



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada

Caracterización y modelado numérico de  
nanoestructuras poliméricas electroactivas para la  
liberación inteligente de fenitoína

**T E S I S**

*Que para obtener el título de:*

L I C E N C I A D O   E N   T E C N O L O G I A

*Presenta:*

L u i s   F e r n a n d o   J i m é n e z   H e r n á n d e z

*Directora de tesis:*

D r a .   M i r i a m   R o c í o   E s t é v e z   G o n z á l e z

*Octubre de 2020. Juriquilla, Querétaro.*

Juriquilla, Querétaro, 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



## Comité evaluador

---

*Dr. Ángel Ramón Hernández Martínez*      *Presidente*

*Dra. Miriam Rocío Estévez González*      *Secretario*

*Dra. Cristi Leonor Azanza Ricardo*      *Vocal*

*Dra. Fanny Jaqueline González Fuentes*      *Suplente*

*Dr. Ángel Luis Rodríguez Morales*      *Suplente*

# Agradecimientos

---

*Por la asesoría teórica y técnica para la elaboración de este trabajo*

*Dra. Miriam Rocío Esteves González*

*c. Dr. Gustavo Andrés Molina Labastida*

*Por su apoyo en la caracterización de los materiales sintetizados*

*Dr. Ángel Ramón Hernández Martínez*

*Dr. Cristian Felipe Gutiérrez Ramírez*

*Por la revisión meticulosa de este trabajo de tesis*

*A mi comité evaluador*

*Por la beca de movilidad académica*

*Al programa “Movilidad Internacional Estudiantil SEP-UNAM-FUNAM 2017. Primera fase”*

*Dirección general de Comunicación e Internacionalización*

*Por el financiamiento económico para realizar la estancia de investigación en el extranjero*

*Al programa “Beca de Capacitación en Métodos de Investigación 1ra Fase SEP-UNAM”*

*Dirección General de Comunicación e Internacionalización*

*Por su instrucción académica durante la estancia de investigación*

*Dr. Rafael Muñoz Espí*

*c. Dr. Juan Francisco Ferrer Crespo*

*Institut de Ciència dels Materials de la Universitat de València, España*

## Dedicatorias

---

<i>Noemí Hernández Mata</i>	<i>Mi madre</i>
<i>Daniela Jiménez Hernández</i>	<i>Mi hermana</i>
<i>† Guillermo Jiménez Rangel</i>	<i>Mi padre</i>
<i>Leonardo Bárcenas Martínez</i>	<i>Mi ahijado</i>
<i>Fam. Hernández Mata, Fam. Jiménez Rangel</i>	<i>Mi familia</i>
<i>Alejandra, Andrea Fernanda, Diana Laura, Ximena, Zazhila, Romina, Carolina, Paulina, Lú, Mescli, Tatiana, María José, Ana, Itari, Liliana, Emilia, Marian, Ricardo, Oscar, Francisco, Nicolás, Oscar Eduardo, Alejandro, Cristian, Mario, Carlos, Jesús, Daniel, Sebastián, David, Gustavo, Luis Daniel, Josué</i>	<i>Mis amigos y segunda familia</i>
<i>Charlotte, Nicole, Alice, Rocío, Pilar, Melina, Sophia, Elena, Afonso, Giovanni, Sebastián, Bryan, Alice T., Soeteken, Kim, Rosa</i>	<i>Mi familia erasmus</i>

*A todos gracias por el tiempo, paciencia y apoyo de siempre. Gracias por las lecciones de vida, los momentos compartidos y la confianza brindada. Espero que este trabajo los inspire a cumplir todas las metas que se propongan, así como ustedes me inspiran a mí.*

COMITÉ EVALUADOR	II
AGRADECIMIENTOS	III
DEDICATORIAS	IV
CONTENIDO	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
<b>RESUMEN</b>	<b>VIII</b>
<b><u>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</u></b>	<b><u>1</u></b>
MARCO HISTÓRICO DE LA EPILEPSIA	1
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS	3
HIPÓTESIS	3
OBJETIVOS	4
<b><u>CAPÍTULO 2. FISIOLÓGÍA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS</u></b>	<b><u>5</u></b>
FUNDAMENTO FISIOLÓGICO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS	5
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA EPILEPSIA	7
NEUROQUÍMICA DE LOS PROCESOS EPILÉPTICOS	8
ELECTROFISIOLÓGÍA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS FOCALES	9
<b><u>CAPÍTULO 3. FARMACOLOGÍA DE COMPUESTOS ANTIEPILÉPTICOS</u></b>	<b><u>11</u></b>
MECANISMOS DE ACCIÓN DE COMPUESTOS ANTIEPILÉPTICOS	11
FENITOÍNA	12
TOXICOLOGÍA DE LA FENITOÍNA	14
<b><u>CAPÍTULO 4. LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS</u></b>	<b><u>16</u></b>
FUNDAMENTOS DE LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS	16
SISTEMAS DE LIBERACIÓN ESTÍMULO-RESPONSIVOS	18
LIBERACIÓN ESTÍMULO-RESPONSIVA DE COMPUESTOS ANTIEPILÉPTICOS	19
<b><u>CAPÍTULO 5. SISTEMAS POLIMÉRICOS ELECTRO-ACTIVOS</u></b>	<b><u>21</u></b>
POLÍMEROS CONDUCTORES ELECTROACTIVOS	21
PROPIEDADES ELECTROQUÍMICAS DE POLIANILINA Y POLIPIRROL	22
BIOMATERIALES CON BASE EN POLÍMEROS CONDUCTORES	23
FUNDAMENTO DE SÍNTESIS DE POLÍMEROS CONDUCTORES	25

<b><u>CAPÍTULO 6. SÍNTESIS DE POLÍMEROS ELECTROACTIVOS</u></b>	<b>27</b>
SÍNTESIS QUÍMICA OXIDATIVA DE POLIANILINA Y POLIPIRROL	27
CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS ELECTROACTIVAS	28
<b><u>CAPÍTULO 7. PREPARACIÓN DE PELÍCULAS DE INULINA MODIFICADA</u></b>	<b>32</b>
MODIFICACIÓN QUÍMICA DE LA INULINA	32
CARACTERIZACIÓN DE INULINA MODIFICADA	33
<b><u>CAPÍTULO 8. SIMULACIÓN NUMÉRICA</u></b>	<b>37</b>
SISTEMA ELECTROQUÍMICO MODELADO	37
MODELO MATEMÁTICO	39
IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO: VOLTAMPEROMETRÍA CÍCLICA	41
ESTUDIO DE CONVERGENCIA	49
ESTUDIO DEL POTENCIAL DE REDUCCIÓN	50
ESTUDIO DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN	55
<b><u>CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES</u></b>	<b>56</b>
PERSPECTIVAS	58
<b><u>ANEXOS</u></b>	<b>59</b>
ANEXO 1. MEMORIA ESTANCIA DE INVESTIGACIÓN	59
ANEXO 2. MODULO <i>ECHEMPY.PY</i>	61
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b>72</b>

FIGURA 01 SINAPSIS INTERNEURONAL	6
FIGURA 02 CLASIFICACIÓN DE CUADROS EPILÉPTICOS	8
FIGURA 03 ELECTROFISIOLOGÍA EPILÉPTICA POR GRUPOS NEURONALES	10
FIGURA 04 DIAGRAMA DE ESPECIACIÓN DE LA FENITOÍNA	12
FIGURA 05 CLASIFICACIÓN DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS	17
FIGURA 06 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS POLÍMEROS CONDUCTORES	21
FIGURA 07 ESTADOS DE OXIDACIÓN DE LA POLIANILINA	23
FIGURA 08 MECANISMO DE POLIMERIZACIÓN QUÍMICA OXIDATIVA	25
FIGURA 09 ESQUEMA DE SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONDUCTORAS	28
FIGURA 10 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO DE NANOPARTÍCULAS CONDUCTORAS	29
FIGURA 11 ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS DE NANOPARTÍCULAS CONDUCTORAS	30
FIGURA 12 ESQUEMA DE MODIFICACIÓN QUÍMICA DE LA INULINA	32
FIGURA 13 ESPECTROSCOPÍA FT-IR DE INULINA MODIFICADA	33
FIGURA 14 ANÁLISIS TGA Y DSC DE LA INULINA MODIFICADA	35
FIGURA 15 ESQUEMA DE LIBERACIÓN ELECTROQUÍMICA DE FENITOÍNA	37
FIGURA 16 FUNDAMENTO ELECTROQUÍMICO DE LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FENITOÍNA	38
FIGURA 17 MODELO MATEMÁTICO DE LIBERACIÓN ELECTROQUÍMICA DE FENITOÍNA	41
FIGURA 18 PERFIL DE VOLTAJE EN VOLTAMPEROMETRÍA CÍCLICA	42
FIGURA 19 MALLA CONSIDERADA EN EL MÉTODO DE DIFERENCIAS FINITAS	44
FIGURA 20 ALGORITMO DE THOMAS	47
FIGURA 21 ESTUDIO DE CONVERGENCIA	49
FIGURA 22 EFECTO DE LA VELOCIDAD DE BARRIDO	50
FIGURA 23 EFECTO DE LA CONSTANTE DE TRANSFERENCIA DE CARGA	51
FIGURA 24 EFECTO DEL FACTOR DE SIMETRÍA	52
FIGURA 25 EFECTO DE LAS VARIABLES CINÉTICAS EN EL POTENCIAL DE REDUCCIÓN	53
FIGURA 26 EFECTO DE LA VELOCIDAD DE BARRIDO EN EL POTENCIAL DE REDUCCIÓN	54
FIGURA 27 CINÉTICA DE LIBERACIÓN	55

Actualmente la epilepsia es considerada un problema de salud público prioritario en México debido al impacto que tiene en la salud y calidad de vida de quienes la padecen. Su tratamiento recae mayormente en la farmacoterapia con compuestos antiepilépticos de primera generación, sin embargo, un atraso histórico en la investigación de tecnologías modernas para su administración ha limitado el desarrollo de dispositivos de liberación inteligente que prevengan los efectos secundarios no deseados que sufren los pacientes con esquemas terapéuticos prolongados.

En este trabajo de tesis se estudió la incorporación de un compuesto antiepiléptico ampliamente utilizado en la práctica clínica, la fenitoína, como agente dopante de nanopartículas electroactivas de polianilina y polipirrol mediante una estrategia de polimerización química en miniemulsión. Los análisis termogravimétricos y espectroscópicos confirmaron la presencia del fármaco en forma de dopante y encapsulado.

Adicionalmente se comenzó a desarrollar un modelo teórico que permitirá estudiar la cinética de liberación electro-responsiva del fármaco mediante la simulación numérica de pruebas electroquímicas. Dicho modelo tiene base en una monocapa de nanopartículas uniformes depositadas sobre un macroelectrodo plano, considerando una cinética de reacción finita en el electrodo según la teoría de Butler-Volmer. La solución del modelo se realizó mediante el método de diferencias finitas y se implementó en el lenguaje de programación Python 3.

Finalmente se desarrolló un módulo para Python 3 con diferentes clases y métodos útiles para el estudio de diferentes sistemas electroquímicos, incluyendo el aquí planteado. El módulo mencionado se encuentra disponible, en etapa de desarrollo, en el repositorio <https://github.com/Luisjimherz/echempy.git>

*... Ya de tarde, se apoderó la enfermedad de la doncella,  
erróneamente llamada sagrada, una enfermedad grave  
que la llevó hasta los pies de hades.*

*Por segunda vez la alejó del lecho nupcial,  
siete meses desgarrada por la fiebre.*

*Y todavía una tercera vez pensó en el matrimonio*

*Y esa tercera también tomó a Cidipe el escalofrío mortal ...*

*Fragmento de "Acontius e Cydippe", Callimachus, Grecia, S. III a.n.e*

---

### Marco histórico de la epilepsia

La epilepsia fue documentada por distintas civilizaciones de la antigüedad, recibiendo diferentes interpretaciones a partir de la cosmovisión de cada cultura. Los registros más antiguos sobre los que ahora identificamos como trastornos epilépticos provienen del imperio acadio en Mesopotamia, los egipcios, la medicina hindú,<sup>1,2</sup> los mexicas y mayas en la América prehispánica<sup>3,4</sup>, y desde luego la cultura griega. Hipócrates realizó la primera descripción formal de este trastorno y acuñó el actual término epilepsia cuyas raíces se encuentran en el verbo griego *epilambanein*, que puede entenderse como "estar afligido". En las definiciones médicas escritas por Claudius Galenus durante el siglo I de nuestra era, se presenta a la epilepsia como una crisis de la mente causada por una afección en el cerebro, en ocasiones acompañada por convulsiones<sup>3</sup>. Durante la edad media, la iglesia cristiana sostenía la idea de que epilepsia era en realidad el resultado de prácticas herejes y trataban sus manifestaciones a través de rituales conocidos como exorcismos<sup>1</sup>. Más tarde, el fundamento religioso fue reemplazado por estudios metódicos y estructurados sobre las causas físicas del padecimiento y así, en la edad moderna, las escuelas de medicina de Francia e Inglaterra propusieron el carácter de trastorno neurológico a ésta afección iniciando una tarea que hasta el día de hoy no se ha concluido, la búsqueda del entendimiento completo y tratamiento efectivo para la epilepsia<sup>1,4</sup>.

Los tratamientos propuestos a través del tiempo han sido tan variados como concepciones sobre el padecimiento ha habido. Las culturas que relacionaban las crisis

convulsivas con fenómenos místicos realizaban rituales, sacrificios u ofrendas en favor de conseguir la cura. También se ha recurrido al uso extractos naturales de plantas haciendo infusiones de distintas hierbas, como la *flor de corazón* y la *tumba vaqueros* en el caso de la herbolaria mexicana, o utilizando venenos y toxinas de distintas especies animales<sup>1</sup>. Las terapias físicas y farmacéuticas que sucedieron a este tipo de tratamientos surgieron casi exclusivamente de manera empírica debido del desconocimiento de la fisiopatología epiléptica. Se solía tratar a los pacientes epilépticos en asilos especializados donde recibían terapias térmicas, de choques, trepanaciones, mutilaciones, entre otras intervenciones.

Para principios del siglo XX existía una percepción social negativa y poca sensibilidad política entorno a las personas epilépticas pues esta condición era directamente relacionada con la degeneración mental, problemas de personalidad, y otros rasgos socio patológicos asociados también a actitudes criminales. En 1912 que se conoció por serendipia el primer compuesto antiepiléptico capaz de reducir la frecuencia y severidad de las crisis, el fenobarbital, sin embargo, pronto se observaron efectos secundarios asociados al consumo crónico de fenobarbital tales como sedación, descoordinación motriz, problemas visuales, ataxia, adicción y si era retirado rápidamente el paciente podía sufrir crisis convulsivas descontroladas.

La búsqueda de compuestos similares en la búsqueda de nuevos medicamentos fuera de patente que no presentaran estos efectos secundarios motivo la búsqueda de métodos que permitieran comparar la efectividad de los fármacos de manera cuantitativa. Así, en 1937 se reportó la evaluación de la fenitoína en el primer modelo de inducción de crisis convulsivas en animales utilizando choques eléctricos, diseñado por los neurólogos Merrit y Putman.

Debido a que la fenitoína era efectiva y no causaba ninguno de estos efectos secundarios de pronta aparición, se posicionó rápidamente como el medicamento anticonvulsivo por excelencia<sup>1,5</sup>, pero para la década de los 70's se empezaron a observar efectos teratogénicos asociados al consumo crónico de este compuesto. Los efectos neurotóxicos de la fenitoína se identificaron a finales de los 90's en pacientes que habían sido tratados durante un tiempo prolongado y se manifestaban como alteraciones en capacidades motoras y conductuales, así como en la limitación de memoria y de otras funciones mentales.

Actualmente varios compuestos antiepilépticos de nueva generación han pasado las pruebas preclínicas y se utilizan a nivel clínico para hacer frente a ciertos tipos de epilepsia, sin embargo, los efectos tóxicos de estas alternativas aún no se conocen del todo. La fenitoína

sigue siendo recetada, a pesar de sus efectos secundarios, en parte por ser de los compuestos anticonvulsivos más accesibles del mercado, y además porque la reputación que ha ganado a lo largo de las décadas ha convertido su prescripción en una práctica que, en palabras de Brailowsky (2004), *ha sido conservada por los neurólogos a través del dogma más vale malo por conocido que nuevo por conocer*<sup>1,5,6</sup>.

## Justificación del trabajo de tesis

En términos de salud pública, la epilepsia es considerada un problema prioritario en varios países, incluido México, debido al alto índice de afectados y muertes asociadas a dicho padecimiento. El Programa nacional Prioritario de Epilepsia (PPE) calcula que existen cerca de 10 a 20 millones de mexicanos que padecen epilepsia<sup>7</sup>, en 2017 el Instituto Nacional de Estadística Geografía e informática (INEGI) reportó cifras de 1.67% de incidencia en trastornos epilépticos, mientras que la World Health Organization (WHO) en considera la epilepsia como la octava causa prioritaria de muerte en México<sup>8</sup> desde el 2015.

Actualmente, el tratamiento más común para la epilepsia es la prescripción de medicamentos anticonvulsivos, debido a su eficacia y accesibilidad en comparación, por ejemplo, con intervenciones quirúrgicas u otros tratamientos que no siempre son aplicables. En México los medicamentos anticonvulsivos de primera generación, como la fenitoína, siguen siendo ampliamente recetados, sin embargo, el atraso en la investigación de alternativas para la reducción de sus efectos secundarios ha limitado el desarrollo de nuevas tecnologías, como sistemas de liberación inteligente de fármacos, que ya se han estudiado ampliamente para otro tipo de enfermedades.

## Hipótesis

La síntesis química de polianilina y polipirrol por miniemulsión permitirá la incorporación de fenitoína como dopante en los polímeros conductores.

# Objetivos

## Objetivo Principal

Caracterizar nanoestructuras de polianilina y polipirrol sintetizadas por un método de miniemulsión para confirmar la incorporación de fenitoína como dopante y posteriormente estudiar la liberación electroquímicamente controlada del fármaco.

## Objetivos secundarios

Sintetizar nanopartículas de polianilina y polipirrol dopadas con fenitoína mediante una polimerización por oxidación química en miniemulsión.

Caracterizar las nanopartículas obtenidas mediante espectroscopía UV-Vis y termogravimetría para verificar que hayan sido dopadas con el fármaco.

Realizar la modificación química de la inulina mediante una reacción de esterificación por alcoholisis, para agregar un grupo acrilato a la estructura del polisacárido y poder utilizarlo como monómero en la preparación de películas.

Preparar películas delgadas de inulina con nanopartículas dispersas en ellas mediante la técnica de deposición y evaporación de solvente.

Estudiar las propiedades electroquímicas de las películas mediante caracterización y modelado numérico para estudiar la cinética de electro-liberación del fármaco.

## Capítulo 2. Fisiología de las crisis convulsivas

---

*... Ahí estaba, lleno de miedo*

*miedo de que mis virtudes frenaran de repente,*

*a causa de una voz en mi corazón latiente,*

*el alma me temblaba tan violentamente*

*que me pareció, por un momento, sería mi muerte...*

*Fragmento de "E' m'incresce di me si malamente" por Dante Alighieri, Italia, S. XIV*

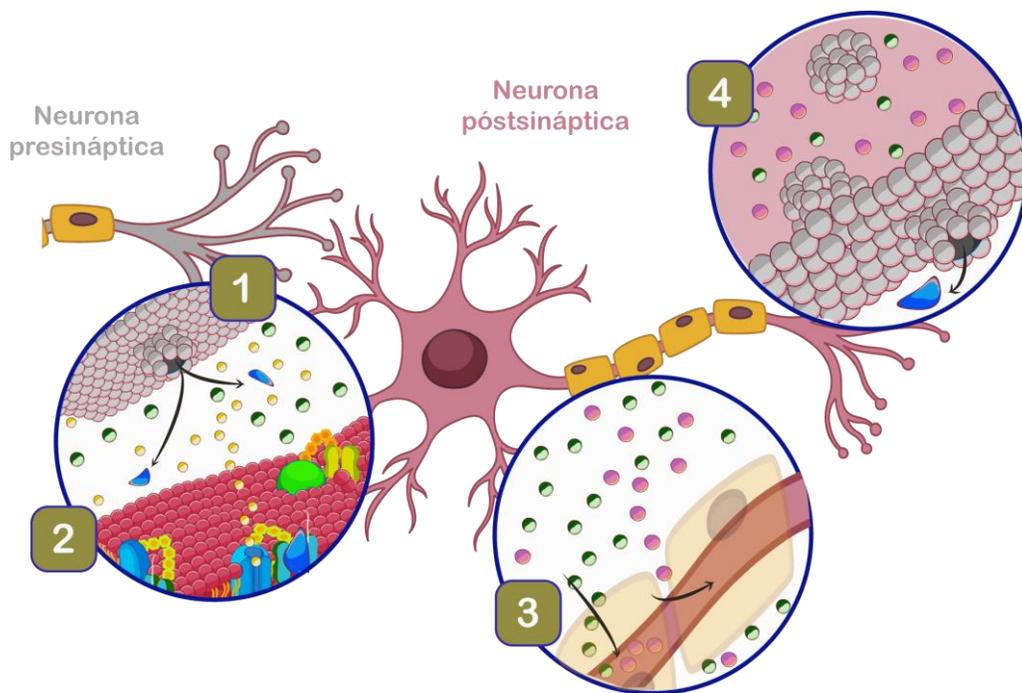
---

### Fundamento fisiológico de las crisis convulsivas

La unidad fundamental del tejido nervioso son las neuronas, células altamente diferenciadas, que forman una red interconectada dirigida por impulsos bioeléctricos., y anatómicamente divididas en tres regiones: el soma, las dendritas y el axón. El soma corresponde con el cuerpo celular y funciona como el centro genómico y metabólico de la neurona. Las dendritas son ramificaciones del cuerpo neuronal encargadas de recibir la información proveniente de otras neuronas. Finalmente, el axón es la estructura encargada de transmitir señales a las neuronas con las que interactúa.

La región terminal del axón se conecta con los extremos dendríticos de otras neuronas en el sistema nervioso central (SNC). En estos sitios de conexión ocurre una comunicación interneuronal, conocida como sinapsis, a través de dos mecanismos, uno químico que involucra el intercambio de sustancias conocidas como neurotransmisores, y uno eléctrico que es la transferencia de un potencial de activación<sup>9,10</sup>. La sinapsis, ver Figura 1, se compone las regiones pre-, inter-, y postsináptica. La región presináptica corresponde con los extremos terminales del axón de la neurona emisora y contiene las vesículas que almacenan neurotransmisores. Estas vesículas se activan por voltaje y liberan su contenido al espacio intersináptico. El elemento postsináptico es una región especializada de la membrana dendrítica que contiene receptores específicos para cada neurotransmisor y canales iónicos que modifican el flujo de iones de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> a través de la membrana, y en consecuencia el potencial eléctrico membranal, cuando su receptor asociado es activado.

Podemos, entonces, entender un proceso sináptico como el intercambio de información eléctrica entre dos neuronas por acción de actuadores neuroquímicos que responden a sustancias específicas, neurotransmisores. Los neurotransmisores pueden tener efecto de inhibición o de excitación dependiendo de cómo alteran el potencial eléctrico de membrana de la neurona receptora, medido con respecto al espacio extracelular. En ausencia de procesos sinápticos este potencial tiene un valor alrededor de  $-70$  mV y es llamado potencial de reposo. Una vez que los canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  son activados inicia un proceso de despolarización que tiene un pico máximo de  $30$  mV llamado potencial de acción. Cuando se activan canales de  $\text{Cl}^-$  la membrana receptora se repolariza, mientras que se activan canales de  $\text{Ca}^{2+}$  que propagan el potencial de acción a lo largo del axón. Cuando este potencial alcanza las vesículas sinápticas, se liberan los neurotransmisores almacenados en ellas hacia el espacio intersináptico entre la ahora nueva neurona emisora y su respectiva receptora. La consecuencia de esto, es la propagación de impulsos eléctricos neuro-modulados y dirigidos específicamente en ciertas regiones del encéfalo que se traducen en todas las funciones voluntarias e involuntarias de las que goza el ser humano<sup>9,10</sup>.



**Figura 1** Sinapsis interneuronal: 1.- Liberación de neurotransmisores activadores. 2.- Activación de canales iónicos. 3.- Propagación del potencial de activación. 4.- Activación de vesículas sinápticas

Cuando existe un equilibrio entre los neurotransmisores inhibidores y excitadores la transmisión del potencial de acción es un proceso intrínsecamente modulado. Esto quiere decir que, en condiciones ideales, todos los procesos sinápticos implican variaciones controladas del potencial de membrana neuronal. Sin embargo, cuando existe un desbalance neuroquímico se puede producir una descarga eléctrica súbita y anormal, caracterizada por trenes de alta frecuencia, cuyas manifestaciones clínicas dependen de la región cerebral donde se suscita dicho fenómeno, es decir, se produce una *crisis convulsiva*<sup>1</sup>.

En la práctica clínica, una crisis convulsiva se describe en tres diferentes etapas con base en la evolución de las manifestaciones presentadas por el paciente: el inicio, desarrollo y el final de la crisis<sup>4</sup>. En términos electrofisiológicos dichos periodos se pueden relacionar con las llamadas etapas interictal, ictal y posictal respectivamente. Estas etapas están delimitadas por la actividad bioeléctrica del tejido nervioso. La etapa interictal es el periodo en el que no hay actividad eléctrica anómala. La fase ictal de la crisis convulsiva hace referencia a las alteraciones electro encefálicas más importantes características de la crisis en sí. Finalmente, la fase posictal corresponde con la recuperación de la actividad bioeléctrica normal.

## Definición y clasificación de la epilepsia

La epilepsia puede ser definida como un trastorno paroxístico del sistema nervioso central que es recurrente, estereotipado, y resultado de una descarga neuronal excesiva, hipsincrónica y autolimitada<sup>1</sup>. La principal implicación de la definición anterior es la preponderancia del carácter crónico de las crisis convulsivas sobre su sintomatología y la etiología al momento de realizar un diagnóstico. Actualmente también se considera que debe existir evidencia (*i.e.* electrofisiológica o morfológica) de una tendencia patológica del tejido nervioso a presentar futuras crisis.

