



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES DE  
N-VINILCAPROLACTAMA MEDIANTE RADIACIÓN  
GAMMA”**

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

**PRESENTA  
FERNANDO GUERRERO DE LA TORRE**



**MÉXICO, D.F.**

**2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**                   **Profesor:** Sofía Guillermina Burillo Amezcua  
**VOCAL:**                           **Profesor:** Alfonso Sebastián Lira Rocha  
**SECRETARIO:**               **Profesor:** Alejandra Ortega Aramburu  
**1er. SUPLENTE:**           **Profesor:** Fernando Colmenares Landín  
**2° SUPLENTE:**               **Profesor:** Gerardo Omar Hernández Segura

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO DE QUÍMICA DE RADIACIONES EN MACROMOLÉCULAS,  
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM.

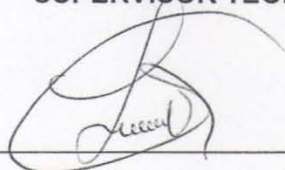
**ASESOR DEL TEMA:**



---

Dra. Alejandra Ortega Aramburu

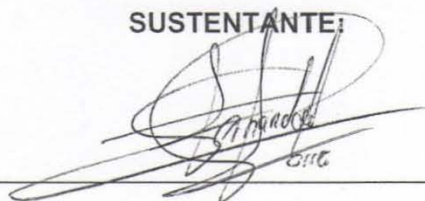
**SUPERVISOR TÉCNICO:**



---

Dra. Lorena García Uriostegui

**SUSTENTANTE:**



---

Fernando Guerrero de la Torre

# Índice

Introducción.....	1
Objetivo general.....	3
Objetivos particulares.....	3
Hipótesis.....	3
Antecedentes.....	4
Polímeros.....	4
Radiación.....	7
Interacción de la radiación con la materia.....	9
Fuentes de radiación gamma.....	11
Efectos de la radiación en polímeros.....	13
Injerto por radiación.....	15
Polímeros inteligentes.....	18
Polímeros sensibles a la temperatura.....	19
Polímeros sensibles a cambios de pH.....	21
Polímeros sensibles a la luz.....	22
Polímeros sensibles al campo eléctrico.....	23
Hidrogeles.....	23
Entrecruzamiento de hidrogeles.....	24
Agentes entrecruzantes.....	24
Hidrogeles estímulo-sensibles.....	26
Hidrogeles sensibles a la temperatura.....	26
Aplicaciones de los hidrogeles.....	27
Aplicación de hidrogeles en liberación controlada de fármacos.....	28
Caracterización de polímeros.....	31

Viscosimetría .....	31
Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (IR-FT).....	32
Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	34
Análisis termogravimétrico (TGA).....	35
Hinchamiento límite .....	36
Desarrollo experimental .....	39
Obtención de la poli( <i>N</i> -vinilcaprolactama).....	39
Purificación de la poli( <i>N</i> -vinilcaprolactama) .....	41
Viscosimetría .....	42
Obtención de hidrogeles .....	42
Hidrogeles con dimetilacrilato de etilenglicol como agente reticulante .....	43
Hidrogeles con <i>N,N</i> -metilenbis(acrilamida) como agente reticulante.....	44
Hidrogeles sin agente reticulante.....	44
Caracterización de hidrogeles de <i>N</i> -vinilcaprolactama .....	46
Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FT-IR).....	46
Análisis termogravimétrico (TGA).....	46
Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	47
Determinación del hinchamiento limite .....	47
Determinación de la temperatura crítica de disolución (LCST).....	48
Carga y liberación de fármaco .....	49
Resultados y discusión.....	53
Polimerización de la <i>N</i> -vinilcaprolactama.....	53
Viscosimetría .....	53
Obtención de hidrogeles .....	56
Hidrogeles con dimetilacrilato de etilenglicol como agente reticulante .....	56

Hidrogeles con <i>N,N</i> -metilenbis(acrilamida) como agente reticulante.....	58
Hidrogeles sin agente reticulante.....	59
Caracterización de hidrogeles de <i>N</i> -vinilcaprolactama .....	62
Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FT-IR).....	62
Análisis termogravimétrico (TGA).....	66
Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	68
Determinación del hinchamiento límite .....	72
Determinación de la temperatura crítica de disolución (LCST).....	78
Carga y liberación de diclofenaco .....	81
Conclusiones.....	84
Bibliografía .....	86

## Introducción

Los hidrogeles son redes poliméricas con una configuración tridimensional capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. La habilidad de un hidrogel para absorber agua es debida a la presencia de grupos hidrofílicos como -OH, -CONH-, -CONH<sub>2</sub>, -COOH y SO<sub>3</sub>H [1]. En los últimos años se ha incrementado el interés en los hidrogeles denominados sensibles a estímulos, es decir, aquellos que se caracterizan por presentar dependencia o sensibilidad a estímulos externos como pH, temperatura, campo magnético, luz, etc., mostrando como resultado un cambio en el comportamiento del hinchamiento o fase volumétrica. Estas propiedades hacen que estos materiales sean adecuados para aplicaciones como la carga y liberación de fármacos. Los hidrogeles sensibles a la temperatura o termo-sensibles se caracterizan por mostrar una temperatura crítica de disolución (LCST, por sus siglas en ingles), temperatura a la cual presenta cambios reversibles pasando de un estado hidrofílico a un estado hidrofóbico.

En la actualidad, existen diversos estudios sobre la obtención de hidrogeles a partir de la *N*-vinilcaprolactama, el cual es un monómero con carácter anfifílico que posee un grupo carboxílico y un grupo amida (hidrofílicos), donde el grupo amida está unido al grupo vinilo (hidrofóbico). La polimerización de la *N*-vinilcaprolactama ocurre a través de la ruptura del doble enlace vinílico, generando radicales libres que comienzan una polimerización en cadena [2]. La poli(*N*-vinilcaprolactama) es un polímero termo-sensible, biocompatible, no iónico, soluble en agua, no tóxico, posee una temperatura crítica de disolución (LCST) en el rango de la temperatura fisiológica (32-34°C) en medio acuoso [3], lo cual lo convierte en un excelente candidato para desarrollar materiales con un gran potencial en aplicaciones biomédicas [4].

El uso de radiación para la síntesis y modificación de hidrogeles con propósitos biomédicos tiene algunas ventajas porque resuelve el problema de esterilización del producto, se obtienen productos libres de material residual de iniciadores

tóxicos y las instalaciones de radiación ionizante son seguras para el ser humano y el medio ambiente [4,5].

En esta tesis se describe la síntesis de hidrogeles termosensibles a partir de *N*-vinilcaprolactama mediante radiación gamma, además de la evaluación de la influencia de la dosis de radiación, agente reticulante y disolvente. Estos hidrogeles se caracterizaron por medio de viscosimetría, análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (IR-FT), pruebas de hinchamiento y respuesta a la temperatura (LCST). Los hidrogeles se sintetizaron utilizando dos agentes reticulantes, dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA) y *N,N*-metilenbis(acrilamida) (BIS), a diferentes dosis de radiación, y se caracterizaron para conocer el efecto de dichos parámetros en el rendimiento de reticulación, estructura química, hinchamiento y valor de la LCST. También se sintetizaron hidrogeles sin agente reticulante utilizando únicamente poli(*N*-vinilcaprolactama) en disolución acuosa y reticulados mediante radiación gamma. El homopolímero de la *N*-vinilcaprolactama se sintetizó a diferentes dosis de radiación gamma para saber el efecto sobre el peso molecular del producto obtenido.



## **Objetivo general**

Sintetizar y caracterizar hidrogeles de *N*-vinilcaprolactama mediante radiación gamma utilizando diferentes métodos y agentes reticulantes así como determinar su potencial aplicación en la carga y liberación de fármacos.

## **Objetivos particulares**

- Sintetizar poli(*N*-vinilcaprolactama) a diferentes dosis de radiación gamma.
- Sintetizar hidrogeles a partir de poli(*N*-vinilcaprolactama) mediante radiación gamma en disolución acuosa.
- Sintetizar hidrogeles a partir de *N*-vinilcaprolactama utilizando dimetilacrilato de etilenglicol como agente reticulante.
- Sintetizar hidrogeles a partir de *N*-vinilcaprolactama utilizando *N,N*-metilenbisacrilamida como agente reticulante.
- Caracterizar los hidrogeles obtenidos en su hinchamiento limite, IR-FT, DSC, TGA y temperatura crítica.
- Realizar pruebas preliminares de carga y liberación de diclofenaco.

## **Hipótesis**

Los hidrogeles sintetizados a partir de *N*-vinilcaprolactama mediante radiación gamma, presentarán sensibilidad a la temperatura, y tendrán potencial aplicación en la carga y liberación de diclofenaco.

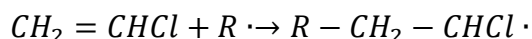
## Antecedentes

### Polímeros

El término polímero se refiere a una macromolécula que está formada por la unión repetitiva de moléculas más pequeñas denominadas monómeros. Estas macromoléculas son producidas por la adición sucesiva de los monómeros a un sitio activo en la cadena polimérica. Las reacciones por las que se llevan a cabo se llaman reacciones de polimerización y se llevan a cabo mediante dos mecanismos:

a) **Polimerización por adición.** En esta reacción se unen las moléculas de monómero y ocurre por un mecanismo en el que intervienen la formación inicial de algunas especies reactivas, como radicales libres o iones. La polimerización se presenta en cadena y ocurre en tres etapas; iniciación, propagación y terminación. La polimerización puede ser por radicales libres, aniónica o catiónica.

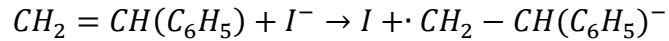
1. Radicales libres. Este tipo de polimerización tiene lugar generalmente por una ruptura del doble enlace, que origina la formación de un radical libre, generalmente, por combinación con un radical pre-formado ( $R^*$ ), que proviene de la descomposición de un iniciador. Un ejemplo podría ser el siguiente:



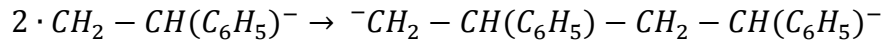
El súper índice ( $\cdot$ ) indica que se trata de un radical libre. La cadena en crecimiento es, por lo tanto, un macroradical. Casi la mitad de los polímeros que se obtienen actualmente en la industria es por radicales libres debido a que se llevan a cabo a temperaturas bajas (normalmente entre temperatura ambiente y  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ), además de que los requerimientos de pureza de los diferentes reactivos es menos exigente que el caso de las policondensaciones.

2. Aniónica. En algunos casos, la apertura del doble enlace tiene lugar por formación de un ion-radical que luego, por recombinación, da lugar a un

di-anión o bien por la formación directa de un anión. Si llamamos  $I^-$  al ion pre-formado, se tiene que en el caso del estireno se forma inicialmente un ion-radical:



Que se dimeriza a continuación dando lugar a la formación de un di-anión:



Este mecanismo es muy interesante, ya que la cadena puede crecer por ambos extremos, por lo que la velocidad de la etapa de la propagación es muy elevada.

3. Catiónica. En este tipo de polimerización es necesario el empleo de un complejo catalizador-cocatalizador que es el responsable de la cesión de un protón al monómero dando lugar a la formación de un ion carbonio, que en presencia de un monómero cualquiera da lugar a la formación de un carbocatión. El carbocatión formado reacciona con otro monómero adicionándolo y regenerando otro ion carbonio pero de un tamaño correspondiente a una unidad monomérica mayor. Este proceso continua hasta que tenga lugar algún proceso de terminación de la cadena en crecimiento. Aquí sólo es posible la adición cabeza-cola debido a consideraciones energéticas. Por otra parte, debido a que este tipo de reacciones se llevan a cabo en líquidos orgánicos, generalmente con baja constante dieléctrica, el anión se encuentra siempre en las inmediaciones del extremo catiónico por el que se propaga la cadena. Esta situación da lugar a la formación de un par iónico que influye en la velocidad de propagación del proceso de polimerización.

b) **Polimerización por condensación.** Esta reacción se lleva a cabo mediante una reacción de condensación entre los grupos funcionales de los monómeros y difieren por completo de las anteriores en su mecanismo de polimerización. Mientras la polimerización por adición se basa en una reacción en cadena, cuyos eslabones son las moléculas-radical (aductos) en crecimiento, las de condensación no presentan tal cadena, sino que

procede paso a paso, por sucesivas reacciones de condensación entre moléculas polifuncionales. Los monómeros empiezan a reaccionar por sí mismos y continúan haciéndolo hasta que se terminan los monómeros. Generalmente en la reacción de condensación se elimina una molécula pequeña que suele ser agua, dióxido de carbono o ácido clorhídrico [6].

Los polímeros se pueden clasificar de acuerdo a la forma en que los monómeros están situados dentro de la estructura macromolecular, como homopolímeros o copolímeros.

### **Homopolímeros**

Son aquellos polímeros que se forman por medio de uniones entre un sólo tipo de monómero (A).



### **Copolímeros**

Cuando en una reacción de polimerización se tienen dos monómeros distintos, la macromolécula resultante se llama copolímero. Sus unidades estructurales A y B, procedentes de los monómeros utilizados, se pueden colocar en orden distinto a lo largo de la cadena polimérica, obteniéndose así diferentes tipos de copolímeros.

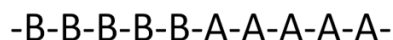
**Copolímeros al azar:** la introducción de las diferentes unidades monoméricas (A y B) dentro de la cadena sucede totalmente al azar.



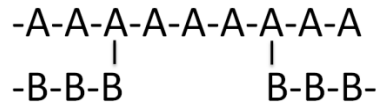
**Copolímeros alternantes:** existe una alternancia del monómero A y el monómero B a través de la cadena.



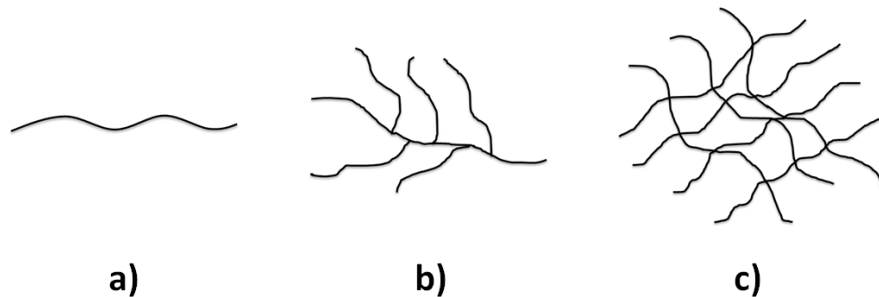
**Copolímeros en bloque:** se forman bloques tanto del monómero A como del B.



**Copolímeros de injerto:** Se obtiene cuando el copolímero de bloque esta ramificado, siendo la unidad estructural de la cadena principalmente del tipo A y la ramificación del tipo B. En ellos las ramificaciones B pueden estar distribuidas estadísticamente o de manera regular a lo largo de la cadena principal A.



Tanto los homopolímeros como los copolímeros pueden ser lineales, ramificados o entrecruzados (Figura 1), siendo estos últimos lo que llamamos geles.



**Figura 1. a) Polímero lineal, b) polímero ramificado y c) polímero entrecruzado**

**Geles.** Los geles convencionales son estructuras poliméricas tridimensionales entrecruzadas capaces de absorber grandes cantidades de disolvente, sin llegar a solubilizarse. La reacción que lleva al entrecruzamiento del polímero es la combinación de radicales libres que se forman en las cadenas poliméricas, los cuales son el resultado de la abstracción de átomos de hidrógeno de las cadenas de carbono.

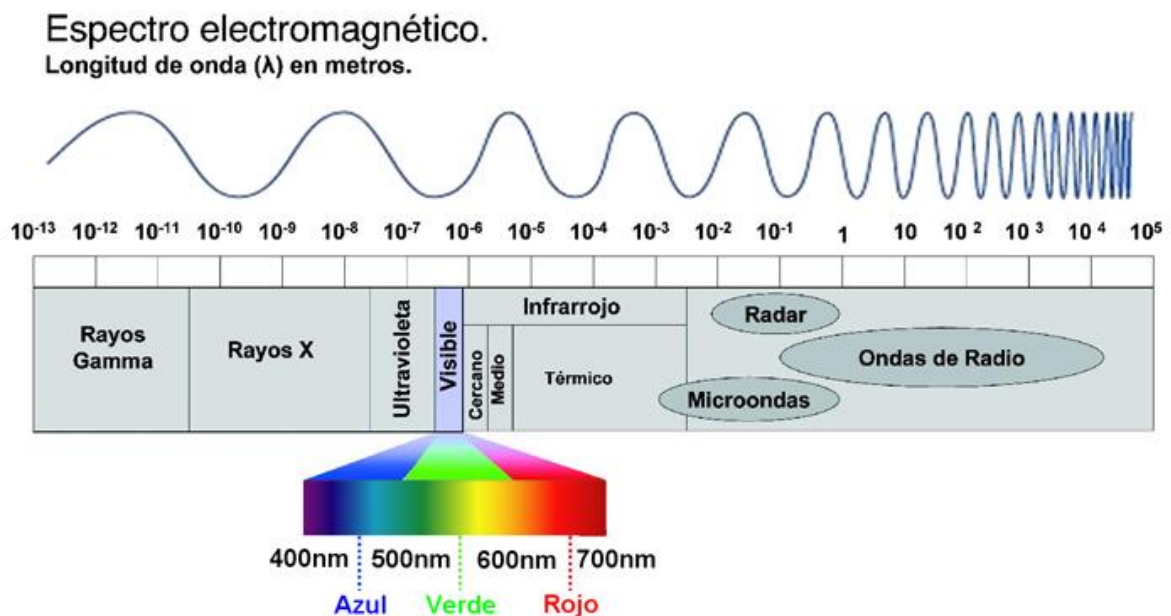
### Radiación

La radiactividad fue descubierta en 1896 por Henri Becquerel, como consecuencia directa del descubrimiento de los rayos X por Röntgen, algunos

meses antes. Es un proceso natural causado por cambios en los núcleos inestables.

La química de radiaciones es definida como el estudio de los efectos químicos producidos por el paso de la radiación ionizante a través de la materia.

En la Figura 2, se presenta el espectro electromagnético donde se observan los diferentes tipos de radiaciones. Las radiaciones se pueden clasificar en ionizantes y no ionizantes.



**Figura 2. Espectro Electromagnético**

**Radiación no ionizante:** Se caracteriza por ser de baja energía y tener longitudes de onda grandes. Las radiaciones no ionizantes, aun cuando sean de alta intensidad no pueden causar ionización. Se extiende desde 1 Hz hasta  $3 \times 10^{16}$  Hz e incluye las ondas de radio, microondas, infrarrojo y luz visible.

**Radiación ionizante:** La radiación correspondiente a esta zona va desde la radiación ultravioleta de origen solar, pasando por los rayos X usados en medicina hasta los rayos gamma producto de procesos radiactivos. Esta se extiende desde

los  $3 \times 10^{16}$  Hz hasta por encima de  $1 \times 10^{24}$  Hz. Tiene como características altas energías, longitud de ondas pequeñas y puede ionizar la materia.

Ernest Rutherford, estudió la naturaleza de la radiactividad y encontró tres tipos de radiación ionizante:

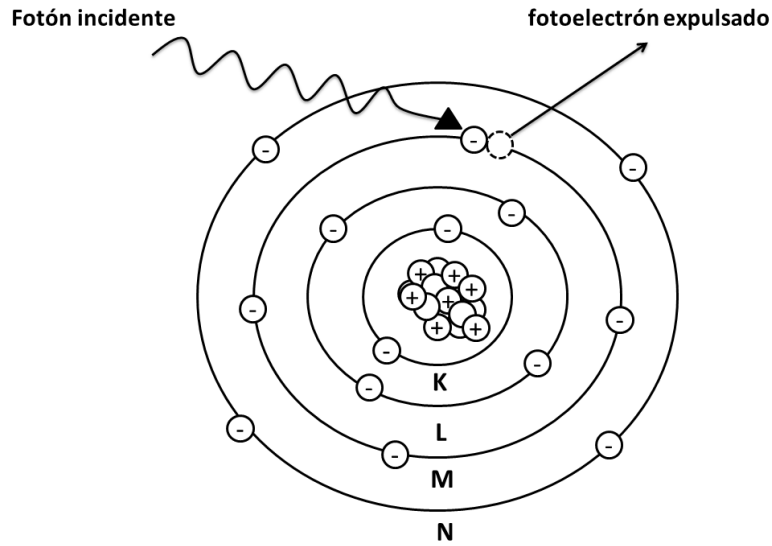
- Partículas alfa ( $\alpha$ ): Consisten de partículas cargadas positivamente, emitida por radionúclidos pesados. Son núcleos de Helio, tiene una masa de 4 uma. Posee dos protones y dos neutrones.
- Partículas beta ( $\beta$ ): Son partículas cargadas negativamente (electrones); son más livianas que las partículas alfa, prácticamente no tienen masa.
- Rayos Gamma ( $\gamma$ ): Es radiación electromagnética, haz de fotones de alta energía. No tienen carga eléctrica y su masa es de aproximadamente cero, es la radiación de mayor energía.

### **Interacción de la radiación con la materia**

Cuando la radiación interacciona con la materia, una cantidad de energía es transferida, produciendo un efecto sobre los átomos que la constituyen, según el tipo de radiación y cantidad de energía disipada. Los principales mecanismos de interacción de la radiación electromagnética con la materia son:

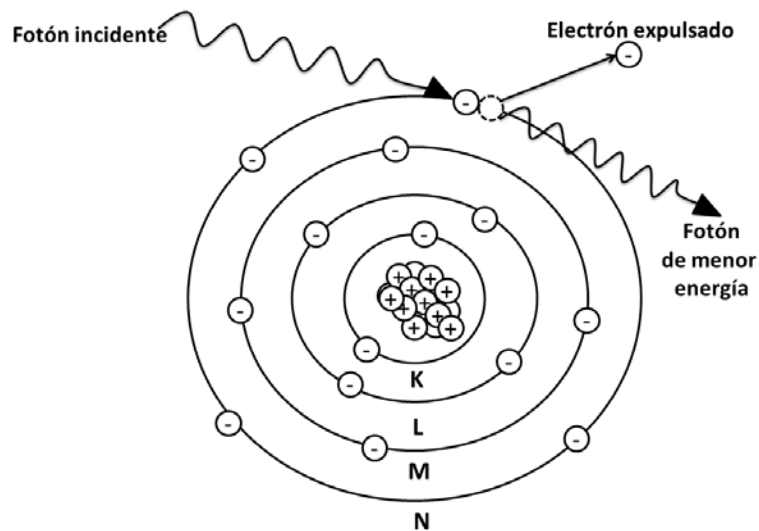
**Efecto fotoeléctrico.** El fotón que interacciona con la materia es completamente absorbido, por lo que el fotón incidente desaparece totalmente y como resultado de la energía absorbida se desprende del átomo un electrón de las capas internas del átomo, llamado fotoelectrón, el cual es lanzado fuera del átomo. Si el lugar vacante es ocupado por un electrón proveniente de las capas orbitales exteriores, se puede liberar la energía sobrante en forma de rayos X o un electrón de baja energía conocido como electrón Auger (Figura 3).

El proceso fotoeléctrico es el que predomina con radiaciones de baja energía ( $< 0.1$  MeV) y sustancias absorbentes de alto número atómico.



**Figura 3. Efecto fotoeléctrico.**

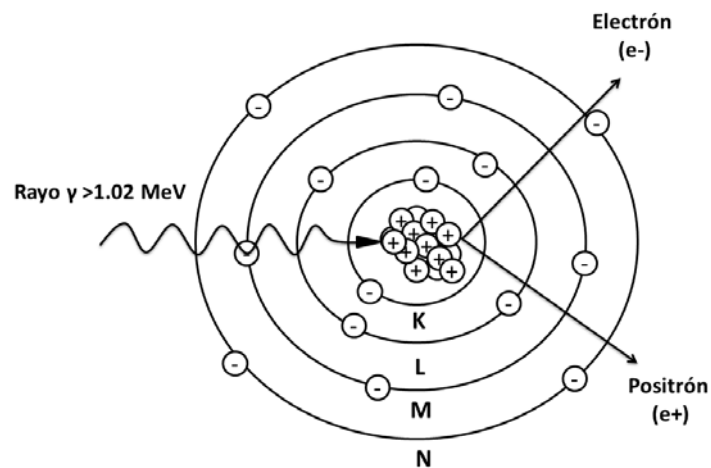
**Efecto Compton.** Cuando un fotón tiene una energía mayor, este no es absorbido por completo sino que el fotón incidente cede parte de su energía a un electrón periférico. El resultado es un fotón desviado de menor energía y un electrón expulsado de su órbita (figura 4). El fotón desviado puede sufrir varias colisiones antes de ser absorbido por efecto fotoeléctrico. Este efecto predomina en rayos gamma con energías entre 60 keV - 1.5 MeV cuando atraviesan aluminio y 600 keV - 5 MeV cuando atraviesan plomo.



**Figura 4. Efecto Compton.**



**Producción de pares.** Cuando la energía del fotón es muy alta, al ser absorbido por la materia se transforma en masa y produce 2 partículas beta, una positiva (positrón) y otra negativa (electrón). El electrón causa excitación, mientras que el positrón se aniquila cuando interacciona con el electrón, produciéndose 2 rayos gamma de 0.51 MeV. Para que este efecto se lleve a cabo, la energía del fotón debe ser igual o mayor a 1.02 MeV y debe haber un núcleo atómico cerca, para que se cumplan los principios de conservación de la energía y el impulso (Figura 5).



**Figura 5. Producción de pares.**

### Fuentes de radiación gamma

La radiación gamma ( $\gamma$ ) es un tipo de radiación electromagnética producida generalmente por elementos radiactivos y procesos subatómicos como la aniquilación de un par positrón-electrón. Este tipo de radiación tan energética también es producida en fenómenos astrofísicos.

