

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

**“ESTUDIO DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE AMOXICILINA,
BASADO EN SISTEMAS DE REDES SEMI-
INTERPENETRADAS FORMADAS POR
POLIACRILAMIDA/ALMIDÓN”**

TESIS PROFESIONAL PRÁCTICA

Que para obtener el Título de:

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

Presenta:

ANA VALERIA TORRES FIGUEROA

Hermosillo, Sonora.

Agosto de 2018

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

APROBACIÓN

Los miembros del jurado designado para revisar la Tesis Profesional de **Ana Valeria Torres Figueroa** la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de **Químico Biólogo Clínico**.

Dra. Cinthia Jhovanna Pérez Martínez

Presidente

Dr. Enrique Bolado Martínez

Secretario

Dra. Teresa del Castillo Castro

Vocal

Dra. María Alba Guadalupe Corella Madueño

Suplente

DEDICATORIA

A mi madre por ser la motivación de este logro.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Cinthia Jhovanna, primero que nada, gracias por aceptarme para realizar este proyecto bajo su dirección. Su apoyo en la realización de esta tesis fue fundamental para ayudarme a culminar esta meta. Le agradezco por el tiempo que me dedico en transmitirme su conocimiento, por su disposición en todo momento, por la paciencia. La admiro tanto profesional como personalmente, agradezco su amistad y la confianza brindada.

Al Dr. Enrique Bolado, por su importante colaboración, por haber facilitado los medios necesarios para la realización y enriquecimiento de esta tesis, pero sobre todo por su paciencia y disponibilidad durante el desarrollo del proyecto.

A la Dra. Teresa del Castillo y Dra. Guadalupe Corella, por su valiosa colaboración y apoyo brindado en la realización y revisión de esta tesis.

A la Dra. Dora Rodríguez, por la facilitación de equipos fundamentales para el desarrollo del proyecto.

A la Dra. Maritza Álvarez, por su apoyo y disposición para poder hacer uso del cepario.

Al Dr. Ramón Moreno, por su disponibilidad y asesoría para hacer uso del espectrofotómetro.

CONTENIDO

	Página
LISTA DE TABLAS _____	7
LISTA DE FIGURAS _____	8
RESUMEN _____	10
INTRODUCCIÓN _____	11
OBJETIVOS _____	13
Objetivo General _____	13
Objetivos Específicos _____	13
ANTECEDENTES _____	14
Polímeros _____	14
Poliacrilamida _____	16
Almidón _____	20
Hidrogeles a Base de Materiales Poliméricos _____	22
Generalidades de Hidrogeles _____	22
Síntesis de Hidrogeles _____	23
Hidrogeles de Redes Interpenetradas (IPNs) _____	25
Clasificación de Hidrogeles _____	25
Capacidad de Hinchamiento _____	27
Factores que afectan el hinchamiento _____	28
Hidrogeles Sensibles al Medio _____	28
Hidrogeles sensibles a pH _____	29
Hidrogeles sensibles a la temperatura _____	30
Hidrogeles sensibles a otros factores _____	31
Aplicaciones de los Hidrogeles _____	32
Sistemas de Liberación Controlada de Medicamentos _____	34
Amoxicilina _____	37
Administración _____	38
Mecanismo de Acción _____	39
Absorción _____	40
Distribución _____	40
Metabolismo _____	41
Excreción _____	41

Efectos Secundarios_____	41
MATERIALES Y MÉTODOS_____	42
Síntesis de Redes Semi-interpenetradas de Poliacrilamida/Almidón_____	42
Evaluación del Grado de Hinchamiento de las Redes_____	44
Incorporación de Amoxicilina en la Matriz del Hidrogel Polimérico_____	44
Cinética de Liberación <i>in vitro</i> de Amoxicilina_____	44
Efecto de la Temperatura Sobre la Cinética de Liberación <i>in vitro</i> de Amoxicilina_____	45
Efecto del pH Sobre la Cinética de Liberación <i>in vitro</i> de Amoxicilina_____	45
Evaluación de los Sistemas Poliméricos Cargados con Amoxicilina Sobre la Inhibición de Crecimiento Bacteriano_____	45
RESULTADOS Y DISCUSIÓN_____	47
Redes Semi-interpenetradas Poliacrilamida/Almidón_____	47
Grado de Hinchamiento de las Redes_____	49
Incorporación de Amoxicilina en la Matriz del Hidrogel Polimérico_____	51
Cinética de Liberación <i>in vitro</i> de Amoxicilina_____	51
Efecto de la Temperatura Sobre la Cinética de Liberación <i>in vitro</i> de Amoxicilina_____	53
Efecto del pH Sobre la Cinética de Liberación <i>in vitro</i> de Amoxicilina_____	55
Evaluación de los Sistemas Poliméricos Cargados con Amoxicilina Sobre la Inhibición de Crecimiento Bacteriano_____	57
CONCLUSIONES_____	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS_____	63
ANEXOS_____	69

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Clasificación de hidrogeles con base en diferentes parámetros._____	27
2.	Estímulos externos que influyen en el hinchamiento de hidrogeles sensibles._____	29
3.	Volúmenes empleados en la preparación de los hidrogeles compuestos PAAm/Alm._____	43
4.	Liberación de amoxicilina a diferentes temperaturas desde hidrogeles PAAm/Alm de composición 50/50._____	57
5.	Promedio de los diámetros de las zonas de inhibición desde hidrogeles cargados con fármaco y discos comerciales contra las cepas empleadas.	61

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Estructuras de los polímeros._____	15
2. Estructura molecular del monómero acrilamida._____	16
3. Polimerización de acrilamida mediante formación de radicales libres._____	17
4. Formación de geles de poliacrilamida._____	19
5. Estructura molecular del almidón._____	21
6. Tipos de enlaces que pueden generar el entrecruzamiento de una red polimérica._____	23
7. Esquema del proceso de difusión del fármaco mediante el hinchamiento del hidrogel._____	34
8. Representación esquemática entre la administración de fármacos por métodos tradicionales contra un sistema de liberación controlada._____	36
9. Estructura molecular del fármaco amoxicilina._____	38
10. Esquema de la pared celular bacteriana, a) bacteria Gram-positiva, b) bacteria Gram-negativa._____	39
11. Esquema del mecanismo de acción mediado por β -lactamasas sobre el fármaco amoxicilina_____	40
12. Representación esquemática de la síntesis de hidrogeles compuestos por PAAm/Alm._____	43
13. Representación esquemática de la posición de los discos en el agar. (A) hidrogel sin fármaco, (B) hidrogel con 600 μ g/ml amoxicilina, (C) hidrogel con 1200 μ g/ml amoxicilina._____	46
14. Propuesta del mecanismo de formación de las redes semi-IPN de PAAm/Alm._____	47
15. Imágenes de los hidrogeles compuestos PAAm/Alm, a) Hidrogeles en proceso de hinchamiento, b) Hidrogel 100/0 PAAm/Alm, c) Hidrogel 50/50 PAAm/Alm._____	48
16. Grado de hinchamiento de hidrogeles compuestos de PAAm/Alm._____	50
17. Proyección de Haworth de glucosa anhidra (α -D(+)-glucopiranos)._____	50
18. Incorporación de la solución de amoxicilina en hidrogel de composición 50/50 PAAm/Alm._____	51

19.	Cinética de liberación de amoxicilina desde hidrogeles de PAAm/Alm con composición 50/50 y 60/40 respectivamente, frente a solución buffer pH3, a 25°C. _____	53
20.	Cinética de liberación de amoxicilina desde hidrogeles de composición 50/50 PAAm/Alm, en solución buffer pH3 a 25°C y 37°C. _____	54
21.	Comparación de la cinética de liberación de amoxicilina desde hidrogeles de composición 50/50 PAAm/Alm respectivamente, en solución buffer pH 3 y pH 7.4 a 37°C. _____	56
22.	Imagen de un disco de hidrogel comparado con un disco comercial. _____	58
23.	Crecimiento de las cepas bacterianas tras 24 horas de incubación en comparación con placa de agar antes de ser inoculado. (A) hidrogel sin fármaco, (B) hidrogel con 600 µg amoxicilina, (C) hidrogel con 1200 µg amoxicilina, (D) amoxicilina /ácido clavulánico, (E) amikacina, (F) imipenem. _____	59

RESUMEN

Los hidrogeles poliméricos formados por sistema de redes semi-interpenetradas (semi-IPNs) que combinan dos o más polímeros se consideran estructuras de gran interés dentro del área biomédica, debido a que estos sistemas son capaces de conjugar las propiedades de ambos polímeros, para obtener un material de propiedades y características mejoradas. El alto contenido de agua en los hidrogeles y los valores del módulo elástico muy similares a los tejidos del cuerpo humano, aunado a sus propiedades de biocompatibilidad *in vitro* e *in vivo*, han permitido su aplicación en sistema de liberación controlada de medicamentos. En el presente trabajo se sintetizaron hidrogeles poliméricos de redes semi-IPNs, de poliacrilamida/almidón (PAAm/Alm), variando la composición porcentual entre ambos polímeros (100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40, 50/50). Se obtuvo la cinética de hinchamiento de cada material para definir la composición óptima que brindara características deseables de un sistema de liberación de fármacos. Una vez establecidas las condiciones de síntesis adecuadas se procedió a cargar las matrices poliméricas con amoxicilina para determinar las cinéticas de liberación *in vitro* del antibiótico frente a soluciones buffers (pH=3 y pH=7.4) a temperatura ambiente (25 °C) y fisiológica (37 °C). Se encontró una capacidad adecuada de absorción de agua por parte de las matrices poliméricas, con valores de capacidad de hinchamiento en el equilibrio en el intervalo de 443.5 % a 625.5 %. Los hidrogeles que mostraron una capacidad de hinchamiento mayor, así como un comportamiento mecánico cualitativamente más adecuado fueron los de composición 50/50 y 60/40 de PAAm/Alm. Los estudios de liberación *in vitro* de amoxicilina mostraron que la matriz polimérica de composición 50/50 (PAAm/Alm) presenta una cinética de liberación de amoxicilina más eficiente con respecto a la composición 60/40 bajo condiciones fisiológicas de pH y temperatura (buffer pH = 7.4 y 37 °C). Por último, considerando el potencial de los hidrogeles en la liberación controlada de amoxicilina y con el fin de verificar el efecto del antibiótico liberado, se evaluó la inhibición del crecimiento bacteriano, en tres cepas: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasa y resistente a amikacina. Los discos del hidrogel cargados con el antibiótico demostraron ser efectivos contra las cepas probadas en el estudio de inhibición. La posibilidad de controlar la liberación de amoxicilina bajo condiciones fisiológicas de pH y temperatura, aunado a la respuesta positiva en la inhibición del crecimiento bacteriano, evidencia la potencialidad del sistema en la liberación controlada del fármaco.

INTRODUCCIÓN

Desde finales del siglo XIX, especialmente a lo largo del siglo XX, se ha incrementado el estudio de las propiedades y aplicaciones de un gran número y variedad de polímeros (Katime *et al*, 2004). El desarrollo de biomateriales innovadores con propiedades optimizadas o ajustadas a una aplicación específica se ha convertido en un área de gran importancia en la investigación biofarmacéutica (El Seoud y Heinze, 2005). Actualmente se llevan a cabo numerosas investigaciones con la finalidad de diseñar y/o mejorar las características de biocompatibilidad y desempeño terapéutico de los dispositivos biomédicos creando así sistemas inteligentes que respondan a un determinado estímulo (De Sousa y Sosnik, 2015). Se define como sistemas inteligentes a aquellos sistemas poliméricos que presentan cambios significativos en sus propiedades físicas o químicas en respuesta a pequeñas variaciones en las condiciones del medio que los rodea. Estos cambios pueden deberse a estímulos dados por la acción de diferentes agentes externos, tales como temperatura, pH, solventes, campo eléctrico o magnético, estrés mecánico, entre otros. Es así como en las últimas décadas, la investigación y desarrollo en el campo de los polímeros inteligentes, también llamados “sensibles a estímulos”, se ha destacado por sus contribuciones y avances en la producción de múltiples sistemas con la capacidad de adaptarse a las aplicaciones deseadas (Gupta y Anjum, 2003).

Dentro del campo de materiales “sensibles a estímulos”, se encuentran los hidrogeles poliméricos, que suelen definirse como una red tridimensional entrecruzada de polímeros de origen natural o sintético, caracterizados por su alta capacidad de absorción de agua y/o diferentes fluidos formando materiales blandos y elásticos. Esta propiedad los convierte en materiales de interés, sobre todo en medicina como sistemas de liberación controlada de fármacos (Escobar *et al*, 2002). La tecnología de liberación controlada surgió durante la década de los ochenta como una alternativa de los sistemas de liberación tradicionales en los que el fármaco se distribuye en el organismo según sus propiedades físicas de solubilidad, coeficiente de partición y carga. En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar una gran variedad de sitios en el organismo en los cuales puede que se encuentre fuera de su intervalo terapéutico, que sea inactivo, o que su acción sea indeseada o nociva, y, por tanto, con efectos secundarios negativos (Saéz *et al*, 2003). La aplicación de sistemas poliméricos de dosificación controlada ofrece una alternativa para conseguir niveles constantes del fármaco en el organismo, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada (Escobar *et al*, 2002). Un tipo de hidrogel muy utilizado para este fin, son las redes semi-interpenetradas (semi-IPN's). La finalidad de estos sistemas es la combinación de las propiedades de dos polímeros, uno de los cuáles se encuentra

sin entrecruzarse, interpenetrado en la red polimérica formada por el segundo polímero, para la obtención de un material con propiedades y características superiores en las aplicaciones deseadas (Soto y Oliva, 2012; Rodríguez, 2006).

Dentro de los sistemas de redes semi-IPNs, la poliacrilamida (PAAm) ha sido ampliamente estudiada y es uno de los polímeros más utilizados debido a sus propiedades de hinchamiento. Por otra parte, el almidón (Alm) es un polisacárido de origen natural lo que le confiere al hidrogel mejores propiedades de biocompatibilidad y biodegradabilidad (Ortega y Armenta, 2001). Los almidones modificados física y químicamente, con propiedades mejoradas, son cada vez más importantes, no sólo por su bajo costo y numerosas aplicaciones industriales, sino principalmente por su biodegradabilidad (Soto y Oliva, 2012). En el caso de los polímeros el término biocompatibilidad se refiere a la alta tolerancia por parte de los tejidos a ese agente externo, especialmente cuando el polímero va a ser implantado, también, a la estabilidad química y física del material polimérico durante el tiempo en que se encuentre en contacto con el organismo (Pérez, 2010).

Estudios realizados en el Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales de la Universidad de Sonora (DIPM-UNISON) han mostrado que la síntesis de hidrogeles basados en PAAm permiten obtener materiales candidatos para ser empleados como sistemas de liberación controlada de medicamentos. Se han encontrado resultados favorables en la liberación de algunos fármacos basados en el mecanismo estímulo-respuesta (Pérez, 2010; Real, 2008). Además, existen reportes en la literatura donde se demuestra que el uso del almidón podría proporcionar características deseadas en los sistemas de liberación controlada de fármacos, tales como, biocompatibilidad y biodegradabilidad (Parvathy y Jyothi, 2012). Por tal motivo en el presente trabajo se sintetizaron hidrogeles poliméricos de redes semi-IPNs de PAAm/Alm cargados con un antibiótico de amplio espectro, la amoxicilina. Lo anterior con la finalidad de estudiar la cinética de liberación del medicamento frente a condiciones fisiológicas de pH y temperatura.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el potencial uso de hidrogeles de redes semi-interpenetradas, compuestos por poliacrilamida/almidón, como sistema de liberación controlada de amoxicilina.

Objetivos Particulares

- Sintetizar los hidrogeles de redes de semi-interpenetradas de poliacrilamida y almidón con diferentes relaciones de concentración.
- Evaluar la cinética de hinchamiento de las redes poliméricas semi-interpenetradas, compuestas por poliacrilamida/almidón.
- Evaluar el efecto del pH sobre la cinética de liberación *in vitro* de amoxicilina.
- Evaluar el efecto de la temperatura sobre la cinética de liberación *in vitro* de amoxicilina.
- Evaluar el efecto de sistemas poliméricos, cargados con amoxicilina, sobre la inhibición de crecimiento bacteriano.

ANTECEDENTES

Polímeros

Desde el punto de vista químico, un polímero es una sustancia constituida por la unión entre sí de moléculas sencillas o monómeros, que conforman largas cadenas denominadas macromoléculas, cuyas propiedades pueden variar según sus componentes o por la adición o eliminación de algunas de sus unidades estructurales (Benavides, 2000).

Los polímeros según su naturaleza pueden ser naturales, sintéticos o modificados. Los polímeros naturales o biopolímeros provienen directamente de la naturaleza, tales como el almidón, la celulosa, las proteínas, el caucho, entre otros. Los polímeros sintéticos pueden ser tanto orgánicos como inorgánicos y son obtenidos mediante procesos de polimerización que involucran reacciones químicas a partir de sustancias de bajo peso molecular; ejemplos de estos son la poliacrilamida, el nylon, el poliuretano, el polietileno, entre otros. Los polímeros modificados son obtenidos mediante la transformación química de los polímeros naturales sin destruir su naturaleza macromolecular, como es el caso de la nitrocelulosa (Jiménez, 2010).

Los polímeros pueden ser clasificados de acuerdo a su estructura molecular como lineales, ramificados y entrecruzados (Figura 1). Los polímeros lineales son cadenas preferentemente unidimensionales de monómero, aunque su conformación no necesariamente debe ser enteramente extendida, pueden estar desarregladas unas sobre otras; en ocasiones los enlaces entre los monómeros que conforman la cadena forman un ángulo de enlace no lineal. Los polímeros ramificados poseen cadenas cortas injertadas a la cadena principal lineal, como es el caso del almidón. Los polímeros entrecruzados o en forma de red son estructuras tridimensionales reticuladas producidas mediante un proceso de entrecruzamiento donde las cadenas colaterales pueden unirse mediante enlaces covalentes a otras cadenas vecinas, ejemplo de ello son los geles de poliacrilamida (Benavides, 2000; Jiménez, 2010).

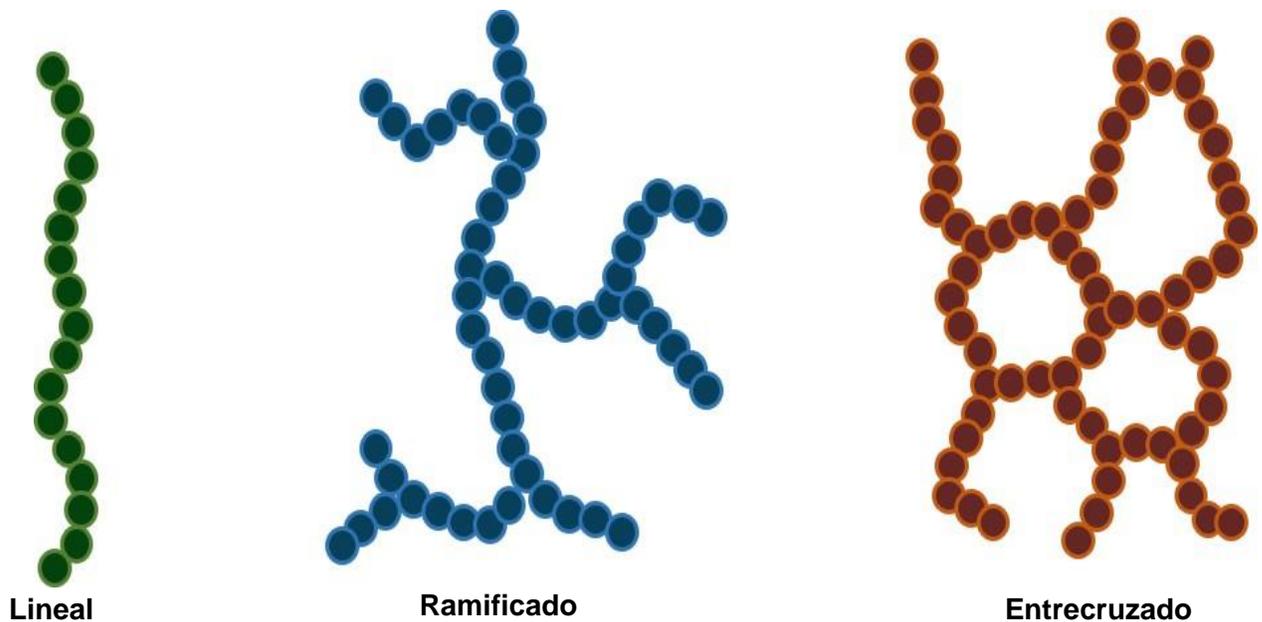


Figura 1. Estructuras de los polímeros.

Los polímeros naturales han sido ampliamente utilizados a lo largo de la historia como materiales para la elaboración de diversos artículos, como la madera y la resina en múltiples aplicaciones; sin embargo, la necesidad de obtener nuevos tipos de materiales con propiedades más específicas condujo al desarrollo de los primeros polímeros sintéticos; estos aparecieron a finales del siglo XIX, siendo obtenidos a través de transformaciones de polímeros naturales.

El primer polímero totalmente sintético se obtuvo en 1909, cuando el químico Leo Hendrik Baekeland fabricó la baquelita a partir de formaldehído y fenol. La Segunda Guerra Mundial contribuyó al avance en la investigación de estos materiales, se sintetizaron nuevos polímeros para poder sustituir algunos que en esa época eran de difícil adquisición (García, 2008; Pérez, 2010).

En 1922 Hermann Staudinger estableció las bases de la ciencia moderna de los polímeros, al demostrar que los polímeros naturales y sintéticos no eran agregados, sino moléculas de cadena larga con grupos terminales característicos, se incrementaron los estudios e investigaciones en el campo de los polímeros, sustituyendo, en pocas décadas, en un gran número de aplicaciones a otros materiales de naturaleza metálica y cerámica empleados comúnmente (Pérez, 2010).

Poliacrilamida

El monómero acrilamida (AAm) fue sintetizado por primera vez por el científico German Moureu en 1893, este monómero es un sólido cristalino blanco inodoro, es soluble en solventes polares entre los que se encuentran acetona, acetonitrilo y agua. La acrilamida posee principalmente dos grupos funcionales, el doble enlace carbono-carbono vinílico y un grupo amida, su estructura se muestra en la Figura 2 (Pérez, 2010; Real, 2008).

