa acuosa durante la emulsificación (D. Quintanar-Guerrero, 1997).

### **4.3 NANOPARTÍCULAS PREPARADAS A PARTIR DE MACROMOLÉCULAS NATURALES**

#### **4.3.1 NANOPARTÍCULAS DE ALBÚMINA PRODUCIDAS POR DESNATURALIZACIÓN A ALTAS TEMPERATURAS**

El primer proceso y más importante en su producción fue realizado por Zolle y colaboradores (J. Kreuter, 1983), además de Schefeld y colaboradores (P. Couvreur y col., 1994). Este proceso de basa en el calentamiento de una emulsión agua/aceite, conteniendo pequeñas gotas de solución acuosa de albúmina, lo cual induce la desnaturalización de la proteína produciendo NP. En este proceso tanto la albúmina como el fármaco son disueltos o suspendidos en agua. Esta fase acuosa es emulsionada usando agitación mecánica o ultrasonificación, se debe alcanzar una temperatura elevada entre 100 a 180 °C durante 10 minutos, en este tiempo la albúmina es desnaturalizada y se forman NP. Después de este tiempo la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente bajo agitación constante las partículas pueden ser separadas con precipitación con éter. Se centrifugan y lavan de dos a tres veces con éter. El tamaño de NP oscila entre 400 – 800 nm. Sin embargo, este proceso



de desnaturalización es únicamente aplicable a fármacos que no son termosensibles (J. Kreuter, 1983; P. Couvreur, 1994). Por esta razón se han propuesto métodos en los cuales se hace uso de las propiedades de desolvatación/resolvatación de las proteínas.

#### **4.3.2 NANOPARTÍCULAS PRODUCIDAS POR DESOLVATACIÓN DE MACROMOLÉCULAS**

Con el fin de resolver el problema del uso de grandes cantidades de solventes orgánicos utilizados en los métodos anteriores. Se propuso reemplazar la desnaturalización por calentamiento de la Albúmina, por un entrecruzamiento de las macromoléculas con Formaldehído o 2,3-butadienona a temperatura ambiente (E. Alleman y col., 1992).

Las macromoléculas pueden ser desolvatadas por cambio de carga, pH, o por adición de un agente desolvatante, causando el llamado fenómeno de "salting-out". de esta desolvatación resulta una precipitación de las NP o formación de un coacervado. Consecuentemente la desolvatación produce la formación de una nueva fase. Tanto los efectos de precipitación y coacervación, pueden ser considerados parte del área general de solubilidad y equilibrio de fases. Antes que la separación de fases ocurra, hay un cambio conformacional de la macromolécula: en una solución diluida la macromolécula es sujeta de acción osmótica del solvente que la rodea, el cual tiende a hincharla. Así el solvente tiene la capacidad de hinchar la molécula. La adición de un agente desolvatante revierte este proceso y el diámetro de las moléculas enrolladas se hace aun menor. Después de un cierto grado de desolvatación las moléculas existen en forma de agregados. Entonces cuando se ha desolvatado lo suficiente, ocurre una separación de fases.

La formación de estas macromoléculas enrolladas puede ser monitoreada por medición de la turbidez, las soluciones de macromoléculas siempre inducen una ligera turbidez conocida como el efecto Tyndal. La adición de agente desolvatante en un principio disminuye la turbidez debido a la disminución en el tamaño de las macromoléculas y probablemente debido al efecto de dilución del solvente. La separación de fases ocurre después de la adición de cantidades suficientes de agente desolvatante, lo cual coincide con el rápido aumento de la turbidez. El enrollamiento de las macromoléculas puede ser encontrado fácilmente por el incremento de la turbidez.

La desolvatación de gelatina por ejemplo; se puede lograr con etanol o sulfato de sodio. La elección de un agente desolvatante depende principalmente del fármaco a encapsular en las NP en algunos casos un surfactante, como el polisorbato 20 o polisorbato 80 puede usarse para solubilizar ciertos fármacos. El surfactante también facilita la redispersión del producto final liofilizado. La adición de un agente desolvatante a la solución de Gelatina induce modificaciones progresivas a la estructura primaria de la proteína, con un ligero incremento de las fracciones hidrofóbicas (P. Couvreur y col., 1994). Después las partículas son endurecidas por un entrecruzamiento químico, realizado por un aldehído, como el formaldehído o el glutaraldehído. Este proceso tiene la ventaja de producir NP directamente en suspensión en medio acuoso, pero esta limitado debido al uso de compuestos potencialmente tóxicos como el glutaraldehído y los agentes desolvatantes.

La producción de NP de albúmina sérica humana requiere ligeras modificaciones al procedimiento para NP de gelatina. Su desolvatación puede lograrse con sulfato de amonio. La desolvatación con etanol es menos favorable y puede causar la formación de grandes agregados (J. Kreuter, 1983). El proceso de entrecruzamiento puede realizarse con glutaraldehído (C. Weber y col., 2000).

En los últimos años la gelatina entrecruzada con D, L-gliceraldehído se propuso como un nuevo material para aplicación farmacéutica. El uso de este aldehído fue sugerido para cubrir la restricción de uso de las proteínas entrecruzadas por agentes generalmente tóxicos. De hecho el D, L-gliceraldehído puede ser considerado un agente no tóxico (DL<sub>50</sub> i.p. en ratas es 2000 mg/Kg). Sin embargo, la forma "D" de este aldehído es fosforilada por la triosequinas en el humano, formando D-gliceraldehído-3-fosfato, el cual entra en el ciclo de la glicólisis.

El método para la formación de estas partículas es una emulsión agua/aceite con aceite de algodón precalentado a 60°C y una solución acuosa de gelatina a 60°C, bajo agitación magnética se logra la emulsificación, luego por medio de un baño de hielo se reduce la temperatura hasta 5°C para solidificar la gelatina y eliminar el aceite por medio de acetona preenfriada a 5°C y por filtración a fin de obtener la micropartículas, las cuales son resuspendidas en una solución acetona-agua 40:20, con D, L-gliceraldehído 0.5 – 2 % p/v manteniendo la agitación a 800 rpm por un periodo máximo de 24 hr., posteriormente se lava con acetona preenfriada a 5°C se filtran las NP para secar al vacío por 24 hr. (M. A. Vandelli y col., 2001). La reacción de D, L-gliceraldehído con las proteínas envuelve grupos reactivos de las mismas, como los grupos aminos.

#### **4.4 NANOPARTÍCULAS POR GELIFICACIÓN DE ALGINATO**

El alginato ha sido propuesto para la preparación de NP, es un polisacárido lineal con enlaces 1,4' de residuos de ácido D-manurónico y ácido-L-gulorónico, como bloques de las mismas unidades o como una secuencia aleatoria de estos azúcares. Los bloques de ácido gulorónico forman una estructura rígida. Dos secuencias hacen un arreglo "caja de huevo" cuando entran en contacto con iones de calcio, formando una estructura ordenada de gel en un ambiente acuoso, debido al arreglo espacial de sus bloques de guluronatos y sus átomos de oxígeno en los grupos hidroxilo y carboxilo (A. Kikuchi y col., 1997). La adición de poli-*l*-lisina produce la formación de agregados de polímero, esto probablemente debido a la habilidad del alginato para formar complejos estables con polielectrolitos como las poliaminas. La interacción entre la poli-*l*-lisina y al alginato toma lugar en los residuos manurónicos (M. Rajaoarivony y col., 1993).

Leomonic y colaboradores (1998) propusieron un método para preparar microesferas de alginato usando, además, hidroxipropilmetilcelulosa HPMC (5%) la cual se ha visto produce superficies más lisas que aquellas de alginato puro, se adiciona una solución de cloruro de sodio (8%) a la dispersión y alcohol isopropílico para endurecer las microesferas formadas. Estas se recolectan por filtración y son lavadas con alcohol isopropílico y finalmente secadas por 2 hr. a 37°C, para disminuir aun más la talla de partícula se puede utilizar tween 85, PVAL o pluronic F68.

La preparación de microesféricas de alginato tiene sus ventajas, debido a que posee propiedades mucoadhesivas, incrementando el contacto con el epitelio de absorción, además de ser biodegradables y no causar respuestas humorales.

#### **4.5 PREPARACIÓN DE MICROESFÉRAS SIN EL USO DE SOLVENTES ORGÁNICOS**

Recientemente se ha propuesto un nuevo método de preparación de micropartículas de hidrogeles basadas en la inmiscibilidad polímero-polímero en una emulsión completamente acuosa. Esta inmiscibilidad polímero acuosa ocurre con muchas combinaciones de polímeros solubles en agua como dextran, polietilenglicol, PVAL, polivinilpirrolidona, gelatina, almidón soluble, ficoll. Los polímeros están en solución pero se separan en dos fases acuosas encima de una cierta concentración. Después de la emulsificación el polímero en la fase dispersa puede ser entrecruzado para formar una micropartícula con un carácter de microgel.

Las microesféricas de gelatina fueron obtenidas colocando una solución de gelatina (20% p/p) en una solución de polivinilpirrolidona (15 %) a 60°C en un tubo de 10 ml. La solución se emulsifica con vortex por 15 minutos y subsecuentemente se ponen por 15 minutos a 60 °C. La ventaja clara es la no-utilización de solventes orgánicos (O. Franssen y col., 1998).

## 5. HIDROCOLOIDES

*En toda adversidad, busca el beneficio que se pueda sacar de ella. Incluso de las malas experiencias se puede sacar algo bueno, para tantas que busques.*

*Eric V. Capage*

### 5.1 HIDROCOLOIDES

Los hidrocoloides son polímeros hidrofílicos, de origen vegetal, animal microbiano o sintético, que generalmente contienen grupos hidroxilo y pueden ser polielectrolitos. Entre sus propiedades destacan la viscosidad y el enlazamiento de agua, además de estabilizar emulsiones y mejorar las propiedades organolépticas. En la industria alimentaria destacan el alginato, la carragenina, carboximetilcelulosa, celulosa, etc. Cada uno de estos hidrocoloides consiste de mezclas similares, pero no idénticas de moléculas y de diferentes fuentes, métodos de preparación, proceso térmico, contenido de sales, pH y temperatura, todos estos factores afectan las propiedades físicas que exhiben. La descripción de los hidrocoloides presenta estructuras idealizadas, pero se tiene que recordar que la mayoría son productos naturales, por lo tanto difieren en pesos moleculares y una molécula no es probable que sea conformacionalmente idéntica o siempre estructuralmente idéntica (excepto la Celulosa) a cualquier otra.

Todos los hidrocoloides interactúan con el agua, reduciendo así su difusión y estabilizando su presencia. Generalmente los hidrocoloides neutros son menos solubles mientras que los polielectrolitos son más solubles. El agua puede estar unida específicamente a través de puentes de hidrógeno o dentro de la estructura pero contenida en vacíos intermoleculares e intramoleculares. Las interacciones de los hidrocoloides y el agua dependen de los puentes de hidrógeno y por lo tanto de la temperatura y presión en la misma forma como la formación de agua agrupada. Similarmente hay un equilibrio reversible entre la pérdida de entropía y la ganancia de entalpía, pero el proceso puede ser cinéticamente limitado y una red óptima puede nunca alcanzarse. Los hidrocoloides pueden exhibir un amplio rango de conformaciones en solución como las uniones a lo largo de las cadenas poliméricas pueden rotar relativamente libres. La gran conformación rígida de los hidrocoloides presenta esencialmente superficies estáticas ayudando a la extensa estructura rodeada de agua. El agua enlazada afecta su textura, su comportamiento mecánico, previene la sinéresis y puede tener beneficios económicos.

Los hidrocoloides despliegan tanto una conducta elástica como viscosa donde la elasticidad se presenta cuando los polímeros se enredan y son incapaces de desenredarse para permitir el flujo. Las mezclas de hidrocoloides pueden actuar de manera sinérgica, asociando una precipitación, formación de geles o sistemas bifásicos incompatibles, tal confinamiento de fases afecta tanto la viscosidad como la elasticidad. Las propiedades de los hidrocoloides se pueden deber a sus características estructurales y su forma de interactuar con el agua. Por ejemplo: <http://www.martinchaplin.binternet.co.uk> (2001)

- a. Los hidrocoloides gelifican cuando los puentes de hidrógeno intermoleculares o intramoleculares son favorecidos sobre los puentes de hidrógeno con el agua cubriendo una amplia superficie. Principalmente los hidrocoloides exhiben un delicado balance

- entre la hidrofobicidad e hidrofiliidad. Los hidrocoloideos tienden a enredarse a altas concentraciones y moléculas similares pueden ser capaces de envolverse alrededor unas a otras (formando zonas helicoidales) sin pérdida de puentes de hidrógeno, pero reduciendo la heterogeneidad conformacional y minimizando la superficie hidrofóbica en contacto, siendo más favorable energéticamente. En tales circunstancias un número mínimo de uniones deben formarse para cubrir el efecto de la entropía y formar uniones más estables.
- b. Los hidrocoloideos estabilizan emulsiones incrementando la viscosidad pero también pueden actuar como emulsificadores, donde su capacidad de emulsificar es atribuida a sus fracciones proteicas. En particular la interacción electrostática entre los hidrocoloideos iónicos y las proteínas pueden formar una marcada habilidad de emulsificación con considerable estabilidad a un pH y fuerza iónica apropiados.
  - c. Las mezclas de hidrocoloideos pueden evitar autoagregación a altas concentraciones debido a su heterogeneidad estructural, la cual permite la solubilidad sin permitir la cristalización.
  - d. El tamaño de partícula de los hidrocoloideos y su distribución son parámetros importantes en su velocidad de hidratación y habilidad de emulsificación.
  - e. Los hidrocoloideos cargados negativamente cambian sus características estructurales con contraciones.
  - f. Las características físicas pueden ser controladas termodinámica o cinéticamente dependiendo de la concentración. En particular esto puede cambiar con el tiempo de una manera oscilatoria o monotónica.
  - g. Conforme mas puentes de hidrógeno se forman intramolecularmente los hidrocoloideos son mas hidrofobicos y esto puede cambiar la ubicación local del agua.
  - h. En el estado vítreo, los cambios conformacionales son severamente inhibidos, pero el agua de los hidrocoloideos puede actuar como plastificante (permitiendo movimiento molecular) reduciendo la temperatura de transición vítrea por rompimiento intramolecular de los puentes de hidrógeno.

## **5.2 CARBOHIDRATOS COMO LIGANTES: EQUILIBRIO DE COORDINACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS**

Es importante la comprensión de la formación de los complejos metálicos formados con carbohidratos ya que el alginato es un carbohidrato. Aunque la interacción entre los carbohidratos, sus derivados con los iones metálicos se ha investigado desde el comienzo del último siglo, el campo de los complejos tipo azúcares continúan sin explorar. Una de las razones de esto es que la caracterización cuantitativa de los equilibrios de coordinación de iones metálicos con polialcoholes y otros ligandos tipo azúcar, involucran únicamente átomos donadores de oxígeno aldehídos (o cetonas) y alcoholes, haciéndolo difícil debido a la baja estabilidad de los complejos en soluciones acuosas ácidas o neutras. La baja densidad electrónica sobre estos donadores de oxígeno causan, que no sustituyan realmente las moléculas de agua enlazada en la primera esfera de coordinación de los iones metálicos. Con el incremento del pH, sin embargo, la hidrólisis de algunos iones metálicos previene la coordinación de ligandos orgánicos, así la formación de complejos puede únicamente esperarse en soluciones fuertemente alcalinas, después de la desprotonación de grupos hidroxialcohólicos. El hecho que en soluciones de carbohidratos, las especies están en equilibrio conformacional y anomérico, y los isómeros interactúan en diferentes formas con

los iones metálicos hacen los estudios más complicados. Algún cambio por encima del equilibrio debido a la coordinación de iones metálicos, produce variaciones en la fracción de los isómeros teniendo secuencias adecuadas de grupos hidroxialcohólicos en la concentración total del ligando, influirá también en la estabilidad del complejo.

En solución acuosa, los complejos de carbohidratos se forman debido al desplazamiento de moléculas de agua comenzando en la primera esfera de coordinación de cationes por los grupos hidroxialcohólicos. Las moléculas de agua solvatan mucho mejor los cationes que los alcoholes monohídricos o dioles, estos últimos no pueden formar complejos estables con cationes en soluciones acuosas neutras. Ellos pueden únicamente formar complejos en estado sólido. La regla general es que los ciclitoles o azúcares en forma de piranosas -en conformación de silla- contienen una secuencia axial-ecuatorial-axial (*ax-ec-ax*) de tres grupos hidroxí adyacentes o grupos hidroxí triaxiales 1,3,5 (*ax-ax-ax*), o en la forma furanosa con tres grupos adyacentes hidroxí en arreglo *cis-cis* es el mejor ligando coordinado. Los posibles sitios de coordinación se muestran en la Figura 44. Los alditoles de cadena abierta y carbohidratos con arreglos *threo-threo* de los grupos hidroxí forman complejos más estables que aquellos con arreglo *erythro*. Todos los ligandos mencionados forman complejos 1:1 con cationes metálicos en solventes hidrofílicos, dando prueba directa de la coordinación de los átomos de oxígeno de los grupos hidroxí-alcohólicos no desprotonados. La relativa baja estabilidad de los complejos refleja la baja habilidad donadora de tales oxígenos.

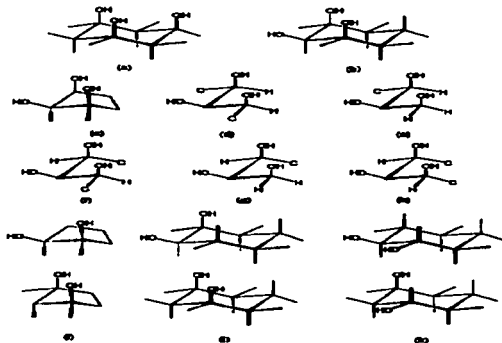


Fig. 44 Posibles arreglos estéricos de los grupos hidroxí-alcohólicos para la formación de complejos metálicos en orden decreciente de la habilidad de enlazar el ion metálico: 1,3,5-*ax-ax-ax* triol (a), y 1,2,3-*ax-ec-ax* triol (b) sobre anillos de seis miembros; *cis-cis*-triol sobre un anillo de cinco miembros (c); acíclico *threo-threo*-triol (d); acíclico *threo*-diol adyacente a un grupo hidroxí primario (e); acíclico *erythro-threo*-diol (f); acíclico *erythro*-diol adyacente a un grupo hidroxí primario (g); acíclico *erythro-erythro*-triol (h); *cis*-diol sobre un anillo de cinco miembros (i) y *cis*- (j) y *trans*- (k) dioles sobre anillos de seis miembros (B. Gyurcsik and col., 2000)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN.

El tamaño del catión es uno de los factores importantes en la formación del complejo. Mientras las configuraciones mencionadas despliegan diferentes geometrías con tres átomos de oxígeno cerca de 295 pm, difieren en las direcciones relativas de los orbitales teniendo pares de electrones libres y en la habilidad para unirse con los átomos de oxígeno más cercanos. Además, los sitios *ax-ec-ax* ofrecen dos anillos de cinco miembros y uno de seis miembros quelantes, mientras que los sitios *ax-ax-ax* ofrecen tres anillos de seis miembros quelantes. Estas diferencias pueden dejar diferentes complejaciones de los iones metálicos con diferente radio iónico. Los sitios *ax-ec-ax* únicamente coordinan cationes que tienen radio iónico >80 pm. El sitio triaxial, encontrado en un *cis*-inositol, prefieren cationes que tienen radio iónico  $\approx$  60 pm, pero <100 pm

Los grupos donadores pueden ser carboxil, amino, tilo, fosfato u otros grupos. En el equilibrio de tales sistemas complejos de diferentes estados de protonación a menudo son detectables. Después de la desprotonación de uno o más grupos hidroxialcohólicos, los complejos de metales de transición tienen carácter aniónico, y son generalmente muy estables. Un esquema general de ionización para los iones metálicos promueve la desprotonación de grupos hidroxialcohólicos. En algunos casos la formación de varias cantidades de alcoholoxo o hidroxoxo pueden llevar a especies dimericas. Los ligandos con grupos donadores de anclaje usualmente compiten con el proceso de hidrólisis de los iones metálicos de transición y los mantienen en solución en un amplio rango de pH, pero los complejos hidroxoxo son también comunes entre las especies formadas. Todos estos hechos permiten monitorear el equilibrio por medio de simples titulaciones potenciométricas. Se requiere de la combinación de las curvas de distribución de especies obtenidas de esta forma, con medidas espectroscópicas que permita conseguir información estructural para complejos individuales. Las medidas espectroscópicas pueden también ayudar en la evaluación del equilibrio micro y conformacional.