En términos etiológicos, la epilepsia puede ser generada tanto por lesiones cerebrales (como neoplasias, infartos y traumatismos), infecciones o parásitos (como la cisticercosis), malformaciones vasculares, tumores, enfermedades degenerativas, e incluso factores psicósomáticos.

Dado que los factores etiológicos no tienen una correlación directa con el tipo de epilepsia desarrollada resulta más práctico clasificar los cuadros epilépticos en términos de su origen anatómico y las manifestaciones clínicas que presenta el afectado<sup>1,4</sup>. Esta clasificación ha sido dirigida por las asambleas de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y cuya última actualización se realizó en 2016. Un resumen de esta clasificación se encuentra en la Figura 2. Este trabajo de tesis se enfoca en el entendimiento de las epilepsias focales, que son aquellas en que se puede atribuir el origen de la despolarización paroxística a un grupo específico de neuronas, pertenecientes a un solo hemisferio del cerebro, denominado foco epileptogénico.

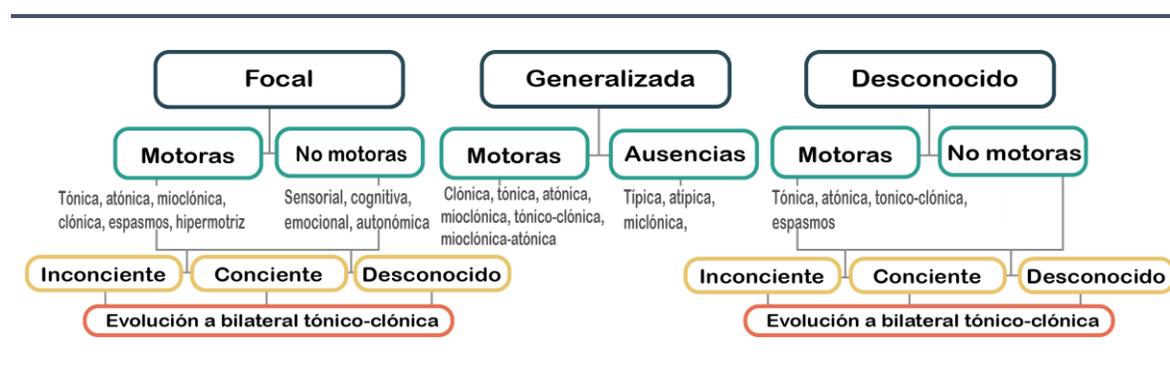


Figura 2 Clasificación de los cuadros epilépticos. Modificado de ILAE, 2016.

## Neuroquímica de los procesos epilépticos

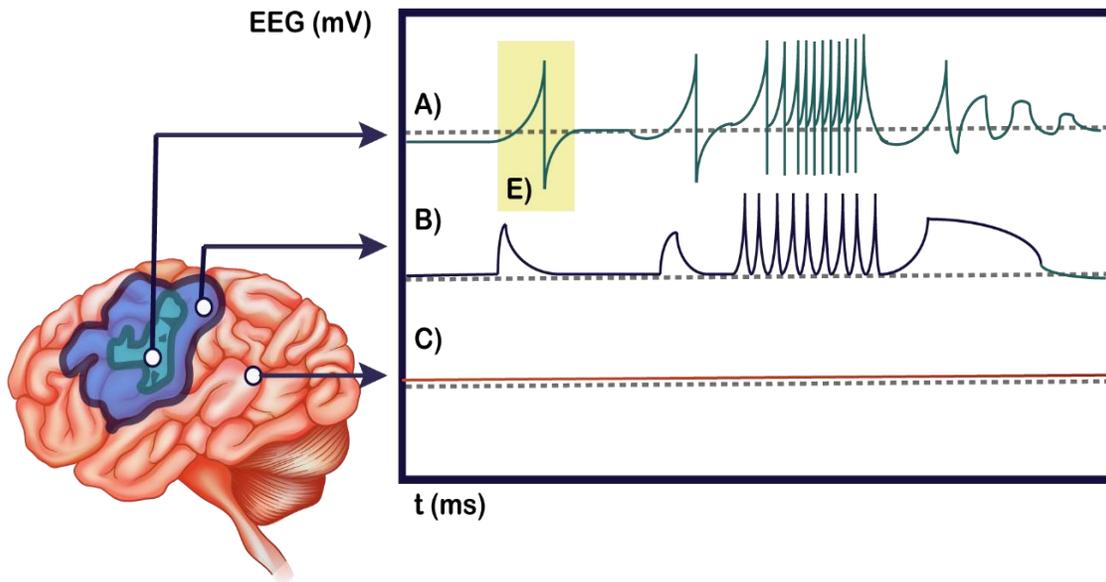
La actividad paroxística que toma lugar durante las crisis epilépticas suele ocurrir de manera espontánea en varias estructuras del SNC<sup>1</sup>. Sin embargo, la existencia de mecanismos inhibitorios modula dicha actividad eléctrica evitando la ocurrencia de crisis convulsivas. La naturaleza excitador-inhibidor de este sistema es la característica fundamental que convierte a la sinapsis neuronal en un sistema dinámico, donde la sinapsis excitadora que actúan sobre un grupo de neuronas debe superar el efecto de la sinapsis inhibitoria para excitar a dicho grupo, esto es, superar el umbral de disparo. Cuando este umbral se ve disminuido las neuronas presentan mayor excitabilidad y son más propensas a presentar crisis convulsivas. Existen diferentes neurotransmisores que pueden tener efecto excitatorio y/o inhibitorio dependiendo de la estructura encefálica en la que se encuentra, sin embargo, se ha identificado un aminoácido considerado el neurotransmisor inhibitorio por excelencia, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Las *sinapsis* mediadas por GABA, se encuentran presentes en todas las regiones del

SNC en el humano y sus receptores son esencialmente conjuntos de subunidades proteicas que forman un canal para la difusión del ion Cl<sup>-</sup>, razón por la cual al ser activado se genera un proceso de repolarización (inhibición). Hasta ahora se ha observado que la supresión de los mecanismos GABA-érgicos, u otros inhibitorios, es la causa principal de la mayoría de los cuadros epilépticos en humanos<sup>1</sup>. Esta supresión puede originarse en cualquier etapa del ciclo metabólico del GABA, ya sea por una síntesis ineficiente, su descomposición acelerada, liberación limitada al medio interneuronal, o bien durante el transporte hacia los receptores de la región postsináptica y en su interacción con ellos.

## Electrofisiología de las crisis epilépticas focales

La estructura encefálica a la que pertenece un grupo específico de neuronas determina sus propiedades membranales de respuesta a los neurotransmisores. Por esto la electrofisiología de los cuadros epilépticos difiere entre epilepsias con origen focal y generalizadas<sup>1</sup>. La presencia de un potencial anómalo de corta duración, denominado *espiga interictal*, observado exclusivamente en los cuadros epilépticos focalizados es prueba de ello. Este potencial ha sido identificado como el *gatillo* que dispara la etapa ictal y sirve para identificar las estructuras neuronales involucradas en la propagación de la crisis convulsiva.

Anatómicamente, las neuronas que componen un foco epileptogénico son clasificadas de acuerdo con la actividad bioeléctrica que pueden desempeñar durante una crisis convulsiva. Tal como se muestra en la Figura 3, las neuronas del grupo 1 se encuentran en el centro del foco epileptogénico y son capaces de producir de manera espontánea ráfagas de alta frecuencia de descargas anómalas llamadas *despolarizaciones paroxísticas gigantes* (DPG). Las neuronas del grupo 2 rodean a las neuronas anteriores y corresponden con neuronas parcialmente dañadas que pueden propagar las descargas epilépticas provenientes del primer grupo<sup>1</sup>.



**Figura 3** Registro electroencefalográfico (EEG) de A) Grupo neuronal 1, B) Grupo Neuronal 2, y C) Tejido nervioso sano. E) Espiga interictal. Modificado de Brailowsky, 2014.

Cuando un gran número de neuronas del primer grupo presentan DPG de manera sincrónica aparece la *espiga interictal*. Esta espiga es el registro electroencefalográfico característico del inicio de las crisis convulsivas focales. Sin embargo, una primera condición para que exista una manifestación clínica de esta actividad es que existan suficientes conexiones con neuronas del grupo 2 para inducir la activación de estructuras subcorticales y espinales. Estas *conexiones* determinan la propagación de la actividad paroxística y el tiempo que tarda en iniciar el desarrollo de la crisis, que puede ser desde segundos hasta semanas<sup>1</sup>.

## Capítulo 3. Farmacología de compuestos antiepilépticos

---

*... ¿Quién no se ha sentido en la miseria mental  
cuando la enfermedad, portentosa, ha forjado  
un ser con un estrés tan grosero  
que casi le ahoga el pensamiento? ...*

*Fragmento de "Virginia creeper" por Charles Lloyd, Francia, 1823*

---

### Mecanismos de acción de compuestos antiepilépticos

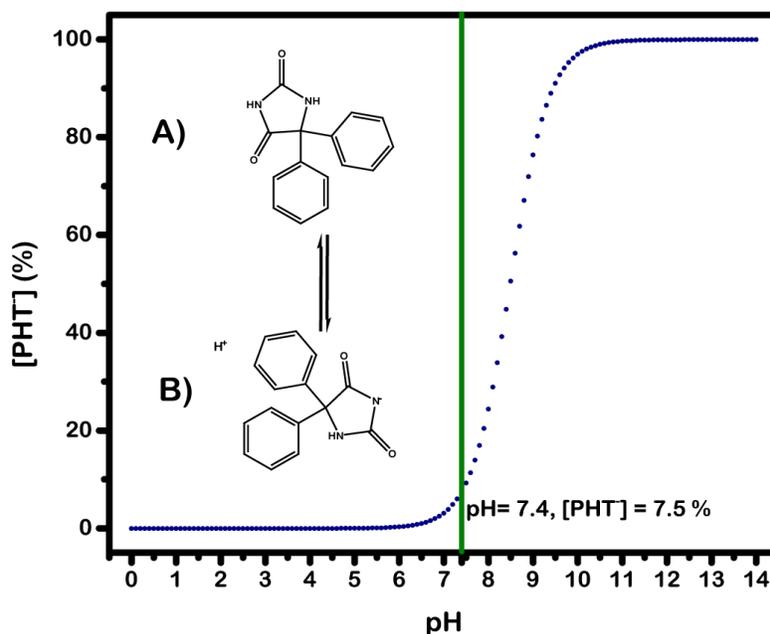
En la actualidad existen diferentes compuestos antiepilépticos (CAE) implementados en la práctica clínica. Dependiendo de su mecanismo de acción, los medicamentos antiepilépticos pueden estar dirigidos a diferentes moléculas o estructuras blanco, para modificar la excitabilidad de la membrana neuronal<sup>1</sup>.

Una clase de medicamentos antiepilépticos, considerados supresores del sistema excitatorio, son los *antagonistas* de los principales neurotransmisores excitatorios<sup>1</sup>. La otra clase medicamentos antiepilépticos la comprenden los *agonistas* del GABA, y lo constituyen compuestos que potencian la inhibición GABA-érgica. A nivel presináptico existen medicamentos que pueden suprimir la producción de GABA-transaminasa, enzima encargada de degradar el GABA, y otros pueden promover la activación del GA-descarboxilasa, enzima que cataliza la producción de GABA. En el esquema anterior se aumenta la cantidad de neurotransmisor que es libreado al espacio intersináptico. Otros medicamentos pueden bloquear los receptores específicos para GABA presentes en la membrana neuronal presináptica y el tejido glial, aumentando la disponibilidad del inhibidor para ser difundido al elemento postsináptico. Finalmente, hay medicamentos cuyo efecto es directamente sobre los canales iónicos de la neurona receptora, interactuando con ellos para modificar el flujo de iones Cl<sup>-</sup>, tal es el caso de la fenitoína y sus derivados<sup>1</sup>.

## Fenitoína

La *Difenilhidantoína* o fenitoína (PHT), cuya estructura química se aprecia en la Figura 4, es un derivado hidantoínico de sustituido en el carbono C-5 por dos grupos fenilo. Se comporta como un ácido orgánico débil con un pKa alrededor de 8.49 debido a la disociación entre el nitrógeno imídico N-3 del anillo hidantoínico y un átomo de hidrógeno. Su solubilidad en agua a pH 7.5 y temperatura de 25°C es 21.9  $\mu\text{g mL}^{-1}$  y sube a 75  $\mu\text{g mL}^{-1}$  en plasma sanguíneo, presuntamente debido a interacciones intermoleculares con proteínas <sup>11,12</sup>.

Este compuesto es considerado de *amplio espectro* porque reduce la intensidad y frecuencia de las crisis relacionadas con casi todos los tipos de epilepsia <sup>1,13</sup>. La evidencia bioquímica y neurológica sugiere que el mecanismo de acción de la fenitoína es directamente sobre los canales iónicos presentes en la membrana dendrítica y axonal. La PHT reduce la conductancia de  $\text{Na}^+$  e incrementa la conductancia de  $\text{Cl}^-$  a través de la membrana postsináptica<sup>11</sup>, lo que sugiere una actividad sobre los canales  $\text{Na}^+$  en estado activo, responsables de la generación del potencial paroxístico. Como consecuencia, se hiperpolariza la membrana elevando el umbral de disparo y disminuyendo la intensidad de las crisis.



**Figura 4** Diagrama de equilibrio entre las especies A) Fenitoína (PHT) y B) Anión de Fenitoína (PHT<sup>-</sup>) en función del pH.

Además, la PHT puede bloquear canales  $\text{Na}^+$  que aún están inactivos disminuyendo la frecuencia de activación de las unidades neuronales epileptogénicas, lo que permite una reducción también en la frecuencia<sup>1,13</sup>. También se ha reportado que la PHT inhibe la propagación de trenes de alta frecuencia a lo largo del axón. Esta evidencia sugiere que la PHT tiene una acción inhibitoria en el transporte de iones  $\text{Ca}^{2+}$  al interior de la membrana neuronal presuntamente por bloqueo directo de los canales de calcio<sup>11</sup>. En adición, algunos autores sugieren que la hiperexcitación de la membrana neuronal presináptica, debida a los efectos antes mencionados, genera gradientes electroquímicos que promueven la liberación de neurotransmisores como GABA retenidos por el elemento presináptico.

En resumen, la eficacia de la fenitoína se debe a los efectos neurofisiológicos que desencadena. Éstos incluyen la disminución del flujo entrante de  $\text{Na}^+$ , disminución de frecuencia e intensidad de DPG e incremento en la concentración de GABA. Sin embargo, los efectos anticonvulsivos de la PHT no son apreciables sino hasta días después de iniciado el tratamiento<sup>1</sup> debido a una absorción lenta, resultado de los mecanismos de difusión de la molécula a través de las membranas celulares desde del sitio de administración.

El transporte iónico de la fenitoína se ve limitado debido a que el porcentaje de la especie ionizada  $\text{PHT}^-$  en condiciones fisiológicas, pH 7.4, no es predominante. Como se muestra en la Figura 3, el porcentaje de especies ionizadas en estas condiciones es menor a 7.5 %. Por otro lado, la elevada liposolubilidad de la PHT provoca interacciones intermoleculares con proteínas presentes en ciertos tejidos limitando la eficiencia del transporte no iónico<sup>11</sup>. Por estas mismas razones cuando el fármaco es absorbido se distribuye rápidamente en sangre hacia la barrera hematoencefálica, que a pesar de ser altamente selectiva, permite la difusión pasiva de PHT<sup>13</sup>.

El porcentaje de PHT no absorbido o no ligado al plasma sanguíneo se introduce fácilmente en algunas células, *i.e.* hepáticas, renales, musculares, gliales y neuronales, formando complejos con algunas estructuras subcelulares y alterando los procesos metabólicos de dichas células. Como consecuencia, se pueden observar efectos no deseados.

## Toxicología de la fenitoína

Si bien el tratamiento médico es efectivo y accesible cuando se trata de fármacos de primera línea como la PHT, su utilidad es debatible debido a sus efectos secundarios que incluyen alteraciones sensorio-emocionales, afecciones en órganos internos, y alteraciones cognitivas, bioquímicas y morfológicas en el SNC<sup>1</sup>. La degradación metabólica de la PHT tiene un comportamiento no lineal frente a variaciones en la cantidad administrada, por lo que pequeños incrementos en la dosis pueden llegar a saturar el mecanismo de degradación hepático y aumentar sus efectos no deseados como consecuencia de su bioacumulación<sup>1</sup>.

Según resultados reportados por Chen *et. al.* en 2015 después de consultar los historiales médicos recopilados por el *Antiepileptic Drugs Database Project* de la universidad de Yale y Columbia, los pacientes tratados con PHT presentaron mayor índice de incidencia de hiperplasia gingival. Además observaron que la PHT fue el único, de 17 CAE, capaz de provocar todas las afecciones cosméticas reportadas como efecto secundario al tratamiento antiepiléptico, dentro de las que se encuentran también la alopecia, acné, hirsutismo y aumento de peso<sup>14</sup>.

Guldiken, Rémi & Noachtar, en 2016, revisaron los casos clínicos acumulados por el *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED) entre 1946 y 2014 y encontraron que la administración intravenosa del fármaco con tasas de infusión superiores a 50 mg min<sup>-1</sup> puede provocar efectos de hipotensión y arritmia que pueden llegar a consecuencias letales, especialmente en pacientes con patologías cardíacas preexistentes<sup>15</sup>.

También se han documentado en la literatura numerosos casos de lesiones hepáticas relacionadas con el consumo crónico de anticonvulsivos. La degradación metabólica de este fármaco se realiza en el hígado y se ha observado que pacientes tratados con fenitoína son propensos a presentar daño hepático crónico o agudo independientemente de la dosis administrada. Además, las lesiones hepáticas de este tipo son histológicamente indistinguibles de hepatopatías como hepatitis o hepatomegalia bacteriana, dificultando su tratamiento<sup>16,17</sup>.

Otro tipo de efectos secundarios observados son alteraciones conductuales y cognitivas. En 2015, Mishra & Goel encontraron cambios neuroquímicos desencadenados por el tratamiento crónico de fenitoína en tejido cortical de un modelo convencional de roedores. Específicamente, los autores reportaron el aumento en concentración acetil-colin-esterasa, relacionada con trastornos de déficit de memoria y aprendizaje inducidos en los sujetos

experimentales<sup>18</sup>. Dentro de los cambios conductuales más notables en pacientes tratados con PHT se han encontrado aumento en la irritabilidad, agresión, depresión y ansiedad<sup>19</sup>.

Los efectos neurotóxicos de la PHT incluyen las alteraciones psiquiátricas previamente expuestas, sin embargo, también se han reportado alteraciones neuronales a nivel estructural. Se ha observado que la fenitoína incrementa significativamente la apoptosis tanto en materia blanca como gris encontrada en la comisura anterior, el cuerpo caloso, el cíngulo y tractos asociados al hipocampo en modelos de epilepsia postnatal con roedores<sup>20</sup>.

Finalmente, se han encontrado efectos teratogénicos como consecuencia del tratamiento con PHT, especialmente cuando la paciente tratada es una mujer, tales como defectos craneofaciales, deficiencia en el crecimiento pre y postnatal, microcefalia, hipoplasia, defectos límbicos, hipospadias, labio leporino, defectos cardíacos entre otros<sup>1,21</sup>.

A pesar de que los CAE's siguen siendo la opción más viable en muchos casos de epilepsia en México y el mundo, los efectos secundarios que producen pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes. Muchos de estos efectos, como se expuso anteriormente, son debidos a la bioacumulación del medicamento en el organismo y pueden disminuirse con un control adecuado de la dosis administrada. Por otro lado, los efectos más preocupantes como la hepato-, neuro-, y teratotoxicidad tienen presencia sin importar la cantidad de fármaco administrada. Este problema puede ser abordado a partir de la ciencia de materiales mediante el desarrollo de nuevas tecnologías de administración de CAE's que no solo liberen el medicamento en el tejido nervioso afectado, sino que además lo haga exclusivamente en respuesta a estímulos específicos determinados por los eventos paroxísticos de la epilepsia, en particular a los trenes de potencial de alta frecuencia que caracterizan a la espiga interictal. Estas tecnologías, serían plataformas inteligentes que hagan una liberación adecuada de los medicamentos para que prevengan de manera oportuna la ocurrencia de crisis convulsivas, pero limitando la cantidad de fármaco libre en diferentes tejidos sanos y reduciendo así la aparición de efectos secundarios.

## Capítulo 4. Liberación controlada de fármacos

---

*...Como no pude parar a morir,  
él amablemente se detuvo por mí;  
el carruaje nos sostenía sólo a nosotros  
y también a la inmortalidad...*

*Fragmento de "Because I could not stop for death" por Emily Dickinson, 1863*

---

### Fundamentos de la liberación controlada de fármacos

El *índice terapéutico* (IT) de un fármaco es la relación entre su dosis tóxica y su dosis terapéutica efectiva. La principal función de este marcador es medir la utilidad clínica del medicamento, cuanto menor es el valor del IT más seguro es. Varios compuestos farmacéuticamente activos, *i.e.* antiepilépticos, tienen un IT muy cercano a 1<sup>1,16,22</sup>, lo que significa que su *ventana terapéutica* es estrecha porque ligeros incrementos en la dosis pueden desencadenar efectos tóxicos en los pacientes<sup>23,24</sup>. Las tecnologías de liberación de fármacos están enfocadas en solucionar éste y otros problemas, como la preservación del principio activo, mediante el desarrollo de métodos que garanticen el transporte efectivo y oportuno de los compuestos farmacéuticos.

Estas tecnologías, llamadas *sistemas de liberación de fármacos* (DDS), pueden ser clasificadas de acuerdo con la cinética que siguen, tal como se muestra en la Figura 5. Los sistemas de liberación sostenida son principalmente métodos cuyo objetivo es facilitar la disolución y difusión del compuesto. Por otro lado, los sistemas de liberación controlada contienen además agentes inertes, biocompatibles y biodegradables que aíslan el principio activo de las condiciones fisiológicas que puedan degradarlo, de los tejidos que puedan absorberlo, y de otros factores que comprometan su IT<sup>24</sup>.

Los sistemas de liberación regulada, también llamada inteligente, son plataformas que, adicionalmente, permiten realizar la *entrega bajo demanda* del principio activo al tejido blanco.

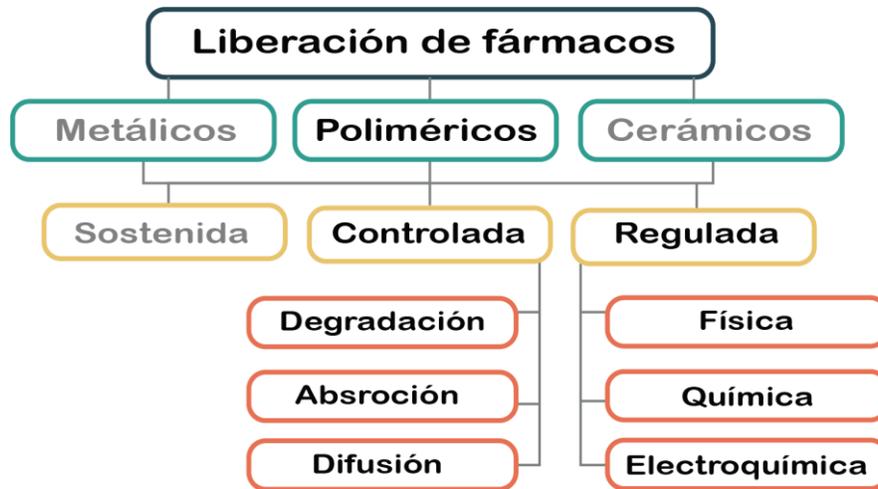


Figura 5 Clasificación de sistemas de liberación de fármacos.

Esto es, confinar el fármaco en una matriz y liberarla únicamente en momentos específicos, dictados por las condiciones fisiopatológicas de la enfermedad a tratar.

Los materiales poliméricos destacan sobre otras plataformas de DDS, como las cerámicas y metálicas, debido a que el tipo y la cinética de liberación del DDS pueden ser diseñados a partir de la modificación de parámetros en la síntesis del polímero para cumplir con las propiedades deseadas. Por ejemplo, la biodegradación de estos materiales puede lograrse fácilmente por hidrólisis y/o mecanismos enzimáticos utilizando diversos grupos funcionales<sup>24</sup>. Además, estos materiales prometen ser una opción económica debido a su fácil procesabilidad.

En DSS poliméricos predominan tres mecanismos de control: aquellos mediados por la absorción de un fluido que desplaza al fármaco, los dirigidos por procesos de difusión desde matrices o reservorios y aquellos controlados por la degradación superficial o masiva del vehículo polimérico<sup>24</sup>. Dependiendo del tipo de liberación deseada, se pueden diseñar materiales poliméricos que sigan determinados mecanismos. Generalmente se utilizan polímeros sintéticos inertes, como aquellos basados en etilen glicol-b-ácido láctico (PEGLA), hidroxietil metacrilato (PHEMA), N-vinil-2-pirrolidona (PNVP), etc. También se ha hecho uso de biopolímeros como el ácido hialurónico (HLA), quitosán y sulfatos de condroitina cuando es necesario aumentar la biocompatibilidad del sistema<sup>24-26</sup>.

En los DDS controlados por difusión se confina el principio activo dentro de una estructura polimérica, *i.e* una membrana permeable o semipermeable, en el que su transporte al exterior

se puede controlar con el tamaño de lo poro y con las propiedades químicas superficiales de la membrana. Otros factores importantes que afectan la cinética de liberación son las propiedades mecánicas y la *temperatura de transición vítrea* ( $T_g$ ). La *rigidez* estructural influye directamente en la integridad del material y es una propiedad macroscópica derivada del arreglo estructural de las cadenas poliméricas que conforman la matriz y de la  $T_g$  del material de la que está hecho, y por lo tanto también determina el tipo de mecanismos de difusión que ocurrirá en él<sup>24,26-28</sup>.

De lo anterior se puede concluir que la naturaleza de las unidades monoméricas de la matriz tiene un efecto importante sobre los mecanismos de difusión que predominen en la liberación del fármaco. Los materiales más estudiados para el desarrollo de éste tipo de sistemas incluyen polímeros sintéticos bioinertes, y biopolímeros<sup>24-26</sup>, sin embargo, una nueva generación de *materiales inteligentes* se ha consolidado recientemente para realizar la liberación bajo demanda de los principios activos. Esta liberación regulada consiste en el uso de estímulos físicos, químicos o electroquímicos, entre otros, para modificar la dinámica de liberación del principio activo.

