



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES**

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN NUEVO COPOLÍMERO  
BASE ÁCIDO ITACÓNICO-INULINA ACRILADA PARA SER USADO  
EN LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS”**

**T E S I S**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES**

PRESENTA:

**ING. VALERIA ITZEL MÉNDEZ RAMOS**

TUTOR PRINCIPAL:

**DRA. MIRIAM ROCÍO ESTEVEZ GONZÁLEZ**

CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA U.N.A.M.

COMITÉ TUTOR:

**DR. ÁNGEL RAMÓN HERNÁNDEZ MARTÍNEZ**

CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA U.N.A.M.

**DR. JOSÉ ANTONIO CERVANTES CHÁVEZ**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

Juriquilla, Querétaro, diciembre del 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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA  
AVANZADA**

**"SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN NUEVO COPOLÍMERO  
BASE ÁCIDO ITACÓNICO-INULINA ACRILADA PARA SER USADO  
EN LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS"**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES**

**PRESENTA:**

**ING. VALERIA ITZEL MÉNDEZ RAMOS**

**COMITÉ TUTOR**

**DRA. MIRIAM ROCÍO ESTEVEZ GONZÁLEZ**

**DR. ÁNGEL RAMÓN HERNÁNDEZ MARTÍNEZ**

**DR. JOSÉ ANTONIO CERVANTES CHÁVEZ**

**Septiembre 2020**

## Tabla de contenido

Índice de tablas.....	6
Índice de figuras .....	6
Agradecimientos.....	9
Dedicatorias.....	12
Resumen .....	13
Abstract .....	13
Introducción .....	15
CAPÍTULO I. GENERALIDADES DEL PROYECTO .....	17
1.1. Justificación.....	17
1.2. Hipótesis .....	18
1.3. Objetivos .....	18
1.4.1. Objetivo general.....	18
1.4.2. Objetivos específicos .....	18
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	19
2.1. Biomateriales .....	19
2.1.1. Clasificación.....	19
2.2. Polímeros .....	20
2.2.1. Polímeros lineales.....	20
2.2.2. Polímeros ramificados.....	21
2.2.3. Polímeros entrecruzados .....	21
2.2.4. Copolímeros .....	22
2.3. Polimerización.....	22
2.3.1. Polímeros de condensación.....	23
2.3.2. Polímeros por adición .....	23
2.4. Copolimerización .....	26
2.5. Polímeros inteligentes .....	27
2.5.1. Tipo de polímeros .....	29
2.5.2. Clasificación de los polímeros inteligentes.....	33
2.6. Degradación de polímeros .....	41
2.6.1. Degradación por radiación (fotodegradación) .....	43

2.6.2. Degradación térmica.....	43
2.6.3. Degradación química.....	44
2.6.4. Polímeros biodegradables.....	45
2.7. Liberación de fármacos.....	46
2.7.1 Absorción del fármaco.....	46
2.7.2. Liberación modificada de fármacos.....	47
2.8. Hidrogeles.....	54
2.8.1. Caracterización y estructura de la red.....	55
2.8.2. Clasificación de hidrogeles.....	56
2.8.3. Hidrogeles responsivos.....	57
2.8.4. Hidrogeles en la liberación de fármacos.....	59
2.9. Toxicidad.....	62
2.9.1. Clasificación de las sustancias tóxicas.....	62
2.10. Ácido itacónico (AI).....	64
2.10.1 Aplicaciones.....	65
2.10.2. Métodos de obtención.....	66
2.10.3 Obtención mediante A. terreus.....	67
2.10.4. Características.....	67
2.10.5. Producción.....	68
2.11. Inulina.....	68
2.11.1. Aplicaciones en la industria alimentaria:.....	69
2.11.2. Aplicaciones farmacéuticas:.....	71
2.12. Diclofenaco Sódico.....	72
2.12.1. Posología y forma de administración.....	72
2.12.2. Contradicciones.....	73
2.12.3. Reacciones adversas.....	73
2.12.4. Precauciones.....	74
<b>CAPÍTULO III. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN.....</b>	<b>74</b>
3.1. Espectroscopía Infrarroja (FTIR).....	74
3.2. Espectroscopía Raman.....	77
3.3. Resonancia magnética nuclear (RMN).....	79
3.4. Espectroscopia Ultravioleta – Visible.....	82
3.5. Microscopia de barrido electrónico (SEM).....	84
3.6. Pruebas de liberación de fármacos.....	86

CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA .....	88
4.1. Síntesis de poli(ácido itacónico) .....	88
Reactivos.....	89
Procedimiento.....	90
4.1.1. Caracterización del poli(ácido itacónico) .....	91
4.2. Síntesis de inulina acrilada .....	91
Reactivos.....	93
Proceso para la obtención de la inulina acrilada: .....	93
4.2.1. Caracterización de inulina acrilada.....	94
4.3. Síntesis del copolímero poli(ácido itacónico)-inulina acrilada .....	95
Reactivos.....	96
Proceso para la obtención del poli(ácido itacónico): .....	96
4.3.1. Caracterización de copolímero poli(ácido itacónico)-inulina acrilada.....	97
4.4. Pruebas de hinchamiento .....	98
4.5 Ensayos de Liberación de diclofenaco sódico .....	99
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	104
5.1. Resonancia Magnética Nuclear de protones (inulina acrilada) .....	104
5.2. Espectroscopía Infrarroja de la inulina, la inulina acrilada, poli(ácido itacónico) y copolímero .....	105
5.3. Microscopía Electrónica de Barrido (poli(ácido itacónico) y copolímero).....	107
5.4. Resultados de las pruebas de hinchamiento .....	108
5.5 Resultados de los ensayos de las pruebas de liberación de diclofenaco sódico... 110	
5.5.1 Curva de calibración de diclofenaco sódico .....	110
5.5.2. Absorción del hidrogel para la adición del diclofenaco sódico.....	110
5.5.3. Liberación del fármaco diclofenaco sódico.....	112
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES, PERSPECTIVA Y RECOMENDACIONES.....	115
6.1. Conclusiones.....	115
6.2. Perspectivas y recomendaciones .....	116
Referencias bibliográficas.....	117

## Índice de tablas

Tabla 1. Ejemplos de polímeros inteligentes de redes interpenetradas. ....	32
Tabla 2. Clasificación de polímeros inteligentes.....	34
Tabla 3. $pK_a$ de diferentes polianiones que contienen carboxílicos sensibles al pH. .....	38
Tabla 4. Grupos funcionales de los polímeros ácidos.....	38
Tabla 5. Grupos funcionales de los polímeros básicos.....	40
Tabla 6. Clasificación de degradación de polímeros.....	42
Tabla 7. Polímeros utilizados en los sistemas de liberación controlada.....	59
Tabla 8. Propiedades físicas y químicas del ácido itacónico.....	64

## Índice de figuras

Figura 1. Polímeros ramificados. ....	21
Figura 2. Polímeros entrecruzados.....	21
Figura 3. Tipos de copolímeros.....	22
Figura 4. Respuesta de un polímero inteligente a un estímulo en el medio. Línea sólida representa respuesta positiva y la punteada representa una respuesta negativa. ....	27
Figura 5. Diferentes morfologías de polímeros sensibles a estímulos.....	28
Figura 6. Representación de las cuatro interacciones moleculares fundamentales entre las cadenas de polímeros.....	29
Figura 7. Esquema de respuesta a la temperatura y al pH para las INPs. ....	33
Figura 8. Representación esquemática del comportamiento termosensible del polímero con memoria de forma. $Tg_1$ representa la $Tg$ de la fase dura, y $Tg_2$ representa la $Tg$ del cambio de fase. ....	35
Figura 9. (A) Cambio en las conformaciones de polímeros (LC) de cadena principal de la fase nemática extendida a una fase isotrópica colapsada por calentamiento. (B) Cambio de forma macroscópica correspondiente durante esta transición de fase nemático- isotrópica. ....	36
Figura 10. Sistemas de liberación controlada de fármacos. ....	49
Figura 11. Sistemas tradicionales de liberación. ....	49
Figura 12. Correlaciones in vitro / in vivo de la cinética de liberación, formulación rápida, media y lenta del fármaco ideal. ....	49
Figura 13. Sistemas de control por difusión y erosión. ....	52

Figura 14. Clasificación de hidrogeles según diferentes parámetros.....	57
Figura 15. Estructura química del ácido itacónico.....	64
Figura 16. Estructura química de la inulina.....	69
Figura 17. Vibraciones de tensión a) simétrica y b) asimétrica.....	75
Figura 18. Vibraciones de flexión, a) balanceo en plano, b) tijereteo en plano, c) aleteo fuera del plano y d) torsión fuera del plano.....	75
Figura 19. Diagrama de proceso de dispersión de Raman.....	78
Figura 20. Espectroscopia Raman: absorción, dispersión y fluorescencia.....	79
Figura 21. Esquema de los principales componentes de un equipo para medidas de resonancia magnética nuclear.....	80
Figura 22. Estados de espín $\alpha$ y $\beta$ .....	81
Figura 23. Representación del aumento de la diferencia energética entre los estados de espín con el aumento de la fuerza del campo magnético.....	81
Figura 24. Diagrama de un espectrómetro de RMN.....	84
Figura 25. Esquema de funcionamiento SEM.....	85
Figura 26. Fenómenos presentes en interacción haz-muestra.....	85
Figura 27. Diagrama de mecanismo para la obtención del poli(ácido itacónico).....	90
Figura 28. Mecanismo de reacción propuesto para la preparación de la inulina acrilada.....	93
Figura 29. Diagrama de preparación para acrilar la inulina.....	94
Figura 30. Microscopio electrónico de barrido (SEM), modelo SU8230, marca Hitachi....	95
Figura 31. Diagrama del proceso seguido para la síntesis del copolímero.....	97
Figura 32. Cambio en la estructura de los hidrogeles en la transición de fase.....	99
Figura 33. Diagrama de pruebas de hinchamiento del a) poli ácido itacónico y el b) copolímero.....	99
Figura 34. Disoluciones de Diclofenaco sódico a diferentes concentraciones de ppm...	100
Figura 35. Caracterización de inulina acrilada por RMN C.....	105
Figura 36. Espectro IR correspondientes a la inulina acrilada (negro) e inulina sin acrilar (azul).....	106
Figura 37. Espectro IR de inulina acrilada (negro), poli(ácido itacónico) (azul) y copolímero (rojo).....	107
Figura 38. Caracterización por SEM del a) poli(ácido itacónico), b) copolímero.....	108
Figura 39. Pruebas de hinchamiento del poli(ácido itacónico).....	109
Figura 40. Pruebas de hinchamiento del copolímero.....	109



Figura 41. a) Espectro de absorción de diclofenaco sódico y b) curva de calibración para el Diclofenaco sódico a diferentes concentraciones.....	110
Figura 42. a) Espectro UV-Vis del diclofenaco sódico residual después de la absorción por el hidrogel, b) cantidad de diclofenaco sódico absorbido en ppm, c) cantidad de diclofenaco sódico absorbida en porcentaje y d) capacidad de absorción de diclofenaco sódico por el hidrogel.....	112
Figura 43. a) Espectros UV-Vis de la liberación del fármaco diclofenaco sódico, b) curva de liberación de diclofenaco sódico en unidades de concentración y c) curva de liberación de diclofenaco sódico en porcentaje con respecto a la absorción.....	113
Figura 44. a) Gráfica de porcentaje de liberación con respecto al tiempo (Modelo de orden cero) y b) Gráfica de porcentaje de liberación con respecto a la raíz cuadrada del tiempo (Modelo de Higuchi).....	114

## Agradecimientos

Agradezco a Dios quien creo la vida, quien me creó.

A mis padres, Patricia y Jorge, que me dieron la vida, que me apoyaron en cada etapa de ella. Por su amor, sus enseñanzas, su tiempo y dedicación para tener una excelente educación. Por formar y pulir la persona que soy. Por siempre dar lo mejor de ellos para darme lo mejor. Por sus consejos que me hicieron reflexionar y animar a seguir adelante a pesar de la depresión por la que estaba pasando y al realizar la maestría.

A mi hermano mayor, Jorge, por estar a mi lado en cada paso que he dado, por darme su amor y el ejemplo de que las metas sí se pueden cumplir, que alcanzar los sueños no cuestan tanto, sólo hay que dar todo y confiar en uno mismo para llegar a ellos.

A mi hermana menor, Monse, por su amor, su apoyo, sus consejos, por ser mi confidente y por estar siempre a mi lado. Por hacerme ver que tengo un gran futuro por delante, por confiar en mí.

A mi abuelita por ser tan dulce y por darme tanto amor.

A toda mi familia por su apoyo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y al Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA)

Al CONACYT por el apoyo económico para ser posible mi crecimiento profesional.

A la Dra. Miriam Rocío Estevez González, mi asesora, por aceptarme para trabajar con ella, por el gran apoyo incondicional que me ha brindado, por su paciencia y comprensión. Por hacerme sentir parte de un grupo de trabajo y sobre todo, por hacerme sentir en familia. Gracias por su confianza y por todas aquellas pláticas que tuvimos. Es una persona que admiro demasiado, por su inteligencia, sabiduría, fuerza y su gran corazón lleno de bondad y amor.

Al Dr. Ángel Luis Rodríguez Morales por el apoyo tan grande e incondicional que me brindó y por animarme a hacer la maestría en el campus. Por la paciencia que me tuvo cuando me dio clases y las asesorías. Por las charlas tan enriquecedoras. También le agradezco el apoyo técnico brindado para el desarrollo del dispositivo en el que se realizaron las pruebas de liberación e hinchamiento de los materiales sintetizados.

Al Mtro. Gustavo Andrés Molina Labastida por su amistad, paciencia y todo su apoyo. Por ayudarme en la parte experimental de mi proyecto y en el modelado matemático.

Al Mtro. Gerardo Antonio Fonseca por todo el apoyo técnico brindado en la caracterización de mis materiales, la explicación y sus asesorías.

Al Dr. Ángel Ramón Hernández Martínez, por formar parte de mi comité tutor, por enriquecerme de sus conocimientos, tenerme paciencia, escucharme y apoyarme en todo lo necesario para realizar con éxito mi proyecto.

Al Dr. José Antonio Cervantes Chávez por formar parte de mi comité tutor, tenerme paciencia, estar al pendiente de mis avances y por sus observaciones enriquecedoras.

Al Dr. Rodrigo Esparza por compartir sus conocimientos y siempre mostrar una actitud de apoyo.

A la Mtra. Alicia del Real por el apoyo técnico brindado en la caracterización por microscopia electrónica de los materiales sintetizados, además de sus enseñanzas y paciencia.

A Eloy por su colaboración y apoyo en la síntesis de inulina acrilada, y así mismo en su apoyo en la caracterización.

A Concepción Arellano por estar siempre pendiente de cada uno de nosotros, por ser tan comprensiva y excelente persona.

A mis mejores amigos, Lalito, Héctor, Andrés, Gera, Omar y Víctor; y mis mejores amigas, Dulce, Linda, Ros, Zule, Leslie, Cynthia, Beri, Mariam, Pau por creer en mí

y estar en los buenos y no tan buenos momentos. Y a Omar en especial por su tiempo, paciencia, su apoyo durante la maestría y su gran amistad.

A una gran persona que he admirado desde que la conozco, que, sin sus palabras, me empujó a salir adelante y a realizar una maestría fuera de mi ciudad, salir de mi zona de confort. Quien me apoyó a lo largo de la carrera y me enseñó muchas cosas buenas, a valorar y a luchar por lo que quiero lograr en esta vida.

A una persona muy especial que estuvo siempre pendiente de mí y mi maestría. Que no me dejó sola en los momentos difíciles, y que me enseñó que tenemos segundas oportunidades.

## Dedicatorias

A mis papás, que siempre han creído en mí, por darme la valentía y todo el apoyo incondicional toda mi vida.

## Resumen

En este proyecto se presenta la síntesis y caracterización de un nuevo copolímero para evaluar sus posibles aplicaciones en la liberación controlada de fármacos. El objetivo principal de este proyecto es proponer una nueva ruta de síntesis de inulina acrilada para obtener un copolímero vía radicales libres de ácido itacónico-inulina acrilada, con propiedades de absorción y liberación de fármaco, que pueda responder a cambios de pH y temperatura.

Los sistemas controladores de fármacos, por sí solos no son terapias, pero pueden mejorar la eficiencia y/o seguridad de los fármacos que transportan. Para este experimento de liberación de fármaco se eligió trabajar con el diclofenaco sódico, pues es uno de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos más comunes para el tratamiento a largo plazo de afecciones como desórdenes reumáticos. Además es de los pocos fármacos solubles en agua y pueden ser monitoreados fácilmente por espectroscopia UV-Vis.

Los materiales poliméricos obtenidos se caracterizaron por Espectroscopía Infrarroja, Espectroscopía UV-Vis, Espectroscopía Raman, Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13, y Microscopía Electrónica de Barrido. Se realizaron pruebas de hinchamiento, liberación de fármaco y finalmente se realizó un modelado matemático para la evaluación de las pruebas de liberación.

**Palabras clave:** hidrogeles, polímeros inteligentes, liberación de fármaco.

## Abstract

This project presents the synthesis and characterization of a new copolymer to evaluate its possible applications in the controlled release of drugs. The main objective of this project is to propose a new route for the synthesis of acrylated inulin to obtain a free radical copolymer of itaconic acid-acrylated inulin, with drug absorption and release properties, which can respond to changes in pH and temperature.

Drug control systems, by themselves, are not therapies, but they can improve the efficiency and / or safety of the drugs they transport. For this drug release experiment, it was chosen to work with diclofenac sodium, as it is one of the most common non-steroidal anti-inflammatory drugs for the long-term treatment of conditions such as rheumatic disorders. In addition, it is one of the few drugs soluble in water and can be easily monitored by UV-Vis spectroscopy.

The polymeric materials obtained were characterized by Infrared Spectroscopy, UV-Vis Spectroscopy, Raman Spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance (carbon 13), and Scanning Electron Microscopy. Swelling, drug release tests were performed and finally a mathematical modeling was performed for the evaluation of the release tests.

## Introducción

La ciencia de los materiales es la disciplina que se encarga de estudiar la forma de los materiales, como lo son la estructura atómica, la estructura cristalina, entre otras, así también como sus propiedades, tales como físicas, químicas y mecánicas. [1] La mayoría de los materiales son compuestos orgánicos basados en elementos como el carbono, hidrógeno y otros elementos no metálicos. Entre ellos existen materiales compuestos que son mezclas físicas de dos o más tipos diferentes de materiales (que pueden ser metales con cerámicos, metales con polímeros, cerámicos con polímeros, etc). Lo que se busca es obtener materiales con propiedades proporcionadas por los componentes que lo forman. Dentro del campo de las ciencias de los materiales se encuentran los biomateriales, que es una de las ramas de alta importancia debido a que pertenecen como un elemento indispensable para el desarrollo de la vida humana, ya que con los biomateriales se abre la posibilidad a la implementación de múltiples herramientas que ayudan a mejorar la calidad humana. Se dividen en bioinertes (cuando su influencia en el sistema biológico es nula o muy pequeña) y en bioactivos (aquellos que interactúan con el organismo). [2]

El término biomaterial fue tomado inicialmente para describir un material que podría ser utilizado para reemplazar huesos y tejidos enfermos o dañados en un organismo vivo; sin embargo, la definición de la palabra biomaterial se ha ampliado a lo largo del tiempo. [3] Los biomateriales se han considerado como productos aptos para ser utilizados en los seres humanos con fines de tratamiento o alivio de una enfermedad, lesión o bien para sustitución o modificación de su anatomía o de un proceso fisiológico. La investigación y desarrollo de nuevos materiales constituyen a una actividad que requiere de la ingeniería, la física, la química, y que en la actualidad ha adquirido niveles muy elevados de conocimiento tanto científico como tecnológico. [4] El primer biomaterial que se conoce en estos términos fue floreciente en la década de 1920 por un médico dentista Reiner Erdle y Charles Prange de metalurgia, donde dieron creación al primer biomaterial metálico, la aleación Vitallium. Gracias a muchos de esos nuevos materiales han hecho que la calidad de vida de muchas personas mejore. [5]



Hoy en día, la tecnología de materiales está siendo enfocada a los polímeros y a los materiales compuestos, también conocidos como materiales inteligentes, debido a que con ellos es posible obtener un material con propiedades óptimas para ciertas aplicaciones requeridas. Además, cabe destacar que los biomateriales han tenido un significativo crecimiento. En el campo farmacéutico, tales sistemas se han utilizado para desarrollar nuevos tipos de dispositivos de administración sensibles o pulsátiles. Entre los diversos tipos de polímeros, los hidrogeles son los portadores más simples para ser usados como sistemas inteligentes. Estas son redes tridimensionales, hidrófilas, poliméricas, capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. Están compuestas de homopolímeros, copolímeros o biohíbridos y son insolubles en agua debido a la presencia de enlaces cruzados químicos (puntos de unión, uniones). Estos hidrogeles exhiben cambios drásticos en su relación de hinchamiento, especialmente en función del pH, la fuerza iónica, la temperatura. [6]

Este trabajo se enfoca, en la síntesis de nuevos hidrogeles de copolímero ácido itacónico- inulina acrilada, para ser evaluados en la liberación controlada de fármacos, estudiando su respuesta de liberación de un determinado fármaco a cambios de pH y temperatura.

# CAPÍTULO I. GENERALIDADES DEL PROYECTO

## 1.1. Justificación

Los llamados polímeros inteligentes se caracterizan por responder a uno o más estímulos como temperatura, pH, incluso detectar anomalías del cuerpo humano para responder ante diferentes enfermedades o síntomas. [7]

En la mayoría de los sistemas de liberación controlada, el fármaco, se introduce en el interior de lo que se denomina transportador, siendo éste normalmente un material polimérico. La velocidad de liberación de la sustancia deseada está prácticamente controlada por las propiedades del polímero, aunque, por otra parte, existen otros factores de menor influencia, tales como el pH y temperatura del medio en el que se va a realizar la polimerización. [8] Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y de forma continua durante largos periodos de tiempo.

La síntesis de estos materiales supone un gran avance en la administración de fármacos, debido a que, si se tienen en cuenta los sistemas conocidos hasta ahora, los perfiles de actuación son muy diferentes. Con la mayoría de los sistemas convencionales para la administración de un fármaco, el nivel de dicha sustancia en el organismo alcanza un valor máximo y después cae hasta un mínimo, siendo necesaria la aplicación de una nueva dosis. Además, si el máximo o el mínimo de concentración del fármaco en el medio se sitúan por encima del nivel de toxicidad o por debajo del nivel mínimo efectivo, se pueden producir de forma alternante periodos de toxicidad y de ineficacia. Esta situación es particularmente problemática si ambos niveles (toxicidad y efectividad) están muy próximos. [9]

En este punto, los sistemas poliméricos presentan la ventaja de que son capaces de mantener la concentración del fármaco entre esos dos niveles a partir de una única dosis, así como de liberarla de una forma continua en un tiempo determinado.

## 1.2. Hipótesis

La síntesis de un nuevo copolímero (ácido itacónico – inulina acrilada) permitirá obtener un material con respuesta a estímulos en cambios de pH y temperatura para ser utilizado en la liberación controlada de un fármaco.

## 1.3. Objetivos

### 1.4.1. Objetivo general

Realizar la síntesis y caracterización fisicoquímica de un copolímero base ácido itacónico - inulina con posibles propiedades pH y termo responsivas para evaluar su aplicación en la liberación controlada de fármacos.

### 1.4.2. Objetivos específicos

- Proponer una nueva ruta de síntesis de inulina acrilada.
- Sintetizar la inulina acrilada usando ácido acrílico.
- Caracterizar la inulina acrilada por espectroscopia (IR, Raman y RMN<sub>H</sub>).
- Proponer una ruta de síntesis del copolímero ácido itacónico-inulina acrilada.
- Sintetizar el copolímero ácido itacónico – inulina acrilada vía radicales libres.
- Caracterizar el copolímero ácido itacónico – inulina acrilada por espectroscopia infrarroja (IR), microscopia electrónica de barrido (SEM), espectroscopia Raman, resonancia magnética nuclear de Carbono 13 (RMN<sub>C</sub>) y pruebas mecánicas de tensión y compresión.
- Realizar pruebas de hinchamiento y la liberación de un fármaco del copolímero obtenido.
- Establecer las aplicaciones más viables para el copolímero sintetizado.

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Biomateriales

Los biomateriales han sido estudiados durante muchos años, y, según la Sociedad Europea de Biomateriales en 1991, los definió como aquellos “materiales utilizados para evaluar, curar, corregir o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo humano” [3]

“Un biomaterial se define como un material sintético o natural modificado que está en contacto con partes del organismo, que puede ser utilizada durante un cierto periodo de tiempo, en sustitución de cualquier tejido, órgano o función del organismo humano” [10].

Los biomateriales se pueden considerar como tales si presentan las características especiales que son la biocompatibilidad y la bioactividad, si no cumplen esta característica no se consideran biomateriales en el ámbito médico. La biocompatibilidad es la propiedad transcendental en la interacción biomaterial-cuerpo humano, o sea, la ausencia de la reacción fisicoquímica nociva del biomaterial implantado con los tejidos y los fluidos biológicos corporales, también conocidos como soluciones fisiológicas.

Las características que se deben tomar en cuenta para la superficie del biomaterial (el implante), es la rugosidad, porosidad, potencial eléctrico, humectación y comportamiento hidrofóbico o hidrófilico, estos factores determinan la interacción del implante con las bacterias y su capacidad de colonizar su superficie, debido a que es el primer contacto con el cuerpo humano que va a detectar el proceso de asimilación o rechazo del implante, así como la velocidad del proceso curativo y, la falla o éxito de la implantación.

#### 2.1.1. Clasificación

Los biomateriales se pueden clasificar de diversas formas: según su composición química, en biometales, biopolímeros, biocerámicos, biocompuestos y semiconductores; según su origen, en naturales y sintéticos. [11]

-Biometales: las características principales de los biometales son, biocompatibilidad, estabilidad química, resistente a la corrosión, y que sea capaz de soportar tensiones grandes y variables. [12]

En este caso nos enfocaremos en los polímeros, ya que es un material con diversas propiedades que lo hacen un candidato ideal para ser usado en la liberación de fármacos

## 2.2. Polímeros

Los polímeros son macromoléculas formadas por la unión covalente de pequeñas unidades estructurales repetitivas llamadas monómeros, unidas entre sí mediante enlaces covalentes (fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas). [13]

Existen varias formas de clasificar a los polímeros: [14]

- Por su naturaleza: natural y sintético
- Por la estructura de las cadenas: lineal, ramificado, entrecruzado
- Por su estereoquímica: atáctico, sindiotáctico, isotáctico
- Por su composición monomérica: homopolímero, copolímero, tripolímero, etc
- Por su comportamiento térmico: termofijo, termolábil
- Por su comportamiento mecánico: plástico, resina, hule vulcanizado
- Por su cristalinidad: amorfo, cristalino y semicristalino
- Por el tamaño de la molécula: Oligómero y polímeros
- Por su composición química: orgánico, inorgánico, híbrido, composito, mezclas

También podemos encontrar polímeros lineales, ramificados y entrecruzados.

### 2.2.1. Polímeros lineales

Los polímeros lineales están formados por moléculas que forman largas cadenas sin ramificaciones ni entrecruzamientos y están constituidos por unidades repetidas iguales unidas entre sí. Pueden ser líquidos viscosos o sólidos con diversos grados

de cristalinidad. Algunos de ellos pueden disolverse en ciertos líquidos, y se ablandan o funden al calentarlos. [15] También son conocidos como homopolímeros, normalmente se procesan a partir de fundido, debido a su carácter plástico a altas temperaturas. [16]

### 2.2.2. Polímeros ramificados

Los polímeros ramificados son aquellos donde las cadenas principales están conectadas lateralmente con otras cadenas.



Figura 1. Polímeros ramificados.

### 2.2.3. Polímeros entrecruzados

Los polímeros entrecruzados son cuando las cadenas poliméricas están unidas por centros reactivos que no se encuentran ubicados al final de la cadena, y por lo regular esto ocurre durante el proceso de polimerización. [17]



Figura 2. Polímeros entrecruzados

Independientemente de la estructura química de los monómeros, los polímeros presentan tres características comunes: una gran longitud, una gran anisotropía, consecuencia de la estructura lineal de la molécula, y una gran flexibilidad

molecular, originaria de la posibilidad de que los segmentos moleculares puedan efectuar rotaciones alrededor de los enlaces covalentes. Estas tres características condicionan todo el comportamiento de los materiales poliméricos. El peso molecular (la longitud de cadena) es una variable muy importante debido a que se relaciona directamente con las propiedades físicas del polímero, y el hecho de que los polímeros tengan un alto peso molecular es lo que los hace tener excelentes propiedades como materiales. [16]

#### 2.2.4. Copolímeros

Los copolímeros son polímeros derivados de dos o más monómeros o unidades repetidas distintas, que se pueden unir de diferentes formas por medio de enlaces químicos. Las unidades estructurales derivadas de los monómeros pueden distribuirse de distintas formas, en alternaciones regulares o en orden aleatorio, o las cadenas de varias unidades de un tipo pueden alternar con las cadenas de otro tipo [18]. Las propiedades de los copolímeros dependen mucho de su estructura, por ejemplo, los copolímeros alternantes o al azar tienen propiedades intermedias entre las de los homopolímeros y los copolímeros de bloque. Estos copolímeros tienen la capacidad para autoorganizarse a escala molecular, formando gran variedad de morfologías periódicas a nanoescala que dependen de la composición y estructura de los bloques. [16]

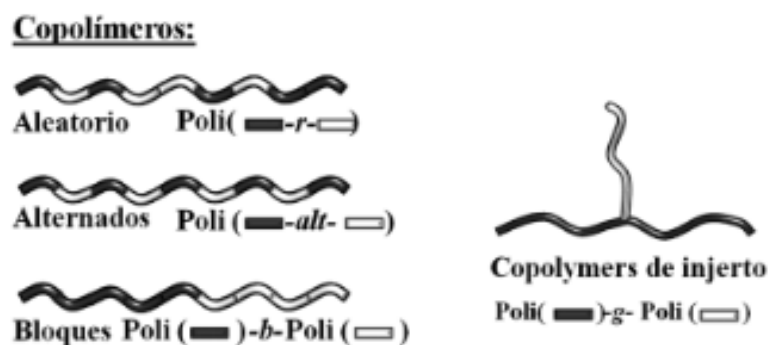


Figura 3. Tipos de copolímeros.

#### 2.3. Polimerización

La polimerización es cuando los monómeros se combinan químicamente entre sí para producir una molécula en cadena o red muy grande llamada polímero. Las

moléculas de monómero pueden ser todas iguales, o pueden representar dos, tres o más compuestos diferentes. Por lo general, se deben combinar al menos 100 moléculas de monómero para hacer un producto que tenga ciertas propiedades físicas únicas, como la elasticidad, la alta resistencia a la tracción o la capacidad de formar fibras, que diferencian los polímeros de las sustancias compuestas de moléculas más pequeñas y simples. La formación de enlaces químicos covalentes estables entre los monómeros distingue a la polimerización de otros procesos, como la cristalización, en la que un gran número de moléculas se agregan bajo la influencia de fuerzas intermoleculares débiles. [15]

Existen dos mecanismos de polimerización, estos pueden ser clasificados en dos clases, dependiendo de la forma en que la cadena polimérica crece: polímeros de adición y polímeros de condensación.

#### 2.3.1. Polímeros de condensación

La molécula de monómero pierde átomos cuando pasa a formar parte del polímero. Por lo general, se pierde una molécula pequeña. En este tipo de polimerización se generan subproductos, y se denomina polímeros de condensación. [19]

La mayoría de los polímeros condensación se forman a partir de sistemas con cinética escalonada. [20]

Resultan de la reacción entre dos moléculas y la pérdida de una molécula pequeña de ( $H_2O$ ,  $HCl$ , etc.). Las condensaciones más comunes implican la formación de ésteres y amidas. Los monómeros pueden tener una gran variedad de grupos funcionales, y estos no necesitan estar en el extremo de la cadena, por lo que se generan estructuras tridimensionales.

