

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
POSTGRADO EN FÍSICA



***“ESTUDIO DE HIDROGELES HÍBRIDOS NANO Y/O
MICROESTRUCTURADOS COMO POTENCIALES
BIOMATERIALES”***

Tesis Doctoral presentada ante la ilustre Universidad Central de Venezuela por la Magister Scientiae María Eugenia Pirela Bracho, para optar al título de Doctor en Ciencias, mención Física.

Tutor: Dra. Gema González
Dr. Alexander Briceño

Caracas – Venezuela
Fecha: Noviembre, 2016



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Comisión de Estudios
de Postgrado



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias y el Consejo de Estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela, para examinar la **Tesis Doctoral** presentada por: **MARIA EUGENIA PIRELA BRACHO**, Cédula de identidad N.º 9790474, bajo el título **"ESTUDIO DE HIDRÓGELES HÍBRIDOS NANO Y/O MICROESTRUCTURADOS COMO POTENCIALES BIOMATERIALES"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **DOCTOR EN CIENCIAS, MENCIÓN FÍSICA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día **25 de noviembre de 2016** a las **10:30A.M.**, para que **la autora** lo defendiera en forma pública, lo que **ésta** hizo en **la Sala de Videoconferencia del Centro de Computación**, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **respondió satisfactoriamente** a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por **la autora** que **se ajusta** a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

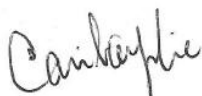
Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado es un aporte valioso con un grado de dificultad para el nivel de Doctorado, en un área interdisciplinaria donde convergen estudios en física, química, nuevos materiales, y modelajes que fueron incorporados en una forma integral, y con aplicaciones potenciales en el área biomédica.

El trabajo representa un aporte original en la síntesis de un material compuesto, en una sola etapa. Se realizó una caracterización exhaustiva de los materiales obtenidos, haciendo uso de numerosas técnicas, algunas de ellas de gran complejidad. La interpretación de los resultados permitió identificar materiales y estrategias novedosas para futuros desarrollos de naturaleza básica y aplicada.



En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los **25** días del mes de **noviembre** del año **2016**, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como **Coordinadora** del jurado la **Dra. Gema González**.

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de la Dra. Gema González y el Dr. Alexander Briceño.



Dra. Caribay Urbina / C.I. 3.973.369
UCV

Jurado designado por el Consejo
de la Facultad



Dr. Delfin Moronta / C.I. 1.755.919
UCV

Jurado designado por el Consejo
de la Facultad



Dra. María Luisa Arnal / C.I. 5.313.311
USB

Jurado designado por el Consejo
de Estudios de Postgrado



Dr. Erick Plaza / C.I. 13.007.700
IVIC

Jurado designado por el Consejo
de Estudios de Postgrado



Dra. Gema González / C.I. 4.265.317
IVIC / UCV
Tutor

Debido a que la Dra. Gema González, *Tutora y Coordinadora*, se encuentra fuera del país, el Dr. Delfin Moronta realizó las funciones administrativas de este acto.

CU/DM/MLA/EP/GG- 25/11/2016



RESUMEN

Los hidrogeles son geles entrecruzados en forma de redes porosas de gran flexibilidad y de naturaleza hidrofílica, los cuales pueden ser de origen natural o sintético que al absorber agua, aumentan su volumen hasta alcanzar un equilibrio físico-químico, manteniendo su forma (memoria de forma) y algunos son biocompatibles.

Sus características estructurales les permiten ser ampliamente usados para inmovilizar diversas especies químicas o biológicas, lo cual lo hace atractivo como andamios y/o soportes porosos permeables para una amplia variedad de aplicaciones en el área de agricultura, cuidado personal, ingeniería de tejidos, membranas, liberación controlada de fármacos, catalizadores, micro cápsulas, secuestrantes, etc.

En el diseño y estudio de nuevos sistemas con posibles propiedades biocompatibles, osteoinductivas y/o bactericidas que pudieran ser utilizados como biomateriales en el área de regeneración de tejidos, entre otros, se estudia el efecto de tres mecanismos de iniciación de radicales libres: iniciación química (IQ), fotoiniciación (FI-UV/vis), irradiación gamma (irradiación γ), sobre la estructura de hidrogeles de Poliacrilamida (PAAm) y además, la presencia de nanohidroxiapatita (nHAP), Nitrato de Plata (AgNO_3), Quitosano (CS) y sus combinaciones (técnica *one pot*), sobre las matrices compuestas obtenidas.

De los mecanismos de iniciación de radicales libres utilizados, se generaron diferentes estructuras nano y macroporosas de PAAm pura o compuestas, atribuido a que cada mecanismo aporta una energía determinada, que genera una cantidad de radicales libres que inician el proceso de polimerización de la Acrilamida (AAm) y N,N'-metilenbisacrilamida (NNMBAAm).

Se determinó la capacidad de absorción de las matrices de PAAm y PAAm compuestas, y los modelos cinéticos de hinchamiento aplicados permitieron identificar los mecanismos de absorción de agua.

Las matrices compuestas presentaron nano y micropartículas de plata (Ag), HAP, Fosfato de Plata (Ag_3PO_4), etc., altamente distribuidas y embebidas en las correspondientes matrices.

Los sistemas de PAAm con nHAP o CS sintetizados por el mecanismo de iniciación química son osteoinductivos y/o biocompatibles, mientras que las matrices conteniendo nanopartículas de Ag son citotóxicas. Por lo cual, las matrices de PAAm con CS y/o nHAP son las más adecuadas para ser propuestas como posibles andamios para la regeneración ósea.

DEDICATORIA

A TODA MI AMADA FAMILIA ASCENDENTE, Abuelos, Padres, Madres, Tíos, Tías, hermanos, primos, sobrinos, quienes con amor, dedicación, ejemplos y apoyo me dieron las herramientas para entender que la vida es un proceso continuo de aprendizaje.

A MI AMADA Y DISFRUTADA FAMILIA DESCENDIENTE, Pedro Silva, Norymar Silva y Ángel Silva quienes con amor, dedicación y respeto han realizado conmigo esta gran experiencia de mis estudios doctorales, el aprendizaje ha sido decrecimiento académico-familiar.

A MIS MADRES Y PADRES QUE LA VIDA ME REGALO, Rafaela de Inciarte, Rafael Inciarte, Magaly Rojas, Jorge Rondon, Mamaita, Papaito, quienes con su aprecio sincero y su gran cobijo amigo-hija me han dado mucha fortaleza con su invaluable apoyo; siempre me han cuidado y creído en mi.

A MIS HERMANOS QUE LA VIDA ME REGALO, Ingrid Inciarte, Jorge Martínez, Ana Velásquez, Manuel Villarreal, al grupo ensalada (maracuchos), Gerardo Fonthal, Roberto Zysler, Frank Velásquez, Karelis Prieto, Mary Muñoz, Teresa González, Evelin Viteri, Gabriela Ortega, Melissa Escalona, Joseline Ruiz, Lisbeth Lozada por siempre darme cariño, apoyo y herramientas.

A LOS AHIJADOS QUE LA VIDA ME REGALO Ariadn Velásquez, Carol Fuenmayor, Juan Fuenmayor, María Edilia, María José, María Victoria, Cristian Colina, que siempre con su amor inocente e incondicional me han dado motivos y fortaleza para estar en esta aventura del continuo aprendizaje de la vida.

A MI NUEVA FAMILIA SILVA-MUJICA por tanto cariño y apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Siendo estos estudios de Postgrado una gran experiencia de esfuerzos continuos, donde participan activamente muchas personas, quienes con cariño y amor por lo que hacen, me respondieron siempre de manera amable y oportuna. Les agradezco con mucha sinceridad a:

Al Postgrado de Física de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela (UCV), por darme la oportunidad y la formación para llevar a feliz término mis estudios de cuarto nivel.

Al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), quien me acogió como estudiante tesista de postgrado, apoyándome con todos los beneficios que otorga para desarrollar en sus instalaciones la investigación de mi tesis doctoral.

Al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) por financiar parte de mis estudios doctorales.

A mi tutores, Dra. Gema González y Dr. Alexander Briceño quienes con sus invaluable conocimientos, profesionalismo, amor a la ciencia, personalidad y paciencia me dirigieron y formaron en este fabuloso aprendizaje del desarrollo de la investigación. Gracias Doctores, por la confianza de darme a mi disposición todos los equipos y materiales que ustedes disponen en sus respectivos laboratorios a cargo, para el desarrollo de nuestra investigación. Gracias por considerar con respeto mi tiempo compartido, con una de las labores más importantes e invaluable en mi vida, mi Familia.

Al Centro de Química por la invaluable colaboración en sus todas sus instalaciones, en especial los laboratorios de Síntesis y Caracterización de Nuevos Materiales donde realice parte de la investigación. Al servicio de Espectroscopia infrarroja manejado por Liz Cubillan. Al laboratorio de Polímeros por la ayuda de análisis termogravimétricos. A todos mis compañeros de laboratorio, Muchas Gracias.

Al Centro de Ingeniería de Materiales y Nanotecnología donde reina el profesionalismo y compañerismo de todos los estudiantes en formación y el personal de Investigación: Dra. Gema González, Antonio Monsalve, María Eugenia, María Elena,

Damarys, Rafael Villalba, Juan y en especial a Lisbeth Lozada por su esmero y dedicación en la preparación de las muestras para hacerles los respectivos análisis microscópicos.

Al Laboratorio de Materia Condensada donde todos sus integrantes, Dr. Pedro Silva, Dr. Werner Bramer y mis compañeros de postgrado Yenni Sánchez, Leonardo Vivas, Daniel Macero, José Luis Villegas estuvieron dispuestos en la colaboración de sus conocimientos personales y equipos a su disposición, que le dieron aportes importantes a la investigación.

Al Personal de la Planta PGAMMA en especial al Ing. Paolo Traversi, José Cornieles, Jaime Jaspe, Meivis Sánchez, María de los Ángeles por la valiosa colaboración prestada en todo el proceso de irradiación de las soluciones y así realizar las síntesis, además su posterior esterilización.

Al Personal del Taller Mecánico del Centro de Física del IVIC, en especial a los Técnicos Robert Romero por la asesoría y montaje del soporte para 18 soluciones con los parámetros requeridos para colocarlos a irradiar en la planta PGAMMA, y a Freddy Jiménez por la asesoría y montaje de la guillotina corta hidrogeles, herramientas inéditas y súper valiosas para el desarrollo de la investigación. Gracias Dr. Pedro Silva por su aporte de ideas y materiales para la elaboración del soporte de irradiación.

Al personal de DIMEC quienes con su aporte culminó el soporte para la guillotina corta hidrogeles y otros accesorios.

Al Doctor. Armando Blanco, Profesor de la USB, quién con sus valiosos conocimientos en física de fluidos dio aporte importante en el desarrollo de la investigación.

A la Doctora, Karem Noris, Profesora de la USB, y su grupo de laboratorio por el aporte del estudio de biocompatibilidad de los materiales sintetizados.

Al Magister Edgar Cañizales, quien con su valiosos conocimientos de la técnica Microscopía Electrónica de Transmisión, apoyo en la toma e interpretación de los resultados.

Al personal de la Biblioteca Marcel de Roche (IVIC), en especial a Baudilio Quiroz, Grisha Rivas, José Rodríguez, quienes con su amor por su trabajo que se traduce en una excelente eficiencia laboral, me apoyaron en la búsqueda de la bibliografía necesaria para el soporte de esta investigación.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	iv
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTOS	vii
LISTADO DE FIGURAS.....	xii
LISTADO DE TABLAS.....	xxii
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....	2
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1. GELES.....	8
2.2. GENERALIDADES DE LOS HIDROGELES.....	9
2.3.- CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES.....	10
2.4.- HINCHAMIENTO Y DESHICHAMIENTO DE LOS HIDROGELES.....	12
2.5.- INFLUENCIA DE LOS EFECTOS EXTERNOS SOBRE LOS HIDROGELES	13
2.6.- PROPIEDADES DE LOS HIDROGELES	14
2.7. POLIMERIZACIÓN DE HIDROGELES.....	15
2.7. 1. MECANISMOS DE CRECIMIENTO DE CADENAS POLIMÉRICAS... ..	17
2.7.2 MECANISMOS DE INICIACIÓN EN LA SÍNTESIS DE POLÍMEROS	18
2.8. ESTRUCTURA DE LOS HIDROGELES.....	20
2.9 FORMACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LOS HIDROGELES.....	22
2.9.1. COPOLIMERIZACIÓN VÍNIL-DÍVINIL	25
2.9.2. MODELOS DE ENTRECRUZAMIENTOS DE CADENAS POLIMÉRICAS.....	27
2.9.3. FORMACIÓN DE LOS POROS DE LA RED	29
2.10 ELASTICIDAD DE LAS CADENAS	32
2.11. CINÉTICA DE HINCHAMIENTO EN HIDROGELES	32
2.12. RESPUESTA DE LOS HIDROGELES A ESTÍMULOS EXTERNOS	38
2.13 APLICACIONES DE HIDROGELES	39
2.14 TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN.....	42
2.14.1 ESPECTROSCOPÍA FT- IR	42
2.14.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINA (DRXP)	43
2.14.3 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (MEB)	43

2.14.4 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (MET)	44
2.14.5 TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG)	44
2.14.6 CAPACIDAD DE ABSORCIÓN	45
CAPITULO III: ANTECEDENTES	47
3.1 HIDROGELES DE POLIACRILAMIDA	47
3.2 QUITOSANO	55
3.3 HIDROXIAPATITA (HAP)	55
3.4 NANOPARTÍCULAS DE PLATA.....	56
3.4.1 RESONANCIA PLASMÓNICA SUPERFICIAL LOCALIZADA (RPSL) ..	63
CAPITULO IV: METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	68
4.1. SÍNTESIS DE PAAm PURA	74
4.1.1. VÍA INICIACIÓN QUÍMICA (IQ)	74
4.1.2. VÍA FOTOINICIACIÓN POR RADIACIÓN EN EL RANGO UV-Visible (FI-UV/vis)	74
4.1.3. VÍA RADIACIÓN GAMMA (irradiación γ).....	75
4.1.4. VÍA ULTRASONIDO DE ALTA FRECUENCIA (USAF)	75
4.2. SÍNTESIS DE HIDROGELES COMPUESTOS.....	75
4.2.1. SÍNTESIS DE HIDROGELES COMPUESTOS CON 1 ADITIVO	76
4.3. SÍNTESIS DE HIDROGELES COMPUESTOS CON 2 y 3 ADITIVOS	77
4.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS MATRICES POLIMÉRICAS	77
4.4.1. ESPECTROSCOPIA FT- IR	77
4.4.2 ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINA (DRXP)	78
4.4.3. ANÁLISIS POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (MEB)	78
4.4.4. ANÁLISIS POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (MET).....	78
4.4.5 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG) Y CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).....	79
4.4.6 ANÁLISIS POR ABSORCIÓN EN EL RANGO UV-VISIBLE	79
4.5 CAPACIDAD DE ABSORCIÓN.....	79
4.6 MODELADO DE LA CINÉTICA DE HINCHAMIENTO.....	80
4.7 MEDICIÓN DE LA TEMPERATURA.....	82
4.8 BIOCMPATIBILIDAD	83
CAPITULO V: SÍNTESIS DE HIDROGELES DE PAAm POR DIFERENTES FUENTES DE INICIACIÓN DE RADICALES LIBRES.....	86

CAPITULO VI: HIDROGELES COMPUESTOS CON 1 ADITIVO	123
6.1 HIDROGELES HÍBRIDOS DE PAAm/nHAP POR INICIACIÓN QUÍMICA	126
6.2 HIDROGELES DE PAAm/Ag ⁺ POR DIFERENTES MÉTODOS DE SÍNTESIS	145
6.3 HIDROGLES DE PAAm/CS POR INICIACIÓN QUÍMICA	181
CAPITULO VII: HIDROGELES COMPUESTOS CON 2 ó 3 ADITIVOS	190
7.1 HIDROGELES DE PAAm/2%nHAP/%AgNO ₃ POR INICIACIÓN QUÍMICA	190
7.2 HIDROGELES DE PAAm/2%AgNO ₃ /2%CS POR DIFERENTES MÉTODOS DE SÍNTESIS	209
7.3 HIDROGELES DE PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /%CS POR INICIACIÓN QUÍMICA	216
CAPITULO VIII: BIOCOMPATIBILIDAD	227
CAPITULO IX: DISCUSIÓN FINAL Y CONCLUSIONES	231
REFERENCIAS	239
ANEXO A	250
ANEXO B. CÁLCULO DE LA ENERGÍA APROXIMADA DE SÍNTESIS VÍA	251
ANEXO C. ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)	252
ANEXO D. TERMOGRAMAS	257
ANEXO E. AJUSTES DE MODELOS CINÉTICOS	261
ANEXO F. PARÁMETROS CINÉTICOS	267
ANEXO G. AJUSTES DE LA ECUACIÓN DE DIFUSIÓN DE FICK RESUELTA POR ELEMENTOS FINITOS	275
ARTÍCULOS PUBLICADOS	277

LISTADO DE FIGURAS

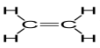
Figura 2.1.1. Polímero comercial usado como sustituto de suelos, a) xerogel a $t=0$ min con 0 %S, b) hidrogel a $t = 60$ min de hinchamiento con 6157 %S, c) hidrogel a 240 min de hinchamiento con 9228 %S. Como se observa el hinchamiento no es isotrópico en el tiempo (imagen b), pero al final del hinchamiento se mantiene la forma inicial del xerogel.	9
Figura 2.7. 1. Ilustración de la polimerización para la molécula de etileno, C_2H_4 (). Los carbonos son grises (centro) y los blancos son hidrógenos (extremos).....	16
Figura 2.9. 1. Estructura de polímeros lineales, bifurcados y entrecruzados.....	22
Figura 2.9.2. Defectos en la estructura como: (a) Funcionalidades no reaccionantes;(b) bucles cerrados (loops); (c) entrelazamientos (enmarañamientos) permanentes de cadenas. Dos distribuciones espaciales de la misma distribución de cadenas: (d) distribución aleatoria de cadenas cortas y largas; (e) agrupación de cadenas cortas.....	24
Figura 2.9.1.1. Posibles interacciones de polimerización entrecruzante entre grupos vínicos/divínicos (mecanismo de radicales libres en solución): a) ciclización (entrecruzamiento intramolecular), b) entrecruzamiento (entrecruzamiento intermolecular), c) múltiple entrecruzamiento.....	25
Figura 2.9.2.1. Probabilidad tipo árbol donde los círculos denotan funcionalidades: reaccionantes (negros); no reaccionantes (blanco).	29
Figura 2.9.3.1. Representación esquemática de macrosinéresis y microsinéresis durante la polimerización entrecruzante.	30
Figura 2.14.1. Rango de absorción de diferentes moléculas en el rango infrarrojo http://es.wikipedia.org/wiki/Espectroscopia_infrarroja	43
Figura 3.1. 1. Diagrama de fase ternario de acrilamida/poliacrilamida (MW 10.000)/agua a 30°C. Concentraciones inmiscibles de AAm/PAAm/agua (donde ocurre la separación de fases) son representadas por puntos oscuros (cuadrados); región miscibles de concentraciones AAm/PAAm/agua son representados por puntos claros (círculos). El eje de 30% agua representa la polimerización de 70% de AAm.	51
Figura 3.4. 1. Posibles camino de reacción que conllevan a una estructura fcc a tener diferentes formas. El color verde, anaranjado y púrpura representan las caras cristalográficas {100}, {111} y {110}, respectivamente. Los planos doblemente hermanados son delineados con líneas rojas. El parámetro R es definido como la relación entre las velocidades de crecimiento a lo largo de las direcciones cristalográficas $\langle 100 \rangle$ y $\langle 111 \rangle$	58
Figura 3.4. 2. Representación idealizada de aglomerados de metales con “números mágicos” de átomos, los cuales están con un máximo empaquetamiento compacto de esferas.....	59

Figura 3.4. 3. Cinética de la concentración atómica en función del tiempo, ilustrando la generación de átomos, nucleación y subsecuente crecimiento....	60
Figura 3.4. 1.1. Ilustración esquemática de dos tipos de nanoestructura Plasmónica, en resonancia con un campo eléctrico E_0 de la luz incidente con vector de onda (k). En (A) la nanoestructura es más pequeña que la longitud de onda de la luz y los electrones libres pueden ser desplazados desde la red de iones positivos (consistente del núcleo y electrones libres) y oscilan colectivamente en resonancia con la luz, efecto conocido como la Resonancia Plasmónica Superficial Localizada. En (B) los nanoalambres tienen una dimensión mucho más grande que la longitud de onda de la luz. En este caso, la luz acoplada a la nanoestructura puede excitar a los electrones libres para crear un plasmón superficial propagado (PSP) que puede viajar a lo largo de la superficie de la nanoestructura metálica.(Rycenga et al., 2011).....	63
Figura 3.4.1.2. Cálculo de extinción en el visible (negro), absorción en rojo y espectro de dispersión en azul de nanocristales de Ag (40 nm), ilustrando el efecto de la forma sobre las características espectrales de: a) esferas, b) cubos, c) tetraedros, d) octaedros, e) plato triangular, f) plato circular. g) nanocubos de diferentes tamaños (36, 58, 99 y 172 nm, con máximos que se corren hacia el rojo, respectivamente), dispersos en agua. H) picos de absorción de nanopartículas esféricas de diferentes tamaños (20-80 nm) (Petit, C. 1982. Carpeta 1982 nanopartículas nanoplatos)	65
Figura 4.1 Esquema de la Metodología Experimental utilizada.	70
Figura 4.2. Discos cilíndricos. (a) Dominio computacional para el método de elementos finitos; (b) en un $t = 0$; (c) en un $t > 0$. Los colores en (c) representan distintos valores del solvente a medida que penetra en el hidrogel, azul: polímero seco; rojo: agua.	82
Figura 5.1. Temperatura máxima de gelificación de la PAAm por IQ, se indican el tiempo desde que se inicia la gelificación hasta que se alcanza el máximo.	87
Figura 5. 2. Imágenes fotográficas secuenciales de la formación del hidrogel de PAAm por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos y la evaporación del solvente.....	88
Figura 5. 3. Imagen de los hidrogeles de PAAm sintetizados vía IQ: (a) recién sintetizados (b) hinchados en el equilibrio.....	89
Figura 5.4. Imagen fotográfica de hidrogeles de PAAm recién sintetizados por FI-UV/vis.	90
Figura 5.5. Imagen fotográfica de un hidrogel recién sintetizado por γ -irradiación con dosis de 25 kGy.....	91
Figura 5. 6. Espectros de absorción en el rango del Infrarrojo de: (a) monómeros de AAm; (b) monómeros de NNMBAAm; (c) iniciador (PSA); (d) PAAm (IQ); (e) PAAm (irradiación γ con dosis 5 kGy); (f) PAAm (FI-UV/vis).....	92
Figura 5.7. Espectros de absorción en el rango del Infrarrojo de: PAAm irradiación γ con dosis de 1,1 kGy, 5 kGy y 25 kGy.....	93

Figura 5.9. Morfología del xerogel de PAAm por FI-UV/vis: (a) y (b) Imágenes de MEB a diferentes escalas; (c) y (d) imágenes de MET; (d) es una imagen ampliada de una zona de (c).	96
Figura 5.10. Imágenes de MEB y MET mostrando la morfología de los xerogel de PAAm vía irradiación y a diferentes dosis. (a) -(c) dosis de 1,1 kGy; (d) - (f) dosis de 5 kGy; (g) - (i) dosis de 25 kGy.	97
Figura 5.11. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura de los hidrogeles de: (a) PAAm (IQ); (b) PAAm (irradiación y 5 kGy); (c) PAAm (FI-UV/vis); (d) PAAm (irradiación y 1,1 kGy); (e) PAAm (irradiación y 25 kGy)....	99
Figura 5.12. Isotermas de absorción de: (a) Hidrogeles de PAAm por 3 métodos de iniciación; (b) Iniciación irradiación y (3 dosis); (c) Porcentaje de hinchamiento en el equilibrio ($%S_{eq}$) en función de los distintos métodos de iniciación, en agua. En SBF (d) vía IQ. Todos a 37°C.....	102
Figura 5.13. $\ln (%S / %S_{eq})$ vs. $\ln(t)$ hasta $S_t/S_{\infty}=0.60$ para los hidrogeles de PAAm por diferentes métodos de iniciación de radicales vía IQ(■), irradiación y (★, ▣, ✕), FI-UV/vis (▢).....	104
Figura 5.14. $t / %S$ vs. t para los hidrogeles de PAAm por diferentes métodos de iniciación de radicales vía IQ(■); irradiación y (★, ▣, ✕); FI-UV/vis (▢). .	105
Figura 5.15. (a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , (b) constante de velocidad de hinchamiento, kS , (c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, t_{eq} , para los hidrogeles sintetizados con los distintos mecanismos de iniciación (IQ; irradiación y (1,1; 5; 25 kGy) y FI-UV/vis).....	107
Figura 5. 16. Ajuste del modelo de difusión del agua en el hinchamiento de hidrogeles: (a) y (b) disco 1 y 3 de PAAm IQ; (c) y (d) disco 1 y 2 PAAm Gamma 25 kGy; (e) y (f) disco 1 y 2 de PAAm UV/vis; respectivamente. Datos experimentales (o) - modelo numérico (línea). Detalles de los hidrogeles Tabla F.2 (Anexo F).....	108
Figura 5.17. Coeficiente de difusión del agua en función de la densidad de los discos para los hidrogeles de PAAm por diferentes métodos de iniciación de radicales vía IQ(■), irradiación y (✕), FI-UV/vis (▢).....	109
Figura 5.18. Discos cilíndricos. (a) Dominio computacional para el método de elementos finitos; (b) en un $t = 0$; (c) en un $t > 0$. Los colores en (c) representan distintos valores del solvente a medida que penetra en el hidrogel, azul: polímero seco; rojo: agua.	110
Figura 5.19. Penetración típica del agua y evolución de la forma en el cilindro (solo el plano de simetría es mostrado). Los colores indican: azul: polímero seco; rojo: agua en tiempos: (a) $t = 1$ min; (b) $t = 10$ min; (c) $t = 100$ min; (d) $t = 700$ min; (e) $t = 1200$ min y (f) $t = 1800$ min.	111
Figura 5.20. Evolución temporal de la forma de un disco durante el hinchamiento en tiempos: (a) $t = 5$ min; (b) $t = 150$ min; (c) $t = 35$ min; (d) $t = 4320$ min.	112
Figura 5.21. Esquema hipotético de la formación de los hidrogeles Etapa 1: Moléculas utilizadas en las síntesis. Etapa 2: iniciación de radicales (a) vía iniciación química, (b) vía fotopolimerización, (c) vía irradiación y. Etapa 3:	

Propagación de la polimerización que induce el (a) crecimiento y (b) entrecruzamiento, solvatación de las cadenas primarias y la separación de fases (formación de los poros). Etapa 4: Finalización de la polimerización. Etapa 5: Estructuras nano y micro estructuradas de las redes de PAAm por los diferentes vía de iniciación de radicales libres.	119
Figura 6.1.1. Imágenes fotográficas secuenciales de la formación del hidrogel de PAAm/2%nHAp por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos y la evaporación del solvente.	127
Figura 6.1.2. Curvas de Temperatura en función del tiempo durante la síntesis de los hidrogeles de PAAm pura, PAAm/2%nHAP y PAAm/20%nHAP, trasladadas para comparación visual.	127
Figura 6.1.3. Imágenes de MEB mostrando las morfologías de xerogeles de: (a) PAAm; (b) PAAm/5%nHAP; (c) PAAm/10%nHAP; (d) PAAm/20%nHAP; (e) Imagen de MET, del xerogel de PAAm/20%nHAP, las manchas negras corresponde a gránulos de nHAP.	131
Figura 6.1.4. Difractograma de DRXP del xerogel de PAAm/2%nHAP. Picos de HAP (+).	133
Figura 6.1.5. Curvas de absorción y %S _{eq} en función de la concentración de HAP de los hidrogeles: PAAm (■), PAAm/2%nHAP (●), PAAm/5%nHAP(▲), PAAm/10%nHAP (▼), PAAm/15%nHAP (◆), PAAm/20%nHAP (◀). (a) y (b) en agua destilada; (c) y (d) en SBF. Todos a 37 °C. Magnificación en minutos iniciales del hinchamiento, inserto en las curvas (a) y (c).	135
Figura 6.1.6. (a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , (b) constante de velocidad de hinchamiento, kS , (c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, teq , para los hidrogeles hinchados en agua destilada (columna izquierda) y en SBF (columna derecha).	137
Figura 6.1.7. Coeficiente de difusión del agua, K, en función de la densidad de los discos para los hidrogeles de PAAm (■), PAAm/2%nHAP(●), PAAm/5%nHAP(▲), PAAm/10%nHAP (▼), PAAm/15%nHAP (◆), PAAm/20%nHAP (◀).	138
Figura 6.1.8. Imágenes de MEB de hidrogeles de PAAm/20%nHAP en diferentes tiempos inmersos en SBF: (a) 1 semana, (c) 1 mes, (c) 2 meses, (d) y (e) 8 meses.	141
Figura 6.2.1. Imágenes fotográficas secuenciales de la formación del hidrogel de PAAm/15ppmAgNO ₃ por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos y la evaporación del solvente.	146
Figura 6.2.2. Imágenes fotográficas secuenciales de la formación del hidrogel de PAAm/2%AgNO ₃ por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos, la evaporación del solvente y la coloración amarilla.	146
Figura 6.2.3. Curvas de Temperaturas en función del tiempo, trasladadas en el tiempo de manera comparativa de: (a) PAAm/ppmAgNO ₃ ; (b) PAAm pura y PAAm/ %AgNO ₃ , sintetizadas por IQ.	147

Figura 6.2.4. (a) Espectros de absorción de soluciones de AAm/NNMBAAm a diferentes tiempos. Espectros de absorción de soluciones de AAm/NNMBAAm/0,31%AgNO ₃ a diferentes tiempos (minutos) a una distancia de 1 cm (b) y 8 cm (c). Imágenes fotográficas de la solución irradiada a 8 cm de la lámpara (d).....	150
Figura 6.2.5. Discos de hidrogeles de PAAm/15ppmAgNO ₃ vía irradiación y con dosis de 5 kGy: (a) xerogeles; (b) hinchados en el equilibrio. Discos de hidrogeles de PAAm/0,31%AgNO ₃ vía irradiación y con dosis de 25 kGy: (c) xerogeles; (d) hinchados en el equilibrio.....	151
Figura 6.2.6. Imágenes de MEB de la superficie macroporosa y partículas de los xerogeles de: (a)-(c) PAAm/2,5ppmAgNO ₃ ; (d)-(f) PAAm/5ppmAgNO ₃ ; (g)-(i) PAAm/10ppmAgNO ₃ ; (j)-(k) PAAm/15ppmAgNO ₃ ; Imagen de MET de alta resolución del xerogel de PAAm/15ppmAgNO ₃ . Todos sintetizados vía IQ.....	155
Figura 6.2.7. Imágenes de MEB y TEM mostrando morfología de partículas en los xerogeles de: (a)-(c) PAAm/5ppmAgNO ₃ ; (d)-(f) PAAm/10ppmAgNO ₃ ; (g)-(h) PAAm/15ppmAgNO ₃ ; (j)-(k) PAAm/15ppmAgNO ₃ . Imagen de MET de xerogeles de: (i) PAAm/15ppmAgNO ₃ ; (l) PAAm/0,31%AgNO ₃ . Todos sintetizados vía irradiación y.....	156
Figura 6.2.8. Imágenes de MEB de superficie y morfología de micro partículas del xerogel de (a)-(b) PAAm/0,31%AgNO ₃ ; (d) PAAm/0,64%AgNO ₃ ; (e) PAAm/0,95%AgNO ₃ ; (g) y (h) superficie, distribución, aglomeración y morfología de partículas en hidrogeles de PAAm/2,00%AgNO ₃ ; Imágenes de HR-MET de nanopartículas: (c) PAAm/0,31%AgNO ₃ ; (f) PAAm/0,95%AgNO ₃ ; (i) PAAm/2%AgNO ₃ . Todos sintetizados vía IQ.	157
Figura 6.2.9. Imagen por MEB del xerogel de PAAm/0,31%AgNO ₃ sintetizado por irradiación y (25 kGy): (a)-(c) diferentes magnificaciones; (d) imagen HR-TEM.	158
Figura 6.2.10. Imágenes de hidrogeles vía FI-UV/vis: (a) PAAm; (b) magnificación de PAAm; (c) PAAm/0,31%AgNO ₃ ; (d) - (f) diferentes magnificaciones de PAAm/0,31%AgNO ₃ ; (g) PAAm/0,64%AgNO ₃ ; (h) magnificación de PAAm/0,64%AgNO ₃ ; (i) PAAm/0,95%AgNO ₃ ; (j) magnificación de PAAm/0,95%AgNO ₃ ; (k) PAAm/2%AgNO ₃ ; (l) magnificación de PAAm/2%AgNO ₃ .Círculos encierran microporos entre (5 – 30) μm.	159
Figura 6.2.11: Imagen por MET del xerogel de: (a) PAAm; (b) magnificación de región de imagen (a); (c) PAAm/0,64% AgNO ₃ resaltando algunos nanoporos ovalados. Imagen HR-TEM de: (d) del Hidrogel de PAAm/2%AgNO ₃ ; (e) sección ampliada, mostrando las nanopartículas con círculos oscuros.	160
Figura 6.2.12. Difractograma de los xerogeles de PAAm/2%AgNO ₃ sintetizados por: (a) FI-UV/vis; (b) IQ.....	162
Figura 6.2.13. Absorción en el rango UV-visible de discos de PAAm con diferentes concentraciones de AgNO ₃ vía:(a) y (d) IQ; (b) FI-U; (c) y (e) vía irradiación y.....	163

Figura 6.2.14. Isotermas de absorción (columna izquierda) y %S _{eq} en función de la concentración en ppmAgNO ₃ utilizada (columna derecha) de los hidrogeles de PAAm/ppmAgNO ₃ sintetizados por: (a) IQ; (b) irradiación γ. Todos a 37 °C.	164
Figura 6.2.15. Isotermas de absorción realizadas a 37 °C (columna izquierda) y %S _{eq} en función del %AgNO ₃ utilizado (columna derecha) correspondiente a los hidrogeles de PAAm/%AgNO ₃ sintetizados por: (a) IQ; (c) FI-UV/vis; (e) irradiación γ.	167
Figura 6.2.16. (a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, <i>k</i> ₀ , (b) constante de velocidad de hinchamiento, <i>k</i> _S , (c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, <i>t</i> _{eq} , para los hidrogeles con concentraciones en ppmAgNO ₃ , hinchados en agua destilada vía IQ (columna izquierda) e irradiación γ (columna derecha).	171
Figura 6.2.17. (a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, <i>k</i> ₀ , (b) constante de velocidad de hinchamiento, <i>k</i> _S , (c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, <i>t</i> _{eq} , para los hidrogeles con concentraciones en %AgNO ₃ hinchados en agua destilada vía IQ (columna izquierda) y FI-UV/vis (columna derecha).	172
Figura 6.2.18. Coeficiente de difusión, <i>K</i> , del agua en función de la densidad de los discos de los hidrogeles sintetizados por IQ, de: PAAm (■); PAAm/0,31%AgNO ₃ (▷); PAAm/0,64%AgNO ₃ (◐); PAAm/0,95%AgNO ₃ (☆); PAAm/2,00%AgNO ₃ (◑).	174
Figura 6.2.19. Coeficiente de difusión, <i>K</i> , del agua en función de la densidad de los discos de los hidrogeles sintetizados por FI-UV/vis de: PAAm (♠), PAAm/0,31%AgNO ₃ (♠), PAAm/0,64%AgNO ₃ (♠), PAAm/0,95%AgNO ₃ (♠), PAAm/2,00%AgNO ₃ (♠).	174
Figura 6.2.20. Coeficiente de difusión, <i>K</i> , del agua en función de la densidad de los discos de los hidrogeles sintetizados por irradiación γ: PAAm (✂), PAAm/0,31%AgNO ₃ (✂).	175
Figura 6.2.21. Paso adicional en la etapa 3, de la Figura 5.1.20, por la formación de la nano y micropartículas en el esquema hipotético de la formación de los hidrogeles: (1) Posibles interacciones de copolimerización entre AAm y NNMBAAm (mecanismo de radicales libres): a) ciclización, b) entrecruzamiento, c) múltiple entrecruzamiento; (2) Posibles coordinaciones de iones de Ag ⁺ con los grupos funcionales de la matriz.	177
Figura 6.3.1. Imagen fotográfica de un monolito de hidrogel de PAAm/5%CS recién sintetizado.	181
Figura 6.3.2. Imágenes de MEB de xerogeles vía IQ de PAAm/5%CS a diferentes magnificaciones.	183
Figura 6.3.3. (a) Posible enlace de hidrogeno entre el CS y la PAAm; (b) representación esquemática de estructuras interpenetradas de PAAm/CS.	183

Figura 6.3.4. Isotermas de absorción de agua de los hidrogeles de PAAm (■) a 37 °C; PAAm (■) a 25 °C; PAAm/5%CS (*) a 25 °C. El inserto corresponde a la magnificación de inicio de hinchamiento.....	186
Figura 7.1.1. Imágenes fotográficas secuenciales de la formación del hidrogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos y la evaporación del solvente.	191
Figura 7.1.2. Imágenes por MEB (a) xerogel de PAAm (matriz plegada, inserto); (b) hidrogel de PAAm/2%nHAP; xerogeles de PAAm/2%nHAP con las concentraciones de (c) 0,5%; (d) 1,0 %; (e) 2,0% de AgNO ₃ . Imágenes por MET (f) y (g) del xerogel de PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO ₃ ; en el contraste de las imágenes de electrones retrodispersados por MEB (recuadros en (b), (c), (e)) se observa la matriz gris y blancos, correspondientes a las partículas de nHAP y con nAg respectivamente; y la nanoestructura de la matriz de PAAm (nanoporos encerrados en óvalos y círculos).....	194
Figura 7.1.3. Imágenes por MEB (a) xerogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ ; (b) magnificación del xerogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ mostrando un aglomerado de nanoparticulas de Ag; EDX de partículas de (c) Ag ₃ PO ₄ (tomado del cuadrado de la imagen a); (d) Ag (tomado de la imagen b); (e) HAP (tomado de otra imagen no presentada); (f) fase Cálrica (tomado de otra imagen no presentada).....	196
Figura 7.1.4. Difractograma de DRXP del hidrogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ . (+) Picos de la nHAP y (*) Picos de Fosfato de Plata (Ag ₃ PO ₄).	198
Figura 7.1.5. Difractograma de DRXP mostrando los productos obtenidos a partir de la mezcla en solución de 2%nHAP y 2%AgNO ₃ . (+) Picos de la nHAP y (*) Picos de Ag ₃ PO ₄	199
Figura 7.1.6. Espectros de Absorción en el rango UV-visible del hidrogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ mostrando la banda de absorción del plasmón superficial de nano partículas de plata.....	200
Figura 7.1.7. Isotermas de absorción de PAAm (■), PAAm/2%nHAP (●), PAAm/2%nHAP/0,5%AgNO ₃ (○), PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO ₃ (△), PAAm/2%nHAP/1,5%AgNO ₃ (▽), PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO ₃ (◆) en a) agua; c) SBF; %S _{eq} en función de la concentración de %AgNO ₃ en b) agua; d) SBF, en ambos solvente a 37 °C.....	203
Figura 7.1.8. a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , b) constante de velocidad de hinchamiento, kS , c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, teq , para los hidrogeles de PAAm; PAAm/2%nHAP; PAAm/2%nHAP/0,5%AgNO ₃ ; PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO ₃ ; PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO ₃ hinchados en agua destilada a 37 °C.....	204
Figura 7.1.9. a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , b) constante de velocidad de hinchamiento, kS , c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, teq , para los hidrogeles de PAAm; PAAm/2%nHAP;	

PAAm/2%nHAP/0,5%AgNO ₃ ;	PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO ₃ ;	
PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO ₃ hinchados en SBF. Todos a 37 °C.....		205
Figura 7.2.2. Imagen fotográfica del monolito del hidrogel de PAAm/2%AgNO ₃ /2%CS sintetizado por el mecanismo de iniciación de radicales por iniciación química.		209
Figura 7.2.3. Espectro de transmitancia de energía en el rango infrarrojo del xerogel de PAAm/2%AgNO ₃ /2%CS, sintetizado por el mecanismo de iniciación de radicales por fotoiniciación (FI-UV/vis).		211
Figura 7.2.3. Imágenes por MEB: a) y b) xerogel de PAAm/2%AgNO ₃ /2%CS vía IQ; c) y d) xerogel de PAAm/2%AgNO ₃ /2%CS vía FI-UV/vis.....		212
Figura 7.2.4. Difractograma de DRXP del xerogel de PAAm/2%AgNO ₃ /2%CS (FI-UV/vis). (*) Pico de Acetato de Plata (C ₂ H ₃ AgO ₂).		213
Figura 7.3.1. Imagen fotográfica del monolito recién sintetizados por IQ del hidrogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /4%CS.		216
Figura 7.3.2. Imagen por MEB de: a) PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /2%CS; b) y c) magnificación de las áreas encerradas en círculos en las respectivas imágenes de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /2%CS; d) PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /3%CS; e) y f) magnificación de las áreas encerradas en círculos en las respectivas imágenes de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /3%CS; g) PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /4%CS; h) y i) diferentes magnificaciones de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /4%CS; j) PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /5%CS; k) y l) diferentes magnificaciones de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /5%CS.		219
Figura 7.3.3. Difractograma de DRXP del xerogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /5%CS.....		220
Figura 7.3.4. Espectros de Absorción en el rango UV-visible de los hidrogeles de: a) PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /4%CS; b) PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /5%CS.		221
Figura 7.3.5. Isotermas de absorción en agua a 37°C de hidrogeles de: PAAm(■); PAAm/5%CS (*);	PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ (◆);	
PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /4%CS(+).		222
Figura 8.1. Ensayo de citotoxicidad con los medios condicionados con diferentes hidrogeles con cultivos de células osteoprogenitoras. Control: medio DMEM complementado; PAAm P: poliacrilamida pura; PAAm 20% HAP: PAAm/20%nHAP; y PAAm 5% Cs: PAAm/5%CS.		228
Figura 8.2. Adhesión celular a las 48 h de cultivo. Se determinaron las células adheridas sobre, Control: placa de cultivo; PAAm P: poliacrilamida pura; PAAm 20%nHAP; y PAAm/5% CS.....		228
Figura A.1. Imagen fotográfica del soporte para irradiar 15 muestras simultáneamente, diseñado con bajos especificaciones del la mini fuente de irradiación utilizada.		251
Figura B.1. Montaje experimental para irradiar las soluciones durante la fotoiniciación.		252

Figura C.1. Espectros de transmitancia de energía en el rango infrarrojo de: (a) PAAm; (b) PAAm/2%nHAP; (c) PAAm/5%nHAP; (d) PAAm/10%nHAP; (e) PAAm/15%nHAP; (f) PAAm/20%nHAP; (g) nHAP.	253
Figura C.2. Espectros de transmitancia de energía en el rango infrarrojo para los xerogeles vía IQ (a-e) y vía FI-UV/vis (f-i) de PAAm y PAAm/%AgNO ₃ ; (k) AgNO ₃ ; (l-m) vía irradiación γ con dosis de 25kGy de PAAm y PAAm/0,31%AgNO ₃ ; vía IQ (n-r) de PAAm y PAAm/ppmAgNO ₃ ; vía irradiación γ con dosis de 5kGy de PAAm y PAAm/ppmAgNO ₃ . En todas las representaciones se muestran de manera ascendente literal con el aumento de las concentraciones utilizadas y desplazadas verticalmente de manera ilustrativa.	254
Figura C.3. Espectros de transmitancia de energía en el rango infrarrojo de: (a) PAAm; (b) PAAm/5%CS; (c) CS.	255
Figura C.4. Espectro de transmitancia de energía en el rango infrarrojo: (a) PAAm (intensidad aumentada x3); (b) nHAP; (c) PAAm/2,0%nHAP; PAAm/2,0%nHAP con (d) 0,5%AgNO ₃ ; (e) 1,0%AgNO ₃ ; (f) 1,5%AgNO ₃ ; (g) 2,0%AgNO ₃	255
Figura C.5. Espectro de transmitancia de energía en el rango infrarrojo de: (a) PAAm; (b) PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ ; (c) PAAm/2,0%nHAP/2%AgNO ₃ /5%CS; (d) PAAm/5%CS.	256
Figura D.1. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura, de las matrices de: (a) PAAm; (b) PAAm/2%nHAP; (c) PAAm/5%nHAP; (d) PAAm/15%nHAP; (e) PAAm/20%nHAP. Inserto derivada del porcentaje en peso en función de la temperatura del hidrogel de PAAm pura.	257
Figura D.2. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura de las matrices de: (a) PAAm, (b) PAAm/15ppmAgNO ₃ , (c) - (f) PAAm/%AgNO ₃ sintetizadas por IQ; (g) PAAm y (h) - (i) PAAm/%AgNO ₃ sintetizadas por (FI-UV/vis); (j) PAAm y (k) PAAm/15ppmAgNO ₃ sintetizadas por irradiación γ con dosis de 5 kGy; (l) PAAm y (m) PAAm/0,31%AgNO ₃ sintetizadas por irradiación γ con dosis de 25 kGy.	258
Figura D.3. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura de: (a) PAAm; PAAm/5%CS. Sintetizados por iniciación química.	259
Figura D.4. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura de: (a) PAAm; (b) PAAm/2,0%nHAP; (c) PAAm/2,0%nHAP/1,0%AgNO ₃ ; (d) PAAm/2,0%nHAP/1,5%AgNO ₃ ; (e) PAAm/2,0%NAP/2,0%AgNO ₃ . Sintetizados por iniciación Química.	259
Figura D.5. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura de los hidrogeles de: (a) PAAm; (b) PAAm/2,0%nHAP; (c) PAAm/5%CS; d) PAAm/2,0%nHAP/2,0 %AgNO ₃ ; (e) PAAm/2,0%nHAP/2,0%AgNO ₃ /5%CS.	260
Figura E.1. Ln (%S/ %S _{eq}) vs. Ln(t) hasta S _t /S _∞ =0.60 para los hidrogeles de PAAm (■); PAAm/2%HAP(●); PAAm/5%HAP (▲); PAAm/20%HAP (◀); hinchadas en: (a) agua destilada; (b) SBF. Todos a 37 °C.	261

Figura E.2. $t/\%S$ vs. t para los hidrogeles de PAAm (■); PAAm/2%HAP (●); PAAm/5%HAP (▲); PAAm/10%HAP (▼); PAAm/15%HAP (◆); PAAm/20%HAP (◀); hinchados en: (a) agua destilada; (b) SBF. Todos a 37 °C.	261
Figura E.3. $\ln(\%S/\%S_{eq})$ vs. $\ln(t)$ hasta $S_t/S_\infty=0.60$ para los hidrogeles de PAAm por diferentes métodos de iniciación de radicales. Todos a 37 °C.....	262
Figura E.4. $t/\%S$ vs. t para los hidrogeles de PAAm con diferentes concentraciones de $AgNO_3$, sintetizados por diferentes métodos de síntesis.	263
Figura E.5. $\ln(\%S/\%S_{eq})$ vs. $\ln(t)$ hasta $S_t/S_\infty=0.60$ para los hidrogeles de PAAm (■) a 37 °C; PAAm (◼) a 25 °C; PAAm/5%CS (*) a 25 °C.	264
Figura E.6. $t/\%S$ vs. t para los hidrogeles de PAAm para los hidrogeles de PAAm (■) a 37 °C; PAAm (◼) a 25 °C; PAAm/5%CS (*) a 25 °C.	264
Figura E.7. $t/\%S$ vs. t para los hidrogeles de PAAm por los hidrogeles hinchados en: a) agua destilada; b) en SBF de: PAAm (■), PAAm/2%nHAP/0,5% $AgNO_3$ (○), PAAm/2%nHAP/1,0% $AgNO_3$ (△), PAAm/2%nHAP/1,5% $AgNO_3$ (▽), PAAm/2%nHAP/2,0% $AgNO_3$ (◆).	265
Figura E.8. $t/\%S$ vs. t para los hidrogeles modificados hinchados en: a) agua destilada; b) en SBF. PAAm (■), PAAm/2%nHAP (●), PAAm/2%nHAP/0,5% $AgNO_3$ (○), PAAm/2%nHAP/1,0% $AgNO_3$ (△), PAAm/2%nHAP/1,5% $AgNO_3$ (▽), PAAm/2%nHAP/2,0% $AgNO_3$ (◆)... ..	265
Figura E.9. a) $\ln(\%S/\%S_{eq})$ vs. $\ln(t)$; b) $t/\%S$ vs. t ; para los hidrogeles de: PAAm (■), PAAm/5%CS (*); PAAm/2%nHAP/2% $AgNO_3$ (◆), PAAm/2%nHAP/2% $AgNO_3$ /4%CS(+).	266
Figura G.1. Ajuste del modelo de difusión del agua en el hinchamiento de hidrogeles: (a) y (a) y (b) disco 1 y 2 de PAAm/5%nHAP; (c) y (d) disco 1 y 2 de PAAm/15%nHAP; (e) y (f) disco 1 y 2 de PAAm/20%nHAP; respectivamente. Datos experimentales (o) - modelo numérico (línea). Los insertos son imágenes de los correspondientes xerogeles utilizados en el hinchamiento. Detalles de los hidrogeles Tabla F.4.	275

LISTADO DE TABLAS

Tabla 3.4. 1. Formas de nanocristales metálicos (Xia <i>et al.</i> , 2009).....	62
Tabla 4.1. Hidrogeles Sintetizados.	71
Tabla 5. 1. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura de PAAm, por diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres, en el intervalo de temperatura de (30 - 700) °C. Temperatura de los máximos de velocidad de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C.	98
Tabla 6.1.1. Porcentaje de pérdida de masa (%W) en función de la temperatura, en el intervalo de temperatura de (30-700) °C. Temperatura de los máximos de velocidad de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C. Diferencia de los residuos de las matrices modificadas con respecto a la de PAAm pura, T=700 °C.....	129
Tabla 6.1. 2. Tamaños de poros de los Hidrogeles de PAAm y PAAm modificados con diferentes concentraciones de nHAP.....	132
Tabla 6.1. 3. Máximos de Difracción identificados como HAP.....	132
Tabla 6.1.5. Tiempo e hinchamiento en el equilibrio de los hidrogeles de PAAm y PAAm cargados con nHAP. Correspondientes errores relativos porcentuales de los %Seq.....	134
Tabla 6.1.1. Masa de los discos de Hidrogeles de PAAm/20%nHAP en el hinchamiento en función del tiempo de inmersión en SBF.	139
Tabla 6.1.2. Semicuantificaciones del EDX correspondientes a partículas de Fosfato Cálcico y sal de NaCl, precipitadas y encontradas en los xerogeles de PAAm/20%nHAP inmersa por 1 mes en SBF.....	140
Tabla 6.2.1. Porcentaje de pérdida de masa (%W), temperatura correspondiente a la máxima velocidad del Pico (obtenidos de la primera derivada de los termograma), porcentaje de residuos a 700 °C.	153
Tabla 6.2.2. Identificación de fase de las partículas observadas en matrices híbridas con diferentes concentraciones de AgNO ₃ y sintetizadas por diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres. ICSD (Inorganic Crystal Structure Database). S.C (Sistema Cristalino). G.E (Grupo Espacial).	161
Tabla 6.2.3. Tiempo que tarda en llegar al equilibrio del hinchamiento, %Seq y error relativo porcentual, Er%, de las medidas, de los Hidrogeles de PAAm/ppmAgNO ₃ para distintas vías de iniciación de radicales libres, en agua destilada a 37 °C.	165
Tabla 6.2.4. Tiempo que tarda en llegar el Hinchamiento al equilibrio, %Seq y %Er de los Hidrogeles de PAAm/%AgNO ₃ para distintas vías de iniciación de radicales libres, en agua destilada a 37 °C.....	168
Tabla 6.3.1. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura de PAAm y PAAm/5%CS sintetizados por IQ, en el intervalo de temperatura de (30 - 700) °C. Temperatura de los máximos de velocidad de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C.....	184

Tabla 6.3.2. Tiempo y porcentaje de Hinchamiento en el equilibrio de los Hidrogeles de PAAm y PAAm/5%CS a 37 °C. Error relativo porcentual calculado a la medida del %S _{eq} .	185
Tabla 6.3.3. Parámetros cinéticos k_0 , kS , n , k , %S _{máx} determinados realizando el ajuste a la data experimental de hinchamiento de los hidrogeles compuestos con quitosano sintetizados por iniciación química, utilizando las ecuaciones de Difusión segundo orden (ecuaciones 2.11.6-2.11.9) y la Ley de Potencias (2.11.3).	187
Tabla 7.1.1. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura, en el intervalo de temperatura de 30 - 700 °C. Máximos de temperatura de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C.	192
Tabla 7.1.2. Cuantificaciones de los EDX de las partículas de Ag ₃ PO ₄ , Ag y HAP, encontradas en los hidrogeles de PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ .	197
Tabla 7.1.3. Máximos de Difracción identificados como Ag ₃ PO ₄ .	198
Tabla 7.1.4. Tiempo e Hinchamiento en el equilibrio de los Hidrogeles de PAAm, PAA/2%nHAP, y diferentes concentraciones de %AgNO ₃ vía IQ.	201
Tabla 7.2.1. Máximos de Difracción identificados como C ₂ H ₃ AgO ₂ .	213
Tabla 7.3.1. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura en el intervalo de temperatura de 30 - 700 °C. Máximos de temperatura de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C.	218
Tabla 7.3.2. Tiempo en llegar al equilibrio, t_{eq} , porcentaje de Hinchamiento en el equilibrio de los Hidrogeles estudiados a 37 °C. Error relativo porcentual del %S _{eq} .	223
Tabla 7.3.3. Parámetros cinéticos determinados en hidrogeles con diferentes aditivos, realizando ajuste a la data experimental utilizando la ecuación de difusión de Fick (ecuación 3.6.3) y de segundo orden (ecuaciones 3.6.6-3.6.9), todos a 37 °C.	224
Tabla F.1. Tiempo en alcanzar el equilibrio t_{eq} , %Seq, error relativo porcentual del %Seq, velocidad inicial de hinchamiento k_0 , velocidad de hinchamiento k_s , porcentaje de hinchamiento máximo $S_{máx}$, coeficiente de difusión n , constante de difusión k . Los parámetros cinéticos fueron obtenidos del ajuste de la Ley de Potencias (ecuación 2.11.3) y la ecuación de difusión de segundo orden (ecuación 2.11.6) a los datos de los promedios de los hidrogeles de PAAm, sintetizados por las diferentes vía de iniciación de radicales libres.	267
Tabla F.2. Información de los diferentes discos utilizados en el ajuste de la Ley de Difusión de segundo orden de Fick (ecuación 2.11.2) para los hidrogeles de PAAm sintetizados por diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres	268
Tabla F.3. Parámetros cinéticos de los hidrogeles híbridos de PAAm/nHAP, determinados realizando el ajuste de la Ley de Potencias (ecuación 2.11.3) y la ecuación de difusión de segundo orden (ecuación 2.11.6) a la data experimental, todos a 37°C.	269

Tabla F.4. Información de los diferentes discos de PAAm y PAAm modificada con nHAP, utilizados en el ajuste de la ecuación de difusión de Fick (ecuación 3.6.2) y los correspondientes coeficientes de difusión y coeficientes de correlación obtenidos. Absorción de Agua a 37 °C.....	270
Tabla F.5. Parámetros cinéticos k_0 , k_S , n , k , % $S_{m\acute{a}x}$ determinados realizando el ajuste a la data experimental de hinchamiento de los hidrogeles híbridos con diferentes concentraciones de AgNO ₃ sintetizados por diferentes mecanismo de iniciación de radicales libres, utilizando las ecuaciones de Difusión segundo orden (ecuaciones 2.11.6-2.11.9) y la Ley de Potencias (2.11.3).....	271
Tabla F.6. Información de los diferentes discos de PAAm modificada con %AgNO ₃ , utilizados en el ajuste de la ecuación de difusión de Fick (ecuación 2.11.2), sintetizados por los diferentes métodos de síntesis.....	273
Tabla F.7. Parámetros cinéticos determinados en hidrogeles de PAAm/2%nHAP/%AgNO ₃ realizando ajuste a la data experimental utilizando la ecuación de difusión de Fick (ecuación 3.6.3) y de segundo orden (ecuaciones 3.6.7-3.6.9), todos a 37°C.....	274

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

Los hidrogeles son redes poliméricas porosas de naturaleza hidrofílica con capacidad reversible de absorber grandes cantidades de agua de entre 10 a 10^4 veces su porcentaje de peso inicial. Dadas sus características hidrofílicas, que le aportan propiedades biocompatibles, y sus estructuras elásticas e insolubles que le permite la retención de agua, han sido utilizados como sustitutos o hidratantes de suelos, portadores de nutrientes de plantas, tratamiento de aguas, pañales desechables, toallas higiénicas, recubrimientos de suturas y prótesis, lentes de contacto, liberación controlada de fármacos, biosensores, etc., (Issa et al., 1980; Katime et al., 2001; Qiu and Park, 2001; Kirschner and Anseth, 2013).

