



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

EVALUACIÓN DE LA SÍNTESIS DE HIDROGELES A PARTIR DE ACRILAMIDA  
Y ÁCIDO ACRÍLICO, CARGADOS CON VANCOMICINA Y SU POTENCIAL  
USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEL PIE DIABÉTICO.

ROSANNY MARINA RAMÍREZ RIVAS

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA

CUMANÁ, 2018



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

EVALUACIÓN DE LA SÍNTESIS DE HIDROGELES A PARTIR DE ACRILAMIDA  
Y ÁCIDO ACRÍLICO, CARGADOS CON VANCOMICINA Y SU POTENCIAL  
USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEL PIE DIABÉTICO.  
(Modalidad: Tesis de grado)

ROSANNY MARINA RAMÍREZ RIVAS

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA

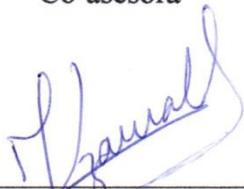
CUMANÁ, 2018

EVALUACIÓN DE LA SÍNTESIS DE HIDROGELES A PARTIR DE ACRILAMIDA  
Y ÁCIDO ACRÍLICO, CARGADOS CON VANCOMICINA Y SU POTENCIAL USO  
EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEL PIE DIABÉTICO.

APROBADO POR:

  
Dra. Blanca Rojas de Gáscue  
Asesora

  
Dra. Shailili Moreno  
Co-asesora

  
Jesús Lezama  
Jurado principal

  
Arnaldo Ramirez  
Jurado principal

## ÍNDICE

|  | Pág. |
|--|------|
| DEDICATORIA .....  | I    |
| AGRADECIMIENTOS .....  | II   |
| LISTA DE TABLAS .....  | III  |
| LISTA DE FIGURAS.....  | IV   |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....   | VI   |
| RESUMEN .....  | VII  |
| INTRODUCCIÓN .....   | 1    |
| Polímeros .....  | 1    |
| Hidrogeles (HG) .....  | 2    |
| Propiedades absorbentes de los geles .....                             | 4    |
| Hidrogeles para aplicaciones biomédicas .....                          | 5    |
| Vancomicina .....  | 10   |
| METODOLOGÍA .....  | 13   |
| Reactivos.....   | 13   |
| Síntesis de los hidrogeles .....                                       | 13   |
| Carga del antibiótico en los hidrogeles.....                           | 14   |
| Caracterización de los hidrogeles .....                                | 15   |
| Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR) ..... | 15   |
| Calorimetría diferencial de barrido (DSC) .....                        | 15   |
| Cinética de hinchamiento.....  | 15   |
| Actividad antibacteriana .....   | 16   |
| Esterilización de los xerogeles.....                                   | 16   |
| Medición de la actividad antibacteriana .....                          | 17   |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....   | 18   |
| Caracterización de los hidrogeles .....                                | 18   |
| Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier.....             | 18   |
| Hidrogeles .....   | 18   |
| Sistemas polímero-vancomicina .....                                    | 27   |
| Calorimetría diferencial de barrido.....                               | 31   |
| CINÉTICA DE HINCHAMIENTO .....   | 36   |
| Hidratación de los hidrogeles en agua .....                            | 36   |
| Parámetros cinéticos de los polímeros en agua .....                    | 41   |
| Hidratación de los hidrogeles en solución de vancomicina.....          | 43   |
| Parámetros cinéticos de los hidrogeles en vancomicina.....             | 48   |
| ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.....  | 49   |
| CONCLUSIONES .....   | 53   |
| RECOMENDACIONES.....   | 55   |
| BIBLIOGRAFÍA .....   | 56   |
| APÉNDICE A.....  | 60   |
| ANEXO I.....   | 68   |
| HOJAS DE METADATOS .....   | 69   |

## DEDICATORIA

*A.*

Jehová Dios, porque por él tenemos vida, nos movemos y existimos.

Mis padres, Amado Ramírez y Esther Rivas, por su educación y amor. Fueron sin duda la inspiración y la motivación para llegar a superar cada obstáculo hasta conquistar esta meta y las que vendrán en el camino.

Mis hermanos, Amanda Ramírez y Amado Ramírez por ser ejemplos de que perseverando se alcanza.

Abuelas, Ezequiela y Roselia, tíos y primos, porque siempre me animaron a seguir a pesar de momentos de altibajos.

Mis compañeros, porque vivimos el día a día durante la carrera, pasando por malos y buenos momentos y siempre estuvieron dispuestos a ayudar. En especial a Emilys Torres y Dionisio Mayorga, amigos siempre presentes durante todos estos años.

Mis amigos, Anais, Obed, H. David, Isacat y Delvalle, con quienes pase buenos momentos en la universidad. También a Gleidismar, Niczabeth e Isabelina que siempre estuvieron pendientes de este trabajo, y me animaron a continuar, y por último pero no menos importante a Henry Josué, porque me diste una mano, palabras de ánimo y alguien en quien apoyarme y con quien compartir las adversidades y alegrías de la vida.

A todos ellos, y a los que no aparecen pero sin duda merecen,

*Mis Gracias!!*

## AGRADECIMIENTOS

*A*

La Universidad de Oriente y al Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas (IIBCA-UDO) por facilitarme las instalaciones y equipos para la realización de este trabajo.

El Departamento de Bioanálisis, de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, por las instalaciones para la realización de las pruebas biológicas.

La Prof. Blanca Rojas de Gáscue, me gustaría agradecerle en primer lugar por brindarme la oportunidad de aprender, su confianza, asesoría, conocimiento y apoyo, gracias a lo cual fue posible la realización de este trabajo.

La Prof. Shailili Moreno por su orientación, cariñosos consejos, paciencia y amistad. Sin duda ha hecho posible la realización de esta tesis, estando a mano para orientarme y alentarme en todo momento con su perseverancia y optimismo.

La Dra. Katherine Aray del Hospital Universitario Antonio Patricio Alcalá (HUAPA), por su asesoría y valiosas sugerencias en el área médica.

Los profs. Arnaldo Ramírez, Rita Tenia e Ivanovis Da´Silva por su gran colaboración en la realización de este trabajo. Así como también a María Gabriela de Souza y José Luis Prin, por su orientación y colaboración.

Prof. Jesús Lezama y Lcdos. Luis Amaiz y Juan Jiménez, por su disposición a colaborar.

La Lcda. Greicyskellys Rincones y las chicas del lab. de bacteriología Daniela, Prisbelis y Danielis, por brindarme el espacio y la asesoría en los análisis de la actividad biológica.

Todos los que de alguna manera colaboraron en la culminación de esta tesis.

## LISTA DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1. Proporciones en masa de los monómeros AAm y AAc utilizados para la síntesis.....                      | 14 |
| Tabla 2. Principales bandas de absorción del espectro FTIR-ATR de la PAAm. ....                                | 19 |
| Tabla 3. Principales bandas de absorción del espectro FTIR-KBr del PAAc. ....                                  | 21 |
| Tabla 4. Bandas de los grupos carbonilos de los hidrogeles sintetizados.....                                   | 23 |
| Tabla 5. Bandas del espectro FT-IR de clorhidrato de vancomicina. ....   | 27 |
| Tabla 6. Transiciones térmicas obtenidas para los hidrogeles por DSC.....                                      | 35 |
| Tabla 7. Porcentaje de hidratación y contenido de agua a los 5760 minutos. ....                                | 36 |
| Tabla 8. Constantes cinéticas en agua obtenidas a partir de la ecuación de Schott.....                         | 42 |
| Tabla 9. Porcentaje de hidratación y contenido de solución a los 2880 minutos. ....                            | 44 |
| Tabla 10. Masas y diámetros de los xerogeles e hidrogeles cargados con vancomicina. 46                         |    |
| Tabla 11. Constantes cinéticas en la solución de vancomicina obtenidas a partir de la ecuación de Schott. .... | 49 |
| Tabla 12. Diámetro de los halos de inhibición en la prueba de la actividad antibacteriana. ....                | 52 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Estructura de los monómeros: a) acrilamida y b) ácido acrílico. ....  | 3  |
| Figura 2. Perfil de liberación de cefalexina de las muestras con diferentes porcentajes de entrecruzante. (Agüero <i>et al.</i> , 2000). .... | 7  |
| Figura 3. Curva de liberación de ciclosporina A (CyA) desde un hidrogel <i>p</i> -HEMA de 200 $\mu\text{m}$ de espesor. ....                  | 8  |
| Figura 4. Estructura del clorhidrato de vancomicina.....  | 11 |
| Figura 5. Estructura de los reactivos usados en la síntesis de los hidrogeles. ....   | 13 |
| Figura 6. Esquema del montaje para la síntesis de los hidrogeles.....   | 14 |
| Figura 7. Esquema del ensayo para la actividad antibacteriana. ....   | 17 |
| Figura 8. Espectro FT-IR de la poli(acrilamida) sintetizada vía radicales libres. ....  | 18 |
| Figura 9. Espectro FT-IR del poli(ácido acrílico).....  | 20 |
| Figura 10. Comparación de los espectros FT-IR por KBr de los hidrogeles. ....   | 22 |
| Figura 11. Comparación de los rangos de absorción de los grupos carbonilos de los hidrogeles.....   | 23 |
| Figura 12. Representación de la estructura del hidrogel de PAAm. ....   | 24 |
| Figura 13. Representación de la estructura del copolímero P(AAm-co-AAc) 60/40. ....   | 24 |
| Figura 14. Estructura del clorhidrato de vancomicina con identificación de glucosa y aminoácidos. ....  | 25 |
| Figura 15. Espectro FT-IR del clorhidrato de vancomicina. ....  | 26 |
| Figura 16. Espectros FT-IR de la vancomicina, PAAm-van y PAAm. ....   | 28 |
| Figura 17. Acercamiento de los espectros de la vancomicina, PAAm y PAAm-van. ....   | 29 |
| Figura 18. Interacción de hidrógeno propuesta para el sistema PAAm-van ..... 29   | 29 |
| Figura 19. Espectros FT-IR de la vancomicina, P(AAm-co-AAc) 60/40 y 60/40-van. ..   | 30 |
| Figura 20. Interacciones de hidrógeno propuesta para el sistema 60/40-van. ....   | 30 |
| Figura 21. Barrido del hidrogel de PAAm.....  | 31 |
| Figura 22. Representación de la heterogeneidad en la densidad de entrecruzamiento en el gel de PAAm y asignación propuesta de las Tg. ....    | 32 |
| Figura 23. Comparación de los barridos de calentamiento de los xerogeles PAAm-van y PAAm. ....  | 33 |
| Figura 24. Transiciones térmicas de los hidrogeles de PAAm-van.....   | 33 |
| Figura 25. Barrido del copolímero P(AAm-co-AAc) 60/40.....  | 34 |
| Figura 26. Interacciones de hidrógeno entre los grupos amidas del copolímero.....   | 34 |
| Figura 27. Barrido del copolímero cargado 60/40-van.....  | 35 |
| Figura 28. Hidrogeles después del barrido. ....   | 36 |
| Figura 29. Isotherma de absorción a 28 °C de agua desionizada de las matrices de poli(acrilamida) y poli(ácido acrílico). ....                | 37 |
| Figura 30. Representación de las interacciones de hidrógeno intramoleculares del PAAc (Caló, 2016). ....                                      | 38 |
| Figura 31. Isothermas de absorción en agua a 28 °C de los copolímeros P(AAm-co-AAc) 90/10 y 60/40.....  | 39 |
| Figura 32. Diámetros de los hidrogeles a 5 días de contacto con el agua. ....   | 40 |
| Figura 33. Diámetro de los copolímeros a los 90 días.....   | 40 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 34. Tratamiento de Schott para los hidrogeles de PAAm y PAAc.....  | 41 |
| Figura 35. Tratamiento de Schott para los copolímeros. ....   | 42 |
| Figura 36. Comparación de los porcentajes de hinchamiento en agua y en solución de vancomicina a 2880 minutos para PAAm y P(AAm-co-AAc) 60/40. .... | 44 |
| Figura 37. Isotermas de absorción de los hidrogeles a 28 °C en la solución de antibiótico. ....   | 45 |
| Figura 38. Diámetros alcanzados por los hidrogeles en agua (izquierda) y vancomicina (derecha). ....  | 46 |
| Figura 39. Representación de la interacción entre los grupos funcionales de la poli(acrilamida) y el poli(ácido acrílico). ....                     | 47 |
| Figura 40. Comportamiento de las redes poliméricas en distintos pH. ....  | 48 |
| Figura 41. Tratamiento de Schott para los hidrogeles de PAAm y P(AAm-co-AAc) 60/40 en solución de vancomicina. ....                                 | 48 |
| Figura 42. Efecto bactericida de los hidrogeles PAAm y P(AAm-co-AAc) 60/40 ) contra <i>S. aureus</i> .....  | 50 |
| Figura 43. Efecto bactericida contra <i>S. aureus</i> de los hidrogeles a los 7 días. ....  | 51 |
| Figura 44. Efecto bactericida de los hidrogeles el día 8 contra <i>S. aureus</i> . ....   | 51 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

HG: Hidrogeles  
PAAm: poli(acrilamida)  
AAc: ácido acrílico  
PAAc: poli(ácido acrílico)  
NPAg: Nanopartículas de plata  
PVA: poli(vinil alcohol)  
*p*-HEMA: poli(metacrilato de hidroxietilo)  
G+: Gram-positivas  
AgSD: sulfadiazina de plata  
FT-IR: Espectroscopia infrarroja con Transformada de Fourier, por sus siglas en inglés  
AAm: acrilamida  
*N*'*N*-MBAAm: *N*'*N*-metilen-bis-acrilamida  
PSA: persulfato de amonio  
ATR: Reflexión total atenuada, por sus siglas en inglés.  
DSC: Calorimetría diferencial de barrido, por sus siglas en inglés  
PAAm-van: poli(acrilamida) cargada con vancomicina  
60/40-van: Copolímero P(AAm-co-AAc) 60/40 cargado con vancomicina  
P(AAm-co-AAc): poli(acrilamida-co-ácido acrílico)  
CMI: Concentración mínima inhibitoria

## RESUMEN

Se evaluó la síntesis de hidrogeles a partir de los monómeros acrilamida (AAm) y ácido acrílico (AAc), cargados con vancomicina y su potencial uso en el tratamiento de infecciones del pie diabético. Para ello, se obtuvieron los hidrogeles por copolimerización via radicales libres en medio acuoso, utilizando como agente entrecruzante *N*'*N*-metilen-bis-acrilamida (*N*'*N*-MBAAm). Se demostró mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) la formación de los polímeros y copolímeros, comprobándose en estos últimos el incremento efectivo de las unidades de AAc en las cadenas. Al sumergir las matrices en la solución de vancomicina, se vieron influenciados los porcentajes de hidratación, siendo para la poli(acrilamida) (PAAm) el porcentaje de hinchamiento máximo muy aproximado al porcentaje alcanzado en agua, mientras que, el copolímero P(AAm-co-AAc) 60/40 resultó más afectado por la presencia del antibiótico, disminuyendo su porcentaje de hidratación, de lo que se infiere una mayor interacción con las moléculas de vancomicina. Sustentando estas deducciones en análisis de FT-IR y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Finalmente, se realizó un ensayo que permitió determinar el efecto antibacteriano producido por las matrices sobre un cultivo de *Staphylococcus aureus*. Todos los sistemas estudiados mostraron inhibición del crecimiento microbiano, corroborando la elución del antibiótico hacia el medio, siendo muy similares los diámetros de inhibición, lo que denota una excelente alternativa como potenciales apósitos para el tratamiento de heridas exudativas.

## INTRODUCCIÓN

Los modernos avances científicos-tecnológicos han acelerado el descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos innovadores, dotados de mejor actividad terapéutica y menores efectos secundarios. El sector farmacéutico ha patentado y comercializado nuevas tecnologías para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. En este sentido, desde hace algunos años se ha estudiado la posibilidad de adaptar las propiedades de los materiales poliméricos a las necesidades de este mercado, dando pie a múltiples investigaciones.

### **POLÍMEROS**

Los polímeros forman parte de los materiales de uso diario más importantes; se les denomina macromoléculas debido a que son estructuras de gran tamaño, constituidas a su vez, por unidades repetitivas o monómeros bifuncionales de baja masa molar, que se enlazan entre sí a partir de uniones covalentes. Estos materiales poliméricos se pueden agrupar en dos conjuntos según la composición química que presentan: homopolímeros, donde todas las unidades repetitivas son iguales, y copolímeros, cuando en la cadena se encuentran dos o más unidades repetitivas diferentes (Barducci, 2009).

A su vez, los copolímeros pueden ser clasificados en función del orden de la distribución de los monómeros a lo largo de la cadena en: a) copolímeros alternados, donde los monómeros están organizados de manera secuencial, b) copolímeros al azar, cuando los monómeros no presentan ningún orden a lo largo de las cadenas que forman, c) copolímeros en bloque, en el que las cadenas forman dominios constituidos solo por un monómero y d) copolímeros ramificados, que son los que presentan una cadena principal a la cual se enlazan covalentemente cadenas laterales (Katime *et al.*, 2004).

La distribución monomérica que presente el polímero junto con sus propiedades químicas, determinan su extensa variedad y en consecuencia resultan en aplicaciones muy diversas. Dentro de la enorme variedad de estos materiales, destacan los sólidos

porosos con matriz polimérica reticulada, como son los hidrogeles.

### **HIDROGELES (HG)**

Durante las últimas décadas se ha estudiado una clase de materiales poliméricos denominados hidrogeles, los cuales forman parte de los sólidos porosos. Los hidrogeles son geles poliméricos hidrofílicos formados por una red tridimensional que tiene la capacidad de absorber una gran cantidad de agua, hinchándose, es decir, aumentando considerablemente su volumen sin perder su forma, hasta alcanzar su máximo grado de hidratación o índice de hinchamiento (%*H*), el cual es una medida de la cantidad de fluido que puede absorber el hidrogel en su interior. En estado seco, el gel es un material sólido y duro (xerogel), pero cuando entra en contacto con una solución acuosa, esta se difunde hacia el interior y el gel se hincha hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico. La difusión incluye la migración de agua en los espacios preexistentes o dinámicamente formados entre las cadenas del hidrogel. (Zuluaga *et al.*, 2006).

Estos materiales han generado gran interés científico en aplicaciones biomédicas, debido a que presentan características favorables para usarlos como vehículos en la liberación controlada y selectiva de fármacos en el organismo. Por ejemplo, poseen una estructura tridimensional que permite almacenar moléculas pequeñas; pueden ser biocompatibles, debido al gran contenido de agua que poseen en su estructura, reduciendo la irritación producida por la fricción de los tejidos con los que entran en contacto, así como también disminuyendo la desnaturalización de proteínas (Ramírez *et al.*, 2016).

Los hidrogeles pueden estar constituidos por monómeros tanto naturales como sintéticos; las características de los monómeros (tipo de grupos funcionales que lo forman) y el grado de entrecruzamiento, determinan las propiedades de hinchamiento del gel, y por tanto su aplicabilidad (Stammen *et al.*, 2001). En general, un solo monómero no proporciona al mismo tiempo buenas propiedades mecánicas y gran retención de agua, por ello la copolimerización aparece como una opción de gran interés para poder obtener un mejor comportamiento de estas dos propiedades.

Los copolímeros sintéticos con base de poli(acrilamida) (PAAm) son usados actualmente como implantes de tejidos blandos, soportes para enzimas, proteínas e inmovilización celular, hidrogeles para la liberación controlada de fármacos y otros usos (Bajpai *et al.*, 2008; Elvira *et al.*, 2002), debido a que ellos exhiben una alta capacidad de absorción de agua, permeabilidad al oxígeno y poseen buena biocompatibilidad (Saraydin *et al.*, 2001).

Otro monómero que se utiliza frecuentemente en el área biomédica es el ácido acrílico (AAc) (Ranjha y Qureshi, 2014), se trata del ácido carboxílico insaturado más simple, con un grupo carboxilo y un doble enlace en el tercer carbono (figura 1). En investigaciones realizadas sobre el poli(ácido acrílico) (PAAc) se demostró que las condiciones de polimerización tienen una marcada influencia en la formación de hidrogeles reticulados, sintetizados mediante un mecanismo vía radicales libres. Los autores concluyeron que, en particular la estructura reticulada de las redes iónicas, como los copolímeros de PAAc, está afectada por la concentración de monómero, el pH y la fuerza iónica durante la polimerización. Se encontró además que, la cantidad de agua presente durante la polimerización aumenta las velocidades de ciclación primaria, y este cambio afecta al comportamiento subsiguiente de hinchamiento del hidrogel de PAAc. Los efectos de la fuerza iónica y el pH en la estructura de la red están interrelacionados, así un aumento en el pH disminuye el grado de ciclación primaria, mientras que un aumento en la fuerza iónica la aumenta (Elliott *et al.*, 2004).

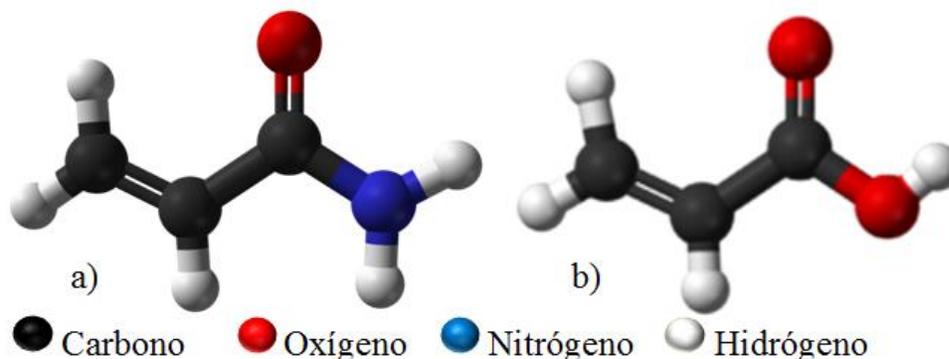


Figura 1. Estructura de los monómeros: a) acrilamida y b) ácido acrílico.

## PROPIEDADES ABSORBENTES DE LOS GELES

La propiedad absorbente de los geles depende entre otras cosas de las interacciones solvente-polímero, influenciando directamente el porcentaje de hinchamiento, la retención de líquido, la cinética de hidratación y la elusión de la solución.

Los procesos de hidratación y deshidratación de los geles reticulados se pueden considerar como una competencia entre la presión osmótica y las fuerzas elásticas de las cadenas. El hinchamiento de los geles puede seguir una cinética de primer orden o de segundo orden. La forma clásica de describir los procesos de transporte de primer orden es utilizando la ley de Fick. Cuando el hinchamiento está controlado por un mecanismo fickiano se puede determinar el coeficiente de difusión ( $D$ ) mediante el uso de la ley de Fick:

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi l^2}} \quad (\text{Ec. 1})$$

donde:  $m_\infty$  representa la máxima masa de líquido que puede absorber el gel y  $m_t$ , la masa de agua absorbida a un tiempo  $t$ . A partir de esta ley, se puede graficar  $m_t/m_\infty$  en función de la raíz cuadrada del tiempo,  $t^{1/2}$ , y ya que  $l$ , es el espesor de la pastilla, se obtiene una línea recta, y de su pendiente se adquiere el valor del coeficiente de difusión  $D$  (González *et al.*, 2011).