#### 2.3.2. Polímeros por adición

Se da cuando la molécula de monómero pasa a formar parte del polímero sin pérdida de átomos, es decir, la composición química de la cadena resultante es igual a la suma de las composiciones químicas de los monómeros que la conforman. Por lo tanto, la polimerización por adición no genera subproductos. [21]



La mayoría de los polímeros de adición se forman a partir de polimerizaciones con cinética de crecimiento de cadena. [20]

#### 2.3.2.1 Polimerización en cadena de radicales libres

La polimerización por radicales libres es una reacción rápida que consta de las etapas de reacción en cadena características, a saber: iniciación, propagación y terminación, donde los iniciadores se obtienen por separación homolítica de enlaces covalentes. La formación de radicales libres depende de fuerzas de alta energía o de la existencia de enlaces covalentes débiles. [20]

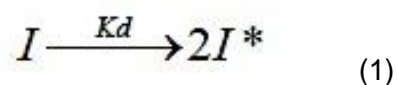
##### - **Iniciación:**

Una fuente de cualquier especie química que reacciona con un monómero para formar un compuesto intermedio capaz de unirse sucesivamente con un gran número de otros monómeros en un compuesto polimérico. Los iniciadores más utilizados producen radicales libres. [22]

##### - **Iniciación para la polimerización en cadena de radicales libres:**

Se involucran dos reacciones:

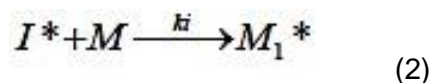
La primera es la producción de radicales libres, usualmente debida a la disociación homolítica de moléculas de iniciador para formar un par de radicales  $I^*$



Donde  $K_d$  es el coeficiente de la velocidad de disociación del iniciador.

El radical  $I^*$  se conoce como radical iniciador o primario.

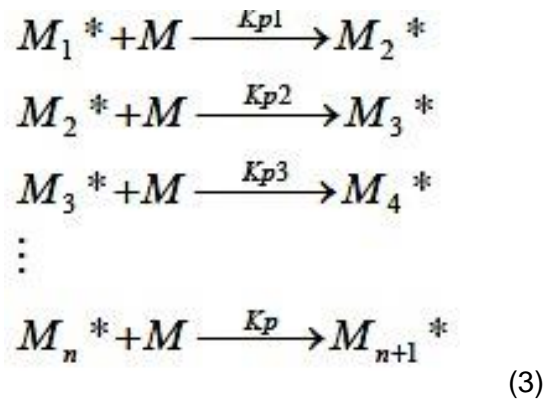
La segunda parte de la iniciación involucra a la adición de este radical a la primera molécula de monómero



La velocidad de descomposición de iniciadores depende del disolvente y la temperatura de polimerización. [20]

### - Propagación:

La propagación consiste en el crecimiento de  $M_1^*$  por la adición sucesiva de un gran número (cientos e inclusive miles) de moléculas de monómero. Cada adición crea un *nuevo* radical que tiene la misma identidad que la previa excepto que es más grande por una unidad monomérica. [23]

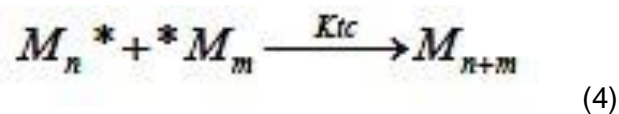


Donde  $K_p$  es el coeficiente de rapidez de propagación [24]

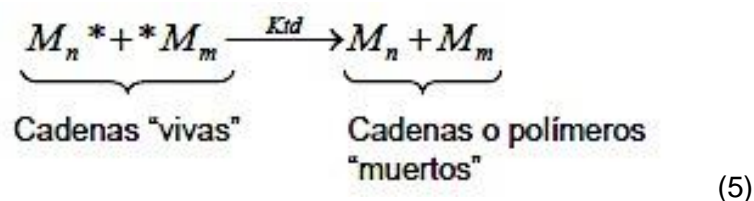
### - Terminación:

Existen algunos tipos de terminación en las reacciones bimoleculares en las que se aniquilan los dos radicales participantes:

-Terminación por combinación o acoplamiento



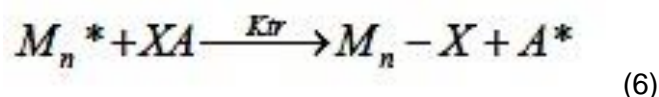
-Terminación por desproporción (un hidrógeno de un radical es transferido al otro radical)



Donde  $K_{tc}$  y  $K_{td}$  son los coeficientes de rapidez de terminación por acoplamiento y desproporción, respectivamente.

-Terminación por transferencia de cadena

En estas un radical ( $M_n^*$ ) transfiere su actividad a otra especie (XA), la cual puede ser una molécula de monómero, un agente de transferencia, una cadena de polímero o una molécula de iniciador.



X es el átomo o especie transferida. En el caso de transferencia de cadena al monómero, X es un átomo de hidrógeno y la especie generada es un radical monomérico. [23]

## 2.4. Copolimerización

Los copolímeros están compuestos por dos o más tipos diferentes de monómeros. Los monómeros pueden tener propiedades físicas similares o muy diferentes, lo que da como resultado una gran variedad de copolímeros con propiedades y usos finales muy diferentes. Los copolímeros pueden sintetizarse mediante procesos de polimerización por condensación de crecimiento de cadena y crecimiento por etapas. [25].

Los monómeros se clasifican según su secuencia en los arreglos; los alternados, se forman cuando dos monómeros no pueden homopolimerizar; los de bloqueo, se producen cuando tienen una probabilidad muy baja de polimerizar entrecruzada; los de gradiente, se producen cuando los monómeros tienen reactividades muy diferentes o la composición del monómero se modifica lentamente deliberadamente;

y por último se encuentra el estadístico o aleatorio, donde los polímeros se producen cuando los monómeros tienen reactividades iguales o cuando la relación de alimentación se mantiene constante durante toda la polimerización [26].

## 2.5. Polímeros inteligentes

*“Los polímeros inteligentes son aquellos que responden ante un estímulo externo, como puede ser la temperatura (arriba de 32 grados centígrados), pH o luz” [27]*

Los sistemas poliméricos inteligentes o polímeros sensibles al estímulo son polímeros que, en respuesta a ligeros cambios en su entorno, como temperatura, pH, luz, campo eléctrico o magnético, concentración iónica, moléculas biológicas, etc., sufren cambios drásticos en sus propiedades. [7]

Estos materiales pueden experimentar una transición de fase (TF) manifestada con cambios macroscópicos y reversibles en su estructura cuando son alteradas variables del medio [20-26] como lo pueden ser el volumen, forma, características de superficie, solubilidad, transición sol-gel y también otros se evidencian visualmente.

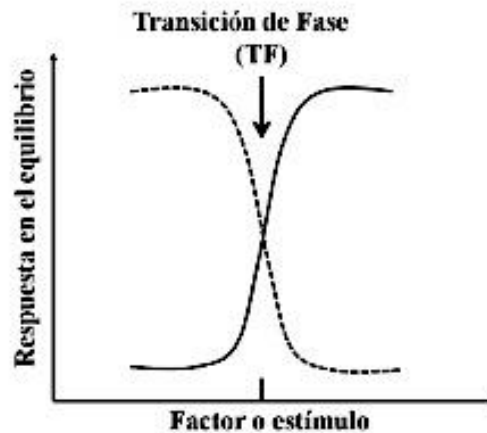
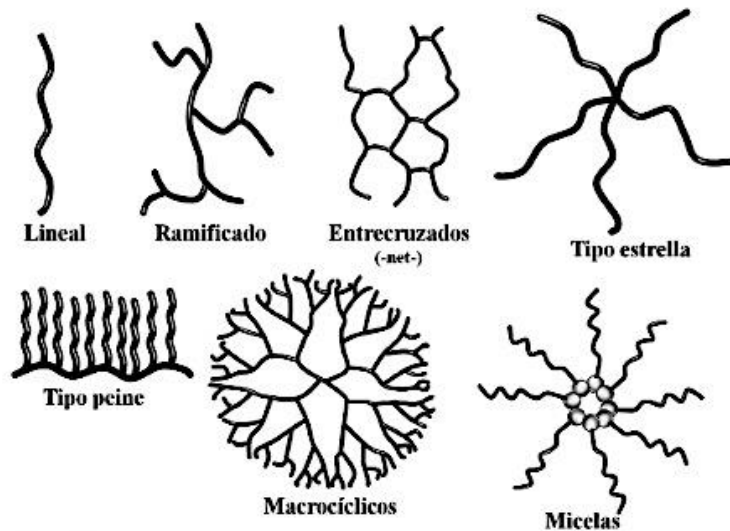


Figura 4. Respuesta de un polímero inteligente a un estímulo en el medio. Línea sólida representa respuesta positiva y la punteada representa una respuesta negativa.

En la figura 5 se pueden observar las diferentes morfologías de los polímeros que responden a estímulos.



*Figura 5. Diferentes morfologías de polímeros sensibles a estímulos.*

Existen cinco tipos de interacciones a nivel molecular responsables del comportamiento fisicoquímico de sistemas poliméricos: fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas e interacciones originadas por fenómenos de transferencia de carga.

En la siguiente figura se observa las cuatro interacciones más importantes que determinan el comportamiento de fases a nivel molecular, ya sea en un medio homogéneo o heterogéneo, y son las que determinan la aparición de puntos críticos en variables como temperatura y pH.

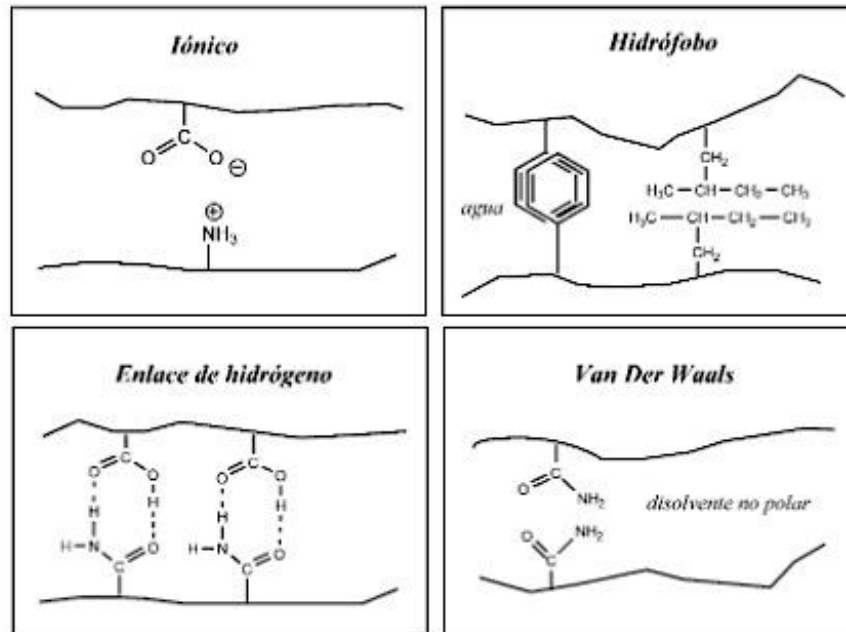


Figura 6. Representación de las cuatro interacciones moleculares fundamentales entre las cadenas de polímeros.

Por lo general estos polímeros inteligentes suelen ser aplicados en el área biomédica pues una de sus características es ser biocompatible ya que pueden responder al entorno fisiológico o biológico expandiéndose o contrayéndose a diferentes velocidades. Este tipo de respuesta puede usarse para liberación de fármacos, construcción de membranas de bioseparación, diseño de implantes, ingeniería de tejidos, entre otras. [28]

## 2.5.1. Tipo de polímeros

### 2.5.1.1. Polímeros reticulados (geles)

Los geles poseen las características de sólidos tales como estabilidad de forma, resistencia a cortadura, etc. Pueden absorber disolvente e hincharse dimensiones mucho mayores que su tamaño en seco exhibiendo frente a una tensión impuesta una respuesta elástica lineal. [29]

Existen dos maneras de clasificar a los geles, uno es gel químico y el otro gel físico, dependiendo de la naturaleza de las uniones de la red tridimensional. En los geles químicos, la red se forma mediante enlaces covalentes, mientras que los geles físicos se forman por crecimiento de agregados conectados físicamente. [30]

Los geles inteligentes se clasifican dependiendo la sensibilidad frente a estímulos externos, como lo pueden ser la temperatura, el pH, entre otros; y también pueden clasificarse en dos grupos en función de su naturaleza. El primer grupo consiste en polímeros no cargados, que son capaces de formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua. Las perturbaciones de los enlaces de hidrógeno por el incremento de la temperatura, o por el cambio de la fuerza iónica en el medio, causan separaciones de fase o contracciones en el gel. Y el segundo consiste en polímeros cargados o polielectrolitos. En medio acuoso, estos polímeros suelen ser solubles o se encuentran en su forma de gel hinchado. Cuando cambia el pH del medio o cuando se adicionan iones de bajo peso molecular o polielectrolitos de carga opuesta, la repulsión entre los segmentos poliméricos se reduce y esto conduce a la separación de fases. [31]

#### *2.5.1.2. Polímeros con memoria de forma*

Este tipo de polímeros responde a estímulos como el calor, la luz o agentes químicos cambiando su forma y su módulo elástico. Parten de una forma rígida hasta una flexible y elástica, regresando a su estado original sin ningún tipo de degradación del material una vez que se retira su estímulo. [32]

Una aplicación de estos polímeros es la espuma de poliuretano, con características de deformarse y recordar su forma original al calentarse. La espuma podía adoptar una forma determinada si se comprimía a temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del polímero,  $T_g$ , enfriándose posteriormente. El polímero recupera su forma original al calentarlo por encima de su  $T_g$ . Por lo general se usaba esta espuma para llenado de huecos, debido a que se expande tras su calentamiento. [33]

La mayoría de los polímeros con memoria de forma son termosensibles, y por lo tanto otros mecanismos de activación, como activación por luz o incluso por hidratación, darían paso a nuevas aplicaciones. Actualmente estos polímeros se están combinando con nanomateriales lo que les confiere funcionalidades eléctricas. Así como también el desarrollo de polímeros con memoria de forma que

permita dos o más memorias de estado, lo que se podía usar para músculos artificiales, etc. [32]

#### *2.5.1.3. Polímeros lineales y copolímeros en bloque*

Los polímeros lineales son aquellos cuyas moléculas de monómero se han unido una a una formando una cadena larga lineal, y están constituidas por unidades repetitivas iguales unidas entre sí (homopolímeros lineales). Se denominan copolímeros cuando hay dos unidades repetitivas diferentes en la misma cadena de polímero, por lo general las unidades repetitivas se encuentran distribuidas al azar en cada cadena polimérica. (P)

Los copolímeros de bloque son un tipo de copolímeros en donde las unidades repetitivas no están distribuidas al azar, sino asociadas a bloques. Cada bloque se encuentra constituido por el mismo tipo de unidades repetitivas, si los bloques son lo suficientemente largos, las propiedades de cada bloque se manifiestan por separado. [34]

Los copolímeros de bloque tienen propiedades únicas y útiles en disolución y en estado sólido dando así una incompatibilidad termodinámica general de los bloques, que da como resultado una separación en microfases. [35]

#### *2.5.1.4. Redes interpenetradas (INP)*

Las redes interpenetradas son una combinación entre dos o más polímeros en forma de red. Se distinguen de una mezcla de polímeros, copolímeros en bloque o copolímeros de injerto debido a que el INP se hincha en disolventes, pero no se disuelven y no fluyen ni experimenten fluencia. Existen diferentes tipos de IPNs: secuenciales, simultáneos (SIN), látex, gradiente, termoplásticos y semi-IPN [36]

En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos de estos materiales con aplicaciones. [37], [38], [39], [40], [41].



Tabla 1. Ejemplos de polímeros inteligentes de redes interpenetradas.

<b>Polímero 1</b>	<b>Polímero 2</b>	<b>Aplicaciones</b>
Quitosano	N-vinilpirrolidina/2-Hidroximetilmetacrilato	Sistema de liberación de fármacos
Poli(etilenglicol)	Ácido poliacrílico	Implantes corneales
Poliuretano	Poli(metilmecacrilato)	Materiales para amortiguar (sonido y vibración)
Poli(vinilpirrolidina)	Poliacrilamida	Semi-INP-nanocompuestos de plata para materiales antibacterianos

Los IPNs pueden ser secuenciales o simultáneas. Durante la formación de las INPs, una primera red polimérica es afectada a nivel molecular con la interpenetración de otro polímero o red polimérica. Dentro de las INPs se pueden incluir polímeros sensibles a la temperatura y al pH, por lo general se destacan en forma de microgeles para la liberación controlada. [42]

Los resultados de estas investigaciones centradas en la síntesis y caracterización de polímeros inteligentes sensibles a la temperatura y al pH, a partir de PNIPAAm y PAAc, han despertado un gran interés debido a que su comportamiento reversible en respuesta a la variación de las condiciones del medio puede ser aplicado a funciones biomédicas como liberadores o dosificadores de fármacos específicos, proteínas y ADN. [43]

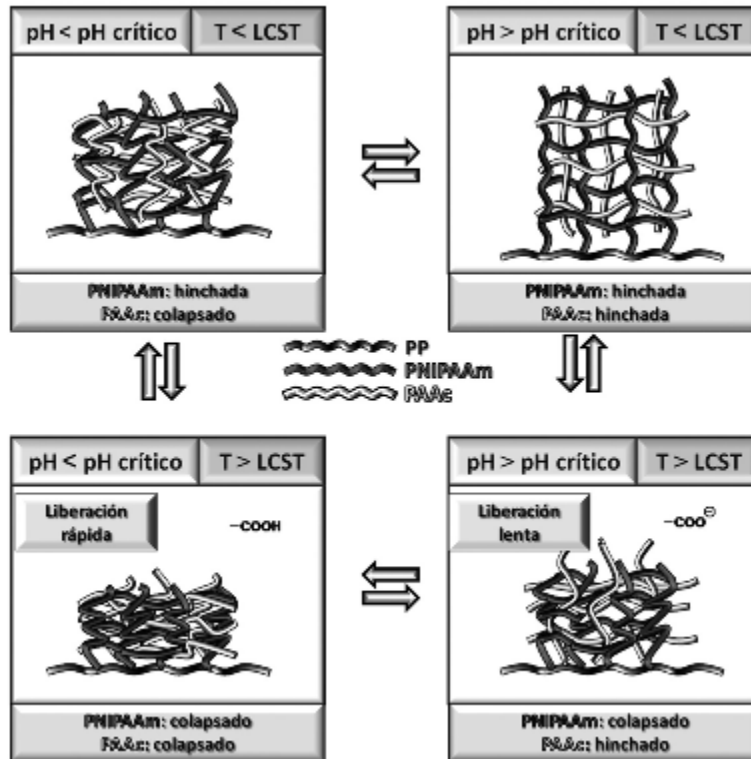


Figura 7. Esquema de respuesta a la temperatura y al pH para las INPs.

### 2.5.2. Clasificación de los polímeros inteligentes

Los polímeros sensibles a estímulos muestran cambios drásticos en sus propiedades frente a ligeros cambios en el ambiente, como los son a la temperatura, luz, concentración salina, pH, entre otros. La liberación de fármaco es un claro ejemplo de polímeros inteligentes, debido a que, en cierta forma, imita la respuesta de los seres vivos.

Según los autores Bag y Rao los polímeros se pueden clasificar en función de su sensibilidad hacia el estímulo exterior. Por ejemplo, si un polímero es sensible al campo eléctrico se denomina polímero electrosensible o electroactivo; si un polímero es sensible a la temperatura puede denominarse termosensible, los sensibles a la luz son los fotosensibles, etc. [44]

En la tabla 2 se establece un tipo de clasificación para polímeros inteligentes, a partir del trabajo de Bag Rao.

Tabla 2. Clasificación de polímeros inteligentes.

<b>Polímeros</b>	<b>Estímulo</b>	<b>Respuesta</b>
Polímeros termosensibles	Temperatura	Tensión/volumen
Polímeros fotosensibles	Intensidad de luz	Tensión/propiedad óptica
Polímeros químicamente activos	Químico	Cambio de volumen
Polímeros magnetoactivos	Campo magnético	Tensión/luz/color
Polímeros electrosensibles	Campo eléctrico	Tensión
Polímeros multi-sensibles (multi-respuesta)	Más de uno	Tensión/volumen

#### 2.5.2.1. Polímeros termosensibles

Los polímeros son solubles en disolventes en un determinado rango de temperaturas, es decir, la estabilidad de las disoluciones de polímeros está limitada tanto a altas como a bajas temperaturas. A bajas temperaturas, la temperatura crítica superior es la máxima a la que hay que calentar para que se disuelva el polímero. Por otra parte, la temperatura crítica inferior, en la región de altas temperaturas, es la mínima a la que hay que calentar para que el polímero no precipite. [31] Cuando los polímeros precipitan en sus disoluciones tanto al calentarse como al enfriarse es lo que le da origen a su empleo como dispositivos inteligentes. Las interacciones de un soluto con un disolvente de las cadenas poliméricas, la formación de enlaces de hidrógeno entre el polímero y el agua, favorecen su disolución. Por otra parte, las interacciones hidrofóbicas favorecen que el polímero se separe de la disolución. En general, la incorporación de comonomeros hidrofílicos conduce a una temperatura crítica inferior más alta, mientras que los comonomeros hidrofóbicos conducen una temperatura crítica inferior más baja. [45]

Existen diferentes mecanismos de trabajo para el desarrollo de polímeros sensibles a la temperatura:

Los *materiales con memoria de forma* son elastómeros termoplásticos que consisten en una fase dura con una temperatura de transición vítrea alta ( $T_g$ ,  $T_{g1}$ ), y una segunda fase de conmutación con  $T_{g2}$  intermedia o temperatura de fusión que permite el comportamiento sensible a la temperatura. Este tipo de materiales con memoria de forma pueden ser deformados cuando se calienta por encima de la  $T_g$  más alta, lo que da como resultado la forma permanente. Cuando estos materiales se deforman entre dos temperaturas de transición, se puede inducir una forma temporal, que se obtiene enfriando el estado deformado por debajo del cambio de temperatura. Este material se transformará nuevamente a la forma permanente cuando se caliente por encima del cambio de temperatura.

Como tal estos materiales son termosensibles, pero deben ser “reprogramados” después de cada ciclo de conmutaciones, pues al introducir múltiples transiciones de temperatura intermedias, se puede aumentar el número de cambios de forma programables, se ha demostrado que se pueden programar cuatro estados independientes en un material con memoria de forma que tenga un  $T_g$  amplia. [46]

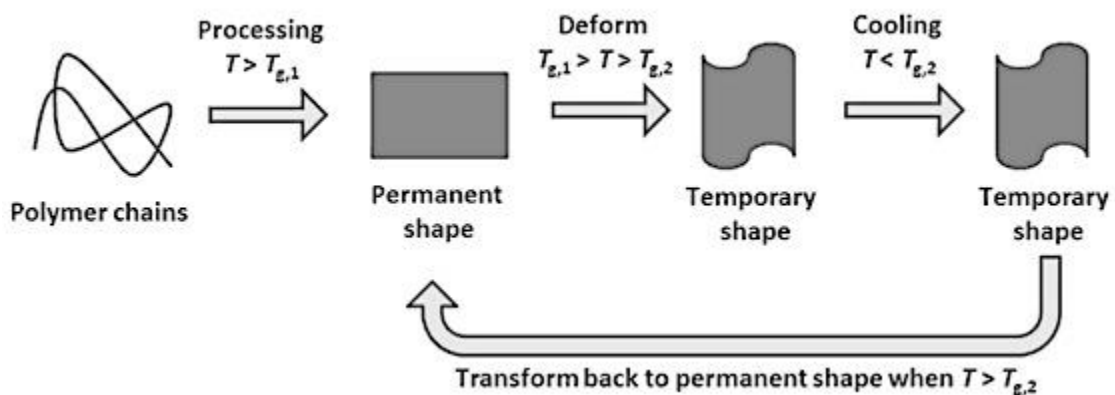


Figura 8. Representación esquemática del comportamiento termosensible del polímero con memoria de forma.  $T_{g,1}$  representa la  $T_g$  de la fase dura, y  $T_{g,2}$  representa la  $T_g$  del cambio de fase.

Los *polímeros líquidos cristalinos* tienen una fase cristalina líquida además del estado vítreo y la fase gomosa isotrópica. [47] Esta fase tiene un cierto orden anisotrópico de los mesógenos presentes en el polímero.

Los polímeros de bloque cristalinos líquidos nemáticos de la cadena principal tienen una cadena alargada en la fase cristalina líquida que se contrae a un estado aleatorio de la bobina cuando se calienta a la fase isotrópica, esta fase polimérica es totalmente reversible y se ha utilizado como mecanismo principal de conmutación para desarrollar músculos artificiales.

Se ha demostrado que dichos materiales tienen hasta un 40% de contracción al calentarlos. También se han desarrollado redes poliméricas con mesógenos de cadena lateral que tienen una fase cristalina líquida nemática quiral como también se usa en pantallas LCD. [48]

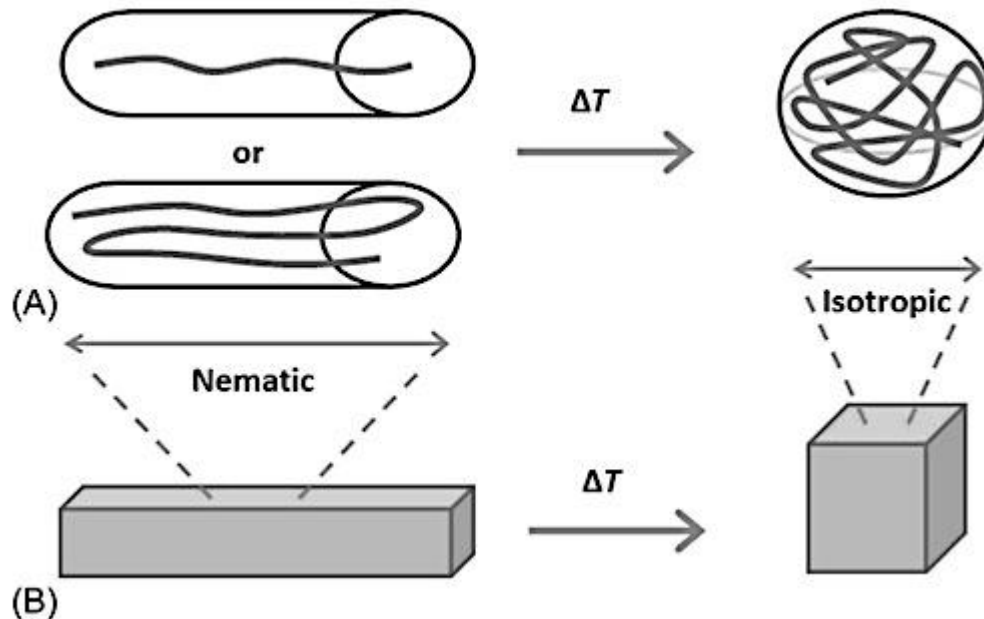


Figura 9. (A) Cambio en las conformaciones de polímeros (LC) de cadena principal de la fase nemática extendida a una fase isotrópica colapsada por calentamiento. (B) Cambio de forma macroscópica correspondiente durante esta transición de fase nemático-isotrópica.

#### 2.5.2.2. Polímeros pH sensibles

Los polímeros sensibles al pH son polielectrolitos con grupos ácido o básico que aceptan o ceden protones en respuesta a cambios en el pH del medio. Son usados

en varias aplicaciones biomédicas, siendo la aplicación más importante su uso en sistemas de liberación de fármacos y sensores de glucosa. [49]

Los ácidos y bases débiles como los ácidos carboxílicos [-COOH], el ácido fosfórico [-SO<sub>3</sub>H] y las aminas terciarias, entre otras, muestran cambios en su estado de ionización bajo variaciones de pH. Cuando estos grupos son ionizados, la presión osmótica de hinchamiento es generada dentro del polímero, causando una alteración del volumen hidrodinámico de las cadenas del polímero que hace que su capacidad de absorción de agua se incremente significativamente. La ionización de los grupos funcionales depende de un pK<sub>a</sub> en el polímero. [50] Esto conduce a un cambio conformacional del polímero soluble y a un cambio en el hinchamiento de los hidrogeles cuando los grupos ionizables están unidos a la estructura polimérica. [51]

Las propiedades físicas, como la conformación de la cadena, la configuración, la solubilidad y el volumen de los polímeros sensibles al pH, se pueden adaptar manipulando las cargas a lo largo del esqueleto del polímero o las concentraciones de electrolitos, lo que resulta en fuerzas de repulsión electrostáticas que crean un aumento en el volumen hidrodinámico del polímero.

-*Los polímeros ácidos*, también llamados *poliácidos* o *polianiones*, contienen grupos funcionales ácidos en sus estructuras. Los cambios de pH externo determinan el número total de grupos cargados negativamente en la cadena de un polímero que permite la sintonización de hidrofilia en los medios acuosos. Se clasifican en:

-*Ácido carboxílico*: Los grupos COOH comienzan a desprotonarse a valores de pH altos (baja concentración de iones H<sup>+</sup>) y liberan sus iones H<sup>+</sup> produciendo un aumento de grupos cargados negativamente en la cadena polimérica. El efecto contrario se observa a pH bajo. El valor de la constante de disociación (K<sub>a</sub>) del ácido determina el pH al que se ioniza el ácido, y este valor en el polímero es diferente del monoácido y depende de su composición polimérica y peso molecular. [52] Los poliácidos débiles presentan un pK<sub>a</sub>, que varía estrechamente de 3 a 11, dependiendo de la naturaleza de eliminación de electrones del sustituyente en el nitrógeno. Un ejemplo claro es del PAA (poliácido acrílico), donde la pK<sub>a</sub> es 4.28, a

valores inferiores de pH de 4.28, el polímero se vuelve predominante sin carga, y a partir de un valor de pH de 4.28, se carga automáticamente. Un aumento en la longitud de los grupos laterales de alquino provoca interacciones hidrofóbicas más fuertes, y esta interacción origina una estructura más compacta que resulta en un aumento en el pK<sub>a</sub>. [53], [54]

-*Ácido sulfúrico*: representan una clase de hidrogeles de polielectrolitos fuertes que poseen un alto grado de ionización. Tienen grupos sulfato colgantes (SO<sub>3</sub>H) en su estructura y presentan valores de pK<sub>a</sub> entre 2 y 3. Debido al alto grado de ionización, estos polímeros presentan una transición gradual en un amplio intervalo de pH. Esta limitación restringe el uso de estos polímeros como sistemas sensibles al pH. [55]

Tabla 3. pK<sub>a</sub> de diferentes polianiones que contienen carboxílicos sensibles al pH.

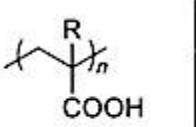
	R				
	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
pK <sub>a</sub>	4.28	6	6.3	6.7	7.4

Tabla 4. Grupos funcionales de los polímeros ácidos

Grupos aniónicos
-COO <sup>-</sup>
-OPO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-OCS <sub>2</sub> <sup>-</sup>
-OPO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
-PO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
-PO <sub>2</sub> <sup>2-</sup>

-Los polímeros básicos, también llamados *polibases* o *policationes*, contienen grupos funcionales básicos en la cadena de polímeros que pueden cambiar la cantidad de grupos cargados positivamente en respuesta a la variación externa del

pH al aceptar protones a un pH por debajo de su  $pK_a$  generalmente la ionización la transición de desionización experimenta un pH de 7 a 11. [56] Los policationes principales presentan grupos de amina primaria, secundaria o terciaria en la cadena polimérica y, en particular, vinilo, acrilamida, metacrilamida, acrilatos y metacrilatos que contienen grupos de amina terciaria, son algunos de los monómeros típicos que se pueden usar para sintetizar los polímeros sensibles al pH. [57] Otra clase de polímeros catiónicos son los polímeros con grupos que contienen nitrógeno, como la piridina, imidazol, pirrolidina o morfolino. [58] La piridina e imidazol presentan un par solitario de electrones disponibles para la unión de protones.

