



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

ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FISICOQUÍMICAS ENTRE HIDROGELES E
IONES DE CALCIO: UN ACERCAMIENTO A SU USO EN EL TRATAMIENTO DE
LOS CÁLCULOS URINARIOS
(Modalidad: Tesis de Grado)

VALENTÍN JOSÉ BRITO SALAZAR

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

CUMANÁ, MARZO 2023



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

ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FISICOQUÍMICAS ENTRE HIDROGELES E
IONES DE CALCIO: UN ACERCAMIENTO A SU USO EN EL TRATAMIENTO DE
LOS CÁLCULOS URINARIOS

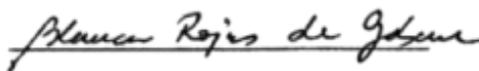
VALENTÍN JOSÉ BRITO SALAZAR

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

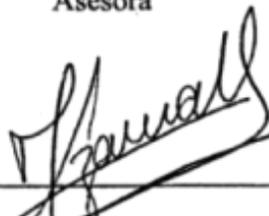
CUMANÁ, MARZO 2023

ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FISICOQUÍMICAS ENTRE HIDROGELES E IONES DE CALCIO: UN ACERCAMIENTO A SU USO EN EL TRATAMIENTO DE LOS CÁLCULOS URINARIOS

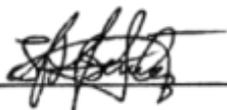
APROBADO POR:



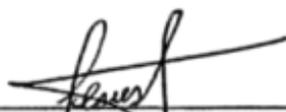
Dra. Blanca Rojas de Gascue
Asesora



Dr. Jesús Lezama.
Co-Asesor



Dr. José Luis Benítez
Jurado Principal



Lcdy. Jesús Muñoz, MSc.
Jurado Principal

ÍNDICE

	Pág.
LISTA DE TABLAS	IV
LISTA DE FIGURAS.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VII
RESUMEN	VIII
INTRODUCCIÓN	1
Cálculos urinarios	1
Hidrogeles (HG).....	4
Sistemas hidrogeles/iones metálicos.....	6
Métodos computacionales en el estudio de polímeros.....	8
METODOLOGÍA	13
Materiales.....	13
Determinación gravimétrica del índice de hinchamiento	14
Cinética de hinchamiento de los hidrogeles.....	15
Técnicas de caracterización	15
Microscopia óptica.....	15
Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR).....	16
Ensayo preliminar de absorción de Ca^{2+} en HG	16
Análisis por fotometría de emisión atómica de llama.....	16
Cinética y capacidad de absorción de calcio.....	16
Modelaje computacional.....	17
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
Caracterización de los hidrogeles	19
Cinética de absorción de agua.....	19
Análisis morfológico.....	22
Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier	27
Estudio de los sistemas HG- Ca^{2+}	29
Cinética de absorción de agua e índices de hinchamiento	29
Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier	32
Ensayo preliminar de absorción de Ca^{2+} en HG	35
Análisis morfoconstitucional de los cálculos urinarios.....	38
Evaluación espectroscópica del sistema HG-Cálculo.....	43
Modelaje computacional.....	45
Estructuras optimizadas	45
Análisis frecuencial.....	51
Energía de interacción.....	57
CONCLUSIONES	60
BIBLIOGRAFÍA	61
APÉNDICE	

LISTA DE TABLAS

	Pág.
1 Compuestos químicos encontrados comúnmente en los cálculos urinarios.....	1
2 Formulaciones de los hidrogeles evaluados	13
3 Parámetros cinéticos e índices de hinchamiento en agua desionizada para las diferentes formulaciones de hidrogeles.....	21
4 Parámetros cinéticos, índices hinchamiento en solución de CaC_2O_4 de $50 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$ para las diferentes formulaciones de hidrogeles y sus variaciones respecto al agua desionizada	31
5 Capacidad y constantes cinéticas de los modelos de pseudoprimer y pseudosegundo orden para la absorción de Ca^{2+} en los HG evaluados.....	37
6 Distancias de enlaces (Å) calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) del grupo carbonilo y enlaces adyacentes de en los modelos de DAAM y DAAM- Ca^{2+}	47
7 Distancias de enlaces (Å) calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) de los grupos carbonilo y enlaces adyacentes en los modelos derivados del HG de P(AAM-co-AAc)	49
8 Distancias de enlaces (Å) calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) de los grupos carbonilo y enlaces adyacentes en los modelos derivados del HG de P(AAM-co-AM)	50
9 Distancias de enlaces (Å) calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) de los grupos carbonilo y enlaces adyacentes en los modelos derivados del HG de P(AAM-co-AI)	50
10 Comparación de las señales en los espectros infrarrojo, experimental y calculado, del HG de PAAm y el sistema PAAm- Ca^{2+}	50
11 Comparación de las señales en los espectros infrarrojo, experimental y calculado, del HG de P(AAM-co-AAc) y el sistema P(AAM-co-AAc)- Ca^{2+}	56
12 Comparación de las señales en los espectros infrarrojo, experimental y calculado, del HG de P(AAM-co-AM) y el sistema P(AAM-co-AM)- Ca^{2+}	57
13 Comparación de las señales en los espectros infrarrojo, experimental y calculado, del HG de P(AAM-co-AI) y el sistema P(AAM-co-AI)- Ca^{2+}	57
14 Entalpias de formación e interacción calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) a 298,15 K y 1,00 atm.....	58

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
1 Representación gráfica que ilustra la morfología de los diferentes tipos de urolitiasis.....	2
2 Ilustración del incremento de volumen (hinchamiento) durante el proceso de difusión de agua en la matriz de un hidrogel	4
3 Estructura propuesta de las interacciones entre el hidrogel de poli(acrilamida-co-ácido itacónico) con iones calcio	8
4 Plegado de las cadenas de un polímero tras la interacción con Ca ²⁺ en el sistema PMAA-Ca ²⁺	12
5 Estructura química de los compuestos utilizados para la síntesis de los hidrogeles estudiados	14
6 Isotermas de hinchamiento de los HG de PAAM y los copolímeros (P(AAm-co-X)) sumergidos en agua desionizada	20
7 Isotermas de absorción de los HG de PAAM y los semi-IPN (PAAm/X) sumergidos en agua desionizada.....	21
8 Micrografía obtenida mediante y tamaño de poros promedio del HG de PAAM hidratado en agua desionizada	23
9 Micrografías obtenidas mediante MO de los HG de P(AAm-co-X) hidratados en agua desionizada	24
10 Tamaño de poros promedio de los HG de P(AAm-co-AM)(90/10) y de P(AAm-co-AAc)(90/10) hidratados en agua desionizada	24
11 Tamaño de poros promedio de los HG de P(AAm-co-AI)(90/10) y de P(AAm-co-AI)(80/20) hidratados en agua desionizada.....	25
12 Micrografías obtenidas mediante MO de los HG semi-IPN de PAAm-X hidratados en agua desionizada.....	26
13 Tamaño de poros promedio de los HG de PAAm, PAAm/PHB (90/10) y PAAm/Q(90/10) hidratados en agua desionizada.....	26
14 Espectros infrarrojo de los HG de PAAm y de los copolímeros P(AAm-co-X) evaluados.....	27
15 Espectros infrarrojo en la región entre 2300 cm ⁻¹ y 700 cm ⁻¹ de los HG de PAAm y de los copolímeros P(AAm-co-X) evaluados	28
16 Espectros infrarrojo de los HG de PAAm y de los semi-IPN de PAAm-X evaluados.....	29
17 Índices de hinchamiento luego de 72 h de las diferentes formulaciones de HG en agua desionizada y en solución de CaC ₂ O ₄ de 50 mg·l ⁻¹ a pH = 7	30
18 Isotermas de absorción de las diferentes formulaciones de HG en solución de CaC ₂ O ₄ de 50 mg·l ⁻¹ a pH = 7	31
19 Espectro infrarrojo en la región entre 1800 cm ⁻¹ y 700 cm ⁻¹ de los HG de PAAm y semi-IPN de PAAm-X y los sistemas HG-Ca ²⁺ respectivos.....	33
20 Espectros infrarrojo en la región entre 1800 cm ⁻¹ y 700 cm ⁻¹ de los de los HG de PAAm y de P(AAm-co-X) y los sistemas HG-Ca ²⁺ respectivos	34

21	Equilibrios de disociación de los ácidos carboxílicos en los hidrogeles estudiados.....	35
22	Isoterma de absorción de Ca^{2+} en los HG de PAAm y de P(AAm-co-AAc)(60/40).....	36
23	Micrografías obtenidas mediante MO de los cálculos urinarios.....	38
24	Espectro IR del Cálculo A. Espectro IR referencia de un cálculo mayoritariamente constituido por whewellita (70 %).....	40
25	Espectros IR del Cálculo B. Espectro IR referencia de un cálculo mayoritariamente constituido por fosfatos: carboapatita/estruvita (60/30 %) ..	41
26	Espectro IR del Cálculo C. Espectro IR referencia de un cálculo constituido por urato de sodio/carboapatita/urato de amonio (50/40/10 %).....	42
27	Espectros infrarrojo de HG de P(AAm-co-AI)(80/20), sistema HG- Ca^{2+} , sistema HG-Cálculo A y D) Cálculo A.....	43
28	Estructura propuesta para las interacciones entre el HG de P(AAm-co-AI)(80/20) y el Ca^{2+} derivado del CaC_2O_4 del Cálculo A.....	44
29	Estructuras optimizadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) en fase condensada utilizando CPCM y agua como solvente.....	45
30	Estructuras optimizadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) en fase condensada utilizando CPCM y agua como solvente, de los sistemas HG- Ca^{2+} estudiados con los modelos de dímeros con grupos carboxilos protonados.....	46
31	Estructuras optimizadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) en fase condensada utilizando CPCM y agua como solvente, de los sistemas HG- Ca^{2+} estudiados con los modelos de dímeros con grupos carboxilos desprotonados...	48
32	Espectros infrarrojo calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) de los modelos DAAM y DAAM- Ca^{2+} utilizando CPCM con agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm.....	52
33	Acercamiento a la zona entre 2000 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} de los espectros infrarrojo calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) utilizando CPCM y agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm para los modelos DAAM-X y los sistemas DAAM-X- Ca^{2+}	55
34	Acercamiento a la zona entre 2000 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} de los espectros infrarrojo calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) utilizando CPCM y agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm para los modelos DAAM-X y los sistemas DAAM-X- Ca^{2+}	55

LISTA DE ABREVIATURAS

AAc: Ácido acrílico.
AAm: Acrilamida.
AI: Ácido itacónico.
AM: Ácido maleico.
ATR: Reflectancia total atenuada (por sus siglas en inglés).
COD: Oxalato de calcio dihidratado (por sus siglas en inglés).
COM: Oxalato de calcio monohidratado (por sus siglas en inglés).
CPCM: Modelo de polarización continua (por sus siglas en inglés).
DAAm: Dímero de acrilamida-acrilamida.
DAAm-AAc: Dímero de acrilamida-ácido acrílico con grupos carboxilato.
DAAm-AAc: Dímero de acrilamida-ácido acrílico con grupos carboxilo.
DAAm-AI: Dímero de acrilamida-ácido itacónico con grupos carboxilo.
DAAm-AI²⁻: Dímero de acrilamida-ácido itacónico con grupos carboxilato.
DAAm-AM: Dímero de acrilamida-ácido maleico con grupos carboxilo.
DAAm-AM²⁻: Dímero de acrilamida-ácido maleico con grupos carboxilato.
DFT: Teoría del funcional de la densidad (por sus siglas en inglés).
FAES: Fotometría de emisión atómica de llama (por sus siglas en inglés).
FTIR: Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (por sus siglas en inglés).
HG: Hidrogeles.
HG-Ca²⁺: Sistema hidrogel-calcio (II).
MO: Microscopia óptica.
P(AAm-co-AAc): Poli(acrilamida-co-ácido acrílico).
P(AAm-co-AI): Poli(acrilamida-co-ácido itacónico).
P(AAm-co-AM): Poli(acrilamida-co-ácido maleico).
PAAm/PHB: Poliacrilamida/Polihidroxibutirato.
PAAm/Q: Poliacrilamida/Quitosano.
PAAm: Poliacrilamida.
PHB: Polihidroxibutirato.
Q: Quitosano.
semi-IPN: Semi-interpenetrado.

RESUMEN

Se estudiaron diferentes formulaciones de hidrogeles (HG) de poliacrilamida, poli(acrilamida-co-ácido acrílico), poli(acrilamida-co-ácido maleico), poli(acrilamida-co-ácido itacónico) e hidrogeles semi-interpenetrados de poliacrilamida/quitosano y poliacrilamida/polihidroxibutirato, con el fin de evaluar sus interacciones moleculares con iones de calcio (Ca^{2+}) en solución, derivados del oxalato de calcio (CaC_2O_4), uno de los constituyentes más comunes encontrado en cálculos urinarios. Los HG fueron caracterizados mediante estudios cinéticos de absorción de agua, espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y microscopía óptica (MO), donde se determinó la capacidad de absorción de agua y las constantes cinéticas de hinchamiento, así como los grupos funcionales presentes en las diferentes formulaciones y la morfología de los HG, respectivamente. En el caso de los sistemas HG- Ca^{2+} se determinó, mediante las variaciones en la capacidad de absorción de agua ($\%H$) y de calcio (q_e), al igual que las variaciones en los espectros infrarrojo, que las formulaciones de hidrogeles que tenían en su estructura grupo carboxilos formaron grupos carboxilatos, propiciando la interacción, de tipo iónica, con el Ca^{2+} en solución. También se identificaron tres muestras de cálculos urinarios mediante análisis morfoconstitucional, donde uno de ellos estaba constituido por un 70 % de oxalato de calcio monohidratado (COM). Este cálculo fue disuelto y empleado para la formación del sistema HG-Cálculo (HG de poli(acrilamida-co-ácido itacónico)). Mediante análisis por espectroscopia FTIR se evidenciaron las bandas correspondientes a la interacción de los grupos carboxilato con el calcio del cálculo, así como también bandas correspondientes con el anión oxalato lo que sugirió que el oxalato de calcio se depositó en la matriz del polímero. Para una mejor comprensión de las interacciones que ocurren entre los grupos funcionales de los HG y el Ca^{2+} en solución, se realizó un modelaje computacional, mediante el software Gaussian 09W, usando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), y como conjunto funcional-base B3LYP/6-31++G(d,p) en fase condensada con el modelo de polarización continua (CPCM) y agua como solvente. Los resultados obtenidos, confirmaron las interacciones propuestas en los sistemas HG- Ca^{2+} , a partir de la correlación entre los espectros infrarrojo calculados y las energías de interacción de los sistemas dímeros-calcio con las observaciones experimentales.

INTRODUCCIÓN

Cálculos urinarios

Los cálculos urinarios, son una patología que ha afectado a los seres humanos desde antes de la historia documentada, reportándose incluso en restos de momias egipcias de hace más de 6000 años (1). Actualmente, se presentan con una gran incidencia y alta tasa de recurrencia, así, en países industrializados, hasta el 15 % de los hombres y el 6 % de las mujeres padecen algún episodio relacionado con estos, con recaídas en aproximadamente la mitad de los casos (2).

Al hablar de cálculos, nos referimos a la presencia, en el aparato urinario, de componentes de la orina en fase sólida, que en forma general recibe el nombre de litiasis urinaria. En este sentido, si los cálculos se localización en cualquier punto del aparato urinario se conoce como urolitiasis, mientras que si se ubican específicamente en los riñones se denomina nefrolitiasis (3).

Los minerales encontrados en los cálculos urinarios se suelen clasificar en dos grandes grupos: orgánicos e inorgánicos. Los componentes más comunes encontrados en los cálculos se muestran en la Tabla 1 (4).

Tabla 1. Compuestos químicos encontrados comúnmente en los cálculos urinarios.

Componentes inorgánicos	Componentes orgánicos
Fosfato cálcico hidratado (hidroxiapatita)	Oxalato cálcico monohidrato (whewellita)
Fosfato cálcico carbonatado (carboapatita)	Oxalato cálcico dihidrato (weddellita)
Fosfato amónico magnésico (estruvita)	Ácido úrico
Fosfato ácido cálcico dihidrato (brushita)	Sales de ácido úrico (uratos)
Fosfato cálcico magnésico (whitlockita)	Cistina
Fosfato octocálcico pentahidrato	

Las clasificaciones urolitiásicas se basan tanto en su composición química, características ópticas o cristalográficas, morfología y mecanismo de formación, así como condiciones clínicas preexistentes. La clasificación de Daudon (5), es una de las más útiles por su sistematización y correspondencias clínica, basada principalmente en el aspecto morfológico (Figura 1), así como en las características antes mencionadas,

completando su estudio con una tipificación química mediante espectroscopia infrarroja. Daudon, estableció seis tipos principales de familias de cálculos con distintos subgrupos: I) de oxalato de calcio monohidratado (COM) y II) dihidratado (COD), III) litiasis derivadas del ácido úrico, IV) las variadas composiciones en las que está presente el fosfato, V) de cistina y VI) de proteínas.

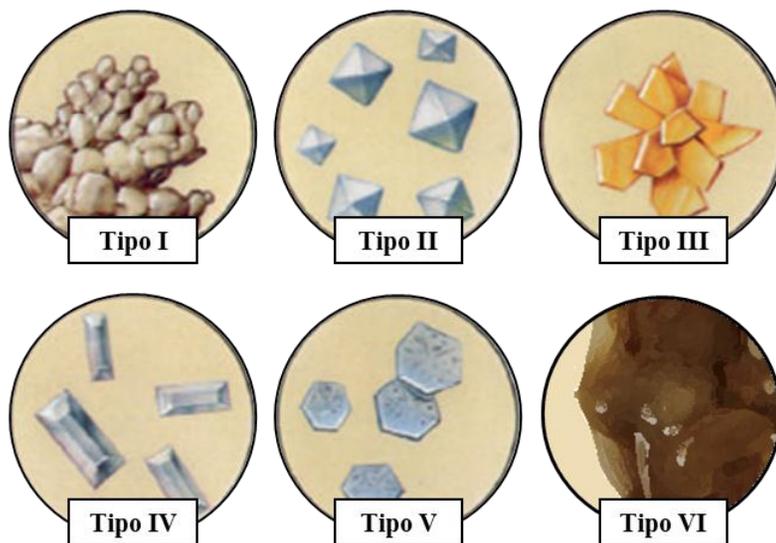


Figura 1. Representación gráfica que ilustra la morfología de los diferentes tipos de urolitiasis (5).

Aproximadamente, el 60 % de los cálculos urinarios están compuestos de oxalato de calcio (whewellita, weddellita), las litiasis de fosfato, bien sean fosfatos cálcicos apatíticos (carboapatita, hidroxapatita, brushita) o fosfatos estruvíticos (estruvita) representan cerca de un 20 %. En un orden decreciente le siguen las concreciones de ácido úrico con un 15 %, mientras que las urolitiasis constituidas por cistina con un 3 % son las menos comunes (6).

El término litogénesis agrupa al conjunto de procesos fisicoquímicos y biológicos, que producen la formación de los cálculos. La primera etapa en este mecanismo de formación, es la sobresaturación urinaria, en donde en la orina se encuentra, por múltiples factores, concentraciones muy elevadas de sustancias cristalizables. El segundo paso es la nucleación, donde a partir de moléculas disueltas no disociadas se forman partículas cristalinas de tamaño menor a 0,1 μm . Puede ocurrir de

dos maneras: nucleación homogénea o heterogénea. Esta última, mucho más común debido a que requiere de niveles de sobresaturación más bajos, donde los cristales se forman sobre partículas ya presentes en la orina. La siguiente etapa consiste en el crecimiento de los cristales ya formados, con la consecuencia de un aumento en su tamaño por la agregación de nuevas moléculas. En este punto los cristales resultan ya visibles mediante microscopía óptica. La cuarta etapa es la aglomeración de cristales, donde participan fuerzas de atracción electrostática entre cristales, así como interacciones entre cristales y macromoléculas presentes en el medio. Esta etapa deriva en partículas voluminosas que pueden llegar a superar los 200 μm . A partir de este punto por su tamaño o por adhesión, los cristales aglomerados son retenidos y finalmente después de esta etapa, la unión de nuevas moléculas o cristales a este aglomerado favorece el crecimiento y formación de lo que se conoce como un cálculo (7).

Las principales recomendaciones para su prevención son una alta ingesta de líquido, una dieta hiposódica, cambios en el estilo de vida y una ingesta de cantidades normales (nunca bajas) de calcio. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, sin embargo, cuando tienen manifestaciones clínicas, las más importantes son el dolor, la hematuria y la bacteriuria. Respecto a su abordaje, descartando causas extrarrenales, son tratados usualmente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, también es valorado el uso de antibióticos ante cuadros infecciosos y, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico, es evaluado el tratamiento quirúrgico. La terapia farmacológica es únicamente administrada cuando hay factores de alto riesgo para litogénesis, algunos de estos factores son: inicio a edad temprana, antecedentes heredofamiliares, litos formados por uratos o síndromes metabólicos. Los fármacos más utilizados, dependiendo de los factores litogénicos, son el alopurinol para la hiperuricemia (niveles altos de ácido úrico en la sangre), hidroclorotiazida para la hipercalciuria y calcio suplementario cuando hay hiperoxaluria. Por tanto, las estrategias terapéuticas son, generalmente, para disminuir las sustancias litogénicas en el organismo (8).

Similarmente, para el control de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica (ERC), es empleado un fármaco comercializado bajo el nombre de Renagel[®], compuesto por clorhidrato de poli(alilamina) reticulado, el cuál es un polímero quelante

de fosfato, libre de aluminio y calcio. Renagel[®] contiene varias aminos separadas por un carbono de la cadena principal del polímero. Estas aminos son protonadas parcialmente a nivel intestinal e interactúan con las moléculas de fosfato a través de interacciones electrostáticas. *In vitro*, a $pH = 7$, una cantidad de 1,0 g de este polímero se une aproximadamente a 2,6 mmol de fosfato a una concentración fisiológica estimada de $5,0 \text{ mmol l}^{-1}$ (9).

Hidrogeles (HG)

Los hidrogeles son polímeros formados por una red tridimensional poco entrecruzada que, debido a su naturaleza hidrofílica, tienen la capacidad de absorber grandes cantidades de agua aumentando su volumen, proceso ilustrado en la Figura 2. Esta capacidad es conocida como grado de hinchamiento y es afectada, sin tener en cuenta las condiciones del medio, principalmente por la cantidad de grupos funcionales hidrofílicos en las cadenas poliméricas de los hidrogeles, consecuencia de la composición química de partida en la síntesis de los mismos, así como del grado de reticulación, que se refiere a la densidad de entrecruzamientos (10).

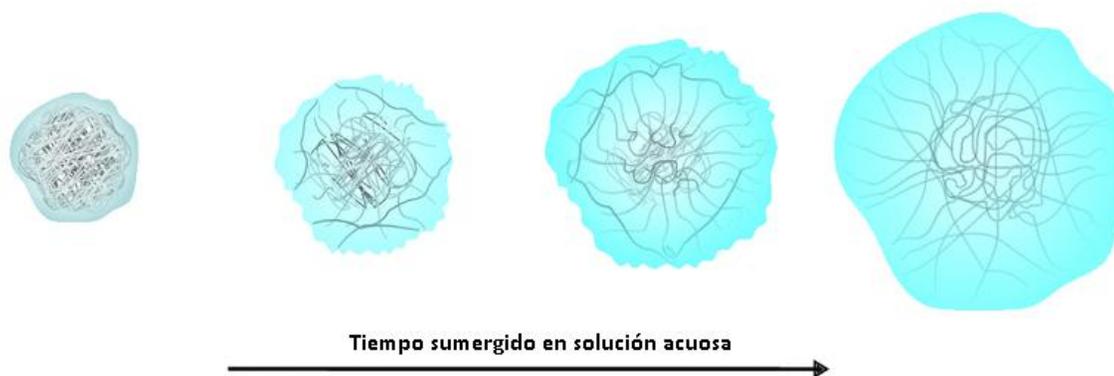


Figura 2. Ilustración del incremento de volumen (hinchamiento) durante el proceso de difusión de agua en la matriz de un hidrogel.

La síntesis de estos materiales deriva de entrecruzamientos químicos o físicos. El entrecruzamiento químico involucra la formación de enlaces covalentes entre las cadenas poliméricas y puede lograrse empleando monómeros multifuncionales (agentes

entrecruzantes) a bajas concentraciones, mediante el acoplamiento de radicales generados por radiación o reactivos químicos conocido como iniciadores. En contraste, el entrecruzamiento físico se debe a interacciones secundarias no covalentes como enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, fuerzas hidrófobas o interacciones dipolo-dipolo, que mantienen unidas las cadenas de los polímeros sin la necesidad de un agente entrecruzante (11).

La estructura de los hidrogeles puede diseñarse para una aplicación específica seleccionando los materiales de partida y las técnicas de procesamiento adecuadas, es por ello que en las últimas décadas los hidrogeles han ganado una gran atención en la comunidad científica, en muchos y diversos campos de aplicación, para el desarrollo de nuevos materiales (12).

Estos materiales pueden clasificarse, principalmente, en hidrogeles sintéticos y/o naturales, según la naturaleza de los compuestos de partida. Los hidrogeles sintéticos son preparados por reacciones de adición vía radicales libres o mediante polimerización por condensación, a partir usualmente de monómeros vinílicos. Estos presentan la ventaja de que pueden sufrir fácilmente modificaciones químicas, son producidos de manera industrial y tienen propiedades que pueden ser controladas con precisión. Sin embargo, cuentan con poca biocompatibilidad, bioactividad y biodegradabilidad, a diferencia de los hidrogeles de polímeros naturales. Estos últimos hidrogeles son sintetizados empleando diversas macromoléculas de origen biológico las cuales incluyen polinucleótidos, polisacáridos (almidón, quitosano y celulosa) y polipéptidos (albumina y gelatina) (13).

Cuando en el proceso de síntesis se emplean uno o más de un monómero, los hidrogeles pueden clasificarse como homopolímeros o copolímeros, respectivamente. Durante la polimerización se forman cadenas de composición aleatoria o en bloques, dependiendo de la reactividad de los monómeros involucrados y de las condiciones de reacción (14).

Por otra parte, cuando la polimerización se realiza en presencia de un polímero ya formado en el medio de reacción, el polímero en cuestión queda ocluido en la red tridimensional de este tipo de hidrogeles, conocidos como hidrogeles de redes

semi-interpenetradas (semi-IPN) (15).

Los hidrogeles ofrecen una estabilidad química y física singular, de moderada a alta, en su estado hinchado. Este último estado resulta de un balance, en el que se alcanza el equilibrio luego del proceso de difusión (Figura 2), entre las fuerzas que causan que el agua penetre entre las cadenas del polímero y las fuerzas cohesivas existentes en la red, que se oponen a la dilatación y elongación de la matriz polimérica (16).

La matriz polimérica de los hidrogeles puede diseñarse con la habilidad de hincharse, encogerse, enrollarse o hasta degradarse en respuesta a una señal determinada. Dentro de los estímulos externos que comúnmente causan algún cambio controlable en la estructura de la red tridimensional, la cinética de hinchamiento, la permeabilidad o fuerza mecánica del hidrogel están: pH , temperatura, fuerza iónica, campos eléctrico o magnético, radiación electromagnética y ultrasónica (17).

Adicionalmente, la afinidad por el agua de estos materiales puede extrapolarse a la absorción de sustancias como fármacos, o bien cationes metálicos en solución debido a las interacciones electrostáticas que pueden desarrollar a consecuencia de los grupos polares en sus cadenas poliméricas (18).

Sistemas hidrogeles/iones metálicos

Una de las aplicaciones de los hidrogeles más ampliamente investigadas es la absorción de iones metálicos en solución, principalmente para su uso en remediación ambiental mediante remoción de metales (19).

La estructura química del hidrogel juega un papel crucial en la interacción y retención de iones metálicos e incluso no metálicos. Generalmente, los tipos de monómeros a utilizar en la síntesis de hidrogeles pueden variar dependiendo de las características finales requeridas para el material y su posible aplicación. Así, existen monómeros con grupos funcionales como carboxilos (-COOH), aminas (-NH₂), hidroxilos (-OH) y ácidos sulfónicos (-SO₃H), entre otros, que pueden ser utilizados como agentes acomplejantes para la remoción de iones metálicos en soluciones acuosas. En muchos casos, el proceso de absorción se produce de forma selectiva o con varios

iones, con la posibilidad de recuperación y reutilización del hidrogel (20).

El pH es un factor fundamental en la interacción de iones metálicos con estos materiales, ya que controla muchas de sus propiedades, especialmente si se utilizan polímeros electrolíticos, tal es el caso, cuando se emplean como monómeros ácidos orgánicos donde los grupos carboxilo, dependiendo de la constante de ionización del ácido, pueden estar protonados o desprotonados. Por otra parte, desde el punto de vista del metal también es un hecho relevante que el pH debe controlarse para evitar que precipiten, por ejemplo, el cobre (Cu^{2+}) y el hierro (Fe^{3+}) precipitan a un pH mayor a 6 y menor a 3, respectivamente (21).

Para estudiar las interacciones de iones metálicos, u otras especies químicas, con los grupos funcionales del hidrogel se emplean desde técnicas espectroscópicas, así como análisis cinéticos, térmicos y, más recientemente, estudios teóricos empleando métodos computacionales. Cada uno de ellos proporcionan diferentes resultados, que en conjunto generan un estudio completo del tipo de interacción (22).

En la literatura se han reportado sistemas conformados por hidrogeles y sales de calcio, en este sentido, Ramírez, *et al.* (23), estudiaron la variación del índice de hinchamiento de hidrogeles de poli(acrilamida-co-ácido itacónico) en soluciones de nitrato de calcio ($Ca(NO_3)_2$). Concluyeron que, a mayor concentración de iones Ca^{2+} en solución, el índice de hinchamiento de los hidrogeles disminuía, producto de las interacciones entre estos cationes con los grupos hidrofílicos del material, dificultando la difusión de las moléculas de agua en la matriz polimérica. Basados en sus resultados, plantearon diferentes tipos de interacciones entre estos cationes y los grupos carboxilatos ($-COO^-$) o carbonilos ($C=O$), en el primer caso mediante interacciones iónicas (anión-cación), mientras que en el segundo por interacciones tipo ion-dipolo, como se muestra en la Figura 3.

Siendo el calcio uno de los principales componentes encontrado en los cálculos urinarios, resulta de interés evaluar, fundamentándose en modelos teóricos relacionados con datos experimentales, las interacciones que pueden tener diferentes formulaciones de hidrogeles con iones de calcio en solución acuosa.