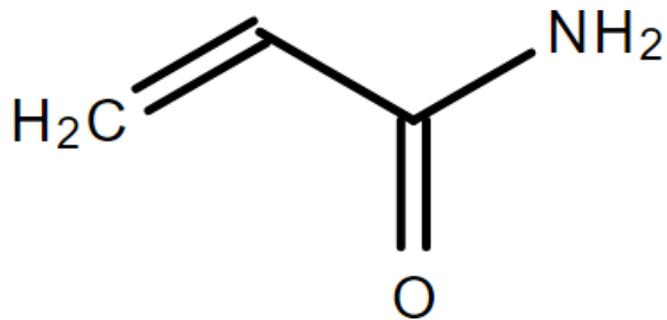


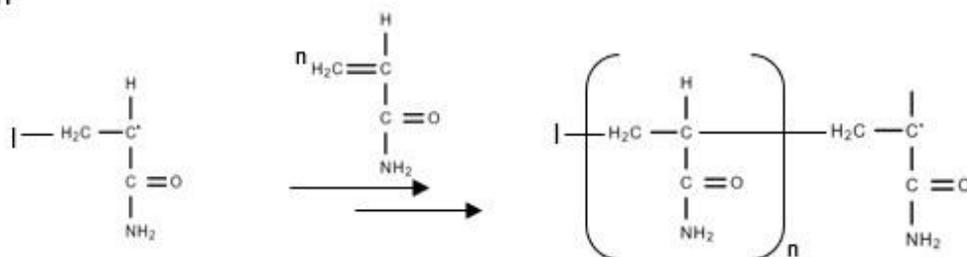
Figura 2. Estructura molecular del monómero acrilamida (C₃H₅NO).

La polimerización del monómero AAm es iniciada por radicales libres, entre los que se encuentran compuestos azo, catalizadores redox, luz y radiación. El mecanismo involucrado en la polimerización por radicales libres de la AAm se muestra en el esquema de la Figura 3 (Pérez, 2010; Real, 2008).

Iniciación



Propagación



Terminación

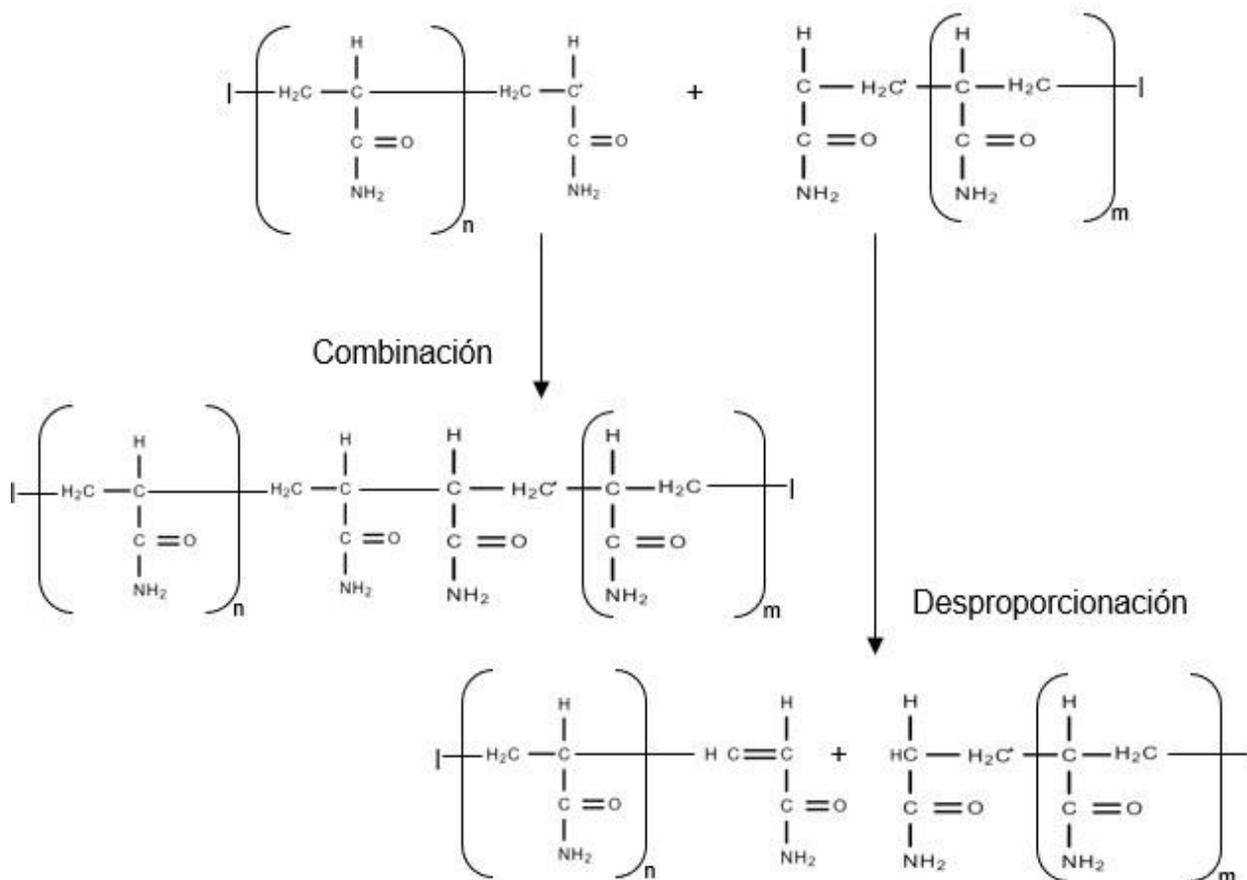


Figura 3. Polimerización de acrilamida mediante formación de radicales libres.

El polímero de la AAm obtenido tras el proceso de polimerización cuenta con características químicas y biológicas completamente distintas a las del monómero AAm, ya que este monómero es químicamente una especie altamente reactiva debido al doble enlace carbono-carbono vinílico rico en electrones. Durante el proceso de polimerización, el doble enlace de la AAm es removido, y por lo tanto el polímero resultante muestra una notable inercia química bajo condiciones normales. A diferencia del monómero AAm, el polímero obtenido posee únicamente un enlace simple carbono-carbono en la cadena principal, el cual, no es reactivo a la adición nucleofílica. El grupo amida de este polímero puede experimentar reacciones tales como hidrólisis y deshidratación (Pérez, 2010).

La PAAm, es un polímero sintético que se empleó originalmente como matriz de soporte (geles) en electroforesis en 1959 (Kadajji y Betageri, 2011). Los geles de PAAm se forman por copolimerización entre el monómero AAm con un agente de entrecruzamiento bifuncional adecuado, comúnmente, la N,N'-metilenbisacrilamida (bis-acrilamida). La polimerización en gel se lleva a cabo mediante la adición de persulfato de amonio el cual actúa como un iniciador y la velocidad de reacción se cataliza mediante la adición de N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina (TEMED). La velocidad de formación de radicales libres a partir del persulfato es acelerada por la adición de TEMED y estos a su vez catalizan la polimerización. Los radicales libres de persulfato convierten los monómeros de acrilamida en radicales libres que reaccionan con monómeros no activados para comenzar la reacción en cadena de polimerización. La bis-acrilamida reticulará aleatoriamente las cadenas poliméricas, dando como resultado un gel con una porosidad característica que depende de las condiciones de polimerización y de las concentraciones de monómero. En la Figura 4 se esquematiza las reacciones involucradas en la formación de los geles de PAAm (García, 2000; Kadajji y Betageri, 2011; Maldonado *et al*, 2002; Menter, 2000).

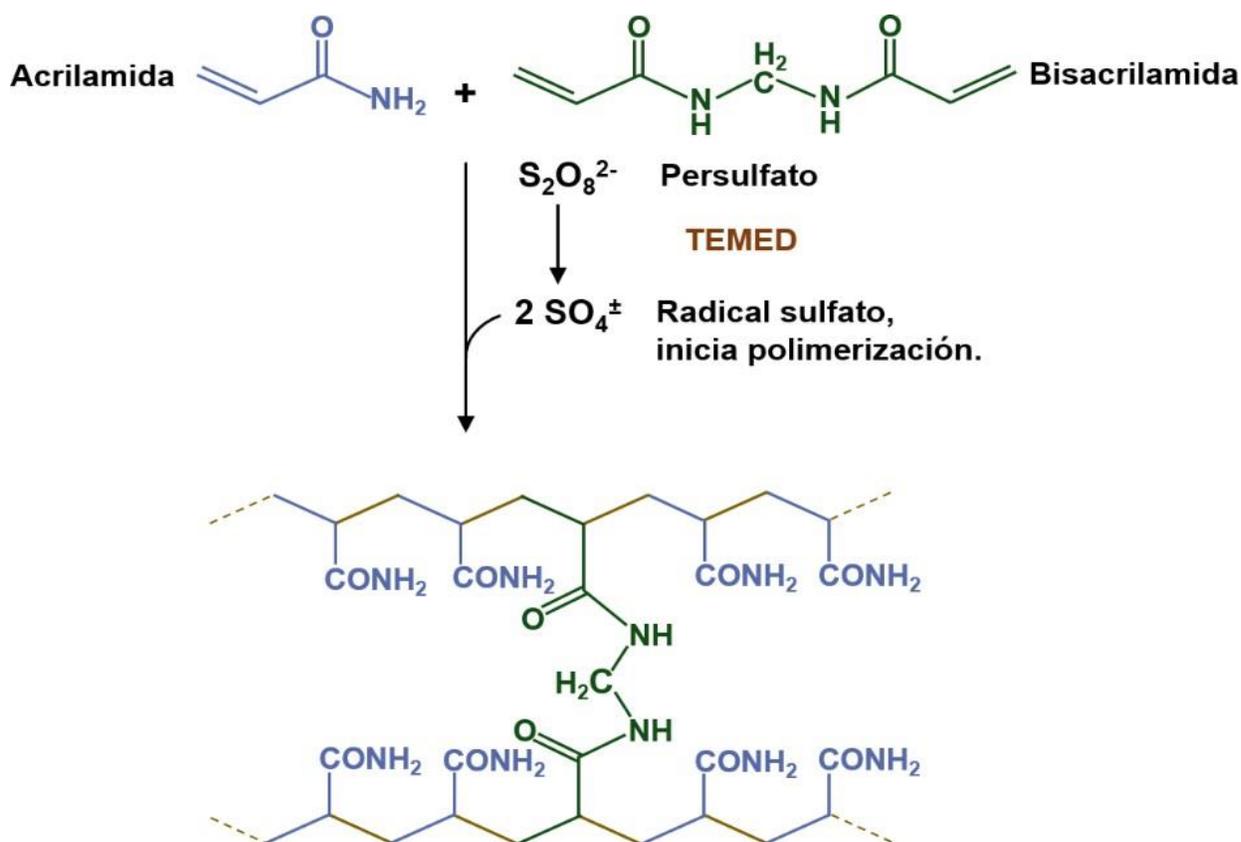


Figura 4. Formación de geles de poliacrilamida.

Además de la electroforesis, la PAAm debido a su naturaleza hidrófila e inerte frente a medios biológicos, se ha empleado como material en aplicaciones biomédicas, por ejemplo, en la fabricación de lentes de contacto, andamios celulares, material de vendaje para heridas con liberación sostenida de fármacos. En el 2016, Ramírez *et al.* realizaron estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, demostrando que estos materiales no presentan en la mayoría de los casos formación de coágulos al entrar en contacto con la sangre, demostrando una biocompatibilidad adecuada, al no observar necrosis del tejido con el que el material estuvo en contacto (Kadajji y Betageri, 2011; Ramírez *et al.*, 2016).

Los hidrogeles de PAAm han sido ampliamente utilizados en una gran variedad de aplicaciones, como dispositivos de entrega de fármacos, sensores, córneas artificiales, cirugía plástica, entre otros. Además, tienen un amplio potencial como materiales superabsorbentes de uso sanitario (Pérez, 2010; Sabbagh y Muhamad; Tangri, 2014). Dentro del área de la biomedicina, específicamente en dispositivos de entrega de fármacos, se ha evaluado el uso de

hidrogeles de PAAm como portadores implantables para el suministro sostenido de insulina en ratas diabéticas; se han utilizado también como sensores de glucosa. Además, se ha reportado que el uso de hidrogeles basados en hemoglobina y PAAm pueden funcionar como eficientes portadores de oxígeno (Mandal *et al*, 2009; Pérez, 2010; Sabbagh y Muhamad, 2017; Shaik *et al*, 2013).

El interés en la investigación sobre el potencial de hidrogeles de PAAm, ha ido en incremento en los últimos años (Bhadani y Mitra, 2014; Contreras y López, 2011). Si bien, la PAAm ha sido ampliamente estudiada debido a sus buenas propiedades de hinchamiento; sus propiedades mecánicas como la fragilidad inherente, su inercia química y su naturaleza no degradable, no son propiedades adecuadas para aplicaciones farmacéuticas (Kadajji y Betageri, 2011; Tangri, 2014; Yang, 2008). Debido a esto, la PAAm no puede ser empleada individualmente como material potencial para aplicaciones biomédicas, por lo que generalmente se mezcla con otros componentes para producir un material con características mejoradas, capaz de responder a determinado estímulo, incrementando su gama de aplicaciones (Jaiswal *et al*, 2010; Rodríguez, 2011). En este sentido, Pérez *et al.* en el 2010 reportaron que la incorporación de polímeros naturales o biopolímeros a la matriz polimérica de PAAm, incrementa las propiedades de hinchamiento, biocompatibilidad y biodegradabilidad del hidrogel (Mandal *et al*, 2009; Sabbagh y Muhamad, 2017). Los hidrogeles de polímeros naturales, especialmente los polisacáridos, han sido muy utilizados en los últimos años, debido a sus ventajas únicas. En general, los polisacáridos son inocuos, abundantes, biocompatibles, biodegradables y con baja inmunogenicidad en medios biológicos (Anirudhan y Parvathy, 2014; Bardajee y Hooshyar, 2013; Paleos *et al*, 2017; Uliniuc *et al*, 2012).

Almidón

El almidón es uno de los biopolímeros más abundantes y económicos. Su amplia disponibilidad, versatilidad y bajo costo de producción lo convierten en uno de los candidatos más prometedores para el desarrollo de materiales sostenibles, con aplicaciones diversas en la industria, como textil, alimenticia y farmacéutica (Anirudhan y Parvathy, 2014; Fekete *et al*, 2017; Kadajji y Betageri, 2011; Mallick *et al*, 2014).

Se presenta en la naturaleza en forma de partículas discretas o gránulos, con diámetros de 2-100 μm , es el polisacárido de almacenamiento más abundante en las plantas. Consiste en dos homopolímeros de D-glucosa: amilosa y amilopectina; la amilosa es un polímero lineal conformado por unidades de α -D-glucopiranosas unidas por enlaces α (1 \rightarrow 4), la amilopectina

posee la misma estructura principal que la amilosa con ramificaciones unidas por enlaces α (1 \rightarrow 6). Generalmente contiene de 20 a 25% de amilosa y de 75 a 80% de amilopectina en peso. Su estructura se muestra en la Figura 5 (Ismail *et al*, 2012; Kadajji y Betageri, 2011; Soto y Oliva, 2012).

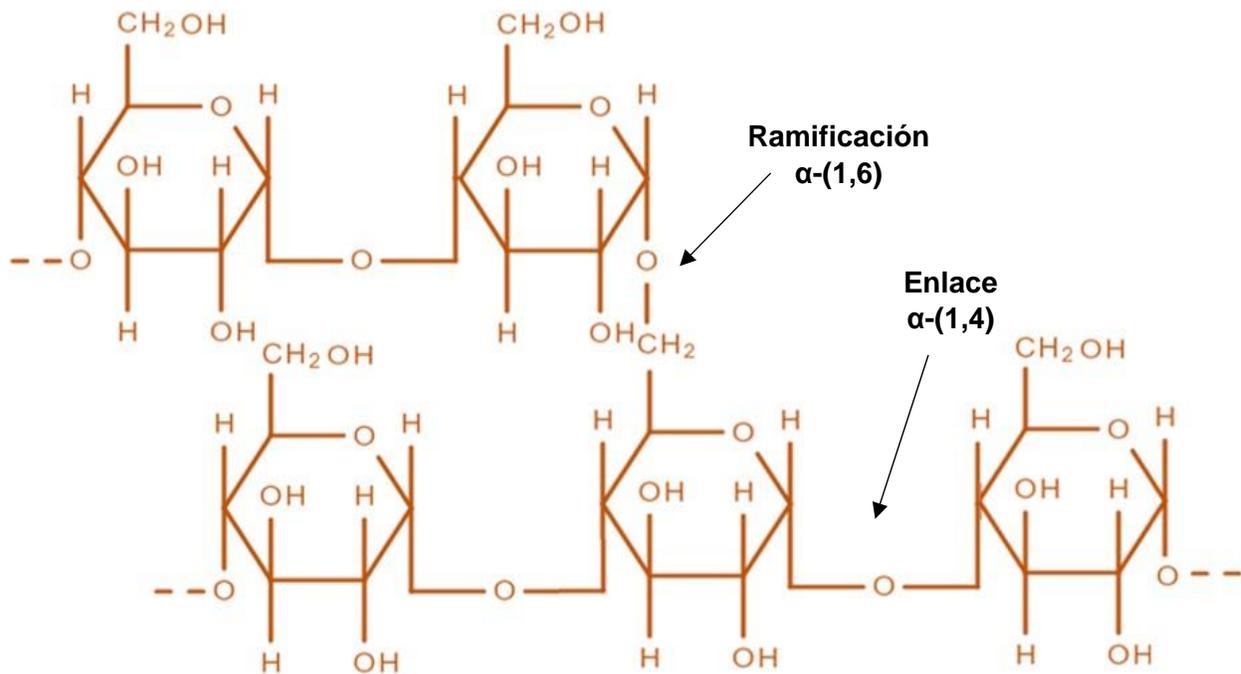


Figura 5. Estructura molecular del almidón.

El empleo del almidón en biomateriales se ha vuelto cada vez más importante no solo por las características antes descritas, sino principalmente por su biodegradabilidad, ya que sus productos de degradación no son tóxicos y es seguro para el consumo humano (Mallick *et al*, 2014; Soto y Oliva, 2012). Sus aplicaciones son diversas, se emplea como agente espesante y gelificante en la industria alimenticia, como material funcional en la formulación de cápsulas, tabletas, revestimientos, implantes óseos y subcutáneos. En la formulación de tabletas, el almidón se ha utilizado principalmente como aglutinante, diluyente, desintegrante y como agente de liberación controlada en sistemas de tipo matriz polimérica o hidrogeles (Bardajee y Hooshyar, 2013; Kadajji y Betageri, 2011).

Hidrogeles a Base de Materiales Poliméricos

Un gel se puede definir como una estructura polimérica entrecruzada o como una red polimérica tridimensional de cadenas flexibles, que por acción de un líquido experimenta hinchamiento aumentado considerablemente su volumen mientras permanece insoluble sin perder su forma original hasta alcanzar el equilibrio fisicoquímico. Si el hinchamiento se produce por acción del agua se obtienen los denominados hidrogeles. Estos están constituidos generalmente por polímeros de origen natural o sintéticos o una combinación de ambos, que se entrecruzan para formar una red que al contacto con el agua o fluidos biológicos se hincha formando materiales blandos y elásticos. Cuando el gel se somete a sequedad se obtiene un material sólido y duro denominado xerogel. La existencia de una red polimérica los hace insolubles en agua, y su suavidad y elasticidad se asocian con la hidrofiliidad de sus precursores monoméricos y la densidad de entrecruzamiento. El desarrollo de estos materiales comenzó con el establecimiento de los primeros hidrogeles sintéticos por Wichterle y Lim en 1960 (Pérez, 2015; Pinzón *et al*, 2002; Varaprasad *et al*, 2017).

Generalidades de Hidrogeles

Las características de los hidrogeles son consecuencia de diversos factores:

- Su carácter hidrofílico es debido a la presencia en su estructura de grupos polares (-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, -SO₃H).
- No se disuelven en agua debido a la red polimérica tridimensional que forma su estructura la cual proporciona integridad física y resistencia mecánica. El entrecruzamiento en los hidrogeles se puede generar mediante enlaces covalentes y fuerzas intermoleculares como puentes de hidrógeno, van der Waals, interacciones iónicas, hidrofóbicas, entre otras (Figura 6).
- La consistencia suave y elástica está determinada por el monómero hidrófilo y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero.
- El estado de equilibrio del hidrogel hinchado es el resultado del balance entre las fuerzas osmóticas, originadas por el agua al entrar a la matriz polimérica y las fuerzas cohesivas, que mantienen unidas a las cadenas poliméricas y que se oponen a esta expansión (Pérez, 2015; Soppimath *et al*, 2002).

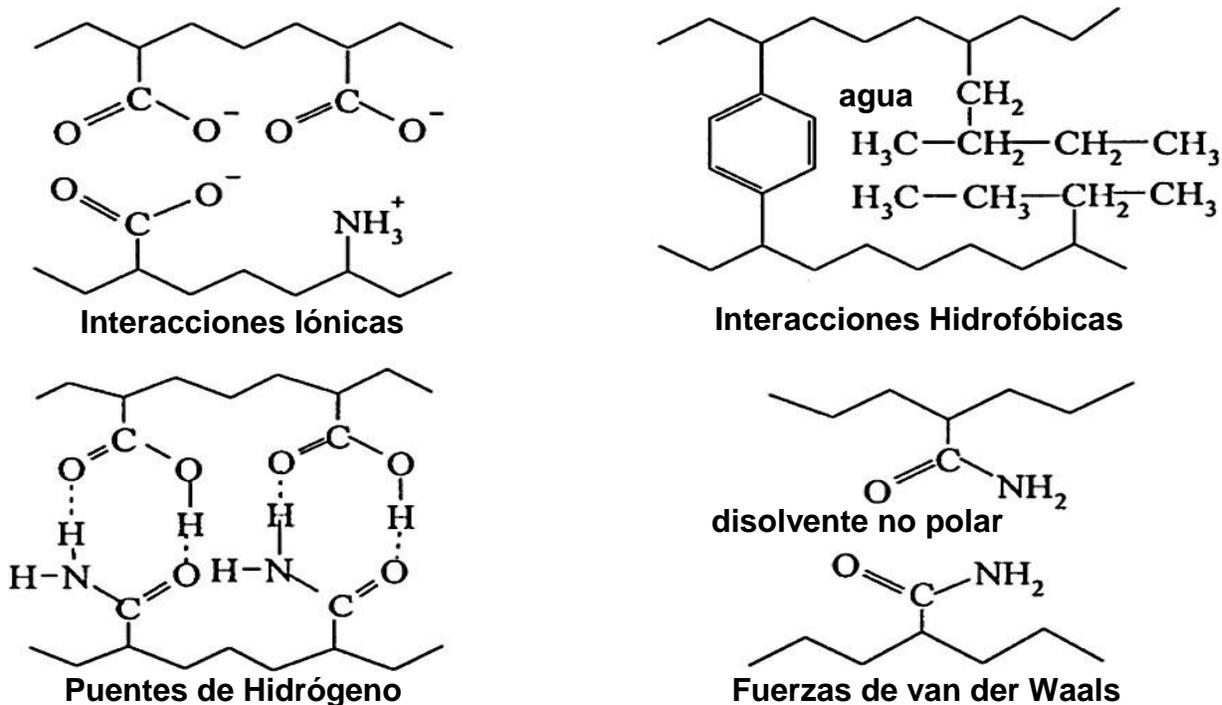


Figura 6. Tipos de enlaces que pueden generar el entrecruzamiento de una red polimérica.