## **5.2.1 GRUPOS DE METALES**

### **5.2.1.1 Grupo II (Alcalinotérreos)**

Los azúcares simples forman aductos de baja estabilidad con iones metálicos alcalino térreos. El calcio II es claramente el más estudiado de este grupo y se ha encontrado que enlaza en el sitio *ax-ec-ax* del ligando. Se ha observado que el calcio II induce cambios conformacionales. La vasta mayoría de los estudios realizados han sido en estado sólido, los complejos se han caracterizado por espectroscopia de FTIR. El Calcio II y Mg II han mostrado que únicamente se unen a los  $\alpha$ -anómeros de D-glucosa (Glc). El Calcio II, Sr II, y Ba II forman octacoordinados, mientras que el Mg II forma complejos hexacoordinados con el ácido D-glucopiranosidurónico (GlupA). Los tres ligandos que completan la esfera de coordinación, fueron enlazados de diferente forma: uno coordinado por el carboxilato C(5)-OH, el segundo por el carboxilato C(4)-OH y el tercero por dos grupos hidroxilo adyacentes.

Estudios de rayos X han demostrado que los iones de calcio se coordinan exclusivamente a las cadenas abiertas del ácido D-lactobionico (LacbA) vía carboxilato y grupos hidroxialcohólicos no desprotonados, similarmente a los complejos con el ácido gluconico

(GlcA), pero las distancias Ca...O están entre 242-252 pm. Una interesante característica de los cationes alcalinos que contienen complejos del LacbA es que los iones metálicos coordinan tanto a los residuos de gluconato y galactosa del ligando, incrementando la posibilidad de puentes de hidrogeno intramoleculares. Por ejemplo, los metales del grupo (II) enlazan exclusivamente a través de grupos hidroxialcohólicos al Taci (1,3,5-triamino-1, 3,5-trideoxy-cis-inositol) en los complejos bis, mostrando también un octaedro regular para Mg (II), mientras el número de coordinación de 8 para Ca (II) y 9 para Sr (II) se alcanza por la coordinación adicional de dos y tres moléculas de agua respectivamente.

Muchas interacciones fuertes pueden esperarse de estos iones metálicos y las moléculas polifuncionales. Se ha mostrado una comparación de constantes de estabilidad de diferentes iones metálicos de acuerdo a esta secuencia:  $K^+ < Ag^+ < Ca^{2+} < Cu^{2+}$  (B. Gyurcsik y col., 2000).

### 5.3 ALGINATO

El alginato fue descubierto por E.C.C. Stanford en 1881, mientras investigaba el uso de los productos de las algas marinas. El desarrollo el proceso de extracción álcali de un material viscoso, "algin" de las algas y después lo precipitó usando un ácido mineral. El algin fue aislado 15 años después por Krefting. En 1929, la producción comercial de algin fue iniciada por Kelco. Co. en California. En 1934 se uso por primera vez el alginato como aditivo de alimentos (como un estabilizador de helados). En 1944 el alginato de propilen glicol se desarrollo y se produjo comercialmente (A. Nussinovitch, 1997).

Los alginatos son un grupo de polisacáridos naturales, extraidos del alga marrón (y difieren de la carragenina y el agar los cuales son extraidos de la alga roja). De las especies principales de las algas marrón, las mas ampliamente usadas son la *Laminaria hyperborea*, *Macrocystis pyrifera* y *Ascophyllum nodosum*.

#### 5.3.1 ESTRUCTURA

Standford (A. Nussinovitch, 1997) propuso que el alginato era un material con la formula  $C_{76}H_{76}O_{22}(NH_2)_2$ , sin embargo, con métodos modernos se demostró que el producto puro estaba libre de nitrógeno. Y hasta 1950 se pensaba que el ácido alginico era un polimero anhidro-1-4-β-D-manurónico y solo hasta 1960 fue que se demostró que también estaba presente el ácido L-gulurónico dentro de su estructura como se muestra en la Figura 45.

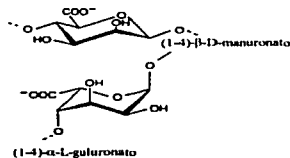


Fig. 45 Unidades de monómero del alginato (A. Nussinovitch y col., 1997)



El ácido alginico es un copolímero lineal compuesto de ácido D-manurónico (M) y ácido l-gulurónico (G). Las regiones pueden consistir de una unidad, o ambos monómeros en secuencia alternada, esto es bloques M y G o bloques heteropoliméricos MG respectivamente como se ve en la Figura 46.

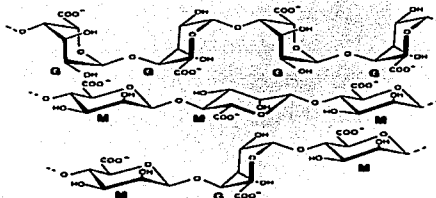


Fig. 46 Tipo de bloques en el alginato (A. Nussinovitch y col., 1997)

Los monómeros tienden a asentarse en una estructura energéticamente favorable en la cadena del polímero. Para la secuencia G-G en conformación de silla el  $^4C_4$  está unido por un enlace glicosídico  $\alpha(1-4)$ . Para la secuencia M-M en conformación de silla el  $^4C_1$  están unidas por un enlace glicosídico  $\beta(1-4)$ . Los grupos carboxílicos son los responsables de un enlace glicosídico ecuatorial-ecuatorial en M-M, un enlace glicosídico axial-axial en G-G y un enlace glicosídico ecuatorial-axial en M-G. Las geometrías de M, G y los bloques alternados dependen de la forma particular de los monómeros y su modo de conexión en el polímero. Los bloques M tienen una forma de cinta amplia (flexible), los bloques G son como broches (rígidos) y las regiones de bloques MG son de rigidez promedio. El peso molecular, la proporción y arreglo de las unidades M y G afectan la conducta de un alginato en particular. La composición del porcentaje de M va del 61% en *M. pyrifera*, a 31% en *L. hyperborea*. El contenido de segmentos alternantes va desde 26,8% en *Laminaria* a 41,7% en *Macrocystis*. Los pesos moleculares de los alginatos disponibles comercialmente están en el rango de 32. 000 a 200. 000 correspondientes al grado de polimerización.

Las variables químicas y físicas que afectan las características de flujo de las soluciones de alginato incluyen la presencia de sales, agentes secuestrantes, cationes polivalentes, tamaño del polímero, temperatura, velocidad de corte, concentración de la goma en solución y la presencia de otros solventes no miscibles. La viscosidad de la solución está relacionada con el peso molecular, pero también está influida por el nivel de calcio residual del proceso de manufactura. Esta depende también de la temperatura (a temperatura más alta la viscosidad es menor), así como también de la depolimerización térmica es dependiente del tiempo, la temperatura y pH. El enfriar la solución de la goma incrementa la viscosidad pero nunca hay la formación un gel. Las soluciones congeladas de alginato después de ser descongeladas mantienen su viscosidad. La adición de alcoholes y glicoles (solventes miscibles al agua) incrementan la viscosidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El nivel de pH influye en las soluciones de alginato de manera diferente dependiendo del tipo de alginato usado. Las soluciones de alginato de sodio no son estables a pH por encima de 10, el PGA (ácido poliláctico-glicólico) es más estable a pH ácidos y el alginato de sodio precipita a  $\text{pH} < 3.5$ . Los agentes secuestrantes previenen la reacción del calcio con iones polivalentes en solución. La adición de agentes secuestrantes reduce la viscosidad comparando las mismas soluciones sin la adición de dichos agentes. Las sales monovalentes reducen la viscosidad de soluciones diluidas de alginato de sodio, el alginato se contrae conforme la fuerza iónica se incrementa. La viscosidad máxima es alcanzada cuando el nivel de sales es de 0.1N. Este efecto puede reducirse incrementando la concentración de la goma, manteniendo el nivel de calcio bajo. El efecto de las sales se pronuncia después de un largo periodo de almacenamiento y depende de la fuente de alginato, el grado de polimerización, concentración de la goma en solución y el carácter de la sal usada.

### **5.3.2 MECANISMO DE GELACIÓN DEL ALGINATO**

Los alginatos forman geles con un número de cationes divalentes. El calcio es el adecuado particularmente debido a su ausencia de toxicidad. El Bórax puede ser usado para producir geles para uso no alimenticio. Hasta ahora los geles son producidos por enlace iónico con iones de calcio y los dos grupos carboxilo adyacentes a las cadenas del polímero. Sin embargo, aunque estos enlaces son importantes para la gelificación, no son considerados energéticamente lo suficientemente favorables para dar cuenta de la gelificación de la goma. En los segmentos del poli-/guluronato (con longitud de cadenas de más de 20 residuos), incrementan el enlace de los iones de calcio presentes y un mecanismo de cooperaciones se ve envuelto en la gelificación. El entrecruzamiento toma lugar vía grupos carboxilo por valencias primarias, y vía grupos hidroxilo por valencias secundarias. Los enlaces coordinados se extienden a dos grupos hidroxilo cerca de una tercera unidad que puede estar en la misma cadena molecular o retener la forma enrollada de la macromolécula, o la unidad puede estar en otra cadena, lo cual resulta en la formación de una molécula más inmensa con una estructura tridimensional parecida a una red. Tales efectos no son observados para cadenas hechas de bloques M o bloques alternados. La formación y la fuerza del gel obtenida de un alginato, es por lo tanto, muy cercana a la relacionada con cantidad de bloques G, y la longitud media de bloques G. Un alto contenido de unidades G y bloques largos de G dan una reactividad del alginato con el calcio y un potencial de formación de un gel más fuerte. El grado de polimerización debe ser  $> 200$  para alcanzar una fuerza óptima del gel.

Un mecanismo por el cual una cavidad actúa como un sitio de enlace para los iones de calcio entre los dos residuos unidos diaxialmente forma una estructura tridimensional llamada "egg-box" en la cual el calcio interactúa con los grupos carboxilo y los átomos de oxígeno electronegativos de los grupos hidroxilo. La Figura 47 muestra la estructura tridimensional llamada "egg-box" (D. Lemoine y col., 1998)



Fig. 47 Modelo "egg-box" para la formación de un gel de Alginato

La gelación involucra la dimerización de la cadena y después la agregación de los dímeros. El gel de alginato es considerado un material semisólido, y las zonas de unión con las cuales los polímeros de alginato son enlazados representan el estado sólido. Después de la gelificación, las moléculas de agua quedan atrapadas físicamente por la matriz de alginato o la red pero retienen su habilidad de migrar. Esto tiene consecuencias muy importantes para varias aplicaciones. Al reaccionar el alginato de sodio con iones de calcio se producen geles con varias consistencias. Una pequeña cantidad de calcio es suficiente para alcanzar una textura firme. De hecho la cantidad estequiométrica es 0.75 mg de calcio por gramo de alginato (dependiendo del grado de la viscosidad del alginato seleccionado). La óptima complejación del alginato y calcio se obtiene usando aproximadamente 40% de la cantidad estequiométrica la cual varía con la fuente de calcio, la presencia de otros sólidos solubles y el pH, etc. Un modelo matemático fue desarrollado para describir la cinética de formación del gel alginato-calcio. El modelo asume la difusión de iones de calcio a través del gel formado de alginato de sodio, un acarreador seleccionado, y una reacción instantánea entre el calcio y el alginato de sodio. Los alginatos purificados exhiben una conducta de polielectrolito. Los iones de cobre mostraron una alta afinidad por el alginato en comparación con el calcio (H. Zheng, 1997). En el sistema alginato calcio, los parámetros moleculares derivados fueron correlacionados con las propiedades microscópicas de la gelación. Esta correlación no fue observada en los sistemas alginato cobre, sugiriendo un mecanismo diferente de gelación del alginato con calcio y alginato con cobre.

Un estudio de fuerza-tiempo demostró que en los geles de alginato su fuerza se incrementa rápidamente dentro de 15 horas, entonces tiende a estabilizar asintóticamente, las pruebas de procedimiento comunes después de 24 horas se encontraron satisfactorias (K. I. Draeg y col., 2001)

### 5.3.3 PREPARACIÓN DEL GEL

#### 5.3.3.1 Grado de Conversión, Tixotropía

Las propiedades de los geles de alginato dependen del tipo de alginato usado y el grado de conversión a alginato de calcio. Geles fuertes y quebradizos son formados con un grado alto de bloques G. Geles más débiles y elásticos que son menos susceptibles a la sínresis (unión de las partículas de la fase dispersa de un gel, con separación de parte del medio disperso y encogimiento del gel) están formados por alginatos con alto grado de M. El

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

grado de conversión de alginato de calcio (reemplazando el sodio por el calcio) es responsable para este efecto probado. Un bajo nivel de conversión tiene como resultado un incremento de la viscosidad. Todavía una futura conversión resulta en un incremento de la fuerza del gel y la conducta tixotrópica, por lo cual el gel producido se convierte en un fluido hasta aplicar un corte y reformarse cuando el corte se detiene. Con calcio adicional, se pueden producir geles irreversibles.

#### *5.3.3.2 Difusión*

Los geles de alginato pueden ser producidos por difusión. Las gotas pueden ser formadas goteando una solución de alginato de sodio a una solución de cloruro de calcio. El tiempo requerido para la difusión del calcio no es un factor limitante, especialmente si la concentración se incrementa deliberadamente. Concentraciones del orden del 15% pueden ser usadas para acortar el tiempo. La difusión ocurre tanto dentro como fuera del gel (A. Nussinovitch, 1997). Las propiedades tales como la fuerza del gel queda definida como la fuerza máxima en newtons necesaria para romper el gel, o el esfuerzo necesario para romper el gel. La fuerza del gel es una medida de la rigidez del gel. Los principales factores que afectan las propiedades del gel son la temperatura, el pH, la presencia de proteínas y polímeros neutros. Los geles de alginato son termoestables, esto es no funden al ser calentados. Sin embargo, si la temperatura es incrementada, las cadenas del alginato ganan energía extra para permitir alineamiento y la gelación es pospuesta.

## 6. DIFRACCIÓN DE RAYOS X

*La emoción es lo que me hace ser lo que soy. Es lo que me hace ser más grande de lo que soy.*

*Charles Barkley*

### 6.1 PROPIEDADES DE LOS RAYOS X Y EL FENÓMENO DE LA DIFRACCIÓN

Los rayos X fueron descubiertos por el físico alemán Roentgen y fueron llamados así por su naturaleza desconocida en ese tiempo. A diferencia de la luz ordinaria estos rayos son invisibles, pero viajan en líneas rectas y afectan las películas en la misma forma que la luz. Por otro lado son mucho más penetrantes que la luz y pueden fácilmente atravesar el cuerpo humano, madera, etc.

Hoy sabemos que los rayos X son una radiación electromagnética de la misma naturaleza de la luz pero de longitud de onda mucho más corta. La unidad de medida en la región de los rayos X es el ángstrom ( $\text{\AA}$ ), igual a  $10^{-8}$  cm, los rayos X usados en difracción tienen longitud de onda aproximadamente en el rango de  $0.5$  a  $2.5 \text{\AA}$ , mientras la luz visible es del orden de los  $6000 \text{\AA}$  (B. D., Cullity, 1978). Debido al hecho de que las longitudes de onda de los rayos X son comparables a las distancias interatómicas dentro de un material cristalino, se observan interacciones características entre los rayos X y el arreglo ordenado de los electrones dentro de la estructura del material cristalino.

En realidad la luz no se propaga rigurosamente en línea recta. Si no que al pasar por cada uno de los extremos H y K de la rendija Figura 48, en lugar de propagarse a lo largo de las líneas rectas HB y KA, la luz se "desdobla" y llega a regiones BG y AF que deberían estar en la sombra.

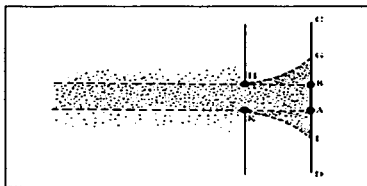


Fig. 48 La luz no se propaga en línea recta al pasar por el extremo de una rendija, sino que se "desdobla", es decir, se difracta (E. Braun, 1997).

A este fenómeno en que la luz se "desdobla" al pasar por el extremo de una superficie y no sigue su propagación en línea recta se le llama *difracción*.

La luz como onda que es puede ser desdoblada en haces mediante una rejilla de difracción que consiste en una serie de líneas muy cercanas y regularmente espaciadas trazadas en una superficie plana. La difracción de la luz se produce si su longitud de onda es prácticamente la misma que la distancia que hay entre las líneas trazadas.

Hay un fenómeno muy interesante que sucede cuando dos haces de luz llegan a la misma región del espacio y es llamada *interferencia* de la luz. Veamos con detenimiento este fenómeno.

Supóngase que dos ondas como las mostradas en las Figuras 49a y 49b llegan a una región del espacio. El efecto neto que producen estas ondas en cada punto es la combinación de ambas. Esta última afirmación significa lo siguiente: consideremos el punto P, en el cual la onda "a" tiene una amplitud representada por AB, mientras que la onda "b" tiene una amplitud dada por CD; notamos que ambas amplitudes tienen el mismo sentido, es decir, hacia arriba; por tanto, la amplitud neta en el punto P es la suma de las amplitudes AB más CD, que da la amplitud AD mostrada en la Figura 49c. Siguiendo este procedimiento para cada punto, encontramos que la onda resultante de la combinación de las ondas "a" y "b" es la onda "c" mostrada en la Figura 49. Se dice que la interferencia de las ondas "a" y "b" da lugar a la onda "c".

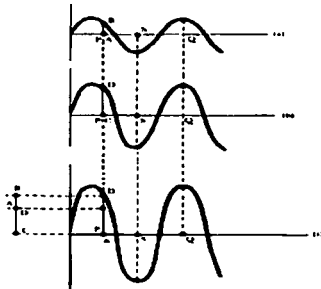


Fig. 49 Dos ondas en fase, (a) y (b), interfieren constructivamente dando como resultado la onda (c) (E. Braun, 1997)

En el caso particular que estamos tratando, nos damos cuenta de que las ondas que interfieren son tales que cuando una de ellas tiene un máximo, la otra también lo tiene (punto Q de la Figura 49); mientras que cuando una de ellas adquiere un mínimo, la otra también lo adquiere (punto S de la Figura 49). Se dice que las ondas que interfieren están en fase. Vemos que la onda resultante (c) tiene una amplitud igual a la suma de las amplitudes de cada una de las ondas que interfieren. Las ondas, por decirlo así, se refuerzan una a la otra. Este caso se llama *interferencia constructiva*.

Puede darse también otra situación en que las ondas que interfieren sean tales que cuando en un punto determinado una de ellas tenga una amplitud en un sentido, la otra tenga una amplitud en el otro sentido, como se muestra en la Figura 50. Se dice que estas ondas están fuera de fase. Consideremos el punto P, en el cual la onda "a" tiene amplitud AB y la onda "b" tiene amplitud CD. A diferencia del caso arriba tratado, ahora los sentidos de las ondas

son opuestos; mientras una tiene amplitud hacia arriba, la otra tiene amplitud hacia abajo. Por lo tanto, la amplitud neta ahora es la diferencia entre AB y CD, que da el valor RL mostrado en la Figura 50c. La onda resultante es la "c". Notamos que en este caso la amplitud de la onda resultante es menor que la que tiene la onda de la Figura 49b. Por decirlo así, una onda cancela el efecto de la otra. Hay interferencia destructiva. Si ocurriese el caso en que las ondas que interfieren tuvieran justamente la misma amplitud, pero estuvieran absolutamente fuera de fase, entonces la cancelación sería completa; en este caso las cantidades AB y CD serían iguales, por lo que su diferencia RL sería cero. En consecuencia, el resultado neto es que no hay onda. La interferencia es ahora completamente *destructiva* (E. Braun, 1997).

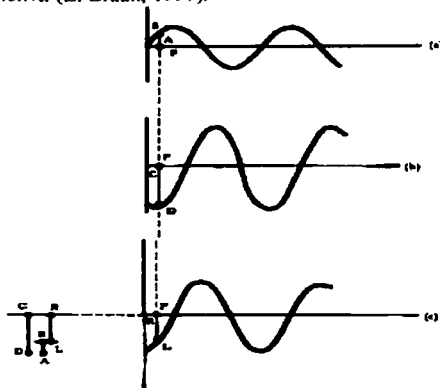


Fig. 50 Dos ondas fuera de fase. (a) (b), interfieren destructivamente dando como resultado la onda (c) (E. Braun, 1997)

Si las ondas que interfieren son tales que no están en fase ni completamente fuera de fase, la interferencia da lugar a una onda como la mostrada en la figura 50c. No hay ni refuerzo ni destrucción completos, se da una combinación intermedia entre los casos arriba descritos.

### 6.1.1 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Cuando un frente de onda de rayos X golpea un átomo, los electrones en ese átomo interactúan con los rayos X, e inmediatamente reemiten la radiación X, normalmente sin cambio en la longitud de onda, y la radiación X que es emitida por el átomo es emitida como un frente de onda esférico como se muestra en la Figura 51.