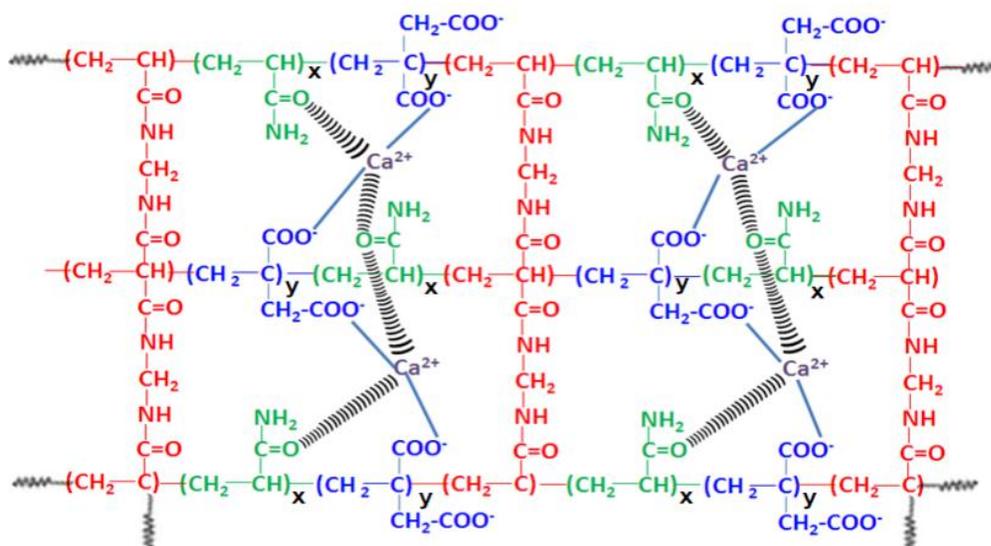


Figura 3. Estructura propuesta de las interacciones entre el hidrogel de poli(acrilamida-co-ácido itacónico) con iones calcio (23).

Métodos computacionales en el estudio de polímeros

En términos generales, se puede decir que la química computacional es una disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que implican el uso de computadoras. Esta disciplina incluye aspectos como, el modelado molecular, diseño molecular asistido por computador, diseño de síntesis orgánica, bases de datos químicas, entre otros.

Debido al rápido aumento de la potencia de cálculo de las computadoras durante las últimas dos décadas, se han convertido en una herramienta de gran valor para el estudio y comprensión de los sistemas químicos. Así, la química computacional ha evolucionado hasta convertirse en una potente herramienta que no sólo permite a los investigadores racionalizar y explicar los resultados producto de la experimentación, sino, obtener información difícilmente asequible mediante procedimientos experimentales (24).

Los métodos de simulación molecular que permiten obtener información del sistema objeto de estudio se pueden clasificar en dos grandes grupos: clásicos y cuánticos. Los métodos clásicos, como la mecánica molecular, describen el sistema

como un conjunto de partículas elementales, localizadas sobre los núcleos, y cuyas interacciones se aproximan a una suma de términos energéticos representados por expresiones basadas en la mecánica clásica. El uso de descripciones clásicas implica una falta de rigurosidad en el estudio de sistemas químicos, pero disminuye en gran medida los gastos computacionales. Por el contrario, los métodos cuánticos representan el sistema molecular mediante un conjunto de núcleos y electrones, de acuerdo con las leyes fundamentales de la mecánica cuántica. (25).

Las técnicas computacionales que ofrecen más confianza y rigurosidad son las basadas en la mecánica cuántica. Estos métodos permiten obtener de con gran exactitud propiedades tales como la geometría o la energía de sistemas químicos, y dado que consideran los electrones explícitamente, pueden cuantificar las propiedades relacionadas con estos, como parámetros espectroscópicos, distribución de cargas, momento dipolar, entre otros. Sin embargo, estas ventajas se obtienen a cambio de unos requerimientos computacionales elevados, por tanto, los sistemas en estudios suelen simplificarse a modelos representativos de pocos átomos.

La mecánica cuántica postula la existencia de una función de onda simbolizada por ψ , que contiene toda la información dinámica posible del sistema. Esta función es permite resolver la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad [1]$$

donde \hat{H} es el operador hamiltoniano que incluye la energía cinética, potencial entre electrones y potencial de núcleos y electrones, y E la energía del sistema. A pesar de su simple apariencia, la resolución analítica de esta ecuación solo es posible para sistemas sencillos de tipo hidrogenoide. Con el objetivo de estudiar sistemas de mayor tamaño se introducen una serie de simplificaciones entre las que destaca la aproximación de Born-Oppenheimer, la cual considera, que el movimiento de los núcleos es mucho más lento que el de los electrones. Otras estrategias para la resolución de esta ecuación que se introducen son la representación de la función de onda en términos de orbitales moleculares (aproximación orbital), y la expresión de estos orbitales como combinación

lineal de orbitales atómicos (aproximación MO-LCAO).

En la práctica existen tres metodologías básicas para la obtención de la función de onda del estado fundamental: *ab initio*, semiempírica y la teoría del funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés). La descripción de estas tres metodologías es completamente diferente. Los métodos *ab initio*, emplean el formalismo químico cuántico de manera rigurosa, no empleando parámetros empíricos más allá de las magnitudes físicas más elementales. Dentro de estos, el método del campo autoconsistente o de Hartree-Fock (HF), se basa en el teorema variacional y pretende encontrar la función de onda que minimiza la energía del sistema. La función de onda se calcula considerando que cada electrón se mueve en un campo debido a los núcleos y un campo promedio creado por todos los demás electrones.

Por otra parte, los métodos semiempíricos tienen una estructura similar, sin embargo, parte de la información se aproxima o es completamente omitida. Normalmente, los electrones de capa interna no se tienen en cuenta, por tanto, se utilizan parámetros (parametrización). Para la elaboración de estos parámetros se usan datos experimentales, o bien datos obtenidos a partir de cálculos *ab initio*, para sistemas similares. Los cálculos semiempíricos son más rápidos que los cálculos *ab initio*, pero también son más erráticos, y son menos las propiedades que se pueden calcular de forma confiable.

Por último, los métodos DFT representa una forma alternativa, a los *ab initio* convencionales, de introducir los efectos de la correlación electrónica en la resolución de la ecuación de Schrödinger. De acuerdo con esta teoría, la energía del estado fundamental de un sistema polielectrónico puede expresarse a partir del uso de la densidad electrónica, en lugar de la función de onda, para el cálculo de la energía, y constituye de hecho la base fundamental de la DFT. Sin embargo, una expresión matemática exacta que relaciona la energía con la densidad electrónica no es conocida, y se recurre a expresiones aproximadas, conocidas como funcionales de correlación e intercambio. Estas expresiones proporcionar resultados coherentes, considerando las aproximaciones involucradas. Los métodos basados en la DFT se han popularizado en la última década para el cálculo de sistemas de cierto tamaño, y en especial para complejos

metálicos, dado que proporcionan resultados de calidad comparable o superior a los métodos *ab initio* tradicionales, con menores costos computacionales (26).

La incorporación de la química computacional al estudio de los materiales poliméricos es reciente, y para ello fue preciso el desarrollo de métodos capaces de representar sistemas químicos de naturaleza macromolecular. Como fruto de tales trabajos, se disponen actualmente de un gran número de metodologías capaces de reproducir y predecir propiedades de los polímeros únicamente a partir de su estructura molecular representativa. Estos métodos proporcionan una visión muy detallada de los sistemas poliméricos, por lo que es posible obtener información sobre las interacciones moleculares, que no es accesible mediante técnicas experimentales (27).

En este sentido, Syzgantseva, *et al.* (28), con el fin de dilucidar las interacciones entre calcio y un polímero conocido como poli(ácido metacrílico) (PMAA), desde un punto de vista netamente teórico, realizaron una simulación computacional, utilizando modelos de dos a cuatro cadenas poliméricas cortas (oligómeros) de siete unidades repetitivas, con grupos carboxilos (-COOH) y carboxilatos (-COO⁻), en ambos casos, junto con un catión de calcio (Ca²⁺).

A partir de cálculos de dinámica molecular determinaron que por cada ion calcio se pueden establecer de cinco a seis interacciones con los grupos carboxilo en las cadenas del polímero, con una distancia interatómica entre calcio y oxígeno similar a las observados en compuestos iónicos. De igual forma, el número máximo de cadenas de polímeros que pueden unirse al calcio son tres, en el caso protonado, y cuatro, en el caso desprotonado (Figura 4). Se destacó también, que cuando se añadió al sistema una molécula de agua inicialmente en la esfera de coordinación del calcio, se observó una deshidratación espontánea (pérdida de la molécula de agua), al coordinar los grupos carboxilo de tres cadenas de PMAA con el catión de calcio. Demostrando que el reemplazo de agua por los grupos funcionales del polímero es un proceso energéticamente favorable.

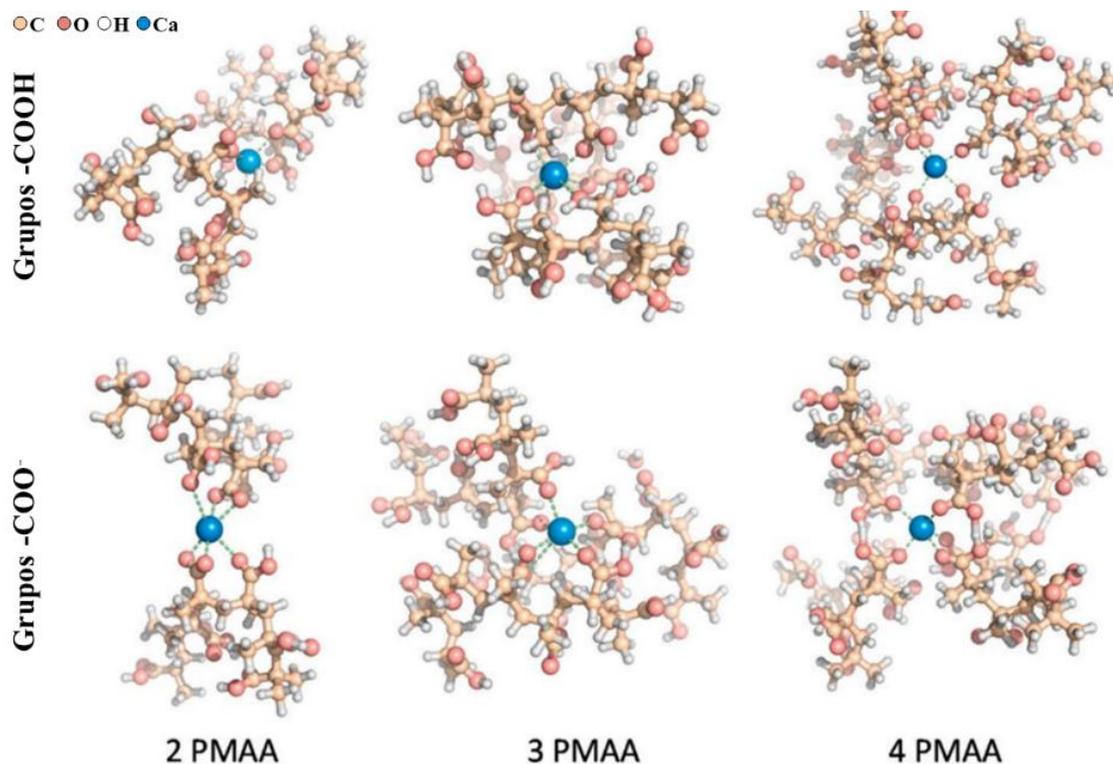


Figura 4. Plegado de las cadenas de un polímero tras la interacción con Ca^{2+} en el sistema PMAA- Ca^{2+} . Se presentan los contactos neutros con grupos -COOH y contactos aniónicos con grupos $-\text{COO}^-$ de 2, 3 y 4 cadenas de PMAA (28).

En atención a lo anterior, y considerando el problema de salud pública que representa la urolitiasis, en este estudio se evaluaron las interacciones entre hidrogeles de diferentes formulaciones e iones de calcio, derivados de oxalato de calcio, mediante estudios cinéticos de absorción y técnicas espectroscópicas, así como el modelado y simulación computacional de sistemas HG- Ca^{2+} . Sentando un primer acercamiento en la investigación de los hidrogeles como potencial alternativa terapéutica, como captosres de calcio, para el tratamiento de los cálculos urinarios.

METODOLOGÍA

Materiales

Se utilizaron hidrogeles de acrilamida copolimerizados con diferentes monómeros de naturaleza sintética (ácido itacónico, ácido acrílico y ácido maleico) e hidrogeles de tipo semi-IPN de acrilamida y polímeros de origen natural (quitosano y polihidroxibutirato) suministrados por el Laboratorio de Polímeros del Departamento de Ciencias de los Materiales del Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas de la Universidad de Oriente “Dra. Susan Tai” (IIBCA-UDO). Los hidrogeles fueron sintetizados previamente en solución acuosa mediante polimerización vía radicales libre, empleando como iniciador persulfato de amonio y como agente entrecruzante

N,N'-metilenbisacrilamida, con proporciones de 0,5 % y 1 % en masa, respectivamente (14, 18, 29-32). La proporción en masa inicial y las estructuras químicas de los monómeros, y polímeros, empleadas en los hidrogeles estudiados se muestran en la Tabla 2 y en la Figura 5, respectivamente.

Tabla 2. Formulaciones de los hidrogeles evaluados.

Hidrogeles		Proporción*
Poliacrilamida	PAAm	100
Poli(acrilamida-co-ácido itacónico)	P(AAm-co-AI)(90/10)	90/10
Poli(acrilamida-co-ácido itacónico)	P(AAm-co-AI)(80/20)	80/20
Poli(acrilamida-co-ácido maleico)	P(AAm-co-AM)(90/10)	90/10
Poli(acrilamida-co-ácido acrílico)	P(AAm-co-AAc)(60/40)	60/40
Poli(acrilamida-co-ácido acrílico)	P(AAm-co-AAc)(90/10)	90/10
Poliacrilamida/Quitosano	PAAm/Q(90/10)	90/10
Poliacrilamida/Polihidroxibutirato	PAAm/PHB(90/10)	90/10

(*) Proporciones iniciales en masa (AAm/X) de los comonómeros o polímeros, respectivamente. X: AI, AM, AAc, PHB y Q.

Se estudiaron tres muestras de cálculos urinarios, identificados como cálculos A, B y C, suministrados por la empresa Servolab Overseas Inc. y, provenientes de pacientes urolitiásicos que acudieron a la consulta urológica y la unidad de diálisis del Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá (HUAPA) en Cumaná, estado Sucre,

Venezuela.

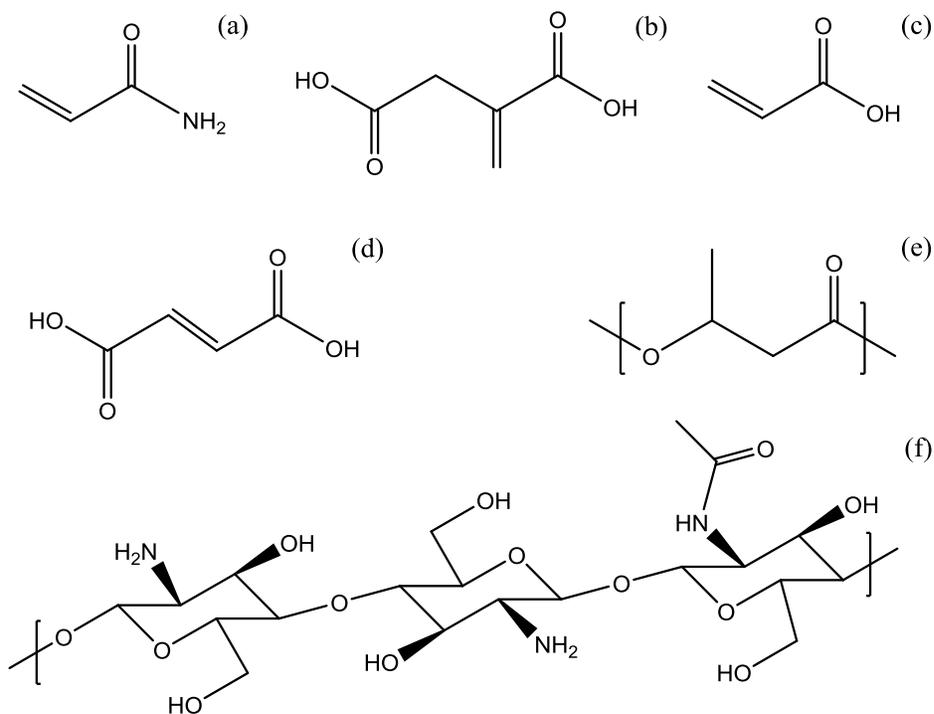


Figura 5. Estructura química de los compuestos utilizados para la síntesis de los hidrogeles estudiados. a) acrilamida, b) ácido itacónico, c) ácido acrílico, d) ácido maleico, e) polihidroxitirato y f) quitosano.

Determinación gravimétrica del índice de hinchamiento

La capacidad de hinchamiento de los hidrogeles se determinó a temperatura ambiente, sumergiendo por duplicado una masa de 0,05 g de cada hidrogel seco (xerogel) en un beaker con 25 ml de agua desionizada, luego de 60 h fue extraída la pastilla de hidrogel, secada su superficie cuidadosamente con papel filtro y registrada su masa hidratada. El mismo procedimiento se realizó en una solución de oxalato de calcio (CaC_2O_4) con una concentración de $50 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$ (Ver Apéndice A). Se calculó el índice de hinchamiento ($\%H$) empleando la siguiente ecuación:

$$\%H = \frac{[m_t - m_o]}{m_o} \times 100 \quad [2]$$

donde m_t es la masa del hidrogel luego del tiempo de inmersión y m_o la masa del

xerogel (33).

Cinética de hinchamiento de los hidrogeles

La evaluación de la cinética de absorción de agua en los hidrogeles se realizó monitoreando gravimétricamente, por duplicado, la variación en la masa de los hidrogeles durante 72 h, partiendo de una masa de 0,05 g de los xerogeles sumergidos en un beaker con 25 ml en agua desionizada. A intervalos regulares de tiempo los hidrogeles fueron extraídos, secados cuidadosamente, registrando sus masas y sumergidos nuevamente. Este procedimiento se realizó también en solución de CaC_2O_4 con una concentración de $50 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$.

A partir de la ecuación 2, se construyeron las respectivas isothermas de absorción de agua, graficando $\%H$ en función de t (tiempo). Los parámetros cinéticos k_h (constante de rapidez de hinchamiento) y w_∞ (contenido de solución en equilibrio) se calcularon siguiendo una cinética de pseudosegundo orden, graficando el cociente t/w en función de t utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\frac{t}{w_{(t)}} = \frac{1}{k_h w_\infty^2} + \frac{1}{w_\infty} t \quad [3]$$

$$w_{(t)} = \frac{m_t - m_o}{m_t} \times 100 \quad [4]$$

donde $w_{(t)}$ es el porcentaje de agua en la matriz del hidrogel en el tiempo t ; mientras que m_t y m_o son la masa del HG en el tiempo t y la masa original, respectivamente (34).

Técnicas de caracterización

Microscopía óptica

La superficie de las muestras de cálculos urinarios, sin un tratamiento previo, fue analizada utilizando un microscopio digital marca Aigo modelo EV5610 con un objetivo de 4X, su morfología fue descrita en base a su forma, color y aspecto de la superficie (35).

Las micrografías de las muestras de hidrogeles hidratados se obtuvieron, con el

mismo equipo, utilizando objetivos de 10X y 40X. La determinación de la distribución del tamaño de poros desarrollados en las distintas formulaciones de hidrogeles se realizó mediante el software de análisis de imágenes Digimizer Versión 5.7.2 (36).

Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros infrarrojo de los cálculos urinarios, HG y sistemas HG-Ca²⁺ e HG-Cálculo, se obtuvieron empleando un espectrofotómetro marca Perkin Elmer modelo Frontier. En todos los casos, se utilizó el módulo de reflexión total atenuada (ATR, por sus siglas en inglés), luego de 32 barridos acumulados con una resolución de 2 cm⁻¹ en un rango de 4000 cm⁻¹ a 700 cm⁻¹ (37).

Ensayo preliminar de absorción de Ca²⁺ en HG

Análisis por fotometría de emisión atómica de llama

Para la cuantificación de la concentración de calcio en solución durante el proceso de absorción en el HG, se realizó una curva de calibración partiendo de un patrón de calcio de una concentración de 1000 mg·l⁻¹, preparado a partir de un Tritisol® (CaCl₂ en 0,1 % de HCl, Merck). Con este patrón se llevaron a cabo diluciones sucesivas, con las que se obtuvieron disoluciones estándar con concentraciones de (5, 10, 20, 40, 60, 80 y 100) mg·l⁻¹ en balones aforados de 50 ml.

Se utilizó un fotómetro de emisión atómica de llama Jenway PFP7, seleccionando el filtro para calcio (622 nm), empleando propano y aire (400 µl·min⁻¹ y 0,1 MPa) como combustible y oxidante, respectivamente. Para el funcionamiento óptimo, el instrumento fue calentado previamente durante 15 min, posterior al comienzo de la vaporización el equilibrio en la llama fue establecido. Luego de 5 min la temperatura de equilibrio fue alcanzada y los estándares fueron aspirados sucesivamente en concentraciones crecientes, para cada solución estándar se registró la intensidad de emisión, estableciendo la curva de calibrado característica para el Ca²⁺ en solución (38).

Cinética y capacidad de absorción de calcio

Se determinó la disminución en el tiempo de la concentración de calcio durante la inmersión de los HG de poli(acrilamida-co-ácido acrílico)(60/40) en una disolución de CaC_2O_4 a una concentración de $50 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$. Para ello una masa de 0,1 g de cada xerogel fue sumergido en un beaker con 100 ml de dicha solución, y se tomaron alícuotas de 3 ml a diferentes intervalos de tiempo durante la primera etapa del proceso. El análisis de estas alícuotas fue realizado, según el procedimiento descrito anteriormente. La capacidad de absorción de calcio en el HG en el equilibrio (q_e) y sus constantes cinéticas (de pseudoprimer orden, k_1 y de pseudosegundo orden k_2) fueron determinadas empleando las siguientes ecuaciones (39; 40):

$$q_e = \frac{C_f V_f - C_i V_i}{m_o} \quad [5]$$

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 t \quad [6]$$

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad [7]$$

donde C_f , V_f , C_i y V_i , son las concentraciones molares de Ca^{2+} ($\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) en los volúmenes de solución final e inicial (expresados en litros), respectivamente. Mientras q_t define la capacidad de absorción de Ca^{2+} en los HG al tiempo t .

Modelaje computacional

Los HG y los sistemas HG- Ca^{2+} , fueron modelados a partir de dímeros por medio del software GaussView 6.0. Los cálculos de optimización geométrica hasta un estado de mínima energía, así como los cálculos frecuenciales, con los que se determinaron las magnitudes termodinámicas y las vibraciones de enlace teóricas, fueron realizados a un nivel de DFT, usando como conjunto funcional-base B3LYP/6-31++G(d,p), incluido en el programa computacional Gaussian 09W, inicialmente en fase gaseosa y posteriormente en fase condensada utilizando el modelo de polarización continua (CPCM) y agua como solvente.

La energía de interacción (ΔH_{int}) de los sistemas HG- Ca^{2+} fue calculada a partir de la teoría de la “Supermolécula” por medio de la siguiente ecuación:

$$\Delta H_{int} = \Delta H_{sistema} - (\Delta H_1 + \Delta H_2) \quad [8]$$

donde $\Delta H_{sistema}$, ΔH_1 y ΔH_2 son las entalpias de formación del sistema formado, la molécula 1 y la molécula 2, respectivamente (22).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización de los hidrogeles

Cinética de absorción de agua

Durante el proceso de absorción de fluidos en estos polímeros pueden distinguirse dos fases, la primera en la que la absorción del agua al interior del HG es acelerada, por lo que su índice de hinchamiento se incrementa rápidamente en los primeros minutos, durante esta etapa las moléculas de agua se difunden al interior de la matriz polimérica ocupando espacios preexistentes o dinámicamente formados por las cadenas en la red, conocido como volumen libre. Posteriormente en la segunda etapa, a medida que este volumen disminuye la absorción es más lenta llegando hasta un máximo, conocido como índice de hinchamiento, en el que el HG se encuentra en estado de equilibrio fisicoquímico (16).

En las Figuras 6 y 7 se muestran las isotermas de absorción de agua, a temperatura ambiente, de las diferentes formulaciones de HG evaluados, comparando el homopolímero de PAAm con sus diferentes copolímeros (Figura 6), y con los HG semi-IPN (Figura 7). Las diferencias observadas en estas isotermas se deben principalmente a los distintos grupos hidrófilos que se encuentran en los materiales evaluados. Los copolímeros con ácidos orgánicos (AAc, AM y AI) presentaron mayor capacidad de absorción de agua, respecto al HG de PAAm, debido a que dichos copolímeros presentan grupos carboxilos (-COOH) que poseen mayor carácter hidrofílico que los grupos funcionales presentes en las demás formulaciones. Los HG con AI y AM alcanzaron una mayor capacidad de absorción de agua, posterior a los 900 min, que los HG con AAc, como consecuencia de contener dos grupos -COOH por cada unidad monomérica, mientras que el AAc contiene un solo grupo -COOH por unidad repetitiva, el efecto de la cantidad de estos grupos es evidente también al comparar los máximos alcanzados entre los HG de P(AAm-co-AI) en las formulaciones de 80/20 y 90/10.

Adicionalmente, la mayor cantidad relativa de dichos grupos acelera el hinchamiento en una fase temprana del proceso, en la Figura 6 se puede observar como

la pendiente inicial, durante los primeros 900 min (Ver Apéndice B), es mayor en los HG sintetizados con AI o AM, comparados con el HG de AAc. Así mismo el HG de PAAm, que no contiene grupos -COOH, presentó la menor pendiente en este grupo de formulaciones. Entre todos los HG evaluados, la isoterma de absorción de agua en el caso de P(AAm-co-AI)(80/20), que contiene la mayor proporción inicial del grupo funcional en cuestión, mostró una pendiente más aguda, es por ello que esta formulación ha sido reportada en la literatura como un material superabsorbente (19).

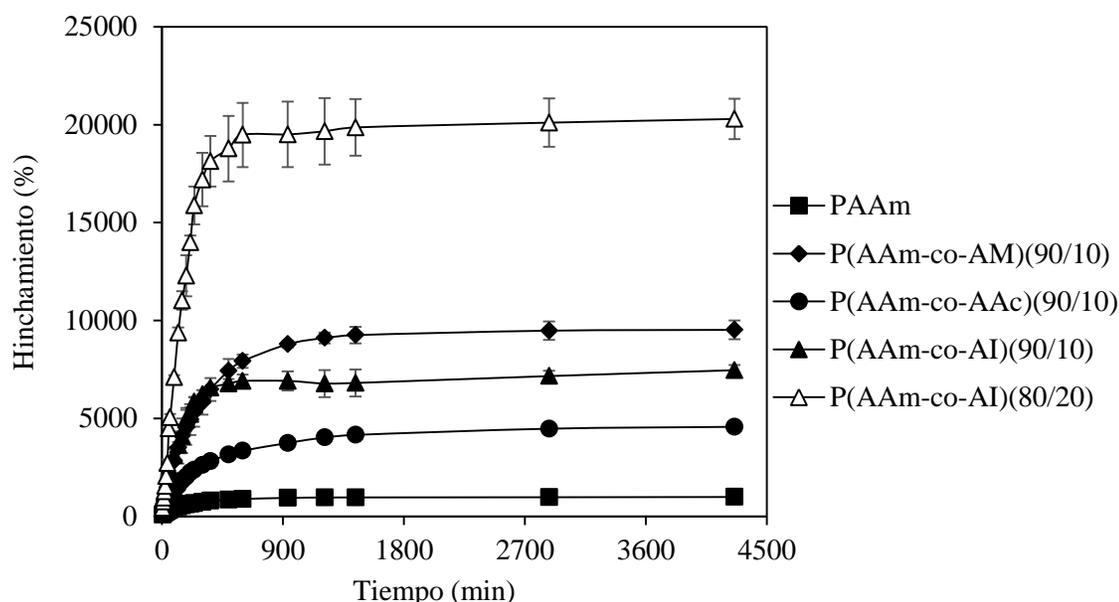


Figura 6. Isotermas de hinchamiento de los HG de PAAm y los copolímeros (P(AAm-co-X)) sumergidos en agua desionizada. X: AAc, AM y AI.

En el caso de los HG de PAAm semi-IPN con polímeros naturales (Figura 7) estos denotaron un efecto contrario a lo observado en los copolímeros, es decir, la capacidad de absorción de agua disminuyó, respecto al HG de PAAm. Esto se puede atribuir a la menor disponibilidad de grupos hidrófilos en el par de formulaciones con polímeros naturales, PAAm/Q(90/10) y PAAm/PHB(90/10). El Q y el PHB, son polímeros insolubles en condiciones estándares por su poca afinidad al agua y, además, se ha reportado que cuando un polímero como el Q forma parte de una matriz semi-IPN con PAAm, resultan en redes con un menor volumen libre disponible, debido a que

polímero lo ocupa, limitando la capacidad de absorción de agua (10).

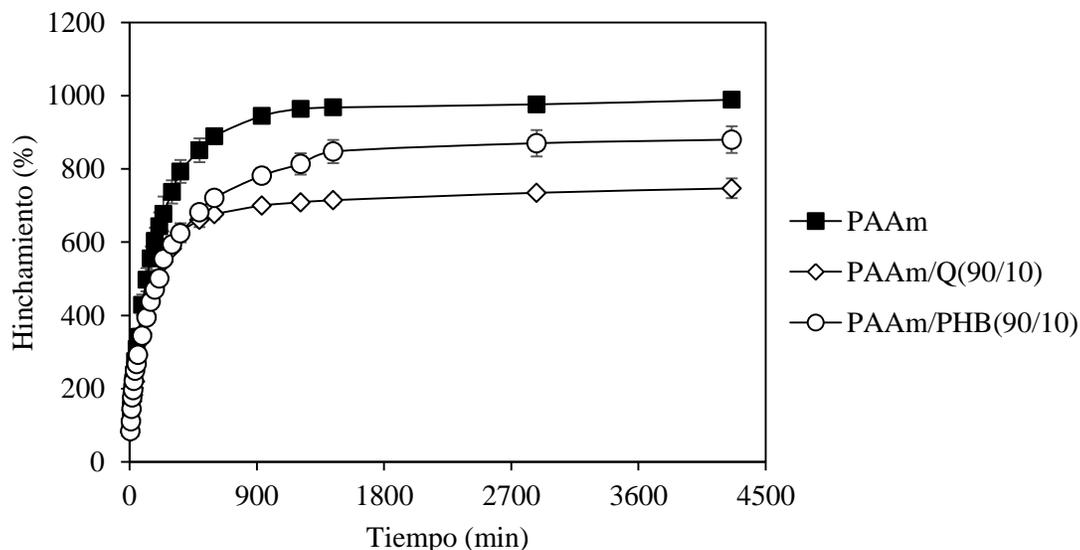


Figura 7. Isotermas de absorción de los HG de PAAm y los semi-IPN (PAAm/X) sumergidos en agua desionizada. X: Q y PHB.