Pueden ser polímeros naturales como hialuronato, alginato, agarosa, quitosano, colágeno, etc., o polímeros sintéticos como el polihidroxietilmetacrilato (PHEMA), polietilenglicol (PEG), polivinilalcohol (PVA), poliacrilamida (PAAm), poliácido acrílico (PAA), polimetacrilato (PMMA), etc.

Las síntesis de hidrogeles permiten el diseño de nuevos materiales con nuevas propiedades al combinar diferentes monómeros, polímeros y/o la adición de partículas inorgánicas (hidroxiapatita, nanopartículas de plata, nanopartículas magnéticas, etc.) dada la combinación sinérgica de las propiedades individuales de sus componentes, en condiciones experimentales adecuadas.

Interesados en esta versatilidad se escogieron hidrogeles de PAAm con diferentes aditivos para diseñar y estudiar sistemas con posibles propiedades biocompatibles, osteoinductivas y/o bactericidas que pudieran ser utilizados como biomateriales en el área de regeneración de tejidos, entre otros. Dado que esta matriz tiene un amplio respaldo de aplicabilidad como biomateriales en diferentes áreas: electroforesis (Rill et al., 1998), liberadores de fármacos (Bajpai and Rajpoot, 2001; Al-Karawi and Al-Daraji, 2010), inmovilización de proteínas (Gonzalez-Saiz and Pizarro, 2001), entre otras (Benítez et al., 2015; Mandal and Chakrabarty, 2015; Ramirez and Astudillo, 2016), etc.

En este diseño, considerando que la síntesis de PAAm por el método de iniciación química emplea iniciadores que podrían inducir un efecto citotóxico, se planteó sintetizarla también por otros métodos de iniciación de radicales libres

tales como fotoiniciación y radiación gamma, dada la posibilidad de utilizar la energía aportada por estas últimas técnicas para la iniciación, y obtener matrices más puras e inocuas con mayor potencialidades biocompatibles.

Para conferirles propiedades biocompatibles y bioinductivas a la matriz de PAAm, se realizó su síntesis en presencia de nanopartículas de hidroxiapatita (nHAP), ya que la HAP es una cerámica porosa inorgánica que es similar al componente mineral del hueso humano, biocompatible con tejidos duros, musculares y también con la piel, osteoinductiva, bioactiva, etc., (Macías, 1999).

Por otro lado, con el fin de aportar propiedades bactericidas a la PAAm se planteó añadirle nanopartículas de Ag (nAg). Para lo cual se utilizó Nitrato de Plata (AgNO_3) como precursor, en un procedimiento de un solo paso (*one pot*) para la formación de la matriz y las nanopartículas simultáneamente.

Otro aditivo utilizado fue el Quitosano (CS), debido a sus propiedades biocompatibles, bioactivas, antimicrobial, etc., (Velásquez, 2006).

Adicionalmente, se combinaron estos aditivos, por lo cual se sintetizaron matrices de PAAm utilizando soluciones concentradas de Acrilamida (AAm, al 58,1 % (m/m)) en presencia de nHAP; AgNO_3 ; CS; nHAP/ AgNO_3 ; CS/ AgNO_3 y nHAP/ AgNO_3 /CS, por los tres mecanismos de iniciación de radicales libres.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es estudiar hidrogeles de PAAm, con y sin nHAp, nAg y CS, sintetizados mediante diferentes técnicas de iniciación de radicales libres, para potenciales aplicaciones como biomateriales.

En el estudio sistemático de estos materiales, seguimos el siguiente procedimiento:

- 1.- Sintetizar por diferentes técnicas (iniciación química, radiación gamma y fotopolimerización) hidrogeles de Poliacrilamida y evaluar el efecto de la técnica sobre las propiedades de los hidrogeles obtenidos.
- 2.- Sintetizar vía iniciación química hidrogeles de Poliacrilamida/Quitosano y Poliacrilamida/Hidroxiapatita con diferentes concentraciones de quitosano o nano hidroxiapatita

- 3.- Sintetizar por las diferentes técnicas (iniciación química, radiación gamma y fotopolimerización) hidrogeles de Poliacrilamida/Plata con diferentes concentraciones de plata y evaluar su efecto sobre las propiedades de la matriz.
- 4.- Sintetizar por iniciación química hidrogeles de Poliacrilamida/Hidroxiapatita/Plata para una concentración de hidroxiapatita y diferentes concentraciones de plata y evaluar su efecto sobre las propiedades de la matriz.
- 5.- Sintetizar por iniciación química hidrogeles de Poliacrilamida/Hidroxiapatita/Plata/Quitano para una concentración de Hidroxiapatita - Plata y diferentes concentraciones de quitano y evaluar su efecto sobre las propiedades de la matriz.
- 6.- Caracterizar los materiales obtenidos mediante diferentes técnicas (MEB, MET, FT-IR, ATG).
- 7.- Determinar la capacidad de absorción de los hidrogeles sintetizados y establecer el mecanismo de la cinética de hinchamiento de los hidrogeles sintetizados mediante modelado computacional por métodos de elementos finitos.
- 8.- Establecer correlaciones entre el método de síntesis, la microestructura y las propiedades de los materiales sintetizados.
- 9.- Evaluar el comportamiento de bioactividad y las propiedades de biocompatibilidad de diferentes hidrogeles sintetizados.

En este estudio se determinó que dependiendo del mecanismo de iniciación de radicales libres utilizado se generaron diferentes estructuras nano y macroporosas. Con la iniciación química se obtuvieron matrices altamente macro y nanoporosas. La fotoiniciación generó estructuras micro y nanoporosa; con la radiación gamma se obtuvieron estructuras más densas, sin presencia de microporos.

Todas las matrices sintetizadas presentan propiedades superadsorbentes, dependientes de las estructuras generadas según el método de iniciación, cuyas capacidades de absorción varían en el siguiente orden: iniciación química > vía irradiación > vía FI-UV/Vis. Atribuido a que cada mecanismo aporta una energía

determinada, que genera una cantidad de radicales libres que inician el proceso de polimerización de la AAm y NNMBAAm (N,N' metilenbisacrilamida). En base a estas observaciones se propuso un modelo de mecanismos de formación de las nanos y macroestructuras de la matrices poliméricas.

Los parámetros cinéticos de absorción de agua a 37 °C para estas matrices de PAAm, como la velocidad de hinchamiento inicial (k_0); constante de velocidad de hinchamiento (k_s); constante de difusión (k), coeficiente de difusión (n , *Ley de Potencias*) y los coeficientes de difusión (K , *ecuación de difusión de Fick*) determinados por el ajuste de diferentes modelos sobre la data experimental; y el tiempo que tarda en llegar al equilibrio de hinchamiento, t_{eq} , se correlacionan muy bien con las respectivas macroestructuras, dándole fortaleza a los ajustes realizados. Esto hace a estos valores obtenidos confiables y considerados como aportes inéditos para estas matrices sintetizadas.

La técnica *one pot*, utilizada en el diseño de estos materiales compuestos, sintetizando soluciones concentradas de AAm en presencia de nHAP, AgNO₃, CS y sus combinaciones, por los tres métodos de iniciación de radicales libres resulta en:

- Hidrogeles híbridos o compuestos con las respectivas nano y macropartículas altamente distribuidas y embebidas en las correspondientes matrices.
- El mecanismo de polimerización está determinado por la fuente de radicales libres y no es afectado por los aditivos utilizados.

La adición de nano partículas hidroxiapatita resultó en disminución del tamaño de poros con el aumento en la concentración de nHAP y por ende disminuye la capacidad de absorción de las matrices respectivas.

La adición de AgNO₃ durante la síntesis de PAAm, por las diferentes técnicas empleadas, aporta radicales libres que aceleran el proceso de polimerización disminuyéndolo de 24 h a 40 min por FI-UV/vis y de 4 min a 3 s por iniciación química. Este aporte se traduce en la obtención de matrices mas entrecruzadas, con menor porosidad, lo que disminuye su capacidad de absorción.

De esta manera, se obtienen partículas de Ag embebidas en la matriz con diferentes morfologías y tamaños (desde nano a micropartículas).

La adición de Quitosano, que pudiera establecer interacción por puentes de hidrogeno con los grupos funcionales de la PAAm, resultó en una disminución drástica de la porosidad y de la capacidad de absorción.

Se determinó que los sistemas de PAAm con nHAP o CS resultaron biocompatibles, mientras que las matrices conteniendo nAg resultaron ser citotóxicos. Por lo cual, las matrices de PAAm/nHAP y PAAm/CS son las más adecuadas para ser propuestas como posibles andamios para la regeneración ósea, dadas las características osteoinductivas y biocompatibles encontradas.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. GELES

Un gel es una red (entramado molecular) de cadenas flexibles, constituidas por moléculas conectadas de una determinada manera e hinchada por un líquido, ver Figura 2.1.1, con un gran peso molecular que alcanza las dimensiones macroscópicas del contenedor. Dependiendo del líquido que lo hincha se puede clasificar en hidrogel, organogel y xerogel. En el primer caso es hinchado por agua, en el segundo por un solvente orgánico y el tercero está deshinchado o libre de solvente (Issa et al., 1980).

Los geles, también se pueden clasificar en dos tipos, en función de la naturaleza de las uniones de la red que los constituyen en:

- Geles físicos: presentan una red formada por uniones que no son completamente estables. Generalmente, las uniones son del tipo enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, las cuales son muchos más débiles que las uniones covalentes. Este tipo de interacciones dan origen a mallas no entrecruzadas de cadenas que se enredan unas con otras en una maraña que puede albergar y retener moléculas de líquido, pero a medida que aumenta la proporción de líquido se va pasando desde el aspecto de sólido elástico al de líquido viscoso ya que la entrada del líquido puede desenmarañar las cadenas separándolas (debido a las uniones débiles), como es el caso de la gelatina a temperatura ambiente. Son llamados geles reversibles a la temperatura corporal humana.

Geles químicos: son aquellos en los que la red está formada a través de enlaces covalentes de la malla. Este tipo de enlace es muy fuerte, le aporta estabilidad a la estructura dando lugar a mallas entrecruzadas con aspecto de monolitos sólidos elásticos, y su ruptura conduce a la degradación del gel. Son llamados geles irreversibles a temperaturas cercanas al cuerpo humano.



Figura 2.1.1. Polímero comercial usado como sustituto de suelos, a) xerogel a $t=0$ min con 0 %S, b) hidrogel a $t = 60$ min de hinchamiento con 6157 %S, c) hidrogel a 240 min de hinchamiento con 9228 %S. Como se observa el hinchamiento no es isotrópico en el tiempo (imagen b), pero al final del hinchamiento se mantiene la forma inicial del xerogel.

2.2. GENERALIDADES DE LOS HIDROGELES

Los hidrogeles presentan importantes características como (Issa et al., 1980):

- Carácter hidrofílico debido a la presencia grupos funcionales (-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, SO₃H) en su estructura molecular.
- Son insolubles en agua debido al entrecruzamiento entre sus cadenas poliméricas. El entrecruzamiento en los hidrogeles, dependen de las propiedades químicas de los monómeros presentes, pudiéndose establecer uniones covalentes, iónicas (repulsivas o atractivas), fuerzas intermoleculares de Van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno, etc. Estas interacciones permiten a la macromolécula, también llamada *elastómero*, soportar esfuerzos sin perder su forma original, dado que los enlaces intermoleculares evitan el flujo relativo de unas cadenas con respecto a otras.
- El número de puntos de entrecruzamiento (nudos) que existen por unidad de volumen en el material, describe su *densidad de entrecruzamiento*. Si esta densidad de entrecruzamiento es muy elevada, el material presentará poca elasticidad, mientras que en caso contrario, la baja densidad de nudos permite desplazamientos temporales importantes y conduce a altas elasticidades.

- Presentan una consistencia suave y elástica la cual está determinada por el monómero hidrófilo de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero.
- Se hinchan en agua aumentando considerablemente su volumen, hasta alcanzar un equilibrio químico-físico sin perder su forma. En el equilibrio existe el balance entre las fuerzas osmóticas originadas por el agua al entrar en la red macromolecular (membrana porosa) y las fuerzas cohesivas (elástica - retráctil) ejercidas por las cadenas macromoleculares que se oponen a dicha expansión. Es evidente, por lo tanto, que en estos sistemas existen dos fuerzas distintas: una de origen químico y otra de origen físico. Mientras la primera favorece la solvatación, la segunda tiende a impedirla. Estas fuerzas las determinan factores que influyen en el hinchamiento de los hidrogeles y pueden dividirse en dos grupos: los que favorecen la entrada del agua dentro de la estructura del polímero y aquellos que lo inhiben. Entre los que favorecen se puede mencionar las fuertes interacciones con el agua (enlaces de hidrógeno), volumen libre alto (porosidad), alta flexibilidad de la cadena macromolecular y baja densidad de entrecruzamiento. Por el contrario, algunos de los factores que inhiben el hinchamiento del gel son la inexistencia de interacciones entre los segmentos de la red macromolecular y el agua, gran cantidad de entrecruzamiento y baja flexibilidad de la cadena macromoléculas.

2.3.- CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES

Los hidrogeles pueden *clasificarse* de varias formas dependiendo de qué características particulares se tomen como referencia (Issa *et al.*, 1980):

- **Dependiendo de su composición:** la red resultante puede ser *homopolimérica*, donde la cadena principal está formada por un monómero. *Copolimérica*, si la cadena principal está formada por dos monómeros. *Multipolimérica*, si la cadena principal está formada por más de dos monómeros. *Red polimérica interpenetrada o expandida*, si una red

entrecruzada es hinchada en una mezcla de monómeros, los cuales son subsecuentemente polimerizados, formándose dos redes poliméricas independientes. *Híbridos o compuestos*, son hidrogeles con ensamblaje de ligandos orgánicos – inorgánicos que permite conjugar propiedades y características de los ligandos orgánicos con las propiedades intrínsecas de las especies inorgánicas para obtener materiales con mejores propiedades.

- **En base a la naturaleza de los grupos laterales** pueden clasificarse en *neutros o iónicos*. Los iónicos se denominan: *aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos* (contiene ambos iones).
- **En base a la estructura física de la red**, se pueden clasificar en hidrogeles *no cristalinos* y *semicristalinos*, estructuras por enlaces de hidrógeno y otro tipo de *interacciones supramoleculares* (geles supramoleculares) y agregados hidrocoloidales.
- **En base a su derivación** (Lee and Mooney, 2001a; Peppas et al., 2006):
Sintéticos, obtenidos por diferentes métodos de síntesis, como iniciación química, fotopolimerización, termoiniciadores, irradiación gamma, etc., donde la red se forma mediante el enlace entre cadenas poliméricas por agentes entrecruzantes (Elliott and Bowman, 2001), quedando una red porosa, elástica y con capacidad de absorber gran cantidad de agua. El grado de porosidad puede ser controlado durante el proceso de síntesis. Entre los hidrogeles sintéticos se pueden mencionarse el polihidroxietilmetacrilato (PHEMA), polietilenglicol (PEG), polivinilalcohol (PVA), poliacrilamida (PAAm), poliácido acrílico (PAA), polimetacrilato (PMMA), etc.
Biológicos (Peppas et al., 2006; Velásquez, 2006), son hidrogeles de polímeros naturales como hialuronato (componente glucosaminoglicano en matrices extracelulares naturales), fibrina (se forman de polimerización enzimática de fibrinógenos a temperatura ambiente en la presencia de trombocitopenia), alginato y agarosa (extraídos desde algas marinas), quitosano (obtenido de la desacetilación de la quitina, extraída de exoesqueletos de crustáceos como camarón, langostas etc.), colágeno y

gelatina (principal componente de las matrices extracelulares de tejidos de mamíferos incluyendo: piel, hueso, cartílago, tendón y ligamentos).

- **En base a su capacidad de absorción:** dada la estructura de cada hidrogel se define el contenido de agua en el equilibrio, el cual se ve afectado fundamentalmente, por la naturaleza del monómero o monómeros hidrófilos que lo forman, por el tipo y densidad de entrecruzamiento y por otros factores como son, la temperatura, la fuerza iónica y el pH del medio de hidratación. Las moléculas de agua dentro del hidrogel gel pueden encontrarse fuertemente asociada a las cadenas de polímero de la red (interacciones hidrofílicas agua - red) o completamente libres (interacciones de enlaces de hidrogeno agua libre – agua asociada a la red, agua libre-agua libre). Según el contenido de agua en el equilibrio se pueden clasificar como:
 - Hidrogel con *Bajo hinchamiento* → absorbe entre el 20 y el 50% de su volumen inicial.
 - Hidrogel con *hinchamiento medio* → absorbe entre 50 y 90 % de su volumen inicial.
 - Hidrogel con *hinchamiento alto* → absorbe entre 90 y 99,5 % de su volumen inicial.
 - Hidrogel *superdesecante o superabsorbente* → mayor del 99,5 % de su volumen inicial.

2.4.- HINCHAMIENTO Y DESHINCHAMIENTO DE LOS HIDROGELES

Según la interacción entre los grupos funcionales de los hidrogeles y el medio de hinchamiento, se observa que en general se hinchan si se impide la formación de enlaces intermoleculares entre grupos iónicos del hidrogel y los iones del medio; y se deshincha cuando (Issa *et al.*, 1980):

- La actividad del agua disminuye (todos los hidrogeles).
- El hidrogel pierde grupos ionizables.
- Los grupos iónicos del hidrogel se apantallan.

- Se forman enlaces iónicos entre el hidrogel (grupos funcionales) e iones polivalentes (medio de hinchamiento).

2.5.- INFLUENCIA DE LOS EFECTOS EXTERNOS SOBRE LOS HIDROGELES

El medio externo como la temperatura, pH, sales, tensión mecánica, presión, campo eléctrico, luz, etc., afecta la capacidad de absorción de los hidrogeles y algunos de los efectos observados se mencionan a continuación (Issa *et al.*, 1980):

- Influencia de la temperatura en el hinchamiento de los *hidrogeles termosensibles* observada en el cambio de sus dimensiones, se puede clasificar en tres tipos:
 - El hinchamiento aumenta con la temperatura, indicando un proceso endotérmico, donde la red polimérica se expande entrópicamente con el aumento de la temperatura, causando un incremento de su capacidad de absorción.
 - El hinchamiento disminuye con la temperatura, ocurriendo un colapso de la estructura.
 - Un efecto combinado de disminución del hinchamiento hasta un mínimo y un posterior aumento del mismo al aumentar la temperatura, esta transición en el volumen está asociado con la absorción y expulsión del solvente, por lo general el proceso es reversible. En el estado colapsado las cadenas del polímero son hidrofóbicas, mientras en el estado lleno son hidrofílicas.
- Si un hidrogel posee grupos funcionales ionizables entonces es muy probable que sea sensible a los cambios de pH del medio, experimentando un cambio brusco o gradual en la dinámica y en el comportamiento de hinchamiento como resultado al cambio del pH del medio. Por el contrario, si el hidrogel no posee ningún grupo funcional ionizable, el pH del medio no tiene ningún efecto sobre su hinchamiento. El pH afecta a algunos hidrogeles de forma similar a la temperatura, los hinchan o los contraen. En general, se cumple que los

hidrogeles con carácter ácido se expanden a pH altos mientras que los que poseen carácter básico lo hacen a pH bajos.

- La presencia de sales en el medio de absorción influye considerablemente su hinchamiento, dependiendo del tipo de sal que se trate, con respecto a la naturaleza de los grupos laterales del hidrogel. Por ejemplo, Se puede deshinchar si se forman enlaces iónicos entre grupos funcionales del hidrogel y iones del medio, imposibilitando la formación de puentes de hidrogeno de ese grupo funcional con el agua.

2.6.- PROPIEDADES DE LOS HIDROGELES

Entre las propiedades de los hidrogeles se pueden mencionar (Issa *et al.*, 1980):

- **Propiedades ópticas:** se observa por el cambio del índice de refracción de la luz al atravesar el hidrogel, lo cual depende de la composición química del monómero o comonómero que se utilicen en la síntesis, del grado de hinchamiento, naturaleza del disolvente, de la estructura dado que cuando un hidrogel es inhomogéneo aparecen regiones con diferentes índices de refracción.
- **Propiedades mecánicas:** En términos mecánicos estos materiales presentan comportamiento de los materiales viscoelásticos, es decir, combinación de viscosos y elásticos, no pudiendo desprejarse una componente frente a la otra, o debiendo considerarse ambas, en función de la naturaleza intrínseca del material, del nivel de tensión aplicada y de la temperatura.
- **Biocompatibilidad:** La Biocompatibilidad de un material es su capacidad para cumplir una función determinada con una respuesta adecuada del huésped en una aplicación específica en el cuerpo humano. Algunos hidrogeles son biocompatibles cuando en contacto con sistemas biológicos no causan reacción desfavorable (inflamación, necropsia, etc.), denominándolos biomateriales. Dadas sus propiedades físicas, los hidrogeles se asemejan a las de los tejidos vivos más que cualquier otra clase de biomateriales

sintéticos, particularmente, en lo referente a su contenido en agua relativamente alto, su consistencia blanda y elástica, y su baja tensión superficial. Estas características permiten intercambios de fluidos (corporales) y adaptación a la topología de sus entornos, lo que minimiza irritaciones friccionales sentidas por las células circundantes, mientras la baja tensión interfacial con fluidos acuosos reduce la adsorción y desnaturalización de proteínas.

- **Permeabilidad:** Las membranas de hidrogeles presentan permeabilidad a compuestos de bajo peso molecular que pueden difundir a través de la estructura y la difusión está gobernada por el contenido de agua en equilibrio. En el caso particular al oxígeno y los hidrogeles presentan contenidos de agua menores o iguales al 30% la *permeabilidad al oxígeno* depende de la estructura polimérica que condiciona la proporción de agua ligada (asociada) y de agua libre; sin embargo, con contenidos de agua en equilibrio superiores al 30%, la *permeabilidad al oxígeno* está en proporción logarítmica al contenido de agua del hidrogel. La velocidad de transporte del oxígeno es de fundamental importancia en aplicaciones de lentes de contacto. Cuando se evalúa la baja tensión superficial de los hidrogeles con los fluidos acuosos o biológicos y su contenido en agua asociada se puede controlar la permeabilidad. Así, se ha observado que el transporte de iones a través de la membrana no solamente depende de su tamaño, sino del contenido de agua que es el factor que condiciona el tamaño del poro. Teniendo en cuenta que el contenido de agua depende de la microestructura del gel, pueden diseñarse membranas de diferente tamaño de poro y que, por tanto, permitan el paso selectivo de diferentes iones.

2.7. POLIMERIZACIÓN DE HIDROGELES

La síntesis de hidrogeles se realiza mediante un proceso químico denominado polimerización (Oadian, 2004), ver Figura 2.7.1, por el que los reactivos, llamados monómeros (unidades simples), se agrupan químicamente entre sí dando lugar a una molécula de gran peso, llamada polímero (del griego

“muchas partes”), produciendo una cadena lineal (ver Figura 2.7.1) o una macromolécula (ver Figura 2.1.1). En general, los métodos principales de síntesis de polimerización son radicales libres en solución, emulsión y suspensión. Los elementos habituales de cualquier reacción de polimerización, son el disolvente, monómero o monómeros y el iniciador. Además, se necesita de un agente entrecruzante, que va a ser el responsable de la estructura reticulada del hidrogel (Issa *et al.*, 1980).

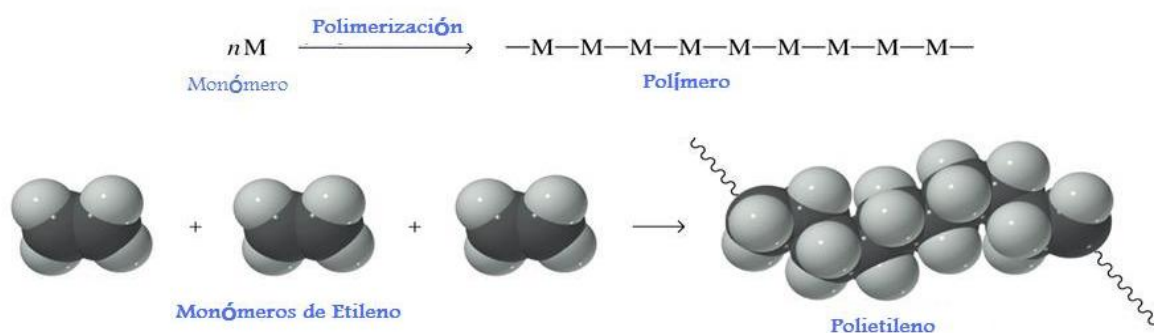


Figura 2.7. 1. Ilustración de la polimerización para la molécula de etileno, C_2H_4 ($H_2C=CH_2$). Los carbonos son grises (centro) y los blancos son hidrógenos (extremos).

- **Los Monómeros**, en general pueden ser divididos en 3 categorías:
 - *Monómeros con grupos laterales no ionizables*, aportándole naturaleza neutra a la matriz polimérica.
 - *Monómeros con grupos funcionales ionizables*, que le confieren a la matriz cargas fijas que tiende a repelerse o atraerse, según sea su carga, provocando expansiones o contracciones de la estructura. Estas cargas inmersas en solventes iónicos, pueden ser apantalladas, por los que estos hidrogeles son sensibles a la fuerza iónica del solvente.
 - *Monómeros con grupos laterales zwitteriónicos*, induciendo que el hinchamiento de la red es mayor en solución salina.
- **El iniciador** es un agente desencadenante de la reacción de polimerización, que debe elegirse en función de los monómeros que se necesitan polimerizar;

en el caso de la copolimerización el iniciador debe serlo de todos los monómeros que formen parte del sistema.

- **Entrecruzante**, la elección del agente entrecruzante es fundamental para optimizar las propiedades del hidrogel. Estos agentes han de poseer varios grupos reactivos en su estructura, siendo habitual la utilización de compuestos bifuncionales, tetrafuncionales y hexafuncionales. Un ejemplo de este tipo de monómeros y uno de los más utilizados es la N, N-metilenbisacrilamida (NNMBAAm). Existen varios métodos para estimular el entrecruzamiento durante el proceso de síntesis de hidrogeles:
 - *Entrecruzamiento por radiación*: Una estrategia utilizada consiste en utilizar radiaciones de alta energía como la emisión de electrones, rayos gamma, rayos-X o luz ultravioleta para excitar, romper y/o formar radicales libres entre los monómeros o polímero, para producir el entrecruzamiento entre las cadenas.
 - *Reacción química*: Este método consiste en inducir una reacción de polimerización (o copolimerización) y entrecruzamiento entre uno o más monómeros y un monómero multifuncional. Este último, se une a cadenas de peso molecular grande a través de sus grupos multifuncionales, por lo general está presente en muy pequeñas cantidades, presenta una masa molecular pequeña, por estas características se denomina agente entrecruzante.

2.7. 1. MECANISMOS DE CRECIMIENTO DE CADENAS POLIMÉRICAS

En los diferentes métodos de síntesis las reacciones de polimerización pueden ocurrir por dos mecanismos (Odián, 2004):

Reacción en Cadena: donde ocurre una serie de reacciones, cada una de las cuales consume una molécula reactiva (que tienen 1 o más enlaces dobles y triples) y produce otra similar de mayor tamaño, por lo que cada reacción individual depende de la anterior. Este mecanismo procede a través de 3 etapas: de iniciación en la cual una molécula llamada iniciador actúa como reactivo; la

propagación, en la cual la cadena se comienza a alargar por enlaces químicos que agregan nuevos monómeros a la cadena y terminación, donde se interrumpe el proceso de propagación y la cadena termina de crecer porque se han agotado los monómeros. Estas son reacciones típicas de las reacciones en cadena entre especies de bajo peso molecular. La molécula reactiva iniciadora puede ser un radical libre, aniónica o catiónica conllevando a procesos de polimerización radicalica, aniónica o catiónica. Este mecanismo por lo general coincide con el *mecanismo por adición*, en el cual simplemente se adicionan las moléculas de monómeros. La polimerización por radicales libres comienzan por producir moléculas que tengan uno o más electrones desapareados, denominadas radicales libres, que poseen una reactividad que depende del entorno. Luego de ser generado estos radicales libres se transfieren desde la molécula iniciadora a los monómeros presentes (por ser moléculas insaturadas), produciéndose así la propagación de radicales libres que añada unidades de monómero, con lo que el crecimiento de la cadena de polímero es constante, hasta que ocurre la terminación.

Reacción por Etapas: consta de una serie de reacciones que, esencialmente, son independientes entre sí; se forma un polímero simplemente porque el monómero tiene más de un grupo funcional. Este mecanismo por lo general coincide con el mecanismo de *polimerización por condensación* en el que las moléculas monoméricas se combinan con pérdida de moléculas sencillas, como el agua.

2.7.2 MECANISMOS DE INICIACIÓN EN LA SÍNTESIS DE POLÍMEROS

Los mecanismos de iniciación que se emplean comúnmente en la síntesis de polímeros son:

- **Descomposición térmica del iniciador**, se utilizan sustancias que al calentarse producen la formación de radicales libres por ruptura homolítica de una molécula que luego reaccionan con los monómeros (molécula reactiva) radicalizándolos, si las condiciones son adecuadas. Se requieren de

concentraciones de iniciador muy pequeñas, por ser iniciador de reacciones en cadenas (Issa *et al.*, 1980).

- **Iniciadores Iónicos**, cuando la estructura del monómero no permite emplear iniciación por radicales libres, se utilizan iniciadores iónicos, dichos iniciadores suelen ser compuestos organometálicos (Issa *et al.*, 1980).
- **Fotoiniciación**, la luz de longitud de onda suficientemente corta (es decir, de alta cantidad de energía por cuanto) puede iniciar la polimerización directamente, es decir radicalizando los monómeros, para luego ocurra la reacción en cadena. Sin embargo, se acostumbra emplear iniciadores fotoquímicos, usándose a temperaturas lo bastante bajas para que no experimenten una descomposición térmica apreciable. Al usar los fotoiniciadores se inducen el mecanismo de fotopolimerización que puede ser fácilmente controlado por el ajuste de la dosis e intensidad de radiación ultravioleta (UV), la temperatura a la cual ocurre y la opción de usar moléculas de entrecruzante, lo que lo hace atractivo. Sin embargo, esta técnica es limitada para reactantes volátiles, ya que puede haber pérdida significativa de la muestra durante el proceso. Esta técnica ha sido usada por (He *et al.*, 2006), para sintetizar hidrogeles de ácido metacrílico en una mezcla de agua/etanol, encontrando que la composición y concentración del solvente es de gran influencia en la cinética de las reacciones de fotopolimerización, obteniendo hidrogeles con distintas características en morfología y hinchamiento.
- **Radiación Ionizante**, se utilizan partículas α (alfa), partículas β (beta), rayos γ (gamma) o rayos X que provocan la expulsión de un electrón de las sustancias iniciadoras (polímeros, monómeros, etc.), seguido por la disociación y captura de electrones para producir un radical. La fuente de radiación gamma ha muy utilizada para obtener hidrogeles en el caso de polímeros hidrosolubles. No requiere de añadir un iniciador químico. Entre las síntesis de los hidrogeles, la irradiación gamma es una técnica que presenta ventajas sobre las otras técnicas (iniciación química, fotopolimerización, etc.) dado que las altas energías de la radiación gamma permiten polimerizar y entrecruzar sin necesitar aditivos que realicen estos procesos (iniciadores, entrecruzantes).

Además, el grado de entrecruzamiento puede ser controlado por las condiciones de irradiación y al mismo tiempo los hidrogeles están esterilizados, por lo que pueden tener aplicaciones biomédicas (Francis et al., 2009).

- **Sonicación**, sobre una solución se aplica una alta intensidad de ultrasonido a que induce el efecto de cavitación que consiste en la formación de formación y posterior colapso de burbujas. Al producirse cavitaciones locales, se generan localmente temperaturas y presiones muy altas. Esto resulta en la formación de estados electrónicos excitados que a su vez conducen a la rotura del enlace y la formación de radicales libres, que inducen la iniciación del proceso de polimerización (Yin and Chen, 2004).

2.8. ESTRUCTURA DE LOS HIDROGELES

La estructura de los hidrogeles, que le confiere todas sus propiedades, puede ser caracterizada por tres parámetros importantes (Peppas et al., 2006; Ganji et al., 2010):

- Fracción de volumen del polímero en estado hinchado ($\vartheta_{2,s}$), la cual mide la cantidad de fluido embebido y retenido por el hidrogel y es definido como la relación del volumen polimérico (V_p) y el volumen del gel hinchado (V_g). Es también definido como el recíproco del la relación de hinchamiento volumétrico (Q) el cual puede estar relacionado a las densidades del solvente (ρ_1), polímero (ρ_2) y la masa de la relación de hinchamiento (Q_m):

$$\vartheta_{2,s} = \frac{V_p}{V_g} = Q^{-1} = \frac{1}{\frac{Q_m}{\rho_1} + \frac{1}{\rho_2}} \quad (2.8.1)$$

- El peso molecular de la cadena polimérica entre 2 puntos de entrecruzamiento más cercano ($\bar{M}_C$), dependiente del grado de entrecruzamiento del polímero, X

$$X = \frac{M_0}{2\bar{M}_C} \quad (2.8.2)$$

donde, M_0 es un estimado del peso molecular de las unidades repetitivas.

- Tamaño del poro, ξ , aportando la medida del espacio disponible entre las cadenas moleculares (en valor promedio, debido a la naturaleza aleatoria de los procesos de polimerización, que solo permiten valores medios de $\bar{M}_c$ y ξ):

$$\xi = v_{2,s}^{-1/3} l \left(\frac{C_n 2 \bar{M}_c}{M_r} \right)^{1/2} \quad (2.8.3)$$

donde C_n es la relación característica de Flory, la cual es constante para un sistema polímero-solvente dado, l es la longitud de enlace carbono-carbono y M_r es el peso de la unidad repetitiva de la cual la cadena polimérica está compuesta.

Estos parámetros están relacionados unos a otros y pueden ser acertadamente calculados teóricamente o determinados a través del uso de una variedad de técnicas experimentales.

El método teórico más usado para calcular la estructura del hidrogel, combina las teorías termodinámicas durante el hinchamiento y de elasticidad, que establecen que un gel polimérico entrecruzado que está inmerso en un fluido y permite alcanzar el equilibrio con su entorno, es sujeto a solo dos fuerzas opuestas:

- La fuerza termodinámica de mezcla, resultante de la mezcla espontánea de las moléculas del fluido entrante con las cadenas poliméricas del hidrogel. Es una medida de la compatibilidad del polímero con las moléculas del fluido que las rodea, que es usualmente expresada por el parámetro de interacción polímero-solvente, χ . Entre menor es su valor mayor es la solubilidad (en general varía entre -1 a 1), dado que en ausencia de interacciones, las moléculas de dos sustancias formarían siempre una mezcla homogénea por la tendencia entrópica al reparto aleatorio de moléculas, descrito por la teoría de llenado en el equilibrio de Flory (Flory, 1953b).
- La fuerza reactiva de las cadenas poliméricas, la cual puede ser descrita por la teoría de elasticidad del caucho o teoría de Flory-Rehner para hidrogeles que no contienen motivos iónicos (Flory, 1953b).

2.9 FORMACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LOS HIDROGELES

Según la clasificación estructural de los polímeros, la estructura de los hidrogeles es catalogada como un polímero entrecruzado, como se muestra en la Figura 2.9.1, (O dian, 2004).

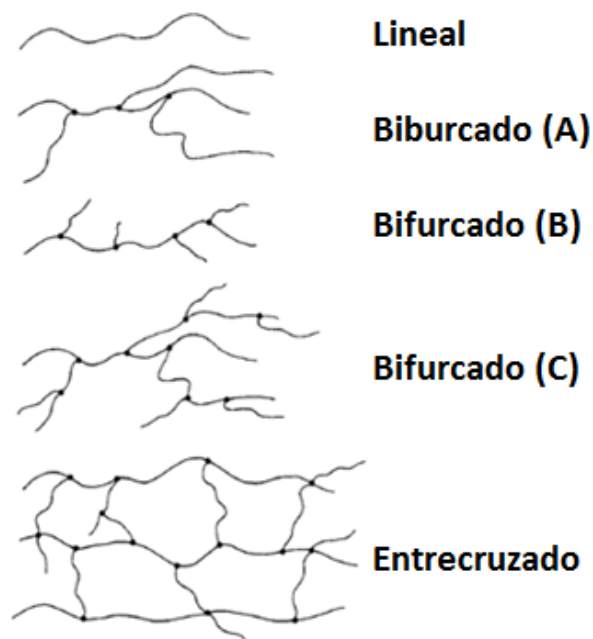


Figura 2.9. 1. Estructura de polímeros lineales, bifurcados y entrecruzados.

En rasgos generales, según Dusek and Prins, 1969, la formación de la estructura se inicia con los radicales libres, formándose moléculas poliméricas primarias (describiendo polímeros lineales imaginarios, que podrían existir si todos las conexiones de entrecruzamientos no existieran), en continuidad se llega a un primer estado (denso), donde el peso molecular incrementa por bifurcación (formación de las cadenas primarias con brazos) y el peso promedio alcanza un valor infinito, estado llamado punto Gel.

Cuando el proceso de reacción va más allá del punto gel, especies finitas (fracción sol) pudieran coexistir con la red infinita (enmarañamientos de las cadenas poliméricas primarias) y son gradualmente confinadas a esta, cuando las reacciones de entrecruzamiento de cadenas existentes ocurren. A suficientes altos grados de entrecruzamiento, la fracción sol puede ser bastante pequeña y con

buena aproximación al material polimérico como un todo, puede ser considerada como atada a la red (estructura heterogénea).

Después del punto gel, la fracción gel incrementa rápidamente y la distribución del peso molecular de las especies en el sol se pone estrecha debido a que grandes especies son atadas al gel preferencialmente. En el momento de altas conversiones solo muy pequeñas especies (oligómeros y monómeros) están presentes en la fracción sol.

La bifurcación en polímeros puede estar representada por la probabilidad árbol, análoga al árbol familiar humano en el cual uno puede trazar, por instantes, el nombre de la familia sobreviviente. En polímeros, el brazo representa enlaces químicos actuales y su descripción no es en función del tiempo, sino con parámetros estadísticos del polímero resultante. La condición de sobrevivencia infinita del nombre de la familia es el análogo al punto gel del polímero.

El entrecruzamiento tiene un remarcable efecto de fijar los rasgos estructurales del estado que existe en ese momento de entrecruzamiento, por lo que la red adquiere una memoria relacionada a ese estado particular.

Durante el proceso de la polimerización pueden ocurrir recombinaciones de radicales que generen defectos en la estructura como, las funcionalidades no reaccionantes, bucles cerrados (loops) y/o entrelazamientos (enmarañamientos) permanentes de cadenas, inhomogeneidades en la distribución del entrecruzamiento, heterogeneidad de la red debido a la separación de fases, etc., ver Figura 2.9.2.

Estos defectos inducen inhomogeneidades y son desviaciones de la aleatoriedad completa, como existe en sistema de cadenas no-entrecruzadas, lo que puede referirse como un orden pre-existente. Un orden pre-existente puede existir de manera natural o impuesta en un sistema de cadenas no entrecruzadas, como secuencias de segmentos no aleatorios (cristalitos), asociaciones de grupos parecidos o secuencias de segmentos produciendo: micelas, glóbulos, cadenas orientadas artificialmente, etc.

El enmarañamiento existe en un sistema lineal de cadenas con puntos de unión temporales y su número puede ser calculado desde el comportamiento

viscoelástico de una colección de cadenas Gaussianas y puede ser descrito por una fuerte interacción hidrodinámica entre las cadenas. Las cadenas Gaussianas están definidas como una colección de cadenas conformadas por un número grande de elementos (monómeros), representadas por la matemáticamente conocida distribución Gaussiana, que conforman una red ideal.

Una red es considerada ideal cuando su número de cadenas elásticamente activas es igual al número de cadenas de dicha red, debido a la ausencia de defectos, con una extensibilidad de cadenas no tan extremas.

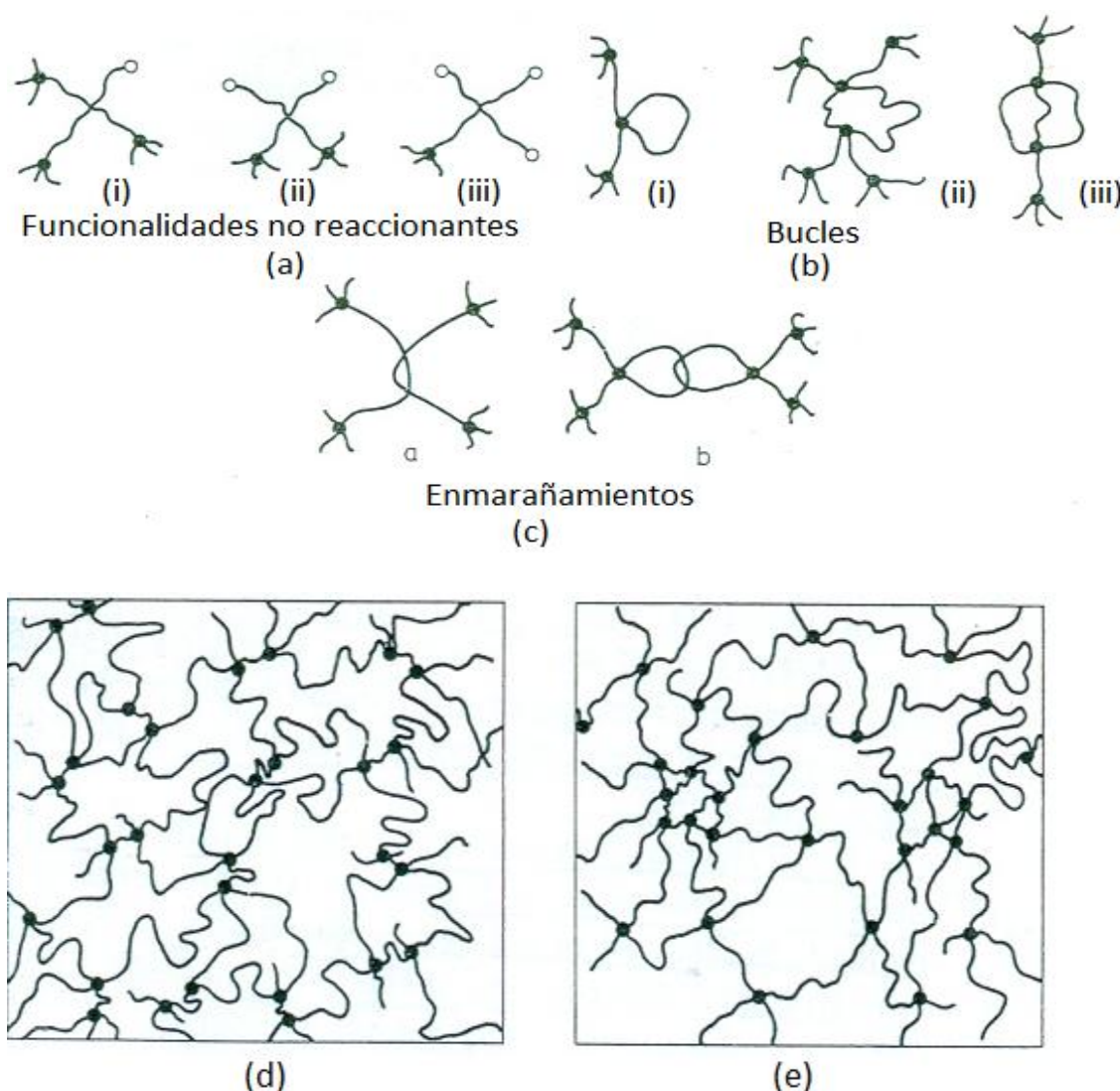


Figura 2.9.2. Defectos en la estructura como: (a) Funcionalidades no reaccionantes; (b) bucles cerrados (loops); (c) entrelazamientos (enmarañamientos) permanentes de cadenas. Dos distribuciones espaciales de la misma distribución de cadenas: (d) distribución aleatoria de cadenas cortas y largas; (e) agrupación de cadenas cortas.

2.9.1. COPOLIMERIZACIÓN VÍNIL-DÍVINIL

La más común manera de preparar redes mediante reacciones de entrecruzamiento de cadenas es la copolimerización vínil-dívinil, dado que los monómeros víriles y los divínils pueden tener reactividades iguales o diferentes.