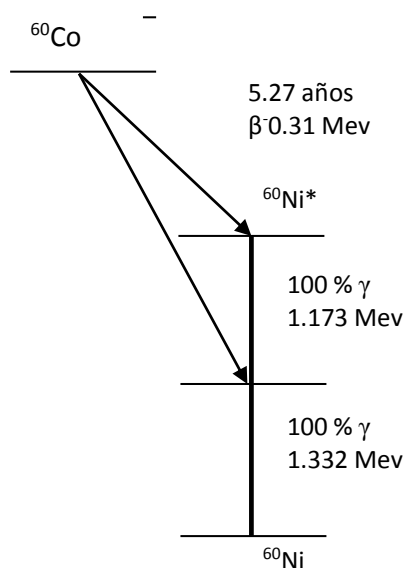
Los rayos gamma carecen de carga eléctrica, por lo tanto no sufren de desviaciones en su trayectoria. Debido a esto son capaces de penetrar en la materia más profundamente que la radiación alfa o beta. Dada su alta energía pueden causar grave daño al núcleo de las células, por lo que son usados para esterilizar equipos médicos y alimentos [7].

Los radioisótopos de cobalto-60 ( $^{60}\text{Co}$ ) y el Cesio-137 ( $^{137}\text{Cs}$ ) son frecuentemente usados como fuentes de radiación gamma.

El  $^{60}\text{Co}$  es el más usado como fuente de radiación gamma en la actualidad, esto debido a su disponibilidad, la alta energía de los rayos gamma emitidos y una vida media de 5.24 años [8]. Éste es producido por la exposición del cobalto natural (cobalto-59) a un flujo de neutrones, como se observa en la siguiente reacción:



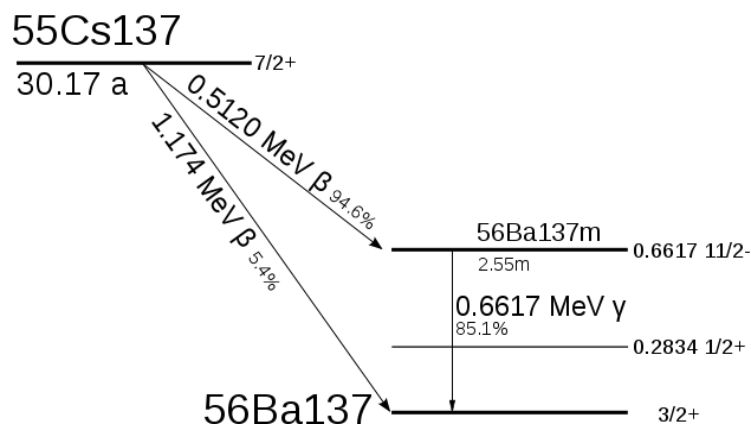
La representación gráfica de la desintegración radiactiva del  $^{60}\text{Co}$  se presenta en el siguiente esquema de decaimiento, Figura 6.



**Figura 6. Esquema de decaimiento del  $^{60}\text{Co}$ .**

El  $^{137}\text{Cs}$  se obtiene separándolo de una mezcla de productos obtenidos en un reactor nuclear de fisión. El radioisótopo está disponible en la forma de cloruro con actividades del orden de  $25 \text{ Ci g}^{-1}$ .

El  $^{137}\text{Cs}$  tiene una vida media de 30.17 años; sin embargo, la energía de los rayos gamma que emite son mucho menores (0.661 MeV) que los del  $^{60}\text{Co}$ .

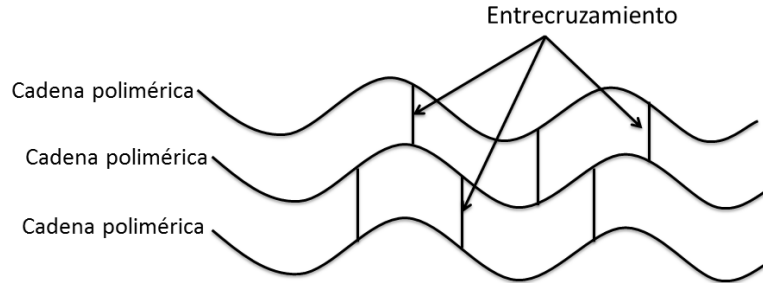


**Figura 7. Esquema de decaimiento del Cs-137.**

### **Efectos de la radiación en polímeros**

La interacción de la radiación ionizante con los polímeros conduce a la formación de intermediarios muy reactivos: radicales libres, iones y moléculas excitadas. Estas especies generan diversas transformaciones químicas que dan como resultado cambios fundamentales en la estructura química y, por lo tanto en las propiedades de los polímeros. Los cambios químicos más importantes que produce la radiación en los polímeros son el entrecruzamiento y la degradación. Charlesby y Lawton observaron que los polímeros pueden entrecruzarse o degradarse dependiendo de su naturaleza química [9].

**Entrecruzamiento o Reticulación:** El entrecruzamiento es la formación de cadenas ramificadas hasta la formación de una malla tridimensional insoluble, en la cual hay un decremento en el movimiento rotacional (figura 8). Los enlaces pueden ser intermoleculares tetrafuncionales, intermoleculares trifuncionales y entre moléculas vecinas.

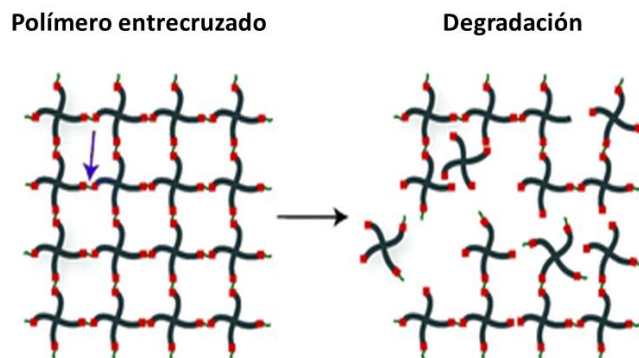


**Figura 8. Representación esquemática del entrecruzamiento**

El entrecruzamiento se puede llevar acabo de la siguiente manera:

- I) A/B: La unión de las cadenas del polímero A con las cadenas del polímero B.
- II) A/A: Es la unión del polímero A consigo mismo.
- III) A/M/A: es la unión del polímero A consigo mismo por la adición de una molécula orgánica que funciona como agente entrecruzante.

**Degradación:** La degradación por radiación sucede cuando las cadenas del polímero sufren rompimientos al azar con el aumento de la dosis de radiación y se caracteriza por el constante decremento del peso molecular (figura 9).



**Figura 9. Representación esquemática de la degradación.**

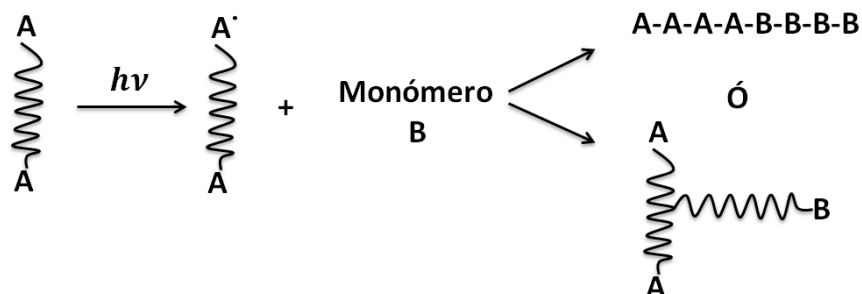
La degradación por radiación en muchos de los materiales poliméricos es observada, principalmente, en macromoléculas que contienen átomos de carbono cuaternarios, en polímeros que sufren fácilmente depolimerización por termólisis, en cadenas de hidrocarburos ramificados, y en polímeros con uniones C–O repetidos (acetales) en la cadena principal.

### Injerto por radiación

En el injerto iniciado por radiación se obtienen productos con las mismas propiedades que de sus correspondientes polímeros obtenidos a partir de métodos convencionales de iniciación (método químico). El proceso se lleva a cabo por vía iónica, radicales libres o bien una combinación de ambos. En el caso de los injertos, su rendimiento depende de la difusión del monómero en la matriz polimérica y del proceso de polimerización del monómero, principalmente.

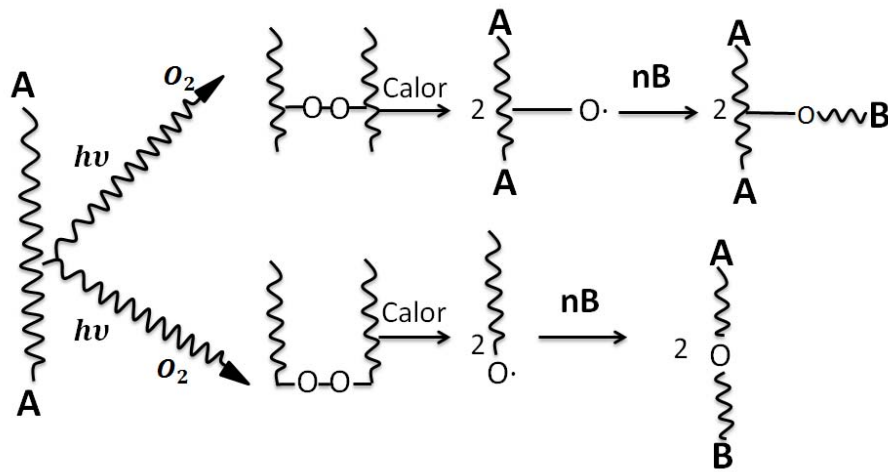
Existen tres métodos principales para sintetizar copolímeros de injerto mediante radiación:

a) Pre-irradiación: la base polimérica es irradiada a vacío o en presencia de un gas inerte para formar los radicales libres; posteriormente se pone en contacto con un monómero, en estado líquido, vapor o en solución con un disolvente apropiado, y comienza la reacción de injerto (figura 10).

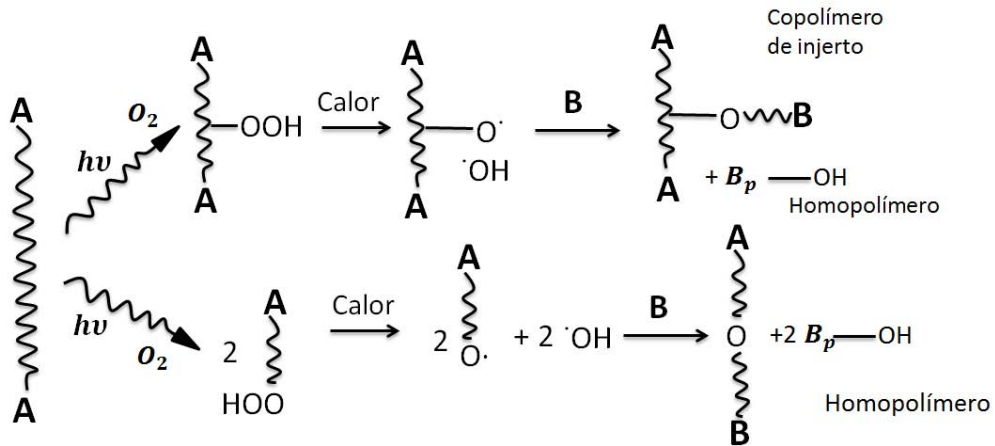


**Figura 10. Síntesis de polímeros por el método de preirradiación.**

b) Pre-irradiación oxidativa: el polímero es sometido a la radiación en presencia de aire u oxígeno para formar peróxidos o hidroperóxidos. El polímero irradiado es puesto en contacto con el monómero y se coloca en baños a temperatura controlada superior a los 50°C en ausencia de aire. Los peróxidos al ser calentados sufren una ruptura homolítica, lo que genera radicales libres, los cuales inician la reacción de injerto. Una de las ventajas de este método es que los polímeros irradiados pueden ser almacenados a bajas temperaturas por periodos largos antes de iniciar el injerto. Además debido a que la base polimérica y el monómero no son irradiados juntos, la formación de homopolímero es menor comparada con otros métodos (figura 11a y figura 11b).

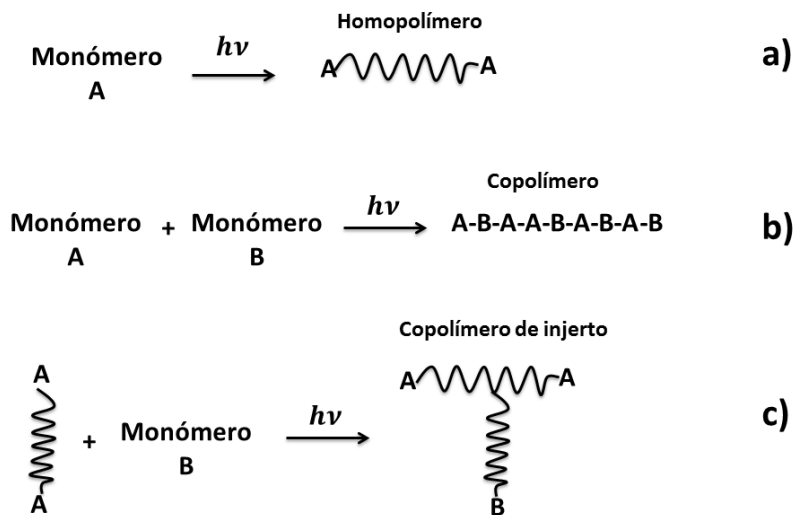


**Figura 11a. Preirradiación oxidativa (formación de peróxidos).**



**Figura 11b. Preirradiación oxidativa (formación de hidroperóxidos).**

c) Método directo: el monómero o monómeros son irradiados directamente en estado sólido o en disolución junto con la matriz polimérica, la irradiación inicia la reacción de polimerización por radicales libres (en la mayoría de los casos), iónica o por ambos, para formar el homopolímero o copolímero correspondiente. Para formar un copolímero de injerto, la base polimérica y el monómero son irradiados simultáneamente, para formar los radicales libres y, subsecuentemente procede la reacción de injerto (figura 12).



**Figura 12. Síntesis de polímeros por método directo a) homopolímero, b) copolímero, c) copolímero de injerto.**

La radiación de alta energía incluye los rayos x, los rayos gamma, los neutrones rápidos así como las partículas  $\alpha$  y  $\beta$ . Los rayos gamma emitidos por  $^{60}\text{Co}$  (1.25 MeV) y los del  $^{137}\text{Cs}$  (0.66 MeV), son frecuentemente utilizados para las reacciones de polimerización. Sin embargo, los electrones acelerados producidos por un acelerador, como el de Van de Graff, también han sido utilizados para estos casos.

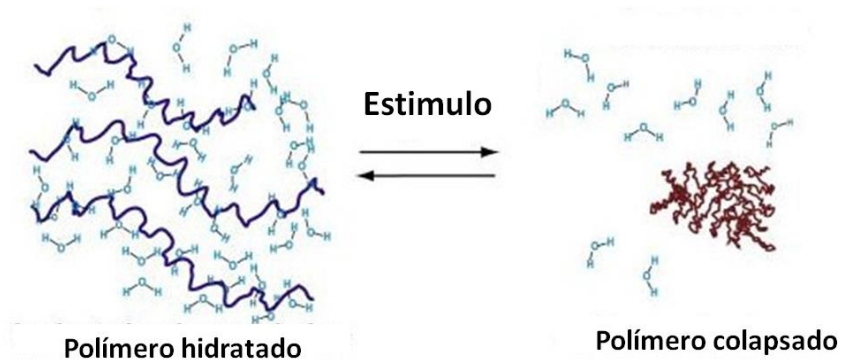
La radiólisis de monómeros vinílicos resulta en la formación de cationes, aniones, y radicales libres. Es posible la iniciación de polimerizaciones en cadena con estas especies. Sin embargo, en la mayoría de las polimerizaciones iniciadas por radiación, los radicales son las especies iniciadoras. Es usual que los iones sólo son lo suficientemente estables para reaccionar con un monómero a temperaturas bajas. A temperatura ambiente o temperaturas más altas, los iones usualmente no son estables y se disocian para la producción de radicales. Además, la ausencia de humedad es crucial si se quiere obtener polimerizaciones iónicas. [5].

### **Polímeros inteligentes**

Los polímeros estímulo-sensibles o inteligentes, son definidos como aquellos polímeros que experimentan cambios relativamente grandes o abruptos en respuesta a pequeños cambios químicos o físicos externos del medio ambiente circundante. Estos sistemas reconocen el estímulo como una señal, dependiendo de la magnitud de esta señal, entonces cambian la conformación de sus cadenas como respuesta directa [9]. Estos estímulos pueden ser clasificados como estímulos químicos o físicos. Los estímulos químicos, como el pH, factores iónicos y agentes químicos, cambian las interacciones entre las cadenas del polímero y el disolvente a un nivel molecular. Los estímulos físicos, como la temperatura, campo magnético o eléctrico, afectarán las interacciones moleculares en los puntos críticos de inicio (figura 13). Debido a la naturaleza de estos materiales pueden ser usados en diversas aplicaciones, tales como cromatografía, bio-sensores, músculos artificiales, válvulas químicas, membranas de separación, materiales de soporte de carga y liberación de fármacos [7,10]. De entre todos los sistemas con



respuesta a diferentes estímulos, los materiales con respuesta a la temperatura y al pH han sido y continúan siendo los más estudiados.



**Figura 13. Representación esquemática de un polímero estímulo-sensible.**

### **Polímeros sensibles a la temperatura**

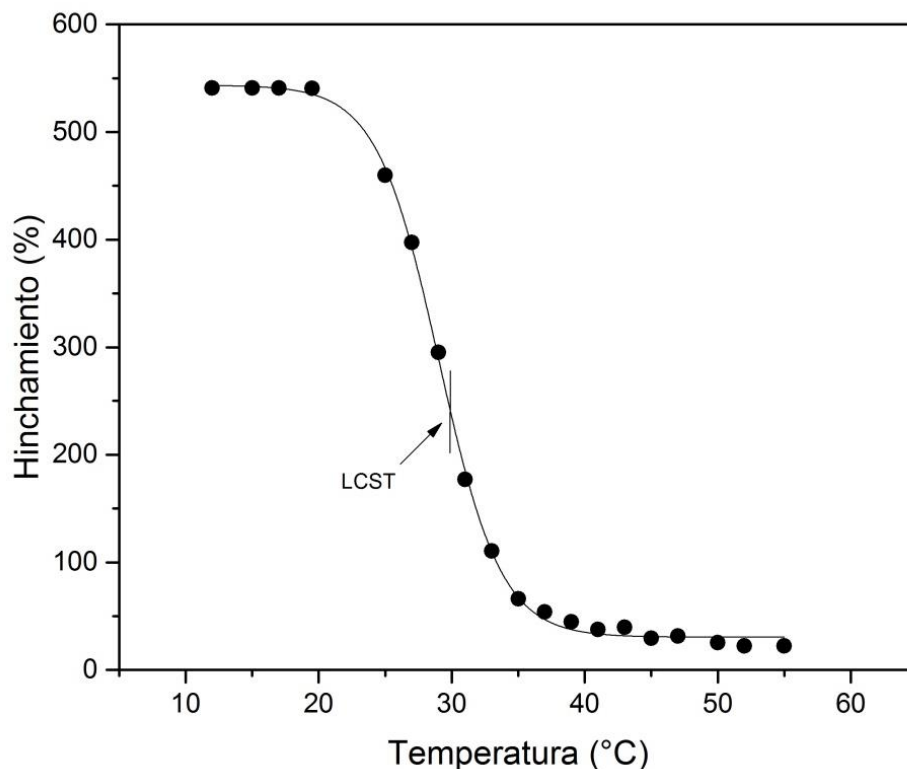
Los polímeros sensibles a la temperatura son los polímeros más estudiados en lo que respecta a los polímeros inteligentes, ya que la mayoría de éstos tienen aplicaciones en el campo biomédico [9, 11]. Una de las propiedades únicas de los polímeros sensibles a la temperatura es la presencia de una temperatura crítica de disolución. Esta se define como la temperatura a la cual la fase del polímero y la disolución cambian discontinuamente de acuerdo a su composición.

La disolución polimérica (generalmente en agua) tiene una fase por debajo de una temperatura específica, y por arriba de esta temperatura se encuentran dos fases, estos polímeros tienen una temperatura de disolución crítica baja (LCST, por sus siglas en inglés), cuando pasan de una fase altamente hidrofílica a una hidrofóbica. Por otro lado, se llama temperatura de disolución crítica alta (UCST) cuando pasan de una fase hidrofóbica a una hidrofílica. Sin embargo, la mayoría de las aplicaciones están relacionadas con sistemas poliméricos que poseen LCST.

La LCST puede ser definida como la temperatura crítica, a la cual la disolución polimérica sufre una separación de fase, de una fase (estado isotrópico) a dos

fases (estado anisotrópico) rica y pobre en polímero. Debajo de la LCST los puentes de hidrógeno entre el polímero y las moléculas de agua, son responsables de la disolución o hinchamiento del polímero. Cuando se aumenta la temperatura arriba de la LCST, las interacciones hidrofóbicas dominan llevando a la precipitación o colapso del polímero [12]. La LCST en sistemas poliméricos puede ser modulada incorporando fracciones hidrofílicas o hidrofóbicas a su estructura química.

Además de la relación entre las moléculas de agua y el polímero, existe otra característica importante en los polímeros sensibles a la temperatura. Es la interacción intermolecular con el medio, lo cual podría crear la contracción del hidrogel, agregación micelar o el entrecruzamiento físico. Generalmente, dos tipos de fuerzas intermoleculares pueden ser consideradas: puentes de hidrogeno e interacciones hidrofóbicas [7].



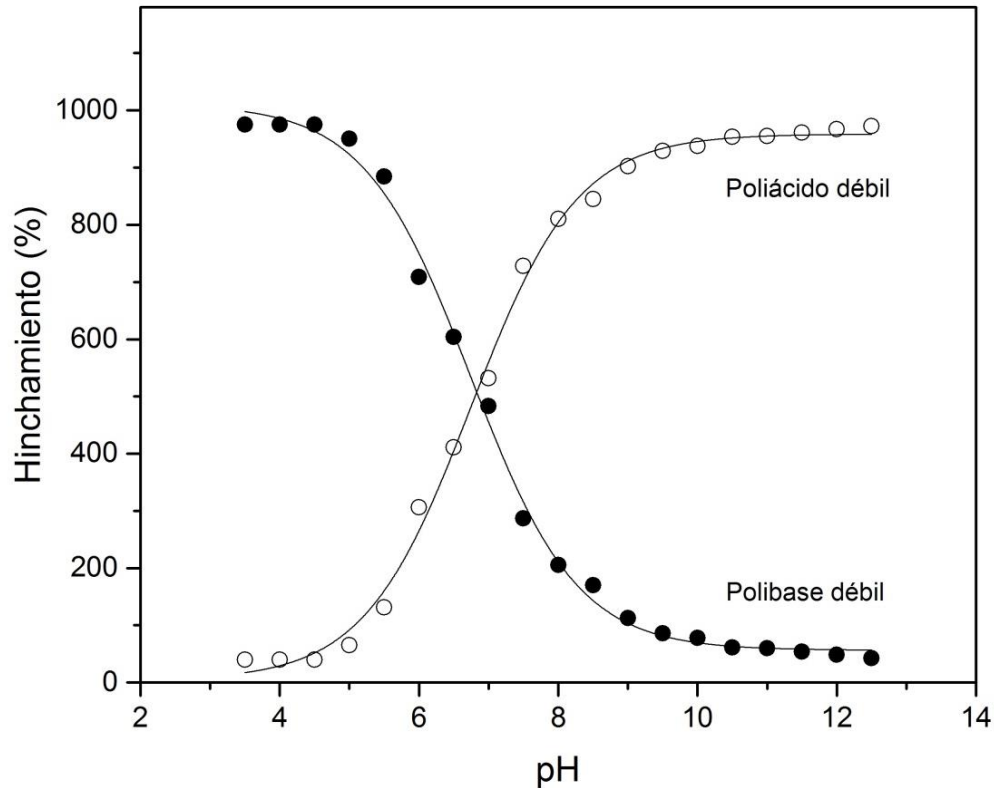
**Figura 14. Ejemplo de la respuesta del hinchamiento de hidrogeles termo-sensibles en función de la temperatura.**

## **Polímeros sensibles a cambios de pH**

Los polímeros pH-sensibles consisten en polímeros con grupos funcionales débilmente ionizables, con pKa en el intervalo de 5 – 8, que pueden aceptar o donar protones en respuesta a un cambio en el pH del medio. Conforme el pH en el medio cambia, el grado de ionización de un polímero que contiene grupos ionizables es alterado drásticamente a un pH específico, el cual es llamado pH crítico. Este cambio rápido en la carga de la red de los grupos funcionales causa una alteración en el volumen hidrodinámico de las cadenas poliméricas. La transición del estado colapsado al estado expandido es explicada por la presión osmótica ejercida por los iones móviles que neutralizan la carga en la red [12,13]. Los polímeros que contienen grupos ionizables en su estructura se llaman polielectrolitos. Hay dos tipos de polielectrolitos sensibles al pH, los poliácidos y polibases.

Los poliácidos débiles se desprotonan a valores de pH básicos. Por otro lado, las polibases se protonan a valores de pH ácidos. Mediante la generación de cargas a lo largo de la cadena polimérica, la repulsión electrostática produce un incremento en el volumen hidrodinámico del polímero. Esta transición entre el estado hinchado y colapsado es influenciado por el pH, fuerza iónica y el tipo de contraión.

Los polielectrolitos sensibles al pH pasan del estado expandido al estado colapsado cuando los grupos funcionales se encuentran no ionizados y las fuerzas electrostáticas de repulsión disminuyen en la red polimérica causando la agregación de las cadenas poliméricas en el medio acuoso [9].



**Figura 15. Respuesta del hinchamiento de hidrogel al de cambio de pH.**

### **Polímeros sensibles a la luz**

Un polímero sensible a la luz es aquel que experimenta una transición de fase debido a la exposición a energías en el rango de Uv-Visible. La mayor ventaja de los polímeros sensibles a la luz es que son solubles en agua, biocompatibles y biodegradables. Otra ventaja es su capacidad de liberación instantánea del estímulo sol-gel, haciendo de los polímeros sensibles a la luz importantes para aplicaciones biomédicas e ingeniería. Estos polímeros son muy atractivos para la liberación de fármacos por su habilidad para controlar la liberación tanto espacial como temporalmente. Esto significa que un fármaco encapsulado puede ser liberado o activado por medio de una fuente de luz desde fuera del cuerpo. Estos polímeros pueden ser clasificados en sensibles a luz UV y sistemas sensibles a luz visible con base en la longitud de onda que desencadene la transición de fase.

Los polímeros sensibles a la luz visible son preferidos sobre los polímeros sensibles a luz UV debido a su viabilidad, seguridad y fácil uso [14,15].

