

**DESARROLLO DE GELES CONDUCTORAS A BASE DE QUITOSANO.
EFECTO DEL AGENTE ENTRECruzANTE**



DARUIN HAIR MONTAÑO HURTADO

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
SANTIAGO DE CALI
2016**

**DESARROLLO DE GELES CONDUCTORAS A BASE DE QUITOSANO.
EFECTO DEL AGENTE ENTRECruzANTE**

DARUIN HAIR MONTAÑO HURTADO

Código: 1026907

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar por el título
de Químico**

Director

WILLIAM HERNANDO LIZCANO VALBUENA, Dr. Sc.

Co-director

FABIO ZULUAGA, Ph. D

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
SANTIAGO DE CALI
2016**

DEDICATORIA

A Dios

Por haberme permitido llegar hasta este punto a pesar de todas las dificultades, por haberme dado la oportunidad de cumplir este objetivo.

A mi madre y hermanos

Por sus consejos, y sus motivaciones constantes, por los valores que me han permitido ser una persona de bien, por ser los pilares fundamentales en todo lo que soy, por su apoyo incondicional perfectamente mantenido a través del tiempo.

AGRADECIMIENTOS

A Domitila Hurtado y Leonor Montaña por el esfuerzo que han realizado para sacarme adelante.

Al profesor William Lizcano por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, le agradezco mucho por su paciencia y dedicación. Ha sido un privilegio haber podido contar con su guía y ayuda.

Al grupo de investigación LEAS por la colaboración durante este proyecto.

Al laboratorio de análisis industriales y la laboratorio de ingeniería química por la cooperación con materiales y equipos para la finalización de este proyecto.

A los profesores de la Universidad del Valle por ayudarme en mi formación no solo como profesional sino también como ser humano.

A mis compañeros de carreras en especial a Carlos Arévalo por las experiencias adquiridas y todos esos buenos momentos, la verdad fue un placer haberlos conocidos.

A mi familia y amigos por nunca perder la fe en mí, por su apoyo y motivación en el transcurso de la carrera.

A la Universidad del Valle por su formación integral, por haberme aceptado y abierto las puertas. Es un honor pertenecer a tan reconocida institución

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	5
1. OBJETIVOS	7
5.3 OBJETIVO GENERAL	7
5.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
2. PLATAMIENTO DE PROBLEMA Y JUSTIFICACION	8
3. ANTECEDENTES	9
5. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL	19
5.1 . MATERIALES	19
5.5 AUMENTO DEL pH DE LOS DE LOS HIDROGELES DE QUITOSANO	20
5.6 CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES	20
5.6.1 <i>Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)</i>	20
5.6.2 <i>Viscosidad, conductividad iónica y pH.</i>	21
6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
6.3 SÍNTESIS DE LOS HIDROGELES DE QUITOSANO	22
6.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES POR ESPECTROSCOPIA INFRARROJA CON TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)	27
6.5 AUMENTO DEL pH DE LOS HIDROGELES DE QUITOSANO	29
6.6 VARIACIÓN DE LA CONDUCTIVIDAD IÓNICA DE LOS HIDROGELES CON LA VARIACIÓN DE LA LONGITUD DE LA CADENA CARBONADA Y LA CONCENTRACIÓN DEL AGENTE ENTRECRUZANTE	31
6.7 VARIACIÓN DE LA VISCOSIDAD DE LOS HIDROGELES CON LA VARIACIÓN DE LA LONGITUD DE LA CADENA CARBONADA Y LA CONCENTRACIÓN DEL AGENTE ENTRECRUZANTE	33
6.8 VARIACIÓN DE LA ESTABILIDAD DEL HIDROGEL CON LA VARIACIÓN DE LA LONGITUD DE LA CADENA CARBONADA Y LA CONCENTRACIÓN DEL AGENTE ENTRECRUZANTE	36
7 CONCLUSIONES	38
8 REFERENCIAS	39

INDICE DE ESQUEMAS

Pág.

Esquema 1.Reacción general en la síntesis de los hidrogeles de quitosano con ácidos dicarboxílicos	22
Esquema 2. Ataque nucleofílico al carbono carbonilo	23
Esquema 3. Equilibrio acido-base	23
Esquema 4.Eliminación de una molécula de agua	23
Esquema 5. Formación del enlace amidico entre el polímero y el ácido dicarboxílico	24
Esquema 6. Esquema electrofílica al ataque nucleofílico por el grupo amino	24
Esquema 7. Estructura general de hidrogel	26

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1.Estructura química de la quitina	9
Figura 2.Estructura química del quitosano	10
Figura 3.Espectro infrarrojo del quitosano comercial (a), y de los xerogeles de quitosano con ácido acético (b), del quitosano entrecruzado con ácido adípico al 20% (c) y al 50% (d)	28
Figura 4.Espectro de los xerogeles de quitosano entrecruzados con ácido adípico (d), con ácido succínico (e), con ácido malónico (f) y con ácido oxálico (g)	29
Figura 5. Variación de la conductividad iónica en los hidrogeles con la variación de la concentración del agente entrecruzante (ácido adípico)	32
Figura 6. Variación de la viscosidad de los hidrogeles con la variación de la velocidad del cizallamiento	34

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Variación de la conductividad iónica del hidrogel con la longitud de la cadena del agente entrecruzante	32
Tabla 2. Variación de la viscosidad con la variación de la longitud de la cadena carbonada del agente entrecruzante	35
Tabla 3. Variación de la estabilidad de los hidrogeles con la variación de la longitud de la cadena carbonada del agente entrecruzante	36

LISTA DE ABREVIATURA, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

°C	Grados Celsius
Cm ⁻¹	Números de onda
GDD	Grado de desacetilación
FT-IR	Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier
GAG	Sustrato dérmico de quitosano-colágeno-glicosaminoglicano.
g	Gramos
gmL ⁻¹	Concentración
H	Horas
mL	Mililitro
M	Concentración Molar (molL ⁻¹)
min	Minutos
% p/p	Porcentaje peso-peso
%p/v	Porcentaje peso-volumen
PNIPAM	Poli-N-isopropilacrilamida
RPM	Revoluciones por minutos
μ	Viscosidad absoluta (cP)
%v/v	Porcentaje volumen- volumen

RESUMEN

En el presente trabajo se prepararon hidrogeles conductores a base de quitosano entrecruzados con ácido dicarboxílicos (ácido oxálico, malónico, succínico y adípico), con el objetivo de evaluar los efectos que causan: la variación de la longitud de la cadena carbonada y la variación de la concentración de los agentes entrecruzantes, en las propiedades fisicoquímicas (viscosidad, conductividad iónica, pH y estabilidad) del hidrogel.

La caracterización de los hidrogeles por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) y la determinación de las propiedades fisicoquímicas, mostraron que, a medida que aumenta la longitud de la cadena carbonada de los agentes entrecruzantes, aumenta la densidad de entrecruzamiento por enlaces covalentes lo cual favorece el aumento de la viscosidad y estabilidad de los hidrogeles a iguales valores de pH

Mientras que la conductividad iónica de éstos hidrogeles aumenta a medida que la longitud de la cadena carbonada de los agentes entrecruzantes se hace mas corta, ya que ésta depende principalmente de las interacciones ácido base entre el polímero y el agente entrecruzante y del número de grupos aminos protonados en el sistema, lo cual se ve favorecido con la disminución de la densidad de entrecruzamiento por enlaces covalentes.

Se muestra por tanto un resultado favorable en la fabricación de materiales el uso de diácidos que permiten obtener valores de pH más cercanos a 7 con propiedades similares a los geles comerciales y una mayor estabilidad química a las reportadas previamente donde después de un mes se observaba la separación de las fases. Estos resultados son prometedores para continuar el desarrollo de estos materiales considerando su potencial uso para diagnóstico clínico y electroterapia.

INTRODUCION

La mayoría de los polímeros que se utilizan hoy en día en el campo de la medicina son materiales sintéticos, para muchas aplicaciones son inadecuados por su limitada biocompatibilidad, biodegradabilidad y a veces toxicidad si se compara con los polímeros naturales¹. A pesar de que los polímeros naturales son biocompatibles, biodegradables y no tóxicos y aun cuando su abundancia es alta sus aplicaciones se encuentran limitadas debido a su baja reactividad y pobres propiedades mecánicas razón por la cual actualmente estos biopolímeros son sometidos a procesos de funcionalización, copolimerización y entrecruzamientos, logrando así el mejoramiento de estas propiedades y aumentando su rango de aplicabilidad².

El quitosano es uno de los polímeros naturales con mayor potencial en el campo de la medicina debido a que este posee actividad biológica, es biodegradable, biocompatible, no produce respuesta en el sistema inmune y es no tóxico, características que unidas a su naturaleza policatiónica han estimulado su empleo en diversas aplicaciones biomédica, como la liberación controlada de fármacos, ingeniería de tejidos, como soporte para reforzar y en algunos casos organizar la regeneración tisular etc¹.

En este trabajo de investigación se llevó a cabo la obtención de hidrogeles conductores de quitosano entrecruzados con ácidos dicarboxílicos (ácido oxálico, malónico, succínico y adípico) prestando mayor atención a los efectos que causa la variación de la longitud de la cadena en las propiedades fisicoquímicas del hidrogel como viscosidad, conductividad iónica, estabilidad y pH.

1. OBJETIVOS

5.3 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la longitud de la cadena de carbonos de agentes entrecruzantes dicarboxílicos en las propiedades de geles conductoras a base de quitosano.

5.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Modificar el grado de entrecruzamiento del quitosano con agentes entrecruzantes diácidos de diferentes longitudes de cadena.
- Caracterizar física y espectroscópicamente el quitosano modificado por Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FT-IR).
- Preparar los hidrogeles con el quitosano y evaluar sus propiedades fisicoquímicas (viscosidad absoluta, conductividad iónica y pH).
- Evaluar el efecto del agente entrecruzante y la longitud de la cadena carbonada en las propiedades fisicoquímicas de la gel obtenida y su estabilidad.

2. PLATAMIENTO DE PROBLEMA Y JUSTIFICACION

La quitina es el segundo polímero natural más abundante del mundo después de la celulosa. Esta se encuentra distribuido ampliamente como el componente principal de la estructura del esqueleto de los crustáceos, insectos y en la pared celular de los hongos³. Actualmente la quitina es la principal fuente de contaminación de superficie en las zonas costeras ⁴, aunque la industrialización y comercialización de camarones es una importante fuente de recursos para muchos países, los caparazones de los crustáceos desechados por las fábricas tras la extracción de la parte comestible, se acumulan en enormes basurales que constituyen un serio residuo contaminante, representando un negativo impacto ambiental⁵.