La deducción de esta ley se aplica bajo la condición de que el espesor de la matriz y el coeficiente de difusión  $D$  se mantienen prácticamente constantes. Sin embargo, durante el proceso, es más probable que el coeficiente de difusión aumente de forma gradual, a medida que las cadenas de polímero se expanden con el disolvente absorbido. Además, cuando las películas del polímero aumentan su volumen considerablemente, es erróneo asumir que el espesor es constante, esto provoca una desviación creciente de la cinética. En conclusión, la hidratación de primer orden está limitada a los polímeros que siguen sólo estas dos condiciones especiales (Schott, 1992).

Por esta razón, Schott considerando esta tendencia, presentó una cinética de segundo orden para el cálculo de los parámetros:

$$\frac{t}{m} = \frac{1}{km_{\infty}^2} + \frac{1}{m_{\infty}} t \quad (\text{Ec. 1})$$

donde:  $m$  es el hinchamiento a un tiempo  $t$ . Al graficar  $t/m$  versus  $t$ , del intercepto de la línea recta se puede calcular la constante de hinchamiento  $k$  y el hinchamiento en el equilibrio  $m_{\infty}$  (González *et al.*, 2011).

Este modelo representa una cinética de segundo orden, donde la velocidad de hinchamiento es directamente proporcional al cuadrado de la capacidad de hinchamiento disponible (Muñoz y Zuluaga, 2009).

## **HIDROGELES PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS**

Debido a su carácter hidrófilo y potencial biocompatibilidad con los tejidos humanos, los HG han sido de gran interés para los científicos. Los primeros trabajos realizados en la década de 1980 por Yannas y colaboradores, demostraron éxito en la aplicación de hidrogeles poliméricos naturales como apósitos artificiales para quemaduras. Desde entonces, se han vuelto muy atractivos para los ingenieros de tejidos al emplearlos como matrices para regenerar una amplia variedad de tejidos y órganos (Hoffman, 2002).

En general, cuando los hidrogeles se encuentran en contacto con fluidos biológicos, las proteínas y células no tienden a adherirse a su superficie, lo que permite considerarlos como materiales con elevado grado de biocompatibilidad. Además, al ser blandos y gomosos, no irritan los tejidos circundantes (Pérez, 2006). Una tendencia creciente en el tratamiento de quemaduras y heridas infectadas con bacterias, es el uso de apósitos de hidrogel que liberan nanopartículas de plata (NPAg), las cuales ejercen una excelente actividad antibacteriana sobre un amplio espectro de microorganismos. Al mismo tiempo, el hidrogel absorbe los exudados de la herida, mantiene un ambiente húmedo y

permite una liberación sostenida de las NPAg, evitando su frecuente sustitución y la irritación de la herida, lo cual ocurre con otros apósitos basados en materiales textiles (Cabrera *et al.*, 2008).

Los hidrogeles basados en polímeros naturales pueden tener propiedades mecánicas insuficientes, y contienen patógenos que pueden provocar respuestas inmunes. Por otra parte, tienen numerosas ventajas como biocompatibilidad inherente, biodegradabilidad, actividad biológica y propiedades para la curación de heridas; mientras que, los hidrogeles sintéticos no tienen estas propiedades bioactivas inherentes. En este caso, los fármacos pueden ser incorporados en matrices de hidrogel de dos maneras:

1. Post-carga
2. Carga *in-situ*.

En el método de post-carga se forma una matriz de hidrogel y posteriormente se absorbe la solución del fármaco en esta matriz. Para un sistema de este tipo, la difusión es la fuerza principal para la captación de fármaco, y la liberación se determina por difusión y/o deshidratación. En el método de carga *in situ*, se mezcla una solución de precursor polimérico con el fármaco, y se obtiene un conjugado fármaco-polímero, así se logra simultáneamente la formación de la red de hidrogel y la encapsulación del medicamento. En este caso, la liberación del fármaco se determina por difusión, deshidratación, interacciones reversibles de fármaco-polímero o la degradación de los enlaces covalentes (Lin y Metters, 2006).

En el año 2000, investigaciones *in vitro* de la cinética de liberación de cefalexina a partir de un hidrogel de ácido metacrílico con acrilamida, permitieron ensayar gravimétricamente el proceso de hinchamiento de los hidrogeles sintetizados, y se analizó la difusión en buffer sobre la base del modelo de relajación de las tensiones de las cadenas poliméricas. Los resultados obtenidos se ajustan de manera satisfactoria al comportamiento fickiano para las primeras 100 horas del estudio de hinchamiento. Se

ensayó además la liberación de cefalexina (figura 2), obteniendo que el hidrogel con mayor contenido de ácido metacrílico (más hidrofílico), liberó una mayor cantidad de medicamento, alcanzando un 80 % a los 7 días (Agüero *et al.*, 2000).

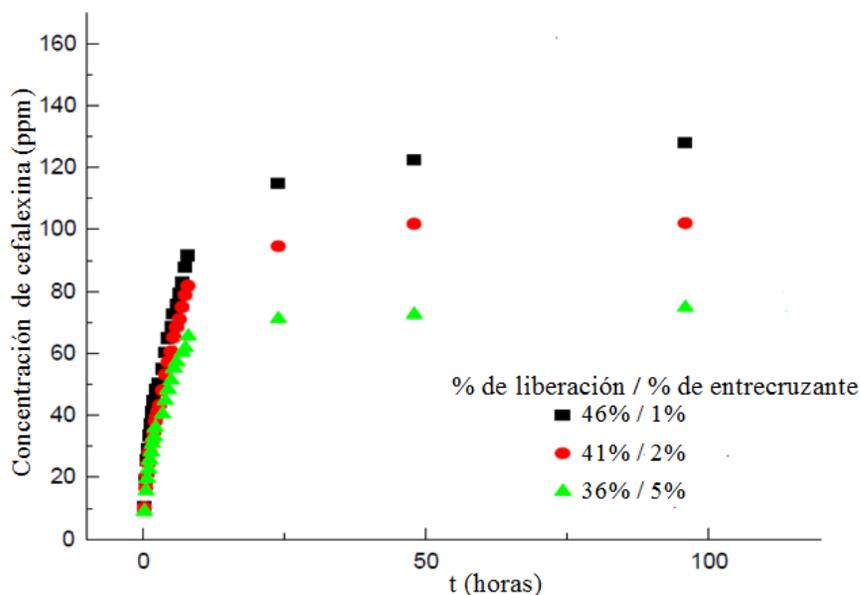


Figura 2. Perfil de liberación de cefalexina de las muestras con diferentes porcentajes de entrecruzante. (Agüero *et al.*, 2000).

Arredondo *et al.*, (2011), propusieron la producción de matrices a partir de hidrogeles de poli(vinil alcohol) (PVA) cargados con sulfadiazina de plata (AgSD), un agente antibacteriano de uso clínico empleado en el tratamiento de infecciones debidas a quemaduras. Estos hidrogeles se obtuvieron mediante la técnica de criogenización, la cual permite generar sistemas con reticulación física. Se verificó la presencia de AgSD por medio de espectroscopia infrarroja y se realizó un ensayo de desempeño que permitió determinar el efecto antibacteriano sobre un cultivo de *Staphylococcus aureus*. Los resultados indicaron que la AgSD se integró a la matriz de PVA, pero además fue liberada reduciendo la colonia bacteriana, por lo que estas matrices poseen gran potencialidad en el control de la sepsis para el tratamiento de quemaduras.

Kapoor *et al.*, (2017), investigaron la difusión de ciclosporina A (CyA, siglas en inglés)

en geles de poli(metacrilato de hidroxietilo) (*p*-HEMA) utilizados de forma específica en la elaboración de lentes de contacto, para el caso en que el gel se carga con altas concentraciones del fármaco. Se exploró la posibilidad de aumentar el tiempo de la liberación del medicamento a través de los geles, mediante la incorporación de las partículas sin sacrificar la transmisión de la luz, que es una propiedad crítica para los lentes de contacto. Los hidrogeles se prepararon empleando la polimerización ultravioleta para iniciar la formación de los radicales libres, con el fármaco disuelto en la solución de monómero a cargas variables. La cinética de liberación de ciclosporina se midió a partir de los lentes cargados con partículas del medicamento, y se ajustó al modelo Higuchi para determinar la difusividad. El fármaco enlazado pudo difundirse a lo largo de la superficie, o desorberse y difundirse (figura 3). Adicionalmente, se midió la transmitancia de luz para determinar si la incorporación de partículas afecta la transparencia, los resultados mostraron que la duración de la liberación del fármaco puede ser controlada aumentando la carga del mismo, pero a su vez la transmitancia es significativamente reducida, en particular a altas concentraciones, lo que sugiere que este enfoque puede tener aplicabilidad limitada para los lentes de contacto, pero podría ser útil en otras aplicaciones donde la transmisión de luz no sea un factor crítico

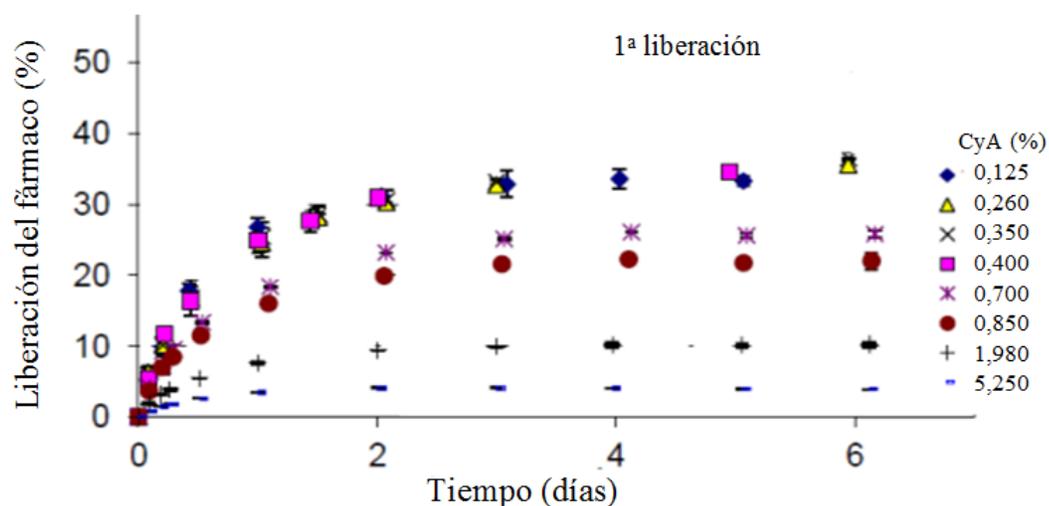


Figura 3. Curva de liberación de ciclosporina A (CyA) desde un hidrogel *p*-HEMA de 200  $\mu\text{m}$  de espesor.

Los estudios de liberación de medicamentos a través de hidrogeles poliméricos demuestran que existen criterios en cuanto al diseño de hidrogeles para la administración de fármacos, por ejemplo, la selección de los monómeros y el mecanismo de síntesis de la red, los cuales rigen la velocidad y el modo de liberación del fármaco desde las matrices; estos criterios también son importantes en el modelado matemático de liberación.

Dentro del ámbito de las propiedades de transporte, una variable notable es el coeficiente de difusión del fármaco, el cual se ve afectado por el tamaño molecular del mismo y las características de la red polimérica. Además, la densidad de reticulación afecta en gran medida la difusividad. Por otra parte, la introducción de grupos funcionales especiales, como los grupos iónicos en las redes del hidrogel, podría causar interacciones entre éstas y las sustancias encapsuladas, que ciertamente afectarían su difusividad (Zarzycki *et al.*, 2010).

Thakur *et al.* en el año 2011, desarrollaron hidrogeles de poli (acrilamida-co-ácido acrílico) para estudiar la liberación *in vitro* de sulfato de gentamicina. Los parámetros estructurales y el comportamiento de hidratación de los hidrogeles sintetizados se estudiaron en función de la proporción monomérica y reticulación de los hidrogeles. De igual forma, se evaluó el efecto de la composición del hidrogel, la relación de reticulación y del fármaco cargado, sobre la liberación del fármaco.

Los hidrogeles de PAAm demostraron una rápida liberación, aproximadamente del 70 % del total del medicamento, dentro de las primeras 4 horas. Este efecto se atribuyó a la disolución o difusión del sulfato de gentamicina en la superficie del polímero. Mientras que, a medida que el contenido de ácido acrílico aumentó en los hidrogeles para una relación de reticulación dada, se encontró que la rapidez de liberación disminuía sustancialmente. Esta disminución indica una interacción ácido-base entre el grupo amino de gentamicina y los grupos carboxílicos presentes en las cadenas de polímero. Los resultados indican que al aumentar la cantidad del grupo carboxilo, la interacción

entre el polímero y el medicamento también aumenta, lo que resulta en una significativa disminución en la liberación de sulfato de gentamicina. Los datos de liberación de la gentamicina se ajustaron a un modelo de ley de potencia y el exponente ( $n$ ) sugirió que el mecanismo de liberación del fármaco de estos hidrogeles era sensible a la composición de hidrogel y fue controlado por el hinchamiento para bajas concentraciones de AAc, mostrando difusión Fickiana para altas concentraciones de AAc en los hidrogeles.

Es de destacar, que no se encontraron estudios de hidrogeles de P(AAm-co-AAc) con el antibiótico clorhidrato de vancomicina, el cual es uno de los fármacos más empleados en infecciones del pie diabético.

## **VANCOMICINA**

La estructura química completa del clorhidrato de vancomicina (figura 4) fue identificada con estudios de difracción de rayos X en 1978. Se trata de un compuesto polipeptídico de masa molar (1448 Da) y fórmula empírica ( $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}\cdot HCl$ ).

La vancomicina es un glicopéptido formado por dos unidades de  $\beta$ - hidroxiclortirosina, tres anillos de fenilglicina sustituidos y la amida del ácido aspártico (*N*-metil-leucina), tres anillos aromáticos y un disacárido formado por una molécula de glucosa y un aminoazúcar, la vancosamina.

Entre los microorganismos sensibles a vancomicina se incluye *S. aureus*, frente al cual tiene efecto bactericida a concentraciones inferiores a 5 mg/l (Sweetman, 2007); siendo esta cepa una de las bacterias halladas con más frecuencia en infecciones de pie diabético (Rincón *et al.*, 2012).

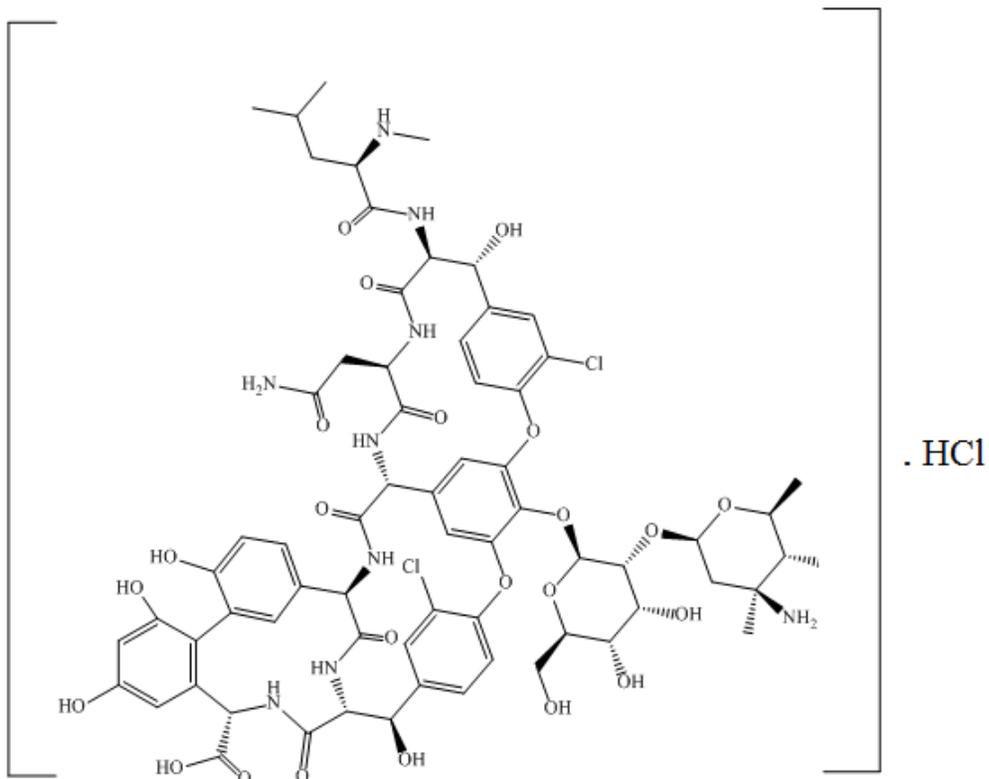


Figura 4. Estructura del clorhidrato de vancomicina

La vancomicina pertenece a una clase de antibióticos denominados glucopéptidos, los cuales actúan inhibiendo la síntesis del peptidoglucano. En las bacterias, el peptidoglucano es una pared externa constituida por lo menos por dos capas de una estructura glucoproteica, cuya unidad básica es sintetizada en el citoplasma celular y en la superficie interna de la membrana citoplasmática, dándoles forma y confiriéndoles resistencia osmótica. Esta membrana está constituida por un disacárido conformado por *N*-acetil-glucosamina y ácido *N*-acetil-murámico, donde el residuo de ácido murámico va enlazado un pentapéptido cuyos aminoácidos terminales son D-ala-D-ala.

Este antibiótico tiene la propiedad de unirse con una gran afinidad y especificidad al dipéptido terminal D-ala-D-ala de los precursores del peptidoglucano y, por tanto, impiden la transglucosilación, es decir, el mecanismo que permite la replicación de la bacteria. Los nuevos compuestos muestran una mayor afinidad por el D-ala-D-ala,

debido a su capacidad para formar dímeros y anclarse en la membrana citoplasmática (por medio de la cola lipídica que poseen todos los derivados), lo cual les confiere una mayor actividad frente a organismos Gram positivos (G+) (Silver, 2006; Rodríguez y Vesga, 2005).

La liberación del fármaco a partir los geles cargados se puede evidenciar mediante la técnica del antibiograma, que es uno de los métodos para la determinación cuantitativa de la sensibilidad bacteriana, donde el principal objetivo es evaluar de manera *in vitro* la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos, traduciendo una aproximación o un factor predictivo de la eficacia clínica (Bauer *et al.*, 1966).

Con base en estos antecedentes, el propósito de este trabajo de investigación fue evaluar la síntesis de un polímero de hidrogel que permita obtener una liberación sostenida de vancomicina, y que a su vez sea más eficiente en cuanto a la inhibición del crecimiento bacteriano en infecciones del pie diabético. Para ello se sintetizaron hidrogeles, por la vía de radicales libres, y fueron cargados con una solución de concentración conocida del antibiótico. La caracterización de los hidrogeles y verificación de la presencia del antibiótico en las muestras cargadas, se realizó mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier y calorimetría diferencial de barrido, y a través de la técnica de difusión en agar, se determinó la acción antibacteriana de cada hidrogel cargado frente a *S. aureus*.

## METODOLOGÍA

### REACTIVOS

Para la síntesis se utilizaron los reactivos acrilamida (Promega), ácido acrílico y persulfato de amonio ( $\text{H}_8\text{O}_8\text{N}_2\text{S}_2$ : PSA) (LIPESA 2015), además del agente entrecruzante *N,N*-metilen-bis-acrilamida ( $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$ ) (Riedel de Haën). La estructura de los reactivos se observa en la figura 5. También, se utilizó agar Müller-Hinton y agar nutritivo para los estudios biológicos.

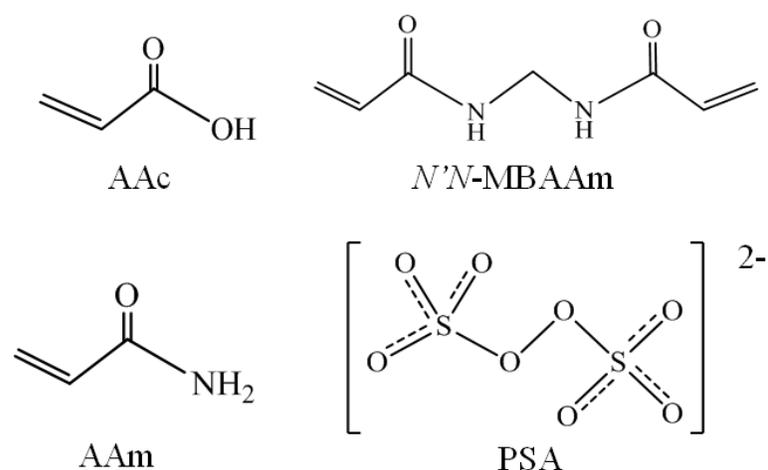


Figura 5. Estructura de los reactivos usados en la síntesis de los hidrogeles.

### SÍNTESIS DE LOS HIDROGELES

Se utilizó la copolimerización vía radicales libres, siguiendo la metodología planteada por Rojas *et al.*, (2010). Las proporciones de ambos monómeros utilizados para la síntesis se muestran en la tabla 1. En un tubo de ensayo se añadieron los monómeros, agregando para cada relación 5 ml de agua desionizada. Seguidamente, el agente entrecruzante *N,N*-MBAAm fue disuelto en 2 ml de agua desionizada y agregado al tubo que contenía la mezcla de AAm y AAc, se agitó hasta obtener una mezcla homogénea y se dejó en reposo durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo se agregó, al tubo de ensayo que contenía la mezcla, el PSA previamente disuelto en 1 ml agua, en otro tubo de ensayo. Inmediatamente, la mezcla de reacción, fue colocada bajo atmósfera de

nitrógeno e introducida en el montaje con baño de aceite precalentado a 60 °C (figura 6). El sistema se dejó reaccionar durante 3 horas manteniendo la atmósfera inerte.

Tabla 1. Proporciones en masa de los monómeros AAm y AAc utilizados para la síntesis.

| <b>AAm/AAc*</b> | <b>AAm (g)</b> | <b>AAc (g)</b> |
|-----------------|----------------|----------------|
| 100/0           | 2,00           | 0,00           |
| 90/10           | 1,80           | 0,20           |
| 60/40           | 1,20           | 0,80           |
| 0/100           | 0,00           | 2,00           |

\* N°NMBAAm 0,02 g y PSA 0,01 g.



Figura 6. Esquema del montaje para la síntesis de los hidrogeles

Una vez obtenidos los hidrogeles, se cortaron en discos con la ayuda de un hilo de nylon, posteriormente se purificaron sumergiéndolos en agua desionizada, la cual se cambió cada 24 horas hasta que el pH del agua del lavado fue neutro, con el fin de eliminar los monómeros que quedaron sin reaccionar.

### **CARGA DEL ANTIBIÓTICO EN LOS HIDROGELES**

Se utilizó el método post-carga, el cual consiste en preparar la solución del principio activo, disolviendo el fármaco sólido en agua desionizada esterilizada hasta una concentración de 10 mg/ml. Los xerogeles de masa 0,1 g de PAAm y los copolímeros

P(AAm-co-AAc) 90/10 y 60/40 se introdujeron durante 48 horas en 30 ml de la solución vancomicina (10 mg/ml), transcurrido este tiempo se extrajeron los hidrogeles para dejarlos secar por dos semanas en oscuridad hasta que se registró una masa constante de los xerogeles.