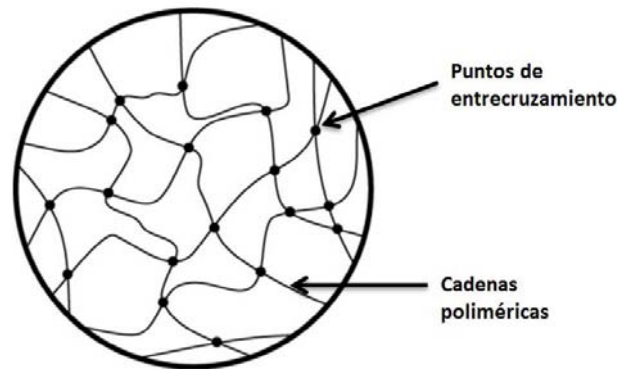
### **Polímeros sensibles al campo eléctrico**

Los polímeros sensibles al campo eléctrico cambian sus propiedades físicas en respuesta a pequeños cambios de su actual campo eléctrico. Estos polímeros contienen relativamente una gran concentración de grupos ionizables a lo largo de su cadena principal y por lo general son pH sensibles también. Estos polímeros transforman la energía eléctrica en energía mecánica y tienen varias aplicaciones en el campo de la liberación controlada de fármacos, accionamiento de músculos artificiales, transducción de energía y amortiguación del sonido. El cambio en el campo eléctrico provoca un cambio en el pH lo cual conlleva a una ruptura en el puente de hidrogeno entre las cadenas del polímero, provocando la degradación o la flexión de las cadenas del polímero permitiendo la liberación del fármaco. La flexión del gel debida a estímulos del campo eléctrico depende de varios factores, como la presión osmótica, la posición relativa del gel con respecto a los electrodos, espesor y forma del gel y voltaje aplicado. Una de las desventajas a considerar en este tipo de sistemas de liberación de fármacos, es la selección crítica de la corriente eléctrica que pueda iniciar la liberación del fármaco sin que estimule el nervio terminal del tejido circundante [16, 17].

### **Hidrogeles**

Los hidrogeles son redes poliméricas con una configuración tridimensional capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos sin disolverse [18]. La hidrofiliidad de la red es debida a la presencia de grupos hidrofílicos como son  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH-$ , and  $-SO_3H$ , al efecto capilar y a la presión osmótica. Los puntos de entrecruzamiento mantienen la red tridimensional del hidrogel en un estado de hinchamiento. El desarrollo de estos materiales comenzó en 1960, cuando Wichterle y Lim reportaron los resultados obtenidos de hidrogeles de poli (2-hidroxi-etilmetacrilato) y sus derivados [19]. Hoy en día los hidrogeles son ampliamente utilizados gracias a su biocompatibilidad, biodegradabilidad, naturaleza inerte, siendo particularmente útiles para la entrega

sostenida de principios activos terapéuticos [20], y aplicaciones industriales como la agricultura, ingeniería civil y tecnologías del agua [7].



*Figura 16. Representación esquemática de un gel.*

### **Entrecruzamiento de hidrogeles**

El entrecruzamiento de las cadenas del polímero afectan las propiedades físicas del mismo. Existen dos tipos de entrecruzamiento:

Entrecruzamiento físico. La red entrecruzada tiene uniones transitorias que surgen por las interacciones físicas que se dan entre las cadenas poliméricas como son interacciones iónicas, puentes de hidrogeno o interacciones hidrofóbicas.

Entrecruzamiento químico. La red entrecruzada se forma a través de enlaces covalentes entre las cadenas poliméricas, por lo que su ruptura implicaría la degradación del material [21]. La formación de estos enlaces entre cadenas se puede llevar a cabo por medio de radiación gamma o agentes entrecruzantes.

### **Agentes entrecruzantes**

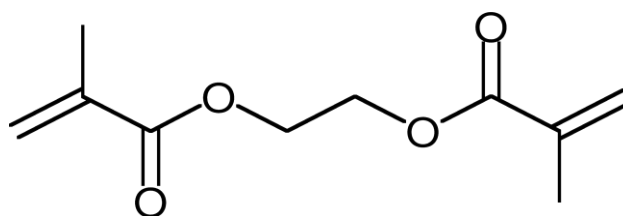
En la síntesis de hidrogeles, la elección del agente entrecruzante es fundamental para optimizar las propiedades del material a sintetizar. Generalmente el agente entrecruzante se utiliza en un porcentaje muy bajo en

comparación con el total de monómero o comonómeros que se utilizan en la reacción de polimerización. Estos agentes entrecruzantes han de poseer varios grupos reactivos en su estructura molecular, para así poder entrecruzar las cadenas poliméricas, siendo habituales las tetra y hexafuncionales. Entre los agentes entrecruzantes utilizados para la reticulación de hidrogeles se encuentran el dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA) y la N,N-metilenbis(acrilamida) (BIS) [22].

### **Dimetilacrilato de etilenglicol**

El dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA) es un diéster formado por la reacción de condensación de dos moles de ácido metacrílico con uno de etilenglicol [23].

El dimetilacrilato de etilenglicol es un metacrilato hidrofílico difuncional que ofrece adhesión, baja viscosidad, flexibilidad y alta densidad de entrecruzamiento [24], por consiguiente, se emplea bastante como agente entrecruzante de copolímeros, sobre todo en algunos hidrogeles que se usan como lentes de contacto y materiales absorbentes [25]. En la figura 17 se muestra la estructura química del EGDMA.

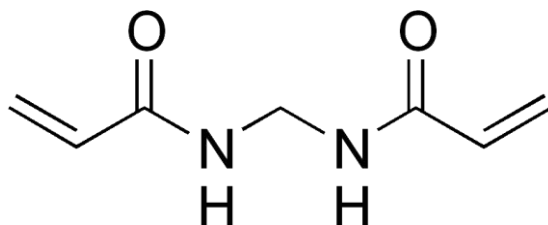


*Figura 17. Estructura química del dimetilacrilato de etilenglicol.*

### **N,N-metilenbis(acrilamida)**

La N,N-metilenbis(acrilamida) es un agente entrecruzante que polimeriza con la acrilamida y provoca entrecruzamiento en un gel de poliacrilamida. Es capaz de formar una red en lugar de cadenas lineales que ayudan a mantener la firmeza del

gel. En la figura 18 se muestra la estructura química de la N,N-metilenbis(acrilamida).



*Figura 18. Estructura química de la N,N-metilenbis(acrilamida).*

En los últimos años ha habido un creciente interés en hidrogeles con entrecruzamiento físico. La principal razón es porque se intenta evitar el uso de agentes entrecruzantes durante la preparación. Estos agentes no solo pueden afectar la integridad de las sustancias que se desean cargar (ejemplo, fármacos, proteínas, células), sino que también son compuestos tóxicos, los cuales deben ser extraídos de los hidrogeles antes de que puedan ser utilizados. En los hidrogeles, el hinchamiento puede ser controlado por el grado de entrecruzamiento.

### **Hidrogeles estímulo-sensibles**

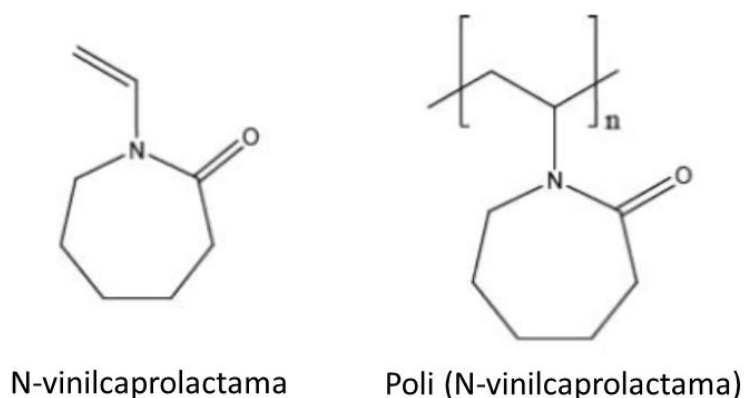
Los hidrogeles estímulo-sensibles responden a estímulos ambientales y experimenta cambios en la estructura de su red, resistencia mecánica y permeabilidad, por lo tanto también son llamados hidrogeles inteligentes [26, 27].

### **Hidrogeles sensibles a la temperatura**

Cuando se sintetizan hidrogeles con polímeros termo-sensibles, el cambio en la temperatura del medio resulta en cambios en el grado de hinchamiento del hidrogel. Debajo de la temperatura de transición (LCST), el hidrogel se encuentra hinchado; al incrementar la temperatura por arriba de la temperatura crítica de disolución, el hidrogel se deshincha pasando al estado colapsado debido al incremento de la fuerzas hidrofóbicas dentro de su estructura. El grupo más representativo de polímeros que exhiben una termo-sensibilidad son la familia de



poli(*N*-acrilamidas), por ejemplo poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAAm), poli(*N,N*-dietilacrilamida) (PDEAAm), poli(*N*-vinilisobutilamida), poli(*N*-vinilcaprolactama), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), etc. Siendo el PNIPAAm, el polímero termosensible más popular ya que tiene una LCST alrededor de los 32 °C, muy cercana a la temperatura fisiológica del cuerpo, la cual se puede modificar fácilmente agregando grupos hidrofílicos o hidrofóbicos en su estructura, proporcionando grandes ventajas en aplicaciones como bioingeniería y biotecnología [28, 29]. Más recientemente, se ha estado estudiando otro polímero sensible a la temperatura, la poli(*N*-vinilcaprolactama) (PNVCL) (Figura 19), la cual tiene una LCST entre 32-34 °C, similar a la del PNIPAAm. Sin embargo, se ha encontrado que la PNVCL es más biocompatible comparado con el PNIPAAm debido a que el grupo amida de la PNVCL está directamente conectado a la cadena principal de carbono (C-C), como resultado, la hidrólisis del grupo amida no produce pequeños compuestos amida, que son indeseables para aplicaciones biomédicas, así la biocompatibilidad del PNIPAAm está limitada [30].



**Figura 19. Estructura química de la NVCL y PNVCL**

### **Aplicaciones de los hidrogeles**

Los hidrogeles tienen gran potencialidad en aplicaciones para la ingeniería, biología y ciencias farmacéuticas [31]. La tecnología de los hidrogeles puede ser aplicado a sistemas de liberación controlada de fármacos, diagnósticos, productos

de higiene, pañales desechables, agricultura, enriquecedores de suelos, liberación controlada de fertilizantes, nieve artificial, lentes de contacto, ingeniería de tejidos y medicinas regenerativas, vendaje para heridas, separación de biomoléculas, cubierta en catéteres urinarios para prevenir la colonización bacteriana en la superficie y biosensores [32].

### **Aplicación de hidrogeles en liberación controlada de fármacos**

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación controlada de medicamentos es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación. El objetivo principal de la liberación controlada es simple: conseguir la cantidad correcta del agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso [33].

En la mayoría de los sistemas de liberación controlada, el fármaco o cualquier otra sustancia biológicamente activa, se introduce en el interior de lo que se denomina transportador, siendo este normalmente un material polimérico. La velocidad de liberación de la sustancia deseada está prácticamente controlada por las propiedades del polímero, aunque existen otros factores, tales como el pH del medio en el que se va a realizar la liberación [34].

La utilización de estos materiales supone un gran avance en la administración de fármacos, debido a que si se tienen en cuenta los sistemas conocidos hasta ahora, los perfiles de liberación son muy diferentes. En la mayoría de los sistemas convencionales para la administración de un fármaco, el nivel de dicha sustancia en el organismo alcanza un valor máximo y después cae hasta un mínimo, siendo necesaria la aplicación de una nueva dosis. Además, si el máximo o el mínimo de concentración del fármaco en el medio se sitúan por encima del nivel de toxicidad o por debajo del nivel mínimo efectivo, se pueden producir de forma alternante periodos de toxicidad y de ineficacia. En este punto, la liberación controlada de fármacos presenta la ventaja de que son capaces de mantener la concentración

de fármaco entre esos dos niveles a partir de una única dosis, así como de liberarla de una forma continua en un tiempo determinado [33].

Los hidrogeles son materiales con potencial para la liberación controlada de fármacos, puesto que sus características físicas (grado de hidratación, porosidad, densidad de entrecruzamiento, etc.) pueden modificarse y controlarse fácilmente, con el fin de cambiar la velocidad de liberación de un fármaco determinado [35].

Estos materiales han sido utilizados como vehículos para inmovilizar, encapsular y liberar de manera controlada un gran número de sustancias con actividad fisiológica, tales como: antibióticos, anticoagulantes, anticuerpos, anticonceptivos, etc. [36].

La incorporación de una sustancia biológicamente activa dentro del hidrogel puede llevarse a cabo de dos formas. La primera de ellas consiste en la inclusión de dicha sustancia por métodos puramente físicos, introduciendo el gel en disoluciones concentradas de la sustancia deseada, seguido de la evaporación del disolvente cuando el gel ha alcanzado el equilibrio de hinchamiento; o bien, si el fármaco es suficientemente estable en las condiciones de síntesis requeridas, incluyendo esta sustancia en la mezcla inicial de polimerización y obtener así, directamente tras la reacción, el gel cargado con el fármaco [37].

La segunda forma de inclusión de una sustancia en el hidrogel emplea mecanismos químicos, consistentes en la inmovilización de la sustancia en la matriz del hidrogel mediante la formación de enlaces tipo éster, anhídrido, amida, etc. aprovechando, posteriormente, su hidrólisis en medio acuoso, para conseguir una liberación altamente controlada de la sustancia activa.

La importancia de los hidrogeles como biomateriales se debe a la similitud de sus propiedades físicas con las de los tejidos vivos. Este parecido se debe a su elevado contenido en agua y su consistencia blanda y elástica, así como su baja tensión interfacial [29, 32]. Estas propiedades únicas son una de las razones del actual interés de la tecnología de la liberación controlada, ya que un compuesto con acción biológica puede liberarse de una forma conveniente durante un largo

periodo de tiempo y en un lugar concreto, minimizándose el número de dosis y maximizándose la utilización del fármaco.

La liberación de fármacos por mecanismos de hinchamiento controlado de un polímero, está relacionada con la difusión de un soluto (fármaco) desde y a través de dicho polímero, originalmente en estado cristalino, bajo difusión a contracorriente de agua o fluido biológico hacia el interior del polímero [38].

Generalmente, la difusión de solutos desde sistemas elastoméricos en equilibrio de hinchamiento es de tipo fickiano. Sin embargo, en sistemas elastoméricos donde no existe un equilibrio, puede ser o no de tipo fickiano [20].

De las soluciones matemáticas de la segunda ley de difusión de Fick, bajo condiciones de límite simples, empleadas frecuentemente en experimentos de liberación en agua o fluidos biológicos y para polímeros con formas geométricas sencillas como pastillas, cilindros y esferas [34], se obtiene la siguiente solución para periodos de tiempos cortos [39]:

$$\frac{M_i}{M_\infty} = kt^n$$

Donde  $M_i/M_\infty$  es la fracción de la droga liberada en el tiempo  $t$ ,  $k$  es una constante característica del sistema pastilla polímero/medio de disolución, y  $n$  es un exponente característico del modo de transporte del soluto. Cuando  $n$  vale 0.5 la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión fickiano y la ecuación sólo es válida para el 60% inicial de la cantidad total de fármaco liberado. Para valores de  $n > 0.5$  se observa una difusión anómala (no-fickiana). En el caso especial en que  $n=1$ , el mecanismo de transporte es conocido con el nombre de tipo II, y es particularmente interesante debido a que la migración del soluto se realiza a velocidad constante [40].

## Caracterización de polímeros

### Viscosimetría

El peso molecular de los polímeros está relacionado con la viscosidad intrínseca, a través de la ecuación Mark-Houwink,  $[\eta] = kM^\alpha$  en la que  $k$  y  $\alpha$  se calculan determinando la viscosidad intrínseca  $[\eta]$  y el peso molecular  $[M]$ . La viscosidad intrínseca de los polímeros puede ser calculada por viscosimetría de disoluciones de diferentes concentraciones haciendo uso de las ecuaciones empíricas como de Huggins, Kraemer y Schulz/Blaschek [41]. A partir de las correspondientes expresiones se puede conocer las constantes  $k_1$  (Huggins),  $k_2$  (Kraemer) y  $k_{SB}$  (Schulz-Blaschke). Para poder calcular la viscosidad intrínseca se han definido las siguientes expresiones:

$$\eta_{rel} = t/t_o \text{ Viscosidad relativa}$$

$$\eta_{sp} = \frac{t-t_o}{t_o} \text{ Viscosidad específica}$$

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c} \text{ Viscosidad reducida}$$

$$\eta_{inh} = \frac{\ln \eta_{rel}}{c} \text{ Viscosidad inherente}$$

Donde  $t_o$  y  $t$  corresponden a los tiempos de escurrimiento del disolvente puro y de cada disolución de polímero, respectivamente.

Las mencionadas viscosidades están relacionadas con la viscosidad intrínseca  $[\eta]$  a través de las siguientes expresiones [42]:

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = [\eta] + k_1[\eta]^2 c \text{ (Huggins)}$$

$$\frac{\ln \eta_{rel}}{c} = [\eta] + k_2[\eta]^2 c \text{ (Kraemer)}$$

$$\eta_{sp} = [\eta] + K_{SB}[\eta][\eta]_{sp} \text{ (Schulz-Blaschke)}$$

A partir de la expresión de Huggins es posible conocer la viscosidad intrínseca graficando la concentración reducida a distintas concentraciones, donde el valor de la ordenada al origen corresponde al valor de  $[\eta]$ .

También es posible calcular la viscosidad intrínseca con las siguientes expresiones

$$[\eta] = \frac{(1+4k_1\eta_{sp})^{1/2}-1}{2k_1c} \quad (1)$$

$$[\eta] = \frac{(1+4k_2\ln\eta_{rel})^{1/2}-1}{2k_2c} \quad (2)$$

Las ecuaciones 1 y 2 corresponden al desarrollo de las ecuaciones de Huggins y Kraemer respectivamente, y estando  $k_1$  y  $k_2$  matemáticamente relacionados por la expresión  $k_1 - k_2 = 0.5$  [43], por lo que:

$$[\eta] = \frac{[2(\eta_{sp} - \ln\eta_{rel})]^{1/2} - 1}{c}$$

No obstante la relación  $k_1 - k_2 = 0.5$  no se cumple en muchos sistemas.

### **Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (IR-FT)**

La espectroscopia infrarroja es un tipo de espectroscopia vibracional donde se analizan las vibraciones moleculares; por lo cual la absorción de radiación en el infrarrojo se limita en gran parte, a especies moleculares para las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotacionales. Es importante que exista un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento de vibración o de rotación, para que la molécula absorba radiación en el infrarrojo.

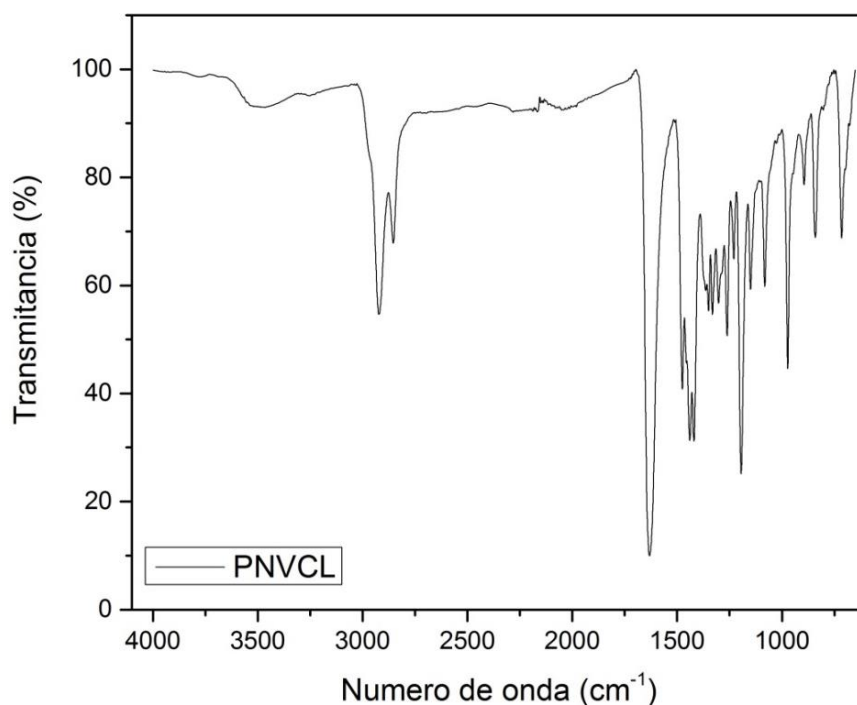
Una parte del espectro electromagnético que se extiende desde 0.8 a 1000  $\mu\text{m}$  (que corresponde al número de onda de 13000 a 10  $\text{cm}^{-1}$ ), se considera como la región del infrarrojo la cual está dividida en tres regiones:

- a) Infrarrojo cercano (13000 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ )

- b) Infrarrojo fundamental o medio ( $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ )
- c) Infrarrojo lejano ( $400$  a  $10\text{ cm}^{-1}$ )

En la práctica se utiliza el infrarrojo fundamental o intermedio, ya que casi todos los grupos funcionales absorben en esta región. Para fines prácticos, solamente se consideran los procesos de absorción de energía radiante por parte de la materia que afectan a las vibraciones fundamentales de las moléculas, sus armónicos o sobretonos y combinaciones, vibraciones de enlace de hidrógeno, movimientos reticulares de los cristales, rotaciones internas de las moléculas, rotaciones de moléculas ligeras, etc.

La espectrometría de infrarrojo estudia la interacción entre la radiación infrarroja y la materia, por lo que es sumamente útil para determinar estructuras moleculares a partir de sus grupos funcionales tanto de compuestos orgánicos como inorgánicos. Así, la interacción de radiación con la materia se va a medir con el espectrofotómetro de infrarrojo [44,45]. En la Figura 20 se muestra un ejemplo de un espectro de infrarrojo para el poli(*N*-vinilcaprolactama).



**Figura 20. Ejemplo de espectro de Infrarrojo.**

El ATR (Attenuated Total Reflection) es una técnica de muestreo utilizada en el IR, la cual se produce cuando una radiación infrarroja pasa a través de un cristal ATR transmisor, de alto índice de refracción. El cristal está diseñado para permitir una reflexión interna total que crea una onda evanescente sobre la superficie del cristal. Esta onda se extiende a la muestra que se mantiene en contacto íntimo con el cristal, registrándose el espectro de infrarrojo del analito. El cristal que se utiliza como soporte de las muestras es de selenuro de zinc (ZnSe) ya que no absorbe radiación por arriba de  $700\text{ cm}^{-1}$  o de diamante que no absorbe radiación en ninguna región [46].

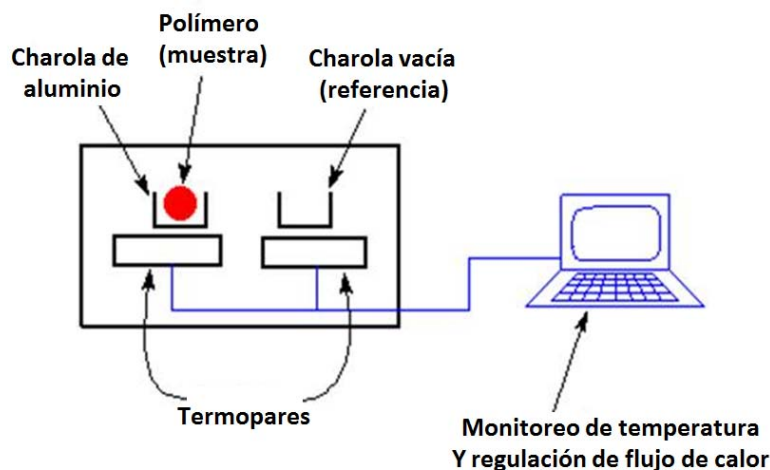
### **Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

La calorimetría diferencial de barrido se basa en el principio de que generalmente los materiales sufren cambios en su estado físico o en su composición química cuando se varía la temperatura. Se realiza un registro continuo de los cambios que suceden en el material estudiado, los cuales pueden ser: fusión, vaporización, descomposición, deshidratación, transición vítrea, oxidación, reducción, cambio del tipo de cristalización, etc. El método consiste en calentar de una forma constante y uniforme una muestra así como una sustancia de referencia que no sufre ningún cambio en el intervalo de temperaturas que se estudia. Si la muestra no sufre ningún cambio físico ni químico, la cantidad de calor que se aporta a la muestra y a la referencia son iguales y la temperatura de los dos también. En el momento en que se produce un cambio en la muestra habrá un desprendimiento o absorción de calor que producirá una diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia. Cuando esto sucede, el equipo proporciona una cantidad de calor extra para igualar las temperaturas (la cantidad de calor será igual a la absorbida o desprendida por la muestra) y mide ese aporte extra de energía.

La información que puede obtenerse a partir de un termograma es la siguiente: la naturaleza de cada reacción (endotérmica o exotérmica), la cantidad de calor absorbido o desprendido en la transición, la velocidad a la que se produce la



transición y la temperatura a la que tiene lugar la transición [6]. En la Figura 21, se presenta un esquema general del equipo de calorimetría diferencial de barrido.



**Figura 21. Esquema de un equipo de calorimetría diferencial de barrido.**

### **Análisis termogravimétrico (TGA)**

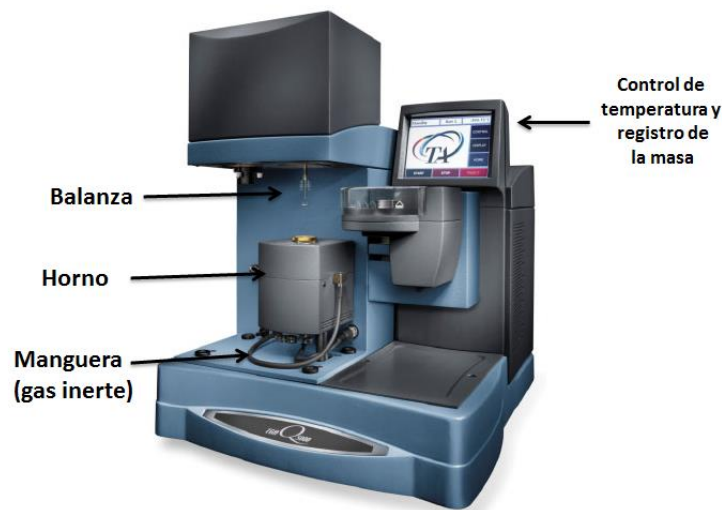
El TGA es un método experimental para caracterizar un sistema (elemento, compuesto o mezcla) en el cual se mide el cambio en la masa en función de la temperatura. La muestra se somete a un calentamiento a una velocidad controlada en una atmósfera específica. La atmósfera puede ser estática o dinámica con un caudal determinado (también se emplean condiciones de presión reducida) y los gases más habituales son  $N_2$ , aire, Ar y  $CO_2$ . El TGA sólo permite detectar procesos en los que se produce una variación de peso durante fenómenos físicos y químicos como vaporización, sublimación, absorción, adsorción, desorción, quimisorción, desolvatación (especialmente deshidratación) y descomposición, mientras que no permite estudiar procesos como transiciones cristalinas, fusión, transiciones de fase etc. [47].