De acuerdo a lo propuesto por Schott en 1992 (34), las isotermas de hinchamiento de los HG siguen típicamente una cinética de pseudosegundo orden, que se deriva de la regresión lineal de la ecuación 3, a partir de la cual se obtienen k_h y $\%W_\infty$. En la Tabla 3, se muestran los valores de $\%H$ y de los parámetros cinéticos para las diferentes formulaciones de HG sumergidas en agua desionizada por 72 h, en general, con elevados coeficientes de correlación ($r \geq 0,99998$).

Tabla 3. Parámetros cinéticos e índices de hinchamiento en agua desionizada para las diferentes formulaciones de hidrogeles.

HG	$k_h \times 10^{-3} \text{ (min}^{-1}\text{)}$	$\%W_\infty$	$\%H \pm DS$
PAAm	1,39	91,78	$1060,37 \pm 14,66$
P(AAm-co-AM)(90/10)	4,42	98,95	$9735,26 \pm 426,71$
P(AAm-co-AAc)(90/10)	2,12	97,85	$4472,11 \pm 299,96$
P(AAm-co-AI)(90/10)	5,96	98,71	$6221,60 \pm 1874,86$
P(AAm-co-AI)(80/20)	11,59	99,53	$22710,38 \pm 3414,45$
PAAm/Q(90/10)	1,01	87,23	$737,62 \pm 152,44$
PAAm/PHB(90/10)	0,88	89,93	$814,75 \pm 0,37$

Se puede destacar que la constante k_h determinada para el HG de P(AAm-co-AM) fue aproximadamente el doble que la calculada para el HG de P(AAm-co-AAc),

esta tendencia se repite al comparar dicho parámetro entre el HG de P(AAm-co-AI)(80/20) y el de P(AAm-co-AI)(90/10), lo que sugiere que la cantidad relativa de grupos -COOH tiene una relación directamente proporcional con la constante k_h . Lo cual, ha sido reportado en la literatura, en donde la constante inicial de hinchamiento, en función de la relación másica entre agua absorbida e HG por unidad de tiempo (min^{-1}), aumenta al incrementar la cantidad de AI en HG de P(AAm-co-AI) (41).

Por otra parte, los HG semi-IPN presentaron valores menores de k_h , aunque cercanos a la k_h de la PAAm, por lo que la integración de estos polímeros naturales, poco hidrofílicos, reduce la rapidez de absorción de agua respecto al homopolímero.

En resumen, a partir de los valores obtenidos para las diferentes formulaciones de HG en agua desionizada a temperatura ambiente, se pueden establecer las siguientes tendencias en orden decreciente para k_h y %H:

$$\begin{aligned}
 k_h: & \text{P(AAm-co-AI)(80/20)} > \text{P(AAm-co-AI)(90/10)} > \text{P(AAm-co-AM)(90/10)} > \\
 & \text{P(AAm-co-Aac)(90/10)} > \text{PAAm} > \text{PAAm/Q(90/10)} > \text{PAAm/PHB(90/10)} \\
 \%H: & \text{P(AAm-co-AI)(80/20)} > \text{P(AAm-co-AM)(90/10)} > \text{P(AAm-co-AI)(90/10)} > \\
 & \text{P(AAm-co-AAc)(90/10)} > \text{PAAm} > \text{PAAm/PHB(90/10)} > \text{PAAm/Q(90/10)}
 \end{aligned}$$

Análisis morfológico

Además de la relación que existe entre la afinidad hidrofílica de los grupos funcionales y la capacidad de absorción de agua de los hidrogeles, existen otros factores de carácter morfológico que afectan la mencionada capacidad, entre los que destacan: el tamaño promedio, la distribución de tamaños de poros y la presencia o ausencia de interconexiones entre poros. Estos parámetros son evaluados para controlar la liberación o absorción de diferentes sustancias en estos polímeros como fármacos, fertilizantes, entre otros (42).

La morfología de los HG hidratados pudo observarse mediante MO con un aumento de 10X, las micrografías de las diferentes formulaciones se muestran en las Figuras 8 y 9. En general, se pueden observar evidencias de una estructura porosa semejante a una esponja, y en algunos casos se sugiere la presencia de poros aparentemente interconectados, específicamente para el HG de P(AAm-co-AI)(80/20) y

de P(AAm-co-AI)(80/20) (Figuras 9C y 9D, respectivamente).

Los poros señalados en las micrografías (Figura 8A) fueron generados automáticamente y optimizados manualmente con el software de análisis de imágenes Digimizer a partir del cual se obtuvieron los datos necesarios para estimar los tamaños de poros promedio (Figura 8B). La matriz del HG de PAAm desarrolló poros con tamaños de hasta 70 μm , pero el 70 % de los mismos estuvieron en un intervalo comprendido entre 5 μm y 15 μm , lográndose detectar un total de 184 poros, señalados en la micrografía.

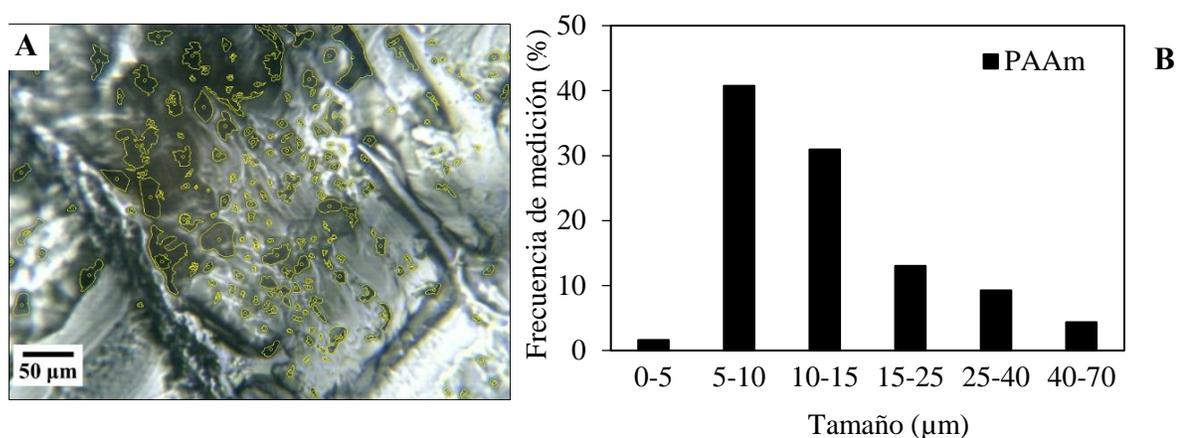


Figura 8. A) Micrografía obtenida mediante MO y B) tamaño de poros promedio del HG de PAAm hidratado en agua desionizada.

La incorporación de ácidos carboxílicos en las formulaciones de los polímeros evidenció una morfología visiblemente más porosa con una mejor definición de los mismos (Figura 9). El HG de P(AAm-co-AAc) (Figura 9A), desarrolló poros de un tamaño máximo entre 25 μm y 50 μm , mientras que en el HG de P(AAm-co-AM) (Figura 9B) la distribución se extendió en un intervalo mayor, entre 50 μm y 165 μm (Figura 10). De forma análoga, al comparar las matrices de P(AAm-co-AI) (Figuras 9C y 9D), el HG sintetizado con mayor cantidad inicial de AI mostró un intervalo máximo de tamaño de poros entre 80 μm y 120 μm , significativamente mayor con respecto al rango entre 50 μm y 80 μm de la formulación con menor proporción inicial de AI (Figura 10). Estas mediciones se encuentran en los mismos ordenes de magnitud a los reportados en la literatura (30; 43).

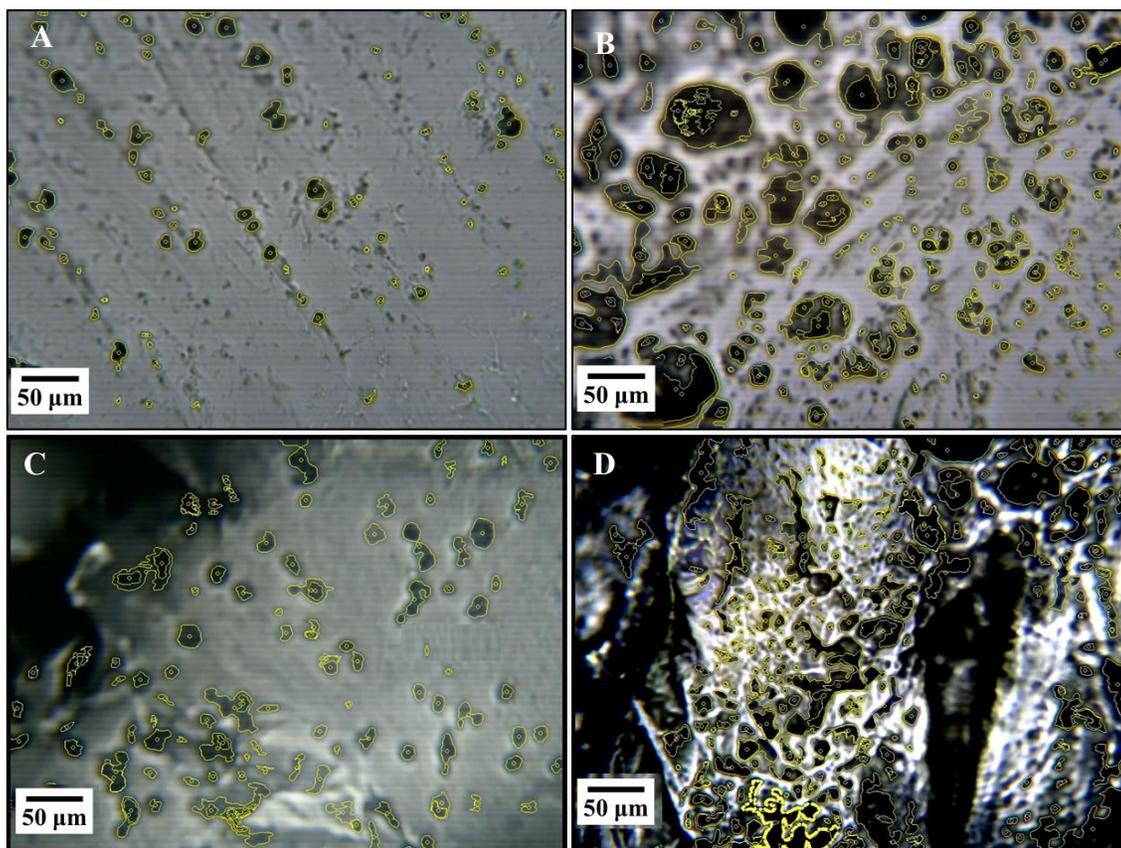


Figura 9. Micrografías obtenidas mediante MO de los HG de P(AAm-co-X) hidratados en agua desionizada. X: A) AAc, B) AM, C) AI (90/10) y D) AI (80/20).

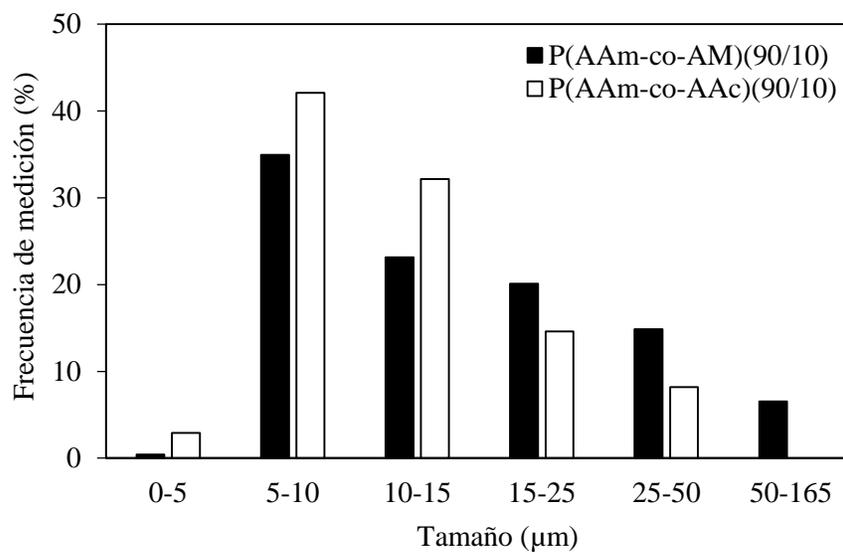


Figura 10. Tamaño de poros promedio de los HG de P(AAm-co-AM)(90/10) y de

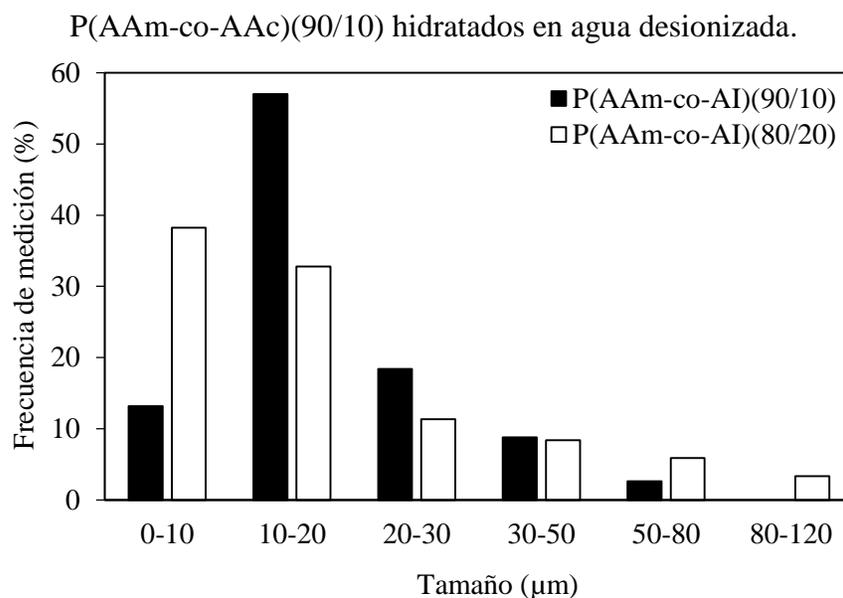


Figura 11. Tamaño de poros promedio de los HG de P(AAm-co-AI)(90/10) y de P(AAm-co-AI)(80/20) hidratados en agua desionizada.

Este máximo en el tamaño de los poros sugiere una relación directa con la capacidad de absorción de agua en los HG, debido a que las tendencias son similares. Los copolímeros de AAm sintetizados con la misma proporción inicial de ácidos dicarboxílicos (AI y AM al 10 %), presentaron como índice de hinchamiento máximo 7463 % y 9523 %, respectivamente. Esta diferencia, puede ser atribuida a las variaciones morfológicas observadas en la Figura 9 y, por ende, a los tamaños de poros reportados en las Figuras 10 y 11, donde el HG de P(AAm-co-AM)(90/10) presenta un intervalo máximo (50 μm a 165 μm) mayor que en el caso del P(AAm-co-AI)(90/10) (50 μm a 80 μm).

En el caso de los HG semi-IPN, en la Figura 12 se muestran las micrografías obtenidas de las formulaciones de PAAm/Q(90/10) y PAAm/PHB(90/10), a diferencia de los copolímeros (Figura 9), se observa una morfología porosa poco definida similar a la observada en el HG de PAAm (Figura 8A). Estos HG desarrollaron tamaños de poros con valores análogos a los obtenidos para el HG de PAAm, en el mismo orden de magnitud, con un 70 % de los mismos en un intervalo comprendido entre 5 μm y 15 μm, y con un máximo hasta de 70 μm (Figura 13), lo que permite racionalizar el hecho de que estos tres HG tengan una capacidad de hinchamiento similar.

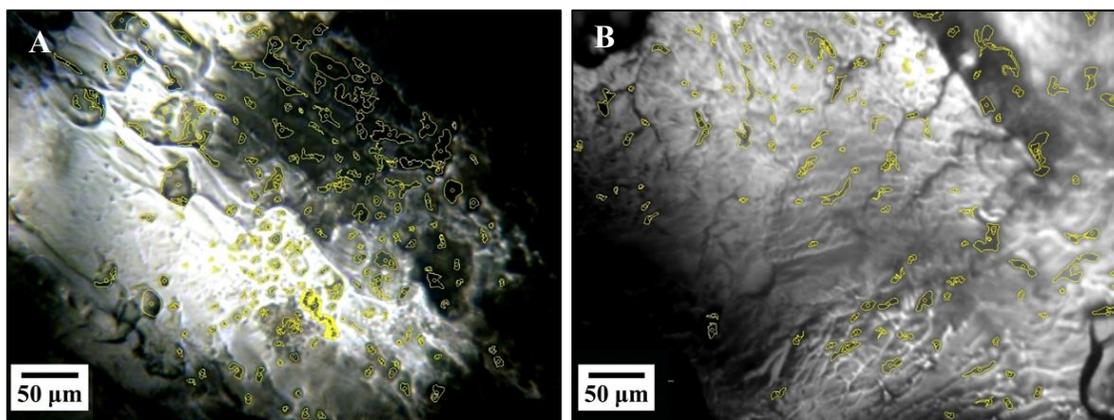


Figura 12. Micrografías obtenidas mediante MO de los HG semi-IPN de PAAm-X hidratados en agua desionizada. A) PHB, y B) Q.

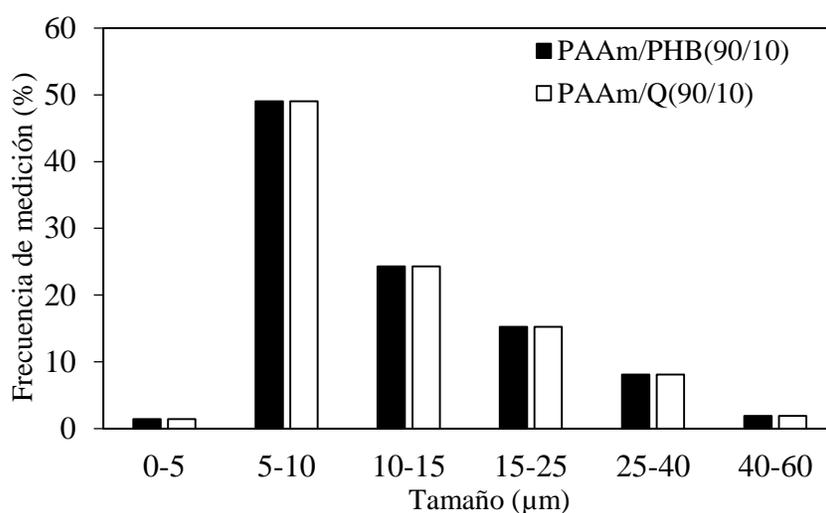


Figura 13. Tamaño de poros promedio de los HG de PAAm, PAAm/PHB (90/10) y PAAm/Q(90/10) hidratados en agua desionizada.

Las variaciones en la porosidad de estos materiales son usualmente atribuidas a las variaciones en la cantidad de agente entrecruzante, disolvente o iniciador, así como a la temperatura de polimerización durante la síntesis (44). En el caso de los HG semi-IPN, parte del volumen libre se encuentra ocupado por el Q o el PHB, es por ello que estos HG presentaron la mayor frecuencia (50 %) del tamaño de sus poros entre 5 µm y 10 µm (Figura 13), mientras que el HG de PAAm, en este intervalo, desarrolló una menor población (40 %) (Figura 8B), es de decir, los HG semi IPN, en promedio, desarrollaron una mayor cantidad de poros de menor tamaño, respecto al HG de PAAm.

Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier

Mediante la espectroscopia infrarroja se caracterizaron los grupos funcionales de los polímeros que componen las distintas formulaciones de HG. En las Figuras 14, 15, y 16, se muestran los espectros infrarrojo de los copolímeros y de los HG semi-IPN, en ambos casos comparados con el espectro del HG de PAAm.

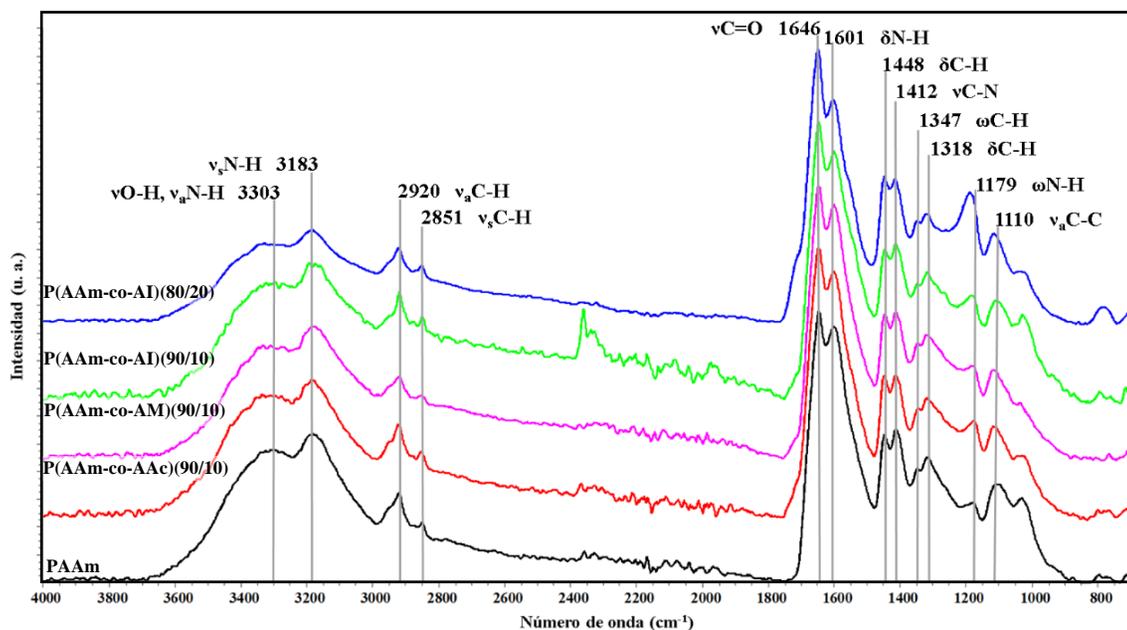


Figura 14. Espectros infrarrojo de los HG de PAAm y de los copolímeros P(AAm-co-X) evaluados. X: AAc, AM y AI.

Debido a la mayor proporción inicial de AAm en todas las matrices evaluadas, se observaron en todos los espectros las bandas características de esta unidad monomérica: a 3303 cm^{-1} y 3183 cm^{-1} , las señales atribuidas a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica de los enlaces N-H de las amidas, a 2920 cm^{-1} y 2851 cm^{-1} se ubican las señales de los mismos tipos de alargamiento correspondientes a los enlaces C-H de los grupos $-\text{CH}_2-$, a 1646 cm^{-1} la banda correspondiente a los estiramientos de los enlaces C=O de la amida, y la señal a 1601 cm^{-1} relacionada con las vibraciones de flexión simétrica en el plano de los enlaces N-H de la amida y demás modos vibracionales identificados en la Figura 14 (45).

Las señales correspondientes a los grupos carboxilos ($-\text{COOH}$) en los diferentes

copolímeros se muestran en el acercamiento en la zona del espectro IR entre 2300 cm^{-1} y 700 cm^{-1} (Figura 15), donde se aprecia aproximadamente a 1720 cm^{-1} señales de las vibraciones de tensión de los enlaces C=O y cercano a 1190 cm^{-1} se observa un pico en el que contribuyen las vibraciones de tipo $\nu\text{C-O}$ y $\delta\text{O-H}$, siendo más intensas en el HG de P(AAm-co-AI)(80/20), que corresponde a la formulación con mayor proporción inicial de ácido dicarboxílico (14, 46, 47).

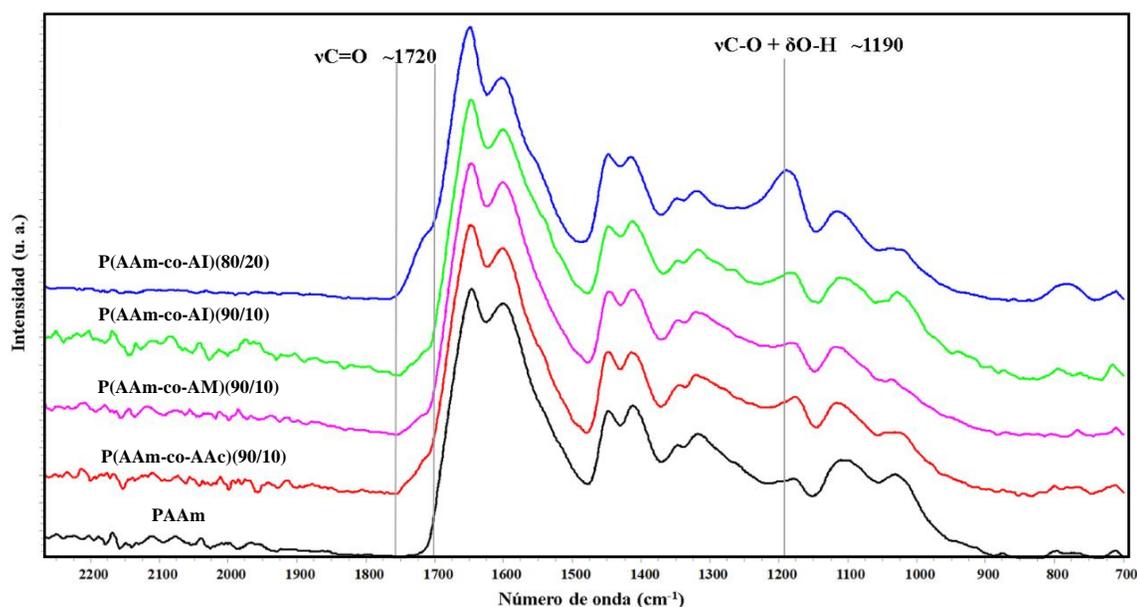


Figura 15. Espectros infrarrojo en la región entre 2300 cm^{-1} y 700 cm^{-1} de los HG de PAAm y de los copolímeros P(AAm-co-X) evaluados. X: AAc, AM y AI.

En los espectros IR de los HG semi-IPN (Figura 16) se distinguen para el HG de PAAm/PHB las bandas características del grupo C=O del éster a 1723 cm^{-1} , de las vibraciones de flexión simétrica del grupo $-\text{CH}_3$ a 1380 cm^{-1} y, los picos a 1228 cm^{-1} y a 1184 cm^{-1} de las vibraciones distintivas de los enlaces O-C=O del éster. Para el HG de PAAm/Q se observa una señal a 1208 cm^{-1} de la flexión de los enlaces O-H de los grupos hidroxilo del polisacárido y otra, de intensidad media, a 1069 cm^{-1} correspondiente a los estiramientos de los enlaces C-O-C glucosídicos. Para este par de formulaciones no se observaron otras bandas relacionadas a los enlaces de los grupos funcionales en los polímeros naturales, PHB y Q, debido a su baja proporción, es posible, que se encuentren solapadas con las señales del HG de PAAm, como las bandas

de los enlaces N-H y C-N de las aminas del Q o las vibraciones de tipo ν C-H del grupo -CH₃ del PHB (48, 49).

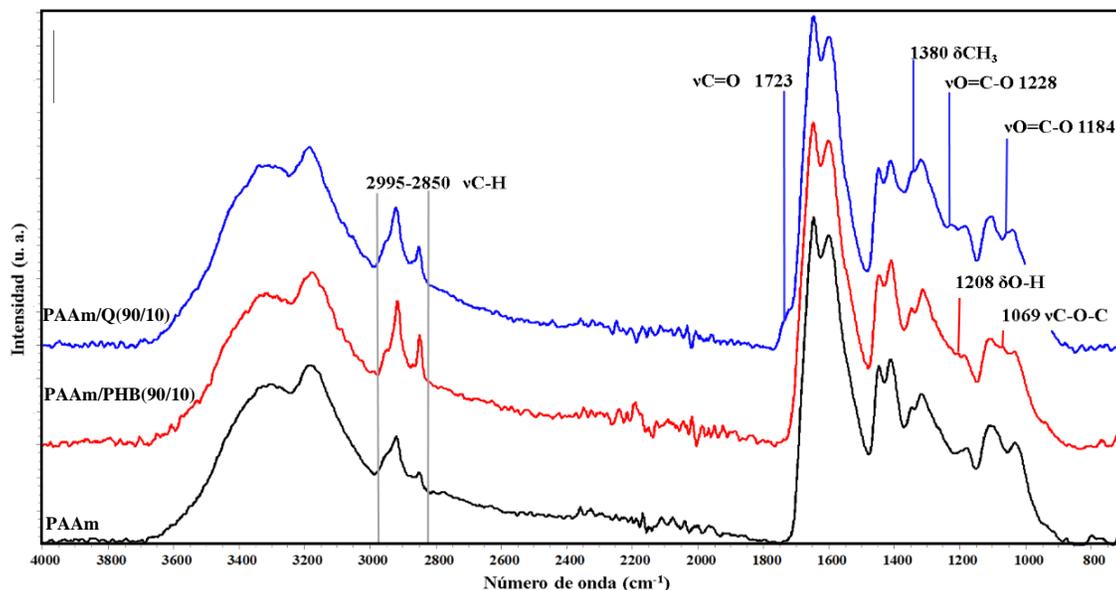


Figura 16. Espectros infrarrojo de los HG de PAAm y de los semi-IPN de PAAm-X evaluados. X: PHB y Q.

Estudio de los sistemas HG-Ca²⁺

Cinética de absorción de agua e índices de hinchamiento

Los HG de P(AAm-co-AAc), P(AAm-co-AM) y P(AAm-co-AI) sumergidos en solución de oxalato de calcio (CaC₂O₄) redujeron su %H significativamente respecto a las demás formulaciones, siendo mayor la disminución para el HG de P(AAm-co-AI)(80/20) (Figura 17). Esta disminución se ha reportado en sistemas similares, donde se postula que los iones de calcio en solución ocupan los sitios activos en el HG con los que interactúan típicamente las moléculas de agua durante el proceso de hidratación, disminuyendo así su capacidad de absorción (23).

En la Figura 18, se observan las isotermas de absorción de agua de los diferentes HG en la solución de CaC₂O₄, al comparar con las isotermas obtenidas en agua desionizada (Figura 6 y 7), se observa una reducción significativa de los índices de hinchamiento, y por lo tanto de su capacidad de absorción de agua, destacando la matriz de P(AAm-co-AI)(80/20). Evidenciándose que fueron afectados en mayor proporción, por el CaC₂O₄ en solución, los polímeros con mayor cantidad de grupos -COOH, por lo

que tal como se propuso anteriormente, estos grupos posiblemente estén interactuando con los cationes calcio.