En la industria médica, los hidrogeles conductores se utilizan en diversos accesorios para regular el flujo de corriente en el cuerpo humano, tales como accesorios electro-quirúrgicos, para la terapia física o electroterapia, ultrasonidos terapéuticos, ecografías y también se utilizan como materia prima en la medición de instrumentos de diagnósticos clínicos. Los geles usados actualmente para estos procedimientos son geles a base de resinas y polímeros que no son 100% natural, como carbopol, trietanolamina, metilcelulosa, propilenglicol, etc. Razón por la cual actualmente se realizan estudios con el objetivo de reemplazar estos polímeros, por biopolímeros ya que estos son biodegradables reduciendo el impacto ambiental de los diferentes productos generados.

A lo anterior se le suma el hecho de que los geles conductores en Colombia son importados aumentando los costos comerciales de los mismos y favoreciendo la dependencia tecnológica del país. Desarrollar geles a base de quitosano como proyecto paralelo al desarrollo tecnológico de la extracción a gran escala de los crustáceos de las costas colombianas contribuye al desarrollo tecnológico del país, y sumado al hecho de obtener materiales biodegradables y biocompatibles con potencial desarrollo comercial. El presente trabajo de grado pretende preparar hidrogeles conductores a base de quitosano que estén acorde en cuanto la conductividad iónica, pH, viscosidad y estabilidad con los hidrogeles conductores comerciales.

3. ANTECEDENTES

Los polímeros naturales, también llamados biopolímeros son macromoléculas de origen natural caracterizados por sus estructuras complejas, bajo índice de polidispersidad y fácil degradación². La quitina (ver figura 1); Es el segundo biopolímero más abundante en la naturaleza⁹, se encuentra distribuido ampliamente como el componente principal de la estructura del esqueleto de los crustáceos, insectos y en la pared celular de los hongos³. Sin embargo, su aplicación está limitada debido a su falta de solubilidad en agua y en solventes orgánicos debido a los enlaces de hidrógenos presentes en la molécula.

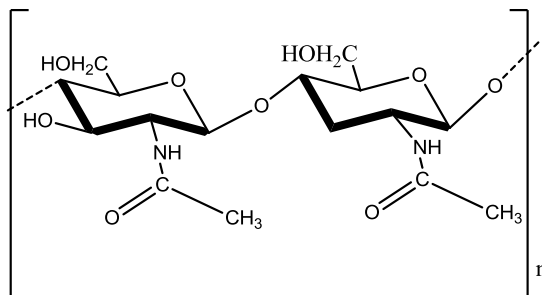


Figura 1. Estructura química de la quitina

Su derivado parcialmente desacetilado, el quitosano figura 2; copolímero de β (1 $\rightarrow$ 4) vinculado 2-amino-2-desoxi D-glucosa y 2-acetamino-2-desoxi D-glucosa, es insoluble en soluciones acuosas neutras, pero soluble en medio ácido diluido (pH < 6) debido a que en estas condiciones los grupos aminos del quitosano comienzan a protonarse (asociándose con el contraion acetato) haciéndolo soluble¹⁰. El quitosano es un polisacárido catiónico natural el cual posee propiedades como ser biocompatible, biodegradable y no tóxico¹¹, su carácter policatiónico es responsable de las interacciones de carga con superficies aniónicas, lo cual es crucial para las propiedades bioadhesivas del quitosano¹².

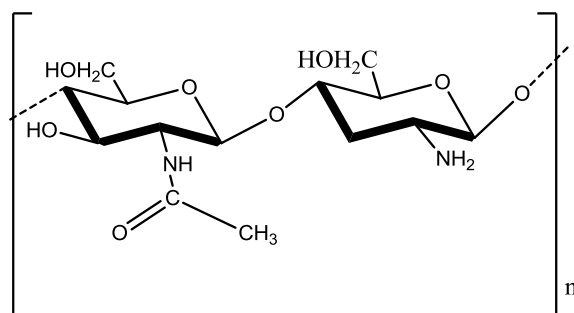


Figura 2. Estructura química del quitosano.

Este Presenta una conformación helicoidal tridimensional estabilizada mediante enlaces de hidrogeno entre los monómeros que los forman, grupos reactivos a lo largo de su cadena que lo hacen fácilmente modificable química o físicamente. estas junto con las demás propiedades del quitosano lo han hecho importante en aplicaciones como la fabricación de películas de quitosano, geles, esponjas, fibras y macropartículas que son ampliamente utilizadas en grandes campos como alimentos, cosméticos y farmacia¹³.

La capacidad del quitosano de formar películas o soportes ha permitido su aplicación dentro de los campos de ingeniería de tejidos debido tanto a sus propiedades mecánicas como a su baja tasa de biodegradación. Los soportes de quitosano pueden servir para mantener, reforzar y en algunos casos organizar la regeneración tisular.

Estudios clínicos realizados por Damour et al. (1994), mostraron que el quitosano se puede utilizar como base estructural para la reparación heridas y tejidos. Utilizando sustratos dérmicos de quitosano-colágeno-glicosaminoglicano (GAG). Mostraron resultados prometedores en tejidos quemados, sin presentar rechazos en ratas y humanos, estos sustratos estimulo la vascularización y la colonización de tejidos quemados por partes de los fibroblastos. Los resultados obtenidos tanto “*in vitro*” como “*in vivo*” indicaron la formación de una epidermis continua y diferenciada la cual presento adherencia con la herida a los 15 días¹.

4. MARCO TEORICO

4.1. HIDROGELES

Un hidrogel es una red tridimensional conformada por cadenas flexibles de polímero que absorben cantidades considerables de agua¹⁴. Tienen unas características bien conocidas, como ser hidrófilos, blandos, elásticos e insolubles en agua, además de se hinchan en presencia de ella, aumentando apreciablemente su volumen mientras mantienen la forma hasta alcanzar el equilibrio fisicoquímico¹⁵. La capacidad de los hidrogeles de absorber agua surge de la presencia de grupos funcionales hidrófilos unidos a la cadena principal polimérica, y es determinada por el estado de equilibrio hinchado, lo cual se debe al balance que ocurre entre las fuerzas osmóticas, debida al agua que entra en la red, y las fuerzas que ejercen las cadenas poliméricas en oposición a esa expansión,¹⁵ mientras que su resistencia a la disolución surge de enlaces cruzados entre cadenas de la red¹⁶.

Los hidrogeles presentan una serie de características particulares como son:

- Carácter hidrófilo: debido a la presencia en la estructura de grupos solubles en agua (-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, SO₃H)¹⁴.
- Insolubles en agua: debido a la existencia de una red polimérica tridimensional en su estructura¹⁷.
- Presentan una consistencia suave y elástica, la cual está determinada por el monómero hidrófilo de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero.
- Se hinchan en agua aumentando considerablemente su volumen hasta alcanzar un equilibrio químico-físico, pero sin perder su forma, el estado hinchado es el resultado del balance entre las fuerzas dispersivas y las cohesivas intermoleculares que actúan en las cadenas hidratadas. Las fuerzas cohesivas son principalmente debidas a entrecruzamiento covalentes, aunque también contribuyen las fuerzas electrostáticas, hidrófobas, o interacciones dipolo-dipolo¹⁷.

4.2. PREPARACION DE HIDROGELES

Existen varios métodos para preparar hidrogeles entrecruzados como son:

- Entrecruzamiento por radiación: esta reacción utiliza la emisión de electrones, rayos γ , rayos X o luz ultravioleta para excitar el polímero y producir la estructura entrecruzada¹⁷.
- Reacción química: Este método es una reacción de copolimerización y entrecruzamiento entre uno o más monómeros y un monómero multifuncional el cual está presente en muy pequeñas cantidades, este último se denomina agente entrecruzante y presenta una masa molecular pequeña, se une a cadenas de peso molecular grande a través de sus grupos multifuncionales¹⁷.
- Interacciones físicas tales como enredos, interacciones electrostáticas y la formación de cristalitos¹⁶.
- Cualquiera de las diversas técnicas de polimerización se puede utilizar para formar geles, incluyendo la polimerización en, masa, en solución y la polimerización en suspensión¹⁸.

Independientemente del tipo de polimerización y de los monómeros que se utilicen, es necesario emplear un agente desencadenante de la reacción de polimerización o iniciador. Los sistemas de iniciación que se emplean son los habituales en la síntesis de polímeros como los radicales libres, temperatura, iniciadores iónicos, radiación gamma o par redox¹⁷.

La densidad de entrecruzamiento o grado de entrecruzamiento es una expresión del número promedio de unidades de monómeros repetidas entre nudos y esta determina la solubilidad, el grado de hinchamiento, el tamaño de poro del material, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero. Una densidad de entrecruzamiento baja permite tener una red más abierta, un valor mayor de este parámetro permite un hinchamiento potencial, pero a su vez el gel es menos deformable¹⁰.

El entrecruzamiento en los hidrogeles es debido no solo a uniones covalentes, sino también a fuerzas intermoleculares de van der Waals, a los enlaces de hidrógenos y a otros tipos de interacciones, como son las fuerzas electrostáticas, tanto atractivas como repulsivas, uniones intermoleculares de componentes hidrófobos e interacciones iónicas¹⁰.

4.3. CLASIFICACION DE LOS HIDROGELES

Los hidrogeles pueden clasificarse de varias formas dependiendo de qué características y propiedades particulares se tomen como referencia¹⁶:

- Clasificación basada en la fuente, se pueden clasificar en dos grupos en bases a sus orígenes en naturales y sintéticos.
- En base a la naturaleza de los grupos laterales pueden clasificarse en neutros o iónicos (aniónicos, catiónicos, anfólicos).
- De acuerdo a sus características mecánicas y estructurales, se pueden clasificar en redes afines o redes fantasmas.
- Dependiendo del método de preparación: red homopolimérica, copolimérica, multipolimérica, o red polimérica interpenetradas.
- En base a la estructura física de la red en hidrogeles amorfos (no cristalinos), semicristalinos y cristalinos.
- finalmente en función de la naturaleza de las uniones de la red tridimensional que los constituye, en hidrogeles físicos y en hidrogeles químicos.

Los hidrogeles físicos presentan una red tridimensional formada por uniones que no son completamente estables, sino que están asociadas a reacción de enlaces $\leftrightarrow$ no enlace, que se puede dar en los dos sentidos. Las uniones en este tipos de hidrogeles, generalmente son del tipo de Van der Waals, que son muchos más débiles que las uniones del tipo covalente.

Por otra parte, están los hidrogeles químicos, que son aquellos en los que la red está formada a través de enlaces covalentes. Este tipo de enlaces es muy fuerte y su ruptura conduce a la degradación del hidrogel.