Síntesis de Hidrogeles

En general, los hidrogeles se pueden preparar a partir de polímeros sintéticos y/o polímeros naturales. Los polímeros sintéticos por lo general son de naturaleza hidrofóbica y químicamente más fuertes en comparación con los polímeros naturales. Su resistencia mecánica da como resultado una velocidad de degradación lenta, pero, por otro lado, la resistencia mecánica también proporciona la durabilidad. Cualquier técnica que pueda usarse para generar un polímero reticulado puede ser empleada para producir un hidrogel. Las polimerizaciones de entrecruzamiento por radicales libres se usan comúnmente para producir hidrogeles haciendo reaccionar monómeros hidrófilos con entrecruzantes multifuncionales.

En general, las tres partes integrales de la preparación de hidrogeles son monómero, iniciador y entrecruzante. Para controlar el calor de polimerización y las propiedades finales de los hidrogeles, se pueden usar diluyentes, tales como agua u otras soluciones acuosas, que posteriormente pueden ser retiradas de la estructura en la formación del xerogel. Luego, el hidrogel obtenido debe lavarse para eliminar las impurezas que quedan del proceso de preparación. Estos incluyen monómero no reaccionado, iniciadores, entrecruzantes y productos no deseados producidos mediante reacciones secundarias.

Las propiedades del hidrogel dependen en gran parte de los monómeros que lo forman, dependiendo del tipo de aplicación para la cual es diseñado, podemos elegir entre un gran número de monómeros, estos monómeros pueden dividirse en tres categorías:

- **Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables.** (Acrilamida, N-vinil-pirrolidona, metacrilato de 2-hidroxietilo, entre otros).
- **Monómeros con grupos funcionales ionizables.** (Los ácidos acrílico, metacrílico, estiren-sulfónico, vinil sulfónico, itacónico, aminas, entre otros).
- **Monómeros con grupos laterales cargados zwitteriónicos o sales internas.** El sustituyente lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal (la parte activa tiene simultáneamente carga positiva y negativa) (Escobar, 2002; Pérez, 2010).

Independientemente del tipo de polimerización y monómeros a utilizar, es necesario emplear un agente iniciador que desencadene la reacción de polimerización. Entre el tipo de iniciadores empleados en la síntesis de polímeros se encuentran:

- **Iniciadores formadores de radicales libres:** producen la formación de radicales libres tras experimentar una rotura homolítica del enlace covalente que contienen. Se emplean comúnmente peróxidos y azo compuestos.
- **Iniciadores iónicos:** producen iones como partículas propagadoras de la cadena polimérica. Estos iones pueden ser carbocationes o carbaniones dependiendo del tipo de iniciador.
- **Radiación gamma:** induce la reacción de polimerización a través del mismo mecanismo de iniciación por radicales libres, pero sin el empleo de iniciadores químicos (Seymour y Carraher, 2013).

Existen varios métodos de entrecruzamiento de la cadena polimérica, como son:

- **Entrecruzamiento por radiación:** se emplea radiación ionizante de alta energía, como los rayos gamma, rayos X, luz ultravioleta o emisión de electrones para excitar el polímero y producir la estructura entrecruzada.
- **Reacción química:** reacción de polimerización o copolimerización y entrecruzamiento, entre uno o más monómeros y un agente entrecruzante, el cual puede ser un monómero multifuncional que posee varios grupos reactivos en su estructura (usualmente se utilizan bifuncionales o tetrafuncionales), este se une a la cadena principal formada por los monómeros a través de sus grupos multifuncionales (Ahmed, 2013; Pérez, 2010).

Los hidrogeles se sintetizan comúnmente mediante alguno de los siguientes procedimientos generales, polimerización de un monómero hidrofílico con entrecruzamiento

simultáneo o vía post-polimerización, modificación del carácter hidrofílico de un polímero con potencial para la formación de un hidrogel o mediante el hinchamiento de una estructura entrecruzada del primer polímero en una solución que contenga grandes cantidades del segundo polímero.

Hidrogeles de Redes Interpenetradas (IPNs).

Las redes IPNs, se definen como la combinación de dos redes poliméricas químicamente diferentes, de las cuales al menos una de ellas es sintetizada y/o entrecruzada en presencia de la otra, sin la formación de enlaces covalentes entre ambos polímeros.

Para la formación de redes IPNs, en los hidrogeles, podemos mencionar los siguientes métodos:

- **Polimerización por interpenetración secuencial (IPN):** se sintetiza la primera red polimérica con su respectivo agente iniciador y entrecruzante, posteriormente se adiciona el segundo monómero junto con el agente de entrecruzamiento e iniciador adecuado para la formación de una segunda red.
- **Redes interpenetradas simultáneas (SIN):** se combinan al mismo tiempo los monómeros, el agente de entrecruzamiento y los iniciadores de ambos monómeros para que se realice de manera simultánea la reacción de polimerización de ambos.
- **Redes semi-interpenetradas (semi-IPN):** la formación de esta red ocurre cuando se combinan un monómero con su respectivo agente entrecruzante y un polímero lineal, el cual al formarse la red polimérica queda atrapado en ella (Pérez, 2015; Peppas *et al*, 1993).

Clasificación de Hidrogeles

Los hidrogeles pueden clasificarse de varias formas (Tabla 1). Con base en la reticulación o unión de la red tridimensional, se pueden clasificar en dos categorías:

- **Hidrogel físico:** Están formados por una red tridimensional que se mantiene unida por interacciones o enlaces no covalentes reversibles, generalmente del tipo van der Waals o puentes de hidrógeno.
- **Hidrogel químico:** Su red polimérica está formada por enlaces covalentes cuya ruptura implica la degradación del gel. A diferencia de los hidrogeles físicos, los hidrogeles químicos no son reversibles con la temperatura (Pérez, 2015).

En lo que respecta al hinchamiento, la entrada de agua a la estructura polimérica de los hidrogeles químicos no es capaz de separar las cadenas por estar unidas covalentemente, a diferencia de lo que ocurre en los hidrogeles físicos, donde el mecanismo de solvatación puede llegar a escindir las cadenas a medida que se introduce el agua a la red (Pérez, 2015).

Dependiendo del método de preparación los hidrogeles pueden ser clasificados como:

- **Redes homopoliméricas:** Son redes reticuladas por un único tipo de unidad de monómero hidrofílico.
- **Redes copolimérica:** Se producen por el entrecruzamiento de cadenas formadas por dos unidades monoméricas, al menos una de las cuales debe ser hidrófila.
- **Redes multipoliméricas:** Se producen a partir de tres o más comonómeros que reaccionan entre sí.

Según la naturaleza de sus grupos laterales los hidrogeles pueden ser: neutros (sin carga), aniónicos (carga negativa), catiónicos (carga positiva), anfólicos (ambas cargas). Estos pueden terminar con carga positiva, negativa o neutra (Mahinroosta *et al*, 2018; Ratner *et al*, 2013).

En función de las características estructurales fisicoquímicas de la red, los hidrogeles pueden ser clasificados como: amorfos (reticulación covalente) o semi-cristalinos (con o sin reticulación covalente). En los hidrogeles amorfos las cadenas macromoleculares están dispuestas aleatoriamente, en cambio los hidrogeles semi-cristalinos se caracterizan por regiones autoensambladas de cadenas macromoleculares ordenadas (Ratner *et al*, 2013).

En función de su forma y tamaño, los hidrogeles se pueden clasificar en:

- **Macrogeles:** Geles en el orden de milímetros a centímetros.
- **Microgeles:** Geles en el orden de micrómetros.
- **Nanogeles:** Geles en el orden de nanómetros.

Esta característica determina la ruta de administración en que pueden emplearse los hidrogeles como sistemas de liberación de fármacos (Mahinroosta *et al*, 2018).

Tabla 1. Clasificación de hidrogeles con base en diferentes parámetros.

Clasificación de Hidrogeles				
Reticulación.	Método de síntesis.	Carga iónica.	Estructura.	Tamaño.
Químico	Homopolimérico	Aniónico	Amorfo	Macrogeles
Físico	Copolimérico	Catiónico	Semi-cristalino	Microgeles
	Multipolimérico	Neutro		Nanogeles
	Interpenetrada (IPN) Semi-IPN	Anfólitico		

Capacidad de Hinchamiento

Una de las propiedades más importantes que presentan los hidrogeles es el grado de hinchamiento. La capacidad de hinchamiento es determinada por el volumen disponible dentro de la estructura del hidrogel en la cual se acomodan las moléculas de agua. Los hidrogeles captan agua mediante la combinación de los siguientes mecanismos:

- Hidratación de grupos funcionales.
- Atrapamiento físico de las moléculas de agua a través de fuerzas capilares en su estructura macro-porosa.
- Expansión termodinámica de las cadenas macromoleculares restringidas por enlaces cruzados.

El agua en un hidrogel se puede categorizar en agua ligada y agua libre. Cuando un xerogel comienza a absorber moléculas de agua, las primeras moléculas que penetran en la matriz pueden hidratar a los grupos más hidrófilos (agua primaria unida). A medida que los grupos hidrófilos se hidratan, la red polimérica se hincha y expone a grupos hidrofóbicos que interactúan con las moléculas de agua, lo que resulta en agua hidrofóbicamente unida (agua secundaria unida). Las moléculas de agua, primaria y secundaria, se denominan agua total unida. Después de que los grupos hidrofílico e hidrofóbicos se saturan con las uniones de agua, la red macromolecular absorbe moléculas de agua adicionales debido a la fuerza osmótica originada por dichas moléculas. Este hinchamiento adicional es resistido debido a la fuerza de reacción cohesiva ejercida por los enlaces que conforman a la red polimérica, oponiéndose a la expansión. Por lo tanto, el hidrogel alcanza la capacidad de hinchamiento de equilibrio cuando se obtiene un balance entre dichas fuerzas. Las moléculas de agua que fueron absorbidas adicionalmente se

les denomina agua libre, estas moléculas llenan los espacios o poros vacíos entre las cadenas de la red polimérica (Arredondo y Londoño, 2009; Escobar *et al*, 2001; Ismail *et al*, 2012).

Factores que afectan el hinchamiento. Varios parámetros importantes tales como la carga, concentración, *pKa* de grupos ionizables, balance hidrofílico e hidrofóbico, densidad de entrecruzamiento, variación del pH, entre otros, afectan el grado de hinchamiento del hidrogel (Mahinroosta *et al*, 2018).

En numerosos estudios se ha demostrado que, uno de los principales factores que afectan la razón de hinchamiento en los hidrogeles, es la relación de entrecruzamiento (relación entre las moles del agente entrecruzante y las moles del monómero). A medida que el tamaño de poro de la red decrece, los hidrogeles pueden exhibir una marcada reducción en el máximo volumen de agua que pueden contener, debido a que tendrán una estructura más compacta, lo que ocasiona la dificultad de movilidad de las cadenas dentro de la red, disminuyendo así su capacidad de expansión. Otro de los factores que puede afectar el hinchamiento de la red es la estructura molecular de los polímeros que la conforman. Al incrementar el contenido de monómero hidrófilo en la reacción de polimerización, éste aporta una mayor cantidad de grupos afines a las moléculas de agua, favoreciendo así la interacción del hidrogel con las soluciones acuosas. Sin embargo, si se incrementa la proporción de un monómero hidrófobo, este comportamiento se invierte (Arredondo y Londoño, 2009; Pérez, 2010; Ramírez *et al*, 2016).

Hidrogeles Sensibles al Medio

Los hidrogeles pueden responder a estímulos externos en un corto tiempo como resultado de la funcionalidad de los monómeros en su estructura. Esto ha permitido que el hidrogel reaccione a dichos estímulos provocando su hinchamiento, contracción o decoloración (Mahinroosta *et al*, 2018).

Con base en esto, es posible diseñar sistemas de liberación controlada que no liberen agentes activos hasta que se encuentren en un ambiente biológico apropiado. Los sistemas de liberación controlada inicialmente se encuentran en forma de xerogel, cuando se introducen en el organismo absorben agua u otros fluidos del cuerpo hasta hincharse. Una de las ventajas de emplear redes poliméricas para la liberación controlada, es que éstas pueden cambiar su volumen en respuesta a un cambio de las condiciones externas (Escobar *et al*, 2002; Pérez, 2010).

Esta propiedad de los hidrogeles los hace promisorios en aplicaciones para medicina y farmacia, así como en agricultura, entre otros campos de la industria. Por lo general, la mayoría

de los trabajos de investigación con hidrogeles han estado enfocados al efecto ejercido por la temperatura y el pH debido a la importancia de estas variables en sistemas fisiológicos. Algunos de los estímulos externos que influyen en el hinchamiento de los hidrogeles se enlistan en la Tabla 2 (Pérez, 2010).

Tabla 2. Estímulos externos que influyen en el hinchamiento de hidrogeles sensibles.

Estímulo	Tipo de Hidrogel	Mecanismo de Liberación
pH	Ácido o básico.	Cambios en el pH causa hinchamiento del hidrogel.
Temperatura	Termosensible.	Cambio en la temperatura causa cambio en las interacciones polímero-polímero y agua-polímero, produciendo cambio en hinchamiento.
Especies químicas	Con grupos aceptores de electrones.	Compuestos donantes de electrones causan transferencia de carga. Esto causa un cambio en hinchamiento.
Sustrato enzimático	Con enzima inmovilizada.	Sustrato presente produce la conversión enzimática. El producto provoca el hinchamiento.
Campo magnético	Con partículas magnéticas.	Campo magnético aplicado causa un cambio en los poros del gel. Esto produce un cambio en hinchamiento.
Fuerza iónica	Iónico.	Cambio de fuerza iónica provoca cambios en concentración de iones dentro del gel, cambia el hinchamiento del hidrogel.
Campo eléctrico	Polielectrolito.	Cuando se aplica campo magnético cambia la porosidad del gel, así como el hinchamiento y liberación del fármaco.

Hidrogeles sensibles a pH. Los hidrogeles sensibles al pH se han investigado extensamente para su uso potencial en el suministro de fármacos a diversas regiones del organismo, para ello se deben tener en cuenta ciertos aspectos fisiológicos del cuerpo y, más específicamente, del tracto gastrointestinal, en el caso del suministro oral del fármaco. Además,

ocurren cambios más sutiles dentro de los diversos tejidos corporales, por ejemplo, la sangre posee un pH entre 7.35-7.45 mientras que el tejido canceroso es ácido extracelularmente (Escobar *et al*, 2002; Pérez, 2010).

Los polímeros que responden al pH contienen grupos ácidos (ácidos carboxílicos y sulfónicos) o básicos (sales de amonio) que son capaces de aceptar o liberar protones en respuesta a cambios en el pH. Los polímeros más comúnmente estudiados para el comportamiento sensible al pH incluyen a la PAAm, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, entre otros. El hinchamiento de los hidrogeles que responden al pH se rige por su grado de ionización, es decir, protonación o desprotonación. Al exponerse a medios acuosos de pH y fuerza iónica apropiados, los grupos laterales se ionizan y desarrollan cargas fijas en la red polimérica, causando fuerzas de repulsión electrostáticas responsables del hinchamiento o contracción del hidrogel en dependencia del pH, que en última instancia controla la liberación del fármaco. Las redes poliméricas compuestas por polímeros con grupos ácidos no se hincharán a un pH bajo, ya que los grupos ácidos estarán protonados y, por lo tanto, estarán desionizados. Al aumentar el pH, aumenta la ionización de los grupos ácidos provocando el hinchamiento de la red. Lo contrario se aplica a los polímeros con grupos básicos, ya que la ionización de los grupos aumentará con la disminución del pH. Diversos polímeros naturales tales como almidón, también han mostrado un comportamiento de hinchamiento sensible al pH (Kost y Langer, 2001; Pérez, 2010; Xu *et al*, 2015).

Hidrogeles sensibles a la temperatura. La temperatura puede actuar como un estímulo externo e interno. Los hidrogeles sensibles a la temperatura actualmente tienen una amplia gama de aplicaciones, entre las que se encuentran: biosensores, soportes inteligentes para cultivos celulares y reguladores para la liberación de fármacos. Fisiológicamente, la termo-estimulación puede ser importante, por ejemplo, durante periodos febriles se da una elevación de la temperatura corporal debido a la presencia de pirógenos, la cual puede ser aprovechada como estímulo para obtención de una respuesta. Los hidrogeles pueden ser empleados para que el fármaco se libere durante la fiebre, una vez restablecida la temperatura corporal, la salida del fármaco desde el hidrogel disminuye o se inhibe totalmente (Pérez, 2010).

Una característica principal de estos polímeros es la presencia de grupos hidrófobos tales como los grupos metilo, etilo y propilo. Una propiedad única de los polímeros sensibles a la temperatura es la presencia de una temperatura crítica de solución, que es la temperatura a la que la fase del polímero/solución cambia de forma discontinua según su composición (Kost y Langer, 2001).

Hidrogeles sensibles a otros factores. Además de ser sensibles a estímulos como el pH o la temperatura, los hidrogeles pueden sufrir cambios en su estructura debido a otros factores externos como:

- **Estímulo luminoso.** Hay polímeros que modifican sus propiedades en respuesta a la luz o estímulo luminoso, lo cual permite cambiar la geometría y el momento dipolar de las moléculas. Bajo foto-exposición las moléculas fotosensibles se transforman en otros isómeros. Se trata de un proceso reversible donde las moléculas pueden volver a su estado inicial termo- o foto-químicamente. En el proceso de isomerización el cambio conformacional tiene que ser lo suficientemente grande como para provocar un cambio en las propiedades del polímero. Este estímulo es muy deseable para la administración controlada de fármacos ya que puede ser fácil de controlar. Por ejemplo, hidrogeles de N-isopropilacrilamida junto con un cromóforo sensible a la luz muestran que en ausencia de luz dicho gel se hincha, pero cuando se ilumina con luz visible sufre colapso (Moghanjoughi *et al*, 2016).
- **Campo eléctrico.** Los hidrogeles sensibles a la electricidad experimentan contracción o hinchazón en presencia de un campo eléctrico aplicado, generalmente están constituidos de polielectrolitos. En estudios realizados en tres tipos de geles aniónicos con la aplicación de una corriente eléctrica, para la liberación de fármacos eléctricamente modulada se observó que la intensidad de la corriente eléctrica y la composición del gel influían en el mecanismo de liberación. En geles de poliacrilamida hinchados en mezclas de acetona/agua se encontró el efecto de transición de fase al aplicar el campo eléctrico. El efecto más importante se atribuye a la migración y redistribución de los iones y contraiones añadidos dentro del gel. Por otra parte, se han sintetizado geles de polielectrolitos conjugados con polímeros conductores sensibles al campo eléctrico que ofrecen posibilidades sustanciales en el control de la acción mecánica, de tal manera que el material sea capaz de contraerse y relajarse de forma reversible (Pérez, 2010; Qui y Park, 2012).
- **Sensibles a receptores.** Los hidrogeles pueden presentar un cambio en su estado de hinchamiento al estar en contacto con elementos bioquímicamente activos. Pueden ser sensibles a factores como enzimas o receptores, donde el elemento activo o sustancia química específica, puede formar un complejo, el cual altera el equilibrio del hidrogel induciendo el hinchamiento o contracción (Pérez,

2010; Qui y Park, 2012).

Aplicaciones de los Hidrogeles

Las características de los hidrogeles, como resistencia mecánica, carácter hidrofílico, biocompatibilidad, biodegradabilidad, entre otras, los hace atractivos para su uso en diversas aplicaciones tanto biomédicas como industriales. Alguna de las aplicaciones de este tipo de materiales son:

- **Lentes de contacto.** Los hidrogeles poliméricos poseen propiedades físicas importantes para ser empleados como material en lentes de contacto entre las que destacan la buena resistencia física, excelente permeabilidad al oxígeno e índice de refracción favorable. Además, la característica biocompatible, los hace seguros para su uso (Caló y Khutoryanskiy, 2015).
- **Vendajes para heridas.** La cicatrización de heridas puede verse obstaculizada por diversos factores como desecación, infección o presencia anormal de bacterias, maceración, necrosis, trauma y edema. Aunque la gasa sigue siendo uno de los productos más comúnmente empleados en los hospitales debido a que es barata, fácilmente disponible y adecuada para muchas heridas, a menudo resulta en problemas asociados con su eliminación, ya que puede causar trauma al desprender epidermis recién formada. La investigación y el desarrollo de nuevos vendajes han producido materiales avanzados con mejores propiedades físicas y químicas. Los hidrogeles son materiales ideales para su empleo como vendajes en el tratamiento de heridas, debido a la característica de liberación de los hidrogeles, estos pueden brindar humedad a las heridas y al ser capaces de hincharse, pueden absorber y retener el exudado contaminado dentro de la red polimérica, lo que da como resultado el aislamiento de bacterias, detritus y moléculas de olor en el líquido. Pueden combinarse con algún fármaco o sustancia que mantenga el área de contacto estéril, además, al ser suaves y elásticos son de fácil eliminación sin provocar trauma en la herida (Caló y Khutoryanskiy, 2015; Ismail *et al*, 2012).
- **Ingeniería de tejidos.** La ingeniería tisular es una de las aplicaciones más recientes de los hidrogeles, en la cual se pueden aplicar como agentes de relleno, como transportadores de sustancias bioactivas o como estructuras tridimensionales que organizan células y presentan estímulos para asegurar el desarrollo de un tejido requerido. Una propiedad indispensable que considerar para esta aplicación es la biocompatibilidad. La biocompatibilidad se define como la capacidad de un material para estar en contacto

con los órganos del cuerpo sin causar daño en los tejidos circundantes y sin desencadenar ninguna respuesta indeseable. Además, los hidrogeles pueden ser biodegradables, lo que les permite ser eliminados fácilmente del organismo (Mahinroosta *et al*, 2018). Dentro de los hidrogeles biodegradables encontramos a los de origen natural que son ampliamente utilizados en la ingeniería de tejidos como el quitosano y los hidrogeles basados en almidón. Los materiales basados en almidón se pueden encontrar como partículas, perlas, fibras y películas, que se han sido empleadas para aplicaciones de ingeniería de tejidos (Ismail *et al*, 2012).

