

Síntesis y caracterización de un hidrogel electroresponsivo para un sistema de liberación controlada de fármacos

Laura Cecilia Téllez Roncancio

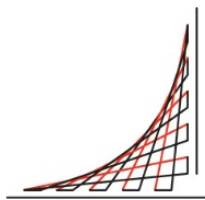
Trabajo dirigido

Tutoras

**Diana Consuelo Rodríguez Burbano, PhD
Marcela Cristina Múnera Ramírez, PhD**



**Universidad del
Rosario**



**ESCUELA
COLOMBIANA
DE INGENIERÍA
JULIO GARAVITO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA COLOMBIANA DE INGENIERÍA JULIO GARAVITO
PROGRAMA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA
BOGOTÁ D.C.
2021**

Agradecimientos

Los caminos largos son los más satisfactorios. Por ello, al culminar esta etapa de mi vida, agradezco a Dios y a todas las personas que hicieron parte de este proceso, quienes me vieron llorar, celebraron cada uno de mis triunfos, y me ayudaron a seguir adelante y no rendirme. En particular, doy gracias a mi mamá, Nubia Roncancio: mi guía, mi mentora y mi gran ejemplo. Mujer que me ha enseñado a lo largo de los años qué significa luchar por los sueños y que, aunque las cosas no siempre salen como queremos, nunca nos podemos rendir. De no ser por ella, hoy no estaría aquí escribiendo estas palabras. Es por eso que no me alcanzará la vida para agradecerle todo lo que ha hecho por mi.

Un agradecimiento muy especial a mis tutoras Diana Rodríguez y Marcela Múnera, quienes desde un principio me abrieron las puertas de este proyecto, me orientaron e instruyeron en este mundo de la ciencia. También quiero hacer un reconocimiento a todo el personal del laboratorio por su apoyo: Sonia, Juan, Hernán y demás técnicos que intervinieron en este el proceso. Igualmente, me siento agradecida por hacer parte del laboratorio de la Universidad del Rosario y del Semillero de Investigación en Biomateriales para Aplicaciones Biomédicas SyNERGIA, el cual pertenece al programa de Ingeniería Biomédica de la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito y la Universidad del Rosario.

En estas notas no podría olvidarme de mi familia, que siempre me alentó y consintió. Muchos de sus miembros hicieron grandes aportes a este proceso, pero quiero dar nombrar principalmente a Adriana Roncancio, quien me motivó, me dio todo su amor y, como una hermana mayor, siempre tuvo las palabras indicadas.

Gracias, también, a mis amigas en la universidad: Laura De Arco, Valeria Arias, Michelle Soto, María Paula Molina y Laura Moreno, personas que fueron mi apoyo durante este camino, con las que compartí momentos buenos y malos, y que permanecieron a mi lado para brindarme su amistad. Además, quiero recordar al resto de mis compañeros por ayudarme a crecer como persona y como profesional a lo largo de mi carrera. Por otro lado, agradezco a Natalia Ramos, Juliana Acosta y Sofia Grimaldi, amigas que se preocuparon por mí en todo momento. Y, sobre todo, aprecio el apoyo incondicional de Habib Saab, mi pareja, quien me motivó a crecer y a dar lo mejor de mí; su amor y comprensión fueron de gran importancia para culminar este ciclo.

Por último, les quiero agradecer a todos los profesores de la Universidad del Rosario y de la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito por sus enseñanzas a lo largo de esta carrera.

Resumen

Los sistemas de liberación controlada de fármacos (LCF) son aquellos que buscan liberar un medicamento a una velocidad predeterminada, de forma local o sistémica, con una cinética predecible y durante un período específico. Estos sistemas tienen como objetivo mejorar la efectividad de la terapia, disminuir los efectos secundarios del fármaco y reducir las dosis necesarias durante el tratamiento. Existen diversos materiales usados como transporte en la LCF, tales como los polímeros, puntos de carbono o liposomas.

Actualmente, son los hidrogeles poliméricos los que se utilizan para desempeñar dicha tarea, los cuales son redes tridimensionales capaces de mantener una gran cantidad de un disolvente acuoso. Esto les permite tener propiedades muy favorecedoras como la absorción, el comportamiento de hinchamiento y deshinchamiento, y la hidrofilia. A raíz de ello, en la LCF hay un interés particular por implementar hidrogeles sensibles a estímulos físicos, químicos y biológicos, pues posibilitan la liberación de la cantidad necesaria de fármaco de acuerdo con las condiciones específicas del cuerpo.

Entre estos hidrogeles se encuentran los electroresponsivos compuestos a partir de polímeros naturales o sintéticos con altas concentraciones de grupos ionizables. Estos cambian sus propiedades para contrarrestar una corriente eléctrica aplicada; así pues, pueden hincharse, contraerse o doblarse con pequeños cambios en la corriente suministrada. De manera que, considerar y manipular al campo eléctrico como un estímulo externo ofrece ventajas como un control preciso de la magnitud de la corriente, de la duración de los pulsos eléctricos y del intervalo entre pulsos.

Teniendo en cuenta las excelentes propiedades y características de los hidrogeles poliméricos, con esta investigación se buscaba sintetizar y caracterizar un hidrogel electroresponsivo basado en DEXTRAN y tetrámeros de anilina como un vehículo potencial para la liberación controlada de fármacos. En ese orden de ideas, el trabajo tuvo tres etapas: la primera fue la síntesis y caracterización del hidrogel electroresponsivo basado en DEXTRAN (polímero natural) y tetrámeros de anilina, aquí se tomaron espectros de absorción e infrarrojos, y se realizaron pruebas de estabilidad térmica, radio de hinchamiento y conductividad; la segunda fue la evaluación del comportamiento eléctrico del hidrogel electroresponsivo; y, finalmente, se realizó una revisión bibliográfica para el desarrollo de protocolos de caracterización mecánica y eléctrica.

Así mismo, se obtuvieron resultados por etapa. Por un lado, el tetrámero de anilina, con el cual fue preparado el hidrogel, evidenció dos bandas en el espectro de absorción (320 nm y 600 nm) y tres picos significativos en el espectro infrarrojo (3378 cm^{-1} , 3454 cm^{-1} y 3248 cm^{-1}), con los que se pudo confirmar la síntesis del tetrámero de anilina. Igualmente, el hidrogel electroresponsivo mostró un pico significativo en el espectro infrarrojo (1634 cm^{-1}), lo que confirmó las interacciones entre los enlaces de los reactivos utilizados. En cuanto a la estabilidad térmica del hidrogel, se evidenció un comportamiento favorable a temperaturas menores o iguales a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$; sin embargo, a temperaturas mayores de $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ se presentó pérdida significativa del hidrogel. Adicionalmente, la prueba de hinchamiento mostró una relación peso-hinchamiento superior al 26 %, un valor favorable para el proceso de caracterización;

empero, no se llegó al equilibrio de hinchamiento. Otra de las pruebas realizadas fue la conductividad del hidrogel bajo diferentes cantidades de tetrámero de anilina (5%,10% y 15%), en esta se observó un comportamiento directamente proporcional entre la cantidad de este compuesto y la conductividad del hidrogel.

En lo que respecta al proceso de revisión literaria para los protocolos de caracterización mecánica, se encontraron análisis térmico dinamomecánicos que evaluaban propiedades viscoelásticas, el módulo de elasticidad y los valores de amortiguación en función de la temperatura. Además, se hallaron pruebas realizadas con reómetros, cuyo fin era evaluar el módulo de almacenamiento y pérdida. Finalmente, también se examinaron textos que usaban la electricidad para caracterizar el hidrogel electroresponsivo por medio de procedimientos como la voltametría cíclica, la conductividad y la electro activación.

Índice general

Agradecimientos	I
Resumen	II
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Motivación	1
1.2. Proyecto relacionado	3
1.3. Objetivos	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos específicos	3
1.4. Contribuciones	3
1.5. Organización del documento	4
2. ESTADO DEL ARTE	5
2.1. Sistemas de liberación de fármacos	5
2.1.1. Sistemas de liberación modificada	7
2.1.2. Sistemas de liberación controlada	8
2.2. Hidrogeles	10
2.2.1. Hinchamiento	10
2.2.2. Liberación	12
2.2.3. Propiedades mecánicas y reológicas	13
2.3. Hidrogeles inteligentes	13
2.3.1. Estímulos físicos	15
2.3.2. Estímulos químicos	17
2.4. Hidrogeles electroresponsivos	17
2.4.1. Características	18
2.4.2. Síntesis	18
2.4.3. Propiedades mecánicas y eléctricas	19
3. METODOLOGÍA	21
3.1. Síntesis del hidrogel electroresponsivo	22
3.1.1. Síntesis y caracterización del tetrámero de anilina	22
3.1.2. Síntesis y caracterización del hidrogel electroresponsivo	23
3.2. Evaluación de la respuesta eléctrica del hidrogel	25
3.3. Protocolos de caracterización eléctrica y mecánica	26

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
4.1. Síntesis del hidrogel electroresponsivo	27
4.1.1. Síntesis del tetramero de anilina	27
4.1.2. Síntesis del hidrogel electroresponsivo	29
4.2. Protocolos de caracterización eléctrica	34
4.3. Protocolos de caracterización mecánica	36
5. CONCLUSIONES	38
6. RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXO	45

Índice de figuras

2.1.	Cambios en las medidas del hidrogel antes y después del proceso de hinchamiento. Dd: diámetro del hidrogel seco y Dst: diámetro del hidrogel hinchado. .	12
2.2.	Comportamiento on-off de los polímeros al ser sometidos a cambios en su entorno [36].	14
2.3.	Acción de los hidrogeles sensibles a estímulos físicos [36]. a) Hidrogeles sensibles a la temperatura. b) Hidrogeles sensibles al campo magnético. c) Hidrogeles sensibles a la luz.	16
3.1.	Etapas del desarrollo del trabajo.	21
3.2.	Reacción química para la formación del tetrámero de anilina.	22
3.3.	Diagrama de la metodología utilizada en la síntesis del tetrámero.	22
3.4.	Reacción química del hidrogel electroresponsivo.	23
3.5.	Diagrama de la metodología empleada para síntesis del hidrogel.	24
3.6.	Diagrama de la metodología de la prueba de estabilidad térmica.	24
3.7.	Montaje para la medición de la conductividad eléctrica.	25
3.8.	Esquema de revisión bibliográfica en las bases de datos electrónicas.	26
4.1.	Proceso para sintetizar el tetrámero de anilina. a) Producto después de las cuatro horas de agitación. b) Producto posterior al proceso de filtrado y neutralización. c) Producto después del secado y la maceración.	28
4.2.	Espectro de absorción del tetrámero de anilina. Tomado a una concentración de $0.0625 \frac{mg}{ml}$ en DMSO como solvente.	28
4.3.	Intercambio de DMSO por agua a lo largo de tres días. a) Intercambio de agua día 1. b) Intercambio de agua día 2. c) Intercambio de agua día 3.	29
4.4.	Relación de hinchamiento del hidrogel durante seis horas en el PBS (pH=7,2, a temperatura ambiente).	30
4.5.	Estabilidad térmica del hidrogel a temperaturas de 100 °C, 80 °C, 60 °C, 40 °C, 37 °C y 30 °C.	31
4.6.	Voltaje en función de la corriente para hidrogeles con 5 %, 10 % y 15 % de tetrámero de anilina.	32
4.7.	Conductividad de los hidrogeles con 5 % 10 % y 15 % de tetrámero de anilina. .	33
4.8.	Espectro infrarrojo. a) DEXTRAN. b) Tetrámero de anilina. c) Hidrogel. . . .	34

Índice de tablas

2.1. Métodos de administracion de fármacos (adaptada de [20])	6
2.2. Clasificación de los sistemas de liberación modificada de fármacos. (Adaptada de [4], [21])	7
2.3. Clasificación de los sistemas de liberación controlada de fármacos. (Adaptada de [15])	9
2.4. Clasificación de los estímulos en hidrogeles sensibles al medio ambiente, basado en [9], [37], [38].	14
2.5. Aplicaciones y polímeros usados según los estímulos físicos utilizados, basado en [36], [39], [40].	15
4.1. Pesos y dimensiones diarias del hidrogel electroresponsivo sumergido en agua. .	30
4.2. Principales pruebas y sus caracterizaciones eléctricas de los hidrogeles. Elaboración de la autora con base en [47], [49], [51], [53], [56].	35
4.3. Principales pruebas y carcaterizaciones mecánicas de los hidrogeles. Elaboración de la autora con base en [47], [48], [49], [51], [52],[53], [57], [58], [59].	37

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

En primer lugar, en este capítulo se presenta la motivación general del trabajo. Además, se incluyen las definiciones y los conceptos teóricos necesarios para estudiar los sistemas de liberación, los hidrogeles y los hidrogeles electroresponsivos. Seguido, se presenta el proyecto marco, los objetivos de este trabajo, las contribuciones y la organización del documento.

1.1 Motivación

Los sistemas de liberación de medicamentos son aquellos que buscan suministrar cantidades específicas de un fármaco en el cuerpo [1], y se clasifican en sistemas convencionales y sistemas de liberación modificada o controlada. Los primeros son diseñados sin ningún tipo de recubrimiento para la liberación del agente activo [2]; mientras que, los sistemas de liberación controlada de fármacos (LCF) buscan liberar el medicamento a una velocidad predeterminada, de forma local o sistémica, con una cinética predecible y durante un período específico [3]. Esto se debe a que los sistemas de LCF tienen como objetivo mejorar la efectividad de la terapia utilizando diferentes métodos para la liberación del agente activo [4], por lo que pueden disminuir los efectos secundarios del fármaco, reducir las dosis necesarias durante tratamiento o eliminar la necesidad de tratamientos especializados [4]. Adicionalmente, con su diseño se pretende tener la capacidad de liberar la cantidad correcta del agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso [5].

Para cumplir con su propósito, los sistemas de liberación controlada de fármacos suelen utilizar diferentes materiales para transformar los fármacos, algunos de ellos son los polímeros, los puntos de carbono y los liposomas [4]. Los polímeros usados con este fin dependen de sus propiedades para controlar la velocidad de liberación de la sustancia activa y, en menor medida, de factores ambientales como el pH, la temperatura y los fluidos del organismo.

En este punto, cabe señalar que, en aplicaciones biomédicas como el cemento óseo, los sistemas de fijación de fractura, el reemplazo de articulaciones, las prótesis dentales, los injertos, la encapsulación de fármacos, entre otros [6]; los polímeros deben estar libres de aditivos, impurezas, estabilizadores, residuos del catalizador o emulsionantes. En este campo, algunas posibles desventajas de su uso son la falta biocompatibilidad de algunos materiales usados, la posible formación de productos secundarios en caso de ser biodegradables, y el alto costo

para determinados polímeros debido a su proceso de tratamiento [5].

Volviendo al tema central, para el transporte de fármacos en sistemas de liberación controlada se suelen usar redes tridimensionales de polímeros denominadas hidrogeles, que cuentan con propiedades excelentes como la absorción, el comportamiento de hinchamiento y deshinchamiento, y la hidrofilia [6]. Estos materiales se obtienen mediante polimerización y entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros [7], cuyas características y grado de entrecruzamiento determinan las propiedades de hinchamiento del hidrogel seco, es decir, su capacidad de absorción; y, por tanto, sus posibles aplicaciones [7]. Así pues, los hidrogeles están compuestos de polímeros naturales o sintéticos que poseen un alto grado de flexibilidad debido a su gran capacidad de absorción de agua [8]. Esta capacidad se relaciona con su propiedad de hinchamiento, en donde los grupos funcionales del hidrogel seco tales como: $-OH$, $-COOH$, $-CONH_2$, y $-SO_3H$ interactúan con los grupos polares del agua [7] haciendo que hidrogel se hinche. Esta propiedad los convierte en materiales de interés, pues, en ambientes fisiológicos, son capaces de retener una gran cantidad de agua o de fluidos biológicos; a lo que se le suma su consistencia gomosa y suave, similar a la de los tejidos vivos [8].

Los hidrogeles con características tales como la reversibilidad (capacidad de cambiar sus propiedades de forma reversible ante diferentes estímulos externos) y la biocompatibilidad pueden ser usados como materiales biológicos para tratar, reemplazar o cumplir las funciones de tejidos u órganos [8]. Investigaciones recientes se han centrado en implementar hidrogeles sensibles al entorno, es decir que cambian sus propiedades fisicoquímicas con la presencia de un estímulo en el entorno; los cuales son capaces de liberar un fármaco en condiciones específicas del cuerpo [9]. Estos hidrogeles son basados en polímeros que responden a estímulos físicos o químicos [9]. Dentro de los primeros se encuentran los electroactivos o electrosensibles, los cuales modulan sus propiedades, como el tamaño y la forma, para contrarrestar la corriente eléctrica aplicada [8].

En ese sentido, las capacidades únicas de los hidrogeles electroresponsivos posibilitan el uso de una corriente eléctrica como estímulo para la inducción de una respuesta requerida. De manera que, el uso de un electroestímulo ofrece ventajas de control de la liberación manipulando mediante equipos especializados la duración de los pulsos eléctricos, los intervalos entre ellos, la magnitud de la corriente, entre otros aspectos [10], [11]. Adicionalmente, los hidrogeles electroresponsivos contienen una concentración relativamente alta de grupos ionizables a lo largo su cadena, lo que los hace sensibles al pH y hace viable que transformen su energía eléctrica en mecánica [12], [13]. Así, la corriente eléctrica provoca un cambio en el pH que conduce a la interrupción de los enlaces de hidrógeno entre las cadenas del polímero, provocando la degradación o flexión de ésta, lo que genera la liberación del fármaco [12]. Sus ventajas están relacionadas con la velocidad de respuesta, una baja fricción, la naturaleza biocompatible y la actuación remota [9].