## Sistemas de liberación estímulo–responsivos

Cuando un polímero es utilizado como contenedor de un fármaco, la liberación del principio activo se puede deber a distintos procesos de transferencia que están condicionados por las propiedades fisicoquímicas del sistema, y las propiedades químicas del polímero. Los sistemas de liberación estímulo-responsivos son matrices diseñadas para cambiar la dinámica y/o mecanismo de liberación en función de los estímulos fisiológicos determinados por la enfermedad a tratar o algún otro estímulo externo que se pueda aplicar selectivamente. Estos estímulos pueden ser cambios en el pH, la temperatura, perturbaciones eléctricas, campos magnéticos, radiación, fuerza iónica, ultrasonido, actividad enzimática, entre otros.

Los polielectrolitos son materiales muy utilizados en este tipo de aplicaciones debido a que poseen un pH que involucra procesos de ionización en la estructura polimérica. Esta ionización genera especies cargadas que son más hidrofílicas que las especies neutras promoviendo procesos de absorción. Además, la repulsión electrostática entre las especies cargadas tiene efectos sobre el tamaño del poro de la red polimérica modificando los mecanismos de difusión del fármaco a través de ella<sup>29</sup>. Este ejemplo demuestra claramente

como a partir de un cambio en el entorno del material pueden suceder alteraciones en las propiedades físicas y/o químicas del polímero que tienen efectos importantes sobre la dinámica de liberación.

También existe una clase de polímeros capaces de conducir electricidad intrínsecamente, discutidos a mayor profundidad en el capítulo 5. Estos polímeros han adquirido popularidad en aplicaciones biomédicas como biosensores puesto que pueden reaccionar a condiciones de pH o a la presencia de algunas moléculas mediante interacciones que modifican la estructura polimérica y cambian sus propiedades eléctricas<sup>30</sup>. El proceso inverso, modificar dichas interacciones a partir de estímulos eléctricos, es igualmente posible y de ahí ha surgido su estudio en el campo de liberación regulada de sustancias químicas.

## Liberación estímulo–responsiva de compuestos antiepilépticos

La liberación controlada de fármacos ha sido estudiada para enfermedades como cáncer de cerebro, mama, próstata, colon, afecciones renales y hepatitis, pero poco explorada para trastornos neurológicos como la epilepsia. Algunos de los trabajos más recientes sobre este tema involucran el desarrollo de materiales que puedan aumentar la disponibilidad de CAE's en tejido nervioso dirigiendo fármacos específicamente al SNC.

Montoto *et. al.* reportaron en 2017 la síntesis de vehículos lipídicos nanoestructurados para la liberación dirigida de carbamazepina (CBZ) al sistema nervioso central <sup>31</sup>. Chen y su grupo de trabajo reportaron, también en 2017, el desarrollo de microcápsulas esféricas y fibrilares de poliácido láctico-glicólico (PLGA) para liberación sostenida de lacosamida en un modelo in vitro de líquido cerebroespinal artificial<sup>32</sup>. En 2018, Zybina y colaboradores reportaron la síntesis de nanopartículas de PLGA para incrementar el transporte de CBZ en el cerebro<sup>33</sup>. Kaur *et. al.* reportaron en el mismo año nanopartículas de PLGA recubiertas con quitosán para un sistema intranasal de liberación de un análogo de la hormona TRH hacia el cerebro por rutas olfatorias y trigeminales<sup>34</sup>.

En los sistemas anteriormente descritos, el aumento en la actividad antiepiléptica de los fármacos es efecto de un transporte mejorado de los CAE al interior de la barrera hematoencefálica, sin embargo, se trata de sistemas que realizan una liberación constante del fármaco una vez que se encuentran en el tejido blanco y por lo tanto, no proveen protección

contra los efectos neurotóxicos de tales compuestos. La liberación *inteligente* ideal para prevenir dichos efectos implica la liberación bajo demanda del CAE, es decir, su entrega al tejido nervioso únicamente cuando es requerida su acción inhibitoria. En el caso de las epilepsias focales, ese momento sería durante la aparición de la espiga interictal. Algunos trabajos se han desarrollado con el fin de explorar el potencial de materiales electro-responsivos en la liberación de estos medicamentos como respuesta a las alteraciones bioeléctricas que ocurren durante una crisis convulsiva.

Wang y colaboradores reportaron, en 2016, la liberación de fenitoína utilizando nanopartículas de hidrogeles realizados a partir de PDMAEMA y 4-vinilbenceno sulfonato de sodio (NaSS) modificados con angiopep-2 (ANG) en modelos *in vitro* e *in vivo* de epilepsia tónico-clónica generalizada. Los autores encontraron que la aplicación del estímulo eléctrico asociado a la actividad paroxística inducida incrementó la capacidad de liberación de PHT en el medio extracelular<sup>35</sup>.

Müller *et. al.* 2016 presentaron un sistema de liberación de fosfenitoína basado en películas de polipirrol, demostrando que es posible ajustar linealmente la liberación de PHT en función del potencial eléctrico aplicado por el dispositivo a las películas<sup>36</sup>.

Desde el punto de vista sintético, el sistema propuesto por Müller *et. al.* presenta una limitación en cuanto a la síntesis de las películas, y es que la incorporación del fármaco en la matriz polimérica está fuertemente condicionada por su pKa<sup>37</sup>. Durante la síntesis de polímeros conductores, la acidez del medio de síntesis incrementa drásticamente lo que favorece la precipitación de cristales de compuestos débilmente ácidos, como la fenitoína, la carbamazepina y otros compuestos antiepilépticos de primera generación. Sin embargo, la capacidad que presentan los polímeros conductores de reaccionar ante estímulos eléctricos les convierte en atractivas propuestas para esta aplicación.

## Capítulo 5. Sistemas poliméricos electro-activos

*...Estaba pensando que hubo un momento en su condición epiléptica, poco antes del acto en sí, cuando de pronto en medio de la tristeza toda su agitación, dudas y preocupaciones, parecían un centelleo que culminaba en una gran calma, [...] pero esos momentos, esos destellos, eran una premonición de ese segundo en que la crisis empezaba. Ese segundo era, por supuesto, insoportable...*

*Fragmento de "The idiot" por Fyodor Dostoevsky, Rusia, 1868*

### Polímeros conductores electroactivos

Los polímeros conductores, tales como el polipirrol (PPy) y la polianilina (PAni), se caracterizan por poseer estructuras  $\pi$  conjugadas, ver Figura 6, que permiten la deslocalización de los átomos encontrados en el *orbital molecular ocupado de mayor energía* (HOMO) a través de su transición al *orbital molecular vacío de menor energía* (LUMO). Desde su descubrimiento estos materiales se han convertido en objeto de estudio para su aplicación en diversas áreas gracias a su fácil obtención mediante síntesis por oxidación química o electroquímica y por sus propiedades eléctricas, *switching* electroquímico, electrocromía, y en algunos casos, biocompatibilidad.

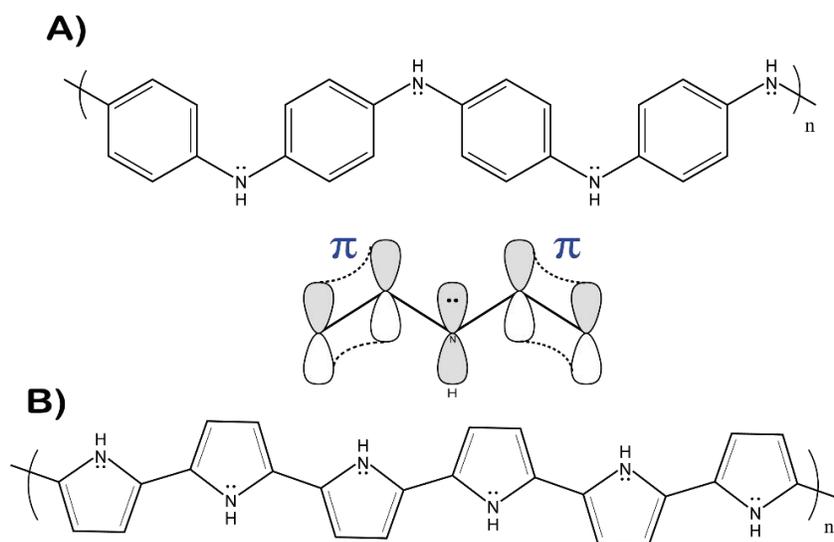


Figura 6 Estructura química de A) polianilina y B) polipirrol

La conducción eléctrica en el polipirrol y la polianilina involucra el desplazamiento de portadores de carga positivos (polarones) y/o negativos (electrones) por la cadena polimérica mediante transiciones HOMO→LUMO ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ) que generan la deslocalización de las estructuras  $\pi$  conjugadas. También se pueden presentar fenómenos de conducción iónica cuando un electrolito de carga opuesta (contraión) es utilizado durante su síntesis. La presencia del contraión ayuda a estabilizar las cargas introducidas a la cadena polimérica oxidada mediante interacciones electrostáticas, a este contraión suele llamársele dopante. Tradicionalmente se utilizan ácidos inorgánicos u orgánicos, como HCl y ácido *p*-toluensulfónico, para realizar el dopaje de polímeros conductores.

Las distintas aplicaciones a nivel industrial de estos polímeros incluyen el desarrollo de actuadores y sensores, membranas, estructuras anticorrosivas, celdas fotovoltaicas, recubrimientos antiestáticos, celdas de combustible, baterías orgánicas, OLEDs, y pantallas táctiles flexibles<sup>30</sup>. Las aplicaciones que se han estudiado en el área biomédica para algunos de estos materiales incluyen control de energía superficial, electrodos, sistemas de liberación, sensores moleculares, regeneración de tejidos, comunicación celular y músculos artificiales<sup>30,38</sup>.

## Propiedades electroquímicas de polianilina y polipirrol

En la Figura 6 se puede apreciar que, a diferencia de la estructura de bloques del PPy, la PAni tiene una estructura alternada de bloques bencénicos y átomos de nitrógeno. Por lo tanto, las propiedades de la polianilina no solo están condicionadas por el estado de oxidación del anillo aromático sino también por la protonación del heteroátomo. El estado de oxidación con mayor conductividad de PAni es la sal esmeraldina, cuya base consiste en la proporción 1:1 de monómeros aminados e iminados, ver Figura 7. Las propiedades electroquímicas de los CEP's, particularmente los potenciales de oxidación y reducción juegan un papel importante para su aplicación en sistemas de liberación de fármacos electro-responsivos pues establecen el potencial eléctrico al que debe ser sometido el polímero para que cambie su estado de oxidación en un proceso llamado switching electroquímico. Esta transición involucra en primer lugar el transporte de masa y carga desde la superficie del polímero seguido por transferencias de carga dentro de la red polimérica hacia el punto de contacto eléctrico y puede ser estudiada mediante técnicas electroquímicas como la voltamperometría cíclica.

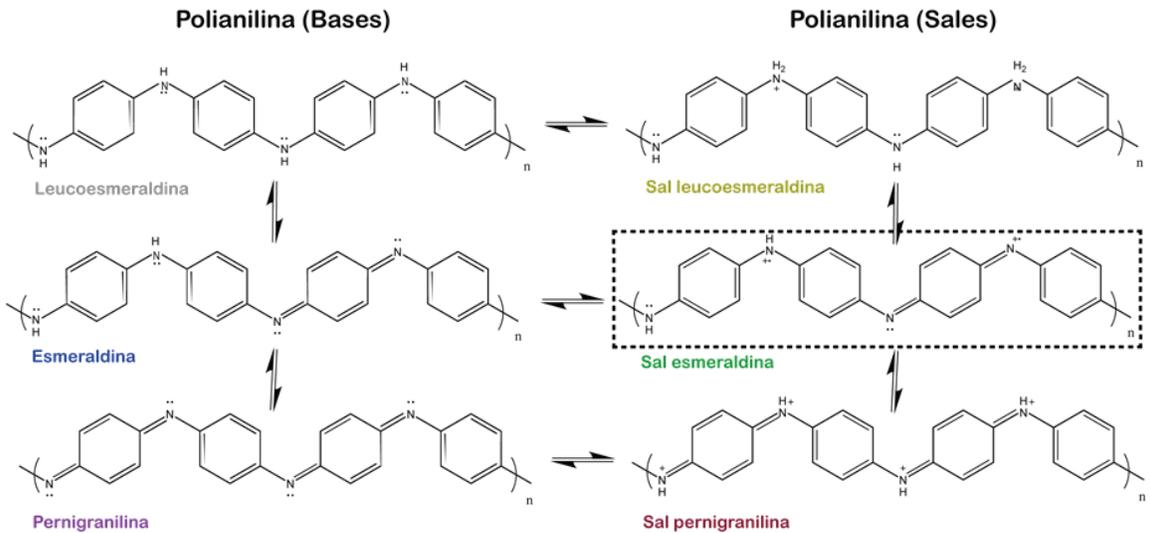


Figura 7 Estados de oxidación de la polianilina

En dicha técnica se aplica un barrido cíclico de potencial eléctrico a un electrodo inmerso en una solución analítica. Al hacerlo se promueve la reacción de reducción (u oxidación) del analito en la vecindad del electrodo lo que a su vez genera gradientes de concentración que dependen del potencial eléctrico aplicado. Con ayuda de un circuito externo se registra la intensidad de corriente generada y se grafica contra el potencial aplicado. Dicha corriente es una consecuencia directa de los procesos de transferencia de las especies (reducida y oxidada) y por lo tanto puede ser utilizada para encontrar el potencial eléctrico al que ocurre el cambio de estado de oxidación. El potencial de reducción, la velocidad de la reacción de reducción y los eventos moleculares que generan estas transiciones, son parámetros importantes en el diseño de materiales inteligentes y dependen esencialmente del dopante incorporado en el polímero y del medio en el que se encuentra el DSS<sup>39</sup>.

## Biomateriales con base en polímeros conductores

En el campo de tecnologías biomédicas, el polipirrol destaca gracias a sus propiedades de biocompatibilidad, mientras que la polianilina lo hace por sus propiedades eléctricas<sup>39</sup>. En la literatura se han reportado diferentes aplicaciones en DDS estímulo-responsivos con biomateriales sintetizados a partir de polímeros conductores, dentro los que se encuentran la liberación pH-responsiva de amoxicilina con hidrogeles de PAni/políácido acrílico (PAAc)<sup>40</sup> y

PAni/poliacrilamida(PAAM)<sup>41</sup> o la liberación electro-responsiva de risperidona probada con PPy/PAAM<sup>42</sup> y de doxorubicina con PPy/ poli(2-dimetilamino-etilmetacrilato)(PDMAEMA)<sup>43</sup>. También se ha reportado la síntesis de polímeros conductores en matrices híbridas de acrílicos o polisacáridos para aumentar la compatibilidad de los materiales basados en CEP's como PAni/Celulosa, PAni/Quitosán, PAni/Hidroxi-etil-celulosa, PAni/PAAc-polietilenglicol (PEG), PPy/Celulosa, PPy/Quitosán<sup>44-46</sup>.

El uso de comonómeros biocompatibles en la fabricación de biomateriales basados en polímeros intrínsecamente conductores tiene la finalidad de solucionar los problemas de procesamiento, afinidad biológica, y propiedades mecánicas, que presentan los CEP's derivado de su estructura  $\pi$  conjugada<sup>39,46</sup>. Particularmente, los polisacáridos y sus derivados poseen propiedades importantes de biocompatibilidad, además de poseer grupos hidroxilo y/o amino que pueden servir como agentes quelantes para una gran cantidad de moléculas<sup>27</sup>, *i.e.* fármacos. Dentro de los polisacáridos utilizados, el quitosán destaca por su fácil accesibilidad, y sus propiedades derivadas de su estructura aminada e hidroxilada<sup>24,25,28,45,47</sup>.

Otro polisacárido con propiedades similares al quitosán y de emergente interés en este tipo de aplicaciones es la inulina. La inulina está caracterizada por enlaces glucosídicos del tipo  $\beta(2 \rightarrow 1)$  fructosil-fructosa y es encontrado en la raíz de muchas plantas tuberosas como reservorio de energía. Desde su descubrimiento ha sido ampliamente utilizado en las industrias alimentaria y biomédica gracias a sus propiedades fisicoquímicas que le han convertido en un compuesto *generalmente reconocido como seguro*<sup>48-50</sup>. Las aplicaciones farmacéuticas que han sido estudiadas para este compuesto incluyen anhidrobiosis celular, estabilización de proteínas, insulina y liposomas, y liberación sostenida, dirigida y controlada de fármacos<sup>49</sup>. La preparación de biomateriales a partir de derivados de inulina se ha reportado por métodos de polimerización por radiación UV y más recientemente, por síntesis química vía radicales libres con aplicación en la liberación controlada de oxitocina, glutatión, fluorouracil y diflunisal<sup>51-53</sup>.

A pesar de los prometedores resultados obtenidos en estos trabajos, hasta la fecha no se ha reportado el desarrollo de materiales compuestos inulina-CEP's. Si bien es cierto que el polipirrol en sí mismo es un material biocompatible, una propuesta viable para incrementar la biocompatibilidad de las nanopartículas de PAni sería la síntesis de un biomaterial compuesto con base en inulina. Por esta razón se colaboró en la modificación química de inulina comercial para su posterior incorporación en el sistema descrito.

## Fundamento de síntesis de polímeros conductores

La síntesis de PAni y PPy se puede llevar a cabo mediante un mecanismo electroquímico, fotopolimerización, o polimerización química oxidativa. El último involucra la polimerización en cadena por reacciones de oxidación de los monómeros tal como se muestra en la Figura 8.

En la primera etapa el iniciador oxida la estructura aromática del monómero, generando intermediarios cargados. La segunda fase de la polimerización consiste en el acoplamiento de los radicales generados en la estructura oxidada. En el caso del polipirrol, Figura 8.A, el acoplamiento se hace en el carbono  $\alpha$  con respecto al heteroátomo, debido a que es la estructura resonante más estable, mientras que en la polianilina, Figura 8.B, el acoplamiento en posición *para*- garantiza mayor estabilidad electrostática al dímero. El tercer paso de la polimerización consiste en la reducción del dímero generado, lo que permite recuperar la aromaticidad del sistema. Los pasos anteriores se repiten, teóricamente, hasta que el monómero se agota. En el caso de la polianilina, la cadena polimérica una vez completa puede seguirse oxidando para dar lugar a los distintos estados de oxidación ilustrados en la Figura 7.

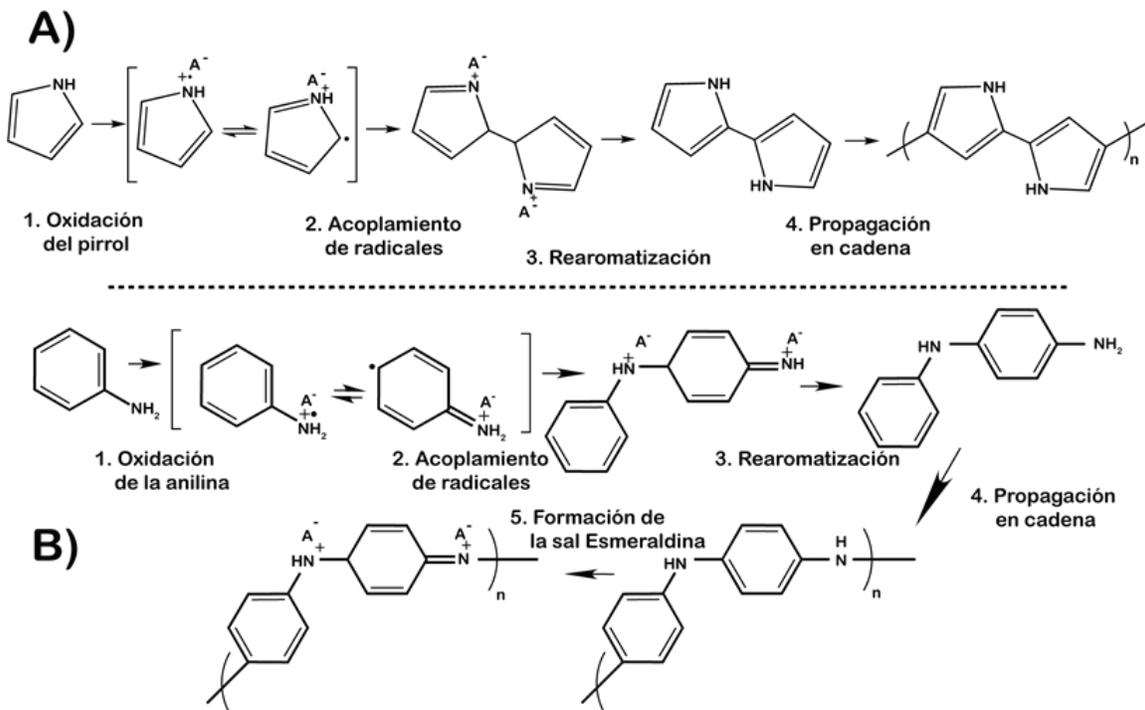


Figura 8 Mecanismo de síntesis químico oxidativo de A) polipirrol y B) polianilina.

La polimerización por oxidación química en solución destaca sobre el resto de las técnicas, por ser un sistema simple, fácilmente escalable, y económico. Sin embargo, requiere el uso de solventes altamente tóxicos y nocivos para el ambiente y el ser humano, ya que los CEP's no son solubles en agua<sup>30</sup>. La polianilina es hidrofóbica debido a la componente aromática en su estructura mientras que el polipirrol, debido a la polarización inducida en el ciclo por el heteroátomo, es solo parcialmente hidrofílico<sup>39</sup>. Además, esta poca solubilidad de los polímeros conductores vuelve complicado su procesamiento y ha limitado su estudio como biomateriales.

Diferentes grupos de estudio se han centrado en diseñar polímeros conductores solubles o dispersables en sistemas acuosos para solucionar los problemas de síntesis y procesabilidad. Se han realizado modificaciones químicas de los monómeros para añadir grupos funcionales hidrofílicos a su estructura, sintetizado copolímeros con compuestos hidrosolubles, y desarrollado técnicas de polimerización en emulsión<sup>54-57</sup>.

En 2013, Li-Ping y colaboradores propusieron por primera vez una técnica de síntesis química oxidativa de nano cápsulas de PANi y PPy por *miniemulsión* de donde obtuvieron dispersiones coloidales con alta estabilidad a temperatura ambiente<sup>58</sup>. A diferencia de las técnicas de emulsión tradicionales, el tensioactivo es utilizado en concentraciones menores a la concentración micelar crítica (CMC) por lo que no se forman micelas ni hay procesos de difusión del monómero. En su lugar, la polimerización toma lugar en la superficie de las gotas originales estabilizadas por la aplicación de fuerzas de alta cizalla.

## Capítulo 6. Síntesis de polímeros electroactivos

---

*... Ninguno de ustedes, sospecha siquiera lo sentimos los epilépticos un segundo previo a la crisis, se siente lleno de armonía entre uno mismo y el mundo, y el sentimiento es tan fuerte y dulce que por tal dicha uno entregaría diez años de vida, incluso quizá, toda su vida...*

*Fragmento de "The idiot" por Fyodor Dostoevsky, Rusia, 1868*

---

### Síntesis química oxidativa de polianilina y polipirrol

Los monómeros anilina (Ani), pirrol (Py) fueron adquiridos en Sigma Aldrich®. Se utilizó persulfato de amonio (APS) de Jalmeck como iniciador, y dodecil sulfato de sodio (SDS) de Golden Bell® como tensioactivo e inulina como con estabilizador para la síntesis de polianilina y polipirrol.

La polimerización se llevó a cabo mediante una reacción oxidativa en miniemulsión directa tal como se esquematiza en la Figura 9. Se prepararon por separado la fase continua (SDS 3.2 g L<sup>-1</sup>) y la fase dispersa (Ani o PPy 95.33% v/v) en tolueno. Para formar la emulsión se mezclaron ambas fases y se mantuvieron en agitación magnética por una hora para su posterior tratamiento con una punta ultrasónica Hielscher up200ht. Se añadió Inulina (66.6 g L<sup>-1</sup>) como co-estabilizador y se dejó homogeneizar. Finalmente, se añadió gota a gota el APS (711.5 g L<sup>-1</sup>) para iniciar la polimerización. La reacción se mantuvo por 20 horas en un baño de hielo con agitación magnética a 700 rpm. Los polímeros obtenidos fueron precipitados por centrifugación y lavados con agua destilada tres veces. A este primer set de materiales se les referirá como muestras control. Un segundo set de polímeros se sintetizó añadiendo fenitoína, 20 µg mL<sup>-1</sup>, a la fase orgánica a las cuáles se les referirá como PAni:PHT y PPy:PHT respectivamente.

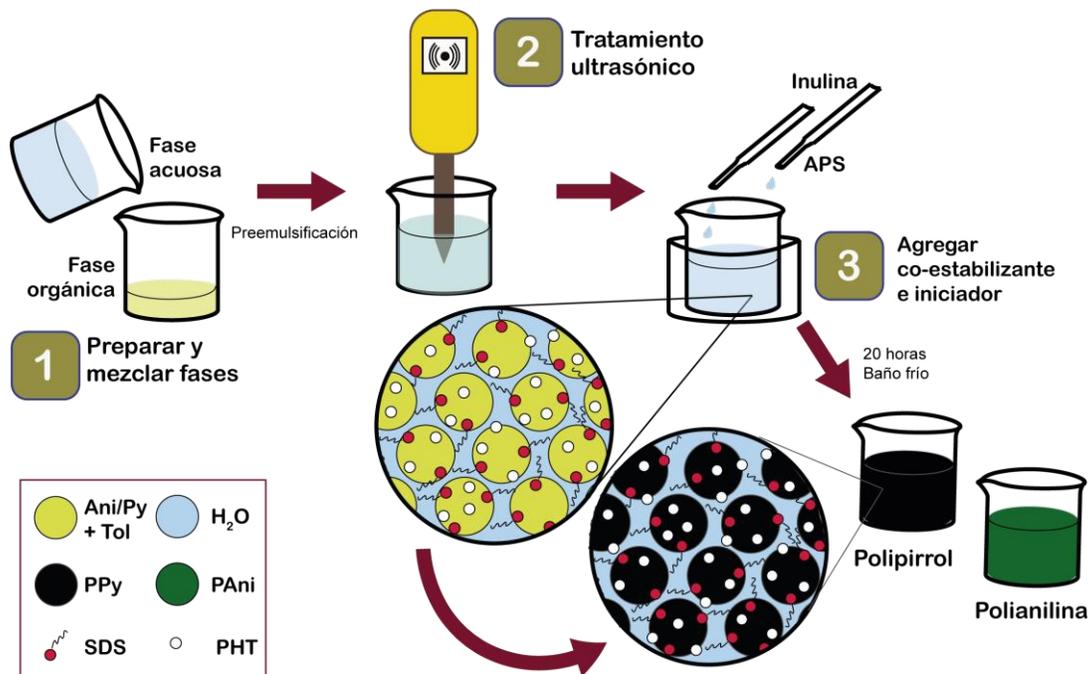


Figura 9 Sistema de síntesis química en miniemulsión de polianilina y polipirrol esquematizada.