Los hidrogeles también pueden presentar un comportamiento de hinchamiento dependiente del medio externo, La red polimérica puede cambiar su volumen en respuesta a un cambio en el medio como la temperatura, composición del disolvente, tensión mecánica, campo eléctrico, luz, presión, etc¹⁷. Estos hidrogeles son denominados inteligentes ya que pueden responder a diferentes estímulos del medio¹⁹. Así, se pueden crear hidrogeles que responden a estímulos físicos, químicos y eléctricos del medio²⁰. Por lo que se pueden clasificar dependiendo de los factores que afectan su hinchamiento como:

- Hidrogeles sensibles a la temperatura, La sensibilidad estos hidrogeles a la temperatura, está asociada con la dependencia a la temperatura de los enlaces de hidrogeno y la interacciones hidrófobas presentes en el sistema, a temperaturas bajas las moléculas de agua, se encuentran próximas a las cadenas hidrófobas del polímero, formando enlaces de hidrogeno, dado que la interacciones de enlaces de hidrogeno reduce la energía libre de mezclado considerablemente, las cadenas del polímero se disuelven o se hinchan en agua. Pero a temperaturas altas, los enlaces de hidrogeno se debilitan, reduciendo al mínimo la tendencia del sistema al contacto entre el agua y las superficies hidrófobas del polímero, es decir se aumenta las interacciones hidrófobas. Como resultado del calentamiento, el hidrogel pasa de un estado hinchado a un estado colapsado, a una temperatura critica²¹. Las transiciones de fase en los hidrogeles termo-sensibles manifiestan grandes cambios en el volumen en el hidrogel, este comportamiento puede regularse mediante un adecuado control de las fuerzas hidrófobas e hidrófilas en el hidrogel, por lo que estos se pueden utilizar en aplicaciones como fabricación de sensores, manos artificiales, sistemas inteligentes de liberación de fármacos los cuales depende de la temperatura del paciente en el que se ha implantado el hidrogel²², etc. El hidrogel de Poli-N-isopropilacrilamida (PNIPAM) es un ejemplo de un hidrogel

sensible a la temperatura, muestra un comportamiento de transición de fase de volumen cerca de 32°C, donde la relación hinchamiento del hidrogel se altera en gran medida con un pequeño cambio de temperatura.

- Los geles sensibles al pH, pueden sintetizarse por copolimerización con electrolitos débilmente ionizados. La variación del pH del medio induce cambios en el grado de ionización de los electrolitos y, por tanto, un cambio en el grado de hinchamiento del hidrogel. Si un gel contiene grupos ionizables catiónicos ($-\text{NH}_3^+$, $-\text{NRH}_2^+$, NR_3^+) y aniónicos ($-\text{COO}^-$, $-\text{OPO}_3^-$) es sensible a pH, dado que la ionización está determinada por el pH en términos de ionización de equilibrio². Las redes poliméricas que contienen estos grupos ionizables experimentan un cambio brusco o gradual en la dinámica y en el comportamiento de hinchamiento como resultado del cambio en el pH del medio²³. Este tipo de hidrogeles se pueden usar en la liberación controlada de fármacos, fabricación de membranas de filtración de diámetro de poro variable con pH, biosensores²², etc.
- Los hidrogeles, sensibles a los estímulos eléctricos también llamados geles polielectrolítico que experimentan cambios de forma y de tamaño cuando se les aplica una corriente eléctrica continua, en los cuales se observa que la velocidad del cambio es proporcional a la variación de la densidad del gel polimérico²². Presentan aplicaciones potenciales en diversos campos, como el transporte de iones a través de membranas controladas eléctricamente o la liberación del fármaco por medio del colapso de geles empleando una corriente eléctrica.¹⁵ Los hidrogeles conductores son un tipo de hidrogeles inteligentes que responde a estímulos eléctricos¹⁹, estos hidrogeles sensibles a los estímulos eléctricos, representan la unión de los biomateriales con los dispositivos eléctricos y electrónicos y abren una puerta enorme de posibilidades en el campo de la nanotecnología, que se espera sea el futuro de la liberación controlada de medicamentos, entre otros desarrollos en biomedicina¹⁴.

La investigación en el campo de los hidrogeles, ha cobrado mucha importancia debido principalmente a su amplia gama de aplicaciones, como la química y la

biología de la matriz, la eliminación de disruptores endocrinos y los medios para entrega de sustancias en biomedicinas. Estos tienen un potencial en aplicaciones biomédicas debido a la capacidad para imitar selectivamente tejidos humanos. Entre estos, los hidrogeles basados en polímeros naturales, son ampliamente utilizados en la ingeniería inyectable, de liberación controlada de drogas, biosensores e ingeniería de tejidos de cartílagos articular. Porque son comúnmente biocompatible, biodegradables, capaz de promover la adhesión celular y la proliferación y son inmunológicamente inerte²⁴. La aplicación de polímeros naturales en la preparación de hidrogeles conductores además de las ventajas anteriormente mencionadas es importante para evitar la contaminación del medio ambiente, además con estos se puede obtener una disminución del coste producción de los hidrogeles.

4.4. HIDROGELES DE QUITOSANO

El quitosano contiene grupos amino e hidroxilo reactivos, un grupo amino (C-2) y grupos hidroxilos, uno primario (C-6) y uno secundarios (C-3), que se pueden modificar fácilmente químicamente y/o físicamente para formar hidrogeles. Los hidrogeles de quitosano entrecruzados se clasifican en hidrogeles físicos e hidrogeles químicos²⁵. Los hidrogeles físicos, presentan una red tridimensional formada por uniones que no son completamente estables, ya que el quitosano es policationico se aprovecha de esta propiedad para interactuar mediante fuerzas electrostática con moléculas aniónicas y formar la red tridimensional del hidrogel⁹.

El entrecruzamiento en los hidrogeles químicos de quitosano que involucra naturalmente dos unidades estructurales, las cuales pueden o no pertenecer a la misma cadena del polimérica. Las principales interacciones que se presentan en este tipo de hidrogel corresponden a enlaces covalentes; pero se pueden presentar otras interacciones como los enlaces de hidrogeno e interacciones hidrófobas, las cuales se forman entre las unidades acetiladas del quitosano. No obstante entre

mayor sea el grado de entrecruzamiento tiende a predominar los enlaces covalentes².

Entre los agentes entrecruzantes más empleados se encuentran los dialdehídos como el glioxal y el glutaraldehído²⁶. La reacción se da entre el grupo aldehído que forma un enlace imina covalente con los grupos aminos primarios del quitosano, debido a la resonancia establecida con enlaces dobles adyacentes vía reacción de Schiff²⁷. Además de los entrecruzantes dialdehídos se han utilizados ácidos dicarboxílicos²⁵ y ácidos tricarboxílicos²⁸ como agentes de reticulación no tóxicos, que contribuyen a la biocompatibilidad del material²⁹. Generalmente se utiliza una solución acuosa de ácido fórmico o ácido acético para disolver el quitosano antes de la reticulación¹.

Se ha demostrado que la mezcla de quitosano con otros biopolímeros es un medio eficaz para mejorar la resistencia al agua³⁰ y el resultado es una mejora de las propiedades físico-químicas de quitosano.³¹ La gelatina obtenida del colágeno es uno de los biopolímeros usados para preparar hidrogeles, mezclándola con quitosano,³² usando la Genipina, como agente de reticulación de origen natural, debido a su capacidad para reticular el quitosano y proteínas que contienen residuos con grupos aminos primarios³³, también se usó la genipina para preparar hidrogeles sensibles al pH usando derivados solubles del quitosano (N, O-carboximetil quitosano, de NOCC) y alginato, estos hidrogeles generalmente son utilizados en aplicaciones de liberación controlada de fármacos.³⁴

Recientemente el quitosano se ha estudiado como material para electrolitos de membranas y como material para electrodos en pilas de combustibles,³⁵ Otros trabajos mezclan el quitosano con agarosa y utilizan dextrinas oxidadas como agente de reticulación debido a que al igual que la genipina su citotoxicidad es baja comparada con otros agentes de reticulación como el glutaraldehído, con el objetivo de formar hidrogeles con formulaciones para ser candidatos en aplicaciones de ingeniería de tejidos, tales como la curación de heridas o regeneración de tejidos blandos.³⁶

A pesar de que se han preparado muchos hidrogeles de quitosano con distintas aplicaciones y usando diferentes métodos de reticulación, todavía hay largo camino en la preparación de geles conductores de quitosano. Cardona y Padilla,³⁷ prepararon geles conductores a base de quitosano. Los resultados obtenidos en cuanto a la viscosidad absoluta, conductividad iónica fueron cercanos a los de formulaciones comerciales pero el pH no fue posible modificarlo a valores más cercanos a la neutralidad. Además los reportes de las autores mostraron estabilidad para los geles en ocasiones no mayor a un mes evidenciando cambios de color, lo cual hace necesario realizar desarrollos en esta dirección.³⁷

5. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL

En este trabajo se prepararon geles conductores a partir de quitosano, primero se realizó una modificación del quitosano por entrecruzamiento, para ello se utilizó ácidos dicarboxílicos (ácido oxálico, malónico, succínico y adípico) como agentes entrecruzantes. El quitosano modificado, se caracterizó por Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR), debido a que el pH del sistema era muy bajo comparado con el pH de los geles conductores comerciales, este se aumentó utilizando una base (NH_4OH) a 0.1M, llegando así a pH más cercanos a los geles comerciales. Posteriormente, se realizó un análisis fisicoquímico de los geles obtenido mediante la determinación de las propiedades fisicoquímicas como viscosidad absoluta, conductividad iónica, pH y estabilidad de los hidrogeles. La descripción de estos procedimientos se detalla a continuación.

5.1. MATERIALES

El quitosano de bajo peso molecular con grado de desacetilación (GDD) entre 75-85%, suministrado por Sigma-Aldrich. El ácido oxálico ($\geq 99\%$), ácido malónico ($\geq 99\%$), ácido succínico ($\geq 99\%$) y el ácido adípico ($\geq 99\%$) proporcionados por Merck. El ácido acético ($\geq 99.8\%$), suministrado por Sigma-Aldrich. El hidróxido de amonio ($\geq 25\%$) fue suministrado por Agenquímicos, Santiago de Cali, Colombia.

5.2 SINTESIS DE HIDROGELES

El entrecruzamiento del quitosano se llevó acabo de la siguiente manera: se preparó una solución al 3,4% p/v de quitosano en ácido acético al 0,55% p/p, esta se dejó por 3 horas con agitación mecánica a 96 rpm y a una temperatura de 45 °C en baño maría. Pasado este tiempo se le adicionó el agente entrecruzante diluido

en agua desionizada con el volumen necesario para obtener una solución de quitosano al 2,30 % p/v, esta solución se dejó reaccionar por 4 horas en las condiciones mencionadas anteriormente y después se aumentó la temperatura a 75 °C por 2,5 horas obteniéndose una solución amarilla. Con el fin de obtener diferentes grados de entrecruzamiento y observar el efecto en las propiedades fisicoquímicas del hidrogel, la concentración de los agentes entrecruzantes se varió en relaciones de 10, 20, 30, 40, 50 y 80 % molar respecto a la concentración de quitosano en la gel.