Desde otro ángulo, los hidrogeles electroresponsivos basados en el uso de tetrámeros de anilina presentan buenas solubilidad, conductividad y estructura. Sin embargo, existen pocos informes sobre el uso de estos tetrámeros de anilina degradables como conductores en un sistema de administración controlada de fármacos. De igual forma, son pocos los estudios que muestran la caracterización eléctrica y mecánica de este tipo de hidrogeles. Por lo tanto, se

busca sintetizar un hidrogel electroresponsivo basado en DEXTRAN y tetrámeros de anilina, para con ello realizar su caracterización y evaluación.

1.2 Proyecto relacionado

El presente proyecto está vinculado al proyecto marco *‘Desarrollo de los componentes de un sistema de liberación controlada de medicamentos basado en un hidrogel electroresponsivo integrado por puntos de carbono funcionalizados con curcumina’*, el cual es financiado por Fondos Concursables UR-Capital Semilla y es desarrollado por estudiantes que pertenecen al Semillero de Investigación en Biomateriales para Aplicaciones Biomédicas SyNERGIA, del programa de Ingeniería Biomédica de la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito y la Universidad del Rosario. Este proyecto busca desarrollar los componentes de un sistema controlado de liberación de medicamentos basado en un hidrogel electroresponsivo. Este material se propone como vehículo encapsulador de puntos de carbono cuya superficie se modificará con la adición de curcumina, un compuesto fenólico que ha sido reportado por contribuir a la activación fisiológica y a la eficacia en el tratamiento del cáncer. En esa línea, este trabajo presenta el proceso de síntesis de un hidrogel basado en DEXTRAN y tetrámero de anilina, y también incluye la evaluación de sus propiedades eléctricas y de sus protocolos de caracterización eléctrica y mecánica.

1.3 Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar un hidrogel electroresponsivo basado en DEXTRAN y tetrámero de anilina como un vehículo potencial para la liberación controlada de fármacos.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Sintetizar un hidrogel electroresponsivo a partir de un polímero natural (DEXTRAN) y tetrámero de anilina.
2. Caracterizar propiedades de hinchamiento y estabilidad térmica del hidrogel electroresponsivo.
3. Evaluar la respuesta eléctrica del hidrogel electroresponsivo.
4. Revisar los protocolos para estandarizar las pruebas mecánicas y eléctricas que se realizan al hidrogel electroresponsivo.

1.4 Contribuciones

Este trabajo se orientó a la síntesis y caracterización de un hidrogel electroresponsivo a base de DEXTRAN y tetrámero de anilina para el proyecto macro *‘Desarrollo de los componentes de un sistema de liberación controlada de medicamentos basado en un hidrogel electroresponsivo integrado por puntos de carbono funcionalizados con curcumina’*. De manera que, se desarrolló un hidrogel cuyas características principales fueron

posteriormente evaluadas: hinchamiento, estabilidad térmica y conductividad. Así mismo, se hizo el planteamiento de protocolos para su caracterización mecánica y eléctrica.

1.5 Organización del documento

Este documento se presenta en seis capítulos. El primero contiene la motivación, el proyecto relacionado, los objetivos y las contribuciones de la presente investigación. En el segundo capítulo está el estado del arte, en donde se encuentran los conceptos relacionados con los sistemas de liberación controlada de fármacos, los tipos y clasificaciones de LCF. También se presenta el concepto de hidrogeles y sus principales características. este apartado, adicionalmente, se cuenta con la definición de hidrogeles inteligentes, y los estímulos físicos y químicos a los que pueden estar sometidos. Finalmente, dentro de este capítulo se abordan los hidrogeles electroresponsivos, sus características principales, síntesis y propiedades mecánicas y eléctricas.

En el tercer capítulo está la metodología del trabajo usada para elaborar la síntesis del hidrogel electroresponsivo, seguida por la de su caracterización, y por la utilizada en la evaluación de la respuesta eléctrica. Finalmente, se presenta el proceso de revisión literaria sobre los protocolos de caracterización mecánica y eléctrica de un hidrogel electroresponsivo.

En el cuarto capítulo se enseñan los resultados y su discusión. Primero, se muestran los resultados obtenidos de la síntesis y la caracterización del hidrogel electroresponsivo. A continuación, se hace el análisis de la respuesta eléctrica. Y, por último, se exponen los protocolos de caracterización eléctrica y mecánica según lo encontrado en la literatura. Posteriormente, en el quinto capítulo se hallan las conclusiones del trabajo, y en el sexto las recomendaciones y los trabajos futuros.

Capítulo 2

ESTADO DEL ARTE

Este capítulo contiene la teoría sobre los sistemas de liberación de fármacos; el concepto de hidrogeles, su clasificación y características; la introducción a los hidrogeles inteligentes y sus posibles estímulos; y la definición de hidrogeles electroresponsivos, sus características, síntesis, y propiedades mecánicas y eléctricas.

2.1 Sistemas de liberación de fármacos

Un sistema de liberación de medicamentos hace referencia a los enfoques, formulaciones, tecnologías y sistemas para transportar productos terapéuticos en el cuerpo en la medida en que sean necesitados, con lo cual se logran de manera segura y eficiente los efectos terapéuticos deseados [14]. Estos sistemas tienen como objetivo la administración de una sustancia terapéutica en el cuerpo, que resulta más eficaz y mejora la seguridad para el paciente al controlar la velocidad, el tiempo y el lugar de liberación del medicamento [15]. Este proceso consta de tres etapas: i) la administración del producto terapéutico, ii) la liberación del agente activo, y iii) el posterior transporte a través de las membranas biológicas hasta el lugar de acción [15]. Dependiendo de la función que vaya a cumplir el fármaco y el lugar de aplicación se puede administrar por diferentes vías, en la tabla 2.1 se presentan los diversos métodos que existen para ello.

Ahora bien, los sistemas de liberación se pueden clasificar en sistemas convencionales y sistemas controlados o modificados. Los primeros son aquellos que tienen una biodistribución inespecífica y características de liberación de fármacos incontrolables, por lo que suelen ir acompañados de efectos secundarios [14]. Además, en los métodos convencionales no existe un recubrimiento del agente activo, por lo tanto, se reduce la eficiencia y seguridad en el momento de la administración del medicamento [15]. Estos sistemas se utilizan con más frecuencia cuando el objetivo es la absorción rápida de un fármaco y, por ende, se requiere una pronta liberación. Por otro lado, por este método no se puede mantener la concentración del fármaco a un nivel fijo y constante durante un período determinado, y múltiples dosis a intervalos regulares son precisadas [16]. Un ejemplo de estos sistemas es una cápsula rígida o un comprimido, los cuales, al ser ingeridos, liberan el principio activo en el tracto gastrointestinal en un tiempo corto [17].

Por otro lado, los sistemas de liberación controlada o modificada presentan grandes ventajas frente a los convencionales dado que con ellos se obtiene una máxima eficacia del fármaco y un mínimo efecto secundario [18]. Para cumplir con ello, se desarrollan sistemas de liberación controlada o modificada en donde se pueden usar diferentes formas de administración para controlar la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de un medicamento [19]. Además, se han utilizado estos sistemas para retrasar los procesos de eliminación de fármacos haciendo uso de sistemas de administración dirigida que enriquecen significativamente los tratamientos oncológicos [19].

Tabla 2.1: Métodos de administración de fármacos (adaptada de [20])

Método	Definición y características
Oral	Son medicamentos como líquidos, cápsulas, tabletas o comprimidos masticables. La absorción se da en el intestino delgado.
Inyectables	Medicamentos que se administran mediante inyecciones, estos pueden ser por diferentes vías de administración: Subcutánea (bajo la piel), Intramuscular (en un músculo), Intravenosa (en una vena) o Intratecal (alrededor de la médula espinal).
Rectal	En este método de administración el fármaco se mezcla con una sustancia cerosa que se disuelve tras ser introducida en el recto. Los supositorios son usados en personas que no pueden tomar un fármaco.
Vaginal	Algunos medicamentos pueden administrarse a las mujeres por vía vaginal en forma de solución, comprimido, crema, gel, supositorio o anillo. De esta forma, el fármaco es lentamente absorbido por la pared vaginal.
Ocular	Método aplicado en el ojo para tratar los trastornos oculares pueden ser líquidos, geles o ungüentos.
Nasal	Medicamentos que son inhalados y absorbidos por la membrana delgada de mucosa que reviste los conductos nasales. Una vez absorbido, el fármaco entra en el torrente sanguíneo.
Ótica	Son fármacos que se aplican directamente en el oído afectado. Las gotas óticas que contienen soluciones o suspensiones se aplican normalmente sólo en el conducto auditivo externo.
Cutánea	Son fármacos aplicados sobre la piel para el tratamiento de trastornos cutáneos superficiales. El fármaco es mezclado con sustancias inactivas y dependiendo de su consistencia, la formulación puede ser un ungüento, una crema, una loción, una solución, un polvo o un gel.
Transdérmica	Hace referencia a fármacos que se suministran a todo el organismo a partir de un parche sobre la piel. Estos fármacos, pasan por la piel al torrente sanguíneo sin necesidad de inyección.

2.1.1. Sistemas de liberación modificada

Los sistemas de liberación modificada son aquellos en donde se eligen las características de la liberación, ya sea la orientación del fármaco hacia un lugar específico o el control de velocidad para llegar al lugar requerido. Su diseño utiliza diferentes estrategias para optimizar la seguridad y eficacia de los tratamientos, con lo que se reduce la cantidad de dosis requeridas y se disminuyen los efectos adversos que pueden presentar los sistemas convencionales [17]. En la tabla 2.2 se presenta la clasificación de estos sistemas.

Tabla 2.2: Clasificación de los sistemas de liberación modificada de fármacos. (Adaptada de [4], [21])

Clasificación	Definición	Ejemplos
Retardada	<p>El principio activo es liberado en un momento diferente al de la administración.</p> <p>No se prolonga el efecto terapéutico, es decir, que no hay cambios en ningún parámetro terapéutico. Son formas con cubierta entérica, en las que el principio activo es liberado en una zona concreta</p>	Cubierta entérica o sensible al pH.
Prolongada	<p>El principio activo es liberado inicialmente en un cantidad suficiente para producir su efecto. Continuando con una liberación de forma lenta a una velocidad no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata.</p>	Microcápsulas, microgránulos o microesferas y matrices inertes lipídicas o hidrófilas.
Sostenida	<p>El principio activo se libera a una velocidad constante con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante para lograr disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos.</p>	<p>Las bombas osmóticas (sistema GITS).</p> <p>El medicamento se integra en una membrana semipermeable con el sistema osmótico. Cuando el agua entra en la estructura, el medicamento disuelto se libera de forma constante a través de un pequeño orificio.</p>

Algunas de las ventajas de estos sistemas son la reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico de fármacos que se degradan en medios ácidos y otros usos para determinadas patologías en las que el grado de cumplimiento es bajo

[21]. También los sistemas de liberación modificada pueden reducir el nivel del fármaco en la sangre, disminuir las dosis necesarias y la frecuencia de administración. En consecuencia, hay una reducción de los efectos adversos y una mejora en la efectividad de la terapia [17]. Sin embargo, en lo que se refiere al tracto gastrointestinal, su velocidad no es la idea. En estos casos, estos sistemas tienen desventajas asociadas a las contraindicaciones de consumo, por ejemplo, masticar, abrir o fraccionar una cápsula puede provocar, en algunos casos, la liberación de cantidades tóxicas del fármaco o la inactivación del mismo. Igualmente, se pueden presentar posibles interacciones farmacológicas con alimentos que alteren la liberación de un medicamento y son sistemas de mayor costo de diseño y producción [21].

2.1.2. Sistemas de liberación controlada

Los sistemas de liberación controlada de fármacos (LCF) son aquellos en donde la acción del fármaco mantiene una velocidad predeterminada, con el fin de que el nivel efectivo del fármaco permanezca relativamente constante en el cuerpo [15], de forma local o sistémica, y durante un período prolongado. Para ello, el sistema de liberación controlada emplea dispositivos encapsulantes de fármacos a partir de los cuales se pueden determinar la velocidad, el lugar y el tiempo de liberación de agentes terapéuticos [3].

Los sistemas de liberación controlada fueron desarrollados a lo largo de la historia por tres generaciones[22]. En la primera se estableció la comprensión básica de la administración controlada de fármacos, allí se estudiaron los diferentes mecanismos de liberación [22]. Las tecnologías desarrolladas en esta generación consistieron en sistemas de administración oral y parches transdérmicos, algunos ejemplos de ellas son la administración de dextroanfetamina (Dexedrine) en 12 horas, y de Ocusert a una velocidad constante en el ojo, el cual es un inserto oftálmico que libera el fármaco anti-glaucoma y pilocarpina[22], [23].

En la segunda generación, se empezaron a desarrollar nanotecnologías de administración de fármacos como los polímeros e hidrogeles inteligentes. Este avance buscaba fabricar sistemas de administración que se activaran por cambios en el entorno, tales como el pH, la temperatura o los niveles de glucosa [22]. También se utilizaron micropartículas biodegradables e implantes sólidos para proveer péptidos y proteínas durante períodos de un mes [22]. Un ejemplo de estas tecnologías es Zoladex Depot, un implante para suministrar acetato de goserelina de una a tres ocasiones en el mes [22].

En la tercera generación, que abarca los trabajos realizados durante un poco más de la última década, el tema de mayor estudio han sido las nanopartículas [22]. De manera que, se han realizado avances significativos en lo que se refiere a la manipulación de sus propiedades para que puedan ser distribuidas directamente en la sangre, con el objetivo de que dichas nanopartículas proporcionen gran parte del fármaco en el lugar preciso. Uno de los muchos ejemplos de estas tecnologías es Geomatrix, un sistema de hidrogel de hinchamiento/gelificación de orden cero, con velocidad constante independiente de la concentración, que es empleado en la administración oral de medicamentos.

Todos estos sistemas ofrecen numerosas ventajas sobre los métodos tradicionales de administración de fármacos, algunas de estas son la adaptación de las tasas de liberación de fár-

macos, la protección de fármacos frágiles, la reducción de dosis, la optimización del fármaco, y una mayor comodidad y cumplimiento por parte del paciente [3]. Sin embargo, los sistemas LCF tiene desventajas como la posible toxicidad o no biocompatibilidad de los materiales utilizados, los subproductos indeseables de la degradación, y el costo elevado en comparación con los métodos tradicionales [3]. En la tabla 2.3 se presenta la clasificación de estos sistemas.

Tabla 2.3: Clasificación de los sistemas de liberación controlada de fármacos. (Adaptada de [15])

Clasificación	Definición	Ejemplos
Retardado	Están diseñados para afectar la liberación de un fármaco solo en sitios específicos del tracto gastrointestinal. Los fármacos contenidos en dicho sistema son aquellos fabricados para extender el efecto local en un sitio específico del tracto gastrointestinal, los cuales buscan ser diluidos en el estómago, por enzimas intestinales o ser absorbidos de un sitio intestinal específico	Aspirina Aminofilina Lansoprazol
Liberación continua	Estos sistemas son diseñados para prolongar su residencia en el tracto gastrointestinal, junto con su liberación. Normalmente, se diseña un sistema para ser retenido en el estómago y, por lo tanto, el fármaco debe ser estable en medios ácidos.	Sistemas de densidad alterada, basados en el tamaños y mucoadhesivos
Sostenido	Es un sistema de liberación continua que suministra el fármaco durante un lapso prolongado a lo largo de todo el tracto gastrointestinal con tránsito normal de la forma de dosificación. Pueden ser, controlados por disolución, por difusión, presión osmótica o sistemas hidrodinámicos controlados por presión.	Proclorperazina

Finalmente, cabe señalar que, los sistemas de liberación controlada suelen utilizar diferentes materiales como los polímeros, los puntos de carbono y los liposomas como transporte

para los fármacos [4]. Los polímeros pueden ser utilizados en forma de redes tridimensionales denominadas hidrogeles, pues, así, dependen de sus propiedades y, en menor medida, de los factores ambientales para controlar la velocidad de liberación de la sustancia activa [5].

2.2 Hidrogeles

Los hidrogeles son redes poliméricas hidrófilas tridimensionales capaces de hincharse, es decir, que absorben grandes cantidades de agua o fluidos biológicos de carácter acuoso [24]. Debido a este proceso, los hidrogeles poseen un estado de equilibrio entre la fuerza por hidratación y la de retracción de la red tridimensional. Estas fuerzas dependen principalmente de la hidrofilia de la cadena principal del polímero y de la fuerza de retracción en el número de enlaces cruzados que conectan en una red tridimensional las cadenas del polímero [25].

Igualmente, las redes de un hidrogel están compuestas por homopolímeros o copolímeros insolubles debido a la presencia de reticulaciones químicas o físicas, que proporcionan la estructura de la red y la integridad física [24]. En consecuencia, estos polímeros pueden ser fisiológicamente sensibles, de manera que, los complejos poliméricos pueden romperse o la red puede hincharse como resultado del cambio en el medio externo. A raíz de ello, estos sistemas tienden a mostrar cambios drásticos en su índice de hinchamiento. Algunos de los factores fisiológicos que causan esta reacción en los hidrogeles son el pH, la fuerza iónica, la temperatura, los campos magnéticos, los campos eléctricos, entre otros [24].

Desde otro ángulo, es propicio señalar que, los hidrogeles son estudiados en el campo biomédico para usarlos en la detección biológica, la administración de fármacos y la regeneración de tejidos. Su potencial en esta área se debe a que son materiales tridimensionales semihúmedos los hace adecuados para interactuar biológicamente a nivel molecular debido a que son superficies inertes que evitan la adsorción de proteínas, generan una incorporación covalente de las moléculas biológicas en estructuras del hidrogel y tienen propiedades mecánicas altamente ajustables [26].