Los monómeros son frecuentemente designados como simétricos o no simétricos y sus reactividades pueden o no ser independientes. Los víriles son llamados a ser independientes si la reactividad de los víriles remanentes no cambia después de que el primer vínil reacciona. Finalmente, la reactividad de los monómeros monovínil, pueden o no tener la misma reactividad de cualquier grupo vínil del monómero divínil. Las reactividades de los monómeros pueden estar afectadas por los efectos estéricos de la conformación de la estructura gel, en el momento de la reacción de entrecruzamiento.

Durante la copolimerización vínil-divínil, grupos víriles funcionales son creados durante el curso de la reacción cuando uno de los víriles reacciona con 1 divínil y este grupo vínil funcional puede entonces reaccionar o puede permanecer funcional. Entre las posibles reacciones del grupo vínil funcional y un radical libre, Okay *et al.*, 1995; Naghash and Okay, 1996, proponen se pueden presentar las siguientes, ver Figura 2.9.1.1:

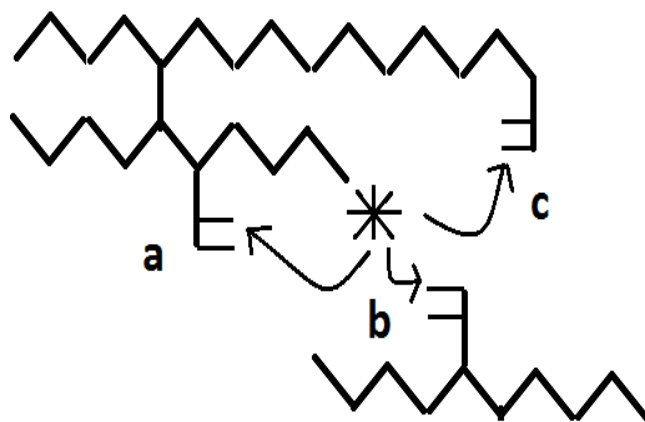


Figura 2.9.1.1. Posibles interacciones de polimerización entrecruzante entre grupos víriles/divínils (mecanismo de radicales libres en solución): a) ciclización (entrecruzamiento intramolecular), b) entrecruzamiento (entrecruzamiento intermolecular), c) múltiple entrecruzamiento.

El mecanismo de reacción (a), llamado ciclización, se produce cuando en la cinética de recombinación un macroradical ataca a un grupo vinil funcional en la misma cadena sin incrementar su peso molecular, conformando anillos (ciclos), induciendo a un entrecruzamiento denominado intramolecular, su extensión incrementa con el incremento de la dilución y su importancia en la estructura podría disminuir con el incremento de la densidad de entrecruzamiento.

El mecanismo de reacción (b), llamado entrecruzamiento intermolecular, se produce si el radical ataca a un doble enlace funcional perteneciente a otra macromolécula independiente del radical en crecimiento, lo que se interpreta como mecanismo tipo árbol, ya al menos tres caminos independientes nacen desde el grupo funcional vinil y se puede propagar hasta la superficie de la muestra. El mecanismo de reacción (c), denominado múltiple entrecruzamiento, se forma si el radical ataca a un doble enlace funcional en otra cadena ya químicamente conectada con el radical en crecimiento. Estos tres tipos de entrecruzamientos pueden coexistir simultáneamente durante la copolimerización.

Si la reacción de entrecruzamiento es controlada por difusión de las cadenas, anillos con alta densidad pueden ser formados. En soluciones concentradas de cadenas poliméricas, la concentración local de segmentos que pertenecen a un rollo (sección de enmarañamiento) al azar, es muy inferior que la concentración promedio de todos los segmentos y la formación de una red homogénea debe ser esperada. En una solución diluida, sin embargo, la concentración de segmentos dentro de un rollo puede exceder algunas veces la concentración promedio de segmentos.

Cuando la velocidad de entrecruzamiento puede ser asumida proporcional a la concentración de segmentos, un excesivo entrecruzamiento (de tipo intramolecular) toma lugar dentro del rollo individual y resultan regiones de alta densidad de entrecruzamiento con cadenas cortas. Si además, el efecto de volumen excluido es operativo la distribución de densidad de segmentos en solución es afectada por la función distribución radial del centro de masa de los rollos (distribución Gaussiana).

El volumen excluido es el volumen entre segmentos de cadenas poliméricas que considera el impedimento termodinámico para que los segmentos de cadenas no se unan, dado que las cadenas no están desnudas sino están solvatadas por moléculas del solvente, es decir, hay moléculas del solvente que están interaccionando con ellas, por lo tanto el volumen excluido no es constante, depende de la interacción polímero-solvente (χ), y se ha determinado que entre mayor es la interacción polímero-solvente mayor es el volumen excluido

En polimerización entrecruzante, el efecto de reactividad desigual y la dilución pueden estar combinados, debido a largas cadenas primarias posiblemente ricas de unidades divínicas con dobles enlaces funcionales sin reaccionar, estando predominantemente presentes en el comienzo de la copolimerización en una solución muy diluida de los monómeros y posiblemente otros diluyentes. Además, entrecruzamientos inhomogéneos pueden inducir efectos gel locales (aceleración de la polimerización en el punto gel) y entonces contribuye a la inhomogeneidad total del sistema.

2.9.2. MODELOS DE ENTRECRUZAMIENTOS DE CADENAS POLIMÉRICAS

En general, el proceso de entrecruzamiento conlleva no solo a una muy ancha distribución polimodal de longitud de cadenas, sino también una distribución de longitud de cadenas en el espacio, dando la posibilidad de entrecruzamientos inhomogéneos, esto por grandes diferencias en las reactividades de los monómeros o condiciones para entrecruzamientos inhomogéneos.

Utilizando diferentes consideraciones existen modelos teóricos que describen los diferentes mecanismos de entrecruzamientos individuales o simultáneos, como por ejemplo:

- Un tratamiento estadístico de reacciones para entrecruzamiento gradualmente aleatorio de cadenas primarias existentes de distribución de peso molecular arbitrario despreciando la formación de anillos (ciclización), es explicado por la teoría de Stocmayer y Flory (Flory, 1953b), donde las unidades repetitivas o

cadenas primarias son usadas como raíz del árbol, y cada unidad puede ser parte de un entrecruzamiento (nodo), ver Figura 2.8.4, y permite calcular:

- Distribución de tamaño molecular primario en la solución y en el gel.
- Fracciones de sol y gel.
- Punto gel.
- Densidad de entrecruzamiento.
- Fracción de funcionalidades libres en el gel.
- La probabilidad de formación de anillos y la extensión de esta en la polimerización de un monómero difuncional usando estadísticas conformacional Gaussiana para el crecimiento de cadenas, encontrando que la probabilidad de formación de anillos incrementa con la disminución de su tamaño, fue propuesta por Jacobson y Stockmayer (Flory, 1953b).
- Entre las teoría de probabilidad para la descripción de bifurcación y entrecruzamiento de polímeros incluyendo la formación de anillos, modelos no Gaussianos, existen:
 - Dusek and Prins, 1969, proponen una función distribución para N enlaces de longitud del monómero, para cualquier valor de N (a diferencia de la Gaussiana, donde N debe ser grande), que forman 3 cadenas independientes, cada una asociada a un vector de final de cadenas paralelo a un eje de coordenada, con un entrecruzamiento entre ellas (vértice del sistema de coordenadas).
 - La teoría de procesos en cascada propuesta por Dobson and Gordon, 1964, utilizando la probabilidad de función generatriz para el efecto tipo árbol, y permite calcular:
 - Punto gel.
 - Fracciones sol-gel.
 - Extensión de formación de anillos,
 - Varios promedios de pesos moleculares de cadenas primarias.
 - Número de cadenas elásticamente activas en una red entrecruzada aleatoriamente.
 - Estadística configuracional.

- La teoría de procesos estocásticos gráficos o numéricos. Un proceso estocástico es un concepto matemático que sirve para caracterizar una sucesión de variables aleatorias (estocásticas) que evolucionan en función de otra variable, generalmente el tiempo. Cada una de las variables aleatorias del proceso tiene su propia función de distribución de probabilidad y, entre ellas, pueden estar correlacionadas o no.

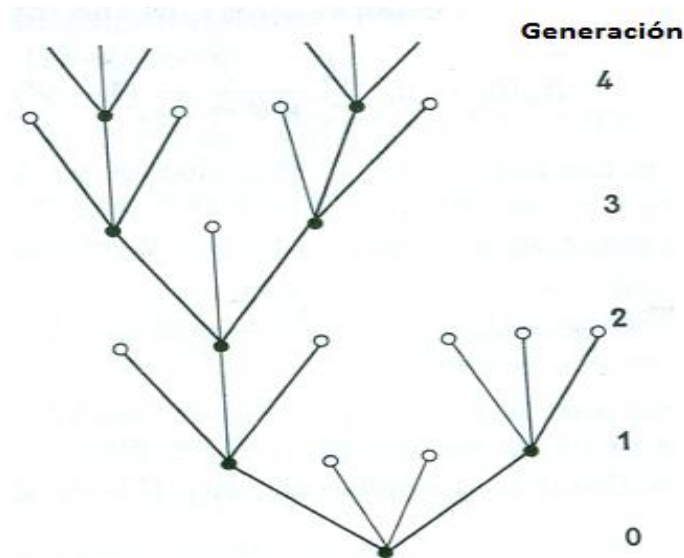


Figura 2.9.2.1. Probabilidad tipo árbol donde los círculos denotan funcionalidades: reaccionantes (negros); no reaccionantes (blanco).

2.9.3. FORMACIÓN DE LOS POROS DE LA RED

Entre los eventos simultáneos que ocurren, durante la formación de la estructura en solución con densidad de entrecruzamientos, esta la coexistencia sol-gel donde el diluyente interacciona con la red, esta interacción es enmarcada por parámetro de interacción de Flory χ (Flory, 1953b) y engloba todas las posibles interacciones entre los grupos funcionales de las cadenas poliméricas y el solvente.

Durante la reacción la actividad del solvente puede incrementar hasta que este alcanza la actividad del solvente puro, o en otras palabras hasta que la cantidad del solvente en el gel alcanza la máxima capacidad de hinchamiento del

gel en el mismo solvente y bajo las mismas condiciones. Entonces, una fase de solvente puro es formada simultáneamente a la red, esto es llamado separación de fases del sistema. La red final formada de esta manera no es simple, sino un compuesto (heterogéneo), debido al entrecruzamiento en diferentes volúmenes de la fase gel.

Dependiendo de los parámetros de las síntesis, la separación de fase tomar lugar en una macro escala (macro sinéresis) o en una micro escala (micro sinéresis), ver Figura 2.9.3.1, (O Okay, 2000). Si existe una incompatibilidad polímero - solvente a una micro escala y velocidades de reacción en diferentes localidades, puede conducir a redes heterogéneas, es decir, a una separación de fases, en este caso por micro sinéresis. Si las condiciones locales no varían y el sistema está en un estado de equilibrio, puede ocurrir una separación de fases por macro sinéresis. Continuando el entrecruzamiento después de la separación de fases, conduce a redes compuestas.

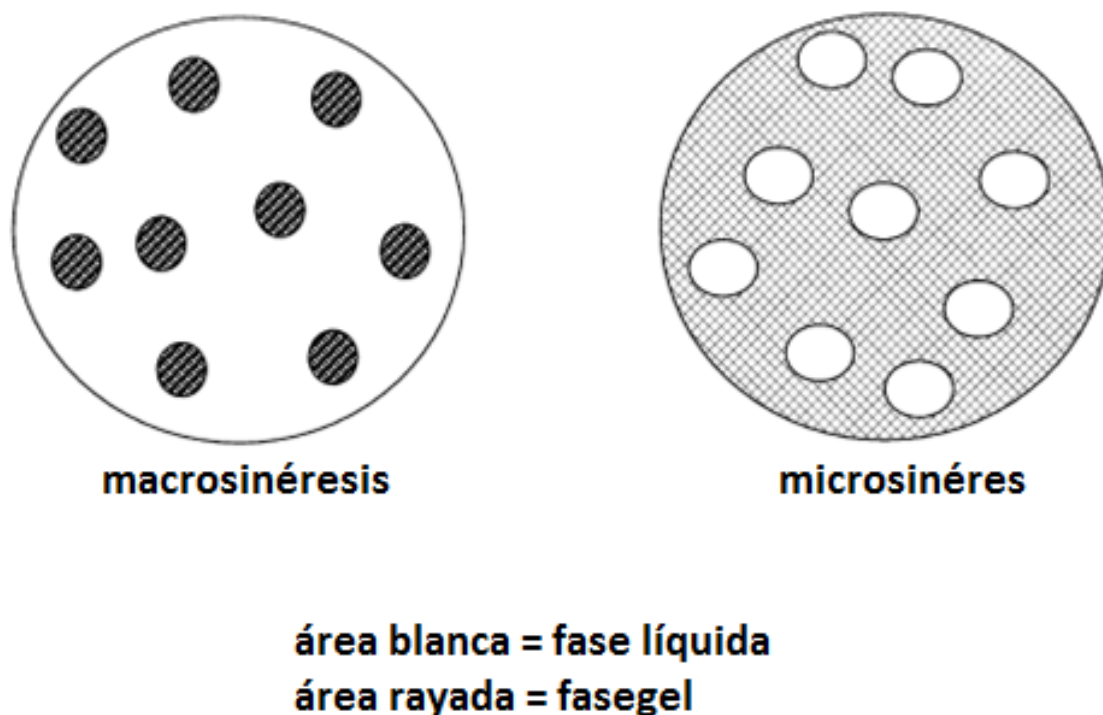


Figura 2.9.3.1. Representación esquemática de macrosinéresis y microsinéresis durante la polimerización entrecruzante.

La separación de fases es ampliamente utilizada para la formación de materiales poliméricos porosos y a través del tiempo ha tenido interpretaciones experimentales entre las que se puede mencionar la investigación de Eliçabe *et al.*, 1997, 1998; Kwok, Prime, *et al.*, 2003, quienes observan que la polimerización de Acrilamida a una temperatura constante del sistema ocurre una separación de fases inducida por polimerización (SFIP) que depende de las velocidades relativas de la separación de fases y los procesos de polimerización. La SFIP puede ocurrir por el mecanismo de nucleación y crecimiento en la región metaestable, o por descomposición espinodal en las regiones donde coexisten las multifases en el diagrama de fases.

Ocurre por nucleación y crecimiento cuando en la primera etapa de un cambio de fases se generan pequeñas superficies de fases distintas a las existentes, llamados núcleos, en posiciones concretas del material y crecen hasta alcanzar un tamaño crítico; el cambio de fase que se produce durante el proceso puede ser la formación de gas o cristal a partir de un líquido. La SFIP podría ser por descomposición espinodal cuando la separación de fases tiene lugar de manera homogénea en todo el material. Cuando se considera la SFIP en presencia de un no solvente para la estructura, esta puede ser promovida cuando el volumen segmental del no solvente incrementa, o cuando la compatibilidad del no solvente y la PAAm disminuye.

Durante o al final de las reacciones de polimerización el diluyente puede ser removido de la red, obteniéndose una estructura porosa. Entonces el diluyente actúa como un agente formador de poros, y juega un rol importante en la designación en la estructura porosa del material entrecruzado en el estado seco (O Okay, 2000), entonces en orden de obtener estructuras macroporosas una separación de fase puede ocurrir durante el curso del proceso de entrecruzamiento, así que la estructura de dos fases es fijada por la formación del entrecruzamiento adicional.

2.10 ELASTICIDAD DE LAS CADENAS

Cuando un temporal enmarañamiento de cadenas es atrapado entre dos enlaces químicos (entre nodos) de un hidrogel, puede ser elásticamente activo hasta un cierto nivel de tensión proveyendo a la red de un comportamiento elástico. El número de enmarañamientos se espera que disminuya con el incremento de la dilución y su efecto pudiera esperarse a incrementar con el incremento del grado de entrecruzamiento.

El número de cadenas activas en el comportamiento elástico de la red, puede ser obtenido desde el comportamiento en el equilibrio de la red sujeto a varios tipos de tensión. La contribución del enmarañamiento puede ser encontrado por extrapolar el número de cadenas elásticamente activas obtenidas desde la medida tensión - estrés a concentración cero de entrecruzamientos químicos. Si después de retirar la tensión de las cadenas se recobran las dimensiones originales de la red de una manera rápida, se puede interpretar la elasticidad de la red utilizando la teoría de elasticidad de caucho planteada por Flory, 1953, describiendo la elasticidad de un hidrogel como elasticidad tipo caucho, dado que estamos en presencia de largas cadenas poliméricas que están conformadas por cientos o más enlaces simples entre entrecruzamientos.

2.11. CINÉTICA DE HINCHAMIENTO EN HIDROGELES

Teniendo en cuenta la elasticidad de las cadenas aportada por los enmarañamientos temporales entre entrecruzamientos químicos, que permiten el aumento del volumen de la estructura por solvatación, es interesante examinar los mecanismos que controlan la cinética de hinchamiento de los hidrogeles.

El proceso en el cual el solvente penetra en la red del hidrogel carece aún de una formulación teórica simple o modelo matemático que sea hábil de explicarlo completamente. La duración e intensidad de este proceso debe considerar las relaciones de efectos simultáneos que ocurren como: la topología de la red (largas cadenas moleculares, uniones de red, interacciones intermoleculares, defectos, tamaño de poros etc.), la elasticidad de las cadenas

(aportada por su rotación), la difusión del solvente, interacción polímero-solvente, la temperatura, etc.

Entre los modelos que describen el transporte de una pequeña molécula penetrando a un hidrogel, desde el año 1932 (James and Guth, 1949; Dusek and Prins, 1969; Treolar, 1975; Flory, 1985; Erman and Mark, 1997; Kee et al., 2005; Blanco et al., 2013), se pueden mencionar:

- Modelos cinéticos:
 - Leyes de difusión de Fick:

$$J = -\rho D \frac{\partial C}{\partial x} \quad \text{1}^{\text{era}} \text{ Ley} \quad (2.11.1)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x} \quad \text{2}^{\text{da}} \text{ Ley} \quad (2.11.2)$$

La primera ley asume que el flujo (velocidad de transporte) a través de una unidad de área del material es proporcional al gradiente de la concentración (C), medida normal al área, donde la constante de proporcionalidad es conocida como el coeficiente de Difusión, D .

La segunda ley relaciona los cambios de concentración en función del tiempo con el cambio del flujo con respecto a la posición. En la aplicación de esta ley, los métodos de diferencias finitas y elementos finitos han sido frecuentemente utilizados para discretizar el sistema de ecuaciones diferenciales parciales resultantes.

Un criterio fundamental de las leyes de Fick, es que la concentración superficial obtiene su valor de equilibrio inmediatamente después al contacto con el solvente y permanece constante a través del proceso de absorción, es decir, el material inmediatamente alcanza la saturación instantánea en su superficie.

Los materiales que ajustan con los mecanismo de absorción descritas por las leyes de Fick, se denomina Fickiano o Caso I. Este mecanismo aparece cuando la temperatura de transición vítrea del hidrogel está muy por debajo de la temperatura del medio de hinchamiento, en este caso, las cadenas tienen una alta movilidad y el agua penetra

fácilmente en la red cauchosa, por lo tanto la velocidad de difusión del solvente es claramente más lenta que la velocidad de relajación de la red. Cuando la velocidad de difusión del solvente es mucho menor que la velocidad de relajación de la red, el transporte se denomina Menos Fickiano.

Algunos de los mecanismos que no describen la absorción Fickiana (polímeros cauchosos), son denominados mecanismos no-Fickianos y ocurre en algunos sistemas poliméricos vítreos, durante el hinchamiento donde se desarrolla un frente agudo que separa el polímero seco del polímero hinchado y es asumido a moverse linealmente con el tiempo.

También puede ocurrir que la reorientación lenta de moléculas poliméricas no permitan una rápida penetración del solvente hacia el corazón del polímero y puede conllevar a una variedad de efectos anómalos para la permeación y absorción, particularmente cuando tales experimentos son hechos cerca o debajo de la temperatura de transición vítrea del hidrogel. Entre los comportamientos no-Fickiano se pueden mencionar:

- Clásicos.
- Sigmoidal.
- 2 pasos: la concentración superficial no obtiene su valor de equilibrio instantáneamente, además, asume que la difusión ocurre en 2 pasos, el primero donde existe un re arreglo molecular que puede ocurrir casi instantáneamente y el segundo un proceso lento que conlleva al estado del equilibrio.
- Caso II: también presenta como hecho fenomenológico que el frente agudo se mueva en el polímero con una velocidad constante, causando que la cantidad del fluido absorbido incremente linealmente con el tiempo y la difusión sea muy rápida comparada con la relajación de la red polimérica.
- Anómalos: es observado cuando las velocidades de difusión y de relajación de la red polimérica son comparables.

- Ecuaciones empíricas de ley de potencias, simples y útiles aplicadas hasta una absorción inicial del $M_t/M_\infty=0.60$ y están dada por las siguientes expresiones:

$$F = \frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2.11.3)$$

$$F = \frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^n + k_2 t^{2n} \quad (2.11.4)$$

donde M_t y M_∞ masa del hidrogel en el tiempo t y tiempo infinito (en el equilibrio, respectivamente, k , k_1 , k_2 , son constantes de difusión con dependencia estructurales/geométricas para el sistema particular y n es designado como el exponente de relajación representando el mecanismo de relajación. El primer término del lado derecho de la ecuación 2.11.4 representa la difusión y el segundo la contribución de relajación polimérica al perfil de relajación.

Representando los datos experimentales como $\ln F$ vs. $\ln t$, el coeficiente de difusión (n) y la constante de difusión (k) son calculadas de la pendiente y intercepción de la línea de ajuste. Los valores de n encontrados en la validación del modelo con los datos experimentales han sido interpretados como: $n < 0,5$ ocurre mecanismo de absorción Menos Fickiano, $n = 0,5$ ocurre mecanismo de absorción Fickiano, $0,5 < n < 1$ se presenta mecanismo de absorción anómalo y $n = 1$ ocurre mecanismo de absorción denominado Caso II.

- Ecuación semi-empírica para pastillas cilíndricas:

$$F = \frac{M_t}{M_\infty} = 4 \frac{[Dt]^{1/2}}{[\pi r^2]} - \pi \frac{[Dt]}{[\pi r^2]} - \frac{\pi}{3} \frac{[Dt]^{3/2}}{[\pi r^2]} + \dots \quad (2.11.5)$$

donde D (cm^2/min) es el coeficiente de difusión, t (s) es el tiempo y r (cm) es el radio cilíndrico de la muestra polimérica. De la pendiente de la grafica de F vs. $t^{1/2}$ se puede determinar el coeficiente de difusión.

- Ecuación de difusión de segundo orden, evaluada en todo el rango de medidas:

$$\frac{dS}{dt} = K_S (S_{m\acute{a}x} - S)^2 \quad (2.11.6)$$

donde $k_S(g_{gel}/g_{agua\min})$ es la constante de velocidad de hinchamiento, $S_{m\acute{a}x} (g_{agua}/g_{gel\min})$ es el grado de hinchamiento en el equilibrio. Después de realizar la integral definida, de la ecuación 2.11.6, aplicando las condiciones iniciales de $S = 0$ en $t = 0$ y $S = S$ en $t = t$ se llega a la expresión:

$$\frac{t}{S} = A + Bt \quad (2.11.7)$$

donde:

$$A = 1/k_S S_{m\acute{a}x}^2 = 1/\left(dM/dt\right)_0 \quad (2.11.8)$$

es el recíproco de la velocidad inicial del hidrogel y:

$$B = 1/S_{m\acute{a}x} \quad (2.11.9)$$

es el inverso de la absorción en el equilibrio.

- Ecuación de difusión de Fujita, donde se asume que la Difusividad de agua o fármaco es significativamente diferentes entre las regiones vítrea y cauchosa , expresada de la siguiente manera:

$$D_{i,2} = D_i^0 \exp \left[-\beta \left(1 - \frac{C_1}{C_{1e}} \right) \right] \quad (2.11.10)$$

donde i representa la especies penetrantes (agua o fármacos), D_i^0 es el coeficiente de difusión del agua o fármaco a través del gel hinchado, β_i es una constante del material derivada de la teoría de volumen libre con valores aproximados entre 2 y 7 y $\frac{C_1}{C_{1e}}$ representa la normalización de la concentración de agua o fármaco con respecto a la concentración en el equilibrio.

- Según la longitud de correlación macromolecular ξ , entre los siguientes valores, existen diversas ecuaciones empíricas según el tamaño de poros:

- Hidrogeles no porosos, $D_{2,13}/D_{2,1}$, donde 1, 2 y 3 representan el agua, soluto y el polímero.

$$\frac{D_{2,13}}{D_{2,1}} = k_1 \left(\frac{\bar{M}_C - \bar{M}_C^*}{\bar{M}_n - \bar{M}_C^*} \right) \exp \left[-\frac{k_2 r_s^2}{Q - 1} \right] \quad (2.11.11)$$

donde k_1 y k_2 son parámetros basados en la estructura polimérica, Q es el grado de hinchamiento, r_s es el radio del soluto, $\bar{M}_C$ es el peso molecular de las cadenas poliméricas entre entrecruzamientos de cadenas poliméricas lineales preparadas usando las mismas condiciones, en la ausencia del agente entrecruzante, y $\bar{M}_C^*$ es el peso molecular critico entre entrecruzamientos debajo del cual el tamaño r_s del soluto no pueda difundir.

- Entre 10 y 100 Å, las cadenas poliméricas de estos hidrogeles son densamente empaquetados y provee la difusión como vía de transporte de soluto estrictamente limitado a través del volumen libre, $D_{2,13}/D_{2,1}$, donde 1, 2 y 3 representan el agua, soluto y el polímero.
 - Entre 100 y 1000 Å para hidrogeles microporosos, el transporte de soluto ocurre debido a la combinación de difusión moléculas y convección en el agua llenando los poros, descrito por una relación particular de D_{ip}/D_{iw} .
 - Entre 0,1 y 1 µm para hidrogeles macroporosos, es el coeficiente de difusión efectiva del soluto, D_{eff} .
 - En el rango de algunos de cientos de micrómetros, son denominados super porosos, donde muchos de los poros esféricos dentro del hidrogel están conectados para formar sistemas de canales abiertos, los cuales actúan como sistemas de capilaridad causando una rápida absorción de agua en la estructura porosa.
- Modelos termodinámicos, entre los que se pueden mencionar:

- Modelo de Tanaka *et al.*, 1980, planteando una difusión colectiva por la expansión de la red conducida por un gradiente de tensión. Este modelo muestra que geles iónicos con termo respuesta exhiben una transición discontinua en contraste a una transición continua exhibida por geles no iónicos.
- Modelo de Dusek and Prins, 1969, que muestran que las condiciones críticas para la transición de fase de geles libremente hinchados, pueden ser obtenidas por ajustar el entrecruzamiento del gel polimérico y la calidad del solvente.
- Modelo de (Flory, 1953a) y sus modificaciones (Erman and Flory, 1982), son una predicción cuantitativa del fenómeno del hinchamiento en el equilibrio. Considerando que el compromiso entre dos fuerzas opuestas como las fuerzas termodinámicas de mezcla y las fuerzas retractivas de las cadenas poliméricas describen el comportamiento del hidrogel en el equilibrio.

2.12. RESPUESTA DE LOS HIDROGELES A ESTÍMULOS EXTERNOS

La sensibilidad de los hidrogeles a las características de su entorno, ha sido interpretada por Qiu and Park, 2001, entre otros, resaltando que los hidrogeles responden de manera programada al estímulo que reciben de su entorno. Hay respuestas a estímulos físicos como temperatura, campos eléctricos, composición del solvente, luz, presión, sonido y campos magnéticos; mientras los químicos o bioquímicos incluyen, iones y eventos de reconocimiento molecular específico.

La respuesta puede estar dada por cambios en su volumen, de estado hinchado a estado colapsado, expeliendo parte o toda la solución que había absorbido, estas variaciones en su volumen se interpretan como transiciones de fases. Se les ha llamado hidrogeles inteligentes, cuando la respuesta ocurre en condiciones que pueden ser inducidas en el cuerpo humano.

Los mecanismos de respuesta son dependientes de la estructura química de las redes poliméricas (es decir, los grupos funcionales de las cadenas, entrecruzamientos, etc.)(Peppas et al., 2006). Los hidrogeles sensibles a la

temperatura manifiestan la transición de fase en volumen a temperaturas críticas de miscibilidad superior (UCST) e inferior (LCST), (Issa et al., 1980), este comportamiento en los hidrogeles puede regularse mediante un adecuado control de las fuerzas hidrófobas e hidrófilas, por ejemplo, modificando la composición de los respectivos comonómeros.

Los hidrogeles sensibles al pH de su entorno contienen grupos funcionales (como entrecruzantes) que aceptan o entregan protones con el cambio del pH del medio que lo contiene.

Los hidrogeles sensibles al campo eléctrico (también sensibles al pH) pueden hincharse o deshincharse en presencia de un campo eléctrico aplicado; algunas veces el hidrogel puede presentar hinchamiento por un lado y deshinchamiento por otro lado, resultando un doblamiento del hidrogel; el cambio de forma del hidrogel (hinchamiento, deshinchamiento y doblamiento) depende de las condiciones del entorno (si toca o no los electrodos o si está inmerso en una solución acuosa que contiene electrolitos). Estos cambios en volumen físicamente se describen como transiciones de fase tipo I.

2.13 APLICACIONES DE HIDROGELES

Las aplicaciones biomédicas de los hidrogeles estudiadas hace décadas (Pedley et al., 1980) reportan que pueden ser utilizados, entre otras, como:

- *Lentes de contacto*, para esta aplicación se precisa:
 - La lente debe permitir la llegada de oxígeno a la córnea, siendo este comportamiento uno de los requerimientos a cumplir entre la interacción de las Lentes de Contacto y la superficie ocular definiendo así una buena interacción fisiológica.
 - El fluido lacrimal debe formar una película entre la córnea y la lente.
 - Dicha lente debe resistir la fuerza del párpado para evitar posibles inestabilidades visuales.

- La interacción microbiológica debe ser la menor para no producir efectos contraproducentes como queratitis microbiana (QM), ulcera periférica, entre otras.

La clasificación de los hidrogeles para esta aplicación se hace normalmente de acuerdo con el contenido en agua de los mismos, puesto que esta característica condiciona la cantidad de oxígeno que pueden difundir. Es importante resaltar, que un implante de cornea de hidrogel de polimetilmetacrilato (PMMA) fue una de las primeras aplicaciones de los hidrogeles (Park and Bronzino, 2003; Jagur-Grodzinski, 2009). También referente a esta aplicación (González-Méijome and Collar, 2007) reportan la aplicación de hidrogeles de Silicona.

- *Liberación controlada de Fármacos*, requiriendo de hidrogeles con altos contenidos de agua en el equilibrio dándole alta permeabilidad y biocompatibilidad, pero malas propiedades mecánicas. Para mejorar las propiedades mecánicas, y al mismo tiempo inducir transiciones de cambio de volumen se introducen en la cadena polimérica del hidrogel componentes hidrofílicos y hidrofóbicos. A bajas temperaturas y en presencia de agua, la interacciones de los grupos hidrófilos de la cadena y el agua prevalecen mediante puentes de hidrógeno, conduciendo al hinchamiento del hidrogel; cuando aumenta la temperatura prevalecen las interacciones entre los grupos hidrófobos (debilitándose las interacciones de puentes de hidrógeno) induciendo al deshinchamiento (contracción) del hidrogel. A este comportamiento de deshinchamiento es conocido como dependencia inversa (o negativa) con la temperatura. En general, los hidrogeles con gran cantidad de grupos hidrófobos presentan bajos valores de la LCST, contrayéndose al aumentar la temperatura por encima de LCST. Para temperaturas por encima de LCST es liberado el fármaco, pero a temperaturas menores la liberación se interrumpe. Interesados en esta aplicación (Katime et al., 2001), utilizan la poliisopropilacrilamida (poli(NIPA)) con ácido itacónico cuya LCST es de $T_c = 33^\circ\text{C}$, pudiendo ser activada la liberación de aminofilina (fármacos utilizado como broncodilatador) por la temperatura corporal humana. Los hidrogeles sensibles

al pH (Qiu and Park, 2001), también son utilizados para la liberación controlada de fármacos, siendo en este caso el cambio del pH del entorno lo que estimula el cambio de fase en volumen (hinchamiento – deshinchamiento) del hidrogel. Los hidrogeles sensibles al campo eléctrico, al pH y a la temperatura al mismo tiempo también son utilizados como liberadores de fármacos.

- *Regeneración de huesos*, el sistema polímero/Hidroxiapatita ha sido muy estudiado para la regeneración de huesos, ya que la hidroxiapatita puede acelerar la formación del hueso como apatita en la superficie del implante, siendo la matriz polimérica su inmovilizador. En este sentido, Maachou *et al.*, 2008, estudiaron el sistema quitosano/hidroxiapatita (CS/HAP), aprovechando las propiedades del quitosano como biodegradable y biocompatible. El interés del estudio es la síntesis de membranas de CS/HAP observando la porosidad en función de la concentración CS/HAP y la bioactividad “*in vitro*” de las membranas en presencia de fluido simulado del cuerpo (SBF), encontrando que las membranas obtenidas ofrecen buena permeabilidad al SBF, presentan buena adhesión entre la HAP (cerámica) y el CS (polímero) y promueven la precipitación de Calcio – Fosforo (Ca-P) durante su inmersión en el SBF.
- *Ingeniería de Tejidos*, como lo muestran, Lee and Mooney, 2001, resaltando que los hidrogeles se han utilizados como andamios poliméricos para la regeneración del nuevo tejido. Existen diversas estrategias para la ingeniería de tejidos, en el caso de auto injerto, se extrae células del mismo paciente, mediante una biopsia, y se combina con los andamios poliméricos, que hasta los momentos existen de origen natural (colágeno, gelatina, hialuronato, fibrina, alginato, agarosa, quitosano, etc.) y sintéticos (poliácido acrílico (PHEMA), poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm), polioxido de etileno (PEO), poli(vinilalcohol)(PVA), etc. Dependiendo del tejido a regenerar, se requieren de parámetros adecuados de los hidrogeles como sus propiedades mecánicas, mecanismos de degradación, adhesión celular, biocompatibilidad, transiciones de fase (LCST y HCST), entrecruzamiento (covalente, iónico, etc.). Entre los métodos de síntesis, los hidrogeles fotopolimerizados son investigados por un número de aplicaciones en ingeniería de tejidos debido a

la habilidad para formar estos materiales “*in situ*” de una manera mínimamente invasiva como por inyección (Nguyen and West, 2002).

En general, en aplicaciones biomédicas en uso, Peppas *et al.*, 2006, reporta que existen más de 40000 preparaciones farmacéuticas, 800 dispositivos médicos y 2500 productos de diagnósticos.

2.14 TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

2.14.1 ESPECTROSCOPÍA FT- IR

La radiación infrarroja se refiere generalmente a la parte del espectro electromagnético comprendida entre las regiones visible y de las microondas (400 cm^{-1} – 4000 cm^{-1}), y se utiliza en la técnica de espectrometría infrarroja para hacerla incidir sobre una molécula y así obtener de respuesta un espectro consistente de bandas, donde se refleja la absorción característica de la frecuencia de vibración y/o rotación entre átomos o grupos de átomos, de la referida molécula.

Las vibraciones que se observan son solo las que dan por resultado un cambio rítmico del momento dipolar de la molécula, donde el campo eléctrico alternante, producido por la distribución de cargas cambiante que acompaña una vibración, acopla la vibración molecular con el campo eléctrico oscilante de la radiación electromagnética incidente.

La energía absorbida depende de las masas relativas de los átomos, la constante de fuerza de los enlaces y la geometría de los átomos. De esta forma, analizando cuales son las longitudes de onda que absorbe una sustancia en la zona del infrarrojo, podemos obtener información acerca de las moléculas que componen dicha sustancia.

Las intensidades de las bandas se expresan ya sea como transmitancia (T) o como la absorbancia (A). La transmitancia es la relación entre la potencia radiante transmitida por una muestra y la potencia radiante incidente en la

muestra. La absorbancia es el logaritmo, de base 10, del recíproco de la transmitancia; $A = \log_{10}(1/T)$ (Silverstein, 1967).

Como ejemplos de absorción de diferentes moléculas se muestra la Figura 2.14.1:

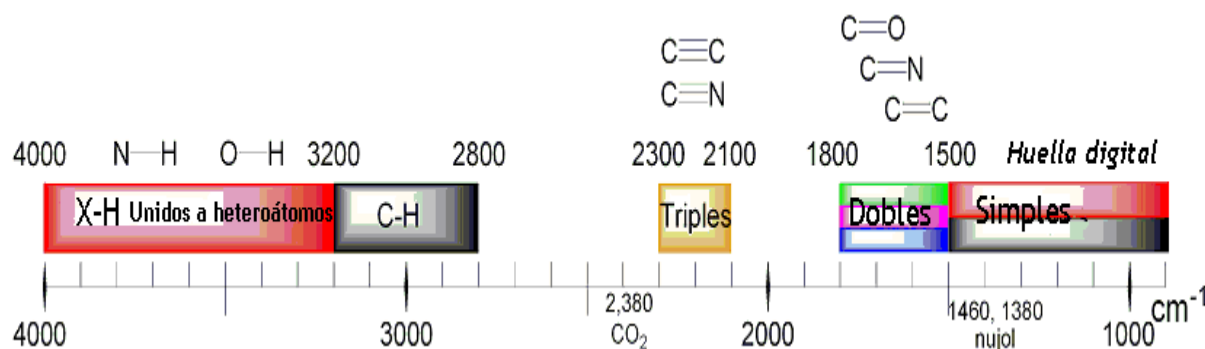


Figura 2.14.1. Rango de absorción de diferentes moléculas en el rango infrarrojo http://es.wikipedia.org/wiki/Espectroscopia_infrarroja.

2.14.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINA (DRXP)

El arreglo periódico de los átomos de un sólido y en particular su estructura cristalina, se puede determinar mediante la técnica de difracción de Rayos-X. Esta técnica consiste en irradiar con Rayos-X a la muestra para luego registrar e interpretar los Rayos-X que hayan cumplido con el fenómeno de difracción. La expresión que cuantifica los máximos de difracción es la ley de Bragg, la información obtenida mediante esta ley es el espaciamiento interplanar. Estos planos que cumplen con la ley de Bragg son planos atómicos, que se generan por el arreglo de los átomos en los sólidos, de donde se obtiene la información del arreglo estructural del material (Jenkins and Snyder, 1996).

2.14.3 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (MEB)

El Microscopio Electrónico de Barrido (MEB) es el mejor método adaptado al estudio morfológico de las superficies. La imagen formada en el MEB se genera por la interacción de un haz de electrones que barre un área determinada sobre la

superficie de la muestra. La técnica esencialmente consiste en hacer incidir en la muestra un haz de electrones, este bombardeo de electrones provoca la aparición de diferentes señales que captadas por detectores adecuados, nos proporcionan información acerca de la naturaleza de la muestra. Entre las señales se pueden mencionar (Goldstein *et al.*, 1992):

- La señal de electrones secundarios, que proporciona una imagen de la morfología superficial de la muestra ya que estos electrones son generados por la interacción inelástica del haz primario con la muestra, es decir, emergen de la superficie de la muestra.
- La señal de electrones retrodispersados proporciona una imagen cualitativa de zonas con distintos números atómicos (Z) y está compuesta por aquellos electrones del propio haz que son dispersados por átomos de la muestra. La intensidad de la señal de retrodispersados, para una energía dada del haz, depende del número atómico del material (a mayor número atómico mayor es la intensidad, dado que es mayor cantidad de electrones retrodispersados), las zonas con menor Z se verán más oscuras que las zonas que tiene mayor Z. Este hecho permite distinguir fases de un material de diferentes composición química.

2.14.4 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (MET)

Un Microscopio Electrónico de Trasmisión, es un equipo que consiste en hacer incidir en la muestra un haz de electrones y utilizando los electrones primarios que la atraviesan se obtiene una imagen aumentada de la muestra. Para utilizar esta técnica debe tenerse muestras suficientemente delgadas para que sean transparentes al haz de electrones, no mayores de un par de miles de angstroms (Goldstein *et al.*, 1992).

2.14.5 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG)

El análisis térmico diferencial es una técnica que utiliza los efectos del calor para determinar las temperaturas de cambios físicos de las muestras ocurridos

mediante el calentamiento y enfriamiento, registrándolas en termogramas. Estos cambios se pueden atribuir a procesos exotérmicos o endotérmicos los cuales pueden ser causados por transiciones de fases, como: fusión, sublimación, inversiones de estructuras cristalinas, modificación de la estructura de la red, transiciones sólido - sólido y afines, liberación de grupos funcionales, descomposición de las macroestructuras, etc., (Hatakeyama and Quinn, 1999).

2.14.6 CAPACIDAD DE ABSORCIÓN

Debido a las propiedades hidrofílicas de los hidrogeles, una vez entran en contacto con el agua, ésta comienza a penetrar en su interior. Durante este proceso el agua ocupa espacios entre las cadenas poliméricas, separándolas. Esta separación permite a su vez que nuevas cantidades de agua penetren y ocupen más espacios.

La cantidad de agua presente en el hidrogel, se puede determinar mediante el porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles, descrito por la siguiente ecuación (Issa et al., 1980; Jang et al., 2008):

$$\%S = \left(\frac{(m_t - m_0)}{m_0} \right) * 100 \quad (2.19.1)$$

donde la m_t es la masa del gel hinchado en un tiempo t y m_0 es la masa del xerogel en $t = 0$.

La hidratación del hidrogel continúa hasta que es alcanzado un estado de equilibrio, debido al entrecruzamiento de las cadenas y a la elasticidad de las mismas, en el cual la presión osmótica ejercida por el agua se balancea con la resistencia elástica de la estructura. Durante este proceso de absorción de agua o hinchamiento, los hidrogeles incrementan su volumen hasta alcanzar su máxima capacidad de almacenamiento o saturación de agua, esta cantidad de agua de saturación es denominada porcentaje de hinchamiento en el equilibrio, $\%S_{eq}$ (Issa et al., 1980).

CAPITULO III

ANTECEDENTES

CAPITULO III: ANTECEDENTES

3.1 HIDROGELES DE POLIACRILAMIDA

La Poliacrilamida (PAAm) se obtiene al polimerizar monómeros de acrilamida en solución, pudiéndose formar cadenas lineales eléctricamente neutras con propiedades hidrofílicas aportadas por sus grupos funcionales (amidas). Copolimerizando la acrilamida con pequeñas cantidades de una molécula multifuncional (bifuncional, cuatrifuncional, hexafuncional) que establezca enlaces covalente con macromoléculas de acrilamida, entrecruza las cadenas obteniendo hidrogeles de poliacrilamida, reticulados con estructuras insolubles en agua y otros fluidos, biocompatibles, estables e inertes a pH y temperatura corporal humana.

Las propiedades ópticas y mecánicas de los hidrogeles dependen de las características obtenidas durante su proceso de síntesis (Nossal, 1985). Los hidrogeles de PAAm se han sintetizado en solución vía radicales libres por diferentes técnicas como iniciación química, fotopolimerización, radiación gamma, ultrasonido, microemulsión, etc., (Kurenkov and Myagchenkov, 1991).

Estas matrices tienen variadas aplicaciones, desde hace décadas, como materiales de soportes para electroforesis (Raymond and Weintraub, 1959; Chrambach and Rodbard, 1971; Rill et al., 1998), remoción de elementos pesados de aguas contaminadas (Kaşgöz et al., 2003; Xie et al., 2007; Chauhan et al., 2009), en confinamientos de cristal líquido (Aouada et al., 2006).

En aplicaciones como biomateriales, (Patrick, 2004) ha observado las propiedades biocompatibles en vivo al no presentar signos de degradación, granulomas, inflamación o fibrosis en pacientes evaluados después de 10 años del implante de PAAm en aumento de labios (relleno de tejido humano), además se han utilizado en liberación de fármacos (Bajpai and Rajpoot, 2001; Bajpai and Shrivastava, 2002; Corrales et al., 2006), preservación de tejido bioprotético (Oosthuysen et al., 2006), encapsulación y transporte de hemoglobina (Patton and Palmer, 2006; Zhao et al., 2008), inmovilización de proteínas (Gonzalez-Saiz and Pizarro, 2001; Xiao and Tolbert, 2009), electro cromatografía de oligosacáridos (Guryca et al., 2007), ingeniería de tejido cardíaco (Kallukalam et al., 2009),

refuerzo de materiales como sustitutos de cartílagos (Bodugoz-Senturk et al., 2009), etc.

El proceso de formación de la estructura de la PAAm entrecruzada con NNMBAAm se ha estudiado durante muchos años, como la combinación de los procesos que ocurren durante la homopolimerización de la AAm y de la NNMBAAm, respectivamente. La homopolimerización de la acrilamida descrita por (Kwok, Qiao, et al., 2003), indica que es dependiente de las concentraciones monoméricas iniciales. El proceso de formación de la estructura de la homopolimerización de la NNMBAAm es descrita por Baselga *et.al.*, 1988, indicando se forman estructuras cíclicas con dominios compactos. Para entender el proceso de formación de los hidrogeles de PAAm entrecruzados, se han utilizado variados estudios experimentales de donde se han obtenido diferentes informaciones al respecto, de las que se pueden resaltar las siguientes:

- (Nossal, 1985) utilizando estudios de dispersión de luz dinámica en el seguimiento de la polimerización, espectroscopia laser raman, teoría de polimerización (Person y Graessly) y modelaje por método montecarlo con criterios específicos de la cinética de formación, encuentra que la formación de la red depende:
 - Concentración de monómeros víriles (AAm) y divíriles (NNMBAAm).
 - Cinética de gelación:
 - Viscosidad del solvente.
 - Constantes de velocidades de:
 - Producción de radicales libres.
 - Adición polimérica.
 - Existe una concentración de monómeros (vínil+divínil) crítica para la gelificación.
- Según HJ Naghash and Okay, 1996, basados en experimentos de métodos analíticos de titulación para determinar la conversión de grupos víriles funcionales y la dilatrometría para estudiar la conversión de monómeros hasta el inicio de la macrogelación, de soluciones diluidas de AAm y NNMBAAm e iniciadores redox, sugieren que ocurre formación de microgeles (mecanismo

de ciclización) a priori del inicio de la macrogelación. Cuando el proceso de reacción continua, mientras el interior de los microgeles permanecen intactos, son conectados al macrogel a través de sus grupos víniles periféricos y finales radicálicos, esto fue planteado por observar que:

- La concentración de NNMBAAm aumenta la rapidez de la polimerización.
- El 80% de los grupos víniles funcionales son consumidos por reacciones cíclicas.
- La conversión crítica del punto gel, muestra un mínimo de concentración de NNMBAAm en un 7,5%, para las concentraciones utilizadas.
- La reactividad promedio de grupos víniles funcionales, disminuye abruptamente con el aumento de NNMBAAm.
- El grado de hinchamiento en el equilibrio de geles de PAAm es independiente de su contenido de entrecruzante.
- Según (Kwok, Prime, et al., 2003; Kwok, Qiao, et al., 2003), describen de manera simplificada el proceso de formación del hidrogel de PAAm por la copolimerización de radicales libres de Acrilamida y NNMBAAm (como entrecruzante), Persulfato de amonio (iniciador), NNN'N'Tetrametilendiamine (TEMED, acelerador de la reacción) en presencia de solventes hidro-orgánicos (Agua o mezcla de agua con polietilenglicol (PEG) o Propilenglycol (PPG)), donde, primero son formados polímeros lineales en la solución durante el rápido paso de propagación y luego entrecruzado con otras moléculas en la proximidad cercana, por reacciones a través de sus enlaces dobles funcionales que aun no han reaccionado y las unidades monoméricas adicionales. Cuando el polímero entrecruzado alcanza un peso molecular infinito, llamado su punto gel, se forma el primer estado de la red y las reacciones de entrecruzamiento continúan hasta el final de la reacción. En los estados de intermedio a alta conversión de monómeros, puede estar auto acelerado lo que se conoce como efecto de gel, efecto Trommsdorff o efecto Trommsdorff - Norrish. Este efecto es un comportamiento peligroso de ciertas reacciones químicas como las que tienen lugar en algunos sistemas de polimerización por radicales libres, o la descomposición exotérmica de algunas

sustancias, y es debida a que la reacción se retroalimenta positivamente, pues uno de sus efectos es hacer crecer uno de los factores que aumentan la velocidad de reacción, atribuida a la alta viscosidad de la solución en la cual la difusión de los macroradicales es muy baja, entonces el macroradical preferiblemente reacciona con las moléculas del monómero vinílico (la difusión de especies de bajo peso molecular no es fuertemente dificultoso en soluciones viscosas) (Henglein, 1959). El punto gel es dependiente del número de entrecruzamiento y del promedio de la longitud de cadenas de las moléculas poliméricas primarias. La red formada por moléculas poliméricas primarias cortas puede ser bastante diferente a aquellas formadas por moléculas poliméricas primarias largas, en general una red construida por cadenas poliméricas primarias cortas puede tener una estructura más extendida y bifurcada. La descripción general de los procesos de formación del gel indica que la porosidad del gel es determinada por la extensión de la interpenetración de las cadenas poliméricas dentro de la red, después del punto gel.

La composición de la mezcla de reacción cambia continuamente y la presencia de la PAAm formada es capaz de afectar la polimerización de la AAm restante, este fenómeno es interesante y se puede observar en la polimerización de PAAm lineal, ver Figura 3.1.1, para distintas concentraciones de AAm/PAAm/agua, dada las respectivas interacciones de PAAm-solvente esperadas a influenciar la interacción AAm-solvente se forman regiones miscibles (solución homogénea de polímero-agua) y inmiscibles (ocurre la separación de fases). El eje de 30% de agua representa la polimerización de una solución al 70% de AAm y puede verse en este eje que es un sistema inmiscible inicialmente y llega a ser miscible cuando la AAm es convertida en PAAm, sugiriendo que la cantidad de agua requerida para solvatar la PAAm es menor que la requerida para solvatar la AAm, como un resultado de esto, se espera que la reactividad de la AAm incremente al incrementar la conversión monomérica.