5.5 AUMENTO DEL pH DE LOS DE LOS HIDROGELES DE QUITOSANO

La neutralización de los geles de quitosano se llevó acabo con hidróxido de amonio a 0,1 M, la adición de la base se realizó lentamente hasta obtener valores de pH cercanos a los geles comerciales utilizando un agitador mecánico marca IKA Modelo RW 11 BASICO a 1000 rpm. Después del procedimiento anterior los geles se dejaron por dos horas a temperatura de 75 °C y por tres horas a temperatura ambiente con la velocidad de agitación 96 rpm.

5.6 CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES

5.6.1 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)

El polímero entrecruzado de los hidrogeles se caracterizó en seco por FT-IR en un espectrómetro Thermo Fischer Scientific Nicolet 6700 en un intervalo de 400-4000 cm^{-1} . Las muestras se secaron en cajas Petri de vidrio por 48 horas a 50 °C, en una estufa microprocessada Secagem Quimis Q317M, luego se maceraron hasta obtener un polvo fino y se tomaron los espectros infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR).

5.6.2 Viscosidad, conductividad iónica y pH.

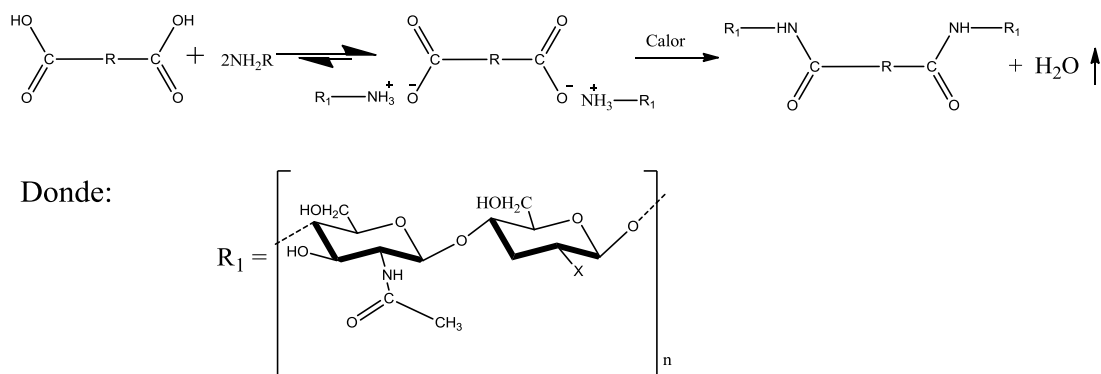
Los hidrogeles preparados a partir de la solución de quitosano modificado y con quitosano comercial en soluciones de ácido acético se caracterizaron fisicoquímicamente mediante la determinación de las siguientes propiedades: viscosidad dinámica (absoluta o aparente), conductividad iónica y pH. La viscosidad absoluta de los geles a base de quitosano se midió con el viscosímetro Brookfield Modelo LVDV-I PRIME, teniendo en cuenta factores como el tiempo de pretratamiento del gel y tamaño del recipiente, volumen de la muestra usada aguja y velocidad de rotación. Las muestras se depositaron en un cilindro de acero inoxidable 304 ULA-31EY con tapón de plástico en la parte inferior. Las medidas de viscosidad se realizaron a una temperatura de la muestra de 22,2 °C en un recipiente de 70 mL (2,62 cm de diámetro y 13,0 cm de altura), el volumen de muestra usado fue de 60,0 mL. Se usó una velocidad de rotación baja (1.5 rpm) y un tiempo de pretratamiento de 10 minutos.

La conductividad iónica y el pH se determinaron usando un conductímetro Thermo Scientific Orión -3 Star Plus con electrodo de pH de membrana de vidrio con compensación de temperatura y electrodo de conductividad.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

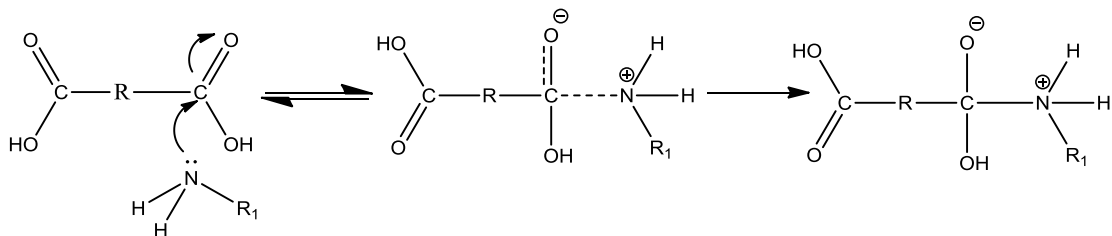
6.3 SÍNTESIS DE LOS HIDROGELES DE QUITOSANO

Los hidrogeles de quitosano entrecruzado con ácidos dicarboxílicos se sintetizaron por medio de la formación de enlaces amidicos, entre los grupos carbonilos de los compuestos dicarboxílicos y los grupos aminos libre de la cadena del polímero, (ver figura 2). Esta reacción se llevó a cabo en forma directa, en la cual la formación de los enlaces amidicos se da en dos etapas. La primera etapa es una reacción ácido-base en la que se combinan un ácido carboxílico con una amina, para formar una sal. Ya que el ión carboxilato es un electrófilo pobre y el ión amonio no es nucleofílico, por lo que la reacción cesa en este punto. Pero en la segunda etapa al calentar la solución, se libera vapor de agua y se forman los enlaces amidicos entre el ácido di-carboxílico y los grupos aminos de polímero ³⁸, (Ver esquema 1).



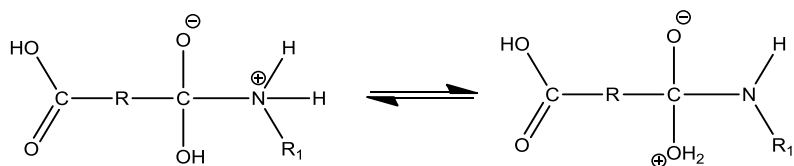
Esquema 1. Reacción general en la síntesis de los hidrogeles de quitosano con ácidos dicarboxílicos.

El mecanismo de reacción en este proceso comienza con un ataque nucleofílico y la adición del grupo amino al carbono carbonilo del agente entrecruzante provocando la formación de un intermediario tetraédrico, (Ver esquema 2).



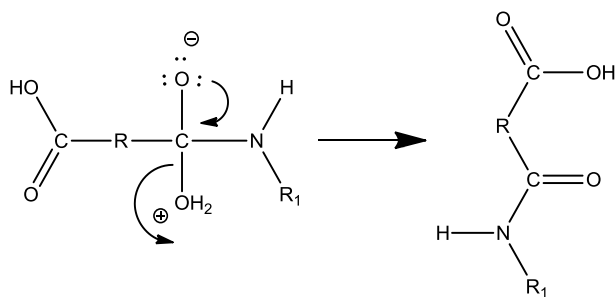
Esquema 2. Ataque nucleofílico al carbono carbonilo.

Seguido de un equilibrio acido-base que transforma el -OH en un buen grupo saliente.



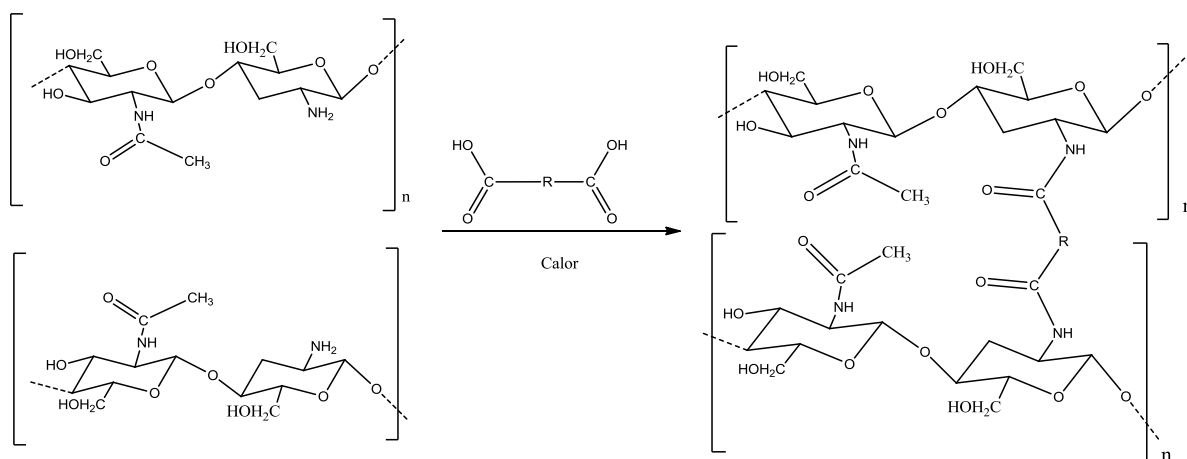
Esquema 3. Equilibrio acido-base.

Por ultimo este intermediario pierde una molécula de agua formándose el enlace amidico, entre el polímero y el agente entrecruzante.



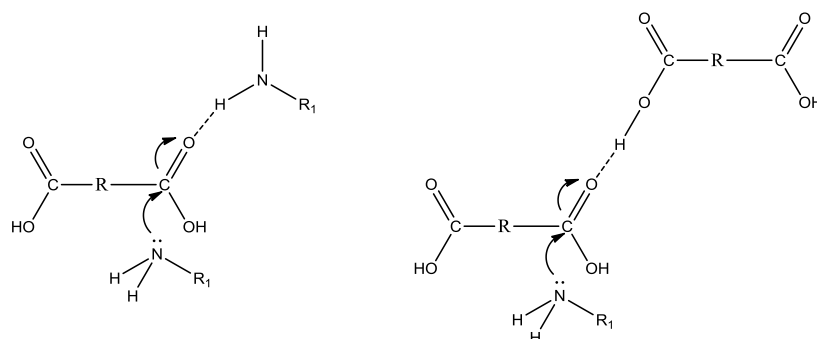
Esquema 4. Eliminación de una molécula de agua.

De manera similar sucede para la otra posición electrofílica del ácido dicarboxílico y otro grupo amino libre del quitosano formando así una red tridimensional entre el polímero y el agente entrecruzante, (Ver esquema 5).