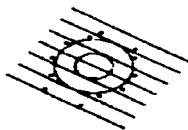


Fig. 51 Representación del fenómeno de difracción que sucede al chocar un haz de rayos X con un átomo (M. Laing, 2001)

Esto, desde luego, es una situación ideal que no podemos observar en la práctica. Si se considera una línea de átomos idénticos separados una distancia  $a$ . Supongamos que un haz de longitud de onda  $\lambda$  incide en esta línea de átomos a un ángulo  $\mu$ . Cada uno de estos átomos inmediatamente comienza a emitir radiación en forma de frentes de onda esféricos como se muestra en la Figura 52. Si uno observa la radiación dispersada en el plano del haz incidente y recorre todos los ángulos posibles, el requerimiento para ver un haz de intensidad aumentada es; que la diferencia en la longitud de las trayectorias entre los frentes de onda incidente y el frente de onda difractada que avanzan, debe ser un número entero de longitudes de onda.

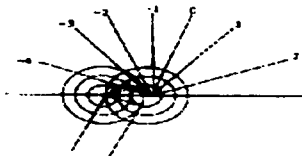


Fig. 52 Representación del fenómeno de difracción en una fila de átomos (M. Laing, 2001)

Si se considera la Figura 53, la longitud PR-OQ debe ser igual a  $n \times$  longitud de onda  $\lambda$ . Si esa situación se mantiene, entonces el observador que se encuentra viendo a lo largo de las líneas de las flechas verá que la radiación dispersada es muy intensa a esos ángulos: existe una interferencia constructiva. Si el observador se mueve de ese ángulo particular no habrá radiación dispersada de intensidad aumentada.

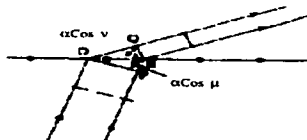


Fig. 53 Representación de los ángulos de difracción en una línea de átomos (M. Laing, 2001)



Es importante notar que, el diagrama es bidimensional, cada átomo emite una onda esférica de radiación. La dirección de dispersión entonces constituye la superficie de una serie de conos como los mostrados en la Figura 54. El mayor ángulo de cono corresponde a una diferencia de una longitud de onda entre la radiación incidente y la difractada. El ángulo de desviación se incrementa y el ángulo del cono disminuye conforme el entero se vuelve 1, 2, 3 y los números mayores. Es bastante obvio que para  $\cos \phi = 1$ ,  $a = n \times \lambda$  y esta condición te dice el máximo número de conos que se observan desde una línea de átomos espaciados a una distancia  $a$  para una radiación de longitud de onda  $\lambda$ . Si consideramos una segunda línea de átomos a un cierto ángulo de la primera línea; una red bidimensional. Consideramos la segunda línea de átomos al ser irradiada por los rayos X generará una serie de conos también obedeciendo a los mismos criterios.

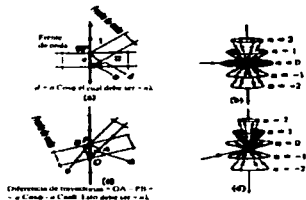


Fig. 54 Conos de difracción formados por una línea de átomos (M. Laing, 2001)

Entonces, la red bidimensional se comportará como si fuera simplemente dos líneas de átomos y produce dos familias de conos que se cruzan. Debe ser obvio que para cada dos conos con un origen común pero con ejes no colineales, la intersección de estos conos consistirá de una serie de líneas. Entonces, para una red bidimensional, se observará interferencia constructiva muy fuerte solo a lo largo de ciertas direcciones bien definidas en el espacio, y no en cualquier otra parte a lo largo de la superficie de los conos como era el caso para una línea de átomos, esto se ilustra mejor con la Figura 55 (H. P. Klug, 1974).

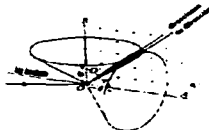


Fig. 55 Fenómeno de difracción en una red bidimensional (M. Laing, 2001)

Para entender esta idea a tres dimensiones, sólo se necesita adicionar otra línea de átomos no coplanar con la primera red. Irradiando esta línea de átomos con una haz de rayos X, y como antes, se formará una serie de conos. Esta familia sólo se puede tener una línea de

intersección común con los primeros dos con la condición especial que UV y W sean coincidentes como se muestra en la Figura 56.

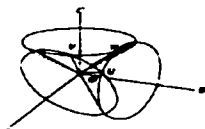


Fig. 56 Fenómeno de difracción en una red tridimensional (M. Laing, 2001)

El resultado es que, para una red tridimensional de átomos irradiada con radiación X, sólo ocurrirá interferencia constructiva fuerte en direcciones específicas de incidencia. En otras palabras no se observará interferencia constructiva a menos que uno se coloque en el lugar correcto en el espacio. Este tipo de construcción fue hecho por Laue alrededor de 1912. A pesar de que es muy sencillo matemáticamente, es muy difícil dibujar en tres dimensiones lo que está ocurriendo. Afortunadamente Bragg en 1913 vio que las condiciones para la interferencia constructiva de los rayos X eran equivalentes a aquellas para un plano simple reflejando radiación de rayos X con la condición de que el plano pudiera ser descrito por una tripeta de índices de Miller. Podemos tomar cualquier plano (hkl) en nuestro cristal y consideramos ahora no los espaciamientos entre los átomos o puntos de la red, sino los espaciamientos entre los planos.

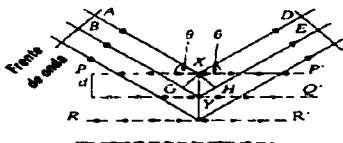


Fig. 57 Modelo de difracción por planos de átomos, empleado para la demostración de la ley de Bragg (M. Laing, 2001)

Considerando la Figura 57, la radiación X incidente golpea el plano (hkl) a un ángulo  $\theta$ . El espaciamiento entre estos planos es  $d$ . Consideraremos que los rayos X se reflejan exactamente en la misma forma que la luz será reflejada desde un espejo de tal forma que los haces reflejados dejan el plano a un ángulo  $\theta$ . El requisito para que haya interferencia constructiva es muy simple. De nuevo es que la diferencia de trayectorias entre los haces que llegan y salen debe ser un número entero de longitudes de onda. Es muy fácil demostrar que la diferencia de trayectorias es de  $2d\text{sen}\theta$  y el resultado final es:

$$n\lambda = 2d\text{sen}\theta \quad (11)$$

Esto se conoce como la ley de Bragg y es de considerable importancia en la cristalografía de rayos X. Lo importante en este punto es que Bragg incluyó el valor numérico  $n$  (el

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN.

entero) debido a que selecciono los planos cuyos índices de Miller (hkl) fueran números primos. En otras palabras, los planos de Bragg serían designados como (111) pero nunca (222) o (333) (C. Giacobozzo, 1992).

Para el cristalógrafo de rayos X el valor numérico  $n$  se dice que es normalmente igual a 1 y entonces simplemente usaríamos la ecuación  $\lambda = 2d \sin \theta$ , pero  $d$  en la ecuación sería para un plano cuyos índices de Miller pueden ser ya sea números primos o no. Theta es una variable, en otras palabras es el ángulo que se puede elegir simplemente rotando el cristal con relación al haz de rayos X. La longitud de onda tiene un valor fijo y  $d$  es obviamente un valor fijo determinado por el tamaño de la celda unitaria y por los índices de Miller. Si se escribe la ecuación como  $2 \sin \theta = n\lambda/d$  y fijamos  $\lambda$  en nuestro experimento, vemos que el valor observado experimentalmente de  $\sin \theta$ , es una medida directa no del espaciamiento  $d$ , sino del recíproco del espaciamiento de los planos  $d$ . Hay que notar que de una manera u otra se está observando en las líneas perpendiculares a estos planos debido a que este espaciamiento  $d$  es la distancia perpendicular entre planos del cristal. Por esta razón Ewald en 1912 construyó lo que llamamos una red recíproca. Una red recíproca es simplemente una construcción que consiste de perpendiculares trazadas hacia todos los planos posibles de la red cuyos índices son (hkl) como se ilustra en la Figura 58.

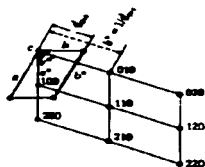


Fig. 58 La relación entre la red directa (líneas gruesas, círculos sólidos) y la red recíproca. (M. Laing, 2001)

Estas normales irradian desde un origen común (el punto 0, 0, 0 en la celda unitaria) y cada normal termina a una distancia desde el origen, proporcional al recíproco del espaciamiento  $d$  del plano (hkl). Lo que es interesante en la figura 58, es que cada familia de planos cuyos índices de Miller son (hkl) se encuentra descrita por sólo un punto en la red recíproca: se podría tener un número infinito de planos de índices (hkl) pero ellos corresponden a un punto (hkl) en la red recíproca. La relación geométrica entre las redes reales y las celdas unitarias, y estas redes recíprocas y las celdas recíprocas son bastante complejas (B. D. Cullity, 1978)

Los patrones de difracción de rayos X (DRX) de los cristales ofrecen una cierta representación de la red del cristal, que variará su grado de distorsión según el método utilizado: luz policromática o filtrada, cristal oscilatorio, etc.

La mayor aplicación de la ley de Bragg se encuentra en la interpretación de diagramas de difracción de rayos X de cristales completamente pulverizados (diagramas de polvo). A

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

partir del método de difracción del polvo se determinan los parámetros de la red y en algunos casos las estructuras cristalinas a partir de las intensidades de difracción.

La manera de representar la información obtenida por el método de polvos, se esquematiza en el llamado difractograma de polvos que es una grafica de dos dimensiones, en la cual, sobre el eje de las "x" representa los ángulos a los cuales se cumple la ley de Bragg en una escala 2 $\theta$ , en el eje de la "y", las intensidades relativas de esas reflexiones con unidades arbitrarias. En la Figura 59 se muestra un patrón de difracción típico de un material cristalino.

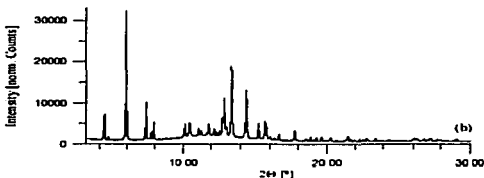


Fig. 59 Representación Típica de un Difractograma de Polvos (R. E. Dinnerbier y col., 2000)

## 6.2 DIFRACCIÓN DE POLVOS

En un principio, los métodos de difracción de rayos X (DRX) ofrecen las mayores posibilidades de caracterización de la estructura interna de materiales cristalinos, o sea; materiales cuyo arreglo atómico presenta una periodicidad en tres dimensiones. La estructura interna de materiales amorfos o no-cristalinos también puede ser caracterizada por DRX, pero necesariamente la información obtenida estará limitada por la carencia de un acomodo atómico periódico. Un material cristalino puede presentarse ya sea como un monocristal o como un policristal. En un monocristal todas las celdas cristalinas están orientadas en la misma forma en el espacio como se muestra en la Figura 60.

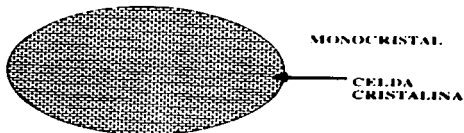


Fig. 60 Esquema del acomodo de celdas cristalinas en un monocristal (G. C. Moreno, 1997)

Por otra parte los cristales componentes de un policristal difieren entre sí en cuanto a la orientación de sus celdas se refiere como se ilustra en la Figura 61.

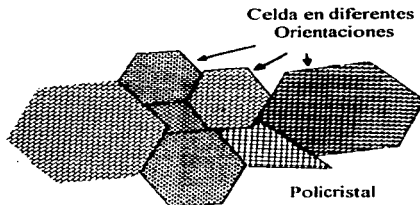


Fig. 61 Esquema del acomodo de celdas cristalinas en un policristal (G. C. Moreno, 1997)

Una complicación adicional en el estudio de materiales policristalinos radica en el hecho de que los cristales constituyentes pueden pertenecer a una o varias fases. Cada una de las fases presentes se diferencia de las otras en lo que respecta a su composición química y/o estructura interna (cristalina).

El estado de agregación de un material policristalino puede ser importante para efectos de caracterización. El material puede presentarse en forma de partículas o polvos, cada uno de los cuales puede estar compuesto a su vez por uno o varios cristales. Por otro lado, el material policristalino puede presentarse en forma masiva o monolítica, es decir, cuando los diferentes cristalitas se encuentran fuertemente unidos entre sí (G. C. Moreno, 1997)

El método de polvos policristalinos permite entonces abordar el estudio cristalográfico de las especies que no se presentan o no es posible obtener en forma de monocristales. La desorientación relativa existente entre los numerosos cristalitas que componen la muestra hace que en los patrones de difracción quede reflejado tanto cualitativa como cuantitativamente la identificación de las fases cristalinas de la muestra [www.uned.es/cristamine](http://www.uned.es/cristamine) (2000)

Un polvo puede entonces ser considerado como una masa policristalina con cristalitas en todas las posibles orientaciones. Un centímetro cúbico de polvo puede contener aproximadamente  $10^7$  partículas de cristales con un tamaño cercano a las  $10\mu\text{m}$  o  $10^{12}$  partículas de cristalitas de  $1\mu\text{m}$  (R. E. Dinnebier y col., 2002)

En la cámara de polvos un haz "monocromático" de rayos X se hace incidir sobre la muestra de polvo. Los haces difractados al incidir sobre la muestra son registrados. Cuando el haz incide sobre la muestra, al mismo se producen al mismo tiempo todas las difracciones posibles. Para cada conjunto de planos atómicos (hkl) con su característico espaciado  $d_{hkl}$  existen numerosas partículas con una orientación tal que forman el ángulo apropiado respecto al rayo incidente capaz de satisfacer la ley de Bragg.

Debido al gran número de orientaciones (textura) de los cristalitas en el polvo, la red recíproca de un solo cristal es puesta dentro de la esfera de Ewald como se ilustra en la Figura 62. En otras palabras el espacio recíproco tridimensional Q es proyectado sobre el

eje de una dimensión  $2\theta$  ( $=|Q|$ ). En el espacio real (espacio cristalino) la información de las reflexiones tienen el mismo espacio  $d$  y son distribuidas en los llamados conos de Debye-Scherrer como se muestra en la Figura 63.

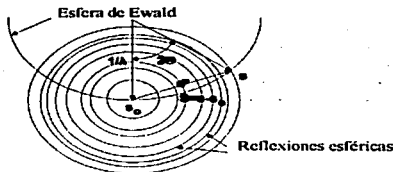


Fig. 62 Patrón de difracción en el espacio recíproco (R.E. Dinnebier y col., 2002)

Los máximos de difracción de un conjunto de planos determinados forman 2 conos simétricos cuyo eje coincide con el haz incidente. El ángulo entre al haz no difractado y los haces difractados constituyen los conos que son de valores enteros "n", dando lugar a conjuntos diferentes de conos de haces difractados.

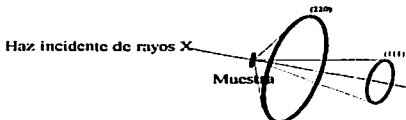


Fig. 63 Conos de Debye-Scherrer en el espacio real (R.E. Dinnebier y col., 2002)

Con la cámara de polvos es posible registrar reflexiones de ángulos de hasta  $180^\circ$ . Los conos de ángulos pequeños representan los índices hkl más sencillos y los mayores espaciados. Aunque la mayoría de los cristales de la muestra no producen difracción normalmente hay los suficientes cristales orientados correctamente como para que la intensidad de la difracción sea lo bastante importante como para ser registrada. De esta forma habrá siempre un pico representante de cada familia de planos de la red cristalina. Para determinar los espaciados correspondientes a cada familia de planos en la ecuación de Bragg, "n" se toma como 1 y se considera que es una reflexión de primer orden dada la dificultad de establecer el orden de una determinada reflexión.

Cuando se ha indexado el diagrama de polvos, es decir, se han asignado los índices hkl para los picos de difracción pueden determinarse los parámetros de la celda a partir de los espaciados. En el difractómetro de polvos de rayos X la muestra es puesta en un porta muestra, el cual gira según la trayectoria del haz de rayos X al mismo tiempo que el detector gira a su alrededor para capturar las señales de los haces difractados. El detector no registra todas las reflexiones a la vez si no que mantiene un orden para recibir por separado

cada máximo de difracción. El resultado es un diagrama de picos registrados en un papel en el que se puede leer el ángulo  $2\theta$ .

### 6.2.1 MEDICIÓN DEL PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE POLVOS

La resolución de un patrón de difracción de polvos esta definida por el ancho total a la mitad de la reflexión individual de Bragg (FWHM). El ancho de un pico es una función de la óptica del difractómetro (ensanchamiento instrumental) y la muestra (ensanchamiento de la muestra).

Una posibilidad para proveer resolución de un patrón de difracción de polvos con el objeto de obtener información para la determinación de estructuras cristalinas es minimizando el ensanchamiento instrumental. Los requerimientos básicos para una buena resolución instrumental son la monocromatización y colimación de los rayos X, los cuales pueden obtenerse usando monocromadores primarios y secundarios simultáneamente.

El límite bajo la resolución esta dado por las amplitudes intrínsecas de Darwin. Un instrumento típico de laboratorio de rayos divergentes de un tubo de rayos X, enfoca de forma curva un monocristal desde un rayo del monocromador primario usado por Johansson como se ve en la Figura 64 (R. E. Dinnebieer y col., 2000)



Fig. 64 Difractómetro de laboratorio con configuración Bragg-Brentano (R. E. Dinnebieer y col., 2000)

En la Figura 64 de un difractómetro Bragg-Brentano, donde se ve en la geometría de reflexión con rayo primario doblado M (enfocamiento), una rendija primaria tipo Soller PSS, rendija de divergencia DS, rendija de difracción ASS, rendija secundaria tipo Soller SSS y rendija de recepción RS.

El rango de monocromador secundario para instrumentos de laboratorio es principalmente usado para reducir la dispersión de fluorescencia. Una combinación de ambos tipos de monocromadores puede resultar en una inaceptable disminución de la intensidad y usualmente no se usa en los laboratorios. Comparativamente la divergencia del haz de rayos X, su resolución principalmente se determina por la apertura de la ranura de recepción RS en el frente del detector.

En el difractómetro para focal de configuración Bragg-Brentano, por varias razones su enfoque no es perfecto, particularmente se ve afectado por; el uso de una muestra plana (en lugar de una curvada). La existencia de muestras con bajos coeficientes de absorción y las características tridimensionales del sistema experimental. Sin embargo, las aberraciones causadas por estos elementos pueden mantenerse dentro de límites aceptables si se restringen la divergencia del haz de rayos X en el plano de enfoque y las dimensiones axiales del sistema óptico.

La señal de fondo se disminuye colocando una ranura anti-dispersión en alguna de las posiciones M o M' de la Figura 65, con lo que se excluye del receptor aquellos que no hayan emanado de la muestra.

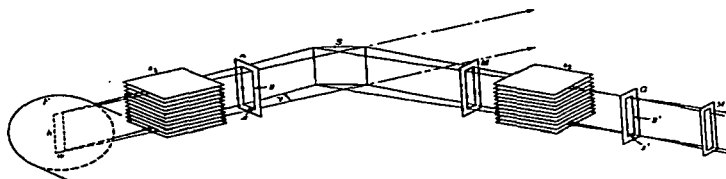


Fig. 65 Configuración óptica del difractómetro Bragg-Brentano (C. M. Gerardo, 1997)

La Figura 65 muestra las propiedades básicas de un difractómetro típico. Proporcionando prácticamente una fuente lineal de rayos X. La divergencia en el enfoque está limitada por la dimensión del plano X de la apertura X, mientras que la divergencia axial lo está por los colimadores tipo Soller S1 y S2 para los haces incidente y difractado respectivamente. Esta configuración conduce a una excelente resolución angular a costa de una disminución de la intensidad del haz (C. M. Gerardo, 1997)

La mejor reflexión de la fracción de fondo, la contribución insignificante del instrumental al FWHM y la posibilidad de realizar mediciones de transmisión a muy alta energía son argumentos importantes para preferir la fuente de Sincrotrón en lugar de los rayos X convencionales. Además de este tipo de equipos permiten una técnica llamada SAXS por sus siglas en inglés Small Angle X-Ray Scattering, la cual es adecuada para efectuar mediciones a ángulos muy cercanos a 0, ideales para materiales liotrópicos como es el caso de las mesofases de la monooleína, con relación a la configuración Bragg-Brentano por sus imitaciones geométricas aun se pueden obtener buenas mediciones con obtención de resultados confiables.