## Caracterización de nanopartículas electroactivas

### Análisis termogravimétrico

Se realizó un análisis termogravimétrico (TGA) y termogravimétrico diferencial (DTGA) a muestras en polvo de las nanopartículas previamente secadas a presión reducida, en un equipo Star<sup>®</sup> SW 13.00 de Mettler Toledo con una tasa de calentamiento de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  recorriendo un intervalo de  $30\text{-}800^{\circ}\text{C}$  utilizando crisoles de alúmina como referencia.

En la Figura 10.A se muestra el perfil TGA obtenido de las nanopartículas de polianilina sintetizadas en ausencia y presencia de fenitoína en la fase orgánica. Después de la pérdida de humedad, ambos perfiles muestran los dos procesos de descomposición típicamente reportados en la literatura para la sal esmeraldina, correspondientes con la pérdida del dopante y la posterior descomposición de la cadena polimérica. Sin embargo, es posible observar entre ellos una diferencia de  $10^{\circ}\text{C}$  en la posición del primer evento (de  $170^{\circ}\text{C}$  para PAni a  $180^{\circ}\text{C}$  para PAni:PHT). Este corrimiento fue atribuido a diferencias en la estructura del dopante entre el polímero sintetizado en presencia del fármaco y el control, en congruencia con los reportes de la literatura acerca de la influencia del dopante en la estabilidad térmica de la polianilina<sup>59-61</sup>

Estas diferencias podrían ser ocasionadas por la presencia de la forma ionizada del fármaco en la fase orgánica y su posterior incorporación como contraíón mientras que cuando es sintetizado en ausencia de fenitoína, el único contraíón que oxida la estructura polimérica sería el generado por el mismo iniciador. Esto explicaría también que no haya diferencias significativas en la temperatura de descomposición de la cadena polimérica, encontrada en 276°C.

En el caso del polipirrol, cuyo perfil se muestra en la Figura 10.B, se puede apreciar que el proceso de descomposición de la cadena polimérica ocurre simultáneamente a un primer proceso correspondiente a la pérdida del agente dopante, este comportamiento ha sido previamente reportado en la literatura para muestras de polipirrol dopados con diferentes contraíones<sup>62-64</sup>, En la muestra PPy:PHT, la pérdida del dopante y la descomposición de la cadena polimérica ocurren en 190°C y 270°C respectivamente, mientras que en su control ocurren en 210°C y 260°C. El corrimiento en la posición del primer evento también fue atribuido a la naturaleza de la estructura dopada de PPy, por otro lado, el corrimiento en la temperatura de degradación fue considerado como un efecto de la superposición que tiene este evento con el primero, Además la aparición de un tercer hombro en 135°C, asociado a la temperatura de degradación de la fenitoína, sugiere que una porción del fármaco utilizado permanece sin reaccionar con la cadena polimérica. En cambio, los cambios de pH generados durante la polimerización podrían haber promovido la cristalización de fenitoína que quedaría encapsulada dentro de la matriz polimérica.

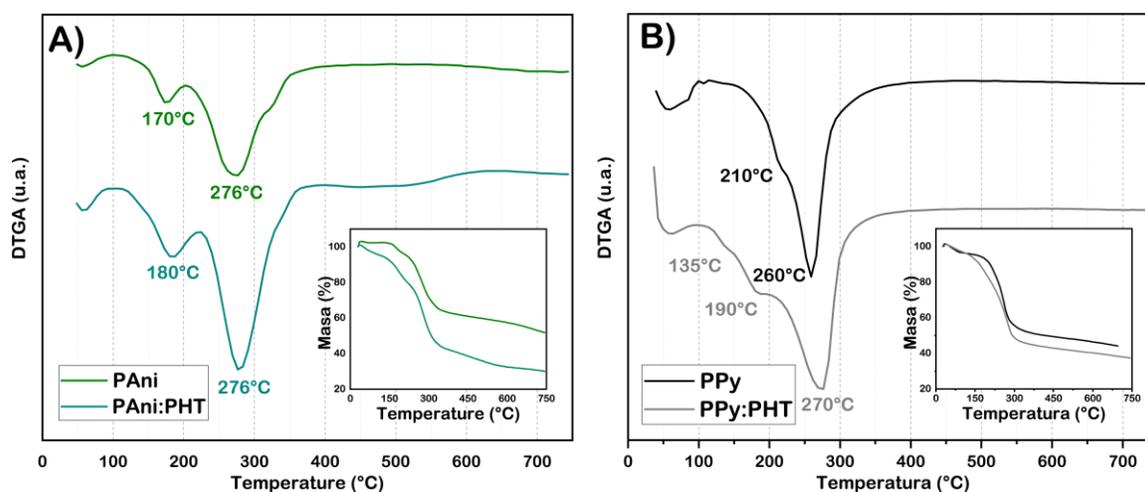


Figura 10 Análisis TGA y DTGA de A) polianilina y B) polipirrol.

## Espectroscopía Ultravioleta-Visible

Las diferencias en la estructura del dopante de los CEP's sintetizados con y sin fenitoína fueron confirmadas con espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis). Para ello, se prepararon diluciones 1 wt% de los polímeros coloidales sintetizados. Se midió el espectro UV-Vis de dichos polímeros con un espectrofotómetro 1600PC de la marca VWR en un intervalo de 190 a 1000 nm utilizando celdas de cuarzo.

En la Figura 11.A. se muestran los espectros obtenidos de la polianilina. Para la muestra control se encontraron tres bandas de absorción, en 360 nm, 430 nm y 855 nm, cuyo perfil corresponde con el usualmente reportado para la sal esmeraldina<sup>30,65,66</sup>. La primera banda fue asociada a la resonancia de la porción bencénica, durante la cual los electrones se deslocalizan mediante transiciones  $\pi - \pi^*$ . Por otro lado, las bandas en 430 y 855 nm fueron atribuidas a la porción quinoidea en la estructura, mientras la primera es debida a la transferencia de carga ocasionada por la deslocalización de los polarones que estabiliza la estructura quinoidea protonada, la última es consecuencia de la resonancia intrínseca de las estructuras quinoideas no protonadas. También es posible observar que la adición de fenitoína al polímero genera un corrimiento hacia el violeta en las bandas de absorción UV-Vis, de 430 nm a 416 nm y de 360 a 352 nm. Este corrimiento indica que la muestra de PAni sintetizada en presencia de fenitoína requiere mayor energía para llevar a cabo las transiciones electrónicas previamente mencionadas que la muestra control y, por consiguiente, que la naturaleza del contraión de la sal esmeraldina es distinta en ambas muestras.

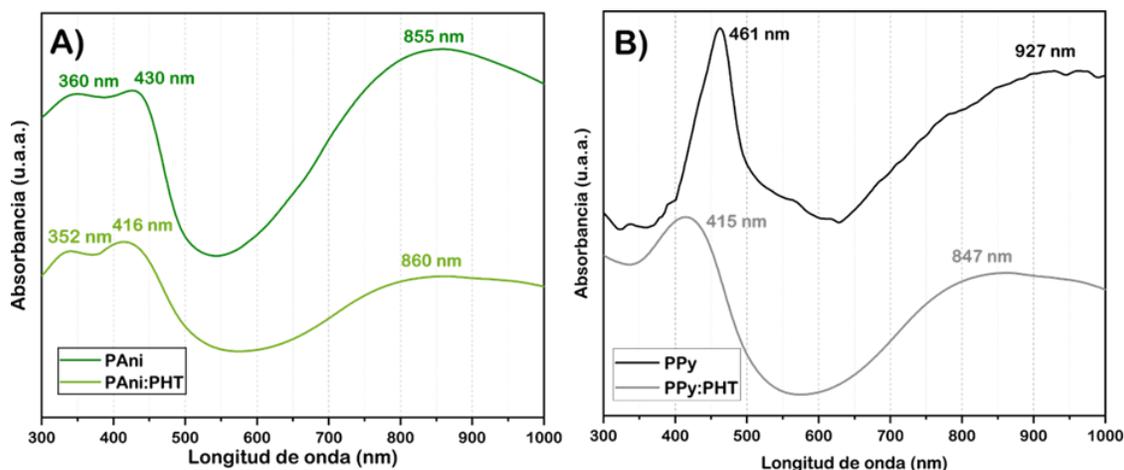


Figura 11 Espectroscopía electrónica UV-Vis de A) polianilina y B) polipirrol.

Un fenómeno similar ocurre en los espectros de las dispersiones de nanopartículas de polipirrol, mostrados en la Figura 11.B. En el espectro de la muestra control se aprecia la banda centrada en 461 nm característica de la resonancia de la estructura aromática pirrólica y la banda en 927 nm asociada a la deslocalización de los portadores de carga <sup>30,65,67</sup>. Dichas bandas sufren un corrimiento hacia dominios más energéticos cuando el polímero es sintetizado en presencia del fármaco, de 461 nm a 415 nm y de 927 a 847 nm.

El corrimiento hacia el violeta de las bandas de absorción de los polímeros conductores sintetizados con fenitoína soporta la hipótesis de que el fármaco se incorpora como contraión a la cadena polimérica pues son resultado directo de los cambios realizados la estructura electrónica de los materiales. Además, los trabajos encontrados en la literatura en referencia al uso de contraiones orgánicos, tales como los ácidos *p*-toluensulfónico, canforsulfónico y ácido dodecilbensulfónico, fítico, acético y oxálico, como dopantes de CEP's usualmente reportan espectros cuyas bandas de absorción se encuentran en longitudes de onda menores a las obtenidas con dopantes inorgánicos<sup>37,66-68</sup>.

## Capítulo 7. Preparación de películas de inulina modificada

... Parecía que Dios hubiera arrojado una capa oscura sobre su cabeza y luchó dentro ella empujando los pliegues de terciopelo, agitando sus brazos y piernas en el aire hasta que el sol se apiadó, -¿De dónde, por todos los cielos- se preguntó Toby -viene este sofocante manto de sueño?-...

Fragmento de "Animal triste" por Monika Maron, Alemania, 1996

### Modificación química de la inulina

La inulina fue modificada, para su posterior polimerización, añadiendo un grupo acrilato a su estructura mediante una esterificación por alcoholisis de las unidades fructosídicas de acuerdo con la ruta propuesta en la Figura 12. Para esto se adquirió un prebiótico de inulina de agave de la empresa Vaserco S. de R. L. de C. V. El ácido acrílico, cloruro de oxalilo, y la 4-dimetil-amino-piridina (DMAP), fueron adquiridos en Sigma Aldrich®.

El cloruro de oxalilo se añadió a una solución 22.34% v/v de ácido acrílico en piridina anhidra y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Posteriormente se añadieron el DMAP y la inulina en proporción de masa 1:100 y se mantuvo la reacción bajo agitación a temperatura ambiente por 16 horas.

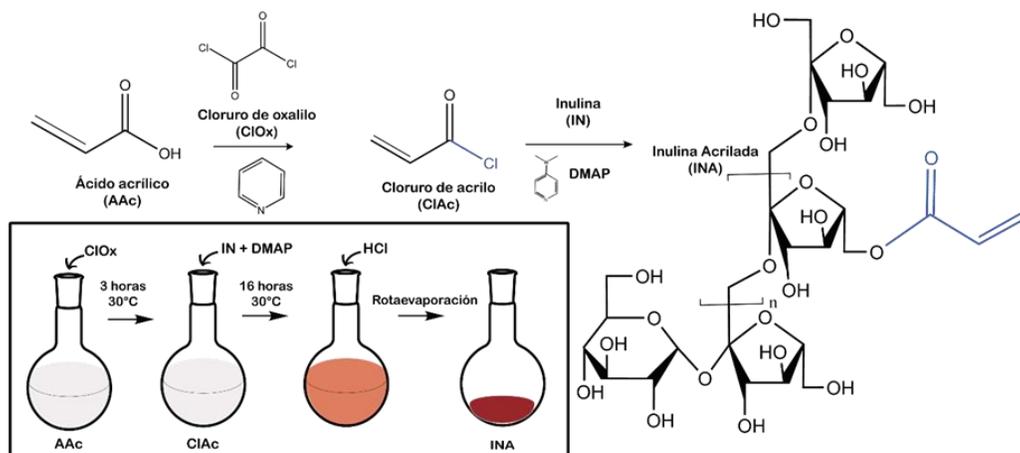


Figura 12 Propuesta de modificación química de la inulina por adición de grupo acrilato.

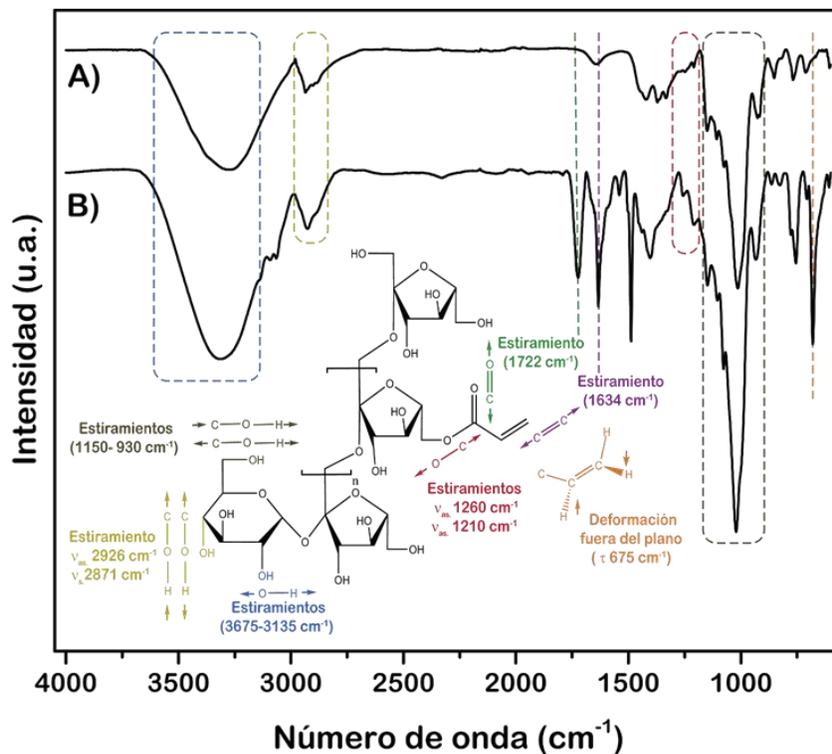
# Caracterización de inulina modificada

## Espectroscopía vibracional

Se analizó la inulina modificada con espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier mediante la técnica de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) en un espectroscopio Frontier de Perkin-Elmer utilizando un cristal de seleniuro de cadmio recubierto con diamante.

Tal como se muestra en la Figura 13, las bandas asociadas a las unidades fructosa y glucosa se preservaron después de haber realizado la modificación del polisacárido. En particular, se muestra la conservación de los grupos hidroxilo en la amplia banda entre 3675 y 3135  $\text{cm}^{-1}$  y en las bandas 1150, 1105, 1078, 1030 y 930  $\text{cm}^{-1}$ . Por otra parte, las bandas en 2926 y 2871  $\text{cm}^{-1}$  corresponden específicamente con los estiramientos asimétricos y simétricos de los grupos hidroxilo unidos a la cadena cíclica saturada de la unidad glucosídica. Sin embargo, la presencia de bandas en el espectro de la inulina modificada que no se encuentran en el espectro de la inulina nativa indican un cambio en la estructura química del polisacárido. Las bandas anteriormente mencionadas fueron atribuidas a la adición de un éster insaturado, asociando las señales en 1722, 1260 y 1210  $\text{cm}^{-1}$  a los estiramientos C=O y C-O del carbonilo, mientras que las de 1634 y 675  $\text{cm}^{-1}$  se relacionaron con modos de tensión y deformación fuera del plano del enlace C=C.

La aparición de estas bandas ya ha sido reportada en la literatura. La adición de grupos acrílicos ha sido propuesta en varias ocasiones por Kinget y su grupo de trabajo<sup>69-71</sup> mediante una transesterificación con glicidil metacrilato catalizada por DMAP. Los resultados de H-NMR y C-NMR realizados por Vervoort *et. al.* al compuesto obtenido confirman la incorporación del grupo metacrilato a la estructura del polímero<sup>70</sup>. El estudio sobre mecanismo de la reacción sugiere la formación de una sal de piridinio como intermediario, por acción del catalizador nucleofílico, que reacciona principalmente con el grupo hidroxilo ubicado en el carbono C-6 del anillo de fructuosa debido a que es más ácido y presenta menor impedimento estérico que aquellos que están unidos directamente al ciclo fructosídico<sup>70</sup>. Esta metodología fue replicada por Castelli y sus colaboradores en 2008, que adicionalmente reportaron la caracterización por FTIR de la inulina metacrilada atribuyendo las bandas que encontraron en 1737 y 1290  $\text{cm}^{-1}$  al éster metacrílico<sup>51</sup>.



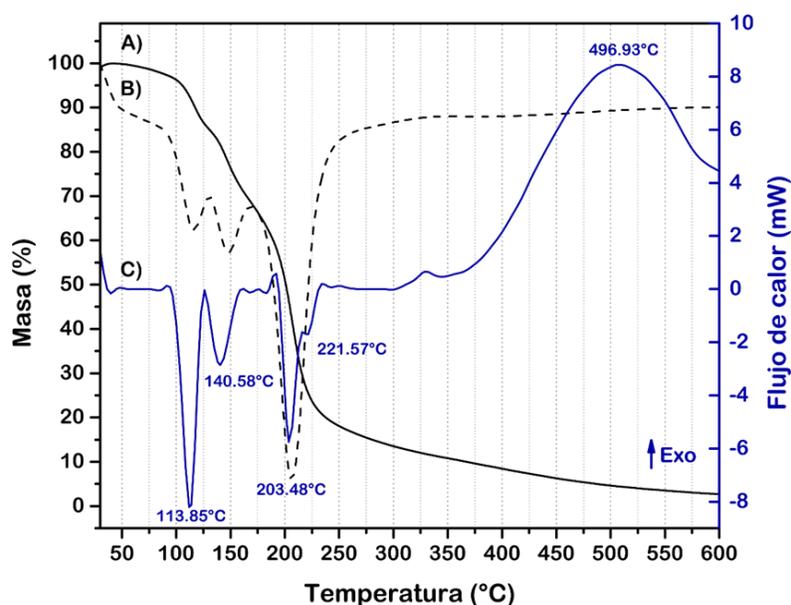
**Figura 13** Espectros FTIR-ATR de A) inulina y B) inulina modificada. Resolución: 1 cm<sup>-1</sup> Muestreo: 12 acumulaciones por punto.

No obstante, la reacción de transesterificación utilizada en los trabajos previamente mencionados es fácilmente reversible debido a que la inulina metacrilada y el glicidol, formado como subproducto, pueden reaccionar de la misma manera para dar lugar a los compuestos de partida. Por otro lado, la síntesis de ésteres por alcoholisis con halogenuros de acilo, como la aquí propuesta, no presenta este inconveniente. Un estudio más preciso de la inulina modificada, utilizando resonancia magnética nuclear, que no hace parte de este trabajo, confirmó la presencia del grupo acrilato.

### Análisis térmico diferencial

Se realizó un análisis termogravimétrico (TGA) y por calorimetría diferencial de barrido (DSC) con una tasa de calentamiento de 10°C min<sup>-1</sup> recorriendo un intervalo de 30-600 °C utilizando crisoles de alúmina como referencia.

La curva de TGA y la de su primera derivada, mostradas en la Figura 14, muestran tres procesos consecutivos de pérdida dentro del rango de 80°C a 373°C, cuyos valores máximos se encuentran en 113.8°C, 149.5°C, y 203.5°C. Estos eventos fueron correlacionados con los eventos endotérmicos que se muestran en la curva DSC en el rango entre 75°C y 450°C. Los primeros dos eventos, con señal DSC en 113.8°C y 140.5°C, corresponden con la evaporación de compuestos residuales de la reacción de modificación de la inulina mientras que el de 203.4°C fue atribuido al proceso de descomposición del compuesto.



**Figura 14** Análisis térmico diferencial de inulina modificada. A) Termogravimetría, B) Primer deriva de la termogravimetría y C) Calorimetría diferencial de barrido.

El evento endotérmico de baja intensidad alrededor de 167°C corresponde con el reportado por Leone *et. al.* atribuido a una reducción en la cristalinidad que ocurre en la inulina anhidra, los autores confirmaron esta transición haciendo uso de difracción de rayos X de muestras deshidratadas de inulina después de recibir un tratamiento térmico<sup>72</sup>.

La estabilidad térmica de la inulina ya ha sido estudiada para muestras obtenidas de diferentes fuentes como la chicoria, papa de Jerusalén y diferentes tipos de agave, habiendo encontrado temperaturas de descomposición dentro del intervalo de 200°C a 350°C. Este proceso de descomposición involucra la ruptura de los enlaces  $\beta(2 \rightarrow 1)$  fructosil-fructosa para formar oligosacáridos anhidros. Este último evento presenta un hombro en 221.5°C relacionado con una disminución en la tasa de descomposición térmica de la curva TGA. Adicionalmente se

encontraron un proceso endotérmico en 167.63°C y dos exotérmicos en 329°C y 496.93°C durante los cuáles no se aprecia pérdida de masa. En la literatura es común encontrar un aumento o disminución en la pendiente de pérdida de masa durante el proceso de descomposición debido a que pueden existir moléculas de inulina entrecruzadas entre sí y, en consecuencia, con ligeras variaciones en la temperatura de degradación. Este fenómeno también se puede apreciar en la curva DSC con la aparición de un hombro en la señal endotérmica asociada a la descomposición<sup>72-74</sup>.

Estos reportes respaldan los resultados del análisis térmico diferencial obtenido para la inulina modificada en este trabajo. Al tener un grupo acrilato en su estructura, puede ser más probable que forme estructuras entrecruzadas durante el tratamiento térmico en comparación a la inulina nativa, tal como reportaron Chiu, Hsu & Lin en 2001 para muestras de inulina metacrilada. En su estudio, los autores confirmaron que al aumentar el grado de sustitución aumenta también el grado de entrecruzamiento analizando los perfiles termogravimétricos, particularmente esta disminución en la tasa de descomposición, y comparando con los resultados obtenidos de pruebas de compresión mecánica realizadas a las mismas muestras<sup>75</sup>. Los eventos exotérmicos que siguen a la descomposición fueron atribuidos a un evento de caramelización en 329°C y su posterior pirólisis en 496.93°C de acuerdo con los resultados reportados por Leone *et. al.* quienes encontraron eventos térmicos similares y confirmaron la producción de CO y CO<sub>2</sub> como residuo de estos procesos mediante la técnica de análisis de gas mejorado<sup>72</sup>.

La inulina acrilada fue utilizada como monómero en una reacción de radicales libres iniciada por APS a 50°C. Después de 12 horas de polimerización se utilizó la sonopunta para dispersar 1.1 mg de nanopartículas conductoras previamente secadas a temperatura ambiente y presión reducida. Las dispersiones INA/PAni e INA/PPy fueron utilizadas para preparar películas por deposición y evaporación de solvente, sin embargo, no fue posible realizar la caracterización de las películas debido a la pandemia COVID 19.