- **Productos de higiene.** Los hidrogeles son capaces de absorber una gran cantidad de fluidos, como agua y desechos corporales, reteniendo dichos fluidos bajo presiones moderadas. Estas características de absorción hacen de los hidrogeles materiales óptimos para ser usados pañales desechables y toallas sanitarias. Este tipo de material es capaz de mantener la humedad lejos de la piel, previniendo la dermatitis y proporcionando un uso cómodo, además, pueden reducir el riesgo de colonización por bacterias y la posible propagación de infecciones gastrointestinales (Caló y Khutoryanskiy, 2015).
- **Agricultura.** Se han realizado ensayos con hidrogeles que demuestran que su uso extensivo mejora la capacidad de retención de agua en el suelo, favoreciendo el crecimiento de plantas. Al mezclar la matriz polimérica con el suelo se consigue aprovechar de manera más eficiente el agua de lluvia o riego, se pierde menos cantidad de agua por filtración y se consigue disminuir la evaporación de esta, favoreciendo la producción agrícola. El empleo de este tipo de hidrogeles podría permitir la recuperación de zonas semiáridas o terrenos de cultivos poco fértiles (Estrada *et al*, 2010).
- **Liberación controlada de fármacos.** En los últimos años ha ido en aumento el interés del uso de hidrogeles en la administración de fármacos debido a sus propiedades físicas únicas como biocompatibilidad y biodegradabilidad. La alta porosidad que caracteriza a los hidrogeles se puede ajustar fácilmente controlando la densidad del entrecruzamiento en su matriz y la afinidad por el entorno líquido en el que pueden hincharse. Su estructura porosa también permite que los fármacos sean cargados y luego liberados a una velocidad que depende del coeficiente de difusión de la molécula a través de la red de hidrogel. Las ventajas que ofrecen los hidrogeles para las aplicaciones de administración de fármacos incluyen la posibilidad de liberación sostenida, que da como resultado el mantenimiento de la concentración local de un excipiente farmacéutico activo durante un período prolongado. El fármaco puede cargarse en el hidrogel y luego su liberación puede

proceder a través de la difusión por hinchamiento de la red polimérica. La Figura 7 muestra esquemáticamente el proceso de difusión del fármaco cuando un hidrogel se hincha en medio acuoso (Caló y Khutoryanskiy 2015).

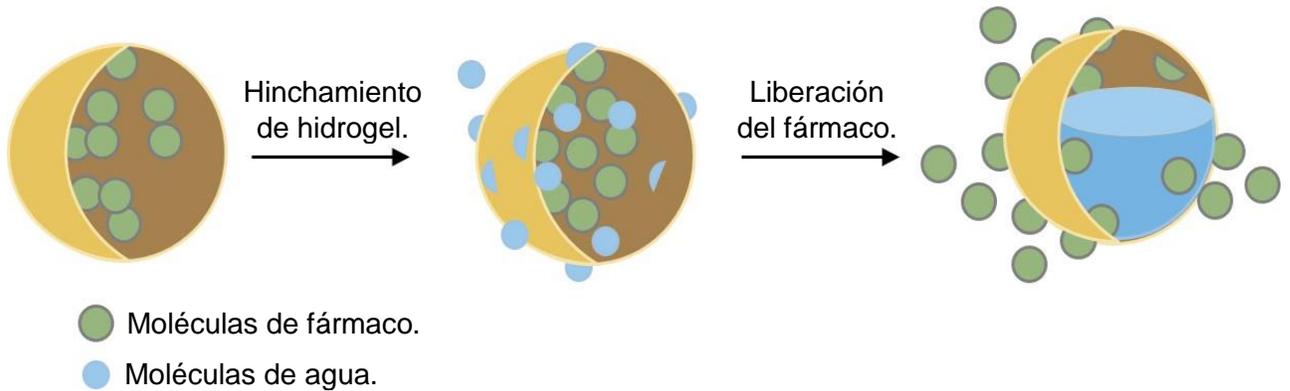


Figura 7. Esquema del proceso de difusión del fármaco mediante el hinchamiento del hidrogel.

Otra de las ventajas del uso de hidrogeles en esta áreas, es que el fármaco una vez dentro de la matriz polimérica puede ser protegido de la degradación del ambiente donde no es óptima su liberación. Con el empleo de estos materiales se puede controlar la velocidad de administración del fármaco cambiando la estructura de la red polimérica en respuesta a estímulos ambientales como la temperatura, pH, campos eléctrico y magnético, la composición del disolvente, los iones, etc. Otra de las ventajas sobre el empleo de hidrogeles en la liberación de fármacos, es que puede ser administrado por diferentes vías como oral, nasal, bucal, intestinal, vaginal, ocular, entre otras (Caló y Khutoryanskiy 2015; Ismail *et al*, 2012).

Sistemas de Liberación Controlada de Medicamentos

Los métodos tradicionales de administración de determinados fármacos exhiben múltiples desventajas ya que estos al distribuirse en el organismo según sus propiedades físicas, tales como solubilidad, coeficiente de partición y carga, pueden alcanzar una gran variedad de sitios en los cuales pueden encontrarse fuera de su intervalo terapéutico, ser inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva y, por tanto, con efectos secundarios negativos. Este tipo de

administración pueden conducir a concentraciones tóxicas o ineficaces del fármaco en plasma (Pérez, 2015; Sáez *et al*, 2003).

Desde hace años se han estudiado nuevas técnicas para la mejora del cumplimiento de los tratamientos farmacológicos. Es así como los sistemas de liberación controlada surgen con el objetivo de poder controlar la administración y liberación de fármacos activos, en la cantidad correcta, en el momento y lugar preciso, durante un periodo de tiempo adecuado, liberando solo el fármaco con respuesta a un cambio en el medio ambiente o estímulo externo con efectos secundarios mínimos, respuesta óptima y eficacia prolongada. Dirigir una molécula de fármaco al sitio de acción seleccionado puede disminuir la exposición de este en otros órganos y tejidos donde su acción no es necesaria (Ismail *et al*, 2012; Jaiswal *et al*, 2010; Ward y Georgiou, 2011).

Para este tipo de sistemas se emplean portadores los cuales funcionan como medio o vehículo para la administración de un producto farmacéutico a un paciente y por lo general, están compuestos por materiales biocompatibles de tipo poliméricos que son sensibles a variables fisiológicas y/o estímulos fisicoquímicos externos los cuales son capaces de activar la liberación del fármaco en el lugar correcto y una velocidad ajustada en respuesta a determinado estímulo (pH, temperatura, campo eléctrico, entre otros). Por ejemplo, las cadenas poliméricas de un portador pueden expandirse como resultado del aumento de la temperatura, lo que permite que el fármaco se difunda y se libere del soporte (Ward y Georgiou, 2011).

El control sobre la liberación de algunos fármacos es de suma importancia ya que, en ocasiones, no se obtiene la acción farmacológica deseada con el empleo de las formas de dosificación tradicional. La eficacia de los fármacos suele verse afectada por factores tales como su baja solubilidad acuosa, absorción desigual a lo largo del tracto gastrointestinal, riesgo de degradación en el medio ácido del estómago, baja permeabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal superior, efectos secundarios sistemáticos, entre otros. Por ejemplo, entre los tipos de fármacos tenemos los que son solubles en agua, los cuales requerirán una liberación más lenta y una duración de la acción prolongada; por otro lado, los fármacos lipófilos, tendrían que aumentar su solubilidad para poder alcanzar niveles terapéuticos; los fármacos de vida media corta necesitarían de administraciones repetidas para ejercer su acción y, por último, los fármacos de acción específica requerirían ser administrados en el sitio diana (Pérez, 2015; Rizwan *et al*, 2017).

La Figura 8 representa esquemáticamente el comportamiento de algunos tipos de dosificación tradicional de fármacos contra un sistema de liberación controlada (concentración vs tiempo). Tras suministrar una dosis única del fármaco, la concentración del medicamento aumenta hasta un valor máximo para luego disminuir debido a la excreción o a la metabolización

de este. Para conseguir un nivel terapéutico efectivo durante un período de tiempo prolongado se requieren dosis más altas (dosis doble); sin embargo, esto puede ocasionar que la concentración del fármaco alcance niveles por arriba de la concentración mínima tóxica. Para mantener una concentración efectiva del fármaco de manera constante, se puede aplicar la dosificación periódica del fármaco en intervalos de tiempo (multidosis), pero este tipo de administración produce cambios intermitentes de concentración entre cada dosificación de fármaco, alcanzando niveles tanto tóxicos como sub-terapéuticos. Por otro lado, la aplicación de sistemas de tipo poliméricos de liberación controlada ofrece una atractiva alternativa para conseguir niveles constantes del fármaco en el organismo, permiten mantener la concentración del fármaco dentro del intervalo terapéutico durante períodos prolongados y minimizan los episodios sub-terapéuticos y/o de toxicidad (Escobar *et al*, 2002; Siegel y Rathbone, 2012).

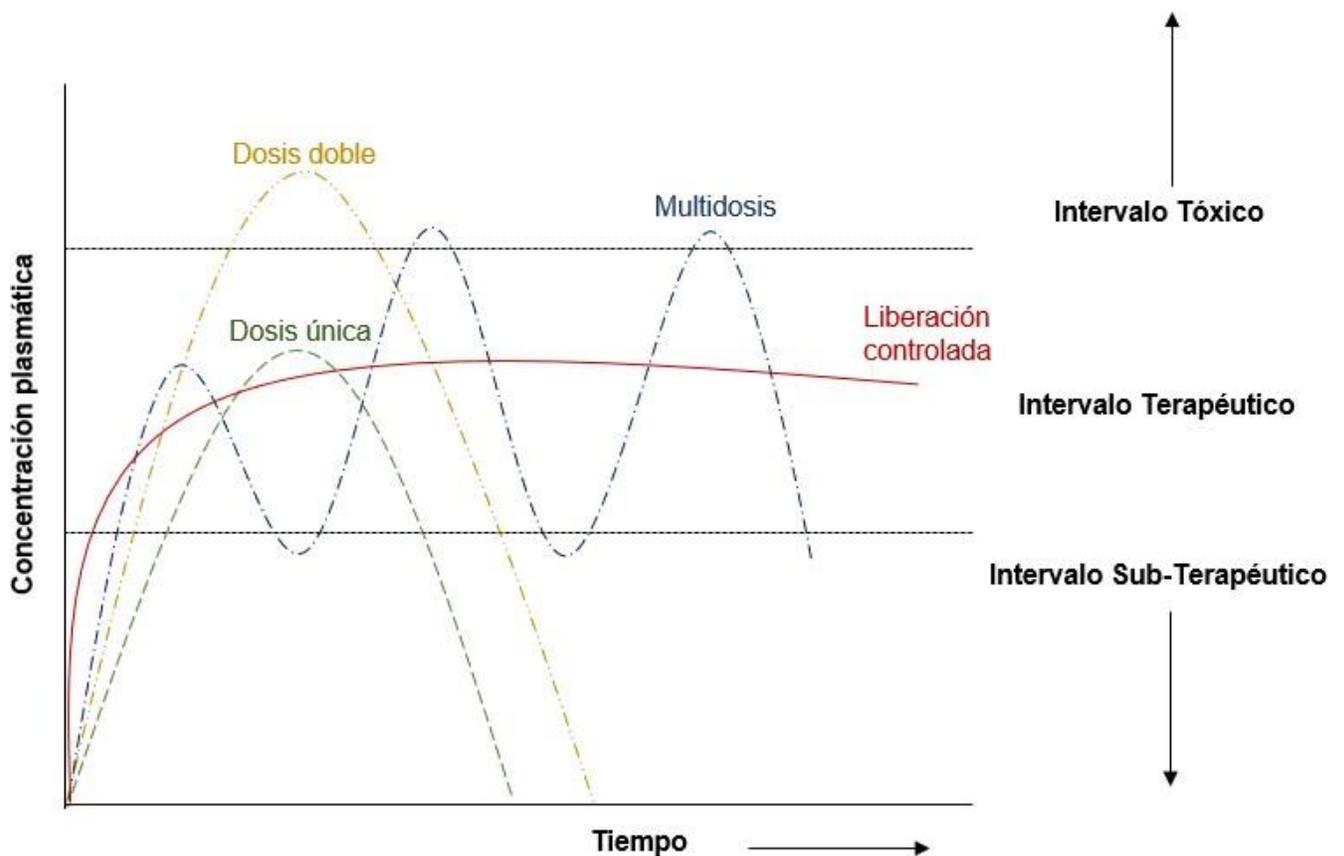


Figura 8. Representación esquemática entre la administración de fármacos por métodos tradicionales contra un sistema de liberación controlada.

Los sistemas de liberación controlada además de permitir controlar la dosis terapéutica a lo largo del tiempo dentro del intervalo terapéutico ayudan al fármaco a cruzar barreras fisiológicas, evitando su eliminación y/o degradación prematura al dirigirlo al sitio de acción deseado, minimiza la exposición al fármaco en otras partes del organismo, consigue una terapia optimizada aumentando el cumplimiento del paciente al reducir la frecuencia de administración. El empleo de estos sistemas puede reducir la variabilidad del rendimiento de los productos farmacéuticos. Este último aspecto es cada vez más importante dado el énfasis actual en la "calidad por diseño" de las agencias reguladoras como la FDA (Lee y Nguyen, 2013; Siegel y Rathbone, 2012).

Los sistemas de liberación controlada ofrecen un grado significativo de libertad en la elección del lugar de aplicación. Mientras que muchas de las formulaciones tradicionales deben ser inyectadas o ingeridas, los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden ser aplicados en cualquier cavidad corporal, de modo que estos portadores de fármacos pueden situarse en el organismo en, o cerca de la zona a tratar, siendo implantados o adheridos externamente a la piel, gracias a esto, han surgido nuevas rutas posibles de administración de fármacos, lo cual representa una gran ventaja y avance en la industria farmacéutica (Pérez, 2010; Sáez *et al*, 2003). Aunque actualmente existen numerosas terapias que emplean sistemas de liberación controlada basados en materiales polímeros, sobre todo en terapias contra el cáncer, aún hay mucho por investigar. En el presente, numerosas investigaciones se enfocan en desarrollar nuevas técnicas y tratamientos que empleen este tipo de sistemas. Una problemática muy importante que ha surgido en los últimos años debido al empleo de los métodos tradicionales de administración de fármacos es la resistencia a los antibióticos por el manejo inadecuado por parte de los pacientes, incluso debido a tratamientos errados por parte del médico. En este sentido la liberación controlada de fármacos específicamente antibióticos podría proporcionar una solución a esta problemática (Siegel y Rathbone, 2012).

Amoxicilina

La amoxicilina es una penicilina semisintética del grupo de las aminopenicilinas, las cuales son una importante familia de antibióticos que se derivan de la penicilina, descubierta por Alexander Fleming en 1928; es uno de los antibióticos más ampliamente utilizado en clínica debido a su baja toxicidad y a su amplio espectro antibacteriano, contra la mayoría de las cepas Gram positivas y Gram negativas y no es estable frente a las β -lactamasas. Este fármaco inhibe la biosíntesis de los mucopéptidos de la pared celular (Pérez, 2010; Villa, 2016).

Químicamente, las aminopenicilinas poseen una estructura cíclica común, el anillo β -lactámico, que es la base principal de su acción bacteriana. El anillo β -lactámico debe permanecer intacto para que el fármaco ejerza esta acción. En la Figura 9 se muestra la estructura molecular de la amoxicilina (Villa, 2016).

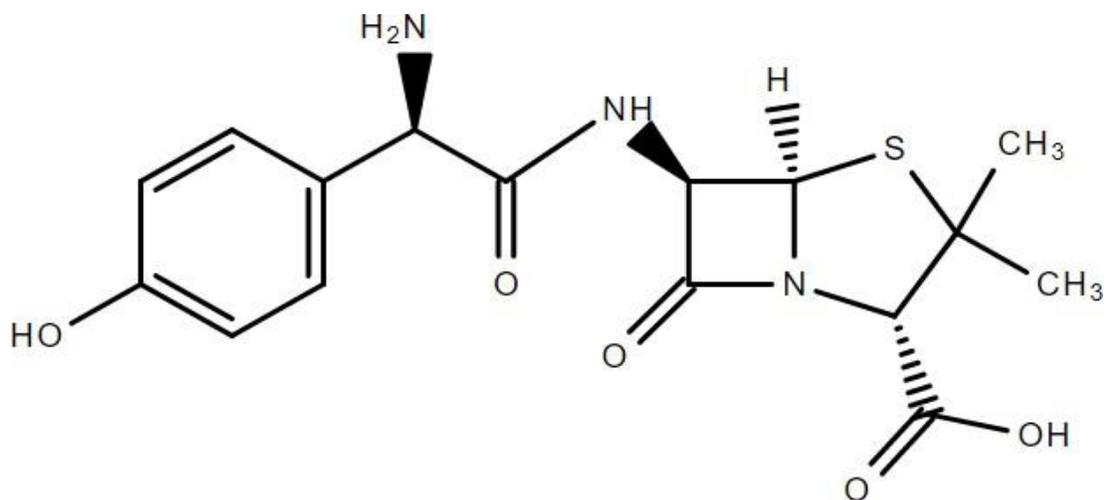


Figura 9. Estructura molecular del fármaco amoxicilina.

Administración

- **Adultos, adolescentes y niños de > 40 kg:** 500 mg cada 12 horas o 250 mg cada 8 horas. En el caso de infecciones severas o causadas por bacterias menos susceptibles, las dosis pueden aumentarse a 500 mg cada 8 horas.
- **Lactantes y niños de < 40 kg:** en infecciones moderadas las dosis recomendadas son de 20 mg/kg cada 8 horas o 25 mg/kg cada 12 horas. Estas dosis se pueden aumentar hasta 40 mg/kg/día en tres administraciones o a 45 mg/kg/día en dos administraciones.
- **Neonatos y lactantes de < 3 meses de edad:** la máxima dosis recomendada es de 30 mg/kg/día en intervalos de 12 horas (Pérez, 2010).

Mecanismo de Acción

La amoxicilina actúa inhibiendo la última etapa de la síntesis y reparación de la pared celular bacteriana. Se une a proteínas específicas llamadas PBPs (*Penicillin-Binding Proteins*) que se encuentran en la pared celular, impidiendo la formación de peptidoglicano. Al impedir que la pared celular se construya correctamente, la amoxicilina ocasiona la lisis de la bacteria. La Figura 10 muestra las paredes celulares bacterianas (Albu, 1998; Pérez, 2010).

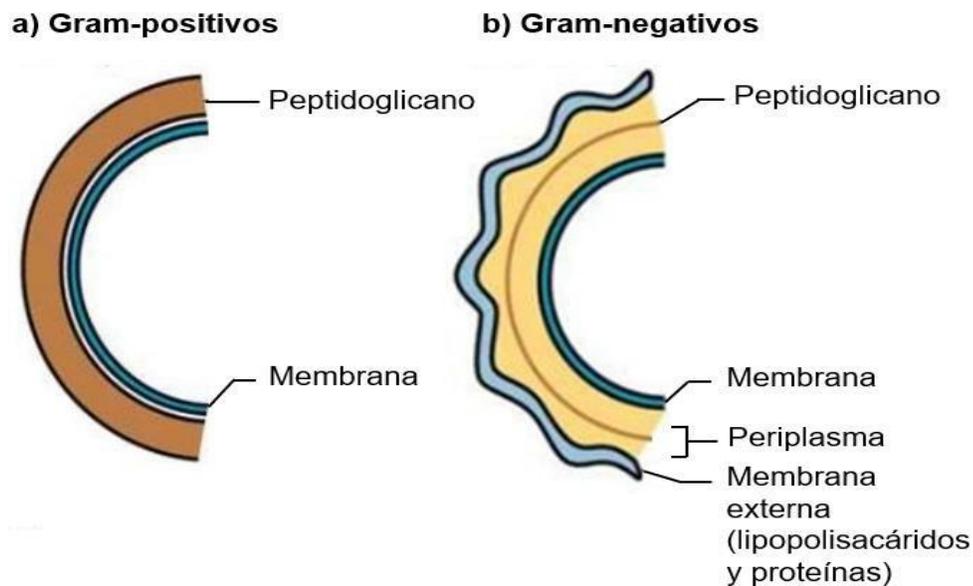


Figura 10. Esquema de la pared celular bacteriana, a) bacteria Gram-positiva, b) bacteria Gram-negativa.

Comercialmente, las formulaciones de amoxicilina se pueden encontrar en combinación con ácido clavulánico, para aumentar su actividad. El ácido clavulánico pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de β -lactamasas. Funciona al evitar que las bacterias destruyan la amoxicilina, aunque la adición de ácido clavulánico puede aumentar la actividad de la amoxicilina, esta última puede no actuar sobre las cepas resistentes a fármacos β -lactámicos, por lo que es recomendado realizar un antibiograma antes de instaurar un tratamiento con amoxicilina, debido a que múltiples cepas bacterianas pueden generar resistencia a dicho antibiótico (Albu, 1998). La Figura 11 muestra el mecanismo de acción mediado por β -lactamasas.

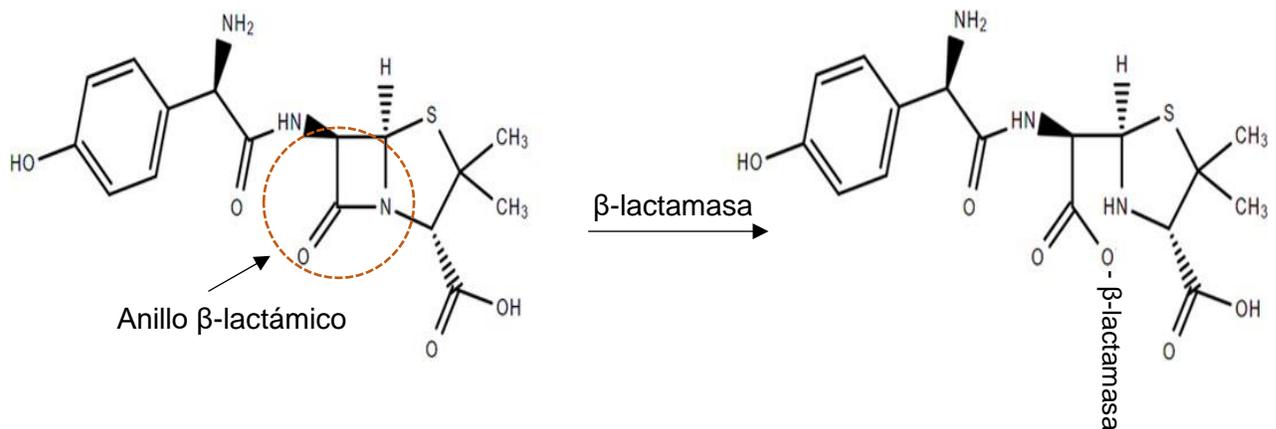


Figura 11. Esquema del mecanismo de acción mediado por β -lactamasas sobre el fármaco amoxicilina.

Absorción

Al ser resistente en medio ácido, la amoxicilina, no presenta problemas de absorción a nivel gastrointestinal, por lo que es adecuado para consumo por vía oral, además no se ve afectada por la ingesta de alimentos. Su absorción es rápida una vez administrada, alcanzando niveles de concentración plasmática máxima en un promedio de 1 a 2 horas (Albu, 1998; Pérez, 2010).

Distribución

La unión de amoxicilina a las proteínas plasmáticas es muy baja, oscilando entre el 18% y 20%, se distribuye adecuadamente en la mayoría de los tejidos tales como vesícula biliar, tejido abdominal, piel, grasa, tejidos musculares, líquidos corporales como el sinovial y peritoneal; no se difunde en el tejido cerebral ni en el líquido cefalorraquídeo, salvo cuando las meninges se encuentran inflamadas. Albu *et al*, en el 2016 realizaron estudios en animales para analizar la acumulación del fármaco en el organismo, ellos reportan que no se observó acumulación del fármaco en ningún órgano del cuerpo. La Amoxicilina, como otras penicilinas, puede detectarse en la leche materna y a excepción del riesgo de sensibilización asociado con esta excreción, se desconoce que el fármaco produzca un efecto perjudicial en los lactantes (Albu, 1998; Villa, 2016).