### 6.2.2 LA POSICIÓN DE LAS REFLEXIONES DE BRAGG

Las dimensiones de la celda unitaria definen exactamente las posiciones de las reflexiones de Bragg. Si los parámetros de la celda son conocidos, el patrón de difracción puede ser indexado basándose en la fórmula general:



$$\begin{aligned}
Q_{hkl} &= d^{*2} \\
&= 1/d^2 \\
&= 4 \sin^2 \theta / \lambda^2 \\
&= h^2 a^{*2} + k^2 b^{*2} + l^2 c^{*2} + 2hka^*b^* \cos \gamma^* + 2hla^*c^* \cos \beta^* + 2klb^*c^* \cos \alpha^* \\
&= h^2 A + k^2 B + l^2 C + hkD + hIE + kIF \quad (12)
\end{aligned}$$

con:

$$\begin{aligned}
a^* &= bc \sin \alpha / V \\
b^* &= ac \sin \beta / V \\
c^* &= ab \sin \gamma / V \\
\cos \alpha^* &= \cos \beta \cos \gamma - \cos \alpha / \sin \beta \sin \gamma \\
\cos \beta^* &= \cos \beta \cos \gamma - \cos \alpha / \sin \beta \sin \gamma \\
\cos \alpha^* &= \cos \beta \cos \gamma - \cos \alpha / \sin \beta \sin \gamma \\
V &= abc \sqrt{1 + 2 \cos \alpha \cos \beta \cos \gamma - \cos^2 \alpha - \cos^2 \beta - \cos^2 \gamma} \quad (13)
\end{aligned}$$

Donde a, b, c,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y V son los parámetros de la red y el volumen de la celda unitaria respectivamente, mientras que el asterisco denota sus valores en el espacio recíproco. Indexar un patrón de difracción de monocristal es relativamente trivial si se usa métodos como el de Weissenberg o precession. El indexar un patrón de difracción de polvos sin conocer los parámetros de la red no es nada trivial y es necesario utilizar programas de computación que emplean diferentes algoritmos y su elección depende de la simetría del sistema cristalino.

Las posiciones de las reflexiones de Bragg en un patrón de difracción de polvos son principalmente afectados por las aberraciones simétricas de la propia muestra o una inapropiada configuración de la muestra o el difractómetro. Los errores que se originan de problemas geométricos o físicos de pende de la geometría de difracción. Aquí un error de desplazamiento de la muestra, es uno de los mayores errores sistemáticos que afectan las posiciones de las líneas y esta basado en el hecho que la superficie de la muestra es desplazada con respecto al eje del goniómetro.

### 6.2.3 EL PERFIL DE UNA REFLEXIÓN DE BRAGG

El tratamiento correcto de la difracción de monocristales del perfil de los picos representa un papel importante para extraer intensidades integradas correctas, aun en los patrones de difracción de polvos el tratamiento de los perfiles es de vital importancia para una solución exitosa y el refinamiento de la estructura.

El perfil de un patrón de difracción de polvos consiste de tres partes. El ruido de fondo B, las intensidades integradas de la reflexión I y el perfil de reflexión, el cual puede ser considerado como un doblete de la distribución espectral de la radiación W de rayos X, con el instrumento G (ensanchamiento instrumental) y la estructura real de la muestra (ensanchamiento de la muestra) como el tamaño del polvo y el estrés de la red cristalina, esto se ilustra en la Figura 66.

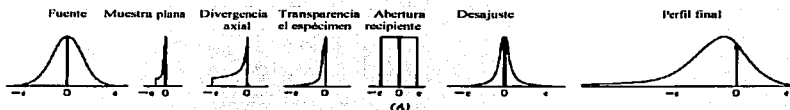


Fig. 66 Contribuciones de los componentes instrumentales del perfil de un pico de difracción de un polvo (R. E. Dinnebier y col., 2000)

La determinación de la muestra pura relacionada a los componentes de los picos del perfil es posible por la transformación de Fourier de la función las cuales pueden ser obtenida dividiendo el ruido de fondo corregido y la transformada de Fourier de la función  $F$  (ver ecuación 14) por el producto de la transformada de Fourier de las funciones  $W$  y  $G$ .

$$F(2\theta) = I ((W^*G)^*S) + B \quad (14)$$

Este método consume tiempo y requiere de conocer  $W$  y  $G$  o  $W^*$  y  $G^*$ . Una determinación experimental de  $W^*$  y  $G^*$  solo es posible si la muestra esta completamente libre del ensanchamiento de la misma muestra y sea medible. Estrictamente hablando esto no existe (G. C. Moreno, 1997).

## 7. OBJETIVOS

### *General*

Utilizar la fase cúbica del monooleato de glicerilo como matriz en la obtención de partículas sub-hectonanométricas, para potenciales usos farmacéuticos.

### *Particulares*

- a) Recopilar y analizar información sobre las propiedades físicas, químicas y usos del monooleato de glicerilo, además de información sobre los posibles materiales a utilizar en el monooleato de glicerilo para la formación de las nanopartículas.
- b) Identificar experimentalmente las diferentes mesofases que presenta el monooleato de glicerilo mediante microscopía de luz polarizada.
- c) Identificar experimentalmente el material idóneo para la formación de las nanopartículas sin alterar las características físicas y químicas de la mesofase cúbica del monooleato de glicerilo.
- d) Determinar la talla de las nanopartículas obtenidas, mediante la técnica de dispersión de rayo láser. Recobrar las partículas obtenidas y observar al microscopio electrónico de barrido con la finalidad de observar su morfología.
- e) Utilizar la técnica de difracción de rayos x para la determinación del tamaño de cristalito de forma alterna para la determinación de la talla de las partículas obtenidas. Además de observar si se ve afectada la mesofase cúbica de monooleato de glicerilo con la variación de la concentración del material usado para la formación de las nanopartículas.

## **8. HIPÓTESIS:**

Si el monooleato de glicerilo forma la fase cúbica que consta de canales acuosos con tamaño promedio de 5 nm, entonces la adición de una cantidad específica de un material (por ejemplo una macromolécula), quedará incluida en estos canales desde donde se puede entrecruzar, dando por resultado partículas con una talla delimitada por estos canales acuosos de la monooleína.

## 9. PARTE EXPERIMENTAL

*¿Podría decirme, por favor, qué camino ha de seguir desde aquí?  
"Eso depende en buena medida del lugar a donde quieras ir—dijo el gato  
"Y lo me importa mucho o dónde...—dijo Alicia  
"Entonces no importa por dónde vayas—dijo el gato  
Lewis Carroll  
Alicia en el país de las maravillas*

### 9.1 MATERIALES Y EQUIPO

#### 9.1.1 MATERIALES Y REACTIVOS

- a. Alginato de Sodio (baja viscosidad) G.R. Sigma (USA)
- b. Monooleato de Glicerilo (Monoleína Destilada) G.F. Eastman (USA)
- c. Cloruro de Calcio G.R. Baker (Méx.)
- d. 2-Etilhexanoacrilato G.R. Sigma (USA)
- e. Fosfato de Sodio Dibásico Anhidro G.R. Baker (Méx.)
- f. Fosfato de Sodio Monobásico Dihidratado G.R. Baker (Méx.)
- g. Metilmetacrilato G.R. Sigma (USA)
- h. Peroxisulfato de Sodio G.R. Sigma (USA)
- i. Agua Destilada
- j. Tubos Eppendorf (USA)
- k. Cloroformo G. HPLC, PQM (Méx.)
- l. Alcohol Isopropílico G. HPLC, PQM (Méx.)
- m. Metanol G. HPLC, PQM (Méx.)

#### 9.1.2 EQUIPO

- a. Balanza Analítica, Ohaus CT200 (USA)
- b. Microcentrífuga, Hettich EBA12 (Alemania)
- c. Parrilla con Agitador Magnético, Corning PC351 (USA)
- d. Termómetro
- e. Nanoziser N4 Plus, Coulter (USA)
- f. Difractómetro 5000, Siemens (USA)
- g. Microscopio, Iroscop (USA)

### 9.2 MÉTODOS

#### 9.2.1 EVALUACIONES PREVIAS

##### 9.2.1.1 Obtención de las diferentes mesofases del monooleato de glicerilo (monooleína) a temperatura ambiente

- a. Basándose en el diagrama de fases binario (monooleína-agua) propuesto para la monooleína (S. T. Hyde y col., 1984, S. Engstrom, 1990, A. Gancem-Quintanar, 2000), se mezclaron las cantidades necesarias de monooleína-agua para la formación de las

diferentes mesofases de la monooleína presentes a temperatura ambiente, conforme el orden de la tabla 1:

Tabla 1 Preparaciones monooleína/agua para la obtención de las diferentes mesofases

Mesofase	Monooleína % p/p	Agua % p/p
Cristales + Agua	98	2
Micelas Inversas	95	5
F. Lamelar	90	10
F. Lamelar	85	15
F. Cúbica	70	30

Las mezclas se realizaron en porcentajes p/p en tubos eppendorff haciendo muestras de 1 gramo cada una, se centrifugaron a 3000 rpm por un lapso de media hora para asegurar su homogenización, los tubos se sellaron con su propio tapón y se dejaron equilibrar por un periodo de 24 hrs. Cada lote de realizo por triplicado.

- b. Se tomaron micrografías con luz polarizada a cada una de los lotes anteriores con la finalidad de poder identificar las diferentes mesofases, y tener un parámetro adicional a la inspección visual de las muestras. Cabe mencionar que a la fecha aun no se han reportado fotografías de tales sistemas.

#### *9.2.1.2 Identificación de la material óptimo para la obtención de nanopartículas usando la fase cúbica de la monooleína*

- a. Teniendo evidenciadas las características ópticas de la fase cúbica se procedió a buscar un material farmacéuticamente aceptado, que pudiera ser susceptible de entrecruzamiento o polimerización en medio acuoso, y que tuviera la característica de no alterar física o químicamente la fase cúbica de la Monooleína. De los materiales propuestos para este fin se ensayaron: el 2-etilcianoacrilato, el metilmecacrilato y el alginato de sodio.
- b. Como primera instancia se realizó pruebas con el 2-etilcianoacrilato, se preparo una solución buffer de fosfatos a pH de 3.5 (J. Kreuter, 1994), (K. Langer y col., 1994). Se pesaron 300 mg de esta solución y se añadieron a 700 mg de monooleína contenida en tubos eppendorff. Se centrifugaron a 3000 rpm por media hora y se dejaron equilibrar por un periodo de 24 horas, una vez transcurrido este tiempo se le adicionaron 50 µl de 2-etilcianoacrilato, se centrifugaron de nueva cuenta a 3000 rpm por un periodo de media hora para permitir la difusión del monómero al interior de la estructura de la fase cúbica.
- c. Como segunda opción se realizó pruebas con el metilmecacrilato. Se siguió la técnica propuesta por Kreuter (1976). Se preparo una solución buffer de fosfatos a pH de 7.2 la cual se utilizo para preparar soluciones ajustadas para tener concentraciones de peroxidisulfato de sodio y metilmecacrilato a 0.03% y 5.0% p/v respectivamente (K. Langer y col., 1996, 1997). De esta solución se pesaron 1.5 g y se añadieron a 3.5 g de

monoleína, esta mezcla se calentó a 50° para iniciar la reacción de polimerización de metacrilato.

- d. La tercera opción fue realizar pruebas con el alginato de sodio. Se prepararon soluciones acuosas de alginato de sodio de concentraciones 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 % p/v. Estas soluciones se mezclaron con la monoleína en una proporción 70:30 p/p monoleína-solución respectivamente, para poder formar la fase cúbica.

Se realizaron lotes de cada concentración de alginato de sodio por triplicado, cada muestra fue de 1 gramo. Se mezclaron ambos componentes (monoleína y soluciones de alginato) en tubos eppendorf. Se centrifugaron a 3000 rpm por media hora, dejándose equilibrar por un periodo de 24 horas, una vez transcurrido este tiempo se inspeccionaron visualmente y por medio de microscopía de luz polarizada, cada una de las muestras, con la finalidad de saber si se había modificado de alguna manera la fase cúbica.

- e. Para determinar si la presencia de los iones de calcio utilizados en el entrecruzamiento del alginato de sodio (M. Rajaonarivony, 1993), afectan la fase cúbica se prepararon las siguientes soluciones de cloruro de calcio; a concentraciones 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 % p/v, para ser mezcladas con monoleína en una proporción 70:30 p/p monoleína-solución respectivamente, para poder formar la fase cúbica.
- f. Una vez identificado el rango de concentraciones de alginato de sodio en el cual permanece sin cambio aparente la fase cúbica; se propuso el entrecruzamiento del alginato de sodio por medio de iones de calcio adicionando a cada una de las muestras 500 µl de una solución al 0.2% de cloruro de calcio (M. Rajaonarivony, 1993, F. Némati y col., 1996), centrifugando a 3000 rpm por media hora y permitiendo equilibrar por 24 horas con la finalidad que difundan los iones del calcio al interior de la fase cúbica.
- g. Cada uno de los lotes fue disuelto en solventes a fin de medir la talla de partícula de los coacervados obtenidos por medio de la técnica de dispersión de rayo láser y recobrar las nanopartículas formadas. Los solventes empleados fueron metanol, alcohol isopropílico, cloroformo.
- h. Se prepararon lotes de nanopartículas de alginato de sodio a las concentraciones óptimas de formación de nanopartículas, para realizar estudios de difracción de rayos X con la configuración geométrica Bragg-Brentano; con la finalidad de evaluar como se ve modificada la estructura de la fase cúbica de la monoleína basándose en los patrones de difracción obtenidos y su análisis para determinar tanto distancias interplanares y tamaño de cristalito.
- i. Evaluar el tamaño y forma de las nanopartículas formadas mediante microscopía electrónica de barrido.

## 10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

*‘El químico que pueda extraer del corazón los dioses de la compasión, el respeto, el deseo, la paciencia, la inspiración, la juventud, la ternura, la inexperiencia, el instinto, el remordimiento, la sorpresa y el perdón, para mezclarlos en una sola, habrá creado un elemento llamado amor.*

*Luis A. González Sánchez*

### 10.1 EVALUACIONES PREVIAS

#### 10.1.1 OBTENCIÓN DE LAS DIFERENTES MESOFASES DEL MONOLEATO DE GLICERIL (MONOLEÍNA) A TEMPERATURA AMBIENTE

Como ya se mencionó anteriormente, la monoleína es un lípido con una textura cerosa y con un punto de fusión de 34-36 °C (M. Longier y col., 1996), posee una cabeza polar y una cadena hidrocarbonada, no es soluble en agua, sin embargo, tiende a hinchar al contacto con agua y se conocen por lo menos 4 mesofases distintas dependiendo del contenido de agua y temperatura. Éstas comienzan con la fase micelar reversas ( $L_2$ ), fase lamelar ( $L_x$ ), fase cúbica giroide (G) y fase cúbica diamante (D) (S. T. Hyde y col., 1984, R. He, D. Q. M. Craig, 1998b), ambas fases cúbicas son similares estructuralmente y en la práctica se consideran equivalentes (R. He, D. Q. M. Craig, 1998a).

La monoleína presenta características muy importantes al ser mezclada con agua, una de ellas es la facilidad de formar fases líquido cristalinas liotrópicas de acuerdo a las estructuras previamente mencionadas. Se sabe que los cristales líquidos liotrópicos pueden ser formados por la disolución de surfactantes iónicos o ion dipolo en solventes polares o no polares, en el caso de monoleína, ésta posee características anfifílicas capaz de formar diferentes mesofases. En este tipo de materiales a intervalos de temperatura y concentración definidas, se forman mesofases líquido cristalinas. Las unidades estructurales son micelas con tamaños cuasi-infinitos (mesofases hexagonal, lamelar, tetragonal y rectangular) o tamaños definidos (mesofases nemático calamítico, nemático discótico y nemáticos biaxiales) (A. Nestrulajev y col., 2002).

De acuerdo a la tabla 2 propuesta en función del diagrama de fases para la monoleína, se realizaron las mezclas de monoleína-agua como se describió anteriormente, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 2 Preparación de las diferentes mesofases que presenta la monoleína

Mesofase	Monoleína % p/p	Agua % p/p
Cristales + Agua	98	2
Micelas Inversas	95	5
F. Lamelar	90	10
F. Lamelar	85	15
F. Cúbica	70	30

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### 10.1.1.1 Cristales + agua

La monoleína en estado puro como se ve en la Figura 67, presenta regiones anisotrópicas probablemente debido a la absorción de humedad del medio ambiente ya que este material es altamente higroscópico, en este estado la monoleína es semisólida de color blanco y no presenta alguna fluidez. La mayoría de la superficie verificada de esta muestra es isotrópica.



Fig. 67 Micrografía tomada entre polarizadores cruzados para la monoleína pura.

Una vez que se realizó la mezcla 98:2 monoleína-agua y se dejó equilibrar por un periodo de 24 horas se colocaron muestras en portaobjetos para ser observadas al microscopio con luz polarizada, entre polarizadores cruzados obteniendo las micrografías de la Figura 68. Se pueden observar cristales de monoleína que presentan cierto grado de anisotropía con partes isotrópicas (a). En otro campo de la misma muestra se puede apreciar una área mayor de isotropía y tal solo algunos hilos anisotrópicos (b), (c) respectivamente.



a



b



c

Fig. 68 Micrografía tomada entre polarizadores cruzados para la mezcla monoleína-agua de composición 98:2.

El mismo comportamiento fue para todas las muestras de este lote, las características visuales de las muestras, presentaron un estado muy parecido al material puro, una consistencia cerosa, viscosa de color blanquecino y con olor característico, presentando un grado de fluidez al agitarse el tubo que la contenía, sin llegar a ser completamente fluido.

Se deduce así que la anisotropía en esta mezcla monooleína-agua 98:2 se deben a la cantidad de agua presente en la muestra que de alguna manera influyen en el arreglo molecular de la monooleína y por lo tanto se alcanzan a observar regiones anisotrópicas e isotrópicas

#### 10.1.1.2 Micelas inversas ( $L_2$ )

Una vez que se realizó la mezcla 95:5 monooleína-agua y se dejó equilibrar por un periodo de 24 horas se colocaron muestras en porta objetos para ser observadas al microscopio con luz polarizada se observaron estructuras completamente isotrópicas.

Visualmente la muestra se comporta como un fluido parecido a un aceite completamente transparente, resultados similares han sido reportados por otros autores (R. He, D. Q. M. Craig, 1998b). La isotropía en las muestras es debida a que la luz polarizada no es descompuesta en sus componentes rápidos y lentos. Esto es, las ondas de la luz entrante no cambian de fase al salir de la muestra, por lo cual no hay un cambio en el estado de polarización de la luz. En otras palabras la onda permanece perpendicular al eje óptico como se muestra en la Figura 69.

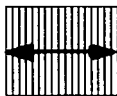


Fig. 69 Representación de las líneas del director (líneas verticales) y líneas del vector de polarización (flecha). Luz polarizada perpendicular al director.

Hay que recordar que una onda con polarización perpendicular al eje óptico exhibirá un "índice de refracción ordinario",  $n_o$  (llamado rayo ordinario). El índice ordinario,  $n_o$  es isotrópico con respecto a la dirección de propagación. Por lo tanto la muestra no posee características de birrefringencia.

#### 10.1.1.3 Fase lamelar ( $L_{\alpha}$ )

Las mezclas equilibradas 90:10 y 85:15 monooleína-agua presentaron un grado de birrefringencia característico para este tipo de fase. Ambas mezclas son viscosas pero fluyen con agitación y se presentan turbias, resultados concordantes con lo reportado por algunos investigadores (S. Engstrom, 1990, R. He, D. Q. M. Craig, 1998b, C-M Chang, 1997a). La fase lamelar es un sistema líquido cristalino semifluido, que consiste de bicapas acuosas, además de manifestar orden en una dimensión (R. He, D. Q. M. Craig, 1998a). Una manifestación de este orden microscópico, es la formación de texturas pseudoisotrópicas en forma de rayos con texturas cónicas focales. Las texturas cónicas focales pueden llenar los espacios entre los portaobjetos formando una textura de ventilador (P. J. Collings, 1997), como se puede apreciar en la Figura 70.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Fig. 70 Micrografía tomadas entre polarizadores cruzados para la fase lamelar (L<sub>c</sub>) de la monooleína al 90:10 monooleína-agua..

En la Figura 70a se puede apreciar una textura cónica focal de ventilador, en la Figura 70b la misma muestra pero la fotografía se tomó unos minutos después de ser tomada la primer foto. Ambas micrografías muestran texturas características de una fase lamelar. La pérdida notoria de la birrefringencia en 70b puede ser explicado por una pérdida de agua como consecuencia de la exposición al calor producido por la luz del microscopio, esto conlleva a que la muestra se llegue a comportar como una fase micelar reversa la cual es completamente isotrópica. Probablemente si se hubiera tomado otra micrografía al cabo de un tiempo más prolongado, la muestra se hubiera observado completamente isotrópica debido a la pérdida de agua.