Esquema 5. Formación del enlace amidico entre el polímero y el ácido dicarboxílico.

La formación del enlace amidico, en el esquema 1, puede verse favorecido por el desplazamiento hacia la derecha en el equilibrio debido a la perdida de agua por evaporación y por el exceso de uno de los dos reactivos (el agente entrecruzante), debido al principio de Le Chatelier, además el exceso de uno de los reactivos ayuda en la primera etapa de la reacción esquema 2, por la posibilidad de la formación de enlaces de hidrógenos con el oxígeno del grupo carbonilo del agente entrecruzante, reforzando la polarización del enlace, dejando así el carbono carbonilo más descubierto para el ataque nucleofílico de grupo amino del polímero (ver esquema 6)³⁹.

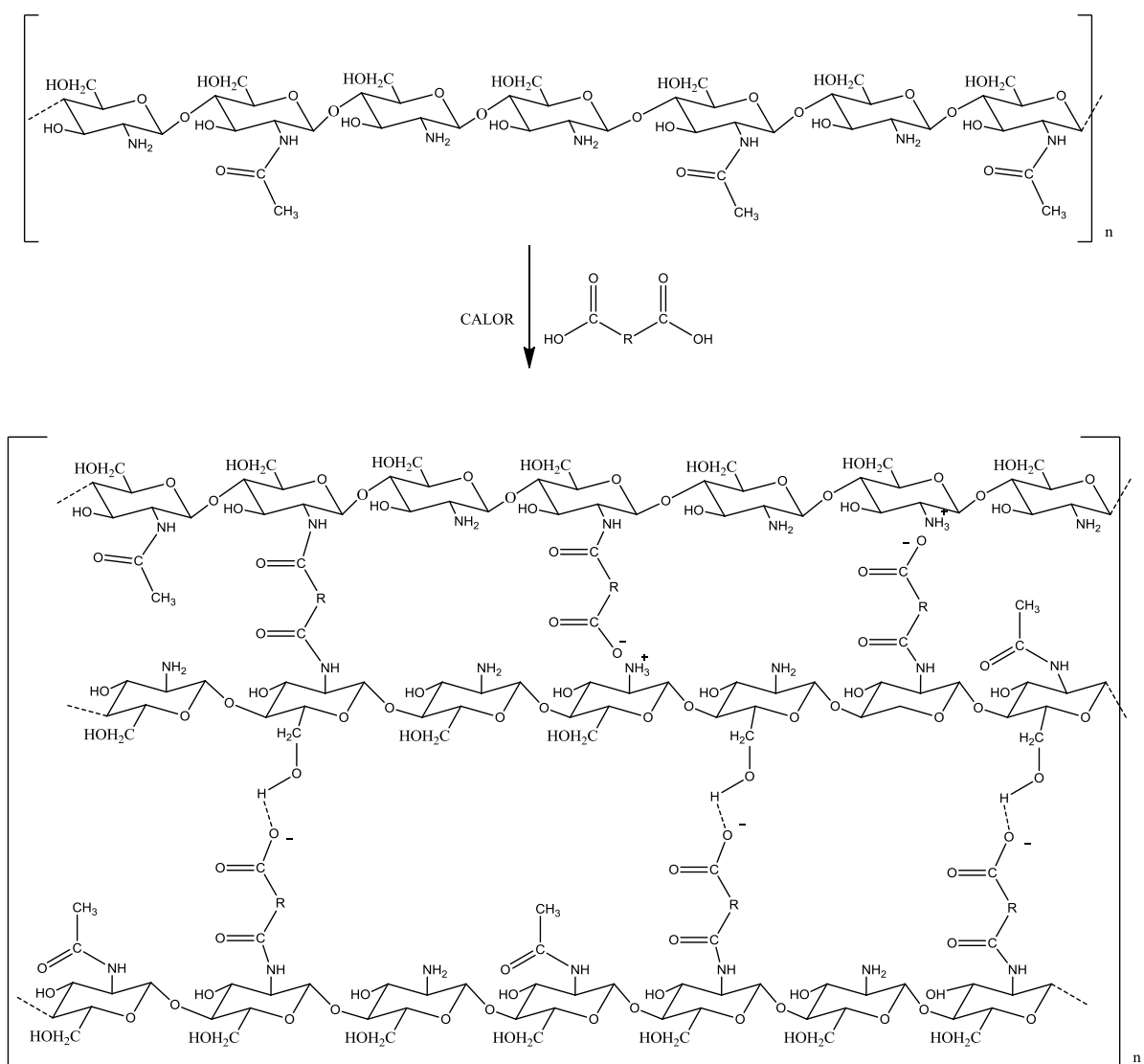


Esquema 6. Esquema electrofílica al ataque nucleofílico por el grupo amino.

Debido a que los métodos más comunes para la formación de enlaces amidicos involucra comúnmente cualquier conversión de los ácidos carboxílicos a un grupo funcional más reactivo como un cloruro de ácido, un anhídrido o un ester activo o a través de una activación del grupo carboxilo por algún reactivo acoplante como las carbodiimidas y adictivos, y en este trabajo la formación de los enlaces amidicos se realizó en forma directa por reacciones térmicas, es de esperarse que la red tridimensional del hidrogel este formada en menor cantidad por enlaces covalentes, en este caso enlaces amidicos entre el polímero y el agente entrecruzante y en una mayor cantidad por enlaces iónicos, debido a la atracción electrostática entre los grupos aminos protonados sin reaccionar en el polímero y los grupos carboxilo del agente entrecruzante cargado negativamente. Además de los enlaces ya mencionados formados por el grupo amino, los grupos hidroxilo reactivos presente a lo largo de la cadena del polímero, aunque en menor cantidad pueden reaccionar con el agente entrecruzante, formando enlaces iónicos y enlaces covalentes.

Las fuerzas de enlaces anteriormente mencionadas junto con las interacciones hidrófobas del quitosano y los puentes de hidrogeno⁴⁰ forman la red tridimensional del hidrogel. En el esquema 7 pagina 20, se presentan algunas de las fuerzas de enlaces presentes en el hidrogel⁴¹.

Por último es de gran importancia señalar, que los enlaces iónicos presentes en el hidrogel hacen que algunas propiedades como la conductividad iónica, la viscosidad y la estabilidad del hidrogel dependan en gran medida de su pH.



Esquema 7. Estructura general de hidrogel.

6.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES POR ESPECTROSCOPIA INFRARROJA CON TRANSFORMADA DE FOURIER (FT-IR)

En estado de xerogeles los hidrogeles se caracterizaron por espectroscopia FT-IR, con el fin de observar los cambios en la estructura del polímero entrecruzado, se tomó como sistema de comparación los espectros del quitosano comercial y quitosano en ácido acético el cual se dejó reaccionar en condiciones similares en cuanto a la temperatura, tiempo de reacción y velocidad de mezclado a las del hidrogel. Como se puede observar en los espectros infrarrojo con transformada de Fourier del quitosano entrecruzado con ácidos dicarboxílicos en la figura 3 se muestra que estos reaccionaron generalmente con el grupo amino presente en el quitosano formando el enlace amido correspondiente.

En los espectros del quitosano modificado, se pueden observar la banda de amida I alrededor de 1645 cm^{-1} correspondiente a la tensión del grupo carbonilo de las amidas alifática N-sustituida⁴², la banda alrededor de 1537 cm^{-1} correspondiente al grupo N—H de aminas secundaria o banda de amida II⁴³, y la banda de alrededor de 1315 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión C—N de amidas secundaria o banda de amida III. Las bandas superpuestas desde 3652 cm^{-1} hasta 2399 cm^{-1} corresponden a los O-H asociados y a los N—H de las aminas las cuales también se superponen con la vibración de tensión C—H que aparece alrededor de 2898 cm^{-1} . Alrededor de 1420 cm^{-1} se puede observar la banda correspondiente a la torsión $-\text{CH}_2-$, en 1070 Y en 1030 cm^{-1} aparece el estiramiento simétrico C—OH de los alcoholes primarios y secundarios respetivamente⁴⁴.

Los espectros de los xerogeles del quitosano entrecruzados con ácido adípico espectros c y d en la figura 3, muestran un aumento en la bandas de amida II, así como un aumento en la banda correspondiente a la vibración de torsión $-\text{CH}_2-$ en comparación con el espectro del quitosano comercial, esto es debido al aumento en el número de enlaces amida y el aumento en el numero grupos metilenos, resultante de la reacción de entrecruzamiento, además también se puede observar

una disminución en la intensidad de la banda alrededor de 3410 cm^{-1} debido a la disminución de los enlaces N—H de los grupos aminos del quitosano que son los principales reactivos en el polímero¹¹.

Se observó un mayor aumento en la intensidad de las bandas amidas II y III al variar la longitud de la cadena del agente entrecruzante, debido a que la variación de la reticulación fue mayor o más notable a medida que se aumentó la longitud del agente entrecruzante, (ver figura 4). Esto puede ser debido a que la reactividad de los grupos carboxilos en los ácidos dicarboxílicos aumenta a medida que aumenta la distancia entre ellos, ya que de esta forma disminuyen: el efecto electrónico causado por donación de electrones entre los grupos carboxílicos lo que hace que el grupo carbonilo sea ligeramente menos pobre en electrones y por lo tanto, menos electrofílico. El efecto estérico, debido al volumen del grupo carboxílico lo que hace que el grupo carbonilo que va a reaccionar este mas impedido al ataque nucleofílico del grupo amino del polímero³⁸.

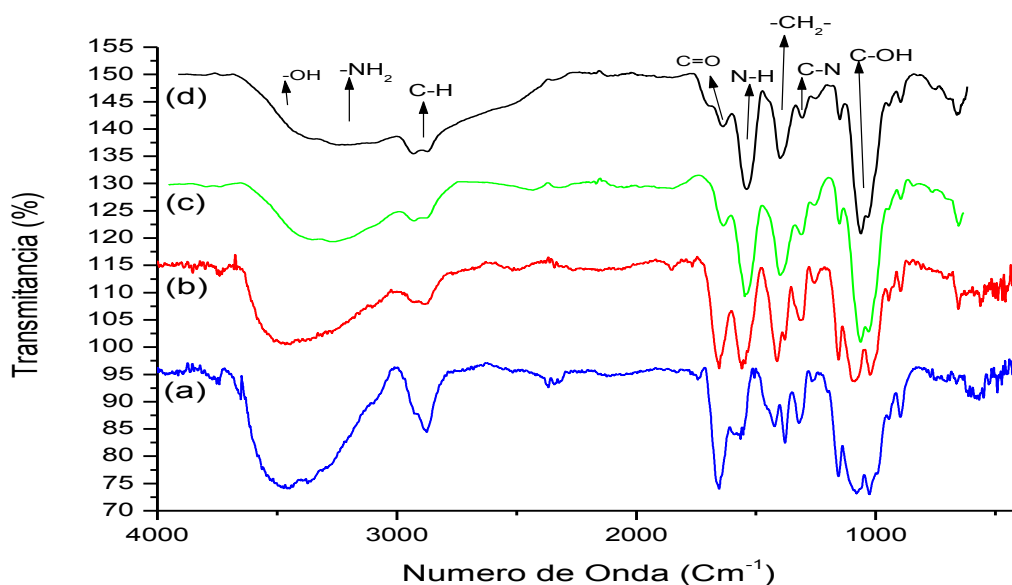


Figura 3. Espectro infrarrojo del quitosano comercial (a), y de los xerogeles de quitosano con ácido acético (b), del quitosano entrecruzado con ácido adípico al 20% (c) y al 50% (d).