Metabolismo

La dosis de amoxicilina administrada es metabolizada alrededor del 20 al 30% en el hígado, siendo el principal metabolito el ácido peniciloico, una sustancia carente de actividad antibacteriana (Albu, 1998; Villa, 2016). La amoxicilina tiene una vida media de 61.3 minutos, siendo este tiempo, el lapso necesario para que la cantidad de amoxicilina presente en el plasma sanguíneo se reduzca a la mitad, mediante los procesos de eliminación (Albu, 1998; Martínez, 1996).

Excreción

La eliminación de la amoxicilina en el organismo se produce principalmente por vía renal, alcanzando concentraciones elevadas en orina. Aproximadamente, un 60-70% de la amoxicilina se excreta inalterada en orina durante las primeras 6 horas después de la administración de un comprimido, además del metabolito principal el ácido peniciloico (Albu, 1998; Pérez, 2010). Pequeñas cantidades pueden ser excretadas por leche materna y bilis, esta última puede constituir una vía alternativa de eliminación (Martínez, 1996).

Efectos Secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes por el uso de amoxicilina son los asociados a reacciones de hipersensibilidad y pueden ir desde *rash* sin importancia hasta serias reacciones anafilácticas, por ejemplo: eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, *rash* maculopapular con eritema, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis, urticaria (Pérez, 2010).

También podemos encontrar efectos secundarios asociado al tracto digestivo debido a la reducción de la microbiota intestinal como: náusea, vómitos, diarrea, gastritis y dolor abdominal (Villa, 2016).

MATERIALES Y MÉTODOS

Acrilamida (C_3H_5NO) al 99%, de Sigma-Aldrich, N,N'-Metilen-bis(acrilamida) ($C_7H_{10}N_2O_2$) al 99%, de Sigma-Aldrich, N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamina ($C_6H_{16}N_2$) al 99%, de Sigma-Aldrich, amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) potencia ≥ 900 μg por mg, de Sigma-Aldrich, fosfato de sodio monobásico (NaH_2PO_4) al 99%, de Sigma-Aldrich, fosfato de sodio dibásico (Na_2HPO_4) al 99%, de Sigma-Aldrich, ácido cítrico ($C_6H_8O_7$) al 99.5%, de Sigma-Aldrich, persulfato de amonio ($(NH_4)_2S_2O_8$) al 98.7%, de J.T. Bayer, almidón ($C_6H_{10}O_5$) $_n$ al 98%, de Productos Químicos Monterrey, hidróxido de sodio (NaOH) al 97%, de Meyer. Los medios de cultivo Agar Müller Hinton, Caldo Müller Hinton y Agar Trypticase Soya, fueron obtenidos de BD Becton Dickinson. Se emplearon las cepas *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasa y resistente a amikacina.

Síntesis de Redes Semi-interpenetradas Poliacrilamida/Almidón

Para la elaboración de las redes semi-IPNs de PAAm/alm, se prepararon las siguientes soluciones: solución patrón de acrilamida (AAm) al 30%, compuesta por AAm al 29% (monómero) y bisacrilamida (BisAAm) al 1%, (monómero entrecruzante), solución de almidón al 15%, solución de persulfato de amonio (PSA) al 10%, como iniciador y se empleó una solución comercial de N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamina (TEMED) al 99 %, como catalizador. Se sintetizaron diferentes formulaciones de redes semi-IPNs, mezclando volúmenes de solución de AAm y solución de almidón en un vaso de precipitado, manteniendo agitación magnética constante a 4°C. Una vez homogeneizada la mezcla anterior, se adicionaron 0.5 mL de una solución de PSA (iniciador) y se continuó con la agitación, manteniendo la temperatura a 4°C. Transcurridos 2 minutos, se adicionaron 0.025 mL de una solución de TEMED (catalizador) y se continuó la agitación. La mezcla obtenida se extrajo del baño de hielo y se mantuvo a temperatura ambiente hasta finalizar el proceso de polimerización y formación del gel. El proceso de la síntesis de los hidrogeles se ilustra en la Figura 12. La Tabla 3 resume los volúmenes empleados en la preparación de los hidrogeles compuestos y muestra la forma en cómo fueron identificados (Pérez *et al*, 2013).

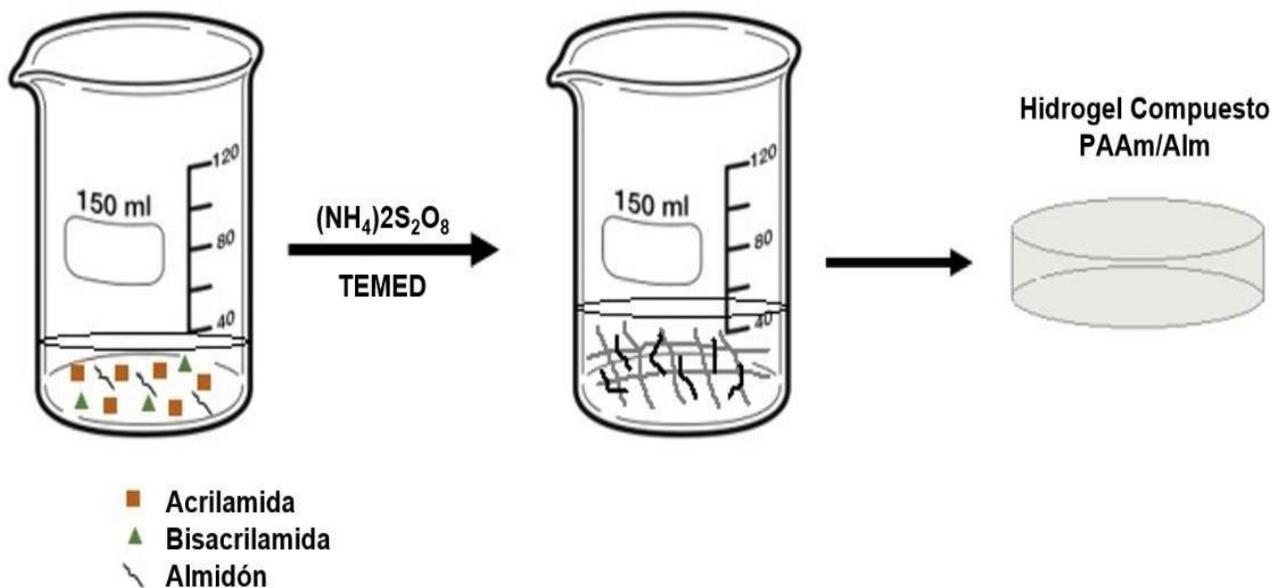


Figura 12. Representación esquemática de la síntesis de hidrogeles compuestos por PAAm/Alm.

Tabla 3. Volúmenes empleados en la preparación de los hidrogeles compuestos PAAm/Alm.

Hidrogel PAAm/Alm	Solución AAm:BisAAm			Solución Almidón		Solución PSA		Solución TEMED	
	Conc. (g/mL)		Vol. (mL)	Conc. (%)	Vol. (mL)	Conc. (%)	Vol. (mL)	Conc. (%)	Vol. (mL)
	AAm	BisAAm							
100/0	0.29	0.1	6	15	0	10	0.5	99	0.025
90/10	0.29	0.1	5.4	15	0.6	10	0.5	99	0.025
80/20	0.29	0.1	4.8	15	1.2	10	0.5	99	0.025
70/30	0.29	0.1	4.2	15	1.8	10	0.5	99	0.025
60/40	0.29	0.1	3.6	15	2.4	10	0.5	99	0.025
50/50	0.29	0.1	3	15	3	10	0.5	99	0.025

Evaluación del Grado de Hinchamiento de las Redes

La determinación de las propiedades de hinchamiento de los hidrogeles sintetizados se realizó mediante el método gravimétrico. Hidrogeles de cada formulación sintetizada se sumergieron en solución buffer de fosfato (pH 7.4 [0.1 M]), inmediatamente después del proceso de reticulación. Se monitoreó el cambio de masa de los hidrogeles con respecto al tiempo (W_t) hasta llegar al equilibrio de hinchamiento. Una vez alcanzado el equilibrio, los hidrogeles se congelaron y posteriormente fueron secados al vacío mediante liofilización en un equipo LABCONCO, FreeZone 4.5 Loter Benchtop Dry System hidráulica ICL Internacional modelo TON EZ PRESS (EUA) durante 24 horas y posteriormente se pesaron para obtener la masa del xerogel (W_0). El estudio se realizó por triplicado a temperatura ambiente. Los datos obtenidos durante las pruebas de hinchamiento se emplearon para determinar el porcentaje de hinchamiento ($\%H$) mediante la siguiente ecuación.

$$\%H = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100$$

Donde W_t es el peso del hidrogel en determinado tiempo y W_0 es el peso del xerogel (Martínez *et al*, 2009).

Incorporación de Amoxicilina en la Matriz del Hidrogel Polimérico

Para la incorporación del antibiótico a la matriz polimérica se seleccionaron las de composición porcentual sintetizadas que mostraron una mayor capacidad de hinchamiento (60/40, 50/50 PAAm/Alm respectivamente). El cargado del fármaco en la matriz polimérica se realizó mediante la incubación del xerogel en 5 mL de una solución acuosa de amoxicilina (0.2 g mL⁻¹) (Anexo 1) durante 48 horas, tiempo óptimo para lograr la absorción completa de la solución del fármaco por el hidrogel. Los hidrogeles cargados con amoxicilina se congelaron y posteriormente fueron secados al vacío mediante liofilización en un equipo LABCONCO, FreeZone 4.5.

Cinética de Liberación *in vitro* de Amoxicilina

Las cinéticas de liberación *in vitro* de amoxicilina fueron evaluadas a diferentes condiciones de pH y temperatura.

Efecto de la Temperatura Sobre la Cinética de Liberación *in vitro* de Amoxicilina

Los hidrogeles de PAAm/Alm cargados con amoxicilina fueron sumergidos en 250 mL de solución buffer y se colocaron dentro de una incubadora (Barnstead Lab-Line MaxQ 4000) con agitación orbital de 80 rpm a diferentes temperaturas (25 °C y 37 °C). Se tomaron alícuotas del medio de liberación cada 10 minutos durante la primera hora y cada 30 minutos durante las 6 horas posteriores. La concentración de amoxicilina en el medio de liberación se cuantificó empleando un espectrofotómetro UV-Vis (Perkin Elmer Lambda 20) a 274 nm, frente a una curva de calibración previamente establecida (Anexo 1). Las condiciones iniciales de inmersión del hidrogel se mantuvieron constantes mediante la adición de un volumen igual de buffer al medio de liberación (Rodríguez *et al*, 2011).

Efecto del pH Sobre la Cinética de Liberación *in vitro* de Amoxicilina

El estudio de la cinética de liberación *in vitro* del antibiótico se realizó frente a soluciones buffer de pH 3 (Citrato [0.1 M]) y pH 7.4 (Fosfato [0.1 M]), empleando la matriz polimérica de composición porcentual 50/50 de PAAm/Alm. Los hidrogeles de PAAm/Alm cargados con amoxicilina fueron sumergidos en 250 mL de solución buffer de cada pH y colocados dentro de una incubadora (Barnstead Lab-Line MaxQ 4000) con agitación orbital de 80 rpm a una temperatura de 37 °C. El experimento se realizó tomando alícuotas cada 10 minutos durante la primera hora y cada 30 minutos durante las 6 horas siguientes. La concentración de amoxicilina en el medio de liberación se cuantificó empleando un espectrofotómetro UV-Vis (Perkin Elmer Lambda 20) a 274 nm, frente a una curva de calibración previamente establecida. Las condiciones iniciales de inmersión del hidrogel se mantuvieron constantes mediante la adición de un volumen igual de buffer al medio de liberación (Rodríguez *et al*, 2011).

Evaluación de los Sistemas Poliméricos Cargados con Amoxicilina Sobre la Inhibición de Crecimiento Bacteriano

El efecto antibiótico de la amoxicilina liberada por los hidrogeles se evaluó en tres aislamientos bacterianos. Para ello se emplearon las cepas *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasa y resistente a amikacina. Los aislamientos se mantuvieron a -20°C en caldo BHI con glicerol y se reactivaron en caldo tripticasa soya. Posteriormente, se resembraron en agar tripticasa soya y

agar Mac Conkey (*E. coli* y *P. aeruginosa*) o agar sal manitol (*S. aureus*), con el fin de verificar pureza y características coloniales. Posteriormente los tres microorganismos se desarrollaron en caldo Mueller Hinton, se ajustó la turbidez y se sembraron masivamente en placas de agar Mueller Hinton. Se colocaron sobre la superficie del agar inoculado los hidrogeles cargados con el antibiótico, así como discos comerciales de amoxicilina /ácido clavulánico (20/10 µg, respectivamente), amikacina (30 µg) e imipenem (10 µg) (Figura 13) y se procedió a incubar a 37°C. A las 24 horas de incubación, se procedió a leer los halos de inhibición obtenidos por la liberación del fármaco a partir de los hidrogeles y de los discos comerciales. Cada experimento se realizó por triplicado (Zhu *et al*, 2017).

Para este estudio se seleccionó el hidrogel que mostró cinética de liberación *in vitro* óptima en condiciones fisiológicas (37°C, pH 7.4), la matriz polimérica fue preparada tal como se describe en la Tabla 3; para obtener hidrogeles con dimensiones comparables a las de un disco comercial (6 mm de diámetro, 1 mm de espesor), se tomaron 80µl de la solución polimérica y se vaciaron en moldes donde finalizó el proceso de polimerización y formación del gel. Los hidrogeles se congelaron y posteriormente fueron secados al vacío mediante liofilización en un equipo LABCONCO, FreeZone 4.5. Los xerogeles obtenidos fueron cargados con el fármaco por absorción de una solución acuosa de amoxicilina. La concentración de fármaco necesaria para la inhibición durante el desarrollo de la cepa bacteriana se determinó mediante los resultados de liberación *in vitro* del fármaco a condiciones fisiológicas (37°C, pH 7.4). El hidrogel de PAAm/Alm sin fármaco se evaluó simultáneamente como control negativo.

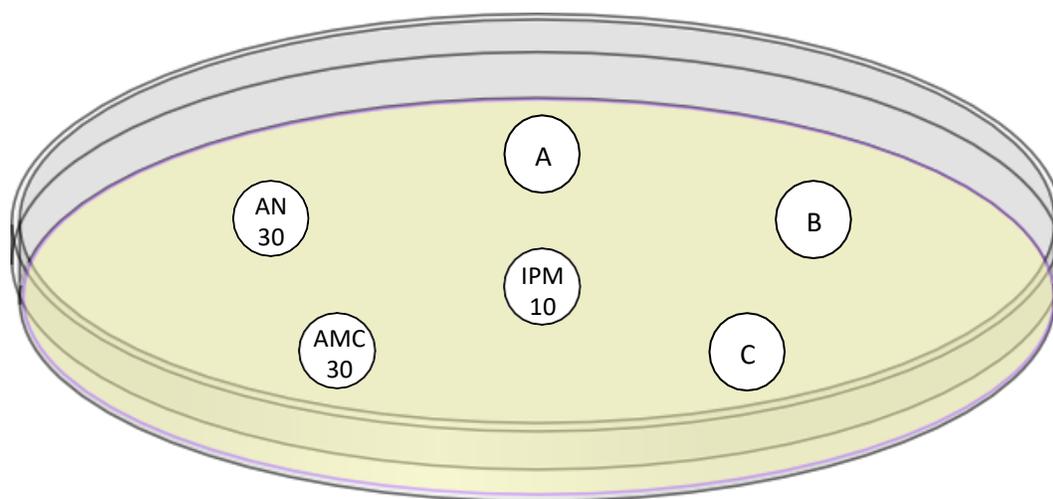


Figura 13. Representación esquemática de la posición de los discos en el agar. (A) hidrogel sin fármaco, (B) hidrogel con 600 µg amoxicilina, (C) hidrogel con 1200 µg amoxicilina.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Redes Semi-interpenetradas Poliacrilamida/almidón

Se obtuvieron satisfactoriamente hidrogeles de redes semi-interpenetradas de PAAm/Alm de composición 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 y 50/50, respectivamente, el proceso de formación de las redes semi-IPN's se representa de manera más grafica en la Figura 14. En este esquema se puede observar que para que se formen las redes de PAAm/Alm, la adición del persulfato de amonio (iniciador) y el TEMED (catalizador) es esencial. El iniciador actúa atacando los dobles enlaces de la acrilamida y bisacrilamida para dar origen a la formación de la red de PAAm en presencia de las cadenas lineales del almidón. Las cadenas del almidón quedan interpenetradas dentro de la red formada por la PAAm, derivando en las redes semi-interpenetradas de PAAm/Alm. Un esquema de la reacción de formación de las redes de PAAm se representa en la Figura 4.

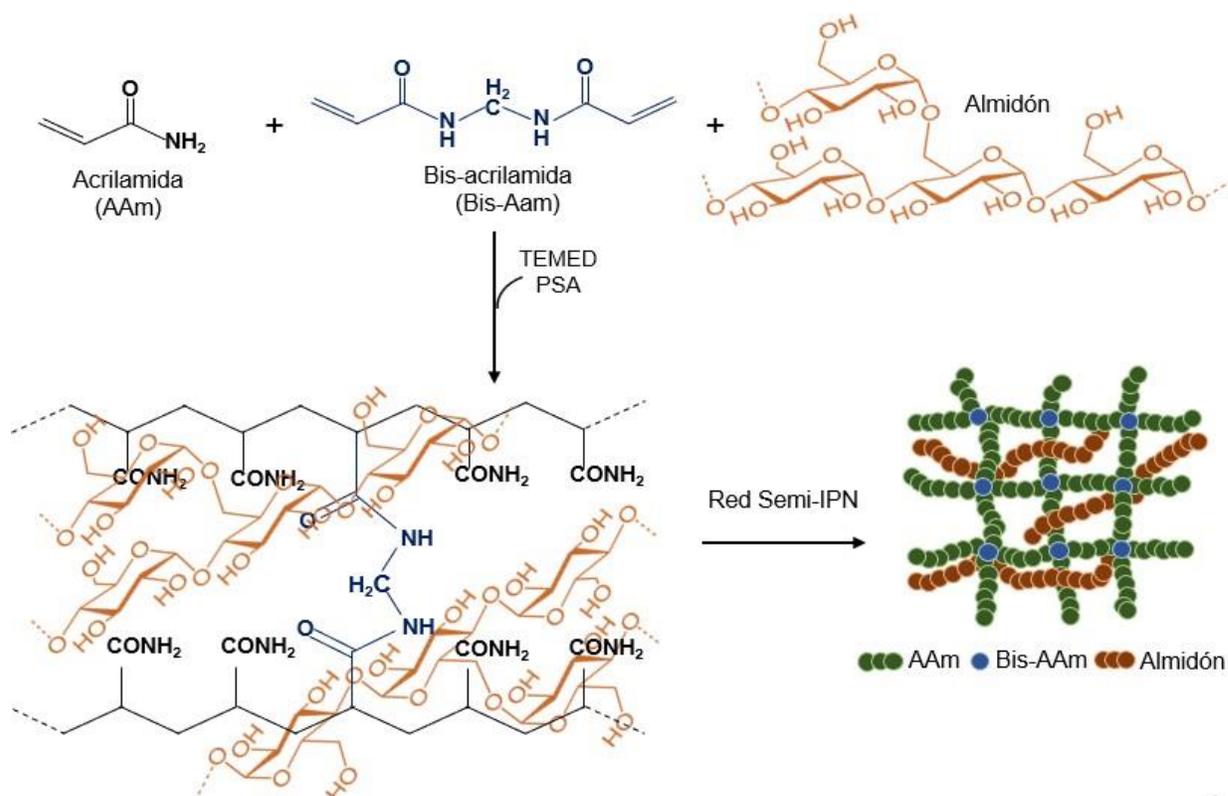


Figura 14. Propuesta del mecanismo de formación de las redes semi-IPN de PAAm/Alm.

En general, los hidrogeles presentaron una apariencia blanda, de coloración translúcida que va cambiando su opacidad con en el aumento del contenido de almidón. Adquirieron la forma circular del molde en que se llevó a cabo la reacción de polimerización y gelación con un diámetro de 3.6 cm, y un espesor de 0.7 cm. En la Figura 15 se presentan las imágenes de los hidrogeles sintetizados de diferentes proporciones PAAm/Alm.

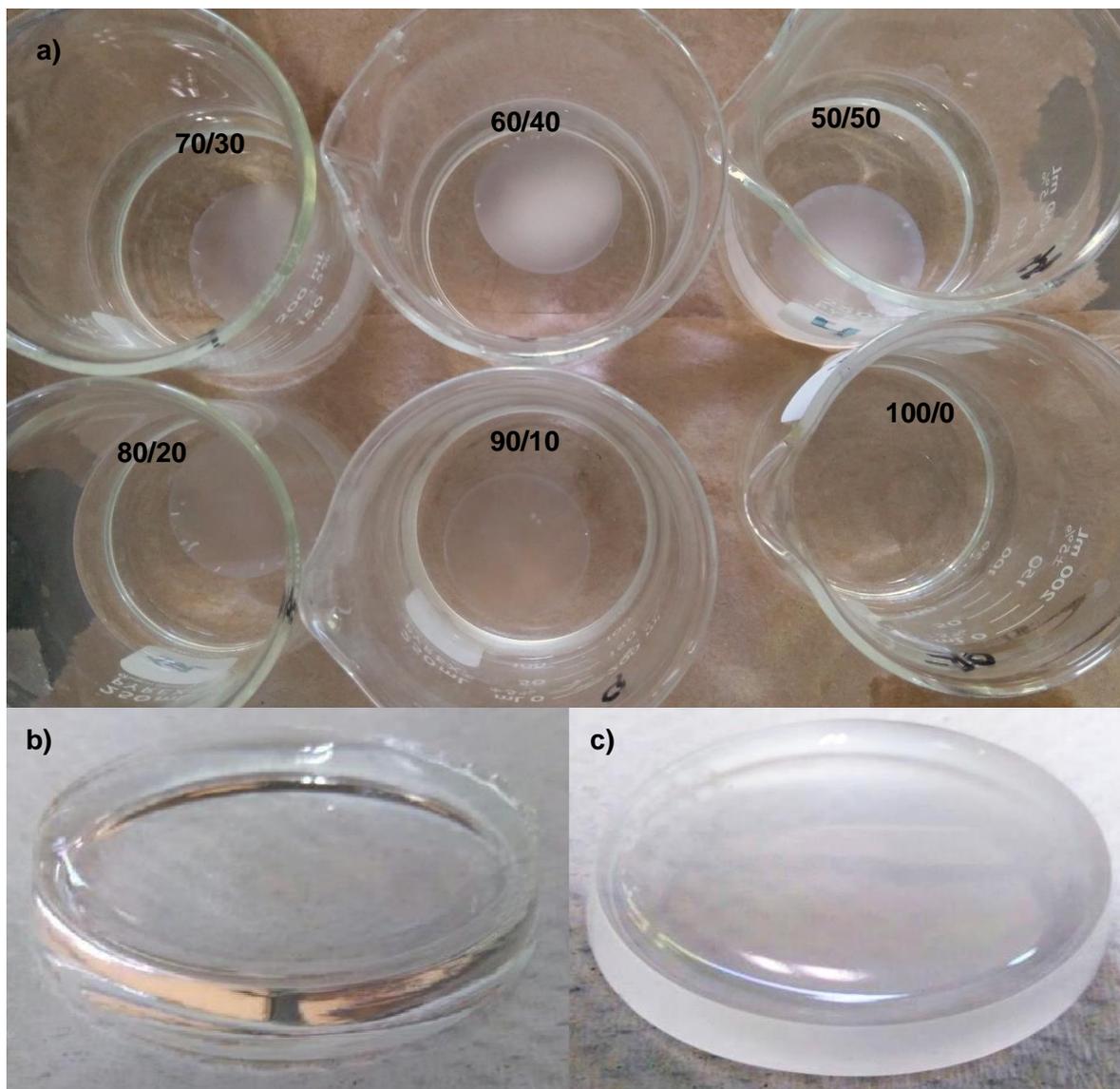


Figura 15. Imágenes de los hidrogeles compuestos PAAm/Alm, a) Hidrogeles en proceso de hinchamiento, b) Hidrogel 100/0 PAAm/Alm, c) Hidrogel 50/50 PAAm/Alm.