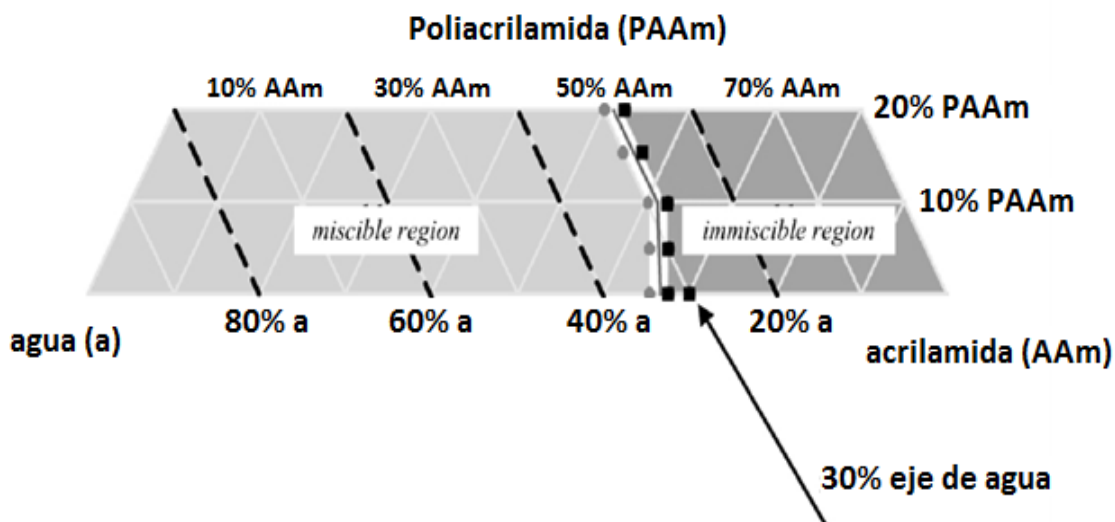


Figura 3.1. 1. Diagrama de fase ternario de acrilamida/poliacrilamida (MW 10.000)/agua a 30°C. Concentraciones inmiscibles de AAm/PAAm/agua (donde ocurre la separación de fases) son representadas por puntos oscuros (cuadrados); región miscibles de concentraciones AAm/PAAm/agua son representados por puntos claros (círculos). El eje de 30% agua representa la polimerización de 70% de AAm.

El efecto del etilenglicol y propilenglicol durante la formación de red de PAAm, obtenido desde ^{13}C NMR (resonancia magnética nuclear de carbono 13), medidas de viscosidad intrínseca, laser pulsado, consisten de:

- 1.- Reducir la reactividad de la AAm por alterar su configuración electrónica.
- 2.- Reducir la probabilidad de acortamiento de solvente entre monómeros.
- 3.- Reducir la reactividad de la propagación de radicales por disminución de la dimensión molecular de la cola polimérica.

La polimerización vía fotoiniciación por radiación en el rango UV-visible (FI-UV/vis) para hidrogeles de PAAm, ha sido más eficiente en agua que en solventes orgánicos y un mecanismo de transferencia de electrones ha sido postulado para la generación inicial de radicales libres, como lo indican Rivarola *et al.*, 2001, donde la transferencia es desde la molécula fotoiniciadora hasta los monómeros de AAm, luego el radical aniónico de AAm protona el agua, quedando el radical neutro de la AAm, iniciando de esta manera la polimerización en cadena. En el

acercamiento experimental para la descripción de la polimerización de PAAm vía fotoiniciación y sus aplicaciones, se pueden mencionar:

- Lees and Balcom, 2003, utilizando imágenes de resonancia magnética examina espacial y temporalmente la fotopolimerización de geles de PAAm, analizando el tiempo de relajación spin-spin del agua (libre a ligada) encuentran que disminuye por la formación polimérica, también observan que no se forman hidrogeles de PAAm para concentraciones menores a 5% m/v de AAm. Para concentraciones de 10%AAm+5%NNMBAAm (m/v) utilizan 1 h de irradiación más 60 minutos adicionales, antes de las medidas de spin-spin en un campo magnético, observando que la irradiación incrementa 5 °C la temperatura de síntesis, y que la reacción de polimerización por ser exotérmica aumenta la temperatura de (3 - 4)°C transitoriamente y la formación polimérica es uniforme, a través de la región irradiada, aun considerando que la luz absorbida sugiere una velocidad entre el frente y el reverso de las caras de la cubeta menor de un 25 %, entre ellas, también apuntan que debido a que los radicales libres son paramagnéticos podrían funcionar como agente de contraste en la disminución del tiempo de relajación de una manera relacionada a su concentración, por lo que la polimerización de la AAm podría funcionar como dosímetros de radiación.
- Los autores Aouada *et al.*, 2006, exploran la aplicación de los hidrogeles de PAAm sintetizados vía fotopolimerización, como dispositivos ópticos dado a la propiedad birrefringentes (materiales con doble refracción de la luz incidente en dos rayos linealmente polarizados de manera perpendicular entre sí, como si el material tuviera dos índices de refracción) obtenida al sintetizarlos en presencia de un 1 ml de cristal líquido liotrópico, LLC (laurato de potasio, KL), 1% (m/m) de entrecruzante (NNMBAAm) y diferentes concentraciones de AAm (2,0; 3,5 y 5 mol/L) y el fotoiniciador (Peryodato de Potasio, KIO_4) bajo una lámpara de vapor de mercurio (Hg) (longitud de onda de (254-580) nm) ubicada a 10 cm de la solución por 40 min, obteniendo hidrogeles con hinchamientos entre 51,5% (10 °C) y 33,4% (45 °C) respecto a hidrogeles sin LLC con 15% (10 °C),

indicativo de que el LLC le añade propiedades hidrofílicas al hidrogel y lo compacta.

Es importante señalar que durante la síntesis de hidrogeles de PAAm vía irradiación γ en solución, la radiación radicaliza los monómeros presentes y además ocurre la radiólisis del agua (e_{ac}^- , $\bullet OH$, $\bullet H$, H^+ , H_2O_2 , H_2) induciéndose la polimerización y el entrecruzamiento (entre macroradicales de grupos laterales), aportando inicialmente mas sitios de iniciación radicalica que en los otros métodos de síntesis mencionados. Entre las reacciones que pueden darse durante la irradiación, se resalta que luego de formarse las macromoléculas poliméricas primarias la radiación tiende a degradarlas y a inhibir el crecimiento y/o entrecruzamiento, por lo que existe una competencia entre la velocidad de disociación (agua y moléculas poliméricas) y la velocidad de formación de macroradicales y entrecruzamientos como lo señala (Henglein, 1959), estas velocidades dependen de las concentraciones de monómeros, agua, dosis de irradiación γ , etc. En soluciones poliméricas se espera que la dosis requerida para formar una red completa disminuya a mayor concentración polimérica. En el interesante acercamiento para estudiar la formación de la estructura, interacción con su entorno y sus posibles aplicaciones, se mencionan los siguientes trabajos experimentales:

- En estudios de viscosidad, Zhang and Easteal, 2003 encontraron que hidrogeles de AAm copolimerizado con 2-acriloamide-2-ácido sulfónico metilpropano, con concentraciones 0,5 mol/L y 0,05 mol/L en solución de 100 ml gelifica a una dosis de 6,571 kGy, con morfología superficial homogénea atribuido a baja concentración de comonómeros en la solución pregel y a entrecruzamientos tipo-X. Ellos refieren requieren de: 0,88 por 100 eV para generar radicales libres, 1,33 (vacío) y 0,62 (aire) por 100 eV para entrecruzar, 0,45 (vacío) y 0,52 (aire) por 100 eV para romper cadenas.
- Entre las aplicaciones de hidrogeles de PAAm entrecruzados con NNMBAAm vía radiación gamma, está la dosimetría de radiación Gamma en tratamiento de tumores, durante muchos años Koeva *et al.*, 2008, en la verificación de

distribución de dosis espacial y así conocer la dosis correcta hacia el tumor, sin dañar tejido circundante sano.

Para interpretar la data experimental de los hidrogeles de PAAm entrecruzados y envejecidos (6 h-30 días) e hinchados en mezclas de agua-acetona, Janes *et al.*, 1980, utilizan el modelo de dos fases y aplican la ecuación de Herman a cada fase separadamente encontrando que el fenómeno de envejecimiento puede ser el resultado del desarrollo de estructuras inhomogéneas, con parámetro de interacción χ , que varía entre 0,4860-0,6452 con el aumento de la concentración de acetona y en agua pura es 0,48.

En el estudio de las propiedades de hinchamiento de los hidrogeles de PAAm entrecruzada por los distintos métodos de síntesis, clasifica a estos materiales como superabsorbentes (Çaykara and Doğmuş, 2004; Luo *et al.*, 2005; Francis *et al.*, 2006), dado que el hinchamiento en el equilibrio esta en el rango (34-12500)%. También se puede resaltar que se pueden obtener cambios en el volumen, durante el hinchamiento de hidrogeles de PAAm iónicos en solventes adecuados como acetona, etc. Los hidrogeles iónicos se obtienen utilizando procesos de hidrólisis durante la síntesis, como lo observan Ilavsky, 1982; Çaykara and Doğmuş, 2004; Ceylan *et al.*, 2006.

En el estudio de la cinética de hinchamiento (Saraydın, Karadag, *et al.*, 2004) de hidrogeles de PAAm entrecruzados, con diferentes entrecruzantes (NNMBAAm, Etilenglicol, Butanedioldimetacrilato) y dos métodos de síntesis como iniciación química y irradiación gamma (dosis 5,2 kGy) a 25 °C, encuentran que los hidrogeles son superabsorbentes (375 -1450)% con constante de velocidad de hinchamiento entre 0,001-0,014 (g/min), coeficiente de difusión, k , entre 0,0046-0,0243, exponente difusional, n , entre 0,52-0,73 indicando mecanismo de difusión no fickiano, densidad del polímero 1,302 g/cm³, parámetro de interacción de Flory-Huggins de 0,494, peso molecular entre entrecruzamientos M_c entre (990 – 130953) g/mol, densidad de entrecruzamientos, q , entre 0,0006 – 0,0756, número de enlaces, N , entre 13 – 1692, tamaño de poro, ξ , entre 26 – 534 Å.

3.2 QUITOSANO

El Quitosano (CS) es un polisacárido natural que se encuentra en las paredes celulares de algunas plantas y hongos, ver anexo 1. Otra fuente de quitosano, es la desacetilación de la quitina (50%). La Quitina es un polisacárido que es el principal componente de exoesqueletos de crustáceos (camarón, langostas etc.) y alas de insectos (escarabajos, cucarachas) y en paredes celulares de hongos, algas, etc.

Es un polímero catiónico dependiente del pH, el cual es soluble en agua a pH mayores a 6.2, la basificación de quitosano en solución (a bajas concentraciones poliméricas de 2%) por encima de este pH conlleva a la formación de un precipitado tipo gel hidratado (Ruel-Gariépy and Leroux, 2004)

Posee propiedades biocompatibles, biodegradable, baja toxicidad, bioactivo, antimicrobial, etc. Se ha aplicado como biomaterial en cicatrización de heridas, suturas quirúrgicas, cremas bactericidas para tratamiento de quemaduras. Además, en cosméticos como cápsulas para adelgazar, aditivo bactericida en jabones, champús, cremas de afeitar, cremas para la piel, pasta dental, agente hidratante para la piel. También como biosensores en inmovilización de enzimas, como glucosa en sangre humana, etc. Entre las aplicaciones, también se puede mencionar que se utilizan en tratamiento de aguas como floculante para la remoción de partículas coloidales sólidas, aceites de pescado, captura de metales pesados y pesticidas (Velásquez, 2006).

3.3 HIDROXIAPATITA (HAP)

Es una cerámica porosa inorgánica, con composición nominal $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}$, ver anexo 1, cuya relación calcio-fosforo, $\text{Ca/P} = 1,67$ y es similar al componente mineral del hueso humano. Puede ser obtenida a partir de corales marinos, como por ejemplo de las familias de poroties y gonioporas por transformación hidrotérmicas con intercambio iónico.

Posee propiedades mecánicas que soportan bajos esfuerzos con resistencia a la fractura de $1,0 \text{ MPa.m}^{1/2}$ comparada a la del hueso humano que es

2-12 MPa.m^{1/2}, biocompatibles con tejidos duros y también con la piel y tejidos musculares, osteoinductivas, bioactiva, sin embargo muestra una baja velocidad de reabsorción (Macías, 1999).

Debido a sus propiedades, de bajo soporte de esfuerzo y velocidad de absorción, es generalmente utilizado como material de refuerzo en polímeros y metales, en diversas aplicaciones biomédicas, como en el diseño de materiales regeneradores de hueso (andamios de regeneración celular), Di Silvio *et al.*, 2002, utilizan polietileno de alta densidad (HDPE) reforzado con diferentes concentraciones de HAP, observando que al incrementar el volumen de HAP, aumenta la respuesta celular, ya que la HAP puede proveer sitios de anclaje para las células osteoblastas, dado a su superficie actúa como un soporte biológico.

También se ha utilizado en recubrimiento de metales, en materiales sustitutos de tejidos duros (huesos o dientes), aportando al implante mejores propiedades biocompatibles con el entorno biológico (Suchanek and Yoshimura, 2011). También se utilizan en aplicaciones no biomédicas como en medio de empaquetamiento para columnas de cromatografía, en sensores de gas, en catálisis, etc.

3.4 NANOPARTÍCULAS DE PLATA

Las nanopartículas de Plata, son sólidos inorgánicos con al menos 1 dimensión entre 1 y 100 nm que poseen diversidad de propiedades entre las que se mencionan las termodinámicas, ópticas, catalíticas, electrónicas, magnéticas y biológicas que les aportan interesantes aplicaciones como actividad catalítica, biosensores, fabricación de nanodispositivos, liberadores de fármacos, antibacteriales, antifungicida, entre otras. Estas propiedades, son determinadas por un conjunto de parámetros que pueden incluir su composición, estructura, tamaño y forma (Xia *et al.*, 2009; Perez, 2010).

En general, en el estudio de sus propiedades, existen modelos que consideran átomos esféricos con superficies homogéneas que cristalizan (en su mayoría) en estructuras de empaquetamiento compacto cúbico (fcc) y/o hexagonal (hpc) que predicen, por ejemplo, que la temperatura de fusión, el coeficiente de

expansión térmica, la temperatura de Debye, la energía de activación de difusión, la energía de formación de vacancias, las temperaturas de transición críticas de ferromagnetismo y superconductoras de los nanocristales dependen de sus tamaños. Esta dependencia, que aún están siendo estudiadas, ha sido asociada con el dominante efecto de los átomos superficiales respecto al volumen que ocupan las nanopartículas, cuando esto se compara con el observado en las partículas volumétricas (bulk) (Xia et al., 2009; Perez, 2010).

La formación de los nanocristales, en una aproximación gruesa se divide en 3 etapas distintas: 1) nucleación; 2) evolución del núcleo a semilla (aglomerado de átomos y/o iones más grande que el núcleo, en la cual la fluctuación estructural no es una opción); 3) crecimiento de semilla a nanocristal, ver Figura 3.4.1. Para algunas nanopartículas se ha comprobado que su forma final es determinada primariamente por la estructura interna de la correspondiente semilla.

La nucleación representa el estado inicial de cualquier proceso de cristalización, consistente de un minúsculo aglomerado (cluster) de muy pocos átomos y/o iones, que juegan un rol muy importante en direccionar el ensamble de átomos hasta ser nanocristales. Por sus pequeños tamaños, es muy poco lo que se conoce acerca de los núcleos durante la síntesis.

Una vez el aglomerado en crecimiento pasa un tamaño crítico, las fluctuaciones estructurales llegan a ser energéticamente tan costosas que el aglomerado se estabiliza en una estructura bien definida, como ejemplo ver la columna de semillas (seed) en la Figura 3.4.1.

En este punto crítico se inicia el nacimiento de una semilla. En general, la semilla puede tomar una estructura de cristal único, individualmente hermanado y/o múltiplemente hermanado (ver Figura 3.4.1); todas pueden coexistir en una síntesis típica y dependen de factores termodinámicos y cinéticos. En esencia, la población de diferentes estructuras de semillas es determinada por la estadística termodinámica de las energías libres de diferentes especies en combinación con efectos cinéticos en relación a la generación y adición de átomos metálicos a los núcleos.

Con respecto a la morfología de la semilla, se pueden formar aglomerados de capa llena, explicado a través de los números mágicos, los cuales indican el máximo empaquetamiento compacto de los átomos que requieren de $10n^2+2$ átomos en cada capa “ n ” que rodean a un átomo central, ver Figura 3.4.2, como ejemplo se puede resaltar que para formar aglomerados de M_{13} átomos metálicos con un alto empaquetamiento, se comienza con un átomo central y se requieren de 12 átomos en la primera capa ($n=1$); y para formar aglomerados de M_{55} se organiza un átomo central rodeado de 12 átomos en la primera capa ($n=1$) y 42 átomos en la segunda capa ($n=2$). Este tipo de aglomerados permiten identificar su porcentaje atómico superficial, que le confiere el dominio de sus propiedades únicas. Para el menor tamaño del aglomerado, menor es la cantidad de átomos que lo conforman, pero a su vez aportan un mayor porcentaje atómico superficial (respecto a los que conforman al cluster), ver Figura 3.4.2.

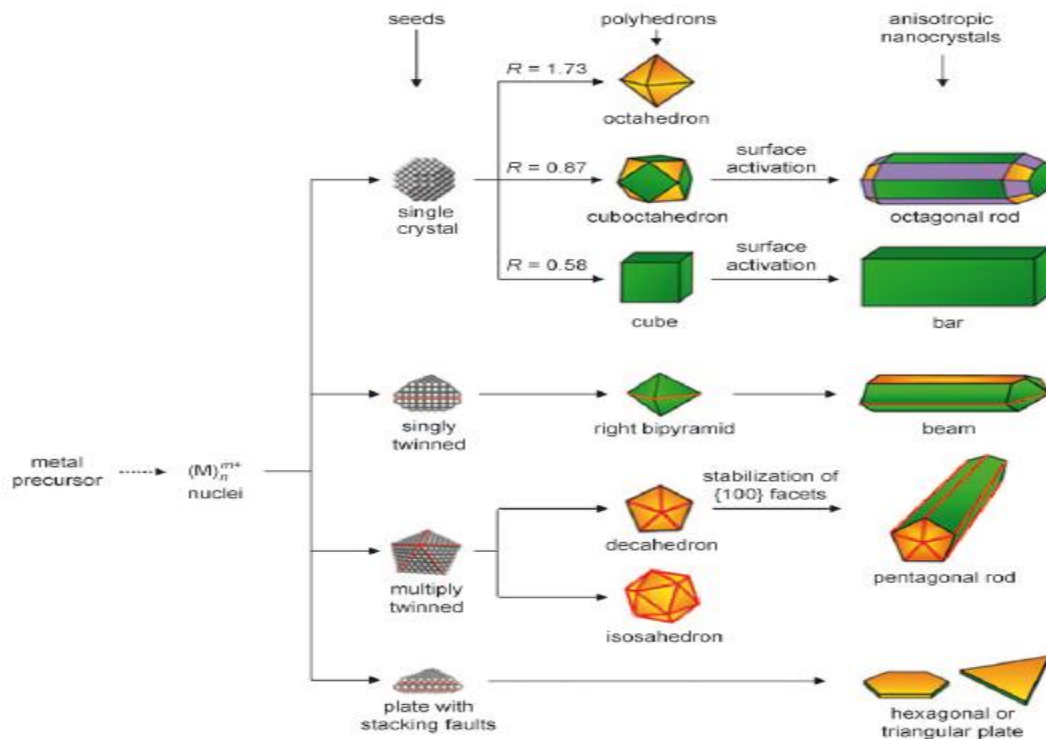


Figura 3.4. 1. Posibles camino de reacción que conllevan a una estructura fcc a tener diferentes formas. El color verde, anaranjado y púrpura representan las caras cristalográficas $\{100\}$, $\{111\}$ y $\{110\}$, respectivamente. Los planos doblemente hermanados son delineados con líneas rojas. El parámetro R es definido como la relación entre las velocidades de crecimiento a lo largo de las direcciones cristalográficas $\langle 100 \rangle$ y $\langle 111 \rangle$ (Xia et al., 2009).

Full-shell "magic number" clusters					
Number of shells	1	2	3	4	5
Number of atoms in cluster	13	55	147	309	561
Percentage of surface atoms	92	76	63	52	45

Figura 3.4. 2. Representación idealizada de aglomerados de metales con "números mágicos" de átomos, los cuales están con un máximo empaquetamiento compacto de esferas (Xia et al., 2009).

Existen diferentes métodos de síntesis de las nanopartículas como fase en solución, fase en vapor, superenfriamiento (cristalizar nanopartículas desde el estado líquido de la plata, para generar nanocristales de diferentes formas), etc. (Xia et al., 2009; Perez, 2010).

Cinéticamente hablando en una síntesis en solución, la nucleación se inicia con un componente (precursor) que es descompuesto o reducido para generar átomos de valencia cero que serán los bloques de construcción de los nanocristales metálicos. Dependiendo de la ruta explícita de los átomos el proceso de nucleación puede tomar diferentes caminos.

Para la ruta de descomposición, la nucleación es esperada a seguir el mecanismo propuesto por LaMer y colaboradores en los años 50 (ver Figura 3.4.3) para la síntesis en solución de coloides de sulfuros mono dispersos. En este contexto, la concentración de los átomos metálicos sostenidamente incrementa con el tiempo, mientras el precursor es descompuesto (típicamente por calor o sonicación).

Una vez la concentración de los átomos metálicos alcanzan un punto de saturación, los átomos comienzan a agregarse en pequeños cluster (es decir, el núcleo) vía auto (o homogénea) nucleación. Una vez formados estos núcleos entonces crecen de una manera acelerada y la concentración de átomos metálicos en la solución disminuye. Si la concentración de los átomos cae rápidamente

debajo del mínimo de supersaturación, no pueden ocurrir nuevos eventos de nucleación.

Con un continuo suministro de átomos vía descomposición del precursor, el núcleo puede crecer hasta nanocristales de gran tamaño, hasta que un estado de equilibrio es alcanzado entre los átomos de la superficie del nanocristal y los átomos en la solución. Además del crecimiento vía adición atómica, el núcleo y nanocristales pueden fusionarse en grandes objetos vía aglomeración.

Para la ruta por reducción, el componente precursor esta en un mayor estado de oxidación que la especie atómica. En este caso no es claro si primero el componente es reducido a átomos de valencia cero y luego entonces crecen a nanocristal, o si la especie metálica no reducida comience a formar núcleos antes de la reducción.

Como se observa en la Tabla 3.4.1, las nanopartículas metálicas, aún de un mismo metal, pueden tomar diferente formas genéricas, entre las que se observan a partir de semillas de cristal único como esféricas, cúbicas, cuboctahédricas, dependiendo de la velocidad crecimiento relativo a lo largo de las direcciones cristalográficas $\langle 111 \rangle$. y $\langle 100 \rangle$. Si se presenta un crecimiento uniaxial de las semillas cuboctahedricas y cúbicas pudieran crecer en forma de barras octagonales y rectangulares.

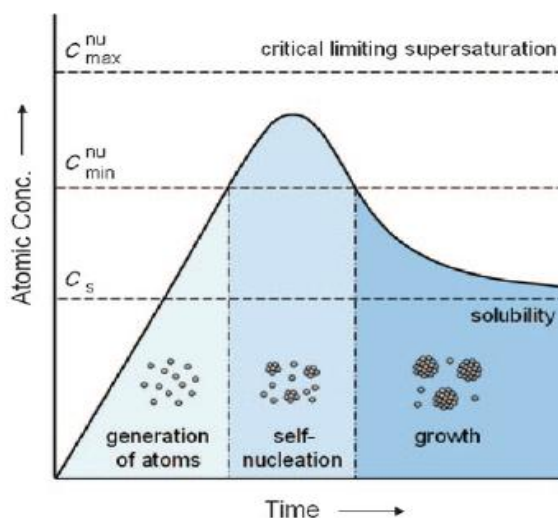
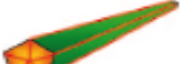


Figura 3.4. 3. Cinética de la concentración atómica en función del tiempo, ilustrando la generación de átomos, nucleación y subsecuente crecimiento (Xia et al., 2009).

Desde semillas simplemente hermanadas se pueden formar bipirámides rectas delimitadas por las caras $\{100\}$, también tetrahédros simétricamente rectos base a base. Interesantemente, estas semillas también pueden evolucionar a nanorayos cuando el crecimiento uniaxial es iniciado. Desde semillas múltiplemente hermanadas, se pueden producir, icosahedros, decahedros y nanovarillas hexagonales (o nanoalambres), dependiendo de cuales planos $\{100\}$ sobre la superficie son estabilizados o no. Finalmente, cuando la semillas contienen defectos de empaquetamiento, ellas pueden crecer como platos con las caras del tope y fondo entre las caras $\{111\}$ y los lados encerrados por una mezcla de caras $\{100\}$ y $\{111\}$. Debido a la simetría seis veces degenerada de un sistema *fcc* (estructura cúbica centrada en las caras), estas semillas llegan a ser platos delgados con una sección transversal hexagonal y cuando el crecimiento es continuado, el producto final puede tomar la forma de triángulos por la eliminación de las caras $\{111\}$ desde las superficies de los lados.

Tabla 3.4. 1. Formas de nanocristales metálicos (Xia *et al.*, 2009).

Structures	Shapes	Schematic drawings	Metals
single-crystal	perfect/truncated cube ^{I4}		Pd, Ag, Au, Pt, Cu, Rh, Bi, Fe
	perfect/truncated octahedron ^{I4}		Pd, Ag, Au, Pt
	perfect/truncated tetrahedron ^{I4}		Ag, Au, Pt, Rh
	rectangular bar		Pd, Ag, Pt
	octagonal rod		Pd, Au, Fe, Co, Ni
	rectangular or octagonal wire		Pb, In, Sn, Sb, Fe, Co
singly twinned	right bipyramid		Pd, Ag
	beam		Ag
multiply twinned	decahedron ^{II}		Pd, Ag, Au
	icosahedron ^{II}		Pd, Au
	five-fold twinned pentagonal rod		Pd, Ag, Au, Cu
	five-fold twinned pentagonal wire		Ag, Au, Cu
	triangular/hexagonal plate		Pd, Ag, Au, Cu, Pb, Bi, Co, Ni
	disc		Sn, Co

Estas diferentes morfologías se consideran una desviación del teorema de Wulff, que indica que un cristal único de una estructura metálica *fcc* asume la forma del poliedro de Wulff (un octaedro truncado) como su fase en el equilibrio en un gas inerte o en el vacío (esto es solo valido a 0 K), (Xia *et al.*, 2009; Perez, 2010).

Estando las desviaciones calificadas como: 1) la condición del equilibrio nunca es alcanzado durante la síntesis; 2) la energía superficial de varias caras es diferente de aquellas en el vacío, debido a las anisotrópicas interacciones con el agente captante, impureza o solvente; 3) defectos gemelos formados durante la nucleación y el crecimiento para formar decahedros y icosahedros con una

energía libre total menor que la del poliedro de Wulff; y 4) aplicar una temperatura elevada de síntesis.

3.4.1 RESONANCIA PLASMÓNICA SUPERFICIAL LOCALIZADA (RPSL)

Entre las propiedades ópticas de las nanopartículas de plata se puede mencionar la Resonancia Plasmónica Superficial Localizada (RPSL) de los electrones libres o de conducción de los átomos que las constituyen, con la componente del campo eléctrico alterno de luz incidente sobre las nanopartículas, al oscilar los electrones libres en fase con la radiación incidente absorben energía e inducen una polarización de cargas superficiales y campos eléctricos locales intensos, aumentados unas 100-1000 veces al campo incidente debido a su confinamiento en volúmenes nanométricos, que dependen del entorno, la composición, tamaño y la morfología de las nanopartículas con la longitud de la onda incidente (igual o muy mayor al tamaño de la partícula), como se observa en la Figura 3.4.1.1.

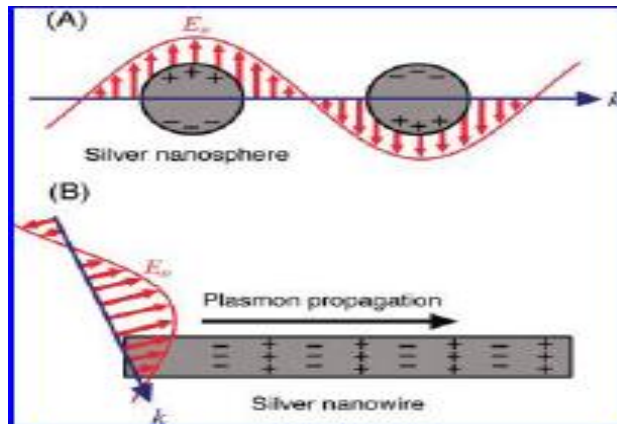


Figura 3.4. 1.1. Ilustración esquemática de dos tipos de nanoestructura Plasmónica, en resonancia con un campo eléctrico E_0 de la luz incidente con vector de onda (k). En (A) la nanoestructura es más pequeña que la longitud de onda de la luz y los electrones libres pueden ser desplazados desde la red de iones positivos (consistente del núcleo y electrones libres) y oscilan colectivamente en resonancia con la luz, efecto conocido como la Resonancia Plasmónica Superficial Localizada. En (B) los nanoalambres tienen una dimensión mucho más grande que la longitud de onda de la luz. En este caso, la luz acoplada a la nanoestructura puede excitar a los electrones libres para crear un plasmón superficial propagado (PSP) que puede viajar a lo largo de la superficie de la nanoestructura metálica.(Rycenga et al., 2011)

La RPSL para nanopartículas de plata se observa en el rango de energía visible e infrarrojo cercano de (300 - 1200) nm del espectro electromagnético, debido a sus diferentes morfologías, tamaños y entorno dieléctrico, como ejemplo se muestra en la Figura 3.4.1.2 (a - f), para nanopartículas de un mismo tamaño (40 nm) y diferentes morfologías (Xia et al., 2009) y en la Figura 3.4.1.2g, para nano cubos de plata de diferentes longitud de borde (Rycenga et al., 2011). Existen modelos para simular los espectros de RPSL (Fuchs, 1975; Jones et al., 2011; Morton et al., 2011), como la teoría de Mie, quien resuelve analíticamente las ecuaciones de Maxwell calculando el espectro de extinción que considera la absorción mas la dispersión de la luz por esferas metálicas coloidales de diferentes tamaños; y modelos de aproximación discreta de dipolos (DDA) para otras morfologías de los nano cristales, entre otros.

Como se observa en la Figura 3.4.1.2, los modelos teóricos pueden explicar que en el espectro de absorción, las bandas corresponden a la simetría de formas y su tamaño (respecto a la longitud de onda incidente), interpretando que el número de bandas observadas esta correlacionada con el número de maneras en las cuales la densidad electrónica superficial pueda ser polarizada al interaccionar con la onda electromagnética incidente, pudiéndose formar dipolos, cuadrupolos, etc.

Para el caso de nanopartículas con mayor simetría de forma (esféricas, isotrópicas) y tamaño menor a la longitud de la onda incidente, se observa una única banda aguda (en 400 nm), correspondiente a la oscilación de un solo dipolo eléctrico superficial, dado que la distribución de carga completa de la nanopartículas oscila a la frecuencia del campo eléctrico incidente, (ver Figura 3.4.1.2a).

Para nanopartículas de la misma composición y forma, pero de mayor tamaño (respecto al misma radiación incidente) se presenta una banda de absorción aguda debido a la LSRP asociado a un dipolo eléctrico en 410 nm y un pequeño hombro en 370 nm (Figura 3.4.1.2a) debido a la generación de cuádruplos, dado que durante la excitación de los electrones de conducción por la

radiación electromagnética, la mitad de la nube electrónica se desplaza paralelamente al campo incidente y la otra mitad moviéndose anti paralelamente.

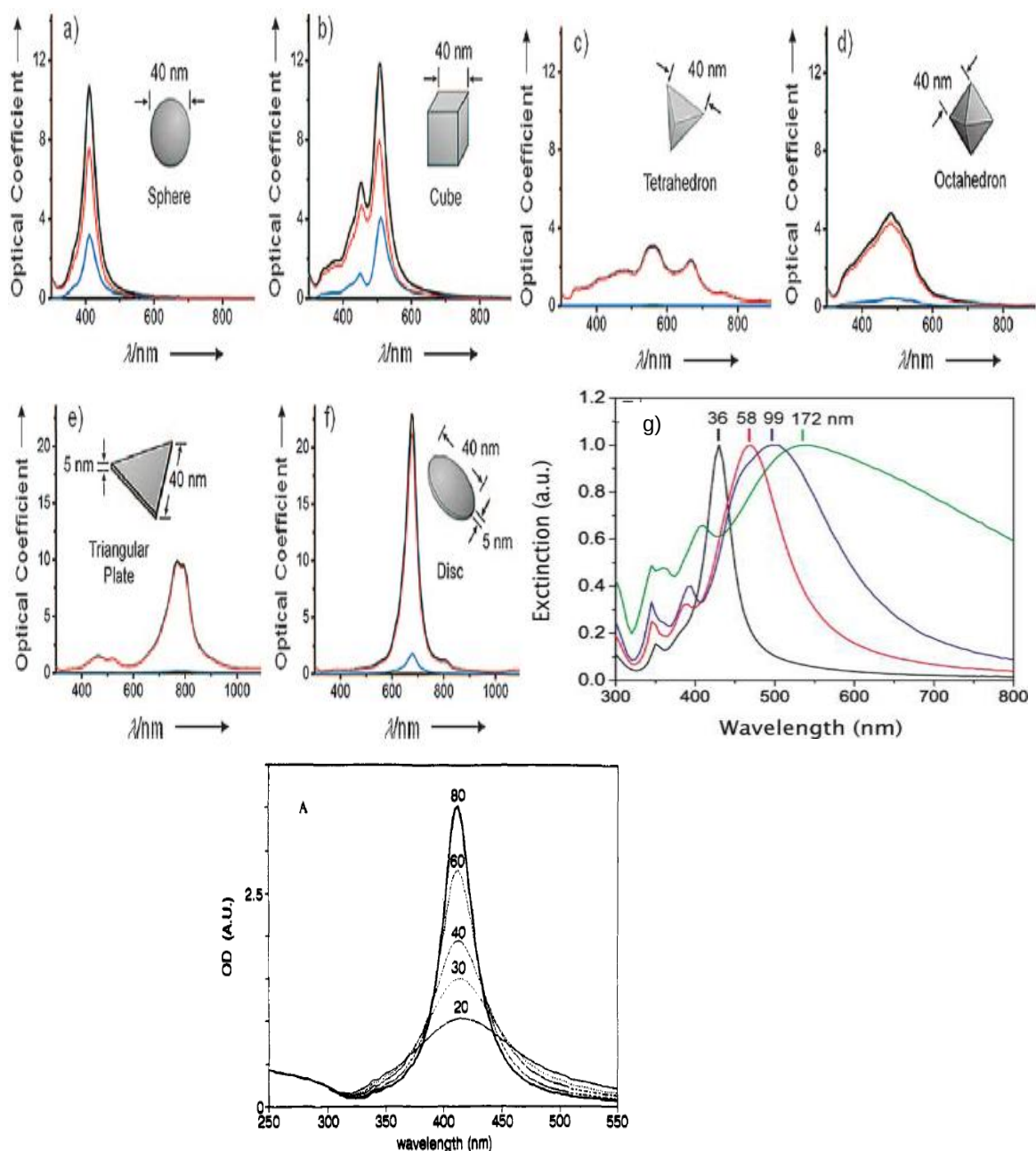


Figura 3.4.1.2. Cálculo de extinción en el visible (negro), absorción en rojo y espectro de dispersión en azul de nanocristales de Ag (40 nm), ilustrando el efecto de la forma sobre las características espectrales de: a) esferas, b) cubos, c) tetraedros, d) octaedros, e) plato triangular, f) plato circular. g) nanocubos de diferentes tamaños (36, 58, 99 y 172 nm, con máximos que se corren hacia el rojo, respectivamente), dispersos en agua. H) picos de absorción de nanopartículas esféricas de diferentes tamaños (20-80 nm), (Xia et al., 2009).

Es decir, para grandes partículas se pueden exhibir bandas adicionales, correspondientes a la excitación Plasmónica de cuádruplos y múltipolo (Jin et al., 2001), así mismo se observa para nanopartículas acopladas con pequeñas distancias de separación.

3.4.2 PROPIEDADES ANTIBACTERIALES DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLATA

El tamaño de las nanopartículas de plata le permite permear en bacterias, hongos o virus aportándole propiedades terapéuticas antimicrobianas como bactericidas, fungicidas, etc., que han sido aplicadas en trabajos dentales, catéter, heridas de quemaduras, etc., (Kim et al., 2007; Varaprasad et al., 2011).

Estudios de tamaños y concentración de las nanopartículas de plata en su actividad bactericida, indica que diámetros menores de 10 nm y concentraciones nano molares pueden perforar efectivamente la pared celular iniciando un proceso degenerativo y finalmente la muerte celular, lo que puede controlar el crecimiento bacterial. Aún se requieren investigaciones que precisen el mecanismo del proceso del ataque de las nanopartículas a las paredes celulares y otras posibles partes internas de las células, (Gogoi et al., 2006; Lok et al., 2006; Kim et al., 2007).

CAPITULO IV

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

CAPITULO IV: METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Enmarcados en el objetivo de evaluar matrices con los mejores parámetros de aplicabilidad con respecto a su estructuras y propiedades: biocompatibilidad, osteoinductivas y/o bactericidas, se diseñó la síntesis de PAAm pura por diferentes mecanismos de iniciación de la polimerización como iniciación química (IQ), fotoiniciación por radiación UV-visible (FI-UV/vis), irradiación gamma (irradiación γ) y ultrasonido de alta frecuencia (USAF).

También se sintetizaron hidrogeles de PAAm compuesta adicionando Quitosano (CS), nanopartículas de Hidroxiapatita (nHAP) y AgNO_3 como portador de la Ag^+ , con diferentes concentraciones y combinaciones de los aditivos vía iniciación química. Los hidrogeles híbridos con AgNO_3 también fueron sintetizados por los mecanismos de iniciación FI-UV/vis y irradiación γ . Obtenidos los hidrogeles se procedió a determinar algunas de sus propiedades mediante diferentes técnicas de caracterización como se muestra en la Figura 4.1. Todas las combinaciones de aditivos utilizadas con las respectivas condiciones experimentales y tiempos de gelificación se muestran en la Tabla 4.1.

Los reactivos utilizados en las síntesis fueron adquiridos desde Sigma Aldrich, la Acrilamida ($\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$), que es un sólido cristalino blanco e inodora, con masa molecular de 71,08 g/mol, densidad de 1,13 g/cm³ y punto de fusión de 84,5 °C; el N,N´Metilenbisacrilamida ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$) con 99% de pureza, que es un sólido cristalino blanco, con masa molecular de 154,17 g/mol, densidad de 1,2 g/cm³ y punto de fusión >300 °C; el Persulfato de Amonio ($\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$) con 98% de pureza, que es un sólido cristalino blanco e higroscópico, con densidad de 1,769 g/cm³, masa molecular 132,14 g/mol, punto de fusión 257 °C; Nitrato de Plata (AgNO_3) al 99% de pureza, que es un sólido blanco con densidad de 4,4 g/cm³, masa molecular de 169,87 g/mol, puntos de fusión y ebullición de 212 °C y 444 °C, respectivamente; y el CS (bajo peso molecular).

Luego de obtener los hidrogeles mediante los diferentes métodos de síntesis, se lavaron con agua destilada por 4 días, cambiándoles el agua diariamente, para eliminar los monómeros no reaccionantes. Para obtener los

xerogeles (geles en estado seco), requerido por algunas de las caracterizaciones hechas en este estudio, se secaron al vacío a 40 °C.

Cabe resaltar que los hidrogeles de PAAm pura obtenidos por el método de iniciación USAF con morfología tipo laminar se disolvieron al estar en contacto con el agua para su respectivo lavado, lo que no permitió hacer las planificadas caracterizaciones, por lo cual este método de iniciación de radicales libres con las concentraciones utilizadas se descartó.

La descripción detallada de las síntesis realizadas se muestra a continuación.

Objetivos Específicos

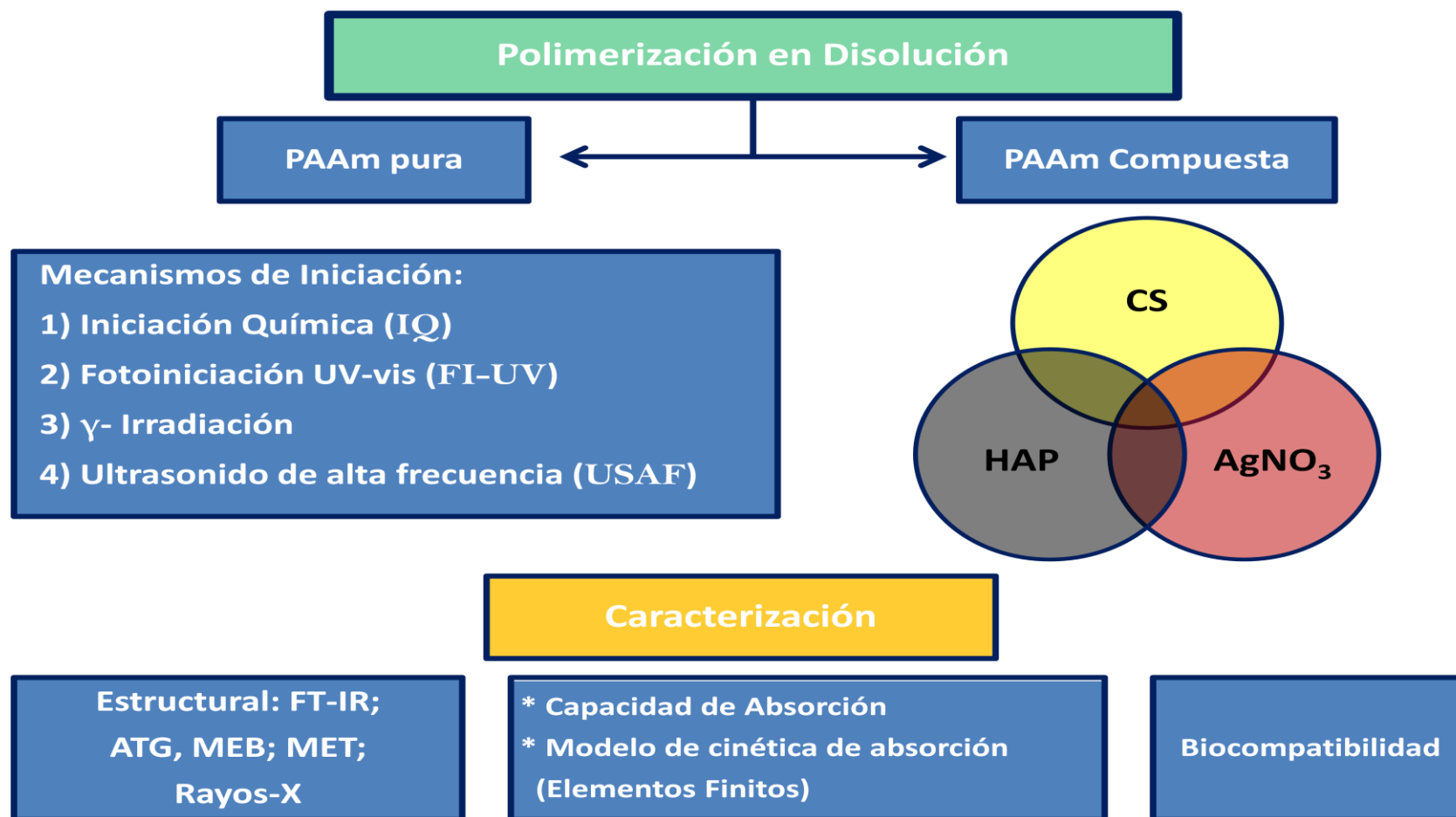


Figura 4.1 Esquema de la Metodología Experimental utilizada.

Tabla 4.1. Hidrogeles Sintetizados.

Hidrogeles Sintetizados

Aditivos (%m/m)							IQ/VF	Tiempo (min/h)	Color	Atribuido a:	# de Hidrogel
PAAm	NMBA	PSA	HA	AgNO ₃	Cs	AC Gotas					
100	1,1	2,0	0	0	0	0	IQ	4 min	Transparente	Característico	1
100	1,1	2,0	2	0	0	0	IQ	20 min-1h	Blancuzco	Presencia de la HA	2
100	1,1	2,0	5	0	0	0	IQ				3
100	1,1	2,0	10	0	0	0	IQ				4
100	1,1	2,0	15	0	0	0	IQ				5
100	1,1	2,0	20	0	0	0	IQ				6
100	1,1	0,5	2	0,50	0	0	IQ	1 min	Gris Oscuro	Presencia de NpAg y su tamaño	8
100	1,1	0,5	2	1,00	0	0	IQ	1 min			9
100	1,1	0,5	2	1,50	0	0	IQ	1 min			10
100	1,1	0,5	2	2,00	0	0	IQ	1 min			11
100	1,1	0,5	2	2,00	0	0	IQ/VF	1min-1 h			12
100	1,1	2,0	0	2,00	0	0	IQ/VF	1 min-1h			19
100	1,1	1,0	0	2,00	0	0	IQ/VF	1 min-1h			25
100	1,1	0,5	2	2,00	5	15	IQ	6-7min	Mostaza	Presencia de NpAg, Cs y sus tamaños	14
100	1,1	0,5	2	2,00	4	15	IQ	6-7 min			15
100	1,1	0,5	2	2,00	3	10	IQ	6-7min			16

CONTINUACIÓN TABLA 4.1

Aditivos (%m/m)							IQ/VF/ RG	Tiempo	Color	Atribuido a:	# de Hidrogel
PAAm %	NMBA %	PSA %	HA %	AgNO ₃ %	Cs %	AC Gotas					
100	1,1	0,5	0	2,00	2	7	IQ	1 min	Marrón Oscuro Brillante	Presencia Cs	13
100	1,1	0,0	0	2,00	2	7	VF	1 h	Marrón Oscuro Opaco		26
100	1,1	0,0	0	2,00	0	0	VF	1 h	Marrón Oscuro	Presencia de	20
100	1,1	0,0	0	0,95	0	0	VF	1 h	Vino Tinto	NpAg y su tamaño	21
100	1,1	0,0	0	0,64	0	0	VF	1 h			22
100	1,1	0,0	0	0,31	0	0	VF	1 h			23
100	1,1	0,0	0	0,00	0	0	VF	2 h	Transparente		35
100	1,1	0,5	0	0,00	5	15	IQ	----	Amarillo Claro	Presencia del Cs	27
100	1,1	0,5	2	0,00	5	15	IQ	----	Amarillo		28
100	1,1	2,0	0	0,31	0	0	IQ	1 min	Amarillo Claro	Presencia de NpAg y su tamaño	29
100	1,1	2,0	0	0,64	0	0	IQ	1 min	Amarillo Suave		30
100	1,1	2,0	0	0,95	0	0	IQ	1 min	Amarillo Intenso		31
100	1,1	2,0	0	2,00	0	0	IQ	1 min	Ambar Claro		32
100	1,1	0,0	0	0,00	0	0	RG	----	Transparente		36

CONTINUACIÓN TABLA 4.1

Aditivos (%m/m)							IQ/VF/ RG	Dosis KGy Velocida d: 1,1 KGy	Color	Atribuido a:	# de Hidrogel
PAAm %	NMBA %	PSA %	HA %	AgNO ₃ ppm	Cs %	AC Gotas					
100	1,1	0,0	0	2,5	0	0	IQ/RG	5			37/41
100	1,1	0,0	0	5,0	0	0	IQ/RG	5			38/42
100	1,1	0,0	0	10,0	0	0	IQ/RG	5			39/43
100	1,1	0,0	0	15,0	0	0	IQ/RG	5			40/44

Aditivos (%m/m)						UAF	Tiempo Gel	Color	Atribuido a:	# de Hidrogel
PAAm	NMBA	PSA	Surfactant e	Burbujeo con N ₂ (t)	Amplitud de Sonicación					
100	1,1	2,0	0,0	10 min	9	Si	5 min	Transparente	Es solo PAAm	33
100	1,1	2,0	1,5	10 min	9	Si	2 min	Transparente		34

4.1. SÍNTESIS DE PAAm PURA

4.1.1. VÍA INICIACIÓN QUÍMICA (IQ)

Utilizando el mecanismo de descomposición térmica del iniciador (iniciación química) para generar los radicales libres en solución durante la síntesis de Poliacrilamida, se utilizó monómeros de Acrilamida (100% m/m, 1 g), como entrecruzante la N, N' Metilenbisacrilamida (1,1% m/m) y Persulfato de Amonio (0,5 - 2% m/m) como iniciador de la reacción de polimerización (iniciación química, IQ). En la preparación de la síntesis, la cantidad de monómero utilizado se disuelve en agua destilada (0,7 ml) por 5 minutos, dentro de un tubo de ensayo (pyrex) sumergido en un baño termostatado (Thermo Scientific Thermolyne-CIMAREC) a una temperatura controlada de $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ con agitación de 200 revoluciones por minutos (rpm); manteniendo la agitación se añade el agente entrecruzante (disolviendo por 5 minutos) y por último el iniciador, hasta que ocurre la gelación en aproximadamente 4 min, contados a partir de añadir el PSA. Es importante señalar que la gelificación de la PAAm con las concentraciones de síntesis utilizadas, no se presenta si la temperatura del baño térmico es menor a $30 ^\circ\text{C}$.

Utilizando la ecuación 4.1.1.1, (Kwok, Prime, et al., 2003) y las concentraciones utilizadas, se determina la concentración total de monómeros de nuestras síntesis como porcentaje en peso de 58,1%, lo que clasifica a la solución con alta concentración de monómeros en las síntesis de las matrices poliméricas de PAAm.

$$M = \frac{\text{masa total de monómeros (g)}}{\text{masa de la mezcla de reacción (g)}} \quad (4.1.1.1)$$

4.1.2. VÍA FOTOINICIACIÓN POR RADIACIÓN EN EL RANGO UV-Visible (FI-UV/vis)

Para realizar la síntesis de PAAm vía FI-UV/vis, las soluciones fueron preparadas con el protocolo descrito en las síntesis de iniciación química pero sin

añadir el PSA, luego se colocaron frente a una lámpara de radiación Ultravioleta (UV) de 100 W de longitud de Onda del Mercurio (365 nm) para irradiar las soluciones en el rango de longitud de onda Ultravioleta. El tiempo de exposición a la lámpara para la polimerización del hidrogel de PAAm fue de 24 horas (1440 min).

4.1.3. VÍA RADIACIÓN GAMMA (irradiación γ)

Durante las síntesis de PAAm vía irradiación γ , se prepararon las soluciones con el protocolo descrito en las síntesis de iniciación química pero sin añadir el PSA, se colocaron a temperatura ambiente frente una mini fuente de irradiación Gamma (γ) tipo ^{60}Co que tiene una apreciación de 30 segundos (s) de tiempo de dosis (8,3 Grey). Se evaluó el mejor montaje de las soluciones ante la fuente (Ver anexo 1), para que la irradiación fuera lo más homogénea posible, las dosis utilizadas durante estos procedimientos fueron de 1,1 kGy, 5 kGy y 25 kGy y con velocidad de dosis de 1,1 kGy/h o 2 kGy/h.