El equipo utilizado en TGA es una termobalanza que consta de 5 partes principales:

1. Una microbalanza electrónica y su equipo de control.

2. Un horno y los sensores de temperatura, habitualmente un termopar colocado en las proximidades de la muestra pero no en contacto con ella.
3. Un programador de temperatura.
4. Un controlador de la atmosfera (tipo de gas y caudal).
5. Un dispositivo para almacenar los datos de peso y temperatura fundamentalmente.

El resultado de un análisis termogravimétrico se suele presentar en forma de una grafica conocida como termograma o curva termogravimétrica. En ella se presenta el peso en el eje y (en valor absoluto o en porcentaje) frente a la temperatura o al tiempo en el eje x [48]. En la Figura 22 se representa la imagen de un equipo TGA.



**Figura 22. Imagen de un equipo de TGA.**

### **Hinchamiento límite**

La capacidad de hinchamiento es uno de los parámetros más importantes que se evalúan en un hidrogel. Gibas y Janik reportaron que el hinchamiento de un hidrogel es un proceso complejo que comprende cierto número de etapas. En la

primera etapa, el grupo polar hidrofílico del hidrogel es hidratado por el agua, en los cuales se forman enlaces primarios. En la segunda etapa, el agua también interactúa con los grupos hidrofóbicos, mediante enlaces secundarios. Los enlaces primarios y los enlaces secundarios forman el total de enlaces con el agua. En la tercera etapa, la fuerza impulsora osmótica que tiende a una disolución infinita de la red es resistida por el entrecruzamiento físico o químico, por lo que el agua es absorbida [49]. El agua absorbida en el hinchamiento de equilibrio llena los espacios entre la red o cadenas y el centro de los grandes poros. La cantidad de agua absorbida por un hidrogel depende de la temperatura y de interacciones específicas entre las moléculas del agua y las cadenas del polímero, que pueden ser explicadas por la teoría de Flory-Huggins [50].

La relación de entrecruzamiento es uno de los factores más importantes que afectan el hinchamiento de los hidrogeles. Los hidrogeles muy entrecruzados tienen una estructura más compacta y se hinchan menos comparándolos con el mismo hidrogel con un entrecruzamiento menor.

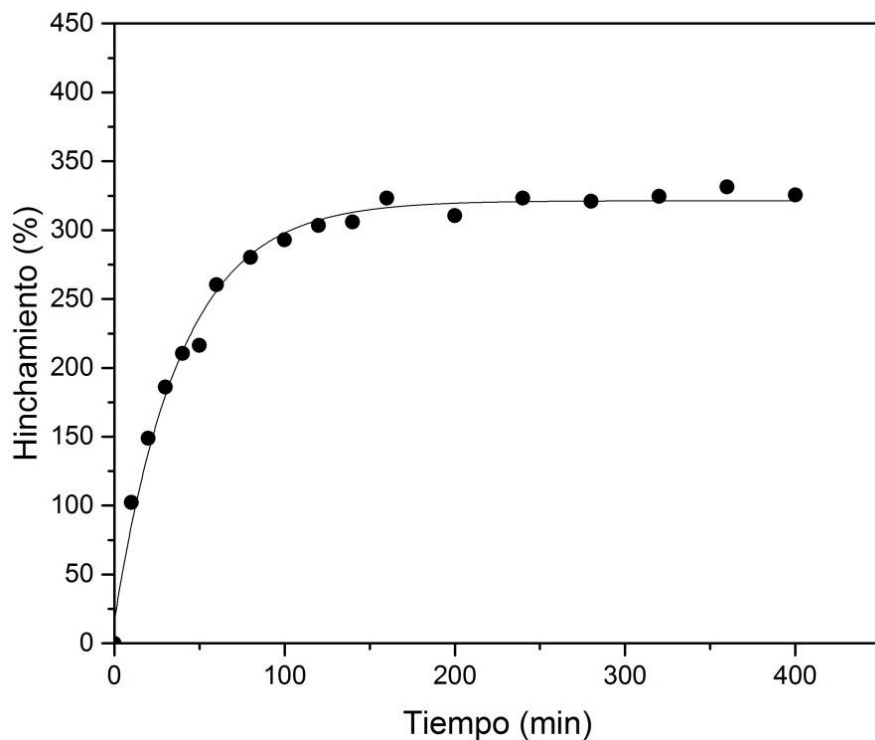
La medición del grado de hinchamiento de los hidrogeles puede ser medido de forma gravimétrica con la siguiente relación:

$$\text{Hinchamiento (\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100$$

Donde  $W_d$  y  $W_s$  son la masas del hidrogel seco e hinchado, respectivamente [51].

Es posible medir la rapidez con la que un hidrogel llega a su máximo hinchamiento (hinchamiento límite) con la relación anterior realizando mediciones en intervalos regulares de tiempo del hidrogel hinchado. Esta rapidez de hinchamiento es el tiempo en el que el hidrogel alcanza el equilibrio. El hinchamiento de un hidrogel entrecruzado es comúnmente descrito como una cinética de primer orden [52]. En la Figura 23 se muestra un ejemplo del esquema de hinchamiento para un hidrogel. Como el hinchamiento de equilibrio de un hidrogel termosensible es dependiente de la temperatura, es posible identificar la

LCST midiendo el hinchamiento a distintas temperaturas y graficando temperatura contra hinchamiento (hinchamiento límite), en la curva obtenida se presenta una caída que representa la contracción del hidrogel, el punto medio entre el inicio y el final de la caída es la LCST.



**Figura 23. Ejemplo del hinchamiento límite de un hidrogel**

## Desarrollo experimental

Para llevar a cabo la irradiación de las muestras se utilizó una fuente de  $^{60}\text{Co}$  del irradiador Gammabeam 651 PT (GB 651 PT) ubicado en el Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM (Figura 24).

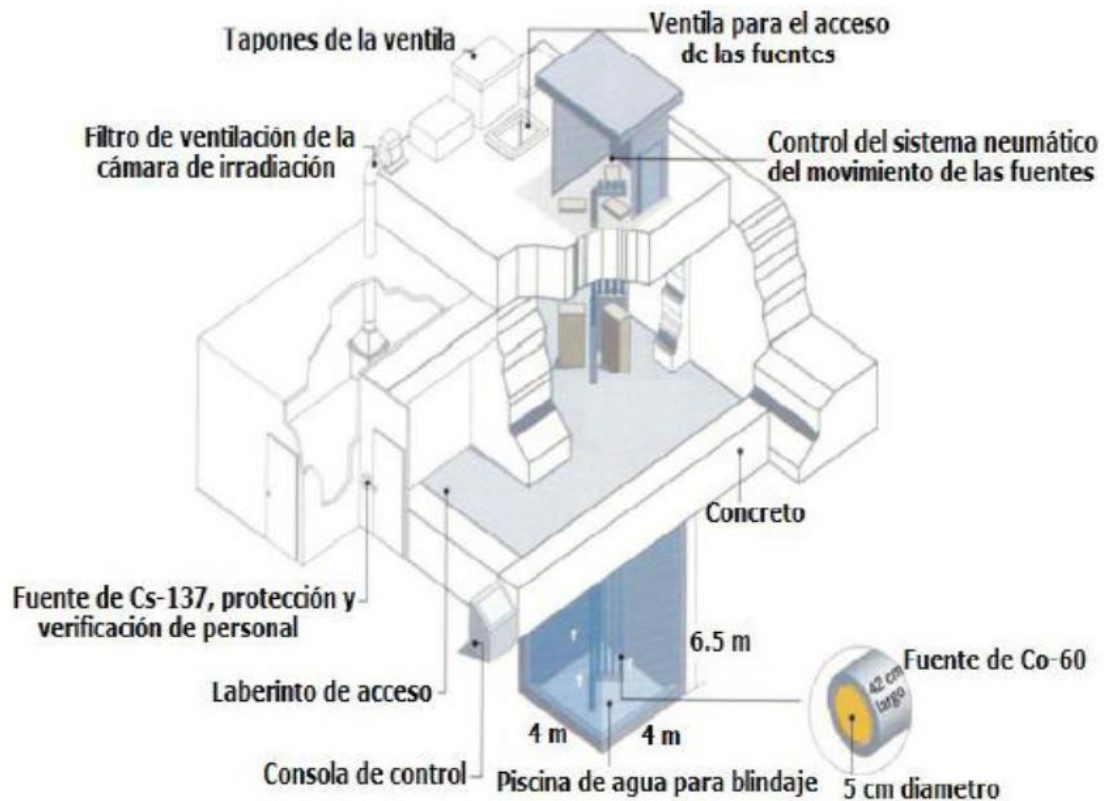


Figura 24. Esquema del irradiador Gammabeam 651 PT ubicado en el ICN.

### Obtención de la poli(*N*-vinilcaprolactama)

El monómero de *N*-vinilcaprolactama se purificó mediante destilación a presión reducida, usando las siguientes condiciones:

Temperatura del baño: 131 °C

Temperatura del vapor destilado: 108.5 °C

1) Se prepararon disoluciones de *N*-vinilcaprolactama al 50% v/v utilizando THF como disolvente.

2) Se tomaron alícuotas de 5 mL y se colocaron en ampolletas de vidrio.

3) Las ampolletas se desgasificaron a vacío; primero se congelaron sumergiendo las ampolletas en nitrógeno líquido, ya que estaban completamente congeladas, se les extrajo el aire dentro de ellas mediante vacío durante 10 minutos, posteriormente se sumergieron las ampolletas en agua a temperatura ambiente para descongelarlas (con el vacío cerrado) para luego repetir el procedimiento nuevamente. Este ciclo se repitió cinco veces.

4) En el último ciclo se sellaron las ampolletas con la ayuda de un soplete.

5) Las ampolletas selladas se mandaron a irradiar con rayos gamma de la fuente de  $^{60}\text{Co}$  a dosis de 20, 30, 40, 50, 60 y 80kGy, con una razón de dosis de 8.99 kGy/h a temperatura ambiente.

6) Terminado el tiempo de irradiación, se abrieron las ampolletas para evitar que la reacción continuara debido a la ausencia de oxígeno.

7) El rendimiento de polimerización se calculó con la siguiente relación:

$$\text{Rendimiento}(\%) = \frac{W_f}{w_i} \times 100$$

Donde  $W_f$  corresponde a la masa del homopolímero y  $W_i$  corresponde a la masa del monómero inicial.

Los resultados del rendimiento de polimerización para cada una de las dosis, se muestran en la Tabla 2.

### **Purificación de la poli(*N*-vinilcaprolactama)**

1) Al polímero de las ampollitas se agregaron 5 mL de cloroformo para verterlo en un recipiente de porcelana.

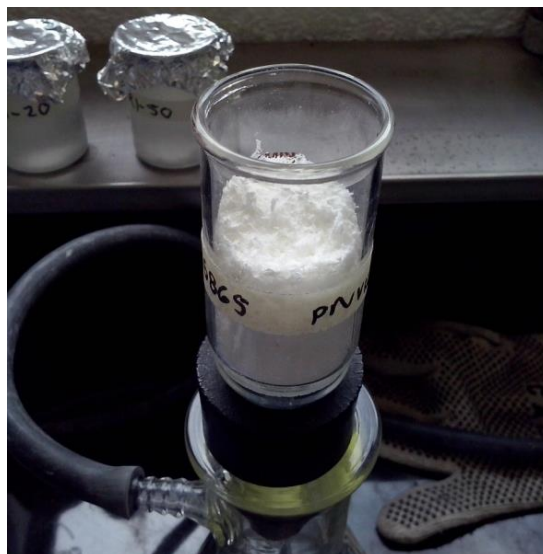
2) Se evaporó el disolvente en una campana de extracción por 6 horas y posteriormente se colocó en una estufa de vacío a 60 °C por 48 horas.

3) El polímero ya seco, se disolvió en 20 mL de cloroformo utilizando una parrilla con agitación magnética. El polímero disuelto se precipitó por adición lenta sobre 370 mL de hexano con agitación vigorosa.

4) Después de verter por completo la disolución, se mantuvo la agitación por 20 minutos más. Pasado este tiempo, se dejó asentar el polímero.

5) La disolución se decantó y posteriormente se filtró a vacío con un crisol de placa porosa grado c. Por último, se colocó en una estufa de vacío por 4 días hasta peso constante.

Los polímeros obtenidos a diferentes dosis de irradiación, después de la purificación tuvieron una apariencia amorfa de color blanco (Figura 25).



**Figura 25. Apariencia de la PNVCL después la purificación.**

## **Viscosimetría**

Se midió la viscosidad intrínseca de cada uno de los homopolímeros sintetizados a diferentes dosis para verificar si existía un cambio en el peso molecular del polímero. Para ello, se determinó el tiempo de escurrimiento a través de un viscosímetro de Ubbelohde a un conjunto de disoluciones con distintas concentraciones de poli(*N*-vinilcaprolactama). El procedimiento fue el siguiente:

1) Se midió el tiempo de escurrimiento del cloroformo (disolvente puro) en el viscosímetro.

2) En un matraz aforado de 10 mL se prepararon las disoluciones en cloroformo de poli(*N*-vinilcaprolactama) con concentraciones de 1 g/dL, 0.8 g/dL, 0.6 g/dL, 0.4 g/dL y 0.2 g/dL. Se utilizó un agitador vortex para disolver el polímero, se comprobó que sin el vórtex las mediciones son muy variables aunque las disoluciones parecieran homogéneas a simple vista.

3) Se midió el tiempo de escurrimiento de las 5 concentraciones para cada polímero obtenido (a diferentes dosis).

4) Se realizaron los cálculos para obtener la viscosidad relativa, específica, reducida e inherente. Se graficaron los datos de viscosidad reducida contra concentración para cada una de las dosis empleadas y a partir de la ecuación de la línea de tendencia se obtuvo el valor de la viscosidad intrínseca (valor de la ordenada al origen).

Los resultados de viscosidad intrínseca a distintas dosis se muestran en la Figura 26.

## **Obtención de hidrogeles**

Los hidrogeles se obtuvieron a partir de *N*-vinilcaprolactama utilizando el dimetilacrilato de etilenglicol y *N,N*-metilénbis(acrilamida) como agentes reticulantes. Además se probó un tercer método a partir de PNVCL en disolución acuosa donde sólo se utilizó radiación gamma para reticular.



### **Hidrogeles con dimetilacrilato de etilenglicol como agente reticulante**

Se sintetizaron mediante radiación gamma utilizando *N*-vinilcaprolactama como monómero, dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA) como agente reticulante y radiación gamma como iniciador. El procedimiento fue el siguiente:

1) Se realizaron disoluciones al 50% v/v de *N*-vinilcaprolactama en THF, se les adicionó diferentes cantidades de EGDMA (1%, 3% y 5% w/w con respecto al peso del monómero).

2) Con una jeringa de vidrio, se transfirieron 5 mL de la disolución preparada en ampolletas de vidrio.

3) Las ampolletas de vidrio se desgasificaron mediante vacío; 5 ciclos de congelamiento y descongelamiento utilizando nitrógeno líquido para congelar y agua a temperatura ambiente para descongelar. Cada ciclo con una duración de 10 minutos. Por último, las ampolletas se sellaron con ayuda de un soplete.

4) Las ampolletas se mandaron a irradiar a diferentes dosis, con una intensidad de dosis de 8.99 kGy/h, a temperatura ambiente.

5) Terminado el tiempo de irradiación, se abrieron las ampolletas de vidrio y se colocaron en una estufa de vacío a 60 °C por 6 días para evaporar el disolvente y así facilitar la extracción del hidrogel de la ampolleta.

6) Se extrajo el hidrogel mediante su colocación en un vaso de precipitados para lavarlo con agua destilada con agitación constante (150 rpm) por 4 días, cambiando el agua destilada cada 24 horas. Después se lavó con etanol por 3 días más, cambiando el etanol cada 24 horas.

7) Terminado el lavado, se procedió a filtrarlos a vacío utilizando un kitasato y un crisol con placa porosa filtrante grado c. Posteriormente, se secaron en una estufa de vacío a 60 °C hasta obtener peso constante.

Los resultados del porcentaje gel obtenido para cada una de las dosis y diferentes concentraciones de agente reticulante se muestran en la Figura 28.

### **Hidrogeles con *N,N*-metilenbis(acrilamida) como agente reticulante**

Se sintetizaron utilizando *N*-vinilcaprolactama como monómero, *N,N*-metilenbis(acrilamida) (BIS) como agente reticulante y radiación gamma como iniciador.

1) Se realizaron disoluciones al 50% v/v de *N*-vinilcaprolactama en THF, se les adicionó diferentes cantidades de BIS (1% y 3% w/w con respecto al peso del monómero).

2) El procedimiento de desgasificación y sellado de las ampollitas fue el mismo que con los hidrogeles con EGDMA como agente reticulante.

3) Posteriormente, las ampollitas se mandaron a irradiar a diferentes dosis, con una intensidad de dosis de 8.99 kGy/h, a temperatura ambiente.

4) El procedimiento para la extracción, lavado y secado de los hidrogeles fue exactamente el mismo que el de los hidrogeles con EGDMA como agente reticulante.

Los resultados de porcentaje gel obtenido para cada una de la dosis y diferente concentración de agente reticulante se muestran en la Figura 30.

### **Hidrogeles sin agente reticulante**

Se sintetizaron utilizando poli(*N*-vinilcaprolactama), agua como disolvente y radiación gamma como iniciador.

1) Se prepararon disoluciones de PNVCL (una con PNVCL polimerizado a 20kGy y otra con PNVCL polimerizado a 40kGy) en agua, con una concentración de 0.08g de PNVCL/mL.

2) Una vez obtenidas las disoluciones, se transfirieron alícuotas de 5 mL a ampollitas de vidrio.

3) Se desgasificaron las ampollitas mediante burbujeo de argón por 30 minutos. El flujo de argón utilizado debe ser mínimo ya que se forman burbujas debido a la viscosidad de la disolución.

4) Pasado este tiempo, se sellaron las ampollitas con ayuda de un soplete sin cerrar el flujo de argón.

5) Las ampollitas se mandaron a irradiar a diferentes dosis, con una intensidad de dosis de 8.99 kGy/h, a temperatura ambiente.

6) El procedimiento para la extracción, lavado y secado de los hidrogeles fue exactamente el mismo que el de los hidrogeles con agente reticulante.

Los resultados obtenidos de porcentaje gel a diferentes dosis con ambas muestras de PNVCL se muestran en la Figura 32.

### **Caracterización de hidrogeles de *N*-vinilcaprolactama**

Los hidrogeles obtenidos se caracterizaron por medio de diferentes métodos. A continuación se describe cada uno de ellos:

#### **Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FT-IR)**

Se utilizó un espectrómetro por transformada de Fourier marca Perkin-Elmer, modelo Spectrum 100, acoplado con un accesorio de reflectancia total atenuada con punta de diamante (FTIR-ATR), ubicado en el Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM.

Se analizaron los hidrogeles sintetizados por los tres métodos a diferentes dosis y distinta concentración de agente reticulante para analizar la influencia de estas variables en la estructura química de los hidrogeles.

Los espectros de Infrarrojo de las muestras analizadas se presentan en las Figuras 33, 34 y 35.

#### **Análisis termogravimétrico (TGA)**

Se utilizó un equipo TGA Q50 de la marca TA Instruments, Newcastle, DE.

Las condiciones con las que se realizó el análisis fueron las siguientes:

Rapidez de calentamiento: 10 °C/min

Intervalo de temperatura del análisis: temperatura ambiente hasta 800 °C.

Atmósfera en la que se realizó la caracterización: nitrógeno.

- 1.- Se tara el equipo con la charola vacía.
- 2.-Se coloca la muestra seca con una masa aproximada de 10mg, y se procede a iniciar el análisis.
- 3.- El equipo registra los datos de pérdida de masa contra temperatura. Estos resultados se muestran en la Figura 36.

### **Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

Se utilizó un calorímetro diferencial de barrido de la marca TA Instruments, modelo 2010.

Las condiciones con las que se realizó el análisis fueron las siguientes:

Rapidez de calentamiento: 10 °C/min

Intervalo de temperatura: temperatura ambiente hasta 250 °C

Atmósfera bajo la cual se realizó la caracterización: nitrógeno.

Se utilizaron charolas de aluminio

Previo al análisis, las muestras se secaron en una estufa a 60 °C.

Se tomaron muestras entre 5 y 10mg.

Las charolas de aluminio con la muestra se sellaron con un encapsulador de muestras a presión.

Se realizó el análisis DSC a hidrogeles con misma dosis y diferente agente reticulante, al PNVCL a diferentes dosis así como a su hidrogel sin agente reticulante, para saber la influencia de estas variables sobre el valor de la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ).

Los resultados obtenidos de flujo de calor suministrado a la muestra contra temperatura se presentan en las Figuras 37, 38 y 39.

### **Determinación del hinchamiento límite**

Para determinar el hinchamiento límite se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

1) Se toma un trozo seco del hidrogel de *N*-vinilcaprolactama y se pesa en una balanza analítica.

2) Se sumerge el trozo en agua destilada por un intervalo de tiempo determinado.

3) Pasado este tiempo, se saca el trozo y, con mucho cuidado, se elimina el excedente de agua con una sanita (papel para secar) y se pesa en una balanza analítica.

5) Se vuelve a sumergir el trozo de hidrogel en el agua destilada y se repite el procedimiento a diferentes intervalos de tiempo hasta obtener un peso constante.

6) Se determina el porcentaje de hinchamiento del hidrogel mediante la siguiente expresión:

$$\text{Hinchamiento (\%)} = \left( \frac{W_s - W_d}{W_d} \right) 100$$

Donde  $W_s$  es el peso del hidrogel hinchado a un tiempo determinado y  $W_d$  es el peso del hidrogel seco (peso inicial).

Se midió el hinchamiento límite de muestras de hidrogel sintetizados por los tres métodos y a diferentes dosis. Los resultados se muestran en las Figuras 40, 41, 42 y 43.

### **Determinación de la temperatura crítica de disolución (LCST)**

Se determinó la LCST de los hidrogeles sintetizados por los tres métodos. Para ello, se utilizó un baño de temperatura controlada de la marca PolyScience.

1. Se pesa un trozo seco de un hidrogel en una balanza analítica.
2. Se sumerge el trozo en un frasco con agua destilada y se coloca en un baño de temperatura controlada a una temperatura determinada por 24 horas (tiempo igual o mayor al del hinchamiento límite).
3. El intervalo de temperatura que se utilizó para determinar la LCST fue desde temperatura ambiente hasta los 55 °C, o hasta 70°C en algunos casos.
4. Se determina el hinchamiento límite para cada temperatura con la siguiente ecuación:

$$\text{Hinchamiento (\%)} = \left( \frac{W_s - W_d}{W_d} \right) 100$$

Donde  $W_s$  es el peso del hidrogel hinchado a un tiempo determinado y  $W_d$  es el peso del hidrogel seco (peso inicial).

5. Se realizó este procedimiento para cuatro muestras de hidrogel de cada uno de los métodos de síntesis, a dos diferentes dosis y dos diferentes concentraciones de agente reticulante. En el caso de los hidrogeles sin agente reticulante, se eligieron muestras con dos diferentes PNVCL polimerizados a diferentes dosis.

6. Los datos graficados para obtener la LCST fueron hinchamiento límite contra temperatura. Estos resultados se muestran en las Figuras 44, 45 y 46.

### **Carga y liberación de fármaco**

**Curva patrón.** Para cuantificar la cantidad de diclofenaco que se carga y libera en un sistema, se necesita realizar una curva patrón. Para ello, se utilizó un espectrofotómetro UV-Vis de la marca Analytik-jena, ubicado en el laboratorio de macromoléculas del Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM. Se usaron celdas de cuarzo y se utilizó agua como blanco. La longitud de onda de absorción del diclofenaco de sodio es de 276 nm. Se utilizó la sal de diclofenaco de sodio (Sigma-Aldrich) y se usó como se recibió.

Se prepararon diferentes disoluciones acuosas de diclofenaco con concentraciones entre 0.0263 y 0.263 mg/mL. Posteriormente, se midió la absorbancia para todas las disoluciones a 276 nm, los resultados se listan en la Tabla 1. El procedimiento se realizó por triplicado para validar el método.