## **CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES**

### **Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR)**

Se realizó la pulverización de los xerogeles sin cargar y de los cargados con antibiótico mediante lijado manual, se pesaron aproximadamente 20 mg del producto, y se mantuvo en una estufa a 60 °C por una semana, para garantizar que se encontraran libres de humedad. Se prepararon las pastillas mezclando las virutas de los xerogeles con 45 mg de bromuro de potasio (KBr), y se comprimió la mezcla en una prensa manual. Posteriormente, las pastillas obtenidas se llevaron al equipo de espectroscopia infrarroja con Transformada de Fourier, marca Perkin Elmer modelo FT-IR Frontier. Asimismo, se obtuvieron los espectros con el dispositivo de reflexión total atenuada (FTIR-ATR), en el mismo espectrómetro, utilizando el accesorio de ATR modelo Platinum ATR Frontier con cristal de diamante, con el cual se obtuvieron los espectros en la región del infrarrojo entre 4000  $\text{cm}^{-1}$  y 700  $\text{cm}^{-1}$ .

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

Para obtener las propiedades térmicas de los hidrogeles sintetizados, se pesaron aproximadamente 10 mg  $\pm$  1 mg de cada xerogel, la muestra encapsulada se introdujo en el equipo, modelo DSC 7-Perkin Elmer, previamente calibrado con indio. Se realizaron barridos con una rapidez de calentamiento de 20 °C/min para los sistemas PAAm, P(AAm-co-AAc) 60/40, PAAm-vancomicina y [P(AAm-co-AAc) 60/40]/vancomicina.

### **CINÉTICA DE HINCHAMIENTO**

Se determinó mediante el método gravimétrico, partiendo de un disco de xerogel de masa 0,1 g, el cual fue sumergido en 70 ml de agua desionizada a temperatura ambiente,

y se procedió a extraerlo en un intervalo de tiempo previamente establecido, secándose cuidadosamente en papel de filtro, para luego registrar su masa hidratada. Se establecieron periodos de 5 minutos hasta alcanzar los primeros 20 minutos, luego cada 10 minutos hasta la primera hora, a continuación cada 20 minutos hasta llegar a 140 minutos, seguidamente cada media hora hasta los 260 minutos, cada una hora hasta los 380 minutos y finalmente cada 24 horas hasta los cinco días, donde se registró una masa constante. El procedimiento se realizó por triplicado para cada proporción monomérica. Este procedimiento fue también aplicado para determinar la cinética de hinchamiento de los hidrogeles en la solución del antibiótico.

A partir de los datos obtenidos, y mediante las ecuaciones 3 y 4, se calculó el porcentaje de hidratación (%*H*) y el contenido de solución (%*W*) a los diferentes intervalos de tiempo y en el equilibrio, tanto en agua como en antibiótico, obtenido una isoterma que permitió comparar los comportamientos de hidratación.

$$\%H = \frac{w_t - w_0}{w_0} \times 100 \quad (\text{Ec. 3})$$

$$\%W = \frac{w_t - w_0}{w_t} \times 100 \quad (\text{Ec. 4})$$

Donde  $w_t$  es la masa del hidrogel a un tiempo  $t$  y  $w_0$  la masa del xerogel. Para la determinación de los parámetros cinéticos, se aplicó a estos datos, el tratamiento de Schott (ecuación 2) obteniéndose la pendiente de la gráfica, y los coeficientes de rapidez de absorción.

## **ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA**

### **Esterilización de los xerogeles**

Los xerogeles se colocaron en cápsulas de Petri abiertas, las cuales se introdujeron en una cámara de radiación ultravioleta de longitud de onda corta (UV-C) por

aproximadamente 15 minutos, ya que las superficies alcanzan altos porcentajes de desinfección al ser tratadas con rayos UV-C. Una vez transcurrido este tiempo, se cerraron las cápsulas y se cubrieron con papel de aluminio, para finalmente ser extraídas de la cámara y trasladadas en un ambiente estéril.

### Medición de la actividad antibacteriana

Se empleó la técnica de difusión en agar, utilizando la cepa *S. aureus* cultivada con 24 horas de anticipación; la bacteria pertenece al laboratorio de bacteriología EC-302 de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre. El ensayo consistió en sustituir los sensidiscos por hidrogeles cargados con vancomicina (figura 7) y colocarlos sobre una cápsula de Petri, previamente servida con agar Müller-Hinton e inoculada con la suspensión bacteriana de concentración conocida ( $1,0 \times 10^8$  células/ml), preparada por comparación con el patrón de referencia Mc Farlan 0,5. Posteriormente, se incubaron a 37 °C por 24 horas. La acción antibacteriana se midió tomando el diámetro (mm) del halo de inhibición del crecimiento bacteriano alrededor del disco impregnado.

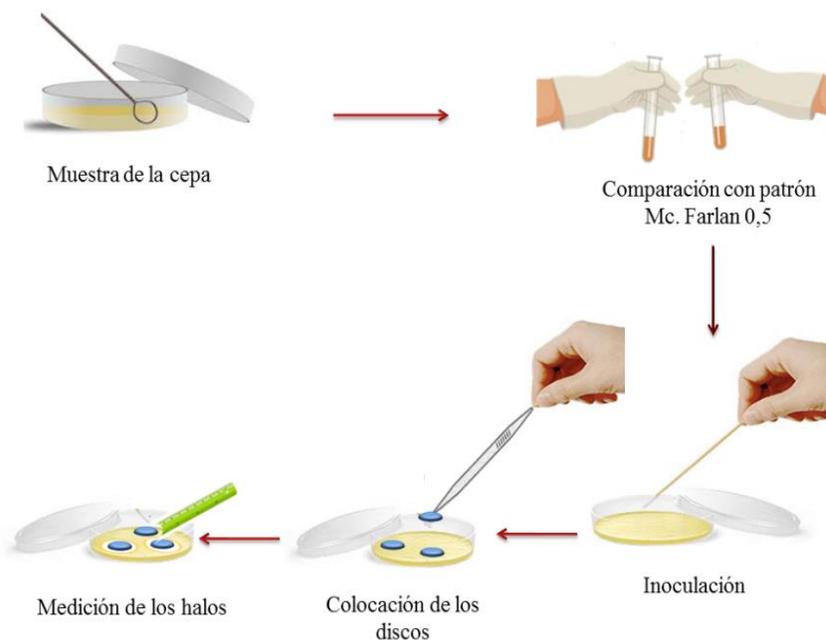


Figura 7. Esquema del ensayo para la actividad antibacteriana.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES

#### Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier

##### Hidrogeles

Con esta técnica espectroscópica fue verificada la presencia de los diferentes grupos funcionales en la estructura de los polímeros. En la figura 8 se observa el espectro ATR obtenido para el hidrogel de poli(acrilamida).

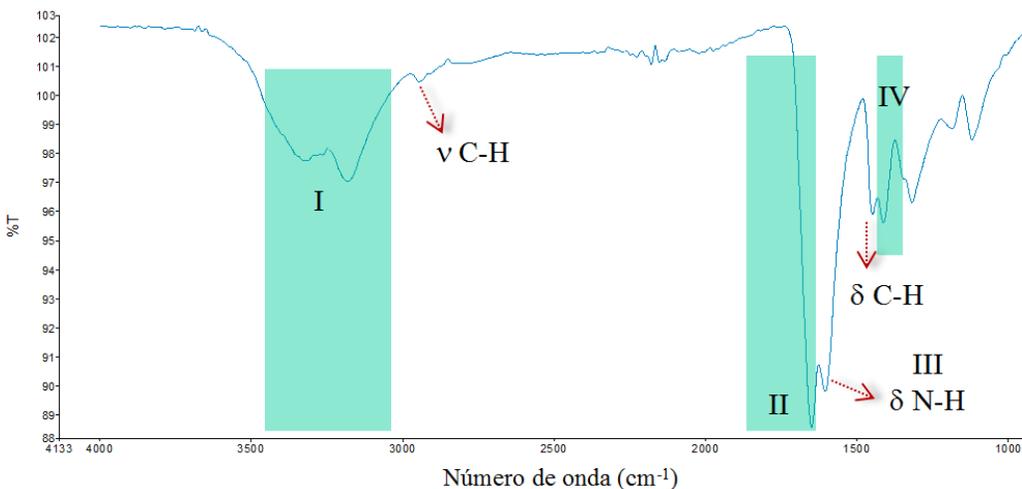
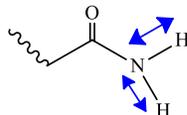
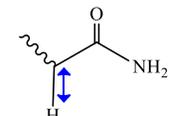
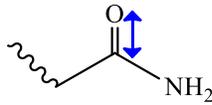
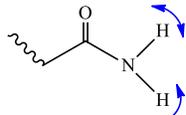
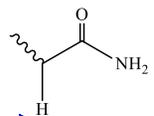
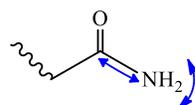


Figura 8. Espectro FT-IR de la poli(acrilamida) sintetizada vía radicales libres.

En la estructura de este hidrogel se comprobó que prevalecen los grupos amidas procedentes del monómero acrilamida, por lo cual se verifican en el espectro las cuatro bandas características reportadas en la literatura para las amidas primarias: banda I, siendo ancha en la región entre  $3300\text{ cm}^{-1}$  y  $3100\text{ cm}^{-1}$  producto del estiramiento simétrico y asimétrico del enlace N-H, banda II, estiramiento del grupo carbonilo de la amida entre  $1650\text{ cm}^{-1}$  y  $1640\text{ cm}^{-1}$ , banda III, sobretono del enlace N-H entre  $1600\text{ cm}^{-1}$  y  $1550\text{ cm}^{-1}$  como resultado de la flexión de tijeras, destacándose por la intensidad de la señal debido a la polaridad del enlace, y la banda IV de las amidas deriva del

estiramiento del enlace C-N a  $1400\text{ cm}^{-1}$ . Finalmente, el espectro indicó la polimerización del monómero debido a que se presentó la banda alifática del estiramiento C-H, y no se encontraron señales en la región entre  $3000\text{ cm}^{-1}$  y  $2800\text{ cm}^{-1}$  que indicaran la presencia de insaturaciones, lo cual sugiere que polimerizó en su totalidad. Las bandas de las amidas secundarias, producto del agente entrecruzante, no se observan debido a que se encuentra en muy baja proporción respecto al monómero. En la tabla 2 se resumen las bandas obtenidas para el hidrogel de poli(acrilamida), con 1 % de agente entrecruzante, siguiendo la polimerización vía radicales libres.

Tabla 2. Principales bandas de absorción del espectro FTIR-ATR de la PAAm.

| Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Tipo de enlace                                 | Vibración  |
|-------------------------------------|--|--|
| 3315,91 a 3179,67                   | N-H simétrico y asimétrico de amidas primarias | Estiramiento<br>        |
| 2945,28                             | C-H alifático                                  | Estiramiento<br>      |
| 1649,18                             | C=O carbonilo amida                            | Estiramiento<br>      |
| 1604,17                             | N-H  | Flexión de tijera<br> |
| 1447,88                             | C-H  | Torsión<br>           |
| 1411,71                             | C-N  | Estiramiento<br>      |

El espectro FT-IR obtenido por dispersión en KBr del poli(ácido acrílico) se muestra en la figura 9.

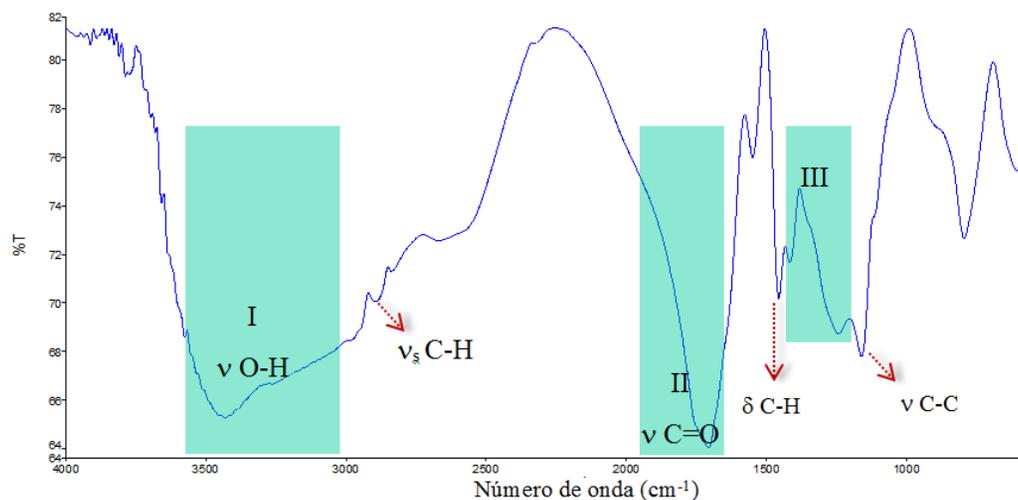
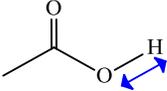
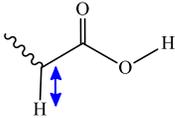
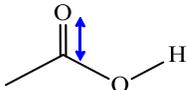
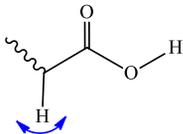
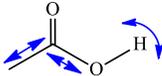
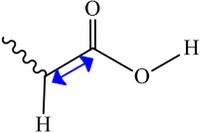


Figura 9. Espectro FT-IR del poli(ácido acrílico).

Se comprobó que el ácido se incorporó a las cadenas poliméricas ya que se distinguen sus bandas características. Para los ácidos carboxílicos, se identifican tres tipos de señales: banda I, absorción del alargamiento O-H intensa y bastante amplia en la región de 3500 cm<sup>-1</sup> a 3000 cm<sup>-1</sup>, ésta se encuentra superpuesta con la banda de alargamiento C-H más débil; banda II, estiramiento asimétrico C=O en la región entre 1725 cm<sup>-1</sup> y 1700 cm<sup>-1</sup>, y banda III, conformada por dos señales, la primera es ancha entre 1320 cm<sup>-1</sup> y 1210 cm<sup>-1</sup> y la segunda más débil desde 1400 cm<sup>-1</sup> a 1390 cm<sup>-1</sup>, las dos bandas implican interacción entre el alargamiento C-O y la flexión C-O-H, respectivamente. La banda de mayor intensidad generalmente se considera del alargamiento C-O. Todas estas señales se observaron en el espectro infrarrojo obtenido para el PAAc, además de las bandas correspondientes a la torsión del enlace C-H alifático de los grupos metilenos y el estiramientos de los enlaces C-C. En la tabla 3, se resumen las bandas y las asignaciones del espectro infrarrojo del poli(ácido acrílico).

Tabla 3. Principales bandas de absorción del espectro FTIR-KBr del PAAc.

| Número de onda (cm <sup>-1</sup> ) | Tipo de enlace | Vibración   |
|------------------------------------|----------------|---|
| 3433,39                            | O-H            | Estiramiento<br>           |
| 2890,40                            | C-H            | Estiramiento<br>           |
| 1705,61                            | C=O            | Estiramiento<br>           |
| 1456,33                            | C-H            | Deformación/torsión<br>   |
| 1415,63 y 1247,90                  | C-O y C-O-H    | Torsión/estiramiento<br> |
| 1160,10                            | C-C            | Estiramiento<br>         |

La figura 10 muestra un análisis comparativo de los espectros infrarrojos de la PAAm y el PAAc con los copolímeros de proporciones P(AAm-co-AAc) 90/10 y 60/40. Observándose las bandas características, se verifica la incorporación de los grupos funcionales de ambos monómeros de partida, lo cual sugiere la formación efectiva de los copolímeros.

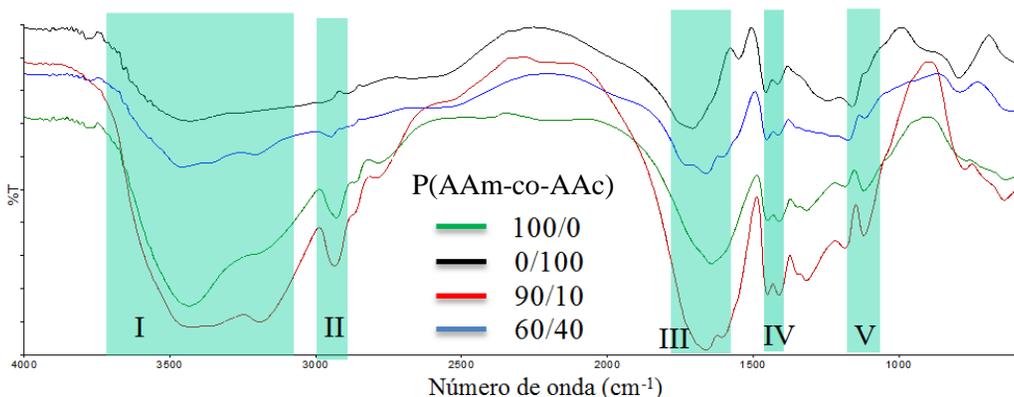


Figura 10. Comparación de los espectros FT-IR por KBr de los hidrogeles.

Algunos cambios observables de las bandas son:

Banda I ( $3500$  a  $3000$ )  $\text{cm}^{-1}$ , en los espectros donde existe una mayor proporción de la PAAm, esta banda de absorción es aguda, indicativa de amidas, mientras que a medida que se aumenta el contenido de ácido acrílico la banda se hace más ancha, comprobando la presencia de los grupos ácidos.

Banda II ( $2900$   $\text{cm}^{-1}$ ), en los geles que poseen 40 y 100% de ácido acrílico esta señal es poco intensa en comparación con los polímeros donde predomina la acrilamida, debido a que la señal se solapa con la amplia señal del estiramiento O-H.

Banda III ( $1710$  a  $1640$ )  $\text{cm}^{-1}$ , en los copolímeros, la banda del grupo carbonilo presenta dos picos, corroborando la presencia del carbonilo de la amida y del carboxilo. La figura 11 muestra un acercamiento del espectro donde se observan estas bandas y los desplazamientos de los picos de estiramiento. En la tabla 4 se recopilan las bandas de los grupos carbonilos asignadas.

Banda IV ( $1455$  a  $1400$ )  $\text{cm}^{-1}$ , para todas las síntesis la banda de los estiramientos C-H se mantienen.

En las bandas entre  $1400$   $\text{cm}^{-1}$  y  $1200$   $\text{cm}^{-1}$ , se aprecia cómo el copolímero 60/40 adopta

el patrón del poli(ácido acrílico), mientras que el copolímero P(AAm-co-AAc) 90/10 adopta el patrón de la poli(acrilamida) (figura 11).

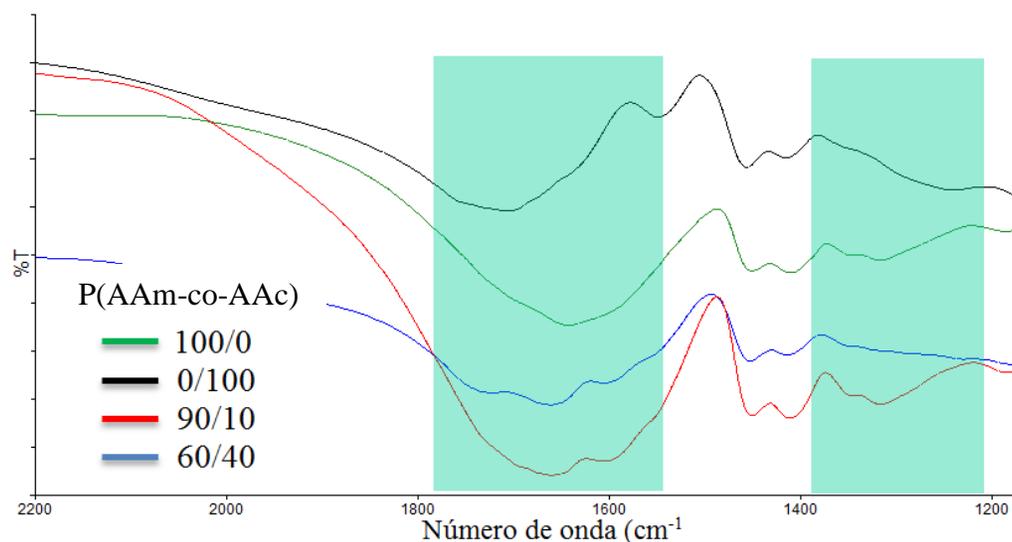


Figura 11. Comparación de los rangos de absorción de los grupos carbonilos de los hidrogeles.

Tabla 4. Bandas de los grupos carbonilos de los hidrogeles sintetizados.

| P(AAm/AAc) | Número de ondas de $\nu\text{C=O}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Grupo                     |
|------------|---|---------------------------|
| 100/0      | 1650  | Amida                     |
| 90/10      | 1680 y 1650   | Ácido carboxílico y amida |
| 60/40      | 1725 y 1650   | Ácido carboxílico y amida |
| 0100       | 1705  | Ácido carboxílico         |

Banda V ( $1120$  a  $1110$ )  $\text{cm}^{-1}$ , en la región entre  $1225$   $\text{cm}^{-1}$  y  $950$   $\text{cm}^{-1}$  están las señales complementarias, pues los estiramientos C-C, C-N y C-O se encuentran en esta misma región. Sin embargo, estas señales son más intensas a medida que aumenta la polaridad del enlace, así, observamos que la banda V se vuelve más intensas en los hidrogeles con mayor contenido de acrilamida, concluyendo que para el PAAc es un estiramiento C-C, mientras que para las demás un estiramiento C-N.

La información obtenida de los espectros infrarrojos permite confirmar la estructura de los polímeros formados, sugiriendo una copolimerización al azar en el caso de los copolímeros y donde la *N,N*-metilen-bis-acrilamida permite la reticulación de las cadenas.

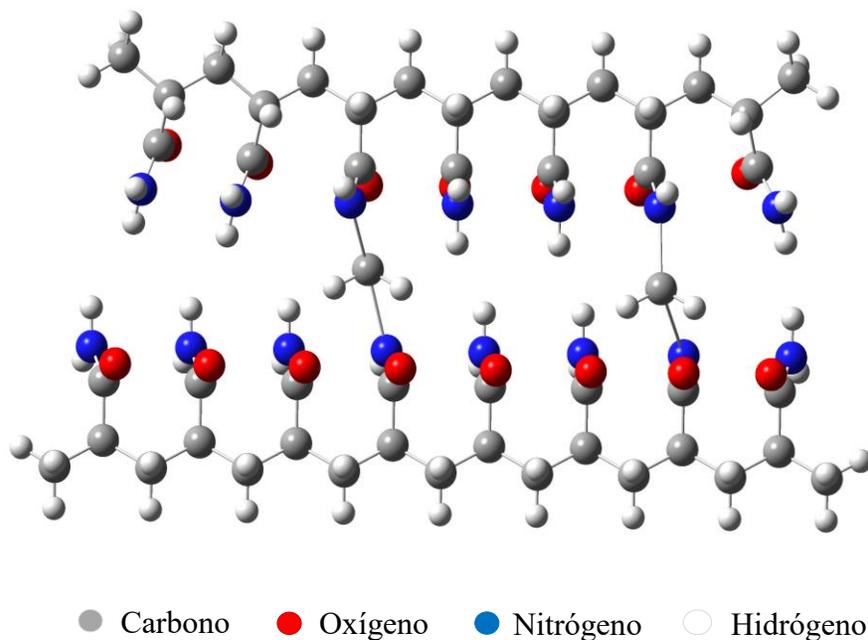


Figura 12. Representación de la estructura del hidrogel de PAAM.