4.1.4. VÍA ULTRASONIDO DE ALTA FRECUENCIA (USAF)

Las síntesis de PAAm vía USAF se realizaron preparando las soluciones por el protocolo descrito en las síntesis de iniciación química, utilizando una concentración con un factor de 10 para todos los componentes de las soluciones, requerido por las condiciones del equipo de ultrasonido de alta frecuencia MSE-150 Watt Ultrasonic Disintegrator MK2. MEASURING & SCIENTIFIC EQUIPMENT. Ltd. Manor Royal-SUSSEX-ENGLAND. Sintetizando en segundos luego de requerir el PSA.

4.2. SÍNTESIS DE HIDROGELES COMPUESTOS

Para estudiar la sinergia entre la PAAm y varios modificadores como nanopartículas de Hidroxiapatita (nHAP), Nitrato de Plata (AgNO_3) como portador

de iones Ag^+ y el Quitosano (CS) como polímero biocompatible, se sintetizaron hidrogeles compuestos con estos aditivos y sus combinaciones, utilizando el protocolo descrito anteriormente para la PAAm vía IQ y añadiendo los modificadores en momentos predeterminados durante la síntesis.

4.2.1. SÍNTESIS DE HIDROGELES COMPUESTOS CON 1 ADITIVO

4.2.1.1. HIDROGELES DE PAAm CON nHAP

Las síntesis de la PAAm modificada con nHAP se realizaron por el mecanismo de iniciación química. Las nanopartículas de HAP utilizadas fueron sintetizadas por el método de precipitación (Spadavecchia and González, 2007). Se utilizaron concentraciones de 2; 5; 10; 15; 20 %m/m y fueron dispersadas durante 15 minutos en la solución de AAm y NNMBAAm, antes de añadir el PSA. Se observó que este aditivo no influye en el tiempo de polimerización de la matriz de PAAm, dado que la gelación ocurre en aproximadamente 4 min, contados a partir de añadir el PSA, como en el caso de la síntesis de la PAAm pura.

4.2.1.2. HIDROGELES DE PAAm CON AgNO_3

La síntesis de hidrogeles de PAAm con AgNO_3 se realizó por 3 mecanismos de iniciación de radicales: IQ, FI-UV/vis e irradiación γ . Se utilizó dos grupos de concentraciones de AgNO_3 uno en ppm (partes por millón) que varió en el rango de (2,5 - 15) ppm, y otro entre (0,31 – 2) %m/m.

En la preparación de las soluciones para la síntesis de PAAm con AgNO_3 en el rango de concentraciones en ppm, se prepararon soluciones de AgNO_3 de las respectivas concentraciones (2,5; 5; 10 y 15 ppm). En la preparación de la mezcla de los aditivos, la disolución de los monómeros de AAm y NNMBAAm se realizó en 6 ml de agua por 5 minutos (cada uno) y luego se le agregó 1 ml de la correspondiente concentración en ppm de AgNO_3 .

Durante la preparación de las soluciones para las síntesis de PAAm con AgNO_3 en el rango de concentraciones de (0,31; 0,64; 0,95 y 2) %m/m se

disuelven los monómeros de AAm y NNMBAAm en 7 ml de agua y luego se agrega la correspondiente concentración de AgNO_3 disolviéndolo durante 5 minutos.

Luego de tener las disoluciones de AAm, NNMBAAm y AgNO_3 se procede a culminar los procedimientos correspondientes a cada uno de los mecanismos de síntesis, descritos anteriormente para la síntesis de PAAm pura (IQ, FI-UV/vis y irradiación γ).

4.2.1.3. HIDROGELES DE PAAm CON CS

La síntesis de hidrogeles compuestos de PAAm y CS, se realizó por el mecanismo de iniciación química, para ello primero se disolvió el CS en 0,7 ml de agua, en baño helado, utilizando ácido acético (2 - 15 gotas) y luego se continúan añadiendo los aditivos (AAm, NNMBAAm y PSA) con el protocolo descrito anteriormente.

4.3. SÍNTESIS DE HIDROGELES COMPUESTOS CON 2 y 3 ADITIVOS

Durante las síntesis por el mecanismo de iniciación química con aditivos simultáneos de CS, nHAP e AgNO_3 (concentraciones % m/m) primero se disuelve el CS en 0,7 ml de agua, en baño helado, utilizando ácido acético (2 - 15 gotas) y luego se continúan añadiendo los aditivos (AAm, NNMBAAm, nHAP, AgNO_3 y PSA) con el protocolo descrito anteriormente.

4.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS MATRICES POLIMÉRICAS

En el estudio de las propiedades de las matrices poliméricas sintetizadas se utilizaron las siguientes técnicas:

4.4.1. ESPECTROSCOPIA FT- IR

Para obtener los espectros y así identificar los grupos funcionales en nuestros xerogeles, se prepararon pastillas delgadas de la mezcla en polvo de los

xerogeles y Bromuro de Potasio (KBr), registrándolos en un Espectrómetro Nicolet is 10 Thermo Cientific (resolución 1 cm^{-1}).

4.4.2 ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINA (DRXP)

Se realizaron los patrones de difracción de rayos X de las muestras en polvo utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ en un Difractometro-D8-Focus-Bruker (resolución $0,02^\circ$), para verificar y/o identificar la presencia de las partículas inorgánicas presentes en los hidrogeles modificados (HAP, Ag, etc.), dado que las matrices de los xerogeles de PAAm pura presentan estructuras amorfas.

4.4.3. ANÁLISIS POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (MEB)

Con esta técnica se realizó el estudio morfológico de los hidrogeles sintetizados, utilizando un microscopio Electrónico de Barrido (MEB), marca FEI modelo quanta 200, y un FEI Inspect, ambos con un cañón de emisión de campo, y acoplados con un microanalizador de análisis elemental por separación de valores de las energías (EDX, siglas en ingles) con una resolución de 126 eV.

Los xerogeles, para ser observados en el MEB fueron fracturados en Nitrógeno Líquido (N_2) y luego cubiertas de carbono - platino en un evaporador de alto vacío (BALZERS BAE 301). Se realizaron análisis semicuantitativos de los elementos presentes determinados por separación por energías de rayos-X (EDX), utilizando esta información de complemento a otras técnicas. Es de hacer notar que la cuantificación del Carbono (C) no es representativa, pues incluye el aportado por la matriz y por el recubrimiento utilizado en la preparación de las muestras para ser observadas por MEB, alterando todas las cuantificaciones.

4.4.4. ANÁLISIS POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (MET)

Para obtener imágenes de nuestros xerogeles se utilizaron Microscopios Electrónicos de transmisión (MET) FEI CM10 y JEOL JEM 2100 de 200 kV de

voltaje acelerador y filamento de hexaboruro de lantano (HR-TEM). Las muestras para ser observadas se utilizaron en polvo preparadas por suspensión en etanol o cortadas con un ultracriomicrotomo.

4.4.5 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG) Y CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

Esta técnica ha sido utilizada para determinar las transformaciones físicas de los hidrogeles de interés en esta investigación, encontrando las temperaturas asociadas a la descomposición de las cadenas poliméricas.

Los termogramas realizados a los materiales fueron en un TGA/SDTA851e Mettler Toledo y un SDT Q600 V7.0 Build 84, siendo el intervalo de temperatura utilizado de 30 – 700 °C, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, las medidas térmicas fueron obtenidas bajo atmósfera de Nitrógeno o Argón con velocidad de flujo de 50 ml/min y 10 ml/min respectivamente, y las masas de las muestras varió entre 5 y 23 mg.

4.4.6 ANÁLISIS POR ABSORCIÓN EN EL RANGO UV-VISIBLE

Se realizó la espectroscopia de absorción a los hidrogeles (discos) en el intervalo UV-Visible en un espectrofotómetro Genesys UV-Vis 105 (resolución 5nm), la cual mide la cantidad de luz absorbida por un compuesto en función de la longitud de onda de la luz incidente, información que permite medir la Resonancia Plasmónica Superficial Localizada (RPSL) de los electrones libres de las nanopartículas de Ag (NpAg). Se tomaron los espectros con 3 repeticiones a la misma muestra.

4.5 CAPACIDAD DE ABSORCIÓN

Las isothermas de hinchamiento de los hidrogeles sintetizados se realizaron a 37 °C, en agua destilada y para algunos casos en Fluido de Cuerpo Simulado (SBF, preparado por la formulación de Kokubo (Kokubo, 1991)). Durante este procedimiento los hidrogeles hinchados fueron removidos de la hidratación en

tiempos predeterminados, secados con papel absorbente y pesados en una balanza (Adventure-OAUS con apreciación de $\pm 0,0001$ g), que se encuentra a temperatura ambiente, y luego llevados a una estufa a 37 °C, itinerantemente.

El hinchamiento se realizó en réplicas (2 a 5) de cada composición, por lo que el promedio del %S fue calculado utilizando la siguiente expresión:

$$\overline{\%S} = \left(\frac{(\bar{m}_t - \bar{m}_0)}{\bar{m}_0} \right) * 100 \quad (4.4.1)$$

Aplicando la expresión del cálculo de la propagación de errores para una medida indirecta, dada por:

$$\Delta \overline{\%S} = \frac{\partial \overline{\%S}}{\partial \bar{m}_t} \Delta \bar{m}_t + \frac{\partial \overline{\%S}}{\partial \bar{m}_0} \Delta \bar{m}_0 \quad (4.4.2)$$

a la ecuación 4.5.8.1, se obtiene:

$$\Delta \overline{\%S} = \frac{1}{\bar{m}_0} * 100 * \Delta \bar{m}_t + \frac{\bar{m}_t}{\bar{m}_0^2} * 100 * \Delta \bar{m}_0 \quad (4.4.3)$$

donde:

$$\Delta \bar{m}_t = \left[\frac{\sum_i^n (\bar{m}_t - m_t)^2}{n(n-1)} \right]^{1/2} \quad y \quad \Delta \bar{m}_0 = \left[\frac{\sum_i^n (\bar{m}_0 - m_0)^2}{n(n-1)} \right]^{1/2} \quad (4.4.4)$$

El error relativo porcentual de las medidas se calcula mediante la expresión:

$$E_r \% = \frac{\Delta \overline{\%S}}{\overline{\%S}} * 100 \quad (4.4.5)$$

4.6 MODELADO DE LA CINETICA DE HINCHAMIENTO

Como ya se mencionó en la sección 2.11, es bien conocido que los procesos de absorción de sistema polímero – solvente frecuentemente no confirma el comportamiento esperado desde la teoría clásica de difusión, dado que la difusión

depende de muchos parámetros, en consecuencia la descripción de transporte Fickiano no es adecuado para polímeros vítreos, sino para polímeros cauchosos. Considerando que aún no hay un modelo totalmente descriptivo, tenemos la intención de acercarnos a interpretaciones de nuestros datos realizando ajustes con los siguientes modelos:

- La ecuación de Ley de difusión de Fick, 2.11.2, para determinar el coeficiente de difusión K , utilizando el método de elementos finitos para discretizar el sistema de ecuaciones diferenciales parciales en coordenadas cilíndricas, desarrollado por (Blanco et al., 2013) y aplicado satisfactoriamente a hidrogeles de Poliacrilamida con diferentes relaciones de aspecto. Este método, considera:
 - La topología de la estructura fue interpretada como discos cilindros, lo que permite resolver las ecuaciones diferencias parciales en coordenadas cilíndricas.
 - Para deformar el dominio computacional de los cilindros, se utiliza elementos finitos triangulares, tal como se muestra en la Figura 4.2, como rejillas deformables en el tiempo, utilizando nodos en los ejes que representan el radio y la altura. En nuestro caso se usaron 6 nodos en el radio y 6 nodos en la altura.
 - El coeficiente de difusión fue interpretado con la dependencia exponencial de tipo Fujita, ecuación 2.11.10.
 - El modelo no considera los efectos elásticos debido al cambio de la estructura polimérica.
- Relación empírica de ley de potencias, ecuación 2.11.3, para determinar n y k calculadas de la pendiente y intercepción de la línea de ajuste, respectivamente.
- Ecuación de difusión de segundo orden, evaluado en todo el rango de medidas, para determinar las constantes de velocidad inicial y velocidad de hinchamiento (k_0, k_S) y el porcentaje de hinchamiento teórico, $S_{m\acute{a}x}$, utilizando las ecuaciones 2.11.6 – 2.11.9.

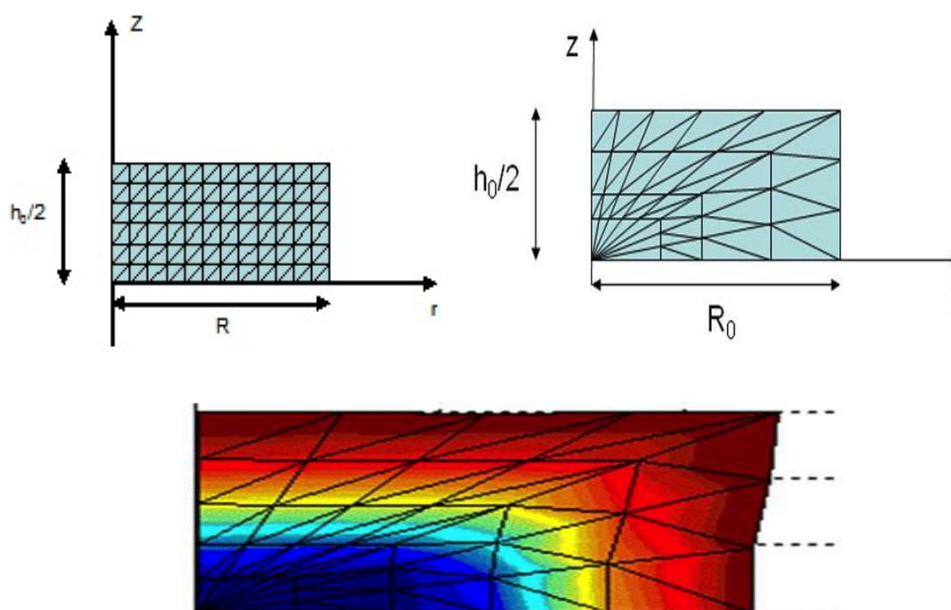


Figura 4.2. Discos cilíndricos. (a) Dominio computacional para el método de elementos finitos; (b) en un $t = 0$; (c) en un $t > 0$. Los colores en (c) representan distintos valores del solvente a medida que penetra en el hidrogel, azul: polímero seco; rojo: agua.

En el presente trabajo se utiliza el modelo de (Blanco et al., 2013) en pastillas cilíndricas de PAAm pura y PAAm modificadas con nHAP, Ag, etc., sintetizadas por los distintos métodos de iniciación de radicales con el fin de determinar el mecanismo de hinchamiento en cada caso.

4.7 MEDICIÓN DE LA TEMPERATURA

El proceso de síntesis de la PAAm por el mecanismo de IQ, simultáneamente y de manera novedosa, curiosa y no invasiva fue seguido paralelamente con un sensor infrarrojo de temperatura, MLX90614 con una resolución de salida 0,14 °C, automatizado mediante una interfaz Arduino con lenguaje de programación Labview.

El sensor fue colocado a 1,5 cm sobre el nivel de la solución y se registraron curvas de Temperatura en función del tiempo, con una alta reproducibilidad en más 20 síntesis. A la par, y de manera comparativa, la temperatura de la solución fue medida simultáneamente con una termocupla (no automatizada), obteniendo temperaturas con aproximadamente ± 5 °C de diferencias con respecto a las medidas con el sensor infrarrojo, por lo que nos atrevemos a aproximar la temperaturas medidas por el sensor como las temperaturas de síntesis considerando un error de ± 5 °C. Adicionalmente, se realizaron registros audiovisuales de los procesos de polimerización *in situ* con una cámara de alta velocidad.

4.8 BIOCOMPATIBILIDAD

Se evaluó la biocompatibilidad de los geles preparados (Contreras et al., 2012), para ello se realizó la citotoxicidad (efecto de las nanopartículas de Ag presentes sobre las células) y adhesión de células osteoprogenitoras sobre matrices de PAAm, PAAm/20%nHAP, PAAm/5%CS, PAAm/0,95%AgNO₃, PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃ y PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/3%CS, todas sintetizadas por el mecanismo de iniciación química de radicales libres, realizado en 3 réplicas de cada matriz.

La citotoxicidad se determinó evaluando la difusión de potenciales agentes tóxicos, realizando los cultivos con las células osteoprogenitoras en medio condicionado (Dulbecco's Modified Eagle Medium, (DMEM)) complementado con 10% de suero fetal bobino, (SBF)) con las matrices a evaluar por 48 h.

La adhesión celular se determinó sobre las matrices empleando el kit comercial CellTiter® 96R (MTS). En la evaluación, se sembraron los hidrogeles (realizando 3 réplicas de cada condición) en una densidad de 9300 cel/cm² para determinar las células adheridas/viables, en comparación a un grupo control con células cultivadas con el medio habitual sin pre-condicionamientos de ningún tipo, por 16 h.

Las células osteoprogenitoras utilizadas fueron obtenidas a partir de ratas neonatas (*Sprague dowley*), en un medio condicionado.

Este estudio requiere de muestras esterilizadas y después de cortadas en discos de aproximadamente $0,7 \times 0,2 \text{ cm}^2$ fueron tratadas en ambiente estéril con etanol 70% en combinación de un sistema de vacío, que permite eliminar el aire atrapado en el material, a fin de garantizar la remoción de aire de los xerogeles. Para eliminar la solución alcohólica se lavaron las muestras 2 a 3 veces con agua destilada estéril y finalmente se realizó un lavado con tampón fosfato salino (PBS, por sus siglas en inglés), se secaron a temperatura ambiente y se expusieron a radiación UV por 10 min. .

CAPITULO V

SÍNTESIS DE HIDROGELES DE PAAm POR DIFERENTES FUENTES DE INICIACIÓN DE RADICALES LIBRES

CAPITULO V: SÍNTESIS DE HIDROGELES DE PAAm POR DIFERENTES FUENTES DE INICIACIÓN DE RADICALES LIBRES

En la búsqueda de materiales con estructuras macroporosas y propiedades adecuadas para ser utilizados como andamios de regeneración ósea, se sintetizaron hidrogeles de PAAm a partir de soluciones concentradas de AAm (vínil) con NNMBAAm (divínil) como agente entrecruzante (en bajas concentraciones), lo que puede inducir inhomogeneidades durante la formación de la estructura, y conducir a separación de fases y a su vez a la formación de macroporos.

Las síntesis se realizaron por diferentes técnicas de iniciación de polimerización en solución vía radicales libres, como iniciación química, fotopolimerización por energías en el rango Ultravioleta visible e irradiación γ . La comparación simultánea de las propiedades físicas y estructurales de hidrogeles de poli(acrilamida) por los diferentes métodos de síntesis utilizados, no se encuentran reportados en la literatura, al menos no son del conocimiento de los autores, hasta los momentos.

HIDROGELES OBTENIDOS:

POR MECANISMO DE INICIACIÓN QUÍMICA

La reacción vía iniciación química es exotérmica, dado que la polimerización de la PAAm finaliza durante una reacción violenta que calienta el sistema y se observa evaporación del solvente.

En la Figura 5.1, se muestra el registro la temperatura del proceso de gelificación y se indica el tiempo desde que esta comienza hasta alcanzar la máxima temperatura. Este experimento se replicó cinco veces en las mismas condiciones, con el fin de estimar la reproducibilidad del mismo. En la Figura se muestran los resultados de estos cinco experimentos y como se puede observar se alcanzan unas temperaturas en un rango de (219 – 266) °C, y los tiempos de gelificación están entre 2 a 4 s.

Es decir, para las condiciones de síntesis empleadas para la PAAm por IQ, la temperatura promedio de gelificación alcanza un máximo de $(243 \pm 8) ^\circ\text{C}$, en un tiempo promedio de $(3 \pm 0,4) \text{ s}$. Esto sugiere que el sistema es reproducible con un tiempo total de síntesis de 4 minutos contados a partir de la adición del PSA, más 3 s de gelificación.

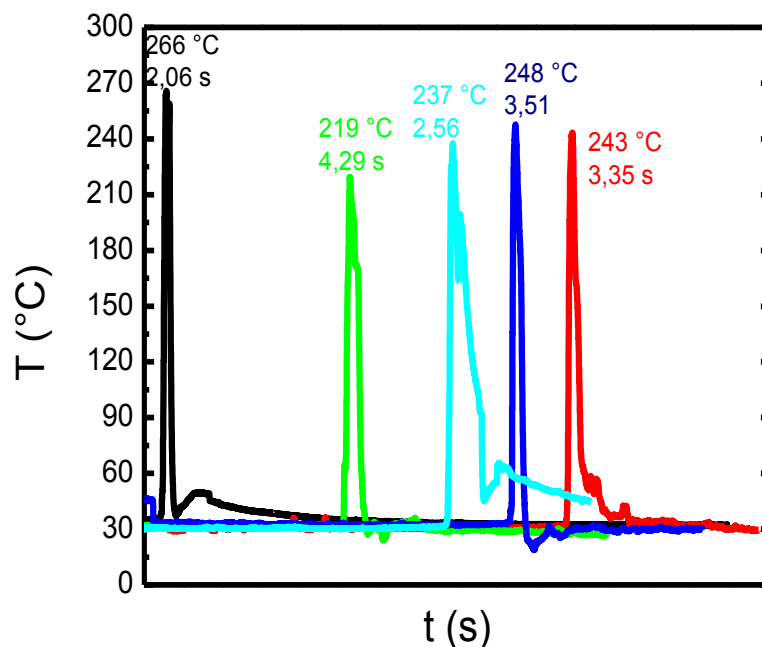


Figura 5.1. Temperatura máxima de gelificación de la PAAm por IQ, se indican el tiempo desde que se inicia la gelificación hasta que se alcanza el máximo.

Como se observa en la Figura 5.1, las reacciones comienzan en una temperatura aproximada de $30 ^\circ\text{C}$ (303 K) equivalente a una energía térmica de $4,18 \times 10^{-21} \text{ J}$, luego se observa un aumento fuerte de la viscosidad aparente de la solución (el agitador magnético pierde movimiento hasta mantenerse estático) y un aumento en la temperatura hasta alcanzar un máximo.

Los máximos obtenidos corresponden a una energía térmica entre $6,8 \times 10^{-21} \text{ J}$ a $7,44 \times 10^{-21} \text{ J}$, indicativo de un proceso de polimerización exotérmico, donde la temperatura local del medio de reacción puede alcanzar temperaturas mayores a la temperatura de ebullición del agua (condición de sobrecalentamiento), presentándose la evaporación del solvente (ver Figura 5.2).

Adicionalmente se realizó un registro con una cámara de alta velocidad para seguir el proceso de polimerización *in situ*, observando la formación de una gran cantidad de burbujas en el interior del medio de reacción, las cuales actúan como un agente porógeno, conduciendo a la formación de macroporos en la estructura del hidrogel. En la Figura 5.2 se muestra una secuencia de este proceso.

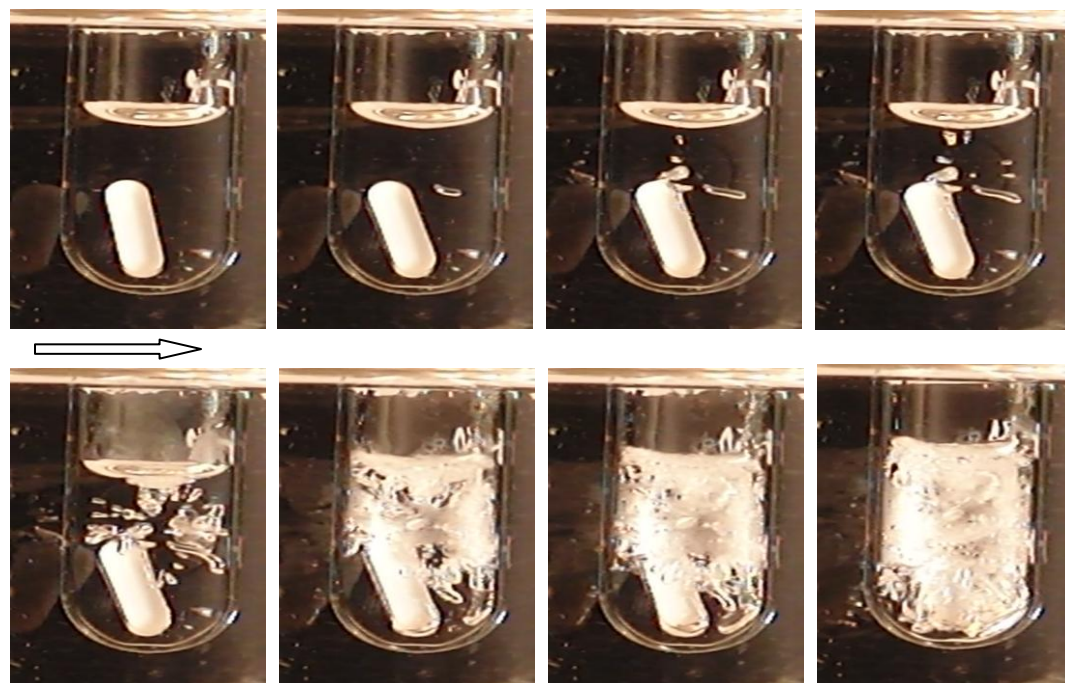


Figura 5. 2. Imágenes fotográficas secuenciales de la formación del hidrogel de PAAm por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos y la evaporación del solvente.

El monolito final es opaco y se muestra en la Figura 5.3 (a), con dimensiones de aproximadamente 1 cm de diámetro y 1,2 cm de longitud, la opacidad se atribuye a la macroporosidad, como lo observan Tamagawa *et al.*, 2000; y a la alta concentración de AAm en la solución. Dado a su gran capacidad de absorción de agua, en su estado hinchado presenta cambio en su volumen, con un tamaño aproximado de 6 cm, es de color transparente y también logra

observarse burbujas dentro del hidrogel, (Figura 5.3 (b)), lo que puede conferirle inhomogeneidades macroscópicas a los monolitos.

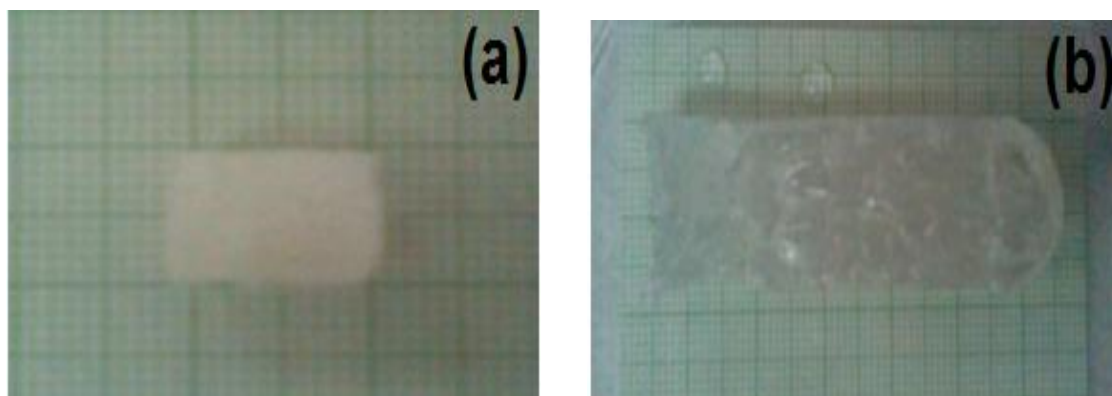


Figura 5. 3. Imagen de los hidrogeles de PAAm sintetizados vía IQ: (a) recién sintetizados (b) hinchados en el equilibrio.

POR FOTOINICIACIÓN

La polimerización de la matriz de PAAm vía fotoquímica, se realizó mediante irradiación de la solución con energías en el rango Ultravioleta-Visible (UV/vis). El tiempo de síntesis fue aproximadamente de 1440 min (24 h), con un aproximado de energía requerida para las síntesis de las matrices de PAAm de (5,51 – 13,42) J (ver Anexo B).

Los hidrogeles obtenidos se muestran en la Figura 5.4. Como se ve en la Figura, los hidrogeles son opacos siendo consistente a los obtenidos por otros autores (Lees and Balcom, 2003) para altas concentraciones de AAm. Estos autores no reportan la temperatura de gelificación, solo miden el incremento en la temperatura de la solución, alrededor de 7 °C. Sí este incremento de temperatura de síntesis coincidiera con nuestras síntesis, el cual no pudimos medir por las particulares condiciones experimentales, se esperaría que nuestras matrices

presenten menos inhomogeneidades macroscópicas, que las obtenidas para las síntesis por iniciación química.



Figura 5.4. Imagen fotográfica de hidrogeles de PAAm recién sintetizados por FI-UV/vis.

POR IRRADIACIÓN GAMMA (irradiación γ)

Las síntesis de los hidrogeles de PAAm vía irradiación γ se realizaron con dosis de 1,1 kGy, 5 kGy y 25 kGy y velocidad de dosis de 1,1 kGy/h y 2 kGy/h, para estudiar sus características y efecto de la dosis suministrada, obteniendo monolitos como el que se muestra en la Figura 5.5.

Evalutando el umbral de dosis de gelificación de la solución, encontramos que a 3 min de exposición y una velocidad de 1,1 kGy/h, correspondiente a una dosis de 55 Gy de irradiación, la solución gelifica. Considerando que para las condiciones de síntesis empleadas se utilizaron 0,001711 Kg de masa total, la energía necesaria para la gelificación es de 0,094 Joules. Es decir se necesita una energía de 0.018 joule por Kg de muestra.

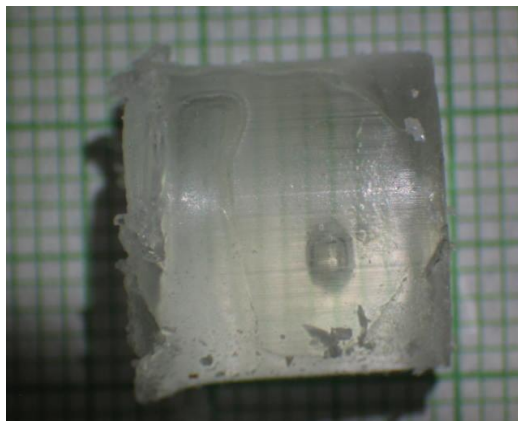


Figura 5.5. Imagen fotográfica de un hidrogel recién sintetizado por γ -irradiación con dosis de 25 kGy.

La síntesis de los hidrogeles de PAAm vía USAF con y sin surfactante arrojó estructuras que se redisolvían durante el lavado. Por lo tanto, este método no resultó satisfactorio para las condiciones empleadas.

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

A.- ANÁLISIS POR FT-IR

Las vibraciones moleculares obtenidas a través de los espectros de FT-IR de los reactivos utilizados (AAm, NNMBAAm y el PSA) se observan en sus correspondientes picos característicos de vibración, (ver Figura 5.6 (a-c)).

Para los xerogeles sintetizados por los distintos mecanismos de iniciación de radicales libres, se pudo corroborar la formación de la PAAm (Figura 5.6 (d-f)), ya que se observan bandas de absorción, en el intervalo de transmitancia entre $(400 - 4000) \text{ cm}^{-1}$.

Las bandas indican la superposición de los picos característicos de la vibración de los enlaces presentes en la AAm y NNMBAAm (sin la presencia del PSA), entre las que se pueden mencionar el alargamiento de N-H en 3427 cm^{-1} ; alargamiento de N-H unida a la vibración de C=O en 3203 cm^{-1} ; alargamiento C-H

en 2927, 2855, 2785 cm^{-1} ; alargamiento del grupo Carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) en 1672 cm^{-1} , flexión N-H (amida secundaria) en 1608 cm^{-1} ; alargamiento C-N (Amida Primaria) en 1456, 1421 cm^{-1} , flexión C-H acoplados en la cadena de polimérica ramificada en 1403 cm^{-1} , alargamiento de C-N acoplado a los enlaces adyacentes en 1173 cm^{-1} , 1107 cm^{-1} , alargamiento de C-N en 1045 cm^{-1} , bandas también reportadas por A.K. Bajpai and Bundela, 2009; Verma and Sardar, 2009.

Los espectros de las matrices sintetizadas por iniciación de radicales libres vía irradiación γ , (ver Figura 5.7), muestran que la matriz de la PAAm es independiente de la dosis utilizada, como fue observado previamente por Zhang and Easteal, 2003, en la copolimerización de AAm y AMPS con dosis entre 0,07 a 50 kGy.

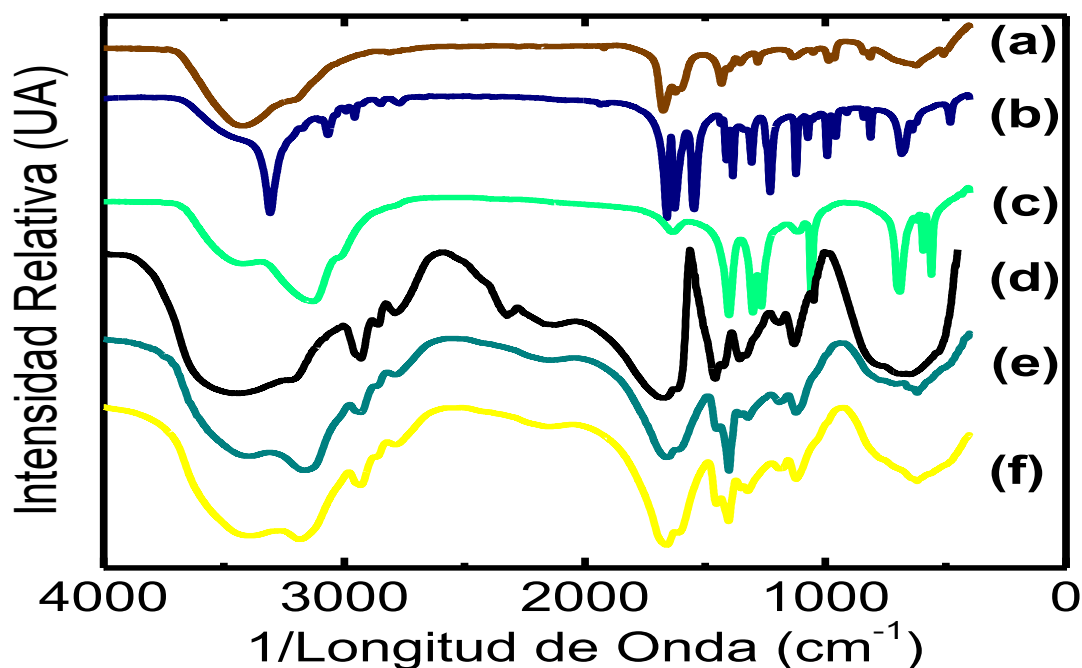


Figura 5.6. Espectros de absorción en el rango del Infrarrojo de: (a) monómeros de AAm; (b) monómeros de NNMBAAm; (c) iniciador (PSA); (d) PAAm (IQ); (e) PAAm (irradiación γ con dosis 5 kGy); (f) PAAm (FI-UV/vis).

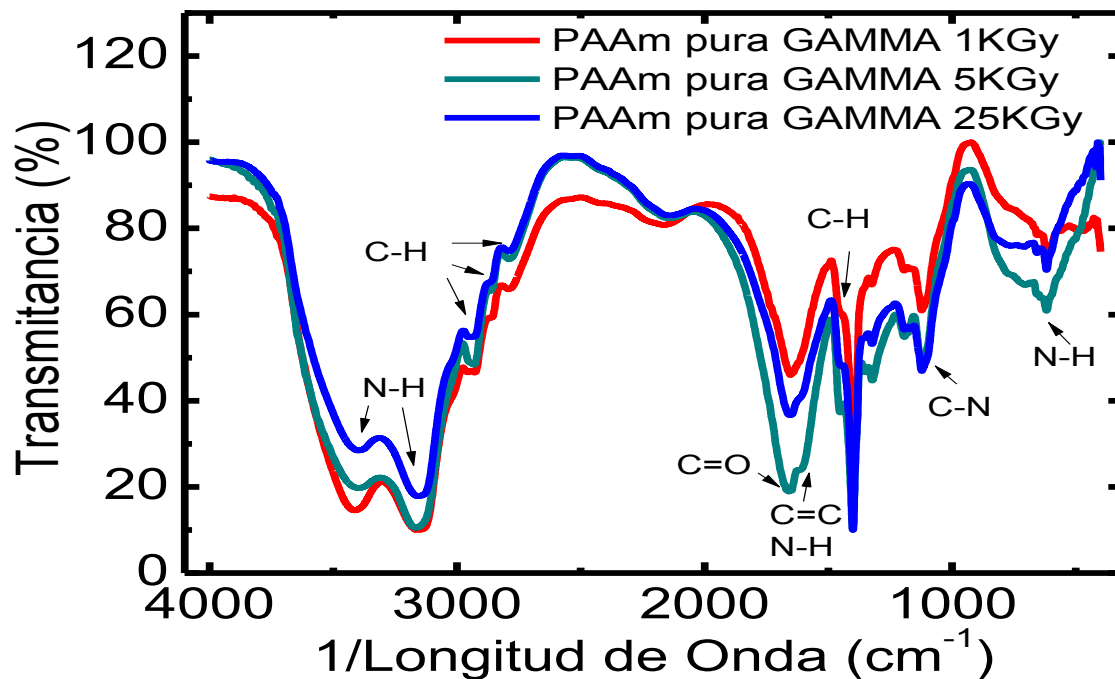


Figura 5.7. Espectros de absorción en el rango del Infrarrojo de: PAAm irradiación y con dosis de 1,1 kGy, 5 kGy y 25 kGy.

B.- ANÁLISIS MORFOLÓGICO POR MEB Y MET

La Figura 5.8, muestra la morfología de la matriz de PAAm sintetizada por IQ, observando una estructura macroporosa, con tamaño de poros que varían entre (99 - 1172) μm (Figura 5.8 (a)), con pliegues en su matriz (Figura 5.8 (b)).

Estando estos poros (>300 micras) en el rango recomendado para el proceso de la regeneración ósea, (Karageorgiou *et al.*, 2005). En la imagen de MET del xerogel de la misma muestra, (ver Figura 5.8 (c)), se observa una estructura nanoporosa (1 – 30) nm. La dimensiones de la nanoporosidad que hemos obtenido concuerda con la obtenida por Chrambach and Rodbard, 1971, para síntesis diluidas vía iniciación química con tamaños de (0,5 a 4) nm, en hidrogeles de PAAm utilizados para aplicaciones de electroforesis.

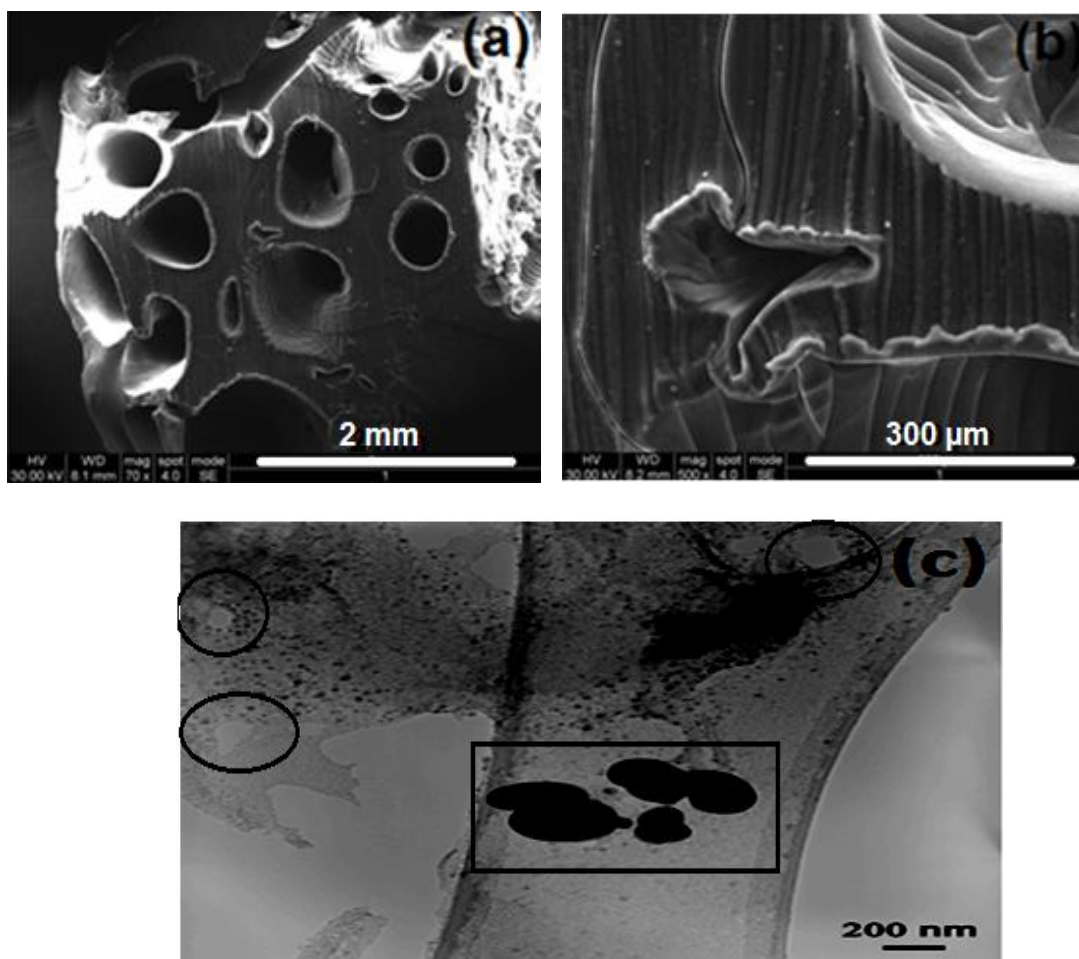


Figura 5.8. Xerogel de PAAm por iniciación química (a) y (b) Imágenes de MEB del a 2 diferentes magnificaciones; (c) imagen de TEM. Algunas imperfecciones de las red son señaladas con ovalos (nanoporos) y rectángulo (microgeles, estructuras tipo globular o anillo inelástico).

También se observan en la Figura 5.8 (c), algunas estructuras tipo globular, que pudieran asociarse a los microgeles reportados por HJ Naghash and Okay, 1996, *a priori* del inicio de la macrogelación de la PAAm. Estas estructuras globulares también han sido reportadas por Oppermann *et al.*, 1985 en geles de PAAm entrecruzada, obtenidas a partir de síntesis diluidas (7,5 – 25) %wt con temperatura controlada de 20 °C, atribuidas a anillos elásticamente inefectivos, considerados como una cantidad significativa de imperfecciones de red.

En cuanto a la presencia simultánea de nano y microporos observada en las imágenes de microscopia, encontramos coincidencia en hidrogeles de PAAm sintetizados vía iniciación química pero con otras condiciones experimentales de concentración (soluciones diluidas), iniciadores (Persulfato de Amonio y Persulfato de Potasio, PSP), aceleradores (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamine, TEMED) y temperatura (50, 60, 70 y 80) °C sintetizados por Tamagawa *et al.*, 2000. Ellos interpretan que el iniciador trabaja como un núcleo de poros y a las mayores cantidades (utilizadas) acelera la velocidad de la reacción. El acelerador juega un rol de agente de crecimiento de los macroporos, hay un incremento en cantidad y tamaño de los poros a mayor temperatura de calentamiento de la solución pregel, reportado por el aumento en el tamaño de los macroporos atribuyéndolo a la coalescencia de poros más pequeños, dado que el contenedor de la solución utilizado previene la formación de macroporos de grandes tamaños (efecto de confinamiento).

La morfología de los xerogeles de PAAm sintetizados vía FI-UV/vis se observa inhomogénea, con glóbulos a escalas nano y macro, (ver Figuras 5.9), además, presenta estructura nanoporosa con tamaños de poros de (5 – 30) nm, ver Figuras 5.9 (c-d). Esta morfología observada no concuerda con la reportada por Aouada *et al.*, 2005, 2006, quienes muestran estructuras extremadamente porosas de PAAm sintetizada vía fotoquímica utilizando diferentes condiciones experimentales a las nuestras, como moléculas fotoiniciadoras de radicales (Peryodato de Potasio, KIO_4), bajo irradiación de luz de vapor de mercurio (Hg) con longitud de onda de (254 - 580) nm y las muestras fueron liofilizadas a 25 °C para ser observadas en el microscopio.

Las micrografías de MEB de los xerogeles de PAAm sintetizados vía irradiación γ , con dosis de (1,1; 5 y 25) kGy, muestran unas morfologías macroscópicas altamente homogéneas y plegadas a las velocidades utilizadas, (ver Figura 5.10). Esta morfología observada, concuerda con las reportadas por Karadag *et al.*, 2002; Zhang and Easteal, 2003, utilizando diferentes dosis (0,06 – 50) kGy y con velocidades de dosis (0,69 - 6,92) kGy/h para la síntesis de PAAm

pura y PAAm copolimerizada, realizadas a temperatura ambiente y utilizando la radiación gamma para entrecruzar la estructura.

En nuestro caso utilizamos tanto la irradiación como el agente entrecruzante. En las imágenes por MET, (ver Figura 5.10 (e y f)), se visualiza nanoporosidad (1 – 10) nm en la estructura.

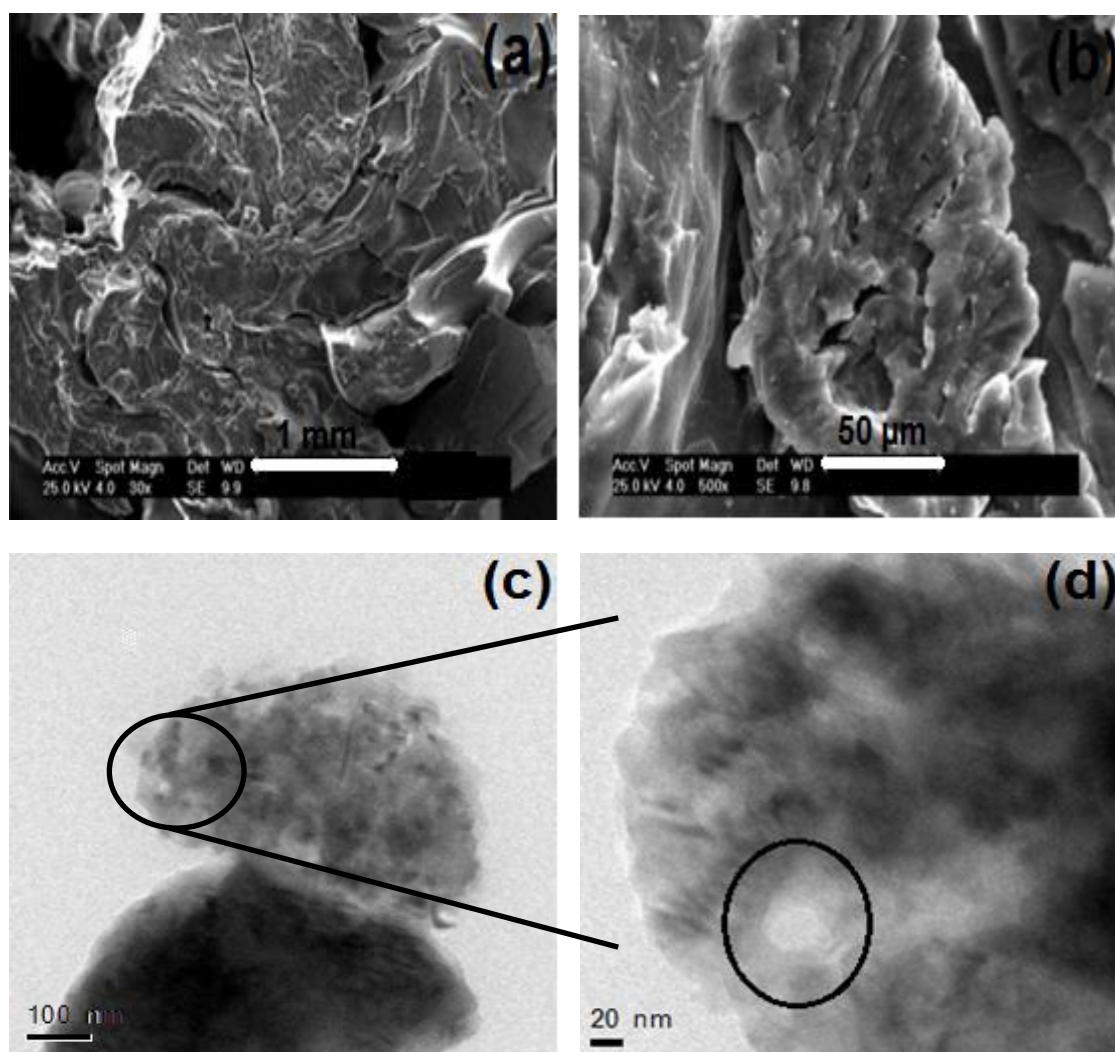


Figura 5.9. Morfología del xerogel de PAAm por FI-UV/vis: (a) y (b) Imágenes de MEB a diferentes escalas; (c) y (d) imágenes de MET; (d) es una imagen ampliada de una zona de (c).