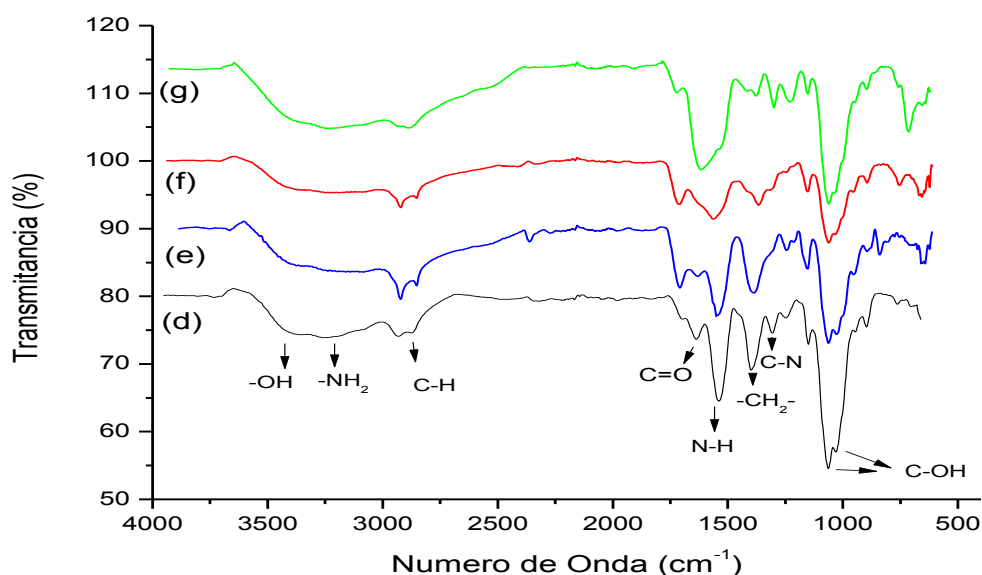


Figura 4. Espectro de los xerogeles de quitosano entrecruzados con ácido adípico (d), con ácido succínico (e), con ácido malónico (f) y con ácido oxálico (g).

6.5 AUMENTO DEL PH DE LOS HIDROGELES DE QUITOSANO

Los hidrogeles de quitosano obtenidos presentaron valores de pH ácido debido a la presencia de ácidos dicarboxílicos sin reaccionar y al ácido acético en la solución. Estos valores bajo de pH en los hidrogeles alrededor 3.06 no son deseables en diagnóstico clínico como ecografía y usos terapéuticos ya que su uso prolongado puede generar irritaciones y deshidratación de la piel, por lo que fue necesario aumentar el pH de los hidrogeles a valores que estuvieran más acorde con los geles comerciales usados para este fin.

En el presente trabajo se usó como agente neutralizante el NH_4OH , ya que en los ensayos realizados con NaOH , los geles colapsaron a pH bajos alrededor de 5,8 formando pequeños aglomerados tipo hidrogel hidratado. Esto puede ser debido a la facilidad con la cual el hidróxido reconvierte a las sales de aminas en aminas libres,⁴⁵ por lo que a medida que aumentó la concertación de estos iones en el hidrogel, los enlaces iónicos responsables en gran medida del entrecruzamiento del

polímero fueron disminuyendo y por tanto los grupos aminos libres y sin protonar a este pH precipitaron en la solución, provocando el colapso del hidrogel, ya que por lo general la neutralización de soluciones acuosas de quitosano conducen sistemáticamente a la formación de un precipitado tipo gel hidratado ⁴⁰. Debido a que los hidrogeles son sensibles al cambio de pH en la disolución, usualmente tienen grupos ionizables en nuestro caso grupos aminos y grupos carboxilos. Cuando estos se ionizan se genera una presión osmótica de hinchamiento dentro del hidrogel. Pero cuando estos grupos se convierten en su forma no iónica por el aumento del pH, en caso del grupo amino, la presión osmótica desaparece y el hidrogel se colapsa¹⁷.

Mientras que con hidróxido de amonio los hidrogeles se llevaron a valores de pH alrededor de 6,4 sin que estos favorecieran la separación de fases al menos en períodos menores a un mes. Debido a que los grupos amonios en el polímero son más estables que el ion amonio no sustituidos ya que el grupo alquilo liberador de electrones tiende a dispersar la carga positiva del ion, estabilizándose de manera imposibles para ion amonio no sustituido⁴⁵. De esta forma los grupos aminos protonado en el polímero se mantuvieron ionizados a estos pH y el hidrogel no precipito hasta llegar a un pH alrededor de 6,7 para hidrogeles de quitosano al 80%.

Con el fin de obtener el pH óptimo para cada hidrogel dependiendo del agente entrecruzante, los hidrogeles se llevaron a dos puntos diferentes de pH, tomando como referencia, los cambios en el color del hidrogel. El primer punto se tomó en el valor de pH en donde el gel pasa de ser amarillo cristalino a un amarillo menos intenso, alrededor de 6,4 y en el segundo punto el hidrogel de color amarillo pasaba a blanco-cristalino alrededor de 6,7. Los hidrogeles en el segundo punto de pH después de un mes comenzaron a perder agua y a volverse blancos y en 5 días más comenzaron a endurecerse y a formar aglomerados. Por lo que se tomó como pH máximo para los hidrogeles el primer valor de pH, es este punto los hidrogeles fueron estables, y no mostraron pérdida de agua con el tiempo.

Para el hidrogel de ácido oxálico no se pudo aumentar el pH, debido a que la reticulación del polímero con este agente entrecruzante por enlaces covalentes fue muy poca como se muestra en la figura 2. El hidrogel de quitosano modificado con ácido oxálico, fue un hidrogel físico, entrecruzado principalmente por enlaces iónicos, por lo que a medida que se aumentó el pH la densidad de entrecruzamiento disminuyó y el hidrogel precipitó, por las razones anteriormente mencionadas.

6.6 VARIACIÓN DE LA CONDUCTIVIDAD IÓNICA DE LOS HIDROGELES CON LA VARIACIÓN DE LA LONGITUD DE LA CADENA CARBONADA Y LA CONCENTRACIÓN DEL AGENTE ENTRECruzANTE

La conductividad iónica de los hidrogeles de quitosano aumentó a medida que la longitud de la cadena del agente entrecruzante se hizo más corta y a medida que se aumentó la concentración del agente entrecruzante.

Esto puede ser debido a que la conductividad de los hidrogeles de quitosano entrecruzado con ácidos dicarboxílicos depende en gran parte de las interacciones ácido-base que estos forman con los electrolitos del polímero ⁴⁶. Además la conductividad aumentó a medida que aumenta el número de grupos aminos protonados en el polímero. Por lo que podría esperarse que a medida que se aumentara la concentración del agente entrecruzante estas interacciones ácido-base aumenten y también aumente el número de grupos aminos protonados y aumentándose así la cantidad de iones H^+ libres para la conducción de protones y por tanto la conductividad iónica en el sistema⁴². En la figura 5 se muestra como varía la conductividad de los hidrogeles de ácido adípico a medida que se aumenta la concentración molar del agente entrecruzante en el hidrogel.

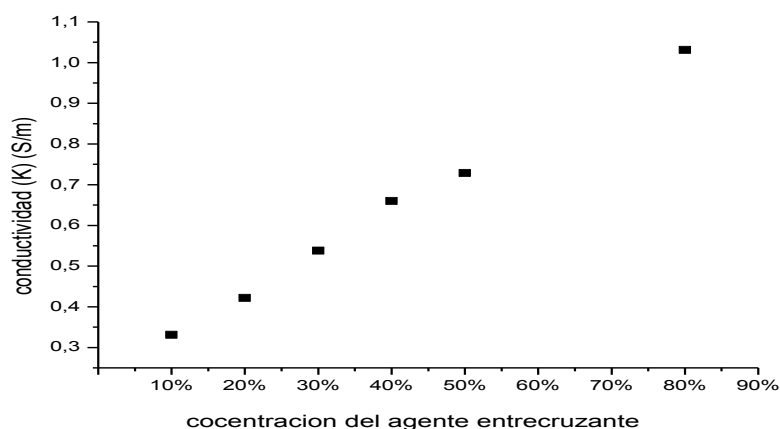


Figura 5. Variación de la conductividad iónica en los hidrogeles con la variación de la concentración del agente entrecruzante (ácido adípico).

Como se mencionó en la sección 6.2. a medida que la longitud de la cadena del agente entrecruzante se hace más corta, el grado de entrecruzamiento por enlaces covalentes disminuye y de esta manera aumenta el entrecruzamiento por enlaces iónicos, por ende las interacciones ácido base, el número de grupos aminos protonados en el polímero y la conductividad del hidrogel ¹³. La Tabla 1 muestra este efecto en los valores de la conductividad iónica.

Tabla 1. Variación de la conductividad iónica del hidrogel con la longitud de la cadena del agente entrecruzante.

Hidrogeles	pH	Conductividad (κ) (S/m)
Ácido malónico 40%	6,41	0,911
Ácido malónico 80%	6,41	2,123
Acido succínico 40%	6,47	0,825
Ácido succínico 80%	6,39	1,243
Ácido adípico 40%	6,40	0,671
Ácido adípico 80%	6,42	1,031

6.7 VARIACIÓN DE LA VISCOSIDAD DE LOS HIDROGELES CON LA VARIACIÓN DE LA LONGITUD DE LA CADENA CARBONADA Y LA CONCENTRACIÓN DEL AGENTE ENTRECRUZANTE

El análisis de viscosidad se realizó por ensayo y error, utilizando el viscosímetro Brookfield, buscando que las medidas de viscosidad estuvieran dentro del rango de 10-100% de torque, debido a que dentro de este rango la exactitud del instrumento es aceptable, para ello se varió la combinación de aguja, velocidad y volumen de la muestra utilizada. Pero se optó por velocidades de rotación bajas, ya que cuando entre dos partículas en movimiento existe gradiente de velocidad, se desarrollan fuerzas de fricción que actúan tangencialmente a las mismas. Las fuerzas de fricción tratan de introducir rotación entre las partículas en movimiento, pero simultáneamente la viscosidad trata de impedir la rotación. Cuando el gradiente de velocidad es bajo, la fuerza de inercia es mayor que la de fricción, las partículas se desplazan pero no rotan, o lo hacen pero con muy poca energía, el resultado final es un movimiento en el cual las partículas siguen trayectorias definidas, y todas las partículas que pasan por un punto en el campo del flujo siguen la misma trayectoria.