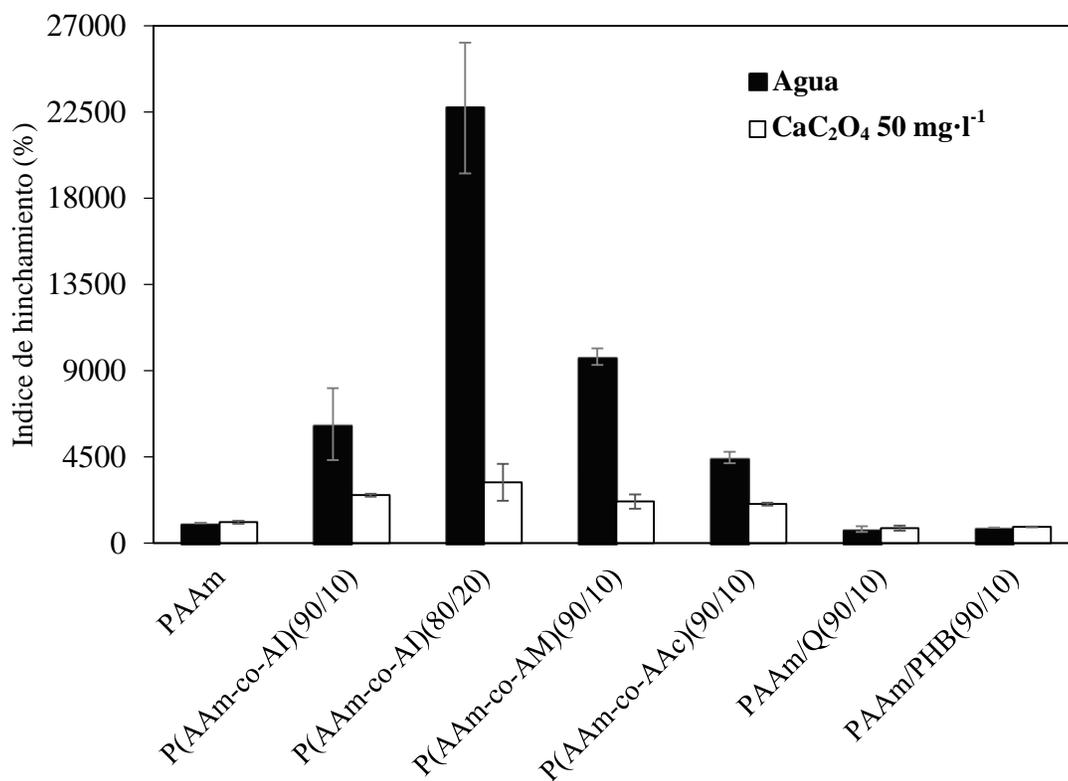


Figura 17. Índices de hinchamiento luego de 72 h de las diferentes formulaciones de HG en agua desionizada y en solución de CaC_2O_4 de $50 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$.

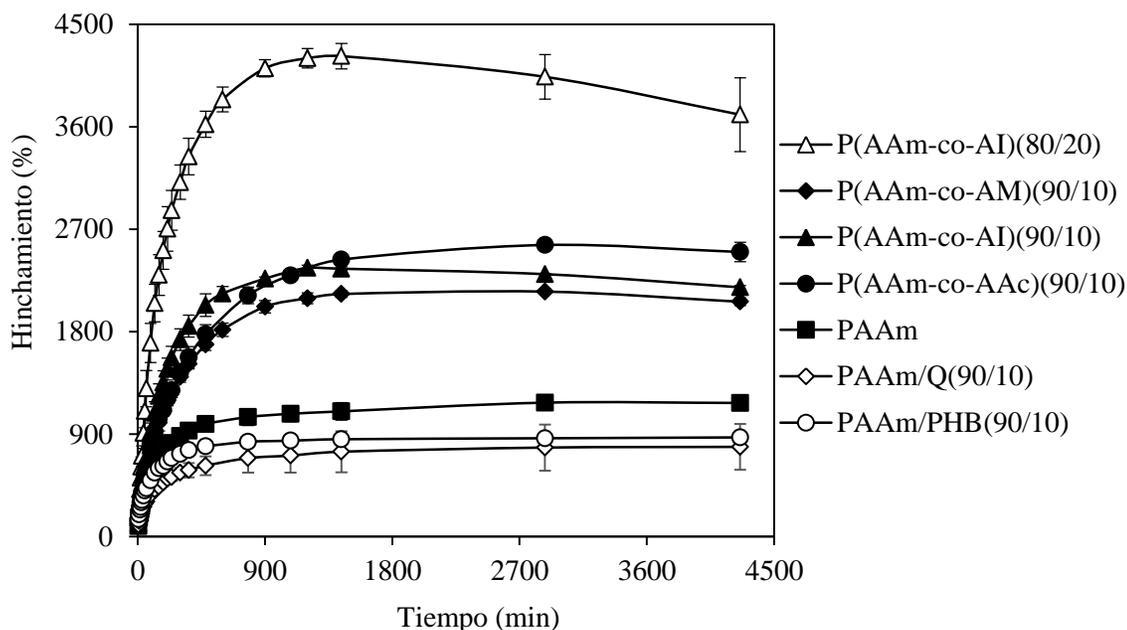


Figura 18. Isotermas de absorción de las diferentes formulaciones de HG en solución de CaC_2O_4 de $50 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$.

Los $\%H$, las constantes k_h y sus variaciones ($\Delta\%H$ y Δk_h), respecto al agua desionizada, se muestran en la Tabla 4. Los copolímeros presentaron una disminución de su k_h , lo que significa, que la rapidez de absorción de agua fue más lenta cuando estos HG fueron sumergidos en solución de CaC_2O_4 , como consecuencia de las posibles interacciones entre estas formulaciones y el Ca^{2+} en solución, hecho discutido anteriormente. El HG de PAAm, y los semi-IPN, no presentan variaciones en su comportamiento, por lo tanto, es poco probable que interactúen con el Ca^{2+} .

Tabla 4. Parámetros cinéticos, índices hinchamiento en solución de CaC_2O_4 de $50 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$ para las diferentes formulaciones de hidrogeles y sus variaciones respecto al agua desionizada

HG	$k_h \times 10^{-3} (\text{min}^{-1})$	$\Delta k_h \times 10^{-3} (\text{min}^{-1})$	$\%H \pm \text{DS}$	$\Delta\%H$
PAAm	1,40	0,01	$1094,79 \pm 73,69$	34,42
P(AAm-co-AM)(90/10)	1,47	-2,95	$2176,36 \pm 378,14$	-7558,9
P(AAm-co-AAc)(90/10)	1,45	-0,67	$2042,00 \pm 68,89$	-2430,11
P(AAm-co-AI)(90/10)	2,57	-3,39	$2506,87 \pm 81,25$	-3714,73
P(AAm-co-AI)(80/20)	4,46	-7,13	$3181,36 \pm 958,77$	-19529,02
PAAm/Q(90/10)	1,07	0,06	$790,08 \pm 132,33$	52,46
PAAm/PHB(90/10)	1,15	0,27	$857, \pm 14,64$	43,18

Ramírez *et al.*; denominaron esta interacción (HG-Ca²⁺) como un posible entrecruzamiento iónico, entre las unidades ionizadas, principalmente los grupos carboxilato (-COO⁻) con los cationes divalente de calcio (Ca²⁺), al observar este fenómeno en HG de P(AAm-co-AI) hidratados en una solución de Ca(NO₃)₂·5H₂O a 50 mg·l⁻¹ (23). Este tipo de interacción también se ha reportado entre copolímeros con grupos carboxilos e iones de Mg²⁺, Cu²⁺ y Ni²⁺ (50, 51).

Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier

Los desplazamientos y los cambios en la forma de los picos de los espectros infrarrojo de los sistemas HG-Ca²⁺ respecto a los HG son indicativos de los grupos funcionales en la matriz, que pudieran o no interactuar con los cationes de calcio. Estas variaciones han sido reportadas para HG de P(AAm-co-AM)(50/50) en sistemas con Pb²⁺ y Cu²⁺ en solución, donde observaron cambios en la señal correspondiente con los grupos carbonilos tanto de la amida como del carboxilo (52).

En la Figura 19 se aprecian los espectros IR de los sistemas HG-Ca²⁺, con los HG de PAAm, PAAm/Q y PAAm/PHB que estuvieron en contacto con la disolución de CaC₂O₄, comparados con los respectivos espectros de los HG. La señal característica de las vibraciones de tensión de los enlaces C=O de la amida a 1648 cm⁻¹ en estos sistemas se desplazó 3 cm⁻¹, apenas por encima de la resolución del equipo, es decir, no son desplazamientos significativos, por tanto, estas tres formulaciones no parecen interactuar con los iones de Ca²⁺, posiblemente debido a la ausencia en su estructura de grupos con alta densidad electrónica, como los carboxilos (-COOH).

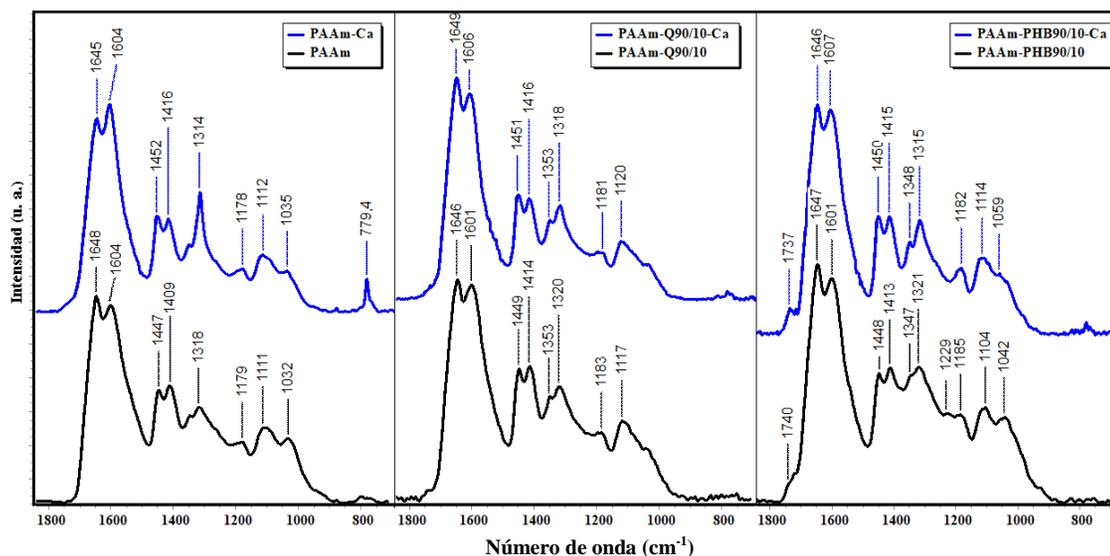


Figura 19. Espectro infrarrojo en la región entre 1800 cm^{-1} y 700 cm^{-1} de los HG de PAAm y semi-IPN de PAAm-X y los sistemas HG- Ca^{2+} respectivos.

No obstante, los cambios en las bandas a 1604 cm^{-1} , 1314 cm^{-1} y 779 cm^{-1} , en el sistema PAAm- Ca^{2+} , son coincidentes con los picos del CaC_2O_4 (Figura A1), estas tres bandas corresponden a las vibraciones de tensión simétrica, asimétrica y de flexión de los enlaces O-C-O (53), no son vibraciones que involucran al Ca^{2+} reportadas a números de onda menores a 400 cm^{-1} (54), por lo que existe la posibilidad de que el HG de PAAm interactúe sólo con el anión o bien que el CaC_2O_4 haya quedado depositado en la matriz del polímero, pero no podría afirmarse la interacción del Ca^{2+} con los grupos C=O de la amida, como se ha reportado para la deposición de fosfatos de calcio *in situ* en hidrogeles semi-IPN de poli(ácido acrílico)-poliacrilamida (55).

En el caso de los copolímeros (Figura 20), debido a la mayor cantidad de AAm en las formulaciones evaluadas, las señales de los grupos -COOH son menos intensas, alrededor de los 1720 cm^{-1} se observa la banda de los estiramientos de los enlaces C=O, así como el pico entre 1190 cm^{-1} y 1170 cm^{-1} , de las vibraciones de tipo $\nu\text{C-O}$ y $\delta\text{O-H}$.

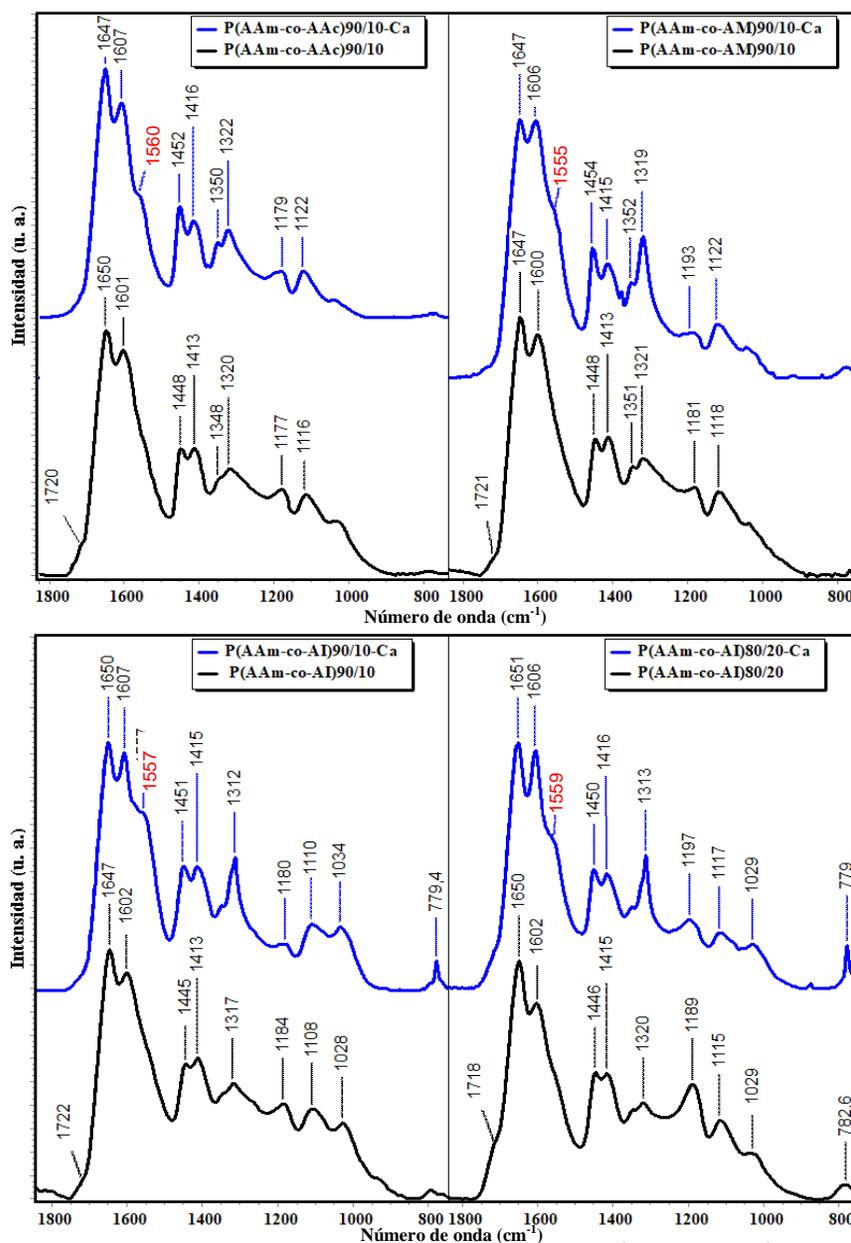


Figura 20. Espectros infrarrojo en la región entre 1800 cm^{-1} y 700 cm^{-1} de los de los HG de PAAm y de P(AAm-co-X) y los sistemas HG- Ca^{2+} respectivos.

En estos sistemas HG- Ca^{2+} , la señal de la vibración $\nu\text{C}=\text{O}$ de los $-\text{COOH}$ tiende a disminuir de intensidad, al igual que el pico correspondiente a las vibraciones $\nu\text{C}-\text{O}$ y $\delta\text{O}-\text{H}$ de este grupo funcional (Figura 20). Las variaciones en estas dos bandas son más evidentes en los HG con AI y AM, sobre todo para el HG de P(AAm-co-AI)(80/20) donde la señal a 1189 cm^{-1} se desplaza significativamente a 1197 cm^{-1} (8 cm^{-1}) en su

correspondiente sistema HG-Ca^{2+} , lo que sugiere la interacción de este grupo con iones Ca^{2+} . Además, al igual que el HG de PAAm, los sistemas con copolímeros también presentaron las bandas del $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, anteriormente referidas, lo que indica la presencia de dicho anión en estos sistemas.

Adicionalmente, a diferencia de los HG de PAAm y de los semi-IPN con polímeros naturales, se aprecia en la Figura 20, para todos los sistemas, una nueva banda en la zona de entre 1560 cm^{-1} y 1555 cm^{-1} . De acuerdo a lo reportado para HG acrílicos polianiónicos (56, 55), esta nueva señal corresponde a las vibraciones de los grupos carboxilato

($-\text{COO}^-$) producto de la desprotonación de los grupos $-\text{COOH}$, consecuencia de que los pK_a del AAc, AM y AI se encuentran por debajo del $\text{pH} = 7$ (Figura 21) al cual se formaron los sistemas HG-Ca^{2+} . De modo que, los cambios descritos de las diferentes señales son producto de la formación de los grupos aniónicos $-\text{COO}^-$ que potencialmente se encuentran interactuando con los iones de Ca^{2+} .

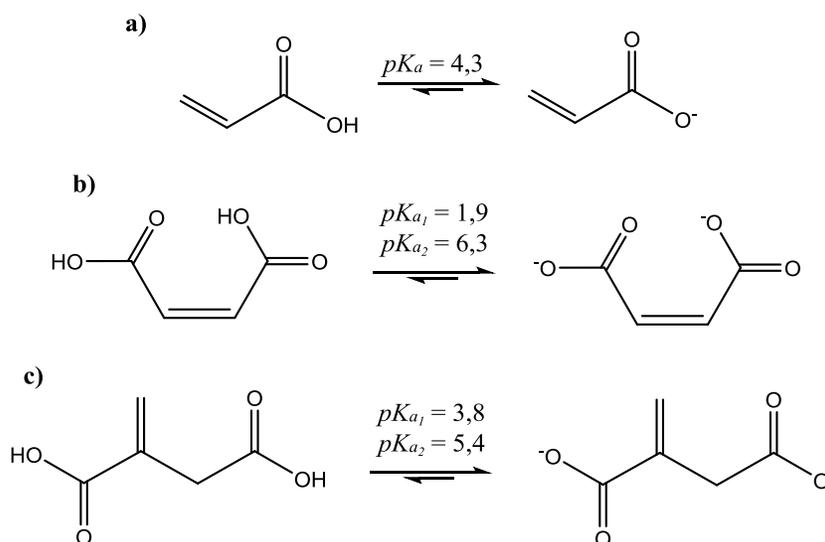


Figura 21. Equilibrios de disociación de los ácidos carboxílicos en los hidrogeles estudiados. a) ácido acrílico, b) ácido maleico y c) ácido itacónico (10).

Ensayo preliminar de absorción de Ca^{2+} en HG

La curva de calibrado para la determinación, mediante fotometría de emisión atómica de llama (FAES), de la capacidad de absorción de Ca^{2+} en los HG fue elaborada implementando una corrección por interferencia con Na^+ , debido a que para ajustar el

valor de $pH = 7$, en la preparación de la disolución de CaC_2O_4 se empleó hidróxido de sodio (NaOH). La regresión lineal obtenida para esta curva mostró un elevado coeficiente de correlación ($r = 0,999$; Ver Apéndice E) (38).

En la Figura 22 se muestran las isotermas de absorción de Ca^{2+} en los HG de PAAm y P(AAm-co-AAc)(60/40), indicando una mayor capacidad de absorción de Ca^{2+} por parte del copolímero ($11,67 \text{ mg}(Ca^{2+}) \cdot g^{-1}(HG)$), este comportamiento puede ser explicado por la presencia de grupos ionizables $-COOH$, del AAc en la matriz polimérica, que favorecen la interacción con el catión, a diferencia del HG de PAAm ($7,49 \text{ mg}(Ca^{2+}) \cdot g^{-1}(HG)$), como se ha discutido anteriormente.

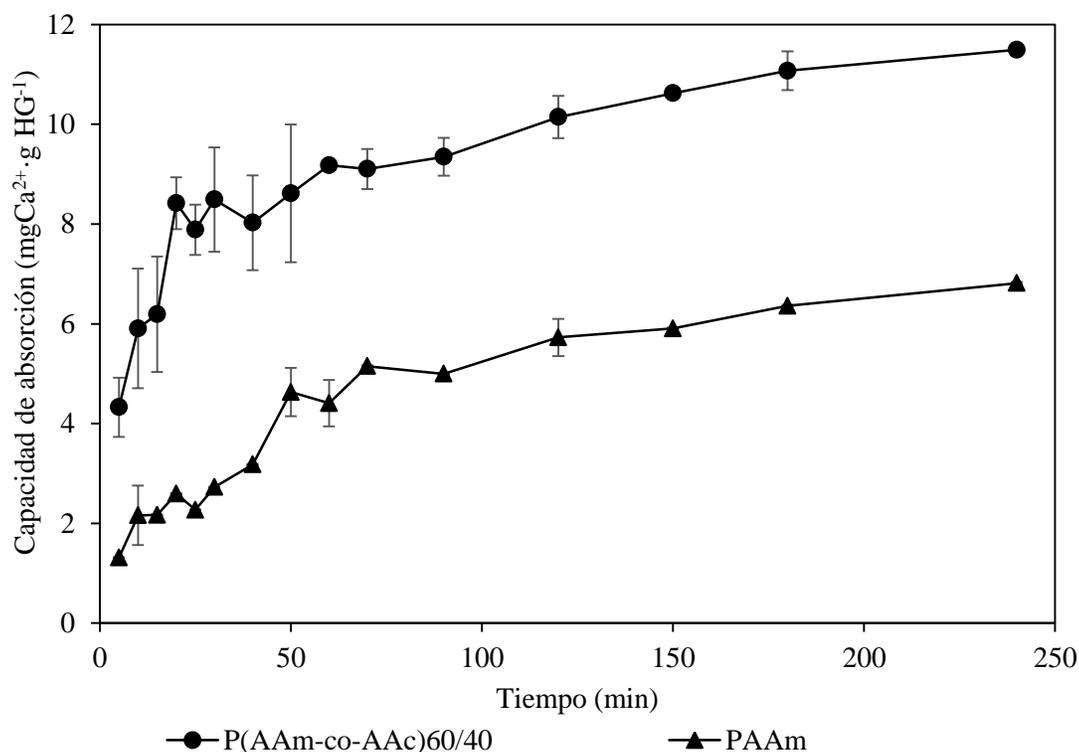


Figura 22. Isoterma de absorción de Ca^{2+} en los HG de PAAm y de P(AAm-co-AAc)(60/40).

Sin embargo, este fenómeno no se evidenció en las variaciones de las medidas gravimétricas de los índices de hinchamiento, ni en el análisis espectroscópico, donde los grupos $-CONH_2$ de la PAAm no parecían interactuar con el Ca^{2+} . Posiblemente, esto fue debido a que la interacción ion-dipolo entre el catión y el carbonilo de la amida es

muy débil, en comparación a la interacción con el Ca^{2+} en los copolímeros. Y, por lo tanto, no influyó significativamente en la capacidad de absorción de agua, ni generó un desplazamiento importante de la señal $\nu\text{C}=\text{O}$ en el espectro IR, del sistema PAAm- Ca^{2+} .

Mediante las regresiones lineales a partir de las ecuaciones que describen los modelos cinéticos de absorción de pseudoprimer y pseudosegundo orden, se determinaron las constantes de rapidez de absorción (k_1 y k_2 , ver Apéndice E) mostradas en la Tabla 5.

Tabla 5. Capacidad y constantes cinéticas de los modelos de pseudoprimer y pseudosegundo orden para la absorción de Ca^{2+} en los HG evaluados (Ver Apéndice E).

HG	q_e (mg Ca^{2+} ·g ⁻¹ HG)	k_1 (min ⁻¹)	r_1	k_2 (gHG·mg ⁻¹ Ca ²⁺ ·min ⁻¹)	r_2
PAAm	7,49	0,0096	0,96	0,0029	0,99
P(AAm-co-AAc)(60/40)	11,67	0,0135	0,95	0,0058	0,99

La correlación lineal, sugiere que el modelo cinético de pseudosegundo orden se ajusta mejor a las isothermas de absorción de Ca^{2+} en los HG, similar al modelo cinético que sigue la absorción de agua en los HG. Este modelo cinético de absorción ha sido reportado para la remoción de Cu^{2+} y Fe^{3+} en solución con HG de P(AAm-co-AAc) (57). Los valores calculados de las k_2 (Tabla 5) indican que la rapidez de absorción de Ca^{2+} en el copolímero fue aproximadamente igual al doble que en el caso del HG de PAAm.

Estos resultados, permiten inferir la importancia de los grupos -COOH, que interactúan con los iones de Ca^{2+} en solución, siendo estos últimos, absorbidos en la matriz polimérica del HG. Por tanto, los HG de P(AAm-co-AI) y P(AAm-co-AM) probablemente obedezcan el modelo cinético anteriormente descrito.

Análisis morfoconstitucional de los cálculos urinarios

El análisis inicial por microscopía óptica (MO) permitió la observación de la superficie de los cálculos, característica en la que se basó la discriminación temprana de formas cristalinas y morfológicas típicas correspondiente a ciertos tipos de cálculos, sin embargo, se hizo necesaria una tipificación estrictamente química mediante espectroscopia infrarroja.

Para analizar las micrografías obtenidas de los cálculos (Figura 23), se siguió el método de análisis morfo-constitucional reportado por Daudon *et al.* (7, 5, 35, 58). Las características principales que fueron observadas en cada cálculo fueron tamaño, forma, color, aspecto de la superficie, y apariencia de la misma (homogénea o heterogénea).

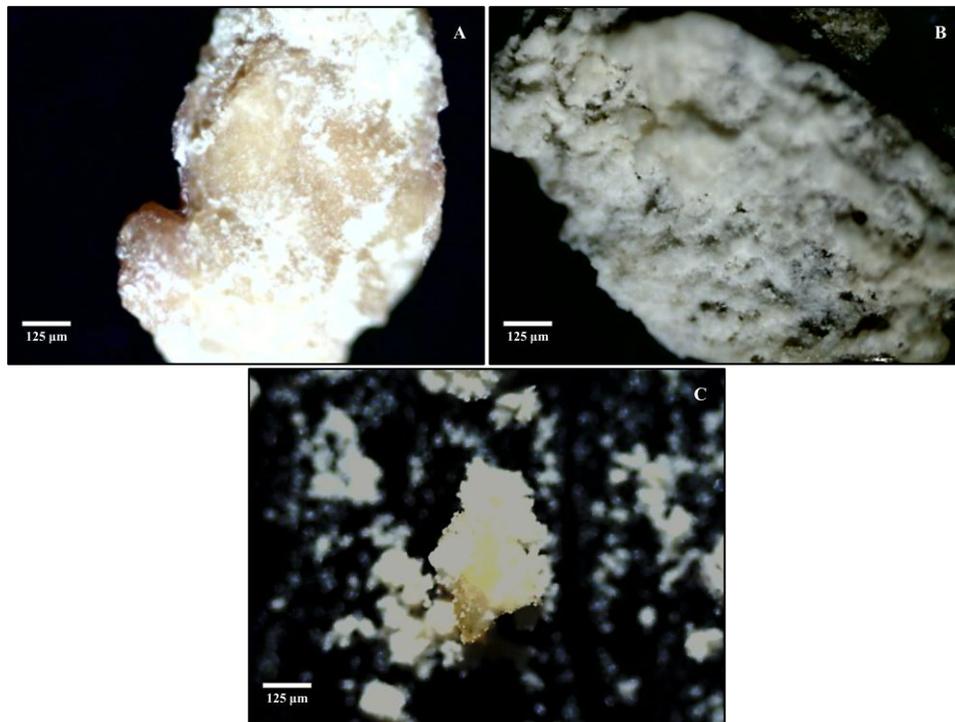


Figura 23. Micrografías obtenidas mediante MO de los cálculos urinarios (A, B y C).

En la Figura 23A se muestra la micrografía óptica obtenida del Cálculo A, en la que no se observan evidencias morfológicas de formas cristalinas definidas, sino una superficie suave con diferentes matices de color marrón. Esta apariencia coincide con la descripción de cálculos de diferentes tipos. La mayoría de los cálculos que son de este

color se debe a que su crecimiento es intermitente permitiendo que los pigmentos urinarios, conocidos como urocromos, se fijen en los cristales, usualmente de CaC_2O_4 .

En la micrografía del Cálculo B (Figura 23B) se observa una superficie heterogénea en relieve con depósitos superficiales amorfos de color blanquecino a beige, lo que coincide con la descripción reportada sobre los cálculos de fosfato, especialmente los de carboapatita (fosfato cálcico carbonatado), debido a que los otros tipos de fosfatos, como la estruvita (fosfato de amonio y magnesio hexahidratado) aunque también exhiban una superficie blanquecina y muestren una cristalización difusa, como la del Cálculo B, se caracterizan por formar agregados de grandes cristales con ángulos y aristas definidos, que no se observan en la Figura 23B.

Finalmente, en la Figura 23C se muestra la micrografía óptica del Cálculo C, en la que se observa una partícula de características cristalinas de un color marrón amarillento, rodeado por partículas blanquecinas. Las concreciones de este color más amarillo o naranja son usualmente atribuidas a cálculos de ácido úrico (59). El color anaranjado típico de los cálculos de ácido úrico resulta de una afinidad particular entre los cristales de ácido úrico y un pigmento rojo naturalmente presente en la orina llamado uricina. Sin embargo, otra de las características que se reporta de las concreciones de ácido úrico, que no se observaron en la micrografía del Cálculo C, son una superficie lisa y homogénea en el caso del ácido úrico anhidro, o una superficie rugosa, heterogénea y de estructura porosa en el caso del ácido úrico dihidratado.

Adicionalmente, los espectros IR obtenidos de los tres cálculos urinarios se evaluaron con el software *Alpha Kidney Stone Analyzer* que contiene una librería con más de 5000 espectros de muestras auténticas de cálculos que fue creada y validada por Michel Daudon, para identificar los componentes químicos de cada muestra (37; 60).