Los polielectrolitos catiónicos muestran un comportamiento opuesto. Estos polielectrolitos son grupos que se hinchan con ácido. En ambientes ácidos los grupos polibásicos están protonados, lo que aumenta las repulsiones de carga interna entre los grupos polibásicos protonados vecinos. A valores más altos de pH, los grupos se vuelven menos ionizados, la repulsión de carga se reduce y las interacciones polímero-polímero aumentan, lo que conduce a una disminución de del diámetro hidrodinámico general del polímero. [59], [60] El rango de pH donde ocurre la transición de fase reversible generalmente se puede modular de dos maneras, una de ellas es seleccionando el resto ionizable con un  $pK_a$ , igualando el rango de pH deseado (seleccionado ente poliácido o polibase) e incorporando restos hidrófobos en la cadena principal del polímero. [61] Los polímeros sensibles pueden sintetizarse mediante técnicas de polimerización por radicales convencionales o controladas. [62]

Los polímeros sensibles al pH son ideales para la liberación de fármacos específicos del colon debido a que el pH varía a lo largo del tracto gastrointestinal entre el 2 (estómago) y 10 (colon).

En la siguiente tabla se encuentran algunos grupos sensibles a los cambios de pH:



Tabla 5. Grupos funcionales de los polímeros básicos

<b>Grupos Catiónicos</b>
-N <sup>+</sup> -
-NH <sup>+</sup> -
-NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> -
-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> -
-NRNH <sub>2</sub> <sup>+</sup> -
-NR <sub>2</sub> H <sup>+</sup> -
-NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> -
-P <sup>+</sup> -

#### 2.5.2.3. Polímeros sensibles a la luz

Se conocen como polímeros fotosensibles. La luz incidente puede producir cambios en su viscosidad, solubilidad, pH, conductividad, entre otros. Estos polímeros por lo general tienen aplicaciones en dispositivos fotoactivos, tales como fotosensores o dispositivos de almacenamiento de información o como equivalente molecular de fotorreceptores en sistemas biológicos. Muchas moléculas fotosensibles se transforman en otros isómeros bajo fotoexposición. Éste es un proceso reversible denominado fotoisomerización, donde las moléculas pueden volver a su estado inicial térmica o fotoquímicamente.

Los hidrogeles sensibles a la luz se pueden dividir en hidrogeles sensibles a la luz UV y a la luz visible. [63] Un ejemplo de síntesis de hidrogel sensible a la luz UV, fue empleado por moléculas de bis(4-dimetilamino) fenilmetil leucocianida dentro de una red polimérica donde se observó que a una temperatura fija los hidrogeles se hincharon en respuesta a la luz UV y se contrajeron al eliminar el estímulo luminoso. [64] Este tipo de sistemas pueden emplearse en músculos artificiales fotosensibles y dispositivos de memoria. [65]

#### *2.5.2.4. Polímeros sensibles al campo eléctrico*

Los materiales poliméricos electroactivos experimentan cambios mecánicos y reversibles en respuesta a un estímulo eléctrico. Se pueden clasificar en dos grupos dependiendo de su principio de funcionamiento. (63)

-Materiales iónicos: Son materiales que requieren una carga eléctrica y un transporte de masa para lograr el efecto electromecánico. Se encuentran los polímeros conductores, los nanotubos de carbono y los IPMC (Ionic Polymer Metal Composites).

- Materiales electrónicos: Son materiales donde su efecto electromecánico se asocia a mecanismos que están basados en fuerza electrostática. Se encuentran los elastómeros y los polímeros ferroeléctricos. [16]

Los materiales electroactivos también se pueden emplear para fabricar sistemas microelectromecánicos (MEMS) actuando tanto como sensores, y como actuadores. [66]

#### *2.5.2.5. Polímeros sensibles al campo magnético*

Los polímeros sensibles al campo magnético se denominan polímeros magnetoactivos. Son geles poliméricos preparados mediante dispersión coloidal de partículas magnéticas con un tamaño típico aproximado de 10 nm, en una red polimérica entrecruzada químicamente.

Debido al acoplamiento de las propiedades magnéticas y elásticas, el gel sensible al campo magnético presenta deformación frente a un campo magnético no uniforme. [67]

## **2.6. Degradación de polímeros**

La degradación de un polímero es el proceso por el que se produce un cambio en su estructura química, se observan cambios en sus propiedades, tales como físicos, químicos o ambos tipos de forma simultánea; esos cambios pueden ser color, resistencia, flexibilidad, solubilidad, etc. Las causas responsables de estas transformaciones tienen que ver con la composición y estructura del polímero y las condiciones ambientales en las que se encuentran. La composición química

depende de los grupos químicos, que pueden estar presentes en la cadena principal o en las ramificaciones. Cualquier reacción química que afecte a un compuesto orgánico implica la ruptura de enlaces covalentes, por lo tanto, el valor de las energías de enlace puede informar sobre la estabilidad de una cierta unión o grupo químico [68]. Para que las propiedades mecánicas de un polímero sean óptimas, suelen añadirse aditivos como antioxidantes, plastificantes, estabilizantes, agentes espumantes, pigmentos, entre otros compuestos. Todas estas sustancias pueden afectar la velocidad de degradación del polímero, pero existen otros factores.

Tabla 6. Clasificación de degradación de polímeros.

<b>Tipo de degradación</b>		<b>Agente</b>	<b>Ejemplo</b>
Degradación por radiaciones	Fotodegradación	Radiación UV	Luz del sol
	Por radiaciones de alta energía	Radiaciones ionizantes	Radioactividad RX
Degradación mecánica		- Agitación - Batido	- Procesamiento de los plásticos - Trituración de los cauchos
Degradación térmica		Calor	- Sol - Procesamiento de los plásticos
Degradación química	Oxidación	Aire	Atmósfera
	Hidrólisis	Agua	- Lluvia - Mares - Ríos
Biodegradación		Microorganismos	- Bacterias - Hongos
		Animales	- Insectos - Roedores - El hombre

### 2.6.1. Degradación por radiación (fotodegradación)

Es el proceso de cambios físicos y químicos que sufre un polímero al ser expuesto con luz en diversos intervalos del espectro electromagnético, como el ultravioleta (280 - 400nm), visible (400 – 700nm), rayos X, rayos  $\beta$  o rayos  $\gamma$ . Cuanto menor es la longitud de onda, el efecto de la radiación es mayor ya que el poder energético que posee la radiación es mayor.

La mayoría de los polímeros se fabrican con una gran cantidad de aditivos para evitar la descomposición por fotodegradación.

### 2.6.2. Degradación térmica

La degradación ocurre al aplicar temperaturas elevadas a un polímero, pues este sufre cambios químicos en su estructura. Se basa en la ruptura de enlaces covalentes o de los grupos funcionales del polímero, dependiendo de la reactividad de los radicales presentes en el polímero, estos enlaces se romperán.

En la termodegradación ocurren cambios tales como peso molecular e índice de fluidez del polímero, cambios en la temperatura vítrea ( $T_g$ ); así cuando un polímero se degrada por ruptura de cadena principal, su peso molecular y viscosidad se reducen y el índice de fluidez aumenta.

Existen dos mecanismos de degradación de cadenas poliméricas:

- Primer mecanismo de degradación: la eliminación de grupos laterales formando grupos de bajo peso molecular que se volatizan a la temperatura de degradación.
- Segundo mecanismo: consiste en la despolimerización con la consecuente reducción del peso molecular. Este mecanismo predomina a altas temperaturas.

Las reacciones de termodescomposición o degradación térmica se pueden producir en ausencia de oxígeno (pirólisis) o en presencia de éste (termo-oxidación). Los polímeros que experimentan con reacciones pirolíticas tienen relación con las energías de enlace asociadas a su composición química y es necesario alcanzar temperaturas relativamente elevadas, por lo que cuando se procesa un polímero no afecta debido a que las temperaturas alcanzadas no son tan altas. También preexisten algunos polímeros sensibles a los efectos de la temperatura, por ejemplo,

el policloruro de vinilo (PVC) donde la degradación comienza a temperaturas inferiores a 200°C. Durante el proceso se agregan sustancias plastificantes para que pueda ser transformado a temperaturas dentro del intervalo 100-200°C. Por lo general estos procesos de descomposición son característicos de los polímeros que se realizan por procesos de polimerización por adición y pueden ocurrir al azar, o en cadena (iniciándose en un extremo de ésta).

En la fragmentación al azar se obtiene una mezcla de fragmentos poliméricos de tamaños muy diferentes, por el contrario, en la descomposición en cadena la ruptura radical de enlaces tiene lugar en un extremo de la cadena del polímero y se produce la liberación sucesiva de unidades de monómero.

### 2.6.3. Degradación química.

#### 2.6.3.1. *Degradación oxidativa*

Este proceso consiste en un ataque del oxígeno activo sobre el polímero, originando radicales libres en el polímero que dan lugar a reacciones de degradación secundarias. Por lo general este tipo de degradación puede darse simultáneamente con otros mecanismos de degradación como la degradación térmica.

#### 2.6.3.2. *Degradación hidrolítica*

Este proceso suele darse en conjunto con otros procesos degradativos, como la biodegradación. Al agregar agua a un polímero hidrofílico, esta penetra la matriz polimérica y provoca el hinchamiento, ruptura de puentes de hidrógeno intermoleculares, hidratación de las moléculas y finalmente la hidrólisis de los enlaces inestables. La ruptura por hidrólisis de los grupos funcionales puede ocurrir tanto en los grupos de la cadena principal como en los sustituyentes laterales. Esta degradación tiene lugar en polímeros que poseen grupos funcionales hidrofílicos como los hidroxilo, ésteres, amida y carbonatos. Así también, los polímeros que se obtienen por reacciones de condensación son sensibles a la degradación hidrolítica, como lo son los poliésteres, poliamidas, policarbonatos y algunos poliuretanos.

La estructura interna (grado de cristalinidad) del polímero forma una parte importante en la degradación hidrolítica, si las cadenas se disponen de manera

aleatoria en el espacio (amorfa), el agua es capaz de penetrar en la matriz con mayor facilidad que si posee una estructura con gran porcentaje de cristalinidad.

Una forma de acelerar la degradación de es la adición de sustancias ácidas, básicas, plastificantes, etc., que incrementan la velocidad de hidrólisis del polímero.

#### 2.6.4. Polímeros biodegradables.

La norma ASTM D 5488-944 define la biodegradabilidad como la capacidad de un material de descomponerse en dióxido de carbono, metano, agua y componentes orgánicos o biomasa, en el cual el mecanismo predominante es la acción enzimática de microorganismos. En general un polímero es biodegradable si su degradación resulta de a acción natural de microorganismos como bacterias, hongos y algas, y estos microorganismos producen una gran variedad de enzimas que son capaces de reaccionar con polímeros sintéticos o naturales. Para que pueda darse el proceso de biodegradación existen varios factores como la presencia de microorganismos, presencia de aire (si se requiere), humedad y minerales necesarios, temperatura (20°C y 60°C) y un valor de pH adecuado (entre 5 y 8). [69]

El principal requisito de los polímeros biodegradables es que contengan grupos endebles en sus cadenas para romperse fácilmente por acción de un agente externo de naturaleza física o química.

Los polímeros biodegradables se pueden clasificar en:

- *Polímeros de origen natural*: se extraen de animales marinos, vegetales e incluso bacterias. Por ejemplo, el almidón, celulosa, polisacáridos, proteínas, polihidroxicanoatos, entre otros.

- *Polímeros naturales modificados*: como el acetato de celulosa.

- *Polímeros sintéticos*: el ácido poliláctico y la policaprolactona son los más importantes debido a la fácil obtención y procesabilidad, como su versatilidad y obtención relativamente económica.

- *Combinación de polímeros naturales con sintéticos*: juegan un papel muy importante debido a que sus costes de producción son menores, se pueden obtener

propiedades mecánicas muy notables y además controlar la velocidad de degradación del polímero.

## 2.7. Liberación de fármacos

La liberación de fármacos está dada por tres etapas principales:

- 1-. Desintegración: consiste en fragmentar el fármaco en trozos más pequeños.
- 2-. Disolución: los fragmentos pequeños se van disolviendo lentamente en el medio.
- 3-. Difusión: el fármaco ya disuelto en el medio debe llegar hasta el lugar de la absorción. [70]

### 2.7.1 Absorción del fármaco

La absorción es el proceso que rige la incorporación del fármaco, es decir, el paso del fármaco desde el lugar de absorción hasta la circulación sanguínea.

En la administración oral la absorción de fármacos se da principalmente en el intestino delgado. El intestino delgado es la zona, de manera fisiológica está más preparada para absorber sustancias gracias a su gran superficie disponible, un alto flujo sanguíneo y la presencia de transportadores específicos.

Mecanismos farmacéuticos desde la ingesta hasta la célula intestinal:

*Difusión pasiva:* el fármaco choca con la membrana de la célula y consigue atravesarla.

*Difusión facilitada:* en la membrana se encuentran unas proteínas y el fármaco aprovecha para introducirse en ellas usándolas como transportadores.

*Transporte activo:* es parecida a la anterior, pero en este caso agarra una sustancia de fuera y la transporta hacia adentro, por lo que funciona contra gradiente de concentración. [71]

*Endocitosis:* proceso en el cual las células introduce moléculas grandes o partículas, y lo hace englobándolas en una invaginación de la membrana citoplasmática, formando una vesícula que termina por desprenderse de la membrana para incorporarse al citoplasma. [72]

### 2.7.2. Liberación modificada de fármacos

Son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo. Las formas de liberación controlada se clasifican en formas de liberación retardada y formas de liberación controlada. [73]

#### 2.7.2.1 Liberación retardada de fármacos

En la liberación retardada el principio activo es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se propaga el efecto terapéutico, o sea que no hay cambios en ningún otro parámetro terapéutico. Son formas con cubierta entérica, en las que el principio activo es liberado en una zona concreta del intestino delgado. Los tipos de formulación por lo general son de cubierta entérica o sensible al pH. [73]

#### 2.7.2.2. Liberación controlada de fármacos

En la liberación controlada el principio activo se libera escalonadamente en el tiempo, esto quiere decir que la velocidad de liberación es limitante en el proceso de absorción, alargándose el efecto terapéutico. [74]

En este tipo de liberación podemos encontrar las formas de acción sostenida y las de prolongadas. En las formas de *acción sostenidas*, el principio activo se libera a una velocidad constante, esto es con el objetivo de tener una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos. El tipo de formulación para esta acción son las bombas osmóticas (sistemas GITS), donde el medicamento y el sistema osmótico se integran en una membrana semipermeable, y así cuando el agua entra en contacto con la estructura, el medicamento disuelto se libera de forma constante. Y para las formas de *acción prolongada*, el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después se libera de forma lenta a una velocidad, no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata. Los tipos de formulación que recibe este tipo de acción son matrices inertes lipídicas o hidrófilas, macrocápsulas, microgánulo o microesferas. [75]



Para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites que deben estar perfectamente determinadas y que dependen de la propia naturaleza del fármaco y de sus interacciones con el organismo. Estas son: la concentración mínima efectiva, por debajo de la cual las dosis administradas no tienen valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz, y la concentración mínima tóxica, por encima de la cual el fármaco origina la aparición de efectos secundarios, resultando tóxico para el organismo. [9]

La dosificación de un determinado fármaco debe estar siempre entre dos límites, de tal manera que se define el índice terapéutico (IT), como la reacción entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima efectiva.

$$IT = \frac{\text{concentración mínima tóxica}}{\text{concentración mínima efectiva}}$$

Con respecto a lo anterior se puede deducir que entre más alto sea el valor del índice terapéutico mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación de un fármaco.

Después de una administración dosis única de cierto fármaco, la concentración de la droga aumenta hasta un valor máximo para luego disminuir debido a la excreción y/o conversión metabólica. Para tener un nivel efectivo terapéutico durante un amplio periodo de tiempo se requieren dosis altas, pero cuidando que la concentración de la droga debe permanecer por debajo de la mínima tóxica. Se obtiene una concentración de fármaco constante más efectiva a través de una dosificación periódica de fármaco en determinado tiempo, pero este procedimiento es impracticable en muchos casos. [9]

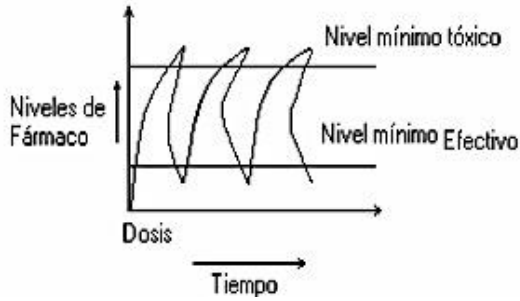


Figura 11. Sistemas tradicionales de liberación.

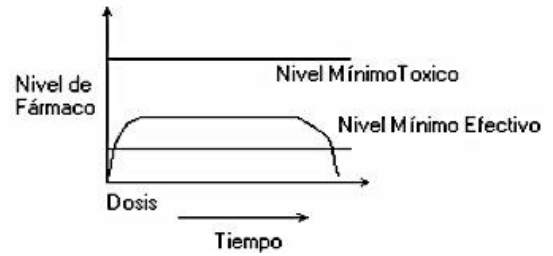


Figura 10. Sistemas de liberación controlada de fármacos.

Los sistemas de liberación controlada permiten mantener los niveles plasmáticos efectivos durante largos periodos de tiempo sin alcanzar niveles tóxicos.

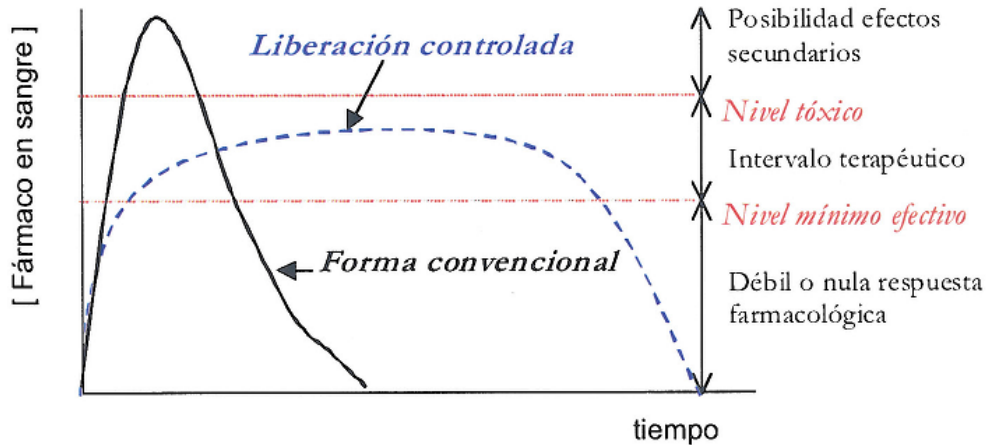


Figura 12. Correlaciones *in vitro* / *in vivo* de la cinética de liberación, formulación rápida, media y lenta del fármaco ideal.

En la figura 12 se muestra las correlaciones *in vitro* / *in vivo* de tres cinéticas de liberación, formulación rápida, media y lenta del fármaco ideal. En estas gráficas se observa el resultado que producen tres cinéticas diferentes en la corriente sanguínea, de manera que se consiguen niveles más uniformes y constantes en el tiempo para las formulaciones media y lenta y, en cambio, la formulación rápida produce un pico de concentración en sangre.

Los sistemas poliméricos de liberación controlada son matrices en las que se integran fármacos y que pueden presentar actividad en su forma original, y/o actuar como soporte y dosificador de sustancias farmacológicamente activas. Estas

matrices poliméricas pueden ser o no biodegradables, en función de la capacidad de ser degradadas o no por el medio biológico antes de su eliminación.

El mecanismo que controla la liberación se puede clasificar en los siguientes sistemas: [76]

- 1-. Control químico
- 2-. Controlados por difusión
- 3-. Controlados por penetración de agua
- 4-. Inteligentes
- 5-. Microchips

*1-. Sistemas de control químico:*

El fármaco se une a la cadena polimérica mediante un enlace covalente. El fármaco se libera a medida que el enlace se rompe, esto es conocido como hidrólisis del enlace fármaco-polímero. Los materiales poliméricos pueden ser o no biodegradables, y dependiendo de las propiedades de éste, se fija el tiempo de vida media del sistema, así como el tipo de eliminación del organismo.

En los sistemas de control químico existen dos procesos de mecanismos degradativos en los medios fisiológicos, que son la biodegradación y la biorreabsorción. Los sistemas biodegradables son aquellos, que cuando el fármaco es liberado, la cadena polimérica es degradada por acción de un agente biológico como son las enzimas o los microorganismos. Por otro lado, los sistemas bioabsorbibles son sistemas en los que, cuando se libera el fármaco, su cadena se degrada originando compuestos de bajo peso molecular que, por ser solubles en el medio fisiológico, son eliminados por procesos metabólicos típicos. El principal mecanismo fisiológico de eliminación de macromoléculas es la excreción renal. donde el paso a través de la membrana glomerular renal está limitado a sustancias de peso molecular inferior a 50.000 Da., el valor puede ser mayor o menor en función de la estructura química de la molécula. Esta propiedad es característica de los sistemas poliméricos no biodegradables ya que las macromoléculas de peso

molecular inferior a este límite glomerular podrían ser eliminadas sin problemas del organismo evitando la acumulación y, por lo tanto, la posible toxicidad de estas.

## 2-. *Sistemas controlados por difusión:*

Existen dos tipos de sistemas de matriz polimérica y sistemas controlados por membrana. En ambos casos, la base del polímero puede ser bioestables o biodegradables.

Sistemas no biodegradables:

### a) Sistemas controlados por membrana:

Cuando el fármaco se encuentra concentrado en el núcleo del sistema y rodeado de una membrana no biodegradable cuyas características controlan la liberación de fármaco al organismo, se habla de sistemas de reserva o almacenamiento. Se caracterizan por presentar una cinética de liberación de orden cero, significa que la cantidad de fármaco liberada es constante a lo largo del tiempo, durante periodos largos.

### b) Sistemas de matriz polimérica o monolíticos:

El fármaco se encuentra disperso en una matriz de tipo polimérica y la liberación está controlada, de orden 1, por la difusión a partir de esa matriz, donde la velocidad de salida del fármaco disminuye progresivamente con el tiempo, debido a que son dependientes de la concentración del fármaco. Son más económicos que los anteriores.

Sistemas biodegradables:

Al igual que en los sistemas no biodegradables, en los sistemas biodegradables existen sistemas de matriz y controlados por membrana.

### a) Sistemas controlados por membrana:

La degradación de la membrana no influye en la liberación de fármaco, pues la membrana está diseñada para permanecer intacta mientras existe fármaco en el

núcleo; y una vez que el fármaco se ha liberado totalmente, la membrana es eliminada por biodegradación.

b) Sistemas de matriz polimérica biodegradable:

La liberación está controlada por difusión cuando la degradación del sistema es muy lenta y tiene lugar de manera uniforme, la liberación de fármaco viene determinada por la ley de difusión de Fick. Por el contrario, cuando la degradación del sistema es muy rápida y se produce desde la superficie hacia el interior, se dice que la liberación está controlada por erosión.

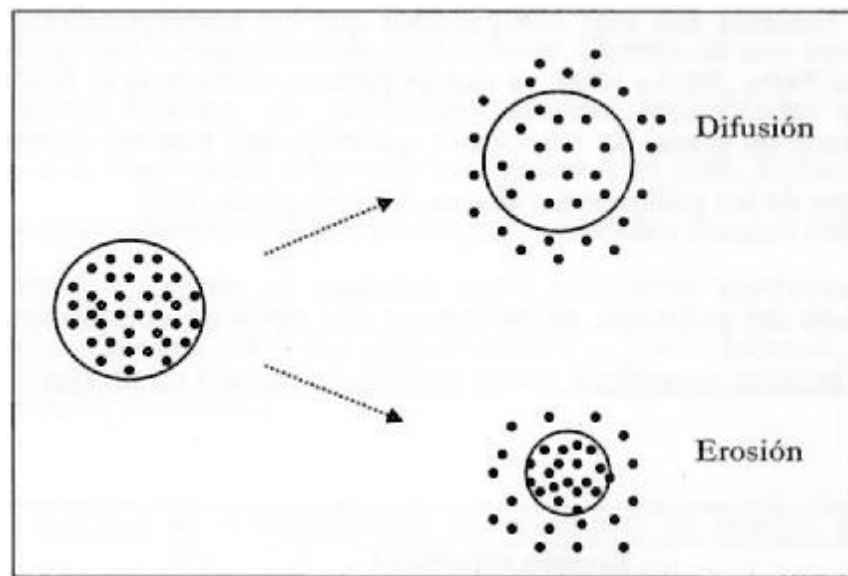


Figura 13. Sistemas de control por difusión y erosión.

3-. *Sistemas controlados por penetración de agua:*

En este sistema el grado de liberación está controlado por la penetración de agua. Pueden estar controlados por ósmosis o por hinchamiento.

a) Sistemas controlados osmóticamente:

En una membrana semipermeable, al entrar en contacto con agua, ésta atraviesa la membrana. El aumento de volumen resultante ejerce presión y fuerza al fármaco a salir del sistema.

b) Sistemas controlados por hinchamiento:

El fármaco es dispersado en una matriz polimérica hidrofílica que se hincha cuando se encuentra en un entorno acuoso por absorción de una cantidad importante de moléculas de agua.

4-. *Sistemas inteligentes:*

Tienen la capacidad de liberar el fármaco en respuesta a un estímulo como cambio a la temperatura, pH, campo eléctrico, magnético, ultrasonidos, luz o enzimas; así como también puede ser un estímulo fisiológico como un aumento en las concentraciones de glucosa.

Uno de los sistemas más estudiados son los *sensibles al pH*, pues aprovechan los cambios de pH en determinadas áreas del organismo como el tracto intestinal. Son polielectrolitos con grupos ácido o básico que aceptan o ceden protones en respuesta a cambios en el pH del medio.

Otro de los sistemas más estudiados son los sensibles a la temperatura. se basa en el hecho de que la temperatura corporal normal (37° C) se altera debido a la presencia de agentes patógenos o pirógenos, de manera que se emplea en el tratamiento de patologías acompañadas de fiebre.

5-. *Microchips:*

Los microchips pueden proporcionar la liberación controlada de una o más sustancias durante un periodo de tiempo prolongado una vez ingeridos o implantados en la piel. Se trata de un microchip de silicio que contiene micro depósitos sellados con membranas, a partir de los cuales se liberan los compuestos activos mediante la eliminación de la membrana por aplicación de un campo eléctrico. El sistema puede ser programado para liberar cantidades precisas de fármacos a tiempos concretos. Este sistema aún no ha sido ensayado en animales ni en humanos.

## 2.8. Hidrogeles

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales hechas de cadenas de polímeros hidrófilos reticuladas química o físicamente. [77] No se disuelven en agua o soluciones fisiológicas, pero se hinchan fácilmente y soportan grandes cambios de volumen. [78] Dependiendo de la estructura física de las redes, se pueden clasificar, por amorfas, semicristalinas, que reciben el nombre de xerogeles, los cuales se caracterizan por su extraordinaria capacidad para absorber agua y diferentes fluidos, sin perder su forma original, el cual se debe a los grupos como: -OH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -SO<sub>3</sub>H. [79]

Pueden obtenerse mediante polímeros naturales o monómeros sintéticos a través de varios métodos entre ellos se encuentran las reacciones químicas, [80] en ésta ocurre una reacción de copolimerización y/o entrecruzamiento entre uno o más monómeros y un agente entrecruzante multifuncional de baja masa molecular y presente en pequeñas cantidades formando un enlace covalente, también se encuentra la formación de complejos, este consiste en la formación de enlaces iónicos entre las cargas de signos opuestos de un polímero que lleva unido un grupo aniónico en el sustituyente lateral de la cadena principal y un polímero que posee grupos potencialmente catiónicos o un catión polivalente; y otra de ellas es entrecruzamiento por radiación, en este método se utiliza la emisión de electrones, rayos gamma, rayos X o luz ultravioleta para excitar el polímero y producir la estructura entrecruzada. [81]

Existen numerosas aplicaciones de hidrogeles en los sectores médico y farmacéutico, biosensores, revestimientos para corazones artificiales, materiales para piel artificial y dispositivos de administración de medicamentos. Los hidrogeles pueden ser neutros o iónicos. También se han usado como portadores que pueden interactuar con el revestimiento de la mucosa en el tracto gastrointestinal, colon, nariz y otras partes del cuerpo debido a su capacidad para prolongar su tiempo de resistencia en el lugar de entrega. [28]

Los parámetros más importantes utilizados para caracterizar la estructura de red de los hidrogeles son la fracción de volumen de polímero en el estado hinchado,  $v_{2,s}$ ,

el peso molecular de la cadena de polímero entre dos puntos de reticulación vecinos,  $M_c$ , y el tamaño de malla correspondiente  $\xi$ . La fracción de volumen de polímero en el estado hinchado es una medida de la cantidad de fluido biológico embebido por el hidrogel. El peso molecular entre dos enlaces cruzados consecutivos, que pueden ser de naturaleza química o física, es una medida del grado de entrecruzamiento del polímero.

### 2.8.1. Caracterización y estructura de la red

Los hidrogeles pueden prepararse a partir de materiales poliméricos naturales y sintéticos, y se clasifican dependiendo de su método de preparación y sus propiedades físicas. [82] Han sido diseñadas para tener algunas especificaciones, tales como hinchazón y características mecánicas, lo que justifica su variedad de aplicaciones biomédicas, desde lentes de contacto hasta la liberación de medicamentos de liberación controlada y la ingeniería de tejidos. [83]

Los hidrogeles, en particular, los destinados a la aplicación en la entrega de fármacos y fines biomédicos deben tener una biodegradabilidad y biocompatibilidad aceptables, requisitos pertinentes sobre el desarrollo de nuevos métodos de síntesis y entrecruzamiento para diseñar los productos deseados. [84] Por lo tanto, una gran variedad de enfoque al entrecruzamiento se ha desarrollado para preparar hidrogeles para cada aplicación particular que son hidratos de la disolución de las cadenas poliméricas hidrofílicas en la fase acuosa. En la red polimérica, están presentes dominios hidrófilos, que se forman en un entorno acuoso, creando la estructura de hidrogel. Como el término "red" implica enlaces cruzados, este tipo de enlace debe estar presente para evitar la variedad de métodos químicos y físicos para establecer enlaces cruzados que se han utilizado para preparar hidrogeles. [85] La estructura de red de un hidrogel determinará sus propiedades como un dispositivo de administración de fármacos. En general, los hidrogeles se caracterizan por su morfología, propiedades de hinchamiento y elasticidad. La morfología es indicativa de su estructura porosa. La hinchazón determina el mecanismo de liberación del fármaco a partir de la masa polimérica hinchada,



mientras que la elasticidad afecta la resistencia mecánica de la red y determina la estabilidad de estos portadores. [8]

### 2.8.2. Clasificación de hidrogeles

De acuerdo con la ruta de síntesis, los hidrogeles se clasifican en homopolímeros (un solo tipo de monómero hidrófilo), copolímeros (comprenden dos tipos de monómeros) y multipolímeros (a partir de tres o más monómeros).