Este tipo de flujo se denomina “**laminar**”, queriendo significar con ello que las partículas se desplazan en forma de capas o láminas. Pero a velocidades de rotación altas se incrementa la fricción entre partículas vecinas al fluido, y estas adquieren una energía de rotación apreciable, la viscosidad pierde su efecto, y debido a la rotación las partículas cambian de trayectoria. Al pasar de unas trayectorias a otras, las partículas chocan entre sí y cambian de rumbo en forma errática. Éste tipo de flujo se denomina “turbulento”, en el cual el movimiento de las partículas del fluidos se convierte en aleatorio y el flujo no puede ser analizado con modelos matemáticos estándar. Por lo que esta turbulencia hace que la lectura del viscosímetro sea falsa⁴⁷.

El estudio de la viscosidad se inició con la caracterización reológica de los hidrogele, los resultados mostraron que el hidrogel es del tipo de fluidos pseudoplásticos, ya que su viscosidad no cambia como una función del tiempo,

cuando se mide a una velocidad de cizallamiento específico, pero muestran una disminución de la viscosidad con un aumento de la velocidad de cizallamiento⁴⁸, (ver figura 6).

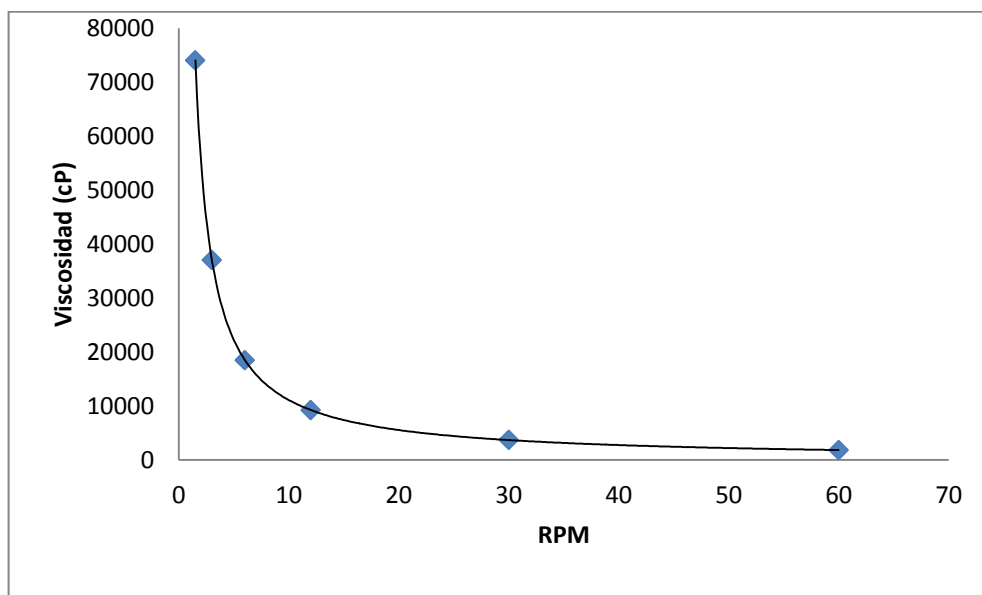


Figura 6. Variación de la viscosidad de los hidrogeles con la variación de la velocidad del cizallamiento.

Debido a que las viscosidades de los hidrogeles de ácido malónico y succínico eran muy diferentes, la determinación de la viscosidad se realizó utilizando dos agujas y se tomó como sistema de referencia el gel comercial marca Acuagel. La viscosidad de los hidrogeles aumentó a medida que la longitud de la cadena del agente entrecruzante se hizo más larga, pero más o menos se mantuvo constante con la variación de la concentración del agente entrecruzante.

Tabla 2. Variación de la viscosidad con la variación de la longitud de la cadena carbonada del agente entrecruzante.

Hidrogeles	Torque (%)	Número Aguja	Viscosidad (μ)x 10 ³ (cP)
Ácido malónico 80%	50,3	63	40,24
Ácido succínico 80%	59,4	63	47,52
Acuagel	92,6	63	74,06
Acuagel	44,5	64	178,0
Ácido adípico 80%	77,8	64	311,0
Ácido adípico 50%	86,2	64	345,0
Ácido adípico 20%	90,2	64	361,0

Este comportamiento de la viscosidad en los hidrogeles, es debido a que si se mantiene la concentración del polímero constante, ésta aumenta a medida que aumenta la densidad de entrecruzamiento en el hidrogel y como se observó en los espectros figura 3 y 4, la variación de la densidad de entrecruzamiento fue mayor a medida que se varió la longitud de la cadena del agente entrecruzante. Por tal motivo los hidrogeles de ácido adípico tienen una mayor viscosidad debido a que con este agente entrecruzante se logró una mayor reticulación del polímero (ver tabla 2).

Variando la concentración del polímero en los hidrogeles estos se pudieron llevar a una viscosidad similar a la viscosidad del hidrogel comercial tomado como referencia, lo que muestra que la viscosidad en los hidrogeles depende en mayor medida de la concentración del polímero en el sistema.

6.8 VARIACIÓN DE LA ESTABILIDAD DEL HIDROGEL CON LA VARIACIÓN DE LA LONGITUD DE LA CADENA CARBONADA Y LA CONCENTRACIÓN DEL AGENTE ENTRECruzANTE

La estabilidad de los hidrogeles aumentó con la longitud de la cadena del agente entrecruzante y con la concentración del mismo a valores de pH similares, (alrededor de 6,40), puede ser debido a que la estabilidad aumenta a medida que aumenta la densidad de entrecruzamiento por enlaces covalentes en los hidrogeles y disminuye a medida que aumenta la densidad de entrecruzamientos por enlaces iónicos, los cuales se debilitan en medio acuoso. Se podría esperar que la estructura tridimensional de los hidrogeles colapsara por la pérdida de entrecruzamiento por disociación espontanea de los enlaces iónicos con el tiempo, convirtiendo a los grupos aminos protonados a grupos aminos libre insolubles a este pH. Esto se evidenció debido a que los hidrogeles después del tiempo de duración, (ver tabla 3), mostraron una disminución de la viscosidad hasta llegar a convertirse en soluciones parecidas a jaleas con pequeños aglomerados tipos gel hidratos como precipitado, así como un aumento del pH y una disminución de la conductividad debido a la perdida de interacción acido-base y a la perdida de grupos aminos protonados.

Tabla 3. Variación de la estabilidad de los hidrogeles con la variación de la longitud de la cadena carbonada del agente entrecruzante.

Hidrogel	pH	Duración (meses)
Ácido malónico 40%	6,41	1, 4
Ácido succínico 40%	6,47	1,4
Ácido adípico 40%	6,40	2,0
Ácido malónico 80%	6,41	2,5
Ácido succínico 80%	6,39	3,0
Ácido adípico 80%	6,42	3,5

Como se mencionó anteriormente la estabilidad de los hidrogeles dependen en gran parte del pH, y la densidad de entrecruzamientos por enlaces covalentes. Por lo que se podría esperar que la estabilidad de los hidrogeles, aumente si se aumenta la densidad de entrecruzamiento por enlaces covalentes o en su efecto también esta estabilidad podría aumentar con la disminución del pH. La comparación de estos valores no es fácil ya que los trabajos relacionados son de geles de quitosano entrecruzado con glutaraldehído y el pH de los geles es menores 5,5. Se muestra por tanto un resultado favorable en la fabricación de materiales el uso de diácidos que permiten obtener valores de pH más cercanos a 7 con propiedades similares a los geles comerciales y una mayor estabilidad química a las reportadas previamente donde después de un mes se observaba la separación de las fases.

7 CONCLUSIONES

- Los espectros infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR) de los hidrogeles, mostraron que la densidad de entrecruzamiento por enlaces covalentes de los hidrogeles, aumentó con la longitud de la cadena carbonada del agente entrecruzante, debido a que a medida que aumenta la longitud de la cadena carbonada de estos, disminuyen los efectos electrónicos y estéricos que se producen entre sí los grupos carboxílicos pertenecen a un ácido dicarboxílico ya que estos efectos causan una pérdida de electrofilicidad del carbono carbonilo así como un impedimento estérico para el ataque nucleofílico del grupo amino del polímero al carbono carbonilo del agente entrecruzante, disminuyendo la probabilidad del entrecruzamiento por enlaces covalentes.
- Los hidrogeles preparados fueron sensibles al pH debido a la presencia de grupos aminos y carboxilos en la estructura tridimensional del hidrogel, por lo que a medida que se aumentó el pH alrededor de 6,7 los hidrogeles colapsaron y precipitaron, debido a la conversión de los grupos aminos protonado a grupos aminos libres los cuales son insolubles a estos pH pero destacando que fue posible obtener hidrogeles de quitosano con valores de pH superiores a 5,5.
- La conductividad iónica de los hidrogeles aumentó con la disminución de la longitud de la cadena carbonada y con el aumento de la concentración del agente entrecruzante debido que a medida que disminuye la longitud de la cadena carbonada y la concentración de éstos, aumenta el entrecruzamiento por enlaces iónicos, el número de grupos aminos protonado, las interacciones ácido base entre el polímero y el agente entrecruzante y por ende la conductividad iónica del hidrogel.
- La estabilidad de los hidrogeles conductores de quitosano fue favorecida con el aumento del grado de entrecruzamiento del quitosano y con el aumento de la longitud de la cadena del agente entrecruzante siendo este resultado relevante, más aun cuando se consideran las geles de ácido adipico cuya estabilidad fue de 3,5 meses, un valor razonable si se consideran sus potenciales aplicaciones comerciales.