*...”Así paso mi vida, tamizando y tratando de separar lo que es real de lo que he soñado [...] En tiempo real, la oscuridad dura probablemente unos minutos, pero en tiempo fisiológico, puede alargarse bastante ...*

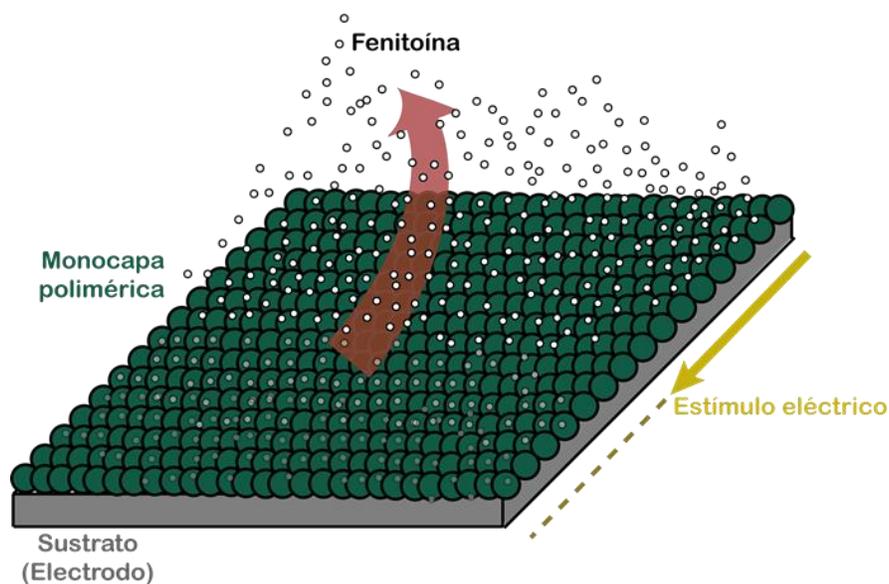
*Fragmento de “Lying” por Lauren Slater, México, 2000*

---

### Sistema electroquímico modelado

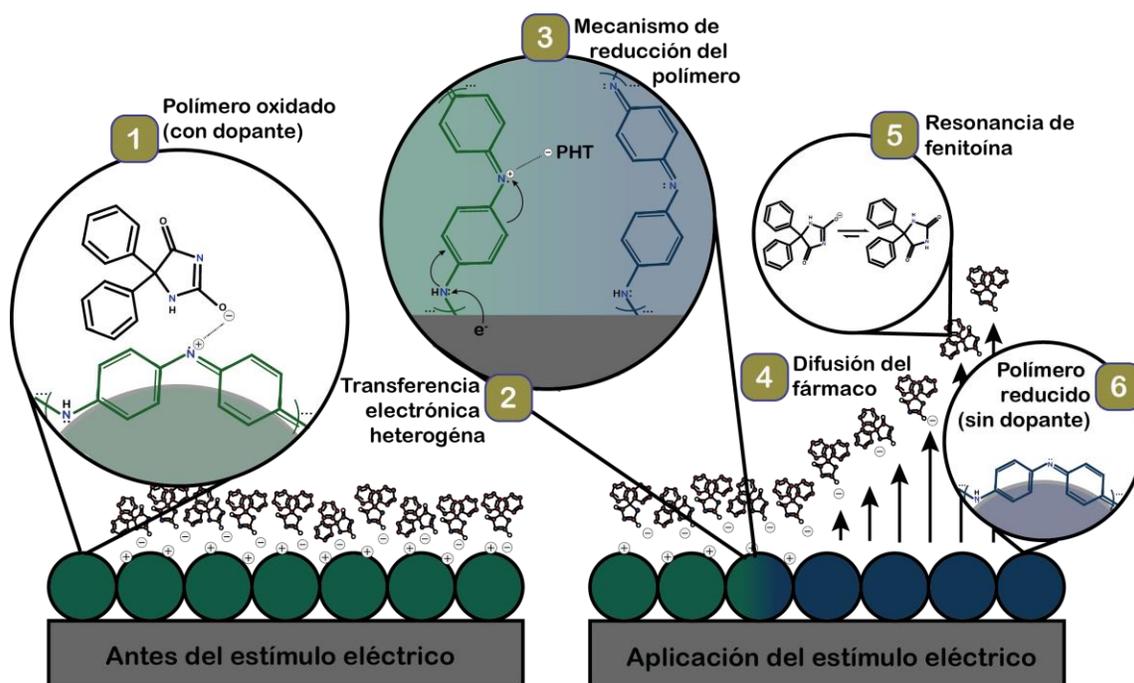
Se desarrolló un modelo teórico para utilizar como herramienta en el posterior estudio de un sistema de liberación de fármacos electro-responsivo basado en las nanopartículas PANi:PHT y PPY:PHT. Dicho modelo se realizó a partir de consideraciones derivadas del esquema planteado en la Figura 15. Esta propuesta consta de una película de nanopartículas electroactivas (PANi o PPy) depositadas sobre un sustrato conductor plano. En este contexto, puede pensarse en el dispositivo como un electrodo modificado con nanopartículas poliméricas que será sometido a un estímulo eléctrico en un medio electrolítico (el medio neuronal).

---



**Figura 15** Esquema de liberación electroquímica de fenitoína adsorbida sobre una monocapa polimérica electroactiva.

El fundamento electroquímico del control sobre la liberación de fenitoína, mostrado en la Figura 16, radica en los eventos desencadenados en la interfase electrodo-polímero al modificar el nivel energético del sustrato mediante la aplicación de una perturbación eléctrica. Como consecuencia, ocurren reacciones heterogéneas de reducción u oxidación entre las nanopartículas depositadas y el electrodo. Las transferencias electrónicas que dan lugar a dichas reacciones equilibran la diferencia de energía interfacial y modifican la distribución electrónica del polímero. En un proceso reductivo, los electrones son transferidos del electrodo al punto de contacto de la monocapa polimérica y se propagan al resto de la cadena mediante mecanismos de deslocalización y re-aromatización de las unidades monoméricas. De este modo, los portadores de carga (polarones) son compensados y la atracción electrostática del fármaco hacia el polímero desaparece como resultado de la reacción electroquímica generada. A medida que el polímero adquiere una carga neutra, la concentración de fármaco libre en la vecindad del electrodo aumenta. Finalmente, el gradiente de concentración de fenitoína promoverá la difusión de ésta hacia el medio.



**Figura 16** Eventos moleculares involucrados en la liberación electroquímica de fenitoína desde una monocapa polimérica electroactiva.

El modelo presentado en este trabajo no considera otros mecanismos de transferencia de masa como migración y convección, pues las condiciones del medio neuronal justifican suponer que estos mecanismos no tienen una contribución importante al tratarse de un medio hidrostático y con una concentración elevada de sales inorgánicas que funcionan como electrolitos soporte<sup>36</sup>. Tampoco son considerados las posibles reacciones electroquímicas generadas sobre el fármaco.

Las consideraciones restantes con respecto a la difusión del fármaco tienen que ver con la propagación del campo eléctrico y con la difusión del fármaco libre a través de la matriz polimérica. La primera determina el potencial eléctrico en cada punto de la película y por lo tanto la cinética de desadsorción del fármaco en forma de dopante, mientras que la segunda se relaciona con la cinética que seguirá el fármaco libre en su camino hacia el medio neuronal a través de la red del polímero. En este trabajo se plantea el modelo teórico de una monocapa uniforme de nanopartículas con un porcentaje de cobertura de la película suficiente para despreciar estos fenómenos. Debido al espesor de la monocapa se asumió que las cinéticas de desadsorción y difusión son lo suficientemente rápidas para ser sustituidas por únicamente la cinética de la reacción de reducción en la superficie de las nanopartículas.

## Modelo matemático

El modelo difusional de la electro-liberación del sistema planteado puede ser descrito por las leyes de Fick. Los electrodos modificados con arreglos de nanopartículas electroactivas suelen simularse bajo modelos bidimensionales cuando el porcentaje de cobertura del electrodo es menor al 30%. Sin embargo, cuando la cobertura de las nanopartículas es superior, como aquí se plantea, el sistema puede simularse tal como si se trataran de un macroelectrodo sin perder exactitud en el resultado<sup>76,77</sup>. Por esta razón el modelo fue simplificado a una dimensión espacial gracias a la simetría del campo de difusión impuesta por las características geométricas del sustrato de la película.

$$j = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad \text{Ec. 1}$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad \text{Ec. 2}$$

De acuerdo con la primera ley de Fick (Ec. 1) el flujo  $\mathbf{j}$  de fenitoína a través de un punto es proporcional al gradiente de concentración, donde  $\mathbf{D}$  y  $\mathbf{c}$  son el coeficiente de difusión y la concentración de la especie. La segunda ley de Fick (Ec. 2) describe la relación entre el cambio de concentración de las especies en el tiempo y el gradiente de concentración.

$$c(x, 0) = 0 \quad \text{Ec. 3}$$

La condición inicial requerida para resolver la segunda ley de Fick (Ec. 3) corresponde con la concentración de  $\text{PHT}^-$  en el medio al momento que inicia la aplicación del estímulo. En el esquema planteado, la especie ionizada  $\text{PHT}^-$  estará inicialmente unida por fuerzas electrostáticas a la superficie de la película, por lo que la concentración inicial en el medio es cero.

Las condiciones de frontera requeridas corresponden con las concentraciones en los bordes del sistema, es decir, la vecindad del electrodo y el extremo más distante a éste. Un criterio limitante para la ésta última es el ancho máximo de la capa de difusión creada durante la duración del estímulo. Este modelo supone que la distancia entre ambos bordes es lo suficientemente grande en comparación a la capa de difusión debido a las dimensiones de la película, y por lo tanto la concentración de fármaco en el extremo final,  $\mathbf{x}_{\text{máx}}$ , será siempre igual a la concentración inicial en ese punto (Ec. 4).

$$c(x_{\text{máx}}, t) = 0 \quad \text{Ec. 4}$$

La condición de frontera cerca del electrodo, en  $\mathbf{x}_0$ , se relaciona con la cinética de electrogeneración de fenitoína libre. Y por lo tanto es una función del potencial eléctrico aplicado gobernada por la reacción de reducción del polímero (Ec. 5 y Ec. 6 ).



Existen diferentes modelos para la cinética de reacción en el electrodo dependiendo de si la reacción es reversible o no. Este modelo considera que cada unidad monomérica dopada sigue una cinética de reacción finita de acuerdo con la teoría de Butler-Volmer (Ec. 7) donde los parámetros adimensionales  $\mathbf{k}_0$  y  $\mathbf{a}$  son el coeficiente de transferencia de carga y el factor de simetría de la reacción. Un resumen del modelo propuesto se muestra en la Figura 17, donde  $\mathbf{f}(\mathbf{E})$  corresponde con el modelo de Butler-Volmer (Ec. 7).

$$c(\mathbf{0}, t) = 1 + k_0 \left[ c_A(\mathbf{0}, t) e^{-\alpha F(E-E_0)/RT} \right] \left[ 1 + e^{-F(E-E_0)/RT} \right] \quad \text{Ec. 7}$$

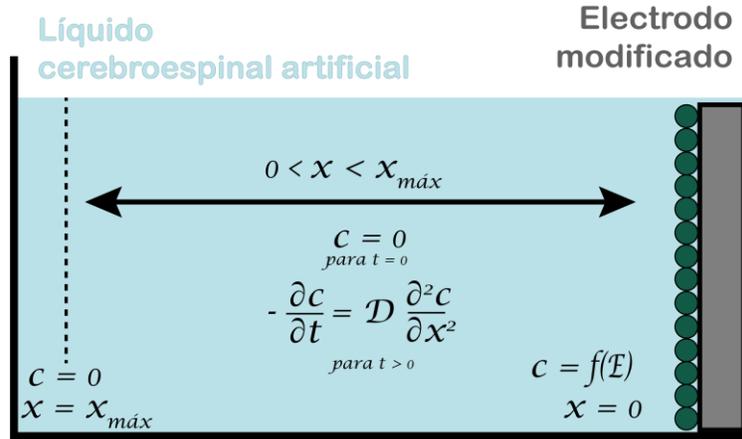


Figura 17 Modelo de liberación de fenitoína con condiciones de frontera. Modificado de Compton, 2014.

## Implementación del modelo: Voltamperometría cíclica

La voltamperometría cíclica es una prueba electroquímica en la que la perturbación eléctrica aplicada al electrodo es un barrido lineal en el tiempo de potencial eléctrico desde un potencial de inicio  $\mathbf{E}_0$  hasta un potencial de corte  $\mathbf{E}_s$  (barrido anódico) y su consecuente regreso a  $\mathbf{E}_0$  (barrido catódico) ambos a una tasa de escaneo constante,  $\mathbf{v}$ , tal como se muestra en la Figura 18. El potencial eléctrico aplicado al electrodo como función del tiempo es descrito en la Ec. 8. La corriente registrada,  $\mathbf{I}$ , está directamente relacionada con el flujo del ion PHT<sup>-</sup> en la interfaz entre el electrodo modificado y el medio, a través del área del electrodo,  $\mathbf{A}$ , y la constante de Faraday,  $\mathbf{F}$  (Ec. 9).

$$E(t) = \begin{cases} \mathbf{E}_0 - \mathbf{v}t & t \leq t_s \\ \mathbf{E}_s + \mathbf{v}(t - t_s) & t > t_s \end{cases} \quad \text{Ec. 8}$$

$$I = -FAD \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right)_{x=0} \quad \text{Ec. 9}$$

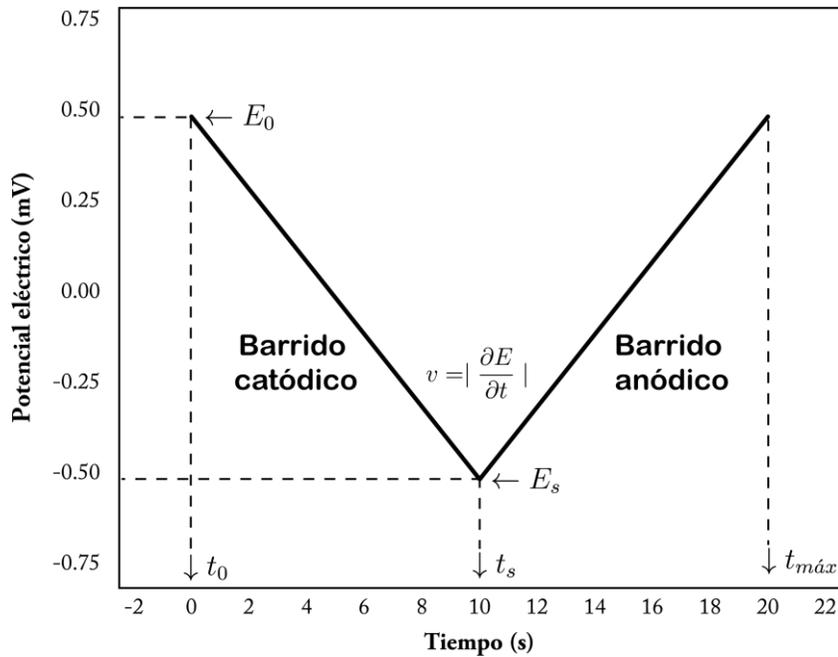


Figura 18 Perfil de voltaje aplicado en voltamperometría cíclica

Antes de implementar el algoritmo de solución numérico del modelo, se obtuvo una versión adimensional de éste con base en la Tabla 1. La versión adimensional (Ec. 10 a Ec. 13) presenta la ventaja de ser independiente de factores experimentales como el tipo de polímero utilizado para modificar el electrodo, la concentración original de fenitoína ( $C_{PHT}^*$ ) así como su coeficiente de difusión, y de las dimensiones y geometría del electrodo y por lo tanto puede ser estudiado y posteriormente escalado a cualquier sistema, inclusive utilizando otros fármacos, o materiales.

$$J = -\left(\frac{\partial C}{\partial X}\right)_{X=0} \quad \text{Ec. 10}$$

$$\frac{\partial C}{\partial T} = \frac{\partial^2 C}{\partial X^2} \quad \text{Ec. 11}$$

$$C(X, 0) = 0 \quad \text{Ec. 12}$$

$$C(X_{máx}, T) = 0 ; C(0, T) = f(E) \quad \text{Ec. 13}$$

Parámetro	Normalización
Concentración	$C_{PHT} = c_{PHT-}/c_{PHT-}^*$
Coeficiente de Difusión	$d_{PHT} = D_{PHT-}/D_{PHT-}$
Coordenada espacial	$X = x/\varepsilon$
Tiempo	$\tau = D_{PHT-}t/\varepsilon^2$
Potencial eléctrico	$e = (F/RT)(E - E_f^0)$
Velocidad de Barrido	$\sigma = (\varepsilon^2/D_{PHT-})(F/RT)v$
Corriente	$J = I\varepsilon/FAC_{PHT-}^* D_{PHT-}$

**Tabla 1** Cálculo de parámetros adimensionales. (Modificado de Compton, 2014)

La segunda ley de Fick adimensional se resolvió mediante el método de diferencias finitas, que consiste en discretizar las ecuaciones diferenciales de primer y segundo orden mediante una serie finita de aproximaciones en el tiempo y el espacio, como se muestra en la Figura 19. El número de aproximaciones utilizado forma una “malla” cuya extensión tiene un papel determinante en la precisión del resultado, a mayor número de puntos simulados mayor precisión.

Al tratarse de una ecuación de primer orden con respecto al tiempo y de segundo orden con respecto al espacio, el tiempo de ejecución de la simulación tendrá una dependencia lineal con respecto a la cantidad de elementos de la malla temporal y cuadrática con la cantidad de puntos de la malla espacial<sup>78</sup>, por esta razón se utilizaron estrategias distintas para estructurar cada una de las mallas. La malla temporal se implementó con elementos equidistantes entre sí, de esta manera la precisión del resultado numérico resultaría ser igual en todo momento de la simulación. Por otro lado, para optimizar el tiempo de ejecución sin comprometer la exactitud del resultado, se utilizó una malla expansiva en la dimensión espacial, iniciando con elementos muy cercanos entre sí en la vecindad del electrodo y que son cada vez más distantes conforme el valor de **X** se acerca a la frontera. De esta manera decreció considerablemente el número de puntos a simular, asegurando una alta precisión en la región utilizada para calcular la corriente, la vecindad del electrodo.

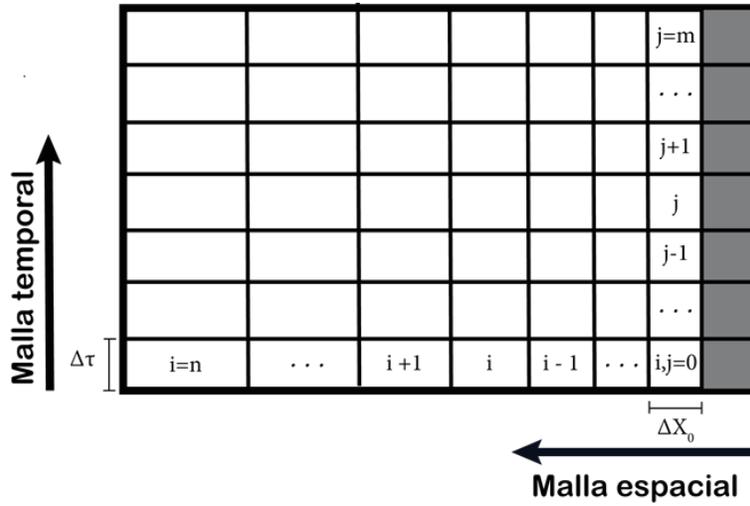


Figura 19 Malla para el método de diferencias finitas.

La versión discretizada de la primera ley de Fick (Ec. 14) se obtuvo a partir de la definición derivada y fue utilizada para definir de la segunda ley de Fick (Ec. 15) mediante sumatoria de Taylor. La malla temporal se discretizó considerando una distancia entre puntos constante equivalente a  $\Delta T$ .

$$J \approx - \left( \frac{C_{i+1} - C_i}{X_{i+1} - X_i} \right)_{i=0} \quad \text{Ec. 14}$$

$$\frac{C_i^k - C_i^{k-1}}{\Delta T} \approx \frac{C_{i-1} - 2C_i + C_{i+1}}{(\Delta X_i)^2} \quad \text{Ec. 15}$$

$$\Delta X_i = \begin{cases} \Delta X_0 & i = 0 \\ X_{i+1} - X_{i-1} & i > 0 \end{cases}$$

Solucionar este modelo requiere precisar el momento del que se consideraran las concentraciones en el lado derecho de la Ec. 15. Tal como muestra en el Anexo 2, la implementación del método explícito, calculando con las concentraciones del momento  $k - 1$ , es sencilla en un proceso iterativo, sin embargo, la robustez del modelo se ve comprometida por la relación entre los parámetros de precisión  $\Delta T$  y  $\Delta X_i^2$ <sup>78</sup>. En cambio, el método implícito, que supone calcular la concentración en el tiempo  $k$ , permite mantener la estabilidad del modelo independientemente de los valores de precisión escogidos. Este esquema requiere de solucionar un sistema de ecuaciones de grado  $n$  donde cada ecuación (Ec. 16) contiene tres concentraciones incógnitas y una concentración conocida.

$$\begin{aligned}
C_i^{k-1} &= \alpha_i C_{i-1}^k + \beta_i C_i^k + \gamma_i C_{i+1}^k \\
\alpha_i &= \begin{cases} 0, & i = 0 \\ -\lambda, & 0 < i < n-1 \\ 0, & i = n-1 \end{cases} \\
\beta_i &= \begin{cases} 0, & i = 0 \\ 1 + 2\lambda, & 0 < i < n-1 \\ 0, & i = n-1 \end{cases} \\
\gamma_i &= \begin{cases} 0, & i = 0 \\ -\lambda, & 0 < i < n-1 \\ 0, & i = n-1 \end{cases} \\
\lambda &= \frac{\Delta T}{(\Delta X_i)^2}
\end{aligned} \tag{Ec. 16}$$

Para este sistema se puede establecer una ecuación matricial (Ec. 17) donde  $\mathbf{A}$  es la matriz tridiagonal de dimensión  $n \times n$  que contiene los coeficientes  $\alpha_i$ ,  $\beta_i$ , y  $\gamma_i$ ,  $\mathbf{C}^{k-1}$  es el vector de concentraciones en el tiempo  $k-1$ , y  $\mathbf{C}^k$  el vector de la concentración en el tiempo  $k$  (el vector incógnita).

$$\begin{bmatrix}
1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\
\alpha_1 & \beta_1 & \gamma_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\
0 & \alpha_2 & \beta_2 & \gamma_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\
\vdots & \vdots \\
\dots & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{n-3} & \beta_{n-3} & \gamma_{n-3} & 0 \\
\dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{n-2} & \beta_{n-2} & \gamma_{n-2} \\
\dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1
\end{bmatrix}
\begin{bmatrix}
C_0^k \\
C_1^k \\
C_2^k \\
\vdots \\
C_{n-3}^k \\
C_{n-2}^k \\
C_{n-1}^k
\end{bmatrix}
=
\begin{bmatrix}
C_0^{k-1} \\
C_1^{k-1} \\
C_2^{k-1} \\
\vdots \\
C_{n-3}^{k-1} \\
C_{n-2}^{k-1} \\
C_{n-1}^{k-1}
\end{bmatrix} \tag{Ec. 17}$$

$\mathbf{A} \qquad \mathbf{C}^k \qquad \mathbf{C}^{k-1}$

El sistema anterior se resolvió utilizando el algoritmo de Thomas, para lo que primeramente es necesario factorizar la matriz  $\mathbf{A}$  en dos matrices,  $\mathbf{A} = \mathbf{LU}$ , con coeficientes modificados  $\beta'_i$ , y  $\gamma'_i$  también llamados coeficientes de Thomas (Ec. 18).

$$\begin{bmatrix}
\beta'_0 & 0 & 0 & 0 \\
\alpha_1 & \beta'_1 & 0 & 0 \\
0 & \vdots & \ddots & 0 \\
0 & \alpha_{n-2} & \beta'_{n-2} & 0 \\
0 & 0 & \alpha_{n-1} & \beta'_{n-1}
\end{bmatrix}
\begin{bmatrix}
1 & \gamma'_0 & 0 & 0 \\
0 & 1 & \gamma'_1 & 0 \\
0 & \vdots & \ddots & 0 \\
0 & 0 & 1 & \gamma'_{n-2} \\
0 & 0 & 0 & \gamma'_{n-1}
\end{bmatrix}
\mathbf{C}^k = \mathbf{C}^{k-1} \tag{Ec. 18}$$

$\mathbf{L} \qquad \mathbf{U}$

En el primer paso del algoritmo se multiplica  $\mathbf{L}^{-1}$  por la izquierda en ambos lados de la ecuación. El vector resultante en el lado derecho (Ec. 19), al igual que los coeficientes  $\gamma'_i$  pueden ser calculados directamente gracias a las propiedades bidiagonales de las matrices  $\mathbf{L}$  y  $\mathbf{U}$ . Finalmente, se repite la operación anterior con  $\mathbf{U}^{-1}$  y se calcula el resultado del lado derecho para obtener el vector incógnita (Ec. 20).

$$\begin{bmatrix} 1 & \gamma'_0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \gamma'_1 & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \gamma'_{n-2} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \mathbf{C}^k = \begin{bmatrix} C_0^{k-1'} \\ C_1^{k-1'} \\ \vdots \\ C_{n-2}^{k-1'} \\ C_{n-1}^{k-1'} \end{bmatrix} \quad \text{Ec. 19}$$

$$\gamma'_i = \begin{cases} \gamma_i / \beta_i & i = 0 \\ \gamma_i / (\beta_i - \gamma'_{i-1} \alpha_i) & 0 < i < n - 1 \end{cases}, \quad C_i^{k-1'} = \begin{cases} C_i^{k-1} / \beta_i & i = 0 \\ (C_i^{k-1} - C_{i-1}^{k-1'} \alpha_i) / (\beta_i - \gamma'_{i-1} \alpha_i) & 0 < i < n - 1 \end{cases}$$

$$\mathbf{C}^k = \mathbf{U}^{-1} \mathbf{C}^{k-1'} = \begin{cases} C_i^{k-1'} - \gamma'_i C_{i+1}^k, & 0 \leq i < n - 1 \\ C_{n-1}^{k-1'}, & i = n - 1 \end{cases} \quad \text{Ec. 20}$$

El código se implementó definiendo arbitrariamente los parámetros experimentales  $\mathbf{e}_0$ ,  $\mathbf{e}_s$ , y  $\boldsymbol{\sigma}$ , de acuerdo con valores recurrentes en la bibliografía<sup>76-78</sup>. Se calculó el tiempo de duración a partir de dichos parámetros y se discretizó el modelo a partir del parámetro de precisión  $\Delta T$  para obtener una malla temporal de dimensión  $\mathbf{m}$ . La malla espacial se definió considerando la longitud mínima que debe tener el sistema<sup>78</sup> (Ec. 21) para cumplir con las condiciones del modelo de difusión lineal .

$$X_{\text{máx}} = 6\sqrt{T_{\text{máx}}} \quad \text{Ec. 21}$$

A partir de esta distancia y de los parámetros  $\Delta X_0$ , y  $\boldsymbol{\omega}$  se calcularon los puntos de la malla espacial (Ec. 22) y se almacenaron en una lista de longitud  $\mathbf{n}$ .

$$\Delta X_i = \boldsymbol{\omega} * \Delta X_{i-1} \quad \text{Ec. 22}$$

Se definieron listas individuales para los coeficientes  $\alpha_i$ ,  $\beta_i$ , y  $\gamma_i$ . (Ec. 16). Los coeficientes  $\gamma'_i$  se calcularon a partir de la Ec. 19 a través de un proceso iterativo y se almacenaron en una lista adicional. Finalmente se definió una lista con los valores iniciales de concentración y se modificó *in-situ* con en cada punto de la malla temporal.

El algoritmo descrito anteriormente se esquematiza en la Figura 20. Su implementación se realizó utilizando el lenguaje Python versión 3.7.6 en el entorno de desarrollo integrado *Spyder*.