En las micrografías presentadas en la Figura 71 se nota una posible transición de textura de algo nemático lamelar, ya que se observa una mezcla de la textura en forma de ventilador con una textura pseudonemática este comportamiento se puede deber al hecho que los cristales líquidos liotrópicos pueden presentar también un comportamiento termotrópico, ya que las transiciones de fase, entre las mesofases liotrópicas formadas por moléculas anfifílicas en medio acuoso, presentan una serie de peculiaridades relacionadas con la variación de la forma de los agregados moleculares, con respecto a la concentración y la temperatura (V. L. Lorman y col., 1999). Además se ha visto que todas las mesofases liotrópicas tienen anisotropía óptica, propiedades dieléctricas, diamagnéticas, viscoelásticas, que son muy sensibles a los campos magnéticos, eléctricos y térmicos (A. Nesrullajev y col., 2002)



Fig. 71 Micrografía tomada entre polarizadores cruzados para la fase lamelar (L<sub>c</sub>) de la monooleína para la mezcla 85:15. Nótese una mayor cantidad de agua en referencia a la mezcla 90:10 de la figura 87, aun así la mesofase sigue siendo la misma.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Basándose en esto al ponerse la muestra al microscopio y sufrir la acción del calor producido por la fuente de luz del mismo, con la subsecuente pérdida de agua, y considerando el diagrama de fases reportado –para el sistema monoleína/agua– se nota que si se aumenta un poco la temperatura se acerca a la transición de la mesofase lamelar a la mesofase cúbica y la textura que predominara será una textura nemática de Schileren como la observada en la Figura 73, aunque no se hizo un lote a un porcentaje mayor de agua, cercano a la transición de la fase lamelar a fase cúbica, se tiene evidencia que al perder cantidad de agua la fase cúbica presenta una transición de una textura isotrópica a una textura nemática. La progresión de micrografías de la Figura 72 demuestra este comportamiento.

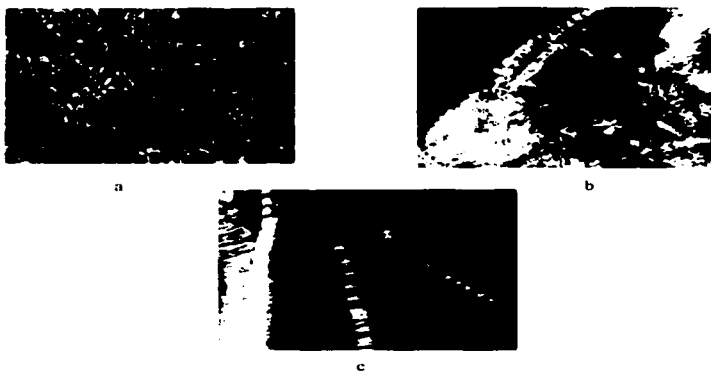


Fig. 72 Micrografía de la mezcla 85:15 tomada entre polarizadores cruzados.

En la figura anterior se muestra progresión de una transición de texturas en 72a se muestra una textura de ventilador, en 72b tomada cierto tiempo después se presenta una mezcla de textura de ventilador con una parte difusa, en 72c se presenta una textura diferente se comienza a ver un arreglo nemático aunque aun no esta bien definido hay una región en donde se muestra un ventilador de forma difusa en la parte media superior. En la figura 72c se nota el incremento de un orden en la parte izquierda característico de una fase nemática.

#### 10.1.1.4 Fase cúbica

Una vez que se dejó equilibrar la mezcla 70:30 se obtuvo un gel rígido completamente transparente indicativo del incremento de orden de la estructura formada a comparación de la fase lamelar que tiende a fluir, la fase cúbica no fluye en absoluto a menos que se aumente la temperatura. La fase cúbica es una estructura bicontinua con bicapas de lípidos

separados por canales de agua extendiéndose en tres dimensiones (R. He, D. Q. M. Craig, 1998a). Se dice que es bicontinua. La superficie generada por el plano en la mitad de la bicapa de la monooleína forma la llamada superficie periódica mínima infinita. Esto indica que cada punto sobre una superficie es un punto con curvatura media igual al cero, el diámetro del poro del agua es cerca de 5 nm cuando la fase cúbica esta completamente hinchada. La peculiaridad de esta mesofase es su extraordinaria estabilidad al contacto con agua pura (S. Engstrom, 1990), el gel formado es ópticamente isotrópico (K. Fontell, 1990).

Como en los casos de las otras mesofases la fase cúbica al mantenerse en el portaobjetos a la luz del microscopio mostró una pérdida de agua lo que conlleva a una transición de fase como lo indica la Figura 73. Se muestra el comienzo de la transición de fase desde la fase cúbica (isotrópica) a la fase lamelar (anisotrópica). Las fases nemáticas lamelares frecuentemente bordean las fases lamelares (P. J. Collings, 1997). La mesofases nemáticas se caracterizan por una gran orden de orientación en la posición de la micela. Sin embargo carecen de orden de traslación. Las bandas negras son regiones en donde el vector del director es paralelo al plano de polarización de la luz incidente. Cuando atraviesa estas regiones, la luz no cambia su polarización y por lo tanto, es extinguida por los polarizadores cruzados (A. Nesrullajev, 2002). La Figura 73c presentó colores que son una característica de los materiales birrefringentes.

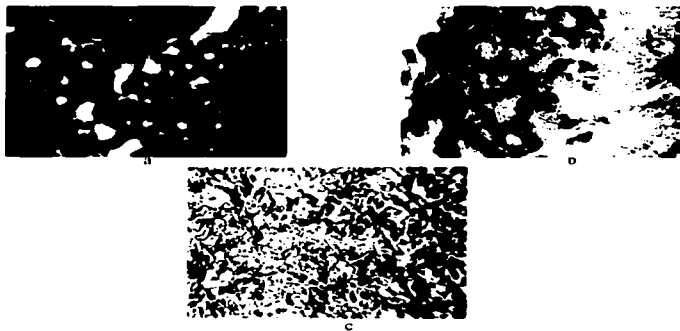


Fig. 73 Micrografías tomadas entre polarizadores cruzados de la progresión de transición de fases desde la fase cúbica a la fase nemática de la monooleína

En la Figura 73a se puede apreciar el comienzo de la transición apareciendo focos birrefringentes en el material isotrópico, en 73b se aprecia como sigue la transformación, hasta llegar a la textura de Schileren 73c de una fase nemática lamelar.

En la Figura 74 se muestra otra micrografía de una textura nemática de Schileren de la transición de fase de mesofase cúbica a mesofase nemática lamelar, en algunas regiones se

puede observar la aparición de algunas formas de texturas de ventilador. La foto pertenece a una muestra de mezcla monoleína-agua 70:30 después de un período de tiempo razonable para que se pudiera observar el fenómeno de transición de fase por pérdida de agua.



Fig. 74 Micrografía tomada entre polarizadores cruzados de una textura de Schilieren representativa de una fase nemática lamelar.

Con esto se demuestra que las diferentes mesofases de la monoleína, a temperatura ambiente presentan diferentes características ópticas propias y distintivas. Resumiendo la fase micelar inversa ( $L_2$ ) es ópticamente isotrópica de la misma manera en que lo es la fase cúbica (C), lo que las diferencia a simple vista es su consistencia, siendo la micela reversa fluida como un aceite transparente y la cúbica completamente rígida. En comparación de la fase lamelar que es semifluida, viscosa de color turbio blanco, además de ser birrefringente (ópticamente anisotrópica).

#### **10.1.2 IDENTIFICACIÓN DEL MATERIAL ÓPTIMO PARA LA OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS USANDO LA FASE CÚBICA DE LA MONOLEÍNA**

Teniendo como base que a las condiciones experimentales la monoleína forma su fase cúbica al contacto con el agua de acuerdo a su diagrama de fases a un porcentaje mayor 20% de contenido de agua, con características macroscópicas de un gel transparente rígido y que ópticamente es isotrópica, se tomo como referencia el sistema de composición porcentual 70:30 para ser utilizada como matriz en la formación de nanopartículas dentro de su estructura.

El interés por esta fase como una alternativa de liberación de activos farmacéuticos, ha ido en crecimiento y se ha expandido a diferentes grupos de investigación. Se tienen fundamentos para creer que dicha estructura al estar en equilibrio con el agua, esto es completamente hinchada forma poros o canales con un tamaño aproximado de 5 nm (los cuales son utilizados para la liberación de los activos de tipo hidrofílicos o anfifílicos). Por otro lado algunos autores (S. Puvada y col., 1994, P. V. Braun, 1999 y col., T. M. Dellinger, 2001) han propuesto la utilización de fases líquido cristalinas para sintetizar partículas metálicas con forma y tamaño controlado. Teniendo en consideración que la monoleína forma fases líquido cristalinas y tomando como referencia que los poros de su fase cúbica tienen dicho diámetro, se propone la formación de nanopartículas con forma esférica con un tamaño promedio de 5 nm, a partir de materiales que sean susceptibles de polimerizar o entrecruzarse en medio acuoso.

### *10.1.2.1 Nanopartículas de 2-etilcianoacrilato*

Las nanopartículas de poli-alquícianoacrilato han sido intensamente estudiadas en esta última década. De acuerdo al proceso de formación ya sea por dispersión-polimerización o emulsión-polimerización se forman nanoesferas o nanocápsulas respectivamente, además de la diferencia estructural, estos dos sistemas son distintos en el comportamiento de liberación de activos una nanoesfera tendrá una liberación de primer orden, mientras que una nanocapsula de orden cero (G. Puglisi y col., 1995).

En general la formación nanopartículas de poli-alquícianoacrilato que se prepararan por un proceso de emulsión polimerización (M. Fresta y col., 1996), el monómero es emulsificado en fase acuosa, y una polimerización aniónica toma lugar, la cual es espontáneamente iniciada por los iones hidróxido presentes en agua (E. Alleman y col., 1994). La velocidad de polimerización es dependiente del pH del medio y generalmente las partículas son preparadas en medios ácidos para reducir esta velocidad.

Una vez que se formo la fase cúbica se agregaron 50 µl del monómero 2-etilcianoacrilato, las muestras fueron centrifugadas a 300 rpm durante media hora para permitir que el monómero difundiera al interior de la estructura de la fase cúbica, las muestras se dejaron equilibrar por 24 horas para permitir la difusión del monómero. Al cabo del periodo de tiempo se inspeccionaron las muestras para ver si el monómero realmente había difundido y determinar si su polimerización se realizo sobre la superficie o dentro de la fase cúbica. Las observaciones y medidas de talla de partículas indicaron que se habían formado agregados sobre la superficie de la fase cúbica, sugiriendo que el monómero no había difundido y por ende su polimerización se llevo en ese lugar.

Como alternativa se propuso la formación de la fase cúbica, para después calentar la muestra a 37° bajo agitación con la finalidad de volverla fluida, una vez alcanzada esta temperatura se agregaron 50 µl del monómero al medio y se dejo enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y dejar equilibrar. Las muestras se disolvieron en metanol, y se volvieron a encontrar agregados, esta vez tanto en la parte media de la muestra como en el fondo, indicando posiblemente que la reacción es tan rápida que no hay tiempo para que el monómero se encuentre disperso dentro de la estructura de la fase cúbica y se formen partículas pequeñas.

### *10.1.2.2 Nanopartículas de metilmetacrilato*

Muchos de los métodos para preparar nanopartículas basadas en la polimerización de monómeros consisten en introducir el monómero dentro de una fase dispersa de una emulsión, una microemulsión inversa o disuelto en un no solvente del polímero. Las reacciones de polimerización en estos sistemas toman lugar en dos fases: Una fase de nucleación seguida por una fase de crecimiento. Las primeras nanopartículas fueron propuestas por Birrenbach y Speiser (J. Kreuter, 1983). Estas partículas consisten de poliacrilamida entrecruzada y preparada por polimerización de acrilamida y NN'-metiltenbiscrilamida en sistemas similares a una microemulsión inversa. La polimerización fue llevada a cabo por radiación gamma. Similarmente Kreuter y Speiser

(1976) desarrollaron nanopartículas basadas sobre polimetilmetacrilato (PMMA). En este caso, las nanopartículas son preparadas por dispersión polimerización de metilmetacrilato. El monómero es disuelto en medio acuoso y polimerizado. Este método se propuso para evitar el uso de grandes cantidades de solventes orgánicos y surfactante aniónicos (P. Couvreur y col., 1994).

Las nanopartículas de polimetilmetacrilato son producidas por un mecanismo de polimerización dispersión por radicales. En este proceso los monómeros son disueltos en un buffer acuoso salino. La polimerización se lleva a cabo por radiación gamma o por un iniciador químico usando peroxidisulfato de potasio e incrementando la temperatura.

Con el objeto de evaluar al metilmetacrilato como un material en nuestro sistema para obtener nanopartículas subhectonométricas. Se preparo un buffer de fosfatos a pH de 7.2 en el cual se disolvió el peroxidisulfato de potasio y el monómero de metilmetacrilato para tener una concentración final de 0.03% y 5% respectivamente (solución A). Se mezclaron 3.5 g de monoleína con 1.5 g de la solución A para formar la fase cúbica. Una vez que se formo la fase cúbica se coloco la muestra en un pesafiltro y se incremento la temperatura hasta 50° C con la intención de comenzar el proceso de polimerización durante media hora y se dejo enfriar. Lo que se noto al final del proceso es que la fase cúbica de la monoleína se había roto, debido a que la muestra ya no gelifico con aspecto original, por el contrario se convirtió en una muestra fluida de color transparente con agregados tanto de polímero como de monoleína de color blanco de tamaño promedio de 0.5 cm. Como consecuencia este método no fue apropiado para la formación de nanopartículas usando la fase cúbica como matriz para su formación.

#### *10.1.2.3 Nanopartículas a partir de alginato de sodio*

Recientemente, los polisacáridos han recibido atención como propuesta para diseñar nanopartículas en la administración de péptidos, proteínas, ácidos nucleicos e incluso biosistemas (por ejemplo células de Langerhans) (A. Kikuchi y col., 1997, D. Lemoine y col., 1998, N-H Cho y col., 1998, A. Blandino y col., 2000). Algunos autores aun están diseñando una familia de partículas biomiméticas que presenten una estructura tipo esqueleto y que el interior consista de un polisacárido modificado y el esqueleto estuviera formado por una capa lipídica. Estos vectores han sido llamados biovectores supramoleculares (A. Nussinovith, 1997).

El alginato ha sido usado para la preparación de microesferas como sistema de liberación controlada, debido a sus características particulares, posee propiedades mucoadhesivas las cuales pueden incrementar el contacto con el epitelio y mucosa, además es biodegradable y muestra cinética de liberación variable, su toxicidad e inmunogenicidad son bajas, haciéndolo un polímero seguro.

Desde el desarrollo de las primeras nanopartículas (con tamaño promedio a los 300 nm) hechas a partir de alginato de sodio por Rajaonarivony en 1993, la investigación sobre la producción de micropartículas hechas de este mismo material se vio incrementada. Generalmente se prepara una solución acuosa de alginato de sodio a cierta concentración – dependiendo el tamaño de partícula que se quiera obtener- esta solución puede ser cargada



con algún marcador como el FITC-Dex (A. Kikuchi y col., 1997) y se gotea a una solución de cloruro de calcio de cierta concentración para formar gotas esféricas de gel de alginato, en este punto los iones de calcio presentes interactúan con la secuencia homogulurónica del alginato para formar la estructura conocida como "egg-box" mencionada previamente. Después de un periodo de equilibrar el sistema las partículas obtenidas son purificadas generalmente por filtración y lavadas con agua destilada. El diámetro promedio de las partículas obtenidas generalmente es del orden de las micras e incluso milímetros por ejemplo 2.5 mm. Hay quien después de obtener las partículas de alginato les lavan con alcohol isopropílico para endurecer la superficie de la partícula y secarlas por un periodo de 2 hr. A 37 °C, obteniendo un tamaño promedio de hasta 12 micras en el mejor de los casos (D. Lemoine y col., 1998).

Las evaluaciones del alginato de sodio como un material con uso potencial en la presente investigación consistieron en la formación de fase cúbica con soluciones de alginato de sodio. Para ello se realizaron mezclas de monoleína con cada una de las soluciones en porcentaje (monoleína-solución de alginato de sodio) 70:30. Las concentraciones de alginato de sodio se variaron desde 0.1 hasta el 1.0 % p/v. En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos de acuerdo a la inspección visual y bajo polarizadores cruzados.

Tabla 3. Condiciones de formación de la fase cúbica de la monoleína con soluciones de alginato de sodio como material optimo. Aspectos macroscópicos y al microscopio bajo luz polarizada.

Concentración de Alginato de Sodio % p/p	Aspecto Visual	Microscopia Polarizada	Fase Cúbica
0.1	Gel Transparente	Isotrópico	Formada
0.2	Gel Transparente	Isotrópico	Formada
0.3	Gel Transparente	Isotrópico	Formada
0.4	Gel Transparente	Isotrópico	Formada
0.5	Gel Semitransparente	Pseudoisotrópico	Formada
0.6	Gel Turbio	Birrefringente	No Formada
0.7	Gel Turbio	Birrefringente	No Formada
0.8	Gel Turbio	Birrefringente	No Formada
0.9	Gel Turbio	Birrefringente	No Formada
1.0	Gel Turbio	Birrefringente	No Formada

Como se muestra en la tabla 3 a concentración de la solución de alginato de sodio menor al 0.4% p/v se forma un gel rígido completamente transparente que al ser observado bajo polarizadores cruzados no muestra características de birrefringencia por lo tanto su comportamiento es isotrópico. De acuerdo a la fase cúbica de la monoleína en forma pura, estas características coinciden. Sin embargo para la concentración de 0.5% p/v de alginato de sodio se comienza a ver un gel semitransparente que bajo polarizadores cruzados aparentemente mantiene su comportamiento isotrópico con algunas regiones casi imperceptibles pero birrefringentes en algunos campos del microscopio esto se aprecia en la Figura 75. Este campo mostró algunas regiones con birrefringencia la mayoría de campos inspeccionados fueron isotrópicos.



Fig. 75 Micrografía tomada entre polarizadores cruzados para la muestra de concentración al 0.5% p/v de alginato de sodio.

Para concentraciones que van desde 0.6 a 1.0% p/v todas mostraron birrefringencia, las muestras no presentaron la rigidez típica de la fase cúbica ya que todas tuvieron cierto grado de fluidez y viscosidad de tal manera que al ir aumentando la concentración del alginato hasta llegar al 1.0% p/v la muestra se presentó con una textura parecida a una goma viscoelástica, como se muestra en las micrografías de la Figura 76. Se observan regiones birrefringentes.



a



b



c

Fig. 76 Micrografías tomadas entre polarizadores cruzados de muestras a concentración al 0.6% p/v (a), 0.7% p/v (b), 0.8 % p/v (c) de alginato de sodio.

Analizando todas las muestras podemos deducir que el alginato de sodio no afecta la estructura de la fase cúbica de la monooleína hasta una concentración de 0.5% p/v, pudiendo estar en equilibrio agua-monooleína-alginato. Sin embargo, a concentraciones mayores al 5 % p/v, el alginato rompe la estructura de dicha fase, tal vez debido a la solvatación preferencial del agua por el alginato de sodio, esto conlleva a que la monooleína no este completamente hinchada o tenga la suficiente cantidad de agua disponible para poder formar esta fase. Como consecuencia la fase cúbica no se forma. En base a estos resultados

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

experimentales se propone al alginato de sodio como material óptimo par la formación de nanopartículas dentro de la estructura de la fase cúbica de la monoleína.

## 10.2 **OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS A PARTIR DEL MATERIAL ÓPTIMO USANDO LA FASE CÚBICA DE LA MONOLEÍNA**

### 10.2.1 *Influencia de los iones de calcio sobre la estructura de la fase cúbica de la monoleína*

De las experiencias previas se llevo a la conclusión que el material potencial para formar nanopartículas dentro de los poros de la estructura de la fase cúbica sin que esta ultima se vea afectada es el alginato de sodio. Se verifico entonces que los iones de calcio como agente coacervante, tampoco afectarán la estructura de la fase cúbica, para esto se formo la fase cúbica con mezclas 70:30 (monoleína-soluciones de cloruro de calcio) a diferentes concentraciones del electrolito como se indica en la tabla 4.

Tabla 4. Tabla para la preparación de fase cúbica con soluciones de cloruro de calcio a diferentes concentraciones, los porcentajes son 70:30 monoleína-solución de cloruro de calcio p/p.

Concentración de CaCl <sub>2</sub> % p/v	Aspecto Visual	Microscopia Polarizada	Fase Cúbica
0.5	Gel Transparente	Isotrópico	Formada
1.0	Gel Transparente	Isotrópico	Formada
2.0	Gel Transparente	Isotrópico	Formada
3.0	Gel Transparente	Isotrópico	Formada
4.0	Gel Transparente	Isotrópico	Formada
5.0	Gel Transparente	Isotrópico	Formada

En la tabla 4 se indica que los iones de cloruro de calcio hasta una concentración del 5% p/v no afectan la estructura de la fase cúbica ya que se aprecia un gel transparente rígido y al poner la muestra bajo polarizadores cruzados se observa un comportamiento isotrópico, características que son compatibles completamente con la fase cúbica formada solo con monoleína y agua.