En suma, el hinchamiento es la principal característica de los hidrogeles, por lo tanto, para aplicaciones de liberación controlada de fármacos es importante conocer sus características de hinchamiento y su cinética de liberación. Asimismo, es imprescindible examinar sus propiedades mecánicas y reológicas.

2.2.1. Hinchamiento

El hinchamiento es una de las características fundamentales de los hidrogeles. Cuando un hidrogel seco comienza a absorber agua, se hidratan los grupos hidrófilos más polares y eso genera que la red se hinche [27]. Existen tres elementos principales que controlan este proceso [28]. i) El contenido de reticulación: en un hidrogel no reticulado, las moléculas de hidrogel eventualmente se disuelven en agua y ocupan todo el volumen. De manera que, en este caso, las cadenas de hidrogel no reticuladas se comportan como moléculas líquidas que acaparan todo el espacio; mientras que, las cadenas reticuladas forman una fase gel en presencia de agua. Además, cuando la proporción de agua es muy alta con respecto a la del hidrogel y tras

un largo período de contacto, las cadenas reticuladas se hidratan y, finalmente, se disuelven [28]. ii) El contenido iónico: a medida que aumenta el número de iones dentro de la estructura del hidrogel, se crean mas fuerzas osmóticas y electrostáticas dentro de su estructura [28]. iii) El contenido hidrófilo: a medida que aumenta la hidrofilia del hidrogel, también lo hará su interacción con el agua, esto facilita la difusión del agua y conduce a una mayor hinchazón [28].

Teniendo en cuenta las fuerzas que interactúan en el proceso de hinchamiento del hidrogel se desarrolló la teoría de la hinchazón del equilibrio. Esto se hizo con la ayuda de la ecuación de Flory-Rehner, la cual describe la mezcla de polímeros y moléculas líquidas que se pueden utilizar para analizar hidrogeles. A partir de ella determinó que el estado de equilibrio del hidrogel hinchado en un fluido está dado por dos fuerzas inversas: la termodinámica de la mezcla que favorece el hinchamiento, y la fuerza almacenada en las cadenas de polímero estiradas, las cuales dificultan el hinchamiento [29].

Por otro lado, los valores de peso, volumen y dimensión de un hidrogel cambian durante el proceso de hinchamiento, por lo tanto, cualquiera de estos factores podría ser utilizado para caracterizar el comportamiento de hinchamiento de los hidrogeles. Uno de los métodos más usado es la relación peso-hinchazón, que se expresa en unidad de peso como se muestra en la ecuación 2.1 o en porcentaje de acuerdo con la 2.2 [30]

$$Q_t = \frac{m_{st} - m_d}{m_d} \left(\frac{g}{g} \right) \quad (2.1)$$

$$Q_t = \frac{m_{st} - m_d}{m_{st}} \cdot 100(\%) \quad (2.2)$$

Donde Q_t es el hinchamiento en el momento t, m_{st} es el peso de los hidrogeles hinchados en el momento t y m_d es el peso de los hidrogeles secos. Cuando $m_{st} \gg m_d$, la relación peso-hinchamiento se expresa con la ecuación 2.3 [30]

$$Q_t = \frac{m_{st}}{m_d} \quad (2.3)$$

Para hidrogeles superabsorbentes con capacidades de hinchamiento muy altas, la ecuación 2.3 es aceptable. Ahora bien, cuando t tiende a infinito, la capacidad de hinchamiento de equilibrio Q_t pasa a ser Q_∞ , valor que se conoce en los hidrogeles como factor de potencia y sirve para comparar la capacidad de hinchamiento en equilibrio de los hidrogeles. Así, cuanto mayor sea Q_∞ , mayor será la capacidad de hinchamiento, tal como se muestra en la figura 2.1 [30].

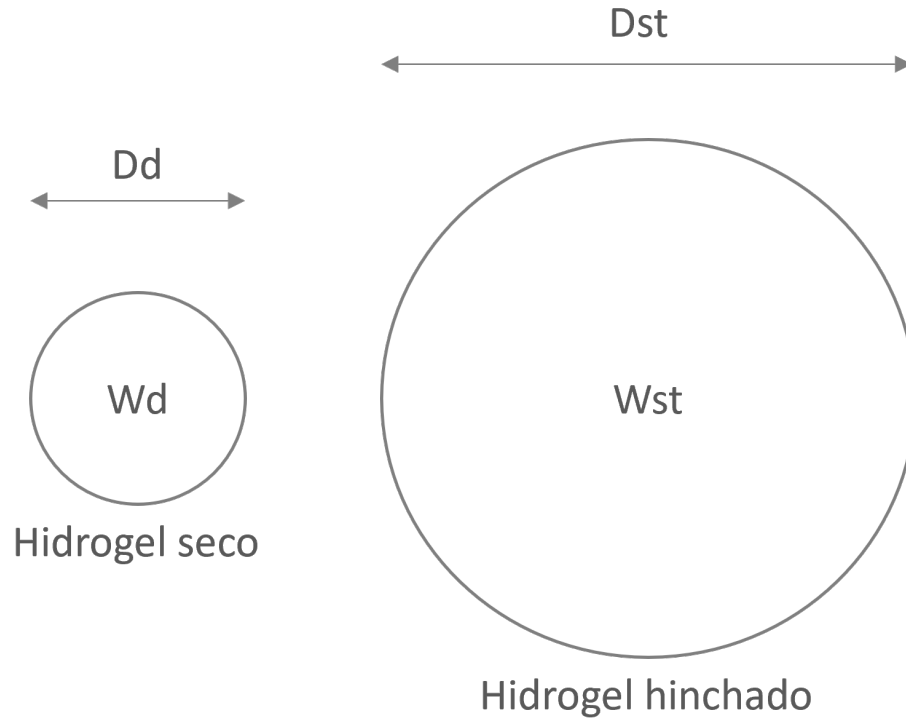


Figura 2.1: Cambios en las medidas del hidrogel antes y después del proceso de hinchamiento. Dd: diámetro del hidrogel seco y Dst: diámetro del hidrogel hinchado.

2.2.2. Liberación

Conocer la cinética que rige el hinchamiento ayuda a mejorar el diseño de los sistemas de liberación. Para calcular la cinética de hinchamiento en hidrogeles, se miden varios valores en su tiempo de hinchamiento correspondiente. Este proceso también es posible caracterizarlo por medio del factor de velocidad, que es el tiempo que tardan los hidrogeles hinchándose y alcanzando cierto porcentaje de la capacidad de hinchamiento de equilibrio. Esto es importante porque entre menor sea el factor de velocidad, más rápida será la cinética de hinchamiento [30].

Para calcular la cinética de hinchamiento de un hidrogel se han utilizado moldeamientos (i) lineales, siguiendo la teoría clásica de la poroelasticidad lineal presentada por Biot [31]; (ii) no lineales, los cuales consideran los efectos del transporte de masa y las grandes deformaciones, por lo que se basan en la ley de Darcy para incorporar la difusión [31]; y (iii) por difusión, en los que se considera la difusión de iones de hidrógeno y, por ello, también es posible modelar la cinética de hinchamiento mediante la ecuación de Nernst-Planck que incluye el flujo debido a la difusión, la migración eléctrica y la convección [32].

2.2.3. Propiedades mecánicas y reológicas

Las propiedades mecánicas tienen gran importancia al momento de evaluar el grado de falla y la longevidad de los hidrogeles. Por ejemplo, la rigidez de los hidrogeles se puede ajustar de 0,5 kPa a 5 MPa, lo que les permite que sus propiedades físicas coincidan con las de diferentes tejidos blandos del ser humano [33]. De modo que, conocer las propiedades mecánicas del hidrogel es relevante al evaluar la efectividad que tienen para un determinado fin. En la actualidad, el método más común para determinar este aspecto es la experimentación de tracción uniaxial [34], la cual mide la tenacidad mecánica y la resistencia máxima a la tracción de los hidrogeles, y da como resultado una gráfica de tensión-deformación típica para este tipo de material. A partir de la que se pueden obtener los valores del módulo de Young, la resistencia y la tensión de tracción máxima [34].

En lo que concierne a la reología, los procedimientos empleados para precisarla son la prueba de fluencia y el experimento de relajación del estrés. Aunque este es resulta destructivo, es útil en tanto que la recopilación de datos que se hace con él no consume mucho tiempo y, además, se obtienen las explicaciones multidimensionales relacionadas con la microestructura y la morfología del hidrogel [35].

Se realiza también una prueba de resistencia a la compresión del hidrogel por medio de otro experimento destructivo, el que consiste en la aplicación de presión externa. Esto proporciona un gráfico de deformación por esfuerzo de compresión, del que se infiere la resistencia típica a la ruptura por compresión y por soporte de carga de los materiales blandos [34].

Antes de la ruptura, los hidrogeles pasan por la formación de nudos. Por lo tanto, se realizan pruebas de endurecimiento por deformación para láminas de hidrogel bajo fuerza de tracción biaxial. Esto se puede evaluar mediante un experimento de abombamiento hidráulico, con esta prueba se valora la tensión y la deformación; mientras que para las pruebas de tracción típicas, el experimento se limita a la deformación uniforme [34].

2.3 Hidrogeles inteligentes

En la actualidad, los hidrogeles se han estudiado ampliamente para el desarrollo de sistemas de administración de fármacos, gracias a que no solo protegen al fármaco de entornos hostiles, sino también posibilitan el control de su liberación cambiando la estructura del hidrogel y con ella su respuesta ante estímulos del entorno. Los hidrogeles que tienen tales propiedades pueden sufrir transiciones de fase volumétrica reversibles; es decir que pueden recuperar sus propiedades físicas ya que las interacciones que presentan no hacen cambios en su composición; o irreversibles; que presentan cambios permanentes en sus propiedades fisicoquímicas; propiciadas por cambios mínimos en las condiciones ambientales. Estos tipos de hidrogeles que responden a estímulos se denominan hidrogeles inteligentes [36]. En la figura 2.2 se observa el comportamiento del hinchamiento/contracción conmutables on-off que presenta el hidrogel al estar sometido a cambios en su entorno.

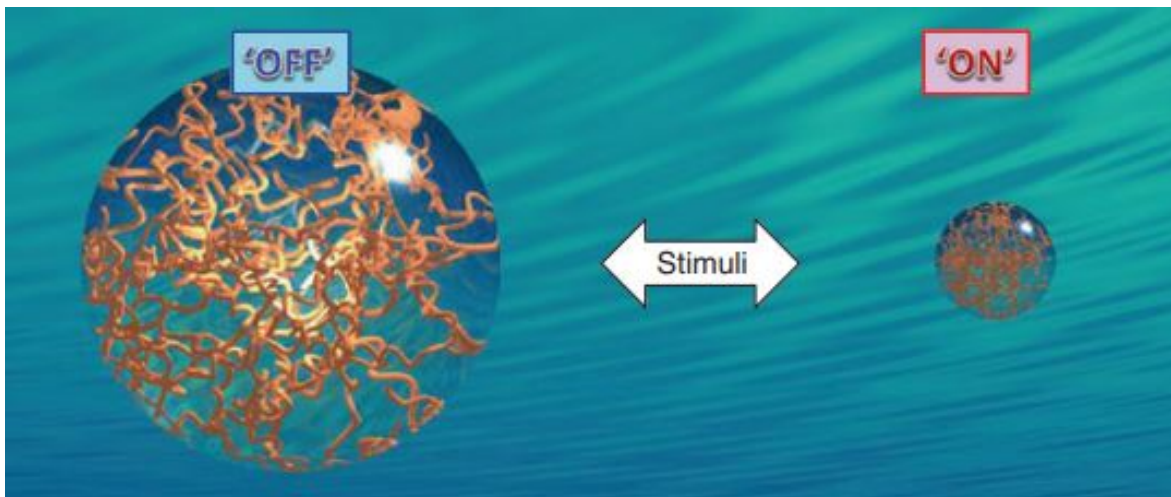


Figura 2.2: Comportamiento on-off de los polímeros al ser sometidos a cambios en su entorno [36].

Estos hidrogeles son basados en polímeros que responden a estímulos físicos (temperatura, campos eléctricos, luz, presión y campos magnéticos) o químicos (pH, fuerza iónica y eventos específicos de reconocimiento molecular) [36] (ver Tabla 2.4). Al recibir algún estímulo químico, los hidrogeles aumentan su capacidad de absorber agua a través de su estructura porosa hidratada, y frente a estímulos físicos alteran sus interacciones moleculares [37] [9]. Los hidrogeles que responden a estos últimos también presentan una ventaja sobre los químicamente responsivos debido a su efecto no tóxico y su capacidad de control para la liberación del compuesto activo [38].

En ese orden de ideas, la caracterización de los hidrogeles se puede realizar según la formación de reticulaciones químicas o físicas entre las cadenas de polímeros [9]. Los hidrogeles químicamente reticulados son generalmente irreversibles, es decir, que las propiedades del hidrogel no vuelven a su estado original con la eliminación del estímulo, esto se debe a que los enlaces covalentes estables son responsables de su reticulación [9]. Mientras que los físicamente reticulados son fácilmente reversibles, pues desarrollan sus redes aprovechando las interacciones que surgen con los enlaces de hidrógeno, y los efectos electrostáticos e hidrófobos que se generan ante otros polímeros [8]. Así mismo, el tipo de polímero utilizado para fabricar el hidrogel determina su respuesta a los estímulos, la cual suele ser reversible.

Tabla 2.4: Clasificación de los estímulos en hidrogeles sensibles al medio ambiente, basado en [9], [37], [38].

Estímulo	Ejemplos	Propiedades
Físicos	Temperatura, luz, campo eléctrico, campo magnético y ultrasonido.	Aumentan su capacidad de absorber agua.
Químicos	pH e iones.	Alteran sus interacciones moleculares.

2.3.1. Estímulos físicos

Los estímulos físicos, como la temperatura, los campos eléctricos o magnéticos, y el estrés mecánico son de gran importancia para diferentes aplicaciones biomédicas, en la tabla 2.5 se muestran ejemplos de algunas de ellas y los polímeros utilizados en los estudios relacionados. Así pues, estos estímulos afectan el nivel de varias fuentes de energía y alteran las interacciones moleculares en puntos críticos de inicio, tal y como se muestra en la figura 2.3 [36].

Tabla 2.5: Aplicaciones y polímeros usados según los estímulos físicos utilizados, basado en [36], [39], [40].

Estímulo	Aplicaciones	Polímeros usados
Temperatura	Liberación de fármacos	Poly(N-isopropylacrylamide) Poly(N,N-diethylacrylamide)
Luz	Liberación de fármacos Bioseparación	Bis (4-dimethylamino)
Campo eléctrico	Liberación de fármacos Músculo artificial	Poly(2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid)
Presión	Liberación de fármacos	Poly(N-iso-propylacrylamide) Poly(N-n-pro-pylacrylamide) Poly(N,N-diethylacrylamide) Poly(N-isopropylacrylamide)

Los hidrogeles sensibles a la temperatura son los más estudiados. Estos tienen la capacidad de sufrir transiciones de volumen reversibles como respuesta a cambios sutiles en la temperatura circundante. La deformación dependiente de la temperatura de estos hidrogeles se ha atribuido a un equilibrio crítico de restos hidrófilos e hidrófobos dentro de la red polimérica [39]. De manera que, un rasgo común de los polímeros termosensibles es la presencia de grupos hidrófobos como metilo, etilo y propilos. Cabe señalar también que, estos polímeros poseen dos parámetros críticos adicionales, la temperatura de solución crítica inferior y la superior [41].

Otro de los estímulos físicos al que reaccionan los hidrogeles es la luz. Los hidrogeles fotosensibles, a menudo, se preparan incorporando grupos funcionales sensibles a la luz en sus redes. La mayoría de los estudios iniciales han hecho uso de la capacidad de los cromóforos sensibles a la luz, como los azobencenos, de sufrir isomerización cis-trans reversible en presencia de luz ultravioleta para crear hidrogeles sensibles a la luz. Con ello, la interacción de los grupos azobenceno inmovilizados entre los dos fotoisómeros induce cambios de volumen macroscópicos y reversibles en la red del hidrogel. Además de la isomerización, los estudios han empleado la dimerización activada por luz para crear hidrogeles sensibles [39].