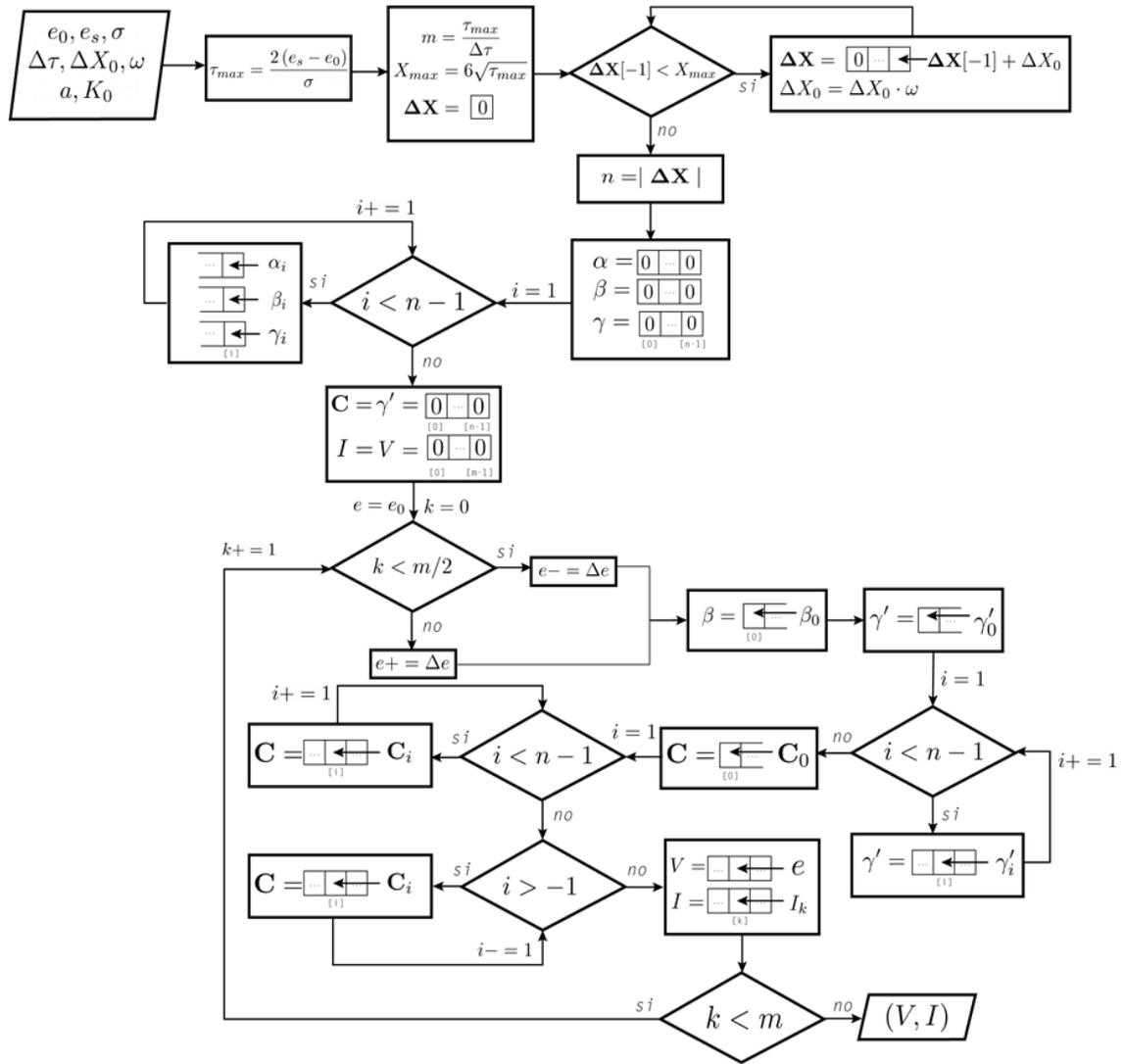


Figura 20 Diagrama de flujo para el algoritmo de Thomas

```

import numpy as np
# Definición de parámetros
ei, es, scanr , DT, h, omega, = 20, -20, 1e3, 1e-6, 1e-1, 1.1,
a, k0 = 0.5, 10
# temporal mesh
time = 2 * np.abs(es - ei) / scanr
m = int(time / DT)
De = 2 * np.abs(es - ei) / m
# spatial mesh
cell_len = 6 * np.sqrt(time)
spatial_mesh = [0]
while spatial_mesh[-1] < cell_len:
    spatial_mesh.append(spatial_mesh[-1] + h)
    h *= omega
n = len(spatial_mesh)
# Coeficientes de Thomas
alpha, beta, gamma = np.zeros(n), np.zeros(n), np.zeros(n)
for i in range(1, n-1):
    DX_m = spatial_mesh[i] - spatial_mesh[i-1]
    DX_p = spatial_mesh[i+1] - spatial_mesh[i]
    DX = DX_m * (DX_m + DX_p)
    alpha[i] = - 2 * DT / DX
    gamma[i] = - 2 * DT / DX
    beta[i] = 1 - alpha[i] - gamma[i]
# Listas de almacenamiento
Gamma = np.zeros(n)#Coeficiente gamma modificado
C = np.zeros(n) #Concentración en el espacio
current = np.zeros(m)
voltage = np.zeros(m)
# Algoritmo de Thomas
e = ei
for k in range(0, m):
    if k < m / 2 : # Barrido anódico
        e -= De
    else: # Barrido catódico
        e += De
    # "Forward seep"
    beta[0] = 1 + (DX * np.exp(-(a * e)) * k0 * (1 + np.exp(e) ))
    Gamma[0]= -1 / beta[0]
    for i in range(1, n-1):
        Gamma[i] = gamma[i] / (beta[i] - Gamma[i-1] * alpha[i])
    C[0] = (DX * np.exp(-(a * e)) * k0 * np.exp(e)) / beta[0]
    for i in range(1, n-1):
        DC = C[i] - C[i-1]
        C[i] = (DC * alpha[i]) / (beta[i] - Gamma[i-1] * alpha[i])
    # "Back substitution"
    for i in range(n-2, -1, -1):
        C[i] = C[i] - Gamma[i] * C[i+1]
    current[k] = -(C[1] - C[0]) / (spatial_mesh[1] - spatial_mesh[0])
    voltage[k] = e

```

## Estudio de convergencia

Se realizó un estudio de convergencia para verificar la robustez del modelo propuesto realizando simulaciones en un rango de diferentes valores de  $\Delta X$  y  $\Delta T$ . Los resultados, mostrados en la Figura 21 muestran que el modelo es convergente, pues conforme decrecen los valores de  $\Delta X$  y  $\Delta T$  el resultado numérico de la simulación tiende a un valor fijo. Además, el error del resultado numérico también disminuye cuando es comparado con las predicciones de las ecuaciones de Randles-Ševčík. A partir de este estudio se definieron los  $\Delta X$  y  $\Delta T$  como  $10^{-4}$  y  $10^{-6}$  respectivamente, para optimizar el tiempo de ejecución de las siguientes simulaciones asegurando una precisión menor al 0.1%.

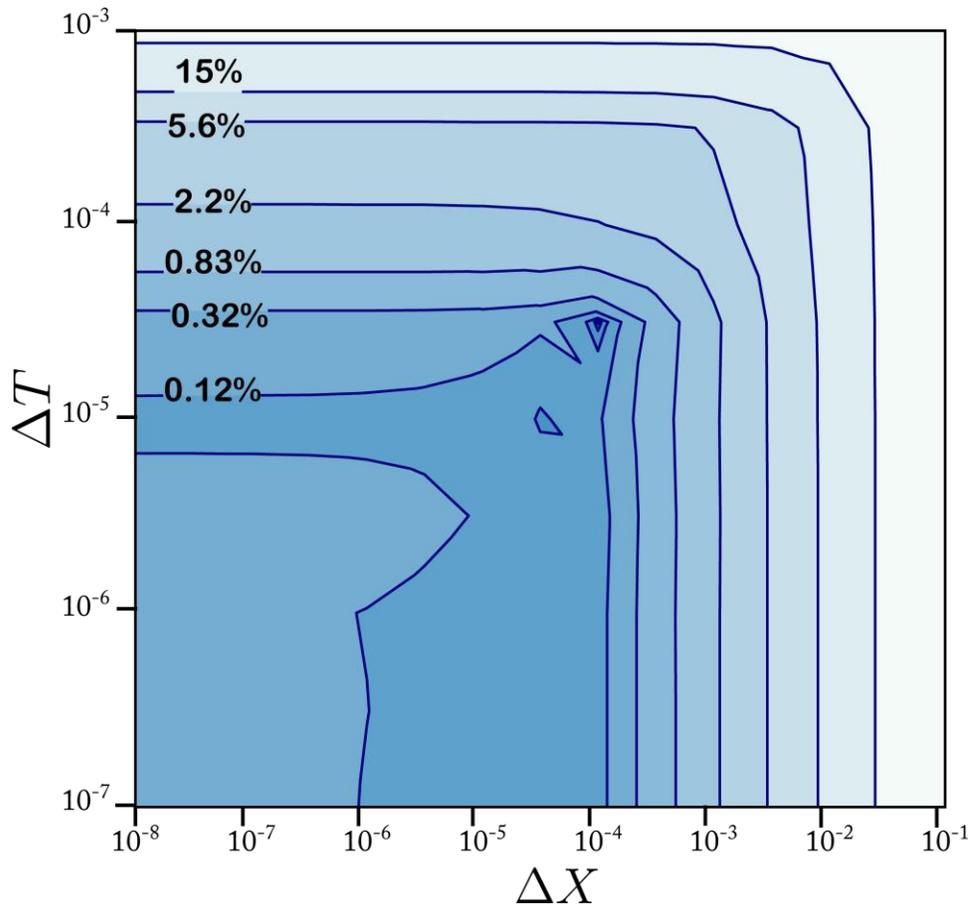
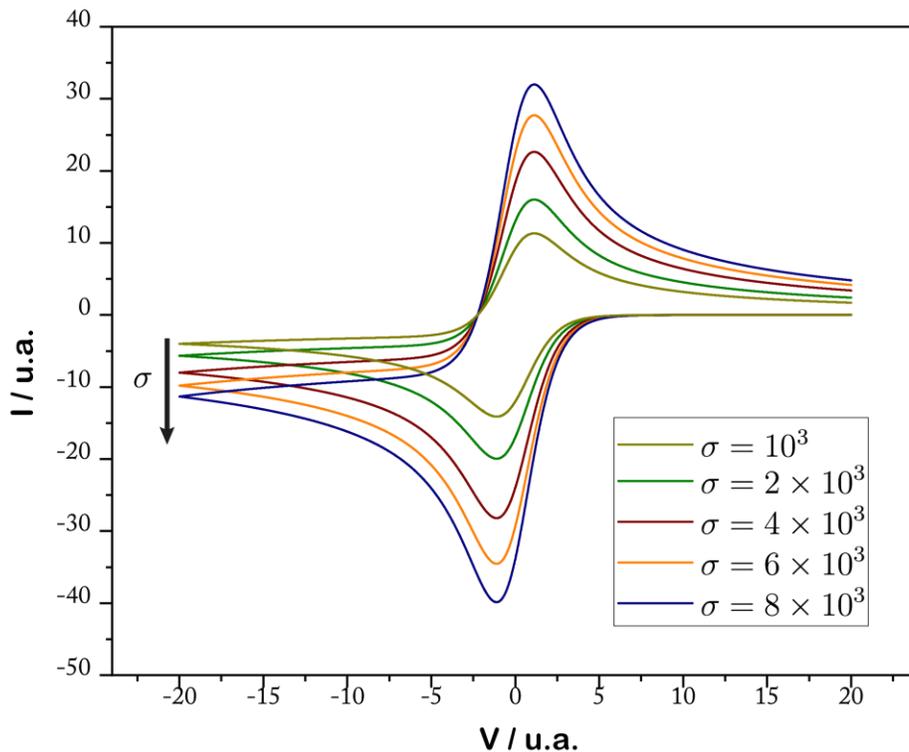


Figura 21 Estudio de convergencia. Parámetros : ,  $\alpha = 0.5$ ,  $K_0 = 10^6$

## Estudio del potencial de reducción

La Figura 22 muestra el efecto de la velocidad de barrido en las simulaciones de voltamperometría cíclica de un sistema redox reversible. En caracterizaciones electroquímicas convencionales, es una práctica común evaluar el efecto de esta variable sobre la corriente y el potencial de oxido-reducción para entender los procesos que controlan la respuesta electroquímica así como la reversibilidad de la reacción <sup>79</sup>.

Los picos de corriente dependen directamente de la velocidad de barrido, ya sea a través de la ecuación de Randles-Ševčík, para procesos controlados por difusión, o linealmente para procesos controlados por adsorción<sup>76,78,79</sup>. En cambio, la distancia entre el potencial de oxidación y reducción frente a variaciones de la velocidad de barrido permiten discernir entre procesos reversibles y no reversibles. La reversibilidad de una reacción está condicionada a que las constantes de reacción sean superiores a la de los procesos de transferencia de masa involucrados, en este caso a la difusión.



**Figura 22** Efecto de la velocidad de barrido en el modelado numérico de voltamperometría cíclica. Parámetros :  $\Delta X = 10^{-4}$ ,  $\Delta T = 10^{-6}$

En el modelo de Butler-Volmer, la constante de transferencia de carga  $K_0$  y el factor de simetría  $\alpha$  determinan la reversibilidad del sistema. La Figura 23 muestra el perfil de simulaciones realizadas con diferentes valores del coeficiente de transferencia de carga.

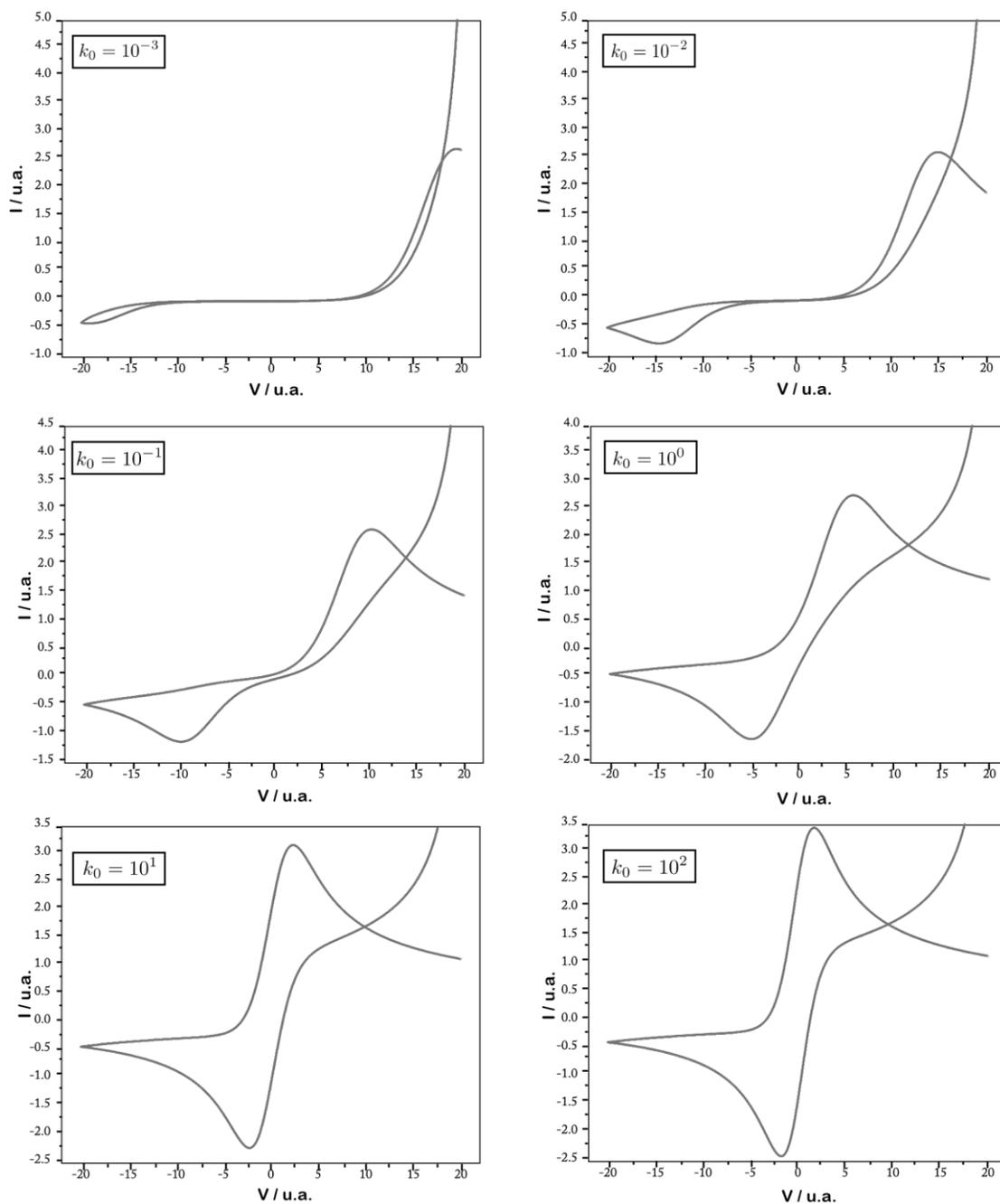


Figura 23 Variación de la constante de transferencia de carga.  $\Delta X = 10^{-4}$ ,  $\Delta T = 10^{-6}$ ,  $\alpha = 0.5$ ,  $\sigma = 10^6$ .

Es posible observar que para valores altos  $K_0$  el perfil del voltamperograma es más parecido al de una reacción en equilibrio Nernstiano mientras que al reducir su valor, el voltamperograma coincide con la forma de un proceso irreversible. Por otro lado, la Figura 24 muestra la variación del resultado numérico frente a variaciones del factor de simetría para un proceso no reversible en el cuál, a diferencia de un proceso reversible, es posible apreciar el efecto de dicha variable. Los resultados muestran que el equilibrio de la reacción se desplaza hacia la reducción o hacia la oxidación dependiendo del valor  $\alpha$ , siendo  $\alpha < 0.5$  un proceso oxidativo,  $\alpha = 0.5$  un proceso cuasi reversible y  $\alpha > 0.5$  un proceso reductivo.

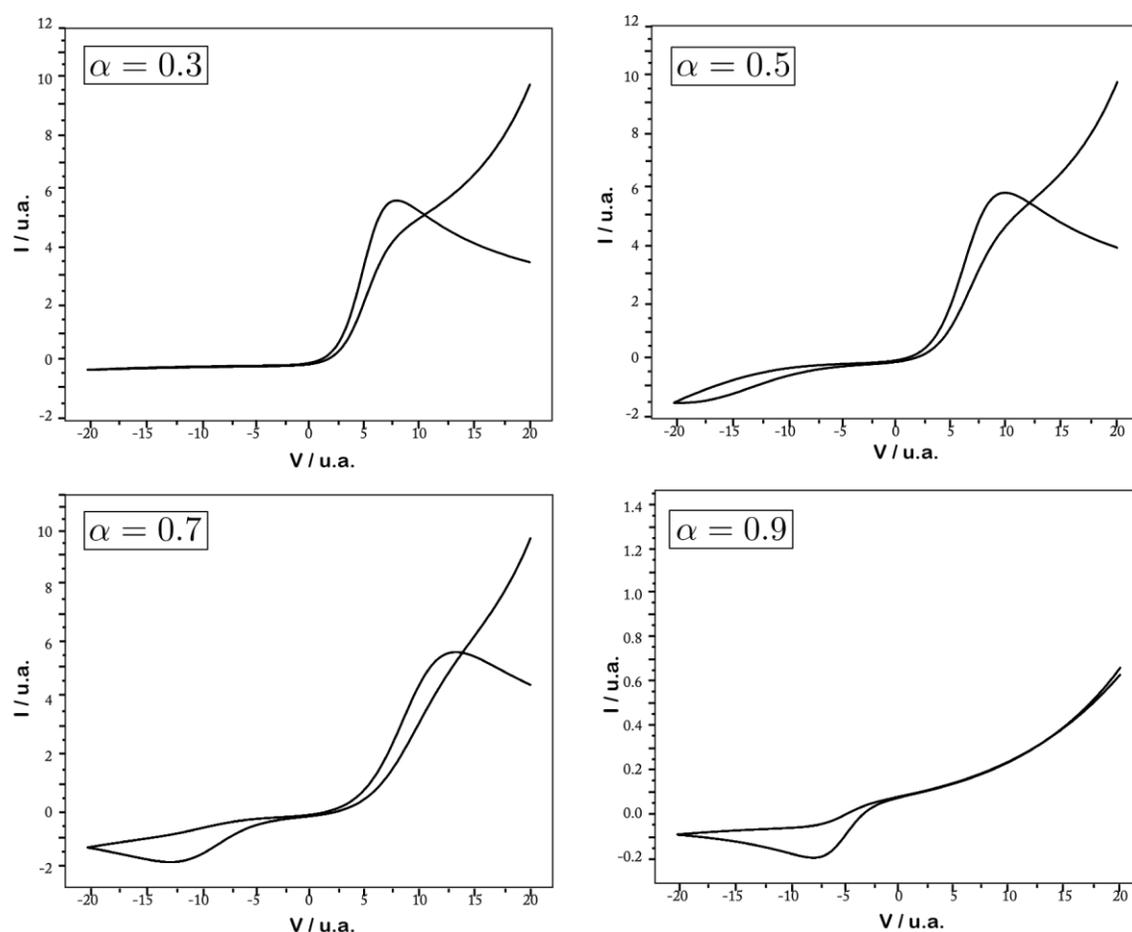


Figura 24 Variación del factor de simetría. Parámetros:  $\Delta X = 10^{-4}$ ,  $\Delta T = 10^{-6}$ ,  $\sigma = 10^2$ ,  $K_0 = 10^{-2}$ ,  $\alpha =$  A) 0.3 B) 0.5 C) 0.7 D) 0.9

De la definición de las constantes de reacción en términos de  $K_0$  y  $\alpha$ , Ec. 23 se puede observar que el potencial de reducción tiene una relación logarítmica con  $K_0$ , que a su vez tiene una relación exponencial con el inverso de la energía de activación necesario para llevar a cabo la reacción. Un proceso reversible, con una energía de activación pequeña, resulta en un coeficiente de transferencia elevado y, en consecuencia, un potencial de reducción que tiende a ser constante. En un proceso no reversible la energía de activación es tan grande que el logaritmo de  $K_0$  tiende a 1, y por lo tanto el potencial de reducción depende exclusivamente del factor de simetría, como se ve en la Figura 25.

$$K_{red} = K_0 e^{-\alpha E} \quad K_{ox} = K_0 e^{(1-\alpha)E} \quad \text{Ec. 23}$$

Debido a la naturaleza química de la fenitoína como dopante, se espera que la reacción de reducción sea irreversible, por ello se estudió el comportamiento del potencial de reducción únicamente para valores del factor de simetría que favorecen dicha reacción.

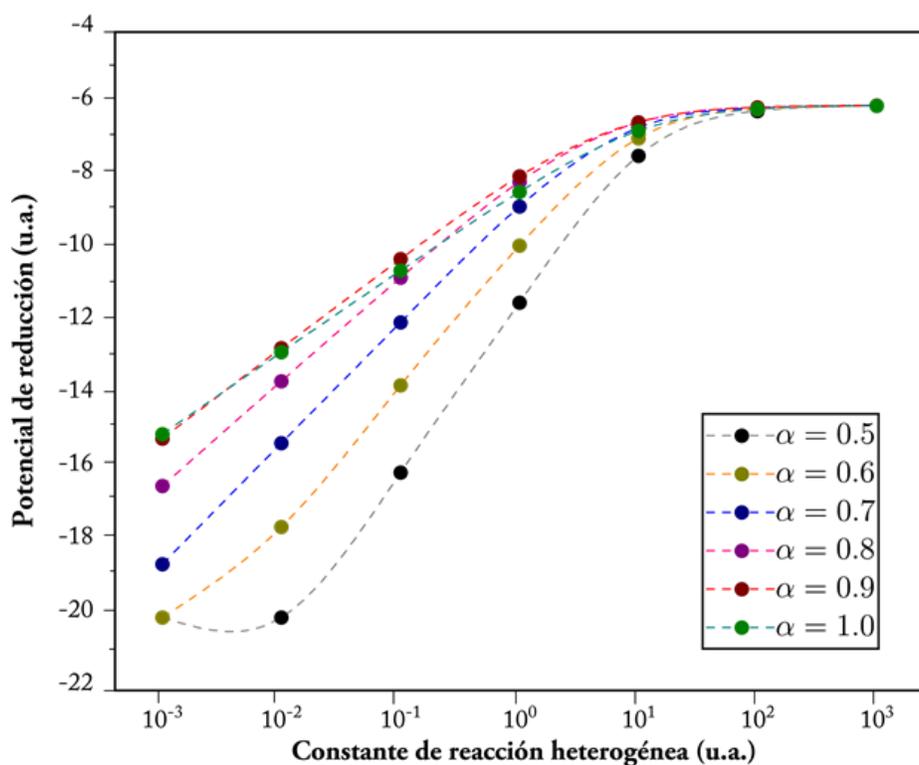


Figura 25 Efecto del coeficiente de variables cinéticas en el potencial de reducción de procesos no reversibles. Parámetros:  $\Delta X = 10^{-4}$ ,  $\Delta T = 10^{-6}$ ,  $\sigma = 10^2$ .

Además, el potencial de reducción registrado tiene una dependencia experimental en la velocidad de barrido, debido a que esta variable determina la velocidad con la que los procesos llegan al equilibrio. Para velocidades de barrido infinitamente pequeñas, el potencial de reducción registrado tiende a un valor constante que depende exclusivamente de las propiedades cinéticas del sistema. Sin embargo, dichas velocidades suelen ser inaccesibles experimentalmente<sup>78</sup>, especialmente para procesos no reversibles. La velocidad de barrido, al determinar el muestreo de potenciales aplicados, supone una limitación en la precisión experimental y en el modelado del resultado. Como se puede ver en la Figura 26, esta dependencia es exponencial, con una velocidad de decaimiento proporcional al coeficiente de transferencia de carga. Sin embargo, utilizar la técnica de caracterización por voltamperometría cíclica para determinar la cinética de la reacción de reducción permitirá investigar el potencial de reducción exacto haciendo uso del modelo numérico aquí planteado.