### 10.2.2 *Obtención de nanopartículas dentro de la fase cúbica de monoleína a partir de alginato de sodio*

El paso siguiente fue proponer la gelificación del alginato de sodio por medio de iones de calcio dentro de la estructura cúbica y así obtener nanopartículas de aproximadamente 5 nm.

El siguiente mecanismo ilustra la forma en como interactúan los iones de calcio con el alginato de sodio para obtener un gel rígido del cual están formadas las nanopartículas. El alginato esta compuesto de dos tipos de ácidos urónicos como se muestra en la Figura 77. Las unidades monoméricas consisten de ácido gulurónico (G) y ácido manurónico (M) arreglados en tres tipos de grupos, bloques de alternados MGMGM, bloques de ácido gulurónico GGGG y bloques de ácidos manurónico MMMM. Los grupos carboxílicos del ácido urónico confieren cargas negativas al alginato.

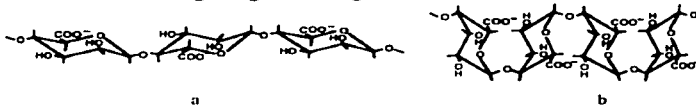


Fig. 77 Estructura general de los polisacáridos que forman al alginato. Ácido polimanurónico (a), ácido gulurónico (b) (D. L. Wise, 2000)

La solubilidad del alginato en agua depende de los cationes asociados. El alginato de sodio es soluble mientras que el calcio induce la formación de un gel. La estructura del gel formado con calcio ha sido extensamente estudiada. El calcio interactúa preferentemente con las secuencias homogulurónicas formando complejos que inducen un arreglo paralelo de las cadenas como se muestra en la Figura 78. Este arreglo es causado por la captación del calcio dentro del intervalo creado por los residuos gulurónicos de los dos distintos segmentos. La estructura resultante fue descrita como modelo "egg-box" después de que el arreglo molecular espacial comienza con la interacción del calcio con el alginato. El gel se forma siempre a concentraciones bajas de alginato (por debajo de 1%).

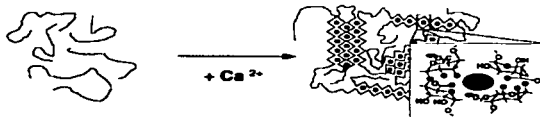


Fig. 78 Estructura de los gels formados obtenidos por gelación inducida por iones de calcio (D. L. Wise, 2000)

Aparte de las interacciones con el calcio, el alginato puede formar complejos con policationes como la polietilamina. Los complejos con polisilisina ocurren preferencialmente con las secuencias de alternadas de ácidos gulurónico-manurónico (D. L. Wise, 2000).

Las partículas de alginato son usualmente producidas por el goteo de una solución de alginato dentro de una solución de calcio. La gelación instantánea de alginato es causada por los iones de calcio formando "esferas" del gel de alginato con un diámetro dependiendo del tamaño de la gota que cae dentro de la solución de calcio. Las partículas más pequeñas obtenidas por este método son de 1 a 5  $\mu\text{m}$ .

Las partículas de alginato de un tamaño promedio de 300 nm fueron directamente preparadas a partir de una solución diluida de alginato de sodio en la cual la gelación fue

inducida por adición de una baja concentración de calcio. Esto condujo a la formación agregados invisibles los cuales pueden ser monitoreados por la medición de la viscosidad del sistema. Los agregados formados pueden ser observados por microscopia electrónica de transmisión después de una tinción negativa. Estos clusters de tamaño pequeño son llamados pregeles y pueden ser estabilizados por polisina dando como resultado nanopartículas de alginato. Las nanopartículas de alginato no requieren equipo especial y son formadas a temperatura ambiente (M. Rajaonarivony y col., 1993), la Figura 79 muestra la hipótesis de formación de las nanopartículas de alginato.

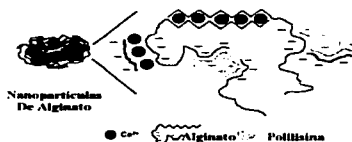


Fig. 79 Hipótesis acerca de las interacciones responsables para la formación de nanopartículas

Hasta el momento se ha investigado la asociación con varios fármacos hidrofílicos como la doxicirubicina, y se ha visto que el tamaño de las partículas se ve incrementado con la cantidad de fármaco enlazado y se puede observar agregación a altas concentraciones. También se ha investigado la opción de encapsular oligonucleotidos y algunos factores de crecimiento (Wise, 2000).

Basados en el trabajo reportado por Rajaonarivony (1993) sobre la obtención de nanopartículas de alginato de sodio, se utilizan las mismas cantidades para el presente estudio las cuales son indicadas en la tabla numero 5.

Tabla 5. Cantidades utilizadas para la formación de nanopartículas dentro de la fase cúbica de la monooleína

Componente (% p/v)	Solución A	Solución B	Solución C	Solución D	Solución E
	Volumen (ml)				
Alginato de Sodio (1.0)	5.0	4.0	3.0	2.0	1.0
Cloruro de Sodio (0.2)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Agua Destilada	4.5	5.5	6.5	7.5	8.5
Concentración Final de Alginato de Sodio	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1

Una vez preparada cada una de las soluciones anteriores se procedió a la mezcla de monooleína-solución 70:30, con la finalidad de formar la fase cúbica y la obtención de las nanopartículas de alginato de sodio.

La tabla 6 muestra los resultados obtenidos después de la inspección de todas las muestras bajo polarizadores cruzados y aspecto visual. Todas las preparaciones mostraron las mismas características que la fase cúbica de referencia monooleína-agua destilada

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 6. Resultados obtenidos al formar la fase cúbica de la monoleína con las soluciones A-E

Soluciones	Aspecto Visual	Microscopia Polarizada	Fase Cúbica	Concentración Final de Alginato de Sodio (% p/v)
A	Gel Transparente	Isotrópico	Formada	0.1
B	Gel Transparente	Isotrópico	Formada	0.2
C	Gel Transparente	Isotrópico	Formada	0.3
D	Gel Transparente	Isotrópico	Formada	0.4
E	Gel Transparente	Isotrópico	Formada	0.5

Los resultados muestran que en efecto no se ve alterada la estructura de la fase cúbica de la monoleína cuando se utiliza alginato de sodio como material óptimo y  $\text{CaCl}_2$  como agente coarcescente, esto sugiere que el alginato se encuentra dentro de la estructura de la fase cúbica sin alterarla, además es indicativo que la gelificación del alginato de sodio por los iones de calcio pudo llevarse a cabo dentro de dicha estructura, formando así nanopartículas de tamaño promedio a los 5 nm. Para corroborar esto se procedió a utilizar diferentes solventes con la finalidad de disolver la monoleína y poder tomar la talla de partícula de las nanopartículas formadas, además de purificar las nanopartículas obtenidas y poder tomar una micrografía con el microscopio electrónico de barrido.

De todas las concentraciones de soluciones de alginato de sodio se tomo la concentración al 0.3% p/v para realizar las pruebas de caracterización de tamaño de partícula. Las muestras se disolvieron en tres solventes diferentes: metanol, alcohol isopropílico, cloroformo. Algunos autores (D. Lemoine y col., 1998) han propuesto el uso de solventes para lograr el endurecimiento de las partículas formadas, tales como, el alcohol isopropílico. Los resultados obtenidos de estas medidas se resumen en la tabla 7, los cuales se contrastan con la fase cúbica pura.

Tabla 7. Resultados de la talla de partículas de alginato de sodio formadas dentro de la estructura de la fase cúbica de la monoleína

Composición	Solventes		
	Metanol	Isopropílico	Cloroformo
Tamaño de Partícula Promedio (nm)			
Solución C	Agregados	Agregados	5.4
Fase Cúbica Pura	5867	2669	4941

La Figura 80 muestra; la fase cúbica disuelta en cloroformo línea (a), fase cúbica disuelta en alcohol isopropílico línea (b), fase cúbica disuelta en metanol línea (c).

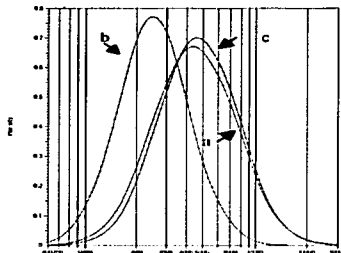


Fig. 80 Distribución de tamaño micelar obtenido a partir de fase cúbica de la monoeléina..

Los solventes utilizados son capaces de disolver la monoeléina pero no así el alginato. Los resultados obtenidos muestran que tanto en metanol como en el alcohol isopropílico se forman agregados visibles de color blanco al parecer el solvente usado influye sobre la resistencia mecánica de las nanopartículas. A diferencia con el cloroformo que no se notaron agregados y se pudo obtener una talla de partícula con promedio de 5 nm.

La Figura 81 muestra las distribuciones de tamaño de nanopartículas obtenidas después de la gelificación de alginato dentro de la fase cúbica de la monoeléina, cuando se disolvió en cloroformo.

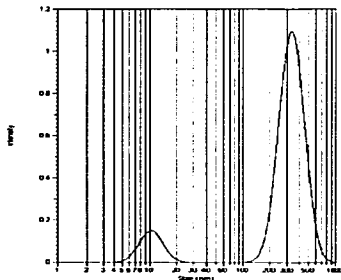


Fig. 81 Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de alginato obtenidas al disolver la muestra en cloroformo. Se notan dos poblaciones.

En la Figura 81 se observan claramente dos poblaciones de partículas una de ellas corresponde a un promedio de 10 nm aproximadamente, la otra con un promedio de talla de

partícula 350 nm. La primera población observada corresponde idealmente a las nanopartículas formadas por la gelificación del alginato con los iones de calcio presentes en la solución, formándose así nanopartículas de tamaños promedio correspondientes probablemente a una gelificación ocurrida dentro de la estructura de la fase cúbica de la monoleína. La segunda población puede corresponder a la emulsificación del agua presente en el sistema. El siguiente paso fue purificar las nanopartículas de alginato por medio de centrifugación a 25000 rpm durante 30 minutos. Después de la centrifugación se desechó el sobrenadante utilizando solo el líquido remanente en el fondo del tubo de la centrifuga aproximadamente 1 ml, a unos lotes se dejaron los tubos abiertos con la finalidad de evaporar por completo el solvente remanente para poder llevar a microscopía electrónica la pastilla resultante, a otros lotes se les añadió 4 ml de cloroformo para tomar la talla de partícula nuevamente para ver si había ocurrido algún cambio en el tamaño de partícula obtenido, los resultados son mostrados en la Figura 82.

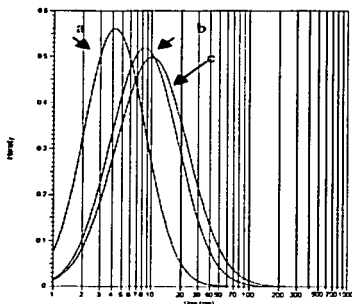


Fig. 82 Distribución de tamaño de partícula de las nanopartículas de alginato formadas dentro de la estructura de la fase cúbica de la monoleína después de ser centrifugadas y resuspendidas en cloroformo

La Figura 82 muestra que el tamaño promedio más pequeño de nanopartículas fue de 5.4 nm (a), también se encontraron tallas de 12 (b) y 15 (c) nanómetros respectivamente. Estos tamaños promedio reflejan que la gelificación del alginato se llevo a cabo dentro de la fase cúbica de la monoleína.

Sin embargo al esperar la evaporación del cloroformo se obtuvo una pastilla de color ámbar color correspondiente a la solución de alginato con una consistencia de gel, lo que se observo para todos los casos a simple vista fue el rompimiento de las nanopartículas obtenidas. Como consecuencia no fue posible llevar a cabo el estudio de microscopía electrónica y corroborar el tamaño de partícula obtenido por este método.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



La opción que se tomo para corroborar que el alginato no altera la fase cúbica de la monoleína y que las nanopartículas realmente están presentes fue recurrir a la difracción de rayos X, con la finalidad de obtener tamaño de cristalito equivalente al tamaño de partículas formadas o a los huecos existentes dentro de la fase cúbica debido a los canales de agua que la forman y así inferir la existencia de las nanopartículas.

### *10.2.3 Estudios de difracción de rayos X*

A partir de un difractograma se puede obtener tanta información como se desee basándose en el problema específico, en este caso el interés de realizar estudios de difracción fue con la intención de obtener el tamaño de las nanopartículas formadas dentro de la estructura de la fase cúbica y así mismo demostrar que dicha estructura no se ve afectada de manera trascendental.

Para obtener el tamaño de cristalito se necesita obtener la información básica de las reflexiones presentes en el patrón de difracción. La resolución de un patrón de difracción esta definida por el ancho total al medio máximo de las reflexiones individuales de Bragg (FWHM), el ancho de un pico es una función de la óptica del difractometro (ensanchamiento instrumental) y la muestra (ensanchamiento de la muestra). A partir del perfil del patrón de difracción se obtiene la información sobre el FWHM la forma del pico, de aquí se puede obtener información acerca de la estructura real de la muestra, el estrés, el esfuerzo y tamaño de cristalito entre otros parámetros (R. E. Dinnebier, 2000).

Basándonos en esta información se realizaron corrimientos de las muestras para la obtención de su difractograma y así poder obtener la información necesaria para estimar el tamaño de cristalito, además de reunir información de cómo se ve afectada la estructura de la fase cúbica.

La interpretación de los datos de difracción puede ser una tarea sencilla o difícil dependiendo del número y complejidad estructural de las fases contenidas en la muestra y de la cantidad y tipo de información deseada. Hoy en día la identificación de las fases se lleva a cabo de manera automática por medio de una base de datos que proporcionan la mayoría de los fabricantes de difractómetros. Posiblemente la interpretación más sencilla es aquella en la cual se identifica el difractograma por comparación de patrones de sustancias de referencia. Además, es común que se requiera el cálculo de los espaciamientos interplanares correspondientes a las reflexiones registradas. Finalmente, puede ser necesario determinar los índices de Miller de las reflexiones obtenidas, lo que básicamente requiere la determinación de la estructura cristalina de las fases presentes.

Se sabe que la estructura cristalina de una sustancia esta determinada por su patrón de difracción, en otras palabras, la forma y el tamaño de la celda unitaria determina las posiciones angulares de las reflexiones o picos de difracción, mientras que el arreglo de los átomos dentro de la celda unitaria determina las intensidades relativas de tales reflexiones.

La determinación de la estructura procede entres pasos. El primer paso es determinar la forma y el tamaño de la celda cristalina basándose en las posiciones angulares de las reflexiones. Asumiendo a cual de los siete sistemas cristalinos pertenece la estructura

problema -en este caso, basándose en el patrón de difracción obtenido de la fase cúbica de la monoleña y por la literatura se sabe que pertenece a un sistema cúbico- se determinan los índices de Miller de las reflexiones detectadas. Esto se conoce como la asignación de índices y solo es posible cuando se ha escogido el sistema cristallino adecuado, todo este proceso se hace con la ayuda de las tablas internacionales cristalográficas vol. C.

Los siguientes pasos son para determinar el número de átomos por celda unitaria a partir de la forma y el tamaño el tamaño de esta última de la composición química y de la densidad de la fase problema. Finalmente se deducen las posiciones de los átomos en la celda unitaria a partir de las intensidades de difracción de las reflexiones detectadas. En este caso particular no se llegó a estas dos últimas etapas ya que es difícil saber el ordenamiento de los átomos en la celda unitaria debido a que lo que vendría siendo la celda unitaria es la estructura básica la fase cúbica y esta es resultado de un acomodamiento micelar.

El primer problema a resolver es asignar índices al patrón de difracción y determinar las constantes de celda, sin embargo varios excelentes programas ayudan a este cometido, para esto se requieren datos de espaciados interplanares exactos, los cuales normalmente pueden ser obtenidos por ajuste individual del perfil. El ajuste individual del patrón proporciona valores precisos. La alternativa de descomposición mediante el ajuste individual del perfil permite llevar a cabo esta etapa sin necesidad de contar con información alguna, ni requiere del conocimiento previo de modelo alguno, postergando para etapas posteriores el indexado de las reflexiones obtenidas. El conocimiento requerido inicialmente es el número de picos en el intervalo analizado.

La estrategia implica procesar el patrón de difracción, estimar y abstraer la radiación de fondo, eliminar las contribuciones por  $K_{\alpha 2}$  y extraer las posiciones de los picos mediante la utilización de derivadas del patrón deconvolucionado.

Un patrón de difracción de un material policristalino puede ser visualizado como una colección de perfiles de las reflexiones individuales, cada uno de los cuales tiene una altura de pico, una posición, una anchura, cierta contribución de fondo, colas que decaen gradualmente con la distancia la posición del pico, y un área integrada la cual es proporcional a la intensidad de Bragg, de tal manera que la descomposición o también llamada deconvolución del patrón interna, mediante el ajuste de una función analítica o experimental, reproduce las características del patrón observado. La Figura 83 muestra el patrón de difracción de la fase cúbica de la monoleña. Mismo que será utilizado como un patrón de difracción de referencia con los demás patrones obtenidos.

En este caso el patrón de difracción fue utilizado sin mayor tratamiento, ya que procede de un material con características amorfas (o semidesordenado) y el eliminar la radiación de fondo contraería una pérdida de información, en este caso por sus características amorfas la muestra también contribuye con la radiación de fondo.

La función que representa a los datos experimentales es la convolución de la verdadera función de los datos por la función instrumental. Y representa el ensanchamiento de las líneas de difracción por el espécimen y la última incluye tanto la distribución espectral como los factores instrumentales y geométricos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

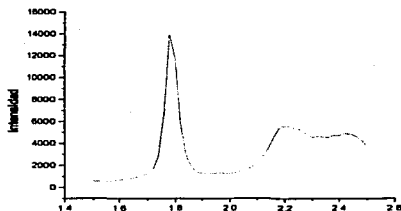


Fig. 83 Diffractograma de la fase cúbica de la monolefina con orientación cristalográfica (1 0 0) se observa una reflexión máxima a  $1.78^\circ$  en  $2\theta$  con una intensidad relativa de 13949

En la practica se han utilizado empíricamente funciones analíticas para modelar la forma del perfil de los datos experimentales, más que usar la convolución. En el caso de los rayos X generados por los tubos de laboratorio, la forma del perfil de difracción es compleja con relación a la radiación por neutrones, debido al doblete  $K_{\alpha 1}$  y  $K_{\alpha 2}$ , las prolongadas colas del perfil y la asimetría del pico en regiones de valores pequeños de  $2\theta$ . Se han probado docenas de funciones para el ajuste de perfil de datos de rayos X como de neutrones.

Un patrón de difracción experimental ( $h_{(i)}$ ) esta compuesto de varios componentes. El patrón relaciona el estado cristalino del espécimen ( $F_{(i)}$ ) que es ensanchado por la convolución con el perfil debido a los efectos del equipo ( $g_{(i)}$ ). Adicionalmente, el ruido de fondo (Bkgr) debido a la dispersión difusa y la fluorescencia presente.

$$h_{(i)} = F_{(i)} \circ g_{(i)} + \text{Bkgr} \quad (15)$$

El ensanchamiento debido al equipo puede ser removido por métodos de Fourier, entonces la deconvolución produce un patrón de difracción puro.

La función pearson VII y la función pseudo-voigt son conocidas como las más adecuadas para el tratamiento por cuadrados mínimos y las que proporcionan el mejor ajuste debido a su flexibilidad en el modelado del perfil. El tipo de perfil de estas dos funciones puede ser variado de la lorentziana pura ( $m = 1$  en pearson VII ó  $\eta = 1$  en pseudo-voigt) a gaussiana pura ( $m = \infty$  ó  $\eta = 0$ ).

Las siguientes ecuaciones muestran las funciones analíticas para el ajuste de perfiles:

$$\eta L + (1 - \eta)G \quad (16)$$

El parámetro de mezclado  $\eta$ , puede ser refinado como una función lineal de  $2\theta$  donde las variables refinables son NA y NB

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

$$\eta = NA + NB (20) \quad (17)$$

Las ecuaciones 16 y 17 representan la función pseudo-voigt. Las ecuaciones 18 representan la función pearson VII.

$$C_4/H_k [1 + 4 (2^{1/m} - 1) (20_i - 20_k)_2/H^2 k]^{-m} \quad (18)$$

En donde m puede ser refinada como función de 20

$$m = NA + NB/20 + NC/(20)^2 \quad (19)$$

Donde las variables refinables son NA, NB y NC. En estas funciones de perfil  $H_k$  es la anchura a la mitad de su altura (FWHM) de la  $K_{esima}$  reflexión, los parámetros a refinar son aquellos en  $\eta$ , m,  $H_k$  (G. C. Moreno, 1997)

En los métodos de ajuste individual de perfil, la posición de los picos usualmente se determina por inspección visual simultánea del patrón de difracción y la representación de la derivada (1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, o 4<sup>a</sup>) del mismo. La Figura 84 muestra el patrón de difracción de la fase cúbica de la monoelina, la línea al centro del cuadrante representa la 2<sup>a</sup> derivada, los puntos de inflexión representan las posiciones de los picos de difracción traslapados. Debido a que el fenómeno de difracción se realiza en las tres dimensiones al presentar la información del patrón de difracción en dos dimensiones es evidente que hay información que esta superpuesta dentro de dos dimensiones.