8 REFERENCIAS

- (1) Rica, C. Síntesis Y Caracterización de Hidrogeles de Quitosano Obtenido A Partir Del Camarón Langostino (*Pleuroncodes Planipes*) Con Potenciales Aplicaciones Biomedicas. **2007**, 8, 241–267.
- (2) Romero, E. *Obtención de Hidrogeles de Quitosano a Partir Del Micelio de Aspergillus Níger Y Su Estudio En La Liberación Controlada de Cefalexina*; Santiago de Cali, 2011; pp. 2–53.
- (3) Parada, L. G.; Miranda, R.; Salvador, S. Caracterización de Quitosano Por Viscosimetría Capilar Y Valoración Potenciométrica. **2004**, 5, 1–16.
- (4) Ravi Kumar, M. N. . A Review of Chitin and Chitosan Applications. *Reactive and Functional Polymers* **2000**, 46, 1–27.
- (5) Barra, A.; Romero, A.; Beltramino, J. Obtención de Quitosano, 2012, 1–10.
- (6) Contri, R. V; Soares, R. M. D.; Pohlmann, A. R.; Guterres, S. S. Structural Analysis of Chitosan Hydrogels Containing Polymeric Nanocapsules. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications* **2014**, 42, 234–242.
- (7) Dash, M.; Chiellini, F.; Ottenbrite, R. M.; Chiellini, E. Chitosan—A Versatile Semi-Synthetic Polymer in Biomedical Applications. *Progress in Polymer Science* **2011**, 36, 981–1014.
- (8) Croisier, F.; Jérôme, C. Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Engineering. *European Polymer Journal* **2013**, 49, 780–792.
- (9) Rodr, N.; Negr, A. V.; Alarc, H. Preparación de Partículas de Quitosano Reticuladas Con Tripolifosfato Y Modificadas Con Polietilenglicol. **2010**, 76, 336–354.
- (10) Beltran, J. Extracción Y Caracterización de Quitosano Del Camarón Tití Y Su Aplicación En La Liberación Controlada de Un Farmaco., Universidad del Valle, 2010, pp. 1–65.
- (11) Covalentemente, E.; Genipina, C. O. N. Caracterización de Hidrogeles de Quitosano Entrecruzados Covalentemente Con Genipina. **2008**, 9, 326–330.
- (12) Hinojosa, N. Obtención Y Caracterización de Materiales Híbridos a Base de Quitosano-SiO₂., Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 2008, pp. 22–85.

- (13) Li, Q.; Song, B.; Yang, Z.; Fan, H. Electrolytic Conductivity Behaviors and Solution Conformations of Chitosan in Different Acid Solutions. *Carbohydrate Polymers* **2006**, 63, 272–282.
- (14) Hamidi, M.; Azadi, A.; Rafiei, P. Hydrogel Nanoparticles in Drug Delivery. *Advanced drug delivery reviews* **2008**, 60, 1638–1649.
- (15) Arredondo, A.; Londoño, M. Hidrogeles. Potenciales Biomateriales Para La Liberación Controlada de Medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica* **2009**.
- (16) Ahmed, E. M. Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications. *Journal of Advanced Research* **2013**.
- (17) Sáez, V.; Hernáez, E.; Sanz, L. Liberación Controlada de Fármacos. Hidrogeles. *Revista Iberoamericana de polimeros* **2003**, 4 (1), 21–91.
- (18) Ogata, T.; Nagayoshi, K.; Nagasako, T.; Kurihara, S.; Nonaka, T. Synthesis of Hydrogel Beads Having Phosphinic Acid Groups and Its Adsorption Ability for Lanthanide Ions. *Reactive and Functional Polymers* **2006**, 66, 625–633.
- (19) Qu, B.; Chen, C.; Qian, L.; Xiao, H.; He, B. Facile Preparation of Conductive Composite Hydrogels Based on Sodium Alginate and Graphite. *Materials Letters* **2014**, 137, 106–109.
- (20) Richter, A.; Bund, A.; Keller, M.; Arndt, K.-F. Characterization of a Microgravimetric Sensor Based on pH Sensitive Hydrogels. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2004**, 99, 579–585.
- (21) Ozturk, V.; Okay, O. Temperature Sensitive Poly (N - T -Butylacrylamide- Co -Acrylamide) Hydrogels : Synthesis and Swelling Behavior. **2002**, 43, 5017–5026.
- (22) Katime, I. Hidrogeles Inteligentes, Universidad del País Vasco, pp. 1–42.
- (23) Gerlach, G.; Guenther, M.; Sorber, J.; Suchanek, G.; Arndt, K.-F.; Richter, A. Chemical and pH Sensors Based on the Swelling Behavior of Hydrogels. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2005**, 111-112, 555–561.
- (24) Zhao, W.; Glavas, L.; Odellius, K.; Edlund, U.; Albertsson, A.-C. A Robust Pathway to Electrically Conductive Hemicellulose Hydrogels with High and Controllable Swelling Behavior. *Polymer* **2014**, 55, 2967–2976.
- (25) Valderruten, N. E.; Valverde, J. D.; Zuluaga, F.; Ruiz-Durántez, E. Synthesis and Characterization of Chitosan Hydrogels Cross-Linked with Dicarboxylic Acids. *Reactive and Functional Polymers* **2014**, 84, 21–28.

- (26) Gómez-Estaca, J.; Gómez-Guillén, M. C.; Fernández-Martín, F.; Montero, P. Effects of Gelatin Origin, Bovine-Hide and Tuna-Skin, on the Properties of Compound Gelatin–chitosan Films. *Food Hydrocolloids* **2011**, 25, 1461–1469.
- (27) Con, Q. N.; Un, C.; Porras, G.; Calvo, M.; Esquivel, M.; Sibaja, M.; Madrigal-carballo, S. BIOPLAGUICIDA CONTRA AGENTES PATÓGENOS EN EL CAMPO Polimérica , Que Han Hecho Al Quitosano Uno de Los Materiales Más Versátiles Que Se Estudian. **2009**, 10, 197–206.
- (28) Bodnar, M.; Hartmann, J. F.; Borbely, J. Preparation and Characterization of Chitosan-Based Nanoparticles. *Biomacromolecules* **2005**, 6, 2521–2527.
- (29) Adrián, C. Obtención de Películas de Quitosano a Partir de La Quitina Proveniente de Desechos de La Industria Cangrejera, Universidad del Zulia, 2013, pp. 1–92.
- (30) Fernandez-Saiz, P.; Lagaron, J. M.; Hernandez-Muñoz, P.; Ocio, M. J. Characterization of Antimicrobial Properties on the Growth of *S. Aureus* of Novel Renewable Blends of Gliadins and Chitosan of Interest in Food Packaging and Coating Applications. *International journal of food microbiology* **2008**, 124, 13–20.
- (31) Garcia, M.; Pinotti, a; Martino, M.; Zaritzky, N. Characterization of Composite Hydrocolloid Films. *Carbohydrate Polymers* **2004**, 56, 339–345.
- (32) Cui, L.; Jia, J.; Guo, Y.; Liu, Y.; Zhu, P. Preparation and Characterization of IPN Hydrogels Composed of Chitosan and Gelatin Cross-Linked by Genipin. *Carbohydrate Polymers* **2014**, 99, 31–38.
- (33) Bigi, a; Cojazzi, G.; Panzavolta, S.; Roveri, N.; Rubini, K. Stabilization of Gelatin Films by Crosslinking with Genipin. *Biomaterials* **2002**, 23, 4827–4832.
- (34) Chen, S.-C.; Wu, Y.-C.; Mi, F.-L.; Lin, Y.-H.; Yu, L.-C.; Sung, H.-W. A Novel pH-Sensitive Hydrogel Composed of N,O-Carboxymethyl Chitosan and Alginate Cross-Linked by Genipin for Protein Drug Delivery. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* **2004**, 96, 285–300.
- (35) Ma, J.; Sahai, Y. Chitosan Biopolymer for Fuel Cell Applications. *Carbohydrate polymers* **2013**, 92, 955–975.
- (36) Gómez-Mascaraque, L. G.; Méndez, J. A.; Fernández-Gutiérrez, M.; Vázquez, B.; San Román, J. Oxidized Dextrins as Alternative Crosslinking Agents for Polysaccharides: Application to Hydrogels of Agarose-Chitosan. *Acta biomaterialia* **2013**.

- (37) Trujillo Cardona, V.; Padilla, Quintero, B. C. *Preparación Y Caracterización Fisicoquímica Y Estructural de Un Gel Conductor a Base de Quitosano*; universidad del valle, escuela de ingeniería química: Santiago de Cali, 2012; pp. 1–54.
- (38) Wade, L. *Química Orgánica*; 5ª ED.; Pearson Educación: España, 2004; pp. 799, 928–929.
- (39) Perreux, L.; Loupy, A.; Volatron, F. Solvent-Free Preparation of Amides from Acids and Primary Amines under Microwave Irradiation. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2155–2162.
- (40) Chenite, a; Chaput, C.; Wang, D.; Combes, C.; Buschmann, M. .; Hoemann, C. .; Leroux, J. .; Atkinson, B. .; Binette, F.; Selmani, a. Novel Injectable Neutral Solutions of Chitosan Form Biodegradable Gels in Situ. *Biomaterials* **2000**, *21*, 2155–2161.
- (41) Berger, J.; Reist, M.; Mayer, J. M.; Felt, O.; Peppas, N. a.; Gurny, R. Structure and Interactions in Covalently and Ionically Crosslinked Chitosan Hydrogels for Biomedical Applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2004**, *57*, 19–34.
- (42) Fadzallah, I. a.; Majid, S. R.; Careem, M. a.; Arof, a. K. A Study on Ionic Interactions in Chitosan–oxalic Acid Polymer Electrolyte Membranes. *Journal of Membrane Science* **2014**, *463*, 65–72.
- (43) Zhao, L.; Zhu, L.; Liu, F.; Liu, C.; Shan-Dan; Wang, Q.; Zhang, C.; Li, J.; Liu, J.; Qu, X.; et al. pH Triggered Injectable Amphiphilic Hydrogel Containing Doxorubicin and Paclitaxel. *International journal of pharmaceutics* **2011**, *410*, 83–91.
- (44) Balanta, D.; Grande, C. D.; Zuluaga, F. APLICACIONES COMO MATERIAL BIOADSORBENTE EN EL TRATAMIENTO DE AGUAS. **2010**, *11*, 297–316.
- (45) Morrison, R.; Boy, R. *Química Orgánica*; 5ª ED.; Addison Wesley Iberoamericana: Mexico, 1990; pp. 918, 939–941.
- (46) Missan, H. P. S.; Chu, P. P.; Sekhon, S. S. Ion Conduction Mechanism in Non-Aqueous Polymer Electrolytes Based on Oxalic Acid: Effect of Plasticizer and Polymer. *Journal of Power Sources* **2006**, *158*, 1472–1479.
- (47) Laboratories Broofield Engineering. *BROOKFIELD Digital Viscometer Modelo DV-Prime*; Estados Unidos; Vol. 8139, pp. 1–53.
- (48) Laboratories Broofield Engineering. *More Slutions to Sticky Problems*; Estados Unidos; pp. 1–35.