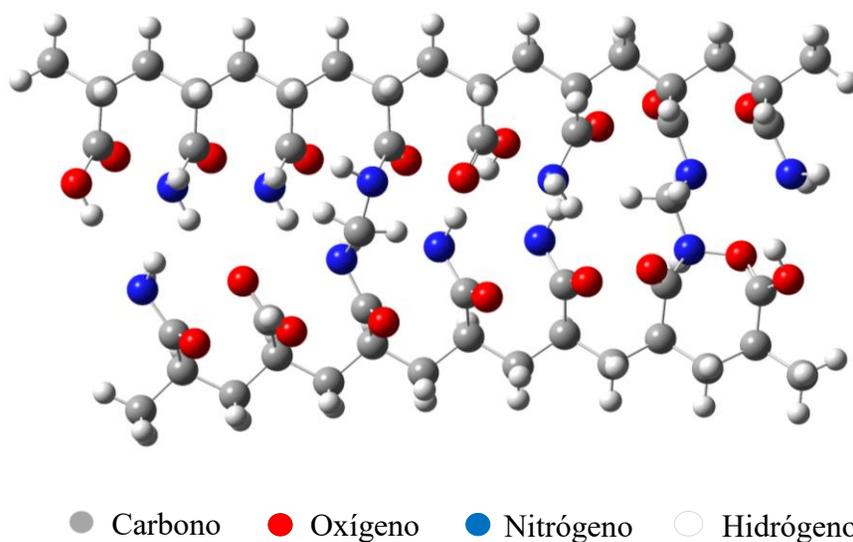


Figura 13. Representación de la estructura del copolímero P(AAm-co-AAc) 60/40.

## Vancomicina

Mediante el uso de esta técnica fue posible determinar la presencia del fármaco glicopeptídico en la matriz polimérica. Para esto, se realizó el estudio por infrarrojo al fármaco clorhidrato de vancomicina, donde se pudo corroborar las bandas correspondientes a los distintos grupos presentes en esta sustancia. La figura 14 muestra la estructura del fármaco, identificando las distintas unidades.

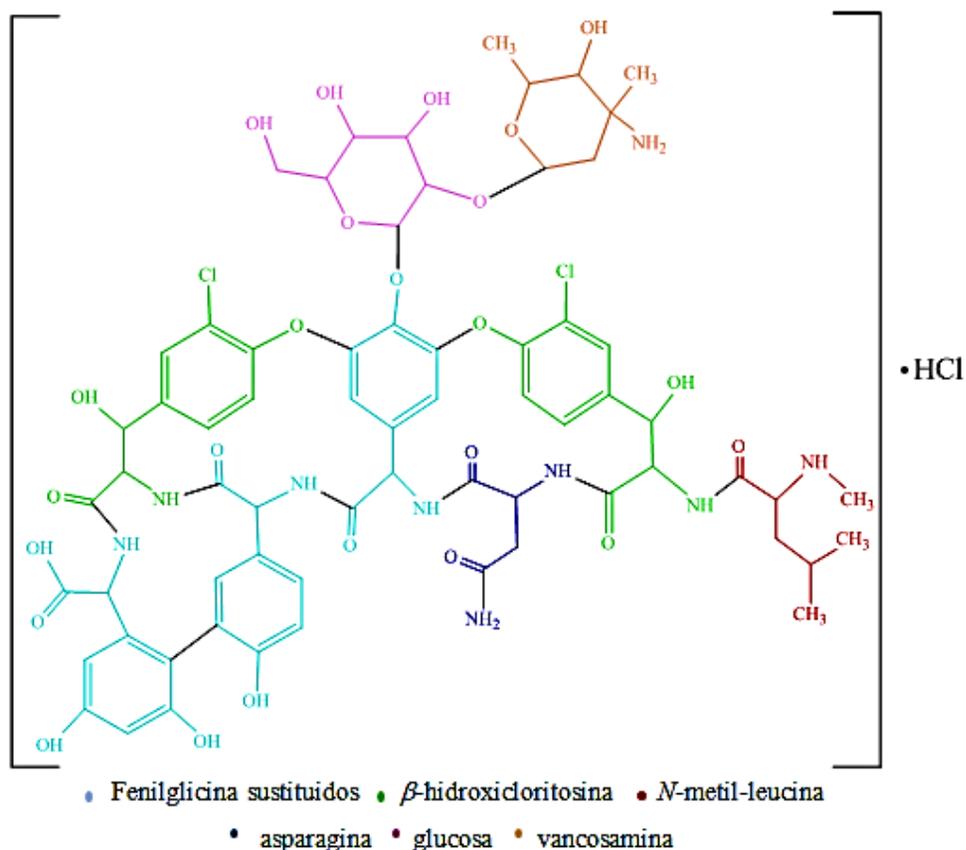


Figura 14. Estructura del clorhidrato de vancomicina con identificación de glucosa y aminoácidos.

La vancomicina como fármaco comercial y antibiótico de amplio espectro, ha sido investigada para diversas aplicaciones. Sailykhan *et al.*, 2015 estudiaron el diseño de un sistema local de administración de antibióticos (LADS) como vehículos de drogas biodegradables para el tratamiento de la osteomielitis, utilizando nanopartículas de

aragonito cargadas con vancomicina (VANP). El espectro infrarrojo experimental obtenido por estos autores se muestra en el anexo A, donde se observa la similitud de las señales con el espectro infrarrojo obtenido para este estudio (figura 15).

El espectro FT-IR del clorhidrato de vancomicina (figura 15), mostró bandas características de grupos péptidos, destacando la banda I, resultado del estiramiento de los enlaces O-H y N-H presentes en toda la estructura. Además de la banda II, de los grupos amidas, la cual posee dos picos: el más ancho, la absorción del grupo carbonilo característica a  $1650\text{ cm}^{-1}$ , además de la flexión N-H aproximadamente a  $1580\text{ cm}^{-1}$ . Los anillos aromáticos muestran hasta cuatro absorciones en el espectro infrarrojo originadas por los movimientos del núcleo bencénico en la región entre  $1650\text{ cm}^{-1}$  y  $1500\text{ cm}^{-1}$ , haciendo difícil la asignación ya que en esta región se encuentra además otras señales, como del sobretono del estiramiento O-H de los fenoles (III); se manifiesta además una banda de poca intensidad del alargamiento C-H aromático en la región entre  $3100\text{ cm}^{-1}$  y  $3000\text{ cm}^{-1}$ , la cual está solapada por los estiramientos de la banda I; asimismo, los compuestos aromáticos muestran absorciones débiles debidas a la flexión C-H fuera del plano entre  $2000\text{ cm}^{-1}$  y  $1600\text{ cm}^{-1}$ , las cuales no están definidas en el espectro ya que está presente un grupo carbonilo en esta zona, estos grupos originan también un grupo de absorciones más fuertes en el intervalo de  $690\text{ cm}^{-1}$  a  $600\text{ cm}^{-1}$ .

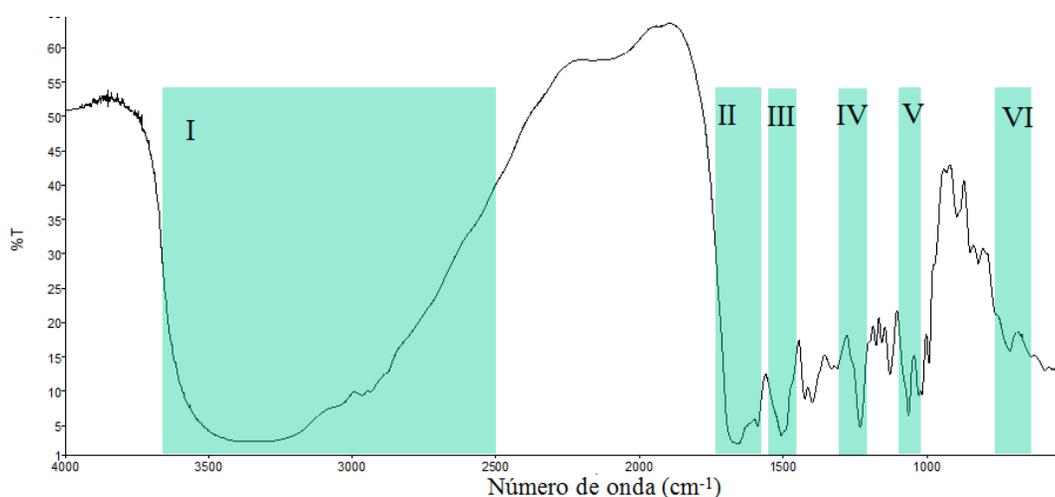


Figura 15. Espectro FT-IR del clorhidrato de vancomicina.

Con respecto a los anillos de fenilglicina presentes en el antibiótico, estos producen bandas características de los grupos fenoles, es decir, flexión O-H en aproximadamente  $3500\text{ cm}^{-1}$ , además de las bandas aromáticas mencionadas. Se aprecia en el espectro una banda intensa entre  $1260\text{ cm}^{-1}$  y  $1000\text{ cm}^{-1}$  (IV), resultado del modo de vibración C-O que se acopla con las vibraciones de alargamiento C-C y así, la vibración se describe mejor como vibraciones de alargamiento C-C-O de los grupos hidroxilos fenólicos. Mientras que, los éteres en anillos de 6 miembros de la glucosa y la glucosamina manifiestan una banda intensa de alargamiento C-O-C asimétrico en la región entre  $1150\text{ cm}^{-1}$  y  $1085\text{ cm}^{-1}$  asignada a la señal V. Otra señal importante es la banda VI, producto de la  $\beta$ -hidroxiclorotirosina, los clorobenzenos que absorben en la región de  $850\text{ cm}^{-1}$  a  $550\text{ cm}^{-1}$ . Los resultados de las bandas se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Bandas del espectro FT-IR de clorhidrato de vancomicina.

| Número de onda $\text{cm}^{-1}$ | Tipo de enlace  |
|---------------------------------|-----------------|
| 3600 a 2500                     | O-H y N-H       |
| 2966,01                         | C-H superpuesta |
| 1653,47                         | C=O amidas      |
| 1588,28                         | N-H amidas      |
| 1500,93                         | O-H             |
| 1230,57                         | C-C-OH          |
| 1085,46                         | C-O-C           |
| 710,98                          | C-Cl            |

#### Sistemas polímero-vancomicina

La figura 16 corresponde a una comparación de los espectros infrarrojos de la vancomicina, el polímero y sistema polímero-vancomicina (PAAm-van), donde el polímero es la poli(acrilamida).

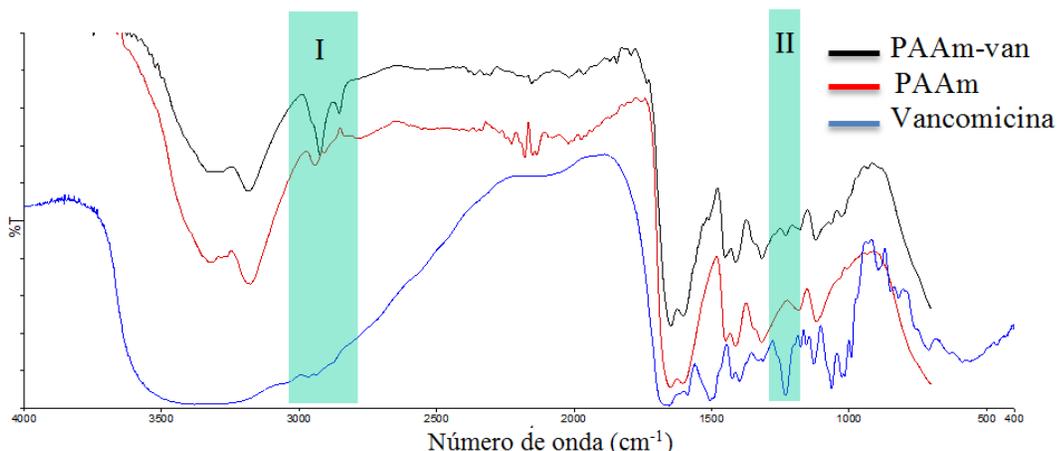


Figura 16. Espectros FT-IR de la vancomicina, PAAm-van y PAAm.

En general, se muestran patrones similares para PAAm no cargada y cargada. El espectro de la PAAm-van no mostró cambio en las bandas más características, es decir, la banda de los estiramientos N-H de amidas, y las señales a  $1647\text{ cm}^{-1}$  y  $1603\text{ cm}^{-1}$ , que corresponden al estiramiento C=O de las amidas y flexión N-H, respectivamente. Sin embargo, hay algunas manifestaciones de la posible presencia de vancomicina, como la estiramientos de los grupos hidroxilos fenólicos a  $1234\text{ cm}^{-1}$  (II) y la aparición de dos señales pronunciadas a  $2854\text{ cm}^{-1}$  y  $2920\text{ cm}^{-1}$  (I).

Un acercamiento en la región entre  $1800\text{ cm}^{-1}$  a  $800\text{ cm}^{-1}$  (figura 17), define tres nuevas señales respecto al polímero no cargado. La banda III asignada para la flexión O-H a  $1507,3\text{ cm}^{-1}$ , y las bandas IV y V entre  $1100\text{ cm}^{-1}$  y  $1035\text{ cm}^{-1}$  de las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-O-C. Estas señales indican la incorporación del antibiótico en el polímero y la forma de la interacción del sistema. Con las señales observadas se propone la formación de interacciones de hidrógeno entre los grupos N-H del polímero y los átomos de oxígeno de la vancomicina (figura 18).

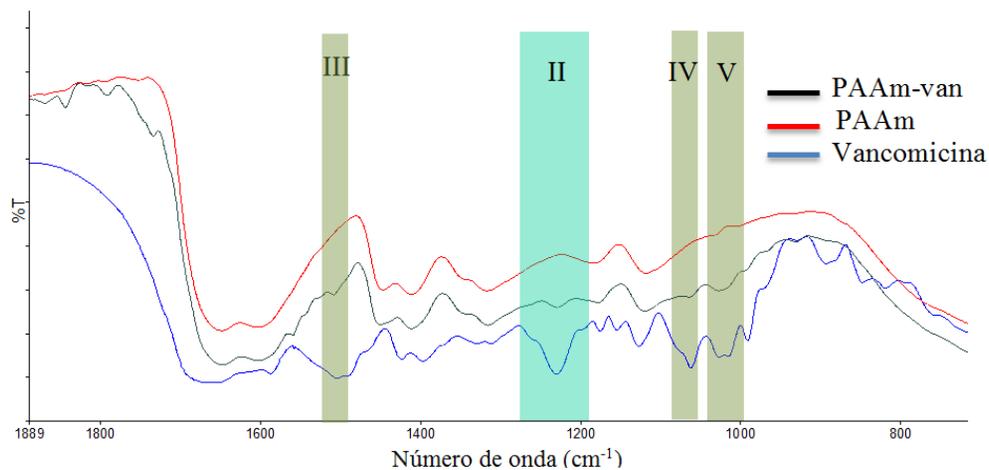


Figura 17. Acercamiento de los espectros de la vancomicina, PAAm y PAAm-van.

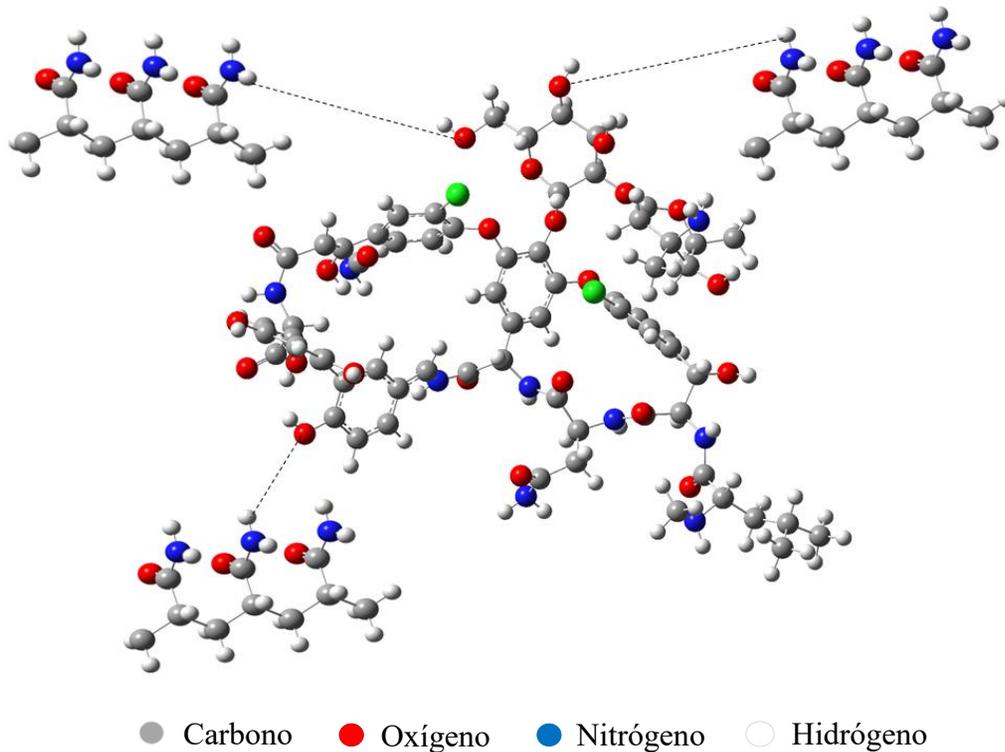


Figura 18. Interacción de hidrógeno propuesta para el sistema PAAm-van

En cuanto al copolímero cargado con vancomicina (60/40-van) se muestra en la figura 19 una comparación de los espectros del copolímero, la vancomicina y del copolímero cargado. La banda I en la región desde  $3500\text{ cm}^{-1}$  hasta  $2990\text{ cm}^{-1}$ , adopta un patrón similar a la vancomicina, indicando una interacción con los grupos hidroxilos en el

copolímero y al igual que en lo observado para la PAAm-van, se definen las bandas II del estiramiento C-H, III, asignada para la flexión O-H a  $1507,3\text{ cm}^{-1}$ , IV de los estiramientos C-C-O y V de las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-O-C.

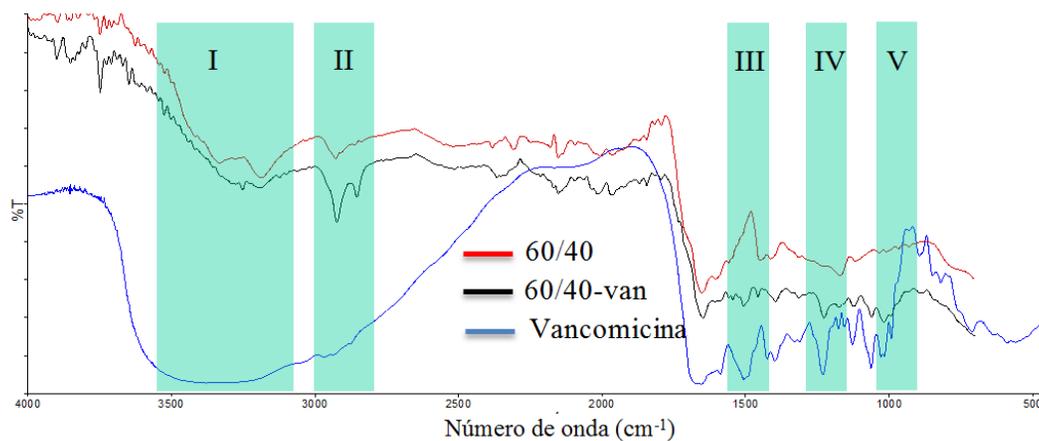


Figura 19. Espectros FT-IR de la vancomicina, P(AAm-co-AAc) 60/40 y 60/40-van.

En general, las nuevas bandas en el polímero ahora cargado concuerdan con las señales observadas para el sistema PAAm-van, sin embargo, en el copolímero se muestran más intensas y definidas, lo cual permite postular una mayor interacción de hidrógeno entre los grupos OH del copolímero y los átomos de oxígeno de la vancomicina (Figura 20).

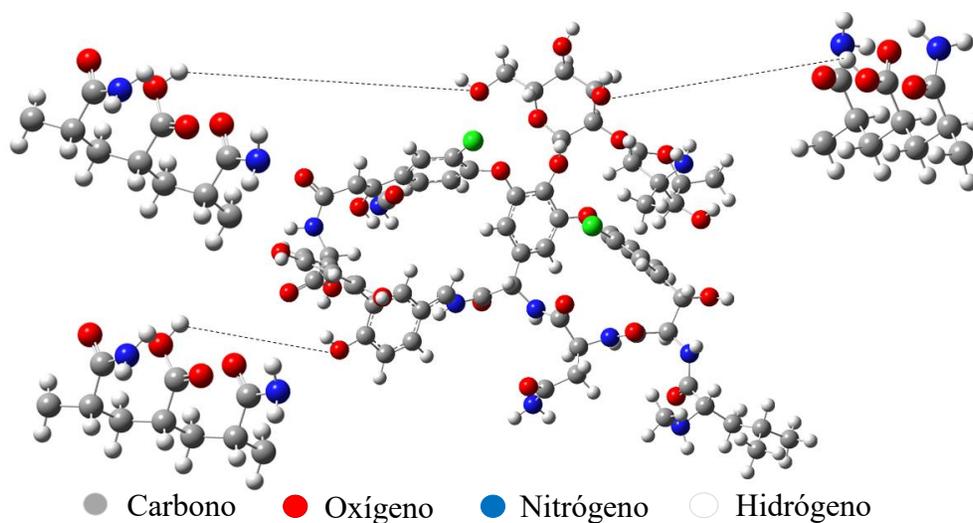


Figura 20. Interacciones de hidrógeno propuesta para el sistema 60/40-van.

### Calorimetría diferencial de barrido

Esta técnica permitió determinar las transiciones térmicas de las muestras, al ser calentadas a una rapidez constante en un determinado intervalo de temperaturas. En primer lugar hay que destacar que la medición de las propiedades térmicas de los hidrogeles cargados se realizó con el objetivo de verificar indirectamente la presencia del fármaco en las matrices seleccionadas PAAm y 60/40-van. El primer fenómeno térmico que se observó al calentar los materiales (figuras 21, 23-25, 27), es una señal exotérmica a 40 °C correspondiente al arranque del equipo (la primera depresión observada en las curvas se asocia a este proceso), y es independiente de las muestra.