Grado de Hinchamiento de las Redes

Se evaluó el grado de hinchamiento para cada formulación sintetizada (100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40, 50/50 de PAAm/Alm, respectivamente), los datos obtenidos en porcentaje de hinchamiento fueron graficados en función del tiempo. La gráfica en la cual se relaciona el porcentaje de hinchamiento de cada uno de los hidrogeles sintetizados se muestra en la Figura 16, en esta gráfica se observa que las formulaciones sintetizadas presentan un comportamiento típico del proceso de hinchamiento de un hidrogel, descrito en la literatura mediante funciones potenciales. El porcentaje máximo de hinchamiento se alcanzó alrededor de las 48 h, sin observarse variaciones importantes hasta las 124 h de monitoreo. Podemos observar que a medida que aumenta el contenido de almidón en las redes poliméricas, se incrementa también la absorción de agua por parte de la matriz mejorando así el grado de hinchamiento, esto debido a que el almidón aporta grupos -OH a la matriz polimérica de carácter hidrofílico, provenientes de los residuos de glucosa en su estructura. Las cadenas normales de amilosa contienen un grupo terminal -OH (C1) en el extremo reductor y un -OH (C4) en el extremo no reductor de la macromolécula. Así, cada residuo de glucosa de la amilosa posee dos grupos hidroxilo secundario, en los carbonos C2 y C3, y un grupo hidroxilo primario en el carbono C6 (Figura 17), los cuales permiten retener una fracción más significativa de agua dentro de la matriz polimérica al incrementar el contenido de este biopolímero, característica deseable en un sistema con posible aplicación en liberación controlada de medicamentos (Soto y Oliva, 2012). El procedimiento experimental se realizó por triplicado.

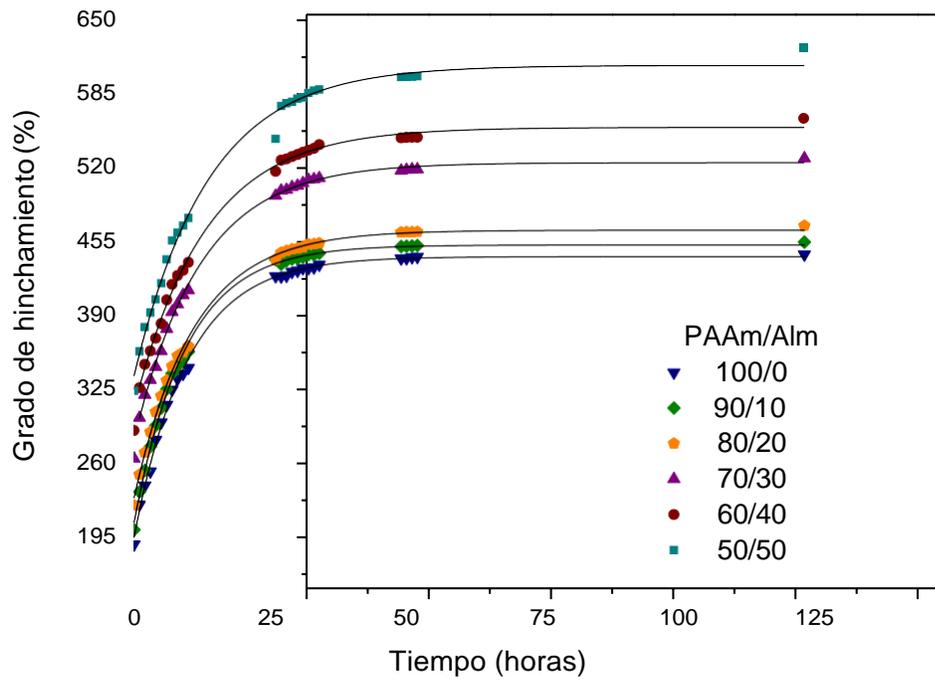


Figura 16. Grado de hinchamiento de hidrogeles compuestos de PAAm/Alm.

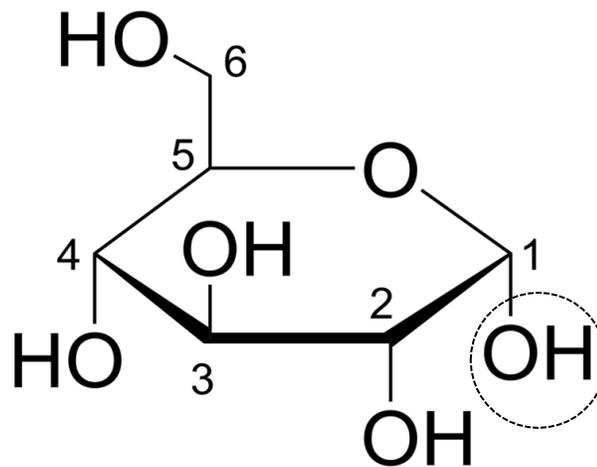


Figura 17. Proyección de Haworth de glucosa anhidra (α -D(+)-glucopiranososa) (Soto y Oliva, 2012).

Incorporación de Amoxicilina en la Matriz del Hidrogel Polimérico

De los resultados obtenidos del grado de hinchamiento de los hidrogeles sintetizados, se seleccionaron las composiciones de aquellos que mostraron mayor porcentaje de hinchamiento (60/40, 50/50 de PAAm/Alm, respectivamente). Ambas concentraciones absorbieron eficientemente los 5 mL de solución acuosa de amoxicilina (0.2 g mL^{-1}) con los que estuvieron en contacto durante 48 horas. Una vez cargadas las matrices poliméricas por absorción, se observó a nivel macroscópico que los hidrogeles mantenían su forma y rigidez, lo cual permitió su fácil manipulación en los estudios de liberación de fármaco, además, los hidrogeles tomaron una coloración amarillenta uniforme correspondiente a la solución de amoxicilina (Figura 18).



Figura 18. Incorporación de la solución de amoxicilina en hidrogel de composición 50/50 PAAm/Alm.

Cinética de Liberación *in vitro* de Amoxicilina

Para evaluar la cinética de liberación *in vitro* de amoxicilina en función del pH del medio de liberación y la temperatura, se emplearon los hidrogeles que mostraron grado de hinchamiento óptimo (60/40, 50/50 de PAAm/Alm, respectivamente). Inicialmente se realizó un estudio por triplicado a pH 3 y 25°C con ambas matrices poliméricas, de los resultados obtenidos se

seleccionó para análisis posteriores, la composición que mostró una cinética de liberación óptima bajo estas condiciones. En la Figura 19 se muestra la gráfica correspondiente, se puede observar que la liberación de amoxicilina aumenta con respecto al tiempo hasta llegar al equilibrio alrededor de las 22-24 horas. Además, se puede observar que el comportamiento para ambas composiciones es similar, también es notorio que la cantidad de amoxicilina liberada varía con respecto a la composición de la matriz polimérica. El hidrogel de composición 50/50 PAAm/Alm libera un mayor porcentaje del antibiótico comparado con el hidrogel de composición 60/40 dentro de las primeras 24 horas, 49 % y 43 %, respectivamente. Esto puede ser atribuido al carácter hidrofílico del almidón, el hidrogel que contiene mayor cantidad de almidón posee en su estructura un mayor número de grupos hidroxilos altamente atractivos de moléculas de agua lo cual resulta en un mayor grado de hidratación o hinchamiento, esto a su vez ocasiona más libertad de movimiento de las cadenas que forman la red polimérica y por tanto una mayor liberación del antibiótico que se encuentra retenido en la estructura del hidrogel (Soto y Oliva, 2012). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en la cinética de hinchamiento. Podemos deducir de estos resultados, que las redes con composición 50/50 PAAm/Alm presentan una liberación de amoxicilina más eficiente con respecto a la matriz con composición 60/40 PAAm/Alm. Por tal motivo esta composición fue empleada para determinaciones posteriores.

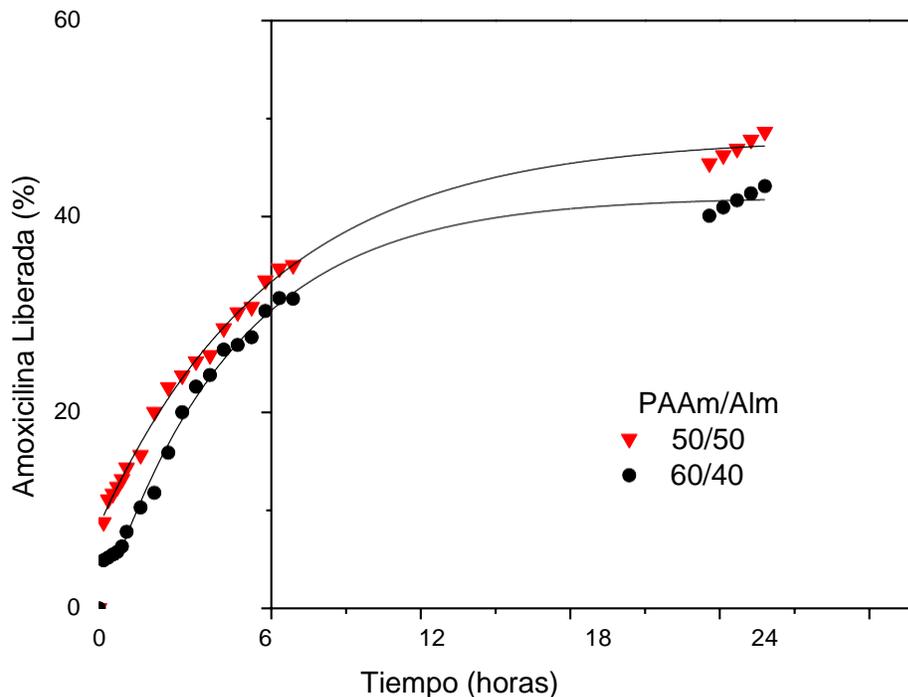


Figura 19. Cinética de liberación de amoxicilina desde hidrogeles de PAAm/Alm con composición 50/50 y 60/40 respectivamente, frente a solución buffer pH3, a 25°C.

Efecto de la Temperatura Sobre la Cinética de Liberación *in vitro* de Amoxicilina

Se estudió la cinética de liberación de amoxicilina desde los hidrogeles PAAm/Alm en función de la temperatura del medio de liberación (25°C y 37°C) empleando hidrogeles con composición 50/50 de PAAm/Alm, respectivamente. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 20, en esta gráfica se puede observar que para ambas temperaturas el comportamiento de liberación de los hidrogeles con respecto al tiempo es muy similar, la cantidad de amoxicilina liberada aumenta rápidamente en las primeras horas, alcanzando el equilibrio alrededor de las 22 horas. La diferencia radica en el porcentaje de liberación final alcanzado en el equilibrio para cada temperatura, a 25°C se logra liberar aproximadamente un 48.6 % del antibiótico, que corresponde a una cantidad de 486 mg. Al aumentar la temperatura del medio de liberación a 37°C, este porcentaje se incrementa, liberándose aproximadamente un 70.2%, equivalente a 702 mg de la amoxicilina contenida en la matriz polimérica. Estos resultados pueden ser atribuidos a la disociación de las interacciones físicas, como los enlaces por puentes de hidrógeno, entre las

cadenas de PAAm y las cadenas de almidón, lo cual causa una disminución en la densidad de reticulación de la matriz polimérica favoreciendo la liberación del soluto. Además, al incrementar la temperatura en el sistema de liberación, también se incrementa la energía cinética de las moléculas del fármaco aumentando la probabilidad de rompimiento de las interacciones físicas del antibiótico con el sistema polimérico. El coeficiente y la velocidad de difusión de amoxicilina desde la matriz polimérica hacia el medio de liberación, aumenta a medida que la temperatura aumenta y esto se debe probablemente a un incremento en la actividad de las moléculas del fármaco. (Pérez, 2015). Estos resultados son satisfactorios, pues evidencian la potencialidad del sistema para ser utilizado en aplicaciones biomédicas donde se requiere una matriz polimérica capaz de reaccionar bajo condiciones fisiológicas de temperatura (Wu y Wang, 2010).

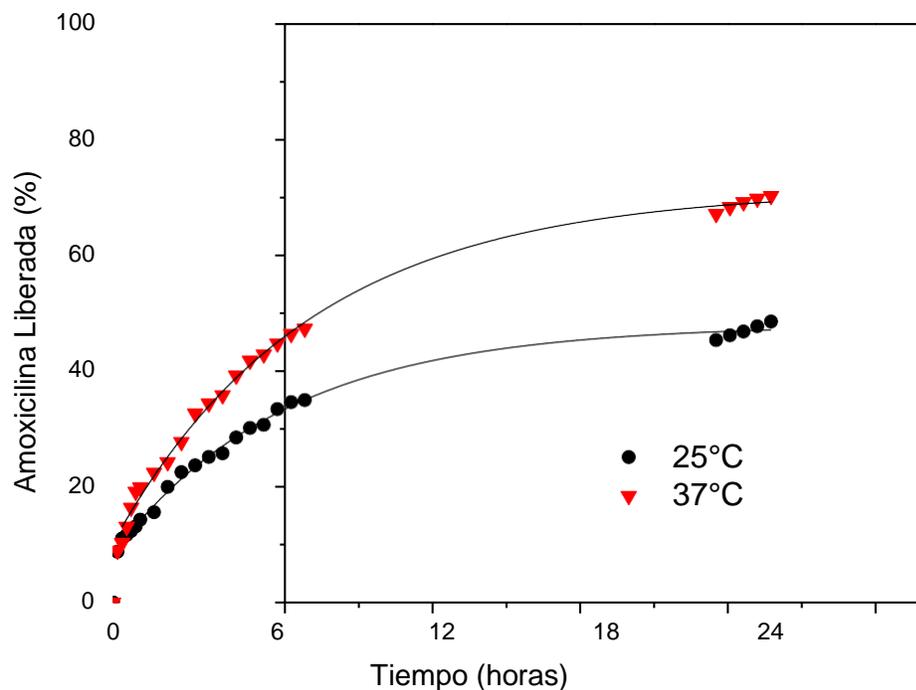


Figura 20. Cinética de liberación de amoxicilina desde hidrogeles de composición 50/50 PAAm/Alm, en solución buffer pH3 a 25°C y 37°C.

Efecto del pH Sobre la Cinética de Liberación *in vitro* de Amoxicilina

La Figura 21 muestra la cinética de liberación de amoxicilina en función del pH para los hidrogeles de composición 50/50 de PAAm/Alm. En esta gráfica se observa que la cinética de liberación en ambos pH muestran un comportamiento similar, la cantidad de amoxicilina liberada va aumentando con respecto al tiempo alcanzando el equilibrio alrededor de las 22 horas, siendo relativamente mayor a pH alcalino (80 %) en comparación con el pH ácido (67 %), esta característica es deseable considerando el entorno requerido para la absorción del medicamento. El aumento de la liberación con el cambio de pH puede ser atribuido a la protonación o desprotonación de los grupos amino, carboxilo y fenólico presentes en la amoxicilina, dependientes del pH. Para este antibiótico los pKa de sus grupos amino, carboxilo y fenólico son respectivamente 2.63, 7.55 y 9.64, esto significa que a pH 3 ligeramente por encima de su valor de pKa, los grupos carboxilos están parcialmente desprotonados (-COO-), el grupo amino (-NH₃⁺) y fenólico (ph-OH) protonados; esta ionización parcial de la amoxicilina podría provocar la ruptura de algunas de las interacciones por puente de hidrogeno que la mantiene unida a la red polimérica, favoreciendo su liberación y la posible interacción del antibiótico con los iones presentes en el buffer. A medida que aumenta el pH del medio de liberación (pH 7.4), permanecen protonados los grupos aminos (-NH₃⁺) y fenólicos (ph-OH), aumenta el porcentaje de ionización de los grupos carboxilos e incrementando el rompimiento de las interacciones que mantienen unidas a las moléculas de amoxicilina a la matriz polimérica, lo que podría explicar el mayor porcentaje de liberación del antibiótico a este valor de pH (Amuriza *et al*, 2006).

Otra posible explicación encontrada en la literatura para el aumento en el porcentaje de liberación con el incremento de pH, puede ser atribuido a que a valores más bajos de pH los grupos -CONH₂ de la PAAm no se encuentra ionizados y mantienen la red de poli(acrilamida) en su estado colapsado. Al ir aumentando el valor de pH, se obtiene un ión parcialmente ionizado, y los grupos cargados se repelen entre sí, aumentando el hinchamiento de la red polimérica. Observaciones similares fueron reportadas por Setty *et al*, en el 2014, quienes observaron que el hinchamiento de microgeles de PAAm preparados con injertos de almidón aumenta cuando el pH del medio cambia de ácido a alcalino (Setty *et al*, 2014). En el 2007 Singh *et al* sintetizaron, caracterizaron y evaluaron la respuesta al pH de hidrogeles de Psyllium y PAAm para el uso de estos, en liberación de fármacos, encontrando sensibilidad similar a pH básicos (Singh *et al*, 2007). Sin embargo para tener una explicación más certera, es conveniente investigar con mayor detalle esta relación.

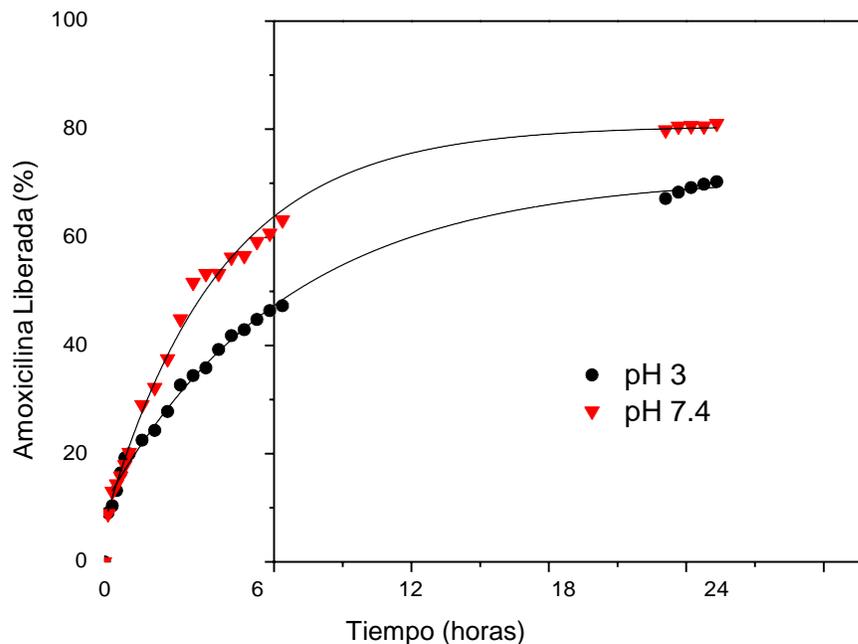


Figura 21. Comparación de la cinética de liberación de amoxicilina desde hidrogeles de composición 50/50 PAAm/Alm respectivamente, en solución buffer pH 3 y pH 7.4 a 37°C.

A partir de los resultados de la liberación *in vitro* de amoxicilina desde las redes poliméricas, se obtuvieron varias observaciones significativas; la liberación del fármaco fue relativamente mayor en pH 7.4 (fisiológico) en comparación con el medio ácido (pH 3, similar al pH gástrico), lo cual indica que los hidrogeles responden a los cambios de pH. De igual manera se encontró una respuesta significativa a los cambios de temperatura, siendo mayor la liberación a 37°C. El porcentaje de liberación aumentó progresivamente desde los hidrogeles de composición 60/40 a 50/50 PAAm/Alm, lo cual podría indicar una correlación entre la composición de la matriz polimérica y la liberación del fármaco, además, concuerda con los resultados obtenidos del estudio de hinchamiento. El patrón de liberación podría atribuirse a la propiedad tanto de la matriz polimérica como del fármaco. Estos resultados indican que los hidrogeles de composición 50/50 PAAm/Alm resultan ser promisorios para aplicaciones biomédicas como un sistema de liberación controlada de fármacos, ya que muestran una buena respuesta a estímulos de temperatura y pH similares a los fisiológicos (37°C, pH 7.4).

La Tabla 4 muestra la máxima liberación del fármaco alcanzada desde los hidrogeles de composición 50/50 PAAm/Alm a las 24 horas.

Tabla 4. Liberación de amoxicilina a diferentes temperaturas desde hidrogeles PAAm/Alm de composición 50/50.

Temperatura	pH	Amoxicilina liberada a 24 h.	
		%	mg
25°C	3	48.6±0.5	486
37°C	3	70.2±1.2	702
	7.4	81.0±2.1	810

Evaluación de los Sistemas Poliméricos Cargados con Amoxicilina Sobre la Inhibición de Crecimiento Bacteriano

Para evaluar la inhibición del crecimiento bacteriano por acción de la amoxicilina liberada desde los hidrogeles poliméricos se prepararon hidrogeles de composición 50/50 de PAAm/Alm, respectivamente, los cuales adquirieron la forma circular del molde en que se llevó a cabo la reacción de polimerización y gelación con un diámetro de 6 mm y un espesor de 3 mm (Figura 22). De los resultados de liberación *in vitro* del fármaco en condiciones fisiológicas (37°C, pH 7.4) se obtuvo que durante el tiempo aproximado de duración de la fase de latencia de las cepas bacterianas, los hidrogeles liberaban aproximadamente 10% del total de la concentración del fármaco con la que fueron cargados, siendo esto aproximadamente 200 µg, por lo tanto, tomando en cuenta las dimensiones de los hidrogeles obtenidos para este estudio, se determinó que serían cargados con 200 µg por cada mm de espesor de los hidrogeles sintetizados teniendo en cuenta que se liberaría el fármaco de la zona de contacto del hidrogel con el agar, esto para poder obtener resultados comparables con el disco comercial de amoxicilina. Los xerogeles fueron cargados con el fármaco por absorción de una solución acuosa de 100 µL de amoxicilina (200 µg/mL*mm y 400 µg/mL*mm).