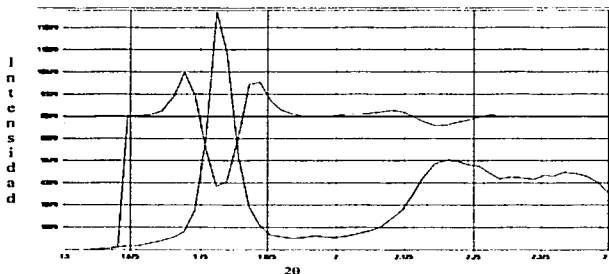


Fig. 84 Patrón de difracción de la fase cúbica de la monoelina con orientación cristalográfica (1 0 0) y su 2<sup>a</sup> derivada

Así que hay que hacer una deconvolución para obtener toda la información posible de la muestra. El éxito del ajuste es inspeccionado y evaluado mediante los denominados Índices de Confiabilidad  $R_p$  y  $R_{wp}$ . Desde el punto de vista puramente matemático,  $R_{wp}$  es el índice de confiabilidad más significativo ya que contiene en el numerador a la cantidad minimizada durante el proceso de ajuste por cuadrados mínimos, el mejor ajuste obtenido

dependerá de la exactitud del modelo y de si un mínimo global y no un mínimo local ha sido encontrado. El índice de confiabilidad  $R_w$ , es llamado factor residual pesado (G. C. Moreno, 1997). Cabe aclarar que la diferencia relativa está en función del número de puntos tomados, es decir del número de datos obtenidos para generar el patrón de difracción, estos a su vez dependen tanto del rango de medición en  $2\theta$  y el tiempo invertido en la recolección de los puntos. Los números aquí mostrados son lo mejor posible dentro de las limitaciones instrumentales, lo ideal es la utilización de una fuente de Síncrotrón con geometría SAXS.

La Figura 85 muestra el ajuste del perfil para el patrón de difracción de la fase cúbica de la monoelina por medio de la función pearson VII, patrón deconvolucionado. Se muestra el perfil observado, perfil calculado, ambas líneas coinciden (a) y una diferencia relativa que se gráfica en la parte superior (b).

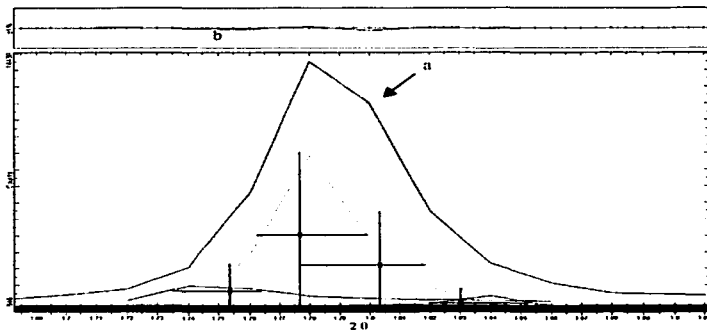


Fig. 85 Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monoelina usando la función pearson VII, por medio de programa profile plus versión 1.0.4 siemens AG.

La diferencia relativa entre perfil observado y el perfil calculado fue del 1%, el factor residual pesado  $R_w$  fue mucho menor al 1%, (0.000667).

En el patrón de deconvolución de la Figura 102 se observan cuatro picos de los cuales el de mayor intensidad representa el pico principal, la línea oscura sobre el eje de las x muestra el rango utilizado para hacer la deconvolución, para saber el rango de deconvolución y los posibles picos traslapados en el patrón de difracción se utilizó el programa Winfit beta release 1.2.1 del Stefan Krumm Institut Für Geologie Schlossgartens 591254 Erlangen, por medio de la segunda derivada del patrón de difracción. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 8. El programa utilizado para llevar a cabo la deconvolución del patrón de difracción fue el Profile Plus versión 1.0.4 de Siemens AG, proporcionado por el Ing.

Marco Antonio Leyva de la sección de química orgánica del CINVESTAV, en el departamento de difracción de rayos X.

Tabla 8 Resultados de la deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monoleína.

Pico	Posición		Intensidad		FWHM			
	2 $\theta$	d (Å <sup>o</sup> )	Pico	Area	Izquierdo	Derecho	Exp. Izq.	Exp. Der.
1	1.75	50.33	146.22	2368.80	0.03	0.02	0.38	0.10
2	1.77	49.68	450.87	29.50	0.02	0.04	99.99	1.34
3	1.80	48.95	287.08	19.07	0.05	0.02	2.99	99.99
4	1.83	48.23	78.85	1274.90	0.02	0.04	0.10	0.40

Bajo el supuesto que la fase cúbica de la monoleína sea un acomodo regular de una unidad compuesta por canales de agua con poro de tamaño promedio a los 5 nm, este arreglo se extiende en tres dimensiones, de esta manera este acomodo micelar funge como una rejilla de difracción, a diferencia de un polvo cristalino en donde el fenómeno de la difracción es debido al acomodo de los átomos que conforman su celda unitaria. Dando así como consecuencia las intensidades de Bragg encontradas ángulos en  $2\theta$  en el rango de 1.5 a 2.5 como lo muestra su patrón de difracción de la figura 100. Así se puede observar que al pico cuya intensidad es mayor en el patrón deconvolucionado le corresponde una distancia interplanar de 49.68 Å<sup>o</sup> o lo que es igual a 4.9 nm, esto significa que la unidad básica de la fase cúbica se repite periódicamente a esa distancia interplanar.

La Figura 86 muestra los diferentes patrones de difracción obtenidos de la utilización del alginato como material óptico en concentraciones que varían de 0.1 a 0.5 % p/v y CaCl<sub>2</sub> al 0.2 % p/v como agente coacervante para la formación de nanopartículas dentro de la fase cúbica.

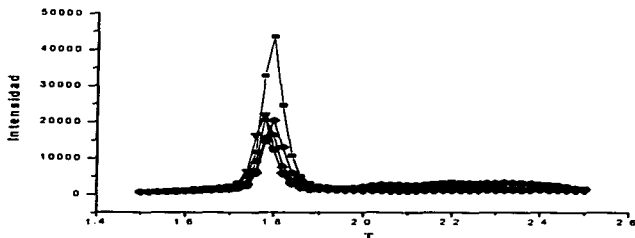


Fig. 86 Diffractogramas de la fase cúbica de la monoleína usando como material óptico alginato de sodio y CaCl<sub>2</sub> como agente coacervante. Alginato de sodio al:  $\blacktriangle$  0.1%  $\blacktriangle$  0.2%  $\blacktriangle$  0.3%  $\blacktriangle$  0.4%  $\blacktriangle$  0.5% p/v

Éstas concentraciones fueron establecidas de acuerdo a las evaluaciones previas discutidas en donde el rango de concentraciones no afectó la estructura de dicha fase. Esto con la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

finalidad de demostrar que no se ve afectada la estructura de la fase cúbica de la monoleína y que las nanopartículas están presentes dentro de su estructura.

Se puede observar en la Figura 86 que la forma peculiar del patrón de difracción es similar para todas las concentraciones, además corresponden a la forma del patrón de difracción de la fase cúbica pura de la monoleína, la parte del difractograma a la derecha después del pico principal se debe a la parte amorfa del material.

A cada uno de los patrones de difracción obtenidos se determino por medio de la segunda derivada las posiciones de los picos traslapados. Las siguientes figuras muestran los resultados de la deconvolución de cada uno de los patrones mencionados. De nueva cuenta los patrones de difracción fueron utilizados sin mayor tratamiento, ya que proceden de un material con características amorfas y el eliminar la radiación de fondo contraería una pérdida de información, en este caso por sus características amorfas la muestra también contribuye con la radiación de fondo. La función utilizada para deconvolución de cada uno de los patrones fue pearson VII como en el caso de la fase cúbica pura.

La Figura 87 muestra en patrón de difracción para la fase cúbica de la monoleína usando como material óptimo una solución de alginato de sodio al 0.1% p/v, y  $\text{CaCl}_2$  al 0.2 % p/v como agente coacervante.

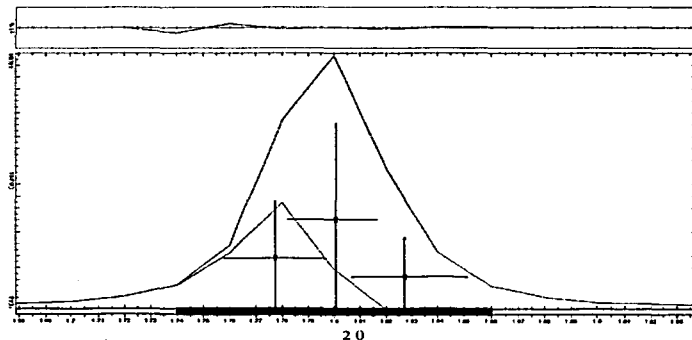


Fig. 87 Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monoleína con alginato de sodio al 0.1% p/v, y  $\text{CaCl}_2$  al 0.2 % p/v como agente coacervante.

Se observan tres picos de los cuales el de mayor intensidad representa el pico principal, la línea oscura sobre el eje de las x muestra el intervalo de refinación utilizado para hacer la deconvolución en escala de 20 de 1.74 a 1.86, para saber el rango de deconvolución y los posibles picos traslapados en el patrón de difracción se utilizó el programa Winfit por

medio de la segunda derivada del patrón de difracción. Con una distancia interplanar de  $49.02 \text{ \AA}$ . Se muestra el perfil observado, perfil calculado, ambas líneas coinciden y una diferencia relativa que se gráfica en la parte superior. La diferencia relativa entre perfil observado y el perfil calculado fue del 1%, mientras que el factor residual pesado  $R_w$  fue mucho menor al 1% (0.000699). Los siguientes patrones de difracción deconvolucionados se analizaron con la ayuda del software utilizado en la fase cúbica pura.

La Figura 88 muestra en patrón de difracción para la fase cúbica de la monoleína usando como material óptimo una solución de alginato de sodio al 0.2% p/v, y  $\text{CaCl}_2$  al 0.2 % p/v como agente coacervante, su pueden observar 4 picos de los cuales el de mayor intensidad se encuentra en escala  $2\theta$  a 1.7794, con una distancia interplanar de  $49.61 \text{ \AA}$ , con un intervalo de refinación en  $2\theta$  de 1.72 a 1.84. En la parte superior la línea representa la diferencia relativa entre perfil observado y el perfil calculado siendo del 1%, mientras que el factor residual pesado  $R_w$  fue mucho menor al 1%, (0.000709).

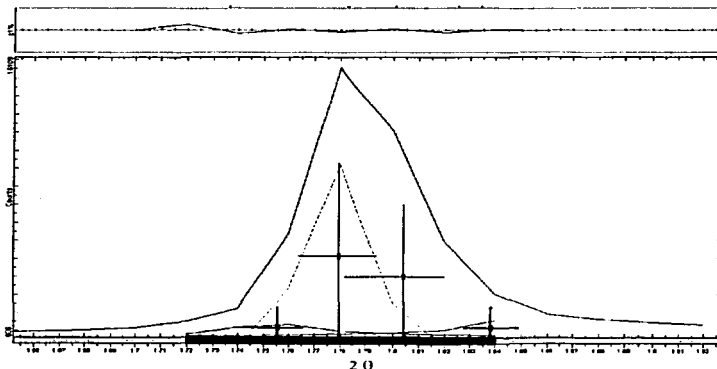


Fig. 88 Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monoleína con alginato de sodio al 0.2% p/v, y  $\text{CaCl}_2$  al 0.2 % p/v como agente coacervante.

La Figura 89 muestra en patrón de difracción para la fase cúbica de la monoleína usando como material óptimo una solución de alginato de sodio al 0.3% p/v, y  $\text{CaCl}_2$  como agente coacervante, se pueden observar 4 picos de los cuales el de mayor intensidad se encuentra en escala  $2\theta$  a 1.7789, con una distancia interplanar de  $49.62 \text{ \AA}$ , con un intervalo de refinación en  $2\theta$  de 1.72 a 1.84. En la parte superior la línea representa la diferencia relativa entre perfil observado y el perfil calculado siendo del 1%, mientras que el factor residual pesado  $R_w$  fue mucho menor al 1%, (0.000513).



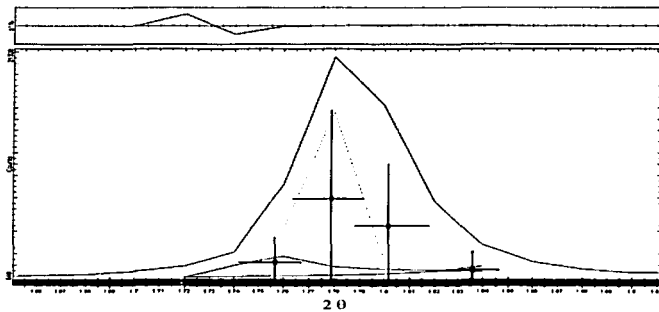


Fig. 89 Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monoelcína con alginato de sodio al 0.3% p/v, y CaCl<sub>2</sub> al 0.2 % p/v como agente coacervante.

La Figura 90 muestra en patrón de difracción para la fase cúbica de la monoelcína usando como material óptimo una solución de alginato de sodio al 0.4% p/v, y CaCl<sub>2</sub> como agente coacervante, se pueden observar 3 picos de los cuales el de mayor intensidad se encuentra en escala 2θ a 1.7795, con una distancia interplanar de 49.60 Å, con un intervalo de refinación en 2θ de 1.72 a 1.84. En la parte superior la línea representa la diferencia relativa entre perfil observado y el perfil calculado siendo del 1%, mientras que el factor residual pesado R<sub>w</sub> fue mucho menor al 1%, (0.000471).

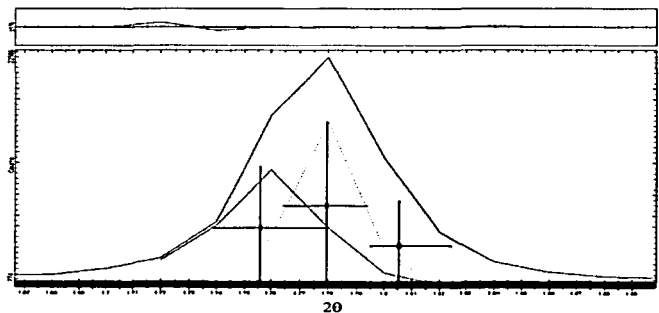


Fig. 90 Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monoelcína con alginato de sodio al 0.4% p/v, y CaCl<sub>2</sub> al 0.2 % p/v como agente coacervante.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

La Figura 91 muestra en patrón de difracción para la fase cúbica de la monoleína usando como material óptimo una solución de alginato de sodio al 0.5% p/v, su pueden observar 3 picos de los cuales el de mayor intensidad se encuentra en escala 2 $\theta$  a 1.7995, con una distancia interplanar de 49.05 Å, con un intervalo de refinación en 2 $\theta$  de 1.74 a 1.86. En la parte superior de la línea representa la diferencia relativa entre perfil observado y el perfil calculado siendo del 1%, mientras que el factor residual pesado  $R_w$  fue mucho menor al 1%, (0.000747).

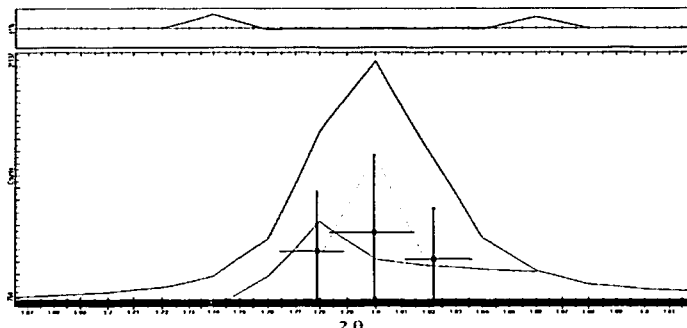


Fig. 91 Deconvolución del patrón de difracción de la fase cúbica de la monoleína con alginato de sodio al 0.5% p/v y  $\text{CaCl}_2$  al 0.2 % p/v como agente coacervante.

La tabla 9 muestra los resultados de la deconvolución de los diferentes patrones de difracción obtenidos usando las soluciones de alginato de sodio (de concentraciones de 0.1 al 0.5 % p/v) como material óptimo, y  $\text{CaCl}_2$  al 0.2 % p/v como agente coacervante, dentro de la fase cúbica de la monoleína, el resultado mostrado corresponde a la posición de la intensidad de Bragg principal de cada patrón de difracción.

Tabla 9 Resultados de la deconvolución de los patrones de difracción de la fase cúbica de la monoleína usando alginato de sodio como material óptimo y  $\text{CaCl}_2$  como agente coacervante.

Concentración de Alginato de Sodio p/v	Posición		Intensidad		FWHM			
	2 $\theta$	d (Å)	Pico	Area	Izquierdo	Derecho	Exp. Izq.	Exp. Der.
0.1	1.80	49.02	1607.69	92.24	0.03	0.03	99.99	5.87
0.2	1.77	49.61	512.19	26.46	0.03	0.02	99.99	99.99
0.3	1.77	49.62	788.18	39.10	0.02	0.02	99.99	99.99
0.4	1.77	49.60	794.48	40.86	0.03	0.02	99.99	99.99
0.5	1.79	49.05	634.70	33.37	0.03	0.03	99.99	99.99
Fase Cúbica	1.77	49.68	450.87	29.50	0.02	0.04	99.99	1.34

TESIS CON  
FALLA DE URGEN

Los resultados muestran que las distancias interplanares se mantienen aun incrementando la concentración de alginato de sodio, esto indica que el alginato de sodio no afecta la estructura de la fase cúbica de la monoleína. En comparación con la distancia interplanar de la fase cúbica pura de la monoleína se puede observar que las distancias interplanares se mantienen sin cambio aparente alguno.

A razón del ajuste del perfil de cada uno de los patrones de difracción una vez obtenido la intensidad de Bragg principal para cada una de las concentraciones de alginato de sodio se utilizó el programa desarrollado por el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares llamado XTL-Size –proporcionado por el Ing. Marco Antonio Leyva de la sección de química orgánica del CINVESTAV, en el departamento de difracción de rayos X- con la finalidad de obtener el tamaño de cristalito para cada uno de ellos.

El programa fue diseñado para la determinación de la distribución del tamaño de cristalito a partir de picos o máximos digitalizados de patrones de difracción de rayos X. Usa el algoritmo matemático de los multiplicadores de Lagrange. Se dice que si se tiene una función definida sobre un múltiplo y se desea encontrar los máximos y mínimos de esa función, se pueden restringir a algunos submúltiplos. En general cuando se usan los multiplicadores de Lagrange y se tiene una función como:

$$\text{Rho} = x^2 + y^2 \quad (20)$$

Y una o más restricciones F, si las funciones de restricción son  $F_1 \dots F_n$ , el teorema de Lagrange son aquellos números en los extremos  $\lambda_1 \dots \lambda_n$ , tales que:

$$d/\text{Rho} = \lambda_1 dF_1 + \lambda_n dF_n \quad (21)$$

Esta ecuación suele dar solo la información suficiente para los puntos extremos.

De esta manera al problema en cuestión las restricciones que pone dicho programa son: el tamaño máximo de cristalito esperado en su correspondiente dirección cristalográfica, la longitud de onda, el valor del ángulo correspondiente a  $2\theta$  para el pico máximo registrado en el patrón de difracción, la forma de la función (simétrico o asimétrico), el valor inicial de  $2\theta$  el cual debe ser diferente al valor para el pico máximo. El resultado es una función de probabilidad (Rho) de encontrar en cierta dirección cristalográfica un determinado tamaño de cristalito reportado en ángstroms.

De acuerdo a la literatura (G. Lindblom y col., 1979, K. Larsson, 1982) la fase cúbica de la Monoleína pertenece al sistema cristalino cúbico, basándose en esto se determinó que los planos referidos en los resultados de tamaño de cristalito pertenecen a las direcciones cristalográficas (índices de Miller) que se mencionan en cada una de las siguientes tablas.

Tabla 10 Resultados obtenidos de tamaño de cristalito.

Componente	No. de los Planos	Tamaño de Cristalito A°	Probabilidad (RHO)
Fase Cúbica de la Monoleína	1 0 0	49.63	1.00
	1 1 0	99.26	1.26 e <sup>-12</sup>
	1 1 1	148.89	2.94 e <sup>-10</sup>

La tabla 10 muestra los resultados obtenidos para el tamaño de cristalito de la fase cúbica de la monoleína en estado puro. Se puede observar que la mayor probabilidad de encontrar un tamaño de cristalito corresponde a un tamaño promedio de 49.63 A°, en el plano cristalográfico (1 0 0). En este caso el tamaño de cristalito corresponde al tamaño de poros presentes en la estructura de la fase cúbica, se deduce que el tamaño de poros es de 4.9 nm, esto coincide con lo reportado en la literatura en donde se menciona que el tamaño promedio de poro es de 5 nm.