En cuanto a los hidrogeles sensibles a la corriente eléctrica, suelen estar hechos de polielectrolitos y se caracterizan por sufrir contracción o hinchazón en presencia de un campo eléctrico aplicado. En algunas ocasiones, los hidrogeles presentan hinchazón en un lado y encogimiento del otro, lo que resulta en la flexión de los hidrogeles [42]. Estos cambios depende de las condiciones a las que esta sometido el hidrogel. Por ejemplo, si está en contacto con el

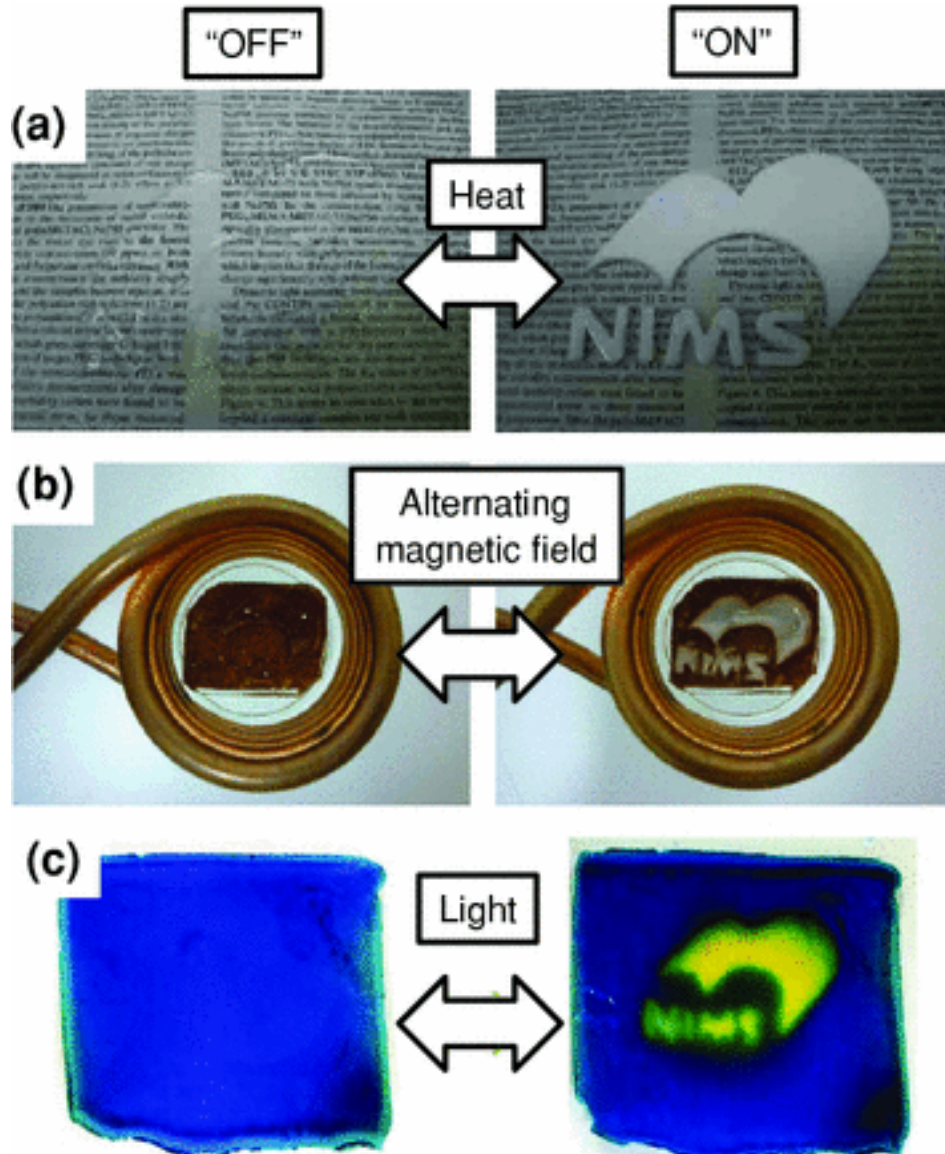


Figura 2.3: Acción de los hidrogeles sensibles a estímulos físicos [36]. a) Hidrogeles sensibles a la temperatura. b) Hidrogeles sensibles al campo magnético. c) Hidrogeles sensibles a la luz.

electrodo, el resultado de aplicar un campo eléctrico al hidrogel puede ser diferente al de los sistemas donde se coloca el hidrogel en el agua o en una mezcla de acetona y agua sin tocar el electrodo, y, así mismo, será diferente si la fase acuosa contiene electrolitos [42].

Por último, se tienen los hidrogeles que responden a los cambios de presión. La idea de que los hidrogeles pueden sufrir una transición de fase volumétrica inducida por presión se originó a partir de cálculos termodinámicos basados en la teoría del hidrogel sin carga, pues, según esta, los hidrogeles que se colapsan a baja presión se expandirán a mayor presión [36].

2.3.2. Estímulos químicos

El cuerpo humano tiene numerosas moléculas bioactivas controladas que mantienen un equilibrio metabólico. De igual manera, los gradientes de concentración de protones (pH), iones y agentes oxidantes o reductores son importantes dentro de la regulación de los sistemas vivos. Además, el cuerpo humano presenta variaciones de pH a lo largo del tracto gastrointestinal, las áreas tumorales, los tejidos inflamados o infectados y la luz endosomal. Esto es relevante porque estos cambios podrían funcionar como estímulos químicos que afectan a los hidrogeles al introducirlos dentro del cuerpo, situación que ha sido bastante estudiada para hallarle aplicaciones biomédicas [36].

Ahora bien, los hidrogeles sensibles al pH son aquellos en los que las redes hidrófilas sufren deformaciones de volumen ante cambios en el pH circundante. Los componentes básicos de estos hidrogeles son polímeros débilmente ácidos o básicos, como el poli (ácido acrílico) o el quitosano. En estos casos, el principio rector es la capacidad de los hidrogeles para disociarse y asociarse con iones de hidrógeno considerando el pH del ambiente acuoso. Adicionalmente, estos grupos funcionales dependientes del pH llevan cargas diferentes dependiendo del estado de protonación y, por lo tanto, contribuyen de manera diferente a la presión osmótica del hidrogel [39]. Algunos usos que tiene este tipo de hidrogeles son la liberación de fármacos, la bioreacción y la bioseparación [39].

También se han producido hidrogeles sensibles a la glucosa dado que uno de los problemas más desafiantes en la administración controlada de fármacos es el desarrollo de sistemas que provean la insulina de manera autorregulada, esto se debe a que este medicamento es distinto a los demás porque se necesitan cantidades exactas en momentos determinados. Por ende, los sistemas de administración de insulina autorregulados requieren una capacidad de detección de glucosa y un mecanismo de apagado automático. En este marco, se han desarrollado muchos sistemas de hidrogel para modular la administración de insulina y todos ellos tienen un sensor de glucosa integrado. Aquí, las moléculas de insulina se unen a un soporte o portador a través de interacciones específicas que pueden ser interrumpidas por la propia glucosa, lo que generalmente requiere de la introducción de grupos funcionales en aquellas. [36].

2.4 Hidrogeles electroresponsivos

Un campo eléctrico como estímulo externo posibilita el control preciso de la magnitud de la corriente, de la duración de los pulsos eléctricos y de intervalos entre pulsos con ayuda de un equipo especializados. A raíz de ello, actualmente, se realizan estudios de iontoforesis y

electroporación para el uso de corriente eléctrica en tejidos in vivo. También se han determinado límites seguros de intensidades de campo eléctrico para aplicaciones tópicas [40]. De ahí que, la administración de fármacos basados en hidrogeles electroresponsivos sea una opción estudiada a pesar de su dificultad.

Los hidrogeles sensibles al campo eléctrico generalmente se deshinchon o se doblan en concordancia con la forma del gel y su posición en relación con los electrodos. La flexión puede ocurrir cuando el eje principal del gel se encuentra paralelo a los electrodos, mientras que el deshinchamiento se podría dar cuando el hidrogel está perpendicular a ellos [40].

2.4.1. Características

Los hidrogeles que responden eléctricamente se preparan a partir de polielectrolitos (polímeros que contienen concentraciones relativamente altas de grupos ionizables a lo largo de la cadena principal) y, por lo tanto, responden al pH y a la electricidad. La mayoría de los polímeros estudiados han sido polianiones, pero también se han utilizado policationes y un polielectrolito anfótero [40]. En adición, para el desarrollo de los hidrogeles electroresponsivos se usan polímeros tanto sintéticos como naturales, por separado o en combinación. Algunos polímeros de origen natural incluyen el ácido hialurónico, el condroitín sulfato, la agarosa, el carbómero, la goma xantana y el alginato cálcico. Por otro lado, los polímeros sintéticos son principalmente derivados del acrilato y metacrilato, tales como la poli(acrilamida) parcialmente hidrolizada y el poli(dimetilamino) propil acrilamida. Además, muchos de estos geles se preparan reticulando los polímeros solubles en agua usando radiación o agentes químicos como Ca^{2+} , etileno diglicidiléter, N, N'-metilbis(acrilamida), dimetacrilato de etilenglicol o mediante geles de polielectrolito de radicales libres [40].

2.4.2. Síntesis

La síntesis de polímeros conductivos se pueden llevar a cabo de diferentes formas. En la electropolimerización, un hidrogel prefabricado alrededor de un electrodo de trabajo se sumerge en una solución de monómero como pirrol o anilina. Al aplicar un voltaje o una corriente, el polímero conductor crece en los poros de la red del hidrogel [43].

En cambio, la polimerización química se puede lograr de dos formas: (i) los precursores de monómeros tanto del aislante como del polímero conductor se mezclan, lo que ocasiona la polimerización simultáneamente o por etapas, lo que es posible gracias a la adición de los iniciadores u oxidantes apropiados como el persulfato de amonio o el cloruro férrico; y (ii) un hidrogel prefabricado es añadido en una solución del precursor monomérico del polímero conductor. Así, el monómero se difunde en los poros del hidrogel, el polímero crece químicamente y queda atrapado físicamente dentro de la red tras la adición de un oxidante [43].

Otro método de síntesis es la reticulación basada en radiación, la cual se lleva a cabo a través de radiaciones de alta energía como rayos gamma, UV y haces de electrones. Esta se emplea como iniciador para sintetizar los hidrogeles de compuestos insaturados. De modo que, la irradiación de la solución acuosa de polímero conduce a la generación de portadores de carga libres en las cadenas del polímero [43].

Cambiando de tema, la polianilina (PAni), el polipirrol (PPy) y el poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) han sido los polímeros conductores más utilizados y reportados para las aplicaciones biomédicas. La anilina, también conocida como aminobenceno o fenilamina, es un compuesto orgánico caracterizado por ser un líquido con tonalidad amarillenta específica que la hace fácilmente identificable. Este polímero se sintetiza mediante polimerización oxidativa química y electroquímica en un medio ácido [43]. Se realiza en recipientes a bajas temperaturas con un tiempo de reacción prolongado. Esta ruta de polimerización generalmente se lleva a cabo en un sistema bifásico con anilina (p-fenilendiamina) disuelta en la fase orgánica y el oxidante (por ejemplo, persulfato de amonio $(NH_4)_2S_2O_8$ o cloruro férrico $(FeCl_3)$) disuelto en la solución ácida acuosa. Este proceso consiste en que, los polímeros se forman en la interfaz orgánico-acuosa en primer lugar, luego migran a la mayor parte de la fase acuosa y, finalmente, se suspenden dentro de ella. Después de la filtración, la purificación y el secado, los productos PAni se pueden obtener [43] [44].

Por otro lado, el polipirrol se forma al oxidar pirrol, un compuesto heterocíclico de cinco miembros, cuyo anillo está formado por cuatro átomos de carbono y uno de nitrógeno. El polipirrol es uno de los polímeros más utilizado para la síntesis de polímeros conductores por su alta conductividad eléctrica, estabilidad térmica, resistencia a la oxidación y buenas propiedades mecánicas. A ello se le suma su fácil obtención y que puede formarse a partir de soluciones acuosas y en solventes orgánicos [43].

Por último, el PEDOT es un polímero insoluble que, usualmente, se emulsiona para dispersión en agua usando un polielectrolito como poli(4-estireno sulfonato) (PSS). Esto se debe a que, el dopante ionizado PEDOT y el PSS interactúan fuertemente entre sí, y a que la cadena PEDOT tiene una forma retorcida. De forma que, el PSS alrededor de las cadenas PEDOT puede bloquear o distribuir el transporte de polarones-bipolares en una banda particular de energía o con un patrón específico de deformidades de la red [43].

2.4.3. Propiedades mecánicas y eléctricas

Las propiedades mecánicas de los hidrogeles dependen principalmente de su composición y estructura. En ese orden de ideas, las propiedades mecánicas se ve afectadas por la concentración inicial del monómero, la relación de reticulante, la temperatura de polimerización y medición, el grado de hinchamiento en el momento de la medición y la técnica usada para realizarla. Un ejemplo de ello es que, estos hidrogeles poseen una resistencia mecánica débil en un estado completamente hinchado debido al alto contenido de agua. En consecuencia, se deduce que sus rangos característicos varían de acuerdo con sus propiedades [45].

En este marco, algunos estudios hicieron pruebas de tracción o extensimetría de tira [46], [47],[48], [49] para determinar la fuerza aplicada y el alargamiento del material (módulo de Young, el límite elástico y la resistencia máxima a la tracción). [46]. Otra propiedad mecánica importante es la viscoelasticidad, pues, debido a la naturaleza del hidrogel, estos presentan propiedades viscoelásticas similares a las del tejido vivo [50]. Sin embargo, para mejorar estas características se usan estrategias de reticulación (físicas, química o enzimáticas) o de adición de refuerzos (fibras, rellenos) [50]. Otras propiedades reportadas son los módulos de pérdida

y almacenamiento en el dominio de la frecuencia, los cuales se pueden estimar a partir de las mediciones de la tasa de deformación $\dot{\gamma}$, de forma dual, de las constantes viscoelásticas en el dominio de la tasa de deformación [50].

Finalmente, la capacidad de respuesta eléctrica en un sistema de hidrogel se logra como resultado de la ionización de residuos funcionales como $-OH$, $-NH_2$, $-CONH$, $-CONH_2$, $-COOH$ y $-HSO_3$ [48]. En esta línea, una de las propiedades evaluadas más es la conductividad, que se puede realizar mediante un método de sonda de cuatro puntos convencional [51], [52]. Las propiedades electromecánicas también son valoradas en estudios de hidrogeles, estas permiten determinar la capacidad que tiene un hidrogel de ejercer movimientos mecánicos bajo la aplicación de una diferencia de potencial y el comportamiento físico de un hidrogel electroresponsivo [49], y se llevan a cabo a través de electroforesis, la cual determina el comportamiento de un hidrogel sometido a una diferencia de potencial [53]. Dependiendo del polímero utilizado en su síntesis pueden variar las propiedades eléctricas y responder mas o menos a estos estímulos, por ello es fundamental conocer estos aspectos para, así, tener un mejor diseño en las diferentes aplicaciones biomédicas.

Capítulo 3

METODOLOGÍA

En este capítulo se describe el proceso de desarrollo de la investigación, cuyas etapas se muestran en la figura 3.1. Allí se muestra que se inició por la síntesis del tetrámero de anilina, el cual es un compuesto orgánico que, gracias a su estructura, da al hidrogel características de conductividad. En la segunda fase, el hidrogel fue sintetizado y se caracterizaron algunas de sus propiedades fisicoquímicas. En la tercera, se exploraron las propiedades eléctricas del hidrogel desarrollado. Finalmente, se realizó una revisión literaria a partir de la que se establecieron protocolos de caracterización de propiedades mecánicas y eléctricas.

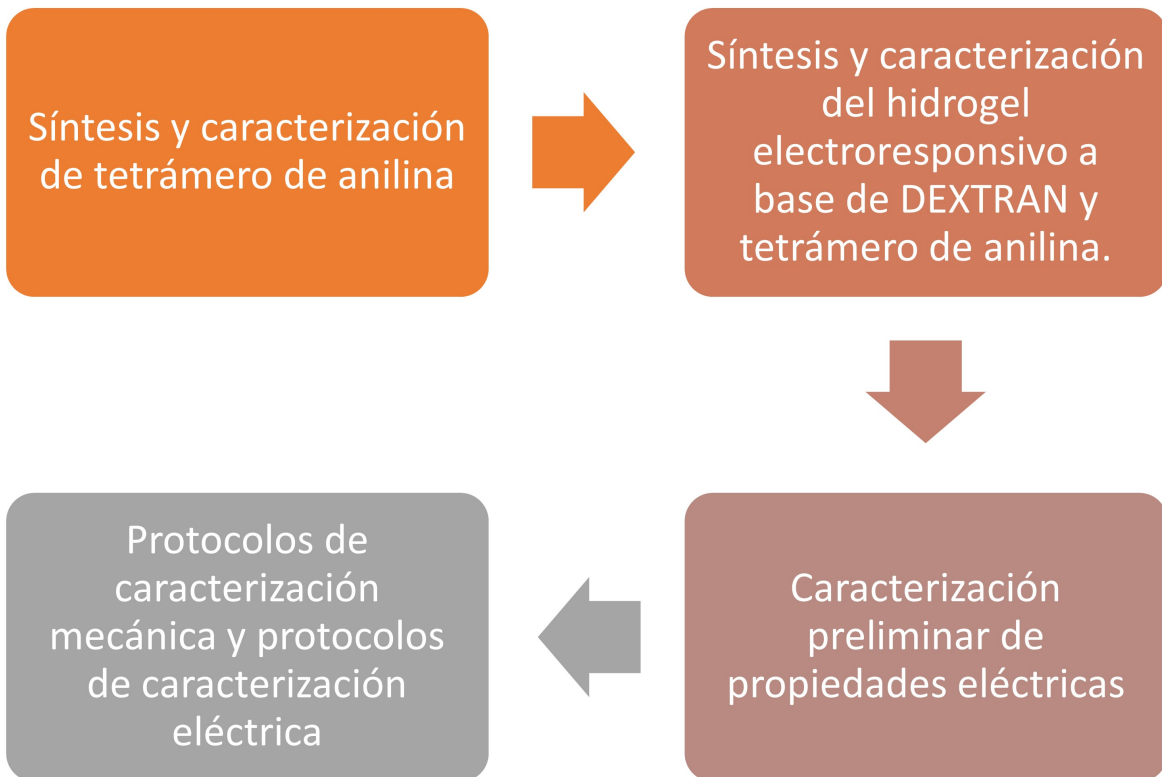


Figura 3.1: Etapas del desarrollo del trabajo.

3.1 Síntesis del hidrogel electroresponsivo

La síntesis del hidrogel se dio en dos momentos: la síntesis del tetrámero y la formación del hidrogel. Los reactivos utilizados para este proceso fueron N-fenil-p-fenilendiamina, acetona, ácido clorhídrico (HCl(1M)), persulfato de amonio ($(NH_4)_2S_2O_8$ (1M)), disocianato de hexametileno (HDI), DEXTRAN (DEX), Octoato de estaño ($(Sn(Oct)_2)$) y dimetilsulfóxido (DMSO). Cabe señalar que, todos los reactivos fueron adquiridos de la industria química farmacéutica SIGMA.