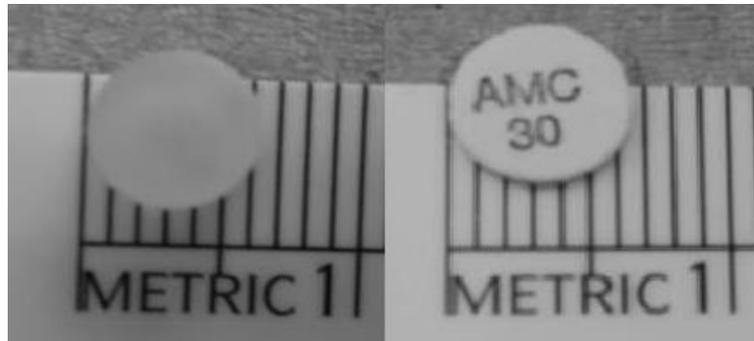
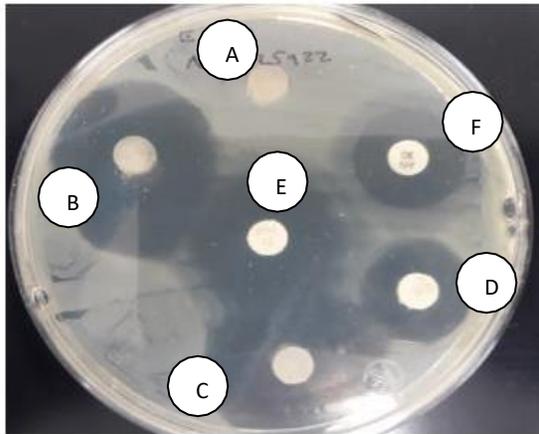
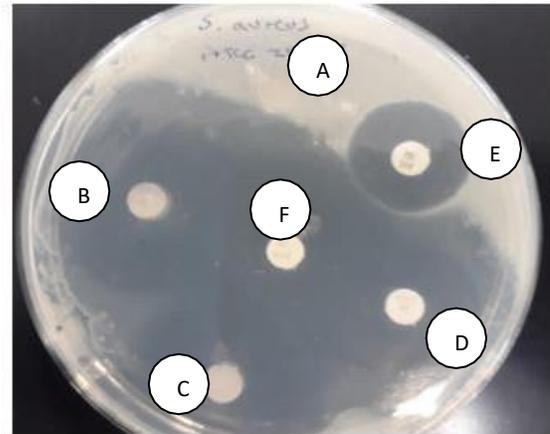


Figura 22. Imagen de un disco de hidrogel comparado con un disco comercial.

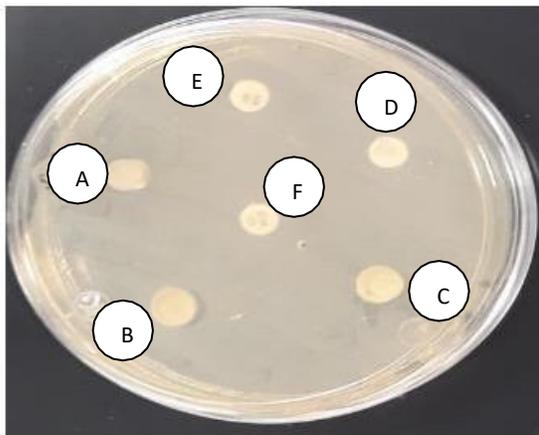
Se evaluó la actividad antibacteriana desde los hidrogeles cargados con amoxicilina en un ensayo de inhibición del crecimiento de las cepas *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasa y resistente a amikacina. La Figura 23 muestra las imágenes del crecimiento de las cepas tras 24 horas de incubación a 37°C, todos los hidrogeles mostraron inhibición del crecimiento bacteriano a excepción de la cepa resistente (*P. aeruginosa*) y de los hidrogeles empleados como control (sin antibiótico) lo que indica, además, que el hidrogel en sí mismo no tiene actividad antimicrobiana.



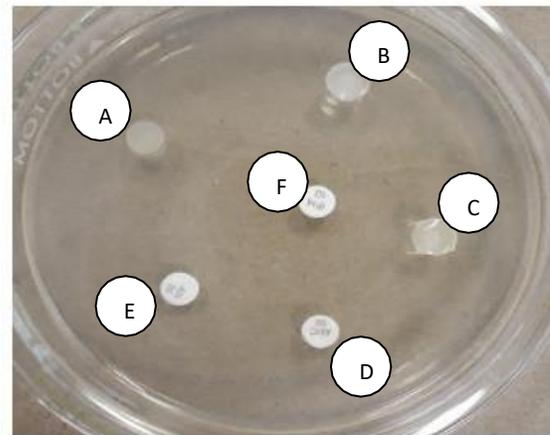
1) *E. coli* ATCC 25922.



2) *S. aureus* ATCC 25923.



3) *P. aeruginosa* productora de carbapenemasa.



4) Placa sin inocular.

Figura 23. Crecimiento de las cepas bacterianas tras 24 horas de incubación en comparación con placa de agar antes de ser inoculado. (A) hidrogel sin fármaco, (B) hidrogel con 600 μg amoxicilina, (C) hidrogel con 1200 μg amoxicilina, (D) amoxicilina /ácido clavulánico, (E) amikacina, (F) imipenem.

En la Tabla 5 se representan los diámetros de las zonas de inhibición desde los hidrogeles cargados con el fármaco, así como desde los discos comerciales, en las cepas utilizadas. Los resultados muestran que los discos del hidrogel cargados con amoxicilina fueron más efectivos contra la cepa Gram positiva (*S. aureus*) que contra la cepa Gram negativa (*E. coli*), en

comparación con el disco comercial (amoxicilina/ácido clavulánico). Esto era de esperarse ya que la amoxicilina actúa sobre la pared de peptidoglicano de la bacteria, como se observa en la Figura 10, las bacterias Gram-positivas poseen una capa expuesta de peptidoglicano, lo cual facilita al antibiótico actuar sobre su sitio de acción, en cambio, las bacterias Gram-negativas poseen una capa externa de lipopolisacáridos y proteínas que cubre la capa de peptidoglicano, esto dificulta a algunos antibióticos poder penetrar la bacteria y alcanzar sitios de acción. Las zonas de inhibición obtenidas a partir de los hidrogeles son aún mayores a las zonas de inhibición promedio esperadas para el disco comercial de amoxicilina/ácido clavulánico (18 – 24 mm para *E. coli* y 27 – 35 mm para *S. aureus*). La actividad antibacteriana se incrementó al aumentar la concentración de amoxicilina en los hidrogeles, esta inhibición es debido a que la amoxicilina se une a proteínas específicas llamadas PBPs (*Penicillin-Binding Proteins*) inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al impedir la formación de peptidoglicano, ocasionando así la lisis de la bacteria (Albu, 1998; Pérez, 2010). Adicionalmente, se utilizó un disco comercial de imipenem, otro fármaco β -lactámico, pero perteneciente a los carbapenémicos. Los resultados muestran que para la cepa *E. coli*, las zonas de inhibición obtenidas por los discos de hidrogel están dentro del intervalo esperado para estos discos comerciales (26 – 32 mm). Como se mencionó previamente, el imipenem es un fármaco carbapenémico, los carbapenémicos son descritos como fármacos con mayor actividad bactericida y que pueden llegar a ser estables sobre β -lactamasas. Además, se observa en los resultados que imipenem no inhibe el crecimiento de *S. aureus* debido a la poca acción que posee contra bacterias Gram positivas (Khan *et al*, 2017). Para este estudio se emplearon discos comerciales de amikacina, un fármaco que pertenece al grupo de los aminoglucósidos, de los resultados se obtuvo que los discos de hidrogel mostraron mayor zona de inhibición comparado con el promedio reportado para el disco comercial de amikacina (19 – 26 mm para *E. coli* y 20 – 26 mm para *S. aureus*).

Tabla 5. Promedio de los diámetros de las zonas de inhibición desde hidrogeles cargados con fármaco y discos comerciales contra las cepas empleadas.

Microorganismo	Zona de Inhibición (mm)					
	Geles Concentración Amoxicilina (μg)			Amoxicilina/Acido clavulánico Comercial (20/10 μg)	Amikacina Comercial (30 μg)	Imipenem Comercial (10 μg)
	0	600	1200			
<i>E. coli</i> ATCC 25922.	0	28	32	19	22	30
<i>S. aureus</i> ATCC 25923.	0	40	40	34	20	N/A
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	0

Se empleó una cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los antibióticos empleados, con el fin de demostrar que el fármaco β -lactámico presente en los discos de hidrogel no posee acción sobre dicha cepa, ya que esta cepa de *P. aeruginosa* produce carbapenemasas, un tipo de β -lactamasas, las cuales poseen una alta eficiencia catalítica para la hidrólisis de antibióticos β -lactámicos, incluyendo carbapenémicos.

CONCLUSIONES

- Se prepararon satisfactoriamente redes semi-interpenetradas de PAAm/Alm en diferentes composiciones.
- La incorporación del almidón a la matriz de PAAm favorece las propiedades de hinchamiento. Los hidrogeles con composición 50/50 de PAAm/Alm mostraron un porcentaje de hinchamiento mayor con respecto a las demás composiciones, esto debido a que el almidón posee en su estructura grupos funcionales hidroxilo (-OH) los cuales pueden formar puentes de hidrógeno con las moléculas de agua.
- Las matrices poliméricas con composición 60/40 y 50/50 de PAAm/Alm, absorben de manera eficiente la dosis terapéutica de amoxicilina.
- La cinética de liberación de amoxicilina a partir de los hidrogeles de PAAm/Alm puede ser controlada en función del pH y la temperatura del medio de liberación, con base en los efectos de los polímeros empleados, ya que son capaces de contraerse o hincharse en respuesta a estos estímulos. El aumento de la temperatura incrementa la velocidad y el % de liberación en el equilibrio, la liberación de amoxicilina es más eficiente en medio básico que en medio ácido.
- Los discos del hidrogel cargados con amoxicilina demostraron ser efectivos contra las cepas probadas en el estudio de inhibición. Los halos de inhibición contra la cepa Gram positiva (*S. aureus*) fueron ligeramente mayores que contra la cepa Gram negativa (*E. coli*), en comparación con el disco comercial (amoxicilina/ácido clavulánico).
- La posibilidad de controlar la liberación de amoxicilina bajo condiciones fisiológicas de pH y temperatura, aunado a la buena respuesta en la inhibición del crecimiento bacteriano encontrada para este material en algunas especies bacterianas de interés clínico, permite concluir que los hidrogeles de PAAm/Alm pueden ser considerados candidatos potenciales para aplicaciones en dispositivos de liberación controlada de fármacos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ahmed EM. 2013. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications. *Journal of Advanced Research*. 6(2015):105-121.
2. Albu RE. 1998. Amoxicillin: a pharmacologic description. *Clinical Excellence for Nurse Practitioners*. 2(5):260.
3. Amuriza NC, Romero JR, Valero MZ. 2006. Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral. *Nutrición Hospitalaria*. 21(4):11-128.
4. Anirudhan TS, Parvathy J. 2014. Novel semi-IPN based on crosslinked carboxymethyl starch and clay for the in vitro release of theophylline. *International Journal of Biological Macromolecules*. 67(2014):238–245.
5. Arredondo PA, Londoño LME. 2009. Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*. 3(5):83-94.
6. Bardajee GR, Hooshyar Z. 2013. A novel biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles/hydrogel based on poly (acrylic acid) grafted onto starch for controlled drug release. *Journal of Polymer Research*. 2013(20):298.
7. Benavides CM. 2000. Aplicaciones de los polímeros en la medicina. Disponible en: http://biblioteca.sena.edu.co/exlibris/aleph/u21_1/alephe/www_f_spa/icon/45896/Informador61/2/htmls/proyecto_2/proyecto2_1.html. (Fecha de acceso: mayo de 2017).
8. Bertollini AC. 2010. *Starches: characterization, properties and applications*. 1st ed. Boca Ratón (FL): CRC Press Taylor & Francis Group. 276 p.
9. Bhadani R, Mitra UK. 2014. Synthesis and characterization of polyacrylamide hydrogels. *Asian Journal Research Chemistry*. 7(3):345-348.
10. Caló VE, Khutoryanskiy V. 2015. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*. 65:252-267.
11. Contreras J, López CF. 2011. Síntesis y aplicaciones de hidrogeles superabsorbentes de poli (acrilamida-co-monoitaconato de metoxietilo). *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*. S3:30-31.
12. De Sousa HC, Sosnik A. 2015. *Biomateriales aplicados al diseño de sistemas terapéuticos avanzados*. Portugal. Universidad de Coimbra. 767 p.
13. El Seoud OA, Heinze T. 2005. Organic esters of cellulose: New perspectives for old polymers. *Advanced Polymer Science*. 186:103-149.
14. Escobar JL, García DM, Valerino A, Zaldivar D, Katime I. 2001. Influencia de la temperatura y la composición en el proceso de hinchamiento en hidrogeles de poli-(n-isopropilacrilamidaco

- n,ndimetilacrilamida). *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 3(1):1-15.
15. Escobar JL, García DM, Zaldivar D, Katime I. 2002. Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 3(3):1-25.
 16. Estrada GR, Lemus TD, Mendoza AD, Rodríguez LV. 2010. Hidrogeles biopoliméricos potencialmente aplicables en agricultura. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 12(2):76-87.
 17. Fekete T, Borsa J, Takács E, Wojnárovits L. 2017. Synthesis of carboxymethylcellulose starch superabsorbent hydrogels by gamma-irradiation. *Chemistry Central Journal*. 11(46):1-10.
 18. Fresneda GJ, Figueroa HC. 2016. Utilización de hidrogeles como liberadores de fármacos. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Carlos_Hernandez81/publication/ (Fecha de acceso: junio de 2018).
 19. García PH. 2000. Electroforesis en geles de poliacrilamida: fundamentos, actualidad e importancia. *UNIV DIAG*. 1(2):31-41.
 20. García S. 2008. Referencias históricas y evolución de los plásticos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 10(1):71-80.
 21. Gupta B, Anjum N. 2003. Plasma and radiation-induced graft modification polymers for biomedical applications. *Advances in Polymer Science*. 162:35-61.
 22. Hoffman, A. S. 1987. Applications of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. *Journal of Controlled Release*. 6:297-305.
 23. Jaiswal M, Dinda AK, Gupta A, Koul V. 2010. Polycaprolactone diacrylate crosslinked biodegradable semi-interpenetrating networks of polyacrylamide and gelatin for controlled drug delivery. *Biomedical Materials*. 5(6):1-14.
 24. Jiménez EM. 2010. Elaboración y evaluación de las propiedades mecánicas y eléctricas de un material compuesto de NBR-PANI por el método de hinchamiento. Tesis de licenciatura. Universidad de Sonora.
 25. Kadajji VG, Betageri GV. 2011. Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*. 3(4):1972-2009.
 26. Katime TD, Katime TO, Katime A, Issa A. 2004. Los materiales inteligentes de este milenio. Los hidrogeles macromoleculares: Síntesis, propiedades y aplicaciones. España: Universidad del País Vasco. 336 p.
 27. Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. 2017. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiology*. 17(1):101.
 28. Kost J, Langer R. 2001. Responsive polymeric delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 48:125-148.

29. Lee SM, Nguyen ST. 2013. Smart Nanoscale Drug Delivery Platforms from Stimuli-Responsive Polymers and Liposomes. *Macromolecules*. 46:9169-9180.
30. Mahinroosta M, Farsangi ZJ, Allahverdi A, Shakoori Z. 2018. Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications. *Materials Today Chemistry*. 8(2018):42-55.
31. Maldonado AM, Jorrín JV, Hames BD, Ricwood D. 2002. *Gel Electrophoresis of Proteins. A Practical Approach*, 3^a ed. Oxford University Press.
32. Mallick SP, Sagiri SS, Singh VK, Pal K, Pradhan DK, Bhattacharya MK. 2014. Effect of processed starches on the properties of gelatin-based physical hydrogels: characterization, in vitro drug release and antimicrobial studies. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 53:700–715.
33. Mandal B, Kapoor S, Kundu SC. 2009. Silk fibroin/polyacrylamide semi-interpenetrating network hydrogels for controlled drug release. *Biomaterials*. 30:2826–2836.
34. Martínez A, Sánchez JC, Becerra F, Cruz LE, González A. 2009. Swelling characterization and drug delivery kinetics of polyacrylamide-co-itaconic acid/chitosan hydrogels. *eXPRESS Polymer Letters*. 3(1):25–32.
35. Martínez FP. 1996. Estudio de la actividad antibacteriana y efecto sobre la fagocitosis inducidos por amoxicilina, amoxicilina/clavulanico y cefotaxima frente a *Streptococcus pneumoniae*. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
36. Menter P. 2000. *Acrylamide polymerization: a practical approach*. Bio-Rad Laboratories.
37. Paleos CM, Sideratou Z, Tsiourvas D. 2017. Drug delivery systems based on hydroxyethyl starch. *Bioconjugate Chemistry*. 28(6):1611-1624.
38. Moghanjoughi A, Khoshnevis D, Zarrabi A. 2016. A concise review on smart polymers for controlled drug release. *Drug Delivery and Translational Research*. 2016(6):333-340.
39. Parvathy PC, Jyothi AN. 2012. Synthesis, characterization and swelling behaviour of superabsorbent polymers from cassava starch-graft-poly(acrylamide). *Starch/Stärke*. 64(3):207–218.
40. Parvathy PC, Jyothi AN. 2013. Rheological and thermal properties of saponified cassava starch-g-poly(acrylamide) superabsorbent polymers varying in grafting parameters and absorbency. *Journal of Applied Polymer Science*. 2014(131):1-11.
41. Peppas NA, Khare AR. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 11(1993):1-35.
42. Pérez MCJ. 2010. Estudio de la liberación controlada de amoxicilina, basados en sistemas de redes semi interpenetradas formadas por poli(acrilamida) y poli(ácido- γ -glutámico). Tesis

de maestría. Universidad de Sonora.

43. Pérez MCJ. 2015. Bioactivación de polianilina para aplicaciones biomédicas. Tesis doctoral. Centro de Investigación en Materiales Avanzados.
44. Pérez MCJ, Del Castillo CT, Castillo MM, Rodríguez FD, Herrera PJ, Ovando M. 2013. Preparation of polyaniline submicro/nanostructures using γ -glutamic acid: Loading and releasing studies of amoxicillin. *Synthetic Metals*. 184:41–47.
45. Pernia K, Urdaneta J, León O, Oliva H, Soto D. 2014. Cinética de hinchamiento de hidrogeles sensibles al pH basado en almidón y ácido itacónico. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*. S6:9-10.
46. Pinzón N, Espinosa A, Perilla J, Hernández E, Katime I. 2002. Modelamiento del hinchamiento y difusión de solutos en hidrogeles. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 3(2):38-54.
47. Qui Y, Park K. 2012. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 53(3):321-339.
48. Ramírez A, Benítez JL, Rojas AL, Rojas BG. 2016. Materiales polímeros de tipo hidrogeles: revisión sobre su caracterización mediante FTIR, DSC, MEB, MET. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*. 36(2):1-23.
49. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. 2013. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. 3rd ed. Academic Press. 1573p.
50. Real FD. 2008. Estudios de hidrogeles de redes interpenetradas formadas por poli(acrilamida) y poli(ácido- γ -glutámico) como un sistema de liberación controlada de Teofilina. Tesis de licenciatura. Universidad de Sonora.
51. Rizwan M, Yahya R, Hassan A, Yar M, Azzahari AD, Selvanathan V, Sonsudin F, Abouloula CN. 2017. pH Sensitive hydrogels in drug delivery: brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications. *Polymers*. 9(4):137p.
52. Rodríguez FD, Pérez MCJ, Castillo MM, Pérez T, Romero T, Ledesma P, Del Castillo CT, Rodríguez F. 2011. pH- and temperature-sensitive semi-interpenetrating network hydrogels composed of poly(acrylamide) and poly (γ -glutamic acid) as amoxicillin controlled-release system. *Polymer Bulletin*. 68:197–207.
53. Sabbagh F, Muhamad II. 2017. Acrylamide-based hydrogel drug delivery systems: Release of Acyclovir from MgO nanocomposite hidrogel. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 000:1–12.
54. Sáez V, Hernández E, López L. 2003. Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 4(2):111-122.
55. Setty CM, Deshmukh AS, Badiger AM. 2014. Hydrolyzed polyacrylamide grafted maize

- starch-based microbeads: Application in pH responsive drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2014(70):1-9.
56. Seymour RB, Carraher CE. 2013. *Polymer Chemistry. An Introduction*. 3rd ed. CRC Press. 554 p.
 57. Shaik S, Kummara MR, Poluru S, Allu C, Gooty JM, Kashayi CR, Subha MCS. 2013. A green approach to synthesize silver nanoparticles in Starch-co-Poly(acrylamide) hydrogels by *Tridax procumbens* leaf extract and their antibacterial activity. *International Journal of Carbohydrate Chemistry*. 2013(11):1-10.
 58. Siegel RA, Rathbone MJ. 2012. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. Chapter 2 Overview of Controlled Release Mechanisms. *Advances in Delivery Science and Technology*. 19-43.
 59. Singh B., G.S. Chauhan, S. Kumar, Nirmala Chauhan Synthesis, characterization and swelling responses of pH sensitive psyllium and polyacrylamide-based hydrogels for the use in drug delivery. *Carbohydrate Polymers*. 67:190-200.
 60. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Dave AM, Kumbar SG, Rudzinski WE. 2002. Stimulus-Responsive “Smart” Hydrogels as Novel Drug Delivery Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 28(8):957-974.
 61. Soto D, 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.
 62. Tangri A. 2014. Polyacrylamide based hydrogels: synthesis, characterization and applications. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 4(4):951-959.
 63. Uliniuc A, Hamaide T, Popa M, Bacaita S. 2012. Modified starch-based hydrogels cross-linked with citric acid and their use as drug delivery systems for levofloxacin. *Soft Materials*. 2013(11):483–493.
 64. Varaprasad K, Raghavendra GM, Jayaramudu T, Yallapu MM, Sadiku R. 2017. A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *Materials Science and Engineering C*. 79(2017):958–971.
 65. Villa ALF. 2016. *Medimecum 2016: Guía de terapia farmacológica*. 21 ed. España. Adis Medilogic. 1500 p.
 66. Ward A, Georgiou T. 2011. Thermoresponsive Polymers for Biomedical Applications. *Polymers*. 3(3):1215-1242.
 67. Wu W, Wang D. 2010. A fast pH-responsive IPN hydrogel: Synthesis and controlled drug delivery. *Reactive and Functional Polymers*. 70(9):684-691.