En base a las estructuras físicas de las redes, los hidrogeles pueden ser amorfos, semicristalinos, hidrogeles con estructura de enlaces de hidrógeno, supermoleculas y agregados hidrocoloides. El entrecruzamiento en los hidrogeles es debido no solo a uniones covalentes (enlaces sigma), típicas de cualquier material entrecruzado sino también a fuerzas intermoleculares de van der Waals y a los enlaces de hidrógeno. [86], [8] Según los tipos de enlaces que existen entre las cadenas de polímeros, los hidrogeles se pueden clasificar en geles físicos y químicos. En geles físicos, las cadenas de polímero se mantienen una junto a la otra a través del enmarañamiento de la cadena polimérica o enlaces no covalentes tales como fuerzas de atracción inducidas por enlaces de hidrógeno o fuerzas hidrofóbicas. En geles químicos, las cadenas de polímero se conectan entre sí a través de enlaces covalentes. Los hidrogeles son diferentes en términos de tamaño, arquitectura y funciones, estas características determinan cómo se usan los hidrogeles para la administración de fármacos. [86]

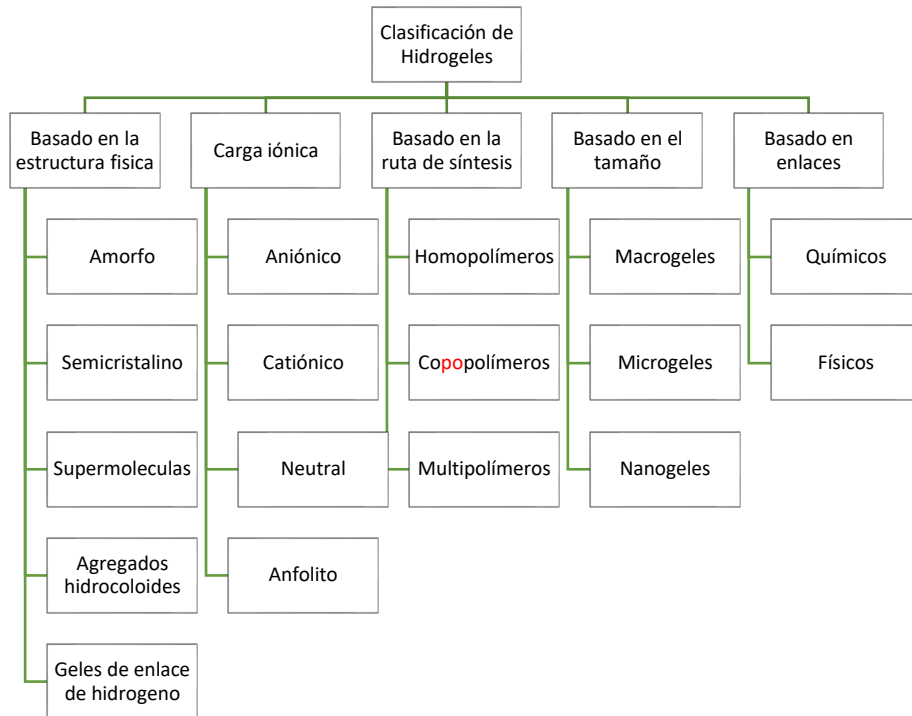


Figura 14. Clasificación de hidrogeles según diferentes parámetros.

### 2.8.3. Hidrogeles responsivos

Este tipo de polímeros tienen la capacidad de responder a pequeños estímulos físicos o químicos. Los hidrogeles pueden exhibir cambios en su comportamiento de hinchamiento, estructura de red, permeabilidad o resistencia mecánica en respuesta a diferentes estímulos internos o externos, como lo pueden ser, hidrogeles sensibles al pH, a la temperatura, fuerza iónica, radiación electromagnética, entre otros.

Los estímulos externos se producen con la ayuda de diferentes dispositivos generadores de estímulos, mientras que los estímulos internos se producen dentro del cuerpo para controlar los cambios estructurales en la red del polímero y para exhibir la liberación del fármaco deseada. La mayoría de las veces se observa liberación de fármaco durante la hinchazón del hidrogel. [87]

### *2.8.3.1. Hidrogeles sensibles al pH*

Los hidrogeles sensibles al pH típicamente comprenden una red con grupos ácidos y básicos ionizables unido a la cadena de polímero que puede protonar o liberar protones por cambios en el pH del ambiente. [88] A valores alcalinos de pH los grupos ácidos en el hidrogel aniónico pierden protones, por lo contrario, a valores ácidos de pH los grupos básicos adquieren protones. [89] Cuando se cambia el pH del disolvente, se genera un gradiente de concentración de iones entre el interior y el exterior del gel. Este gradiente provoca la penetración de iones móviles dentro y fuera del hidrogel, y lo más importante, la presión osmótica en la superficie del hidrogel. [90] Las características de contracción de los hidrogeles se pueden adaptar o controlar mediante la incorporación de monómeros o polímeros aniónicos como el éter divinílico, el anhídrido maleico, el ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propano sulfónico (AMPS), el poli (anhídrido etileno-comaleónico), poli (ácido acrílico), poli (anhídrido maleico), poli (etilenglicol) sulfonado, sulfato de dextrano, sulfato de curdlan y polisulfato de pentasano, etc. en redes poliméricas. [91]

### *2.8.3.2. Hidrogeles sensibles a la temperatura*

Los hidrogeles sensibles a la temperatura contienen grupos hidrofóbicos e hidrofílicos en su propia red. Se someten a cambios de volumen (hinchazón / desvanecimiento) a temperatura de solución crítica más baja (LCST) o a la temperatura de solución crítica superior (UCTS). [92], [93]

Los hidrogeles sensibles a la temperatura se han estudiado ampliamente porque los agentes de liberación para el suministro controlado de fármacos son sensibles a los cambios de temperatura. [94]

Cuando la temperatura media está por debajo de LCST, los enlaces de hidrógeno se vuelven dominantes entre las moléculas de agua y los segmentos hidrofílicos de la cadena del polímero, esto aumenta la disolución del polímero en el agua. Cuando la temperatura aumenta, los enlaces de hidrógeno se debilitan, y la interacción entre segmentos hidrofóbicos de la cadena polimérica se fortalece. Por lo tanto, la temperatura puede afectar la transición de fase sol-gel del sistema y eventualmente conducir a una conversión rápida entre hinchazón y contracción. [95]

#### 2.8.4. Hidrogeles en la liberación de fármacos

En la tabla 7 se encuentran algunos de los polímeros utilizados en los sistemas de liberación controlada de fármacos.

Tabla 7. Polímeros utilizados en los sistemas de liberación controlada.

<b>Primeros polímeros</b>	<b>Actualidad</b>	<b>Biodegradables</b>
Poliuretanos	Poli(metacrilato)	Ácido poliláctico (PLA)
Poli(metacrilato de metilo)	Poli(N-vinil pirrolidona)	Ácido poliglicólico (PGA)
	Poli(vinil alcohol)	Poli(láctico-co-glicólico) (PLGA)
Poli(etileno)	Poli(ácido acrílico)	Polianhídridos
	Poli(acrilamida)	Poliésteres
Poli(vinil pirrolidona)	Polietilenglicol	Ácido itacónico
	Ácido Poli(metacrílico)	

Los materiales biodegradables producen derivados de degradación que deben soportar con pequeña o ninguna reacción adversa dentro del ambiente biológico. Es importante verificar la tolerancia del organismo humano y de las matrices poliméricas por los subproductos provocados por la degradación. [96]

Los sistemas poliméricos con actividad farmacológica pueden presentar una estructura química muy variada, existen dos concepciones al respecto:

- La primera: se basa en la unión física de los compuestos farmacológicamente activos a matrices poliméricas de naturaleza hidrófila o hidrófoba, que pueden ser macromoléculas lineales, ramificadas o entrecruzadas. Se considera que el fármaco se encuentra dentro de la matriz polimérica que actúa como soporte o celdilla de almacenamiento y dosificación.

- La segunda: consiste en la preparación y utilización de sistemas en los que el principio farmacológicamente activo es la propia macromolécula o está unido a ella químicamente. En este caso, es necesario que la unión covalente entre el fármaco y la matriz polimérica sea fácilmente hidrolizable permitiendo la fácil ruptura del enlace covalente.

En términos químicos, los sistemas de liberación de fármaco controlada ofrecen la posibilidad de congregarse en una matriz polimérica diferentes grupos funcionales, que pueden controlar los procesos fisiológicos y bioquímicos a los que estará sometido el sistema de dosificación controlada.

Según la administración de fármaco, los dispositivos basados en hidrogel pueden usarse para aplicaciones orales, nasales, oculares, rectales, vaginales, epidérmicas y subcutáneas. Los sistemas de liberación controlada están destinados a proporcionar el fármaco a un tiempo predeterminado y / o forma espacial dentro del cuerpo para satisfacer las necesidades terapéuticas específicas. Los hidrogeles, entre los diferentes sistemas de control controlado explotados hasta el momento, tienen propiedades particulares que los hacen potencialmente considerados como uno de los sistemas ideales de liberación controlada en el futuro.

Hay dos categorías principales de sistemas de administración basados en hidrogel:

- 1) Sistemas controlados por tiempo
- 2) Sistemas de liberación inducidos por estímulos

Los sistemas de hidrogel responsivo se desarrollan para entregar su contenido en respuesta a una condición fluctuante de una manera que deseablemente coincida con los requisitos fisiológicos en el momento correcto y en el lugar apropiado. El inconveniente más importante de los hidrogeles sensibles a estímulos es su tiempo de respuesta significativamente lento, con la forma más fácil de lograr una respuesta de acción rápida es desarrollar hidrogeles más delgados y pequeños que, a su vez, provocan fragilidad y pérdida de resistencia mecánica en la red de polímeros y el dispositivo de hidrogel en sí mismo.

La administración controlada de medicamentos se puede usar para lograr algunos objetivos, como en la concentración constante sostenida de compuestos terapéuticamente activos en la sangre con fluctuaciones mínimas; velocidades de liberación predecibles y reproducibles durante un largo período de tiempo; protección de compuestos bioactivos que tienen un tiempo medio muy corto, eliminación de efectos secundarios, pérdida de fármaco y dosificación frecuente,

terapia optimizada y mejor cumplimiento del paciente; solución para problemas de estabilidad de drogas.

Los hidrogeles tienen una combinación única de características que los hace útiles en aplicaciones de administración de fármacos. Debido a su hidrofiliidad, los hidrogeles pueden absorber grandes cantidades de agua (> 90%, p / v). Por lo tanto, los mecanismos de liberación molecular de los hidrogeles son muy diferentes de los polímeros hidrofóbicos. Tanto los modelos simples como los sofisticados han desarrollado previamente la liberación de un fármaco a partir de un dispositivo de hidrogel en función del tiempo. Estos modelos se basan en el paso de limitación de velocidad para la liberación controlada y, por lo que, se clasifican de la siguiente manera:

- 1) Sistemas controlados por difusión Matrix y Depósito
- 2) Sistemas controlados por hinchamiento: sistemas activados por solvente
- 3) Sistemas controlados químicamente: sistemas biodegradables y biodegradables
- 4) Sistemas de cadena colgante: controlado por difusión es el mecanismo aplicable para describir la liberación de fármaco de los hidrogeles [8]

Las propiedades físicas únicas de los hidrogeles han despertado un interés particular en su uso en aplicaciones de administración de fármacos. Su estructura altamente porosa puede ajustarse fácilmente controlando la densidad de los enlaces cruzados en la matriz del gel y la afinidad de los hidrogeles por el entorno acuoso en el que están hinchados. Su porosidad también permite la carga de fármacos en la matriz del gel y la subsiguiente liberación del fármaco a una velocidad que depende del coeficiente de difusión de la pequeña molécula o macromolécula a través de la red de gel. De hecho, los beneficios de los hidrogeles para el suministro de fármacos pueden ser en gran parte farmacocinéticos y específicamente que se crea una formulación de depósito a partir de la cual los fármacos se diluyen lentamente, manteniendo una alta concentración local de fármaco en los tejidos circundantes durante un período prolongado, aunque también pueden usarse para entrega sistémica. La biocompatibilidad es promovida por el

alto contenido de agua de los hidrogeles y la similitud fisicoquímica de los hidrogeles con la matriz extracelular nativa, tanto de forma compositiva como mecánicamente. La biodegradabilidad o disolución se puede diseñar en hidrogeles por vía enzimática, hidrolítica o ambiental; sin embargo, la degradación no siempre es deseable dependiendo de la escala de tiempo y la ubicación del dispositivo de suministro de fármaco. [97]

Los hidrogeles pueden atrapar el fármaco y protegerlo de ambientes hostiles para su liberación lenta por difusión o erosión, dependiendo del estado de hidratación. También pueden controlar la tasa de administración de medicamentos cambiando la estructura en respuesta a estímulos ambientales tales como temperatura, pH, campos eléctricos y magnéticos, composición de disolventes, luz, iones, etc. Los hidrogeles son inteligentes desde este aspecto que pueden exhibir comportamientos físicos y químicos correspondientes bajo la influencia de diversos estímulos que resultan en una liberación controlada del fármaco. En la mayoría de los casos, los hidrogeles para el suministro de fármacos en el lugar y el momento correctos se diseñan en función de la hinchazón o contracción por efecto de las señales de pH y temperatura. [86]

## 2.9. Toxicidad

La toxicidad describe el grado en el cual una sustancia es venenosa o puede causar una lesión. Depende de los factores, como dosis, duración y ruta de exposición, forma y estructura de la sustancia química y factores humanos individuales. Se pueden clasificar en dos grupos, los agudos y los crónicos. Los agudos aparecen durante el tratamiento o en el periodo inmediatamente posterior a la irradiación, todas aquellas alteraciones ocurridas antes de los 90 días de finalizado el tratamiento. Y los crónicos o tardíos aparecen meses o años tras el tratamiento, poniendo la barrera en los 90 días. [98]

### 2.9.1. Clasificación de las sustancias tóxicas

El número de sustancias capaces de mostrar algún efecto tóxico es muy elevado, pues la mayor parte de los compuestos conocidos las incluye.

Las sustancias tóxicas pueden clasificarse de acuerdo con varios criterios. Uno de los criterios de clasificación es la estructura química responsable de la toxicidad, ya que ésta frecuentemente está originada por la presencia de la molécula de un elemento determinado o de un grupo funcional característico. De este modo los tóxicos pueden clasificarse según elementos químicos, grupos funcionales o compuestos definidos:

*-Elementos químicos:* Compuestos de Arsénico, Bario, Berilio, Cadmio, Cobre, Cromo, Fósforo, Manganeso, Mercurio, Níquel, Plomo, etc.

*-Grupos Funcionales:* Compuestos con grupos aldehído, amido, amino, carboxilo, éster, éter, isocianato, nitrilo, nitro, etc.

*-Compuestos definidos:* Ácido nítrico, cloroformo, dióxido de azufre, fenol, fosgeno, monóxido de carbono, sílice, etc

Debido a lo anterior se establecen niveles máximos admisibles, las cantidades correspondientes se suelen referir a la entidad responsable de la acción nociva, sea elemento químico, grupo funcional o compuesto definido, por ejemplo, concentración en mg/m<sup>3</sup> de benceno, grupo isocianato o plomo sin que importe, cuando no se especifica, la composición complementaria del tóxico. [99]

Además de las clasificaciones químicas, existen las físicas, por su importancia sobre la vía y mecanismo de penetración de lo tóxico en el organismo. Se pueden clasificar en gases, líquidos y sólidos:

*-Gases:* Penetran fácilmente en el cuerpo por inhalación y suelen absorberse sin dificultad. Su penetración a través de la piel o por ingestión no suele ser frecuente.

*- Líquidos:* El mayor riesgo se produce por inhalación de sus vapores, que se comportan como gases, y también de sus aerosoles; al igual que si se ingieren. El contacto con la piel puede producir su absorción o efectos locales que pueden llegar a ser muy importantes, principalmente en zonas delicadas como los ojos.

*-Sólidos:* Pueden ser inhalados en forma de polvo o aerosol, pero su penetración profunda en el aparato respiratorio sólo se produce cuando las partículas tienen un



diámetro inferior a cinco micras. Su ingestión es muy infrecuente y la acción a través de la piel es menos importante que la de los líquidos. En los sólidos es importante la característica de su posible o imposible solubilización en los fluidos biológicos, ya que condiciona el tipo de efecto tóxico. [100]

## 2.10. Ácido itacónico (AI)

El ácido itacónico es un ácido dicarbónico cristalino insaturado (ácido diprótico no saturado) en el que un grupo carboxilo se conjuga con el grupo metileno. [101] La presencia del doble enlace en su estructura le proporciona características químicas activas, ya que este ácido puede polimerizar. [102]. Este ácido orgánico puede llamarse de distintas maneras: ácido metilensuccinico, ácido metilenbutanodioico, ácido propilendicarboxílico, ácido 2- propen-1,2-dicarboxílico. [103]

En la tabla 8 se mencionan las propiedades físicas y químicas del ácido itacónico

Tabla 8. Propiedades físicas y químicas del ácido itacónico.

<b>Propiedades físicas y químicas del ácido itacónico</b>	
<i>Fórmula molecular</i>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>
<i>Peso molecular</i>	131.1g/gmol
<i>Apariencia Física</i>	Polvo blanco y cristalino
<i>Olor</i>	característico
<i>Punto de fusión</i>	162-164°C
<i>Sublima a</i>	268°C
<i>Densidad</i>	1.632g/cm <sup>3</sup>
<i>Solubilidad en agua</i>	1g en 12mL de agua
<i>Solubilidad en solventes orgánicos</i>	Soluble en alcohol 1g en 5mL, ligeramente soluble en benceno, cloroformo, disulfuro de carbono etc.
<i>Estabilidad</i>	Sustancia higroscópica

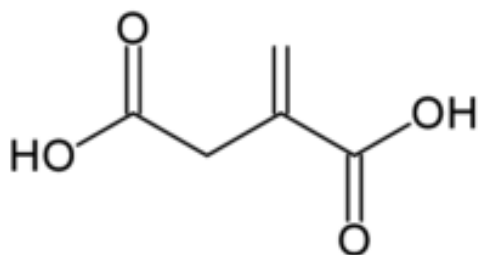


Figura 15. Estructura química del ácido itacónico.

Cuenta con un grupo metileno externo y un grupo carboxílico unido al carbono vinílico, lo que lo hace estructuralmente similar al ácido acrílico y al metacrílico. [103]

Es soluble en agua, etanol y otros disolventes. Además, es una sustancia que proviene de materias primas renovables como el jugo de caña de azúcar, la piel de distintos tubérculos como el camote, maíz, entre otros. [104]

De origen natural (hongo filamentoso (*Aspergillus itaconicus*)). Como no proviene de fuentes fósiles y su proceso es sustentable, lo que permite su fácil degradación. La polimerización de los ácidos orgánicos para la producción de polímeros es un método alternativo a los convencionales utilizados durante años. La importancia de este estudio radica en encontrar otras alternativas de macromoléculas de origen biotecnológico a partir de ácidos orgánicos, como lo es el itacónico, para producir materiales biocompatibles y biodegradables, que puedan ser usados en la liberación controlada de fármacos.

#### 2.10.1 Aplicaciones

El ácido itacónico, además de sus aplicaciones en plásticos, se utiliza como copolímero con ácido acrílico y en sistemas estireno-butadieno. [105] También se ha usado en la manufactura de detergentes, tratamientos de agua, dispersantes y adhesivos. La capacidad de formar copolímeros se debe a la presencia de los dos grupos carboxilo en su estructura, generando la estabilidad del látex y una mejor adhesión. [106] Según diferentes estudios del mercado mundial de ácido itacónico, en 2019 hubo un total de US\$498.3 millones, dada la creciente disminución de recursos provenientes de combustibles fósiles además de la necesidad de fabricar productos amigables con el medio ambiente. El mercado que más produce ácido itacónico actualmente se centra en China, India, Rusia y otros países de Europa Oriental. [107] Cada año se producen más de 80, 000 toneladas de AI y el precio es alrededor de \$2/kg. [108]

##### 2.10.1.1 Otras aplicaciones:

Es el tercer monómero de las fibras de acrilonitrilo aportándole la capacidad de teñirse fácilmente. [104]

Combinado con el estireno, produce plásticos de propiedades interesantes como color ligero, impermeables y de efecto anticorrosión. Se puede utilizar como recubrimiento de fibras de vidrio, de tejidos para alfombras y para cubiertas de libros. También como empleo en pegamentos. Por ejemplo, una emulsión con el ácido itacónico y el ácido acrílico es un excelente pegamento para fibras textiles. Formulado junto con vinilo, sirve como pegamento para papel y celuloide; así también como pegamento para dientes (combinado con ácido acrílico y óxidos metálicos) muestra una alta resistencia a la compresión y tiene una elevada adaptación fisiológica.

El monopolímero del ácido itacónico es tan transparente y con lustre especial que sirve para hacer gemas artificiales y lentes especiales.

En detergencia, su copolímero con el ácido acrílico actúa como agente quelante. Se puede emplear en la limpieza de calderas y equipos de enfriamiento.

Los ésteres del ácido itacónico se pueden emplear en resinas de intercambio catiónico y como tensioactivos.

La pirrolidona adicionada con ácido itacónico es un excelente lubricante, teniendo uso también en la formulación de herbicidas y agentes de limpieza.

Es materia prima para obtener el ácido citracónico y el ácido mesacónico.

En el área médica se ha usado como precursores de microesferas de hidrogel cargadas con vacunas bio-erosionables. También se han utilizado para la administración de fármacos, la ingeniería de tejido, entre otras aplicaciones biomédicas. [104]

#### 2.10.2. Métodos de obtención

El ácido itacónico es materia prima para producir polímeros biodegradables por lo que los sustratos, medios y procesos que se utilizan para su obtención, también deben de ser de origen natural. Por lo tanto, la obtención de este ácido se hace a través de la fermentación de diferentes sustratos con hongos de la familia *Aspergillus*, que se describirá a continuación. Ya se ha conocido la estructura

química del ácido por lo cual es preciso detallar los distintos procesos de obtención.  
[109]

### 2.10.3 Obtención mediante *A. terreus*

La ruta principal para la producción de comercial de AI es mediante la fermentación de *Aspergillus terreus*. [109] Debido a sus características es ideal para la producción del ácido itacónico.

### 2.10.4. Características

El *Aspergillus terreus* es hongo telúrico que contribuye a la descomposición de la materia orgánica debido a sus actividades celulolíticas, lipolíticas y amilolíticas. [110] *A. terreus* pertenece al grupo *A. flavipes* con una distribución en todo el mundo, es la especie más comúnmente aislada de los suelos de cultivo, pero también ocurre en suelos no cultivados. Se puede encontrar bajo climas tropicales y subtropicales como un contaminante en los sitios de almacenamiento de alimentos. Este hongo se ha aislado de diversos sustratos y hábitats, tales como:  
[111]

- La madera (madera seca, la madera expuesta al agua de mar)
- Acondicionadores de aire
- Cuero
- Heces humanas frescas
- Materia vegetal en descomposición
- Nidos de aves
- Papel (papel y pasta de papel)
- Polvo atmosférico
- Productos alimenticios (granos almacenados, cereales, papas, frutas y frutos secos, aceite de coco, especias, productos refrigerantes, etc.)

Es capaz de producir las enzimas: lipasa, fosfatasa y fitasa.

### 2.10.5. Producción

Para la producción del ácido itacónico con *A. terreus* por fermentación en lote, se debe estudiar el efecto de la variación en las concentraciones de nitrógeno, fósforo y carbono son: a (30°-40°C), aireación continua, bajo un pH de inicio (3-5), bajo un pH operativo (2.2 a 3.8), altas concentraciones de glucosa (10-20%), suficiente nitrógeno, alta concentración de sulfato de magnesio (0.5%), bajo contenido de fosfato para limitar el crecimiento del micelio y adecuados niveles de trazas metales como zinc, cobre e hierro. [111]

### 2.11. Inulina

La inulina es el nombre con el que se designa a una familia de glúcidos complejos (polisacáridos), compuestos de cadenas moleculares de fructosa, de fórmula general  $C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$ . Por lo tanto, es un fructosano o polímero formado por moléculas de glucosa, que es sintetizado a partir de la sacarosa [112], es decir, un compuesto formado por una mezcla de oligómeros y polímeros de unidades de fructosa, presenta la particularidad de ser muy heterogénea en su grado de polimerización [113], consiste de una cadena lineal de enlaces  $\beta$  (2-1) fructosil-fructosa; al final de la cadena está presente una unidad de glucosa a través de un enlace tipo sacarosa, una unidad de glucosa inicial puede estar presente. Cuando se hace referencia a la definición de inulina, la primera unidad de la cadena (extremo no reductor) puede ser un grupo  $\beta$ -D-glucopiranosil o bien  $\beta$ -D-fructopiranosil.

Se deriva de algunas plantas como como la achicoria, la dalia, la alcachofa de Jerusalén, así como en frutas y verduras comestibles como la cebolla, el puerro, el ajo, trigo e incluso en el plátano. Este producto natural tiene propiedades como regular el tránsito intestinal por su alto contenido en fibras alimentarias, también contribuye a la mejor absorción del calcio, estimula la síntesis de vitaminas de complejo B, estimula las defensas naturales de la microbiota intestinal, previene el cáncer de colón, reduce el colesterol y los niveles de azúcar en sangre aportando un bajo contenido calórico. [114]

La inulina posee importantes beneficios, principalmente en las industrias alimenticia y farmacéutica, en formulaciones de alimentos mejora las propiedades

organolépticas, además de ser un buen sustituto de grasas sin modificar las texturas, mencionando algunos como lácteos fermentados, confites, chocolates, bebidas, postres congelados, cereales, barras energéticas, cárnicos, productos de baja cantidad en grasas o azúcares debido a la baja cantidad de calorías que proporciona, preparaciones de frutas y jarabe de fructosa. [115]

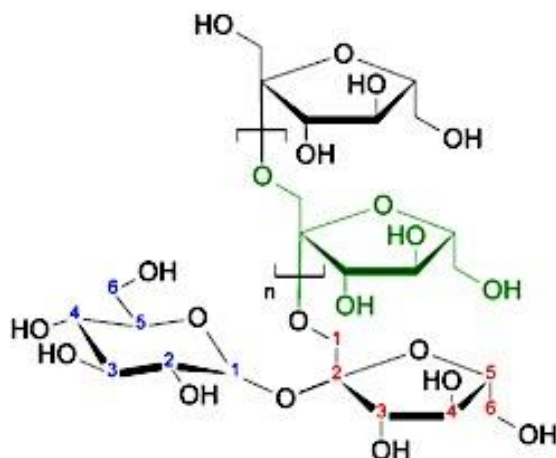


Figura 16. Estructura química de la inulina.

Según el grado de polimerización (GP) de la inulina, se hace una distinción entre inulina de origen vegetal y de origen microbiano. El GP de la inulina en una planta es bastante bajo (máximo 200), mientras que la inulina bacteriana tiene un GP muy alto, puede alcanzar los 100 000 o más unidades de fructosa, por otra parte, esta inulina se encuentra muy ramificada (= 15 %). En la inulina de origen vegetal, las unidades de fructosas enlazadas a la glucosa terminal pueden variar desde algunas unidades hasta 70, lo que significa que la inulina es una mezcla de oligómeros y polímeros, definiéndose como un polifructano con GP mayor a 30 unidades [116], [117]. En la inulina procedente de la achicoria, n (el número de unidades de fructosa unidas a una glucosa terminal) puede variar de 2 a 70. Siendo una mezcla de oligómeros y polímeros. El GP más alto de origen vegetal ha sido encontrado en la alcachofa globo (*Cynara scolymus*), por encima de 200. [118]

#### 2.11.1. Aplicaciones en la industria alimentaria:

Se ha comprobado que la inulina estimula el crecimiento de la microbiota intestinal, [119] debido a que transita por el estómago y el duodeno sin sufrir cambios y alcanza

el intestino delgado casi sin digerirse. Aquí está disponible para ser metabolizada por algunos de los microorganismos intestinales, como las bifidobacterias y los lactobacilos, promoviendo su asentamiento y desarrollo. La inulina se puede considerar prebiótico.

La inulina puede formar parte de la composición intrínseca de los alimentos o añadirse a los mismos (alimentos funcionales), que se usan en la industria alimentaria como sustitutos de azúcares y grasas y suelen aportar a los alimentos textura, estabilizar la formación de espuma, mejorar las cualidades sensoriales (propiedades organolépticas) de los productos lácteos fermentados, galletas, mermeladas, el pan y la leche.

Se emplean como sustitutos de la grasa, pues los fructanos hidratados en concentraciones de 40-45%, adoptan una textura y una palatabilidad muy similar a la de ella. La inulina equivale 0.25 g por 1 g de grasa, lo que hace que el contenido energético se reduzca de 37.6 kJ/g de grasas a 2.09 kJ/g de inulina hidratada. Para los alimentos con alto contenido de humedad como helados, otros derivados lácteos e incluso embutidos, se aplica. Estudios realizados en yogurt, indican que una cantidad máxima de 1 % de inulina en leche descremada es capaz de generar un producto comparable en atributos sensoriales con un yogurt fabricado con leche entera, sin efectos contrarios en la acción de los cultivos lácteos empleados inicialmente en su elaboración. [120]

Para el consumo de inulina se recomienda ciertas cantidades dependiendo del organismo de cada individuo pues permite un control y una disminución del índice de masa corporal, el peso corporal y la masa grasa del cuerpo. El aporte calórico de la inulina es de 1,5 kcal/g a diferencia de los glúcidos digeribles 4 kcal/g. A partir de finales de 1990, estudios, han demostrado que la fermentación de inulina modifica las señales de las hormonas implicadas en el apetito y tienen su origen en el intestino. Esto a su vez puede modular sus niveles en la sangre, afectando el apetito y la ingesta de alimentos, permite un adecuado equilibrio en el intestino reduce la acumulación de grasas y la inflamación del intestino, regula los niveles de

colesterol y de glucosa en la sangre previniendo enfermedades cardiovasculares, diabetes asociada o síndrome metabólico. [121]

#### 2.11.2. Aplicaciones farmacéuticas:

La inulina y la fructosa pueden ser la materia prima para la síntesis de diversos compuestos químicos, particularmente en el campo de biomédica. [122] Actualmente, los usos de la inulina en medicina incluyen ser un reactivo de prueba para medir la función renal [123] y un portador de fármacos en el sistema de administración controlada. [124], [125] Se han informado algunas modificaciones químicas de la inulina como posibles portadores de fármacos, como la modificación de la inulina con epíclorhidrina [126] o anhídrido succínico para proporcionar sitios reactivos en la inulina para su acoplamiento con fármacos. [127]

La inulina se considera un sustrato prebiótico importante [128], [129] ya que su actividad bifidogénica tiene diversos efectos benéficos en la salud, como una modificación significativa de la microflora colónica, [130] debido a que las bifidobacterias inhiben el crecimiento de bacterias patógenas presentes en el ciego-colon; [131] un efecto protector contra las infecciones en el tracto gastrointestinal y una mejora de la inflamación [132], [133] un efecto beneficioso sobre el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, que conduce a una disminución de la concentración de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos en la sangre, reduciendo así el riesgo de diabetes y obesidad; [134] una reducción del riesgo de cáncer, principalmente cáncer de intestino, debido a un aumento de la inmunidad celular. [135], [136]

Se ha logrado asociar ingestas de 6 a 12 g de inulina diarios durante dos a tres meses con reducciones importantes en el colesterol sérico (hasta de 20- 50 dl) lo cual va de la mano con una disminución de hasta el 25 % en el riesgo de sufrir isquemias, término que en patología morfológica denota la falta total o parcial de sangre en un órgano o parte de él. [137]

La composición de la microbiota intestinal puede ser influenciada bien mediante la administración de bacterias vivas que superviven en el tracto intestinal, que ejercen su actividad biológica por interacción con la superficie del intestino delgado y colonizan el colon, o por el suministro de ingredientes a la dieta que no son



digeribles durante el paso 360 a través del intestino delgado, sino que alcanzan el colon y estimulan selectivamente las colonias de bacterias que promueven la salud, o por la combinación de ambos principios. La cantidad de bifidobacterias fecales, su porcentaje con respecto a la totalidad de las bacterias, y la producción de SCFA (short chain fatty acid) es generalmente aceptada como medida para determinar el efecto prebiótico. [138]

Dentro del papel fisiológico, se han realizado diversos estudios sobre la relación de prebióticos, microbiota intestinal y el efecto que esto tiene sobre el sistema inmune de modelos experimentales [139], [140], comprobando el efecto positivo entre la administración de prebióticos y el mejoramiento del sistema inmune. Sin embargo, los mecanismos que participan en esta modulación aun requieren de mayor elucidación.