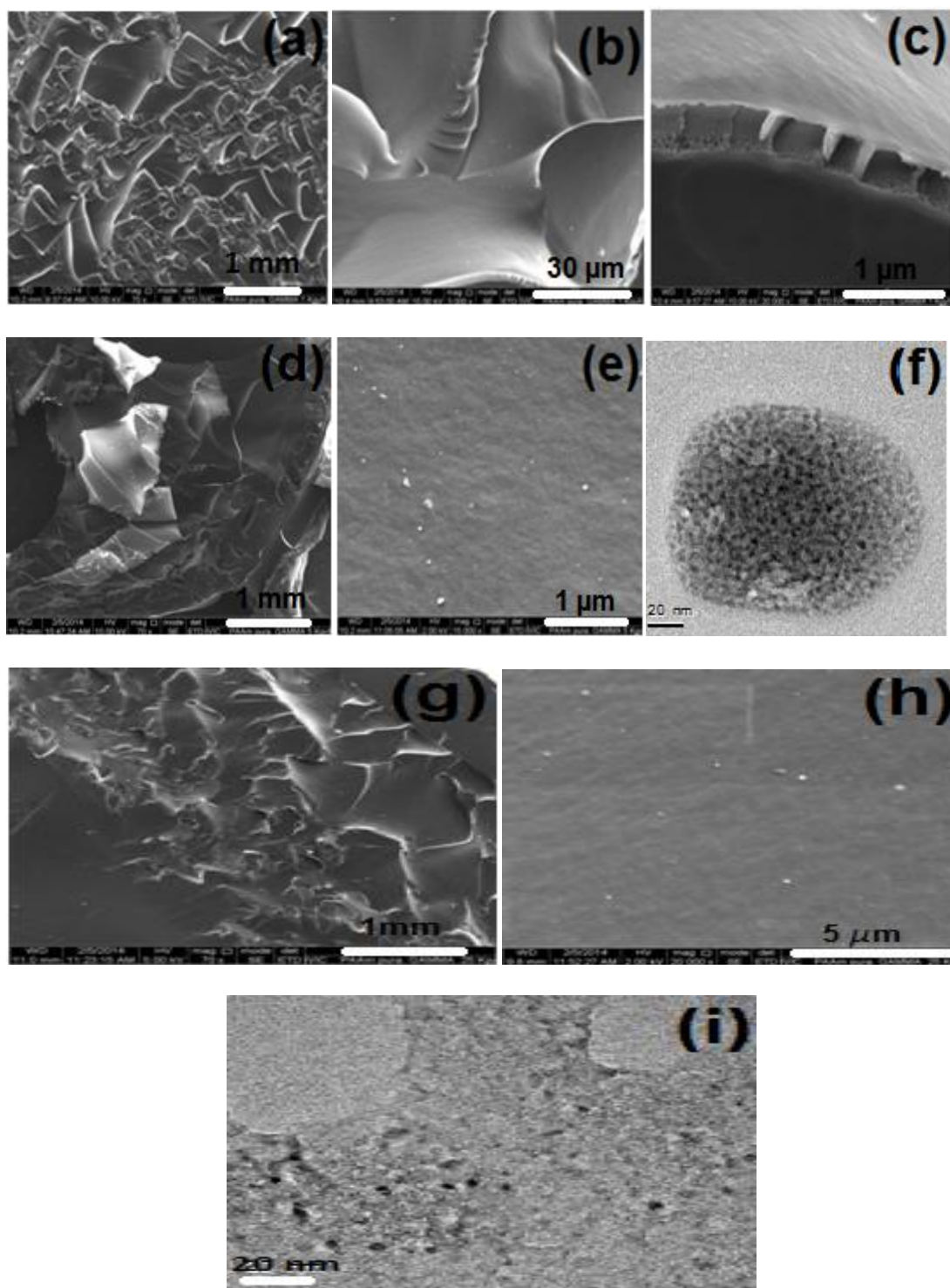


Figura 5.10. Imágenes de MEB y MET mostrando la morfología de los xerogeles de PAAm vía irradiación y a diferentes dosis. (a) - (c) dosis de 1,1 kGy; (d) - (f) dosis de 5 kGy; (g) - (i) dosis de 25 kGy.

C.- ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG)

En la Figura 5.11, se presentan los respectivos termogramas mostrando el proceso de degradación de las matrices de PAAm en función de la temperatura para los tres métodos de iniciación de radicales libres, donde se observa que las matrices presentan 3 etapas de pérdidas (Tabla 5.1).

Interpretando la primera etapa como deshidratación del hidrogel; la segunda etapa por pérdida de grupos laterales (Imidización) y la tercera etapa la pérdida por descomposición de las cadenas poliméricas de la PAAm, en concordancia a lo reportado en la literatura (El-Nesr, 2002; Zhang and Easteal, 2003; Moharram and Allam, 2007; A. K. Bajpai and Bundela, 2009).

Los valores de pérdida de masa, temperatura del máximo de velocidad de descomposición (determinado de la primera derivada de los respectivos termogramas), residuos a 700 °C, se presentan en la Tabla 5.1.

Tabla 5. 1. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura de PAAm, por diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres, en el intervalo de temperatura de (30 - 700) °C. Temperatura de los máximos de velocidad de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C.

Matrices	% de pérdidas (%W)			Temperaturas de los Máximos de Descomposición (°C)	Residuos a 700 °C (%)
	1 ^{ra} (agua)	2 ^{da} (Imidización)	3 ^{ra} (Descomposición de las cadenas poliméricas)		
PAAm (IQ)	8	22	33	71, 294, 397	20
PAAm irradiación γ (1,1 kGy)	4	23	56	296, 388	17
PAAm irradiación γ (5 kGy)	6	19	61	297, 381	14
PAAm irradiación γ (25 kGy)	4	17	65	298, 397	14
PAAm (FI-UV/vis)	6	19	58	115, 295,389	18

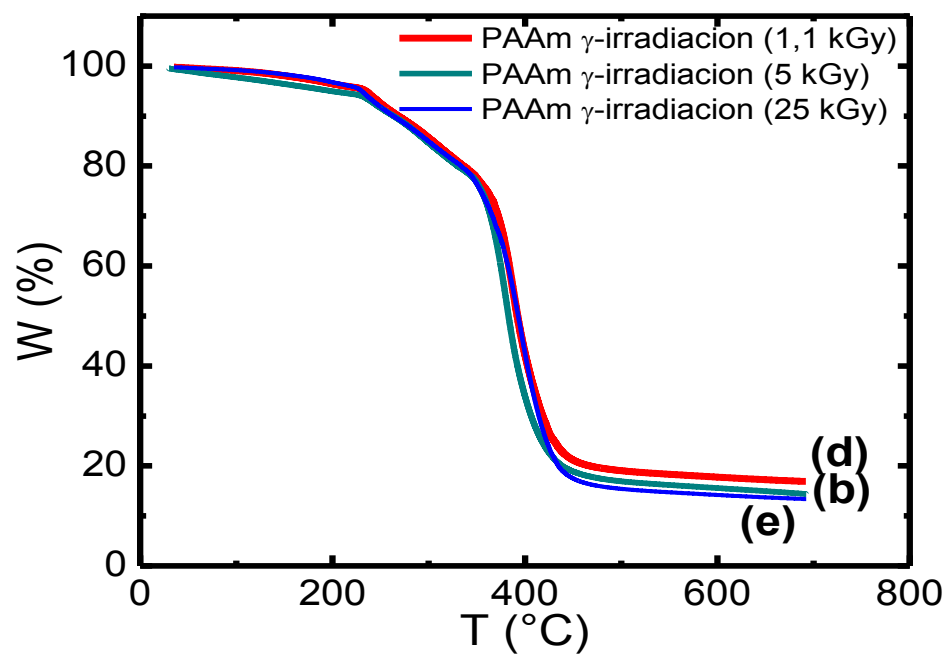
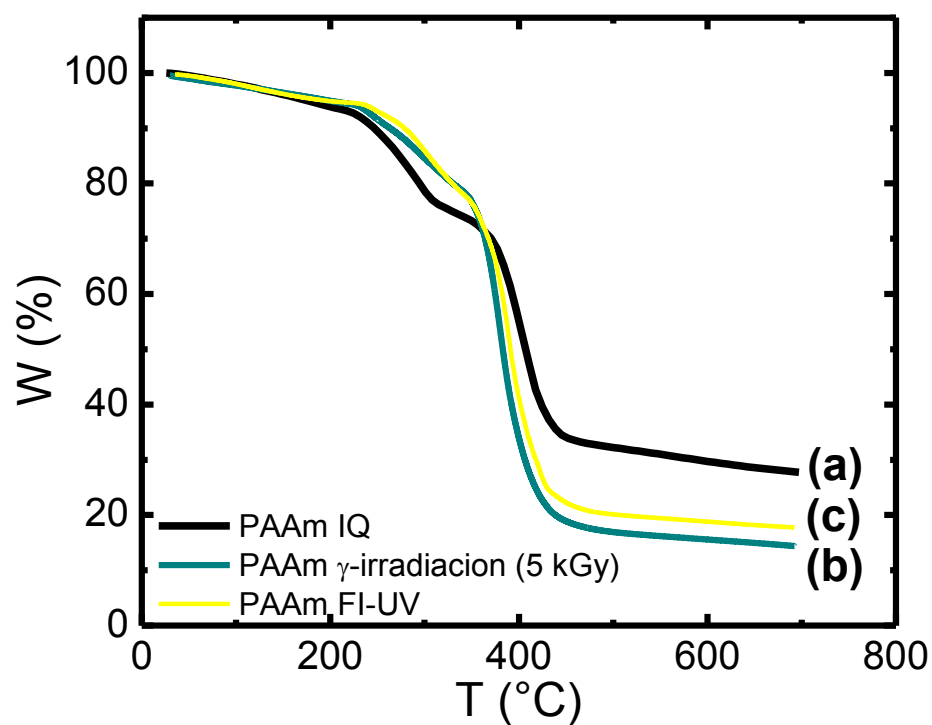


Figura 5.11. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura de los hidrogeles de: (a) PAAm (IQ); (b) PAAm (irradiación γ 5 kGy); (c) PAAm (FI-UV/vis); (d) PAAm (irradiación γ 1,1 kGy); (e) PAAm (irradiación γ 25 kGy).

En los termogramas se observa que a la temperatura corporal (37 °C) las estructuras de las matrices son estables para los diferentes mecanismos de iniciación de radicales, información importante en caso de posibles aplicaciones médicas. En la primera etapa se presenta un máximo de velocidad de deshidratación, en caso de ser xerogeles no presenta este máximo, (ver Tabla 5.1). En la tercera etapa existen ciertas diferencias siendo la velocidad de degradación a más alta temperatura, para matrices sintetizadas por FI-UV/vis y irradiación γ que en aquellas sintetizadas por IQ.

Los residuos a 700 °C de los hidrogeles de PAAm sintetizados por los diferentes mecanismos de iniciación de radicales corresponden a sus estructuras carbonizadas. Las diferencias de las pérdidas de masas y residuos en las tres etapas para los distintos mecanismos de iniciación de radicales pueden estar asociadas al mayor o menor grado de entrecruzamiento de los geles, siendo esto mayor para los hidrogeles preparados por irradiación UV/vis o γ (ver sección de hinchamiento).

CAPACIDAD DE ABSORCIÓN

Para observar el efecto de los diferentes métodos de iniciación polimérica en las propiedades hidrofílicas de las matrices de PAAm, se realizó el hinchamiento de los hidrogeles en agua y SBF (solo para los hidrogeles obtenidos por IQ) todos a 37 °C. El porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles se calcula mediante la ecuación (4.4.1).

En la Figura 5.12, se observan las isotermas de hinchamiento al graficar el promedio %S de las réplicas medidas, en función del tiempo; los insertos en las graficas muestran las diferentes cinéticas de los hidrogeles al inicio del hinchamiento y el tiempo en que tarda en llegar al equilibrio.

En hidrogeles de PAAm obtenidos vía IQ, se pudo determinar la capacidad de absorción tanto en agua, como en SBF a 37 °C, encontrando que el %S_{eq} es de (742 ± 0,17) % y (638 ± 0,18) % respecto a su masa inicial, respectivamente. La absorción en SBF es menor respecto a la del agua pura, (ver Figura 5.12 (d) y Tabla F.1 (Anexo F)), debido a que los iones del SBF interactúan con los grupos funcionales del hidrogel, apantallando su disponibilidad de interacción con el agua, como lo observa el grupo de Saraydin *et al.*, 2004 al hacer el hinchamiento de hidrogeles con concentraciones de las soluciones pregel parecidas a las nuestras a 37 °C, en distintos fluidos fisiológicos simulados (buffer de fosfatos, buffer de glicina, solución salina fisiológica, etc.).

El promedio de %S_{eq} determinado para los hidrogeles vía FI-UV/vis es de (315 ± 0,22) %.

El %S_{eq} es de (380 – 402 ± 0,09-0,017) % en los hidrogeles de PAAm sintetizados vía irradiación γ , para las 3 dosis utilizadas en nuestras síntesis. La dispersión en el porcentaje de hinchamiento en el equilibrio de los hidrogeles por irradiación γ se puede asociar a la fragilidad que presentaron los discos con dosis 5 y 25 kGy, los cuales se fracturaron durante los hinchamientos, mostrando mayor estabilidad los discos sintetizados con la dosis de 1,1 kGy los cuales se mantuvieron intactos durante todo el hinchamiento, información importante para próximos estudios. Es importante señalar que el tiempo de alcanzar el %S_{eq} fue de 1500 min.

Un estudio a diferentes dosis de radiación γ (1, 2, 4, 6, 8 10, 12 y 14 kGy) y concentraciones (20, 25 y 30 Vol %) para hidrogeles de PAAm realizado por Alam *et al.*, 2003, encuentran que los valores de hinchamiento se reducen con el aumento de la concentración de monómeros, como por ejemplo de 1600 % para la concentración de 30 %, hasta 3000 % para la concentración de 20 %. Estos autores determinan que a menores dosis es mayor el valor de hinchamiento, todos estos resultados pueden deberse al incremento de la densidad de entrecruzamiento con el aumento de la concentración y la dosis.

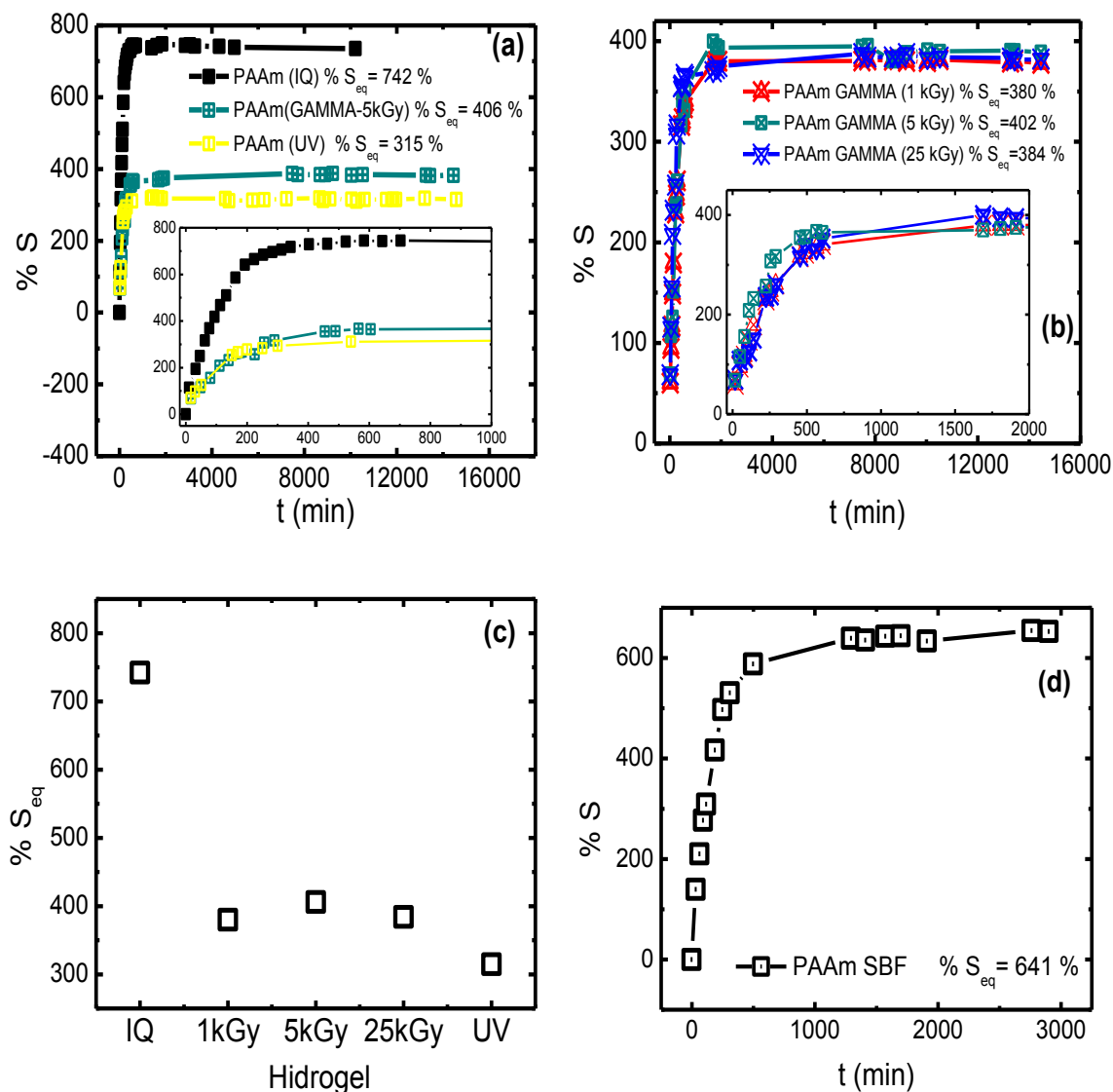


Figura 5.12. Isothermas de absorción de: (a) Hidrogeles de PAAm por 3 métodos de iniciación; (b) Iniciación irradiación γ (3 dosis); (c) Porcentaje de hinchamiento en el equilibrio (%S_{eq}) en función de los distintos métodos de iniciación, en agua. En SBF (d) vía IQ. Todos a 37°C.

Además reportan, que el hinchamiento incrementa drásticamente en los primeros 1440 min, y luego es lento hasta las 2880 min, para luego no observarse considerable variación desde las 2880 h hasta las 20160 min. Comparando estos resultados con los nuestros, los valores de hinchamiento que obtuvimos en el

presente estudio, son más bajos y esencialmente independientes de la dosis suministrada. Esto puede deberse a que nuestra concentración de monómeros es muy alta y a que nuestros geles pudiesen tener un mayor grado de entrecruzamiento, ya que en nuestro caso adicionalmente a la radiación se utilizó agente entrecruzante (NNMBBAm).

El hinchamiento comparativo entre los métodos de síntesis de la PAAm utilizados en este trabajo, presenta mayor absorción de agua para el hidrogel vía IQ, seguido por la síntesis vía irradiación γ y la de menor absorción las síntesis vía FI-UV/vis. Este comportamiento está en concordancia con las microestructuras observadas por MEB, donde se pudo apreciar una disminución de la macroporosidad de los xerogeles en función del método de iniciación, debido posiblemente a los diferentes mecanismos de generación de radicales libres.

Saraydın, Ünver-Saraydın, et al., 2004 reportan un estudio comparativo de la capacidad de absorción de hidrogeles de PAAm con respecto a los métodos de síntesis por IQ e irradiación γ (dosis única de 0,72 kGy/h) y diferentes concentraciones de 3 moléculas entrecruzantes como: NNMBAAm, etilenglicol dimetacrilato, butanodioldimetacrilato, encontrando que %S_{eq} es de 445 % y 410 % para IQ y irradiación γ respectivamente, para una relación de concentraciones de AAm/NNMBAAm de 99,0/1,0 (cercana a la nuestra) a una temperatura de 25 °C. Estos resultados concuerdan con los nuestros para el método de iniciación por irradiación γ pero no por IQ.

CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

Examinando los posibles mecanismos que controlan la cinética de hinchamiento de los hidrogeles sintetizados, utilizamos la ecuación empírica de Ley de Potencias dada por ecuación 2.11.3, aplicada hasta una absorción inicial del $\frac{S_t}{S_\infty} = 0.60$. Graficando los datos experimentales como $\ln F$ vs. $\ln t$, (ver Figura 5.13), se pueden determinar el coeficiente de difusión (n) y la constante de

difusión (k) calculados de la pendiente y intercepción de la línea de ajuste, respectivamente.

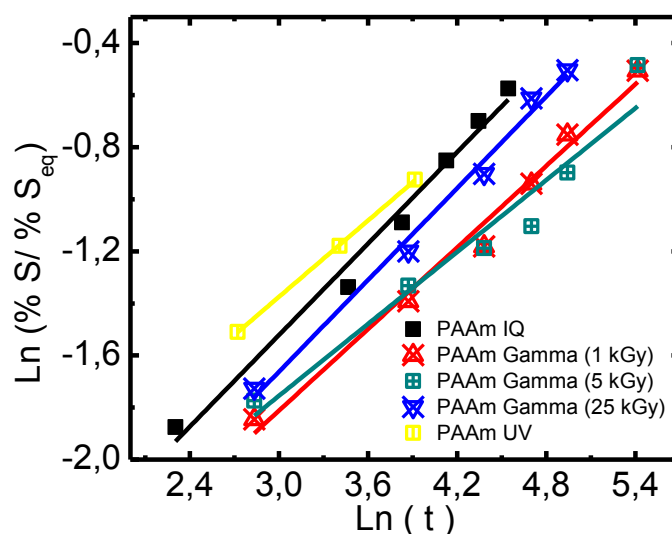


Figura 5.13. $\ln (\% S / \% S_{eq})$ vs. $\ln (t)$ hasta $S_t/S_{\infty}=0.60$ para los hidrogel de PAAm por diferentes métodos de iniciación de radicales vía IQ (■), irradiación γ (✕, ▣, ✕), FI-UV/vis (▣).

Los valores obtenidos del coeficiente de difusión (n) utilizando la empírica Ley de Potencias, para el promedio del hinchamiento de nuestros hidrogel son presentados en la Tabla F.1 (Anexo F), donde se observa que los hidrogel sintetizados tienen tendencia a mecanismos de absorción anómalo, indicando que las velocidades de difusión y de relajación de la red polimérica son comparables, característico de hinchamientos realizados a 37 °C, la cual es una temperatura por debajo de la temperatura de transición vítrea del hidrogel de PAAm entrecruzado, reportada entre (150 - 222) °C para los diferentes métodos de síntesis (ver Tabla F.1 (Anexo F)).

Este mecanismo de absorción anómalo para nuestros hidrogel de PAAm, concuerdan con los reportados para la PAAm por (Karadag et al., 2002; Saraydin, Ünver-Saraydin, et al., 2004; Kundakci et al., 2009; Benítez et al., 2015).

Para determinar el porcentaje de hinchamiento máximo ($S_{\text{máx}}$) y algunos parámetros cinéticos, como constantes de velocidad inicial (k_0) y de velocidad (k_s), se utiliza la ecuación de difusión de segundo orden, evaluado en todo el rango de medidas, dada por la expresión 2.11.6 - 2.11.9 y realizando los respectivos ajustes, ver Figura 5.14, se obtiene los parámetros mostrado en la Tabla F.1 (Anexo F).

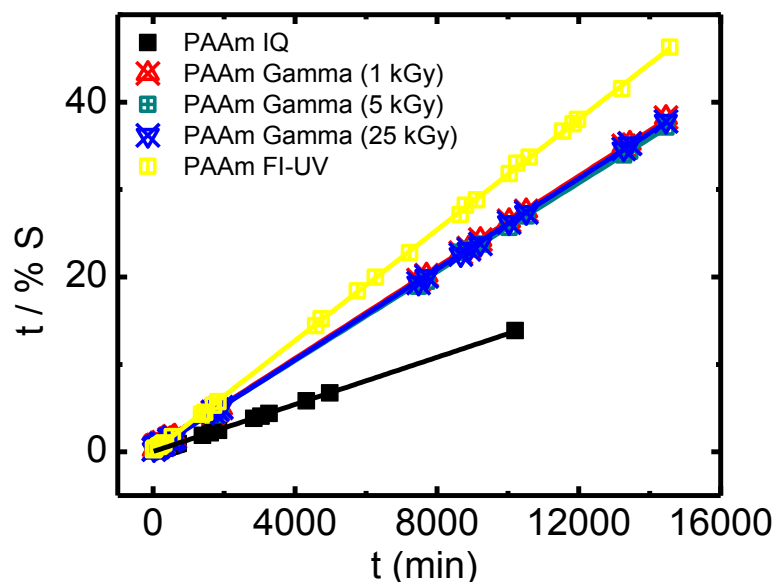


Figura 5.14. $t/\%S$ vs. t para los hidrogel de PAAm por diferentes métodos de iniciación de radicales vía IQ(■); irradiación γ (×, ▣, ×); FI-UV/vis (▣).

Graficando los parámetros obtenidos para la cinética de hinchamiento en función de los diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres de la PAAm, ver Figura 5.15, se puede interpretar:

La velocidad de hinchamiento inicial, k_0 , es dependiente del mecanismo de iniciación, siendo menor para hidrogel de PAAm vía irradiación γ , aumentando para hidrogel sintetizados vía UV/vis y IQ, respectivamente, (ver Figura 5.15 (a)), lo que se puede atribuir a la distribución de porosidad observada en cada una de las matrices.

La constante de velocidad de hinchamiento, k_s , varía dependiendo del mecanismo de iniciación, siendo menor para hidrogel de PAAm vía irradiación γ

y aumentando para hidrogeles sintetizados vía IQ y FI-UV/vis, respectivamente, (ver Figura 5.15 (b)), lo que se puede atribuir a la distribución de porosidad correlacionado con la capacidad de absorción observada en cada una de las matrices.

El porcentaje de hinchamiento máximo, $S_{m\acute{a}x}$, determinado del ajuste con la data experimental, concuerda para todos los hidrogeles sintetizados con los $\%S_{eq}$ determinados experimentalmente, (ver Tabla F.1 (Anexo F)).

El tiempo para alcanzar el equilibrio, t_{eq} (ver Tabla 5.3), tomado de la zona del equilibrio de hinchamiento de las isothermas de absorción para los hidrogeles sintetizados por los diferentes mecanismos, (ver Figura 5.15 (c)), varía dependiendo de los mecanismo de iniciación y se puede interpretar que hidrogeles sintetizados vía irradiación y con menor constante de velocidad inicial y de hinchamiento presentan mayor t_{eq} requerido para llegar al equilibrio. Mientras que los obtenidos vía FI-UV/vis que tienen constantes de velocidades iniciales intermedias y de hinchamiento presentan el menor t_{eq} , es decir, son lo que más tardan en llegar al equilibrio. El hidrogel sintetizado vía IQ que presenta mayor velocidad inicial e intermedia constante de velocidad, tienen t_{eq} intermedio para llegar a su máximo hinchamiento, lo que se puede atribuir a las correspondientes nano y macroestructuras.

Para determinar el coeficiente de difusión, K , se utilizó el modelo propuesto por nuestro grupo y reportado por Blanco, *et. al.*, 2013, donde se resuelve la segunda Ley de Difusión de Fick, dada por la expresión 2.11.2, en coordenadas cilíndricas por el método de elementos finitos, evaluado en hidrogeles de PAAM con superficies variables (cilindros, conos, etc.) y en pastillas cilíndricas Blanco, *et. al.*, 2014. En este trabajo de investigación, se evalúa el modelo comparativamente en pastillas cilíndricas de PAAM sintetizadas por diferentes mecanismos de síntesis, donde hemos encontrado un buen ajuste a la data experimental, ver Figura 5.16.

Graficando los coeficientes de difusión, K , determinados en función de la densidad de los discos considerados sólidos, ver Figura 5.17, se observa que a medida que aumenta la densidad de los discos es menor el coeficiente de difusión,

con una relación de $IQ > FI-UV/vis > irradiación$ y lo que concuerda con las correspondientes morfologías observadas (ver sección A) y las temperaturas de degradación (ver sección C).

La relación entre el Coeficiente de Difusión, K , y la densidad de los discos utilizados en los respectivos hinchamientos, nos parece un aporte importante del modelo evaluado, por ser la densidad una de las característica físicas de los discos.

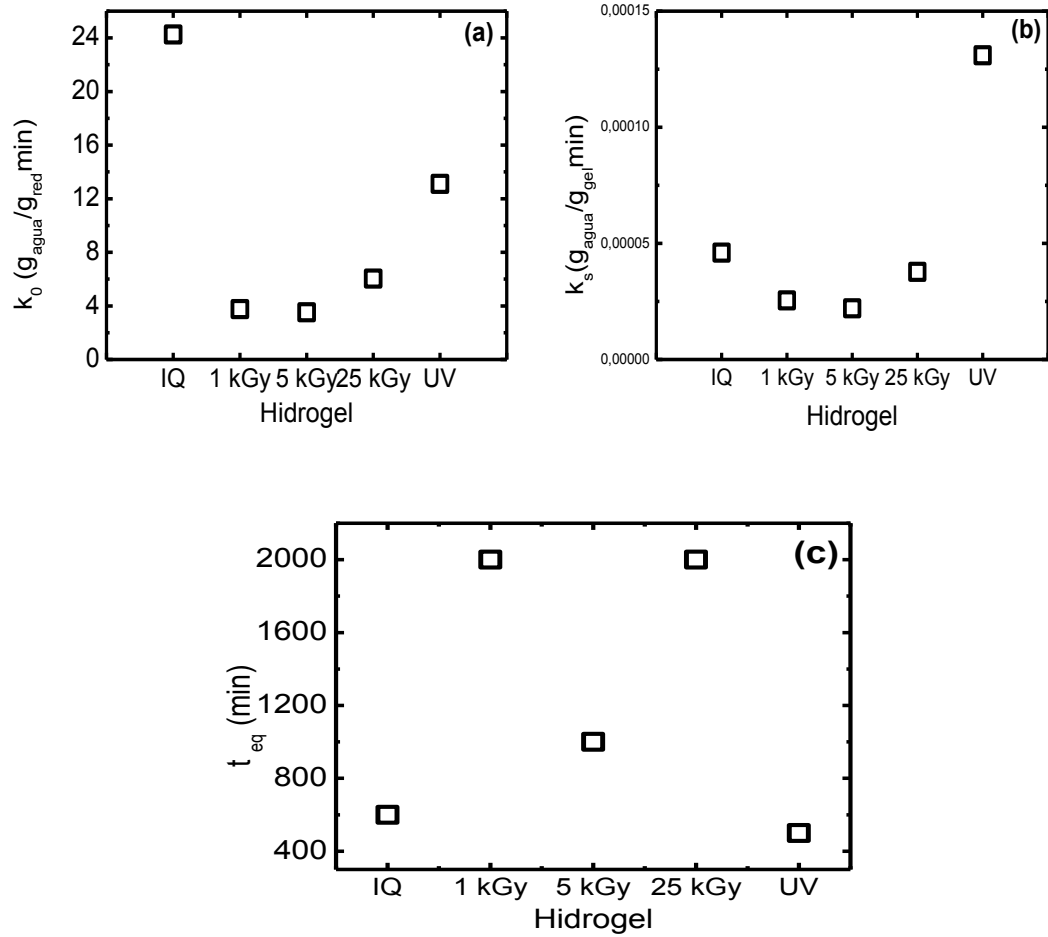


Figura 5.15. (a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , (b) constante de velocidad de hinchamiento, k_s , (c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, t_{eq} , para los hidrogeles sintetizados con los distintos mecanismos de iniciación (IQ; irradiación γ (1,1; 5; 25 kGy) y FT-UV/vis).

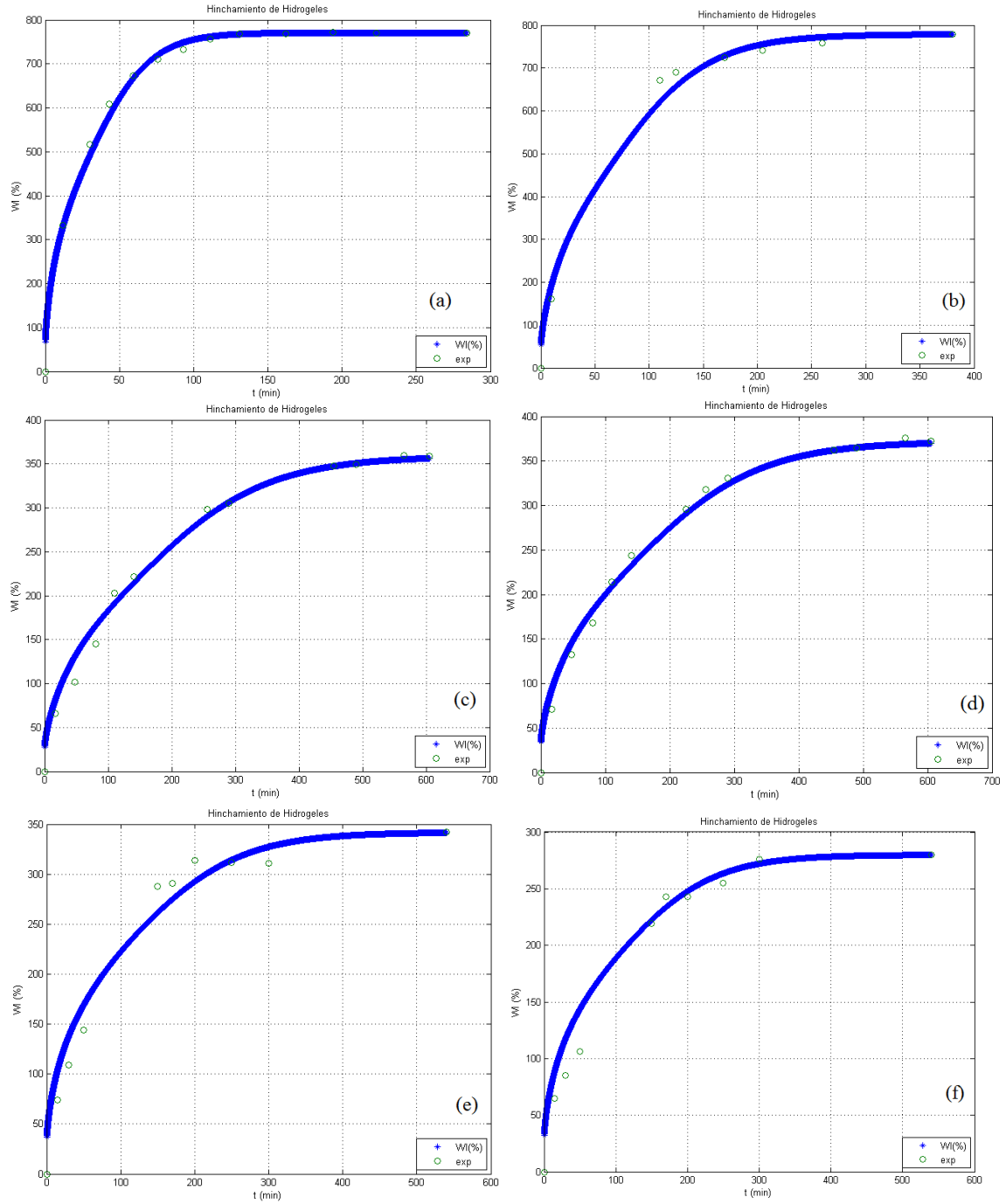


Figura 5. 16. Ajuste del modelo de difusión del agua en el hinchamiento de hidrogeles: (a) y (b) disco 1 y 3 de PAAM IQ; (c) y (d) disco 1 y 2 PAAM Gamma 25 kGy; (e) y (f) disco 1 y 2 de PAAM UV/vis; respectivamente. Datos experimentales (o) - modelo numérico (línea). Detalles de los hidrogeles Tabla F.2 (Anexo F).

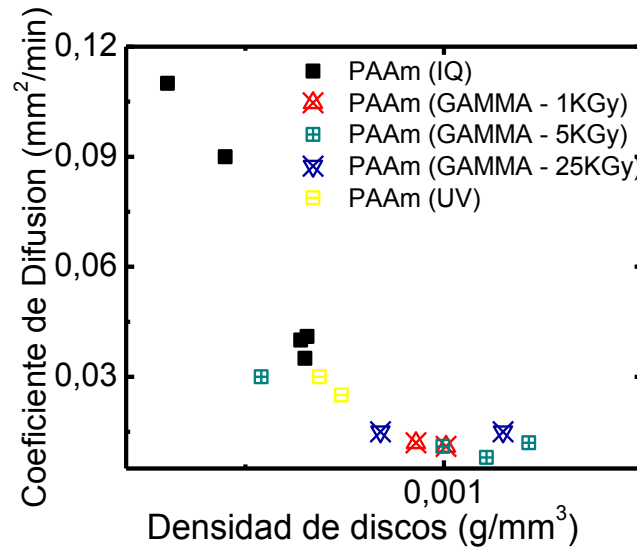


Figura 5.17. Coeficiente de difusión del agua en función de la densidad de los discos *para los hidrogeles de PAAm por diferentes métodos de iniciación de radicales vía IQ(■), irradiación γ (⊗), FI-UV/vis (□).*

Entre las bondades del modelo utilizado para determinar el Coeficiente de Difusión, K , se puede evaluar la difusión del agua en los discos durante el hinchamiento, como lo plantean los autores: considerando la posible deformación real de los discos llevada al dominio computacional que represente a los cilindros en hinchamiento como rejillas deformables en el tiempo, utilizando nodos independientes que permitan la deformación de los discos durante la difusión del agua, con elementos finitos triangulares con simetría axial representada en un cuadrante del disco (los ejes que representan el radio y la altura), como se muestra en la Figura 5.18. En nuestro caso se usaron 6 nodos en el radio y 6 nodos en la altura, para la deformación que causaría la difusión del agua en nuestros discos, como se muestra en las imágenes de la Figura 5.19.

En las imágenes de la Figura 5.1.19, se muestra un cuadrante del disco evaluado y se observa que en el tiempo inicial es máximo hinchamiento en la superficie de los discos (Figura 5.19 (a)), luego para tiempo posteriores penetra el agua y se difunde dentro del hidrogel y existe mayor absorción de agua en las intersecciones entre las caras planas y la periferia circular, dado que es allí donde

se produce un mayor flujo de agua, (ver Figura 5.19 (b-e)). Sin embargo, en el estado de total hinchamiento el disco recupera su forma original, (ver Figura 5.19 (f)). Este comportamiento durante la evolución de la forma es soportado experimentalmente, como se muestra para uno de los discos de PAAm, (ver Figura 5.20).

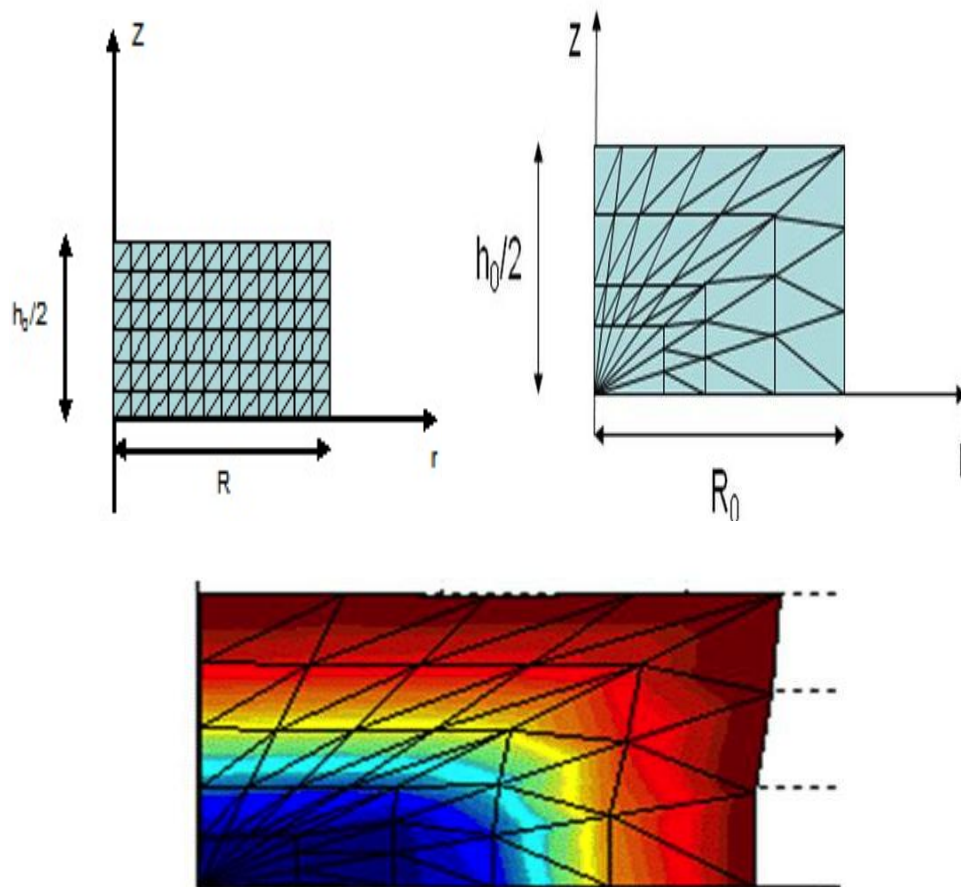


Figura 5.18. Discos cilíndricos. (a) Dominio computacional para el método de elementos finitos; (b) en un $t = 0$; (c) en un $t > 0$. Los colores en (c) representan distintos valores del solvente a medida que penetra en el hidrogel, azul: polímero seco; rojo: agua.

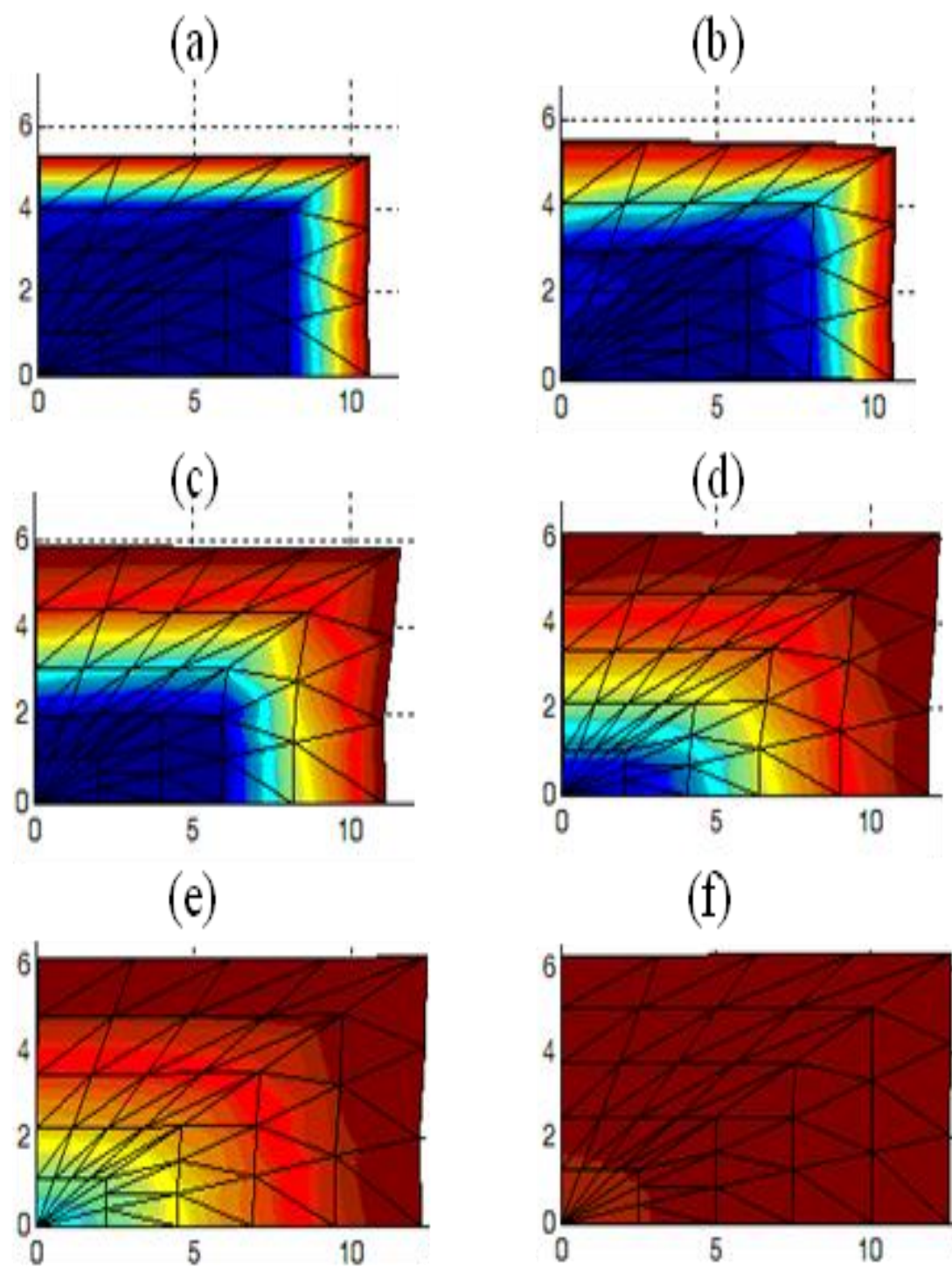


Figura 5.19. Penetración típica del agua y evolución de la forma en el cilindro (solo el plano de simetría es mostrado). Los colores indican: azul: polímero seco; rojo: agua en tiempos: (a) $t = 1$ min; (b) $t = 10$ min; (c) $t = 100$ min; (d) $t = 700$ min; (e) $t = 1200$ min y (f) $t = 1800$ min.

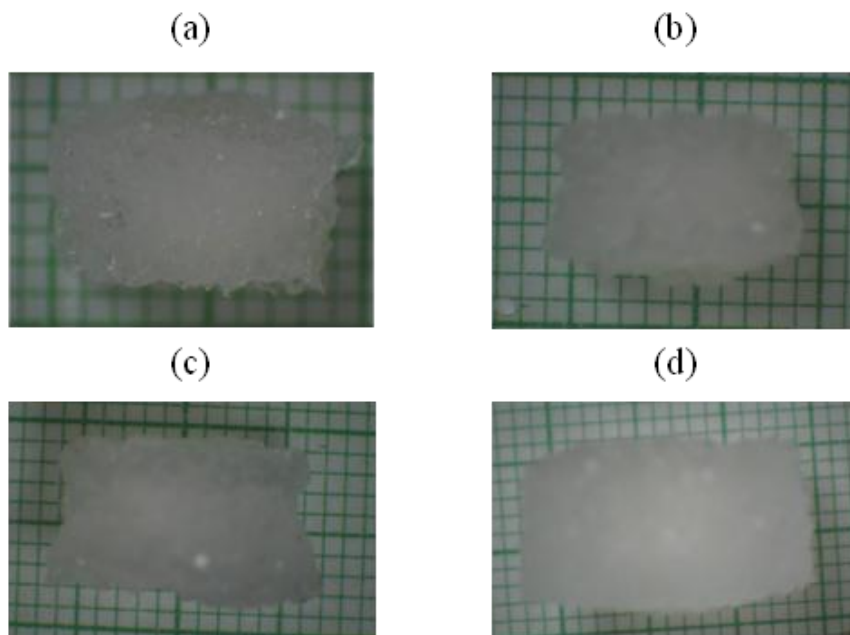


Figura 5.20. Evolución temporal de la forma de un disco durante el hinchamiento en tiempos: (a) $t = 5$ min; (b) $t = 15$ min; (c) $t = 35$ min; (d) $t = 4320$ min.

En resumen, a partir de soluciones concentradas al 58,1% de Acrilamida se forman matrices de Poliacrilamida por los mecanismos de iniciación de radicales libres aplicados, como: iniciación química, fotoiniciación, irradiación γ y USAF.

Se encontró que la morfología de las matrices de PAAm obtenidas dependen de los mecanismos de iniciación de radicales libres utilizados, ya que vía iniciación química tiene superficies plegadas y estructuralmente son inhomogéneas, dado que presentan nano, macroporosidad y algunos glóbulos (anillos, microgeles). Las matrices obtenidas vía fotoiniciación son inhomogéneas con nanoporos y glóbulos a escalas nano – micrométricas. Las obtenidas vía irradiación γ son nanoporosas y plegadas. Las morfologías de las matrices de PAAm obtenidas vía USAF son de tipo laminar, las cuales se disolvieron al estar en contacto con el agua para su respectivo lavado, por lo cual este método de iniciación de radicales libres se descartó en este estudio.

Cabe resaltar que la macroporosidad obtenida para las matrices sintetizadas por IQ, se encuentra en rangos mayores a 300 μm recomendado en la literatura, para favorecer la adhesión celular, lo que hace a estas matrices posibles candidatas para aplicaciones biomédicas.

Las estructuras de las matrices obtenidas de PAAm por los diferentes mecanismos de iniciación se degradan en 3 etapas, interpretando la primera etapa como deshidratación del hidrogel; la segunda etapa por pérdida de grupos laterales (Imidización) y la tercera etapa de pérdida por descomposición de las cadenas poliméricas de la matriz, en concordancia a lo reportado en la literatura.

Es de hacer notar, que a la temperatura corporal la estructura es estable para los hidrogeles sintetizados por los diferentes mecanismos de iniciación de radicales, información importante en caso de posible aplicación médica.

Los hidrogeles de PAAm obtenidos por los distintos mecanismos, poseen el aporte hidrofílico dado por grupos funcionales (amidas y carbonilos) y las respectivas nano – microporosidad, que les confieren características superabsorbentes tanto en agua como en fluido de cuerpo simulado a 37 °C, con una relación: vía iniciación química > vía irradiación y > vía FI-UV/vis.

Durante el hinchamiento los hidrogeles sintetizados presentan tendencia de mecanismos de absorción anómalo, indicando que las velocidades de difusión y de relajación de la red polimérica son comparables, característico de hinchamientos realizados a 37 °C, en concordancia a lo reportado en la literatura.

Los parámetros cinéticos de absorción como *la velocidad de hinchamiento inicial*, k_0 ; *la constante de velocidad de hinchamiento*, k_s , y además el tiempo que tarda en llegar al hinchamiento en el equilibrio, t_{eq} , concuerdan con la distribución de porosidad y la capacidad de absorción observada en cada una de las matrices, dependientes del mecanismo de iniciación utilizado. Estos resultados de los parámetros cinéticos comparativos entre los tres mecanismos de iniciación radicales libres son un aporte novedoso para estas matrices.

El modelo planteado por nuestro grupo, donde la segunda Ley de Difusión de Fick es resuelta por elementos finitos y aplicada a pastillas cilíndricas que inicialmente presentan mayor absorción de agua en las intersecciones entre las

caras planas y la periferia circular, dado que es allí donde se produce un mayor flujo de agua, para luego seguir difundiéndose radialmente dentro del hidrogel durante el hinchamiento, ajustada con la data experimental de hinchamiento para los correspondientes mecanismos de iniciación de radicales, presentó buenos ajustes, permitiendo determinar que el coeficiente de difusión del agua en cada una de las matrices sintetizadas disminuye a medida que aumenta la densidad de los discos utilizados, resultado razonable dado que el coeficiente de difusión indica la cantidad de agua que difunde en mm^2 por minuto, entonces para mayor densidad de la estructura menor será el coeficiente de difusión.

Los valores obtenidos para el Coeficiente de Difusión, K , del agua en estas matrices soportada en la adecuada reproducción computacional de la evolución de la forma del hidrogel durante la absorción del solvente, relacionada con las densidades de los discos de las matrices utilizadas se considera un gran aporte de este trabajo, además, permite la validación del modelo utilizado para matrices sintetizadas por distintos mecanismos de iniciación de radicales libres que presentan diferentes nano y microestructuras.

La diferencia entre los coeficientes de difusión del agua en los hidrogeles de PAAm para los correspondientes mecanismos de iniciación de radicales, determinados por los ajustes utilizando la empírica Ley de potencias (n) y la segunda Ley de Difusión de Fick, puede deberse a la diferencia de rango de datos experimentales a la cual ajusta cada aproximación, es decir, la Ley de potencias ajusta hasta un hinchamiento de un 60%, mientras que la segunda Ley de Difusión de Fick ajusta toda la data experimental.