En el espectro infrarrojo del Cálculo A (Figura 24, línea en rojo), se observan dos bandas características a 1612 cm^{-1} y a 1313 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de estiramiento simétrico y asimétrico, respectivamente, de los grupos carboxilato ($-\text{COO}^-$) correspondiente con el oxalato de calcio, A través del software de identificación de cálculos urinarios se obtuvo un contenido de 70 % de whewellita (línea en azul, espectro N° 2016), el cual corresponde al nombre mineral del oxalato de calcio monohidratado.

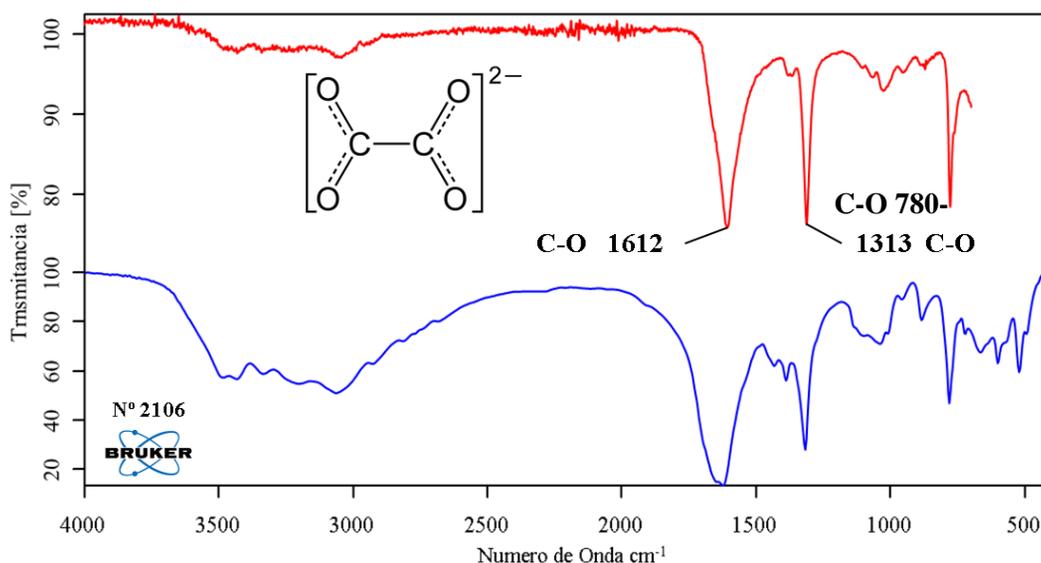


Figura 24. Espectro IR del Cálculo A (Rojo). Espectro IR referencia de un cálculo mayoritariamente constituido por whewellita (70 %) (Azul).

El CaC_2O_4 es uno de los componentes más comunes de los cálculos urinarios, debido a que la concentración de sus iones se encuentra próxima a su límite de sobresaturación. Como muchas de otras urolitiasis, su formación ocurre producto de un desequilibrio soluto-solvente que provoca la sobresaturación urinaria. Cuando la concentración de iones $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ es elevada, superior a $0,3 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$, lo que se conoce como hiperoxaluria, deriva en la formación de urolitiasis de CaC_2O_4 monohidratado. Esto es provocado por diversas razones como lo son: un alto consumo de alimentos ricos en oxalato como chocolate negro o legumbres como remolacha, espinaca, entre otras; un alto consumo de alimentos ricos en hidroxiprolina, que inducen una síntesis metabólica de oxalato en el hígado; o una baja ingesta de calcio, lo que resulta en una mayor absorción de iones oxalato por el intestino. Por otra parte, si la concentración elevada es de los iones de Ca^{2+} , mayor de $3,8 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$, denominada hipercalciuria, se originan cálculos de CaC_2O_4 dihidratado (weddellita) (35).

En el espectro IR del Cálculo B (Figura 25, línea roja) se aprecia una banda intensa cercana a los 1017 cm^{-1} correspondiente usualmente a los grupos fosfatos (PO_4^{3-}), por el estiramiento en los enlaces P-O. También se observan bandas menos intensas a 1646 cm^{-1} y 1418 cm^{-1} que corresponden a los iones amonio (NH_4^+) y carbonato (CO_3^{2-}), respectivamente.

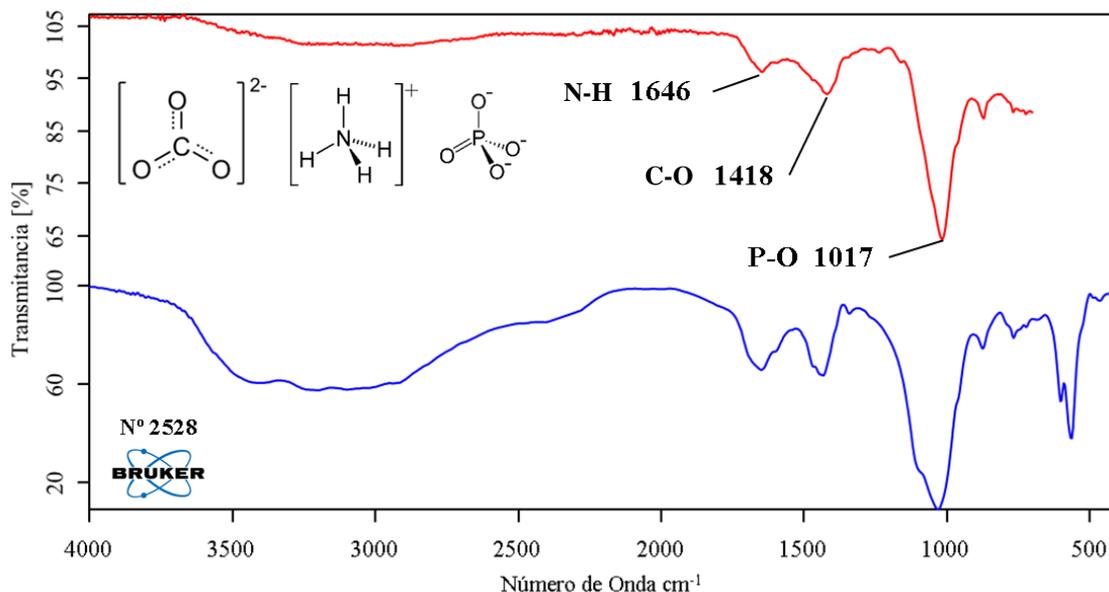


Figura 25. Espectros IR del Cálculo B (Rojo). Espectro IR referencia de un cálculo mayoritariamente constituido por fosfatos: carboapatita/estruvita (60/30 %) (Azul).

De acuerdo con el análisis, realizado con el software de identificación, esta muestra está constituida por 60 % de carboapatita (fosfato cálcico carbonatado) y 30 % de estruvita (fosfato de amonio y magnesio hexahidratado) (Figura 25, línea azul, espectro N° 2528). Este tipo de cálculos suelen aparecer en orinas alcalinas y se catalogan como infecciosos. Las infecciones urinarias por ciertas bacterias generan un aumento en la ureasa, esta es la enzima que cataliza la conversión de urea en amoníaco y dióxido de carbono. El amoníaco pasa a amonio alcalinizando la orina y, según la abundancia de cationes e iones fosfato, precipita como fosfato amónico magnésico hexahidratado (estruvita). Mientras que, el dióxido de carbono finaliza como carbonato en concreciones formadas por fosfatos apatíticos, como el fosfato cálcico carbonatado (carboapatita) (61, 62).

Por último, los resultados por espectroscopia IR del Cálculo C (Figura 26) indican que se trata de una mezcla de uratos y carboapatita, a diferencia de la similitud en apariencia a los cálculos de ácido úrico que sugerían las observaciones a partir de la microscopia óptica. En este caso se observa, nuevamente, la banda correspondiente al fosfato a 1030 cm⁻¹, y en el rango de 1500 cm⁻¹ a 1250 cm⁻¹ se observaron tres bandas características de los uratos a 1427 cm⁻¹, 1385 cm⁻¹ y 1346 cm⁻¹ (63).

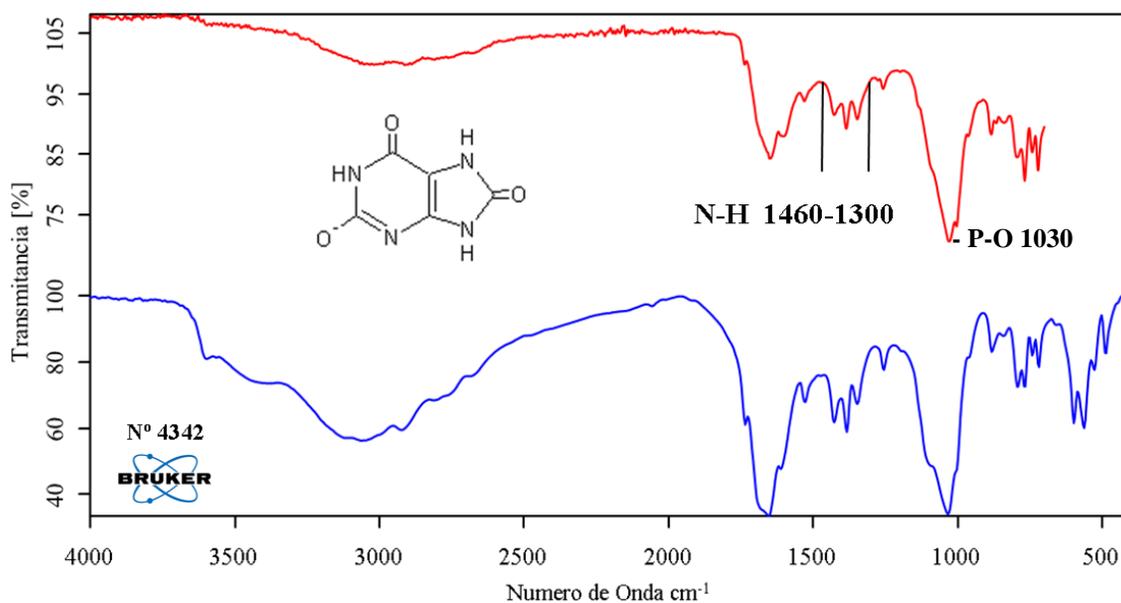


Figura 26. Espectro IR del Cálculo C (Rojo). Espectro IR referencia de un cálculo constituido por urato de sodio/carboapatita/urato de amonio (50/40/10 %) (Azul).

La composición del Cálculo C, determinada mediante el software de identificación, consta de una mezcla de urato de sodio, carboapatita y urato de amonio, de acuerdo con el espectro N° 4342 de la base de datos.

El ácido úrico es el resultado del metabolismo de las proteínas ingeridas en la dieta, y es uno de los componentes principales de la orina como producto final de desecho. En el caso de las litiasis úricas, tiene la diferencia de ser muy dependientes del *pH*, pero igual de dependiente de la sobresaturación urinaria. El ácido úrico a *pH* bajo se mantiene no disociado disminuyendo su solubilidad y precipitando, lo que origina la litiasis de ácido úrico. A medida que el *pH* aumenta por distintos factores como una concentración elevada de amonio o pérdidas digestivas de bases, alcaliniza la orina provocando la desprotonación del ácido úrico convirtiéndolo en urato. En los uratos se incorporan cationes dependiendo de su abundancia, usualmente son amonio, sodio o potasio formándose así cálculos de uratos, como el del Cálculo C.

Por tanto, la importancia en la determinación analítica de los constituyentes químicos de los cálculos urinarios radica en su directa correlación clínica para su tratamiento y prevención.

Evaluación espectroscópica del sistema HG-Cálculo

Para la formación del sistema HG-Cálculo, se seleccionó el HG de P(AAm-co-AI)(80/20), debido a que, además de las variaciones en el espectro infrarrojo de su sistema HG-Ca²⁺, presentó la mayor disminución en su capacidad de absorción de agua luego de estar sumergido en la solución de CaC₂O₄. En cuanto al medio de inmersión del HG, se realizó una disolución acuosa del Cálculo A (Ver Apéndice A), identificado como un cálculo constituido en su mayoría por oxalato de calcio monohidratado (COM).

En la Figura 27, se muestra el espectro infrarrojo del sistema P(AAm-co-AI)(80/20)-Cálculo A (Figura 27C), comparado con los espectros del Cálculo A (Figura 27D), del sistema P(AAm-co-AI)(80/20)-Ca²⁺ (Figura 27B) y del P(AAm-co-AI)(80/20) (Figura 27A). Se puede observar en el sistema HG-Cálculo una disminución de la intensidad de la señal a 1718 cm⁻¹, un desplazamiento de 1189 cm⁻¹ a 1199 cm⁻¹ correspondientes a las vibraciones ν C=O y ν C-O + δ OH del grupo -COOH y, cambios en las señales a 1550 cm⁻¹ y 1457 cm⁻¹, correspondientes a las vibraciones de los enlaces C-O de los grupos -COO⁻ (desprotonados), propiciando la interacción con el Ca²⁺, discutida anteriormente para el sistema HG-Ca²⁺.

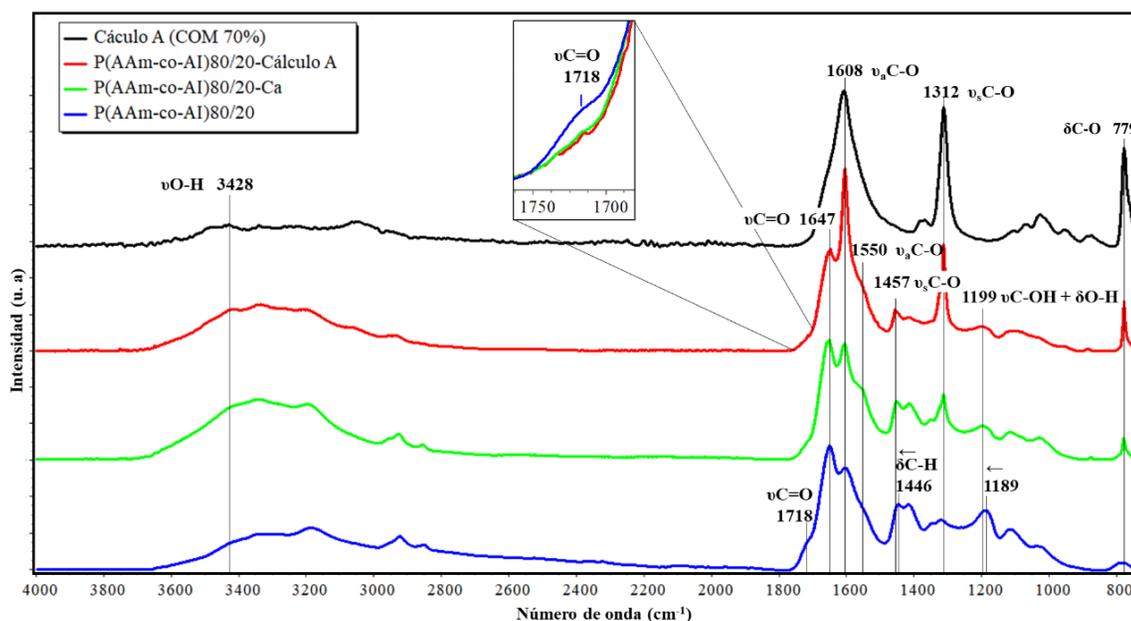


Figura 27. Espectros infrarrojo A) HG de P(AAm-co-AI)(80/20) (—), B) sistema

HG-Ca²⁺ (-), C) sistema HG-Cálculo A (-) y D) Cálculo A (-).

Adicionalmente, al igual que en el sistema HG-Ca²⁺, en el sistema HG-Cálculo se observan las bandas, más intensas en este caso, a 1608 cm⁻¹, 1312 cm⁻¹ y 779 cm⁻¹ de las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica, y de flexión en el plano, respectivamente, de los enlaces C-O del CaC₂O₄, presentes también en el Cálculo A (Figura 27D).

Los cambios en el espectro IR del sistema P(AAm-co-AI)(80/20)-Cálculo A, descritos anteriormente, evidencian una interacción del Ca²⁺, proveniente del Cálculo A, con los grupos -COO⁻ del AI en el HG, y también la presencia del C₂O₄²⁻, debido al CaC₂O₄, posiblemente depositado en la matriz del polímero. Las interacciones propuestas se muestran en la Figura 28.

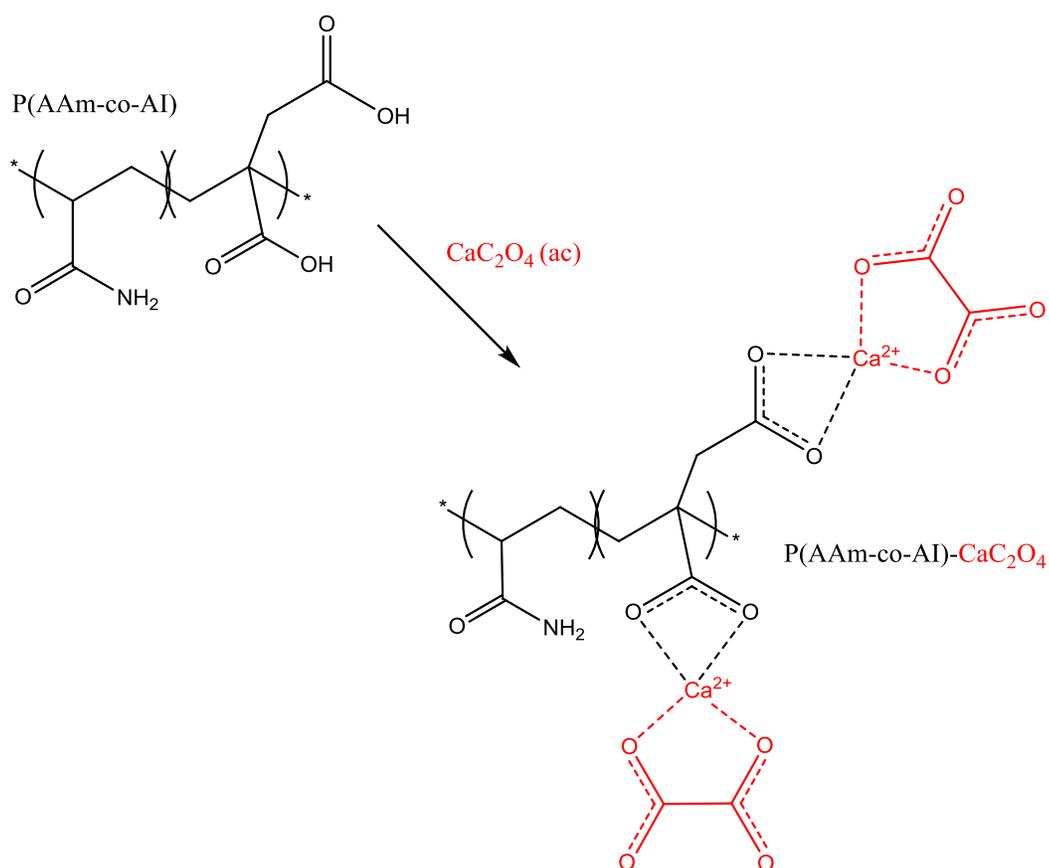


Figura 28. Estructura propuesta para las interacciones entre el HG de P(AAm-co-AI)(80/20) y el Ca²⁺ derivado del CaC₂O₄ del Cálculo A

Modelaje computacional

Estructuras optimizadas

Con el fin de soportar lo observado experimentalmente en los HG y los sistemas HG-Ca²⁺, se modelaron computacionalmente al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) los polímeros a partir de dímeros, representando la PAAm como DAAm y las formulaciones que incorporan ácidos orgánicos como el P(AAm-co-X) como DAAm-X (X: AAc, AM y AI) con los grupos carboxilo protonados (Figura 29) y desprotonados (Figuras 31A, 31B y 31C). Debido a que las matrices semi-IPN no presentaron variaciones en sus capacidades de absorción de agua, así como en los análisis por espectroscopia FTIR, no fueron consideradas.

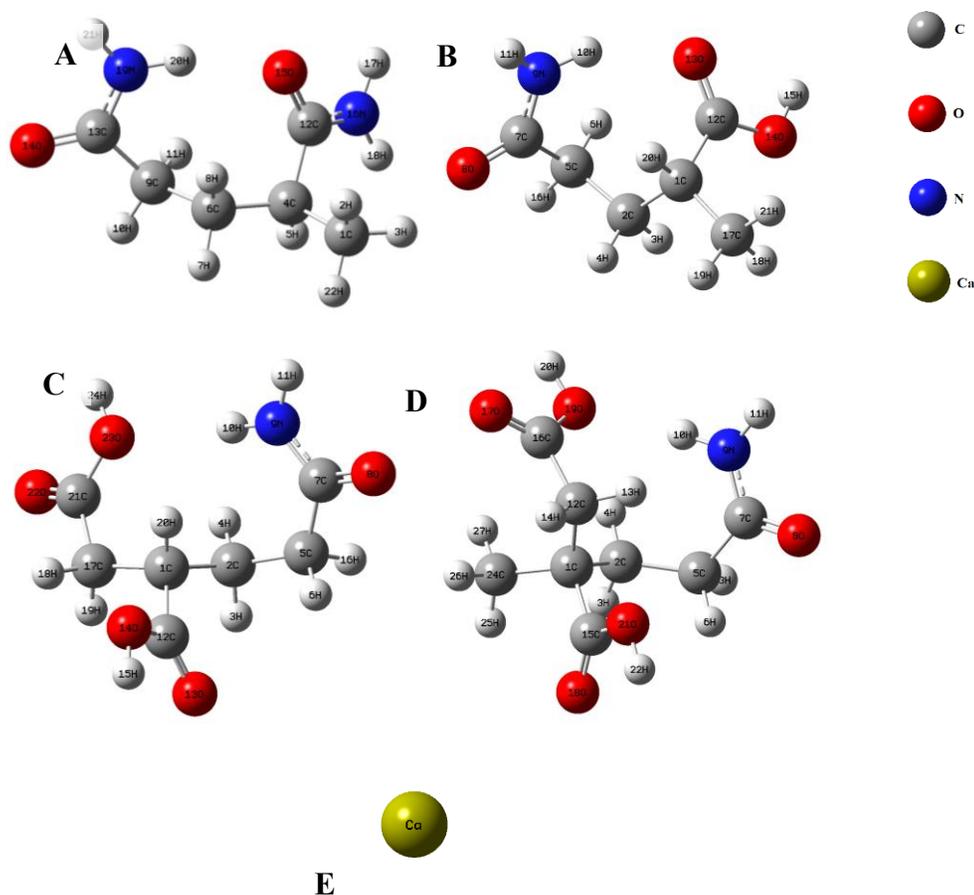


Figura 29. Estructuras optimizadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) en fase condensada utilizando CPCM y agua como solvente. A) DAAm, B) D(AAm-AAc), C) D(AAm-AM), D) D(AAm-AI) y E) Ca²⁺.

Se puede observar en la Figura 29, como los átomos de hidrógenos de los grupos -NH_2 se orientan hacia los átomos de oxígeno de los grupos C=O en el modelo DAAM y D(AAm-AAc) mientras que en los modelos de D(AAm-AM) y D(AAm-AI) se direccionan hacia los oxígenos de los grupos -OH , producto de las interacciones intramoleculares, entre grupos, con distancias interatómicas de $2,00 \text{ \AA}$ a $2,30 \text{ \AA}$.

Los sistemas HG-Ca^{2+} fueron construidos añadiendo, sin enlazar, un átomo de calcio en las adyacencias de las estructuras de los dímeros mostradas en la Figura 29. En la Figura 30, se muestran las estructuras de los dímeros con los grupos -COOH en los copolímeros, y el átomo de Ca^{2+} , en los sistemas HG-Ca^{2+} , resultantes de la optimización geométrica, hasta un estado de mínima energía con una carga neta $2+$, inicialmente en fase gaseosa y, posteriormente, aplicando el modelo de polarización continua (CPCM, por sus siglas en inglés) utilizando agua como solvente a fin de polarizar los grupos hidrofílicos en las estructuras modeladas, como se encuentran en las matrices de los polímeros evaluados.

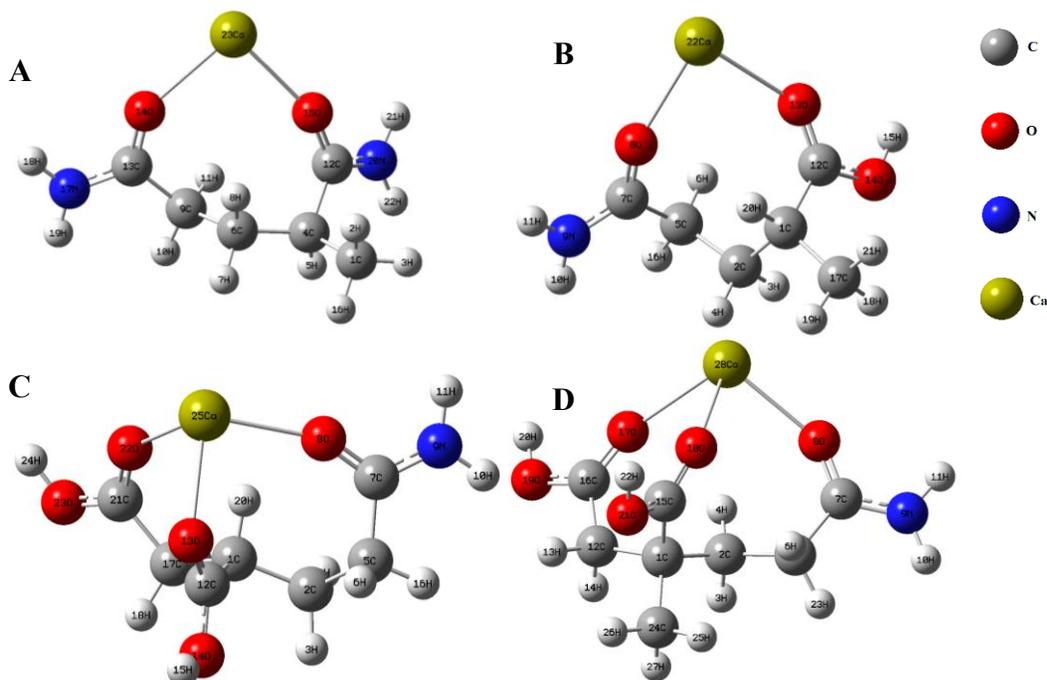


Figura 30. Estructuras optimizadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) en fase condensada utilizando CPCM y agua como solvente, de los sistemas HG-Ca^{2+} estudiados con los modelos de dímeros con grupos carboxilos protonados. A) DAAM- Ca^{2+} , B) DAAM-AAc- Ca^{2+} , C) DAAM-AM- Ca^{2+} y D) DAAM-AI- Ca^{2+} .

A partir de los cálculos de optimización geométrica en fase gaseosa, se observa que los grupos C=O se orientan hacia el catión formando una interacción de tipo ion-dipolo con distancias interatómicas resultantes, en fase condensada, entre 2,37 Å y 2,52 Å. Además, es de resaltar que en ninguno de los modelos evaluados se obtuvo una interacción de este tipo con los átomos de nitrógeno de los grupos amida debido a que tienen una densidad electrónica menor y por tanto formarían sistemas menos estables, es decir, con mayor energía respecto a las estructuras optimizadas.

Detallando los modelos DAAM y DAAM-Ca²⁺, se observó que producto de la interacción C=O...Ca²⁺, las distancias interatómicas del enlace C=O, así como de los enlaces adyacentes: C-N y C-C, varían aumentando y disminuyendo, como se aprecia en la Tabla 6. Los enlaces C=O sufren de una elongación de 1,24 Å a 1,25 Å mientras que los enlaces adyacentes, como el C-N, se reducen de 1,35 Å a 1,33 Å consecuencia posiblemente de la compensación de densidad electrónica de los enlaces vecinos hacia los enlaces C=O que interactúan con el catión Ca²⁺.

Tabla 6. Distancias de enlaces (Å) calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) del grupo carbonilo y enlaces adyacentes de en los modelos de DAAM y DAAM-Ca²⁺.

Enlace	DAAM		DAAM-Ca ²⁺	
	Distancia (Å)	Coordenadas	Distancia (Å)	Coordenadas
C=O	1,24332	(14O, 13C)	1,25241	(14O, 13C)
	1,24332	(15O, 12C)	1,25013	(15O, 12C)
C-N	1,35237	(13C, 19N)	1,33779	(12C, 17N)
	1,35015	(12C, 16N)	1,33883	(13C, 20N)
C-C	1,52555	(13C, 9C)	1,51619	(13C, 9C)
	1,53251	(12C, 4C)	1,52795	(12C, 4C)

En el caso de los modelos con grupos -COO⁻ (Figura 31), se puede observar un comportamiento análogo al descrito en el caso anterior, donde los átomos de hidrógenos de los grupos amida en los dímeros se orientan hacia los átomos de oxígeno, con distancias interatómicas menores, respecto a los dímeros con grupos -COOH, entre 1,72 Å y 1,82 Å. Similarmente, en los sistemas formados, los átomos de oxígeno se direccionan hacia el átomo de calcio, inclusive en el sistema DAAM-AAc⁻-Ca²⁺, mientras que en los sistemas DAAM-AM²⁻-Ca²⁺ y DAAM-AI²⁻-Ca²⁺ no todos los

oxígenos de los grupos -COO^- interactúan con el átomo de calcio en una distribución espacial más estable con distancias interatómicas $\text{O}\cdots\text{Ca}^{2+}$ de 2,33 Å hasta 1,50 Å, menores con respecto a los sistemas de dímeros con grupos -COOH .