## 2.12. Diclofenaco Sódico

El diclofenaco sódico es un derivado del ácido fenilacético y pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. [141]

Por lo general está indicado para vía oral e intermuscular para el tratamiento de enfermedades reumáticas agudas, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artrosis, reumatismo extraarticular, lumbalgia, gota en fase aguda, inflamación postraumática y postoperatoria, cólico renal y biliar, migraña aguda, y como profilaxis para dolor postoperatorio y dismenorrea. [142]

### 2.12.1. Posología y forma de administración

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el periodo de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas.

En tratamientos prolongados se recomienda administrar 100mg de diclofenaco al día (1 comprimido 2 veces al día). La dosis máxima que se puede ingerir al día es de 150 mg. No se recomienda su uso en niños debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento para ellos. A los pacientes de mayor edad no es necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración, ya que

la farmacocinética no se altera en estos pacientes. Sin embargo, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja.

La forma de administración para los comprimidos entéricos se deben tomar enteros, con líquido, se recomienda antes de las comidas. [143]

### 2.12.2. Contradicciones

El diclofenaco no debe administrarse a personas que tienen hipersensibilidad al principio activo. Al igual que pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con actividad inhibidora de la prostaglandina sintetasa, y que haya desencadenado ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

Pacientes con antecedentes de hemorragias gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Así como úlceras péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).

### 2.12.3. Reacciones adversas

Puede causar frecuentemente: náuseas, vómitos, dispepsia, pirosis, sensación de molestia abdominal, diarrea, microlesiones intestinales, posible activación ulcerosa y hemorragias (melenas, hematemesis).

Ocasionalmente causan: ulceración y perforación, puede inducir o exacerbar colitis, cefalea, confusión, mareos, nerviosismo, depresión, vértigos, alteraciones auditivas y somnolencia; fotosensibilidad, reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, urticaria, exantema con prurito, angioedema y fenómenos anafilácticos).

Rara vez pueden ocasionar: reacciones tipo psicótico y depresión, fiebre, rigidez del cuello, obnubilación, reacciones ópticas (visión borrosa, ambliopía, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color), broncoespasmo. IRA (nefritis intersticial con hematuria, disuria y síndrome nefrótico), necrosis papilar, fibrosis intersticial, disfunción renal, meningitis aséptica (especialmente en pacientes con LES u otras enfermedades del colágeno), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, ICC, HTA hiponatremia en pacientes con enfermedad renal preexistente, aumento de enzimas hepáticas,

pancreatitis, alveolitis, eosinofilia pulmonar; a nivel hematológico se han reportado agranulocitosis, anemia aplásica, aplasia pura de células blancas y trombocitopenia. [144]

#### 2.12.4. Precauciones

El primer y tercer trimestre tienen una categoría de riesgo B/D respectivamente, en caso de mujeres embarazadas. Es compatible con la lactancia, pero se debe vigilar las reacciones adversas en el niño.

No se debe administrar a niños, y en el caso de los adultos mayores, comenzar con dosis bajas.

Medicamento de diagnóstico hospitalario (DH), requieren ajustes en la dosis. Se recomienda el control sanguíneo en tratamiento prolongado. Contiene metabisulfito de sodio, el cual puede originar reacciones de hipersensibilidad, y además contiene alcohol bencílico. [144]

## CAPÍTULO III. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

### 3.1. Espectroscopía Infrarroja (FTIR)

La espectroscopia infrarroja se fundamenta en la absorción de la radiación IR por las moléculas en vibración. Para absorber la radiación infrarroja una molécula debe experimentar un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia del momento vibratorio o rotatorio. Una partícula absorbe la energía de un haz de luz

infrarroja, la molécula comienza a vibrar de una determinada manera gracias a la energía que se le suministra mediante luz infrarroja. [145]

Existen dos categorías básicas de vibraciones:

-Tensión: son cambios en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos.

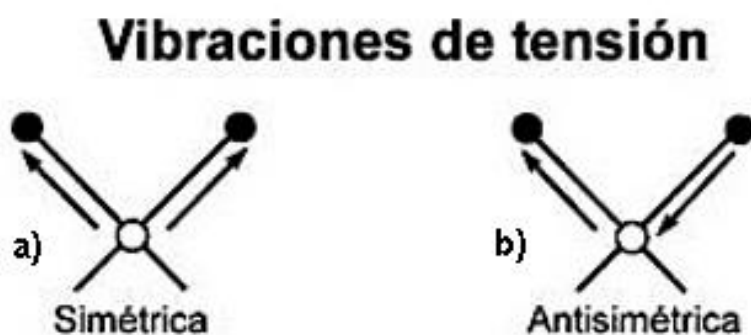


Figura 17. Vibraciones de tensión a) simétrica y b) asimétrica.

-Flexión: están originadas por los cambios en el ángulo que forman dos enlaces.

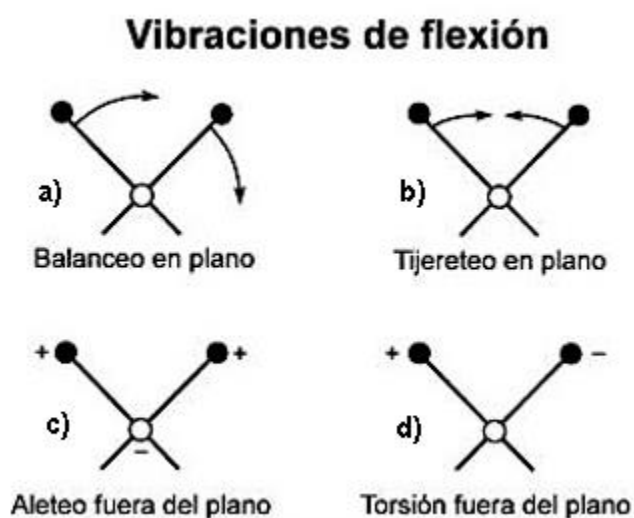


Figura 18. Vibraciones de flexión, a) balanceo en plano, b) tijereteo en plano, c) aleteo fuera del plano y d) torsión fuera del plano.

Cada molécula presenta un espectro IR distinto (huella dactilar), debido a que casi todas las moléculas, sin contar las diatómicas homonucleares, tienen vibraciones que al activarse provocan la absorción de una determinada longitud de onda en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo.

El IR proporciona el análisis cualitativo, que es la detección de las moléculas presentes en el material.

-Longitudes de onda infrarroja medio (entre 4000 y 1300  $\text{cm}^{-1}$ ): se observan bandas de absorción provocadas por las vibraciones entre dos átomos de la molécula. Estas vibraciones derivan de grupos que contienen hidrógeno o de grupos con dobles o triples enlaces aislados.

-Longitudes de onda infrarroja lejano (1300 y 400  $\text{cm}^{-1}$ ): la asignación de las bandas de absorción a vibraciones moleculares es más difícil de realizar, debido a que cada una de ellas está generada por absorciones individuales sumadas (multiplicidad de las bandas). En esta zona de longitudes de onda, pequeñas diferencias en la estructura y constitución de las moléculas dan lugar a variaciones importantes en los máximos de absorción. [146]

Un espectro de infrarrojo tiene como ordenada la transmitancia (o absorbancia) y como abscisa el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

La frecuencia de la vibración depende de la masa de los átomos, de la rigidez o energía de enlace. Los átomos más pesados tienen una frecuencia característica más baja, debido a que vibran más lentamente (C-H vs. C-C). Los enlaces C-N y C-O son similares que los enlaces C-C pero son más polares lo que hace que las absorciones sean más intensas. Los enlaces  $\text{C}\equiv\text{C}$  son más fuertes que los enlaces  $\text{C}=\text{C}$  y estos a su vez que los enlaces C-C por lo que los primeros vibran a frecuencias más altas. Los enlaces O-H y N-H son más fuertes que los enlaces C-H, por lo que éstos vibran a altas frecuencias. Los enlaces más fuertes son más rígidos, requieren más fuerza para alargarlos o comprimirlos. [147]

La frecuencia e intensidad de los distintos modos de vibración es sensible a la estructura química y física. Por lo tanto, la espectroscopía de infrarrojo puede

aplicarse para la identificación de homopolímeros. Se utiliza para la identificación cuantitativa de copolímeros y su secuencia, así como en mezclas poliméricas; también en la determinación de la cinética de polimerización y curado de resinas, para la identificación de monómero residual y aditivos, detención de la morfología de polímeros, ramificación en polímeros, grupos terminales, orden y cristalinidad en polímeros, entre otros. [148]

### 3.2. Espectroscopía Raman

La espectroscopía Raman es una técnica espectroscópica molecular que usa la interacción de la luz con la materia para obtener información sobre la composición o las características de un material, es muy parecida al FTIR. A diferencia de la espectroscopia IR, que se basa en la absorción de la luz, la espectroscopia Raman proporciona resultados de un proceso de dispersión de la luz. Tanto la espectroscopía FTIR como Raman proporcionan información sobre las vibraciones específicas de una molécula (“huella molecular”), la única diferencia es que Raman da información adicional sobre los modos de frecuencia más baja y las vibraciones que permiten comprender la red cristalina. [149]

El efecto Raman se produce cuando la luz incide sobre una molécula e interactúa con la nube de electrones de los átomos de esa molécula. El fotón incidente excita uno de los electrones a un estado virtual. La molécula se excita desde el estado basal a un estado de energía virtual, y se relaja a un estado vibracional excitado, lo que genera la dispersión de Raman Stokes. Si la molécula ya se encontraba en un estado elevado de la energía vibracional, la dispersión Raman se llama dispersión Raman anti-Stokes. [150]

Para que una molécula exhiba el efecto Raman, la luz debe incidir un cambio en el momento dipolar o un cambio en la polarizabilidad molecular. La interacción del vector del campo eléctrico de una onda electromagnética con los electrones del sistema con el que interactúa da lugar a la dispersión de la luz incidente. Estas interacciones inducen oscilaciones periódicas en los electrones de la materia produciendo momentos eléctricos oscilantes.

La luz dispersada contiene dos tipos de radiación:

*Elástica:* emitida con la misma frecuencia (longitud de onda) que la luz incidente (dispersión de Rayleigh)

*Inelástica:* emitida con frecuencias ligeramente distintas de la radiación incidente, debido a las variaciones del estado rotacional o vibracional de la molécula, causado por la interacción con los fotones. [151]

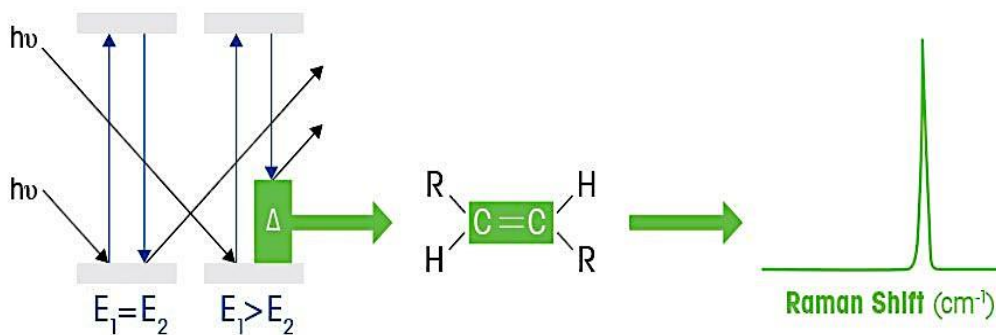


Figura 19. Diagrama de proceso de dispersión de Raman.

La mayor parte de la luz dispersada tiene la misma frecuencia que la luz incidente original, y sólo una pequeña fracción de los fotones es dispersada inelásticamente, por lo que las líneas Raman son muy débiles, lo cual dificulta su observación. Esta dispersión puede considerarse como una colisión inelástica entre el fotón incidente y la molécula, como resultado de la cual se alteran los niveles vibracionales y/o rotacionales de la misma. La modificación en la energía  $\Delta E_v$  se refleja en las diferentes frecuencias del fotón incidente  $\nu_o$  y el dispersado  $\nu_e$   $\Delta E_v = h\nu_o - h\nu_e$

La radiación dispersada inelásticamente se distingue en dispersión Raman Stokes y anti-Stokes:

*Raman Stokes:* la molécula se encuentra en el nivel energético vibracional bajo y cae a otro más alto por lo que la molécula gana energía,  $\Delta E_v = h\nu_o - h\nu_e > 0$ , ya que  $\nu_e$  es menor que  $\nu_o$ .

*Raman anti-Stokes*: la molécula se encuentra en un nivel energético vibracional alto y cae a otro más bajo por lo que la molécula pierde energía,  $\Delta E_v = h\nu_o - h\nu_e < 0$ , debido a que  $\nu_e$  es mayor que  $\nu_o$ . [152]

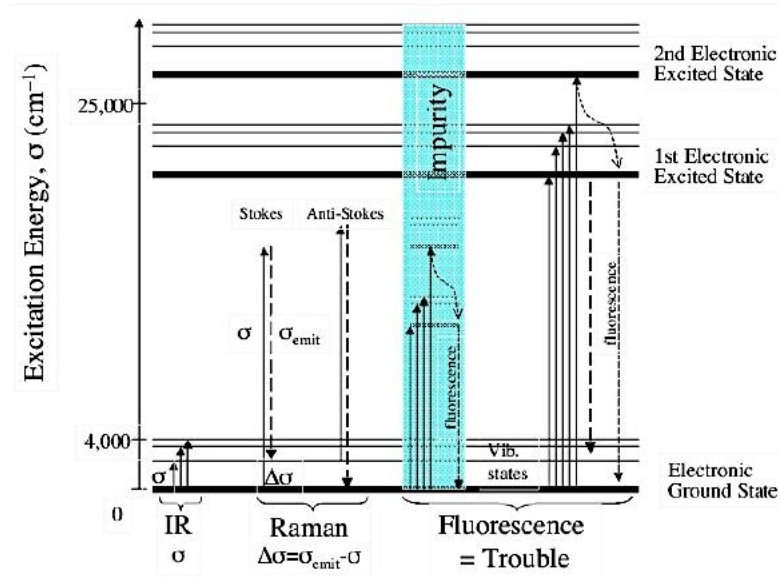


Figura 20. Espectroscopia Raman: absorción, dispersión y fluorescencia.

### 3.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)

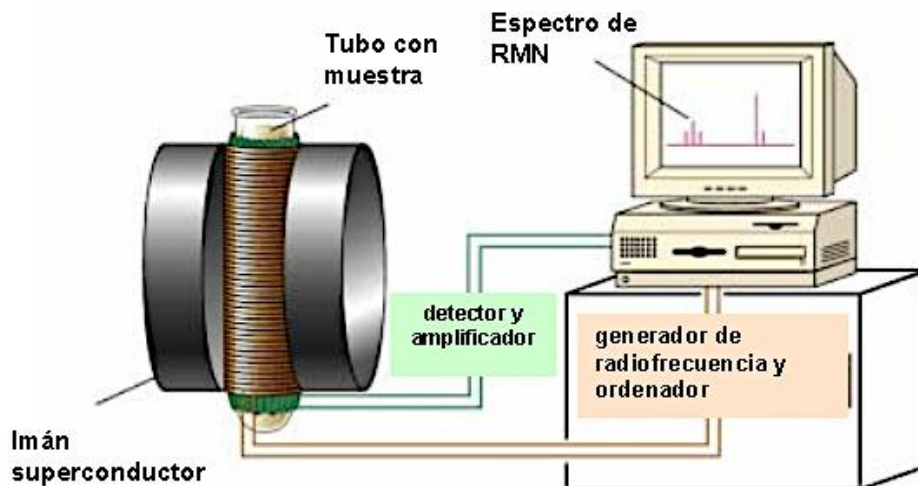
La resonancia magnética nuclear es un método espectral basado en las propiedades magnéticas de los núcleos, la más común es basada en el núcleo del hidrógeno ( $^1\text{H}$ ), pero también se encuentran  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ . Esta técnica espectroscópica puede utilizarse sólo para estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones (o de ambos). Este tipo de núcleos son magnéticamente activos, o sea que poseen espín, al igual que los electrones, debido a que los núcleos poseen carga positiva y un movimiento de rotación sobre un eje, dando así un comportamiento como si fueran pequeños imanes.

El espectrómetro de RMN consta de cuatro partes:

1. Un imán estable, con un controlador que produce un campo magnético preciso.



2. Un transmisor de radiofrecuencias, capaz de emitir frecuencias precisas.
3. Un detector para medir la absorción de energía de radiofrecuencia de la muestra.
4. Un ordenador y un registrador para realizar las gráficas que constituyen el espectro de RMN.



*Figura 21. Esquema de los principales componentes de un equipo para medidas de resonancia magnética nuclear.*

En ausencia de campo magnético, los espines nucleares se orientan al azar. Sin embargo, cuando una muestra se coloca en un campo magnético los núcleos con espín positivo se orientan en la misma dirección del campo, en un estado de mínima energía denominado estado de espín  $\alpha$ , mientras que los núcleos con espín negativo se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado estado de espín  $\beta$ .

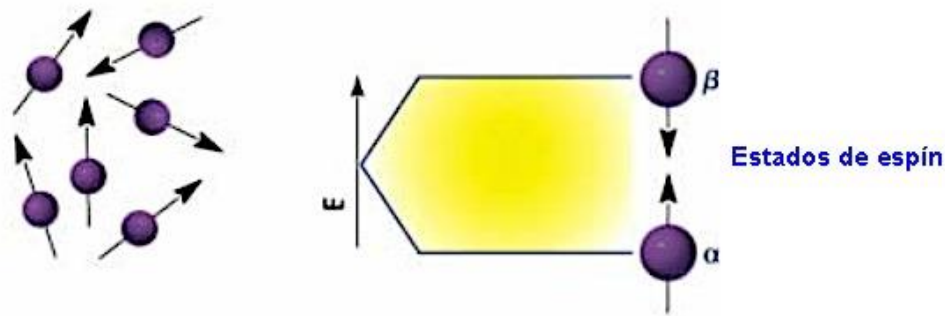


Figura 22. Estados de espín  $\alpha$  y  $\beta$ .

La diferencia de energía entre los dos estados de espín  $\alpha$  y  $\beta$ , depende de la fuerza del campo magnético aplicado  $H_0$ . Cuanto mayor sea el campo magnético, mayor diferencia energética habrá entre los dos estados de espín.

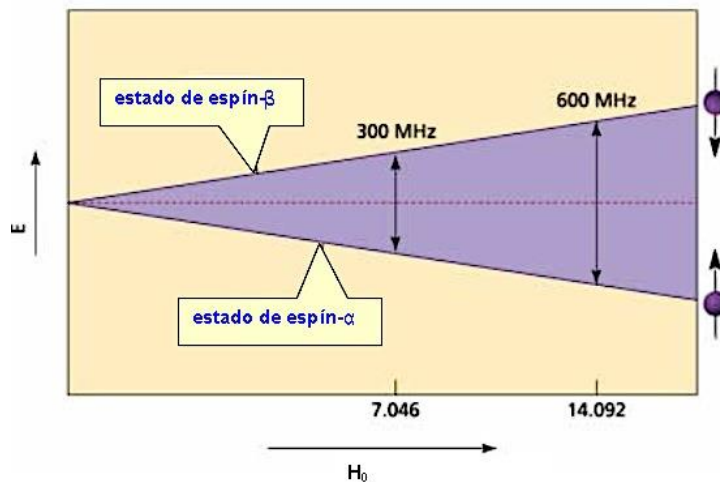


Figura 23. Representación del aumento de la diferencia energética entre los estados de espín con el aumento de la fuerza del campo magnético.

Consiste esencialmente en un imán, un emisor de radiofrecuencia y un detector de radiofrecuencia. La muestra es colocada entre dos polos de un imán y sometida al campo de radiofrecuencia (rf) del emisor, es capaz de absorber energía de rf, lo que se conoce como entrar en resonancia. Es decir, los núcleos pasan de un estado de espín a otro como respuesta a la radiación rf a la que son sometidos. Para relaciones

determinadas entre la fuerza del campo magnético  $B_0$  y la frecuencia del emisor  $\nu$ , una señal es detectada por el receptor. [153]

### 3.4. Espectroscopia Ultravioleta – Visible

También llamada espectrofotometría, es una espectroscopía de emisión de fotones que utiliza radiación electromagnética de las regiones visible, ultra violeta cercana (UV) e infrarroja cercana (NIR).

La espectroscopía UV-Vis está basada en el proceso de absorción de la radiación ultravioleta-visible (radiación con longitud de onda de 190 a 780 nm) por una molécula. La absorción de esta radiación causa la promoción de un electrón a un estado excitado. Los electrones que se excitan al absorber radiación de esta frecuencia son los electrones de enlace de las moléculas, por lo que las bandas de absorción se pueden correlacionar con los distintos tipos de enlace presentes en el compuesto. Dado esto, la espectroscopía UV-Vis se utiliza para la identificación de los grupos funcionales presentes en una molécula, y para determinar el contenido y fuerza de una sustancia. Las bandas que aparecen en un espectro UV-Vis son anchas debido a la superposición de transiciones vibracionales y electrónicas. [154] En general se utiliza en la determinación cuantitativa de los componentes de soluciones de iones de metales de transición y compuestos orgánicos altamente conjugados.

#### 3.4.1. Modos de excitación electrónica:

Cuando un fotón UV-Visible de energía adecuada incide en una especie absorbente, un electrón es promovido desde su estado fundamental a un estado electrónico excitado. En la absorción de UV-Visible, pueden observarse las distintas transiciones electrónicas:

*Transiciones  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  ( $\lambda=150$  nm):* Pertenece a la región espectral *ultravioleta de vacío*. Se dan en hidrocarburos que únicamente poseen enlaces  $\sigma$  C-H o C-C. La energía que se requiere para que tenga lugar esta transición debe ser grande.

*Transiciones  $\pi \rightarrow \sigma^*$  ( $\lambda$  entre 150-200nm):* Pertenece a la región espectral UV lejano. Correspondientes a hidrocarburos que poseen átomos con pares de electrones no

enlazados. La energía necesaria para que se produzca esta transición es alta, pero menos a las de transición  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ .

*Transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  y  $\pi \rightarrow \pi^*$  ( $\lambda$  entre 200-700 nm):* Las energías de excitación en las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  son medianamente altas, correspondiendo a la región UV Lejano y Próximo, mientras que las  $n \rightarrow \pi^*$  son considerablemente menores, correspondiendo a la región visible del espectro. Se irradia con luz de energía conocida para provocar transiciones electrónicas, es decir promover un electrón desde un orbital de baja energía a uno vacante de alta energía. [155]

La espectrofotometría estudia los fenómenos de interacción de la luz con la materia. Cuando una lámpara ilumina cualquier objeto, pueden suceder algunos fenómenos. La luz puede ser emitida, reflejada, transmitida o absorbida. La cantidad total de luz es igual al 100% debido a que la energía no se puede destruir, por lo tanto, cuando un objeto es iluminado, se puede medir cuánta radiación ha sido reflejada o transmitida y podemos decir entonces cuánta fue absorbida, cuál es la cantidad que ha interactuado con el objeto.

Se utiliza habitualmente en la determinación cuantitativa de soluciones de iones metálicos de transición y compuestos orgánicos muy conjugados para determinar las concentraciones de especies absorbentes en solución, para ello se es utilizada la ecuación 1, ley de Beer-Lambert:

$$A = -\log_{10} I/I_0 = \epsilon \cdot c \cdot L \quad [1]$$

donde A es la absorbancia medida,  $I_0$  es la intensidad de la luz incidente a una determinada de onda, I es la intensidad de transmisión, L la longitud de ruta a través de la muestra, c la concentración de las especies absorbentes,  $\epsilon$  la constante de absorptividad molar o coeficiente de extinción, para cada especie y longitud de onda, sus unidades son  $1/M^*cm$ , también se representa como  $U/M^*cm$ .

Mide la intensidad de luz que pasa a través de una muestra ( $I$ ), y la compara con la intensidad de luz antes de pasar a través de la muestra ( $I_0$ ). La transmitancia ( $T=I/I_0$ ) se expresa como un porcentaje (%T), la absorbancia, ecuación 2, se basa en la transmisión: [156]

$$A = -\log (\%T) \quad [2]$$

### 3.5. Microscopia de barrido electrónico (SEM)

El microscopio de barrido electrónico se utiliza electrones en lugar de luz para formar una imagen. El equipo cuenta con un dispositivo llamado filamento que genera un haz de electrones para iluminar la muestra, y con diferentes detectores, los electrones generados de la interacción con la superficie crean una imagen que refleja las características superficiales de la misma, pudiendo proporcionar información de las formas, texturas y composición química. [157]

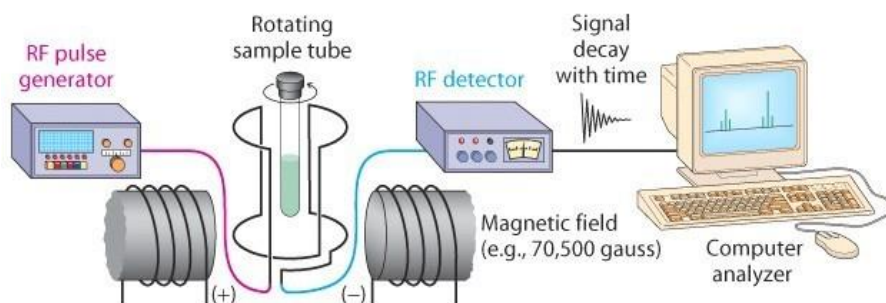


Figura 24. Diagrama de un espectrómetro de RMN.

Un haz de electrones consiste en un flujo colimado de electrones libres a una velocidad elevada. La carga eléctrica de los electrones permite la aceleración de estos mediante campos electrostáticos, lo cual permite una gran estabilidad y control de los parámetros esenciales. La velocidad de los electrones aumenta linealmente con la tensión de aceleración hasta un límite relativista, posteriormente, es necesario un haz de sección muy fina, por lo que la divergencia inherente del haz debe ser corregida. [158]

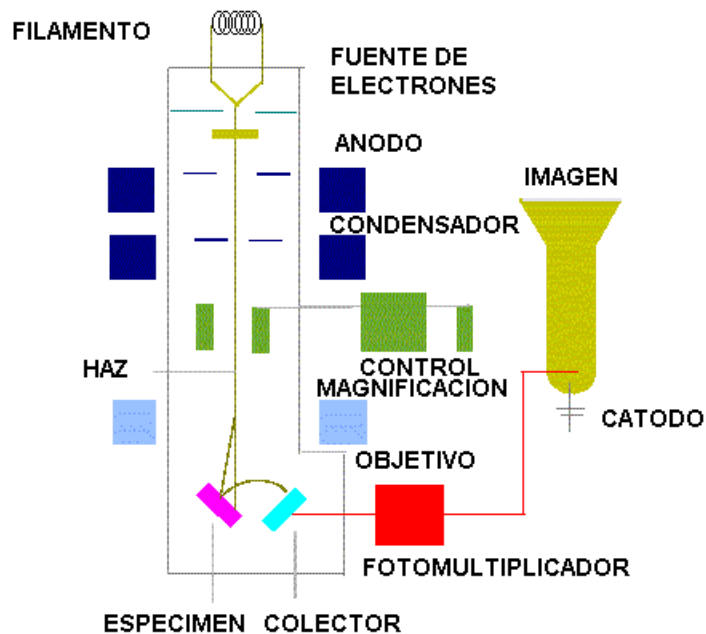


Figura 25. Esquema de funcionamiento SEM.

La naturaleza eléctrica de los electrones facilita la modificación de la energía externa del haz, en principio divergente y rectilínea, mediante campos electromagnéticos. De esta forma es posible concentrar el haz mediante un elemento, denominado lente electromagnética. [159]

Los electrones al chocar (inelástica o elásticamente) contra el material transfieren parte de su energía cinética a los átomos de este produciendo:

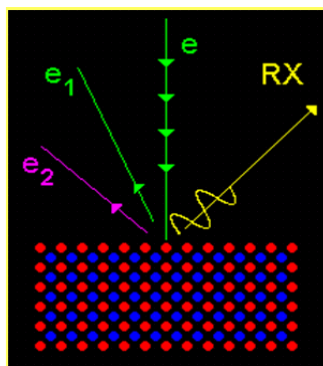


Figura 26. Fenómenos presentes en interacción haz-muestra.

#### -Electrones Retrodispersados ( $e_1$ ):

La energía mayor a 50eV se dice que son retrodispersados. La excitación del material puede traducirse en un simple aumento de las energías térmicas del material o en un cambio en la estructura química de los átomos de ciertos compuestos. [159]

Una pequeña parte de los electrones incidentes rebota al chocar con la superficie del material. El espectro de energía de estos electrones retrodispersados también depende del número atómico del material, en especial de su superficie, así como del ángulo de incidencia y de la energía del electrón. [157] A mayor número atómico, mayor intensidad. Este hecho permite distinguir fases de un material de diferente composición química. Las zonas con menor Z se verán más oscuras que las zonas que tienen mayor número atómico. [159]

#### -Electrones secundarios ( $e_2$ ):

Se producen cuando un electrón del haz pasa muy cerca del núcleo de un átomo de la muestra, proporcionando la superficie energía a uno o varios de los electrones interiores para saltar fuera de la muestra. La emisión de electrones secundarios tiene lugar con energías menores de 5eV. [157] El flujo de electrones secundarios depende del material a procesar, en especial de su superficie, así como del ángulo de incidencia y de la energía del electrón. Se emplea normalmente para obtener una imagen de la muestra. [159]

#### -Rayos X:

A diferencia de los electrones de baja energía (auger), los rayos X proporcionan información analítica de un volumen considerable de la muestra, puesto que el exceso de energía puede ser balanceada mediante la emisión de los rayos X.

### 3.6. Pruebas de liberación de fármacos

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el

sistema gastrointestinal. Se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, para (1) evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; (2) guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; y (3) asegurar la calidad y el rendimiento del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación.

Se debe conocer sobre la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética de un producto medicinal para definir las especificaciones de las pruebas de disolución.

Esta clasificación es una base para establecer especificaciones de disolución *in vivo-in vitro* (IVIVC) exitosa. La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de tampón ajustado a un pH de entre 1,0 y 8,0.

Los sistemas de clasificación biofarmacéutica (BCS) se pueden dividir en cuatro tipos:

-Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad:

Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente. El BCS sugiere, para este caso, una disolución de 85% en 0.1N de HCl en 15 min puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. El paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

- Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad:

La disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una IVIVC. Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los productos medicinales de esta categoría.

- Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad:



La permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una IVIVC limitada, según las velocidades relativas de disoluciones y tránsito intestinal.

- Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad:

Presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco.

Uno de los enfoques para establecer especificaciones de disolución para una entidad química es elaborar las características de disolución del producto medicinal en base a la consideración del perfil de solubilidad del pH y la pKa de la sustancia medicinal.

## CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA

Se realizó la síntesis y la caracterización de un material compuesto poliácido itacónico/inulina acrilada para la liberación de diclofenaco sódico.

### 4.1. Síntesis de poli(ácido itacónico)

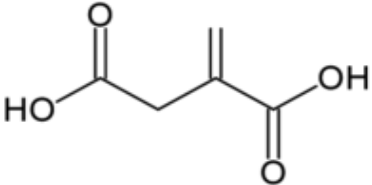
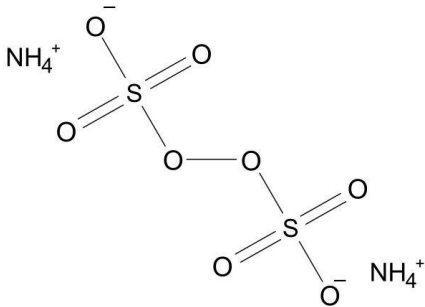
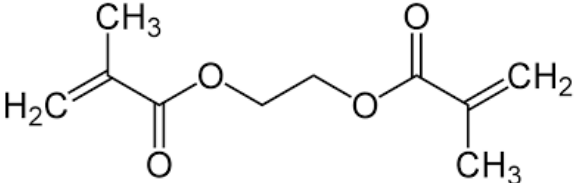
En la síntesis del poli(ácido itacónico) se utilizaron los materiales de laboratorio que se mencionan a continuación y reactivos de la tabla 7.