68. Xu W, He X, Zhong M, Hu X, Xiao Y. 2015. A novel pH-responsive hydrogel based on natural polysaccharides for controlled release of protein drugs. *RSC Advances*. 5(2015):3157–3167.
69. Yang TH. 2008. Recent applications of polyacrylamide as biomaterials. *Recent Patents on Materials Science*. 1(1):29-40.
70. Zhu C, Zhao J, Kempe K, Wilson P, Wang J, Velkov T, Li J, Davis TP, Whittaker MR, Haddleton DM. 2017. A hydrogel-based localized release of colistin for antimicrobial treatment of burn wound infection. *Macromolecular Bioscience*. 17:160-320.

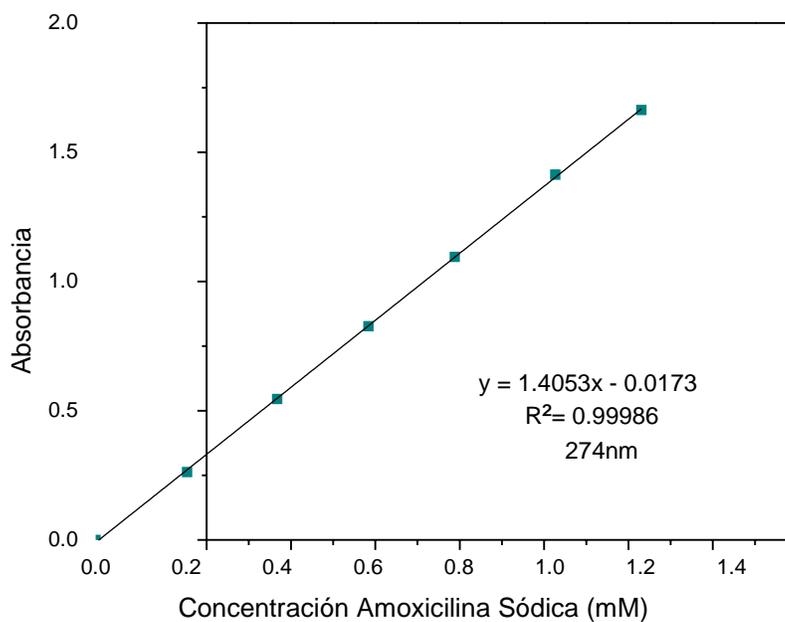
ANEXOS

Anexo 1

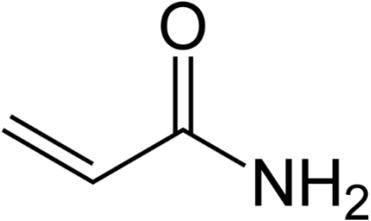
Preparación de Amoxicilina Sódica

Se preparó una solución de amoxicilina en agua desionizada usando agitación magnética. A esta solución de apariencia turbia y lechosa se le adicionó gota a gota una solución concentrada de NaOH hasta observar la completa disolución del fármaco. Se obtuvo una solución homogénea de coloración amarillo claro casi incolora, la cual se congeló y posteriormente se liofilizó por un tiempo aproximado de 48 horas.

Curva de Calibración de Amoxicilina Sódica



Anexo 2

<p>DATOS DE LA SUSTANCIA QUIMICA PELIGROSA</p> <p>-Formula química: C₃H₅NO -Nombre químico: Acrilamida.</p> <p>Sinónimos: Amida acrílica, etilencarboxamida, propenamida.</p>	
<p>IDENTIFICACION DE SUSTANCIA QUIMICA PELIGROSA</p> <p>No. CAS: 7774-29-0 No. ONU: No reportado LMPE-PPT, LMPE-CT y LMPE-P: DL50 Oral-rata: 380 mg/kg. IPVS(IDLH): S/D RIESGO A LA SALUD: 4 Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. Provoca una irritación del tracto respiratorio. Piel: Nocivo si es absorbido por la piel. Provoca irritación de la piel. Ojos: provoca irritación de ojos. Ingestión: Nocivo por ingestión RIESGO DE INFLAMABILIDAD: 0 RIESGO DE REACTIVIDAD: Corrosivo -Corrosivo -Disolución exotérmica con agua -Valido en general para sustancias y preparaciones orgánicas combustibles: en caso de división fina, en estado arremolinado, debe contarse en general con peligro de explosión</p> <p>COMPONENTES RIESGOSOS</p>	
<p>PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Peso molecular: 71.04 g/mol- Temperatura de ebullición: 257°C- Temperatura de fusión: 187 °C- Temperatura de inflamación: 62.2°C- Temperatura de ignición: 350°C- Densidad: 1.22 g/cm³ (25°C)- pH: 6- Estado físico: Sólido- Color: Blanco- Olor: Inodoro- Solubilidad en agua: 15 g/l (20°C)	
<p>RIESGOS DE FUEGO O EXPLOSION</p> <p>-Equipo de protección especial de lucha contra incendios: Si es necesario, usar equipo de respiración autónomo para la lucha contra el fuego. Protección de la piel mediante observación de una distancia de seguridad y uso de ropa protectora adecuada.</p> <p>-Recomendaciones para el personal en caso de incendio: permanezca en el área de riesgo solo con sistemas de respiración independientes al ambiente.</p> <p>-Condiciones que producen otro riesgo especial: reprimir los gases/vapores/neblinas con agua pulverizada. Impedir la contaminación de las aguas superficiales o subterráneas por el agua que ha servido a la extinción del fuego.</p>	



REACTIVIDAD

Peligro: Corrosivo, oxidante.

Almacenar en frascos de vidrio firmemente cerrado, en un almacén frío y bien ventilado. Evitar el contacto con fuentes de ignición calientes o flamables.

COLOR DE CODIGO DE ALMACENAMIENTO: BLANCO (CORROSIVO).

En caso de incendio: No utilizar polvo químico seco, espuma, dióxido de carbono. Use agua solamente.

ESTABILIDAD: SI

INCOMPATIBILIDAD: Por ser un material fuertemente ácido y un agente oxidante poderoso puede reaccionar violentamente con calor, pentóxido de fósforo, anhídrido acético y algunos materiales orgánicos. Agentes oxidantes, materiales combustibles y materiales orgánicos. PRODUCTOS DE DESCOMPOSICION TERMICA: Oxígeno, NOx,
Colocar en el almacén general para residuos químicos.

RIESGOS A LA SALUD Y PRIMEROS AUXILIOS

Según Vía de Ingreso al Organismo:

- Ingestión: Nocivo, hacer beber agua inmediatamente (máximo 2 vasos)
- Inhalación: Nocivo Aire fresco, si ha parado de respirar dar respiración artificial.
- Contacto con la piel: Provoca irritación cutánea. Aclarar con abundante agua. Eliminar la ropa contaminada.
- Contacto con ojos: Provoca irritación ocular grave. Aclarar con abundante agua, llamar inmediatamente al oftalmólogo.

Sustancia Química Considerada como:

- Mutagénica: Cuestionable.

Otros Riesgos o Efectos para la Salud

- Efectos irritantes, conjuntivitis, tos, insuficiencia respiratoria, náusea, dolor de cabeza y vértigo

Antídotos: S/D.

INDICACIONES EN CASO DE FUGA O DERRAMES

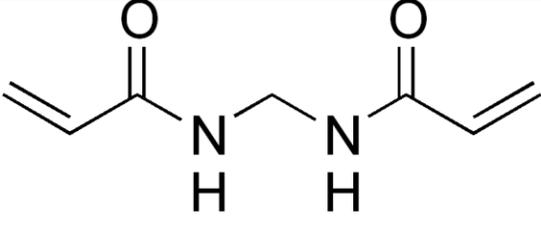
Procedimiento y precauciones inmediatas

- Indicaciones para el personal que no forma parte de los servicios de emergencia: Evitar el contacto con la sustancia, evitar la inhalación del polvo, asegúrese una ventilación apropiada, evacue el área de peligro, respete los procedimientos de emergencia y consulte con los expertos.

PROTECCION ESPECIAL ESPECIFICA PARA SITUACIONES DE EMERGENCIA

- Protección de los ojos /cara: Gafas de seguridad

- Protección de las manos sumersión: Guante de caucho nitrilo de 0.11mm de espesor tiempo de perforación de >480min -Protección respiratoria: Mascarilla con un filtro recomendado P 2.

<p>DATOS DE LA SUSTANCIA QUIMICA PELIGROSA</p> <p>-Formula química: C₇H₁₀N₂O₂ -Nombre químico: N,N'-Metilendisacrilamida.</p> <p>Sinónimos: Bis-acrilamida, N, N' - Metilendis(2-propenamida), Metilendiacrilamida.</p>	 <p>The image shows the chemical structure of N,N'-methylenebisacrylamide. It consists of two acrylamide groups connected by a methylene (-CH₂-) bridge between their nitrogen atoms. Each acrylamide group has a vinyl group (CH₂=CH-) attached to the carbonyl carbon, and a hydrogen atom is explicitly shown on each nitrogen atom.</p>
<p>IDENTIFICACION DE SUSTANCIA QUIMICA PELIGROSA</p> <p>No. CAS: 110-26-9 No. ONU: S/D LMPE-PPT, LMPE-CT y LMPE-P: DL50 Oral-rata- 390 mg/kg IPVS(IDLH): S/D RIESGO A LA SALUD: 2 Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. Provoca una irritación del tracto respiratorio. Piel: Puede ser nocivo si se absorbe por la piel y provocar irritación Ingestión: Tóxico si se ingiere RIESGO DE INFLAMABILIDAD:0 RIESGO DE REACTIVIDAD: 0</p>	
<p>PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS</p> <p>-Temperatura de ebullición: S/D -Temperatura de fusión: >300 °C (>572 °F) -Temperatura de inflamación: S/D -Temperatura de ignición: S/D -Densidad:1.2 g/cm³ -Ph: >5 (2.5% soln), solución acuosa -Estado físico: Sólido. -Color: Blanco -Olor: S/D -Solubilidad en agua: 20mg/mL (20°C), totalmente soluble.</p> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; gap: 20px;">   </div>	
<p>RIESGOS DE FUEGO O EXPLOSION</p> <p>-Medios de Extinción: Usar agua pulverizada, espuma resistente al alcohol, polvo seco o dióxido de carbono. -Equipo de protección especial de lucha contra incendios: Si es necesario, usar equipo de respiración autónomo para la lucha contra el fuego. -Productos de combustión peligrosos: Productos de descomposición peligrosos formados en condiciones de incendio, oxido de carbono, óxido de nitrógeno (NOx).</p>	
<p>REACTIVIDAD</p> <p>-Estabilidad: El producto es químicamente estable bajo condiciones de almacenamiento normales. -Inestabilidad: Evitar exposición al aire. -Incompatibilidad: ácidos, bases, oxidantes, agentes reductores, hierro, sales férricas, cobre, aluminio, latón, iniciadores de radicales libres. -Productos peligrosos de la descomposición: Productos de descomposición peligrosos formados en condiciones de incendio, óxidos de carbono y nitrógeno. -Posibilidad de reacciones peligrosas: S/D.</p>	
<p>RIESGOS A LA SALUD Y PRIMEROS AUXILIOS</p> <p>Según Vía de Ingreso al Organismo: -Ingestión: Tóxico si se ingiere. -Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. Puede provocar una irritación en el tracto respiratorio.</p>	

-Contacto con la piel: Puede ser nocivo si es absorbido por la piel, puede causar irritación en la piel. Eliminar lavando con mucho jabón y abundante agua.

-Contacto con ojos: Provoca irritación ocular. Lavarse abundantemente los ojos con agua como medida de precaución.

Sustancia Química Considerada como:

-Mutagenica: S/D

Otros Riesgos o Efectos para la Salud

Antídotos: S/D.

INDICACIONES EN CASO DE FUGA O DERRAMES

Procedimiento y precauciones inmediatas

- Utilizar equipo de protección individual. Evitar la formación de polvo, evitar respirar los vapores, la neblina o el gas. Asegúrese de una ventilación adecuada. Evitar despirar el polvo. No dejar el producto en un sistema de alcantarillado.

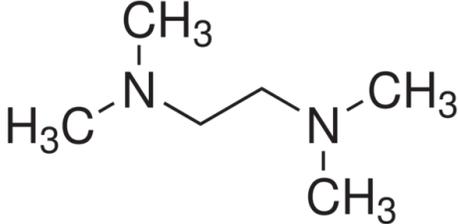
- Recoger y reparar eliminación sin originar polvo. Limpiar y traspalar. Guardar en contenedores cerrados para su eliminación.

PROTECCION ESPECIAL ESPECIFICA PARA SITUACIONES DE EMERGENCIA

-Protección de los ojos /cara: Gafas de seguridad con protecciones laterales.

-Protección de las manos sumersión: Guante de caucho nitrito de 0.11mm de espesor tiempo de perforación de >480min

-Protección respiratoria: Mascarilla con un filtro recomendado P95 o tipo P1.

<p>DATOS DE LA SUSTANCIA QUIMICA PELIGROSA</p> <p>-Formula química: C₇H₁₀N₂O₂ -Nombre químico: N,N,N',N'-Tetrametilendiamina.</p> <p>Sinónimos: TEMED</p>	
<p>IDENTIFICACION DE SUSTANCIA QUIMICA PELIGROSA</p> <p>No. CAS: 110-18-9 No. CE: 203-744-6 No. Índice: 612-103-00-3</p>	
<p>PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS</p> <p>Aspecto Forma líquida, claro. Color incoloro.</p> <p>Datos de Seguridad pH sin datos disponibles -Temperatura de ebullición: 120-122°C (248-252°F) – lit. -Temperatura de fusión: -55°C (-57°F) -Temperatura de inflamación: S/D -Temperatura de ignición: S/D. -Densidad:0.775 g/cm³ a 20 °C.</p> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; gap: 20px;">    </div>	
<p>RIESGOS DE FUEGO O EXPLOSION</p> <p>- Condiciones de inflamabilidad: Inflamable en la presencia de una fuente de ignición cuando la temperatura está por encima del punto de inflamación. Manténgase alejado del calor, chispas, llama abierta / superficies calientes. No fumar. -Medios de Extinción: Usar agua pulverizada, espuma resistente al alcohol, polvo seco o dióxido de carbono. -Equipo de protección especial de lucha contra incendios: Si es necesario, usar equipo de respiración autónomo para la lucha contra el fuego. -Productos de combustión peligrosos: Productos de descomposición peligrosos formados en condiciones de incendio, oxido de carbono, oxido de nitrógeno (NOx).</p>	
<p>REACTIVIDAD</p> <p>Estabilidad química Estable bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas. Posibilidad de reacciones peligrosas Los vapores pueden formar una mezcla explosiva con el aire. Condiciones que deben evitarse Calor, llamas y chispas. Temperaturas extremas y luz directa del sol.</p> <p>Materias que deben evitarse Agentes oxidantes fuertes, Dióxido de carbono (CO₂), Cobre Productos de descomposición peligrosos Productos de descomposición peligrosos formados en condiciones de incendio. - Óxidos de carbono, óxidos de nitrógeno (NOx)</p> <p>Otros productos de descomposición peligrosos - sin datos disponibles.</p>	

RIESGOS A LA SALUD Y PRIMEROS AUXILIOS

Recomendaciones generales

Consultar a un médico. Mostrar esta ficha de seguridad al doctor que esté de servicio. Retire a la persona de la zona peligrosa.

Si es inhalado

Si aspiró, mueva la persona al aire fresco. Si ha parado de respirar, hacer la respiración artificial. Consultar a un médico.

En caso de contacto con la piel

Quítese inmediatamente la ropa y zapatos contaminados. Eliminar lavando con jabón y mucha agua. Llevar al afectado en seguida a un hospital. Consultar a un médico.

En caso de contacto con los ojos

Lávese a fondo con agua abundante durante 15 minutos por lo menos y consulte al médico. Continuar lavando los ojos durante el transporte al hospital.

Si es tragado

No provocar el vómito Nunca debe administrarse nada por la boca a una persona inconsciente. Enjuague la boca con agua. Consultar a un médico.

INDICACIONES EN CASO DE FUGA O DERRAMES

Precauciones personales

Usar protección respiratoria. Evitar respirar los vapores, la neblina o el gas. Asegúrese una ventilación apropiada. Retirar todas las fuentes de ignición. Evacuar el personal a zonas seguras. Tener cuidado con los vapores que se acumulan formando así concentraciones explosivas. Los vapores pueden acumularse en las zonas inferiores.

Precauciones relativas al medio ambiente

Impedir nuevos escapes o derrames si puede hacerse sin riesgos. No dejar que el producto entre en el sistema de alcantarillado.

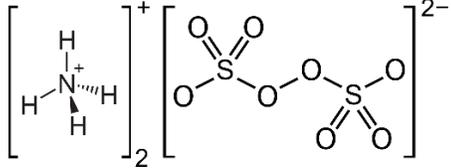
Métodos y material de contención y de limpieza

Contener y recoger el derrame con un aspirador aislado de la electricidad o cepillándolo.

PROTECCION ESPECIAL ESPECIFICA PARA SITUACIONES DE EMERGENCIA

-Protección de los ojos /cara: Gafas de seguridad.

-Protección de las manos sumersión: Guante de caucho nitrilo de 0.11mm de espesor tiempo de perforación de >480min -Protección respiratoria: Mascarilla con un filtro recomendado P 2.

<p>DATOS DE LA SUSTANCIA QUIMICA PELIGROSA</p> <p>-Formula química: $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$</p> <p>-Nombre químico: Persulfato de amonio.</p> <p>-Sinónimos: PER, AP, APS, peroxodisulfato de amonio, peroxidisulfato de amonio.</p>	
<p>IDENTIFICACION DE SUSTANCIA QUIMICA PELIGROSA</p> <p>No. CAS: 7727-54-0</p> <p>Revisión de la Emergencia</p> <p>Dañino si se ingiere</p> <p>Dañino por absorción de la piel</p> <p>Sensibilizador en contacto como la piel y por inhalación.</p> <p>Irritante.</p> <p>DL50 Oral – rata - 689mg/kg</p> <p>DL50 Cutáneo – rata – 2,000 mg/kg</p> <p>RIESGO A LA SALUD: 3</p> <p>Efectos potenciales para la Salud</p> <p>Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. Provoca una irritación del tracto respiratorio.</p> <p>Piel: Nocivo si es absorbido por la piel. Provoca irritación de la piel.</p> <p>Ojos: provoca irritación de ojos.</p> <p>Ingestión: Nocivo por ingestión</p> <p>RIESGO DE INFLAMABILIDAD: 0</p> <p>Características inflamables</p> <p>Punto de ignición. - Sin datos disponibles</p> <p>Temperatura de ignición. - Sin datos disponibles</p> <p>RIESGO DE REACTIVIDAD: 3</p> <p>Materiales que deben evitarse:</p> <p>Agentes extremadamente reductores, materiales orgánicos y metales en polvo.</p> <p>Productos de descomposición peligrosos: Productos de descomposición peligrosos formados en condiciones de incendio. - óxidos de nitrógeno (NOx), óxidos de azufre.</p>	
<p>PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS</p> <p>-Temperatura de ebullición: Sin datos disponibles</p> <p>-Temperatura de fusión: 120°C</p> <p>-Temperatura de inflamación: Sin datos disponibles</p> <p>-Temperatura de ignición: Sin datos disponibles</p> <p>-Densidad: 1.980 g/cm³ (25°C)</p> <p>-pH: 1.0 – 2 a 228 g/l a 25°C (77°F)</p> <p>-Estado físico: Polvo</p> <p>-Color: Blanco</p> <p>-Olor: Inodoro</p> <p>-Solubilidad en agua: 228 g/l (20°C)</p> <p>-Presión de vapor: 7.88 – (Aire = 1.0) (50°C)</p> <div style="text-align: center;">  </div>	
<p>RIESGOS DE FUEGO O EXPLOSION</p> <p>-Equipo de protección especial de lucha contra incendios: Si es necesario, usar equipo de respiración autónomo para la lucha contra el fuego. Protección de la piel mediante observación de una distancia de seguridad y uso de ropa protectora adecuada.</p> <p>-Recomendaciones para el personal en caso de incendio: permanezca en el área de riesgo solo con sistemas de respiración independientes al ambiente.</p> <p>-Condiciones que producen otro riesgo especial: reprimir los gases/vapores/neblinas con agua pulverizada. Impedir la contaminación de las aguas superficiales o subterráneas por el agua que ha servido a la extinción del fuego.</p>	

REACTIVIDAD

- Estabilidad: El producto es químicamente estable las condiciones de almacenamiento en frasco ámbar, bien tapado y en lugar fresco. Puede descomponerse al exponerse al aire
- Inestabilidad: Evitar calentarlo, exponerlo a la humedad o al agua.
- Incompatibilidad: Hierro, aluminio en polvo y sales de plata.
- Productos peligrosos de la descomposición: Vapores amoniacales, óxidos de nitrógeno y óxidos de azufre.
- Posibilidad de reacciones peligrosas:
La sustancia es un oxidante fuerte y reacciona con materiales combustibles y reductores.
- Posibles reacciones violentas: En disolución, reacciona violentamente con hierro, aluminio en polvo y sales de plata.
- Riesgos de explosión con: Materiales combustibles y reductores.

RIESGOS A LA SALUD Y PRIMEROS AUXILIOS

Según vía de ingreso al organismo

- Ingestión: Nocivo, hacer beber agua abundante inmediatamente. Proporcionar asistencia médica.
- Inhalación: Nocivo. Aire fresco, si ha parado de respirar dar respiración artificial.
- Contacto con la piel: Nocivo. Provoca irritación cutánea. Eliminar lavando con abundante agua. Consultar un médico.
- Contacto con ojos: Provoca enrojecimiento y dolor. Lavar con abundante agua durante 15 minutos por lo menos. Consultar un médico.

Sustancia química considerada como:

- Mutagénica: Negativo

Otros riesgos o efectos para la salud

- Efectos: Efectos irritantes, conjuntivitis, tos e insuficiencia respiratoria.
- Antídotos: Sin datos disponibles.

INDICACIONES EN CASO DE FUGA O DERRAMES

Procedimiento y precauciones inmediatas

- Indicaciones para el personal que no forma parte de los servicios de emergencia: Evitar el contacto con la sustancia, evitar la inhalación del polvo, asegúrese una ventilación apropiada, evacue el área de peligro, respete los procedimientos de emergencia y consulte con los expertos.

PROTECCION ESPECIAL ESPECIFICA PARA SITUACIONES DE EMERGENCIA

- Protección de los ojos /cara: Gafas de seguridad
- Protección de las manos sumersión: Guante de caucho nitrilo de 0.11mm de espesor tiempo de perforación de >480min -Protección respiratoria: Mascarilla con un filtro recomendado P 2.