3.1.1. Síntesis y caracterización del tetrámero de anilina

El tetrámero de anilina se formó por la reacción entre los grupos amina de la N-fenil-p-fenilendiamina en una mezcla (1:1:0.25) de acetona, agua destilada y ácido clorhídrico (HCl(1M)), donde se empleó el persulfato de amonio ($(NH_4)_2S_2O_8$) como catalizador. En la figura 3.2 se muestra la reacción para la formación de tetrámero de anilina.

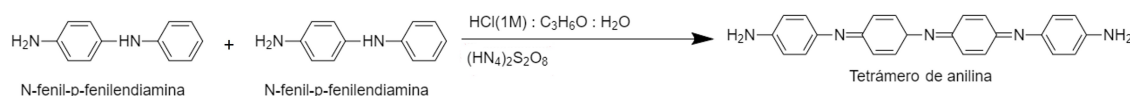


Figura 3.2: Reacción química para la formación del tetrámero de anilina.

El procedimiento ejecutado para la obtención del tetrámero de anilina se observa en la figura 3.3. En este se disolvieron 0.46 g de N-fenil-p-fenilendiamina en 25 ml de acetona, 25 ml de agua y 6.25 ml de HCl, y la mezcla resultante se colocó en un baño de hielo a $0^\circ C$ y en constante agitación. Más tarde, se agregaron 5 ml de persulfato de amonio a la solución, lo que se hizo gota por gota. Posteriormente, se agitó la mezcla durante cuatro horas. Después de ello, el producto obtenido fue filtrado y lavado con 7.5 ml de HCl, 20 ml de agua y 10 ml de hidróxido de amonio (NH_4OH). Finalmente, se dejó secar en el CentriVap durante 16 horas hasta obtener una textura polvorosa.

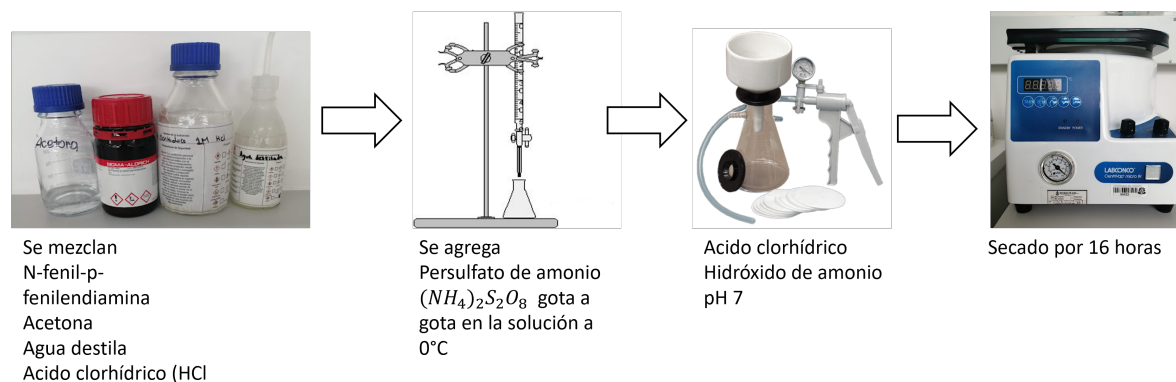


Figura 3.3: Diagrama de la metodología utilizada en la síntesis del tetrámero.

Por otro lado, para evaluar qué tan eficiente fue el desarrollo del tetrámero de anilina se evaluó el rendimiento de la reacción. Para esto se hizo uso de la ecuación (3.1).

$$\%_{rendimiento} = \frac{m_{exp}}{m_t} \quad (3.1)$$

En donde m_{exp} era la masa experimental y m_t la masa estequiométrica.

Además, para caracterizar el tetrámero de anilina se midió el espectro de absorción UV-visible con un Espectrofotómetro Flame-S-XR1-ES. Dicho proceso consistió en poner la muestra en una celda de cuarzo con DMSO como solvente y, allí, se irradió con una lámpara de deuterio y halógeno en un rango de longitud de 200 nm a 800 nm. Ahora, los datos adquiridos fueron guardados por el software OceanView.

Igualmente, se midieron los espectros infrarrojos con el equipo Thermo Scientific Nicolet iS5. En este caso, las muestras fueron irradiadas con luz infrarroja y los datos se registraron por medio del software OMNIC. Estos proporcionaron información acerca de los grupos funcionales presentes en la muestra. Al final, todos estos datos se procesaron con el software OriginLab para su posterior análisis.

3.1.2. Síntesis y caracterización del hidrogel electroresponsivo

En la segunda etapa en la formación del hidrogel se mezcló el entrecruzante disocianato de hexametileno (HDI), el DEXTRAN (DEX), el octoato de estaño ($Sn(Oct)_2$) como catalizador, el tetrámero de anilina (TA) y el dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, los cuales se obtuvieron de la industria químico farmacéutica SIGMA. La reacción de esta etapa se observa en la figura 3.4.

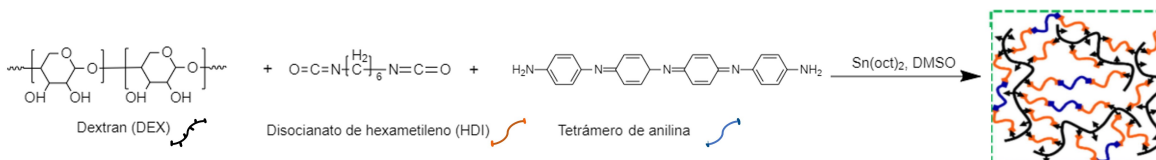


Figura 3.4: Reacción química del hidrogel electroresponsivo.

Metodológicamente, para la síntesis del hidrogel se pesaron en un matraz de fondo plano 0.0046 g de ($Sn(Oct)_2$), 0.0279 g de HDI, 0.2265 g de DEXTRAN y 0.0171 g del tetrámero de anilina, a lo que se le agregó 2.5 mL de DMSO. Después la solución se calentó a 80 °C durante ocho horas. Por último, el hidrogel obtenido se sumergió en agua destilada, la cual fue cambiada durante tres días para hacer el intercambio de DMSO por agua. En este periodo se hicieron mediciones de peso, con ayuda de una balanza analítica, y de dimensión, haciendo uso de imágenes procesadas con el software Kinovea. Esto con el fin de observar características de hinchamiento y cambios significativos durante el intercambio de DMSO por agua. Dicho proceso se muestra esquemáticamente en la figura 3.5.



Figura 3.5: Diagrama de la metodología empleada para síntesis del hidrogel.

Así mismo, para la caracterización del hidrogel se midió el espectro infrarrojo con el equipo Thermo Scientific Nicolet iS5. Esto se hizo irradiando las muestras con luz infrarroja, y mediante el software OMNIC se obtuvieron los datos que luego fueron procesados con el software OriginLab para realizar el análisis de los grupos funcionales presentes en el hidrogel.

Para las pruebas de estabilidad térmica e hinchamiento se realizó la síntesis del hidrogel con un 10% de tetrámero de anilina bajo las condiciones mencionadas inicialmente, evaluando el espectro infrarrojo para rectificar la formación del hidrogel. Sin embargo, para la prueba de conductividad se realizó la síntesis de hidrogel con 5%, 10% y 15% de tetrámero de anilina y de igual forma se tomó su espectro infrarrojo para caracterizar las muestras.

Para evaluar la estabilidad térmica del hidrogel y observar su comportamiento bajo diferentes condiciones de temperatura, se llevó a cabo el proceso mostrado en la figura 3.6. En él, primero se tomaron seis muestras de 24.7mg, 21.6mg, 23.4mg, 20.5mg, 20.2mg y 20mg de hidrogel, posteriores al proceso de intercambio, y se ubicaron en Eppendorfs sin ningún solvente. La primera muestra se ubicó en una plancha de baño seco digital AccuBlock a una temperatura de 100 °C durante una hora, y cada cinco minutos se pesaba y anotaban sus variaciones. Este proceso se repitió a temperaturas de 80 °C, 60 °C, 40 °C, 37 °C y 30 °C. Los datos adquiridos fueron graficados y procesados con el software OriginLab.

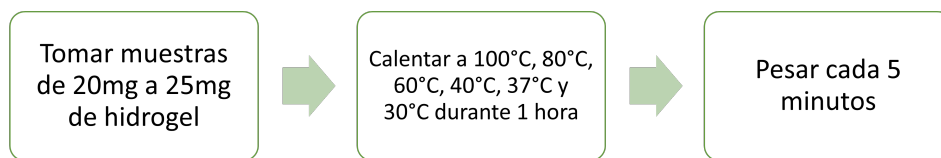


Figura 3.6: Diagrama de la metodología de la prueba de estabilidad térmica.

Para evaluar la relación de hinchamiento se tomó una muestra de hidrogel de 0.1123 g, a la cual se le midió el radio inicial. Esta se sumergió en un beaker con PBS ($\text{pH}=7.2$, a temperatura ambiente) durante seis horas, y cada hora se tomaba el peso y las medidas de radio aproximado. Estas últimas se calcularon a través de fotos, procesando las imágenes con el software Kinovea para su posterior análisis.

3.2 Evaluación de la respuesta eléctrica del hidrogel

La evaluación de la respuesta eléctrica se realizó por medio de una prueba de conductividad, esta consistió en la aplicación de diferentes corrientes para observar la variación de voltaje. Así pues, se tomó una muestra de 0.1104 g de hidrogel previamente sumergido en PBS ($\text{pH} = 7.2$, a temperatura ambiente), y se ubicó en una celda de plástico. Más tarde, se introdujeron dos electrodos de cobre conectados a una fuente DC KEITHLEY 2281S-20-6 y se varió la corriente en un rango de 0.5 mA a 3 mA.

Además, la impedancia del hidrogel se determinó graficando los datos y calculando la pendiente, esto se hizo a través del software OriginLab. Finalmente, con el inverso de la impedancia se calculó la conductividad del hidrogel. Este procedimiento se repitió con hidrogeles de 5 %, 10 % y 15 % de tetrámero de anilina, y se almacenaron los datos resultantes para su posterior análisis. El montaje se puede observar en la figura 3.7.



Figura 3.7: Montaje para la medición de la conductividad eléctrica.

3.3 Protocolos de caracterización eléctrica y mecánica

Se realizó una búsqueda con la combinación de palabras claves: 'mechanical', 'electrical', 'characterization', 'electroresponsive' e 'hydrogels', y estas mismas en español. Con ello, se encontraron 48 artículos en las bases de datos de datos electrónicas (Google Scholar, Scopus y ScienceDirect). En la figura 3.8 se muestra el proceso de elección.

Con esta revisión literaria se determinaron las pruebas mecánicas y eléctricas más reportas y sus propiedades, para, así, poder desarrollar más adelante protocolos de caracterización eléctrica y mecánica del hidrogel electroresponsivo.

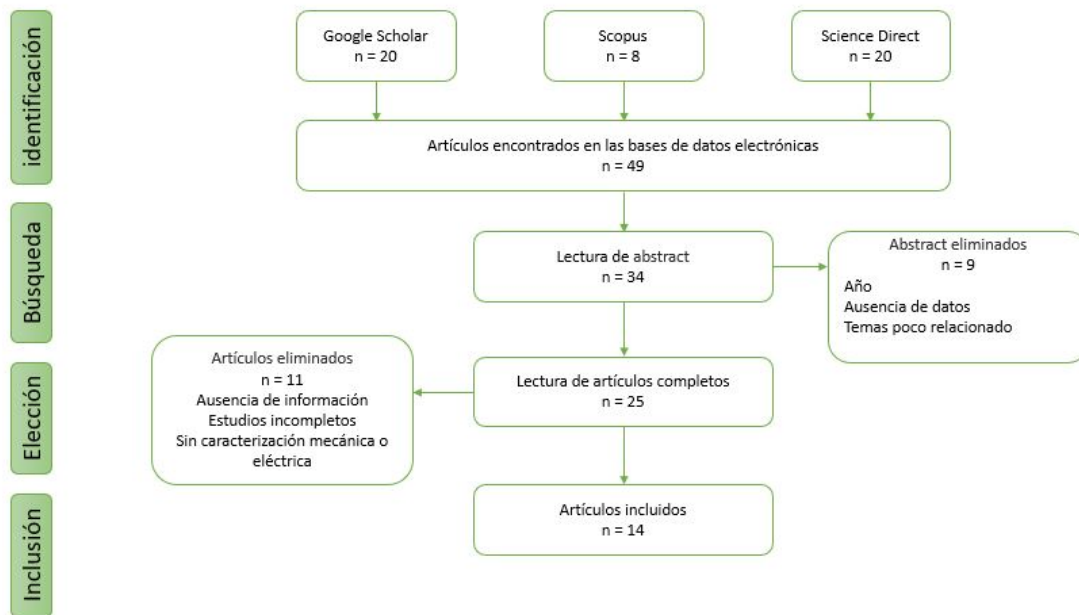


Figura 3.8: Esquema de revisión bibliográfica en las bases de datos electrónicas.

Capítulo 4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se encontrarán los resultados obtenidos y su respectivo análisis. Aquí se presentan los espectros de absorbancia, los espectros infrarrojos, la prueba de estabilidad térmica, la relación peso-hinchamiento, la conductividad y los protocolos de caracterización eléctrica y mecánica.

4.1 Síntesis del hidrogel electroresponsivo

La síntesis del hidrogel electroresponsivo se llevó a cabo en dos etapas. Primero, la síntesis del tetrámero de anilina y su caracterización que se realizó mediante la evaluación del rendimiento de la reacción, y la toma de espectros de absorción y espectros infrarrojos. Segundo, la síntesis del hidrogel y su caracterización, elaborada a través de la toma de los espectros infrarrojos, la prueba de estabilidad térmica, la relación de peso-hinchamiento y la prueba de conductividad.

4.1.1. Síntesis del tetrámero de anilina

En la primera etapa se hizo la síntesis del tetrámero de anilina, sintetizado con N-fenil-p-fenilendiamina siguiendo el procedimiento reportado en la sección 3.1.1. En la figura 4.1.a se muestra el producto obtenido después de las cuatro horas agitación, en la 4.1.b se evidencia el producto posterior al proceso de filtración y neutralización. En la figura 4.1.c, se muestra el producto final, este corresponde a un polvo fino de coloración azul. Este color fue constante durante toda la agitación y se debe a la oxidación de los grupos amina de la N-fenil-p-fenilendiamina causada por el persulfato de amonio [54].

Para la N-fenil-p-fenilendiamina con un peso molecular de $184.24 \frac{g}{mol}$ y una masa de 0.46 g, se obtuvieron 0.0024 mol de N-fenil-p-fenilendiamina. Ahora, considerando que en la reacción por 2 moles de N-fenil-p-fenilendiamina se tiene 1 mol de tetrámero de anilina, teóricamente habría que resultar 0.0012 mol de tetrámero de anilina, con un peso molecular de $372.52 \frac{g}{mol}$, y una masa de 0.4842 g. Sin embargo, experimental la masa fue de 0.4083 g, así que, hubo un % de rendimiento del 84.32%. Este es un valor elevado que asegura un buen proceso al momento de sintetizar el tetrámero de anilina.

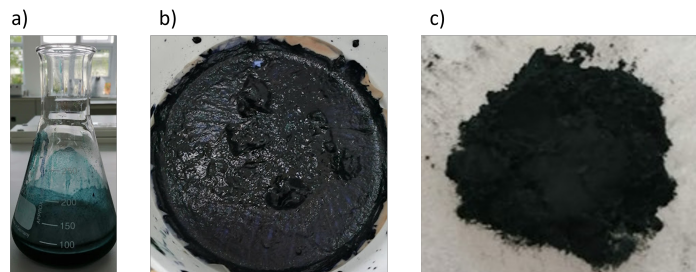


Figura 4.1: Proceso para sintetizar el tetrámero de anilina. a) Producto después de las cuatro horas de agitación. b) Producto posterior al proceso de filtrado y neutralización. c) Producto después del secado y la maceración.

Al tetrámero de anilina se realizaron pruebas de espectroscopía UV-vis, esta técnica mide las longitudes de onda del espectro visible que son absorbidas a través de una muestra. Esto se puede utilizar para identificar grupos funcionales o confirmar la identidad de un compuesto. En la figura 4.2 se puede observar el espectro de absorción del tetrámero de anilina.

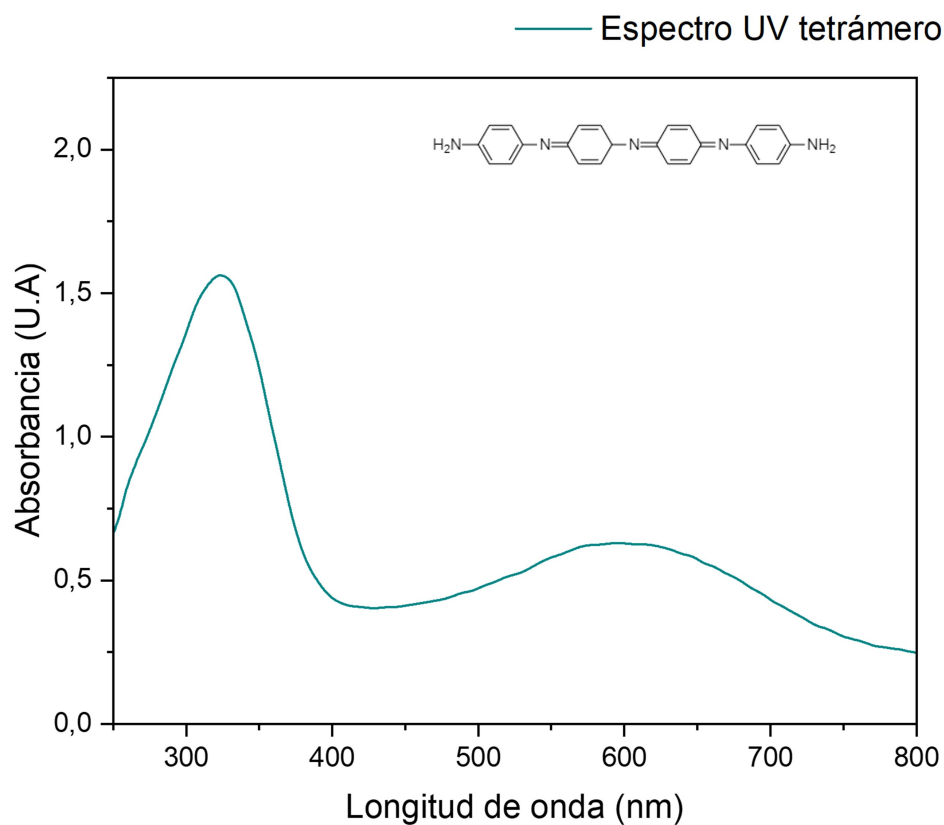


Figura 4.2: Espectro de absorción del tetrámero de anilina. Tomado a una concentración de $0.0625 \frac{mg}{ml}$ en DMSO como solvente.