Las transiciones térmicas apreciadas para los xerogeles han sido atribuidas por Ilmain *et al.*, (1991), al efecto de la energía térmica, que es capaz de vencer los enlaces de hidrógeno entre los grupos funcionales y otro tipo de interacciones. En la figura 21 se presentan las diferentes transiciones detectadas al calentar y enfriar el hidrogel de PAAm. Al calentar el gel en estado seco (xerogel) se manifestaron dos transiciones, las cuales se encuentran en el rango de temperaturas reportadas para diferentes hidrogeles, el alto rango se atribuye a las interacciones presentes derivadas por los enlaces de hidrógeno entre los grupos amida (Saraydin *et al.*, 1995); mientras que, al enfriar se manifestó una pequeña exoterma que corresponde a la solidificación del gel a 180,2 °C

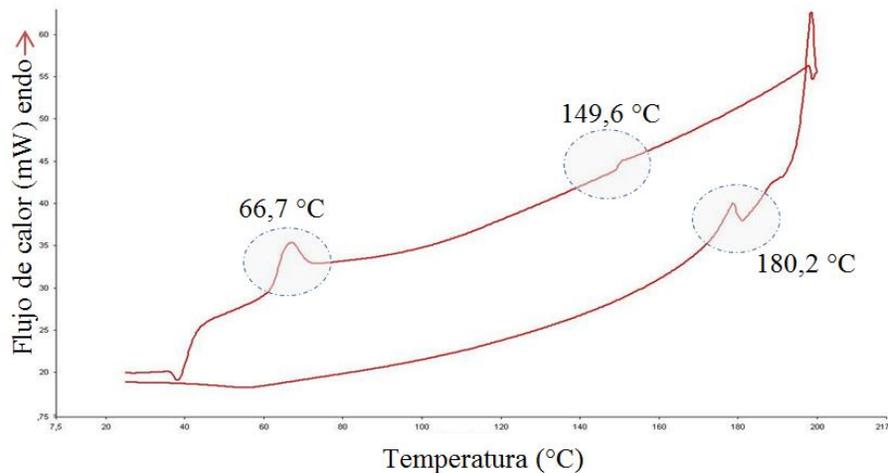


Figura 21. Barrido del hidrogel de PAAm.

La Tg reportada en la literatura para el homopolímero PAAm es de 165 °C (Brandrup e Immergut, 1989); sin embargo, no hay detalles experimentales sobre estos datos que permitan realizar una comparación.

En el barrido se observan distintas Tg, esta irregularidad se presenta generalmente por la heterogeneidad en el entrecruzamiento dentro del polímero, es decir, segmentos de cadenas con menor densidad de entrecruzamientos, se mueven con el calor más fácilmente y arrojan como resultado una Tg más baja (figura 22).

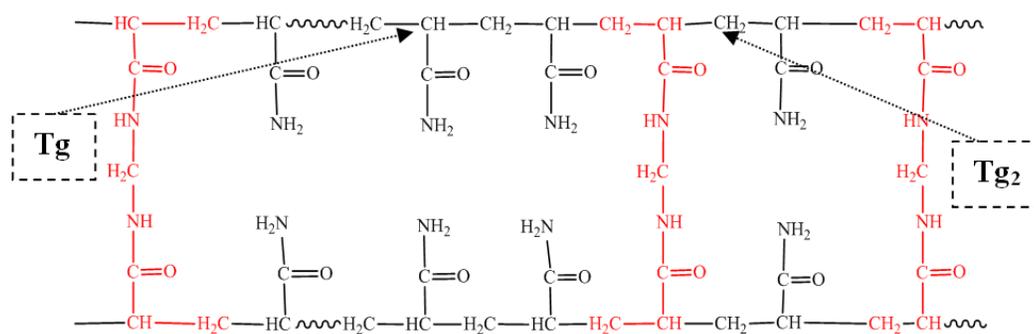


Figura 22. Representación de la heterogeneidad en la densidad de entrecruzamiento en el gel de PAAm y asignación propuesta de las Tg.

Al comparar los geles de PAAm antes y después de cargarlo con la vancomicina (figura 23), se pudo apreciar que la primera Tg a 67 °C se mantuvo sin variaciones considerables, mientras que la segunda Tg se redujo a 126,9 °C.

Este resultado, obtenido para PAAm-van, evidencia el efecto plastificante de la vancomicina al ubicarse entre las cadenas de la PAAm. Al ingresar dentro de la red, se postula que la vancomicina vence los puentes de hidrógeno entre los grupos amidas, disminuyendo la restricción en la movilidad de las cadenas.

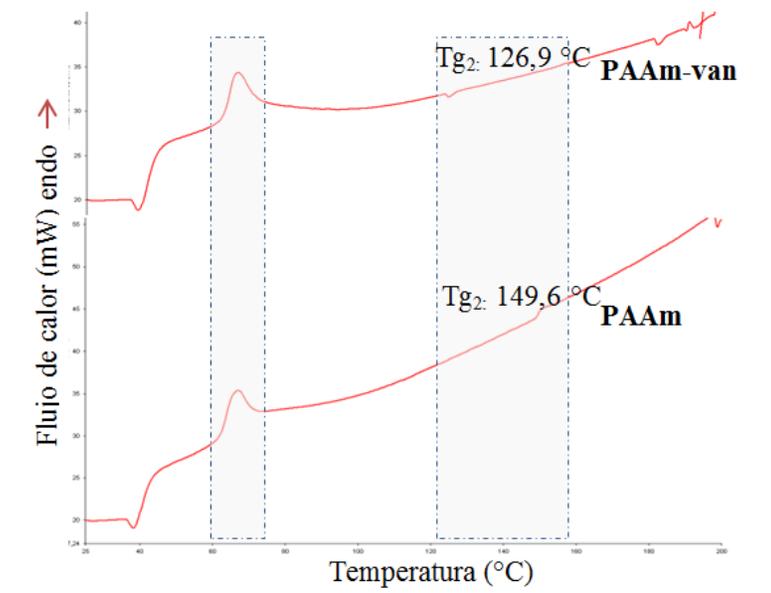


Figura 23. Comparación de los barridos de calentamiento de los xerogeles PAAm-van y PAAm.

Para el sistema PAAm-van, se observan además nuevas transiciones (figura 24), un grupo en la región entre 180 °C a 200 °C, que pueden relacionarse con la descomposición del fármaco glucosilado que se encontraba dentro de la matriz. Este efecto de descomposición se observó en el estado físico del gel al finalizar el estudio. La última transición del gel a 187,8 °C, correspondiendo con la solidificación de la PAAm.

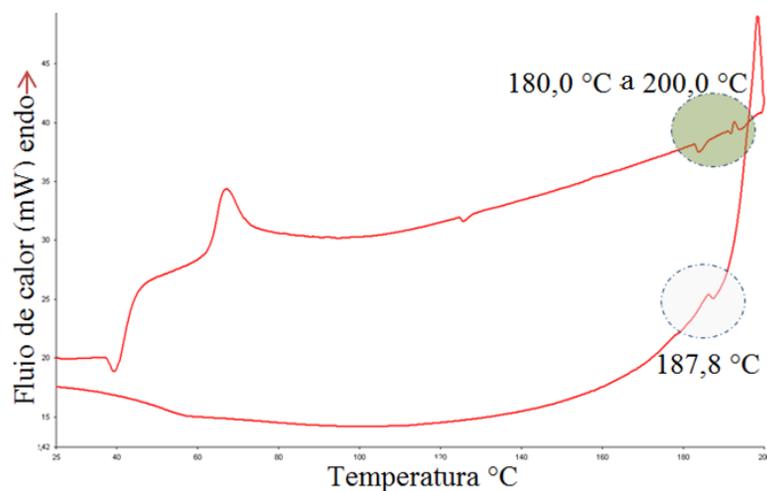


Figura 24. Transiciones térmicas de los hidrogel de PAAm-van.

Análogamente, en el copolímero P(AAm-co-AAc) 60/40 (figura 25), la primera transición a 68 °C, corresponde a la Tg de la PAAm.

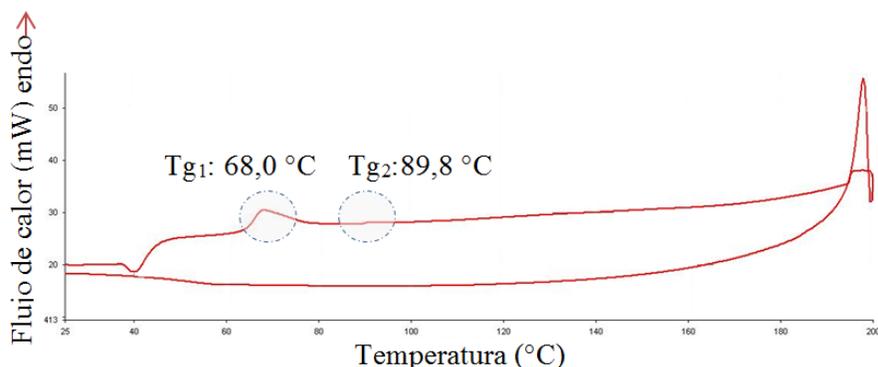


Figura 25. Barrido del copolímero P(AAm-co-AAc) 60/40.

La incorporación del comonomero ácido disminuye la Tg respecto a la PAAm, esta tendencia se ha reportado en otros estudios, donde se obtuvo una reducción en la Tg del hidrogel de poli(acrilamida) al copolimerizar con otros ácidos, como el ácido maleico, debido a la pérdida de regularidad que se genera en las cadenas por ser un copolímero al azar (Ramírez *et al.*, 2016). Efecto que se debe a que, la presencia del comonomero disminuye las interacciones de hidrógeno entre los grupos amidas (figura 26).

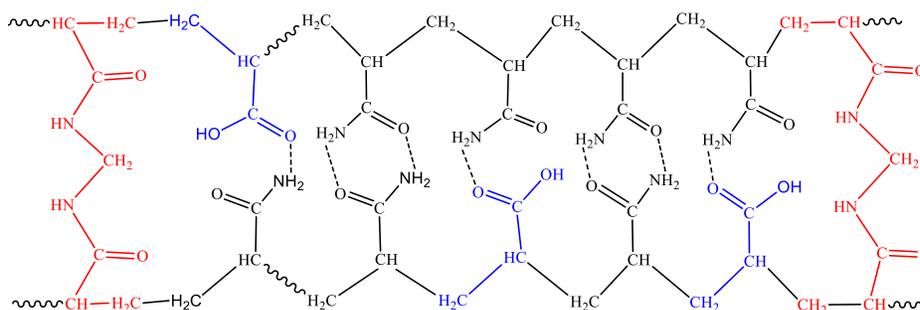


Figura 26. Interacciones de hidrógeno entre los grupos amidas del copolímero.

A diferencia de los barridos anteriores, en el copolímero 60/40-van, se observó solo una transición vítrea a 75 °C (figura 27), que corresponde con la Tg de la PAAm. Este incremento en el valor de la Tg, y la ausencia de una segunda Tg, parece indicar que la vancomicina dificulta el movimiento de las cadenas. Las señales en el rango de 180,0 °C

a 200,0 °C se evidenciaron solamente cuando los hidrogeles se cargaron con la vancomicina, respondiendo a la descomposición del antibiótico.

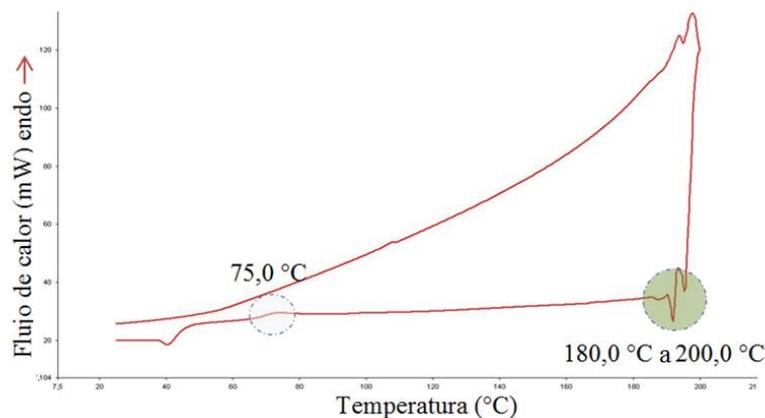


Figura 27. Barrido del copolímero cargado 60/40-van.

En la tabla 6, se resumen las temperaturas de las transiciones observadas para todos los xerogeles en los análisis por DSC.

Tabla 6. Transiciones térmicas obtenidas para los hidrogeles por DSC.

| Muestra             | Barrido de calentamiento (°C) |                 |                | Enfriamiento (°C) |
|---------------------|-------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|
|                     | T <sub>g1</sub>               | T <sub>g2</sub> | T <sub>3</sub> | T <sub>s</sub>    |
| PAAm                | 66,7                          | 149,6           | -              | 180,2             |
| PAAm-van            | 67,0                          | 126,9           | 180,0 a 200,0  | 187,8             |
| P(AAm-co-AAc) 60-40 | 68,0                          | 89,8            | -              | -                 |
| 60-40-van           | 75,0                          | -               | 180,0 a 200,0  | 108,9             |

Tg: Transición vítrea; Ts: temperatura de solidificación

La descomposición del fármaco se observa con el deterioro visible del polímero luego del estudio, donde el 60/40-van se volvió color pardo y con forma abstracta, distinta al estado inicial, como ocurre al calentar azúcares. Esto no se obtuvo en la PAAm cargada, que aunque se volvió color pardo, la forma se mantuvo antes y después del estudio, debido al bajo contenido de moléculas de vancomicina que esta presentaba (figura 28).

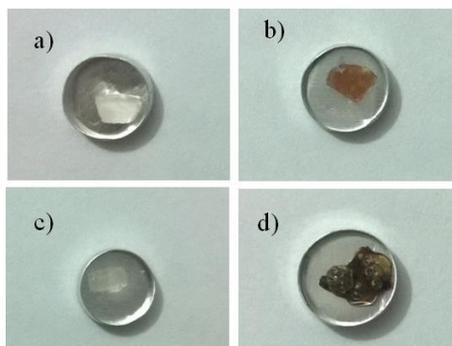


Figura 28. Hidrogeles después del barrido.  
a) PAAm, b) PAAm-van, c) P(AAm-co-AAc) 60/40 y d) 60/40-van.

## CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

### Hidratación de los hidrogeles en agua

Una de las particularidades de los hidrogeles es que, al ponerse en contacto con algunos líquidos, tienen capacidad de absorberlos, hasta alcanzar el equilibrio, esto es, cuando las fuerzas que generen las moléculas para ingresar, y las fuerzas visco-elásticas que generan las cadenas de la red en oposición a dicha expansión se igualan (Chacón, 2012).

En la tabla 7, se resumen los datos obtenidos del estudio de hinchamiento utilizando el método gravimétrico aplicando las ecuaciones 3 y 4, para tres muestras de cada una de las proporciones, obteniéndose el porcentaje de hinchamiento ( $\%H_p$ ) y contenido de agua ( $\%W_p$ ) promedio en el equilibrio.

Tabla 7. Porcentaje de hidratación y contenido de agua a los 5760 minutos.

| P(AAm/AAc) | $\%H_p$            | $\%W_p$ | Masa de agua (g) |
|------------|--------------------|---------|------------------|
| 100/0      | $936,41 \pm 5,18$  | 90,35   | 0,95             |
| 90/10      | $1372,80 \pm 3,96$ | 93,19   | 1,38             |
| 60/40      | $1731,60 \pm 4,84$ | 94,54   | 1,81             |
| 0/100      | $824,17 \pm 4,35$  | 81,18   | 0,86             |

$\%H_p$ : Porcentaje de hidratación promedio;  $\%W_p$ : Contenido de agua promedio.

Para los polímeros poli(acrilamida) y poli(ácido acrílico), la isoterma muestra la variación del porcentaje de hinchamiento en función del tiempo de inmersión, empleando agua desionizada como medio de hinchamiento a 28 °C (figura 29).

En la gráfica se observan dos curvas de hidratación, ambas compuestas por dos etapas, la primera de ellas finaliza aproximadamente a los 400 min de contacto de los geles con el agua, en ésta, la absorción del fluido es acelerada debido a que los intersticios dentro de la matriz se encuentran libres y son ocupados fácilmente por las moléculas entrantes, en la segunda etapa, una vez pasada las 24 h, esta rapidez disminuye debido a que se está más próximo al equilibrio fisicoquímico, donde la cantidad de volumen libre disminuye drásticamente y se alcanza al máximo límite de expansión de la red polimérica.

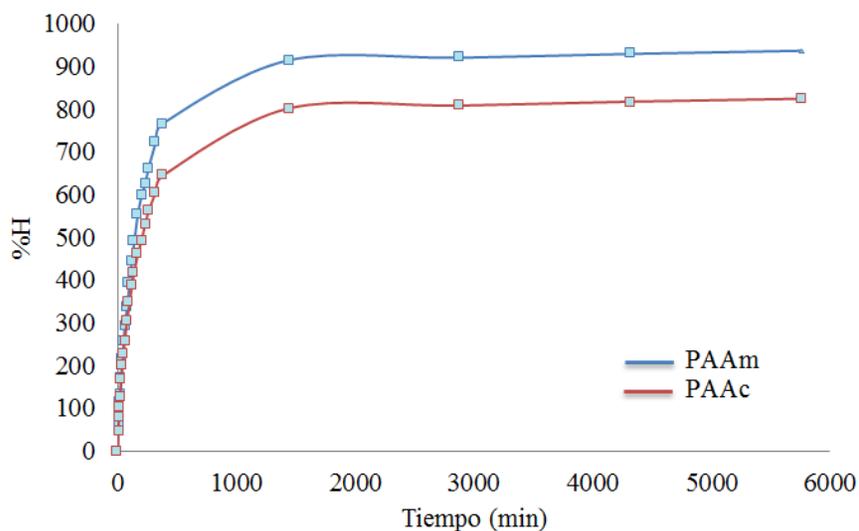


Figura 29. Isoterma de absorción a 28 °C de agua desionizada de las matrices de poli(acrilamida) y poli(ácido acrílico).

La matriz de PAAm presentó un porcentaje de hinchamiento promedio de 936 %, resultando en un contenido de agua un poco mayor de 90 %, lo cual coincide con otras investigaciones reportadas para hidrogeles de poli(acrilamida) (Moreno *et al.*, 2014). Esta propiedad de absorber y retener el agua se debe a la naturaleza donadora de electrones de sus átomos (N y O), los cuales son capaces de formar interacciones de

hidrógeno con las moléculas de agua.

En cuanto al gel de PAAc, aunque su naturaleza es hidrofílica, presentó un porcentaje de hinchamiento de 824 % a los 5 días, siendo menor respecto a la PAAm. Esta tendencia se podría explicar sobre la base de las interacciones de hidrógeno intramoleculares de la cadena del polímero, disminuyendo así las posibles interacciones intermoleculares que podrían formarse con el agua, y por ende presentando menor absorción (figura 30), o por las características propias del ácido acrílico cuya homopolimerización conduce a la obtención de macromoléculas con menor masa molar (en comparación con los copolímeros) y por lo tanto con mayor grado de entrecruzamiento químico, esto en base a las reactividades de ambos monómero reportadas por Seymour *et al.*, que indican que la polimerización del AAc se ve favorecida por la presencia de acrilamida. Un comportamiento de hidratación similar fue observado por Cuggino (2011), donde una mayor alimentación del monómero hidrofílico *N*-acriloil-tris(hidroximetil)aminometano (NAT) dio como resultado menores porcentajes de hidratación.

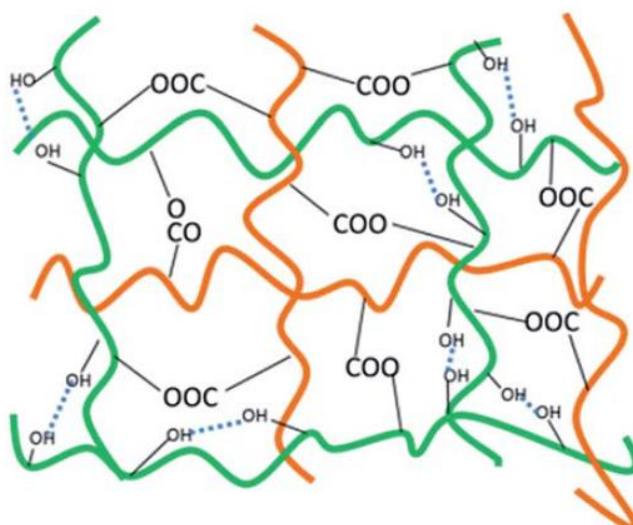


Figura 30. Representación de las interacciones de hidrógeno intramoleculares del PAAc (Caló, 2016).

Por otra parte, en la figura 31 se evidencia el comportamiento resultante al variar la alimentación de ácido acrílico en los copolímeros P(AAm-co-AAc) 90/10 y 60/40.

Aunque el PAAc resultó tener el menor %H, en los copolímeros P(AAm-co-AAc) 90/10 y 60/40, para un mayor contenido de AAc se observó que la capacidad de hidratación mejora, esto se atribuye a un aumento de la naturaleza hidrofílica de la red y a la incorporación efectiva del monómero en las cadenas de los copolímeros

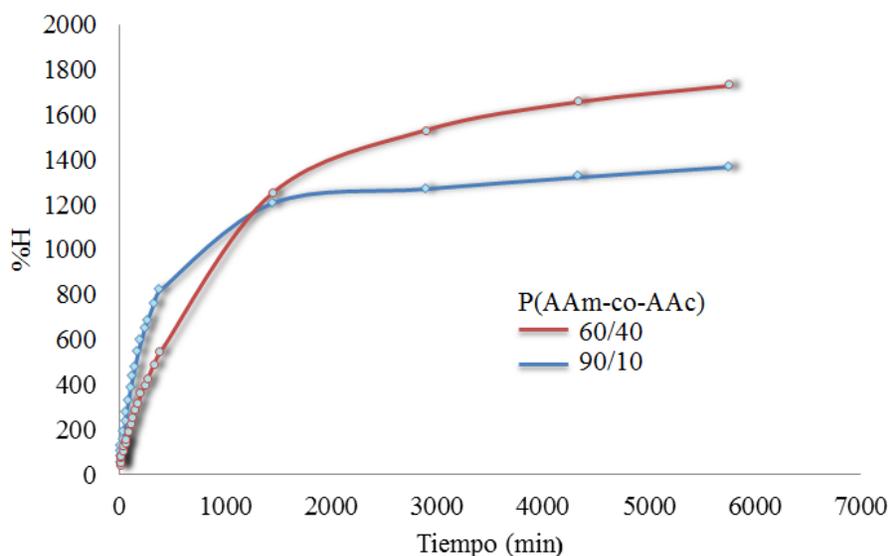


Figura 31. Isotermas de absorción en agua a 28 °C de los copolímeros P(AAm-co-AAc) 90/10 y 60/40

En estos casos, las unidades repetitivas de AAc actúan como espaciadores, mientras que disminuye las interacciones de hidrógeno entre las unidades de AAc, debido a la presencia de las unidades de AAm. De esta manera, se forman más interacciones entre el AAc con las moléculas de agua, aumentando la hidratación en el equilibrio. Al aumentar la cantidad de interacciones de hidrógeno entre el gel y el agua, incrementa la capacidad de absorberla. En la figura 32, se observan los diámetros de hinchamiento a los 5 días.

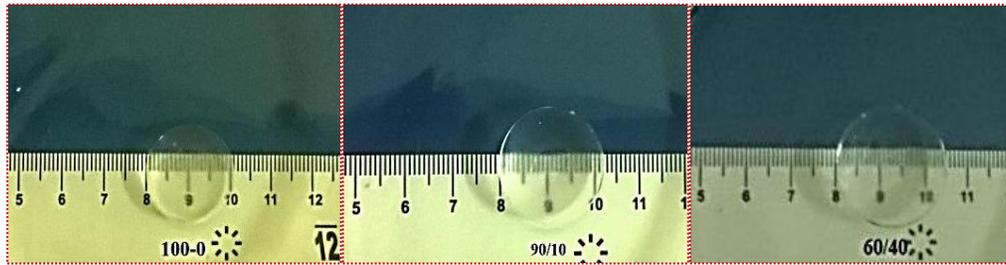


Figura 32. Diámetros de los hidrogeles a 5 días de contacto con el agua.