*Material:*

- Matraz de tres bocas (50 mL)
- Agitador magnético
- Dos espátulas
- Dos tapones septa
- Soporte universal
- Cristalizador (125x65)
- Dos pinzas para soporte
- Dos jeringas de 5 mL
- Termómetro de mercurio (-20 a 110°C)
- Parrilla de calentamiento con agitación
- Probeta (10 mL)

-Balanza analítica

Tabla 7. Reactivos utilizados para la síntesis del poli(ácido itacónico)

<b>Reactivos</b>	<b>Fórmula empírica</b>	<b>Peso molecular</b>	<b>Estructura química</b>
Ácido itacónico	$C_5H_6O_4$	130.099 g/mol	
Persulfato de amonio	$(NH_4)_2S_2O_8$	132.14g/mol	
Ácido Clorhídrico	HCl	36.46 g/mol	<b>H — Cl</b>
EGDMA (dimetilacrilato de etilenglicol)	$C_{10}H_{14}O_4$	198.22g/mol	

### Reactivos

- 25 mL de Ácido Clorhídrico (HCl) a 0.5 M (Sigma-Aldrich) (37% de pureza)
- 8.55 g de Ácido itacónico (Acl) (Sigma-Aldrich)
- 741.6 mg de Persulfato de amonio (APS) (Sigma-Aldrich)
- 620  $\mu$ L (10% respecto Acl) en mol de dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA)

## Procedimiento

1. En un matraz de tres bocas y fondo redondo, se colocaron 8.55 g de Acl con 20 mL de HCl 0.5M, junto con 741.6 mg de APS con 5 mL más de HCl 0.5M.
2. Se adicionaron 620  $\mu$ L de EDGMA concentración 98% al matraz que contiene el Acl con el APS, se sellaron todas las bocas del matraz y se dejaron en agitación por 15 minutos.
3. El sistema se nitrogenó durante 10 a 15 minutos para desplazar el oxígeno existente y realizar la reacción en una atmósfera controlada.
4. Se colocó el matraz que contiene el Acl con el EDGMA ya nitrogenado, en un baño de aceite a 65 °C y el sistema se dejó en condiciones de agitación por aproximadamente 6 horas.
5. Una vez que el material polimerizó, se esperaron unos minutos para que se enfriara un poco y, el producto restante se vació en una caja Petri. Después se dejó secando a temperatura ambiente en un desecador.
6. Una vez seco el material se pesó y se almacenó en bolsas de plástico para su posterior caracterización y aplicación en la liberación controlada de un fármaco.

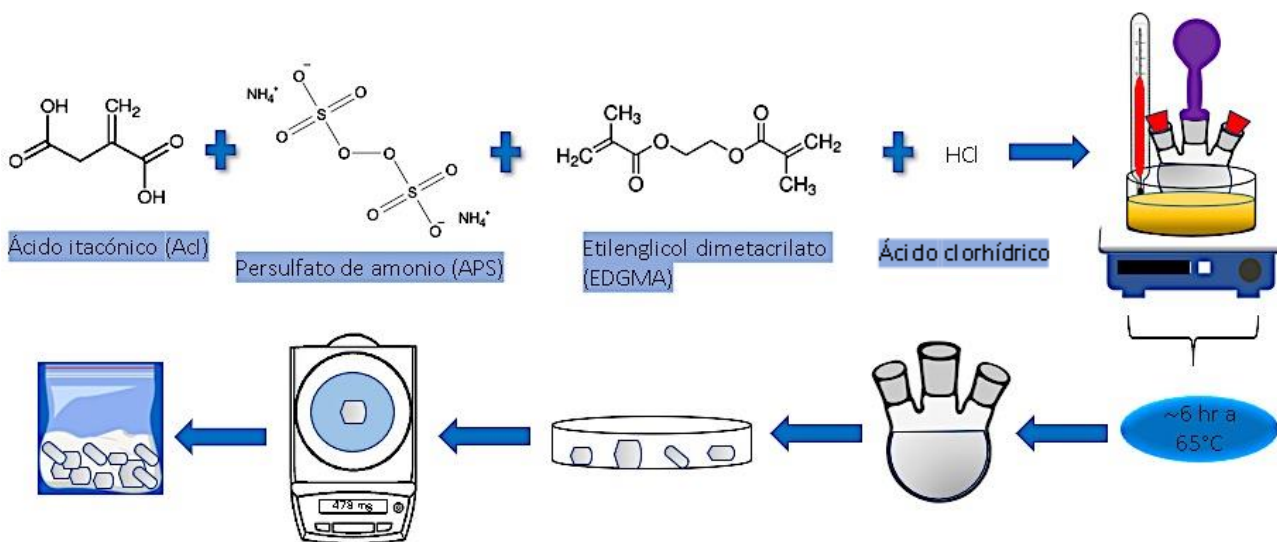


Figura 27. Diagrama de mecanismo para la obtención del poli(ácido itacónico).

#### 4.1.1. Caracterización del poli(ácido itacónico)

El poli(ácido itacónico) obtenido se caracterizó por el equipo microscopía electrónica de barrido, espectroscopía infrarroja y espectroscopía Raman.

##### *-Espectroscopía Infrarroja:*

La muestra fue caracterizada usando un espectroscopio Bruker Biospin Corporation, Billerica de vector 33 por espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier mediante la técnica de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) utilizando un cristal de seleniuro de cadmio recubierto con diamante con ATR de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ . Se colocaron aproximadamente 0.5 mg del poli(ácido itacónico) para ser caracterizada.

#### 4.2. Síntesis de inulina acrilada

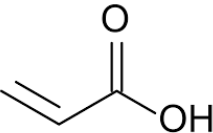
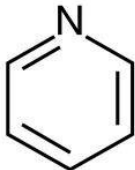
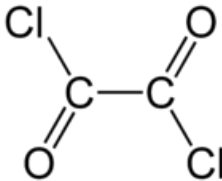
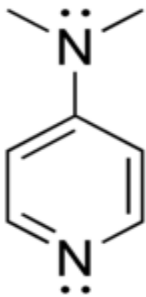
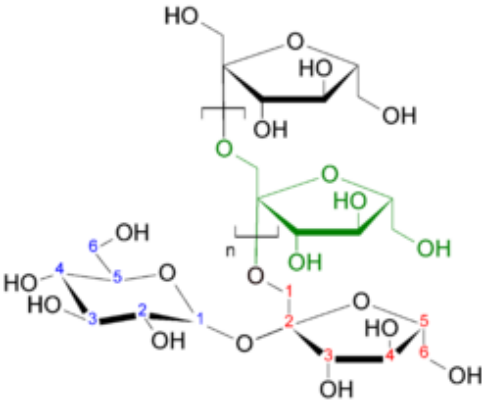
Para la acrilación de la inulina fue necesario primero hacer reaccionar el ácido acrílico con el cloruro de oxalilo usando como disolvente piridina anhidra para formar un halogenuro de acilo, una vez obteniendo éste, se adicionó DMAP e inulina de agave.

En la síntesis de inulina acrilada se utilizaron los materiales, que se mencionan a continuación y reactivos mencionados en la tabla 8.

##### *Material:*

- Matraz de bola (50 mL)
- Agitador magnético
- Espátula
- Tubo condensador
- Sílica gel con indicador de humedad y algodón
- Soporte universal
- Unas pinzas para soporte
- Tres jeringas de 5 mL
- Parrilla de calentamiento con agitación
- Balanza analítica

Tabla 8. Reactivos para la síntesis de inulina acrilada.

<b>Reactivos</b>	<b>Fórmula empírica</b>	<b>Peso molecular</b>	<b>Estructura química</b>
Ácido acrílico	$C_3H_4O_2$	72.06 g/mol	
Piridina anhidra	$C_5H_5N$	79.10 g/mol	
Cloruro de oxalilo	$C_2Cl_2O_2$	126.93 g/mol	
DMAP (dimetilaminopiridina)	$C_7H_{10}N_2$	122.17g/mol	
Inulina de agave	$C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$	6178.02g/mol	

## Reactivos

- 411  $\mu\text{L}$  de ácido acrílico anhidro (99% Sigma-Aldrich)
- 7 mL de piridina anhidra (99.8% Sigma-Aldrich)
- 0.3 mL de cloruro de oxalilo anhidro (98% Sigma-Aldrich)
- 11.96 mL de dimetilaminopiridina (DMAP) (Sigma-Aldrich)
- 1.5 g de inulina de agave

## Proceso para la obtención de la inulina acrilada:

1. En un matraz redondo de 25 mL se colocaron 411  $\mu\text{L}$  de ácido acrílico disueltos en 3 mL de piridina anhidra, y se dejaron en condiciones de agitación constante.
2. Después de 10 minutos, se agregaron al matraz 0.3 mL de cloruro de oxalilo y se dejó en agitación durante 3 horas a temperatura ambiente.
3. Transcurrido las 3 horas, se adicionaron 4 mL de piridina anhidra junto con 12 mg de DMAP y 1.5 g de inulina de agave, y se dejó reaccionar durante 16 horas en condiciones de agitación constante y a temperatura ambiente.
4. Transcurridas las 16 horas, se colocó el material obtenido en un rotaevaporador para retirar el disolvente.

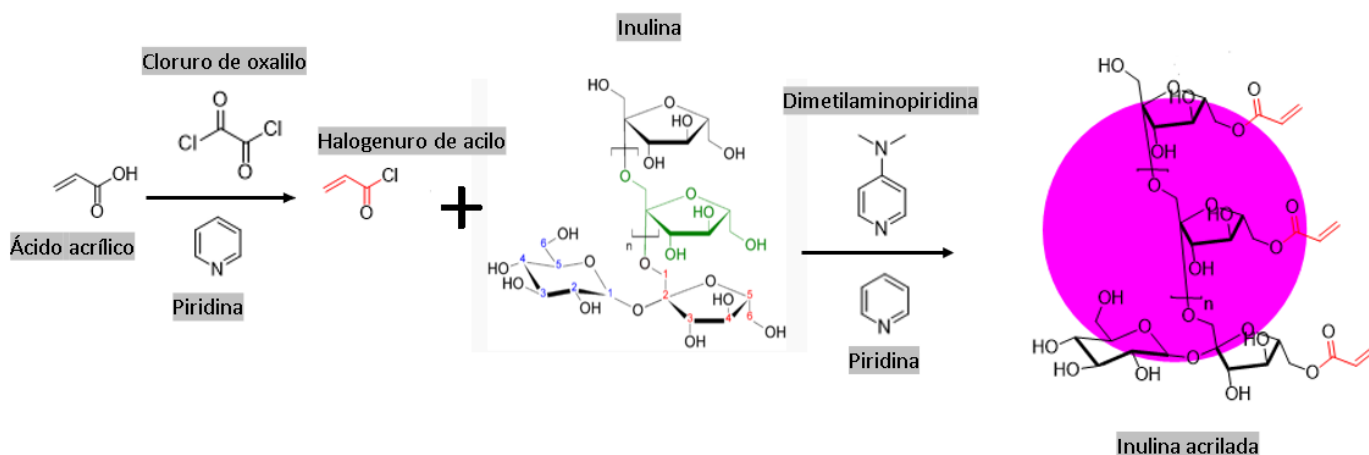


Figura 28. Mecanismo de reacción propuesto para la preparación de la inulina acrilada.

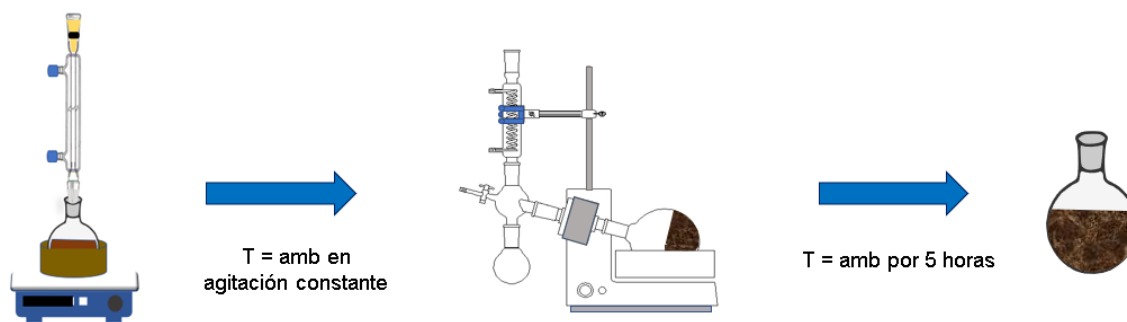


Figura 29. Diagrama de preparación para acilar la inulina.

#### 4.2.1. Caracterización de inulina acrilada

La inulina acrilada fue caracterizada por espectroscopía Infrarroja, microscopia electrónica de barrido y Resonancia magnética nuclear.

##### *-Espectroscopía infrarroja:*

Se analizó la inulina modificada con espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier mediante la técnica de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) en un espectroscopio de vector 33 (Billerica, MA, USA) con (ATR) 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando un cristal de seleniuro de cadmio recubierto con diamante. Se colocaron aproximadamente 0.5 mg de la inulina modificada en el equipo para ser caracterizada.

##### *-Microscopia electrónica de barrido:*

Se analizó la inulina modificada en polvo comprimido con microscopia electrónica de barrido, equipo Hitachi, modelo SU8230. La muestra se midió a 10.0kV 9.7mmx5.00k SE(UL) con 10.0 $\mu\text{m}$ . En la figura 30, se muestra el equipo utilizado.



Figura 30. Microscopio electrónico de barrido (SEM), modelo SU8230, marca Hitachi.

#### *-Resonancia Magnética Nuclear*

Para la caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de carbono, se utilizó un equipo Bruker Avance III HD 500 MHz instrument (Bruker Biospin Corporation, Billerica, MA, USA), usando dimetil sulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) como solvente y tetrametil silano como estándar interno, la caracterización se realizó a 25°C. Los datos de desplazamiento químico se reportan como parte por millón (ppm) de escala  $\delta$ .

#### 4.3. Síntesis del copolímero poli(ácido itacónico)-inulina acrilada

En la síntesis del copolímero poli(ácido itacónico)-inulina acrilada se utilizaron los siguientes materiales de laboratorio y los reactivos:

##### *Materiales:*

- Matraz de tres bocas (50 mL)
- Agitador magnético
- Dos espátulas
- Dos tapones septa
- Cristalizador (125x65)
- Dos pinzas para soporte



- Soporte Universal
- Dos jeringas (5 mL)
- Termómetro de mercurio de (-20 a 110°C)
- Parrilla de calentamiento con agitación
- Probeta (10 mL)
- Balanza analítica

### Reactivos

- 25 mL de Ácido Clorhídrico (HCl) a 0.5 M
- 8.55 g de Ácido itacónico (Acl)
- 741.6 mg de Persulfato de amonio (APS)
- 10% respecto Acl en mol de etilenglicol dimetilacrilato (EGDMA)
- 1.5 g de inulina acrilada

### Proceso para la obtención del poli(ácido itacónico):

1. En un matraz de tres bocas y fondo redondo, se colocaron 8.55 g de Acl con 25mL de HCl a 0.5 M (35%).
2. Se pesaron 741.6 mg de APS y se adicionaron al matraz con Acl junto con 1.5 g de inulina acrilada.
3. En el matraz que contiene el Acl, el APS y la inulina acrilada, se adicionaron 0.992 mL de EDGMA y se sellaron las 3 bocas del matraz.
4. El sistema se nitrogenó durante 15 minutos, para realizar la reacción en una atmósfera inerte.
5. El matraz que contiene el Acl, APS y la inulina acrilada con el EDGMA ya nitrogenado, se colocó en un baño de aceite a 65 °C y condiciones de agitación constante por un periodo de 6 horas.

6. Pasadas las 6 horas de reacción de polimerización, el sistema se dejó enfriar y posteriormente, el producto restante se vació en una caja Petri, para colocarlo en un desecador a temperatura ambiente.

8. Una vez seco el material se caracterizó por espectroscopía Infrarroja, termogravimetría y Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).

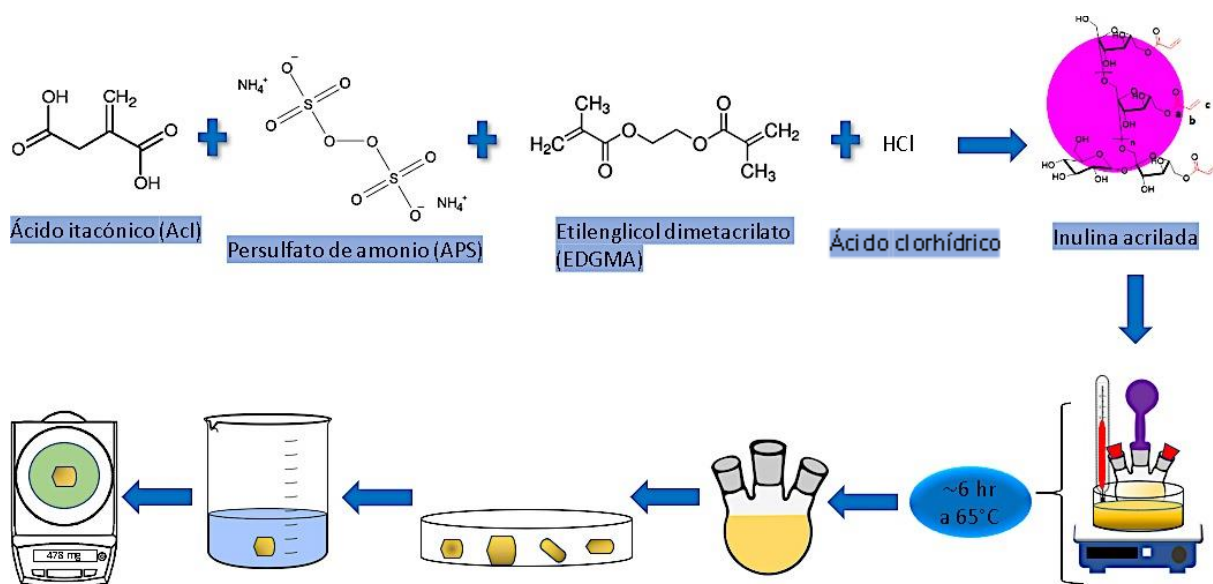


Figura 31. Diagrama del proceso seguido para la síntesis del copolímero.

#### 4.3.1. Caracterización de copolímero poli(ácido itacónico)-inulina acrilada

El copolímero poli(ácido itacónico)-inulina acrilada se caracterizó por Espectroscopia Infrarroja y Microscopia electrónica de barrido.

##### -Espectroscopía Infrarroja:

Se analizó el copolímero sólido con espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier mediante la técnica de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) en un espectroscopio de vector 33 (Billerica, MA, USA) con (ATR) 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando un cristal de seleniuro de cadmio recubierto con diamante. Se colocaron 6 mg del copolímero en el equipo para ser caracterizada.

##### -Microscopia electrónica de barrido:

Se analizó la inulina modificada en polvo comprimido con microscopía electrónica de barrido, equipo Hitachi, modelo SU8230. Se pesaron 6.9 mg del copolímero seco sólido, para la caracterización en el SEM, se colocó la muestra en el porta muestras y se colocó en el equipo para su caracterización. La muestra se midió a 10.0kV 10.3mmx5.00k SE(UL) con 10  $\mu$ m.

#### 4.4. Pruebas de hinchamiento

1. Primero se realizó la limpieza del material con agua y jabón, y se dejó secar a temperatura ambiente.
2. El copolímero y el poli(ácido itacónico), se pesaron usando una balanza analítica, los datos fueron registrados. Después cada uno de los materiales fueron sumergidos en vasos de precipitados con 5 mL de agua destilada a temperatura ambiente.
3. A diferentes tiempos se extrajeron tanto el copolímero como el poliácido itacónico y se secaron con papel absorbente para retirar el exceso de agua en su superficie y posteriormente se pesaron en una balanza analítica para determinar la cantidad de agua absorbida.
4. Una vez que se pesaron los materiales, se sumergen nuevamente al vaso de precipitado y se repitió el mismo procedimiento hasta que el material absorbiera su capacidad máxima.

Una vez que estos materiales poliméricos entran en contacto con el agua, comienza a darse un proceso de absorción, el cual puede depender de la temperatura, pH o variaciones de la concentración de los electrolitos. Este proceso se da hasta alcanzar un equilibrio físico-químico, en donde el material presenta propiedades tanto de sólidos como de líquidos y es el resultado del balance entre las fuerzas dispersivas y las cohesivas intermoleculares que actúan en las cadenas poliméricas hidratadas, es decir, este equilibrio está directamente relacionado con la presencia de monómeros hidrofílicos y con la densidad del entrecruzamiento de las cadenas.

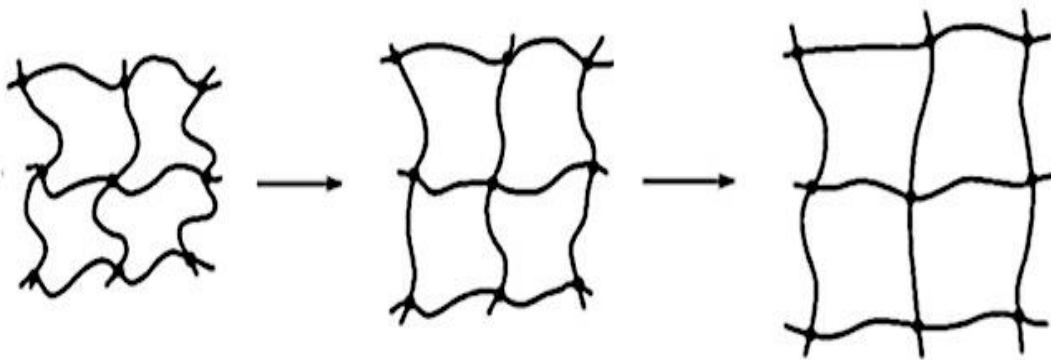


Figura 32. Cambio en la estructura de los hidrogeles en la transición de fase.

En la figura 33, se muestra el proceso para realizar las pruebas de hinchamiento para el ácido itacónico (blanco) y el copolímero (amarillo).

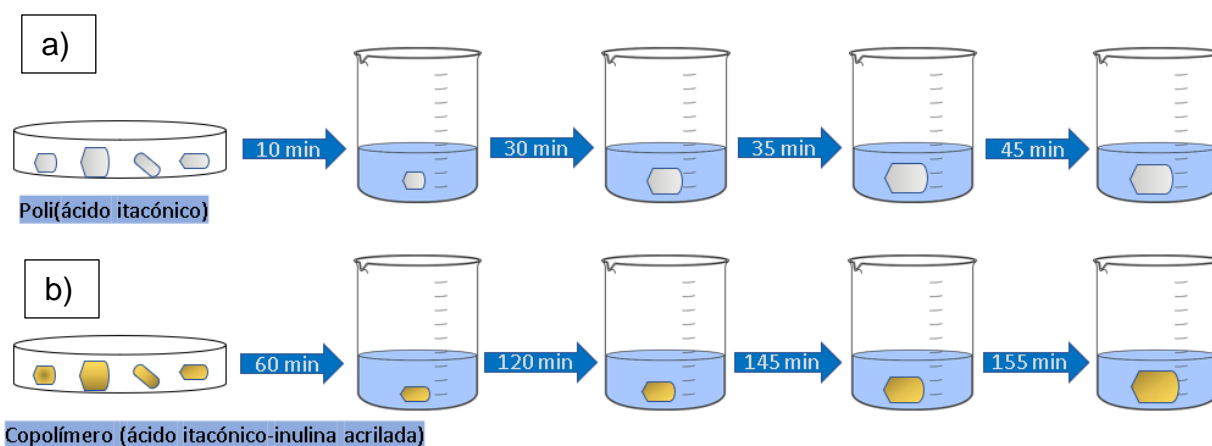


Figura 33. Diagrama de pruebas de hinchamiento del a) poli ácido itacónico y el b) copolímero.

#### 4.5 Ensayos de Liberación de diclofenaco sódico

Para los ensayos de liberación de fármacos, se eligió trabajar con una molécula como el diclofenaco sódico debido a que es uno de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos más comunes para el tratamiento a largo plazo de afecciones como desordenes reumáticos. [160] Desafortunadamente tiene algunos efectos negativos por su ingesta oral continua (tiempo de vida media entre una y dos horas) como los son úlceras estomacales, dolor abdominal, náuseas, gastritis y toxicidad en el hígado. [161]

Esto permite que, debido a sus propiedades farmacológicas, aunado a que es de los pocos fármacos solubles en agua y que pueden ser monitoreados fácilmente por espectroscopía UV-Vis; sea de los fármacos que se puedan explotar para liberación controlada y así maximizar sus efectos terapéuticos y por lo tanto la eficiencia de tratamiento, reducir sus efectos secundarios no deseados y mejorar la comodidad de los pacientes a quienes se administre el fármaco. [162]

Para realizar este ensayo se realizó una curva de calibración de diclofenaco sódico a través de espectroscopía UV-Vis. Para esto, se preparó una solución madre de diclofenaco sódico a 30 ppm (100 mL), de los cuales se hicieron 9 disoluciones a diferentes concentraciones, (3ppm, 6ppm, 9ppm, 12ppm, 15ppm, 18ppm, 21ppm, 24ppm, 27ppm); cada uno de ellos, tomando en cuenta la solución madre (30 ppm), para 5 mL.



*Figura 34. Disoluciones de Diclofenaco sódico a diferentes concentraciones de ppm.*

Una vez con las disoluciones a las concentraciones deseadas, se trabajó para obtener la curva de calibración en un UV-Vis 1600PC VWR, colocando 5 mL de cada una de las muestras en una celda de cuarzo para después ser colocadas en el equipo y posteriormente ser medidas.

Una vez que obtuvimos la curva de calibración, se midió la absorción del fármaco utilizando 5 mL de la solución de 30 ppm, en donde se coloca un pedazo de hidrogel con una masa aproximadamente de 0.1 g. Esto se realizó en un vial que posteriormente se cerró y se dejó así, hasta que el material llegó a su punto máximo

de hinchamiento. Para el cálculo de la cantidad de diclofenaco absorbido ( $C_A$ ) se utilizó la siguiente ecuación:

$$C_A = C_0 - C_e \quad (7)$$

donde  $C_0$  es la concentración de diclofenaco inicial en la solución (30 ppm) y  $C_e$  es la concentración de diclofenaco sódico medida y calculada en el equipo de UV-Vis a través de la absorbancia relativa y de la curva de calibración, respectivamente. Este cálculo también nos permite, con los datos de volumen y masa, calcular la cantidad de fármaco absorbido por gramo de hidrogel ( $q, \text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ) utilizando la siguiente ecuación:

$$q (\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}) = \frac{(C_0 - C_e) * V}{m} = \frac{C_A * V}{m} \quad (8)$$

donde  $V$  es el volumen de la solución utilizada de diclofenaco sódico (5 mL) y  $m$  es la masa utilizada de hidrogel (0.1 g).

Finalmente se realizó la liberación; para ello, se colocaron las muestras del hidrogel en un vial cerrado con 5 mL de agua desionizada y después de diversos intervalos de 15 minutos se retiró momentáneamente la muestra del hidrogel y se midió e la cantidad de diclofenaco liberada a través de su absorbancia relativa y la curva de calibración. Los resultados obtenidos se expresan como el porcentaje de diclofenaco liberado con respecto al diclofenaco absorbido ( $\%D_L$ ), a través de la ecuación:

$$\%D_L = \left( \frac{C_A - C_t}{C_A} \right) \times 100 \quad (9)$$

donde  $C_A$  es la cantidad de diclofenaco absorbido por el hidrogel y  $C_t$  es la cantidad de diclofenaco liberado a un determinado intervalo de tiempo.

Adicionalmente en las pruebas de liberación, se utilizaron dos modelos matemáticos para poder determinar cuál sería el probable mecanismo fisicoquímico para la liberación del fármaco. Para esto, los datos que obtuvimos de las pruebas de liberación se utilizaron y ajustaron a los siguientes modelos que a continuación se describen de forma simplificada.

- Modelo de orden cero. Se utiliza generalmente para describir soluciones de fármacos en formas que no se disgregan y liberar el fármaco de forma lenta; asumiendo que el área no cambia y las condiciones de equilibrio se mantienen. Este modelo puede ser utilizado para describir la solución farmacológica en diferentes tipos de formas (sistemas transdérmicos, sistemas osmóticos, matrices en forma de tabletas, etc.) que van liberando la misma cantidad de fármaco por unidad de tiempo y es el método ideal que se busca para la liberación de un fármaco para alcanzar una acción farmacológica adecuada. De esta forma, una forma más sencilla de expresar este modelo sería expresado a través de la siguiente ecuación:

$$Q_t = Q_0 + K_0t \quad (10)$$

donde,  $Q_t$  es la cantidad de fármaco disuelta a un determinado tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad inicial de fármaco en la solución (generalmente  $Q_0 = 0$ ) y  $K_0$  es la constante de liberación de orden cero.

- Modelo de Higuchi: Este modelo fue desarrollado por el físico-químico Higuchi en el año de 1963 para poder realizar el estudio de fármacos que son tanto solubles en agua como de baja solubilidad y que son incorporados en matrices sólidas o semi-sólidas (como pueden ser los hidrogeles). Describe

el proceso de liberación de un fármaco como una difusión basada en la ley de Fick como una dependencia de raíz cuadrada con respecto al tiempo. De una forma muy general se puede resumir todo el modelo de Higuchi a través de la siguiente expresión (conocida como el modelo simplificado de Higuchi): [163], [164]

$$Q_t = K_H t^{1/2} \quad (11)$$

donde,  $Q_t$  es la cantidad de fármaco disuelta a un determinado tiempo  $t$  y  $K_H$  es la constante de disolución de Higuchi.



## CAPÍTULO V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 5.1. Resonancia Magnética Nuclear de protones (inulina acrilada)

En la figura 35 se muestra el espectro obtenido de resonancia magnética nuclear de carbono ( $^{13}\text{C}$ -NMR), de la inulina acrilada. Se pueden observar desplazamientos químicos típicos solo para unidades de fructosa;  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  103.8, 81.2, 77.3, 74.2, 63.1, 61.9 ppm; señalados en la figura 34 con un corchete negro y el título "inulin". En esta región del espectro es posible observar, superposición en algunas señales de glucosa; de maneta similar a lo reportado previamente en otros estudios en inulinas procedentes de equinácea, dalia y stevia. [165], [166], [167]

En esta misma región del espectro, correspondiente a la estructura típica de la inulina; el espectro  $^{13}\text{C}$ -NMR de la inulina modificada presentó cambios prominentes para los carbonos C1-C6; con respecto a la estructura característica del fructano de tipo inulina obtenido de plantas, previamente reportados [165], [168] [C1 (60.84→61.9) ppm, C2 (103.19→103.8) ppm, C3 (76.9→77.3) ppm, C4 (73.78→74.2) ppm, C5 (80.45→81.2) ppm y C6 (62.1→63.1) ppm]. Este corrimiento a la izquierda (desplazamiento químico más alto o mayor) de las señales típicas se debe a un menor apantallamiento en los carbonos C1-C6 de la estructura básica de la inulina; esto significa que la nube de electrones en los carbonos C1-C6 de la estructura básica de la inulina fueron alejados de los núcleos de estos carbonos C1-

C6. Lo anterior se explica por la presencia del oxígeno del enlace éster entre la estructura de la inulina y el grupo carbonilo de la terminación vinil (figura 35).