Las bandas en 320 nm y 600 nm, aproximadamente, evidenciadas en el espectro de absorción del tetrámero de anilina se le atribuyeron a la transición del anillo de benceno y bencenoide a quinoide. Según la teoría los picos alrededor de 300 nm se deben a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos aromáticos. Lo que confirma la formación del tetrámero de anilina.

4.1.2. Síntesis del hidrogel electroresponsivo

La síntesis del hidrogel electroresponsivo se logró por las interacciones del grupo amina del tetrámero. En primer lugar, reaccionó con el grupo isocianato de HDI, dio lugar a la formación de un grupo urea, y generó una estructura HDI-AT-HDI. Luego de estas interacciones, el grupo isocianato restante de la estructura HDI y HDI-AT-HDI reaccionó con el grupo hidroxilo del dextran y se formó la red.

En la figura 4.3 se puede observar que el hidrogel no presenta uniformidad esto se puede deber a la cantidad de DEXTRAN con el que se realizan las síntesis, ya que este brinda al hidrogel propiedades importantes como su viscosidad [55]. Sin embargo, el resultado de caracterización es el esperado.

Al proceso de intercambio de DMSO por agua a lo largo de los tres días se le tomaron las capturas mostradas en la figura 4.3 a, b y c. Las dimensiones y los pesos del hidrogel electroresponsivo registrados durante ese tiempo son mostradas en la tabla 4.1. Dichos datos evidencian una reducción en el peso del hidrogel a medida que se realiza el intercambio, esto se atribuyó a que la densidad del DMSO es de $1.1 \frac{g}{cm^3}$, mientras que la densidad del agua es de $1 \frac{g}{cm^3}$, lo que puede influir en las variaciones del peso.

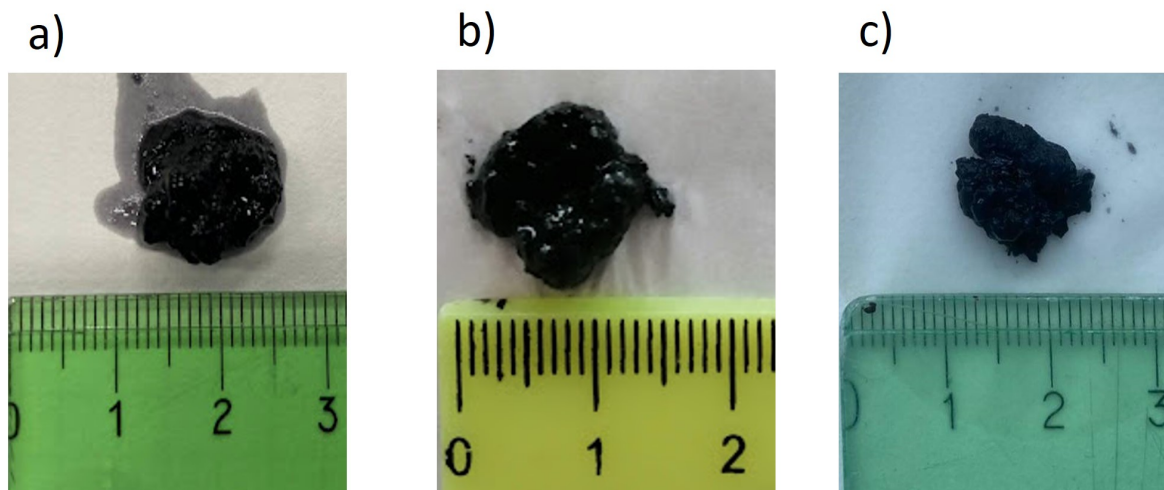


Figura 4.3: Intercambio de DMSO por agua a lo largo de tres días. a) Intercambio de agua día 1. b) Intercambio de agua día 2. c) Intercambio de agua día 3.

Tabla 4.1: Pesos y dimensiones diarias del hidrogel electroresponsivo sumergido en agua.

Día	Peso (g)	Diámetro (mm)
1	0.7552	14
2	0.4248	13
3	0.2567	12

Por otro lado, la prueba de hinchamiento buscaba evaluar la relación peso-hinchazón, y determinar la capacidad del hidrogel de absorber fluidos. Antes que nada, cabe aclarar que, el hinchamiento implica el movimiento de grandes segmentos de las cadenas del polímero para permitir la incorporación de nuevas moléculas. Para la prueba, el hidrogel se sumergió en PBS (pH=7,2, a temperatura ambiente) y se siguió el proceso reportado en la sección 3.1.2. La figura 4.5 expresa los resultados obtenidos, en ella se observa una tendencia al crecimiento en la gráfica. También se percibe que, pasadas las seis horas, el hidrogel demostró una relación peso-hinchamiento mayor al 26 %, esto gracias a las bajas densidades de reticulación generadas por la presencia del tetrámero de anilina.

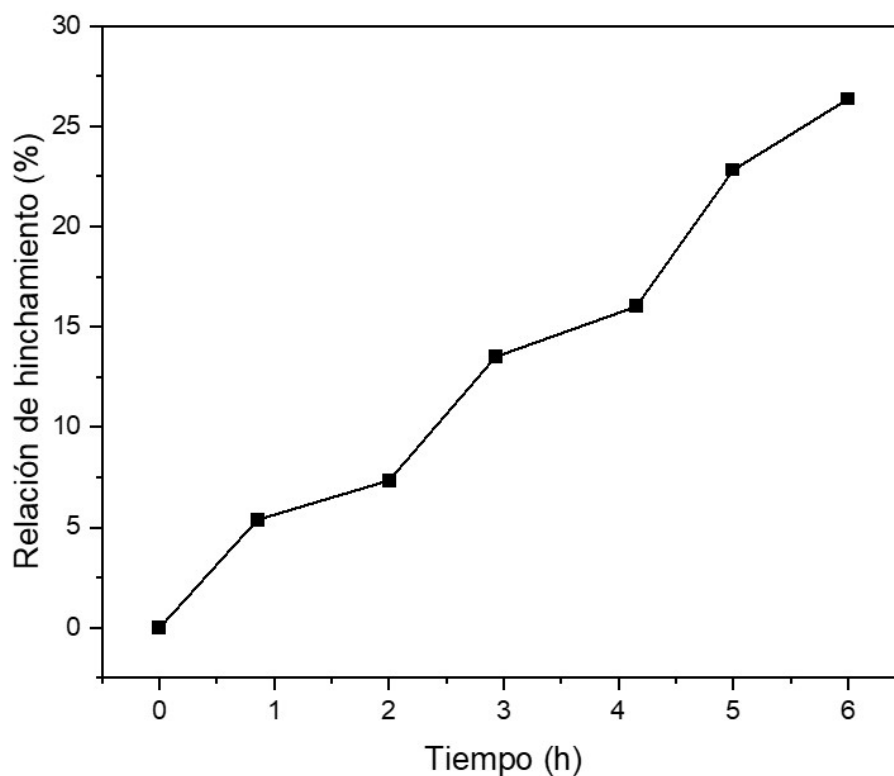


Figura 4.4: Relación de hinchamiento del hidrogel durante seis horas en el PBS (pH=7,2, a temperatura ambiente).

Debido a que el tiempo de la prueba es de 6 horas, no se llega a observar un estado de equilibrio, es decir que el hidrogel aun tiene vacíos que puede llenar con la absorción de mas medio acuoso. Según la literatura, el estado de hinchamiento depende de la cantidad de tetrámero, el pH de la solución y el grado de reticulación del hidrogel [44]. Con lo cual se puede afirmar que, al aumentar la cantidad de tetrámero de anilina en relación con el DEXTRAN, la relación peso-hinchazón es mayor. Esto puede determinar propiedades importantes del hidrogel para la liberación controlada de fármacos.

En lo que respecta a la prueba de estabilidad térmica, se realizó para evaluar el comportamiento del hidrogel a diferentes temperaturas y, así, determinar sus propiedades térmicas. Todo ello con el fin de determinar sus posibles usos biomédicos. En esta fase se hicieron ensayos exponiendo el hidrogel durante una hora a temperaturas de 100 °C, 80 °C, 60 °C, 40 °C, 37 °C y 30 °C, y se pesaron las muestras cada cinco minutos. En la figura 4.5 se pueden observar los resultados de las pruebas.

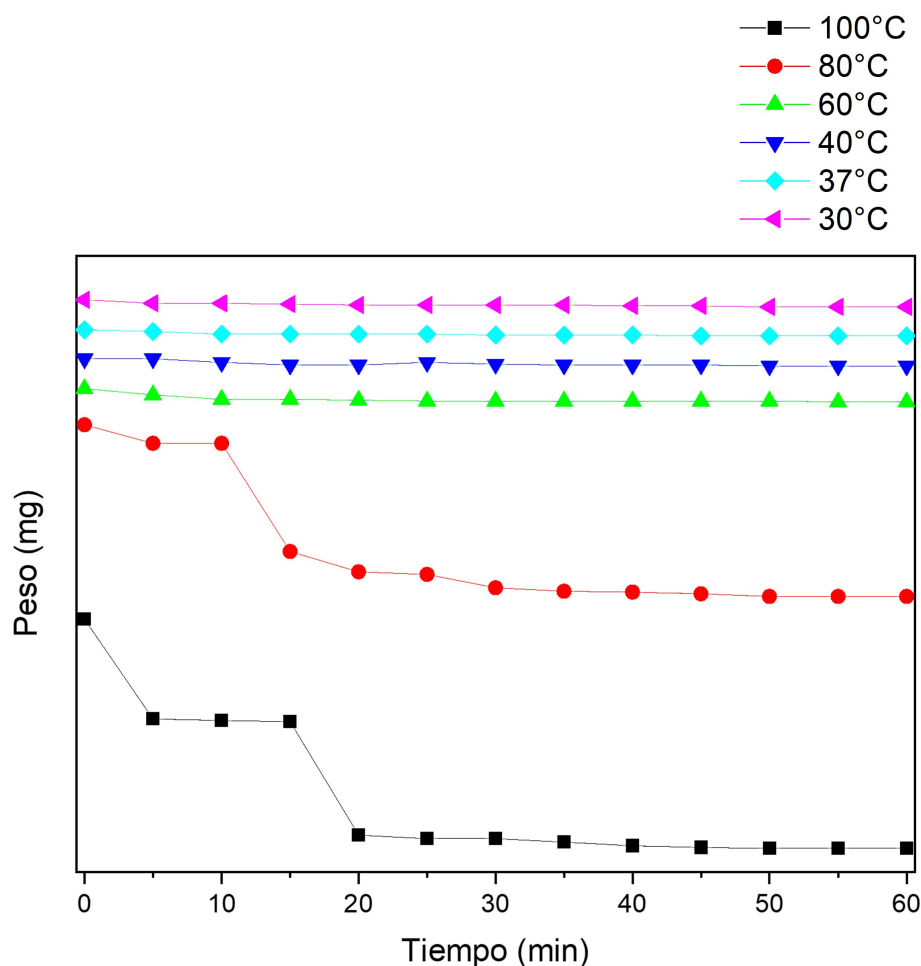


Figura 4.5: Estabilidad térmica del hidrogel a temperaturas de 100 °C, 80 °C, 60 °C, 40 °C, 37 °C y 30 °C.

Se tiene que a temperaturas mayores o iguales a 60 °C se produjeron pérdidas de peso significativas. Esto se puede atribuir a una evaporación del agua contenida en el interior de hidrogel, pues el punto de ebullición del agua en la ciudad de Bogotá, lugar donde se realizarn las pruebas, es de aproximadamente 92 °C. Sin embargo, a temperaturas menores de 60 °C, el hidrogel no presentó pérdidas significativas de peso. Una de las temperaturas estudiadas más relevante fue la que tiene el cuerpo normalmente, es decir, 37 °C; en esta temperatura no se detectaron cambios significativos en el peso del hidrogel y con esto se puede dar garantía de la estabilidad térmica del hidrogel electroresponsivo para aplicaciones biomédicas, especialmente en lo que se refiere a la liberación controlada de fármacos.

La conductividad es una prueba que permite evaluar el comportamiento eléctrico del hidrogel y su capacidad de conducir una corriente eléctrica. Esto se logra con la presencia de grupos ionizables en el hidrogel. Para realizar esta prueba, el hidrogel fue sometido a diferentes corrientes mientras que se señalaba la variación de voltaje. Con esto se determinó la impedancia de hidrogel, como se muestra en la figura 4.6, y, posteriormente, se obtuvo su conductividad. Es preciso aclarar que, este ensayo fue realizado con diferentes cantidades de tetrámero (5 %, 10 % y 15 %) en la síntesis del hidrogel.

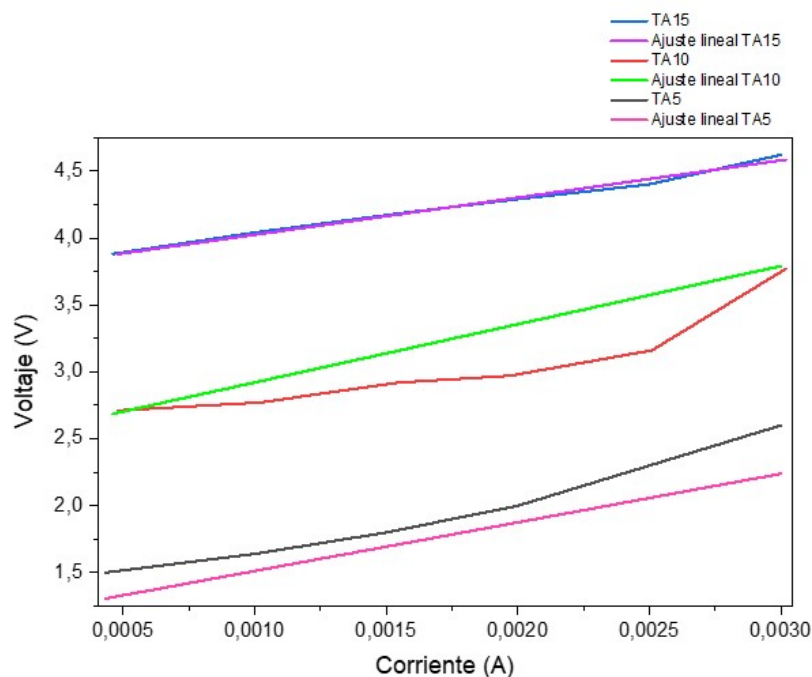


Figura 4.6: Voltaje en función de la corriente para hidrogel con 5 %, 10 % y 15 % de tetrámero de anilina.

En la figura 4.7 se vislumbra que, para el hidrogel con 5 % de tetrámero de anilina se halló un $0.0023(\frac{S}{m})$, con 10 % de tetrámero de anilina se obtuvo $0.00275(\frac{S}{m})$ y con 15 % de esta se alcanzó la mayor conductividad con un valor de $0.0036(\frac{S}{m})$. De manera que, a medida que aumenta la cantidad de tetrámero de anilina la conductividad es mayor. Esto se da porque cuando se incrementa la cantidad de tetrámero, también lo hace la posibilidad de formar redes

conductoras interconectadas en la matriz polimérica [44].

Según la literatura consultada, los valores de conductividad de un hidrogel a base de tetrámero de anilina están entre $0.0029 \left(\frac{S}{m}\right)$ y $0.0086 \left(\frac{S}{m}\right)$ [44]. A partir de ello, se puede decir que no se consiguió una conductividad alta. Esto se pudo deber a la presencia de un proceso de hidrólisis causado por la oxidación de los electrodos de cobre al liberar Cu^{+2} , condiciones que podrían haber cambiado las condiciones de la muestra. A pesar de ello, las propiedades de la anilina como su buena estructura, la solubilidad deseada y la electroactividad alta sí permiten la formación de polímeros conductores útiles para la liberación controlada de fármacos [44].