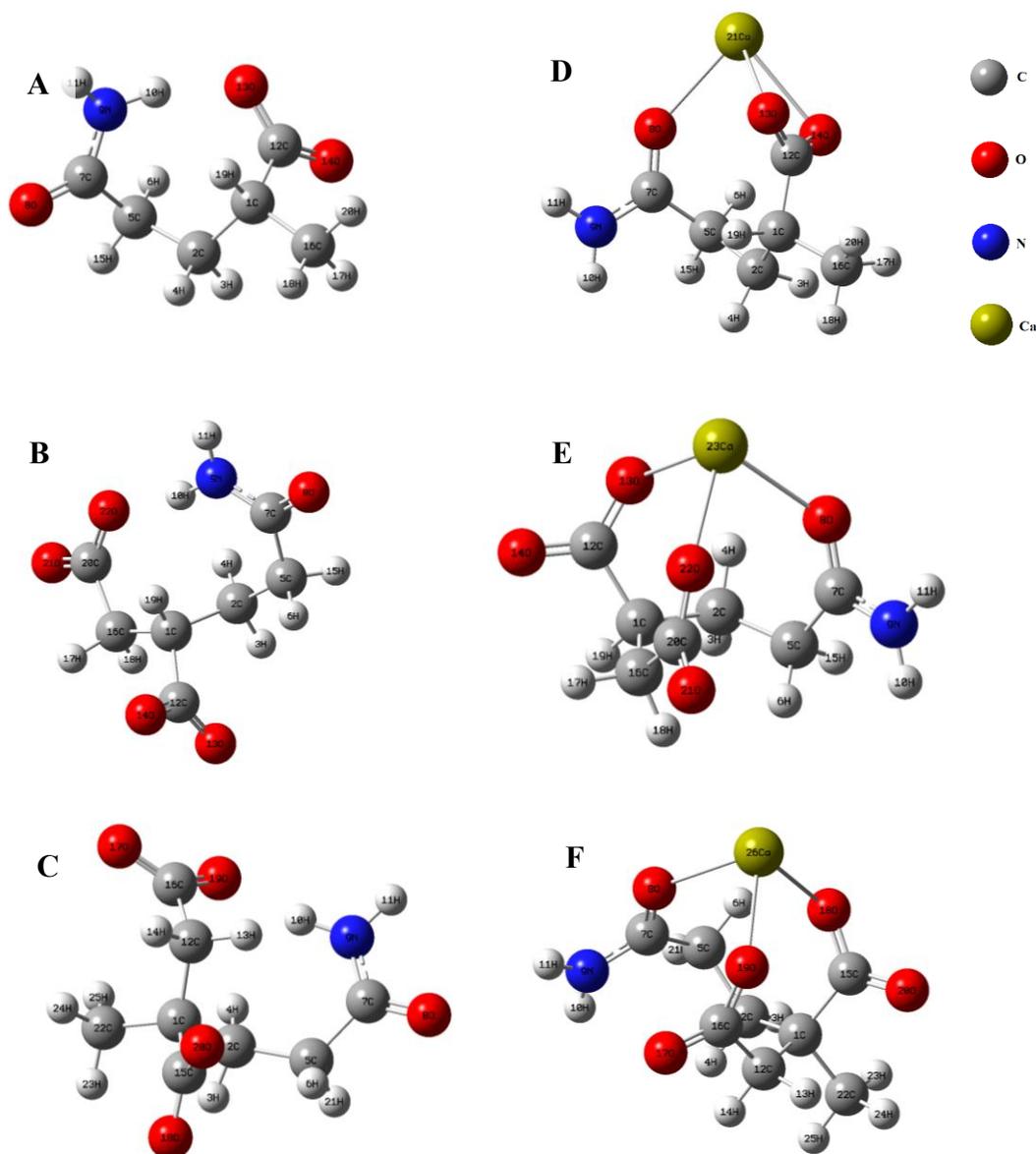


Figura 31. Estructuras optimizadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) en fase condensada utilizando CPCM y agua como solvente, de los sistemas HG-Ca^{2+} estudiados con los modelos de dímeros con grupos carboxilos desprotonados.

A) DAAM-AAc⁻, B) DAAM-AM²⁻, C) DAAM-AI²⁻, D) DAAM-AAc⁻-Ca²⁺,
E) DAAM-AM²⁻-Ca²⁺ y F) DAAM-AI²⁻-Ca²⁺.

Los sistemas con grupos $-\text{COOH}$, análogamente al modelo DAAm-Ca^{2+} , conformaron estructuras con enlaces $\text{C}=\text{O}$ más elongados, y con los enlaces C-N y C-O adyacentes con menores distancias interatómicas, respecto a sus dímeros, como se aprecia en las Tablas 7, 8 y 9, provocado por la redistribución de la densidad electrónica antes discutida.

En cuanto a los sistemas con grupos $-\text{COO}^-$, en los modelos $\text{DAAm-AM}^{2-}\text{-Ca}^{2+}$ y $\text{DAAm-AI}^{2-}\text{-Ca}^{2+}$ los enlaces C-O interactuantes con los átomos de calcio de dichos grupos se alargan mientras que los no interactuantes, se acortan respecto a las distancias interatómicas de estos enlaces en el dímero aislado (Tablas 8 y 9). Por otra parte, en el modelo $\text{DAAm-AAc}^- \text{-Ca}^{2+}$, las distancias en estos enlaces encuentran entre 1,26 Å 1,27 Å (Tabla 7).

Tabla 7. Distancias de enlaces (Å) calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) de los grupos carbonilo y enlaces adyacentes en los modelos derivados del HG de P(AAm-co-AAc).

Enlace	DAAm-AAc	DAAm-AAc-Ca²⁺	DAAm-AAc⁻	DAAm-AAc⁻-Ca²⁺
$\text{C}=\text{O}_{(\text{amida})}$	1,24027	1,25161	1,25506	1,25217
	(7C, 8O)	(7C, 8O)	(7C, 8O)	(7C, 8O)
$\text{C}=\text{O}_{(\text{carboxilo})}$	1,22454	1,23111	-	-
	(12C, 13O)	(12C, 13O)		
C-N	1,35414	1,33829	1,35074	1,34215
	(7C, 9N)	(7C, 9N)	(7C, 9N)	(7C, 9N)
C-O	1,34458 (12C, 14O)	1,33247 (12C, 14O)	1,27762	1,27382
			1,26004	1,27283
			(12C, 14O)	(12C, 14O)

Tabla 8. Distancias de enlaces (\AA) calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) de los grupos carbonilo y enlaces adyacentes en los modelos derivados del HG de P(AAm-co-AM)

Enlace	DAAm-AM	DAAm-AM-Ca ²⁺	DAAm-AM ²⁻	DAAm-AM ²⁻ -Ca ²⁺
C=O _(amida)	1,24012	1,25362	1,24724	1,24903
	(7C, 8O)	(7C, 8O)	(7C, 8C)	(7C, 8C)
C=O _(carboxilo)	1,21705	1,22908	-	-
	(12C, 13O)	(12C, 13O)		
	1,21599	1,22758	-	-
	(21C, 22O)	(21C, 22O)		
C-N	1,35292	1,33805	1,34815	1,34299
	(7C, 9N)	(7C, 9N)	(7C, 9N)	(7C, 9N)
C-O	1,34905	1,32933	1,26990	1,25434
	(12C, 14O)	(12C, 14O)	(12C, 14O)	(12, 14O)
	1,35277	1,33201	1,26700	1,28268
	(21C, 23O)	(21C, 23O)	(12C, 13O)	(12C, 13O)
			1,27226	1,27855
			(20C, 22O)	(20C, 22O)
		1,26400	1,25434	
		(20C, 21O)	(20C, 21O)	

Tabla 9. Distancias de enlaces (\AA) calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) de los grupos carbonilo y enlaces adyacentes en los modelos derivados del HG de P(AAm-co-AI).

Enlace	DAAm-AI	DAAm-AI-Ca ²⁺	DAAm-AI ²⁻	DAAm-AI ²⁻ -Ca ²⁺
C=O _(amida)	1,2398	1,25046	1,24881	1,25096
	(7C, 8O)	(7C, 8O)	(7C, 8O)	(7C, 8O)
C=O _(carboxilo)	1,21774	1,22719	-	-
	(15C, 18O)	(15C, 18O)		
	1,21665	1,22629	-	-
	(16C, 17O)	(16C, 17O)		
C-N	1,35292	1,33782	1,34609	1,34416
	(7C, 9N)	(7C, 9N)	(7C, 9N)	(7C, 9N)
C-O	1,34712	1,33158	1,26757	1,28336
	(15C, 21O)	(15C, 21O)	(15C, 18O)	(15C, 18O)
	1,35490	1,33329	1,26532	1,25192
	(16C, 19O)	(16C, 19O)	(15C, 20O)	(15C, 20O)
			1,27918	1,28063
			(16C, 19O)	(16C, 19O)
		1,26293	1,25474	
		(16C, 17O)	(16C, 17O)	

En resumen, la interacción entre los diferentes modelos de dímeros y el catión de calcio, se evidencia como una coordinación O-Ca resultante en las estructuras optimizadas de los sistemas. Lo que deriva, en su mayoría, en aumentos de las longitudes de enlaces de los átomos involucrados en la interacción y, una disminución en las longitudes de los de enlaces adyacentes.

Análisis frecuencial

En la espectroscopia infrarroja, la asignación de vibraciones de enlace a las señales en los espectros a menudo resulta un proceso complejo para sistemas moleculares sencillos de tamaño mediano. Por esta razón, se realizan modelos teóricos desarrollados mediante el uso de química cuántica computacional, como estrategia para la interpretación de espectros, especialmente al nivel DFT. Este tipo de cálculo ha sido utilizado para la identificación de compuestos conocidos y desconocidos; para calcular los espectros esperados de estructuras propuestas, y; para predecir las regiones espectrales en las que pueden ocurrir transiciones o transformaciones de interés (64).

Debido a la naturaleza de los cálculos involucrados, la determinación teórica de los espectros IR fue realizada a partir de las estructuras optimizadas de mínima energía de los dímeros como representación de los HG y de los sistemas HG-Ca²⁺, respectivamente, empleando el mismo conjunto funcional-base en fase condensada aplicando el modelo CPCM con agua como solvente.

En la Figura 32, se muestran los espectros infrarrojo calculados del modelo DAAM y del sistema DAAM-Ca²⁺, cuyas asignaciones para señales de los distintos tipos de vibración, junto con los átomos implicados, y su comparación con las bandas observadas experimentalmente se presentan en la Tabla 10.

Es común obtener una sobreestimación de los números de onda calculados respecto a los observados, debido a la idealidad de los modelos teóricos y sus aproximaciones. Sin embargo, los valores determinados resultaron cercanos a los observados, lo que sugiere que los modelos empleados son altamente representativos de los sistemas reales. Al comparar ambos espectros, se observa que el número de onda de la vibración de tensión de los enlaces C=O del dímero se desplaza a un valor menor al

interactuar, en el sistema, con el átomo de calcio, mientras que el valor determinado para las vibraciones $\nu_{\text{C-N}}$ se traslada a un número de onda mayor. Este fenómeno no es evidente experimentalmente puesto que dichos desplazamientos se encuentran en el margen de la resolución del equipo.

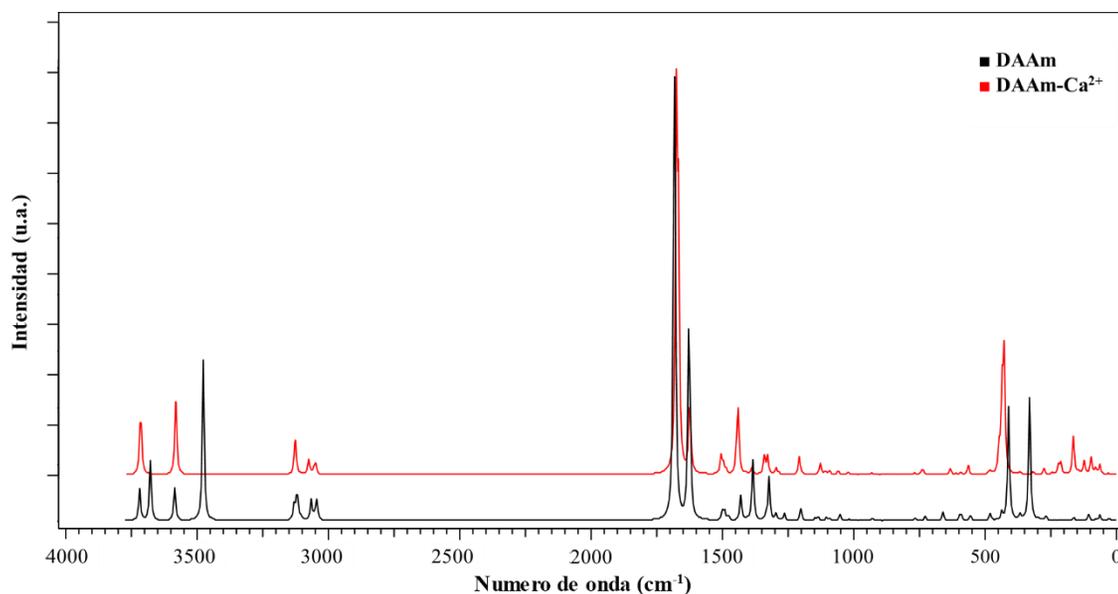


Figura 32. Espectros infrarrojo calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) de los modelos DAAM y DAAM-Ca²⁺ utilizando CPCM con agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm.

Las variaciones de los picos correspondientes a las vibraciones de los enlaces C=O y C-N en el DAAM, consecuencia de la interacción del carbonilo con el catión de calcio, se encuentra inversamente relacionado con los cambios en las distancias interatómicas de los mencionados enlaces, discutidos anteriormente. En donde, para el sistema

DAAM-Ca²⁺, los enlaces C=O se elongan, mientras que los enlaces C-N se acortan, respecto a las longitudes de estos enlaces en el modelo del DAAM.

De igual modo, en los espectros calculados para los modelos de los copolímeros protonados y desprotonados (Figura 33 y 34), se observan desplazamientos similares en las señales correspondientes a las vibraciones de los enlaces en los grupos carboxilos y carboxilatos, en la zona del espectro entre 2000 cm⁻¹ y 1000 cm⁻¹. En cuanto a los picos de las vibraciones de tensión de los enlaces C=O de los grupos -COOH, para el

DAAm-AAc, disminuye de 1743 cm^{-1} a 1720 cm^{-1} en el sistema DAAm-AAc-Ca²⁺, mientras que el pico coincidente con las contribuciones de las vibraciones $\nu\text{C-O}$ y $\delta\text{O-H}$ aumenta de 1194 cm^{-1} a 1203 cm^{-1} (Tabla 11). Estas variaciones sucedieron igualmente para el caso de los modelos DAAm-AM (Tabla 12) y DAAm-AI (Tabla 13).

Tabla 10. Comparación de las señales en los espectros infrarrojo, experimental y calculado, del HG de PAAm y el sistema PAAm-Ca²⁺.

Vibraciones	DAAm		DAAm-Ca ²⁺	
	Experimental	Calculado	Experimental	Calculado
$\nu_a\text{N-H}$	3305	3719 (16N,17H, 18H)	3336	3716 (17N,17H, 18H)
		3678 (19N, 20H, 21H)		3713 (20N, 21H, 22H)
$\nu_s\text{N-H}$	3183	3585 (16N,17H, 18H)	3190	3582 (17N,17H, 18H)
		3476 (19N, 20H, 21H)		3580 (20N, 21H, 22H)
$\nu_a\text{C-H}$	2920	3104 (6C,8H,7H)	2924	3126 (6C,8H,7H)
$\nu_s\text{C-H}$	2850	3065 (6C,8H,7H)	2853	3075 (6C,8H,7H)
$\nu\text{C=O}$	1648	1681 (14O,13C y 15O,12C)	1645	1675 (14O,13C y 15O,12O)
$\delta\text{N-H}$	1604	1629 (19N,21H,20H y 16N,17H,18H)	1604	1626 (20N, 21H, 22H)
				1622 (17N,17H, 18H)
$\delta\text{C-H}$	1447	1489 (6C,8H,7H)	1452	1505 (6C,8H,7H)
$\nu\text{C-N}$	1409	1430 (12C,16N)	1416	1447 (20N, 21H, 22H)
		1384 (13C,19N)		1440 (17N,17H, 18H)

ν_a : tensión asimétrica. ν_s : tensión simétrica.

Estos cambios en los picos de las vibraciones $\nu\text{C=O}$ del carboxilo, no son evidentes experimentalmente en los espectros infrarrojo de los respectivos sistemas HG-Ca²⁺, consecuencia de la menor proporción monomérica inicial de los ácidos orgánicos, AAc, AM y AI, respecto a la AAm en los copolímeros sintetizados. Aunque, el desplazamiento a números de ondas mayores de banda correspondiente a $\nu\text{C-O}$ y $\delta\text{O-H}$ si son observados experimentalmente, consecuencia de la ausencia, en la zona cercana a

1200 cm^{-1} , de señales intensas de los grupos de la acrilamida que puedan solaparse con los del carboxilo.

En cuanto a los modelos con grupos carboxilatos, en la zona del espectro calculado entre 2000 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} que se presenta en la Figura 33, se observa una banda intensa correspondiente a la vibración $\nu_{\text{O-C-O}}$, en todos los dímeros alrededor de 1575 cm^{-1} y en el sistema DAAM-AAc⁻-Ca²⁺ a 1557 cm^{-1} , mientras que en el DAAM-AM²⁻-Ca²⁺ y el DAAM-AI²⁻-Ca²⁺ a 1600 cm^{-1} . La diferencia en el sentido de estos desplazamientos, de número de onda, se debe a que en el DAAM-AAc⁻ ambos átomos de oxígeno del grupo -COO⁻ interactúan con el catión Ca²⁺ en la estructura optimizada (Figura 31D), a diferencia de los modelos DAAM-AM²⁻ y DAAM-AI²⁻ solo interactúa uno de los átomos de oxígenos en los dos grupos aniónicos en sus estructuras (Figura 31E y 31F).

Análogamente a lo observado experimental, considerando las sobreestimaciones teóricas, el número de onda de la señal de los -COO⁻ es menor a los valores de las vibraciones $\nu_{\text{C=O}}$ y $\delta_{\text{N-H}}$. Por tanto, la presencia de este pico en la zona entre 2000 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} en los sistemas HG-Ca²⁺ que plantean la interacción de los copolímeros con el Ca²⁺, se confirma con estos modelos simulados.

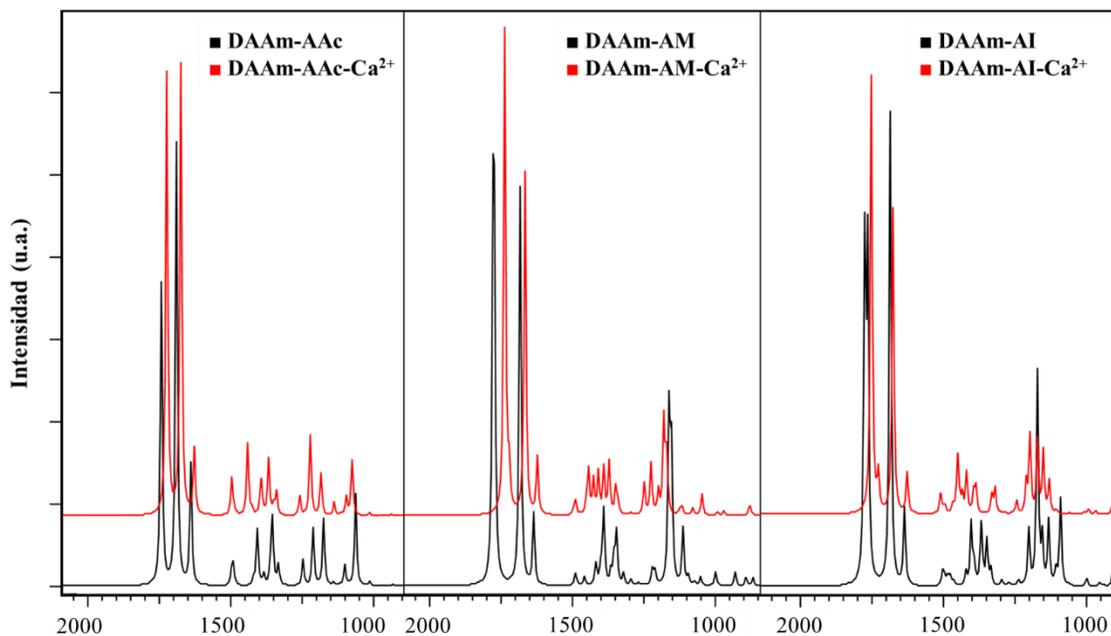


Figura 33. Acercamiento a la zona entre 2000 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} de los espectros infrarrojo calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) utilizando CPCM y agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm para los modelos DAAM-X y los sistemas DAAM-X- Ca^{2+} (X: AAc, AM y AI).

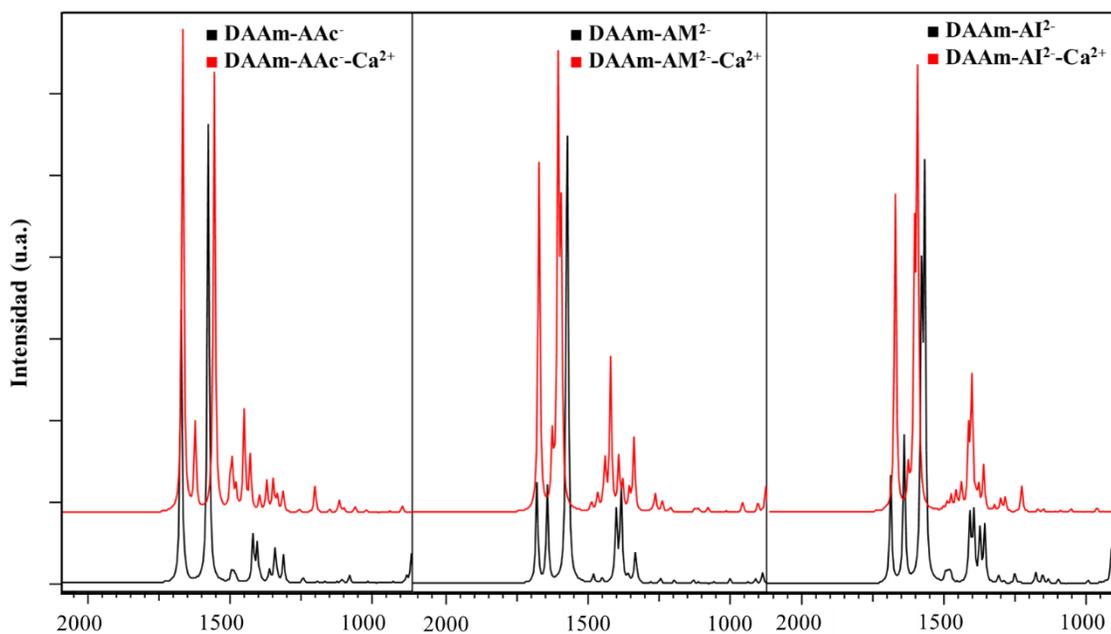


Figura 34. Acercamiento a la zona entre 2000 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} de los espectros infrarrojo calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) utilizando CPCM y agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm para los modelos DAAM-X y los sistemas DAAM-X- Ca^{2+} (X: AAc^- , AM^{2-} y AI^{2-}).

Tabla 11. Comparación de las señales en los espectros infrarrojo, experimental y calculado, del HG de P(AAm-co-AAc) y el sistema P(AAm-co-AAc)-Ca²⁺.

Vibraciones	DAAm-AAc		DAAm-AAc-Ca ²⁺		DAAm-AAc ⁻	DAAm-AAc ⁻ -Ca ²⁺
	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹)					
	Experimental	Calculado	Experimental	Calculado	Calculado	Calculado
ν C=O _(amida)	1650	1690	1647	1675	1672	1668
ν C=O _(carboxilo)	1720	1743	-	1720	-	-
δ N-H	1601	1640	1607	1628	1659	1624
ν_a O-C-O	-	-	1560	-	1577	1557
ν C-N	1413	1407	1416	1441	1405	1430
ν C-O + δ O-H	1177	1194	1179	1203	-	-

Tabla 12. Comparación de las señales en los espectros infrarrojo, experimental y calculado, del HG de P(AAm-co-AM) y el sistema P(AAm-co-AM)-Ca²⁺.

Vibraciones	DAAm-AM		DAAm-AM-Ca ²⁺		DAAm-AM ²⁻ -Ca ²⁺	
	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹)					
	Experimental	Calculado	Experimental	Calculado	Calculado	Calculado
ν C=O _(amida)	1647	1683	1647	1666	1680	1672
ν C=O _(carboxilo)	1721	1776	-	1730	-	-
δ N-H	1600	1635	1606	1623	1643	1626
ν_a O-C-O	-	-	1555	-	1574	1600
ν C-N	1413	1391	1415	1443	1400	1439
ν C-O + δ O-H	1181	1158	1193	1203	-	-

Tabla 13. Comparación de las señales en los espectros infrarrojo, experimental y calculado, del HG de P(AAm-co-AI) y el sistema P(AAm-co-AI)-Ca²⁺.

Vibraciones	DAAm-AI	DAAm-AI-Ca ²⁺	DAAm-AI ²⁻	DAAm-AI ²⁻ -Ca ²⁺		
	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹)					
	Experimental*	Calculado	Experimental*	Calculado	Calculado	Calculado
ν C=O _(amida)	1650	1686	1651	1675	1687	1672
ν C=O _(carboxilo)	1718	1770	-	1739	-	-
δ N-H	1602	1636	1606	1626	1639	1624
ν_a O-C-O	-	-	1559	-	1574	1599
ν C-N	1415	1403	1416	1449	1408	1414
ν C-O + δ O-H	1189	1172	1197	1196	-	-

(*): Señales observadas en el espectro infrarrojo del hidrogel de P(AAm-co-AI)(80/20).

Energía de interacción

La energía de interacción de los diferentes dímeros con el catión de calcio se calculó a partir de las diferencias energéticas entre los sistemas formados y las energías individuales de los dímeros y el catión (Ecuación 4), este enfoque es conocido como método de la supermolécula. El parámetro termodinámico empleado, la entalpía de formación (ΔH), se determinó a partir de los cálculos frecuenciales en fase condensada al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) utilizando el modelo de solvatación CPCM y agua como solvente, los valores obtenidos se presentan en la Tabla 14 (65).

Los valores menores a cero de la ΔH_{int} indican la formación de un sistema estable, estabilidad que es inversamente proporcional a la entalpía de interacción. Por tanto, al evaluar los diferentes sistemas formados, se observa que el modelo del dímero

con AI, presentó la menor energía de interacción, tanto protonado (DAAm-AI-Ca²⁺) como desprotonado (DAAm-AI²⁻-Ca²⁺), siendo este último más estable energéticamente en comparación al resto.

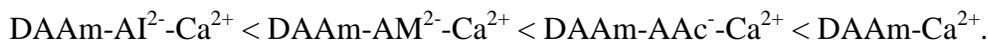
Tabla 14. Entalpias de formación e interacción calculadas al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) a 298,15 K y 1,00 atm.

Modelo	ΔH (kJ/mol) $\times 10^3$	ΔH_{int} (kJ/mol)
Ca ²⁺	-1778,58	-
DAAm	-1301,54	-
DAAm-AAc ⁻	-1352,55	-
DAAm-AM ²⁻	-1846,45	-
DAAm-AI ²⁻	-1949,59	-
DAAm-Ca ²⁺	-3080,18	-54,99
DAAm-AAc ⁻ -Ca ²⁺	-3131,20	-65,90
DAAm-AM ²⁻ -Ca ²⁺	-3625,12	-88,79
DAAm-AI ²⁻ -Ca ²⁺	-3728,26	-94,06
DAAm-AAc	-1353,73	-
DAAm-AM	-1848,81	-
DAAm-AI	-1951,94	-
DAAm-AAc-Ca ²⁺	-3132,35	-42,79
DAAm-AM-Ca ²⁺	-3627,41	-26,38
DAAm-AI-Ca ²⁺	-3730,57	-58,06

Ordenando de manera creciente las ΔH_{int} para los sistemas de dímeros con grupos -COOH, respecto al DAAm, se obtiene la siguiente tendencia:



Mientras que en el caso de los dímeros con grupos -COO⁻ cambia el orden a:



Al comparar estas tendencias con las observadas en las variaciones de la capacidad de absorción de agua y las constantes de hinchamiento de los sistemas HG-Ca²⁺, la presencia de grupos aniónicos en los modelos teóricos se ajusta mejor a lo apreciado experimentalmente. Por tanto, se puede inferir que las interacciones de los copolímeros con el Ca²⁺ son, en mayor medida, consecuencia de entrecruzamientos iónicos entre los grupos carboxilatos formados y el catión, y no del tipo ion-dipolo entre los oxígenos del carbonilo y el calcio.

Adicionalmente, este planteamiento se fundamenta también en lo evaluado en los espectros infrarrojo, observados y calculados, donde se evidencia una señal coincidente con los grupos carboxilatos en los sistemas P(AAm-co-AI)-Ca²⁺, P(AAm-co-AM)-Ca²⁺ y P(AAm-co-AAc)-Ca²⁺, que no se observa en los copolímeros iniciales, ni en el sistema de PAAm-Ca²⁺.

De acuerdo a lo anterior, y teniendo en cuenta que, respecto a las demás formulaciones evaluadas, el HG de P(AAm-co-AI)(80/20) puede desarrollar una mayor cantidad relativa de grupos carboxilatos disponibles, los cuales interactúan más fuertemente con los iones de calcio en solución, según la correlación entre los modelos teóricos y las observaciones experimentales. Se considera a esta formulación, dentro de las evaluadas, como la óptima para absorber calcio, principal componente litogénico en los mecanismos de formación de cálculos urinarios derivados del oxalato de calcio.

CONCLUSIONES

Se determinaron a través de estudios cinéticos de absorción de agua y de calcio, así como por análisis espectroscópicos, las interacciones entre los grupos funcionales de hidrogeles, con diferentes formulaciones, y el calcio derivado del oxalato de calcio, destacando la importancia de los grupos carboxilos ionizables, en la matriz del polímero, que interactúan con el calcio en solución.

La caracterización mediante espectroscopia infrarroja de los sistemas HG-Ca²⁺ e HG-Cálculo, demostró cambios en las señales correspondientes a los grupos carboxilos que evidenció la formación de grupos carboxilatos. Además, se observaron bandas coincidentes con el anión oxalato en algunas formulaciones. Lo que sugiere que el oxalato de calcio puede estar ocluido en la matriz polimérica de estos hidrogeles.

El análisis morfológico mediante microscopia óptica junto al análisis por espectroscopia FTIR permitió identificar la composición química de diferentes muestras de cálculos urinarios.

Los cálculos computacionales de las energías de interacción de los sistemas dímeros-calcio, a nivel DFT-B3LYP/6-31++G(d,p) en fase condensada, utilizando el modelo de polarización continua con agua como solvente, confirmaron las interacciones propuestas en los sistemas HG-Ca²⁺.