**Tabla 1. Validación de la curva de calibración de diclofenaco en agua.**

No.	Concentración (mg/mL)	Absorbancia	Concentración calculada usando la curva de calibración (mg/mL)	Promedio de la concentración calculada (mg/mL)	Porcentaje de recuperación	Promedio de la absorbancia	Desviación estándar	Coefficiente de variación
1	0.0295	0.9456	0.02944	0.0295425	100.1442	0.9504	0.0044	0.46499
1	0.0295	0.9513	0.02958					
1	0.0295	0.9543	0.0296					
2	0.02655	0.8545	0.02662	0.0265058	99.83341	0.852433	0.0018	0.21127
2	0.02655	0.8516	0.0265					
2	0.02655	0.8512	0.0264					
3	0.0236	0.7548	0.02353	0.0235754	99.89557	0.7579	0.0034	0.45382
3	0.0236	0.7573	0.02358					
3	0.0236	0.7616	0.02362					
4	0.02065	0.6562	0.02047	0.020553	99.53019	0.6604	0.0039	0.59577
4	0.02065	0.661	0.02059					
4	0.02065	0.664	0.0206					
5	0.0177	0.5704	0.01781	0.0176289	99.5984	0.566067	0.0053	0.93099
5	0.0177	0.5602	0.01747					
5	0.0177	0.5676	0.01761					
6	0.01475	0.4773	0.01492	0.0148493	100.6732	0.4764	0.0008	0.16394
6	0.01475	0.476	0.01486					
6	0.01475	0.4759	0.01477					
7	0.0118	0.3813	0.01194	0.0119737	101.4718	0.383633	0.0035	0.90008
7	0.0118	0.382	0.01195					
7	0.0118	0.3876	0.01203					
8	0.00885	0.282	0.00886	0.008975	101.4125	0.2869	0.0044	1.5237
8	0.00885	0.2904	0.00912					
8	0.00885	0.2883	0.00895					
9	0.0059	0.1865	0.0059	0.0058277	98.7753	0.185367	0.0025	1.34904
9	0.0059	0.1825	0.00578					
9	0.0059	0.1871	0.00581					
10	0.00295	8.63E-02	0.00279	0.0028219	95.6573	0.0884	0.0005	0.55993
10	0.00295	8.70E-02	0.00282					
10	0.00295	9.19E-02	0.00286					

Se graficaron los datos de absorbancia contra concentración para cada una de las repeticiones y se obtuvieron sus valores de ordenada al origen y de pendiente. Finalmente, se obtiene la ecuación que relaciona la concentración del diclofenaco con la absorbancia.



$$y = 32.25967x - 0.002633$$

$$R^2 = 0.99977$$

Dónde “y” es la absorbancia mientras “x” es la concentración del diclofenaco (mg/mL)

Para validar el método, en ninguno de los ensayos el valor del porcentaje de recuperación tenía que ser diferente a 100 en más de tres unidades y el valor del coeficiente de variación no tenía que ser mayor a 5. En ningún caso se sobrepasaron estos criterios, por lo que se puede decir que esta curva de calibración es válida.

**Carga del diclofenaco.** Para este estudio, se eligieron las muestras de hidrogel que presentaron el mayor grado de hinchamiento para cada método de síntesis. Se eligió este criterio porque esta propiedad permite evaluar la capacidad de retención del fármaco. El procedimiento fue el siguiente:

1) Se tomaron pequeños trozos de las muestras seleccionadas de alrededor de 0.0055 g. Se dejaron secar en una estufa por 48 horas, se volvieron a pesar para colocarlos por separado en frascos etiquetados color ámbar de 10 mL, debido a que el diclofenaco es fotosensible.

2) Se preparó una disolución de 0.029 mg/mL de diclofenaco y se añadieron 10 mL de esta disolución a cada frasco. Los frascos se dejaron en agitación magnética, protegidos de la luz y se monitoreo la disminución de la concentración de diclofenaco con respecto al tiempo, hasta llegar a un valor constante. La carga de diclofenaco se realizó por triplicado. Los resultados de la carga de diclofenaco se muestran en la Figura 47.

**Liberación del diclofenaco.** Para llevar a cabo el estudio de la liberación del diclofenaco, las muestras cargadas con diclofenaco se dejaron secar en una estufa de vacío por 48 horas para eliminar el agua. Después del secado se volvieron pesar, y se colocó cada muestra por separado en frascos limpios color ámbar de 10mL. A las muestras secas se les adiciono 10mL de agua destilada, se dejaron con agitación magnética, y se monitoreo el aumento de la concentración

de diclofenaco en el medio con respecto al tiempo hasta concentración constante. La cuantificación de diclofenaco liberado se realizó por triplicado. Los resultados de esta determinación se muestran en la Figura 48.

## Resultados y discusión

### Polimerización de la *N*-vinilcaprolactama

La *N*-vinilcaprolactama se logró polimerizar mediante radiación gamma. En la Tabla 2 podemos observar que el porcentaje de rendimiento es básicamente el mismo (84% aproximadamente) para muestras con dosis entre 20 y 60 kGy. Por tanto, podemos decir que la dosis de radiación no tiene influencia sobre el porcentaje de rendimiento de polimerización, por lo menos en el intervalo de dosis trabajado.

El polímero obtenido después de la irradiación tenía una apariencia amarillenta transparente, homogénea y viscosa.

**Tabla 2. Rendimientos de la polimerización de la *N*-vinilcaprolactama mediante radiación.**

<b>Muestra</b>	<b>Dosis (kGy)</b>	<b>Rendimiento (%)</b>
1	20	82.8
2	30	84.4
3	40	84.4
4	50	84.6
5	60	84.1

### Viscosimetría

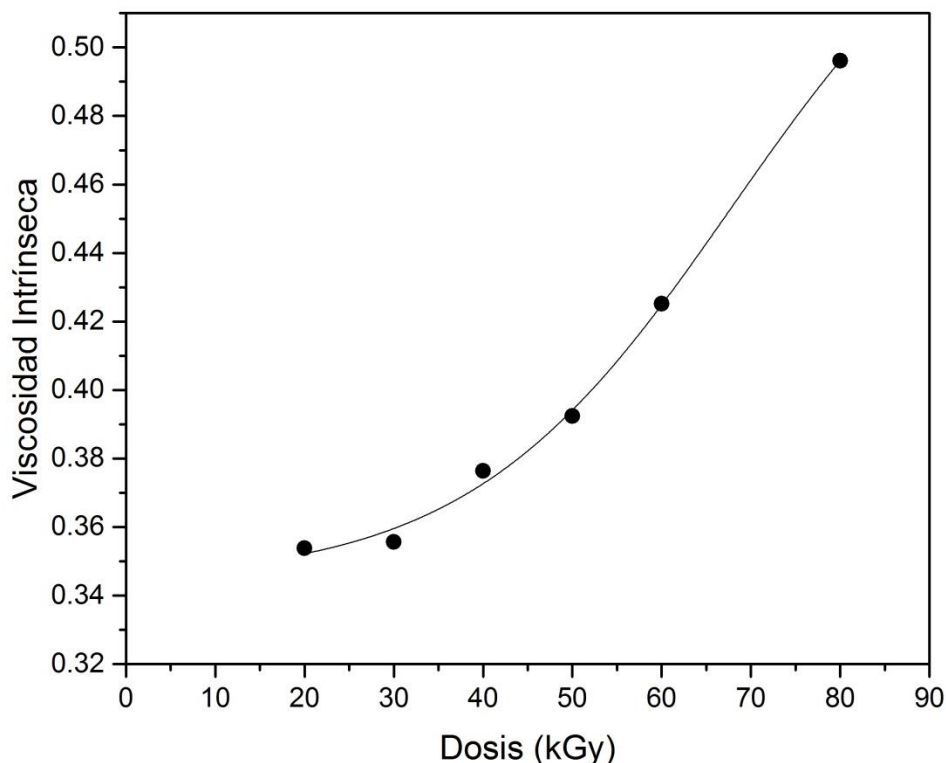
Una vez obtenidos los polímeros de *N*-vinilcaprolactama, se procedió a determinar si había una relación entre la viscosidad intrínseca del polímero y la dosis. Este análisis se realizó porque se sabe que la viscosidad intrínseca es proporcional al peso molecular de los polímeros de acuerdo a la ecuación de Mark-Houwink. El análisis viscosimétrico de las muestras fue realizado de la siguiente manera: se midió el tiempo de escurrimiento a través de un viscosímetro de Ubbelohde de cinco disoluciones a distinta concentración de PNVCL para cada dosis y se calculó la viscosidad relativa, específica, reducida e inherente, obteniéndose los siguientes resultados:

**Tabla 3. Resultados del análisis viscosimétrico.**

Muestra	Concentración de las disoluciones (g/dL)	Tiempo de escurrimiento (s)	$\eta_{rel}$	$\eta_{sp}$	$\eta_{red}$	$\eta_{inh}$
PNVCL (20 kGy)	1.001	55.6	1.484	0.484	0.484	0.394
	0.803	51.16	1.366	0.366	0.456	0.388
	0.601	47.3	1.263	0.263	0.437	0.388
	0.4	43.47	1.160	0.160	0.401	0.372
	0.202	40.3	1.076	0.076	0.381	0.367
PNVCL (30 kGy)	1.003	55.76	1.489	0.489	0.487	0.396
	0.801	51.1	1.364	0.364	0.455	0.387
	0.601	46.96	1.254	0.254	0.422	0.376
	0.402	43.36	1.157	0.157	0.393	0.364
	0.2	40.4	1.078	0.078	0.393	0.379
PNVCL (40 kGy)	1.002	56.8	1.516	0.516	0.515	0.415
	0.8	51.26	1.368	0.368	0.461	0.392
	0.601	47.43	1.266	0.266	0.443	0.393
	0.401	43.56	1.163	0.163	0.407	0.377
	0.2	40.6	1.084	0.084	0.420	0.403
PNVCL (50 kGy)	1	58	1.548	0.548	0.548	0.437
	0.803	52.83	1.410	0.410	0.511	0.428
	0.6	48.36	1.291	0.291	0.485	0.426
	0.404	44.4	1.185	0.185	0.459	0.421
	0.2	40.6	1.084	0.084	0.420	0.403
PNVCL (60 kGy)	1.003	58	1.548	0.548	0.547	0.436
	0.803	52.9	1.412	0.412	0.513	0.430
	0.6	48.56	1.296	0.296	0.494	0.433
	0.402	44.63	1.191	0.191	0.477	0.436
	0.2	40.8	1.089	0.089	0.447	0.428
PNVCL	1	62.73	1.675	0.675	0.675	0.515

(80 kGy)	0.803	56.2	1.500	0.500	0.623	0.505
	0.6	50.5	1.348	0.348	0.580	0.498
	0.401	45.56	1.216	0.216	0.540	0.489
	0.202	41.63	1.111	0.111	0.552	0.524

Se graficaron los valores de viscosidad reducida contra concentración para cada una de las dosis empleadas y así obtener la línea de tendencia, que de acuerdo con la expresión de Huggins, el valor de la viscosidad intrínseca corresponde al valor de la ordenada al origen. En la Figura 26 se presentan los resultados obtenidos de viscosidad intrínseca para cada una de las dosis.



**Figura 26. Influencia de la dosis sobre la viscosidad intrínseca.**

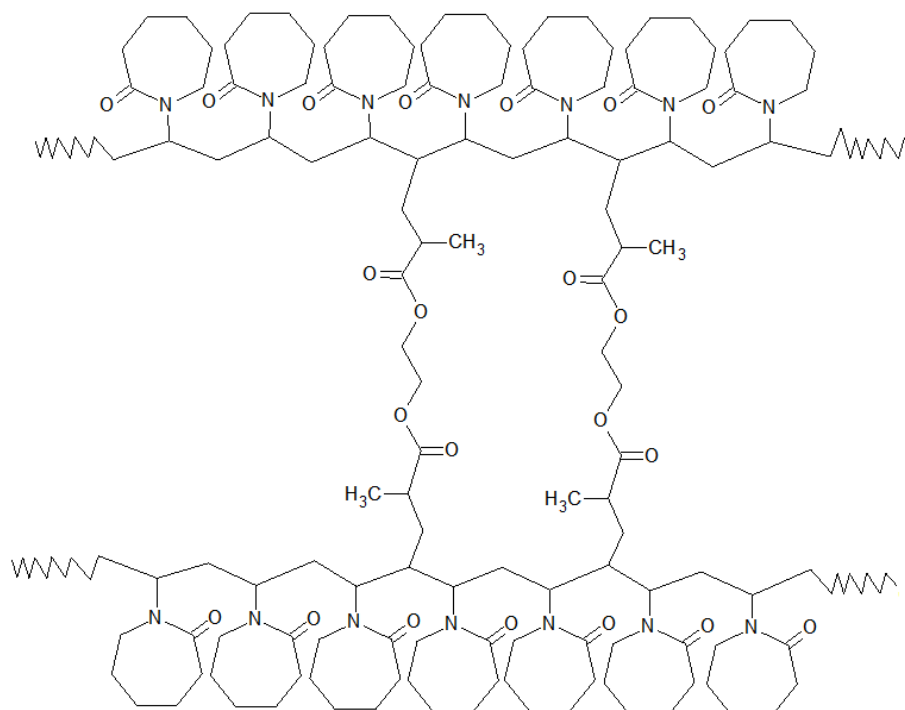
En la Figura 26 se observa un incremento exponencial de la viscosidad intrínseca en función de la dosis. Como sabemos la viscosidad intrínseca es proporcional al peso molecular, por lo tanto podemos decir que el peso molecular

está aumentando con respecto a la dosis empleada. Es decir, no existe degradación del polímero en este intervalo de dosis.

### Obtención de hidrogeles

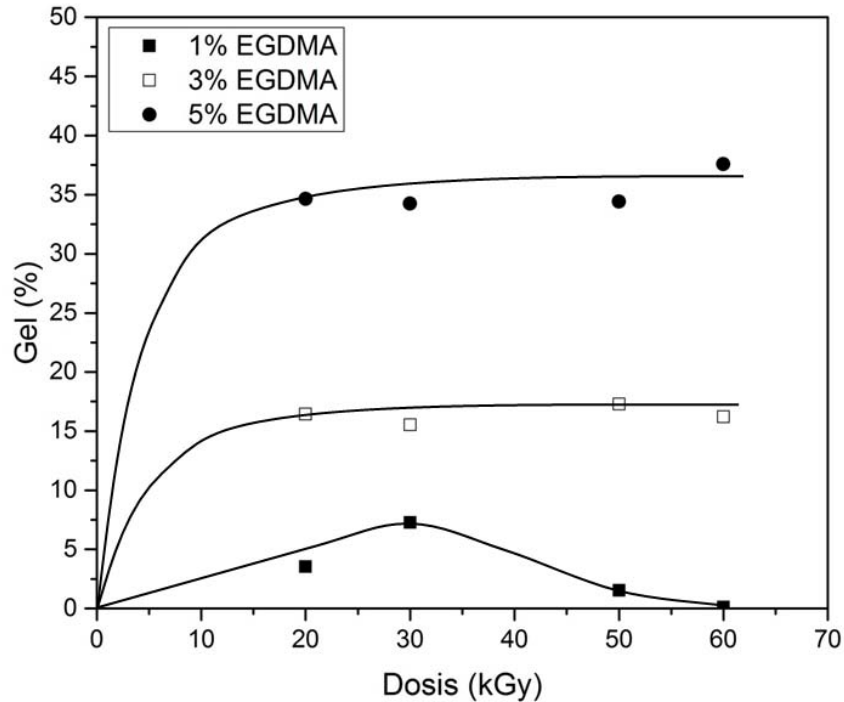
#### Hidrogeles con dimetilacrilato de etilenglicol como agente reticulante

Al sintetizar los hidrogeles con 1%, 3% y 5% de EGDMA en masa con respecto al peso de *N*-vinilcaprolactama se obtuvieron los siguientes resultados de porcentaje de gel para cada una de las dosis empleadas.



**Figura 27. Esquema propuesto de la red entrecruzada del hidrogel de PNVCL con EGDMA.**

En la Figura 27 se muestra la estructura propuesta para el hidrogel entrecruzado con EGDMA. Podemos ver que las cadenas de PNVCL se unen a través de los extremos de la molécula del agente entrecruzante.

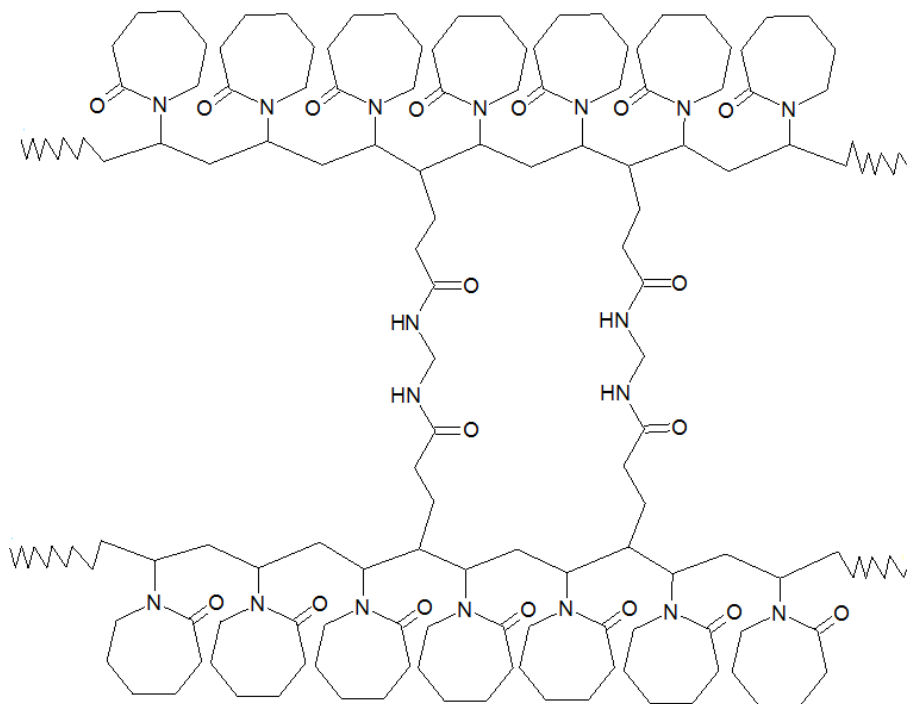


**Figura 28. Influencia de la dosis y concentración de EGDMA sobre el porcentaje gel obtenido en hidrogeles de N-vinilcaprolactama.**

En la Figura 28 se puede observar que en los hidrogeles con 1% de EGDMA no existe una tendencia en el rendimiento obtenido con respecto a la dosis empleada porque no se obtuvo un hidrogel como tal, la apariencia del producto fue de un polvo el cual se filtró y se le midió el peso. Con 3% y 5% de EGDMA se obtienen básicamente los mismos valores de porcentaje gel a partir de 20 KGy hasta 60 kGy, es decir, no se presenta un incremento en la cantidad de gel al aumentar la dosis. También se observa que al aumentar la concentración de EGDMA aumenta el porcentaje gel, lo cual es lógico pues tenemos mayor cantidad de moléculas de EGDMA que pueden unirse a las cadenas del polímero para provocar el entrecruzamiento.

### Hidrogeles con *N,N*-metilenbis(acrilamida) como agente reticulante

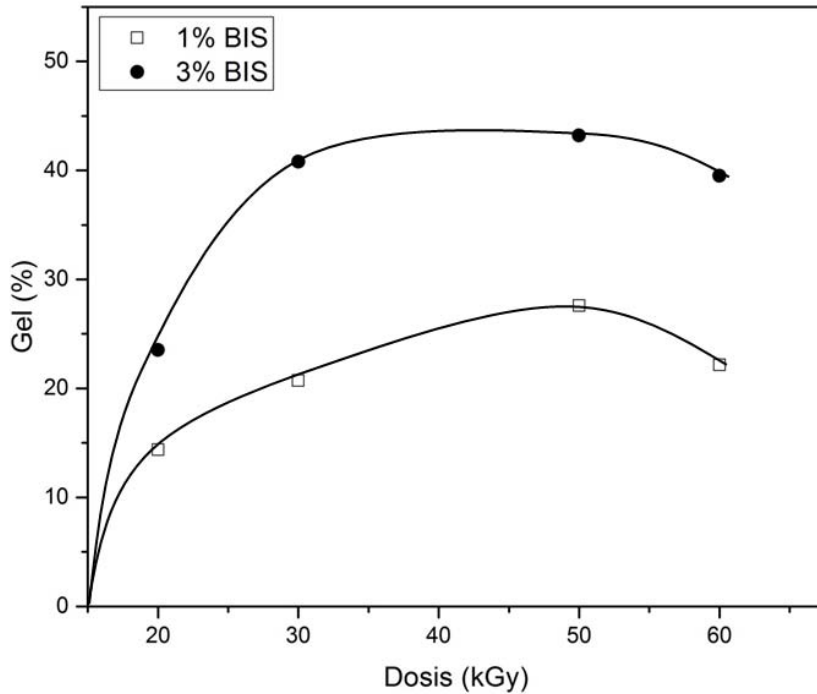
Al sintetizar hidrogeles con 1% y 3% de *N,N*-metilenbis(acrilamida) (BIS) en peso con respecto a la *N*-vinilcaprolactama se obtuvieron los siguientes resultados.



**Figura 29. Esquema propuesto de la red entrecruzada del hidrogel de PNVCCL con BIS**

En la Figura 29 se muestra la estructura propuesta para el hidrogel entrecruzado con BIS. Al igual que en el caso anterior, la cadenas de PNVCCL se unen a través de los extremos de la molécula del agente entrecruzante, variando solamente la estructura de éste.



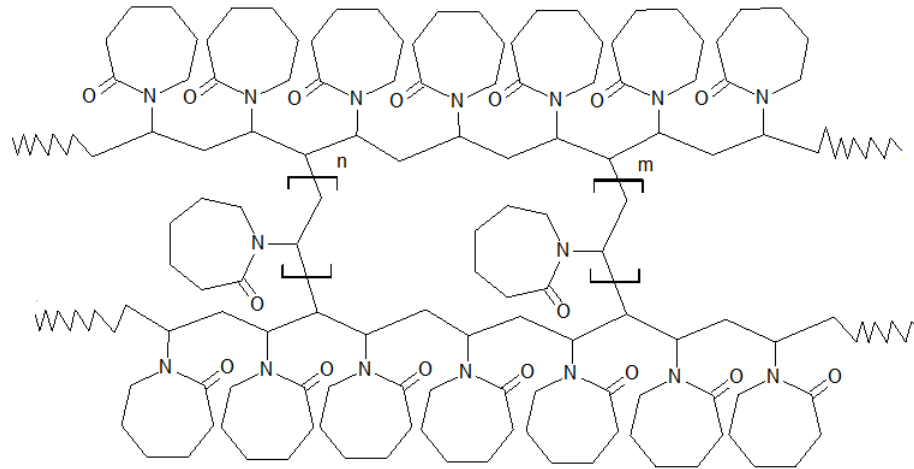


**Figura 30. Influencia de la dosis sobre el porcentaje gel de NVCL con 1% y 3% del agente reticulante *N,N*-metilenbis(acrilamida).**

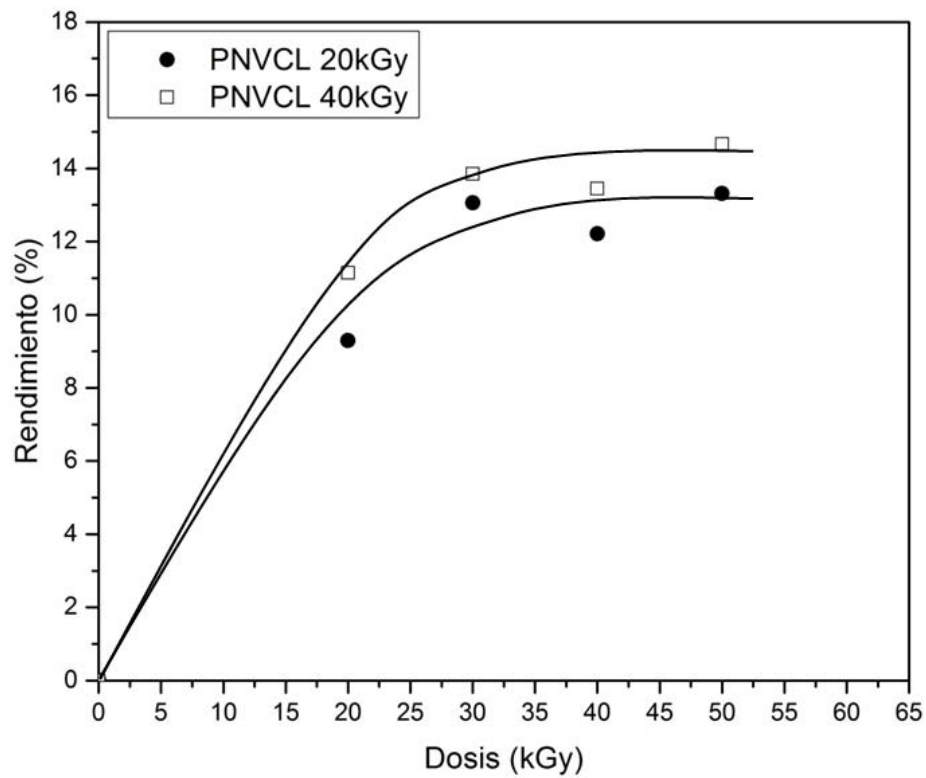
En la Figura 30 se observa que al incrementar la dosis se incrementa la cantidad de gel en ambos porcentajes de agente reticulante. Se obtiene un máximo de porcentaje gel a 50 kGy, después a mayor dosis el porcentaje de gel disminuye ligeramente para ambos casos. También se observa que con 3% de BIS se obtiene un mayor porcentaje de gel que con la cantidad del 1%, por la misma razón explicada en el caso del EGDMA.

### **Hidrogeles sin agente reticulante**

Al sintetizar hidrogeles de Poli(*N*-vinilcaprolactama) en disolución acuosa sin ningún agente reticulante se obtuvieron los siguientes resultados.



**Figura 31. Esquema propuesto de la red entrecruzada del hidrogel de PNVCCL sin agente reticulante.**



**Figura 32. Influencia de la dosis sobre el rendimiento de reticulación de hidrogeles de PNVCCL en disolución acuosa. Previamente los dos polímeros (PNVCCL) fueron obtenidos con dosis de 20kGy y 40 kGy.**

En la Figura 31 podemos observar la estructura propuesta para el hidrogel reticulado solo con radiación gamma (sin agente reticulante). Las cadenas de PNVCL se unen con otras cadenas del mismo polímero a través de la abstracción de un hidrogeno de la cadena principal de la PNVCL, creando así un sitio activo, en donde el entrecruzamiento se lleva a cabo.

En la Figura 32 se observa que el porcentaje gel aumenta con respecto a la dosis, cuando llega a 30 kGy este ya no aumenta, siendo prácticamente el mismo hasta 60 kGy.

La dosis con la que se obtiene el polímero (PNVCL) inicial influye poco sobre el porcentaje gel obtenido. Se obtuvieron valores de porcentaje de gel ligeramente mayores en los hidrogeles con PNVCL polimerizado a mayor dosis. En ambos casos se obtuvieron hidrogeles transparentes. Los hidrogeles reticulados a partir de PNVCL polimerizado con 40 kGy presentaron mayor resistencia mecánica que los hidrogeles obtenidos con PNVCL polimerizado con 20 kGy, esto se observó en el momento de medir el hinchamiento límite. Se sumergió el hidrogel en agua por distintos periodos de tiempo y se midió el peso de éste hinchado, los hidrogeles con PNVCL polimerizado con 20 kGy se desbarataban después de tres mediciones, además de que se pegaban a la espátula y el papel para secar. En el caso de los hidrogeles con PNVCL polimerizado con 40kGy no sucedía esto al realizar la mediciones de hinchamiento y se pegaban sólo un poco a la espátula sin llegar a romperse. Este comportamiento se puede deber a que al utilizar PNVCL de mayor peso molecular con cadenas poliméricas más largas se obtiene un hidrogel con mejores propiedades mecánicas aparentes.