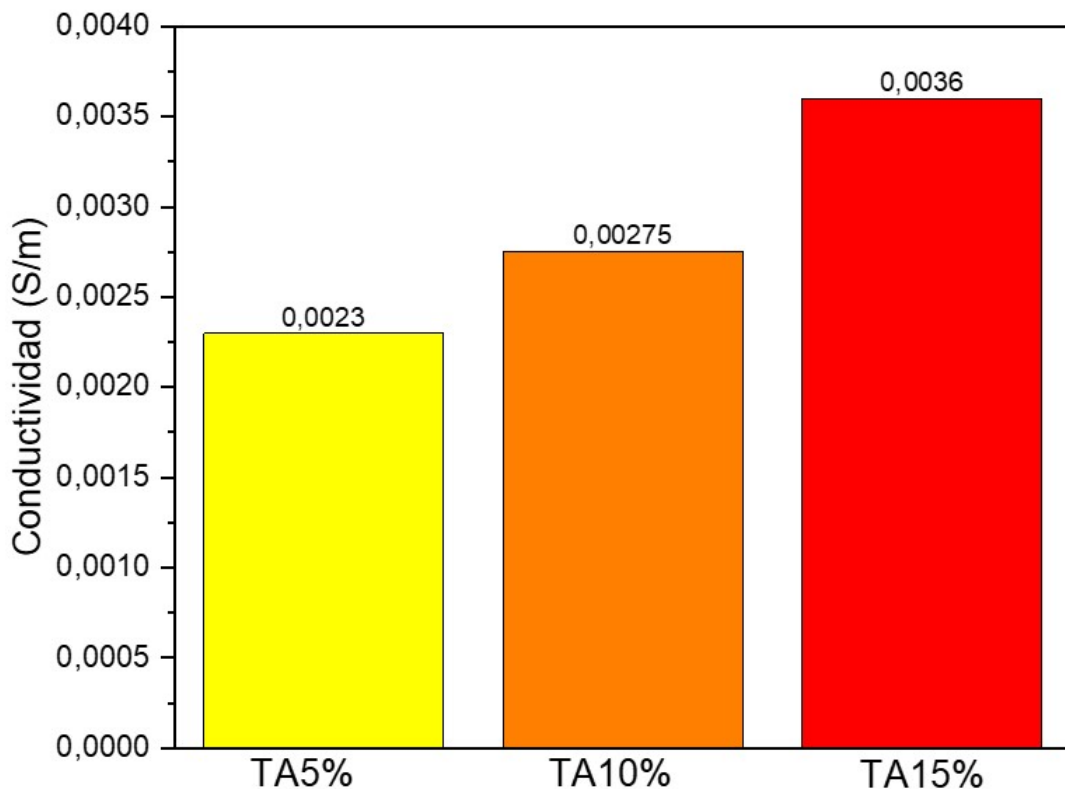


Figura 4.7: Conductividad de los hidrogeles con 5 % 10 % y 15 % de tetrámero de anilina.

Ahora bien, en la figura 4.8 se muestran los espectros infrarrojos para DEXTRAN, el tetrámero de anilina y el hidrogel sintetizado. Esta técnica proporcionó información sobre la estructura específica de la muestra, a través de bandas identificables de grupos funcionales en la región electromagnética del infrarrojo medio.

Al tetrámero de anilina de figura 4.8a, los picos de 3378 cm^{-1} , 3454 cm^{-1} y 3248 cm^{-1} le fueron atribuidos al grupo amina. Además, los picos en el rango de 1589 cm^{-1} y 1498 cm^{-1} se le asignaron a la deformación del anillo de quinina dimina y del anillo de diamina bencenoide, lo que confirmó la reacción entre los grupos amino de la N-fenil-p-fenilendiamina y la formación de especies oligoméricas de anilina. Para el DEXTRAN, sus bandas en 3289 cm^{-1} y 2915 cm^{-1} fueron atribuidos al grupo hidroxilo y enlaces C-H. Además, la formación del hidrogel se ratificó por su espectro infrarrojo (figura 4.8c). Adicionalmente, en este se evidencia una banda en 1634 cm^{-1} asignada a los enlaces carbonilo de uretano y urea, lo que confirmó la reacción entre el grupo isocianato de HDI, el grupo hidroxilo de DEXTRAN y el grupo amina del tetrámero de anilina.

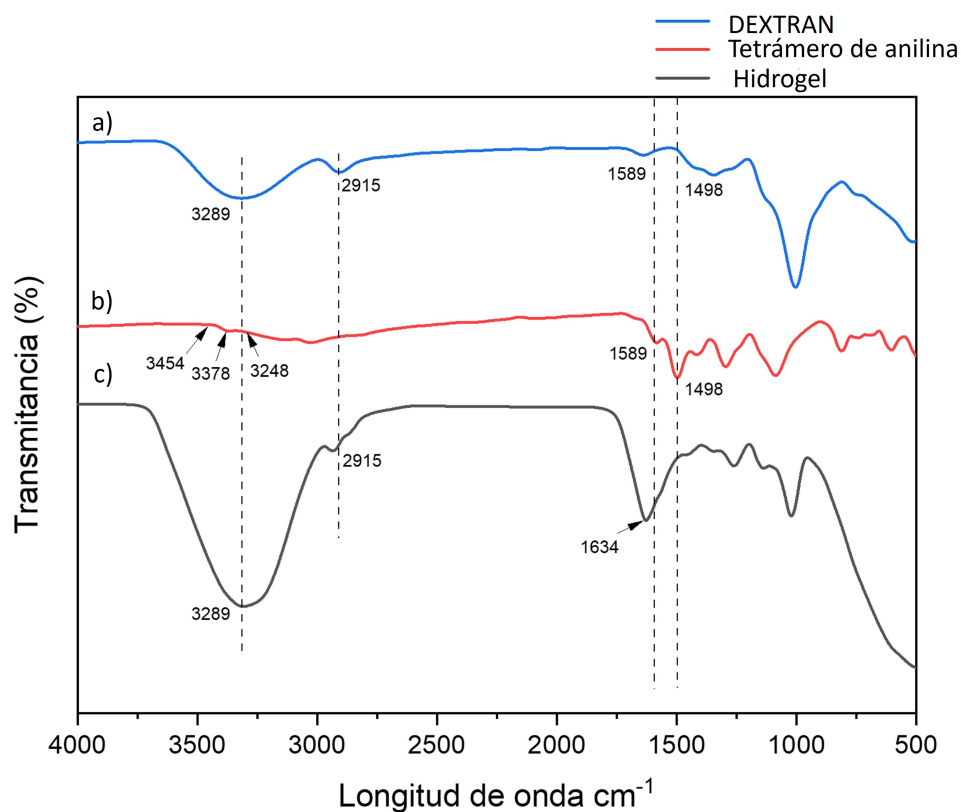


Figura 4.8: Espectro infrarrojo. a) DEXTRAN. b) Tetrámero de anilina. c) Hidrogel.

4.2 Protocolos de caracterización eléctrica

La capacidad de respuesta eléctrica en un sistema de hidrogel es resultado de la ionización de restos funcionales como $-OH$, $-NH_2$, $-CONH$, $-CONH_2$, $-COOH$ y $-HSO_3$ [48], es este caso, especialmente de los grupos $-NH_2$ del tetrámero.

En la tabla 4.2 se resumieron las pruebas más encontradas en la literatura para la caracteri-

zación eléctrica de un hidrogel.

Tabla 4.2: Principales pruebas y sus caracterizaciones eléctricas de los hidrogeles. Elaboración de la autora con base en [47], [49], [51], [53], [56].

Prueba	Equipo/montaje	Características del equipo/montaje	Características de la muestra
Conductividad [47], [51].	-Probador de medición de cuatro sondas.	-4 puntas de electrodos. -Generador de corriente. -Multímetro.	Muestra hinchada en agua destilada.
Electro-mecánica (Ángulo de flexión) [49], [56].	-Montaje manual. -Electros de platino o grafito. -Superficie marcada.	-Base con cuadrilla milimétrica. -Electrodos paralelos a 10mm. -Voltajes de 0.2V a 9V.	Muestra hinchada en PBS de 1 cm de largo.
Electro-activación [53].	-Unidad de electroforesis.	-Dos cables eléctricos de platino. -Marco móvil. -Placa de vidrio. -Electrodos a 10 cm. -Diferencia de potencial de 15 V. -Monitoreo con cámara.	Muestra de 0.4 cm x 0.5 cm sumergida en NaCl (0.1M)
Electroquímica [51].	-Voltimetría cíclica.	-Barrido triangular de potencial. -Electrodo de baja corrosión.	Muestra sumergida en PBS.

Para caracterizar el hidrogel eléctricamente se reportaron pruebas de conductividad, las cuales permitieron conocer qué tanta corriente es capaz de conducir el hidrogel. Estas fueron realizadas con un montaje de medición de 4 sondas, que actúan como electrodos. Dichas sondas se ubicaron en el centro de la muestra, la cual tiene una resistividad desconocida, y se aplicó una corriente en las puntas de los extremos para medir el voltaje en las puntas internas [47], [51].

También se hallaron pruebas electromecánicas que evaluaban la capacidad de un hidrogel de realizar movimientos mecánicos bajo la aplicación de una diferencia de potencial. Estas se ejecutaron a través de un montaje en una placa con cuadrilla milimétrica, y cada muestra hinchada con PBS tenía un largo de 1 cm. Además, los electrodos empleados (platino o grafito) fueron ubicados a 10 mm de distancia de forma paralela. Sumado a ello, las muestras y los electrodos fueron sujetos y fijados, y en cada prueba se aplicó una diferencia de potencial que va de los 0,2 V a los 9 V entre los electrodos [49], [56].

Por otro lado, se consiguió información sobre la prueba de electroactivación, la cual brinda información del comportamiento del hidrogel bajo una corriente eléctrica y en donde los cam-

bios físicos quedan registrados en imágenes. En los ejemplos que se hallaron de esta, se utilizó una unidad de electroforesis que constaba de dos cables eléctricos de platino montados en un marco móvil, y una placa de vidrio usada para ubicar las muestras. La distancia entre los dos electrodos era de 10 cm y la muestra tenía dimensiones de 0.4 cm x 0,5 cm. Adicionalmente, las muestras debían estar sumergidas en una solución de NaCl (0,1 M), mientras se aplicaba una diferencia de potencial de 15 V entre los electrodos. Igualmente, durante la electroactivación, la forma del hidrogel era monitoreada cada 30 segundos con una cámara ubicada sobre la unidad. Finalmente, las imágenes fueron procesadas para obtener la curvatura del hidrogel frente al tiempo [53].

Y, por último, se encontraron pruebas de voltametría cíclica que permite conocer la respuesta electroquímica del hidrogel. Esta es una técnica electroquímica en la que se aplica un determinado potencial eléctrico a un electrodo de trabajo, sumergido en una disolución que contiene una especie electroactiva, y se mide la intensidad de corriente que circula por este electrodo. Así mismo, para la prueba se aplican potenciales de 0 V a 1 V [51].

4.3 Protocolos de caracterización mecánica

Las propiedades mecánicas de los hidrogeles dependen principalmente de la composición y estructura de los hidrogeles. Pues, por ejemplo, estos poseen una resistencia mecánica débil en estado completamente hinchado debido al alto contenido de agua. Así, propiedades como la viscosidad, la resistencia a la tracción, el elástico y las propiedades reológicas se pueden ver afectadas por el grado de hinchamiento, la composición del comonomero, las condiciones de polimerización y la densidad de reticulación [46].

En ese sentido, las principales pruebas que se reportaron en la literatura para hacer una caracterización mecánica de un hidrogel fueron ensayos de tracción y compresión, viscoelasticidad, y módulo de almacenamiento y pérdida. Los primeros se realizaron con un MicroTester o una máquina de ensayo universal. Esta prueba facilitó información acerca del módulo de Young, el límite elástico y la resistencia máxima a la tracción [46]. Procedimentalmente, el MicroTester requirió de una velocidad de tracción/compresión de 2 mm/s, se empleó a temperatura ambiente, y el tamaño de la muestra sugerido por la norma ASTM D638-9924 fue escalado hasta un ancho de sección de calibre de 1 mm. También se necesitó de precisión para el hidrogel pequeño y flexible. Y, algo común de las diferentes fuentes es que, se aconseja hacer las pruebas en un ambiente controlado para no afectar las propiedades del hidrogel [47], [48], [49], [52], [57].

Por otra parte, los ensayos de viscoelasticidad brindan información sobre las propiedades viscosas y elásticas del hidrogel, y posibilitan conocer su velocidad de deformación. En la literatura consultada, en esta se hizo uso de un reómetro de placas paralelas. El ensayo se realizó a una compresión y cizallamiento constante, y en frecuencias de 0,1 rad/s a 100 rad/s. En adición, las muestras estaban hinchadas en agua destilada y tenían medidas de aproximadamente 0,5 cm [53], [58], [59].

Y, por último, están los ensayos para determinar el módulo de almacenamiento o energía almacenada por el material en un ciclo de deformación [60], y el módulo de pérdida o energía

disipada por el material en un ciclo de deformación [60]. Este ensayo también usó del reómetro de placas paralelas con una separación de 20 mm, y se hizo a 25 °C con una frecuencia de 1 a 10 rad/s con un cizallamiento constante. Además, las muestras debían estar hinchadas en agua destilada y tener medidas aproximadamente de 0,5 cm [51], [59].

Tabla 4.3: Principales pruebas y caracterizaciones mecánicas de los hidrogeles. Elaboración de la autora con base en [47], [48], [49], [51], [52],[53], [57], [58], [59].

Prueba	Equipo/montaje	Características del equipo/montaje	Características de la muestra
Tracción y compresión [47], [48], [49], [52], [57].	MicroTester	-Velocidad (2 mm/min). -Temperatura ambiente 20 mm entre placas. -Celda de 10N	Según la norma ASTM D 638-9924.
Viscoelasticidad [53], [58], [59].	Reómetro de placas paralelas.	-Compresión constante. -Fuerza de 1 N -Medidas de cizallamiento constante del 0,5%. Frecuencia de 0,1 a 100 rad/s	Muestras hinchadas de 0.5 cm.
Módulo de almacenamiento y módulo de pérdida. [51], [59]	Reómetro.	Placas paralelas (20mm) a 25°C. Frecuencia de 1 a 10 rad/s. -Cizallamiento constante.	Muestras hinchadas de 0.5 cm

Capítulo 5

CONCLUSIONES

La síntesis del tetrámero de anilina, mediante la reacción de los grupos $-NH_2$ de la N-fenil-p-fenilendiamina, fue llevada a cabo con éxito. Se obtuvo un porcentaje de rendimiento del 84.32 %, con lo que se dedujo que el proceso de síntesis fue eficiente. Así mismo, el tetrámero presentó bandas en el espectro visible de 320 nm y 600 nm, y picos significativos de 3378 cm^{-1} , 3454 cm^{-1} y 3248 cm^{-1} en el espectro infrarrojo, valores que fueron atribuidos a la presencia de grupos amino, por lo que se asumió que efectivamente hubo una formación del tetrámero de anilina.

Adicionalmente, la formación del hidrogel fue confirmada por su espectro infrarrojo, en el que se evidenció una banda en 1634 cm^{-1} , resultado debido a que el grupo amina del tetrámero reaccionó con el grupo isocianato de HDI, y a las interacciones entre el grupo isocianato del HDI y el de hidroxilo del dextran. Sumado a ello, esta fase presentó una estabilidad térmica adecuada para aplicaciones de liberación controlada de fármacos, pues a temperaturas menores de $60\text{ }^\circ\text{C}$ no se observaron cambios significativos en el hidrogel. De igual forma, se observó una relación peso-hinchamiento mayor al 26 %; sin embargo, no se pudo determinar el estado de equilibrio a causa de que las pruebas solo se realizaron durante seis horas.

En lo que concierne a la prueba de conductividad realizada, por medio de ella se encontraron conductividades de $0.0023\left(\frac{S}{m}\right)$, $0.00275\left(\frac{S}{m}\right)$ y $0.0036\left(\frac{S}{m}\right)$ para hidrogeles de 5 %, 10 % y 15 % de tetrámero de anilina, respectivamente. Por lo que se puede concluir que hay una relación directamente proporcional entre la cantidad de tetrámero de anilina y la conductividad del hidrogel. Con todo, es posible inferir que los tetrámeros de anilina presentan buenas propiedades para la formación de hidrogeles electroresponsivos con potencial para diferentes aplicaciones biomédicas, incluyendo la liberación controlada de fármacos.

Desde otro ángulo, en la literatura se hallaron diferentes pruebas mecánicas y eléctricas que dan información sobre propiedades importantes del hidrogel, tales como el módulo de Young, el límite elástico, la resistencia máxima a la tracción, la conductividad, y las propiedades viscoelásticas, electromecánicas y electroquímicas. Además, las fuentes investigadas mostraron que, estas propiedades se pueden ver afectadas por la concentración del tetrámero, la relación de reticulante, la temperatura de polimerización y medición, el grado de hinchamiento en el momento de la medición, y la técnica de medición. Por lo tanto, es fundamental mantener controladas las condiciones tanto para la síntesis, como para el desarrollo de las pruebas.

En definitiva, es primordial realizar estudios más profundos sobre el hidrogel electroresponsivo. En especial, una caracterización mas detallada de las propiedades eléctricas y mecánicas que se presentan en la literatura, las cuales fueron planteadas en los debidos protocolos de caracterización.

Capítulo 6

RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS

A corto plazo se propone realizar el proceso de síntesis del hidrogel con agitador magnético para conseguir una estructura mas uniforme del hidrogel. También, se sugiere hacer la síntesis del hidrogel variando la cantidad de tetrámero de anilina (0 %, 5 %, 10 % y 15 %) en el momento de ejecutar las pruebas de estabilidad térmica e hinchamiento. De manera que, se logre evaluar una posible relación con respecto a la cantidad del tetrámero de anilina. Así mismo, se plantea la ejecución de estabilidad térmica con ayuda de cámaras de temperatura, lo cual posibilitaría la volaración del comportamiento del hidrogel a medida la temperatura aumenta.

A mediano plazo, se esperan realizar pruebas de liberación en un sistema on-off vinculado al proyecto marco '*Desarrollo de los componentes de un sistema de liberación controlada de medicamentos basado en un hidrogel electroresponsivo integrado por puntos de carbono funcionalizados con curcumina*'. Además, se sugiere continuar con la caracterización mecánica del hidrogel a través de pruebas de la viscosidad, la compresión-tracción y el módulo de elasticidad. Del mismo modo, se propone desarrollar una caracterización eléctrica completa del hidrogel por medio de pruebas de electro activación, electromecánicas y, singularmente, una de voltametría cíclica. Es importante finalizar con toda la caracterización del hidrogel para poder determinar si la composición propuesta es la óptima.