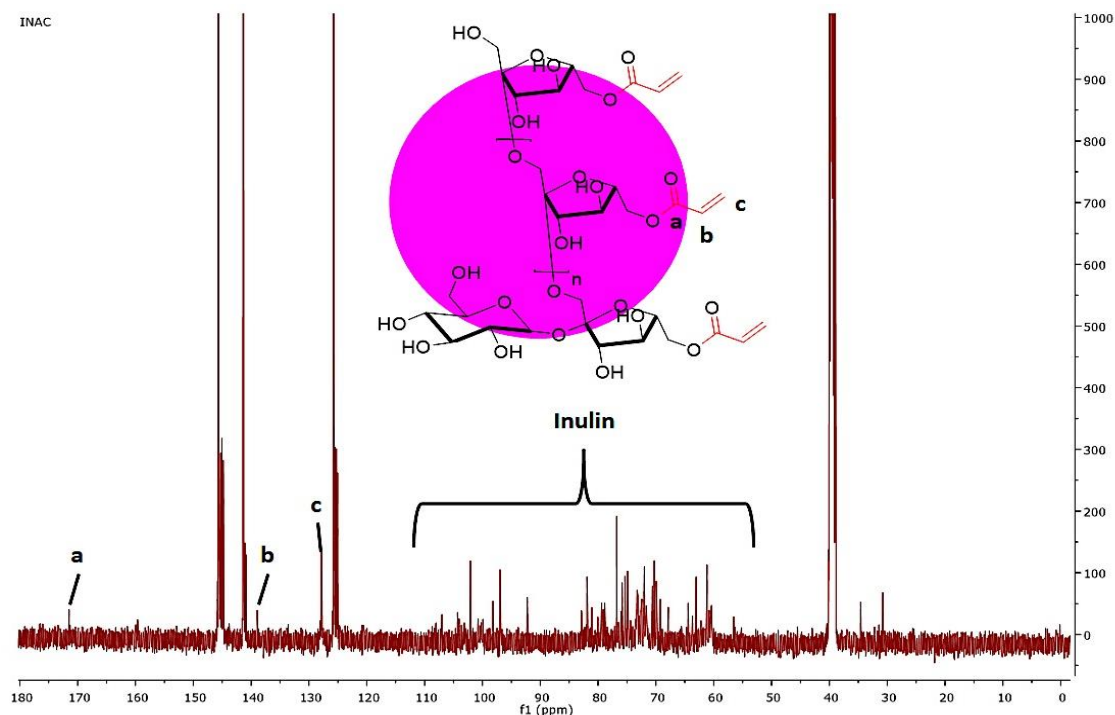


Figura 35. Caracterización de inulina acrilada por RMN C

## 5.2. Espectroscopía Infrarroja de la inulina, la inulina acrilada, poli(ácido itacónico) y copolímero

En la figura 36 se muestran los espectros IR de la inulina acrilada (en negro) y la inulina de agave (en azul). 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 3500 y 3074  $\text{cm}^{-1}$  y en las bandas 1151 y 1016, y un C-H en la banda 927  $\text{cm}^{-1}$ . Por otra parte, las bandas en 2939 y 2885  $\text{cm}^{-1}$  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 acrilada 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 1260, 1210 y 1151  $\text{cm}^{-1}$  a los estiramientos de C-O del carbonilo, mientras que la de 1630  $\text{cm}^{-1}$  se relaciona con modos de tensión y deformación fuera del plano del enlace C=C.

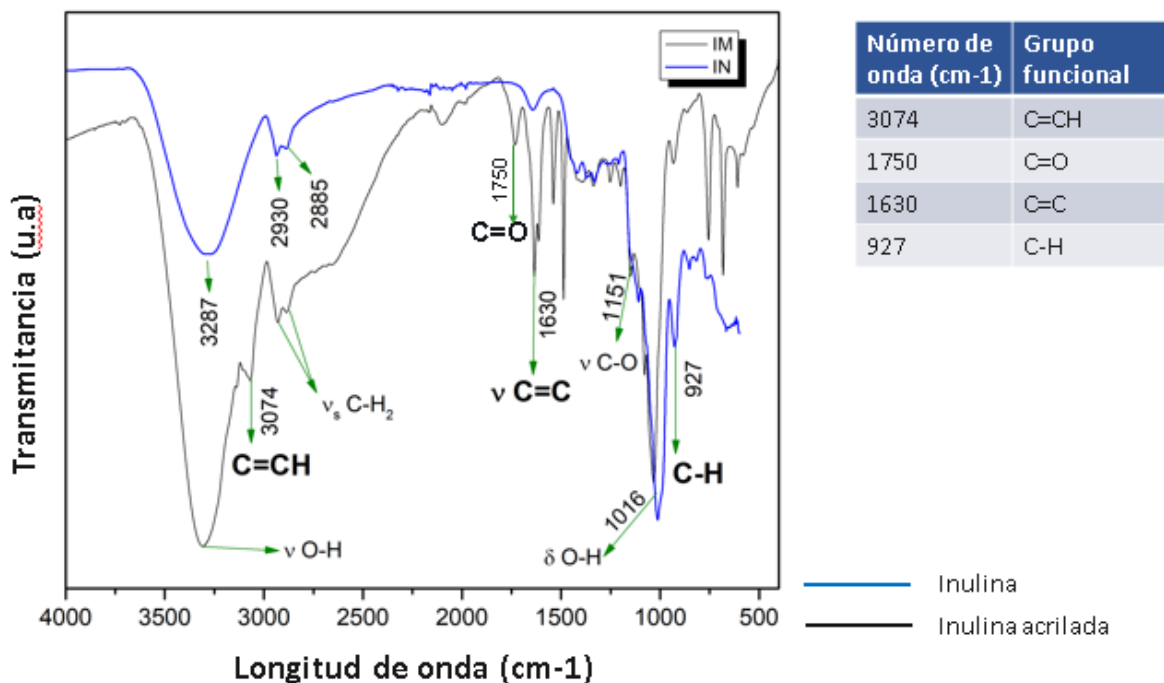


Figura 36. Espectro IR correspondientes a la inulina acrilada (negro) e inulina sin acilar (azul).

Si comparamos los espectros de IR de la inulina acrilada, el poli(ácido itacónico) y el copolímero, concluimos que se llevó a cabo la polimerización, debido a que el doble enlace del carbono sí hizo el desdoblamiento y la agrupación con la inulina acrilada, figura 37 (tabla y línea roja).

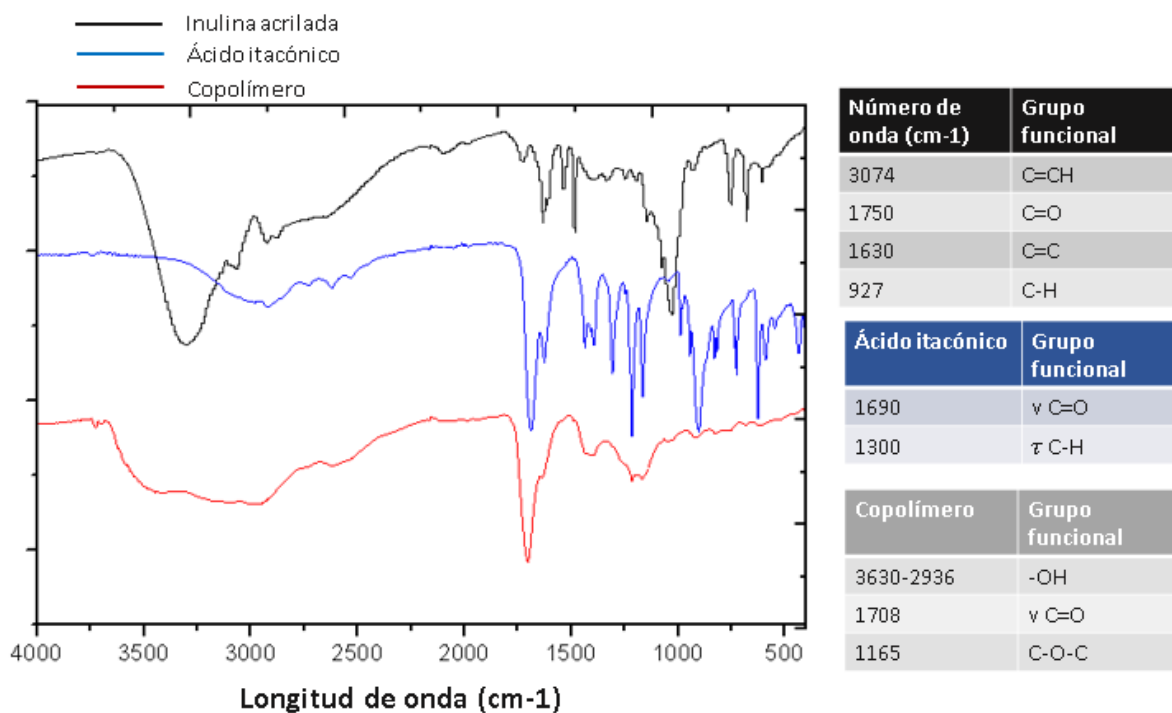


Figura 37. Espectro IR de inulina acrilada (negro), poli(ácido itacónico) (azul) y copolímero (rojo).

### 5.3. Microscopía Electrónica de Barrido (poli(ácido itacónico) y copolímero)

Con el objetivo de observar la morfología de los polímeros sintetizados, se caracterizaron por Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).

En la figura 38 a) se presenta la micrografía del poli(ácido itacónico) en la que se observa una morfología irregular, con la formación de algunos cristales cúbicos de APS. En la figura 38 b) se muestra la micrografía del copolímero poli(ácido itacónico) - inulina acrilada, en esta imagen se puede observar una morfología más regular en donde ya no se aprecian la formación de cristales de APS.

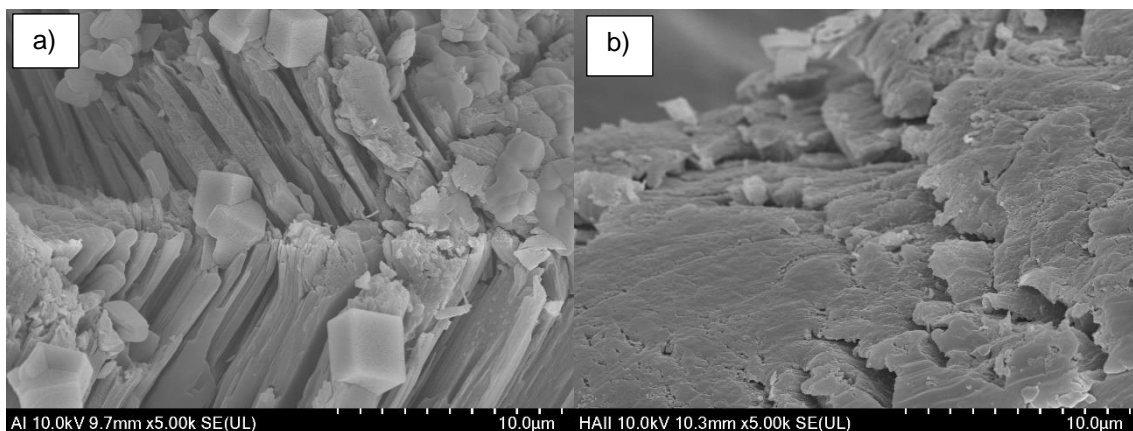


Figura 38. Caracterización por SEM del a) poli(ácido itacónico), b) copolímero.

#### 5.4. Resultados de las pruebas de hinchamiento

Como se mencionó anteriormente en el capítulo IV, se realizaron dos síntesis diferentes una con fue el poli(ácido itacónico) y otro el poli(ácido itacónico) con la inulina acrilada (copolímero). Para las pruebas de hinchamiento fue necesario pesar nuestro material (el hidrogel) en seco. Después los hidrogeles se colocaron, por separado, en un vaso de precipitado de 10mL con 5 mL de agua destilada y se dejaron hidratar durante 10 minutos, para el poli(ácido itacónico) y 50 minutos para el copolímero.

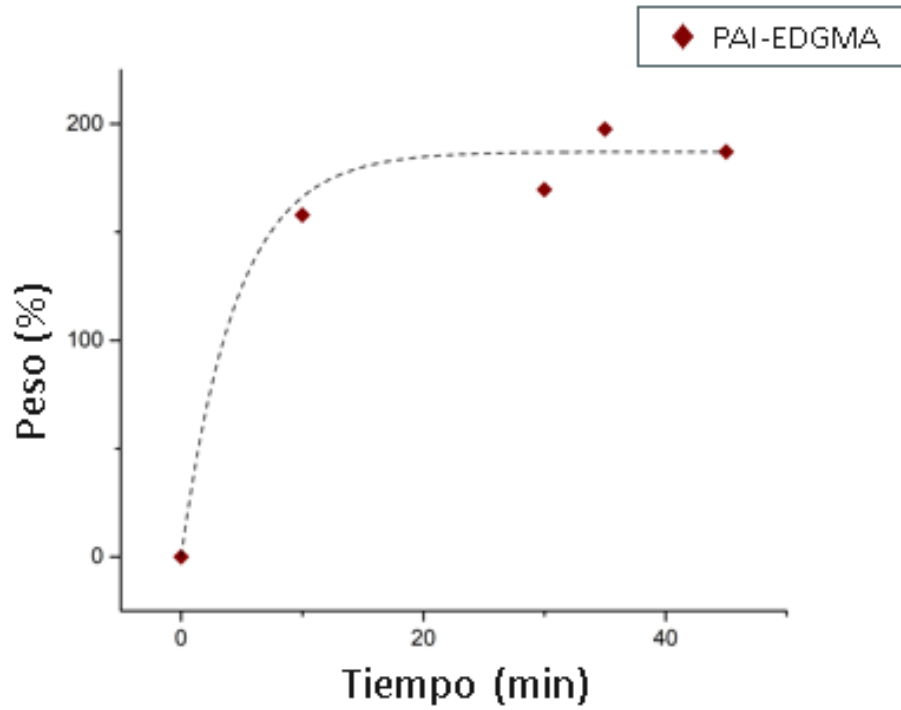


Figura 39. Pruebas de hinchamiento del poli(ácido itacónico).

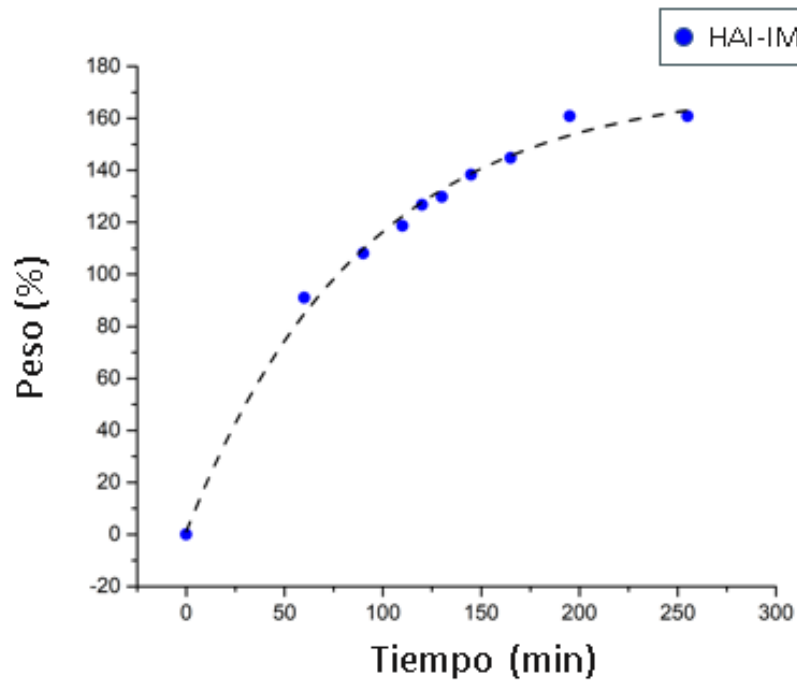


Figura 40. Pruebas de hinchamiento del copolímero.

## 5.5 Resultados de los ensayos de las pruebas de liberación de diclofenaco sódico

### 5.5.1 Curva de calibración de diclofenaco sódico

En la figura 41 se muestra la curva de calibración obtenida para el diclofenaco a diferentes concentraciones, donde se puede observar que el espectro de diclofenaco sódico tiene el pico de máxima absorción centrado en 477 nm para el reactivo utilizado a una concentración de 30 ppm.

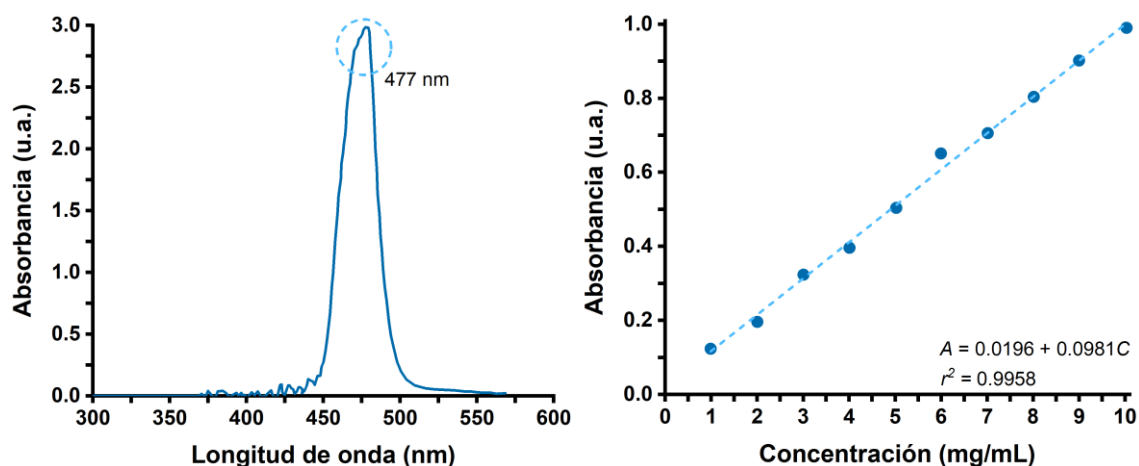


Figura 41. a) Espectro de absorción de diclofenaco sódico y b) curva de calibración para el Diclofenaco sódico a diferentes concentraciones.

Para asegurar encontrarse en la zona lineal de la Ley de Lambert-Beer, recordando que es una ley exponencial y para que la construcción de la curva de calibración sea adecuada, sólo se toman en cuenta aquellas concentraciones por debajo de una unidad de absorbancia relativa en el espectro de UV-Vis. Para esto, la concentración máxima final fue de 10 ppm y se realizaron nuevas diluciones a las concentraciones observadas en la Figura 41 b). Se puede percatar que el ajuste lineal es adecuado ya que el coeficiente de determinación es cercano a la unidad ( $r^2 \geq 0.99$ ).

### 5.5.2. Absorción del hidrogel para la adición del diclofenaco sódico

Se preparó una solución de diclofenaco sódico a 30 ppm (100 mL), de los cuales se tomaron 5 mL para posteriormente agregar el hidrogel (copolímero) y éste absorbiera el fármaco. Se dejó durante media hora, y una vez pasando ese lapso se tomaron 3 mL de la solución, se colocaron en la celda de cuarzo para

consecutivamente introducir la celda en el equipo (UV-Vis) y correr la muestra. Una vez que se midió la muestra se regresaron los 3mL de la solución al vaso de precipitado con los restantes 2 mL y el hidrogel. Así semejantemente se realizó el mismo procedimiento 3 veces más, dejando cuatro mediciones disímiles a cuatro tiempos diferentes.

El procedimiento de absorción del hidrogel se realizó por triplicado y los resultados se muestran en la Figura 42, donde se puede apreciar el espectro UV-Vis obtenido del fármaco residual en la solución, que en el pico máximo coincide con el del espectro de la solución sin hidrogel, sin embargo, se puede ver un comportamiento diferente desde los 400 hasta los 300 nm que puede ser atribuido a la presencia del material en la solución.

Con el valor de absorbancia máxima y la ecuación de la recta de la curva de calibración, se dispone a conocer la concentración utilizando la ecuación 7, se tiene que el material absorbió 22.2ppm (0.0222 mg/mL), lo que equivale a aproximadamente al 74% de diclofenaco absorbido de la solución original, esto lo podemos ver claramente en la gráfica de barras de la Figura 42 b) y 42 c).

Con esto, se calculó la capacidad de absorción del material utilizando la ecuación 8 obteniendo un valor de 1.11 mg de diclofenaco sódico absorbido por gramo de hidrogel, ver en la Figura 42 d).



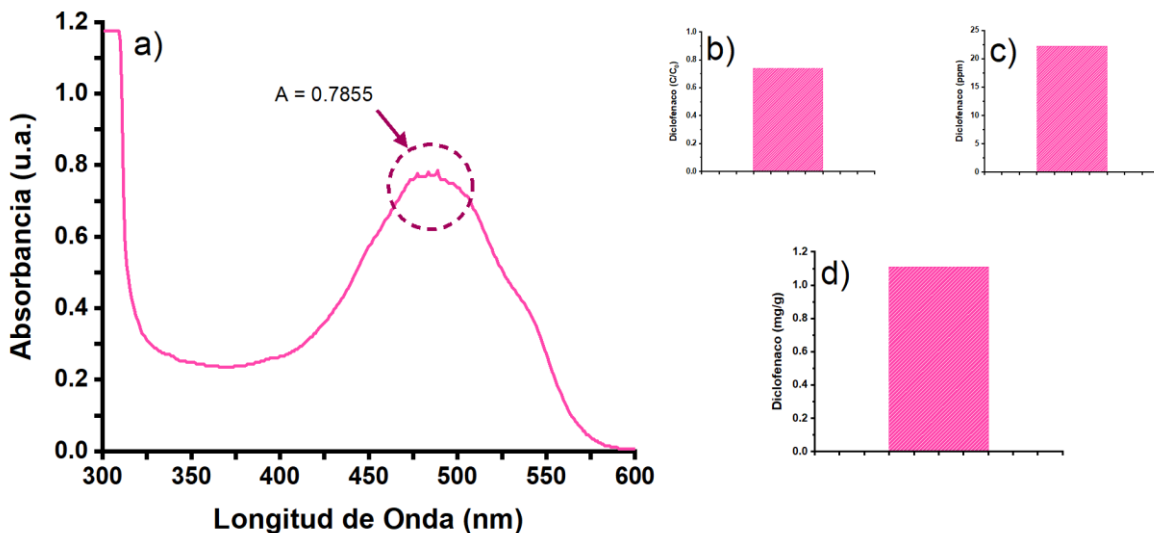


Figura 42. a) Espectro UV-Vis del diclofenaco sódico residual después de la absorción por el hidrogel, b) cantidad de diclofenaco sódico absorbido en ppm, c) cantidad de diclofenaco sódico absorbida en porcentaje y d) capacidad de absorción de diclofenaco sódico por el hidrogel.

### 5.5.3. Liberación del fármaco diclofenaco sódico

Una vez teniendo el diclofenaco sódico dentro del hidrogel, se realizaron las pruebas de liberación por triplicado, utilizando en todos seis intervalos del tiempo previamente definido (8 minutos).

En la gráfica 43 se pueden apreciar los diferentes espectros UV-Vis de la liberación del material, que tienen un comportamiento similar al espectro UV-Vis obtenido para absorción. Adicionalmente, se observa que la liberación máxima de diclofenaco sódico se da alrededor de los 40 minutos, ver las dos graficas (Figura 43 b) y Figura 43 c)), donde se muestran los resultados de forma distintas, la primera de ellas expresa los resultados con respecto a cómo aumenta la concentración de diclofenaco sódico en la solución y la segunda es el porcentaje de liberación obtenido a través de la ecuación 9 con respecto a la cantidad de diclofenaco absorbido (22.2 ppm).

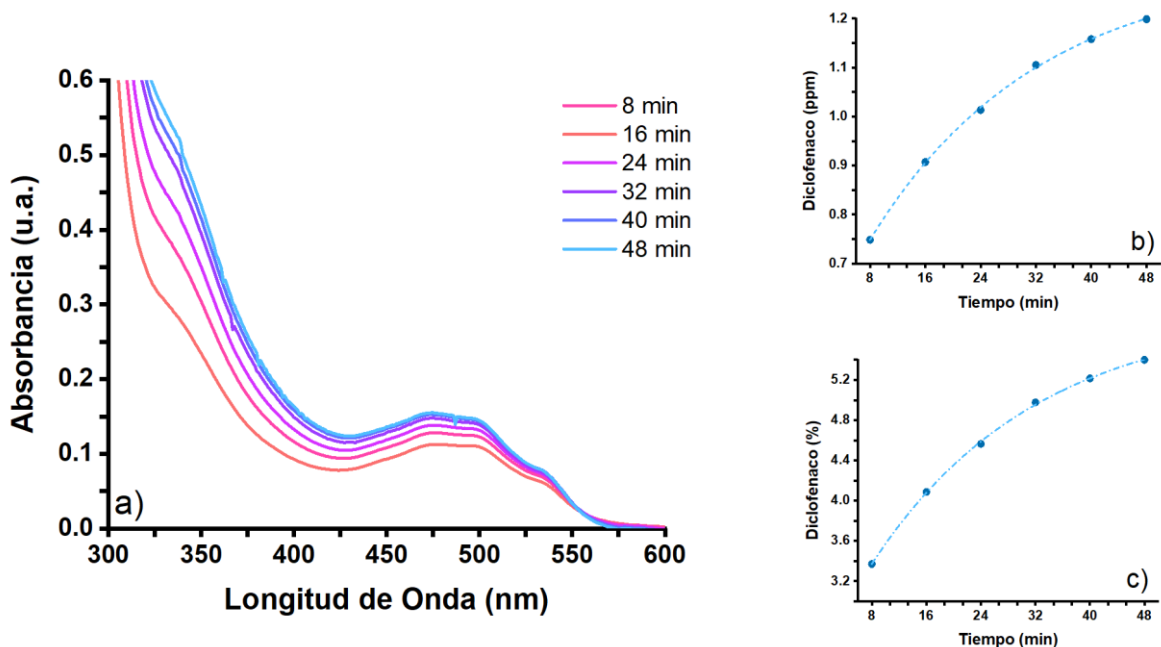


Figura 43. a) Espectros UV-Vis de la liberación del fármaco diclofenaco sódico, b) curva de liberación de diclofenaco sódico en unidades de concentración y c) curva de liberación de diclofenaco sódico en porcentaje con respecto a la absorción.

Se puede observar en porcentaje, que la liberación con respecto al diclofenaco sódico absorbido es menor al 10%, esto se puede atribuir a diferentes factores como lo puede ser las condiciones a las que se realizó el ensayo (25 °C y pH=7.0) por lo que un estudio más completo a diferentes condiciones de liberación puede aportar información importante.

Con estos resultados se realizó el estudio cinético. Para ello, se tomaron en cuenta los dos modelos propuestos, se realizan dos diferentes ajustes lineales, el primero (de orden cero) se realizó un ajuste lineal de una gráfica de porcentaje de liberación de diclofenaco con respecto al tiempo y el segundo (Higuchi) se realizó un ajuste lineal de una gráfica de porcentaje de liberación de diclofenaco con respecto a la raíz cuadrada del tiempo. Ambas gráficas se muestran en la figura 44.

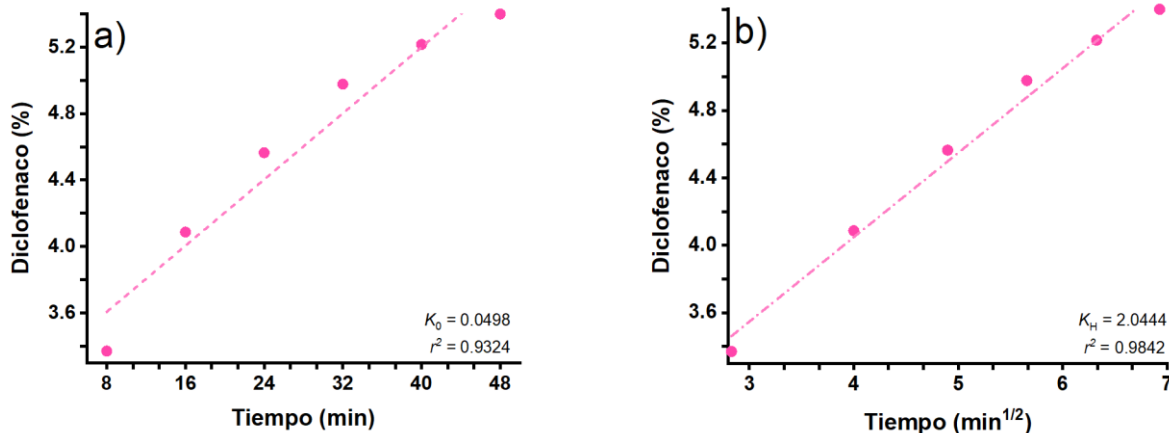


Figura 44. a) Gráfica de porcentaje de liberación con respecto al tiempo (Modelo de orden cero) y b) Gráfica de porcentaje de liberación con respecto a la raíz cuadrada del tiempo (Modelo de Higuchi).

De las gráficas y principalmente de los coeficientes de determinación obtenidos para ambos modelos propuestos, se puede observar que, de ambos, el modelo que mejor ajusta los datos es el modelo de Higuchi ( $r^2 = 0.9842$ ); esto implica que la liberación del fármaco dentro de la matriz polimérica del hidrogel al medio se da principalmente a través de un proceso de difusión que sigue las leyes de Fick. [169] Este resultado se podría confirmar a través de realizar un modelamiento más complejo como lo puede ser el de Korsmayer-Peppas, pero este se encuentra fuera del objetivo de esta tesis.

Cabe resaltar, que este tipo de resultados, generalmente se dan en sistemas elastoméricos en equilibrio de hinchamiento; [8] esto nos da adicionalmente una idea del comportamiento mecánico del material sintetizado.

# CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES, PERSPECTIVA Y RECOMENDACIONES

## 6.1. Conclusiones

- Se estableció una nueva ruta de síntesis para la obtención de inulina acrilada, que básicamente consiste en generar un doble enlace (C-C) en la inulina para que así pueda llevarse a cabo la polimerización junto con el poli(ácido itacónico).
- Los resultados de caracterización obtenidos por Espectroscopía Infrarroja y RMN de carbono 13 muestran la presencia de bandas características a la presencia de dobles enlaces carbono-carbono lo que demuestra que se logró la acrilación de la inulina.
- Se estableció una nueva ruta de síntesis de un copolímero hecho a base de poli(ácido itacónico) -inulina acrilada, que consiste en hacer reaccionar por radicales libres la inulina acrilada con ácido itacónico para obtener el material deseado.
- El copolímero obtenido fue caracterizado por espectroscopía infrarroja y se observaron nuevas bandas que no estaban presentes en los espectros infrarrojos del ácido itacónico y la inulina acrilada de manera independiente. Además, se observó la disminución de las bandas características de la doble ligadura carbono-carbono, lo que indica que se realizó la polimerización vía radicales libres.
- Se realizaron las pruebas iniciales de hinchamiento del copolímero obtenido y se compararon con las del poli(ácido itacónico), se observó que el copolímero tiende a ganar volumen en periodos de tiempo más largos y el poli (ácido itacónico) gana volumen o se hincha en tiempos más cortos.
- Se realizaron pruebas de la liberación del fármaco diclofenaco sódico, donde pudimos observar que efectivamente nuestro material liberaba. Obtuvimos una máxima liberación transcurriendo un lapso de 40 min.

## 6.2. Perspectivas y recomendaciones

- Se recomienda realizar las pruebas de liberación a diferentes valores de pH y temperatura, para validar que éste es un material inteligente.
- Se recomienda realizar pruebas termogravimétricas para tener más resultados que validen la formación de un copolímero.
- Se recomienda realizar pruebas de cromatografía de permeación en gel para determinar el peso molecular de los polímeros obtenidos.
- Se recomienda explorar la posibilidad de proponer nuevas rutas de síntesis que sean más económicas, más rápidas y eficientes.
- Se recomienda probar con algunos otros fármacos de interés.