Tabla 11 Resultados obtenidos de tamaño de cristalito.

Concentración de Alginato de Sodio p/v	No. de los Planos	Tamaño de Cristalito A°	Probabilidad (RHO)
0.1	1 0 0	49.07	1.00
	1 1 0	98.15	3.06 e <sup>-12</sup>
	1 1 1	147.23	1.20 e <sup>-17</sup>
0.2	1 0 0	49.63	1.00
	1 1 0	99.26	1.34 e <sup>-12</sup>
	1 1 1	148.89	4.18 e <sup>-10</sup>
0.3	1 0 0	49.63	1.00
	1 1 0	99.26	1.14 e <sup>-12</sup>
	1 1 1	148.89	1.67 e <sup>-17</sup>
0.4	1 0 0	49.63	1.00
	1 1 0	99.26	1.05 e <sup>-12</sup>
	1 1 1	148.89	5.00 e <sup>-10</sup>
0.5	1 0 0	49.07	1.00
	1 1 0	98.15	3.54 e <sup>-12</sup>
	1 1 1	147.23	2.77 e <sup>-17</sup>

Los resultados mostrados en la tabla 11, son los obtenidos para el tamaño de cristalito, utilizando como material óptimo soluciones de alginato de sodio a concentraciones desde 0.1 hasta 0.5 % p/v, y CaCl<sub>2</sub> al 0.2 % p/v como agente coacervante, para cada uno de los diferentes patrones de difracción. Para este caso en particular el tamaño de cristalito correspondería al tamaño de poro promedio dentro de la estructura de la fase cúbica y correspondería a su vez al tamaño de partículas obtenidas por gelificación de alginato de sodio por los iones de calcio

Los resultados indican que la mayor probabilidad de tener un tamaño de cristalito corresponde a un tamaño promedio de 49 A° para todos los sistemas, lo que corresponde a

4.9 nm, se confirma así por una parte, que el incluir dentro de la fase cúbica alginato de sodio desde una concentración de 0.1 al 0.5 % p/v, no afecta su estructura bajo estas condiciones.

Por otra parte esto es indicativo de que, las nanopartículas formadas por alginato de sodio entrecruzado con iones de calcio, dentro de la estructura de la fase cúbica de la monoleína son de un tamaño promedio a los 4.9 nm.

Estos resultados apoyan a los obtenidos en el lector de talla de partícula fina, que sugirieren la obtención de nanopartículas de tamaño promedio a los 5.4 nm como se muestra en la Figura 82. De esta manera se corrobora la formación de nanopartículas de esa talla de partícula dentro de la estructura de la fase cúbica de la monoleína, sin que se vea afectada su estructura.

## II. CONCLUSIONES

*‘El talento trabaja, el genio crea. Cuenta tus penas a ti mismo, tus dolores al mundo. Pon las cosas en su sitio que ellas te darán el lugar.’  
Tomando Delgadillo*

- Por medio de microscopía de luz polarizada, se observaron las diferentes fases que forma la monoleína al ser mezclada con agua, bajo condiciones de temperatura ambiente. Tales fases comprendieron; la fase micelar reversa, la fase lamelar y la fase cúbica. Su evaluación fue de gran ayuda para reconocer a simple vista las características sobresalientes de cada una de ellas. Lo más importante fue reconocer las características de la fase cúbica que se utilizó en este trabajo, de entre las que destacan su viscosidad, rigidez, la transparencia, y al ser puesta bajo el microscopio su comportamiento peculiar por ser isotrópica.
- La identificación del material óptimo de entre los diversos materiales que se propusieron como el etilcianoacrilato, el metilmetacrilato y el alginato de sodio, fue muy importante para poder proponer la formación de nanopartículas dentro de la estructura de la fase cúbica de la monoleína, concluyendo que el alginato de sodio no afecta dicha estructura, pudiendo proponer su entrecruzamiento dentro de esta fase.
- Una vez identificado que el alginato de sodio como material adecuado para la formación de nanopartículas dentro de la estructura de la fase cúbica, fue importante identificar el intervalo de concentraciones adecuadas para poder obtener nanopartículas con tamaño promedio a los poros que forman esta estructura. Las concentraciones a las que no se tuvo una modificación de dicha estructura fueron de 0.1 a 0.5 % p/v.
- El conocimiento del mecanismo de formación de nanopartículas a partir de alginato de sodio facilitó el planteamiento de la gelificación del alginato de sodio dentro de la fase cúbica de la monoleína para obtener nanopartículas de tamaño promedio a los poros que forman dicha estructura.
- Se pudieron obtener nanopartículas de alginato de sodio entrecruzado con  $\text{CaCl}_2$  con tamaño promedio a los 5 nm. Sin embargo la obtención de estas nanopartículas en estado puro no fue posible, debido a su baja resistencia a la fuerza mecánica al ser centrifugadas y a la evaporación del solvente en donde se dispersaron.
- La utilización de difracción de rayos X demostró que la estructura de la fase cúbica de la monoleína no se ve afectada bajo las condiciones experimentales para la formación de las nanopartículas resultantes del entrecruzamiento de alginato de sodio con  $\text{CaCl}_2$ . Se demostró por medio del análisis del tamaño de cristalito que los poros que forman la estructura de la fase cúbica son de 4,9 nm y se mantiene su tamaño aun con el alginato de sodio dentro de la misma.
- Los resultados de tamaño de cristalito evidenciaron la formación de nanopartículas de alginato de sodio entrecruzado con  $\text{CaCl}_2$  dentro de la estructura de la fase cúbica y confirmaron el tamaño de partícula de 5 nm obtenido en promedio.

- El objetivo del presente trabajo fue proponer el uso de materiales aceptados farmacéuticamente en la obtención de nanopartículas de tamaño precontrolado. Además de obtener una talla de partículas jamás antes alcanzada por otras metodologías presentadas hasta el momento en el ámbito de la liberación controlada de principios activos, ya que el tamaño de partícula generalmente obtenido en la formación de nanopartículas por otras metodologías es del orden de los 300 a los 900 nm.

## 12. PERSPECTIVAS

*El genio piensa por su cuenta; tiene confianza en sus propios  
hallazgos, en sus intuiciones, en el conocimiento adquirido*  
Paul K. Schelle

- Optimizar la purificación de las nanopartículas obtenidas, cargar las nanopartículas con algún principio activo (por ejemplo; proteínas), evaluar su liberación in vitro- in vivo, evaluar su estabilidad, etc.
- Analizar otros materiales de reciente creación para la obtención de nanopartículas dentro de la misma estructura, con mejores características de resistencia mecánica.
- Ensayar la liberación de las nanopartículas desde la estructura de la fase cúbica, observando el efecto sobre su absorción.
- Proponer la formación de cubosomas cargados con nanopartículas, que a su vez tengan un principio activo ligado.



### 13. REFERENCIAS

1. A.G. Rondero, D. Q. Guerrero, A review of the pharmaceutical applications, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 26, 8 (2000) 809-820
2. A. Kikuchi, M. Kawabuchi, M. Sugihara, Y. Sakuria, Pulsed dextran release from calcium-alginate gel beads, *J. Controlled Release*, 47 (1997) 21-29
3. A. Nesrullajev, F. Tepehan, N. Kazanci, Effect of surfaces: shift of the lyotropic nematic-isotropic liquid phase transition temperatures in nematic-calamitic and nematic-discotic mesophases, *Materials Chem. Phys.*, 73 (2002) 74-77
4. A. Nesrullajev, F. Tepehan, N. Kazanci, Lyotropic nematic, mesophases: investigations of mesomorphic and thermo-optical proprieties, *Materials Chem. Phys.*, 62 (2000) 230-235
5. A. Nussinovitch, hydrocolloid applications gum technology in the food and other industries, Chapman and Hall (1997) pp 354
6. A. Pampel, E. Strandberg, G. Lindblom, High-resolution NMR cubic lyotropic liquid crystalline phases, *Chemical Phys. Letters*, 287 (1998) 468-474
7. A. Rolland, J. M. Bégue, increase of doxorubicin penetration in cultured rat hepatocytes by its binding to polymethacrylic, *Int. J. Pharm.*, 53 (1989) 67-73
8. B. Gyuresik, L. Nagy, carbohydrates as ligands: coordination equilibria and structure of metal complexes, *Coord. Chem. Reviews* 203 (2000) 81-149
9. B. Siekmann, H. Bunjes, M. H. J. Koch, Preparation and structural investigations of colloidal dispersions prepared from cubic monoglyceride-water phases, *Int. J. Pharm.*, 244 (2002) 33-43
10. B. D. Cullity, Elements of X-ray diffraction, Addison-Wesley, 2<sup>nd</sup> ed, 1978
11. C. Coester, J. Kreuter, Preparation of Avidin-labelled Gelatin Nanoparticles as Carriers for Biotinylated Peptide Nuclei Acid, *Int. J. Pharm.*, 196 (2000) 147-149
12. C. Giacovazzo, Fundamentals of crystallography, Oxford, 2<sup>nd</sup> ed, (1992)
13. C. Henry, Monoglycerides: The universal emulsifier, *Cereal Foods World*, 10 (1995) 734-3-736
14. C. M. Chang, R. Bodmeier, Swelling of and drug release from monoglyceride based drug delivery systems, *Pharm. Sci.*, (1997a) 717-722
15. C. M. Chang, R. Bodmeier, Effect of dissolution media and additives on the drug release from cubic phase delivery systems, *J. Controlled Release* 46 (1997b) 215-222
16. C. Vahutier, Preparation and Characterization of Nanoparticulate Polymeric Carrier Systems, *J. Controlled Release*, (2000)
17. C. Weber, C. Coester, J. Kreuter, K. Langer, Desolvation process and surface characterization of protein nanoparticles, *Int. J. Pharm.*, 194 (2000) 91-102
18. D. F. Evans, The colloidal domain, VCH, UK, 1994, 1-40
19. D. L. Wise, handbook of pharmaceutical controlled release technology, Marcel Dekker, (2000) 413-429
20. D. Lemoine, F. Wauters, S. Bouchend, Preparation and characterization of alginate microspheres containing a model antigen, *Int. J. Pharm.*, 176 (1998) 9-19
21. D. Quintanar-Guerrero, Étude de nouvelles techniques d'obtention de suspensions de nanoparticules à partir de polymères preformes, Ph. D. Thesis, University Geneva (1997)

22. E. Alleman, Preparation et evaluation in vitro et in vivo d'un médicament neuroleptique à libération prolongée, sous forme de nanoparticules biodégradables injectables, Ph. D. Thesis No. 2619, University of Geneva (1993)
23. E. Braun, Arquitectura de sólidos y líquidos, Fondo de Cultura Económica (1997)
24. F. Nemat, C. Doubneret, H. Fessi, A. C. deVerdiere, Reversion of multidrug resistance using in vitro: influence of the nature of the polymer, *Int. J. Pharm* 138 (1996) 237-246
25. G. C. Moreno, R. A. Toscano, Curso de cristalografía de policristales por difracción de rayos X, Soc. Mexicana de Cristalografía (1997)
26. G. Lindblom, The cubic phases of monoglyceride-water systems arguments for a structure based upon lamellar bylayer units, *J. American Soc.*, 101, 19 (1979) 5465-5470
27. G. Puglisi, M. Fresta, G. Giammona, Influence of the Preparation Conditions on Poly(ethylcyanoacrylate) Nanocapsule Formation, *Int. J. Pharm.*, 125 (1995) 283-287
28. <http://eng.ox.ac.uk> (2000)
29. <http://ple.cwrn.edu> (2000)
30. <http://www.uned.es/cristamine> (2000)
31. [http://www.martin\\_chaplin\\_binternet.co.uk](http://www.martin_chaplin_binternet.co.uk) (2000)
32. <http://www.maths.soton.ac.uk> (2000)
33. H. P. Klug, X-ray diffraction procedures for crystalline and amorphous materials, John Wiley, 2<sup>nd</sup> ed, (1974) 2-171
34. H. Qui, M. Caffrey, The phase diagram of the monolein/water system: metastability and equilibrium aspects, 21 (2000) 223-234
35. H. R. Horton, Bioquímica, Prentice-Hall, (1992) 9.1-9.38
36. H. Zheng, Interaction mechanism in sol-gel transition of alginate solutions by addition of divalent cations, *C. Res.*, 302 (1997) 97-101
37. J. M. Rollot, P. Couvreur, Physicochemical and Morphological Characterization of Polyisobutyl Cyanoacrylate Nanocapsules, *J. Pharm. Sci.* 75.4 (1986) 361-364
38. J. Briggs, M. Caffrey, The temperature composition phase diagram and mesophase structure characterization of monoheptadecenoïn in water, *B. Journal*, 67 (1994) 1594-1602
39. J. Kreuter, Preparation of Nanoparticles as Drug Delivery Systems: I Preparation Methods, 58,17 (1983) 196-208
40. J. Kreuter, P. Speiser, In Vitro Studies Poly(methyl Methacrylate) Adjuvants, *Pharm. Acta Helv.* 65,11 (1976) 1624-1627
41. K. Fontell, Cubic phases in surfactant and surfactant-like lipid systems, *Colloid Polymer Science*, 268 (1990) 264-285
42. K. I. Draget, O. Gaserod, I. Aune, Effects of molecular weight and elastic segment flexibility on synthesis in Ca-alginate gels, *F. Hydrocolloids* 15 (2001) 485-490
43. K. Langer, C. Coester, C. Weber, Preparation of avidin-labeled protein nanoparticles as carriers for biotinylated peptide nuclei acid, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 49(2000)303-307
44. K. Langer, C. Marburger, a. Berthold, J. Kreuter, Methylmethacrylate copolymer nanoparticles for drug delivery. Part I preparation and physicochemical characterization, *Int. J. Pharm.*, 137 (1996) 67-74
45. K. Langer, E. Mutschler, G. Lambrecht, D. Mayer, Methylmethacrylate sulfopropylmethacrylate copolymer nanoparticles for drug delivery. Part III Evaluation as drug delivery system for ophthalmic applications, *Int. J. Pharm.*, 158 (1997) 219-231

46. K. Langer, E. Seegmüller, A. Zimmer, J. Kreuter, Characterization of polybutylcyanoacrylate nanoparticles I. Quantification of PBCA polymer and dextrans, *Int. J. Pharm.*, 110 (1994) 21-27
47. K. Langer, F. Stieneker, G. Lambrech, Methylmethacrylate sulfolpropylmethacrylate copolymer nanoparticles for drug delivery. Part II arecaidine propargyl ester and pilocarpine loading and in vitro release, *Int. J. Pharm.*, 158 (1997) 211-217
48. K. Larson, Cubosomes and hexosomes for drug delivery, *Pro. Int. Symp. Control. Rel. Bioc. Mater.*, 24 (1997)
49. K. Larson, G. Lindblom, Molecular amphiphile bilayers forming a cubic phase in amphiphile-water systems, *J. Dispersion Sci. Tech.*, 3, 1 (1982) 61-66
50. L. Brinson, S. Geiger, V. Alard, J. Doucet, Percutaneous absorption of sunscreens from liquid crystalline phases, *J. controlled Release* 60 (1999) 67-76
51. L. G. Colin, R. R. Zepeda, *Cristales Líquidos. Fondo de Cultura Económica, 1995*
52. L. S. Nielsen, L. Schubert, J. Hansen, bioadhesive drug delivery systems. I Characterization of mucoadhesive proprieties of systems based on glyceryl monooleate and glyceryl monolinoleate, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 6 (1998) 231-239
53. M. A. Vandelli, F. Rivasi, P. Guerra, F. Forni, Gelatin microspheres crosslinked with d,l-glycerldehyde as a potential drug delivery system: preparation, characterization, in vitro and in vivo studies, *Int. J. Pharm.*, 215 (2001) 175-184
54. M. C. Gohel, A. F. Amin, Formulation optimization of controlled release diclofenac sodium microspheres using factorial design, *J. Controlled Release*, 51 (1998) 115-122
55. M. Fresta, G. Cavallaro, Preparation and Characterization of Polyethyl-2-cyanoacrylate Nanocapsules Containing Antiepileptic Drugs, *Biomaterials*, 17 (1996) 751-758
56. M. Laing, Una Introducción a la cobertura potencial y aplicaciones del análisis por rayos X, *Unión Internacional de Cristalografía* (2001)
57. M. L. Huguet, E. Dellacherie, Calcium alginate beads coated with chitosan; effects of their structures of encapsulated material on their release, *Procces Biochem.*, 31 (1996) 745-751
58. M. Longer, P. Tyle, J. W. Mauger, A cubic phase oral drug delivery system for controlled release of AG337, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 22, 7 (1996) 603-608
59. M. Rajaoarivony, C. Vauthier, G. Courraze, Development of a new drug carrier made from alginate, *J. Pharm. Sci.*, 82, 9 (1993) 912-917
60. M. S. El-Samalligy, P. Rohdewald, Polyalkyl cyanoacrylate nanocapsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, 38 (1986) 216-218
61. M. T. Peracchia, Preparation of Nanoparticles, *J. Controlled Release*, 2000
62. N. al khouri, H. Fessi, Etude et mise au point d'un procédé original de preparation de nanocapsules de polyalkylecyanoacrylates par polymérisation interfaciale, *Pharm Act. Helv.*, 61,10 ( 1986) 274-280
63. N. H. Cho, S. Y. Seong, K. H. Chun, Novel mucosal immunization with polysaccharide protein conjugates entrapped in alginate microspheres, *J. Controlled Release*, 53 (1998) 215-224
64. N. Mofidi, M. A. Moghadam, Mass preparation and characterization of alginate microspheres, *Procces Biochem.*, 32 (2000) 885-888
65. O. Franssen, W. E. Hennink, A novel preparation method for polymeric microparticles without the use of organic solvents, *Int. J. Pharm.*, 168 (1998) 1-7
66. P. Couvreur, C. Dubernet, F. Pusicux, Controlled Drug Delivery with Nanoparticles: Current Possibilities and Future Trends, *Eur. J. Biopharm.* (1994) 2-13

67. P. V. Braun, S. I. Stupp, Cds mineralization of hexagonal, lamellar and cubic lyotropic liquid crystals, *Mat. Res. Bulletin* 34, 3 (1999) 4363-469
68. P. J. Collings, J. S. Patel, *Handbook of liquid crystals research*, Oxford University (1997) pp 1-17, 237-259
69. R. Bodmeier, H. Cheng, O. Paeratakul, A novel approach to the oral delivery of micro- or nanoparticles, *Pharm. Res.*, 6, 5 (1989) 413-417
70. R. E. Dinnebier, K. Friese, *Modern XRD methods in mineralogy*, Max-Planck Ins. (2000)
71. R. H. Müller, C. Lherm, Alkylethanoacrylate drug carriers: I physicochemical characterization of nanoparticles with different alkyl chain length, *Int. J. Pharm.*, 84 (1992) 1-11
72. R. H. Müller, K. H. Wallis, S. D. Tröster, In vitro characterization of poly(methyl-methacrylate) nanoparticles and correlation to their in vivo fate, *J. Controlled Release*, 20 (1992) 237-246
73. R. He, D. Q. M. Craig, Identification of the thermotropic phase transitions of glyceryl monoolein-water systems by low frequency dielectric spectroscopy, *Int. J. Pharm.*, 169 (1998) 134-141
74. R. He, D. Q. M. Craig, Low frequency dielectric investigations into the phase behavior of glyceryl monoolein/water systems, *J. Phys. Chem* 102, 10 (1998b) 1781-1786
75. R. Moldovan, M R. Puica, Concentration dependence in their Landau-deGennes theory for nematic lyotropic liquid crystals, *Phys. Letters A*, 286 (2001) 205-209
76. S. Engstrom, Drug delivery from cubic and other lipid water phases, *Lipid Tech.*, 2 (1990) 42-45
77. S. Puvada, S. Bara, G. M. Chow, Synthesis of palladium metal nanoparticles in the bicontinuous cubic phase of glycerol monooleate, *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 2135-2136
78. S. T. Hyde, S. Anderson, A cubic structure consisting of a lipid bilayer forming an infinite periodic minimum surface of the gyroid type in the glycerilmonooleate-water system, *Zeit. Für Kristallographie* (1984) 213-219
79. T. M. Dellinger, P. V. Braur, BiOCl nanoparticles synthesized in lyotropic liquid crystal nanoreactors, *Scripta Material* 44 (2001) 1893-1897
80. V. L. Lorman, E. A. Oliveira, B. Mettout, Theory of the orientational transitions in lyotropic liquid crystals: twist and glide states, *Physica B*, 262 (1999) 55-66
81. Y. J. Wang, Development of new polycations for cell encapsulation with alginate, *Mat. Sci. Eng.*, 13 (2000) 59-63