Además, según los respectivos modelos presentan informaciones distintas: (n) el exponente de relajación representando el mecanismo de relajación y (K) la cantidad de agua que se difunde en mm^2/min . Soportados en modelos aislados propuestos en la literatura, para la descripción de mecanismos de polimerización que interpreten las estructuras de algunas matrices poliméricas, nos atrevemos a proponer:

POSIBLES MECANISMOS PRESENTES EN LA FORMACIÓN DE LAS NANO Y MICROESTRUCTURAS OBTENIDAS

Las diferentes nano y microestructuras presentadas por los hidrogeles con las tres fuentes de iniciación de polimerización de la PAAm, se pueden explicar por la preferencias en los procesos de copolimerización de monómeros vinílicos y divinílicos por radicales libres en solución de AAm y NNMBAAm, reportados por Okay, 1996, 2000, ver Figura 2.9.1.1.

La parte estructural altamente densa, para los hidrogeles de PAAm vía IQ e irradiación γ , (Figuras 5.8 y 5.10), se puede interpretar por la ocurrencia de manera mayoritaria del mecanismo (b) de la Figura 2.9.1.1, que indica entrecruzamiento intramolecular entre cadenas, durante la propagación de la polimerización y entrecruzamiento gradual aleatorio de cadenas poliméricas primarias. Y la ocurrencia de manera minoritaria del mecanismo (a), lo que explicaría algunas microestructuras tipo glóbulos observada en la Figura 5.8 (c). El mecanismo mayoritario para la copolimerización de la AAm y/o AM (Ácido Maleico) con NNMBAAm ha sido propuesto por (Chrambach and Rodbard, 1971; Rojas de Gascue *et al.*, 2007; A.K. Bajpai and Bundela, 2009; Pirela *et al.*, 2014).

La nano y macroestructura globular de los xerogeles vía FI-UV/vis, (ver Figura 5.9), se puede atribuir a la recombinación de radicales libre de manera mayoritaria por el mecanismo (a) de la Figura 2.9.1.1, es decir, debido a entrecruzamientos intermoleculares produciendo estructuras inhomogéneas con zonas muy densas y otras no tan densas, como lo obtiene HJ Naghash and Okay, 1996b; O. Okay, 2000.

La formación de los poros (nano y/o micro) de las matrices de hidrogeles de PAAm por las 3 vías de iniciación (ver Figuras 5.8- 5.10), puede estar asociado a la separación de fases (estructura – solvente) vía microsinéresis y consecutivamente el camino recorrido por el solvente evaporado para salir a la superficie de la estructura del hidrogel.

La evaporación del solvente (agua) puede claramente explicarse por las temperaturas alcanzadas durante la fase final de la polimerización (mayores a 100 °C), medidas en las síntesis vía IQ, (ver Figura 5.1). Las temperaturas alcanzadas

por las síntesis, mayores a 100 °C, que se interpretan como una condición de sobrecalentamiento, pudiera estar influenciado por la concentración de la solución en el volumen del molde utilizado.

Esta condición de sobrecalentamiento que se presenta de manera violenta también fue observada por Kwok, Prime, *et al.*, 2003; Kwok, Qiao, *et al.*, 2003, en la auto aceleración de los estados de intermedio a alta conversión de monómeros, lo que se conoce como efecto de gel, efecto Trommsdorff o efecto Trommsdorff-Norrish, en el proceso de formación del hidrogel de PAAm.

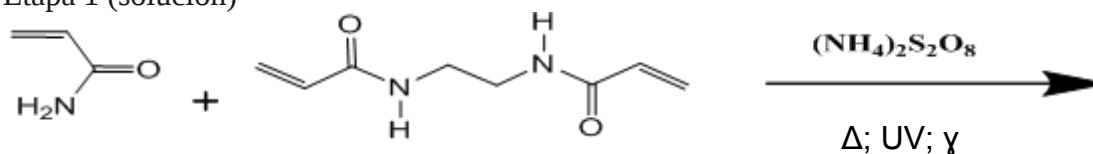
La microsinéresis ha sido explicada para estructuras de redes poliméricas no cristalinas por Dusek and Prins, 1969; Okay and Naghash, 1994; Naghash and Okay, 1996; Okay, 2000, durante la polimerización de monómeros viníles – divínils, que forman una estructura tipo expandida, dado que se copolimerizan los monómeros, que poseen diferentes reactividades dadas por $r_1 = 0,95$ y $r_2 = 0,85$ respectivamente (reportadas por Zhang and Easteal, 2003 para la copolimerización de (1) AAm y (2) NNMBAAm, por iniciación de radicales libres), indicando que en estas reacciones, los primeros copolímeros formados contienen un exceso de unidades de NNMBAAm relativa a la proporción de AAm, entrecruzando la red. Esta red entrecruzada se forma en una mezcla de monómeros (transición sol-gel), esta mezcla solvata la red (se hincha por tener estructura hidrofílica aportada por las amidas como grupo funcional) y subsecuentemente se copolimerizan, por lo que las moléculas del diluyente quedan dentro del gel en forma de gotas o burbujas (dos fases gel-diluyente), las cuales en su mayoría son evaporadas al final de las reacciones de polimerización.

Una manera experimental e ilustrativa de describir los mecanismo de polimerización de PAAm para hidrogeles por irradiación y la presentan Zhang y Easteal, 2003, estudiando la viscosidad y el estado físico de las soluciones copoliméricas de AAm y AMPS (2 acrilamido-2-metilpropano ácido sulfónico) diluidas (100 mL de la solución acuosa, con 0,5 mol/L en AAm y 0,05 mol/L de AMPS) en un rango de dosis entre 0,7 – 50 kGy, encontrando que la viscosidad de las soluciones irradiadas incrementa rápidamente con el incremento de la dosis, en los estados iniciales de la formación del gel.

El aumento de la viscosidad a dosis menores de 2,2 kGy lo asocian a la gran probabilidad de que ocurra la propagación de la cadena principal de los dos monómeros. Para dosis entre 2,2 y 3,2 kGy, el aumento de la viscosidad lo relacionan con el enmarañamiento de la cadena principal y algunos entrecruzamientos intramoleculares (tipo glóbulos). Para dosis alrededor de 3,2 kGy la viscosidad incrementa muy rápidamente posiblemente a incrementos en la proporción de enlaces covalentes entre cadenas (entrecruzamiento intramolecular). A dosis alrededor de 6,6 kGy geles firmes fueron formados, algún encogimiento de las muestras ocurrió en la expulsión parcial del agua y burbujas fueron formadas en aproximadamente 11 kGy. Observándose estructuras con morfologías superficiales altamente homogéneas, lo que se podría explicar considerando que la irradiación de rayos- γ pueden formar radicales libres desde el agua, monómeros y entrecruzante, reaccionando de manera simultánea y aleatoria causando la polimerización y la formación de las estructuras (Saraydin, et. al., 2002).

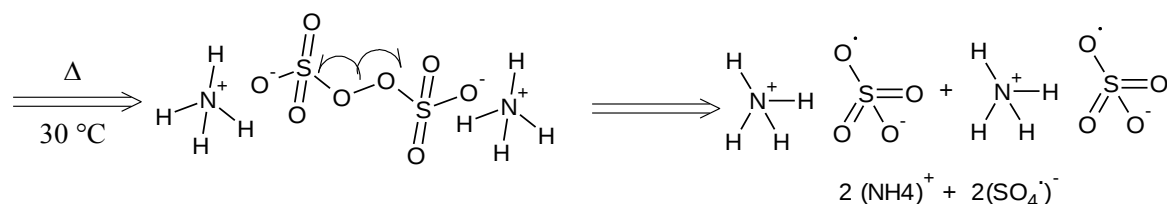
En resumen, en la Figura 5.21, se presenta un esquema de los posibles procesos que ocurren en los diferentes métodos de iniciación de radicales libres.

Etapa 1 (solución)

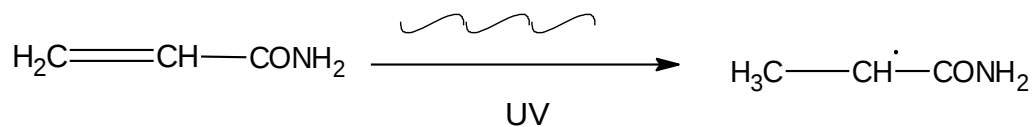


Etapa 2 (iniciación de radicales)

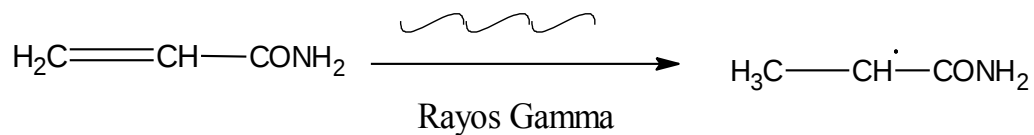
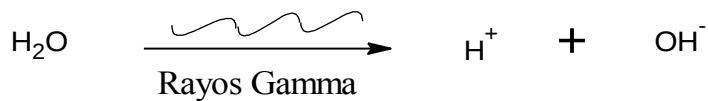
a)



b)

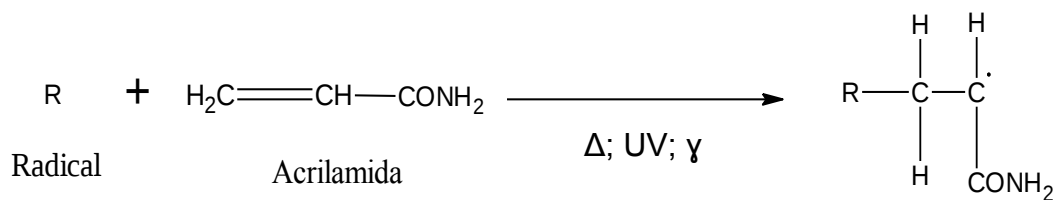


c)



Etapa 3 (Propagación: crecimiento de cadenas principales, entrecruzamiento, hinchamiento y separación de fases - microsinéresis).

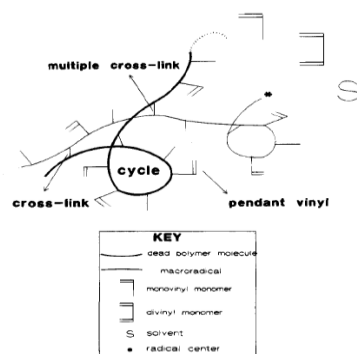
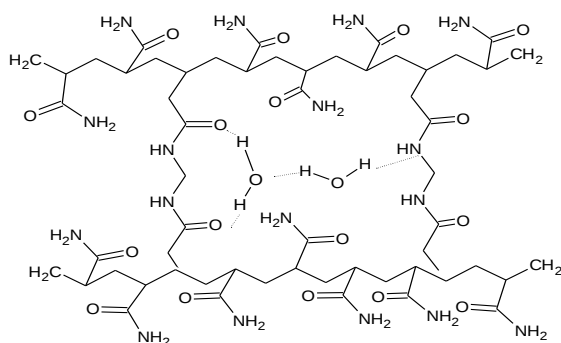
a)



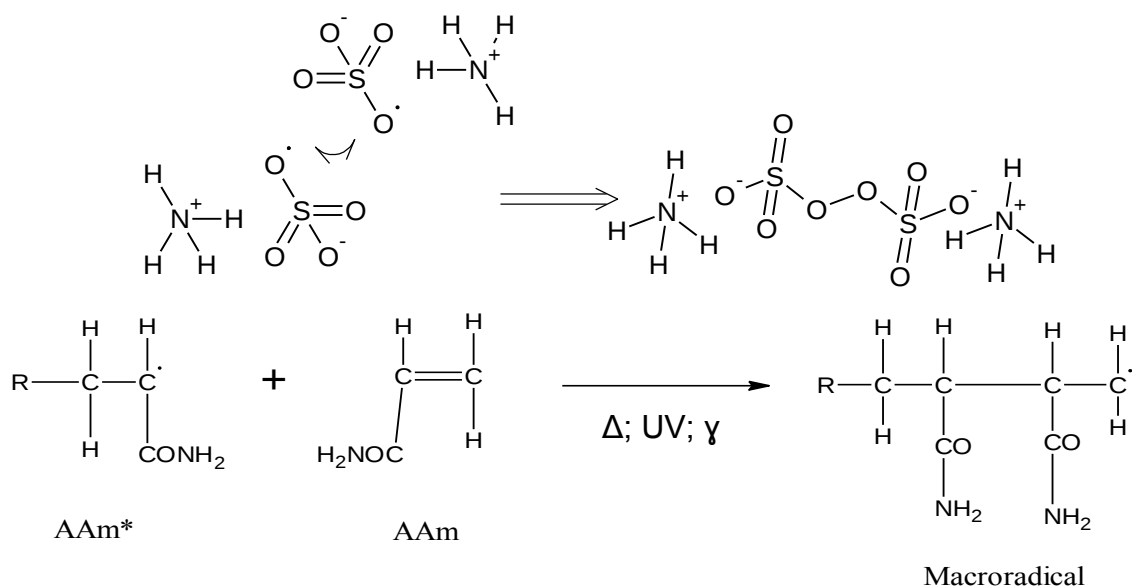
b) Recombinación de radicales mayoritaria de, mecanismo a) y b) de la Figura 2.9.1.1.:

Mecanismo b) en IQ y irradiación γ

Mecanismo a) en FI



Etapa 4 (Final de las reacciones de polimerización)



Etapa 5 (Estructura de redes finales)

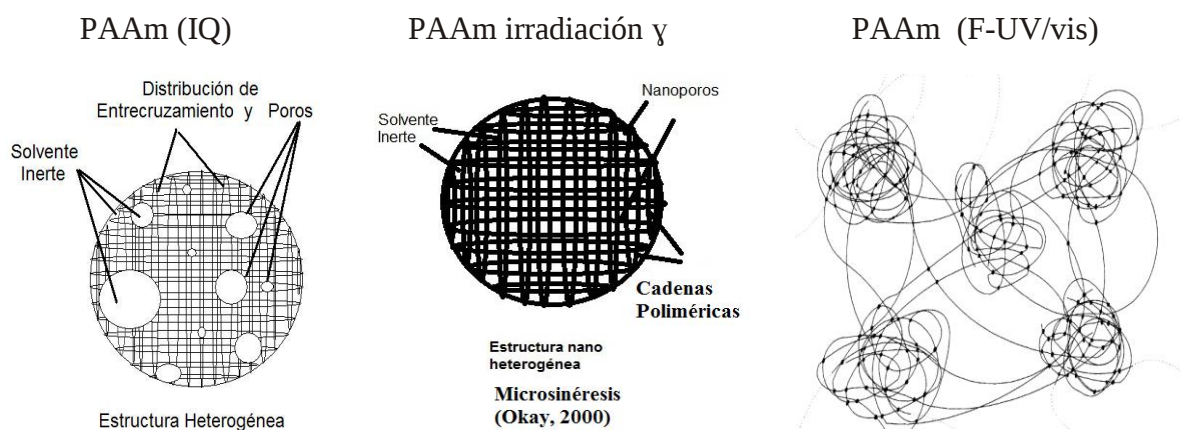


Figura 5.21. Esquema hipotético de la formación de los hidrogeles Etapa 1: Moléculas utilizadas en las síntesis. Etapa 2: iniciación de radicales (a) vía iniciación química, (b) vía fotopolimerización, (c) vía irradiación γ . Etapa 3: Propagación de la polimerización que induce el (a) crecimiento y (b) entrecruzamiento, solvatación de las cadenas primarias y la separación de fases (formación de los poros). Etapa 4: Finalización de la polimerización. Etapa 5: Estructuras nano y micro estructuradas de las redes de PAAm por los diferentes vía de iniciación de radicales libres.

Los diferentes tiempos de polimerización, para los 3 vías de iniciación pudieran estar asociados a la energía aportada por las fuentes de iniciación, lo que podría determinar la cantidad de radicales libres al inicio de la polimerización,

y la cantidad de estos radicales libres inducir la velocidad de polimerización y la temperatura de la síntesis.

La presencia de PSA en IQ, actúa como iniciador de las reacciones de polimerización, con concentración del 2% m/m requiere de $4,18 \times 10^{-21}$ J, para iniciar la formación de radicales libres consecutivamente la propagación y formación de cadenas poliméricas, para luego llegar a máximos de energías entre $6,8 \times 10^{-21}$ J a $7,44 \times 10^{-21}$ J. Esta pequeña energía concuerda con la pequeña cantidad de moléculas de sales iónicas de PSA, que debe radicalizar, a una temperatura de 30 °C, quienes a su vez son responsables de la reacción en cadena para que ocurra la radicalización aditiva de todas las moléculas presentes que forman las grandes cadenas, formándose así las nano y microestructuras obtenidas.

Para los hidrogeles de PAAm vía FI–UV/vis la polimerización ocurre en 1 día, siendo la radiación UV/vis la única fuente de generación de radicales libres de AAm y/o NNMBAAm (sin PSA), requiriendo de aproximadamente 5,51 J – 13,42 J. Estas energías, concuerda al considerar que la lámpara UV/vis utilizada presenta diferentes intensidad de potencia en función de la distancia que se este de la lámpara. Nuestras soluciones estuvieron a una separación de (10,3 – 12) cm, lo que indican que nuestras soluciones con las concentraciones utilizadas, requieren de una dosis de energías entre 5,51 J – 13,42 J por 24 h para generar los radicales libres de moléculas de AAm y/o NNMBAAm, para que inicien la reacción en cadena, y así ocurra la polimerización que generan las nano y microestructuras obtenidas.

Para las síntesis vía irradiación y se estima una energía umbral de síntesis de 0,094 J, donde se radicalizan tanto los monómeros de AAm como los de NNMBAAm y el agua (radiolisis: e_{ac}^- , $\bullet OH$, $\bullet H$, H^+ , H_2O_2 , H_2) lo que podría inducir a una gran cantidad de radicales al inicio de la polimerización, induciendo a una rápida recombinación para formar las nano y microestructuras de la PAAm. Recordando en nuestro caso se tiene una solución concentrada de monómeros y que la radiación gamma es una radiación altamente ionizante (posee mayor poder ionizante que la UV/vis).

Según lo expuesto anteriormente, en referencia de las energías de síntesis estimadas para cada uno de los mecanismos de iniciación de radicales libres, se observa correlación entre las fuentes utilizadas y sus respectivas condiciones experimentales de síntesis, además, si se comparan entre ellas, se refuerza que se pueden considerar estas energías adecuadas para cada síntesis. Esta información se puede considerar un gran aporte, al estudio de las síntesis de las respectivas matrices.

CAPITULO VI

HIDROGELES COMPUESTOS CON 1 ADITIVO

CAPITULO VI: HIDROGELES COMPUESTOS CON 1 ADITIVO

Aprovechando la sinergia entre materiales cuando estos se combinan pudiéndose aportar nuevas propiedades, se encuentran en la literatura una variedad estudios de materiales, como por ejemplo de híbridos de PAAm con hidroxiapatita (PAAm/HAP) o HAP/PAAm como materiales reparadores de hueso (Bajpai & Bundela, 2009; Yokoi *et al.* 2010), en absorción de iones pesados (Jang *et al.*, 2008; Ulusoy and Akkaya, 2009), ingeniería de tejidos (Jie and Yubao, 2004) and obteniéndose resultados promisorios como biomateriales.

También se encuentran estudios de hidrogeles híbridos con nanopartículas de plata (nAg) para aplicaciones antibacteriales (Malmsten, 2011), o como andamios para la síntesis de nanopartículas (Murali *et al.* 2010), etc. Existen estudios de matrices poliméricas compuestas de Quitosano (CS) con injerto de PAAm o viceversa, con potenciales aplicaciones en liberación prolongada de fármacos, limpiezas de aguas y/o recuperación de metales pesados, etc. (Li *et al.*, 2004; Laue and Hunkeler, 2006; Mahdavinia *et al.*, 2006, 2008; Mochalova *et al.*, 2006; Akkaya and Ulusoy, 2008).

En nuestro caso, estamos interesados en hacer un estudio sistemático de matrices híbridas o compuestas de PAAm, utilizando de partida la misma concentración de monómeros de AAm y NNMBAAm, sintetizadas en presencia de diferentes aditivos (modificadores) como nanohidroxiapatita (nHAP), nitrato de plata (AgNO_3) o CS, por diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres como iniciación química, fotoiniciación y irradiación y para continuar y profundizar en el estudio y diseño de nuevos materiales con posibles aplicaciones médicas.

Las aplicaciones de estas nuevas matrices estarían dirigidas por los aditivos utilizados, dado que intentamos sumarle a la matriz de PAAm propiedades biocompatibles adicionando diferentes concentraciones de quitosano o nanopartículas de hidroxiapatita, además, la nHAP pudiera añadirle propiedades osteoinductivas y estabilidad a la estructura; y diferentes concentraciones de AgNO_3 con la intención se formen *in situ* nanopartículas de plata simultáneamente a la formación de la matriz sintetizada con el interés de aportarle propiedades

bactericidas, estrategia denominada *one pot*. Estos estudios y las estrategias utilizadas, según los autores no están reportados en la literatura.

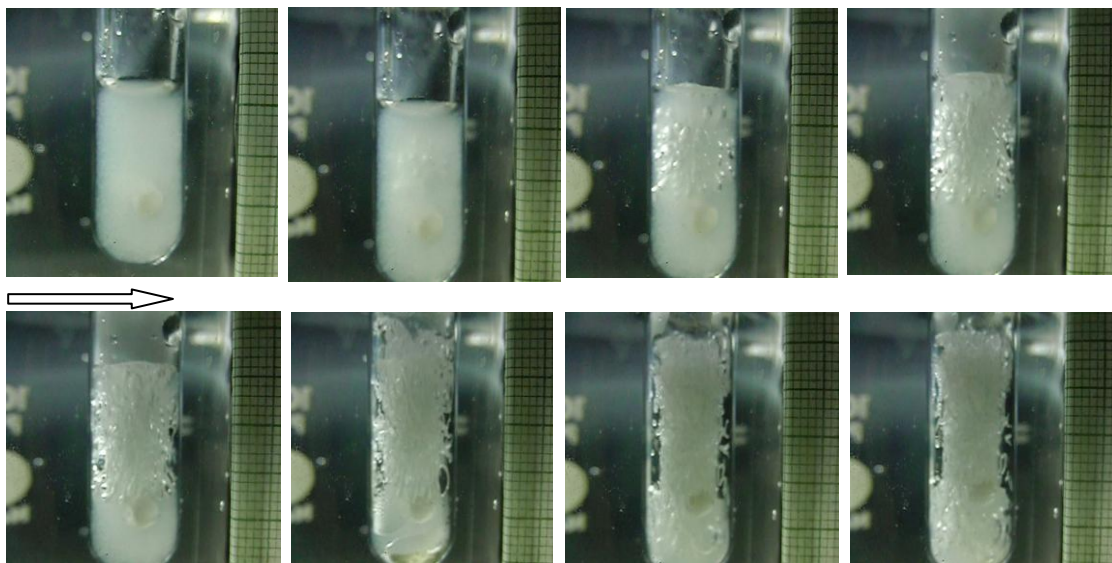
HIDROGELES HÍBRIDOS DE PAAm/nHAP POR INICIACIÓN QUÍMICA

6.1 HIDROGELES HÍBRIDOS DE PAAm/nHAP POR INICIACIÓN QUÍMICA

En el estudio de materiales compuestos con potenciales aplicaciones biomédicas en el área de huesos, se encuentra el Polimetilmetacrilato (PMMA) modificado con acetato de vinilo y cargados con 30% de HAP coralina (56 a 80) μm para ser utilizados como cementos óseos (Brizuela, N., *et. al.*, 2008). Los compuestos de HAP/PAAm [3g/28,13mM] en 15mL de agua destilada, sintetizados por el mecanismo de radicales libres vía iniciación química para ser utilizados como sustitutos de huesos (A. K. Bajpai and Bundela, 2009). El polietilenglicol de alta densidad (HDPE) y polimetilmetacrilato (PMMA) con HAP preparados vía sonoquímica y radiación ultrasónica (Parra *et al.*, 2009; Albano *et al.*, 2010). El poliácido láctico (PLLA) y PLGA con HAP (González *et al.*, 2012, 2013).

En este sentido y con la finalidad de agregar propiedades biocompatibles y osteoinductivas a la matriz de PAAm, se sintetizó vía iniciación química en presencia de diferentes porcentajes nanopartículas de HAP (2, 5, 10, 15 y 20 %(m/m)), como se observa en la Figura 6.1.1. Dado que entre las propiedades mecánicas de la HAP destacan la rigidez y la dureza, las diferentes concentraciones de nHAP utilizadas pudieran añadirle a la matriz mayor estabilidad estructural (similar al comportamiento en el hueso reportado por (Suchanek and Yosh, 1998).

La temperatura que alcanzan las síntesis de las matrices híbridas, están en el mismo rango de valores, (238 – 292) °C, que presentan las síntesis de las matrices de PAAm pura, (237 - 263) °C, como se observa en la Figura 6.1.2. En esta Figura, se muestra el registro la temperatura del proceso de gelificación y se indica el tiempo desde que esta comienza hasta alcanzar la máxima temperatura. Este experimento se replicó cuatro veces para las concentraciones de PAAm/2%nHAP y PAAm/20%nHAP en las mismas condiciones, con el fin de estimar la reproducibilidad del mismo.



PAAm/2%nHAp por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos y la evaporación del solvente.

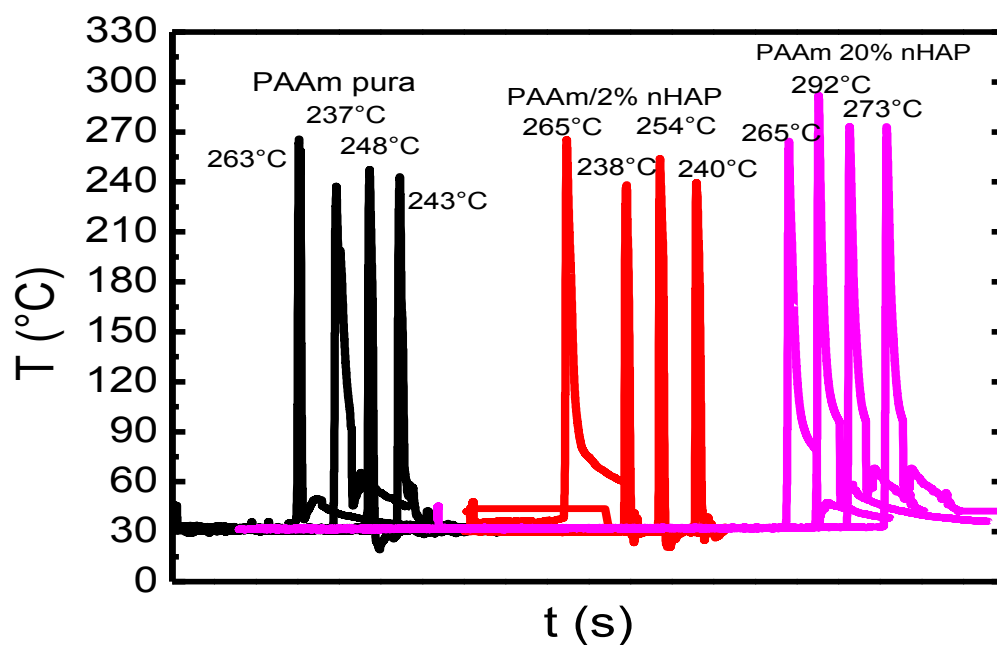


Figura 6.1.2. Curvas de Temperatura en función del tiempo durante la síntesis de los hidrogeles de PAAm pura, PAAm/2%nHAP y PAAm/20%nHAP, trasladadas para comparación visual.

A continuación se presenta la caracterización de las matrices sintetizadas:

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

A.- ANÁLISIS POR FT-IR

Los espectros de las vibraciones moleculares de los xerogeles de PAAm y de PAAm modificada con diferentes concentraciones de nanopartículas de HAP, muestran las vibraciones características de la PAAm y además solapamiento con las vibraciones de los grupos fosfatos de la HAP en el rango de 1180 a 1000 cm^{-1} , ver Figura C.1 (Anexo C), también identificados por Şahiner *et al.*, 2005; Francis *et al.*, 2006; Çaykara *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007; A.K. Bajpai and Bundela, 2009. Debido al solapamiento de las bandas características no es posible concluir sobre alguna interacción entre la matriz de PAAm y la nHAP.

B.- ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG)

Se observa en los respectivos termogramas de los hidrogeles de PAAm/nHAP que las matrices híbridas presentan las mismas 3 etapas de degradación que la matriz de PAAm, ver Figura D.1 (Anexo D), es decir la presencia de las nanopartículas de HAP durante la síntesis no afecta la formación de la estructura de la matriz de PAAm.

Los valores de pérdida de masa, temperatura del máximo de velocidad de descomposición determinado de la primera derivada de los respectivos termogramas, residuos a $700\text{ }^{\circ}\text{C}$ y diferencias de residuos en valor absoluto con respecto al residuo de la PAAm, se presentan en la Tabla 6.1.1. Las muestras que no están hidratadas en el momento de hacer el respectivo termograma, no presentaron el máximo de velocidad correspondiente a la deshidratación.

Analizando los residuos de todas las matrices a $700\text{ }^{\circ}\text{C}$, se determina que el hidrogel de PAAm presenta un residuo de 20% de su masa inicial que puede ser

su estructura carbonizada, y los hidrogeles híbridos con concentraciones nominales utilizadas durante las síntesis de 2, 5 10, 15 y 20 % de nHAP muestran residuos mayores a los de PAAm pura de 27, 27, 30, 35, 37 % de su masa inicial, respectivamente. Al comparar los porcentajes de residuos de los hidrogeles híbridos con el de PAAm, se obtienen diferencias de 7, 7, 10, 15, 17 %W, ver Tabla 6.1.1, diferencias que se puede asociar con la carga de partículas nominales de nHAP, resultados esperado ya que la HAP presenta descomposición a temperaturas mayores de 1200 °C (punto de fusión 1670 °C). Las diferencias entre las concentraciones nominales de nHAP durante las síntesis (2, 5, 10, 15 y 20) %m/m y la correspondiente a los residuos obtenidos de los ATG (7, 7, 10, 15, 17) %W, puede indicar inhomogeneidades en la distribución de la nHAP en las matrices híbridas.

Tabla 6.1.1. Porcentaje de pérdida de masa (%W) en función de la temperatura, en el intervalo de temperatura de (30-700) °C. Temperatura de los máximos de velocidad de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C. Diferencia de los residuos de las matrices modificadas con respecto a la de PAAm pura, T=700 °C.

Matrices	% de pérdidas (%W)			Temperaturas de los Máximos de Descomposición (°C)	Residuos a 700 °C (%)	ΔR 700 °C
	1 ^{ra} (agua)	2 ^{da} (imidi- zación)	3 ^{ra} (Descompo- sición de las cadenas poliméricas)			
PAAm (IQ)	8	22	33	71,294, 397	20	0
PAAm/2%nHAP	8	21	38	81,293,391	27	7
PAAm/5%nHAP	6	21	41	290,404	27	7
PAAm/10%nHAP	8	22	28	77,295,398	30	10
PAAm/15%nHAP	9	19	30	76,295,395	35	15
PAAm/20%nHAP	8	19	28	74,292,397	37	17

C.- ANÁLISIS MORFOLÓGICO POR MEB Y MET

La Figura 6.1.3 muestra imágenes comparativas de las estructuras macroporosas del xerogel de PAAm, ver Figura 6.1.3 (a), con las estructuras de los xerogeles híbridos de PAAm/nHAP, donde se puede observar que se mantiene la inhomogeneidad en las matrices híbridas y la presencia de las nanopartículas de HAP en la matriz de PAAm induce a hidrogeles híbridos con poros de menor tamaño, (ver Tabla 6.1.2), como se muestra para los hidrogeles de PAAm/5%nHAP, PAAm/10%nHAP y PAAm/20%nHAP en las Figuras 6.1.3 (b-d).

Esto podría deberse a que las nanopartículas de HAP sólidas que están bajo agitación magnética durante las síntesis vía iniciación química, (ver Figura 6.1.1), pueden estar cumpliendo el rol de “perlas de ebullición” en proceso de destilación, evitando la formación de grandes burbujas, aún presentando las mismas temperaturas de síntesis para la matriz de PAAm (ver Figura 6.1.2). En consecuencia las estructuras macroporosas de los hidrogeles híbridos se ven reducidas.

En la Figura 6.1.3 (e) se observa la nanoestructura del hidrogel híbrido de PAAm/20%nHAP, con nanoporos entre (200 – 1000) nm, indicativo de que las estructuras híbridas con diferentes concentraciones de nHAP son nanoporosas.

La presencia de las nHAP durante la síntesis de las matrices híbridas, no altera el posible mecanismo preferencial de copolimerización de monómeros vinílicos y divinílicos por radicales libres en solución de AAm y NNMBAAm, como se propone para la síntesis de la PAAm, (ver Capítulo V).

Con respecto al tamaño de los macroporos de las matrices híbridas PAAm/nHAP, se observa tendencia a la disminución con el aumento de la concentración de las nanopartículas de HAP utilizadas. Sin embargo, los valores nominales presentados son recomendados para biomateriales usados como andamios en regeneración ósea (Karageorgiou and Kaplan, 2005; Roeder *et al.*, 2008), lo que le aporta a este material propiedades atractivas para ser aplicado biomédicamente.

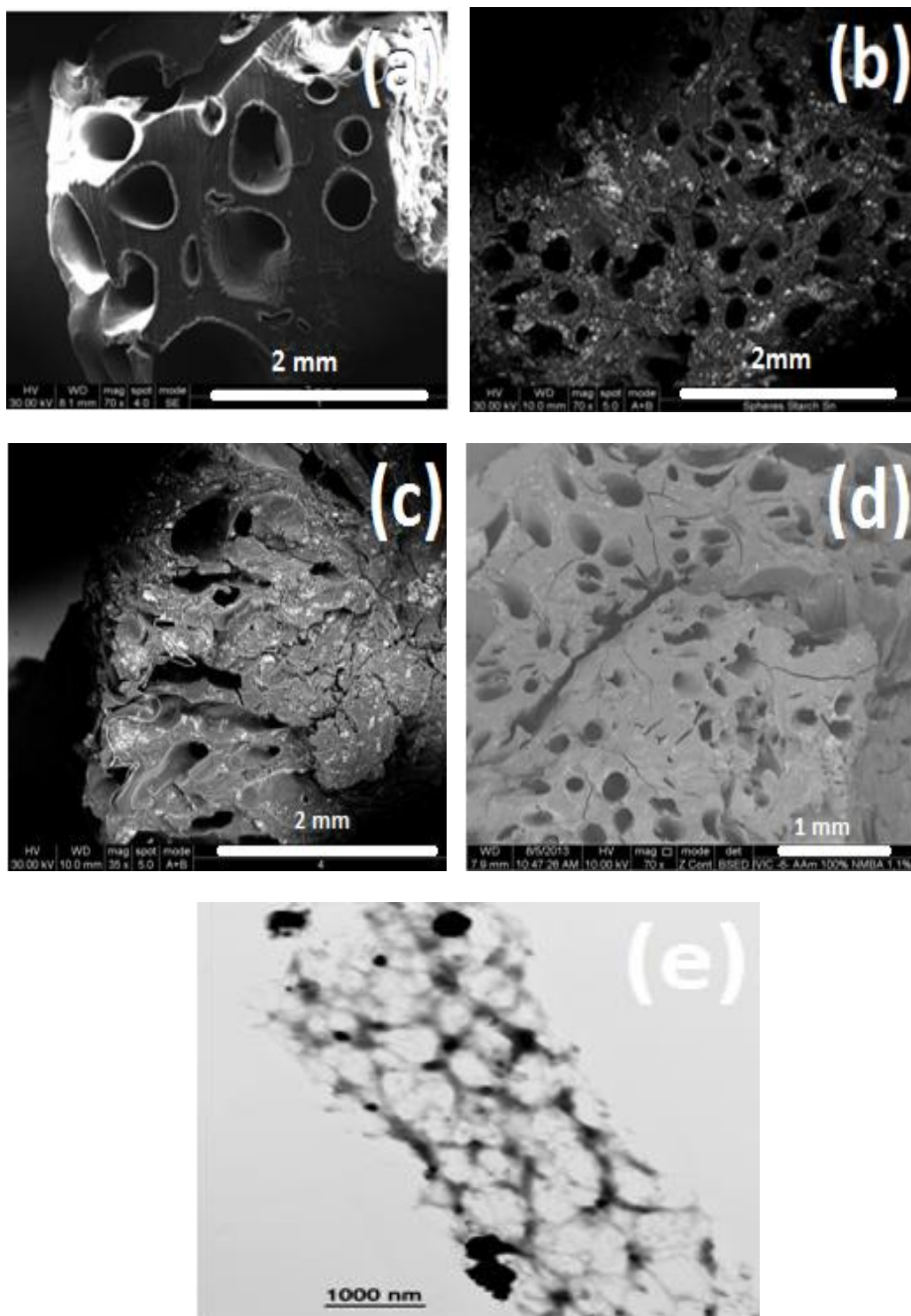


Figura 6.1.3. Imágenes de MEB mostrando las morfologías de xerogeles de: (a) PAAm; (b) PAAm/5%nHAP; (c) PAAm/10%nHAP; (d) PAAm/20%nHAP; (e) Imagen de MET, del xerogel de PAAm/20%nHAP, las manchas negras corresponde a gránulos de nHAP.

Tabla 6.1. 2. Tamaños de poros de los Hidrogeles de PAAm y PAAm modificados con diferentes concentraciones de nHAP.

Xerogel	Rango (μm)
PAAm	100-1200
PAAm/2%nHAP	20-800
PAAm/5%nHAP	30-400
PAAm/10%nHAP	20-500
PAAm/15%nHAP	20-700
PAAm/20%nHAP	10-300

D.- ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS - X

Se identificó la fase de HAP a través de la difracción de Rayos-X en muestras Policristalinas (DRXP) en la muestra de PAAm/2%nHAP (menor contenido de nHAP), obteniendo un patrón de difracción (ver Figura 6.1.4), donde se observa una fuerte contribución de la parte amorfa del xerogel y algunos máximos de difracción correspondiente a la HAP, como fase Hexagonal con grupo espacial $P6_3/m$ y parámetros de celda $a = b = 9,4166 \text{ \AA}$, $c = 6,8745 \text{ \AA}$, (ver Tabla 6.1.3), (esta fase fue identificada utilizando la base de datos Inorganic Crystal Structure Database ficha No. 01-084-1998).

Tabla 6.1. 3. Máximos de Difracción identificados como HAP.

Pos. [2Th.(°)]	I/I ₀	d [Å]	Int. Rel. [%]
25,9436	103,60	3,43443	56,89
31,7819	182,13	2,81560	100,00
32,9509	92,71	2,71834	50,90
46,7456	31,08	1,94171	17,06

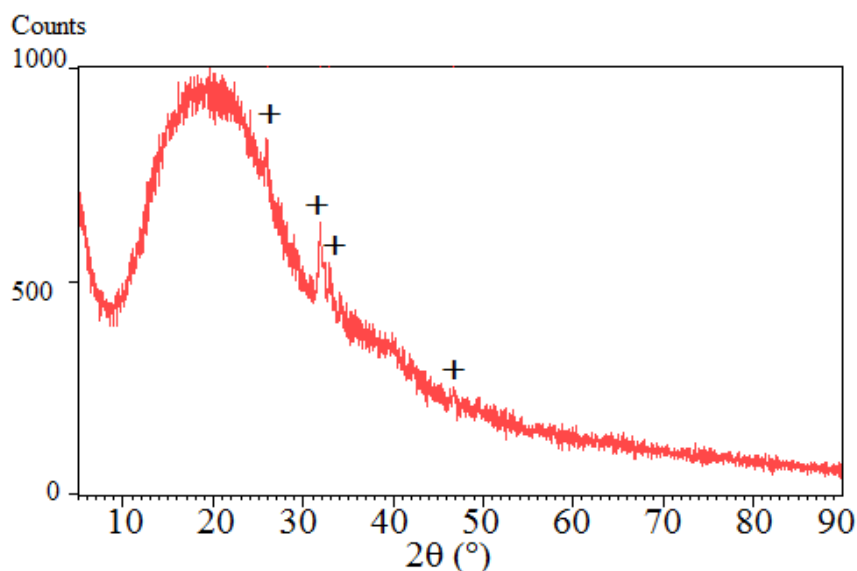


Figura 6.1.4. Difractograma de DRXP del xerogel de PAAm/2%nHAP. Picos de HAP (+).

CAPACIDAD DE ABSORCIÓN EN AGUA Y SBF

Las isotermas de hinchamiento en agua destilada y en Fluido de Cuerpo Simulado (SBF) a 37 °C, se muestran en la Figura 6.1.5 (a y c), obtenidas utilizando la ecuación 4.4.1. El tiempo que tarda en llegar al equilibrio, el %S_{eq} y el error relativo porcentual del hinchamiento en el equilibrio, se presentan en la Tabla 6.1.5.

En las curvas se observa que la presencia de las nanopartículas de HAP (ver Figura 6.1.5 (b y d)) en la matrices híbridas de PAAm, tienden a disminuir el %S_{eq} en función del aumento de la concentración nominal de la nHAP en ambos medios de hinchamiento, sin embargo es mucho más acentuada la disminución, durante el hinchamiento en agua (desde 742 %S_{eq} hasta 496 %S_{eq} para la mayor concentración de HAP, que corresponde a un 33 %) comparado al hinchamiento en SBF (desde 638 %S_{eq} hasta 530 %S_{eq} para la concentración de 2%nHAP, que corresponde a un 12,5 %).

La tendencia de la disminución del %S_{eq} en función de la concentración de nHAP, en ambos medios de hinchamientos, se puede deber a la disminución de tamaño de poros de los hidrogeles híbridos con respecto a los de la PAAm, (ver

Tabla 6.1.1). Aunque se observa que el %S_{eq} en el agua tiende a ser menor al obtenido para el SBF.

El retardo en alcanzar el equilibrio del hinchamiento, menor %S_{eq} y diferencias de cinética de hinchamiento en SBF con respecto al hinchamiento en agua para la PAAm pura, ver insertos Figuras 6.1.5 (a y c), puede ser atribuido al apantallamiento de los grupos funcionales de la estructura por los iones de las sales presentes en el SBF, lo que impediría la espontánea formación de puentes de hidrógeno con el agua.

Tabla 6.1.5. Tiempo e hinchamiento en el equilibrio de los hidrogeles de PAAm y PAAm cargados con nHAP. Correspondientes errores relativos porcentuales de los %S_{eq}.

Hidrogel	t_{eq} Agua Destilada	%S_{eq} Agua Destilada	Er %	t_{eq} SBF	%S_{eq} SBF	Er%
PAAm	600	742	0,17	1500	638	0,70
PAAm/2%nHAP	400	459	0,07	400	530	1,39
PAAm/5%nHAP	300	628	0,43	500	559	1,08
PAAm/10%nHAP	150	561	0,46	200	623	1,57
PAAm/15%nHAP	150	527	0,46	200	555	1,09
PAAm/20%nHAP	120	496	0,68	300	558	0,42

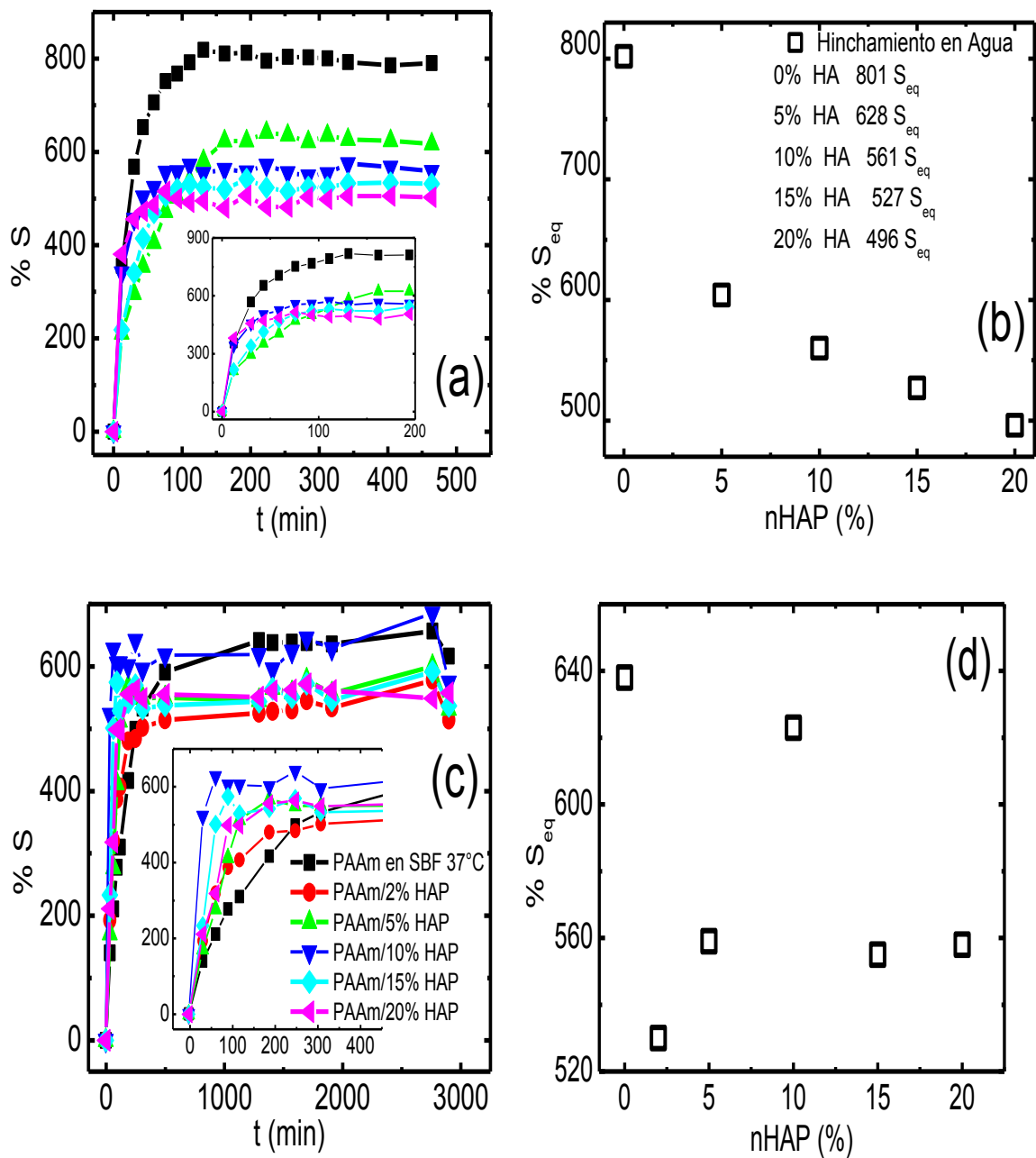


Figura 6.1.5. Curvas de absorción y %S_{eq} en función de la concentración de HAP de los hidrogeles: PAAm (■), PAAm/2%nHAP (●), PAAm/5%nHAP (▲), PAAm/10%nHAP (▼), PAAm/15%nHAP (◆), PAAm/20%nHAP (◀). (a) y (b) en agua destilada; (c) y (d) en SBF. Todos a 37 °C. Magnificación en minutos iniciales del hinchamiento, inserto en las curvas (a) y (c).

CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

Debido a las diferencias en las cinéticas de hinchamientos de las matrices puras e híbridas en los dos medios de hinchamiento, ver insertos Figura 6.1.5 (a y c), es interesante determinar los parámetros cinéticos: coeficiente de difusión, n , y constante de difusión, k , utilizando la ecuación 2.11.3 ajustada a los resultados experimentales con la data del hinchamientos menor al 60 %, como se observa en la Figura D.1 (Anexo D); y las constantes de velocidad inicial, k_0 , y constante de velocidad, k_s , utilizando las ecuaciones 2.11.6 - 2.11.9 que ajusta a los datos experimentales como se observa en la Figura D.2 (Anexo D).

Los parámetros obtenidos se muestran en la Tabla E.3 (Anexo E), donde se observa que los valores del coeficiente de difusión, n , están $0,5 < n < 1$, e indican que el mecanismo de difusión del SBF en las matrices híbridas es anómalo como para las matrices de PAAm por los distintos mecanismos de iniciación de radicales libres. Los valores de la constante de difusión, k , para los hidrogeles híbridos tienden a ser mayores a las constantes de difusión k , de la PAAm, pero no se observa alguna tendencia con respecto a las distintas concentraciones de nHAP utilizadas.

Graficando los parámetros cinéticos determinados para los hinchamientos en agua y SBF en función de las concentraciones de nHAP utilizadas, ver Figura 6.1.6, se observa que la velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , y la constante de velocidad de hinchamiento, k_s , tienden aumentar a medida que aumenta la concentración de nHAP utilizada, lo que respectivamente concuerda con la disminución del tiempo en llegar al equilibrio a medida que aumenta la concentración de la nHAP.

Para determinar el coeficiente de difusión, K , en los medios de hinchamientos, se utiliza la segunda ley de Difusión de Fick, dada por la expresión 2.11.2, resuelta por el método de elementos finitos propuesto por nuestro grupo de investigación (Blanco et al., 2013, 2014) que tiene entre sus bondades utilizar toda la data experimental de hinchamiento, es decir, desde el inicio del hinchamiento hasta el hinchamiento en el equilibrio.