## Caracterización de hidrogeles de *N*-vinilcaprolactama

### Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FT-IR)

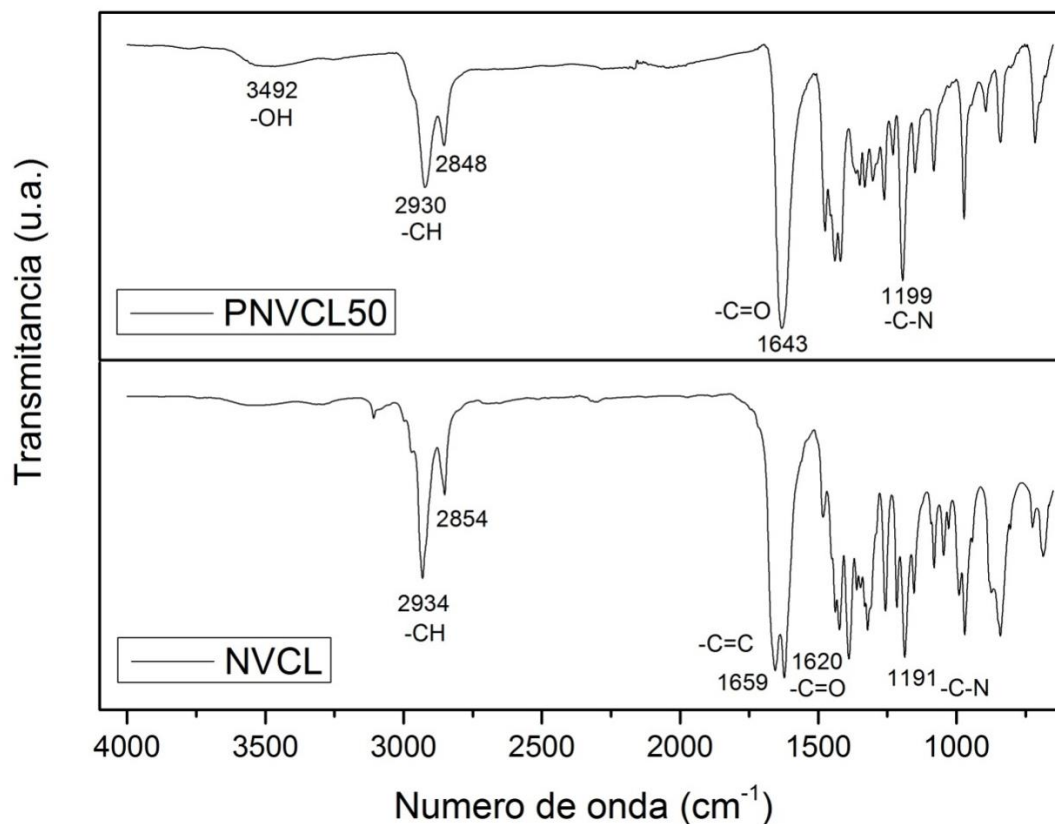
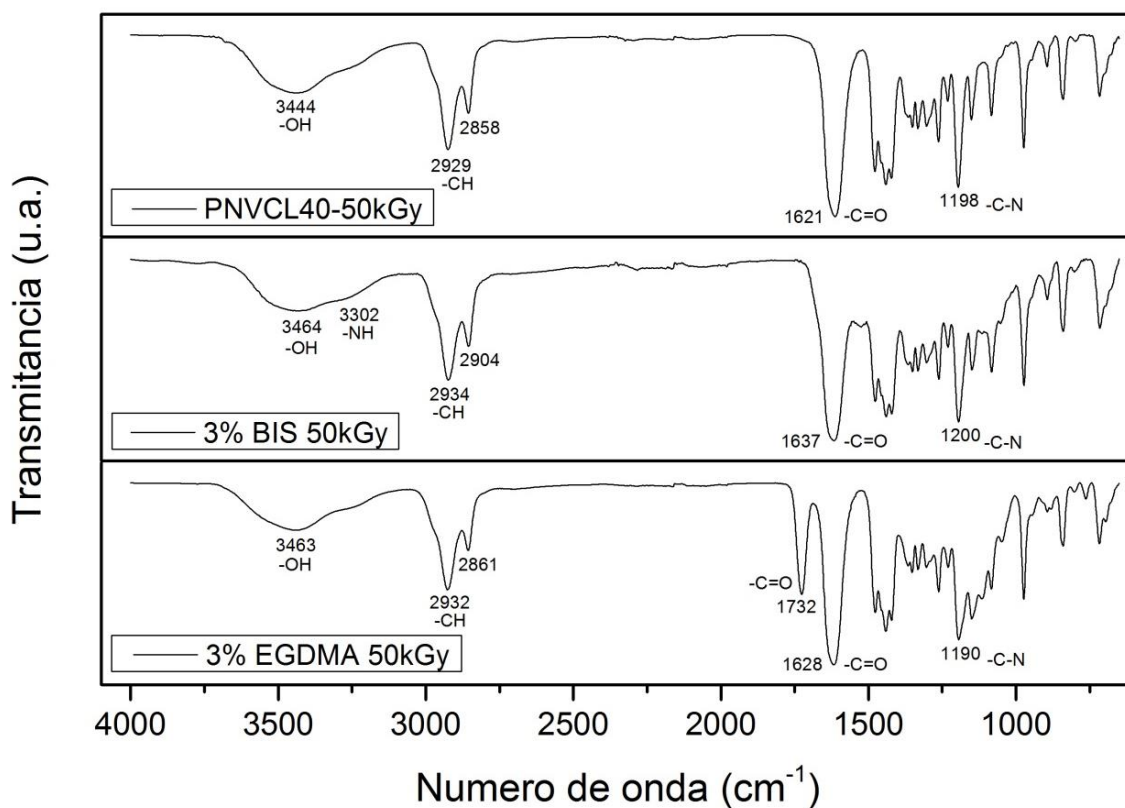


Figura 33. FTIR de NVCL y PNVCL

Tabla 4. Bandas de infrarrojo de los grupos funcionales de la NVCL y la PNVCL.

Grupo funcional	NVCL	PNVCL
-OH	---	3492
-CH	2934 y 2854	2930 y 2848
-C=C	1659	---
-C=O	1620	1643
-CN	1191	1199

Los espectros IRFT de la NVCL y de la PNVCL se muestran en la Figura 33 y las bandas correspondientes a los grupos funcionales se encuentran resumidas en la Tabla 4. En el espectro del monómero aparece la banda del carbonilo amida ( $R_2N-C=O$ ) en  $1620\text{ cm}^{-1}$ . La banda del doble enlace  $-C=C$  se observa en  $1659\text{ cm}^{-1}$ , la banda de  $-CH$  se observa en  $2934$  y  $2854\text{ cm}^{-1}$ , y la banda del enlace  $-CN$  aparece en  $1191\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de la PNVCL se observa la banda del  $-C=O$  en  $1643\text{ cm}^{-1}$  similar a la del monómero. También se observa la banda de  $-CH$  en  $2930\text{ cm}^{-1}$  y  $2848\text{ cm}^{-1}$ , también similar a la del monómero. Una nueva banda se observa en  $3492\text{ cm}^{-1}$  perteneciente al grupo  $-OH$ . Esta nueva banda posiblemente es resultado de la absorción de agua por la PNVCL. La banda del doble enlace  $-C=C$  desaparece en el espectro IRFT de la PNVCL, lo cual demuestra que la polimerización se lleva a cabo por la ruptura del doble enlace.



**Figura 34. FTIR de los hidrogeles sintetizados por los tres métodos.**

**Tabla 5. Bandas de infrarrojo de los grupos funcionales de los hidrogeles sintetizados por los tres métodos.**

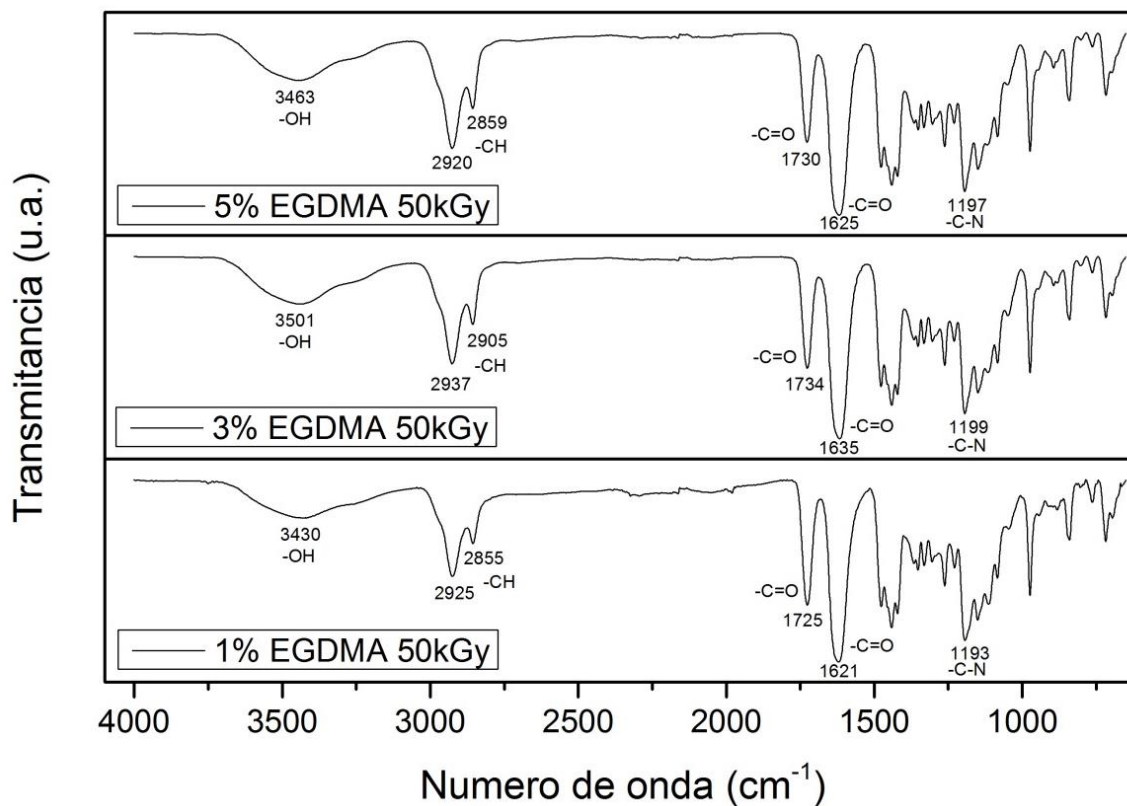
Grupo funcional	PNVCL40-50kGy	3% BIS 50kGy	3% EGDMA 50kGy
-OH	3444	3464	3463
-NH	---	3302	---
-CH	2924 y 2855	2934 y 2904	2932 y 2861
-C=O	1612	1637	1732 y 1628
-CN	1195	1200	1190

Los espectros IRFT de los tres hidrogeles se muestran en la Figura 34 y las bandas de los grupos funcionales se encuentran resumidas en la Tabla 5. En el espectro del hidrogel PNVCL40-50kGy se observa la banda del carbonilo amida ( $R_2N-C=O$ ) en  $1612\text{ cm}^{-1}$  similar a la de la PNVCL, pero en este caso es un poco más ancha. La banda de  $-CH$  aparece en  $2924$  y  $2855\text{ cm}^{-1}$ , la banda de  $-CN$  en  $1195\text{ cm}^{-1}$  y la banda de  $-OH$  perteneciente al agua presente aparece en  $3444\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro del hidrogel con BIS (3% BIS 50kGy) aparecen las bandas del carbonilo amida ( $R_2N-C=O$ ),  $-CN$  y  $-OH$  en  $1637\text{ cm}^{-1}$ ,  $1200\text{ cm}^{-1}$  y  $3464\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, similares a las del hidrogel sin agente reticulante. La banda de  $-CH$  aparece en  $2934$  y  $2904\text{ cm}^{-1}$  también similares al hidrogel sin agente reticulante. A lado de la banda  $-OH$  se observa una nueva banda ancha en  $3302\text{ cm}^{-1}$ , la cual corresponde al  $-NH$  que pertenece a la estructura química del agente reticulante BIS.

En el espectro de 3% EGDMA 50kGy aparecen las bandas  $-CN$  y  $-OH$  en  $1190$  y  $3463\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. La banda de  $-CH$  se observa en  $2932$  y  $2861\text{ cm}^{-1}$ , similares a la de los otros dos hidrogeles. La banda del carbonilo amida ( $R_2N-C=O$ ) aparece en  $1628\text{ cm}^{-1}$  y aparece una nueva banda en  $1732\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al carboxilo del éster que contiene el agente reticulante EGDMA, la

banda no es tan intensa como el carbonilo de la amida de la caprolactama debido a que está en menor proporción.



**Figura 35.** FTIR de las muestras de hidrogel con diferente concentración de EGDMA y misma dosis.

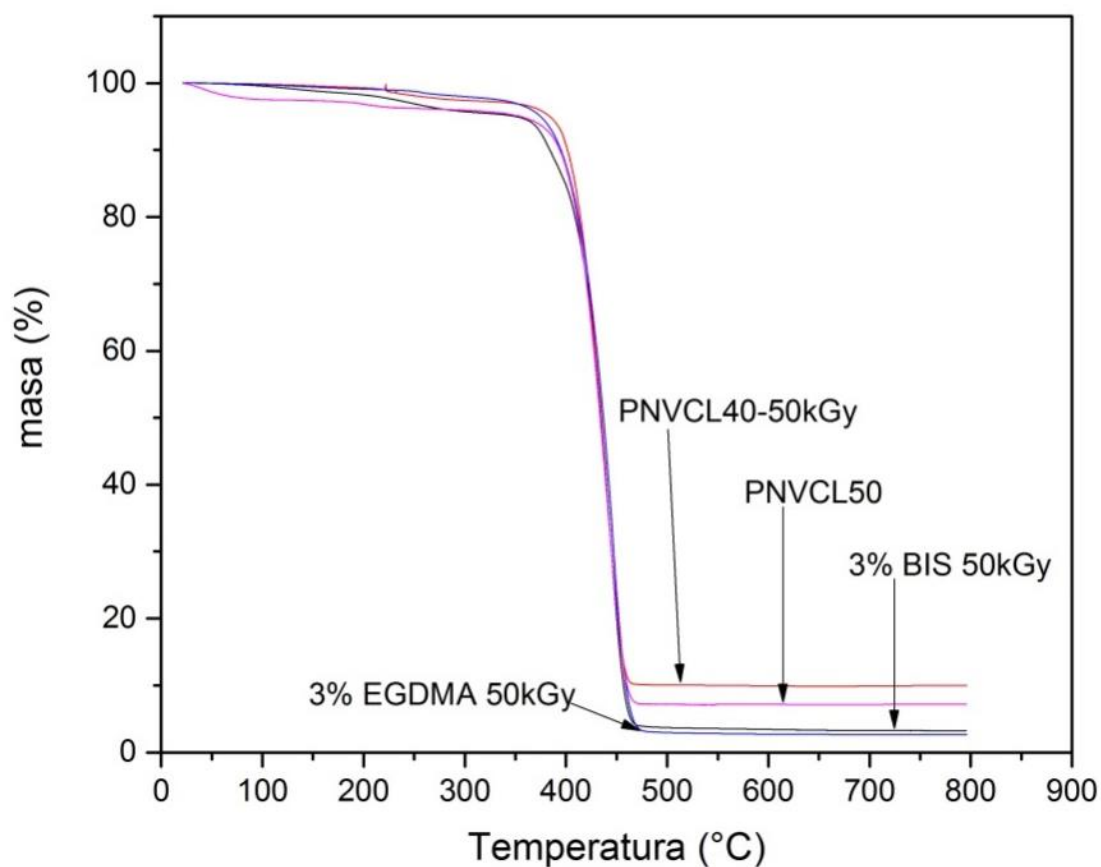
**Tabla 6.** Bandas de infrarrojo de los grupos funcionales de las muestras de hidrogel con diferente concentración de EGDMA y misma dosis.

Grupo funcional	5% EGDMA 50kGy	3% EGDMA 50kGy	1% EGDMA 50kGy
-OH	3463	3501	3430
-CH	2920 y 2859	2937 y 2905	2925 y 2855
-C=O	1730 y 1625	1734 y 1635	1725 y 1621
-CN	1197	1199	1193

En la Figura 35 se observa el espectro IRFT de tres hidrogeles reticulados con EGDMA a distintas concentraciones de agente reticulante y las bandas de los grupos funcionales se encuentran resumidas en la Tabla 6. Se puede observar que los tres espectros son muy similares, lo que indica que la concentración del EGDMA no modificó la estructura química de los hidrogeles. A pesar de que con 1% de EGDMA no se logró obtener un hidrogel como tal (se obtuvo un material parecido a un polvo), el espectro demuestra que el agente reticulante sí se incorporó a su estructura química y su espectro IRFT es muy similar a la de los otros dos hidrogeles que si se lograron sintetizar.

### **Análisis termogravimétrico (TGA)**

La estabilidad térmica de los hidrogeles fue caracterizada por TGA de temperatura ambiente a 800 °C bajo atmósfera de nitrógeno.



**Figura 36. Comparación de la descomposición de la PNVCL y los hidrogeles con EGDMA, BIS y sin agente reticulante. Todas las muestras fueron reticuladas a 50kGy.**



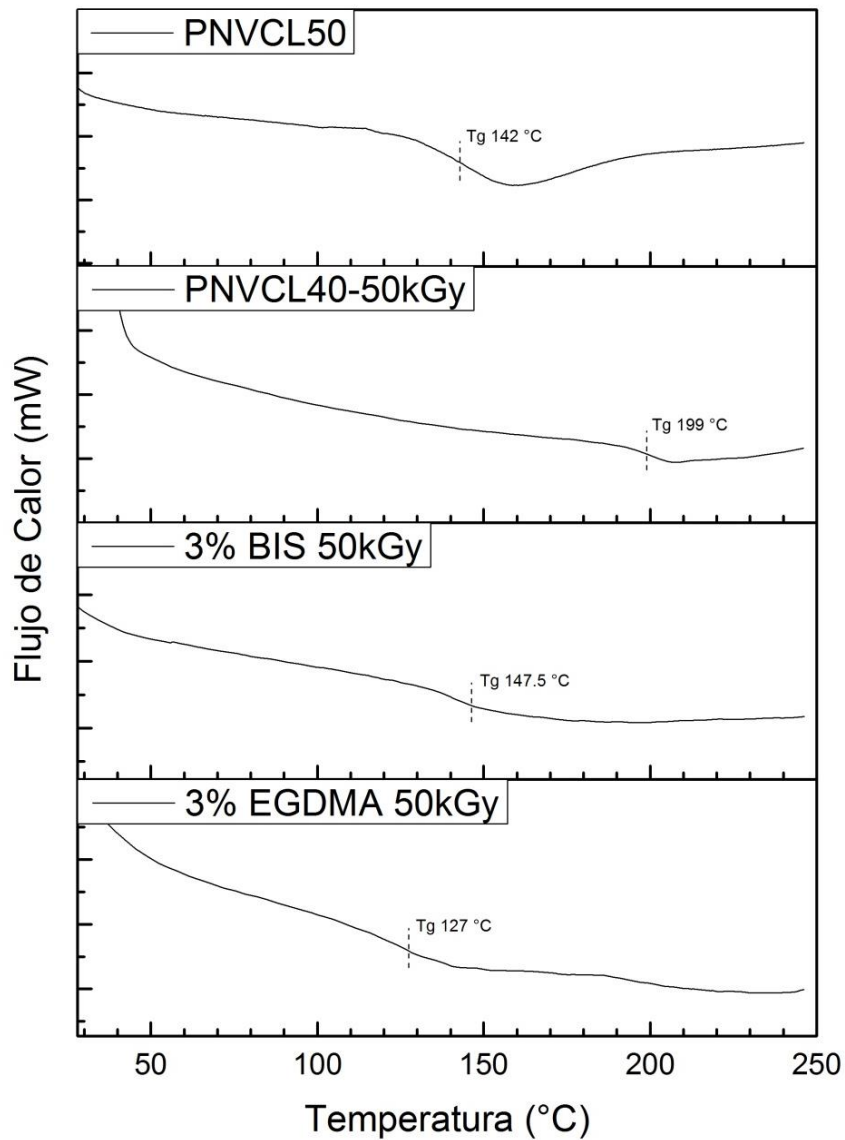
En la Figura 36 se muestra el análisis termogravimétrico de la PNVCL y los hidrogeles sintetizados por los tres métodos a la misma dosis. Se observa que las cuatro muestras tienen una pérdida del 10% en masa, prácticamente a la misma temperatura (395 °C). La temperatura en la que se obtiene el residuo final, es muy similar para las cuatro muestras también, alrededor de 470 °C. En la cantidad de residuo obtenido si hay diferencia para cada muestra, siendo el hidrogel sin agente reticulante con mayor cantidad de residuo (10%), luego el PNVCL-50kGy con 7%, luego la muestra 3% BIS 50kGy con 4%, finalmente está la muestra 3% EGDMA 50kGy con 3.6%, que es la que tiene el menor residuo. Esto es debido a la incorporación del agente reticulante en la estructura del hidrogel.

También se realizó el análisis termogravimétrico para los hidrogeles con 1% de BIS a 20 y 50kGy, el hidrogel con 1% de EGDMA a 50kGy y la PNVCL a 30 kGy, con las cuales se obtienen las mismas temperaturas de 10% en pérdida de masa y temperatura final de residuo que con las muestras de la Figura 36. De igual manera su única variación resultó en la cantidad de residuo, que vario entre 1.5% y 3.5%, el que tiene menor residuo es el polímero lineal.

Todas las muestras se descomponen en una sola etapa y prácticamente a la misma temperatura, presentando una pérdida del 10% en masa alrededor de los 400 °C. Además los agentes reticulantes no influyen en la temperatura de descomposición de los hidrogeles, asimismo la temperatura en la que se obtiene el residuo final también es muy similar en todas las muestras, alrededor de 470 °C. La única diferencia entre las muestras es la cantidad de residuo final puesto que las muestras con mayor residuo son los hidrogeles sin agente reticulante, y la de menor residuo es el PNVCL lineal con menor dosis. Finalmente si se tiene la misma dosis, la concentración de agente reticulante no modifica ni la temperatura de 10% en pérdida de masa ni la temperatura en la que se alcanza el residuo. Solo hay una pequeña diferencia en la cantidad de residuo, habiendo un poco más en la muestra con mayor concentración de agente reticulante.

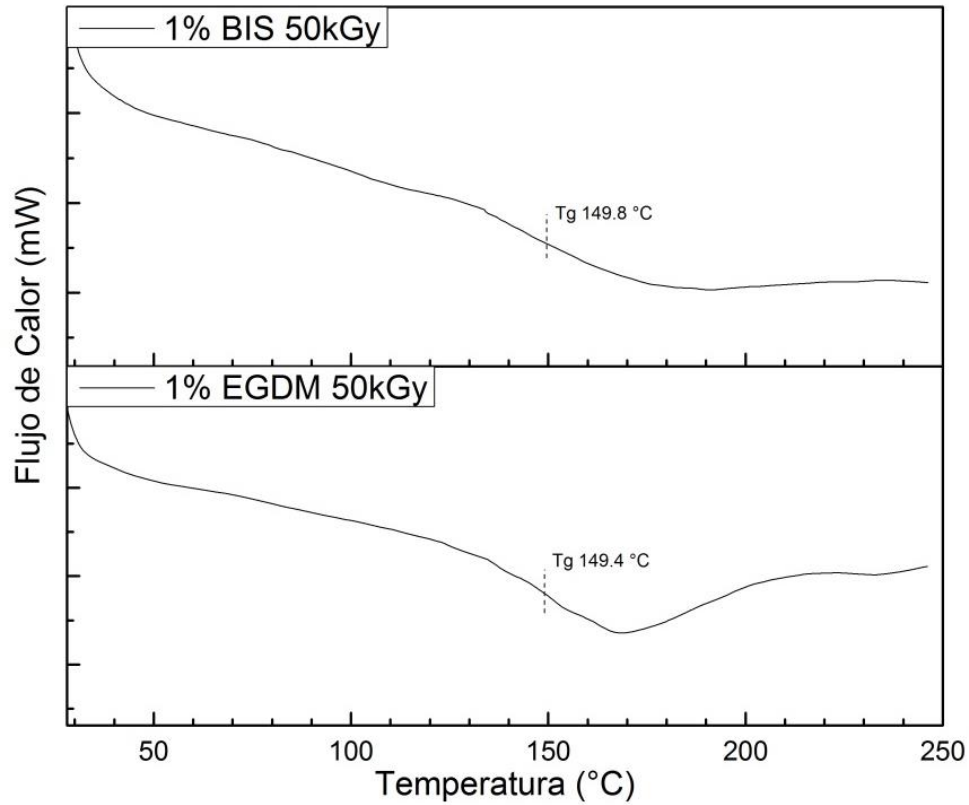
### Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se realizó el análisis térmico del polímero lineal (PNVCL) y de distintos hidrogeles sintetizados por diferentes métodos para determinar si existía diferencia en el valor de la Tg debido a la variación de la dosis o del agente entrecruzante empleado.