## Referencias bibliográficas

- [1] C. Mountoliu, «La ciencia de los materiales,» Barcelona, 1998.
- [2] A. Mina Cordoba y A. C. Lemos Delgado, «Revisión del comportamiento biocompatible de biovidrio como material promisorio en la industria biomédica.,» Colombia, 2015.
- [3] Williams, «Definitions in Biomaterials: Proceedings of a Consensus,» D.F., Conference of the European Society for Biomaterials, 1987.
- [4] B. Aguilar y D. Ángel, «Los biomateriales,» Aleph Zero, 2007.
- [5] A. Hoffman, «Environmentally sensitive polymers and hydrogels - smart biomaterials.,» *MRS Bull.*, vol. 9, nº 16, pp. 42-46, 1991.
- [6] C. Vasile y G. Efremovich Zaikov, «Environmentally Degradable Materials Based on Multicomponent Polymeric Systems.,» Brill, Boston , 2009.
- [7] E. Cano Serrano y M. Urbina Fraile, «Polímeros inteligentes,» Cimtan, Madrid, 2008.
- [8] V. Sáez, E. Hernández y L. Sanz Angulo, «Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles.,» *Iberoamericana de Polímeros*, vol. 4, nº 1, 2003.
- [9] Á. P. S. Senda, *Farmacología clínica.*, 2014.
- [10] O. R. Echavarría, «Introducción a los biomateriales guía de estudio de la unidad I».
- [11] Z. Haduch y H. R. Marco A. L., «Biomateriales: Características y aplicaciones,» 2007.
- [12] J. Geringer, J. Pellier, M. L. Taylor y D. D. Macdonald, «Electrochemical Impedance Spectroscopy: Insights for fretting corrosion experiments,» *Tribology International*, vol. 68, pp. 67-76, 2013.
- [13] J. Pérez Porto y M. Merino, «Definición de polímeros,» 2015.
- [14] M. E. Raffino, «Polímeros,» Argentina, 2019.
- [15] G. Lotha, E. Rodriguez, K. Rogers y G. Shukla, «Polymerization,» Encyclopaedia Britannica, Australia, 2020.
- [16] C. Mijangos y J. S. Moya, *Nuevos materiales en la sociedad del siglo XXI*, Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2007.

- [17] A. d. Real, «Síntesis de polímeros,» Querétaro, 2018.
- [18] T. K. Bhutia y K. Gupta, *Copolymer*, Encyclopaedia Britannica, 2018.
- [19] A. M. A. Wayne F. Reed, *Monitoring Polymerization Reactions: From Fundamentals to Applications.*, New Orleans: Copyright, 2013.
- [20] C. E. C. Raimond B. Seymour, *Introducción a la química de los polímeros*, Florida: Reverté, 2002.
- [21] W. Morales, «Polimerización y tipos de polimerización».
- [22] «Initiator,» Enciclopaedia Britannica, Inc. , Australia, 1998.
- [23] J. Herrera, «Polimerización vía radicales libres,» Querétaro, 2012.
- [24] J. Heuts y G. Russell, «The nature of the chain-length dependence of the propagation rate coefficient and its effect on the kinetics of free-radical polymerization.,» *Eur Polym*, vol. 42, pp. 3-20, 2006.
- [25] A. P. Alison J. Scott, *Copolymerization*, Elsevier, 2017.
- [26] *Polymer Properties Database*, 2019.
- [27] E. B. Carrillo, «Polímeros inteligentes.».
- [28] I. Galaev y B. Mattiasson, *Smart Polymers: Applications in Biotechnology and Biomedicine*, Boca Raton: Taylor and Francis Group, 2007.
- [29] R. Y. Panyukov S., «Statistical physics of polymer gels.,» *Physics Reports*, 1996.
- [30] K. R. K. S. S. N. Z. Y. Ahn SK, «Stimuli-responsive polymer gels,» *Soft Matter*, vol. 6, nº 4, pp. 1151-1157, 2008.
- [31] R. K. Bag DS, «Smart polymers and their applications.,» *Journal of Polymer Materials.*, vol. 3, nº 23, pp. 225-248, 2006.
- [32] T. T. Dietsch B., «Features and benefits of shape memory polymers (SMPs),» *J Adv Mater*, vol. 2, nº 39, pp. 3-12, 2007.
- [33] M. J. KK, «Shape Memory Polymer Foam,» 1990.
- [34] IUPAC, *Basic definitions of terms relating to polymers*, Pure and Applied Chemistry, 1974.
- [35] H. G. Riess G., *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, New York: 2nd ed. New York: J. Kroschwitz, 1985.
- [36] *Polymer Blends Handbook*, Kluwer Academic, 2002.

- [37] S. S. Ng LT, «IPNs based on chitosan with NVP and NVP,» *Carbohydr Polym*, vol. 4, nº 60, pp. 523-528, 2005.
- [38] N. S. S. Kong X. H, «Sequential interpenetrating polymer networks produced from vegetable oil,» *Biomacromolecules*, vol. 8, nº 9, pp. 2221-2229, 2008.
- [39] F. N. W. D. Myung D., «Glucose-permeable interpenetrating polymer network hydrogels for corneal implant applications: A pilot study,» *Curr Eye Res*, vol. 1, nº 33, pp. 29-43, 2008.
- [40] B. G. Widmaier J., «In situ synthesis of optically transparent interpenetrating organic,» *Polym Adv Technol*, Vols. %1 de %29-10, nº 17, pp. 634-640, 2006.
- [41] M. Y. M. V. K. S. B. R. K. M. Murthy P. S. K., «First successful design of semi-IPN hydrogel-silver nanocomposites: A facile approach for antibacterial application.,» *J Colloid Interface Sci.*, vol. 2, nº 318, pp. 217-224, 2008.
- [42] T. R. Hoare y D. S. Kohane, «Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges,» *Polymer*, vol. 49, nº 8, pp. 1993-2007, 2008.
- [43] F. Muños Muños, J. C. Ruiz, C. Álvarez Lorenzo, A. Concheiro y E. Bucio, «Temperature- and pH-sensitive interpenetrating polymer networks grafted on PP: Cross-linking irradiation dose as a critical variable for the performance as vancomycin-eluting systems,» *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 81, nº 5, pp. 531-540, 2012.
- [44] R. K. Bag D, «Smart polymers and their applications.,» *Journal of Polymer Materials.*, vol. 23, nº 3, pp. 225-248, 2006.
- [45] K. J. L. O. Hruby M., «New bioerodable thermoresponsive polymers for possible,» *J Controlled Release*, vol. 1, nº 119, pp. 25-33, 2007.
- [46] M. T. T. Ward, «Thermoresponsive polymers for biomedical applications.,» *Polymers*, nº 3, pp. 1215-1245, 2011.
- [47] R. A. O. C. K. Weiss, *Liquid-Crystalline Polymers*, Washington: ACS Symposium Series, vol. 435, 1990.
- [48] A. M. W. A. H. H. S. Donald, «Liquid Crystalline Polymers.,» Cambridge University Press, 2005.
- [49] E. C. G. A. V. B. R. J. S. Aguilar M. R, *Smart polymers and their applications*, Topics in Tissue Engineering, 2007.
- [50] S. H. K. C. S. C. Young Moo Lee, «Synthesis and swelling characteristics of pH and thermoresponsive interpenetrating polymer network hydrogel composed of poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid),» *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 62, nº 2, pp. 301-311, 1996.



- [51] S. D., «Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery.,» *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 15, nº 58, pp. 1655-1670, 2006.
- [52] S. Bazban-Shotorbani, M. M. Hasani-Sadrabadi, A. Karkhaneh, V. Serpooshan, K. I. Jacob, A. Moshaverinia y M. Mahmoudi, «Revisiting structure-property relationship of pH-responsive polymers for drug delivery applications.,» *J. Control. Release*, vol. 253, pp. 46-63, 2017.
- [53] M. D. Kurkuri y T. M. Aminabhavi, «Poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid) sequential interpenetrating network pH-sensitive microspheres for the delivery of diclofenac sodium to the intestine.,» *J. Control. Release*, vol. 96, pp. 9-20, 2004.
- [54] E. Kharlampieva y S. A. Sukhishvili, «Polyelectrolyte multilayers of weak polyacid and cationic polymer: competition of hydrogen-bonding and electrostatic interactions.,» *Macromolecules*, vol. 36, pp. 9950-9956, 2003.
- [55] L. Gao, Y. Sun, W. Zhang, D. Li, C. Hou y Y. Liu, «Mechanical behavior of a terpolymerbased pH and temperature-responsive hydrogel.,» *J. Polym. Res.*, vol. 22, p. 221, 2015.
- [56] G. Kocak, C. Tuncer y V. Butun, «pH-responsive polymers.,» *Polym. Chem.*, vol. 8, pp. 144-176, 2017.
- [57] K. M. Huh, H. C. Kang, Y. J. Lee y Y. H. Bae, «pH-sensitive polymers for drug delivery.,» *MAcrimol*, vol. 20, pp. 224-233, 2012.
- [58] D. Velasco, C. B. Danoux, J. A. Redondo, C. Elvira, J. San Ramón, P. S. Wray y S. G. Kazarian, «pH-sensitive polymer hydrogels derived from morpholine to prevent the crystallization of ibuprofen.,» *J. Control. Release*, vol. 149, pp. 140-145, 2011.
- [59] Y. Liu, W. Yao, Y. Rao y J. Gao, «pH-responsive carries for oral drug delivery: challenges and opportunities of current platforms.,» *Drug Deliv.*, vol. 24, pp. 569-581, 2017.
- [60] A. Arya, D. K. Majumdar, D. P. Pathak, A. K. Sharma y A. R. Ray, «Design and evaluation of acrylate polymeric carriers for fabrication of pH-sensitive microparticles.,» *Drug Dev.*, vol. 43, pp. 305-318, 2017.
- [61] K. Na, K. H. Lee y Y. H. Bae, «pH-sensitive and pH-dependent interior structural change of self-assembled hydrogel nanoparticles of pullulan acetate/oligo-sulfonamide conjugate.,» *J. Control*, vol. 97, pp. 523-525, 2004.
- [62] A. Gregory y M. H. Stenzel, «Complex polymer architectures via RAFT polymerization: from fundamental process to extending the scope using click chemistry and nature's building blocks.,» *Prog. Polym. Sci.*, vol. 37, pp. 38-105, 2012.
- [63] P. K. Qiu Y., «Phase-transition in polymer gels induced by visible-light. Nature.,» *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 3, nº 53, pp. 321-339, 2001.

- [64] T. T. K. D. I. M. Mamada A., «Photoinduced phase-transition of gels,» *Macromolecules*, vol. 5, nº 23, pp. 1517-1519, 1990.
- [65] T. T. Suzuki A., «Phase-transition in polymer gels induced by visible-light. Nature.,» vol. 6282, nº 346, pp. 345-347, 1990.
- [66] D. D. E. Osada Y., *Polymer Sensors and Actuators.*, 2000.
- [67] B. L. S. D. K. H. G. Zrinyi M., «Direct observation of abrupt shape transition in ferrogels induced by nonuniform magnetic field.,» *J Chem Phys.*, vol. 13, nº 106, pp. 5685-5692, 1997.
- [68] L. Hernandez, *Degradación de polímeros*, 2014.
- [69] F. H. G., Study on production of thermoplastics and fibers based mainly on biological materials., Luxembourg: European Commission, 1994.
- [70] P. P. Huertas, *Liberación y absorción de los medicamentos.*
- [71] P. P. Huertas, *Liberación y absorción de los medicamentos.*
- [72] «Transporte de macromoléculas y partículas: endo y exocitosis.,» 19 mayo 2016. [En línea]. Available: [https://es.wikibooks.org/wiki/Transporte\\_de\\_macromol%C3%A9culas\\_y\\_part%C3%A9culas:\\_endo\\_y\\_exocitosis](https://es.wikibooks.org/wiki/Transporte_de_macromol%C3%A9culas_y_part%C3%A9culas:_endo_y_exocitosis). [Último acceso: 10 abril 2020].
- [73] I. M. Montaner y J. E. López, *Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros.*, Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, 2005.
- [74] I. Sastre., «Especialidades farmacéuticas orales de liberación,» *Boletín de Información Terapéutica de*, vol. 3, nº 2, pp. 1-8, 2002.
- [75] «Formas farmacéuticas de liberación modificada (FLM).,» *Infac*, vol. 8, nº 11, pp. 38-39, 2003.
- [76] V. R. S. Uppor, «Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/in vivo (bioavailability) correlations.,» *J. Controlled Release*, Vols. 1 de 21-3, nº 72, pp. 127-132, 2001.
- [77] J. Kopec̆ek, «Hydrogel biomaterials: A smart future?,» *ScienceDirect*, vol. 28, pp. 5185-5192, 2007.
- [78] E. L. R. PEÑALOZA, «OBTENCIÓN DE HIDROGELES DE QUITOSANO A PARTIR DEL MICELIO DE *Aspergillus niger* Y SU ESTUDIO EN LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE CEFALEXINA,» Santiago de Cali, 2011.
- [79] L. Ambrasio, R. De Santis y L. Nicolais, «Composite hydrogels for implants.,» *Mech. Eng.*, vol. 2, nº 212, pp. 93-99, 1998.

- [80] L. H. K. H. D. M. Z. Z. T. W. Liu J, «Aptamer-incorporated hydrogels for visual detection, controlled drug release, and targeted cancer therapy.,» *Anal Bioanal Chem*, n° 402, pp. 187-94, 2012.
- [81] P. D. Dušek K, «Transition in swollen polymer networks induced by intramolecular condensation.,» *J Polym Sci Part A-2*, vol. 12, n° 6, pp. 09-16, 1968.
- [82] N. B. P. L. W. I. H. Peppas, «Pharmaceutics and Biopharm.,» *Eur. Jour.*, n° 50, pp. 27-46, 2000.
- [83] X. J. Y. C. Y. L. J. F. Wen Zhao, «Degradable natural polymer hydrogels for articular cartilage tissue engineering.,» *J. Chem Technol Biotechnol.*, vol. 3, n° 88, pp. 27-39, 2013.
- [84] A. T. U. T. Miyata T, «A reversibly antigen-responsive hydrogel,» *Nature*, vol. 76, n° 399, pp. 06-09, 1999.
- [85] M. T. Nagahara S, «Hydrogel formation via hybridization of oligonucleotides derivatized in water-soluble vinyl polymers.,» *Polymer Gels Networks.*, vol. 1, n° 4, pp. 11-27, 1996.
- [86] M. Mahinroosta, Z. J. Farsangi, A. Allahverdi y Z. Shakoory, «Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications.,» *Elsevier*, vol. 8, pp. 42-55, 2018.
- [87] J. Kopecšek, «Hydrogel biomaterials: A smart future?,» *Science Direct. Biomaterials*, vol. 28, pp. 5185-5192, 2007.
- [88] R. S. B.A. Firestone, «Kinetics and mechanisms of water sorption in hydrophobic, ionizable copolymer gels.,» *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 43, pp. 901-914, 1991.
- [89] N. A. S.K. De, «A chemo-electro-mechanical mathematical model for simulation of pH sensitive hydrogels.,» *Mech. Mater.*, vol. 36, pp. 395-410, 2004.
- [90] N. P. J. Zhang, «Synthesis and characterization of pH- and temperature-sensitive poly(methacrylic acid)/poly(N-isopropylacrylamide) interpenetrating polymeric networks.,» *Macromolecules*, vol. 1, n° 33, pp. 102-107, 2000.
- [91] B. H. S. N. S. J. J. R. S. L. G. M. H. Byun, «Swelling behavior and drug release of poly (vinyl alcohol) hydrogel cross-linked with poly (acrylic acid).,» *Macromol. Res.* , n° 16, pp. 189-193, 2008.
- [92] K. P. Y. Qui, «Environment-sensitive hydrogels for drug delivery.,» *Adv. Drug Deliv.* , vol. 3, n° 53, pp. 321-339, 2001.
- [93] S. P. S. K. S.J. Kim, «Properties of smart hydrogels composed of polyacrylic acid/poly(vinyl sulfonic acid) responsive to external stimuli.,» *Smart Mater. Struct.* , vol. 2, n° 13, p. 317, 2004.

- [94] M. C. I. A. S. B. V. H. P. A. B. S. G. Fundueanu, «Poly(N-isopropylacrylamide-co-hydroxyethylacrylamide) thermosensitive microspheres: the size of microgels dictates the pulsatile release mechanism.,» *Euro. J. Pharm.*, nº 85, pp. 614-623, 2013.
- [95] S. K. Y. B. B. Jeong, «Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels.,» *Adv. Drug Deliv. Rev.*, nº 64, pp. 37-51, 2012.
- [96] A. k. Hilton y P. B. Deasy, «Use of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate in an enteric polymer matrix to design controlled-release tablets of amoxicillin trihydrate,» *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 82, nº 7, pp. 737-743, 1993.
- [97] T. R. Hoare y D. S. Kohane, «Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges.,» *Elsevier. Science Direct.*, vol. 49, pp. 1993-2007, 2008.
- [98] K. T. J. Berger A. M., *Cancer: Principles and practice of oncology*, Philadelphia, 1997.
- [99] C. P. Sánchez, *Tipos de toxicidad y escalas de valoración.*, Barcelona: SciELO, 2005.
- [10 J. B. Sánchez, *Criterios toxicológicos generales para los contaminantes químicos*,  
0] Barcelona: Chemical pollutants, 1984.
- [10 L. Brannon Peppas y R. S. Harland , «Preparation and characterization of  
1] crosslinked hydrophilic networks.,» *Elsevier*, pp. 45-66, 1990.
- [10 J. Cowie, «Physical properties of polymers base on itaconic acid.,» *Pure Appl. Chem*,  
2] vol. 1, nº 12, pp. 2331-2343, 1979.
- [10 «El ácido itacónico,» Wikipedia, 16 Junio 2009. [En línea]. Available:  
3] [https://es.qwe.wiki/wiki/Itaconic\\_acid](https://es.qwe.wiki/wiki/Itaconic_acid). [Último acceso: 26 Enero 2019].
- [10 O. Cit., «Producción de Ácido Itacónico.,» España, 12 Abril 2016. [En línea].  
4] Available:  
[http://www.ugr.es/~iquimica/PROYECTO\\_FIN\\_DE\\_CARRERA/lista\\_proyectos/p182.htm](http://www.ugr.es/~iquimica/PROYECTO_FIN_DE_CARRERA/lista_proyectos/p182.htm).
- [10 P. G. B. S. A. R. C. B. J. & D. C. Bonnarme, «Itaconate Bioynthesis in *Aspergillus*  
5] *terreus.*,» *Journal of Bacteriology*, vol. 12, nº 177, pp. 3573-3578, 1995.
- [10 A. P. N. Z. R. & P. P. Li, «Enhanced itaconic acid production in *Aspergillus niger*  
6] using genetic modification and medium optimization.,» *BMC Biotechnology.*, pp. 1-9, 2012.
- [10 PRWEB, «Global Itaconic Acid (IA) Market to Reach US\$398.3 Million by 2017,  
7] According to a New Report by Global Industry Analysts, Inc.,» 2011 Octubre 04. [En línea]. Available:  
[http://www.prweb.com/releases/itaconic\\_acid/renewable\\_chemicals/prweb8831422.htm](http://www.prweb.com/releases/itaconic_acid/renewable_chemicals/prweb8831422.htm). [Último acceso: Recuperado el 24 Octubre 2013].

- [10 C. M. I. L. W. S. K.-Y. B. G. Thakker, «Metabolic engineering of carbon and redox  
8] flow in the production of small organic acids.,» *J. Ind. Microbiol*, vol. 42, pp. 403-422, 2015.
- [10 J. Liu, J. Li, H.-d. Shin, L. Liu, G. Du y J. Chen, «Elsevier. Bioresource Technology,»  
9] *Protein and metabolic engineering for the production of organic acids*, vol. 239, pp. 412-421, 2017.
- [11 «Aspergillus Terreus.,» *Mycota*, 2016 abril 18. [En línea]. [Último acceso: 03 Junio  
0] 2020].
- [11 E. R. Rodríguez., «Investigación de los métodos de obtención y polimerización del  
1] ácido itacónico.,» ESIDIE, Ciudad de México, 2017.
- [11 G. López, «Molecular structures of fructans from Agave tequilana, Weber azul,» *J.*  
2] *Agr Biol Envir St.*, nº 51, pp. 7835-7840, 2003.
- [11 T. Barclay, «Inulin - A versatile polysaccharide with multiple pharmaceutical and food  
3] chemical uses,» *T.H.E. Journal*, vol. 1, nº 3, pp. 27-50, 2010.
- [11 G. Ibañez Vázquez, M. Álvarez Herrera y F. J. Dorian Mendoza, «Cadena de  
4] suministro: Inulina de agave,» Durango, 2015.
- [11 A. EUROFINS, *Carbohydrates testing.*, Dietary fibers., 2013.  
5]
- [11 R. Pedreschi, «Andean Yacón Root (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. Endl)  
6] Fructooligosaccharides as a Potential Novel Source of Prebiotics,» *J Agr Food Chem*, nº 51, pp. 5278-5284, 2003.
- [11 E. Ricca, «The State of the Art in the Production of Fructose from inulin Enzymatic  
7] Hydrolysis.,» *Crit REv Biotechnol.*, nº 27, pp. 129-145, 2007.
- [11 J. Ulloa, *Los fructanos y su papel en la promoción de la salud.*  
8]
- [11 S. R. Gill, «Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome,» *Science*, vol.  
9] 312, pp. 1355-1359, 2006.
- [12 W. Li, «Extraction, degree of polymerization and prebiotic effect evaluation of inulin  
0] from Jerusalem artichoke.,» *Carbohydrate Polymers.*, pp. 315-320, 2015.
- [12 E. Ricca, «Fructose Production by Inulinase Covalently Immobilizes on Sepabeads in  
1] Batch and Fluidized Bed Bioreactor.,» *Inter J Molecular Sc.*, pp. 1180-1189, 2010.
- [12 A. Fuchs, *Starch*, vol. 39, p. 335, 1987.  
2]

- [12 J. V. M. a. K. E. J. M. I. Seikh, *Biochim*, vol. 80, n° 489, 1972.  
3]
- [12 L. R. J. V. a. J. P. R. E. Schacht, *J. Contr. Release.*, vol. 1, n° 33, 1984.  
4]
- [12 M. C. T. a. F. V. M. P. Ferruti, *Chem*, vol. 180, n° 375, 1979.  
5]
- [12 H. B. H. A. B. H. K. E. H. L. Molteni, «Optimization of Drug Delivery,» *Copenhagen*,  
6] p. 285, 1982.
- [12 E. S. J. Vermeersch, *Makromol. Chem.*, vol. 187, n° 125, 1986.  
7]
- [12 Y. Wang, «Prebiotics: Present and future in food science and technology,» *Food*  
8] *Res.*, vol. 42, n° 8, 2009.
- [12 X. W. a. G. R. Gibson, «Effects of the in vitro fermentation of oligofructose and inulin  
9] by bacteria growing in the human large intestine,» *J. Appl. Bacteriol.*, vol. 75, n° 375,  
1993.
- [13 K. H. Antonin, *Colonic Drug Absorption and Metabolism*, New York: P. R. Bieck ,  
0] 1993.
- [13 J. C. C. a. J. A. F. L. Yang, «Colon-specific drug delivery: new approaches and in  
1] vitro/in vivo evaluation.,» *Int. J. Pharm.*, vol. 235, n° 1, 2002.
- [13 A. L. M. a. R. A. R. G. R. Gibson, «Prebiotics and resistance to gastrointestinal  
2] infections.,» *Br. J. Nutr.*, vol. 93, 2005.
- [13 W. K. L. V. a. G. V. d. M. R. Kinget, «Characterization of Methacrylated Inulin  
3] Hydrogels Designed for Colon Targeting: In Vitro Release of BSA,» *J. Drug Target.*,  
vol. 6, n° 129, 1998.
- [13 B. M. C. S. P. A. R. K. G. Van den Mooter, «Use of azo polymers for colon-specific  
4] drug delivery,» *J. Pharm. Sci.*, vol. 86, n° 1321, 1997.
- [13 S. G. a. M. R. B. Watzl, «Inulin, oligofructose and immunomodulation,» *Br. J. Nutr.*,  
5] vol. 93, 2005.
- [13 B. L. Pool-Zobel, «Experimental evidences on the potential of prebiotic fructans to  
6] reduce the risk of colon cancer.,» *Br. J. Nutr.*, vol. 93, 2005.
- [13 S. S., «"Production of fructose from inulin using mixed inulinases from *Aspergillus*  
7] *niger* , and *Candida Guilliermondii*.,» *Word J. Microbiol Biotechnol.*, vol. 23, pp. 543-  
552, 2007.

- [13 A. M. Domínguez-Vergara, «Revisión del papel de los oligosacáridos prebióticos en  
8] la prevención de infecciones gastrointestinales.,» *ALAN*, vol. 59, nº 4, pp. 358-368,  
2009.
- [13 H. Flint, *The significance of prokaryote diversity in the human gastrointestinal tract.*,  
9] Cambridge.: Oyston, 2006.
- [14 M. B. Bosscher, *Fructan prebiotics derived from inulin. In: Prebiotics and Probiotics*  
0] *Science and Technology.*, New York: Springer, 2009.
- [14 M. d. s. p. cubana., *Comunicación de riesgo a profesionales sanitarios 'Reacciones*  
1] *adversas del Diclofenaco*.". , Cuba, 2013.
- [14 *Diclofenaco*, Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y  
2] público en general., 2007.
- [14 *Ficha Técnica del Diclofenaco*, España, 2017.  
3]
- [14 M. d. S. Pública., *Formulario Nacional de Medicina.*, Cuba: eciMED, 2014.  
4]
- [14 N. K., *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, New  
5] York: John Wiley & Sons, 1997.
- [14 J. C. S. a. T. A. N. Jun Yue, «Integration of Microreactors with Spectroscopic  
6] Detection for Online Reaction Monitoring and Catalyst Characterization.,» *Industrial &*  
*Engineering Chemistry Research*, vol. 45, nº 51, pp. 14583-14609, 2012.
- [14 UMAT, *Espectroscopia de infrarrojo*, 2019.  
7]
- [14 K. T. Q. ., R. J. J. M. A. S. a. K. F. J. Rachel Herzig-Marx and, «Infrared  
8] Spectroscopy for Chemically Specific Sensing in Silicon-Based Microreactors.,»  
*Analytical Chemistry*, vol. 21, nº 76, pp. 6476-6483, 2004.
- [14 «Espectroscopia Raman».  
9]
- [15 R. P. Pueyo, «Fundamentos de espectroscopia Raman,» 2011.  
0]
- [15 J. L. Pérez, R. Murillo y R. Gómez, «Espectroscopia Infrarroja y Raman.,» 2013.  
1]
- [15 E.-D. F., «Coherent anti-Stokes Raman scattering: Spectroscopy and Vibrational  
2] Spectroscopy,» vol. 55, pp. 1-37, 2011.

- [15 J. Elguero, I. Alkorta, C. Pardo, M. D. Santa María y R. M. Claramunt, «Resonancia 3] Magnética Nuclear de Protón: Aplicaciones en química orgánica,» Madrid.
- [15 *Espectroscopía ultravioleta visible*, Servicios Técnicos de Investigación, 2006.  
4]
- [15 B. Ch., «Ultraviolet, visible, and near-infrared spectrophotometers,»  
5] *Applied Spectroscopy Reviews*, vol. 3, nº 35, pp. 151-173, 2000.
- [15 J. W. C. H. P. S. Van Holde K. E., *Principles of physical biochemistry*, New Jersey:  
6] Prentice Hall. pp. 394-407, 1998.
- [15 G. Martín Caballero y R. Romero Pareja, *Microscopía Electrónica de Barrido*,  
7] Málaga, 2016.
- [15 M. Ipohorski, «Técnicas de Microscopía Electrónica.,» Buenos Aires, 2003.  
8]
- [15 O. A. T. Montero, *Crecimiento y caracterización de películas delgadas de nitruro de  
9] titanio circonio (Ti,Zr)N*, Colombia, 2009.
- [16 W. P. Alysson Leandro Ribeiro Rattes, «Spray drying conditions and encapsulating  
0] composition effects on formation and properties of sodium diclofenac  
microparticles.,» *El sevier*, vol. 171, nº 1, pp. 7-14, 2007.
- [16 C. A. C. T. R. M. V. H. S. C. R. A. J. A. D. E. P. Vasilios A. Skoutakis, «Review of  
1] Diclofenac and Evaluation of its Place in Therapy as a Nonsteroidal Antiinflammatory  
Agent.,» *Sage*, 1988.
- [16 M. M. M. V. F. V. Maja Kincl, «Study of physicochemical parameters affecting the  
2] release of diclofenac sodium from lipophilic matrix.,» *Acta Chim.*, vol. 51, pp. 409-  
425, 2004.
- [16 T. Higuchi, «Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate  
3] of release of solid drugs dispersed in solid matrices.,» *Pharmaceutical Sciences*, vol.  
52, nº 12, 1963.
- [16 J. Aragón Fernández , R. González Santos, N. Brizuela Guerra y L. Oliver Valdés ,  
4] «Estudio cinético de liberación in vitro en un biomaterial compuesto por HAP-  
200/POVIAC/CaCO<sub>3</sub>.,» *Iberoamericana de Polímeros*, vol. 10, nº 2, pp. 119-130,  
2009.
- [16 M. Wack y W. Blaschek, «Determination of the structure and degree of  
5] polymerisation of fructans from Echinacea purpurea roots.,» *Carbohydrate Research*,  
vol. 341, p. 11471153, 2006.
- [16 J. D. G. A. T. M. Fontana, «Fructo-oligosaccharide production from inulin through  
6] partial citric or phosphoric acid hydrolysis *Journal of Medicinal Food*,» *Journal of  
Medicinal Foods* , p. 140:142., 2011.



- [16 S. M. S. K. G. R. V. G. J. E. G. R. A. C. a. d. O. A. J. B. Lopes, «Isolation and  
7] characterization of inulin with a high degree of polymerization from roots of *Stevia rebaudiana* (Bert.),» *Carbohydrate Research*, vol. 411, pp. 15-21, 2015.
- [16 T. G.-M. M. J. M. R. C. P. D. a. P. N. Barclay, «Analysis of the hydrolysis of inulin  
8] using real time <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.,» *Carbohydrate Research*, vol. 352, pp. 117-125, 2012.
- [16 M. Chicaiza, «Las leyes de Fick,» 26 Enero 2017. [En línea]. Available:  
9] <https://disolucioncalcita.wixsite.com/topicocalcita/single-post/2017/02/10/Las-leyes-de-Fick>.
- [17 K. Leong, «Biomaterials,» *Elsevier*, vol. 234, nº 0142-9612, 2020.  
0]
- [17 «Biomateriales».  
1]
- [17 M. Vert, Y. Doi, K. Hellwich, M. Hess, P. Hodge, P. Kubisa, M. Rinaudo y F. O.  
2] Schué, «Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012),» *Pure and Applied Chemistry*, vol. 84, nº 2, p. 377, 11 01 2012.
- [17 J. D. Enderle, «Introduction to biomedical engineering,» Academic press, E.U., 2005.  
3]
- [17 W. Morales, «Polimerización y tipos de polimerización».  
4]
- [17 M. A. Soto, M. d. I. M. Amutio y T. O. Fujii, «Efecto previóntico de dextrina modificada  
5] e inulina de agave en diferentes cepas de bifidobacterias.,» Jalisco.
- [17 A. L. Viteri, *Polímeros biodegradables. Importancia y potenciales aplicaciones*, 2018.  
6]
- [17 A. K. S. Lendlein, *Shape-memory polymers*, 2002.  
7]
- [17 M.-H. K. P. Li, «Artificial muscles based on liquid crystal elastomers.,» *Phil Trans. R.*  
8] , 2006.
- [17 H. B. A. O. Cary, «A Quartz Photoelectric Spectrophotometer,» *J. Opt. Soc. Am.*, vol.  
9] 31, pp. 682-689, 1991.
- [18 O. López García, A. Camicero López y R. Ruiz Pablos, *Materiales inteligentes I/II: Introducción a los materiales del siglo XX.*, 2003.  
0]
- [18 T. S. G. M. V., *Smart Materials know when to change Properties. Metal Progress*,  
1] 1988.

- [18 T. Nakamura, «Continuous production of fructose syrups form inulin boy immobilized  
2] inulinase from *Aspergillus niger* mutant 817.,» *J Fermentations Bioengineering.*, vol.  
80, nº 2, pp. 164-169, 1995.
- [18 A. Franck, «Technological functionality of inulin and oligofructose.,» *British J Nutr.*,  
3] vol. 87, pp. 287-291, 2002.
- [18 L. Aragón, «Potentially probiotic and symbiotic chocolate mousse.,» *Food Science  
4] Technol.*, vol. 40, pp. 669-675, 2007.