Para estos copolímeros P(AAm-co-AAc) 90/10 y 60/40, se hizo necesario prolongar el monitoreo del hinchamiento, debido a que se percibía un aumento paulatino del diámetro y la masa de estos geles, obteniéndose valores de 4,0 cm y 2,8 cm a los 30 días para 60/40 y 90/10, respectivamente (figura 33). Este aumento de la absorción se atribuye a que el monómero ácido le proporciona escasas propiedades mecánicas al polímero, lo cual causa la formación de microfisuras (Rojas *et al.*, 2007).

Estas fisuras van formándose lentamente en el cuerpo del gel, generando un aumento en la superficie de contacto y el tamaño de los poros, lo cual le permite captar mayor cantidad de líquido. Estas microfisuras no se formaron para la PAAm, debido a que este monómero forma un gel más duro y con mayor resistencia mecánica. Es, por esta razón, necesario buscar un adecuado balance en los componentes hidrófilos e hidrófobos para obtener hidrogeles útiles en aplicaciones particulares.

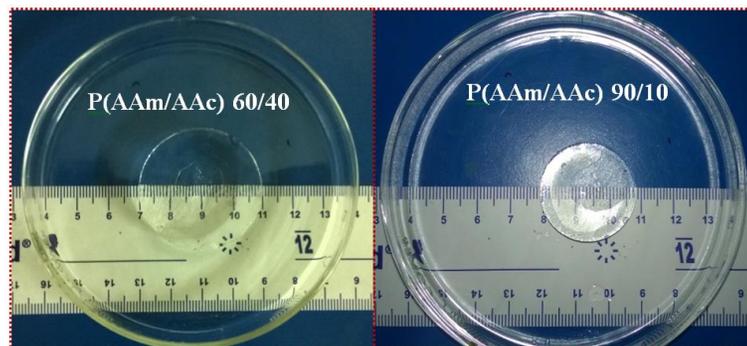


Figura 33. Diámetro de los copolímeros a los 90 días.

### Parámetros cinéticos de los polímeros en agua

El grado de hinchamiento  $w$  es una medida del contenido de agua o solución que puede alojar un hidrogel en el interior, y permite determinar la rapidez con la que el hidrogel se hidrata. Para obtener estos parámetros se usó la ecuación propuesta por Schott (1992).

Para un ejemplo ilustrativo, graficando  $t/w$  vs el tiempo se obtiene una relación lineal (figura 34), que muestra el tratamiento de Schott para los datos experimentales de la PAAm y PAAc. Se aprecia una excelente correlación lineal, lo que demuestra que el comportamiento de hinchamiento de este sistema está gobernado por un proceso de relajación de las tensiones de las cadenas poliméricas.

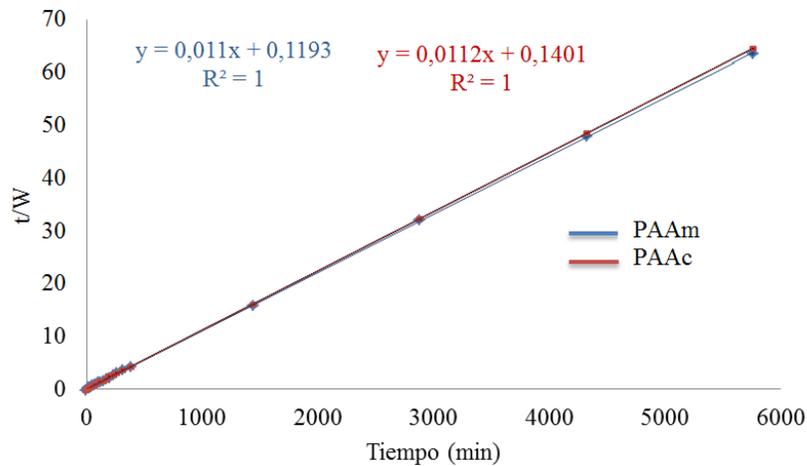


Figura 34. Tratamiento de Schott para los hidrogel de PAAm y PAAc.

A partir del valor de la pendiente y de la ordenada se pudo calcular  $m_{\infty}$ , es decir, el contenido de agua en el equilibrio y la constante de rapidez de hinchamiento  $k$ , obteniendo para la poli(acrilamida) un valor de  $1,014 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ , lo cual concuerda con los valores reportados para este polímero bajo condiciones de síntesis muy similares (De Souza *et al.*, 2014).

En cuanto a los copolímeros P(AAm-co-AAc) 90/10 y 60/40, al igual que para el caso anterior, al aplicar el tratamiento de Schott se obtuvo la gráfica mostrada en la figura 35,

donde se observa que los copolímeros presentan un comportamiento lineal, ajustándose a una cinética de hidratación de segundo orden.

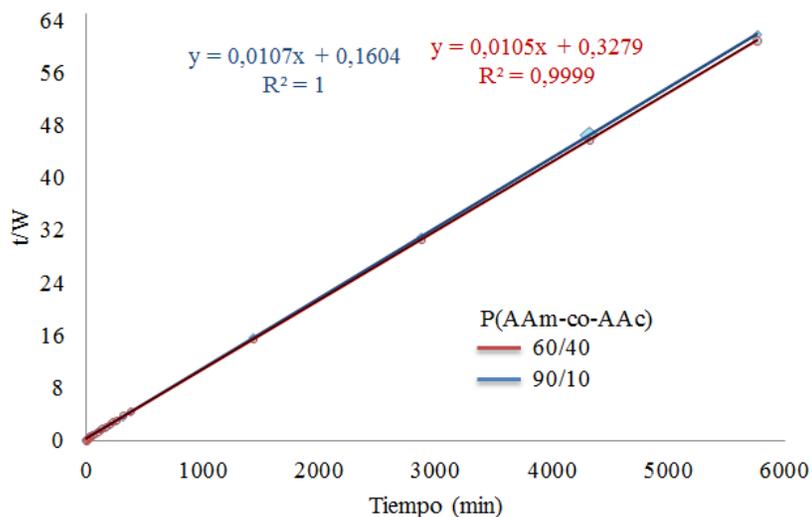


Figura 35. Tratamiento de Schott para los copolímeros.

Los parámetros cinéticos para los polímeros y los copolímeros se presentan en la tabla 8. La poli(acrilamida) fue el elastómero que presentó una cinética de hidratación en agua más rápida, mientras que los copolímeros y el poli(ácido acrílico) presentaron una constante del mismo orden de magnitud, es decir, una rapidez similar, disminuyendo esta rapidez en los copolímeros a medida que se aumenta la cantidad del monómero ácido.

Tabla 8. Constantes cinéticas en agua obtenidas a partir de la ecuación de Schott.

| P(AAm-co-AAc) | $m_{\infty}$ | $k$ ( $\text{min}^{-1}$ ) |
|---------------|--------------|---------------------------|
| 100/0         | 90,9091      | $1,0143 \times 10^{-3}$   |
| 90/10         | 93,4579      | $7,1378 \times 10^{-4}$   |
| 60/40         | 95,2380      | $3,3623 \times 10^{-4}$   |
| 0/100         | 89,2857      | $8,9536 \times 10^{-4}$   |

$m_{\infty}$ : porcentaje de agua máxima;  $k$ : constante de rapidez de hidratación.

Esta disminución de la rapidez de hidratación, podría ser un indicio de que el agua no solo entra por difusión, sino que además debe vencer los puentes de hidrógeno intramoleculares de las unidades repetitivas de AAc, las cuales deban ser sustituidas por el agua, resultando en un proceso de hidratación más lento. Cuggino (2011) reportó además, que el polímero experimenta algún efecto para reacomodar sus cadenas, lo cual hace el proceso más lento. Según la composición química y estructural que los hidrogeles presenten, tanto la rapidez de entrada de agua, como el valor de hinchamiento en el equilibrio se verán modificados. Esto se observa también en que la rapidez de hidratación no es proporcional a la cantidad de agua que puede alojar el gel en el equilibrio, ya que el gel de proporción 60/40 aunque tiene tendencia a hincharse más lentamente, a su vez, es el que puede alojar un mayor contenido de agua en su interior, haciéndolo más viable para los estudios de absorción del fármaco.

#### **Hidratación de los hidrogeles en solución de vancomicina**

En los hidrogeles existen diversos tipos de interacciones, no solo enlaces covalentes, sino interacciones de hidrógeno o intermoleculares como van der Waals, además electrostáticas, tanto atractivas como repulsivas, e iónicas, entre otros. Éstas les confieren la capacidad de interactuar con diversas sustancias.

El hinchamiento hasta el equilibrio en soluciones incluye parámetros adicionales, entre ellos: pH de la solución, interacciones polímero-solución, tamaño de los poros del hidrogel y de las moléculas del soluto que forman la solución.

Los discos se hincharon en una solución de vancomicina 10 mg/ml hasta que, por condiciones gravimétricas, se garantizó la condición de equilibrio. Los resultados obtenidos permitieron determinar la interacción solución-hidrogel. Para los geles estudiados, los resultados se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Porcentaje de hidratación y contenido de solución a los 2880 minutos.

| <b>P(AAm-co-AAc)</b> | <b>%H<sub>p</sub></b> | <b>%W<sub>p</sub></b> | <b>Masa de solución (g)</b> |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 100/0                | 741,81                | 88,12                 | 0,77                        |
| 60/40                | 287,71                | 74,20                 | 0,87                        |

Cuando se comparan estos resultados con los obtenidos empleando agua desionizada como medio de hinchamiento (figura 36), se observa una reducción del porcentaje de hinchamiento de los polímero en el equilibrio, lo cual se atribuye al mayor tamaño de las moléculas del soluto. Esta reducción en el %H<sub>p</sub> del homopolímero de PAAm está en concordancia con la propuesta de que existen interacciones de hidrogeno entre el antibiótico y el hidrogel, descritas previamente.

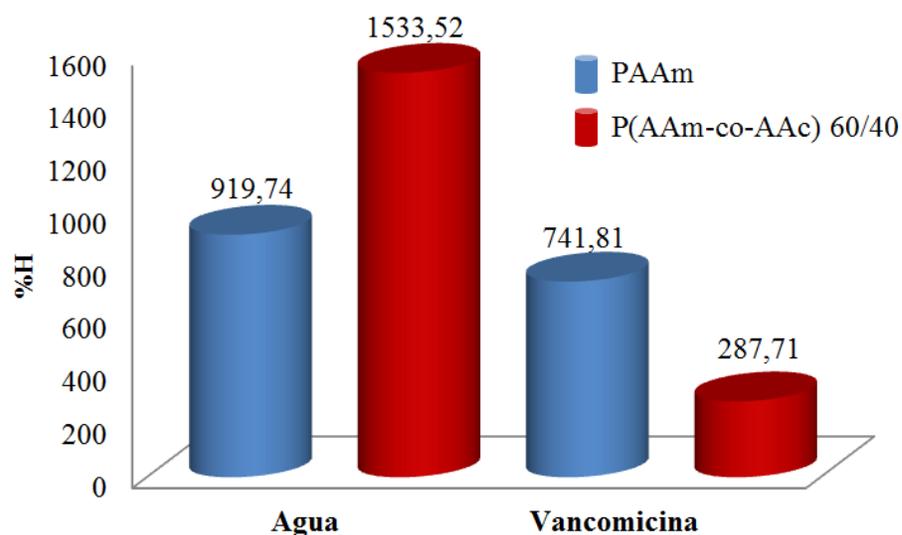


Figura 36. Comparación de los porcentajes de hinchamiento en agua y en solución de vancomicina a 2880 minutos para PAAm y P(AAm-co-AAc) 60/40.

Además, los polímeros presentaron cambios en sus propiedades físicas, principalmente adquiriendo tonalidades más amarillentas, siendo más evidente a medida que se aumentó la proporción del componente hidrofílico (Rojas *et al.*, 2012).

En la figura 37, se muestra el resultado de la variación del hinchamiento en función del tiempo de inmersión durante 48 horas de los geles en la solución de vancomicina de

concentración 10 mg/ml, a 28 °C. Al igual que las isothermas en agua desionizada se observan dos etapas, una absorción acelerada hasta aproximadamente 450 minutos y luego una absorción más lenta hasta el equilibrio a los 2880 minutos.

El comportamiento de ambas matrices en la vancomicina se ve influenciado por las interacciones fármaco-polímero. El antibiótico posee en su estructura grupos polares capaces de establecer interacciones de hidrógeno con los grupos amida y carboxilo de los hidrogeles. En la figura se observa que el porcentaje de hidratación para la PAAm es considerablemente mayor respecto al copolímero, pero además, es muy aproximado al porcentaje de hinchamiento máximo alcanzado en agua, de lo que se infiere que su interacción con las moléculas de la vancomicina es menor. Esta similitud del comportamiento en agua se debe a que la absorción de estas moléculas se vio favorecida, y que el polímero resultó poco afectado por las moléculas de vancomicina presentes en la solución. Mientras que, el copolímero se vio más influenciado con la presencia del antibiótico debido a que los grupos ácidos prefieren interaccionar con las moléculas del fármaco que con el agua.

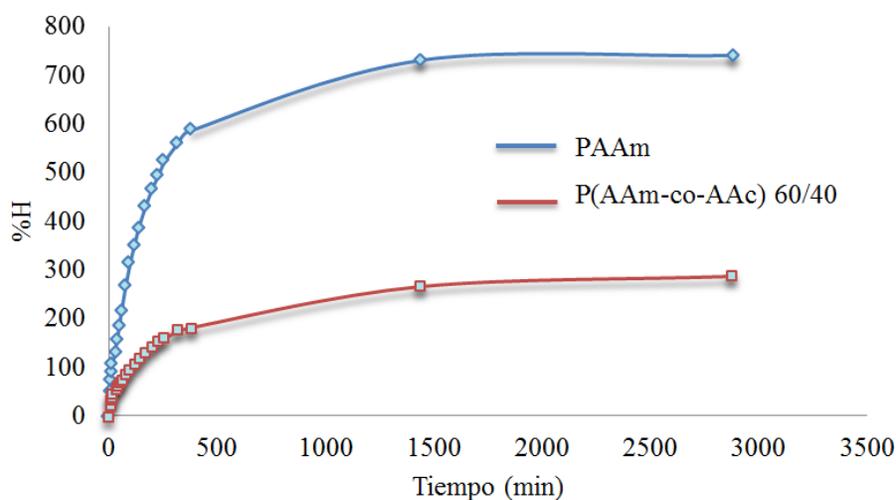


Figura 37. Isothermas de absorción de los hidrogeles a 28 °C en la solución de antibiótico.

Mediante un análisis cualitativo, se pudo hacer una comparación entre los diámetros de los hidrogeles alcanzados en el equilibrio en agua y en vancomicina a la concentración

estudiada (figura 38), se observa que con mayor alimentación del AAc el %*H* disminuye y el polímero es más amarillento.

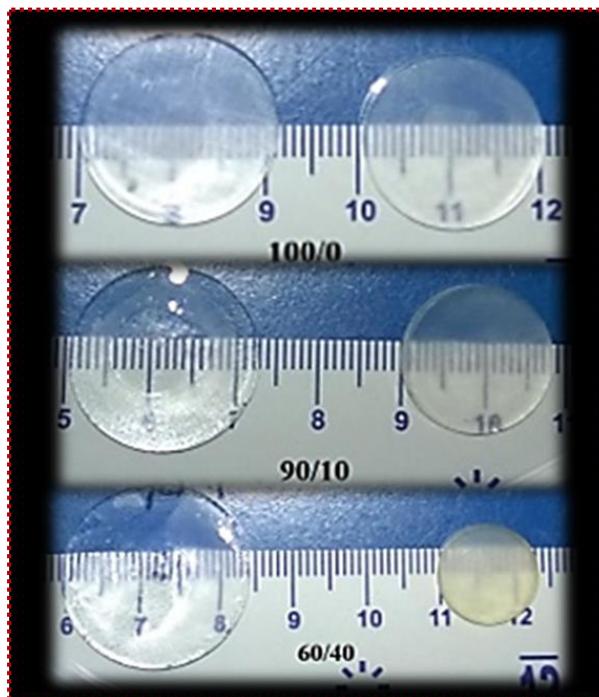


Figura 38. Diámetros alcanzados por los hidrogeles en agua (izquierda) y vancomicina (derecha).

Esto es reforzado al analizar el comportamiento al deshidratar los geles cargados, donde al comparar las masas y diámetros de los geles cargados en estado hidratado y deshidratado, se recuperó la masa y el diámetro del xerogel inicial de PAAm, mientras que el copolímero con ácido acrílico presentó un aumento de estos factores en el disco, los datos se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Masas y diámetros de los xerogeles e hidrogeles cargados con vancomicina.

| P(AAm-co-AAc) | Masa (g)        |           |                    | Diámetro (cm)   |           |                    |
|---------------|-----------------|-----------|--------------------|-----------------|-----------|--------------------|
|               | Xerogel inicial | Hidratado | Deshidratada final | Xerogel inicial | Hidratado | Deshidratada final |
| 100/0         | 0,0996          | 0,8707    | 0,1058             | 1,0             | 2,0       | 1,0                |
| 60/40         | 0,1027          | 0,3956    | 0,1430             | 1,0             | 1,4       | 1,2                |

Este comportamiento sugiere que la PAAm favoreció en su mayoría la absorción de moléculas de agua, las cuales se eluyeron, abandonando los poros, y recuperando el disco su masa inicial, quedando absorbido aproximadamente 6,2 mg de vancomicina, consecuentemente la proporción 60/40 absorbió y retuvo una mayor cantidad de moléculas del antibiótico en su matriz, unos 40,3 mg aproximadamente. Esto a su vez comprueba de manera experimental, los resultados vistos en los espectros infrarrojos que demostraron una mayor interacción de la vancomicina con el copolímero 60/40.

Otro factor influyente en la capacidad de absorción de una solución es la acidez o basicidad de los medios de hinchamiento. A medida que disminuye el pH, como es el caso de la solución de vancomicina por su pH de 3,5, decrece la capacidad de hinchamiento de los geles con grupos ionizables ácidos, lo que se traduce en la disminución del grado de disociación de los grupos (-COOH) del ácido acrílico, lo cual, disminuye la densidad de carga (Muñoz y Zuluaga, 2009), a su vez que incrementa la interacción ácido acrílico-acrilamida (figura 39).

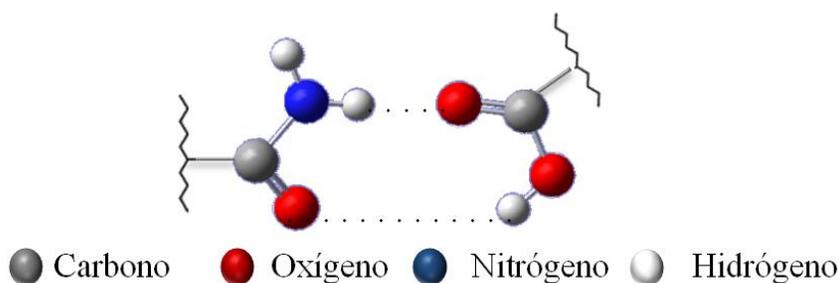


Figura 39. Representación de la interacción entre los grupos funcionales de la poli(acrilamida) y el poli(ácido acrílico).

A valores de pH ácido, los grupos carboxílicos (-COOH) presentes en el polímero disminuyen las interacciones repulsivas de las cadenas poliméricas, las cuales se aproximan entre sí mediante enlaces de hidrógeno entre los grupos carboxílicos y amidas, disminuyendo el hinchamiento del material.

A valores de pH neutro y alcalino, se observa lo contrario, ya que ocurre una reacción

ácido-base en la cual los grupos carboxílicos se convierten en carboxilatos ( $-\text{COO}^-$ ), la formación de esta especie conlleva a la separación de las cadenas poliméricas tanto por repulsiones electrostáticas entre las cargas negativas (figura 40), como también por la ruptura de las interacciones de hidrógenos intramoleculares, permitiendo un mayor hinchamiento (Muñoz y Zuluaga, 2009).

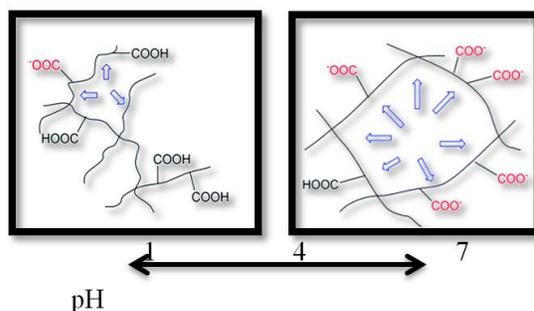


Figura 40. Comportamiento de las redes poliméricas en distintos pH.

#### Parámetros cinéticos de los hidrogeles en vancomicina

Al aplicar el tratamiento de Schott a los datos de la cinética en vancomicina (figura 41) se obtuvo una línea recta, indicando que la cinética de hidratación es de segundo orden, es decir, la rapidez de hinchamiento es directamente proporcional al cuadrado de la capacidad de hinchamiento disponible (Zaluaga *et al.*, 2006).

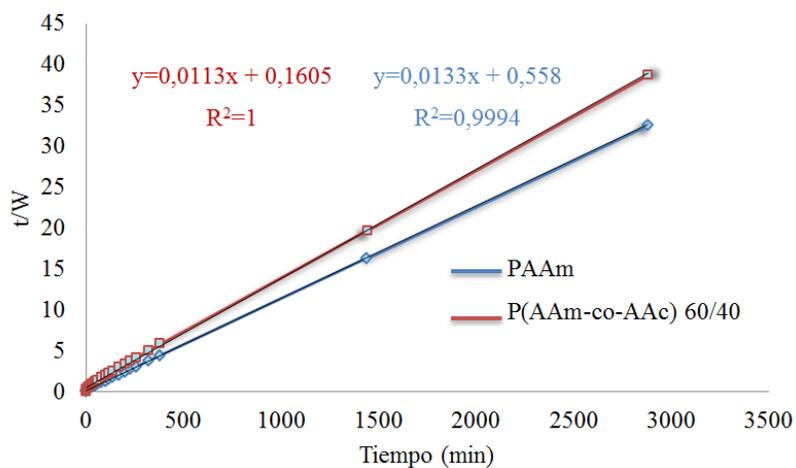


Figura 41. Tratamiento de Schott para los hidrogeles de PAAm y P(AAm-co-AAc) 60/40 en solución de vancomicina.

La tendencia lineal permitió calcular los parámetros cinéticos reportados en la tabla 11, reproduciendo el resultando en agua desionizada donde el copolímero presenta un proceso de hinchamiento más lento respecto a la PAAm. Además, en ambos casos, los parámetros ( $m_{\infty}$  y  $k$ ) son tan solo un poco inferiores a sus homólogos en agua desionizada, mostrando en líneas generales el mismo orden de magnitud.