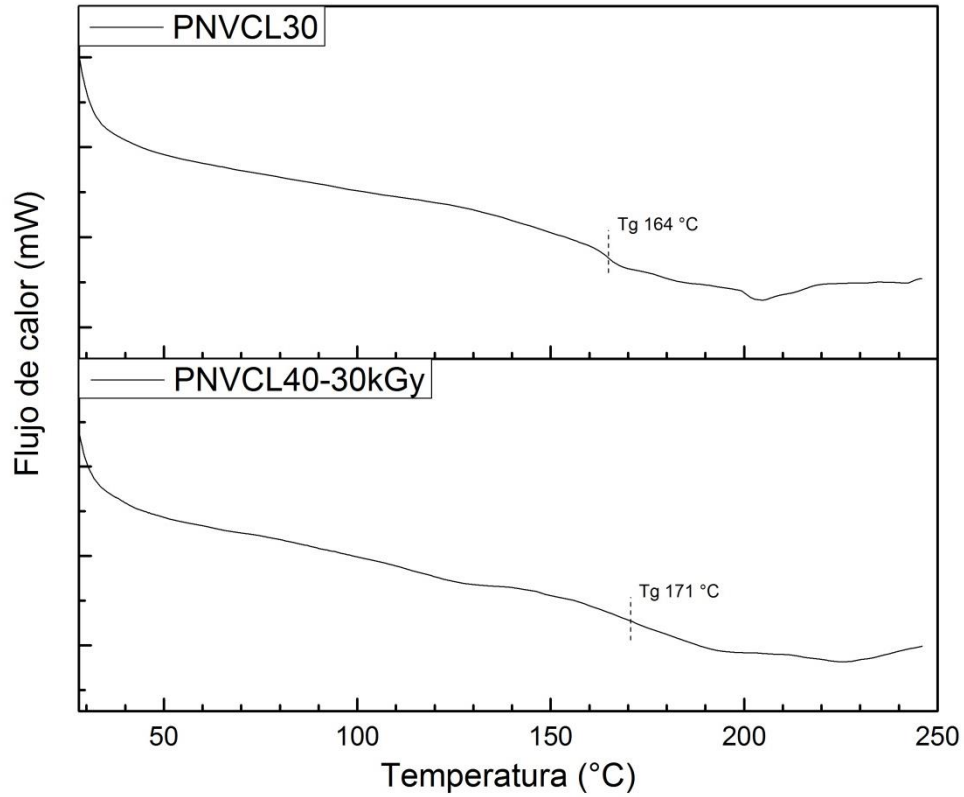
**Figura 37. Termograma de DSC de la PNVCL y de los hidrogeles sintetizados por los tres métodos. Las cuatro muestras fueron reticuladas con una dosis de 50kGy.**

En la Figura 37 se observa que el hidrogel que presenta la Tg más alta es el que no tiene agente reticulante (199 °C), el que le sigue es el que contiene BIS (147.5 °C) y el que presenta la Tg más baja es el que contiene EGDMA (127 °C). La Tg del polímero lineal (PNVCL) tiene una Tg (142 °C) muy similar a la del hidrogel con BIS. El hecho de que el hidrogel con EGDMA tenga una Tg más baja es porque la estructura química de este agente es más larga, con mayor flexibilidad que la molécula del agente reticulante BIS, lo cual le permite a las moléculas del hidrogel tener mayor movilidad y disminuir la Tg. Otro aspecto a considerar es que el hidrogel con BIS está más reticulado, puesto que el rendimiento de reticulación con EGDMA fue de 35 %, mientras que con BIS fue de 42 % aproximadamente. El hidrogel sin agente reticulante tiene la Tg mayor porque probablemente tiene una densidad de reticulación mayor ya que sin la integración de moléculas de agente reticulante en su estructura química la reticulación es más ordenada, dándole mayor estabilidad y menor movilidad a las cadenas. Los termogramas de los hidrogeles de NVCL muestran una temperatura de transición vítrea (Tg) entre 127-199°C, dependiendo del agente reticulante empleado.



**Figura 38. Termograma de DSC de 1% BIS 50kGy y 1% EGDMA 50kGy.**

En la Figura 38 se observa que la muestra 1% Bis 50 kGy tiene una Tg de 149.8 °C y la muestra 1% EGDMA 50kGy tiene una Tg de 149.4 °C. A una concentración de 1% de agente reticulante no existe diferencia en el valor de la Tg, tal vez debido a que la concentración de agente es muy baja como para presentar una diferencia significativa en la estructura molecular de los hidrogeles.



**Figura 39. Termograma de DSC del polímero PNVCL-30kGy y el hidrogel PNVCL40-30kGy.**

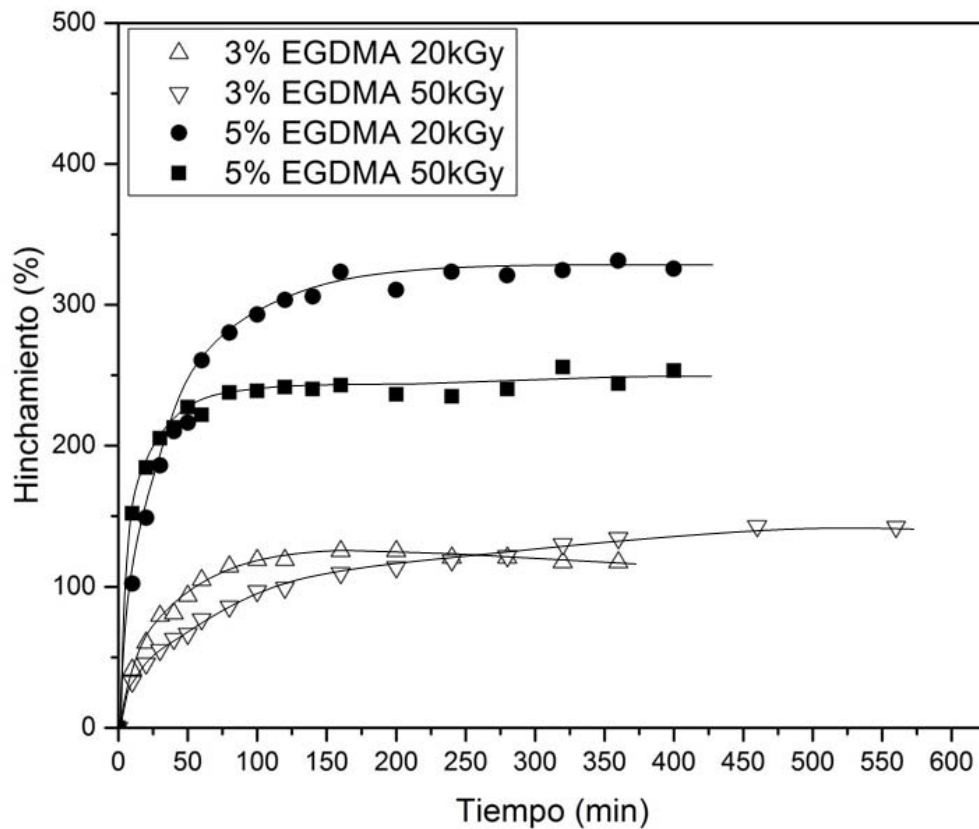
En la Figura 39 se puede observar que el polímero PNVCL-30kGy tiene una Tg de 164°C y el hidrogel PNVCL40-30kGy tiene una Tg de 171°C. El entrecruzamiento del polímero aumentó el valor de la Tg. Esto es debido a que al tener dos o más cadenas de PNVCL adyacentes entrecruzadas, la movilidad de las cadenas y de las moléculas disminuye.

### Determinación del hinchamiento límite

Al realizar la medición del hinchamiento límite para cada uno de los sistemas, se obtuvieron los siguientes resultados.

### Hidrogeles con dimetilacrilato de etilenglicol como agente reticulante

Al realizar la medición del hinchamiento límite de algunos hidrogeles con EGDMA como agente reticulante se obtuvieron los siguientes resultados.



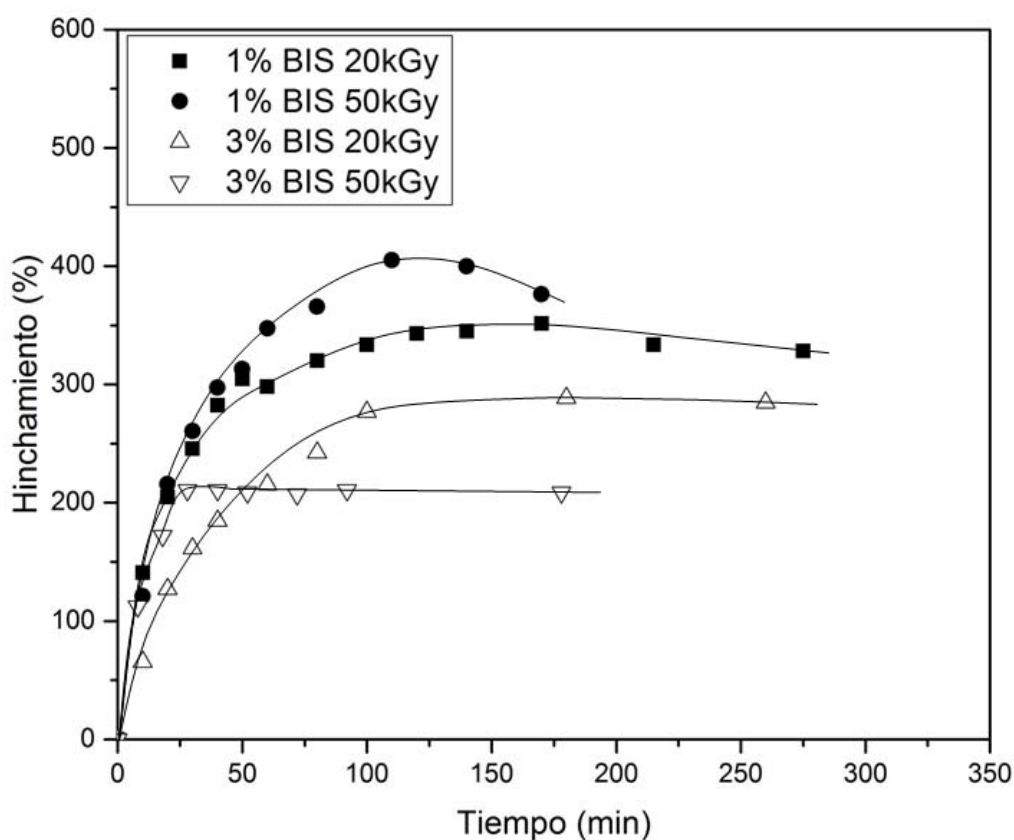
**Figura 40. Influencia de la concentración de EGDMA y de la dosis sobre el hinchamiento límite de hidrogeles de N-vinilcaprolactama.**

En la Figura 40 se observa que el hinchamiento límite de las muestras se alcanza a los 160 min para los hidrogeles con 3% EGDMA-20kGy, 300 min para los hidrogeles con 3% EGDMA-50kGy, 230 min para 5% EGDMA 20kGy y 130 min para 5% EGDMA 50kGy. Con los hidrogeles con 3% de EGDMA el aumento de la dosis no afecta el hinchamiento límite pero si modifica el tiempo en el que se

alcanza este, se hincha más rápido a menor dosis. Para los hidrogeles con 5% de EGDMA, al aumentar la dosis disminuye el hinchamiento límite, lo cual indica que a mayor dosis hay una mayor reticulación y la capacidad de hinchamiento del hidrogel disminuye. Por otro lado, podemos observar que al aumentar la cantidad de agente reticulante también aumentamos la hidrofiliicidad de los hidrogeles, pues el hinchamiento es mayor para los hidrogeles con 5% de EGDMA que el de los hidrogeles con 3%. Esto es porque el agente reticulante contiene grupos hidrofílicos que contribuyen a aumentar la hidrofiliicidad del hidrogel, aunque está más reticulado, este contiene mayor cantidad de grupos hidrofílicos.

### Hidrogeles con *N,N* metilenbis(acrilamida) como agente reticulante

Se midió el hinchamiento límite de hidrogeles con BIS y se obtuvieron los siguientes resultados.



**Figura 41. Influencia de la concentración de *N,N*-metilenbis(acrilamida) y de la dosis sobre el hinchamiento límite.**

En la Figura 41 se observa que el hinchamiento límite para las muestras se alcanza a 150 min para los hidrogeles con 1% BIS-20kGy, 150 min para 1% BIS-50kGy, 150 min para 3% BIS-20kGy y 50 min para 3% BIS-50kGy.

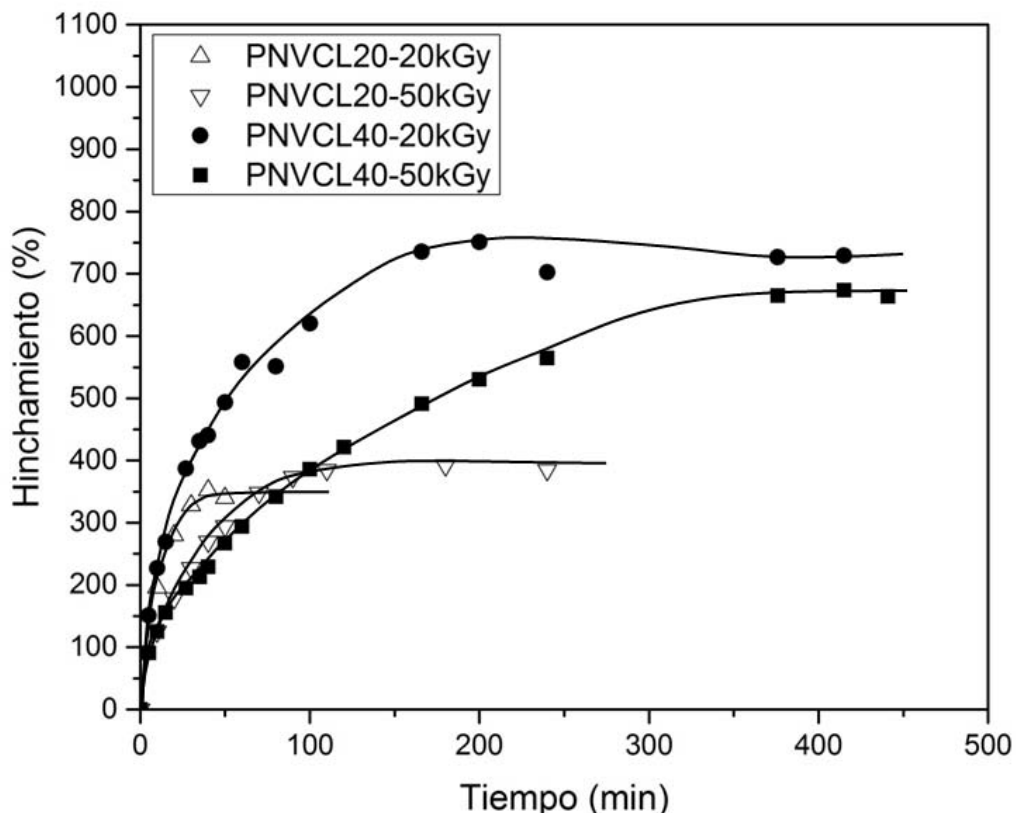
También se observa que el hinchamiento varía con la dosis para los hidrogeles con 3% de BIS, además el tiempo en el que se alcanza el hinchamiento límite es menor que en los hidrogeles con EGDMA. Con 1% de agente reticulante no se observa una influencia de la dosis sobre el hinchamiento, puesto que son muy parecidos los hinchamientos. Con 3% de BIS, los hidrogeles obtenidos con 20 kGy se hinchan más que los obtenidos con 50 kGy. Esto es debido a que, como se mencionó anteriormente, a mayores dosis, la densidad de reticulación del hidrogel aumenta, obteniéndose una menor capacidad para la absorción de agua.

Por otro lado, el BIS también afecta la hidrofiliidad de los hidrogeles pues cuando se aumenta la cantidad de BIS, los hidrogeles hinchan menos, es decir, son más hidrofóbicos. Esto es debido a que a mayor concentración de BIS hay mayor reticulación del hidrogel, disminuyendo la capacidad de absorción de agua, por otro lado las moléculas del agente reticulante no contribuyen a la hidrofiliidad del hidrogel.

### **Hidrogeles sin agente reticulante**

Se midió el hinchamiento de los hidrogeles sin agente reticulante obteniéndose los resultados de la Figura 42. En la etiqueta de los hidrogeles que se muestran en la gráfica aparecen dos números, el primer número corresponde a la dosis con la que se polimerizo la NVCL y el segundo numero corresponde a la dosis a la que se retículo el hidrogel.





**Figura 42. Influencia de la dosis de reticulación en los hidrogeles sin agente reticulante.**

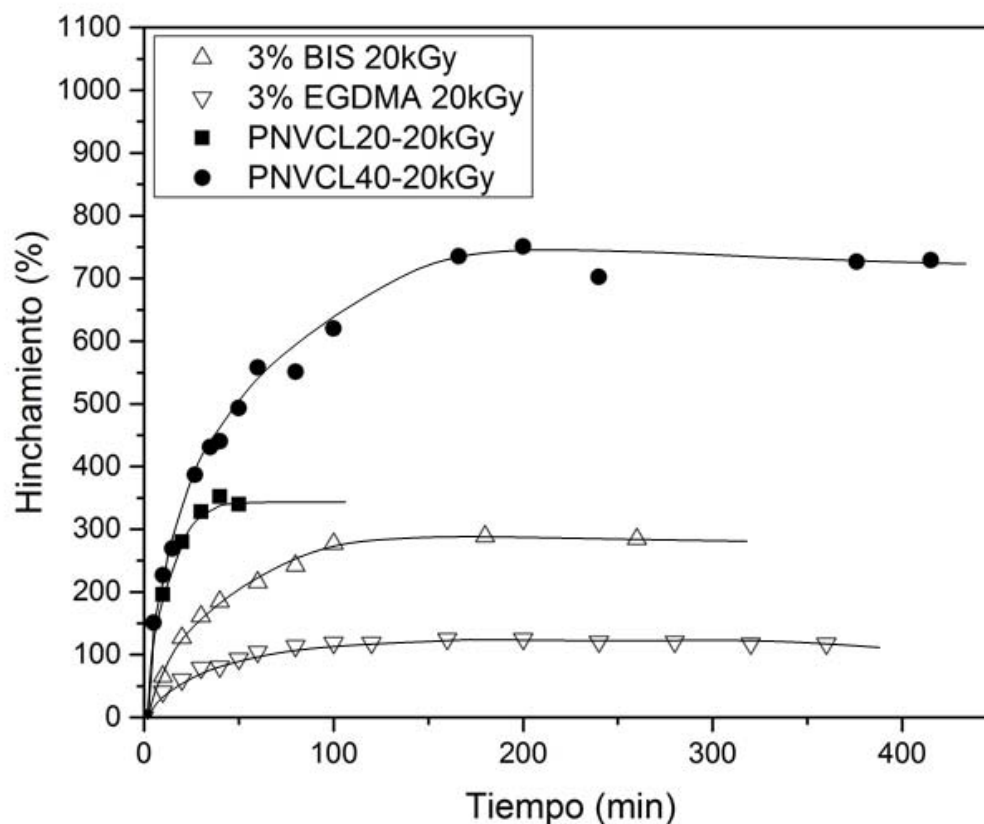
En la Figura 42 se observa que el hinchamiento límite de las muestras se alcanza a los 50 min para los hidrogeles PNVCL20-20kGy, 120 min para PNVCL20-50kGy, 210 min para PNVCL40-20kGy y 380 min para PNVCL40-50kGy. Los hidrogeles con un mayor hinchamiento límite son los que se reticularon a partir de PNVCL40\*, siendo el de menor dosis de reticulación el que tiene mayor hinchamiento y el que tardo menos tiempo en alcanzar el hinchamiento limite. Por otro lado, los hidrogeles reticulados a partir de PNVCL20\*\* presentaron menor hinchamiento, aunque el hinchamiento no varía entre ambas dosis de reticulación, si varió en el tiempo en el que lo alcanzan, siendo el de menor dosis de reticulación el que alcanzó más rápido el hinchamiento limite.

Los hidrogeles a partir de PNVCL40\* presentaron mayor resistencia mecánica que los reticulados a partir de PNVCL20\*\*, esto se observó en el momento de

realizar las mediciones de hinchamiento, los hidrogeles a partir de PNVCL20\*\* se comenzaban a romper después de tres mediciones además que se pegaban a la espátula o al papel para secar, en el caso de los hidrogeles a partir de PNVCL40\* no se deshacían durante todas la mediciones y se pegaban poco a la espátula o al papel para secar sin afectar su integridad física debido a que al utilizar PNVCL de mayor peso molecular con cadenas poliméricas más largas se logró una densidad de reticulación mayor.

\*PNVCL polimerizado a 40kGy

\*\* PNVCL polimerizado a 20kGy



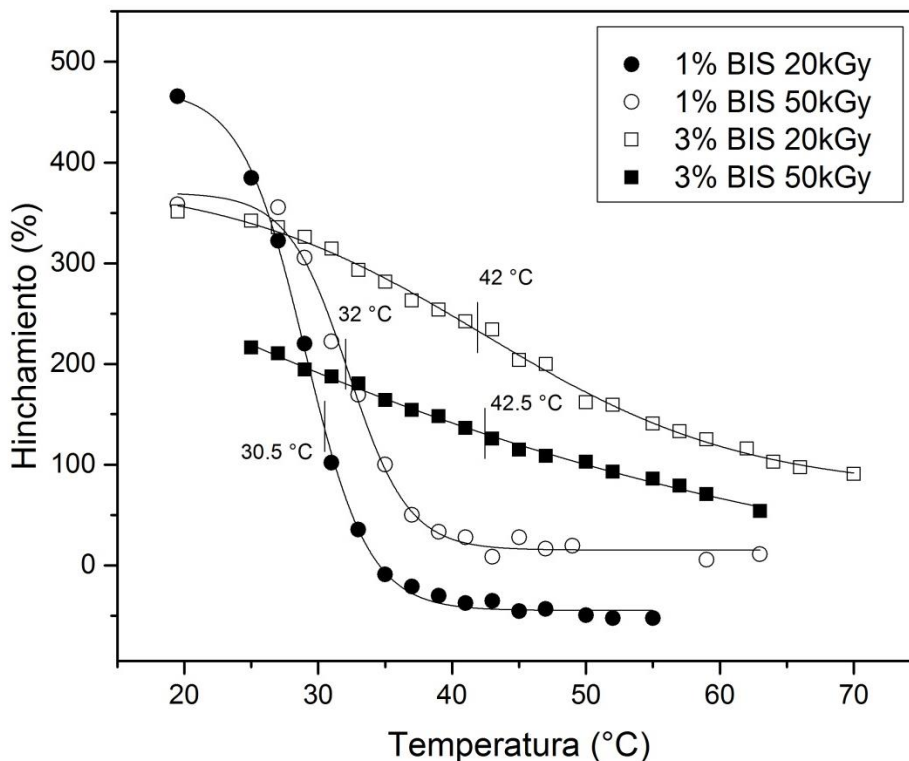
**Figura 43. Comparación del hinchamiento límite de los diferentes sistemas a una dosis de 20kGy.**

En la Figura 43 se muestra la comparación del hinchamiento de los diferentes sistemas reticulados a la misma dosis. Se puede observar que el hidrogel a partir de PNVCL polimerizado a 40kGy y reticulado a 20 kGy (sin agente reticulante)

hincha más que el resto, alrededor de 700% (230 min), el que le sigue es el hidrogel PNVCL20-20kGy con 360% (50min), luego la muestra 3% BIS-20kGy con 290% (130 min) y la muestra con menor hinchamiento es 3% EGDMA-20kGy con 100 % (110 min). En cuanto a la rapidez a la que alcanzan el hinchamiento límite, se observa que el hidrogel PNVCL20-20kGy es el que alcanza el hinchamiento límite más rápido, los dos hidrogeles con agente reticulante con una rapidez similar, y el hidrogel PNVCL40-20kGy es el que tarda más en alcanzar el hinchamiento límite.

### Determinación de la temperatura crítica de disolución (LCST)

Se midió el hinchamiento límite a diferentes temperaturas de muestras de hidrogel sintetizados por los tres métodos. Se eligieron dos dosis de reticulación y dos concentraciones de agente reticulante. En el caso de los hidrogeles sin agente reticulante se eligieron muestras con dos PNVCL con diferente dosis de polimerización.

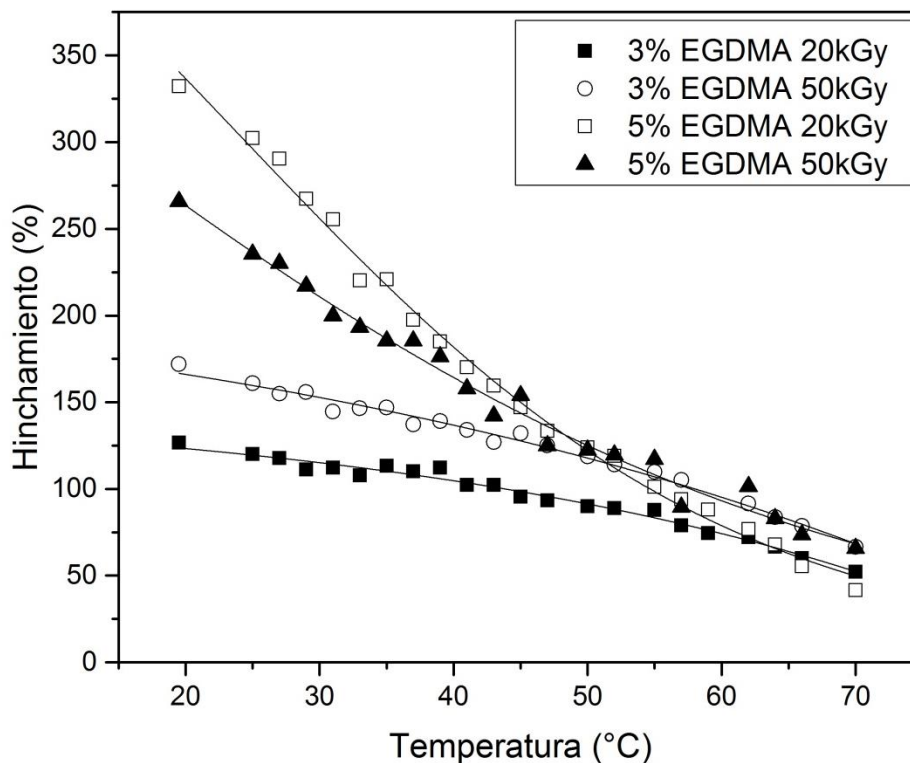


**Figura 44. LCST de las muestras 1% BIS 20kGy, 1% BIS 50kGy, 3% BIS 20kGy y 3% BIS 50kGy.**

En la Figura 44 se puede observar que la LCST para cada muestra es de 30.5 °C para 1% BIS-20kGy, 32 °C para 1% BIS-50kGy, 42 °C para 3% BIS-20kGy y 42.5 °C para 3% BIS-50kGy. El incremento de la dosis no aumento el valor de la LCST.