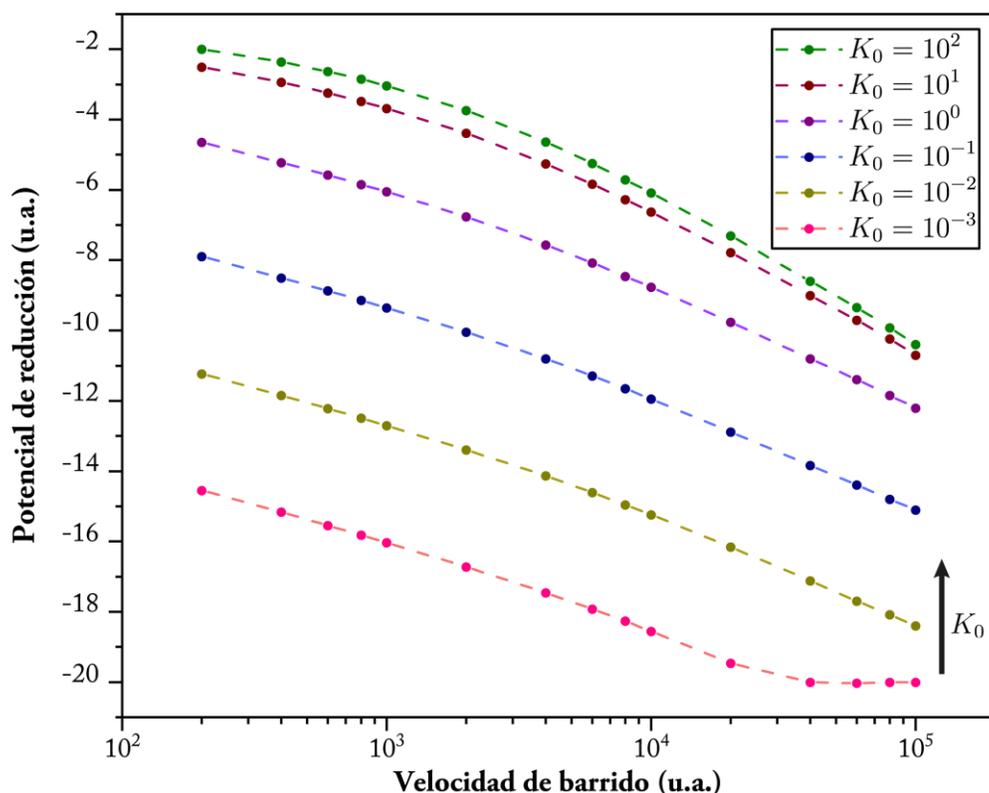


Figura 26 Efecto de la velocidad de barrido en la precisión del potencial de reducción.

## Estudio de la cinética de liberación

La cronoamperometría es una técnica electroquímica en la que la perturbación eléctrica aplicada es un potencial constante. La implementación del modelo bajo esta nueva consideración se realizó fijando el valor del potencial utilizado e introduciendo una malla temporal expansiva para optimizar el tiempo de ejecución, debido a que la velocidad a la que ocurren cambios en la concentración del fármaco reduce drásticamente conforme pasa el tiempo. Los coeficientes de Thomas se calcularon para cada par de puntos de las mallas espacial y temporal y se realizó el cálculo de la cronoamperometría variando los valores dentro de una serie de valores calculados en la sección anterior, los resultados se muestran en Figura 27. Se puede observar que mientras más cercano es el potencial aplicado al potencial de reducción, mayor, mayor es la velocidad de liberación, debido a que la constante de la reacción de reducción tiende a su valor máximo. Esta tendencia es congruente con la reportada en la literatura por Grosse, 2013, para la liberación electroquímica de Dexametasona<sup>80</sup>.

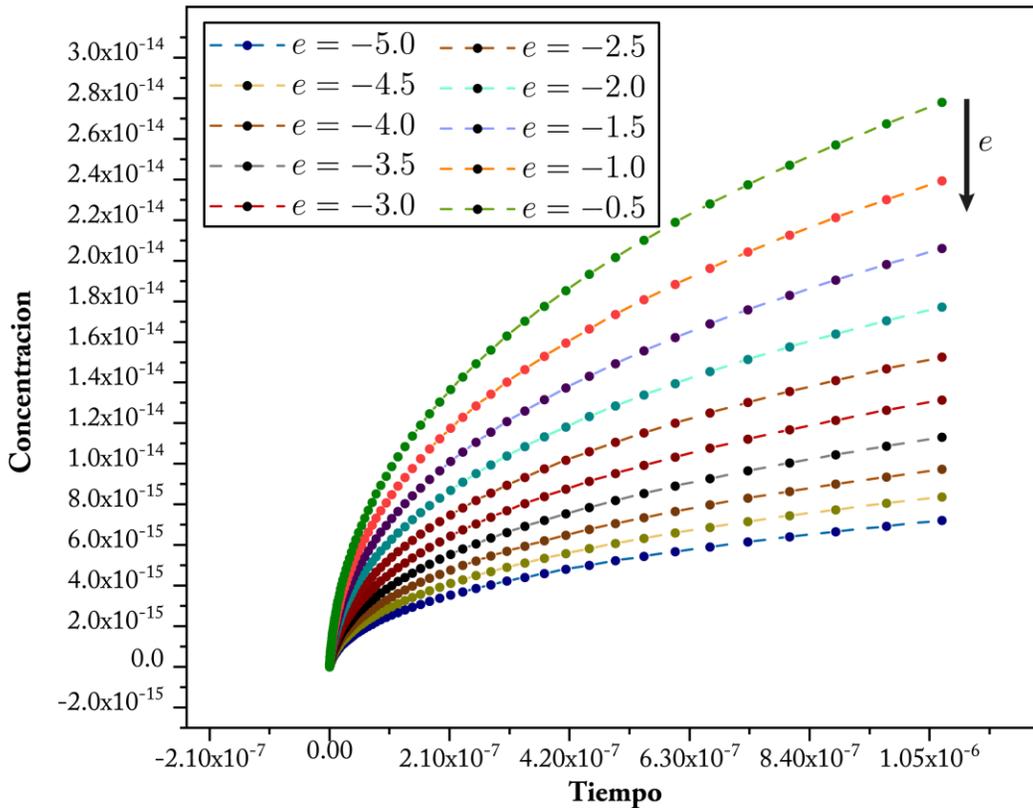


Figura 27 Perfil de concentración en el tiempo. Parámetros  $\Delta X = 10^{-4}$ ,  $\Delta T = 10^{-6}$ .

*...- ¡Yo no soy una epiléptica, tú eres un imbécil!, puedo hacer cualquier cosa.  
Soy una mujer fuerte y sexy que resulta que tiene epilepsia, ¿Lo entiendes?, tengo  
epilepsia, pero eso no es todo lo que soy-...*

*Fragmento de "Electricity" por Ray Robinson, United Kingdom, 2006*

---

En resumen, se sintetizaron nanopartículas de polianilina y polipirrol por un método de oxidación química en miniemulsión. Las caracterizaciones realizadas a los polímeros conductores sugieren que su dopaje con el fármaco se logró total o parcialmente. La espectroscopía electrónica por UV-Vis realizada a dispersiones de las nanopartículas sintetizadas, mostró corrimientos hacia el violeta en las bandas de absorción asociadas a las transiciones electrónicas de las estructuras dopadas con respecto a las muestras control. Estos corrimientos indican que los polímeros sintetizados en presencia de fenitoína requieren absorber mayor energía para llevar a cabo transiciones electrónicas que cuando son dopados únicamente con APS. Los cambios observados en la estabilidad térmica de las nanopartículas mediante un análisis DTGA respaldan esta hipótesis al presentar un comportamiento similar al de polímeros conductores dopados con contraiones orgánicos. Además, la presencia de las bandas de descomposición de fenitoína en algunas muestras sugiere que una porción del fármaco se conserva en su forma nativa, no como dopante, posiblemente encapsulado dentro de las nanopartículas. Lo anterior podría deberse a una mayor afinidad de la fenitoína no ionizada hacia la fase orgánica (no polar) y a que la polimerización en miniemulsión implica reacciones heterogéneas que comienzan en la superficie de las gotas de fase dispersa, mientras que los principales cambios de pH al iniciar la reacción ocurren en la fase continua, donde no hay fármaco; de esta manera, se promueve que la fenitoína que va cristalizando conforme avanza la reacción quedé encapsulada dentro de la creciente nanopartícula. Los resultados sugieren que el método de miniemulsión enfrenta adecuadamente el problema de incorporar un ácido débil (fenitoína) como dopante durante la síntesis química de polímeros conductores, y adicionalmente permite el encapsulamiento de fármaco no ionizado, lo que abre una oportunidad para estudiar la liberación de fenitoína a través de cambios inducidos en la estructura de cápsulas poliméricas electroactivas mediante estímulos eléctricos.

Además, se estudió la modificación química de inulina comercial para la formación de un monómero a partir del cual se sintetizaron películas electroactivas inulina-polímero conductor. En conjunto, la evidencia obtenida por las pruebas termogravimétricas, y FT-IR muestran que se logró la adición del grupo acrilato a la estructura de la inulina comercial mediante una ruta de esterificación no reportada para este polisacárido. El producto obtenido de esta reacción es estructuralmente similar al obtenido por el método convencional de acilación reportado en la literatura, sin embargo, promete ser más eficiente debido a la naturaleza irreversible de la reacción planteada. Esta inulina modificada puede ser utilizada como monómero para la síntesis de matrices poliméricas biocompatibles con diferentes aplicaciones dentro de las cuáles, la liberación electro-responsiva de fármacos puede lograrse haciendo un material compuesto con las nanopartículas sintetizadas en este trabajo de Tesis.

Finalmente, se implementó un modelo difusional para la cinética de liberación de fenitoína con base en las propiedades electroquímicas de una monocapa de los polímeros dopados. Para ello, se partió del fundamento teórico de la voltamperometría cíclica, se obtuvo una versión adimensional, y finalmente se discretizó e implementó el modelo a través del método de diferencias finitas en Python 3. En este modelo se consideró la difusión como el único fenómeno de transferencia de masa que lidera la liberación del dopante. Se consideró que el gradiente de difusión es generado por la desaparición de las interacciones electrostáticas que mantienen unido el fármaco (contraión) a la cadena polimérica y, por lo tanto, la concentración de fenitoína en la vecindad del electrodo aumenta de manera proporcional a la reducción de las unidades monoméricas de las nanopartículas en el electrodo, misma que sigue una cinética de reacción finita de acuerdo con la teoría de Butler-Volmer. La respuesta voltamperométrica de las simulaciones realizadas al sistema planteado frente a variaciones en la constante de transferencia de carga, factor de simetría, y velocidad de barrido fue congruente el fundamento electroquímico, aunque una validación experimental no fue posible debido a la contingencia por la pandemia COVID-19. Durante el estudio de la cinética de liberación con este modelo, en condiciones cronoamperométricas, se encontró que la tasa de incremento en la concentración de fenitoína aumenta conforme el potencial aplicado se aproxima al potencial de reducción encontrado en las simulaciones de voltamperometría. En conclusión, este modelo promete ser una herramienta útil para optimizar el posterior estudio de las películas planteadas, una vez que sus propiedades eléctricas y estructurales hayan sido caracterizadas.

## Perspectivas

### Nanopartículas electroactivas

La síntesis química de las nanopartículas conductoras es una manera eficiente de obtener nanopartículas de polímeros conductores que pueden ser posteriormente procesadas para la formación de películas. Sin embargo, el co-dopaje de los polímeros con el agente oxidante compromete la eficiencia y la dinámica de la liberación. Para evitar esto, se propone el estudio de la polimerización electroquímica en miniemulsión. Dicha propuesta permitiría también la electrodeposición *in situ* de los polímeros sintetizados sobre el electrodo de trabajo, lo que optimizaría la eficiencia y el control en la preparación de las películas.

### Películas Inulina-polímero conductor

Adicionalmente, la síntesis electroquímica permitiría la incorporación de la inulina en el electrodo para realizar una polimerización *template*, formando así las películas de inulina electroactivas directamente. La caracterización de las propiedades estructurales y eléctricas de dichas películas también es importante para determinar cómo incluir parámetros como el espesor de la película, porosidad, o conductancia eléctrica al modelo teórico.

### Simulación de liberación electroquímica

A partir de las caracterizaciones, nuevas consideraciones teóricas podrían complementar al modelo presentado en este trabajo, de manera que las simulaciones sean de mayor utilidad. Estas consideraciones incluyen: la difusión del fármaco a través de la película (como una barrera permeable entre el electrodo y el medio de liberación) en lugar de considerarla una monocapa; la cinética de desadsorción electrostática del fármaco en cada punto de la película, relacionada con las propiedades eléctricas de los materiales; y los cambios estructurales en la matriz (colapsos o expansiones de los poros) generadas por la modificación de la carga neta de los polímeros conductores al cambiar su estado de oxidación. Otras consideraciones que pueden aumentar la precisión del modelo serían sustituir el modelo difusional de la reacción electroquímica en el electrodo por un modelo en el que el polímero esté adsorbido sobre el electrodo, así como precisar la contribución de fármaco liberado mediante procesos de pérdida de dopante, y fármaco liberado desde el interior de las cápsulas.

*...Te juro que siento como me vibra el cuerpo  
y la electricidad empieza a galopar  
hasta llegar a la parte más recóndita  
de las yemas de mis dedos,  
a veces soy tan feliz que no se ni cómo gestionarlo ...*

*Fragmento de "Si pudiera volver hacia atrás" por Loreto Sesma, España, 2014*

---

### Anexo 1. Memoria estancia de investigación

Con apoyo económico del programa "Beca de Capacitación en Métodos de Investigación 1ra Fase SEP-UNAM" se realizó una estancia de investigación de tres meses en el Max Planck partner group in Colloidal Methods for Multifunctional Materials (Cm<sup>3</sup>) con sede en el Institut de Materials de la Universitat de Valencia, España, bajo la supervisión del Dr. Rafael Muñoz Espí. En dicha estancia se trabajó en el proyecto "Estudio de propiedades termoeléctricas de nanopartículas híbridas sintetizadas por miniemulsión pickering".

Para este trabajo se sintetizaron nanopartículas de polianilina, polipirrol y polietilen-3,4-dioxitiofeno mediante un método de polimerización en miniemulsión. Se probaron compuestos tensioactivos catiónicos, aniónicos y no iónicos, nanopartículas inorgánicas como estabilizadores pickering, y nanopartículas inorgánicas funcionalizadas. Dichos sistemas fueron caracterizados por dispersión luz dinámica, potencial Z, microscopía electrónica de transmisión y de barrido, y análisis termogravimétrico. Finalmente se prepararon películas por una técnica de deposición y evaporación de solvente para el posterior estudio de su comportamiento termoeléctrico.

Los resultados obtenidos del proyecto, no incluidos por motivos de publicación, mostraron la posibilidad de obtener dispersiones coloidales estables de nanopartículas de polímeros conductores cuya química superficial tiene un efecto directo sobre el comportamiento termoeléctrico de los materiales.

13 de noviembre de 2019

### Certificado de estancia de investigación

Rafael Muñoz-Espí, investigador doctor senior del Institut de Ciència dels Materials de la Universitat de València (ICMUV), en calidad de investigador principal del "Max Planck Partner Group on Colloidal Methods for Multifunctional Materials (CM<sup>3</sup>-Lab)"

CERTIFICA:

Que **Luis Fernando JIMÉNEZ HERNÁNDEZ** realizó una estancia de investigación en nuestro centro en el periodo 2 de septiembre a 5 de noviembre de 2019 con una duración total de 360 horas.

La línea general de investigación de su trabajo fue la "**síntesis de nanoestructuras poliméricas conductoras en sistemas coloidales**".

Durante su estancia, el Sr. Jiménez Hernández realizó las siguientes actividades:

- Preparación de nanopartículas poliméricas y híbridas conductoras mediante procedimientos de miniemulsión
- Preparación de películas delgadas conductoras
- Caracterización de los materiales preparados mediante técnicas habituales para sistemas coloidales y poliméricos, incluyendo la dispersión de la luz dinámica (DLS), medidas de potencial zeta, las microscopías electrónicas de barrido y de transmisión (SEM, TEM), el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC)
- Estudio de las propiedades de conductividad eléctrica y termoelectricidad de las películas

El Sr. Jiménez Hernández se integró de manera muy satisfactoria en nuestro grupo de investigación y realizó de manera excelente todas las tareas que se le encomendaron. Demostró una gran capacidad organizativa y un altísimo grado de compromiso con el proyecto asignado.

Y para que conste, a petición del interesado, firmo electrónicamente el presente certificado.

   
INSTITUT DE CIÈNCIA  
DELS MATERIALS de la  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Dr. Rafael Muñoz-Espí  
Investigador doctor senior

## Anexo 2. Modulo *echempy.py*

El modelo presentado en el capítulo 7 corresponde con el más amplio desarrollado en este trabajo de tesis. Sin embargo, durante su desarrollo se implementaron diferentes consideraciones teóricas, mismas que incluyen el modelado de sistemas electroquímicos convencionales (en el que la especie oxidada no está confinada a la superficie del electrodo), y la cinética de reacción en el electrodo según el modelo de Nernst para sistemas reversibles y de Butler-Volmer para sistemas cuasi reversibles y no reversibles.

Adicionalmente se hicieron modificaciones en la implementación del método de diferencias finitas que se adecuaron a las consideraciones teóricas utilizadas. Estos cambios incluyen el uso de la aproximación explícita del método, y el uso de mallas espaciales equidistantes y expansivas. Todos los cambios anteriormente mencionados se documentaron en un módulo llamado *echempy.py* que se presenta como entregable complementario de esta tesis y que contiene clases, métodos y funciones pensadas para el futuro análisis de sistemas electroquímicos complejos, incluyendo el planteado en este trabajo de Tesis.

Actualmente el módulo continuo en etapa de desarrollo, sin embargo, se presenta el código de la versión más reciente junto con un resumen de su contenido en la Tabla 2.

"""

```
@author: Luis Fernando Jimenez-Hernandez, BSc. Technology
contact: luisfernandojhz@comunidad.unam.mx
Last update: august 1st, 2020
This module is in development phase. It is aimed to contain methods and
functions for electrochemically simulation under different numerical and
experimental conditions.
```

Current status:

```
It can solve diffusional cyclic voltammetry and chronoamperometry
for one-electron transfer processes by finite differences numerical
solution of Fick's diffusion laws.
```

Theoretical considerations:

```
The module is suitable for simulating cyclic voltammetry ad
chronoamperometry from heterogeneous reactions following either Nernst
or Butler Volmer kinetic models (A <-> B) where both species have equal
diffusion coefficients, considering an E-mechanism.
```

```
The electrode is a planar macroelectrode, and both migration and
convection were neglected assuming a strongly supported media within
hydrostatic systems.
```

"""

Objeto	Tipo de objeto	Descripción
ElectroSystem	Clase	Posee los atributos donde se almacenan los parámetros y resultados de las simulaciones.
Voltammogram	Clase	Subclase de ElectroSystem. Crea una instancia de voltamperometría.
CyclicVoltammetry	Clase	Subclase de Voltammogram. Crea una instancia de voltamperometría cíclica.
Chronoamperogram	Clase	Subclase de ElectroSystem. Crea una instancia de cronoamperometría.
Chronoamperometry	Clase	Subclase de Chronoamperogram. Crea una instancia de cronoamperometría constante.
setdata()	Método	Crea un diccionario donde se almacena la información de las simulaciones realizadas.
display()	Método	Función genérica para graficar los resultados de las simulaciones.
sendto()	Método	Función genérica para exportar los resultados de las simulaciones.
fast()	Método	Función para simular una voltamperometría cíclica asumiendo una cinética de reacción Nernstiana a través de un método de diferencias finitas explícito.
nernst()	Método	Función para simular una voltamperometría cíclica asumiendo una cinética de reacción según el modelo de Nernst a través de un método de diferencias finitas implícito.
butlervolmer()	Método	Función para simular una voltamperometría cíclica asumiendo una cinética de reacción según el modelo de Butler-Volmer a través de un método de diferencias finitas implícito.

Tabla 2 Contenido del módulo *echempy.py*

```

import numpy as np,
import matplotlib.pyplot as plt

class ElectroSystem:
    def __init__(self):
        self.voltage = None # Container for voltage values
        self.time = None # container for time values
        self.current = None # Container for electric current values
        self.concentration = None # Container for concentration values
        self.params = {'Experimental': {},
                       'Kinetics': {},
                       'Accuracy': {}}
        self.experiment = None
        self._experiment_format = None
        self._format = {'vlt': ('Voltage', 'Current'),
                        'cvlt': ('Voltage', 'Concentration'),
                        'amp': ('Time', 'Current'),
                        'camp': ('Time', 'Concentration')}
        self.__data = None

    def setdata(self):
        self.__data = {'vlt': (self.voltage, self.current),
                       'cvlt': (self.voltage, self.concentration),
                       'amp': (self.time, self.current),
                       'camp': (self.time, self.concentration)}

    def display(self, plot=None):
        """Makes a plot of simulated data"""
        plot = self._experiment_format if plot is None else plot
        try:
            x_header, y_header = self._format[plot]
            x_column, y_column = self.__data[plot]
        except KeyError:
            raise KeyError('Not a valid plotting request')
        except AttributeError:
            raise AttributeError('No experiment have been run yet')
        plt.plot(x_column, y_column)
        plt.title(self.experiment)
        plt.xlabel(x_header)
        plt.ylabel(y_header)
        plt.show()

```

```

def sendto(self, filename, kind=None):
    """Export simulated results into a csv file"""
    kind = self._experiment_format if kind is None else kind
    try:
        x_header, y_header = self._format[kind]
        x_column, y_column = self.__data[kind]
    except KeyError:
        raise KeyError('Not a valid exporting format')
    except AttributeError:
        raise AttributeError('No experiment have been run yet')
    with open(filename, 'w', newline='') as file:
        file.write('Experiment:, %s' % self.experiment)
        file.write('\nParameters:\n')
        for ky in self.params.keys():
            file.write('  %s:', % ky)
            for sbky in self.params[ky].keys():
                file.write("%s: %s | " % (sbky,
self.params[ky][sbky]))
            file.write('\n')
        file.write('\n')
        for column in (x_header, y_header):
            file.write('%s,' % column)
        file.write('\n')
        for x, y in zip(x_column, y_column):
            file.write('%s,%s,\n' % (x, y))

class Voltammogram(ElectroSystem):
    def __init__(self):
        ElectroSystem.__init__(self)
        self._experiment_format = 'vlt'

class Chronoamperogram(ElectroSystem):
    def __init__(self):
        ElectroSystem.__init__(self)
        for item in ('vlt', 'cvlt'): # Remove useless plot/export
formats
            self._format.pop(item)
        self._experiment_format = 'amp'

class CyclicVoltammetry(Voltammogram):
    def __init__(self, ei, es, scanr):
        Voltammogram.__init__(self)
        self.experiment = 'Cyclic Voltammetry'
        self.params['Experimental'] = {'ei': ei, 'es': es, 'scanr':
scanr}

```

```

def fast(self, DX=1e-1, DT=1e-6):
    """
    It solves the dimensionless diffusional cyclic voltammetry of an
    oxidized species (A) of a reversible system
    under the following considerations:
        1. E-mechanism A (oxidized) <-> B (reduced)
        2. One-electron transfer process
        3. Reaction at Nernstian equilibrium
        4. Driven by mass transport
        5. Migration and convection neglectable
        6. Planar macroelectrode as working electrode
        7. Diffusion of species in one spatial dimension
        8. Equal diffusion coefficients
    Numerical method: Explicit approach of finite differences with
    equidistant spatial, and temporal grids
    (Individual solution of concentration at each moment through an
    iterative algorithm)

    Parameters:
    ei: (Experimental) Starting potential
    es: (Experimental) Switching potential
    scanr: (Experimental) Potential's scan rate
    DX: (Accuracy) Length between spatial points
    DT: (Accuracy) Length between time points
    """
    self.params['Kinetics'] = {'Model': 'Nernst'}
    self.params['Accuracy'] = {'DX': DX, 'DT': DT}
    ei = self.params['Experimental']['ei']
    es = self.params['Experimental']['es']
    scanr = self.params['Experimental']['scanr']
    time = 2 * np.abs(es - ei) / scanr
    cell_len = 6 * np.sqrt(time) # Maximum diffusion layer size
    n = int(cell_len / DX) # Spatial grid
    m = int(time / DT) # Time grid
    De = 2 * np.abs(es - ei) / m # Potential step
    lmbd = DT / DX ** 2 # Lambda parameter for numeric method
    con_old = np.ones(n) # Former concentration
    con_new = np.ones(n) # Current concentration
    self.current = np.zeros(m)
    self.voltage = np.zeros(m)
    self.concentration = np.ones(m)
    self.time = [t for t in range(m)]
    self.voltage[-1] = ei
    for k in range(m): # Numerical Solution
        self.voltage[k] = self.voltage[k - 1] - De if k < m / 2 else
self.voltage[k - 1] + De
        con_new[0] = 1 / (1 + np.exp(-self.voltage[k]))
        for i in range(1, n - 1):
            con_new[i] = con_old[i] + lmbd * (con_old[i + 1] - 2 *
con_old[i] + con_old[i - 1])
        self.concentration[k] = con_new[0]

```

```

        self.current[k] = -(-con_new[2] + 4 * con_new[1] - 3 *
con_new[0]) / (2 * DX)
        con_old = con_new
        self.setdefault() # Output
        return self

def nernst(self, DX=1e-3, DT=1e-6, omega=1.1):
    """
    It solves the dimensionless diffusional cyclic voltammetry of
an oxidized species (A) of a reversible system
under the following considerations:
    1. E-mechanism A (oxidized) <-> B (reduced)
    2. One-electron transfer process
    3. Reaction at Nernstian equilibrium
    4. Driven by mass transport
    5. Migration and convection neglectable
    6. Planar macroelectrode as working electrode
    7. Diffusion of species in one spatial dimension
    8. Equal diffusion coefficients
    Numerical method: Implicit approach of finite differences with
either equidistant or expansive spatial, grid and
    an equidistant time grid (Solution of PDE -> Linear system
through an LU Decomposition algorithm
    (Thomas algorithm))

    Parameters:
    ei: (Experimental) Starting potential
    es: (Experimental) Switching potential
    scanr: (Experimental) Potential's scan rate
    DX: (Accuracy) Length between spatial points
    DT: (Accuracy) Length between time points
    grid: (Method) Sets either 'expansive' or 'equidistant' spatial
mesh (Default: 'expansive')
    """
    self.params['Kinetics'] = {'Model': 'Nernst'}
    self.params['Accuracy'] = {'DX': DX, 'omega x': omega, 'DT': DT}
    ei = self.params['Experimental']['ei']
    es = self.params['Experimental']['es']
    scanr = self.params['Experimental']['scanr']
    time = 2 * np.abs(es - ei) / scanr
    cell_len = 6 * np.sqrt(time) # Maximum diffusion layer's size
    m = int(time / DT) # Temporal grid
    De = 2 * np.abs(es - ei) / m # Potential step
    if omega == 1: # Spatial grid
        n = int(cell_len / DX)
        lmbd = DT / DX ** 2 # Lambda parameter for numeric method
        # Thomas coefficients
        alpha = [-lmbd for s in range(n)]
        beta = [1.0 + (2.0 * lmbd) for s in range(n)]
        gamma = [-lmbd for s in range(n)]
        Gamma = np.zeros(n) # Modified gamma coefficient
        for i in range(1, n - 1):