La correlación entre las observaciones experimentales y los espectros infrarrojo calculados, indica que el modelo desarrollado puede ser de utilidad para evaluar, de manera predictiva, otras formulaciones de HG que pudieran interactuar con el catión calcio.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ventura, L.; Arrizza, L.; Quaresima, R. y Capulli, M. 2022. Multidisciplinary investigation of an ancient renal stone in a mummy from Popoli, central Italy. *Pathologica*, 114: 339-341.
- (2) Barbas, C.; Garcia, A.; Saavedra, L. y Muros, M. 2002. Urinary analysis of nephrolithiasis markers. *Journal of Chromatography B*, 781: 433-455.
- (3) Galarza, I.; Ballesteros, C.; Alba, D. y Rodríguez, J. 2011. Litiasis urinaria. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(83): 5601-5611.
- (4) Daudon, M.; Hennequin, C.; Fellahi, S.; Le Moel, B.; Donsimoni, R.; Paris, M.; Lacour, B. y Troupel, S. 1995. Sex-and age-related composition of 10 617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. *Urological Research*, 23(5): 319-326.
- (5) Daudon, M.; Bader, C. y Jungers, P. 1993. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microscopy*, 7(3): 1081-1106.
- (6) Alaya, A.; Nouri, A.; Belgith, M.; Saad, H.; Hell, I.; Hellara, W.; Jouini, R. y Najjar, M. 2012. Cambios en el tipo de cálculos renales según sexo y edad en pacientes tunecinos. *Actas Urológicas Españolas*, 36(3): 171-177
- (7) Daudon, M. 2014. Litogénesis. *EMC-Urología*, 46(1): 1-14.
- (8) Muñoz, Á.; Cedeño, N.; Salazar, R.; Martínez, I.; Salgado, E.; Cedeño, V. y Chavez, G. 2020. Nefrolitiasis: Una revisión actualizada. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica*, 10(3): 11-18.
- (9) Burke, S.; Slatopolsky, E. y Goldberg, D. 1997. RenaGel®, a novel calcium-and aluminium-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 12(8): 1640-1644.
- (10) Ramírez, A.; Benítez, J.; Rojas, L. y Rojas, B. 2016. Materiales polimeros de tipo hidrogeles: revisión sobre su caracterización mediante FTIR, DSC, MEB y MET. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 36(2): 108-130.
- (11) Soto, D. y Oliva, H. 2012. Métodos para preparar hidrogeles químicos y físicos basados en almidón: Una revisión. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 32(2): 154-175.
- (12) Hoare, T. y Kohane, D. 2008. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *polymer*, 49(8): 1993-2007.
- (13) Chen, Y. 2020. Properties and development of hydrogels. En Y. Chen (Ed.), *Hydrogels Based on Natural* (págs. 3-16). Amsterdam, Netherlands: Elsevier.
- (14) Rojas, B.; Ramírez, M.; García, A.; Aguilera, R.; Quintero, L. y Katime, I. 2016. Efecto de diferentes variables en la síntesis de hidrogeles copolímeros de poli(acrilamida-co-ácido maleico) y poli(acrilamida-co-ácido itacónico) sobre su capacidad de absorción. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 17(1): 1-19.

- (15) Laya, J.; López, G.; Pastrana, J.; de Sousa, M.; Peña, G. y Rojas, B. 2017. Hidrogeles semi-interpenetrados de poliacrilamida/poli(vinil alcohol): estudio de su estructura, capacidad de absorción y propiedades mecánicas. *Avances en Química*, 12(2-3): 37-40.
- (16) Benítez, J.; Lárez, C. y Rojas, B. 2015. Cinética de absorción y transporte del agua en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida y anhídrido maleico. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 35(2): 242-253.
- (17) Holback, H.; Yeo, Y. y Park, K. 2011. Hydrogel swelling behavior and its biomedical applications. En S. Rimmer (Ed.), *Biomedical Hydrogels* (págs. 3-24). Cambridge, UK: Woodhead Publishing.
- (18) Rojas, B.; Contreras, D.; Ramírez, A.; Prin, J.; Astudillo, H.; Rojas, L.; Figueroa, Y.; Palomo, C.; Müller, A. y Katime, I. 2012. Estudio de hidrogeles de poli(acrilamida) y poli(acrilamida-co-acido itacónico) cargados con antibióticos y con calcio. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, S5: 39-42.
- (19) Shah, L.; Khan, M.; Javed, R.; Sayed, M.; Khan, M.; Khan, A. y Ullah, M. 2018. Superabsorbent polymer hydrogels with good thermal and mechanical properties for removal of selected heavy metal ions. *Journal of Cleaner Production*, 201: 78-87.
- (20) El Halah, A.; López, F. y Contreras, J. 2018. Applications of hydrogels in the adsorption of metallic ions. *Ciencia e Ingeniería*, 59(1): 56-78.
- (21) El-Hag Ali, A.; Shawky, H.; Abd, E.; Rehin, H. y Hegazy, E. 2003. Synthesis and characterization of PVP/AAc copolymer hydrogel and its applications in the removal of heavy metals from aqueous solution. *European Polymer Journal*, 39(12): 2337-2344.
- (22) Jiménez, J.; Márquez, E. y Rojas, B. 2017. Estudio de las interacciones y propiedades térmicas entre el quitosano y el polietileno lineal de baja densidad funcionalizado y su modelaje molecular. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, S7: 38-41.
- (23) Ramírez, A.; Benítez, J.; Contreras, D.; Guzman, P. y Rojas, B. 2011. Interacciones de hidrogeles de poli(acrilamida-co-ácido itaconico) estudiadas en soluciones de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 12(6): 308-316.
- (24) McArdle, S.; Endo, S.; Aspuru, A.; Benjamin, S. y Yuan, X. 2020. Quantum computational chemistry. *Reviews of Modern Physics*, 32(1): 015003.
- (25) Valles, A.; Rosales, L.; Serrato, L. y Farías, L. 2014. Métodos y usos de la química computacional. *Acta Química Mexicana, Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila*, 6(11): 16-21.
- (26) Andrés, J. y Beltrán, J. 2000. *Química teórica y computacional*. Castelló de la Plana: Universitat Jaume I. Servei de Comunicació i Publicacions.
- (27) Alemán, C. y Muñoz, S. 2003. Aplicaciones de los métodos computacionales al estudio de la estructura y propiedades de polímeros. *Polímeros*, 13: 250-264.
- (28) Syzgantseva, M. y Syzgantseva, O. 2021. Structural insights on the metal cross-linking of polymers from the first principles: Calcium–Polymethacrylic acid case

- study. *Polymer*, 215: 123368.
- (29) González, N.; Prin, J.; Benítez, J.; Ramírez, A.; García, A. y Ramírez, M. 2012. Estudio de la cinética de difusión en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida, ácido acrílico y almidón vía calentamiento convencional y bajo radiación microondas. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 32(1): 136-144.
- (30) Urbina, C.; Ramírez, M.; Bolívar, G.; Rodríguez, R.; Contreras, D.; Ramírez, A.; Prin, J. y Rojas, B. 2016. Análisis morfológico comparativo de hidrogeles copolímeros por microscopía electrónica de barrido. *Acta Microscopica*, 25(2): 111-120.
- (31) De Souza, M.; Ramírez, A.; Figueroa, Y.; 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(4): 198-210.
- (32) Benítez, J.; Contreras, D.; Guzmán, P.; Ramírez, A.; Prin, J. y Rojas, B. 2011. Estudio de la difusión y cinética de hinchamiento en hidrogeles de poliacrilamida. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 12(6): 292-299.
- (33) Rojas, B.; Ramírez, A.; Prin, J.; Brito, V.; Lezama, J.; González, N.; Contreras, J. y Anton, R. 2022. Caracterización de hidrogeles potencialmente útiles para tratamientos osteoarticulares: El índice de absorción como herramienta para evaluar las interacciones entre iones de calcio y estos biomateriales. *Congreso Venezolano de Catálisis (XXIIICVenCat)*. Caracas.
- (34) Schott, H. 1992. Swelling kinetics of polymers. *Journal of Macromolecular Science, Part B: Physics*, 31(1): 1-9.
- (35) Daudon, M.; Dessombz, A.; Frochot, V.; Letavernier, E.; Haymann, J.; Jungers, P. y Bazin, D. 2016. Comprehensive morpho-constitutional analysis of urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie*, 19(11-12): 1470-1491.
- (36) Moreno, R.; Penott, E.; Rojas, B. y Müller, A. 2017. The effect of the solvent employed in the synthesis of hydrogels of poly (acrylamide-co-methyl methacrylate) on their structure, properties and possible biomedical applications. *European Polymer Journal*, 88: 148-160.
- (37) Carmona, P.; Bellanato, J. y Escolar, E. 1997. Infrared and Raman spectroscopy of urinary calculi: A review. *Biospectroscopy*, 3(5): 331-346.
- (38) Aljerf, L. y Mashlah, A. 2017. Characterization and validation of candidate reference methods for the determination of calcium and magnesium in biological fluids. *Microchemical Journal*, 132: 411-421
- (39) Ramos, D. C. 2018. Adsorción de cadmio, cobre y plomo en bentonita, caolín y zeolita naturales y modificadas: una revisión de los parámetros de operación, isotermas y cinética. *Ingeniería*, 23(3): 252-273.
- (40) Ho, Y. 2006. Review of second-order models for adsorption systems. *Journal of Hazardous Materials*, 136(3): 681-689
- (41) El-Hamshary, H. 2007. Synthesis and water sorption studies of pH sensitive

- poly(acrylamide-co-itaconic acid) hydrogels. *European Polymer Journal*, 43: 30-38.
- (42) Hoffman, A. 2012. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64: 18-23.
- (43) Ramírez, A.; Contreras, D.; Prin, J. y Rojas, B. 2013. Entrecruzamientos iónicos en hidrogeles de poli (acrilamida-coácido itacónico) postulados a partir del análisis de su morfología y de su cinética de absorción. *Acta Microscópica*, 22(2): 205-209.
- (44) Okay, O. 2000. Macroporous copolymer networks. *Progress in Polymer Science*, 25(6): 711-779.
- (45) Deng, Y.; Dixon, J.; White, G.; Loeppert, R. y Juo, A. 2006. Bonding between polyacrylamide and smectite. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 281(1-3): 82-91.
- (46) Kayaman, N.; Hamurcu, E.; Uyanik, N. y Baysal, B. 1999. Interpenetrating hydrogel networks based on polyacrylamide and poly(itaconic acid): synthesis and characterization. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 200(1): 231-238.
- (47) Nguyen-Thai, N. y Hong, S. 2013. Structural evolution of poly(acrylonitrile-co-itaconic acid) during thermal oxidative stabilization for carbon materials. *Macromolecules*, 46(15): 5882-5889.
- (48) González, M.; González, M.; Perez, A.; Reyes, E. y Solís, S. 2011. Síntesis y caracterización de una red semi-interpenetrada de poli (3-hidroxibutirato) y acrilamida obtenida por polimerización de injerto radio-inducido. *Superficies y Vacío*, 24(3): 96-103.
- (49) Queiroz, M.; T. K.; Sabry, D.; Sasaki, G. y Rocha, H. 2014. Does the use of chitosan contribute to oxalate kidney stone formation? *Marine Drugs*, 13(1): 141-158.
- (50) Zerpa, M.; Ramírez, A.; Tenía, R.; Prin, J.; Rojas, L.; Astudillo, H. y Rojas, B. 2017. Evaluación de la afinidad para la remoción de iones de Mg^{2+} y Ni^{2+} en hidrogeles copolímeros de poli(acrilamida-co-ácidos orgánicos). *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, S7: 15-19.
- (51) Orozco, E.; Santiago, F.; Morán, J.; Hernandez, S.; Soto, V.; De la Cruz, W.; . . . Gomez, S. 2010. Removal of Cu (II) ions from aqueous streams using poly (acrylic acid-co-acrylamide) hydrogels. *Journal of Colloid and Interface Science*, 349(2): 583-593.
- (52) Kaşgöz, H.; Kaşgöz, A.; Şahin, Ü.; Temelli, T. y Bayat, C. 2006. Hydrogels with acid groups for removal of copper (II) and lead (II) ions. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 45(1): 117-124.
- (53) Polat, S. 2020. Effect of avocado (persea gratissima) leaf extract on calcium oxalate crystallization. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 58(1):35-48.
- (54) Petit, I.; Belletti, G.; Debroise, T.; Llansola, M.; Lucas, I.; Leroy, C.; Bonhomme, C.; Bonhomme, L.; Dominique, B.; Daudon, M.; Letavernier, E.; Philippe, J.; Frochot, V.; Babonneau, F.; Quaino, P. y Tielens, F. 2018. Vibrational signatures of calcium oxalate polyhydrates. *Chemistry Select*, 3(31): 8801-8812.

- (55) Simeonov, M., Apostolov, A. y Vassileva, E. 2016. *In situ* calcium phosphate deposition in hydrogels of poly (acrylic acid)–polyacrylamide interpenetrating polymer networks. *RSC Advances*, 6(20): 16274-16284.
- (56) Grabowska, B. y Holtzer, M. 2009. Structural examination of the cross-linking reaction mechanism of polyacrylate binding agents. *Archives of Metallurgy and Materials*, 54(2): 427-437.
- (57) Xie, J.; Liu, X. y Liang, J. 2007. Absorbency and adsorption of poly (acrylic acid-co- acrylamide) hydrogel. *Journal of Applied Polymer Science*, 106(3):1606-1613.
- (58) M, Daudon. y Frochot, V. 2015. Crystalluria. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(S2): S1479-S1487.
- (59) Daudon, M.; Letavernier, E.; Weil, R.; Veron, E.; Matzen, G.; André, G. y Bazin, D. 2015. Type 2 diabetes and uric acid stones: A powder neutrón diffraction investigation. *Comptes Rendus Chimie*, 19(11-12): 1527-1534.
- (60) Bruker Optics. 2013. *Application Note AN M131*.
- (61) Grácia, S. y Montanés, R. 2018. Estudio bioquímico del paciente litiásico. El estudio. *Educación Continuada en el Laboratorio Clínico*, 33: 53-63.
- (62) Tansel, B.; Lunn, G. y Monje, O. 2018. Struvite formation and decomposition characteristics for ammonia and phosphorus recovery: A review of magnesium-ammonia-phosphate interactions. *Chemosphere*, 914: 504-514
- (63) Izatulina, A.; Gurzhiy, V.; Krzhizhanovskaya, M.; Chukanov, N. y Panikorovskii, T. 2019. Thermal behavior and phase transition of uric acid and its dihydrate form, the common biominerals uricite and tinnunculite. *Minerals*, 9(6): 373.
- (64) Palafox, M. 2018. DFT computations on vibrational spectra: Scaling procedures to improve the wavenumbers. *Physical Sciences Reviews*, 3(6): 20170184.
- (65) Sánchez, L.; Cortes, E.; Rangel, N.; Flores, V.; Flores, M.; Jimenez, F. y Márquez, E. 2019. Estudio computacional de las interacciones moleculares entre el ácido itacónico y compuestos antimaláricos: un paso importante para el diseño racional de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Afinidad*, 76(586): 141-150.
- (66) Luengo, F. 2013. Preparación y evaluación de polisiloxanos sulfatados como inhibidores de la mineralización de oxalato cálcico mediante ensayos de cristalización in vitro. Tesis de Grado. Departamento de Ciencias Biológicas Animales. Escuela de Ciencias Veterinarias. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
- (67) Lafuente, B.; Downs, R.; Yang, H. y Stone, N. 2015. The power of databases: the RRUFF project. En T. Armbruster y R. Danisi (Eds.). *Highlights in Mineralogical Crystallography*. (pág. 1-30). Berlin, Alemania: W. De Gruyter.

APÉNDICE

Apéndice A

Síntesis del oxalato de calcio (CaC_2O_4)

El CaC_2O_4 empleado para la formación y evaluación de los sistemas HG- Ca^{2+} fue sintetizado a partir de oxalato de sodio ($\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$) y cloruro de calcio dihidratado ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), ambas sales fueron disueltas individualmente, mediante agitación constante a temperatura ambiente, en soluciones con una relación molar 1:1. Luego ambas soluciones fueron mezcladas, precipitando el CaC_2O_4 según la reacción A1 (66).



Luego de 24 h, el precipitado fue filtrado y lavado con agua desionizada. Finalmente, el producto fue secado y caracterizado mediante espectroscopia IRTF (ver Apéndice C).

Preparación general de las disoluciones de CaC_2O_4 y del cálculo urinario

Las disoluciones de CaC_2O_4 a una concentración de $50 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$, fueron preparadas disolviendo la cantidad necesaria del sólido, bajo agitación magnética constante a una temperatura de $40 \text{ }^\circ\text{C}$, en un volumen de agua mínimo acidificado con ácido clorhídrico (HCl) ($\text{pH} = 2$). Una vez disuelta la sal, se añadió lentamente hidróxido de sodio (NaOH) $0,1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ hasta alcanzar un $\text{pH} = 7$. Por último, se completó con el volumen necesario de agua desionizada, para la concentración requerida.

La disolución del cálculo urinario con una concentración de $50 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ a $\text{pH} = 7$, fue preparada siguiendo el procedimiento antes descrito, añadiendo las mismas cantidades molares de HCl y NaOH, para su disolución en medio ácido y neutralización a $\text{pH} = 7$, respectivamente. Similarmente, los patrones de la curva de calibrado para la cuantificación de Ca^{2+} en solución, mediante fotometría de emisión atómica de llama (ver Apéndice E), fueron preparados tomando en cuenta la presencia del HCl y NaOH, implementando de esta manera una corrección por la interferencia de los iones Na^+ .

Apéndice B

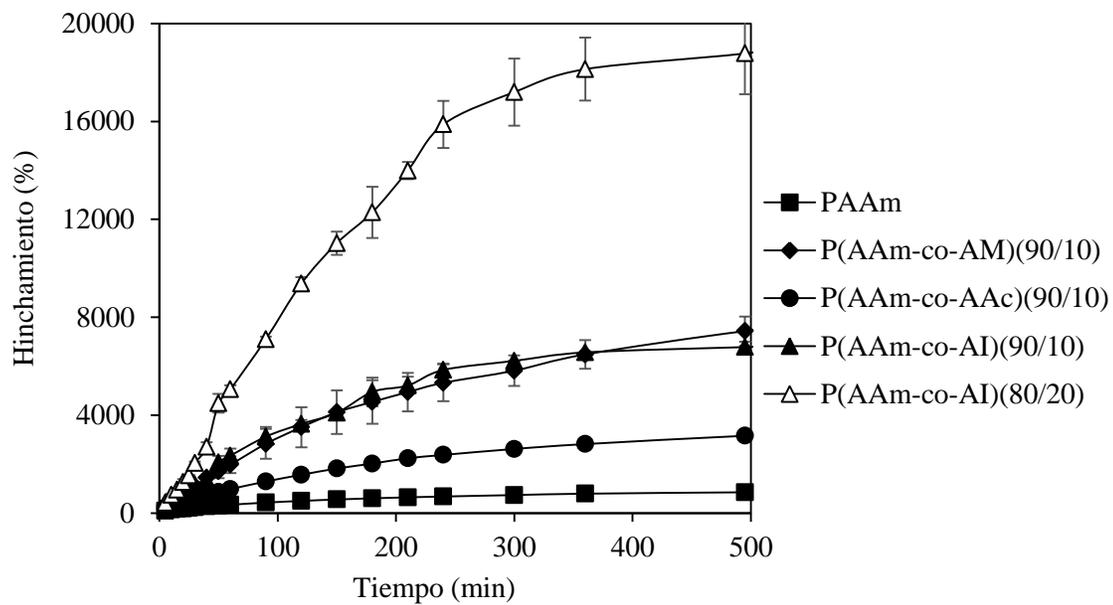


Figura D1. Isotermas de hinchamiento de los HG de PAAm y los copolímeros (P(AAm-co-X)) sumergidos en agua desionizada durante los primeros 500 min. X: AAc, AM y AI.

Apéndice C

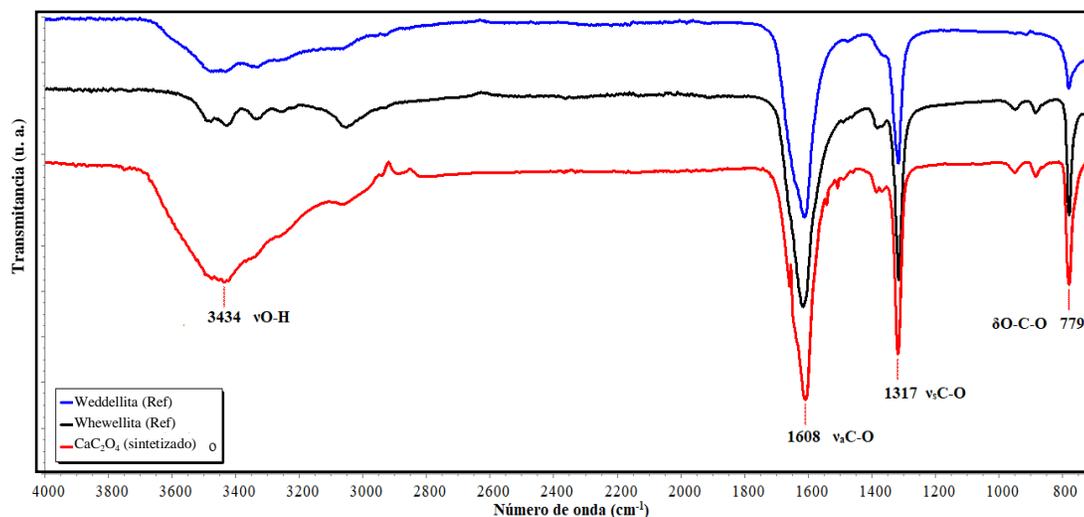


Figura C1. Espectros FTIR del CaC_2O_4 sintetizado para la formación de los sistemas HG-Ca^{2+} , y de los estándares de whewellita (COM) y weddellita (COD) (67).

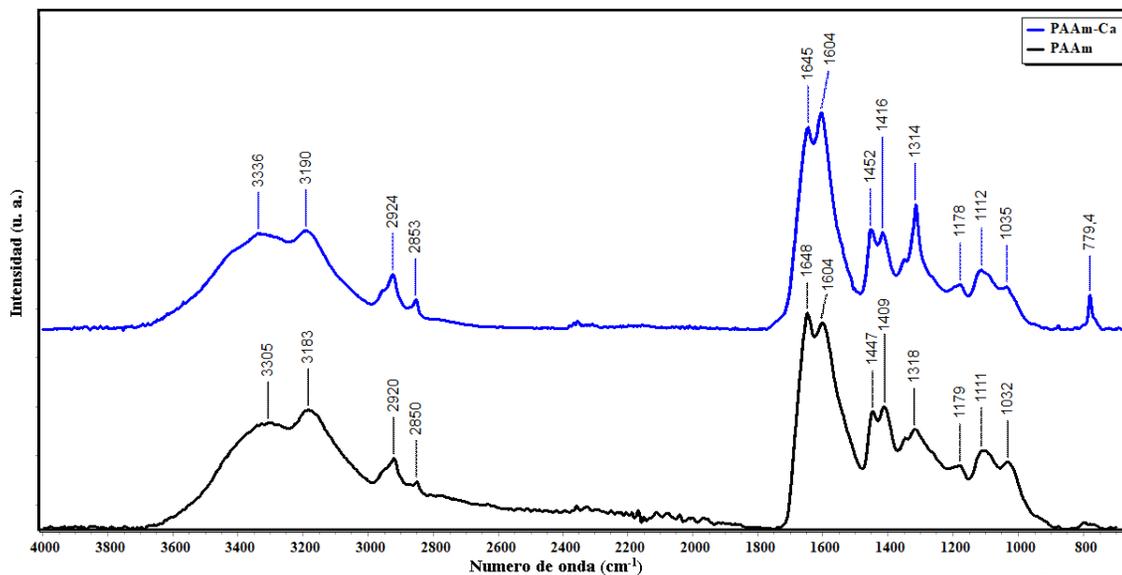


Figura C2. Espectros FTIR del hidrogel de PAAm y del sistema PAAm- Ca^{2+} .

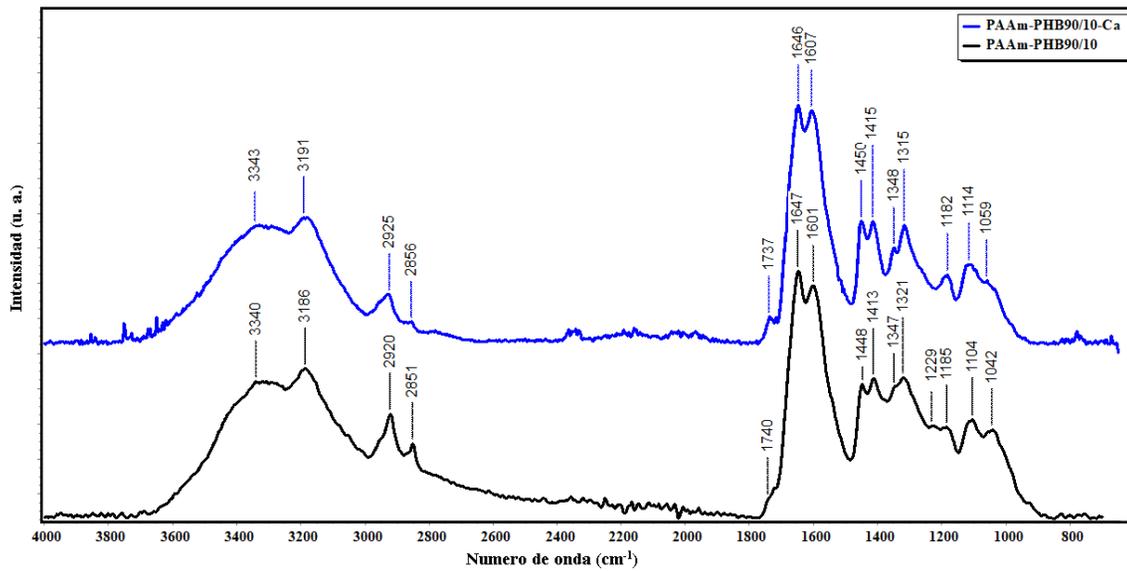


Figura C3. Espectros FTIR del hidrogel semi-IPN de PAAm/PHB(90/10) y del sistema PAAm/PHB(90/10)-Ca²⁺.

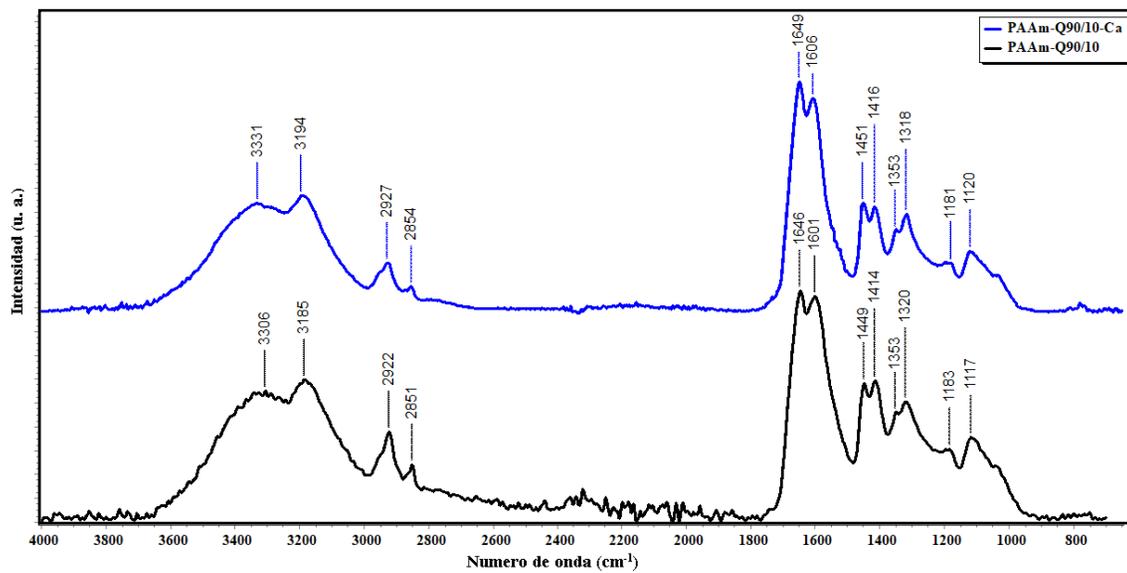


Figura C4. Espectros FTIR del hidrogel semi-IPN de PAAm/Q(90/10) y del sistema PAAm/Q(90/10)-Ca²⁺.

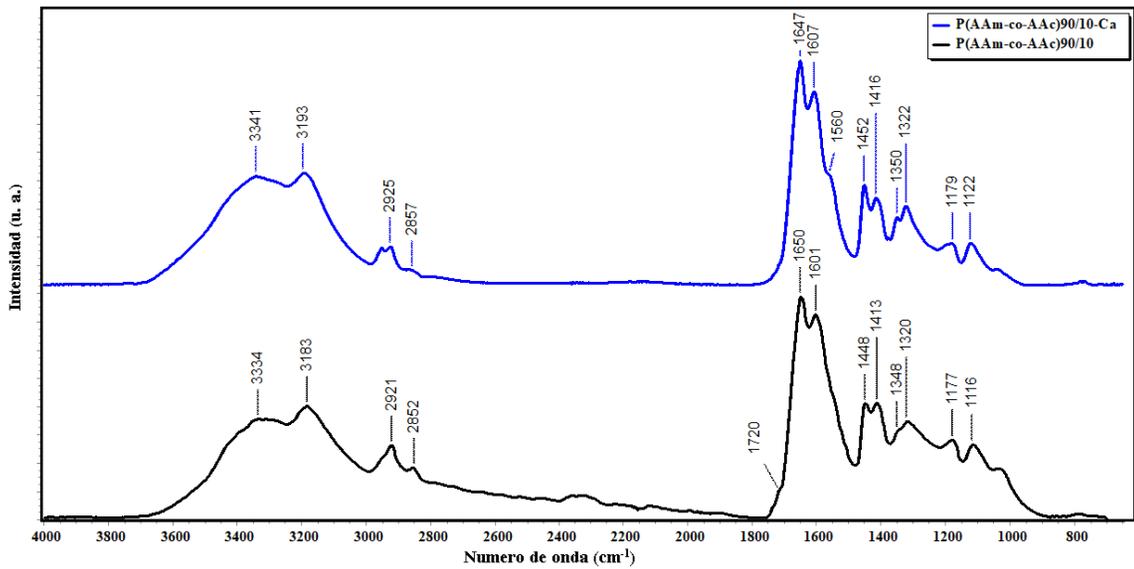


Figura C5. Espectros FTIR del hidrogel de P(AAm-co-AAc)(90/10) y del sistema P(AAm-co-AAc)(90/10)-Ca²⁺.