Tabla 11. Constantes cinéticas en la solución de vancomicina obtenidas a partir de la ecuación de Schott.

| <b>P(AAm-co-AAc)</b> | <b><math>m_{\infty}</math></b> | <b><math>k</math> (min<sup>-1</sup>)</b> |
|----------------------|--------------------------------|--|
| 100/0                | 88,4956                        | 7,9557x10 <sup>-4</sup>                  |
| 60/40                | 75,1880                        | 3,1701x10 <sup>-4</sup>                  |

#### **ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA**

El experimento se estableció en tres ciclos diferentes, a fin de estimar el tiempo de liberación del fármaco. El día 1, se realizó el primer ensayo, y posterior a la verificación de los halos de inhibición, se refrigeraron las cápsulas con los hidrogeles entre 8-10 °C. Luego de cinco días (día 7) se trasplantaron los discos a una nueva cápsula recién inoculada, y finalmente el día sucesivo (día 8) se reubicaron los hidrogeles a una nueva cápsula para repetir el ensayo.

En los ensayos biológicos, se utiliza varios controles que permiten eliminar y aislar algunas de las variables. El control positivo, se realiza como un medio para verificar la sensibilidad de los organismos de prueba que han de utilizarse en un determinado ensayo biológico. En este caso, se utilizaron como controles positivos dos discos de papel Whatman, cortados con un diámetro de 6,0 mm, e impregnados con 10 µl de la solución de vancomicina (una irradiada con UV y otra sin irradiar), con el objetivo de verificar que la radiación UV no afecta el comportamiento del medicamento (ver pág. 15 y 16), se midieron los halos de inhibición para ambos discos, formándose zonas de 20 mm de diámetro en los dos casos, vancomicina irradiada y vancomicina sin irradiar.

En la figura 42 se observan los halos de inhibición obtenidos para el primer ensayo, comprobando la capacidad del gel de liberar el medicamento y ejercer un comportamiento antimicrobiano efectivo. Se realizó el montaje para PAAm y el copolímero P(AAm-co-AAc) 60/40 en sus formas: a) hidrogel cargado, b) xerogel cargado y c) xerogel sin carga, este último como control negativo, el cual no presentó inhibición, mostrando que el polímero por sí solo no presenta actividad antibacteriana. Para los geles cargados, tanto hidratados como secos, se observaron diámetros de inhibición considerables.



Figura 42. Efecto bactericida de los hidrogeles PAAm (izquierda) y P(AAm-co-AAc) 60/40 (derecha) contra *S. aureus*.

El ensayo se repitió a los cinco días colocando los mismos discos de hidrogeles en una nueva cápsula (figura 43). Se comprobó mediante la formación del halo de inhibición que aún había difusión del antibiótico al medio; observándose además un cambio en la coloración de los geles y un aumento de los diámetros.

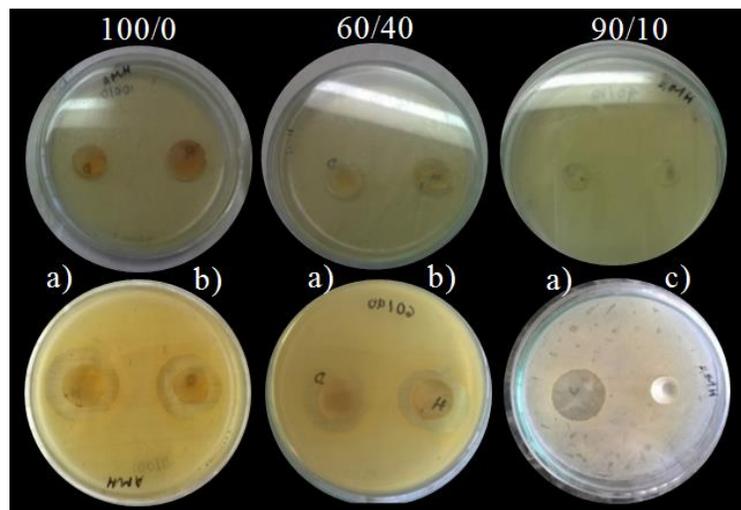
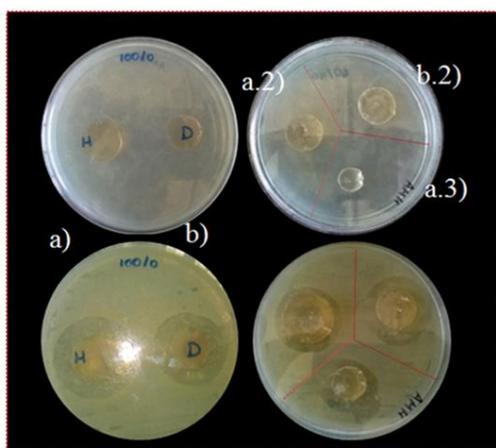


Figura 43. Efecto bactericida contra *S. aureus* de los hidrogeles a los 7 días.  
a) xerogel cargado b) hidrogel cargado c) xerogel sin carga.

Para el octavo día, se verificó que aún había efecto sobre el microorganismo, inmovilizando el crecimiento de la bacteria en un diámetro mayor respecto a los ensayos realizados en los días anteriores (figura 44). Los diámetros de los halos de inhibición de los tres montajes se resumen en la tabla 12, se evidencia que el efecto antibacteriano es más importante a medida que el tiempo transcurrido es mayor.



**Izquierda: PAAM**  
a) hidrogel cargado  
b) xerogel cargado  
**Derecha: P (AAM-co-AAc) 60/40**  
a.2) hidrogel cargado  
b.2) xerogel cargado  
**P (AAM-co-AAc) 90/10**  
a.3) hidrogel cargado

Figura 44. Efecto bactericida de los hidrogeles el día 8 contra *S. aureus*.

Tabla 12. Diámetro de los halos de inhibición en la prueba de la actividad antibacteriana.

| P(AAm/AAc) | Día 1            |                 | Día 7   |                  | Día 8           |                  |                 |
|------------|------------------|-----------------|---------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
|            | Diámetros (mm)   |                 |         |                  |                 |                  |                 |
|            | Hidrogel cargado | Xerogel cargado | Xerogel | Hidrogel cargado | Xerogel cargado | Hidrogel cargado | Xerogel cargado |
| 100/0      | 37               | 24              | -       | 32               | 30              | 34               | 32              |
| 90/10      | -                | -               | -       | -                | 25              | -                | 20              |
| 60/40      | 24               | 20              | -       | 27               | 25              | 35               | 31              |

Con base en los resultados, se comprueba una difusión gradual del medicamento, donde aún luego de ocho días había liberación del antibiótico hacia el medio. Dicha elución está determinada por el proceso de hinchamiento del gel, que se produce por la absorción de la humedad del agar sustituyendo las interacciones de hidrógeno de los sistemas cargados por interacciones con moléculas de agua.

Cuando los discos de hidrogel aumentan su volumen considerablemente, el espesor del polímero aumenta, esto influye proporcionalmente en el tamaño de los poros de la matriz, permitiendo mayor difusión de antibiótico hacia el medio.

Aunque no está comprobada la cantidad de antibiótico liberado por los hidrogeles, se sabe que la cantidad absorbida fue mayor a la concentración mínima inhibitoria (CMI) que dicho antibiótico alcanza *in vivo* según resultados de resistencia y susceptibilidad, es decir,  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  para una cepa sensible, intermedio (CMI entre  $8 \mu\text{g/ml}$  y  $16 \mu\text{g/ml}$ ) y resistente (CMI  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ ) (Rodríguez y Vesga, 2005). En general, a un paciente con pie diabético se le administra entre  $15 \text{ mg/kg}$  y  $20 \text{ mg/kg}$  cada 8 h o 12 h por vía intravenosa (Aceituno *et al.*, 2017); mientras que las matrices poliméricas presentaron un efecto positivo y mantenido contra el crecimiento bacteriano *in vitro* a lo largo de la semana en estudio, sin necesidad de agregar nuevas y altas dosis, representando una alternativa para el tratamiento de infecciones de los pacientes con pie diabético.

## CONCLUSIONES

Se comprobó mediante FT-IR que la síntesis de hidrogeles de poli(AAm-co-AAc), variando el porcentaje de ácido acrílico entre 10 % y 40 % en masa fue efectiva, formándose los respectivos copolímeros. El copolímero obtenido a partir de añadir un 40 % m/m de ácido acrílico, adoptaba el patrón del espectro del poli(ácido acrílico), mientras que el sintetizado con 10 % m/m tendía al espectro de la poli(acrilamida). Además, los hidrogeles mostraron buenas medidas de reproducibilidad en los porcentajes de hidratación, indicando confiabilidad en el método de la síntesis.

La absorción efectiva de la solución de vancomicina por las matrices poliméricas se evidenció por diferentes análisis. En primer lugar, variaron los porcentajes de hidratación y aspecto físico de los polímeros al ser cargados con el fármaco. Las medidas de hinchamiento de los geles en la solución de antibiótico evidenciaron que en el copolímero con AAc el %*H* se redujo notablemente con la presencia del antibiótico, a diferencia del gel de PAAm donde su %*H* fue similar al obtenido en agua.

Por otra parte, en los análisis de caracterización por FT-IR se encontraron bandas provenientes de la vancomicina en las matrices poliméricas estudiadas, indicando que el antibiótico logró incorporarse; de igual manera, las propiedades térmicas de los hidrogeles, mostraron que la interacción entre las cadenas de las macromoléculas y el antibiótico dio origen a un desplazamiento de la *T<sub>g</sub>* generando un efecto plastificante en el polímero.

Todos los hidrogeles cargados con vancomicina mostraron acción antibacteriana efectiva frente a *S. aureus*, tanto de la poli(acrilamida) como de los diferentes copolímeros de poli(acrilamida-co-ácido acrílico). La cantidad de antibiótico absorbido y liberado fue igual o mayor a la concentración mínima inhibitoria de la vancomicina frente a esta cepa. Las matrices poliméricas presentaron un efecto positivo y mantenido contra el crecimiento bacteriano *in vitro* a lo largo de la semana en estudio, sin

necesidad de agregar nuevas y altas dosis.

Esta investigación representa una alternativa para el tratamiento de pacientes con pie diabético.

## **RECOMENDACIONES**

Determinar la concentración de fármaco liberado por las matrices, utilizando la espectroscopia ultravioleta, además de efectuar un análisis computacional para corroborar, mediante una simulación, las interacciones entre la vancomicina y los hidrogeles. Ya que desde el punto de vista terapéutico, la combinación de dos o más antibióticos u otras sustancias ha probado ser de utilidad para el tratamiento de patologías, razón por la cual, se podría adicionar otro antibiótico para ampliar el espectro de inhibición de otras bacterias halladas en el pie diabético infectado.

## BIBLIOGRAFÍA

Aceituno, N.; Aceituno, E.; Matamoros, K.; Cordón, J. y Flores, I. 2017. Tratamiento no Quirúrgico de la Osteomielitis en el Paciente con Pie Diabético. *Insight Medical Publishing*, 13: 1-5.

Agüero, L.; Zaldívar, D. y Escobar, J. 2000. Liberación de cefalexina a partir de hidrogeles de poli(acrilamida-co-ácido metacrílico). *Biomecánica*, 8: 58-62.

Arredondo, A.; Patiño, F.; Londoño, M. y Echeverri, C. 2011. Matriz a partir de un hidrogel de alcohol poli(vinílico) (PVA) combinada con sulfadiazina de plata con potencial aplicación en el manejo y control de la sepsis en heridas dérmicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 12: 178-187.

Bajpai, A.; Shukla, S.; Bhanu, S. y Kankane, S. 2008. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymers Science*, 33: 1088-1118.

Barducci, R. (ed). 2009. *Hydrogels: Biomedical Properties and Applications*. Springer. Italia.

Bauer, A.; Kirby, W.; Sherris, W. y Turck, M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology*, 45: 493-496.

Bocourt, M.; Bada, N.; Argüelles-Monal, W. y Peniche, C. 2009. Síntesis y caracterización de redes poliméricas interpenetradas de quitosano-poli(ácido acrílico-co-acrilamida). *Revista CENIC Ciencias Químicas*, 40: 81-88.

Brandrup, J. e Immergut, E. 1989. *Polymer Handbook*. Cuarta edición. John Wiley. New York.

Cabrera, J.; López, A. y Santiago, J. 2008. Síntesis de nano-partículas de plata en matrices poliméricas mediante radiación gamma. *Revista Peruana de Química e Ingeniería Química*, 11: 16-20.

Caló, E.; Barros, J.; Fernández, M.; San Román, J.; Ballamy, L. y Khutoryanskiy, V. 2016. Antimicrobial hydrogels based on autoclaved poly(vinyl alcohol) and poly(methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride) mixtures for wound care applications. *Royal Society of Chemistry*, 6: 55211-55219.

Chacón, C. 2012. *Síntesis de hidrogeles interpenetrados en base a acrilamida para la recuperación de metales en agua*. Tesis doctoral. Departamento de Química, Universidad Simón Bolívar, Caracas.

- Cuggino, J. 2011. Synthesis, characterization and slow drug delivery of hydrogels based in *N*-acryloyl-tris-(hydroxymethyl) aminomethane and *N*-isopropyl acrylamide. *Reactive and Functional Polymers*, 71: 440-446.
- De Souza, M.; Figueroa, Y.; Ramírez, A.; Prin, J.; Guzmán, P.; Otero, B.; Rodríguez, C.; Katime, I. y Rojas, B. 2014. Hidrogeles de poli(acrilamida): Evaluación de su comportamiento en fluido fisiológico simulado (SBF). *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 15: 198-210.
- Elliott, J.; Macdonald, M.; Nie, J. y Bowman, C. 2004. Structure and swelling of poly(acrylic acid) hydrogels: effect of pH, ionic strength and dilution on the crosslinked polymer structure. *Polymer*, 45: 1503-1510.
- Elvira, C.; Mano, J.; San Román, J. y Reis, L. 2002. Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems. *Biomaterials*, 23: 1955-1966.
- González, N.; Prin, J.; Ramírez, A.; García, A.; Ramírez, M.; Sabino, M. y Rojas, B. 2011. Estudio de la cinética de difusión en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida-co-ácido acrílico con turba y almidón vía calentamiento convencional y bajo radiación microondas. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 32: 136-144.
- Hoffman, A. 2002. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43: 3-12.
- Ilmain, F.; Tanaca, T. y Kokufuta, E. 1991. Volume transition in a gel driven by hydrogen bonding. *Nature*, 349: 400-401.
- Kapoor, Y.; Sekar, P. y Chauhan, A. 2017. Incorporation of drug particles for extended release of cyclosporine A from poly(hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1: 1-29.
- Katime, I.; Katime, O. y Katime, D. 2004. Los materiales inteligentes de este milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones. Editorial de la Universidad del País Vasco. España.
- Lin, C. y Metters, A. 2006. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58: 1379-1408.
- Moreno, R.; Penott, E.; De Souza, M.; Rojas, B. y Müller, A. 2014. Evaluación de hidrogeles de poli(acrilamida-co-metil metacrilato) sintetizados en diferentes solventes. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 6: 43-44.

Muñoz, G. y Zuluaga, F. 2009. Síntesis de hidrogeles a partir de acrilamida y ácido alilmalónico y su utilización en la liberación controlada de fármacos. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 33: 539-548.

Pérez, P. 2006. *Sistemas poliméricos inteligentes con entrecruzamiento biodegradable*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Ramírez, A.; Benítez, J.; Rojas, L. y Rojas, B. 2016. Materiales polímeros de tipo hidrogeles: Revisión sobre su caracterización, mediante FT-IR, DSC, MEB Y MET. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 36: 108-130.

Ranjha, N. y Qureshi, U. 2014. Preparation and characterization of crosslinked acrylic acid/hydroxypropyl methyl cellulose hydrogels for drug delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6: 400-410.

Rincón, Y.; Gil, V.; Pacheco, J.; Benítez, I. y Sánchez, M. 2012. Evaluación y tratamiento del pie diabético. Protocolo del servicio de endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10: 176-187.

Rodríguez, C. y Vesga, O. 2005. Staphylococcus aureus resistente a vancomicina. *Biomédica*, 25: 575-587.

Rojas, B.; Contreras, D.; Ramírez, A.; Prin, J.; Astudillo, H.; Rojas, L.; Figueroa, Y.; Palomo, C.; Müller, A. Katime, I. 2012. Estudio de hidrogeles de poli(acrilamida) y poli(acrilamida-co-ácido itacónico) cargados con antibiótico y con calcio. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 5: 39-42.

Rojas, B.; Ramírez, M.; Aguilera, R.; García, A.; Prin, L.; Lias, J.; Torres, C. y Katime, I. 2007. Hidrogeles obtenidos a partir de acrilamida, ácido maleico, ácido acrílico y monoitaconato de octilo: síntesis, capacidad absorbente y variaciones de pH en soluciones de sulfato de cobre. *Revista Técnica de la Facultad de Ingeniería Universidad del Zulia*, 30: 74-84.

Rojas, B.; Ramírez, M.; Prin, J.; Torres, C.; Bejaran, L.; Villarroel, H.; Rojas, L.; Murillo, M. e Katime, I. 2010. Hidrogeles de acrilamida/ácido acrílico y de acrilamida/poli(ácido acrílico): Estudio de su capacidad de remediación en efluentes industriales. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 30: 28-39.

Saidykhan, L.; Zakaria, Z.; Rukayadi, Y.; Umar, A. y Saiful, L. 2016. Development of nanoantibiotic delivery system using cockle shell-derived aragonite nanoparticles for treatment of osteomyelitis. *International Journal of Nanomedicine*, 11: 661-673.

Saraydin, D.; Karadag, E. y Güven, O. 1995. Acrylamide/Maleic acid hydrogel.

*Polymer for Advanced Technologies*, 6: 719-126.

Saraydin, D.; Koptagel, E.; Saraydin, S.; Karadag, E. y Güven, O. 2001. In vivo biocompatibility of radiation induced acrylamide and acrylamide/maleic acid hydrogels. *Journal of Materials Science*, 36: 2473-2481.

Schott, H. 1992. Kinetics of swelling of polymers and their gels. *Journal Pharmaceutical Science*, 81: 467-470.

Seymour, R. y Carraher, C. 2003. *Polymer Chemistry*. Sexta edición. Marcel Dekker, Inc, New York.

Silver, L. 2006. Does the cell wall of bacteria remain a viable source of targets for novel antibiotics?. *Biochem Pharmacol*, 71: 995-1005.

Stammen, J.; Williams, S.; Ku, D. y Guldborg, R. 2001. Mechanical properties of a novel PVA hydrogel in shear and unconfined compression. *Biomaterials*, 22: 799-806.  
Sweetman, S. (ed). 2007. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 37 edición. Pharmaceutical Press, Londres.

Thakur, A. Wanchoo, R. y Singh, P. 2011. Hydrogels of poly(acrylamide-co-acrylic acid): *In-vitro* Study on Release of Gentamicin Sulfate. *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*, 25: 471-482.

Yannas, I.; Burke, J.; Gordon, P.; Huang, C. y Rubenstein, R. 1980. Design of an artificial skin. II. Control of chemical composition. *Journal of Biomedical Materials Research*, 14: 107-131.

Zarzycki, R.; Modrzejewska, S. y Nawrotek, K. 2010. Drug release from hydrogel matrices. *Ecological Chemistry and Engineering's*, 17: 117-136.

Zuluaga, F.; Valderruten, N.; y Muñoz, F. 2006. Síntesis y estudio de hidrogeles de acrilamida y ácido metacrílico y su aplicación en la liberación de fármacos. *El Hombre y la Máquina*, 27: 100-107.

## APÉNDICE A

Tabla A.1. Masa de los hidrogeles de poli(acrilamida) a diferentes tiempos de inmersión en agua destilada y sus porcentajes de hidratación.

| t (min) | Masa de los hidrogeles (g) |                |                | %H <sub>1</sub> | %H <sub>2</sub> | %H <sub>3</sub> | %H <sub>prom</sub> |
|---------|----------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|         | M <sub>1</sub>             | M <sub>2</sub> | M <sub>3</sub> |                 |                 |                 |                    |
| 0       | 0,0998                     | 0,1002         | 0,1050         | 0,00            | 0,00            | 0,00            | 0,00               |
| 5       | 0,1594                     | 0,1626         | 0,1630         | 59,72           | 62,27           | 55,24           | 59,08              |
| 10      | 0,1886                     | 0,1965         | 0,1939         | 88,98           | 96,11           | 84,67           | 89,92              |
| 15      | 0,2095                     | 0,2119         | 0,2353         | 114,93          | 111,48          | 114,57          | 113,66             |
| 20      | 0,2318                     | 0,2322         | 0,2407         | 132,26          | 131,74          | 129,24          | 131,08             |
| 30      | 0,2709                     | 0,2772         | 0,2736         | 171,44          | 176,65          | 170,09          | 172,73             |
| 40      | 0,3125                     | 0,3207         | 0,3205         | 213,13          | 220,06          | 212,86          | 215,35             |
| 50      | 0,3524                     | 0,3624         | 0,3526         | 253,11          | 261,68          | 254,86          | 256,55             |
| 60      | 0,3977                     | 0,3911         | 0,3914         | 298,50          | 290,32          | 283,24          | 290,68             |
| 80      | 0,4369                     | 0,4375         | 0,4579         | 337,77          | 336,63          | 336,09          | 336,83             |
| 100     | 0,4945                     | 0,4955         | 0,5192         | 395,49          | 394,51          | 394,48          | 394,83             |
| 120     | 0,5471                     | 0,5455         | 0,5656         | 448,20          | 444,41          | 438,67          | 443,76             |
| 140     | 0,5881                     | 0,6024         | 0,6089         | 489,28          | 501,20          | 479,90          | 490,13             |
| 170     | 0,6549                     | 0,6596         | 0,6652         | 556,21          | 558,28          | 544,00          | 552,83             |
| 200     | 0,7009                     | 0,6976         | 0,7133         | 602,30          | 596,21          | 588,86          | 595,79             |
| 230     | 0,7238                     | 0,7291         | 0,7521         | 625,25          | 627,64          | 616,29          | 623,06             |
| 260     | 0,7624                     | 0,7699         | 0,7899         | 663,93          | 668,36          | 652,29          | 661,53             |
| 320     | 0,8222                     | 0,8307         | 0,8470         | 723,85          | 729,04          | 709,24          | 720,71             |
| 380     | 0,8652                     | 0,8672         | 0,8833         | 766,93          | 765,47          | 766,93          | 766,44             |
| 1440    | 1,0169                     | 1,0116         | 1,0642         | 918,94          | 909,58          | 913,52          | 914,01             |
| 2880    | 1,0196                     | 1,0177         | 1,0730         | 921,64          | 915,67          | 921,90          | 919,74             |
| 4320    | 1,0214                     | 1,0264         | 1,0969         | 923,45          | 924,35          | 938,95          | 928,92             |
| 5760    | 1,0355                     | 1,0301         | 1,0958         | 937,57          | 928,04          | 943,62          | 936,41             |

Tabla A.2. Masa de los hidrogeles de P(AAm-co-AAc) 90/10 a diferentes tiempos de inmersión en agua destilada y sus porcentajes de hidratación.