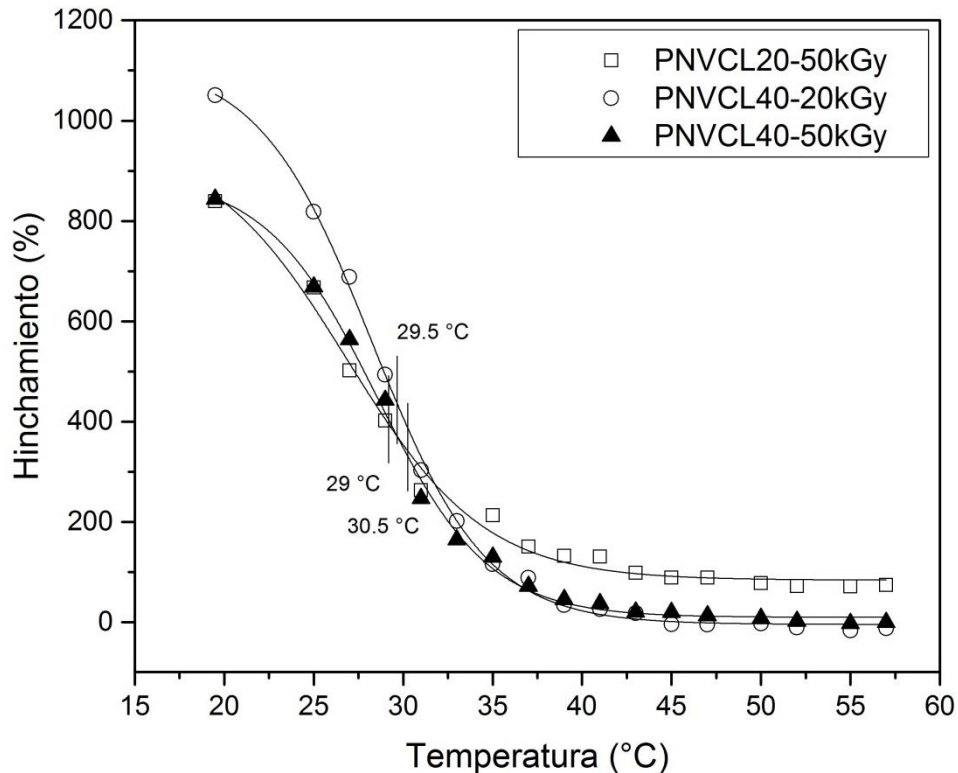
Al aumentar la cantidad de agente reticulante BIS, la LCST se ve desplazada hacia valores más altos. Esto es debido a que las moléculas de BIS son menos hidrofílicas que las de la NVCL, por lo que su concentración modifica la respuesta

a la temperatura del hidrogel. Si se aumenta la concentración de BIS, la LCST tiende a desaparecer. En las muestras con la misma concentración de BIS, el valor de la LCST es prácticamente el mismo con diferentes dosis, lo cual es lógico porque al aumentar la dosis no se modificó la estructura química del hidrogel, únicamente aumento la densidad de reticulación, modificando el grado de hinchamiento pero no modifíco su respuesta a la temperatura.



**Figura 45. Determinación de la LCST de las muestras 3% EGDMA 20kGy, 3% EGDMA 50kGy, 5% EGDMA 20kGy y 5% EGDMA 50kGy.**

En la Figura 45 se observa que en estos hidrogeles el cambio de fase no se puede definir claramente en este intervalo de temperatura. Se midió el hinchamiento límite hasta los 70°C y los hidrogeles continuaron contrayéndose.

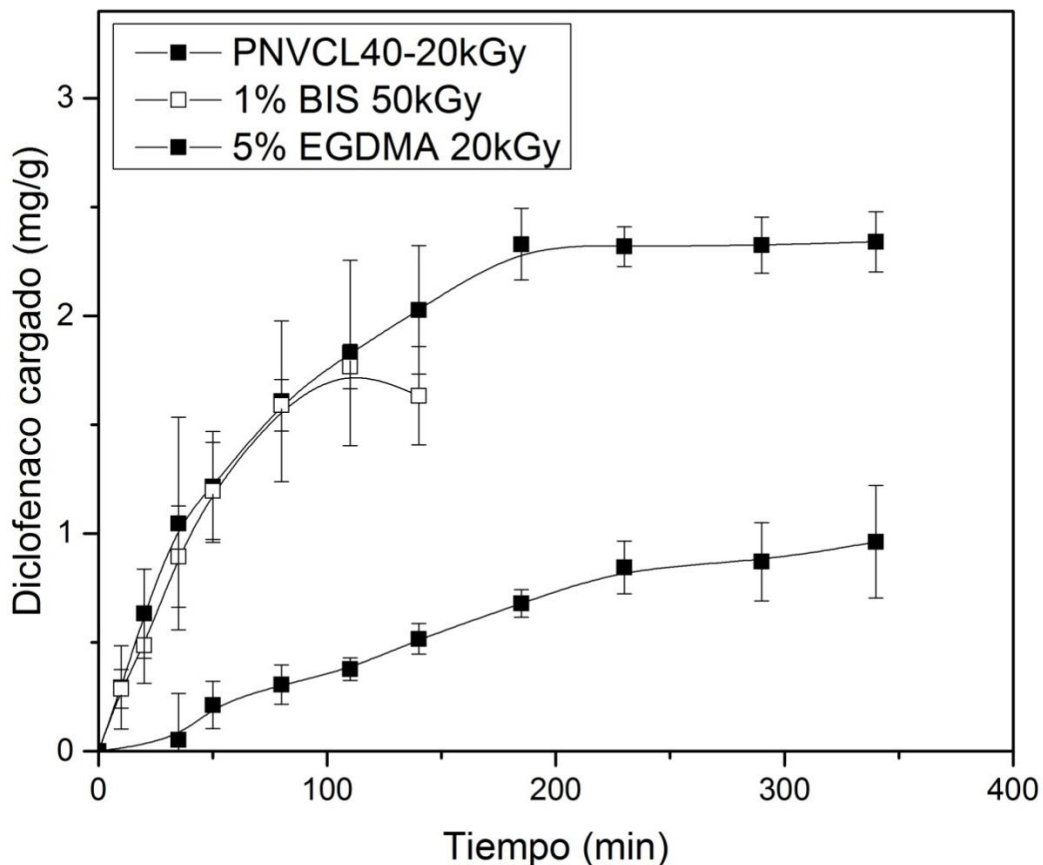


**Figura 46. Determinación de la LCST de los hidrogeles sin agente reticulante irradiados a 20 y 50kGy a partir de PN-VCL polimerizado con dosis de 20 y 40kGy.**

En la Figura 46 se puede observar que la muestra PNVCL20-50kGy tiene una LCST de 29 °C, la muestra PNVCL40-20kGy tiene una LCST de 29.5 °C y la muestra PNVCL40-50kGy tiene una LCST de 30.5 °C. El aumento de la dosis no modificó el valor de la LCST en los hidrogeles sin agente reticulante, lo cual se debe a que la dosis no cambia la estructura química, sino únicamente aumenta la densidad de reticulación del hidrogel. Por lo tanto, podemos afirmar que los hidrogeles sin agente reticulante siguen conservando la LCST en un valor de 29-30.5 °C sin importar la dosis, su LCST es más definida y la intensidad del cambio de volumen es mucho mayor, por lo que son de mayor importancia para su aplicación.

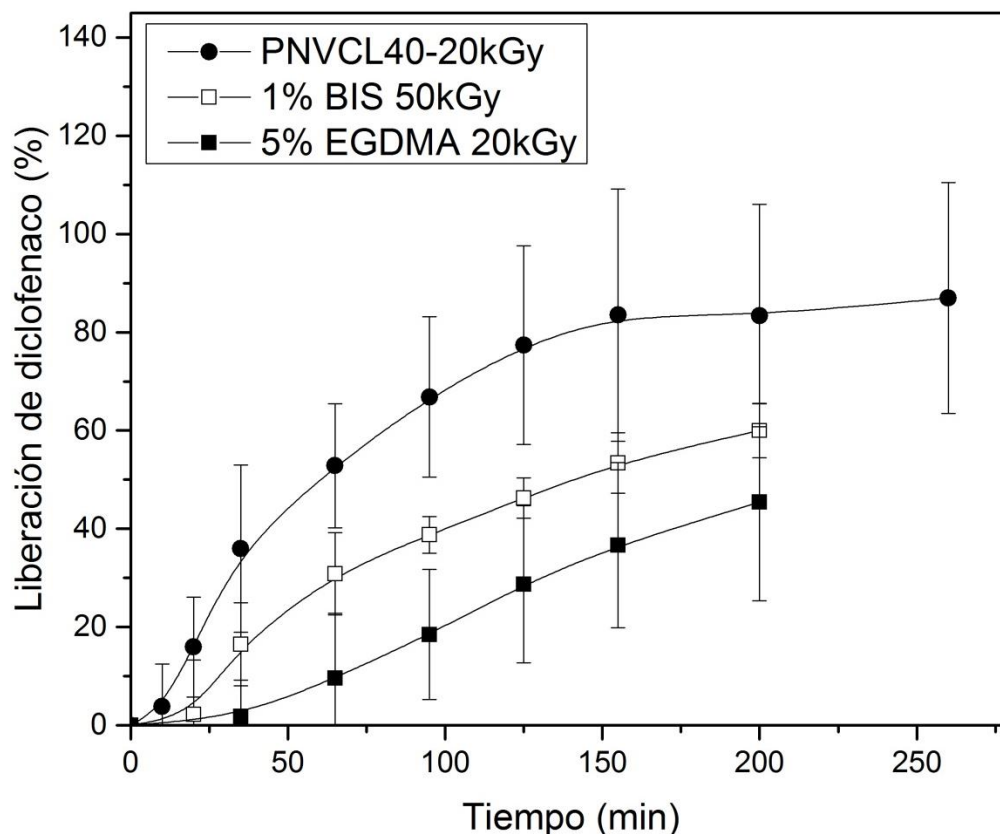
### Carga y liberación de diclofenaco

Para seleccionar las muestras que se probarían en la carga de diclofenaco, se decidió escoger aquellas que hubieran mostrado mejores porcentajes de hinchamiento, ya que esta propiedad está asociada a la capacidad para retener el fármaco.



**Figura 47. Carga de diclofenaco en los hidrogeles PNVCL40-20kGy, 1% BIS 50kGy y 5% EGDMA 20kGy.**

En la Figura 47 se puede observar que los tres hidrogeles retuvieron diclofenaco. La muestra PNVCL40-20kGy reticulada sin agente reticulante, fue la que tuvo una mayor carga del fármaco, 2.32 mg de diclofenaco por gramo de hidrogel, en un tiempo de 185 min. La carga en la muestra 1% BIS-50kGy fue de 1.76 mg de diclofenaco por gramo de hidrogel a los 110 min y en la muestra 5% EGDMA-20kGy fue de 0.96 mg de diclofenaco por gramo de hidrogel a los 340 min.



**Figura 48. Liberación de diclofenaco en los hidrogeles PNVCL40-20kGy, 1% BIS 50kGy y 5% EGDMA 20kGy.**

En la Figura 48 se observa el perfil de liberación del diclofenaco de las tres muestras. En la muestra PNVCL40-20kGy se liberó el 87%, en la muestra 1% BIS-50kGy se liberó el 59% y en la muestra 5% EGDMA-20kGy el 45%. A pesar de que en las dos muestras con agente reticulante no se aprecia que haya llegado a un valor constante, no se reportaron más valores porque su perfil de liberación cambiaba hasta llegar a valores por encima del 100%, lo cual indica que hubo un error experimental o que estos hidrogeles no son aptos para la liberación de diclofenaco, pues también comenzaron a romperse después de algunas horas en el medio con agitación magnética. Esto afectó la medición de la concentración de diclofenaco por medio de espectroscopia de UV-Vis.

De acuerdo a este estudio, el hidrogel sin agente reticulante es la muestra con mejores propiedades para la carga y liberación de fármaco, fue la que retuvo



mayor cantidad del fármaco (2.32mg) y su porcentaje de liberación fue el más alto también (87%). Por otro lado, los hidrogeles con agente reticulante retuvieron menor cantidad de fármaco y al realizar la liberación del diclofenaco perdieron sus propiedades mecánicas, que probablemente haya provocado un cambio en la composición del medio y alteración en el monitoreo de la concentración del fármaco.

## Conclusiones

Se sintetizaron hidrogeles de *N*-vinilcaprolactama mediante radiación gamma por tres métodos de síntesis. Los distintos tipos de hidrogeles mostraron diferencias en el porcentaje de gel obtenido, el grado de hinchamiento, la temperatura de solución crítica (LCST), así como en el perfil de carga y liberación de diclofenaco.

Se sintetizó poli(*N*-vinilcaprolactama) a diferentes dosis de radiación gamma, utilizando THF como disolvente. El porcentaje de rendimiento de polimerización se mantuvo constante al incrementar la dosis en el intervalo de dosis trabajado (20-60kGy), aunque la viscosidad intrínseca y por lo tanto el peso molecular, se incrementaron de manera exponencial en un intervalo de dosis de 20 a 80kGy.

Los hidrogeles sintetizados a partir de NVCL utilizando EGDMA como agente reticulante mostraron valores constantes de porcentaje de gel a diferentes dosis, aunque este valor se incrementa al aumentar la concentración de agente reticulante. La concentración de 1% de EGDMA resultó ser una concentración muy baja para formar el hidrogel, mientras que con concentraciones de 3% y 5% se obtuvieron mejores hidrogeles. El hinchamiento límite de estos hidrogeles disminuye con respecto a la dosis, y aumenta a mayor concentración de EGDMA debido a que el agente reticulante contiene grupos polares que mejoran esta propiedad. Estos hidrogeles presentan respuesta débil a la temperatura y no bien definida, por lo que no fue posible determinar el valor de LCST en el intervalo de temperatura de 19.5 a 70 °C.

Los hidrogeles sintetizados a partir de NVCL utilizando BIS como agente reticulante presentaron un incremento en el porcentaje de gel con respecto a la dosis alcanzando un máximo en 50 kGy seguida de una disminución a dosis más altas, también al aumentar la concentración de BIS se incrementa porcentaje de gel obtenido. El hinchamiento límite disminuyó al incrementar la dosis y la concentración de BIS, esto debido a que el agente reticulante es menos hidrofílico que la *N*-vinilcaprolactama. Estos hidrogeles presentaron respuesta a la temperatura en el intervalo de 30.5–42.5 °C; sin embargo, ésta se desplaza al

incrementar la concentración de BIS. La LCST aumenta y esta tiende a desaparecer cuando se aumentan las cantidades de agente reticulante (BIS).

Los hidrogeles sintetizados a partir de NVCL mediante radiación gamma sin agente reticulante en disolución acuosa presentaron un incremento en el porcentaje de gel obtenido al aumentar la dosis alcanzando un máximo a 30 kGy, también al utilizar PNVCL polimerizada a dosis mayores, se pudo incrementar el porcentaje de gel así como sus propiedades mecánicas aparentes. El hinchamiento límite medido disminuye al incrementar la dosis, pero aumenta al utilizar PNVCL de mayor dosis de polimerización (mayor peso molecular). Los hidrogeles presentan respuesta a la temperatura en 29.5-30.5°C, la cual fue independiente de la PNVCL que se utilizó.

El análisis termogravimétrico no mostró diferencias significativas entre los hidrogeles sintetizados por los tres métodos. Todas las muestras se descomponen en una sola etapa, la temperatura de pérdida del 10 % en masa es muy semejante (400 °C), la única variación que se encontró fue en la cantidad de residuo, que dependió del método de síntesis, dosis y concentración de agente reticulante.

El análisis calorimétrico (DSC) mostró que los hidrogeles con la Tg más alta fueron aquellos que no tenían agente reticulante, seguido por los hidrogeles con BIS y por último los hidrogeles con EGDMA, debido probablemente a la incorporación de las moléculas del agente reticulante con longitud y movilidad distinta. Los hidrogeles sintetizados por los tres métodos presentaron una Tg en el intervalo de 127-199 °C.

Los hidrogeles que tienen mayor potencialidad para la carga y liberación de fármaco son aquellos que no tienen agente reticulante ya que fueron los que cargaron mayor cantidad de diclofenaco y tuvieron el mayor porcentaje de liberación. Los hidrogeles con los diferentes agentes reticulantes cargaron y liberaron diclofenaco en menor cantidad pero perdieron sus propiedades mecánicas aparentes durante la liberación, lo cual modificó la composición del medio que dificultó el monitoreo de la concentración del fármaco.

## Bibliografía

1. Heba A. Gaballa, Luke M. Geveer, John A. Killion, Clement L. Higginbotham. Synthesis and characterization of physically crosslinked N-vinylcaprolactam, acrylic acid, methacrylic acid, and N,N-dimethylacrylamide hydrogels. *Journal of polymer science, part B: Polymer Physics* 2013, 51, 1555-1564.
2. Selin Kozanoglu, Tonguc Özdemir, Ali Usanmaz. Polymerization of N-vinylcaprolactam and characterization of poly(N-vinylcaprolactam). *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied chemistry* (2011) 48, 467-470.
3. S. C. Cheng, W. Feng, I.I. Pashinski, L.H. Yuan, H.C. Deng, Y. Zhou. Radiation polymerization of thermo-sensitive poly(N-vinylcaprolactam). *Radiation Physics and Chemistry* 63 (2002) 517-519.
4. Jaya Maitra, Vivek Kumar Shukla. Cross-linking in hidrogels-A review. *American Journal of Polymer Science* 2014, 4(2): 25-31.
5. Ivo Reetz, Yusuf Yagci, and Munmaya K. Mishra. *Handbook of Vinyl Polymers*. Boca Raton FL, CRC Press, Segunda edición, 2008, 131-135.
6. Issa Katime Amashta, Oscar Katime Trabanca, Daniel Katime Trabanca. *Introducción a la ciencia de los materiales poliméricos: síntesis y caracterización*. Servicio editorial de la universidad del país del Vasco, 2010, Pp 91-97.
7. J. M. Rosiak, P. Ulanski, L. A. Pajewski, F. Yoshil and K. Makuuchi. Radiation formation of hidrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments. *Radiat. Phys. Chem.* Vol. 46 No. 2 (1995), 161-168.
8. Navarrete J & Cabrera L. (1993). *Introducción al estudio de los radioisótopos*. México, UNAM, Segunda edición, Pp13-17,23.
9. Eun Seok Gil, Samuel M. Hudson. Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Progress in polymer science. Sci.* 29 (2004) 1173-1222.

10. V. Ya. Kabanov. Radiation chemistry of smart polymers (a review). High energy chemistry, vol. 34, No. 4 (2000), Pp. 203-211.
11. Yong Qiu, Kinam Park. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. Advanced Drug delivery reviews 53 (2001) 321-339.
12. Somali Chaterji, LI Keun Kwon, Kinam Park. Smart polymeric gels: redefining the limits of biomedical devices. Prog. Polym. Sci. 32 (2007) 1083-1122.
13. Jeong B., Gutowska A. Lessons from nature: Stimuli-responsive polymers and their biomedical applications. Trends Biotechnol (2002); 20: 305-11.
14. Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. Adv Drug Deliv Rev (2001);53:321-39.
15. You J, Shao RP, Wei X, Gupta S, Li A. Near-infrared light triggers release of paclitaxel from biodegradable microspheres: photothermal effect and enhanced antitumor activity. Small (2010);6:1022-31.
16. Murdan S. Electro-responsive drug delivery from hydrogels. J Control Release (2003);92:1-17.
17. Tanaka IN, Nishio I, Sun ST, Ueno NS. Collapse of gels in an electric field. Science (1982);218:467-9.
18. Heba A. Gaballa, Luke M. Geever, John A. Killion, Clement L. Higginbotham. Synthesis and characterization of physically crosslinked N-vinylcaprolactam, acrylic acid, methacrylic acid, and N,N-dimethylacrylamide hidrogels. Polymer Physics (2013), 1-10.
19. Wichteler, O.; Lim, D. Hydrophilic gels for biomedical use. Nature, (1960) 185, 117.
20. Ping I. Lee. Kinetics of drug release from hydrogels matrices. Journal of Controlled Release, volume 2, (1985), 277-288.

21. Herminio C. de Sousa, Mara E. M. Braga, Alejandro Sosnik (editores). Biomateriales aplicados al diseño de sistemas terapéuticos avanzados. Prensa de la universidad de Coimbra, (2015), Pp 496-497.
22. Issa Katime, Oscar Katime Trabanca, Daniel Katime Trabanca. Los materiales inteligentes de este milenio: los hidrogeles macromoleculares: síntesis, propiedades y aplicaciones. Bilbao, Universidad del país del Vasco (2004).
23. Sigma-Aldrich. Dirección: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/335681?lang=es&region=MX>. Fecha de consulta: 12/03/2016.
24. BASF. Technical Information, Petrochemicals Specialty Monomers. Ethylene glycol dimethacrylate. Dirección: <http://www.specialtymonomers.basf.com/portal/streamer?fid=235731>. Fecha de consulta: 17/03/2016.
25. Ali Kara, Lokman Uzun, Necati Besirli, Adil Denizli. Poly(ethylene glycol dimethacrylate-n-vinyl imidazole) beads for heavy metal removal. Journal of hazardouz materials, 106B (2004) 93-99.
26. N. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, Hydrogels in pharmaceutical formulations, Eur. J. Pharm. Biopharm. 50 (2000) 27–46.
27. E.S. Gil, S.M. Hudson, Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates, Prog. Polym. Sci. 29 (2004) 1173–1222.
28. Feyza Kirac, Olgun Güven. Gamma radiation induced synthesis of poly(N-isopropylacrylamide) mediated by reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) process. Radiation physics and chemistry 112 (2015) 76-82.
29. Sytze J. Buwalda, Kristel W. M. Boere, Pieter J. Dijkstra, Jan Feijen, Tina Vermonden, Wim E. Hennink. Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials. Journal of controlled release 190 (2014), 254-273.
30. M. P. Pérez-Calixto, A. Ortega, L. Garcia-Uriostegui, G. Burillo. Synthesis and characterization of N-vinylcaprolactam/N-dimethylacrylamide grafted onto chitosan networks by gamma radiation. Radiation physics chemistry 119 (2016) 228-235.

31. Faheem Ullah, Muhammad Bisyrul Hafi Othman, Fatima Javed, Zulkifli Ahmad, Hazizan Md. Akil. Classification, processing and application of hydrogels; A review. *Materials science and engineering C57* (2015), 414-433.
32. Enas M. Ahmed. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review. *Journal of advanced research* (2015) 6, 105-121.
33. Virginia Saez, Estibaliz Hernández y Lucio Sanz Angulo. Sistemas de liberación controlada de medicamentos. *Revista Iberoamericana de polímeros*. Volumen 3(3), (2002), 1-5.
34. Virginia Saez, Estibaliz Hernández y Lucio Sanz Angulo. Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales poliméricos. *Revista Iberoamericana de polímeros*. Volumen 5(1), (2004), 55-65.
35. Robert Langer, Linda G. Cima, Janet A. Tamada, Erich Wintermantel. *Future Directions in biomaterials*. Volume 11, 9, (1990), 738-745.
36. N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, volume 50, (2000), 27-46.
37. Richard W. Kormeyer, Nikolaos A. Peppas. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. III. Drug release from glassy poly (HEMA-co-NVP) copolymers. *Journal of Controlled Release*, volume 1, (1984), 89-90.
38. Kormeyer, R. W. y Peppas, N. A., en *Control. Rel. Deliv. Sist.*, Roseman, T. J. y Mansdorf, S. Z. (eds.), Marcel Dekker, INC, New York, and Basel, 77 (1983).
39. Chien-Chi Lin, Andrew T. Matters. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews* 58 (2006) 1379-1408.
40. Virginia Saez, Estibaliz Hernaez y Lucio Sanz Angulo. Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, volumen 4 (1), (2003), 73-78.

41. Kissinger, J.B., "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", Ed. Gaylord, vol 14, p.717, Wiley, New York.
42. J. Gacén, J. Maíllo y M. Galizia. Peso molecular y constantes viscosimétricas de las fibras acrílicas. Boletín intexter (U.P.C.) 2000. No 118. Pp 45-49.
43. Seymour, R.B. y Carracher, Ch.E.; "Introducción a la Química de los Polímeros", Barcelona, editorial Reverte, (1995) Pp 78.
44. José Luis Serrano Martínez. Espectroscopia Infrarroja1-Fundamentos. Posgrado en ingeniería del agua y del terreno. Dirección: [http://www.upct.es/~minaees/espectroscopia\\_infrarroja.pdf](http://www.upct.es/~minaees/espectroscopia_infrarroja.pdf). Fecha de consulta: 01/02/2016.
45. Raúl Gómez y Rogelio Murillo. Espectroscopia Infrarroja. Dirección: <http://sistemas.fciencias.unam.mx/~fam/Infrarroja.pdf>. Fecha de consulta: 3/02/2016.
46. Centro conjunto de investigación en química sustentable UAEM-UNAM (20808-2016). Dirección: [http://www.cciqs.uaemex.mx/index.php?option=com\\_content&view=article&id=113](http://www.cciqs.uaemex.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=113). Fecha de consulta: 16/03/2016.
47. A. W. Coats, J. P. Redfern. Thermogravimetric analysis: a review. Analyst, vol. 88 (1963), 906-923.
48. José Pérez. Análisis termogravimétrico. Universidad Politécnica de Cartagena. Dpto. Ingeniería Minera, Geológica y Cartográfica. Dirección: [http://www.upct.es/~minaees/analisis\\_termogravimetrico.pdf](http://www.upct.es/~minaees/analisis_termogravimetrico.pdf). Fecha de consulta: 17/02/2016.
49. I. Gibas, H. Janik. Review: synthetic polymer hydrogels for biomedical applications, Chem. Chem. Technol. 4 (2010) 297–304.
50. F. Ganji, S. Vasheghani-Farahani, E. Vasheghani-Farahani, Theoretical description of hydrogel swelling: a review, Iranian Polymer Journal, 19 (2010) 375–398.



51. Qingguo Wang, Xue Zhou, Jinxia Zeng, Jizeng Wang. Water swelling properties of the electron beam irradiated PVA-g-AAc hydrogels. Nuclear instruments and methods in Physics research B 368 (2016) 90-95.
52. Schott, H. Kinetics of swelling of polymer and their gels. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1992, 81(5), 467–470.