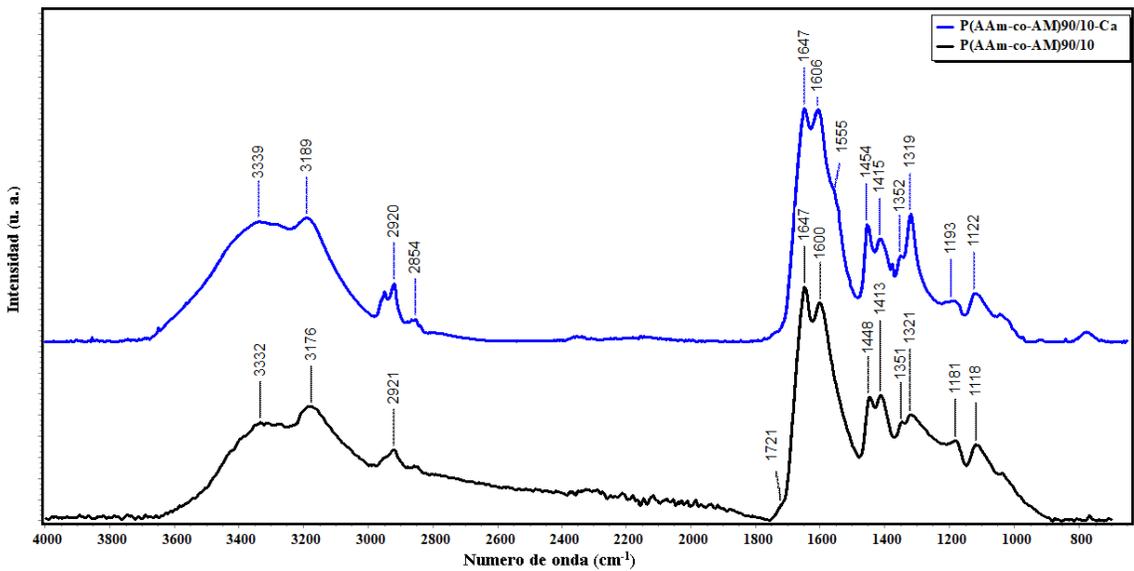


Figura C6. Espectros FTIR del hidrogel de P(AAm-co-AM)(90/10) y del sistema P(AAm-co-AM)(90/10)-Ca²⁺.

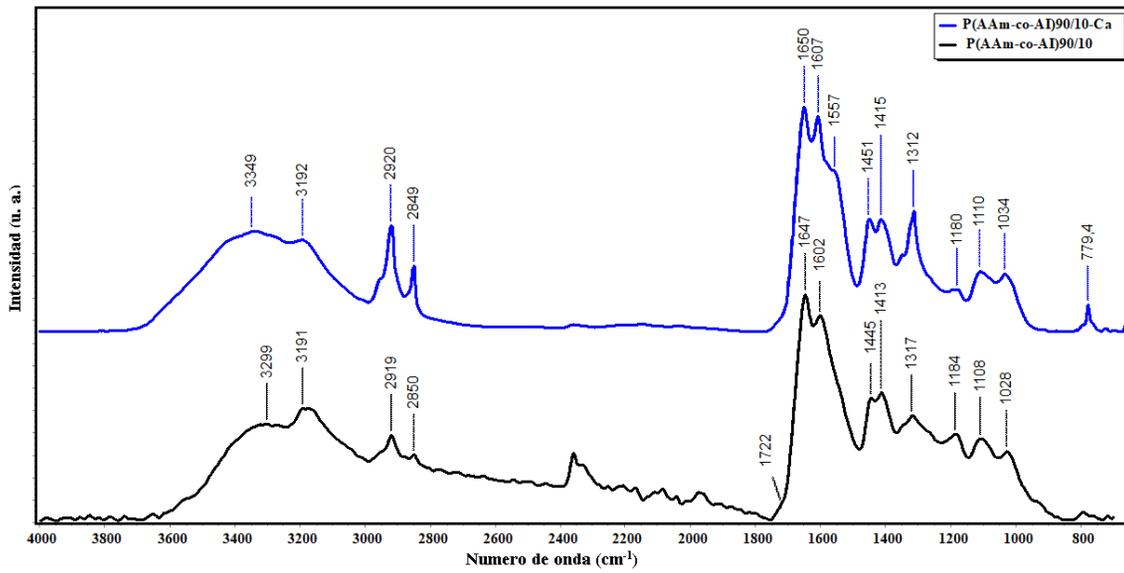


Figura C7. Espectros FTIR del hidrogel de P(AAm-co-AI)(90/10) y del sistema P(AAm-co-AI)(90/10)-Ca²⁺.

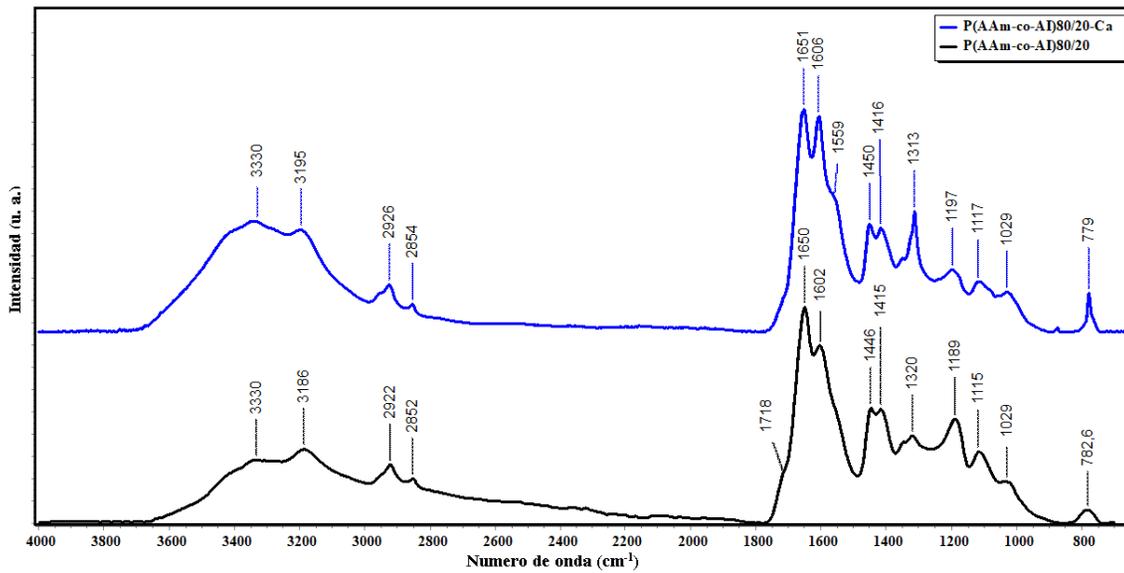


Figura C8. Espectros FTIR del hidrogel de P(AAm-co-AI)(80/20) y del sistema P(AAm-co-AI)(80/20)-Ca²⁺.

Apéndice D

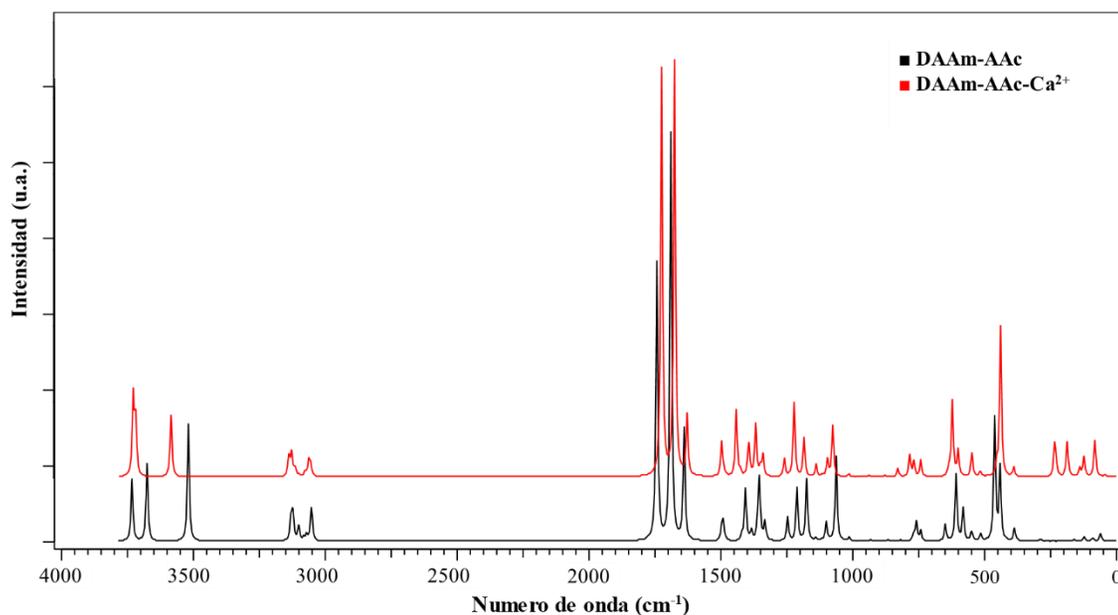


Figura D1. Espectros IR de los modelos DAAM-AAc y DAAM-AAc-Ca²⁺, calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) y usando CPCM con agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm.

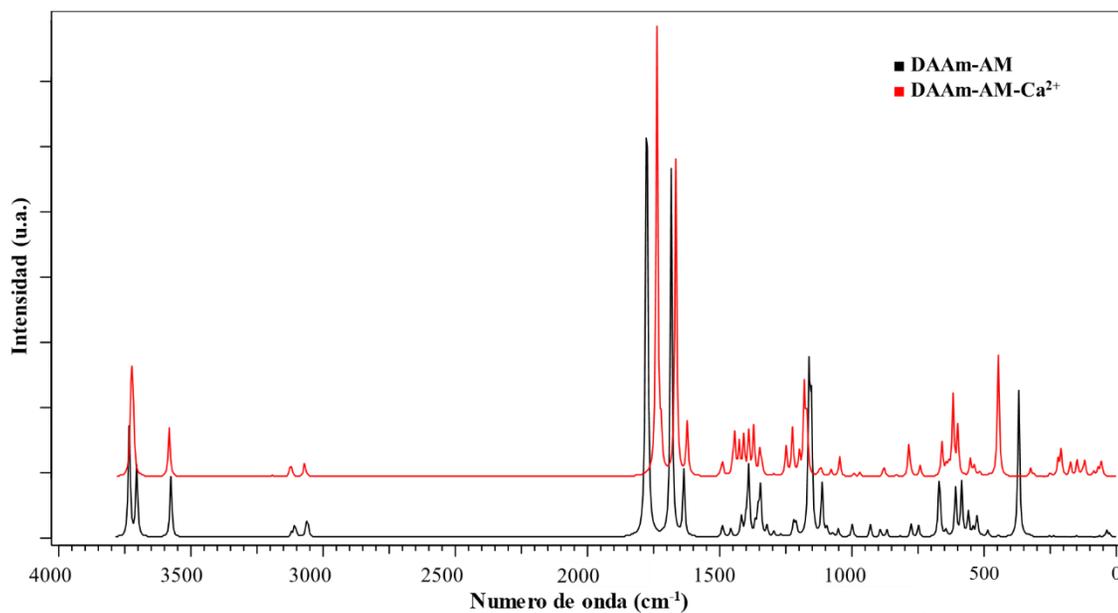


Figura D2. Espectros IR de los modelos DAAM-AM y DAAM-AM-Ca²⁺ calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) y usando CPCM con agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm.

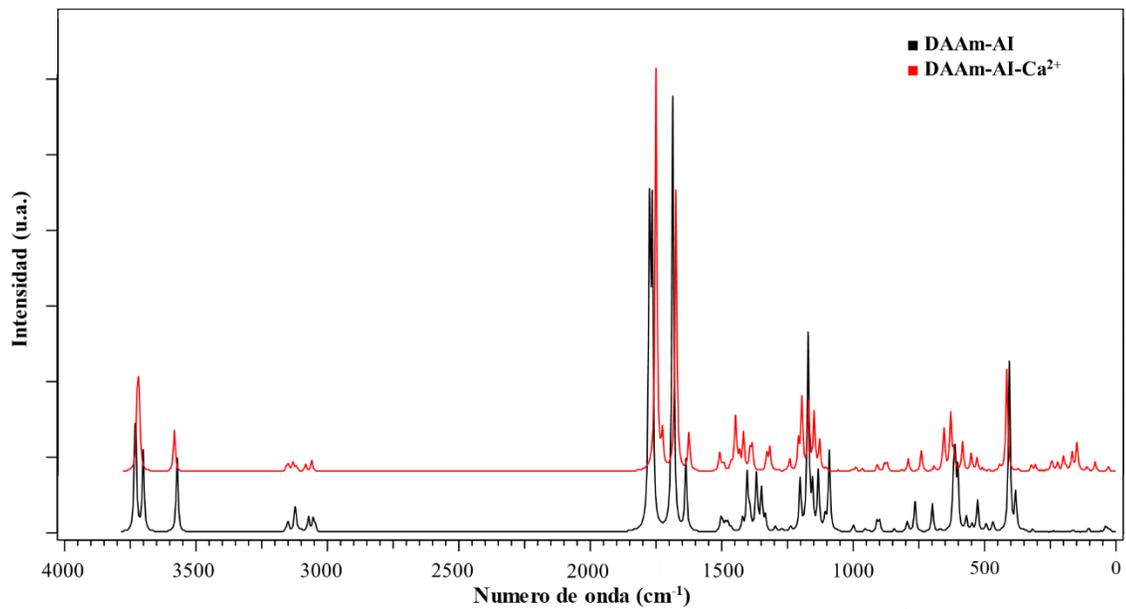


Figura D3. Espectros IR de los modelos DAAM-AI y DAAM-AI-Ca²⁺ calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) y usando CPCM con agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm.

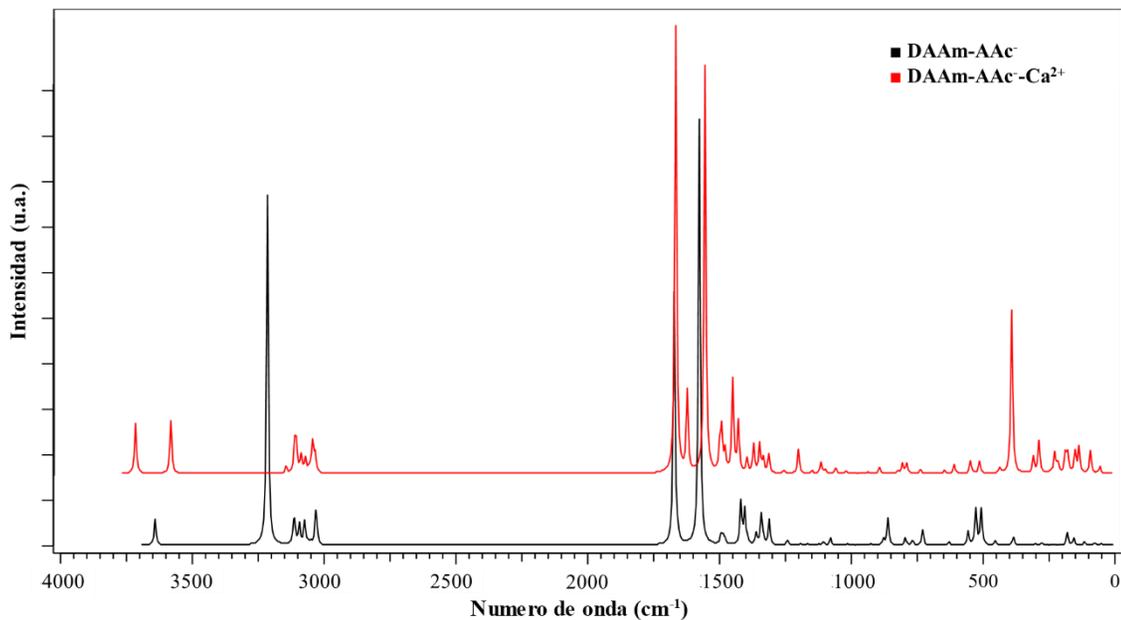


Figura D4. Espectros IR de los modelos DAAM-AAc⁻ y DAAM-AAc⁻-Ca²⁺ calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) y usando CPCM con agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm.

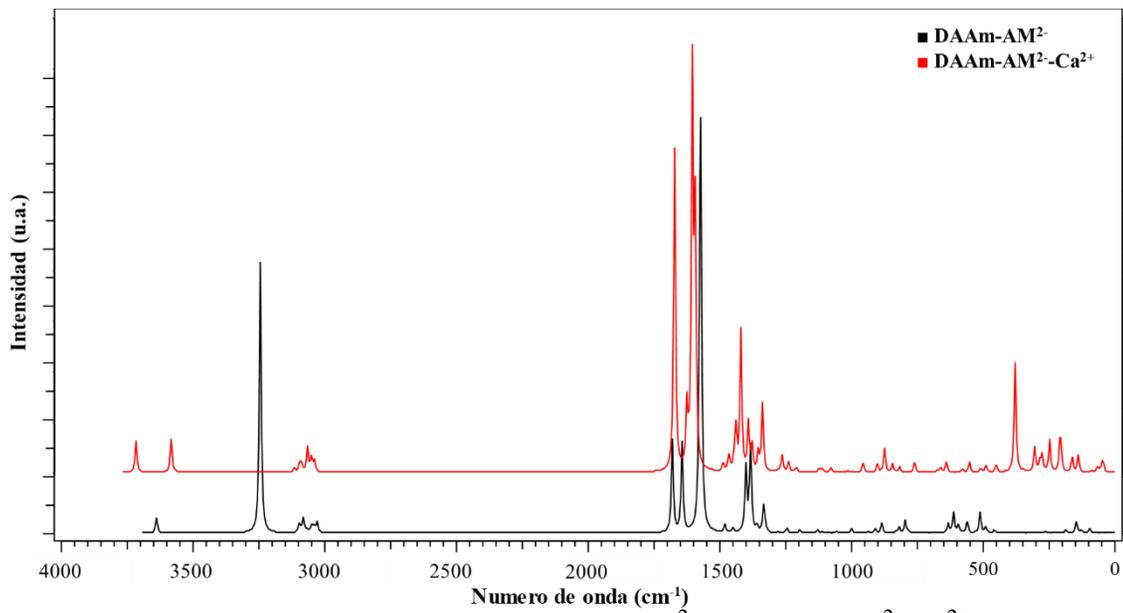


Figura D5. Espectros IR de los modelos DAAM-AM²⁻ y DAAM-AM²⁻-Ca²⁺ calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) y usando CPCM con agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm.

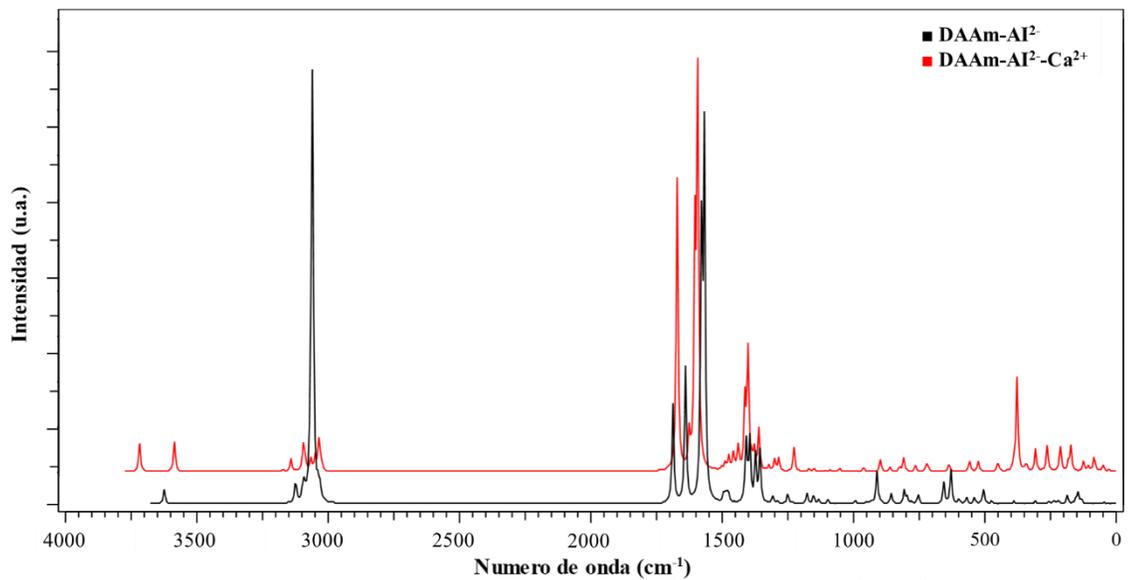


Figura D6. Espectros IR de los modelos DAAM-AI²⁻ y DAAM-AI²⁻-Ca²⁺ calculados al nivel DFT-B3LYP/6-31G++(d,p) y usando CPCM con agua como solvente, a 298,15 K y 1,00 atm.

Apéndice E

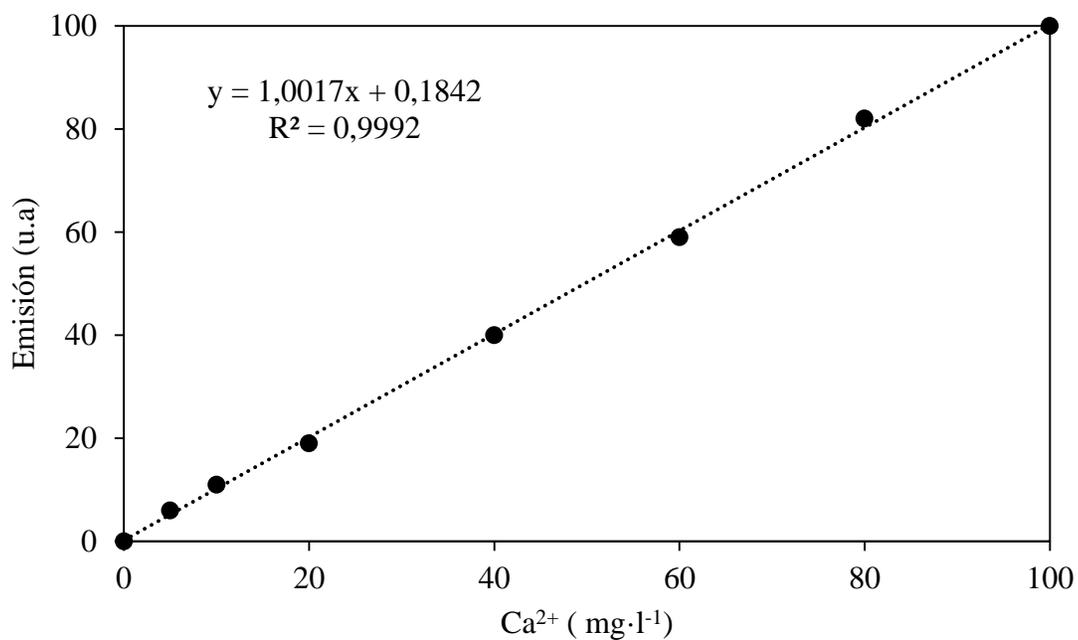


Figura E1. Curva de calibrado para la cuantificación de Ca^{2+} en solución.

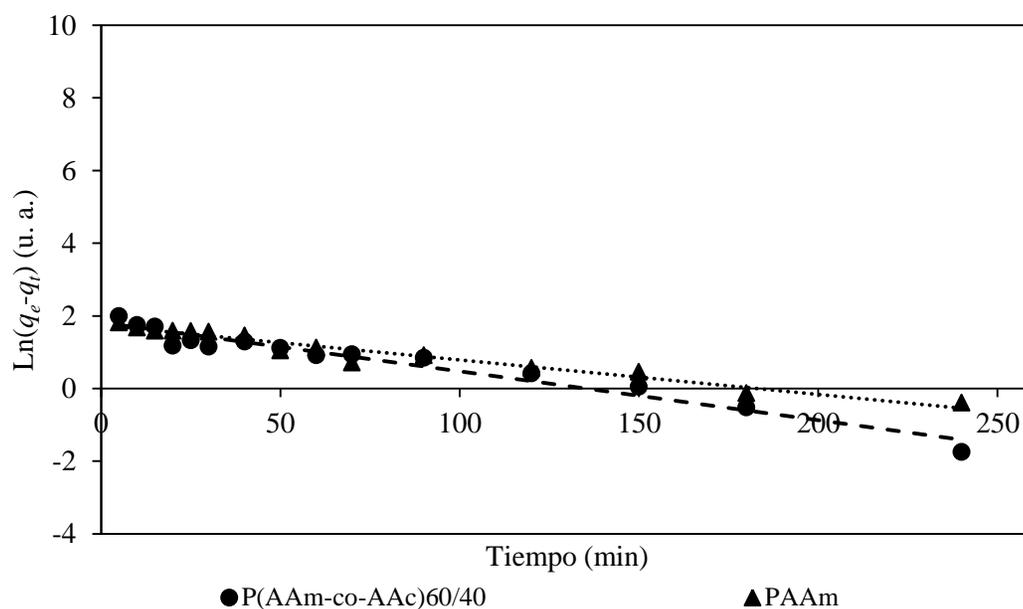


Figura E2. Regresión lineal para una cinética de pseudoprimer orden de la absorción de Ca^{2+} en los HG de PAAm y de P(AAm-co-AAc)(60/40).

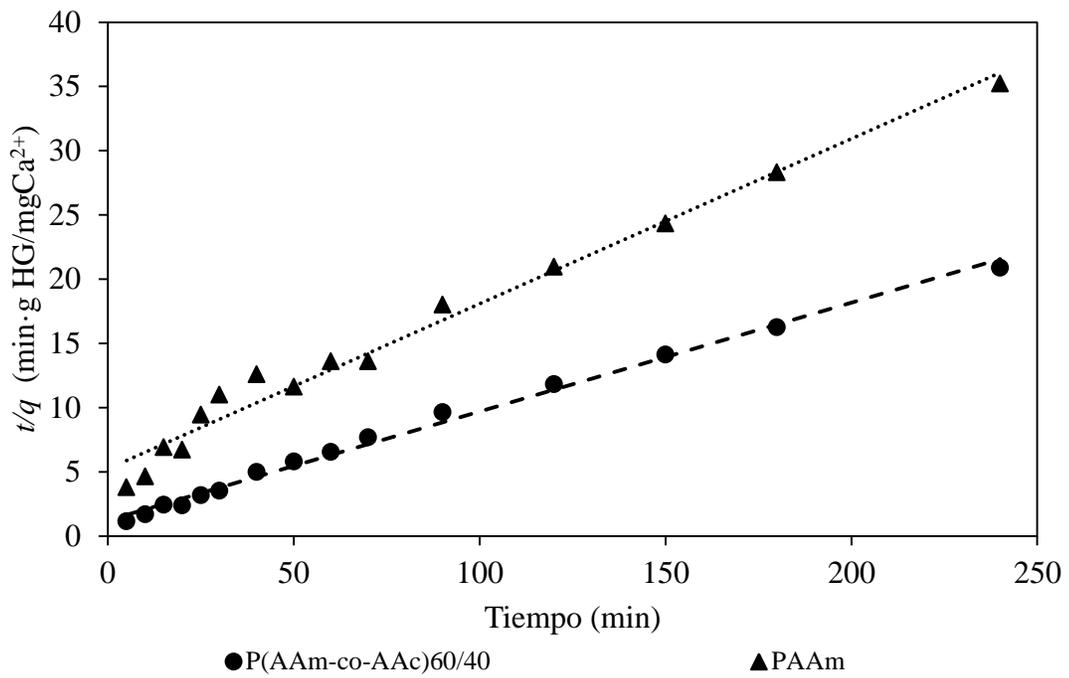


Figura E3. Regresión lineal para una cinética de pseudosegundo orden de la absorción de Ca^{2+} en los HG de PAAm y de P(AAm-co-AAc)(60/40).

METADATOS

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

Título	ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES FISICOQUÍMICAS ENTRE HIDROGELES E IONES DE CALCIO: UN ACERCAMIENTO A SU USO EN EL TRATAMIENTO DE LOS CÁLCULOS URINARIOS
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
VALENTÍN JOSÉ BRITO SALAZAR	CVLAC	26.469.509
	e-mail	vnbrito2@gmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Hidrogeles, Cálculos urinarios, Oxalato de calcio, Espectroscopia infrarroja, Química computacional.

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

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Sub área
CIENCIAS BÁSICAS	QUÍMICA

Resumen (abstract):

Se estudiaron diferentes formulaciones de hidrogeles (HG) de poliacrilamida, poli(acrilamida-co-ácido acrílico), poli(acrilamida-co-ácido maleico), poli(acrilamida-co-ácido itacónico) e hidrogeles semi-interpenetrados de poliacrilamida/quitosano y poliacrilamida/polihidroxibutirato con el fin de evaluar sus interacciones moleculares con iones de calcio (Ca^{2+}) en solución, derivados del oxalato de calcio (CaC_2O_4), uno de los constituyentes más comunes encontrado en cálculos urinarios. Los HG fueron caracterizados mediante estudios cinéticos de absorción de agua, espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y microscopía óptica (MO), donde se determinó la capacidad de absorción de agua y las constantes cinéticas de hinchamiento, así como los grupos funcionales presentes en las diferentes formulaciones y la morfología de los HG, respectivamente. En el caso de los sistemas HG- Ca^{2+} se determinó, mediante las variaciones en la capacidad de absorción de agua ($\%H$) y de calcio (q_e), al igual que las variaciones en los espectros infrarrojo, que las formulaciones de hidrogeles que tenían en su estructura grupos carboxilo formaron grupos carboxilato producto de la interacción, tipo iónica, con el Ca^{2+} en solución. También se identificaron tres muestras de cálculos urinarios mediante análisis morfoconstitucional, donde uno de ellos estaba constituido por un 70 % de oxalato de calcio monohidratado (COM). Este cálculo fue disuelto y empleado para la formación del sistema HG-Cálculo, donde el HG empleado fue el de poli(acrilamida-co-ácido itacónico). Mediante espectroscopia FTIR se evidenciaron las bandas correspondientes a la interacción de los grupos carboxilato con el calcio del cálculo, así como también bandas correspondientes con el anión oxalato lo que sugirió que el oxalato de calcio se depositó en la matriz del polímero. A fin de obtener una mejor comprensión de las interacciones que ocurren entre los grupos funcionales de los HG y los cationes de Ca^{2+} en solución, se empleó modelaje computacional, el cual se realizó mediante el paquete computacional Gaussian 09W, usando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), con el conjunto funcional-base B3LYP/6-31++G(d,p) en fase condensada, con agua como solvente, implementado el modelo de polarización continua (CPCM). Donde se confirmaron las interacciones propuestas en los sistemas HG- Ca^{2+} , a partir de la correlación entre los espectros

infrarrojo calculados y las energías de interacción de los sistemas dímeros-calcio con las observaciones experimentales.

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

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
BLANCA ROJAS DE GASCUE	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	6.524.681
	e-mail	blanca.gascue@gmail.com
	e-mail	
JESÚS LEZAMA	ROL	CA <input checked="" type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	13.220.332
	e-mail	jlezgar@gmail.com
	e-mail	
JOSÉ LUIS BENÍTEZ	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	10.951.994
	e-mail	benitezudo@gmail.com
	e-mail	
JESÚS NÚÑEZ RENGEL	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	12.659.666
	e-mail	jesusbnr@gmail.com
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2023	03	13

Lenguaje: SPA

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

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis de Grado Br. Valentin Brito.docx	Application/word

Alcance:

Espacial: _____ (Opcional)

Temporal: _____ (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciado(a) en QUÍMICA

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado(a)

Área de Estudio: QUÍMICA

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



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CU N° 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 Currela
JUAN A. BOLANOS CURRELA
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

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”.



VALENTÍN JOSÉ BRITO SALAZAR
AUTOR



PROF: BLANCA ROJAS DE GASCUE
ASESOR