| t (min) | Masa de los hidrogeles (g) |                |                | %H <sub>1</sub> | %H <sub>2</sub> | %H <sub>3</sub> | %H <sub>prom</sub> |
|---------|----------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|         | M <sub>1</sub>             | M <sub>2</sub> | M <sub>3</sub> |                 |                 |                 |                    |
| 0       | 0,100                      | 0,1015         | 0,1011         | 0,00            | 0,00            | 0,00            | 0,00               |
| 5       | 0,1582                     | 0,1589         | 0,1599         | 58,20           | 56,55           | 58,16           | 57,64              |
| 10      | 0,1889                     | 0,1889         | 0,1916         | 88,90           | 86,11           | 89,51           | 88,17              |
| 15      | 0,2119                     | 0,2147         | 0,2158         | 111,90          | 111,53          | 113,45          | 112,29             |
| 20      | 0,2339                     | 0,2331         | 0,2363         | 133,90          | 129,65          | 133,73          | 132,43             |
| 30      | 0,2682                     | 0,2678         | 0,2731         | 168,20          | 163,84          | 170,13          | 167,39             |
| 40      | 0,3001                     | 0,3046         | 0,3045         | 200,10          | 200,10          | 201,19          | 200,46             |
| 50      | 0,3429                     | 0,3423         | 0,3426         | 242,90          | 237,24          | 238,87          | 239,67             |
| 60      | 0,3791                     | 0,3782         | 0,3801         | 279,10          | 272,61          | 275,96          | 275,89             |
| 80      | 0,4356                     | 0,4418         | 0,4396         | 335,60          | 335,27          | 334,82          | 335,23             |
| 100     | 0,4861                     | 0,4917         | 0,4945         | 386,10          | 384,43          | 389,12          | 386,55             |
| 120     | 0,5385                     | 0,5410         | 0,5426         | 438,50          | 433,00          | 436,70          | 436,07             |
| 140     | 0,5822                     | 0,5868         | 0,5890         | 482,20          | 478,13          | 482,59          | 480,97             |
| 170     | 0,6468                     | 0,6496         | 0,6599         | 546,80          | 540,00          | 552,72          | 546,51             |
| 200     | 0,6996                     | 0,7090         | 0,7083         | 599,60          | 598,52          | 600,59          | 599,57             |
| 230     | 0,7475                     | 0,7585         | 0,7647         | 647,50          | 647,29          | 656,38          | 650,39             |
| 260     | 0,7899                     | 0,8002         | 0,8023         | 689,90          | 688,37          | 693,57          | 690,61             |
| 320     | 0,8643                     | 0,8779         | 0,8776         | 764,30          | 764,93          | 768,05          | 765,76             |
| 380     | 0,9267                     | 0,9344         | 0,9381         | 826,70          | 820,59          | 826,70          | 824,66             |
| 1440    | 1,3190                     | 1,3239         | 1,3270         | 1219,00         | 1204,33         | 1212,56         | 1211,96            |
| 2880    | 1,3836                     | 1,3868         | 1,3898         | 1283,60         | 1266,30         | 1274,68         | 1274,86            |
| 4320    | 1,4378                     | 1,4361         | 1,4426         | 1337,80         | 1314,88         | 1326,90         | 1326,53            |
| 5760    | 1,4879                     | 1,4804         | 1,4883         | 1387,90         | 1358,52         | 1372,11         | 1372,84            |

Tabla A.3. Masa de los hidrogeles de P(AAm-co-AAc) 60/40 a diferentes tiempos de inmersión en agua destilada y sus porcentajes de hidratación.

| t (min) | Masa de los hidrogeles (g) |                |                | %H <sub>1</sub> | %H <sub>2</sub> | %H <sub>3</sub> | %H <sub>prom</sub> |
|---------|----------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|         | M <sub>1</sub>             | M <sub>2</sub> | M <sub>3</sub> |                 |                 |                 |                    |
| 0       | 0,1015                     | 0,105          | 0,1081         | 0,00            | 0,00            | 0,00            | 0,00               |
| 5       | 0,144                      | 0,1472         | 0,1502         | 41,87           | 40,19           | 38,94           | 40,33              |
| 10      | 0,1651                     | 0,1696         | 0,1711         | 62,66           | 61,52           | 58,28           | 60,82              |
| 15      | 0,1795                     | 0,1861         | 0,1860         | 76,85           | 77,24           | 72,06           | 75,38              |
| 20      | 0,1935                     | 0,1987         | 0,2016         | 90,64           | 89,24           | 86,49           | 88,79              |
| 30      | 0,2146                     | 0,2213         | 0,2271         | 111,43          | 110,76          | 110,08          | 110,76             |
| 40      | 0,2367                     | 0,2415         | 0,2450         | 133,20          | 130,00          | 126,64          | 129,95             |
| 50      | 0,2525                     | 0,2582         | 0,2640         | 148,77          | 145,90          | 144,22          | 146,30             |
| 60      | 0,2696                     | 0,2749         | 0,2809         | 165,62          | 161,81          | 159,85          | 162,43             |
| 80      | 0,2984                     | 0,3068         | 0,3111         | 193,99          | 192,19          | 187,79          | 191,32             |
| 100     | 0,3367                     | 0,3448         | 0,3422         | 231,72          | 228,38          | 216,56          | 225,55             |
| 120     | 0,3680                     | 0,3765         | 0,3764         | 262,56          | 258,57          | 248,20          | 256,44             |
| 140     | 0,3980                     | 0,4095         | 0,4142         | 292,12          | 290,00          | 283,16          | 288,43             |
| 170     | 0,4388                     | 0,4488         | 0,4529         | 332,31          | 327,43          | 318,96          | 326,23             |
| 200     | 0,4772                     | 0,4875         | 0,4935         | 370,15          | 364,28          | 356,52          | 363,65             |
| 230     | 0,5126                     | 0,5289         | 0,5344         | 405,02          | 403,71          | 394,36          | 401,03             |
| 260     | 0,5458                     | 0,5587         | 0,5624         | 437,73          | 432,09          | 420,26          | 430,03             |
| 320     | 0,6111                     | 0,6259         | 0,6393         | 502,07          | 496,09          | 491,40          | 496,52             |
| 380     | 0,6691                     | 0,6808         | 0,6923         | 559,21          | 548,38          | 540,43          | 549,33             |
| 1440    | 1,3771                     | 1,4215         | 1,4682         | 1256,75         | 1253,81         | 1258,19         | 1256,25            |
| 2880    | 1,6656                     | 1,7044         | 1,7689         | 1540,98         | 1523,24         | 1536,35         | 1533,53            |
| 4320    | 1,7933                     | 1,8497         | 1,8901         | 1666,80         | 1661,62         | 1648,47         | 1658,96            |
| 5760    | 1,8765                     | 1,9156         | 1,9693         | 1748,77         | 1724,38         | 1721,74         | 1731,63            |

Tabla A.4. Masa de los hidrogeles de poli(ácido acrílico) a diferentes tiempos de inmersión en agua destilada y sus porcentajes de hidratación.

| t (min) | Masa de los hidrogeles (g) |                |                | %H <sub>1</sub> | %H <sub>2</sub> | %H <sub>3</sub> | %H <sub>prom</sub> |
|---------|----------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
|         | M <sub>1</sub>             | M <sub>2</sub> | M <sub>3</sub> |                 |                 |                 |                    |
| 0       | 0,1042                     | 0,1036         | 0,1048         | 0,00            | 0,00            | 0,00            | 0,00               |
| 5       | 0,1544                     | 0,1550         | 0,1540         | 48,18           | 49,61           | 46,95           | 48,24              |
| 10      | 0,1858                     | 0,1867         | 0,1857         | 78,31           | 80,21           | 77,19           | 78,57              |
| 15      | 0,2135                     | 0,2102         | 0,2105         | 104,89          | 102,90          | 100,86          | 102,88             |
| 20      | 0,2401                     | 0,2318         | 0,2350         | 130,42          | 123,74          | 124,24          | 126,13             |
| 30      | 0,2809                     | 0,2734         | 0,2792         | 169,58          | 163,90          | 166,41          | 166,63             |
| 40      | 0,3147                     | 0,3159         | 0,3091         | 202,01          | 204,92          | 194,94          | 200,63             |
| 50      | 0,3410                     | 0,3353         | 0,3440         | 227,25          | 223,65          | 228,24          | 226,38             |
| 60      | 0,3728                     | 0,3683         | 0,3809         | 257,77          | 255,50          | 263,45          | 258,91             |
| 80      | 0,4216                     | 0,4184         | 0,4255         | 304,61          | 303,86          | 306,01          | 304,83             |
| 100     | 0,4643                     | 0,4587         | 0,4727         | 345,58          | 342,76          | 351,05          | 346,46             |
| 120     | 0,5052                     | 0,4991         | 0,5116         | 384,84          | 381,76          | 388,17          | 384,92             |
| 140     | 0,5398                     | 0,5330         | 0,5487         | 418,04          | 414,48          | 423,57          | 418,70             |
| 170     | 0,5787                     | 0,5803         | 0,5915         | 455,37          | 460,13          | 464,41          | 459,97             |
| 200     | 0,6101                     | 0,6121         | 0,6297         | 485,51          | 490,83          | 500,86          | 492,40             |
| 230     | 0,6542                     | 0,6480         | 0,6640         | 527,83          | 525,43          | 533,59          | 528,97             |
| 260     | 0,6861                     | 0,6784         | 0,7003         | 558,44          | 554,83          | 568,22          | 560,50             |
| 320     | 0,7313                     | 0,7258         | 0,7466         | 601,82          | 600,58          | 612,40          | 604,94             |
| 380     | 0,7735                     | 0,7628         | 0,7904         | 642,32          | 636,29          | 654,20          | 644,27             |
| 1440    | 0,9407                     | 0,9263         | 0,9511         | 802,78          | 794,11          | 807,54          | 801,48             |
| 2880    | 0,9479                     | 0,9363         | 0,9544         | 809,69          | 803,76          | 810,69          | 808,05             |
| 4320    | 0,9569                     | 0,9428         | 0,9675         | 818,33          | 810,04          | 823,19          | 817,18             |
| 5760    | 0,9601                     | 0,9555         | 0,9734         | 821,40          | 822,30          | 828,82          | 824,17             |

## APÉNDICE B

Se determinó la desviación estándar (SD) de las cinéticas en agua, para ello se calculó el promedio del porcentaje de hidratación de las tres masas de los hidrogeles con la ecuación

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n H_i}{n}$$

Para el hidrogel de poli(acrilamida) con 1% de agente entrecruzante se tiene:

$$\%H_1 = 59,7194$$

$$\%H_2 = 62,2754$$

$$\%H_3 = 55,2381$$

$$\bar{X} = \frac{(59,7194 + 62,2754 + 55,2381)}{3} = 59,0776$$

Posteriormente se determinó la desviación estándar (SD) de las tres muestras con la ecuación:

$$\sqrt{S^2} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Así:

$$S = \sqrt{\frac{(59,7194 - 59,0776)^2 + (62,2754 - 59,0776)^2 + (55,2381 - 59,0776)^2}{2}} = 3,5623$$

De la misma forma se procedió con cada hidrogel.

Tabla B.1. Desviación estándar de las isothermas de hidratación de los hidrogeles de poli(acrilamida).

| $t$ (min)     | % $H_1$ | % $H_2$ | % $H_3$ | $\bar{x}$ | $SD$  |
|---------------|---------|---------|---------|-----------|-------|
| 5             | 48,18   | 49,61   | 46,95   | 59,08     | 3,56  |
| 10            | 78,31   | 80,21   | 77,19   | 89,92     | 5,78  |
| 15            | 104,89  | 102,90  | 100,86  | 113,66    | 1,90  |
| 20            | 130,42  | 123,74  | 124,24  | 131,08    | 1,62  |
| 30            | 169,58  | 163,90  | 166,41  | 172,73    | 3,46  |
| 40            | 202,01  | 204,92  | 194,94  | 215,35    | 4,08  |
| 50            | 227,25  | 223,65  | 228,24  | 256,55    | 4,53  |
| 60            | 257,77  | 255,50  | 263,45  | 290,68    | 7,64  |
| 80            | 304,61  | 303,86  | 306,01  | 336,83    | 0,86  |
| 100           | 345,58  | 342,76  | 351,05  | 394,83    | 0,58  |
| 120           | 384,84  | 381,76  | 388,17  | 443,76    | 4,80  |
| 140           | 418,04  | 414,48  | 423,57  | 490,13    | 10,67 |
| 170           | 455,37  | 460,13  | 464,41  | 552,83    | 7,72  |
| 200           | 485,51  | 490,83  | 500,86  | 595,79    | 6,73  |
| 230           | 527,83  | 525,43  | 533,59  | 623,06    | 5,99  |
| 260           | 558,44  | 554,83  | 568,22  | 661,52    | 8,30  |
| 320           | 601,82  | 600,58  | 612,40  | 720,71    | 10,27 |
| 380           | 642,32  | 636,29  | 654,20  | 766,44    | 0,84  |
| 1440          | 802,78  | 794,11  | 807,54  | 914,01    | 4,70  |
| 2880          | 809,69  | 803,76  | 810,69  | 919,74    | 3,53  |
| 4320          | 818,33  | 810,04  | 823,19  | 928,92    | 8,70  |
| 5760          | 821,40  | 822,30  | 828,82  | 936,41    | 7,85  |
| Promedio $SD$ |         |         |         |           | 5,19  |

## APÉNDICE C

Se calcularon de los parámetros cinéticos del proceso de absorción, utilizando la ecuación de Schott (1992) de segundo orden.

$$\frac{t}{m} = \frac{1}{km_{\infty}^2} + \frac{1}{m_{\infty}}t$$

Reescribiendo

$$\frac{t}{m} = A + Bt$$

Empleando la ecuación de la recta obtenida para el hidrogel de poli(acrilamida) es  $y = 0,011t + 0,1203$ , se procedió entonces de la siguiente manera:

$$\frac{t}{m} = 0,011t + 0,1193 \quad \text{donde} \quad A = 0,1193 \quad \text{y} \quad B = 0,011$$

Por lo tanto:

$$m_{\infty} = \frac{1}{B} = \frac{1}{0,011} = 90,9091 \quad \text{y} \quad k = \frac{1}{Am_{\infty}^2} = \frac{1}{(0,1193)(90,9091)^2} = 10,1425 \times 10^{-4}$$

Se siguió el mismo procedimiento para cada hidrogel.

Tabla C.1. Capacidad de hinchamiento (%*W*) y el cociente *t/W* del hidrogel de poli(acrilamida) a diferentes tiempos.

| <i>t</i> (min) | % <i>W</i> promedio | <i>t/W</i> promedio |
|----------------|---------------------|---------------------|
| 0              | 0,0000              | 0,0000              |
| 5              | 37,1165             | 0,1347              |
| 10             | 47,3133             | 0,2114              |
| 15             | 53,1941             | 0,2820              |
| 20             | 56,7235             | 0,3526              |
| 30             | 63,3296             | 0,4737              |
| 40             | 68,2855             | 0,5858              |
| 50             | 71,9502             | 0,6949              |
| 60             | 74,3974             | 0,8065              |
| 80             | 77,1079             | 1,0375              |
| 100            | 79,7909             | 1,2533              |
| 120            | 81,6085             | 1,4704              |
| 140            | 83,0508             | 1,6857              |
| 170            | 84,6807             | 2,0075              |
| 200            | 85,6269             | 2,3357              |
| 230            | 86,1693             | 2,6692              |
| 260            | 86,8674             | 2,9931              |
| 320            | 87,8141             | 3,6441              |
| 380            | 88,3411             | 4,3015              |
| 1440           | 90,1381             | 15,9755             |
| 2880           | 90,1935             | 31,9314             |
| 4320           | 90,2806             | 47,8508             |
| 5760           | 90,3510             | 63,7514             |

## ANEXO I

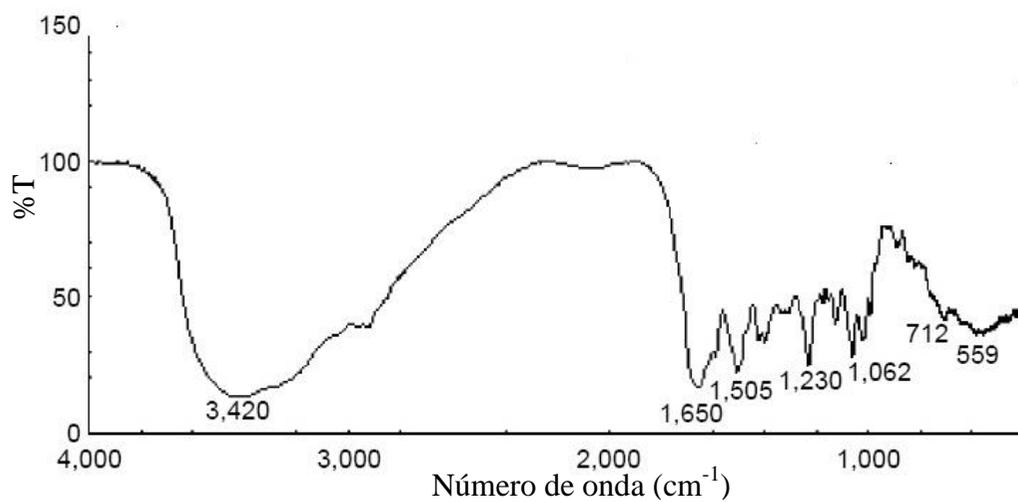


Figura I.1. Espectro infrarrojo de la vancomicina obtenido por Saidykhan, *et al.*, 2015.

## HOJAS DE METADATOS

### Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Título</b>    | EVALUACIÓN DE LA SÍNTESIS DE HIDROGELES A PARTIR DE ACRILAMIDA Y ÁCIDO ACRÍLICO, CARGADOS CON VANCOMICINA Y SU POTENCIAL USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEL PIE DIABÉTICO |
| <b>Subtítulo</b> |   |

Autor(es)

| Apellidos y Nombres                 | Código CVLAC / e-mail |                                   |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| <b>Ramírez Rivas Rosanny Marina</b> | <b>CVLAC</b>          | <b>20919915</b>                   |
|                                     | <b>e-mail</b>         | <b>rosmarinaramirez@gmail.com</b> |
|                                     | <b>e-mail</b>         |                                   |
|                                     | <b>CVLAC</b>          |                                   |
|                                     | <b>e-mail</b>         |                                   |
|                                     | <b>e-mail</b>         |                                   |
|                                     | <b>CVLAC</b>          |                                   |
|                                     | <b>e-mail</b>         |                                   |
|                                     | <b>e-mail</b>         |                                   |

Palabras o frases claves:

**Hidrogel    Poli(acrilamida)    Vancomicina.**

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

| Área     | Subárea |
|----------|---------|
| Ciencias | Química |
|          |         |
|          |         |
|          |         |
|          |         |
|          |         |

Resumen (abstract):

Se evaluó la síntesis de hidrogeles a partir de los monómeros acrilamida (AAm) y ácido acrílico (AAc), cargados con vancomicina y su potencial uso en el tratamiento de infecciones del pie diabético. Para ello, se obtuvieron los hidrogeles por copolimerización via radicales libres en medio acuoso, utilizando como agente entrecruzante *N'N*-metilen-bis-acrilamida (*N'N*-MBAAm). Se demostró mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) la formación de los polímeros y copolímeros, comprobándose en estos últimos el incremento efectivo de las unidades de AAc en las cadenas. Al sumergir las matrices en la solución de vancomicina, se vieron influenciados los porcentajes de hidratación, siendo para la poli(acrilamida) (PAAm) el porcentaje de hinchamiento máximo muy aproximado al porcentaje alcanzado en agua, mientras que, el copolímero P(AAm-co-AAc) 60/40 resultó más afectado por la presencia del antibiótico, disminuyendo su porcentaje de hidratación, de lo que se infiere una mayor interacción con las moléculas de vancomicina. Sustentando estas deducciones en análisis de FT-IR y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Finalmente, se realizó un ensayo que permitió determinar el efecto antibacteriano producido por las matrices sobre un cultivo de *Staphylococcus aureus*. Todos los sistemas estudiados mostraron inhibición del crecimiento microbiano, corroborando la elución del antibiótico hacia el medio, siendo muy similares los diámetros de inhibición, lo que denota una excelente alternativa como potenciales apósitos para el tratamiento de heridas exudativas.

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

| Apellidos y Nombres           | ROL / Código CVLAC / e-mail |  |
|-------------------------------|-----------------------------|--|
| <b>Rojas de Gáscue Blanca</b> | ROL                         | C <input type="checkbox"/> A <input checked="" type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/><br>A <input type="checkbox"/> S <input checked="" type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> |
|                               | CVLAC                       | <b>6.525.681</b>   |
|                               | e-mail                      | <b>Blanca_gascue@yahoo.com</b>   |
|                               | e-mail                      |  |
| <b>Shailili Moreno</b>        | ROL                         | C <input type="checkbox"/> A <input checked="" type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/><br>A <input type="checkbox"/> S <input checked="" type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> |
|                               | CVLAC                       | <b>14.285.141</b>  |
|                               | e-mail                      | <b>shaililiko@yahoo.com</b>  |
|                               | e-mail                      |  |
| <b>Jesús Lezama</b>           | ROL                         | C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input checked="" type="checkbox"/><br>A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/> |
|                               | CVLAC                       | <b>13.220.332</b>  |
|                               | e-mail                      | <b>jlezgar@udo.edu.ve</b>  |
|                               | e-mail                      |  |
| <b>Arnaldo Ramírez</b>        | ROL                         | C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> J <input checked="" type="checkbox"/><br>A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input checked="" type="checkbox"/> |
|                               | CVLAC                       | <b>15.288.043</b>  |
|                               | e-mail                      | <b>arnaldoluisramirez@gmail.com</b>  |
|                               | e-mail                      |  |

Fecha de discusión y aprobación:

|            |            |            |
|------------|------------|------------|
| <b>Año</b> | <b>Mes</b> | <b>Día</b> |
| 2018       | 04         | 27         |

Lenguaje: SPA

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

| Nombre de archivo  | Tipo MIME        |
|--------------------|------------------|
| Tesis-RAMIREZR.doc | Application/word |
|                    |                  |
|                    |                  |
|                    |                  |

Alcance:

**Espacial:** \_\_\_\_\_

**Temporal:** \_\_\_\_\_

**Título o Grado asociado con el trabajo:** Licenciada en Química

**Nivel Asociado con el Trabajo:** Licenciatura

**Área de Estudio:** Química

**Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:** Universidad de Oriente

# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
CONSEJO UNIVERSITARIO  
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano  
**Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ**  
Vicerrector Académico  
Universidad de Oriente  
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
SISTEMA DE BIBLIOTECA  
RECIBIDO POR *Martínez*  
FECHA *5/8/09* HORA *5:30*

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

*Juan A. Bolanos Cuvale*  
JUAN A. BOLANOS CUALE  
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

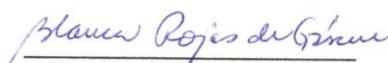
JABC/YGC/maruja

Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

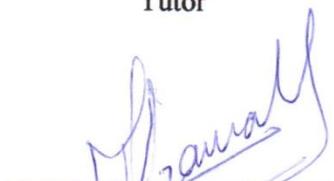
**Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso- 6/6**

**Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009) :** “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.

  
Ramírez Rosanny  
Autor

  
Blanca Rojas de Gásque  
Tutor

  
Shailili Moreno  
Co-tutor

  
Jesús Lezama  
Jurado principal

  
Arnaldo Ramirez  
Jurado principal