```

```

        Gamma[i] = gamma[i] / (beta[i] - Gamma[i - 1] *
alpha[i])
    else:
        h = DX
        Spatial_points = [0]
        while Spatial_points[-1] < cell_len:
            Spatial_points.append(Spatial_points[-1] + h)
            h *= omega
        n = len(Spatial_points)
        alpha = np.zeros(n)
        beta = np.zeros(n)
        gamma = np.zeros(n)
        for i in range(1, n - 1):
            DX_m = Spatial_points[i] - Spatial_points[i - 1]
            DX_p = Spatial_points[i + 1] - Spatial_points[i]
            alpha[i] = - (2 * DT) / (DX_m * (DX_m + DX_p))
            gamma[i] = - (2 * DT) / (DX_p * (DX_m + DX_p))
            beta[i] = 1 - alpha[i] - gamma[i]
        Gamma = np.zeros(n) # Modified gamma coefficient
        for i in range(1, n - 1):
            Gamma[i] = gamma[i] / (beta[i] - Gamma[i - 1] *
alpha[i])
    con = np.ones(n) # Spatial changes in concentration
    self.current = np.zeros(m)
    self.voltage = np.zeros(m)
    self.concentration = np.ones(m)
    self.time = [t for t in range(m)]
    self.voltage[-1] = ei
    for k in range(m):
        self.voltage[k] = self.voltage[k - 1] - De if k < m / 2 else
self.voltage[k - 1] + De
    # Forward swept
    con[0] = 1 / (1 + np.exp(-self.voltage[k]))
    for i in range(1, n - 1):
        con[i] = (con[i] - con[i - 1] * alpha[i]) / (beta[i] -
Gamma[i - 1] * alpha[i])
    # Back substitution
    for i in range(n - 2, -1, -1):
        con[i] = con[i] - Gamma[i] * con[i + 1]
    self.current[k] = -(-con[2] + 4 * con[1] - 3 * con[0]) / (2
* DX)
    self.concentration[k] = con[0]
    self.setdata() # Output
    return self

```

```

def butlervolmer(self, a=0.5, k0=1e8, DX=1e-3, DT=1e-6, omega=1.1):
    """
    It solves the dimensionless diffusional cyclic voltammetry of an
    oxidized species (A) of reversible, and
    non-reversible systems, under the following considerations:
    1. E-mechanism A (oxidized) <-> B (reduced)
    2. One-electron transfer process
    3. Reaction kinetics described by Butler-Volmer model
    4. Driven by mass transport
    5. Migration and convection neglectable
    6. Planar macroelectrode as working electrode
    7. Diffusion of species in one spatial dimension
    8. Equal diffusion coefficients
    Numerical method: Implicit approach of finite differences with an
    expansive spatial, and an equidistant temporal
    grids ( Solution of PDE -> Linear system through an LU
    Decomposition algorithm (Thomas algorithm))

    Parameters:
    ei: (Experimental) Starting potential
    es: (Experimental) Switching potential
    scanr: (Experimental) Potential's scan rate
    a: (Kinetic) Symmetry factor
    k0: (Kinetic) Charge transfer coefficient
    DX: (Accuracy) Length between spatial points
    DT: (Accuracy) Length between time points
    omega: (Accuracy) Expansive factor for spatial grid. If one, then
    an equistant spatial grid is used.
    """
    self.params['Kinetics'] = {'Model': 'Butler Volmer', 'alpha': a,
    'K0': k0}
    self.params['Accuracy'] = {'DX': DX, 'omega x': omega, 'DT': DT}
    ei = self.params['Experimental']['ei']
    es = self.params['Experimental']['es']
    scanr = self.params['Experimental']['scanr']
    time = 2 * np.abs(es - ei) / scanr
    cell_len = 6 * np.sqrt(time) # Maximum diffusion layer's size
    m = int(time / DT) # Temporal grid
    De = 2 * np.abs(es - ei) / m # Potential step
    h = DX
    Spatial_points = [0] # Spatial grid
    while Spatial_points[-1] < cell_len:
        Spatial_points.append(Spatial_points[-1] + h)
        h *= omega
    n = len(Spatial_points)
    alpha, beta, gamma = np.zeros(n), np.zeros(n), np.zeros(n)
    for i in range(1, n - 1):
        DX_m = Spatial_points[i] - Spatial_points[i - 1]
        DX_p = Spatial_points[i + 1] - Spatial_points[i]
        alpha[i] = - (2 * DT) / (DX_m * (DX_m + DX_p))
        gamma[i] = - (2 * DT) / (DX_p * (DX_m + DX_p))
        beta[i] = 1 - alpha[i] - gamma[i]

```

```

Gamma = np.zeros(n) # Modified gamma coefficient
con = np.ones(n) # Spatial changes in concentration
self.current = np.zeros(m)
self.voltage = np.zeros(m)
self.concentration = np.ones(m)
self.time = [t for t in range(m)]
self.voltage[-1] = ei
for k in range(m):
    self.voltage[k] = self.voltage[k - 1] - De if k < m / 2 else
self.voltage[k - 1] + De
    # Forward swept
    beta[0] = 1 + (DX * np.exp(-a * self.voltage[k]) * k0 * (1 +
np.exp(self.voltage[k])))
    Gamma[0] = -1 / beta[0]
    for i in range(1, n - 1):
        Gamma[i] = gamma[i] / (beta[i] - Gamma[i - 1] *
alpha[i])
    con[0] = (DX * np.exp(-a * self.voltage[k]) * k0 *
np.exp(self.voltage[k])) / beta[0]
    for i in range(1, n-1):
        con[i] = (con[i] - con[i - 1] * alpha[i]) / (beta[i] -
Gamma[i - 1] * alpha[i])
    # Back substitution
    for i in range(n - 2, -1, -1):
        con[i] = con[i] - Gamma[i] * con[i+1]
    self.current[k] = -(con[1] - con[0]) / Spatial_points[1] -
Spatial_points[0]
    self.concentration[k] = con[0]
self.setdata() # Output
return self

```

```

class Chronoamperometry(Chronoamperogram):

```

```

    def __init__(self, e, time):
        Chronoamperogram.__init__(self)
        self.experiment = 'Chronoamperometry'
        self.params['Experimental'] = {'e': e, 'Time': time}

```

```

    def butlervolmer(self, a=0.5, k0=1e8, DT=1e-12, DX=1e-6,
omega_x=1.1, omega_t=1.1):

```

```

        """

```

It solves the dimensionless diffusional chronoamperometry of an oxidized species (A) of reversible, and

non-reversible systems, under the following considerations:

1. E-mechanism A (oxidized)  $\leftrightarrow$  B (reduced)
2. One-electron transfer process
3. Reaction kinetics described by Butler-Volmer model
4. Driven by mass transport
5. Migration and convection neglectable
6. Planar macroelectrode as working electrode
7. Diffusion of species in one spatial dimension
8. Equal diffusion coefficients

Numerical method: Implicit approach of finite differences with expansive spatial, and temporal grids (Solution of PDE -> Linear system through an LU Decomposition algorithm (Thomas algorithm))

```

Parameters:
e: (Experimental) Applied potential
Time: (Experimental) Experiment's lasting
a: (Kinetic) Symmetry factor
k0: (Kinetic) Charge transfer coefficient
DX: (Accuracy) Length between spatial points
omega_x: (Accuracy) Expansive factor for spatial grid
DT: (Accuracy) Length between time points
omega_t: (Accuracy) Expansive factor for time grid
"""
    self.params['Kinetics'] = {'Model': 'Butler Volmer', 'alpha': a,
'K0': k0}
    self.params['Accuracy'] = {'DX': DX, 'omega x': omega_x, 'DT':
DT, 'omega_t': omega_t}
    e = self.params['Experimental']['e']
    Time = self.params['Experimental']['Time']
    self.time = [0] # Temporal grid
    g = DT
    while self.time[-1] <= Time:
        self.time.append(self.time[-1] + g)
        g *= omega_t
    m = len(self.time)
    Spatial_points = [0] # Spatial grid
    h = DX
while Spatial_points[-1] < 6 * np.sqrt(Time):
    Spatial_points.append(Spatial_points[-1] + h)
    h = h * omega_x
    n = len(Spatial_points)
    # Thomas Coefficients
alpha, beta, gamma = np.zeros(n), np.zeros(n), np.zeros(n)
k in range(0, m - 1):
    for i in range(1, n - 1):
        DX_m = Spatial_points[i] - Spatial_points[i - 1]
        DX_p = Spatial_points[i + 1] - Spatial_points[i]
        DT_m = self.time[k] - self.time[k - 1]
        DT_p = self.time[k + 1] - self.time[k]
        DT = DT_m * (DT_m + DT_p)
        DX = DX_m * (DX_m + DX_p)
        alpha[i] = - 2 * DT / DX
        gamma[i] = - 2 * DT / DX
        beta[i] = 1 - alpha[i] - gamma[i]
    Gamma = np.zeros(n) # Modified gamma coefficient
    con = np.zeros(n) # Spatial changes in concentration
    self.voltage = [e for t in range(m)]
    self.current = np.zeros(m)
    self.concentration = np.zeros(m)
    for k in range(m):

```

```

        # Forward sweep
        beta[0] = 1 + (DX * np.exp(-(a * e)) * k0 * (1 + np.exp(e)))
        Gamma[0] = -1 / beta[0]
        for i in range(1, n - 1):
            Gamma[i] = gamma[i] / (beta[i] - Gamma[i - 1] *
alpha[i])
        con[0] = (DX * np.exp(-(a * e)) * k0 * np.exp(e)) / beta[0]
        for i in range(1, n - 1):
            con[i] = (con[i] - con[i - 1] * alpha[i]) / (beta[i] -
Gamma[i - 1] * alpha[i])
        # Back substitution
        for i in range(n - 2, -1, -1):
            con[i] = con[i] - Gamma[i] * con[i + 1]
        self.current[k] = -(con[1] - con[0]) / (Spatial_points[1] -
Spatial_points[0])
        self.concentration[k] = con[0]
    self.setdata() # Output
    return self

```

1. Brailowsky, S. *Epilepsia*. (2004).
2. Figueroa-Duarte, A. S. & Campbell-Araujo, O. A. La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. *Bol. Clínico Hosp. Infant Edo Son* 32, 87–101 (2015).
3. Magiorkinis, E., Sidiropoulou, K. & Diamantis, A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.* 17, 103–108 (2010).
4. Gram, L. & Dam, M. *Epilepsy explained*. (Springer, 1995). doi:[https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2480-9\\_39](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2480-9_39)
5. Schmidt, D. & Shorvon, S. *The end of epilepsy?* (Oxford University Press, 2016).
6. Swinyard, E. A., Sofia, R. D. & Kupferberg, H. J. Comparative Anticonvulsant Activity and Neurotoxicity of Felbamate and Four Prototype Antiepileptic Drugs in Mice and Rats. 27, 27–34 (1986).
7. Información para pacientes. *Frecuencia en México* (2018). Available at: <http://www.epilepsiamexico.gob.mx/info-paciente.html>. (Accessed: 13th June 2018)
8. Observatory, G. H. *Disease and injury country estimates*. (2008).
9. Squire, L. *et al. Fundamental Neuroscience*. (2008).
10. Noback, C. R., Strominger, N. L., Demarest, R. J. & Ruggiero, D. A. *The human nervous system, structure and function*. (Humana Press, 2005).
11. Jones, G. L., Wimbish, G. H. & McIntosh, W. E. Phenytoin: Basic and clinical Pharmacology. *Med. Res. Rev.* 3, 383–434 (1983).
12. Tunncliff, G. Basis of the antiseizure action of phenytoin. *Gen. Pharmacol.* 27, 1091–1097 (1996).
13. Sills, G. J. Classical mechanisms of action of antiepileptic drugs. in *Therapeutic Targets and Perspectives in the Pharmacological Treatment of Epilepsy* 62–65 (University of Liverpool, 2013). doi:10.1016/j.yebeh.2015.08.030
14. Chen, B. *et al.* Cosmetic side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 42, 129–137 (2015).
15. Guldiken, B., Rémi, J. & Noachtar, S. Cardiovascular adverse effects of phenytoin. *J. Neurol.* 263, 861–870 (2016).
16. González del Valle, L., Del Pozo Losada, J., Herrera Ambrosio, A., Casado Jiménez, M., Jiménez Caballero, M. . E. Hepatotoxicidad asociada al tratamiento con fenitoína. 19, 307–309 (1995).
17. Björnsson, E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol. Scand.* 118, 281–290 (2008).
18. Mishra, A. & Goel, R. K. Comparative behavioral and neurochemical analysis of phenytoin and valproate treatment on epilepsy induced learning and memory deficit : Search for add on therapy. *Metabolic Brain Dis.* 30, 951-958 | (2015).
19. Chen, B. *et al.* Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 76, 24–31 (2017).
20. Kaushal, S., Tamer, Z., Opoku, F. & Forcelli, P. A. Anticonvulsant drug-induced cell death in the developing white matter of the rodent brain. *Epilepsia* 57, 727–734 (2016).
21. Adams, J., Vorhees, C. V. & Middaugh, L. D. Developmental neurotoxicity of anticonvulsants: Human and animal evidence on phenytoin. *Neurotoxicol. Teratol.* 12, 203–214 (1990).
22. Parke-Davis. Prescribing Information: Dilantin. (2009). doi:10.1007/978-3-319-12715-6\_27
23. Akbarzadeh, A., Rezaei-sadabady, R., Davaran, S., Joo, S. W. & Zarghami, N. Liposome :

- classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res. Lett.* 8, 1 (2013).
24. Holowka, E. P. & Bhatia, S. K. *Drug Delivery, Materials design and clinical perspective*. (Springer International Publishing, 2014). doi:10.1007/978-1-4939-1998-7
  25. Ā, M. R. Chitin and chitosan: Properties and applications. 31, 603–632 (2006).
  26. Shi, Z., Gao, X., Wajid, M., Li, S. & Wang, Q. Biomaterials Electroconductive natural polymer-based hydrogels. *Biomaterials* 111, 40–54 (2016).
  27. Pakdel, P. M. & Peighambaroust, S. J. A review on acrylic based hydrogels and their applications in wastewater treatment. *J. Environ. Manage.* 217, 123–143 (2018).
  28. Maya, S. *et al.* Smart stimuli sensitive nanogels in cancer drug delivery and imaging: A review. *Curr. Pharm. Des.* 19, 7203–7218 (2013).
  29. Ge, H., Kong, Y., Shou, D. & Deng, L. Three-Dimensional Electro- and pH-Responsive Polypyrrole / Alginate Hybrid for Dual-Controlled Drug Delivery. *J. Electrochem. Soc.* 163, G33–G36 (2016).
  30. Wallace, G. G., Spinks, G. M., Kane-Maguire, L. A. P. & Teasdale, P. R. *Conductive electroactive polymers*. (CRC Press, 2009).
  31. Scioli Montoto, S. *et al.* Carbamazepine-loaded solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Physicochemical characterization and in vitro/in vivo evaluation. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 167, 73–81 (2018).
  32. Chen, Y. *et al.* Development of drug-loaded polymer microcapsules for treatment of epilepsy. *Biomater. Sci.* 5, 2159–2168 (2017).
  33. Zybina, A. *et al.* Nanoparticle-based delivery of carbamazepine: A promising approach for the treatment of refractory epilepsy. *Int. J. Pharm.* 547, 10–23 (2018).
  34. Kaur, S. *et al.* Bioengineered PLGA-chitosan nanoparticles for brain targeted intranasal delivery of antiepileptic TRH analogues. *Chem. Eng. J.* 346, 630–639 (2018).
  35. Wang, Y. *et al.* Electroresponsive Nanoparticles Improve Antiseizure Effect of Phenytoin in Generalized Tonic-Clonic Seizures. *Neurotherapeutics* (2016). doi:10.1007/s13311-016-0431-9
  36. Muller, R. *et al.* Chemical Development and validation of a seizure initiated drug delivery system for the treatment of epilepsy. *Sensors Actuators B. Chem.* 236, 732–740 (2016).
  37. Ryan, E. M., Breslin, C. B., Moulton, S. E. & Wallace, G. G. The effect of dopant pKa and the solubility of corresponding acid on the electropolymerisation of pyrrole. *Electrochim. Acta* 92, 276–284 (2013).
  38. Ning, C., Zhou, Z., Tan, G., Zhu, Y. & Mao, C. Electroactive polymers for tissue regeneration: Developments and perspectives. *Prog. Polym. Sci.* 81, 144–162 (2018).
  39. *Polymeric Hydrogels as Smart Biomaterials*. (Springer International Publishing, 2016).
  40. Sharma, K. *et al.* Application of biodegradable superabsorbent hydrogel composite based on Gum ghatti-co-poly(acrylic acid-aniline) for controlled drug delivery. *Polym. Degrad. Stab.* 124, 101–111 (2016).
  41. Pérez-Martínez, C. J. *et al.* Electroconductive nanocomposite hydrogel for pulsatile drug release. *React. Funct. Polym.* 100, 12–17 (2016).
  42. Saha, S., Sarkar, P., Sarkar, M. & Giri, B. Electroconductive smart polyacrylamide-polypyrrole (PAC-PPY) hydrogel: A device for controlled release of risperidone. *RSC Adv.* 5, 27665–27673 (2015).
  43. Gutiérrez-Pineda, E. *et al.* Hybrid Conducting Composite Films Based on Polypyrrole and

- Poly(2-(diethylamino)ethyl methacrylate) Hydrogel Nanoparticles for Electrochemically Controlled Drug Delivery. *Adv. Mater. Interfaces* 5, 1–9 (2018).
44. Abd El-Aziz, M. E., Youssef, A. M., Kamel, S. & Turky, G. Conducting hydrogel based on chitosan, polypyrrole and magnetite nanoparticles: a broadband dielectric spectroscopy study. *Polym. Bull.* 76, 3175–3194 (2019).
  45. Qu, J., Zhao, X., Ma, P. X. & Guo, B. Injectable antibacterial conductive hydrogels with dual response to an electric field and pH for localized “smart” drug release. *Acta Biomater.* 72, 55–69 (2018).
  46. Stejskal, J. Conducting polymer hydrogels. *Chem. Pap.* 71, 269–291 (2017).
  47. Jiang, C. *et al.* Adsorption performance of a polysaccharide composite hydrogel based on crosslinked glucan / chitosan for heavy metal ions. *Compos. Part B* 169, 45–54 (2019).
  48. Mensink, M. A., Frijlink, H. W., Van Der Voort Maarschalk, K. & Hinrichs, W. L. J. Inulin, a flexible oligosaccharide I: Review of its physicochemical characteristics. *Carbohydr. Polym.* 130, 405–419 (2015).
  49. Mensink, M. A., Frijlink, H. W., Voort, K. Van Der & Hinrichs, W. L. J. Inulin , a flexible oligosaccharide . II : Review of its pharmaceutical applications. *Carbohydr. Polym.* 134, 418–428 (2015).
  50. Lopez, M. G., Mancilla-Margalli, N. A. & Mendoza-Diaz, G. Molecular Structures of Fructans from Agave tequilana Weber var. azul. *J. Agric. Food Chem.* 51, 7835–7840 (2003).
  51. Castelli, F. *et al.* Differential scanning calorimetry study on drug release from an inulin-based hydrogel and its interaction with a biomembrane model : pH and loading effect. *Eur. J. Pharm. Sci.* 35, 76–85 (2008).
  52. Pitarresi, G. *et al.* Rheological characterization and release properties of inulin-based hydrogels. *Carbohydr. Polym.* 88, 1033–1040 (2012).
  53. Mandracchia, D. *et al.* New Biodegradable Hydrogels Based on Inulin and  $\alpha$  ,  $\beta$  - Polyaspartylhydrazide Designed for Colonic Drug Delivery : In Vitro Release of Glutathione and Oxytocin New Biodegradable Hydrogels Based on Inulin and  $\alpha$  ,  $\beta$  -Polyaspartylhydrazide Designed for Coloni. 5063, (2012).
  54. Ivanova, V. T. *et al.* Conducting polymers as sorbents of influenza viruses. *Chem. Pap.* 71, 495–503 (2017).
  55. Bhadra, S., Singha, N. K. & Khastgir, D. Polyaniline by new miniemulsion polymerization and the effect of reducing agent on conductivity. *Synth. Met.* 156, 1148–1154 (2006).
  56. Liu, Y. D., Zhang, W. L. & Choi, H. J. Pickering emulsion polymerization of core-shell-structured polyaniline@SiO<sub>2</sub> nanoparticles and their electrorheological response. *Colloid Polym. Sci.* 290, 855–860 (2012).
  57. Yoon, C. M. *et al.* Synthesis and Electroresponse Activity of Porous Polypyrrole/Silica-Titania Core/Shell Nanoparticles. *Langmuir* 34, 15773–15782 (2018).
  58. Li-Ping, L. *et al.* Redox Responsive Release of Hydrophobic Self-Healing Agents from Polyaniline Capsules. *J. Am. Chem. Soc.* 135, 14198–14205 (2013).
  59. Kim, S. H., Seong, J. H. & Oh, K. W. Effect of dopant mixture on the conductivity and thermal stability of polyaniline/nomex conductive fabric. *J. Appl. Polym. Sci.* 83, 2245–2254 (2002).
  60. Alesary, H. F., Ismail, H. K., Khudhair, A. F. & Mohammed, M. Q. Effects of dopant ions on the properties of polyaniline conducting polymer. *Orient. J. Chem.* 34, 2525–2533 (2018).
  61. Kulkarni, V. G., Campbell, L. D. & Mathew, W. R. Thermal stability of polyaniline. 30, 321–325

- (1989).
62. Ennis, B. C. & Truong, V. T. Thermal and electrical stability of polypyrrole at elevated temperatures. *Synth. Met.* 59, 387–399 (1993).
  63. Truong, V. -T, Ennis, B. C., Turner, T. G. & Jenden, C. M. Thermal stability of polypyrroles. *Polym. Int.* 27, 187–195 (1992).
  64. Mathys, G. I. & Truong, V. T. Spectroscopic study of thermo-oxidative degradation of polypyrrole powder by FT-IR. *Synth. Met.* 89, 103–109 (1997).
  65. Mavundla, S. E., Malgas, G. F., Motaung, D. E. & Iwuoha, E. I. Physicochemical and morphological properties of poly(aniline-co-pyrrole). *J. Mater. Sci.* 45, 3325–3330 (2010).
  66. Stejskal, J., Kratochvíl, P. & Radhakrishnan, N. Polyaniline dispersions 2. UV-Vis absorption spectra. *Synth. Met.* 61, 225–231 (1993).
  67. Tavoli, F. & Alizadeh, N. In situ UV-vis spectroelectrochemical study of dye doped nanostructure polypyrrole as electrochromic film. *J. Electroanal. Chem.* 720–721, 128–133 (2014).
  68. Liao, G., Li, Q. & Xu, Z. The chemical modification of polyaniline with enhanced properties: A review. *Prog. Org. Coatings* 126, 35–43 (2019).
  69. Vervoort, L., Mooter, G. Van Den, Augustijns, P. & Kinget, R. Inulin hydrogels . I . Dynamic and equilibrium swelling properties. *Int. J. Pharm.* 172, 127–135 (1998).
  70. Vervoort, L. *et al.* Inulin Hydrogels as Carriers for Colonic Drug Targeting: I. Synthesis and Characterization of Methacrylated Inulin and Hydrogel Formation. *Pharm. Res.* 14, (1997).
  71. Mooter, G. Van Den, Vervoort, L. & Kinget, R. Characterization of Methacrylated Inulin Hydrogels Designed for Colon Targeting : In Vitro Release of BSA. 20, (2003).
  72. Souza, R. De *et al.* Evolved gas analysis ( coupled TG – DSC – FTIR ) applied to the thermal behaviour of inulin. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* 108, 323–326 (2014).
  73. Espinosa-andrews, H. & Urias-silvas, J. E. Thermal properties of agave fructans ( Agave tequilana Weber var . Azul ). *Carbohydr. Polym.* 87, 2671–2676 (2012).
  74. Apolinário, A. C., Carvalho, E. M. De, Jr, A. P. & Alexandro, J. Industrial Crops & Products Extraction , isolation and characterization of inulin from Agave sisalana boles. *Ind. Crop. Prod.* 108, 355–362 (2017).
  75. Chiu, H., Hsu, Y. & Lin, P. Synthesis of pH-sensitive inulin hydrogels and characterization of their swelling properties. (2001).
  76. Beiding, S. R., Dickinson, E. J. F. & Compton, R. G. Diffusional cyclic voltammetry at electrodes modified with random distributions of electrocatalytic nanoparticles: Theory. *J. Phys. Chem. C* 113, 11149–11156 (2009).
  77. Belding, S. R. & Compton, R. G. Transient voltammetry at electrodes modified with a random array of spherical nanoparticles: Theory. *J. Phys. Chem. C* 114, 8309–8319 (2010).
  78. Compton, R. G., Laborda, E. & Ward, K. *Understanding Voltammetry : Simulation of electrode processes.* (Imperial College Press, 2014).
  79. Elgrishi, N. *et al.* A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. *J. Chem. Educ.* 95, 197–206 (2018).
  80. Grosse, W. M. *Controlled drug delivery from polypyrrole powered by enzymatic bioelectrodes.* (University of Wollongong, 2013).