A largo plazo, se espera evaluar la actividad citotóxica del hidrogel, en líneas celulares (MCF7, BT474 y MDA-MB468) de cáncer de seno y en una línea de fibroblastos normal (3T3) y poder determinar su eficiencia como transporte de puntos de carbono funcionalizados con curcumina. También se debería evaluar la posibilidad de estudiar la encapsulación de medicamentos contra el cáncer, como lo es la doxorubicina.

Bibliografía

- [1] V. P. Blanque, «Sistemas de liberación controlada de medicamentos. Aplicaciones biomédicas.,» inf. téc., 2016.
- [2] A.-E. G. Ayala, «Manipulación de especialidades farmacéuticas | Farmacia Profesional,» *Elsevier*, vol. 21, 2007.
- [3] D. Bhowmik, H. Gopinath, B. Pragati Kumar, S. Duraivel y K. P. Sampath Kumar, «Controlled Release Drug Delivery Systems,» *The pharma innovation*, vol. 1, n.º 10, 2012, ISSN: 2277-7695.
- [4] K. E. Uhrich, S. M. Cannizzaro, R. S. Langer y K. M. Shakesheff, «Polymeric Systems for Controlled Drug Release,» *Chemical Reviews*, 1999. DOI: 10.1021/cr940351u.
- [5] V. Sáez, E. Hernández, L. Sanz Angulo, O. Públicas Beurco y B. España, «Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros,» *Revista Iberoamericana de Polímeros*, vol. 5, 2004.
- [6] S. Ramakrishna, J. Mayer, E. Wintermantel y K. W. Leong, «Biomedical applications of polymer-composite materials: a review,» *Composites Science and Technology*, vol. 61, n.º 9, págs. 1189-1224, jul. de 2001, ISSN: 0266-3538. DOI: 10.1016/S0266-3538(00)00241-4.
- [7] J. Escobar, D. García, D. Zaldivar e I. Katime, «Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos,» *Revista Iberoamericana Polímeros*, vol. 3, 2002.
- [8] F. Ullah, M. B. H. Othman, F. Javed, Z. Ahmad y H. M. Akil, «Classification, processing and application of hydrogels: A review,» en *Materials Science and Engineering: C*, elsevier, vol. 57, Elsevier Ltd, dic. de 2015, págs. 414-433. DOI: 10.1016/j.msec.2015.07.053.
- [9] D. Qureshi, S. K. Nayak, S. Maji, A. Anis, D. Kim y K. Pal, «Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications,» *European Polymer Journal*, vol. 120, pág. 109220, nov. de 2019, ISSN: 00143057. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2019.109220.
- [10] S. Indermun, Y. E. Choonara, P. Kumar et al., «An interfacially plasticized electro-responsive hydrogel for transdermal electro-activated and modulated (TEAM) drug delivery,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 462, n.º 1-2, págs. 52-65, feb. de 2014, ISSN: 18733476. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.11.014.
- [11] S. Murdan, «Electro-responsive drug delivery from hydrogels,» *Journal of Controlled Release*, vol. 92, n.º 1-2, págs. 1-17, sep. de 2003, ISSN: 01683659. DOI: 10.1016/S0168-3659(03)00303-1.

- [12] H. Priya James, R. John, A. Alex y K. Anoop, «Smart polymers for the controlled delivery of drugs – a concise overview,» *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 4, n.º 2, págs. 120-127, abr. de 2014, ISSN: 22113835. DOI: 10.1016/j.apsb.2014.02.005.
- [13] K. Adesanya, E. Vanderleyden, A. Embrechts, P. Glazer, E. Mendes y P. Dubruel, «Properties of electrically responsive hydrogels as a potential dynamic tool for biomedical applications,» *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 131, n.º 23, n/a-n/a, dic. de 2014, ISSN: 0021-8995. DOI: 10.1002/app.41195.
- [14] D. Liu, F. Yang, F. Xiong y N. Gu, «The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential,» *Theranostics*, vol. 6, n.º 9, pág. 1306, 2016, ISSN: 18387640. DOI: 10.7150/THNO.14858.
- [15] F. Bassyouni, N. ElHalwany, M. Abdel Rehim y M. Neyfeh, «Advances and new technologies applied in controlled drug delivery system,» *Research on Chemical Intermediates 2013 41:4*, vol. 41, n.º 4, págs. 2165-2200, ago. de 2013, ISSN: 1568-5675. DOI: 10.1007/S11164-013-1338-2.
- [16] K. K. Jain, «An Overview of Drug Delivery Systems,» *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, vol. 2059, págs. 1-54, 2020, ISSN: 1940-6029. DOI: 10.1007/978-1-4939-9798-5_1.
- [17] M. V. Ramirez Rigo, «Los sistemas de liberación modificada de fármacos | Boletín del Conicet - Bahía Blanca,» *Consejo Nacional de investigaciones científicas y técnicas*, vol. 1, 2010.
- [18] A. S. Mandal, N. Biswas, K. M. Karim et al., «Drug delivery system based on chronobiology—A review,» *Journal of Controlled Release*, vol. 147, n.º 3, págs. 314-325, nov. de 2010, ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2010.07.122.
- [19] H. Wen, H. Jung y X. Li, «Drug Delivery Approaches in Addressing Clinical Pharmacology-Related Issues: Opportunities and Challenges,» *The AAPS Journal 2015 17:6*, vol. 17, n.º 6, págs. 1327-1340, ago. de 2015, ISSN: 1550-7416. DOI: 10.1208/S12248-015-9814-9.
- [20] S. L. G. Vásquez, I. A. C. Mora, L. d. L. Ríos y M. Chávez, «Formas farmacéuticas y su administración ¿cuales no deben partirse o triturarse?» *Revista Salud Pública y Nutrición*, vol. 7, n.º 2, 2006.
- [21] I. M. Montaner y J. E. López, «formas farmacéuticas de liberación modificada y Eesteroisómeros,» *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*, vol. 13, 2005.
- [22] K. Park, «Controlled drug delivery systems: Past forward and future back,» *Journal of Controlled Release*, vol. 190, págs. 3-8, sep. de 2014, ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2014.03.054.
- [23] A. S. Hoffman, «The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems,» *Journal of Controlled Release*, vol. 132, n.º 3, págs. 153-163, dic. de 2008, ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2008.08.012.
- [24] N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung y H. Ichikawa, «Hydrogels in pharmaceutical formulations,» *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 50, n.º 1, págs. 27-46, jul. de 2000, ISSN: 0939-6411. DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00090-4.

- [25] J. Kopeček y J. Yang, «Hydrogels as smart biomaterials,» *Polymer International*, vol. 56, n.º 9, págs. 1078-1098, sep. de 2007, ISSN: 1097-0126. DOI: 10.1002/PI.2253.
- [26] R. V. Ulijn, N. Bibi, V. Jayawarna et al., «Bioresponsive hydrogels,» *Materials Today*, vol. 10, n.º 4, págs. 40-48, abr. de 2007, ISSN: 1369-7021. DOI: 10.1016/S1369-7021(07)70049-4.
- [27] A. S. Hoffman, «Hydrogels for biomedical applications,» *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, n.º SUPPL. Págs. 18-23, dic. de 2012, ISSN: 0169-409X. DOI: 10.1016/J.ADDR.2012.09.010.
- [28] H. Omidian y K. Park, «Swelling agents and devices in oral drug delivery,» *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 18, n.º 2, págs. 83-93, ene. de 2008, ISSN: 1773-2247. DOI: 10.1016/S1773-2247(08)50016-5.
- [29] Q. Chai, Y. Jiao y X. Yu, «Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanisms behind Them,» *Gels 2017, Vol. 3, Page 6*, vol. 3, n.º 1, pág. 6, ene. de 2017. DOI: 10.3390/GELS3010006.
- [30] H. Omidian y K. Park, «Introduction to Hydrogels,» *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*, págs. 1-16, 2010. DOI: 10.1007/978-1-4419-5919-5_1.
- [31] N. Bouklas y R. Huang, «Swelling kinetics of polymer gels: comparison of linear and nonlinear theories,» *Soft Matter*, vol. 8, n.º 31, págs. 8194-8203, jul. de 2012, ISSN: 1744-6848. DOI: 10.1039/C2SM25467K.
- [32] K. S. De, N. R. Aluru, B. Johnson, W. C. Crone, D. J. Beebe y J. Moore, «Equilibrium swelling and kinetics of pH-responsive hydrogels: Models, experiments, and simulations,» *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 11, n.º 5, págs. 544-555, oct. de 2002. DOI: 10.1109/JMEMS.2002.803281.
- [33] J. Li y D. J. Mooney, «Designing hydrogels for controlled drug delivery,» *Nature Reviews Materials 2016 1:12*, vol. 1, n.º 12, págs. 1-17, oct. de 2016, ISSN: 2058-8437. DOI: 10.1038/natrevmats.2016.71.
- [34] S. Ganguly, P. Das y N. C. Das, «Characterization tools and techniques of hydrogels,» *Hydrogels Based on Natural Polymers*, págs. 481-517, ene. de 2020. DOI: 10.1016/B978-0-12-816421-1.00016-1.
- [35] J. M. Zuidema, C. J. Rivet, R. J. Gilbert y F. A. Morrison, «A protocol for rheological characterization of hydrogels for tissue engineering strategies,» *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, vol. 102, n.º 5, págs. 1063-1073, jul. de 2014, ISSN: 1552-4981. DOI: 10.1002/JBM.B.33088.
- [36] M. Ebara, Y. Kotsuchibashi, K. Uto et al., «Smart Hydrogels,» en *Smart biomaterials*, Springer, Tokyo, 2014, págs. 9-65. DOI: 10.1007/978-4-431-54400-5_2.
- [37] K. JM y P. NA, «Multi-responsive hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications,» *Regenerative biomaterials*, vol. 1, n.º 1, págs. 57-65, nov. de 2014, ISSN: 2056-3418. DOI: 10.1093/RB/RBU006.
- [38] B. S. Kaith, A. Singh, A. K. Sharma y D. Sud, «Hydrogels: Synthesis, Classification, Properties and Potential Applications—A Brief Review,» *Journal of Polymers and the Environment 2021*, págs. 1-15, mayo de 2021, ISSN: 1572-8919. DOI: 10.1007/S10924-021-02184-5.

- [39] H. L. Lim, Yongsung Hwang, Mrityunjoy Kar y Shyni Varghese, «Smart hydrogels as functional biomimetic systems,» *Biomaterials Science*, vol. 2, n.º 5, págs. 603-618, abr. de 2014. DOI: 10.1039/C3BM60288E.
- [40] S. Murdan, «Electro-responsive drug delivery from hydrogels,» *Journal of Controlled Release*, vol. 92, n.º 1-2, págs. 1-17, sep. de 2003, ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/S0168-3659(03)00303-1.
- [41] H. Priya James, R. John, A. Alex y K. Anoop, «Smart polymers for the controlled delivery of drugs – a concise overview,» *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 4, n.º 2, págs. 120-127, abr. de 2014, ISSN: 2211-3835. DOI: 10.1016/J.APSB.2014.02.005.
- [42] Y. Qiu y K. Park, «Environment-sensitive hydrogels for drug delivery,» *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 53, n.º 3, págs. 321-339, dic. de 2001, ISSN: 0169-409X. DOI: 10.1016/S0169-409X(01)00203-4.
- [43] Karen Lizeth Rojas Suárez, «Encapsulación de puntos de carbono en un hidrogel basado en alginato: Prueba de concepto de liberación controlada de fármEncapsulación de puntos de carbono en un hidrogel basado en alginato: Prueba de concepto de liberación controlada de fármacos,» Tesis doct., universidad del Rosario escuela colombiana de ingeniería Julio Garavito, Bogotá, 2021.
- [44] B. Guo, A. Finne-Wistrand y A. C. Albertsson, «Facile Synthesis of Degradable and Electrically Conductive Polysaccharide Hydrogels,» *Biomacromolecules*, vol. 12, n.º 7, págs. 2601-2609, jul. de 2011, ISSN: 15257797. DOI: 10.1021/BM200389T.
- [45] M. A. Haq, Y. Su y D. Wang, «Mechanical properties of PNIPAM based hydrogels: A review,» *Materials Science and Engineering: C*, vol. 70, págs. 842-855, ene. de 2017, ISSN: 0928-4931. DOI: 10.1016/J.MSEC.2016.09.081.
- [46] N. Sood, A. Bhardwaj, S. Mehta y A. Mehta, «Stimuli-responsive hydrogels in drug delivery and tissue engineering,» *Drug Delivery*, vol. 23, n.º 3, págs. 758-780, mar. de 2014. DOI: 10.3109/10717544.2014.940091.
- [47] Z. Ying, Q. Wang, J. Xie, B. Li, X. Lin y S. Hui, «Novel electrically-conductive electro-responsive hydrogels for smart actuators with a carbon-nanotube-enriched three-dimensional conductive network and a physical-phase-type three-dimensional interpenetrating network,» *Journal of Materials Chemistry C*, vol. 8, n.º 12, págs. 4192-4205, mar. de 2020, ISSN: 2050-7534. DOI: 10.1039/C9TC04428K.
- [48] M. di Luca, O. Vittorio, G. Cirillo et al., «Electro-responsive graphene oxide hydrogels for skin bandages: The outcome of gelatin and trypsin immobilization,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 546, n.º 1-2, págs. 50-60, jul. de 2018, ISSN: 0378-5173. DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2018.05.027.
- [49] L. Peng, Y. Liu, J. Huang, J. Li, J. Gong y J. Ma, «Microfluidic fabrication of highly stretchable and fast electro-responsive graphene oxide/polyacrylamide/alginate hydrogel fibers,» *European Polymer Journal*, vol. 103, págs. 335-341, jun. de 2018. DOI: 10.1016/J.EURPOLYMJ.2018.04.019.
- [50] L. Cacopardo, N. Guazzelli, R. Nossa, G. Mattei y A. Ahluwalia, «Engineering hydrogel viscoelasticity,» *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 89, págs. 162-167, ene. de 2019, ISSN: 1751-6161. DOI: 10.1016/J.JMBBM.2018.09.031.

- [51] Q. J, L. Y, S. M, G. B, G. Y e Y. Z, «Biocompatible conductive hydrogels based on dextran and aniline trimer as electro-responsive drug delivery system for localized drug release,» *International journal of biological macromolecules*, vol. 140, págs. 255-264, nov. de 2019, ISSN: 1879-0003. DOI: 10.1016/J.IJBIOMAC.2019.08.120.
- [52] M. S. U. N, A. P. Deshpande y C. Lakshmana Rao, «Electro-mechanical properties of hydrogel composites with micro- and nano-cellulose fillers,» *SMaS*, vol. 24, n.º 9, pág. 095 013, sep. de 2015, ISSN: 0964-1726. DOI: 10.1088/0964-1726/24/9/095013.
- [53] K. Adesanya, E. Vanderleyden, A. Embrechts, P. Glazer, E. Mendes y P. Dubruel, «Properties of electrically responsive hydrogels as a potential dynamic tool for biomedical applications,» *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 131, n.º 23, n/a-n/a, dic. de 2014, ISSN: 1097-4628. DOI: 10.1002/APP.41195.
- [54] Y. Wei, C. Yang y T. Ding, «A one-step method to synthesize N,N-bis(4-aminophenyl)-1,4-quinonenediimine and its derivatives,» *Tetrahedron Letters*, vol. 37, n.º 6, págs. 731-734, feb. de 1996, ISSN: 0040-4039. DOI: 10.1016/0040-4039(95)02300-3.
- [55] E. Díaz-Montes, P. Lukova y G. Pierre, «Dextran: Sources, Structures, and Properties,» *Polysaccharides 2021, Vol. 2, Pages 554-565*, vol. 2, n.º 3, págs. 554-565, jul. de 2021. DOI: 10.3390/POLYSACCHARIDES2030033.
- [56] L. Migliorini, T. Santaniello, Y. Yan, C. Lenardi y P. Milani, «Low-voltage electrically driven homeostatic hydrogel-based actuators for underwater soft robotics,» *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 228, págs. 758-766, jun. de 2016, ISSN: 0925-4005. DOI: 10.1016/J.SNB.2016.01.110.
- [57] B. Johnson, J. M. Bauer, D. J. Niedermaier, W. C. Crone y D. J. Beebe, «Experimental techniques for mechanical characterization of hydrogels at the microscale,» *Experimental Mechanics 2004 44:1*, vol. 44, n.º 1, págs. 21-28, 2004, ISSN: 1741-2765. DOI: 10.1007/BF02427971.
- [58] J. Chen, L. X. Gao, X. Han et al., «Preparation and electro-response of chitosan-g-poly (acrylic acid) hydrogel elastomers with interpenetrating network,» *Materials Chemistry and Physics*, vol. 169, págs. 105-112, feb. de 2016, ISSN: 0254-0584. DOI: 10.1016/J.MATCHEMPHYS.2015.11.036.
- [59] K. Rotjanasuworapong, N. Thummarungsan, W. Lerdwittjarud y A. Sirivat, «Facile formation of agarose hydrogel and electromechanical responses as electro-responsive hydrogel materials in actuator applications,» *Carbohydrate Polymers*, vol. 247, pág. 116 709, nov. de 2020, ISSN: 0144-8617. DOI: 10.1016/J.CARBPOL.2020.116709.
- [60] P. Talens Oliag, «Caracterización del comportamiento viscoelástico de un alimento mediante un ensayo oscilatorio,» *Universidad politécnica de valencia*,