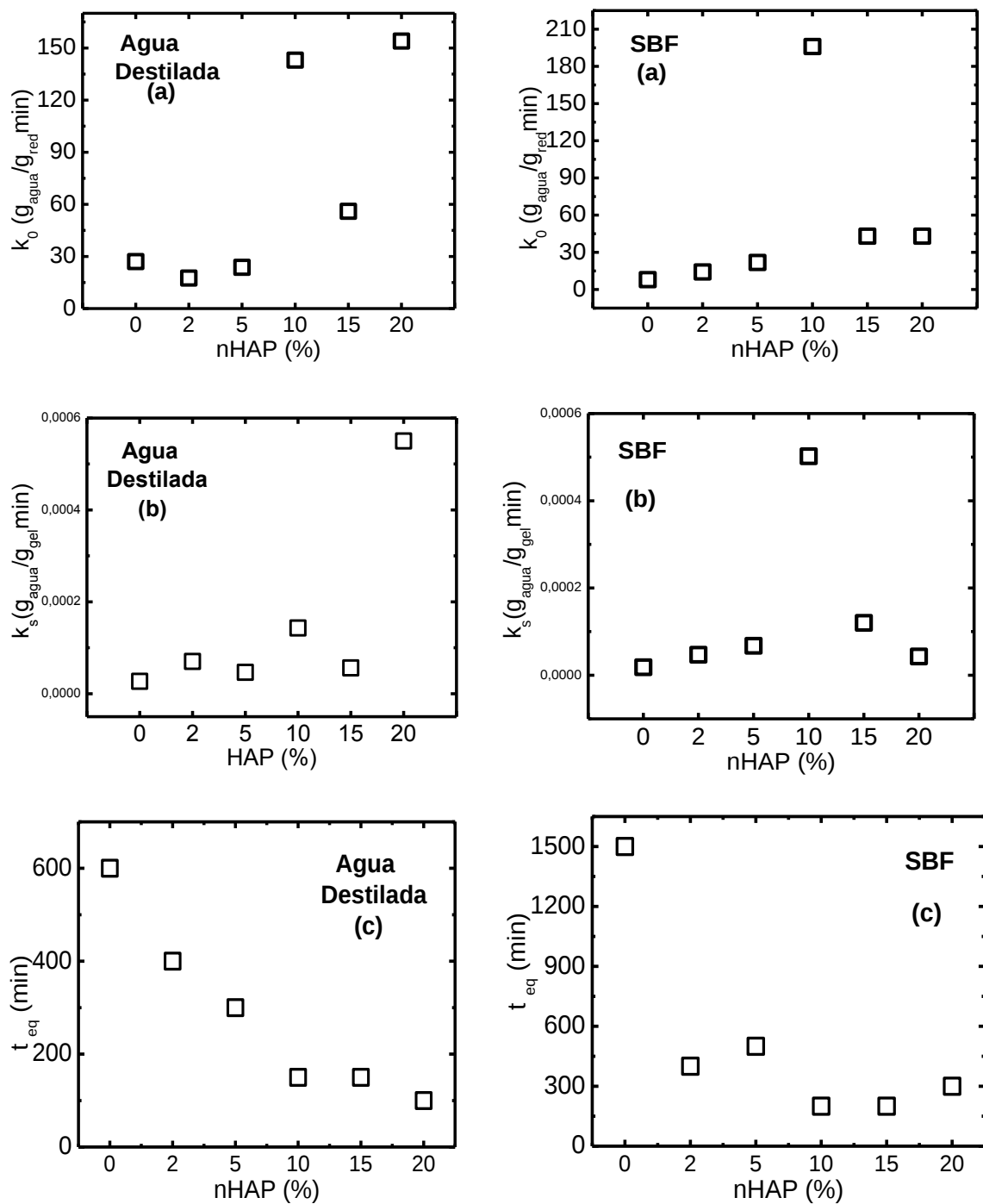


Figura 6.1.6. (a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , (b) constante de velocidad de hinchamiento, k_s , (c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, t_{eq} , para los hidrogeles hinchados en agua destilada (columna izquierda) y en SBF (columna derecha).

Esta ecuación se ajusta comparativamente a las curvas de absorción de pastillas cilíndricas de PAAm y PAAm híbrida, encontrando un buen ajuste del modelo a la data experimental para los casos donde los discos permanecen lo mas intactos posibles durante el procedimiento del hinchamiento, ver Figura F.1 (Anexo F). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla E.4 (Anexo E) y las constantes de difusión, k , aumentan con la disminución del coeficiente de difusión.

El coeficiente de difusión en función de la densidad de los discos híbridos se presenta en la Figura 6.1.7, observándose una tendencia ligeramente mayor respecto al coeficiente de difusión de los hidrogeles de PAAm pura, esto pudiera ser atribuido a la distribución de macroporosidad obtenida por la técnica IQ, que conlleva a una distribución en las densidades de los discos con diferentes concentraciones de nHAP.

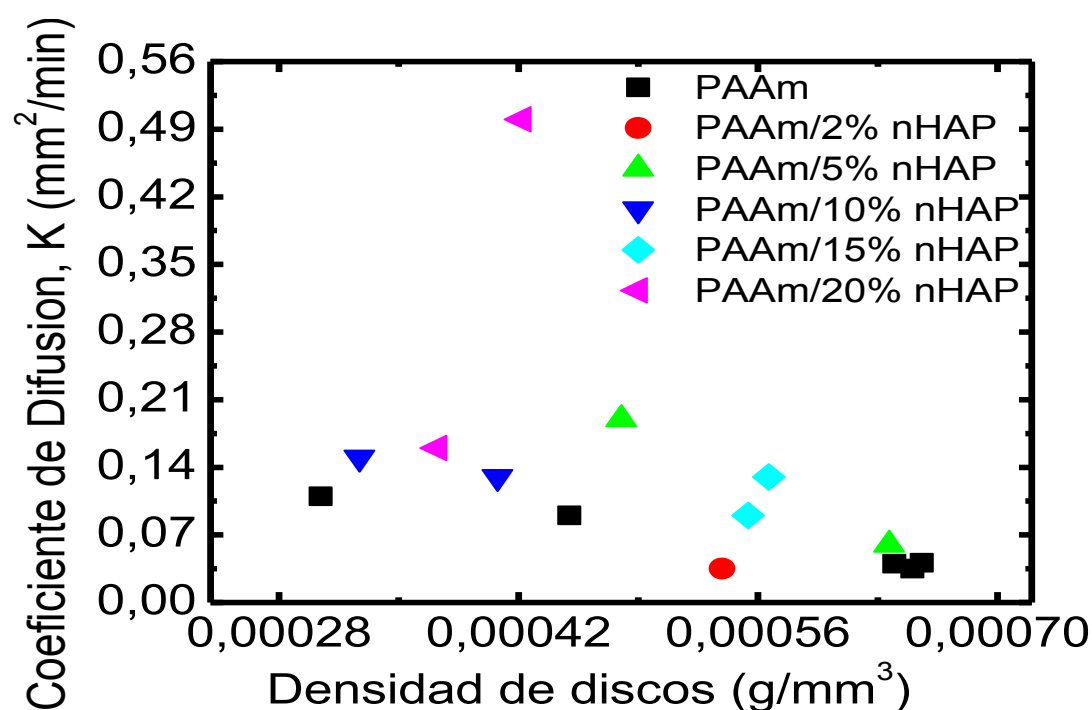


Figura 6.1.7. Coeficiente de difusión del agua, K , en función de la densidad de los discos para los hidrogeles de PAAm (■), PAAm/2% nHAP (●), PAAm/5% nHAP (▲), PAAm/10% nHAP (▼), PAAm/15% nHAP (◆), PAAm/20% nHAP (◄).

INMERSIÓN EN SBF

Para observar el efecto de la nHAP presente en los hidrogeles de PAAm en Fluido de cuerpo Simulado (SBF), se dejaron inmersos discos de PAAm/20%nHAP (mayor concentración utilizada) en el SBF a temperatura de 37 °C, por diferentes períodos de tiempo: 1 semana, 1 mes, 2 meses, 6 meses y 8 meses, cambiando el SBF semanalmente. Donde determinó que la masa de los discos aumenta, respecto a la que obtienen en su hinchamiento en el equilibrio, (ver Tabla 6.1.6), lo que puede ser indicativo de tener deposición de partículas sobre su superficie.

Mediante imágenes de los xerogeles por MEB, (ver Figura 6.1.8), se observa la formación de Fosfato Cálcico y deposición de cristales cúbicos de Cloruro de Sodio (NaCl), siendo una de las sales presentes en el SBF, (ver Tabla 6.1.2), por lo que sugiere el lavado de los discos después de sacarlos del SBF, para luego hacer las respectivas caracterizaciones, información que se será tomada en cuenta en futuros estudios.

Estos resultados muestran la bioactividad de estos hidrogeles híbridos, dado que en presencia del SBF presentan deposición de fosfato de calcio en su superficie. Otra característica que le aporta a este material propiedades atrayentes para ser aplicado biomédicamente.

Tabla 6.1.1. Masa de los discos de Hidrogeles de PAAm/20%nHAP en el hinchamiento en función del tiempo de inmersión en SBF.

tiempo	1 semana	1mes	2meses	6 meses	8 meses
Masa Disco	0,1317 g	0,1173 g	0,0887 g	0,2350 g	0,2698 g
Masa en el Equilibrio	0,8896 g	0,8362 g	0,7905 g	1,5074 g	1,4951 g
Masa en el Tiempo Final	0,8896 g	0,8450 g	0,8291 g	1,6294 g	1,6598 g

En resumen, la presencia de diferentes concentraciones de nanopartículas de HAP durante las síntesis de matrices de PAAm híbrida vía iniciación química, (ver Figura 6.1.1), cumplen el rol de “perlas de ebullición” en una destilación, evitando la formación de grandes burbujas, en consecuencia las estructuras macroporosas de los hidrogeles híbridos se ven reducidas, esto pudiera deberse a que parte de las nHAP está en gránulos, como se aprecia en los respectivos xerogeles de las imágenes de MEB y MET. Las burbujas se forman por las temperaturas de síntesis mayores a 100 °C, (ver Figura 6.1.2), alcanzado durante el proceso de síntesis (efecto Trommsdorff), denominado condición de “sobrecalentamiento” para la síntesis por el mecanismo de iniciación química (ver Sección 5.1).

Las concentraciones de nanopartículas de HAP utilizadas de pruebas en estos estudios no alteran las estructuras moleculares de las correspondientes matrices híbridas de PAAm, (ver ATG y FT-IR) por lo que entonces las nHAP quedan inhomogéneamente embebidas en las estructuras poliméricas, (ver imágenes de MEB y MET).

Tabla 6.1.2. Semicuantificaciones del EDX correspondientes a partículas de Fosfato Cálcico y sal de NaCl, precipitadas y encontradas en los xerogeles de PAAm/20%nHAP inmersa por 1 mes en SBF.

EDX (1 mes)	Elemento	Atómico (%)
Figura 6.1.8 (b)	C K	60,84
	N K	12,85
	O K	15,66
	Na K	4,78
	P L	0,90
	Cl K	3,57
	Ca K	1,38

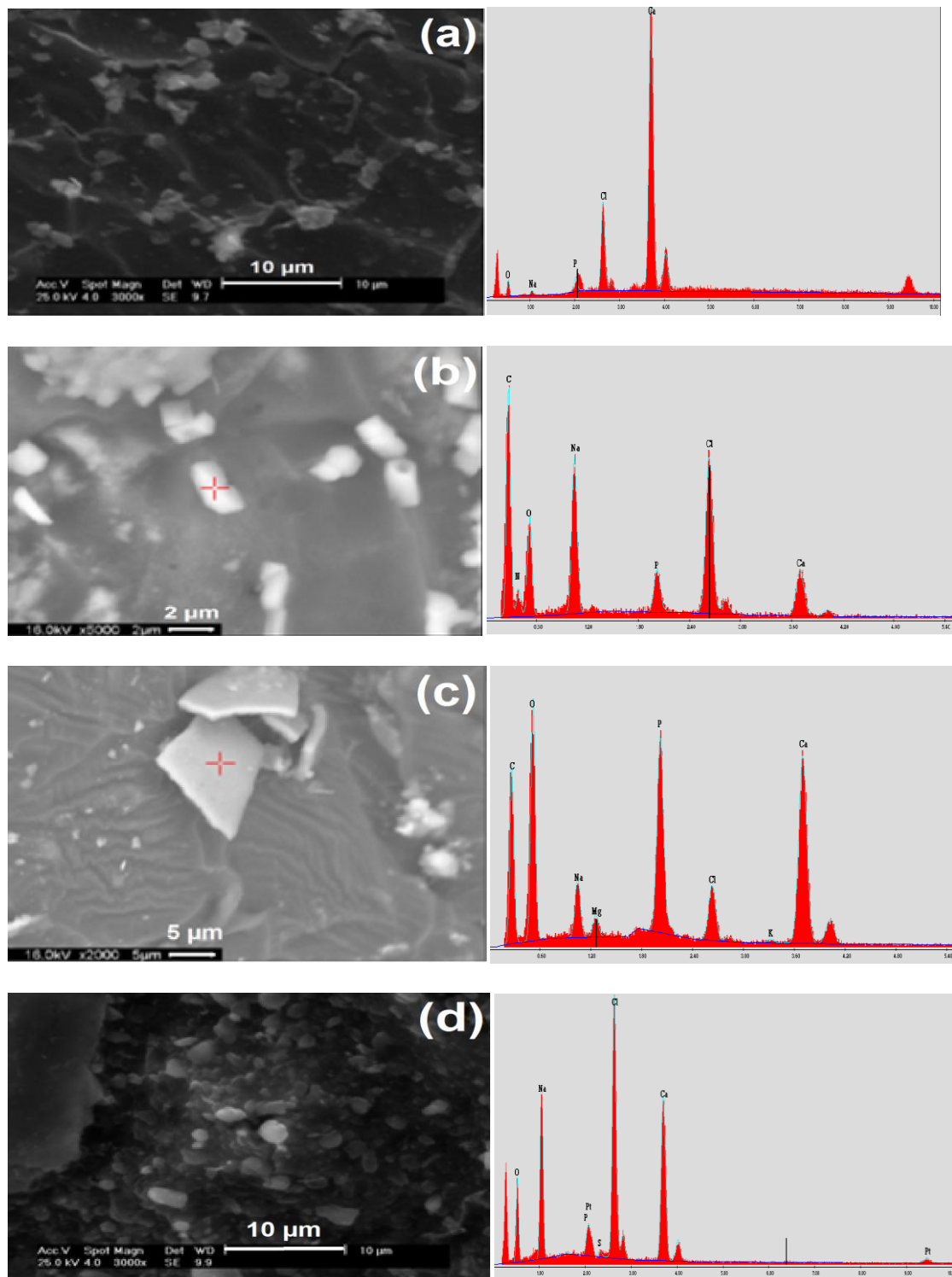


Figura 6.1.8. Imágenes de MEB de hidrogeles de PAAm/20%nHAP en diferentes tiempos inmersos en SBF: (a) 1 semana, (b) y (c) 1 mes, (d) 6 meses, con sus correspondientes imágenes de EDX.

Los hidrogeles híbridos con diferentes concentraciones de nHAP presentan estructuras inhomogéneas nano y macroporosas, como la observada para la matriz de PAAm sintetizada por el mismo mecanismo de radicales libres por IQ, indicativo de que el posible mecanismo preferencial de copolimerización de monómeros vinílicos y divinílicos por radicales libres en solución de AAm y NNMBAAm, no se ve alterado por la presencia de las nanopartículas de HAP durante las respectivas síntesis.

El aporte hidrofílico dado por grupos funcionales (amidas y carbonilos) de las matrices híbridas y las respectivas nano – macroporosidad de las estructuras les confieren características superabsorbentes de (628 – 459) %S_{eq} para el hinchamiento en agua y de (623 – 530) %S_{eq} en SBF, realizados a 37 °C para las distintas concentraciones de nHAP.

Se observa menor absorción de las matrices híbridas con respecto a la matriz pura y una tendencia de disminución del %S_{eq} en función de la concentración de nHAP, en ambos medios de hinchamientos. Estos comportamientos están asociados a la disminución de tamaño de los macroporos de los hidrogeles híbridos con respecto a los de la PAAm. Las diferencias nominales en la absorción de agua y SBF pueden ser atribuidas al apantallamiento de los grupos funcionales de la estructura por los iones de las sales presentes en el SBF, lo que impediría la formación de puentes de hidrógeno con el agua.

Los parámetros cinéticos determinados por los respectivos ajustes a la capacidad de absorción de las matrices híbridas reflejan que la velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , y la constante de velocidad de hinchamiento, k_s , tienden aumentar a medida que aumenta la concentración de las nHAP utilizadas, lo que concuerda con la disminución del tiempo en llegar al equilibrio a medida que aumenta la concentración de las nanopartículas de HAP. Además, indican que el mecanismo de difusión del SBF en las matrices híbridas es anómalo.

Es importante señalar que el determinar valores del coeficiente de difusión, K , que presentan correspondencia con los hidrogeles híbridos de PAAm/nHAP estudiados, nos permite evaluar satisfactoriamente la Ley de Fick resuelta por método de elementos finitos, propuesto por nuestro grupo de investigación, que

está mostrando bondades como utilizar toda la data del hinchamiento para realizar el ajuste y además, que puede presentar relación con propiedades físicas de los hidrogeles en estudio, como su densidad.

La inducción a la formación de Fosfato Cálcico del hidrogel híbrido de PAAm/20%nHAP inmerso en SBF por distintos períodos de tiempos, le confiere propiedades de bioactividad.

Entre las propiedades estudiadas cabe resaltar que las superabsorbentes, el tamaño de los macroporos, la estabilidad térmica a la temperatura corporal humana, la bioactividad, pueden atribuirle a estas matrices híbridas de PAAm/nHAP sean candidatas para aplicaciones biomédicas, dando un aporte importante al diseño y estudio de nuevos materiales con posibles aplicaciones biomédicas.

HIDROGELES DE PAAm/Ag⁺ POR DIFERENTES MÉTODOS DE SÍNTESIS

6.2 HIDROGELES DE PAAm/Ag⁺ POR DIFERENTES MÉTODOS DE SÍNTESIS

Con la intención de sumarle propiedades bactericidas a la matriz de PAAm se sintetizaron hidrogeles de PAAm con AgNO₃ como portador de Ag⁺, con concentraciones de 2, 5, 10 y 15 ppm y porcentajes 0,31%; 0,64%; 0,95% y 2% (m/m) por los mecanismos de iniciación química, fotoiniciación y irradiación y (solo 0,31% m/m), para así estudiar el efecto de AgNO₃ y los métodos de síntesis sobre las propiedades de la matriz de PAAm.

El interés de sintetizar estas matrices híbridas por los mecanismos irradiativos es aprovechar la fotoreactividad de la plata. Las diferentes concentraciones utilizadas es por conocer que la actividad antibacterial se da en rangos de ppm, mientras que para mayores concentraciones puede utilizarse en otras aplicaciones (Thomas et al., 2007; Gupta et al., 2008; Murali Mohan et al., 2010; Perez, 2010).

SINTESIS POR INICIACIÓN QUÍMICA

En las síntesis de PAAm en presencia de diferentes concentraciones de AgNO₃ también se observa la reacción exotérmica, la formación de los macroporos, y la evaporación del solvente, como se puede visualizar en la Figura 6.2.1 y 6.2.2.

El tiempo promedio de la reacción exotérmica de síntesis de las matrices híbridas con diferentes concentraciones de AgNO₃ se observa en 3 s en promedio, de después de añadir el PSA. Esta diferencia de tiempos en las síntesis de las matrices híbridas con diferentes concentraciones de AgNO₃ y la matriz pura en 4 min, puede estar asociada a la violenta reactividad de las sales de AgNO₃ y el PSA.

Para las concentraciones en %m/m utilizadas de AgNO₃ se presenta una coloración amarilla, como se muestra para la mayor concentración del %AgNO₃ en la Figura 6.2.2, la cual aumenta en intensidad a medida que aumenta la concentración del %AgNO₃, lo que podría ser indicativo de la formación de partículas *in situ* durante las síntesis de las matrices híbridas.

La reacción de polimerización exotérmica para estas matrices híbridas, la formación de los macroporos, independiente de las concentraciones de AgNO_3 , muestra que este aditivo no modifica el mecanismo de polimerización de la matriz de PAAm.



Figura 6.2.1. Imágenes fotográficas secuenciales de la formación del hidrogel de PAAm/15ppm AgNO_3 por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos y la evaporación del solvente.

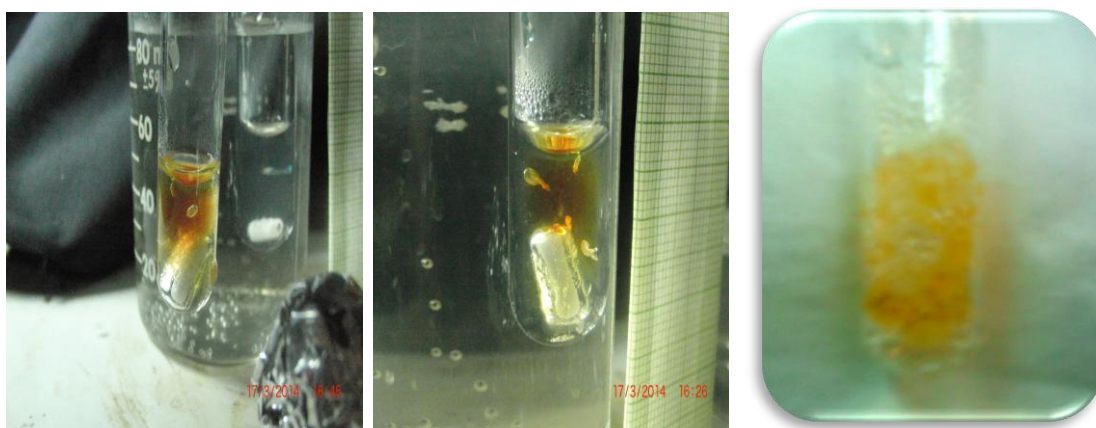


Figura 6.2.2. Imágenes fotográficas secuenciales de la formación del hidrogel de PAAm/2% AgNO_3 por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos, la evaporación del solvente y la coloración amarilla.

Un registro de la temperatura del proceso de síntesis por iniciación química en función del tiempo, se realizó para los dos rangos de concentraciones de AgNO_3 utilizadas. En estas graficas se indica la temperaturas alcanzadas y el tiempo desde que esta comienza hasta alcanzar la máxima temperatura. Este experimento se replico cinco veces para las concentraciones de PAAm/ppm AgNO_3 y 2 veces para la síntesis de PAAm/% AgNO_3 en las mismas condiciones, con el fin de estimar la reproducibilidad del mismo, (ver Figura 6.2.3). En estas Figuras se observa que las temperaturas de síntesis dependen de las concentraciones de AgNO_3 utilizada.

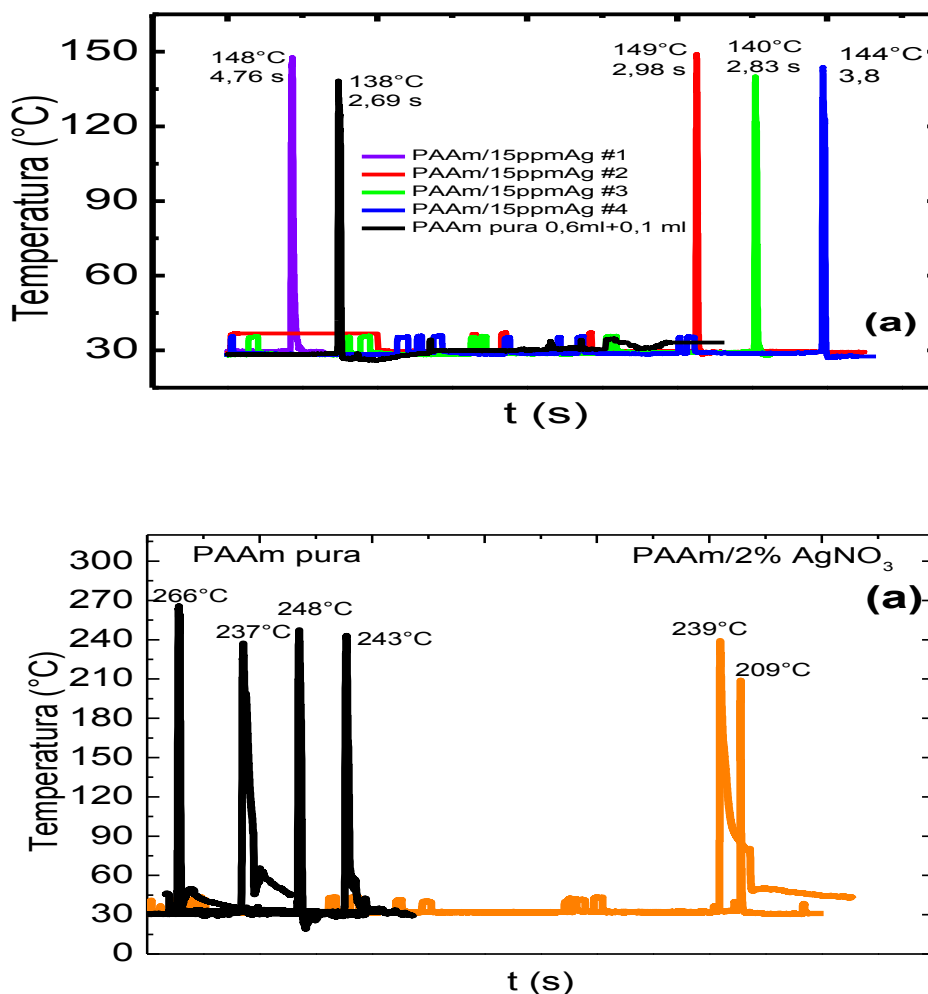


Figura 6.2.3. Curvas de Temperaturas en función del tiempo, trasladadas en el tiempo de manera comparativa de: (a) PAAm/ppm AgNO_3 ; (b) PAAm pura y PAAm/% AgNO_3 , sintetizadas por IQ.

SÍNTESIS POR FOTOINICIACIÓN

De manera ilustrativa, la polimerización de la matriz de PAAm vía FI-UV/vis se siguió mediante la radiación de la solución con energías en el rango Ultravioleta-Visible (UV/vis), registrando espectros de absorción en tiempos predeterminados. El espectro se muestra invariante durante 80 min de exposición para la PAAm pura, como era de esperarse (ver Figura 6.2.4 (a)), dado que la PAAm polimeriza en 1440 min (1 día), además la polimerización no presenta absorción en el rango UV/vis.

Luego se siguió el mismo procedimiento anterior, para la solución con 0,31% de AgNO_3 , (Figura 6.2.4 (b y c)), a una distancia de la solución a la lámpara de ~1 cm y 8 cm, respectivamente. Para la distancia de 1 cm y en 2 min de exposición ante la lámpara UV/vis, se observa una banda de absorción, de igual manera para la distancia de 8 cm a 3 min, y a mayores tiempos de exposición de la solución a la radiación se presentan bandas más intensas que llegan a una saturación en la absorción, correspondientes al reacción exotérmica de formación de las matrices.

También se observa, que el tiempo de formación de las matrices híbridas depende de la separación entre la solución y la lámpara, siendo de 20 min para 1 cm, y de 45 min para 8 cm, tiempos menores al requerido para formarse la matriz (1440 min). Esta diferencia en los tiempos de polimerización puede atribuirse a la diferencia de intensidad de energía aportada por la lámpara en función de la distancia con respecto a la muestra. Lo cual está relacionado con una mayor cantidad de radicales libres, es decir, a menor distancia este la solución, recibirá mayor intensidad de energía y se podría producir mayor cantidad de radicales libres, que conllevan a la reacción de polimerización ocurra en menor tiempo.

Un registro fotográfico realizado paralelamente a las soluciones, muestra un cambio de coloración de las soluciones, que se intensifica con el tiempo de exposición ante la lámpara de vino tinto a marrón, (ver Figura 6.2.4 (d)).

Las bandas de absorción de las soluciones se pueden atribuir a la Resonancia Plasmónica Superficial Localizada (RPSL) de las nanopartículas de plata que se pudieran estar formando *in situ*, durante la síntesis de las matrices

híbridas y la coloración está estrechamente relacionados tanto al tamaño como a las morfologías de dichas nanopartículas (Xia et al., 2009; Perez, 2010).

La variación en el tiempo de polimerización de la matriz en presencia de la sal de plata utilizada respecto a la matriz pura, puede ser indicativo de que la disolución (iones) de AgNO_3 en el solvente polar, contribuye con la energía radiativa (aplicada a la solución), así como la posibilidad de actuar de catalizador del proceso de iniciación de la reacción de polimerización, estabilizando la generación de radicales libres y el mecanismo de propagación, lo que induce menor tiempo de polimerización de la PAAm.

Esta aceleración de la polimerización de la PAAm también fue observada por (Gomez et al., 2004) en fototopolimerización de PAAm en solución acuosa, iniciada por un sistema de tres componentes (safranine/trietanolamine/difeniliodonium), interpretando que la aceleración de la polimerización puede deberse tanto a la fuente de iniciación de radicales aportadas por la descomposición en radicales del difeniliodonium (diphenyliodonium chloride) después de una transferencia de electrones secundarios entre el difeniliodonium y la safranina, como por la interacción de las cadenas poliméricas con los agregados formados por el difeniliodonium, que podría reducir la velocidad de terminación y también afectar la velocidad de propagación por un efecto de cambios en la concentración local.

La formación *in situ* de las nanopartículas de Ag (nAg), puede atribuirse a la combinación simultánea de eventos reductivos de los iones de Ag^+ por la sensibilidad de la Ag^+ frente a la luz y la presencia de grupos aminas secundarias (los NH_2 de la NNMBAAm) (Song et al., 2008).

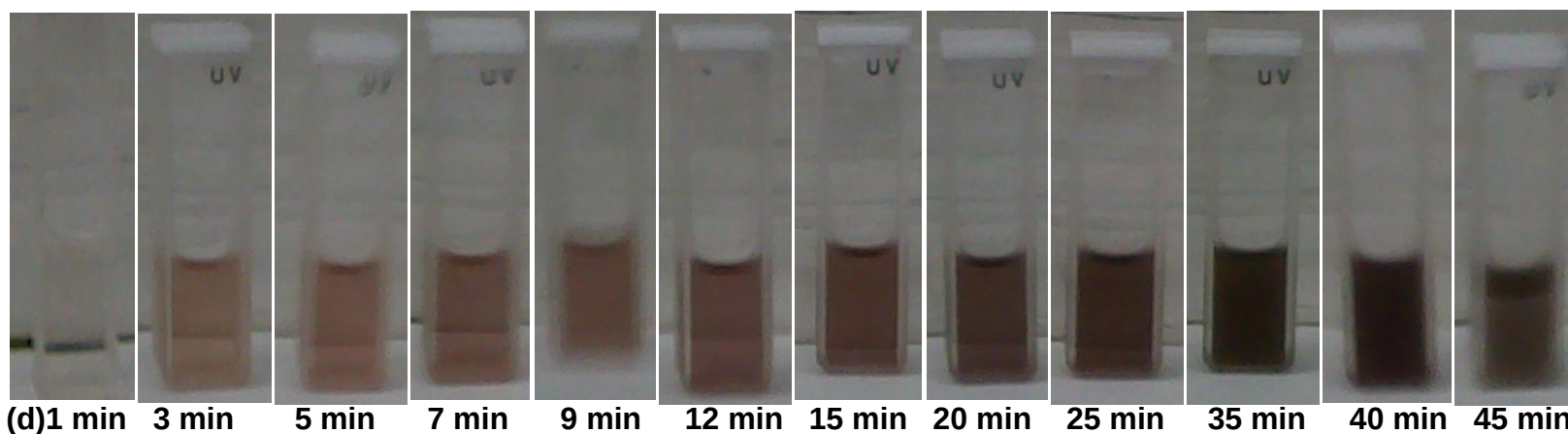
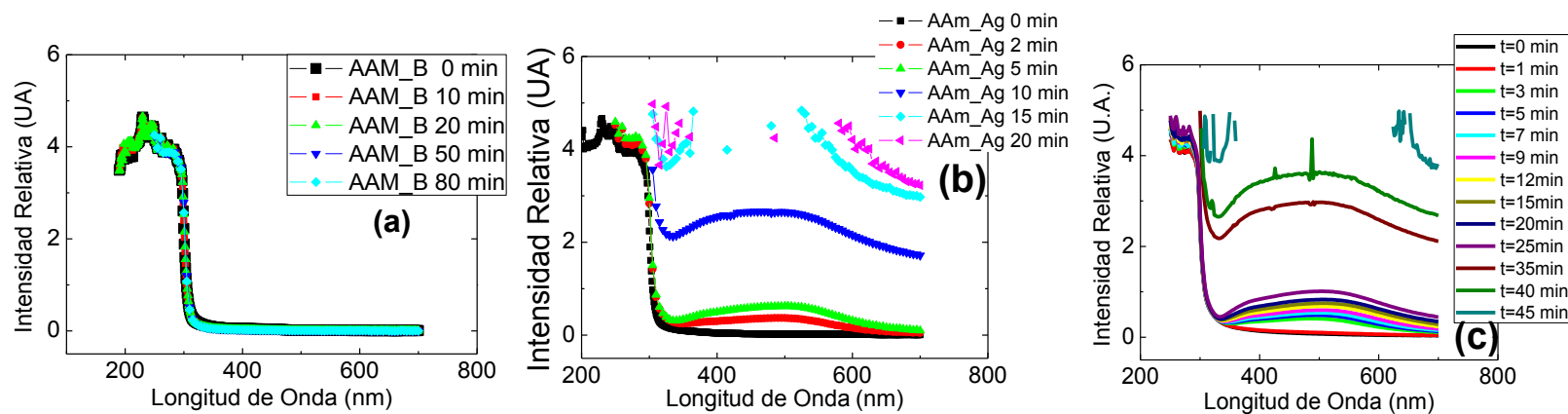


Figura 6.2.4. (a) Espectros de absorción de soluciones de AAm/NNMBAAm a diferentes tiempos. Espectros de absorción de soluciones de AAm/NNMBAAm/0,31%AgNO₃ a diferentes tiempos (minutos) a una distancia de 1 cm (b) y 8 cm (c). Imágenes fotográficas de la solución irradiada a 8 cm de la lámpara (d).

SÍNTESIS POR irradiación γ

Por esta vía de iniciación de polimerización se sintetizaron hidrogeles de PAAm y PAAm modificada con AgNO_3 en concentraciones de (2, 5, 10 y 15) ppm y con 0,31% AgNO_3 (se escogió una sola concentración dada la cantidad de combinaciones). Observando que los hidrogeles con concentraciones en ppm de AgNO_3 son transparentes, mientras que los hidrogeles con concentración de 0,31% AgNO_3 son de color vino tinto en xerogel y color mostaza en el máximo de su hinchamiento, (ver Figura 6.2.5). Se muestran los discos de las matrices obtenidas, dada las limitaciones experimentales para realizar el registro fotográfico de las síntesis por irradiación γ .

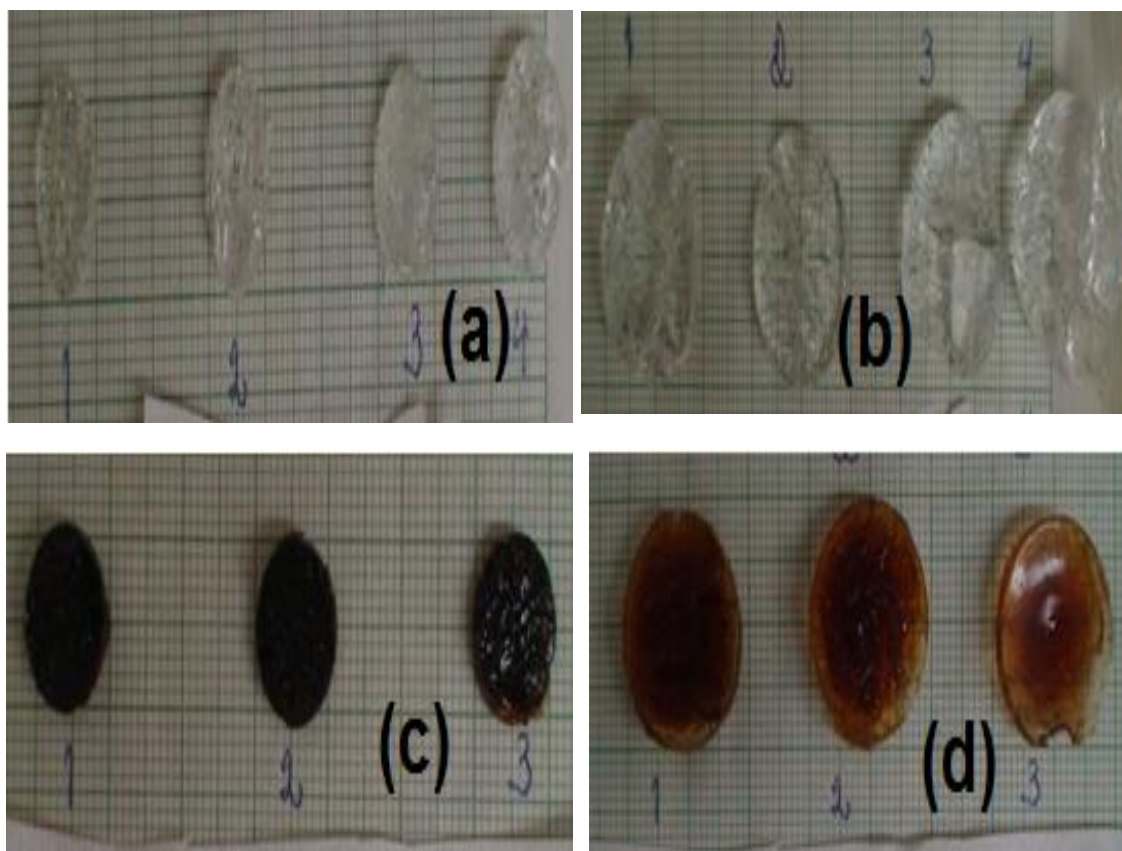


Figura 6.2.5. Discos de hidrogeles de PAAm/15ppm AgNO_3 vía irradiación γ con dosis de 5 kGy: (a) xerogeles; (b) hinchados en el equilibrio. Discos de hidrogeles de PAAm/0,31% AgNO_3 vía irradiación γ con dosis de 25 kGy: (c) xerogeles; (d) hinchados en el equilibrio.

Luego de obtener los monolitos de los hidrogeles híbridos por los distintos mecanismos de iniciación de radicales libres se estudiaron de la siguiente manera:

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

A.- ANÁLISIS POR FT-IR

Los espectros de las vibraciones moleculares de los xerogeles de PAAm y de PAAm modificada con diferentes concentraciones de AgNO_3 y sintetizados por distintos mecanismos de iniciación de radicales libre (IQ, irradiación γ y FI-UV/vis), en el intervalo de transmitancia entre $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, ver Figura C2 (Anexo C), muestran las vibraciones características de la PAAm y además solapamiento con las vibraciones de los grupos resonantes nitro del Nitrato de Plata, como el alargamiento asimétrico en 1626 cm^{-1} y simétrico en 1387 cm^{-1} del enlace $\text{N}=\text{O}$, y el alargamiento correspondiente a la ligadura simple del enlace $\text{N}-\text{O}$ en 813 cm^{-1} , ver Figura C.2 (k) (Anexo C). Debido al solapamiento de las bandas características de la flexión $\text{C}-\text{H}$ acoplados en la cadena de polimérica ramificada en 1403 cm^{-1} y la vibración simétrica del $\text{N}=\text{O}$, no es posible concluir sobre alguna interacción entre la matriz de PAAm y las partículas formadas *in situ* durante las síntesis.

B.- ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG)

La degradación de los hidrogeles híbridos con AgNO_3 en el intervalo de temperatura entre $(30 - 700)^\circ\text{C}$, presenta las mismas tres etapas de descomposición térmica de la matriz de PAAm, (ver Figura D2, Anexo D). Los porcentajes de pérdidas, las máximas velocidades de pérdidas y residuos a 700°C , se presentan en la Tabla 6.2.1. Los valores nominales de los residuos varían, indicando heterogeneidad de las matrices.

Tabla 6.2.1. Porcentaje de pérdida de masa (%W), temperatura correspondiente a la máxima velocidad del Pico (obtenidos de la primera derivada de los termograma), porcentaje de residuos a 700 °C.

Matrices		% de pérdidas (%W)			Temperaturas de los Máximos de Descomposición (°C)	Residuos a 700 °C (%)
		1 ^{ra} (agua)	2 ^{da} (imidi- zación)	3 ^{ra} (Descompo- sición de las cadenas poliméricas)		
IQ	PAAm	8	22	33	71,294,397	20
	PAAm/15ppmAgNO ₃	5	12	54	288,399	16
	PAAm/0,31%AgNO ₃	15	19	42	78,311,429	23
	PAAm/0,64% AgNO ₃	9	15	36	68,292,402	41
	PAAm/0,95% AgNO ₃	9	18	44	80,285,402	29
	PAAm/2,00% AgNO ₃	15	19	40	74,280,409	26
5 kGy	PAAm	6	19	61	297,381	14
	PAAm/15ppm AgNO ₃	5	20	59	291,396	16
25 kGy	PAAm	4	17	65	297,397	14
	PAAm/0,31% AgNO ₃	5	19	53	298,398	23
FI- UV/vis	PAAm	6	19	58	115,295,389	14
	PAAm/0,95% AgNO ₃	19	15	49	67,257,375	18
	PAAm/2,00% AgNO ₃	16	16	33	73,278,390	35

C.- ANÁLISIS POR MEB y MET

Los macroporos formados durante las síntesis de PAAm/ppmAgNO₃ por IQ, se observan en la Figura 6.2.1, presentan tamaños entre (184 - 1000) µm, (ver Figura 6.2.6). Para las mismas concentraciones de ppmAgNO₃ y sintetizados vía irradiación y se observa una matriz superficialmente densa sin macroporosidad, (ver Figura 6.2.7). Lo cual es consistente con la menor capacidad de absorción observada, (ver Sección de Capacidad de Absorción). En las imágenes de MEB y

MET se observan aglomeración de partículas, logrando identificar algunas fases con la ayuda de la Inorganic Crystal Structure Database, (ver Tabla 6.2.2).

Los macroporos formados durante las síntesis de las matrices de PAAm/%AgNO₃ por IQ, como se observan en las imágenes de la Figura 6.2.2, no lograron observarse en las imágenes de MEB para los respectivos xerogeles, (ver Figura 6.2.8).

Las partículas que se formaron durante las respectivas síntesis, como se evidenció por la coloración y las bandas de absorción en el rango UV/vis, de las soluciones, presentan morfologías de microesferas para la concentración de 0,31%AgNO₃ (ver Figura 6.2.8 (b)) mientras que para concentraciones de (0,64 – 2,00)%Ag se observan microplatos con distribución en tamaños de (0,13 – 1) μm, (ver Figura 6.2.8 (e-h)), con aglomeración dendrítica y cuyas paredes (caras) van engrosando a medida que aumenta la concentración del AgNO₃, como lo observan Jin *et al.*, 2001.

Mediante imágenes de MET, se pudo observar nanopartículas esféricas de (2 - 8) nm y aglomerados de ellas, logrando identificar en la imagen 6.2.8 (i), una distancia interplanar de 2,37 Å, que puede corresponder a la familia de planos (111) característica del máximo de difracción de mayor intensidad de la Plata.

Las matrices de PAAm/0,31%AgNO₃ sintetizadas por irradiación γ con dosis de 25 kGy presentan morfologías densas y partículas dispersas en la matriz con diversas morfologías, (ver Figura 6.2.9). Esta morfología se observa más densa que la obtenida para la matriz de PAAm para la misma dosis de irradiación γ, (ver Figura 5.1.10 (i)).

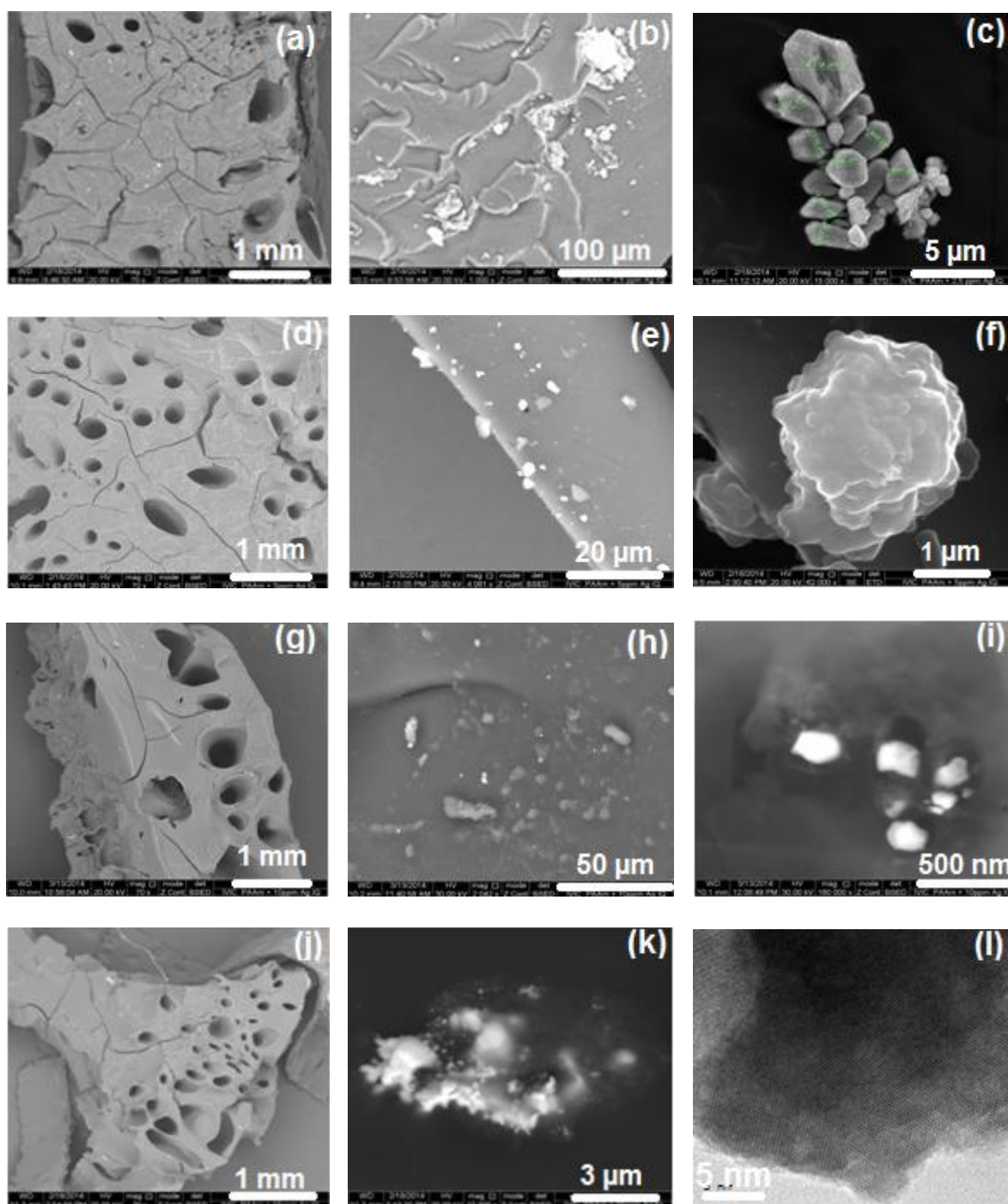


Figura 6.2.6. Imágenes de MEB de la superficie macroporosa y partículas de los xerogeles de: (a)-(c) PAAm/2,5ppmAgNO₃; (d)-(f) PAAm/5ppmAgNO₃; (g)-(i) PAAm/10ppmAgNO₃; (j)-(k) PAAm/15ppmAgNO₃; Imagen de MET de alta resolución del xerogel de PAAm/15ppmAgNO₃. Todos sintetizados vía IQ.

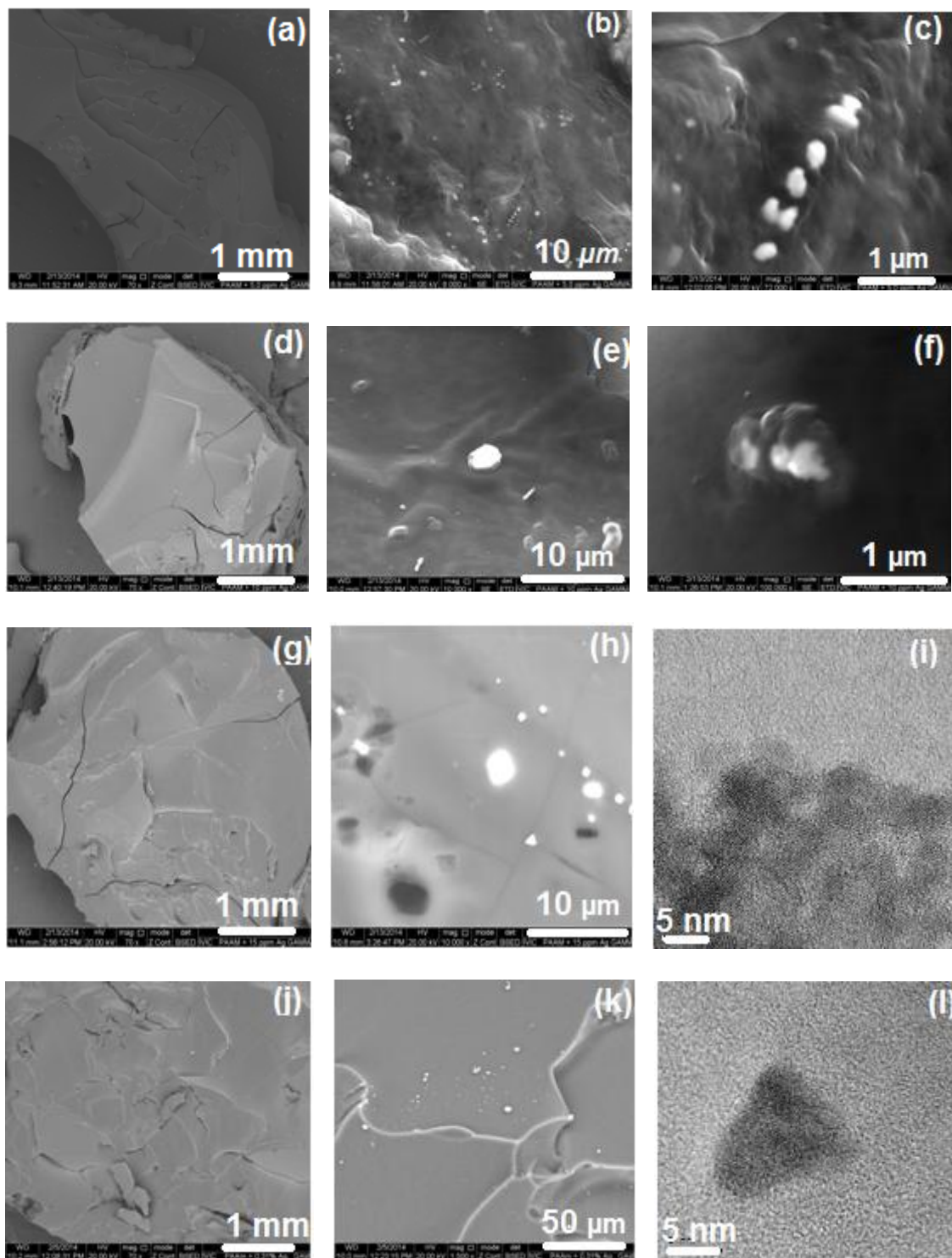


Figura 6.2.7. Imágenes de MEB mostrando morfología de partículas en los xerogeles de: (a)-(c) PAAm/2,5ppmAgNO₃; (d)-(f) PAAm/5ppmAgNO₃; (g)-(h) PAAm/10ppmAgNO₃; (j)-(k) PAAm/15ppmAgNO₃. Imagen de MET de xerogeles de: (i) PAAm/10ppmAgNO₃; (l) PAAm/15ppmAgNO₃. Todos sintetizados vía irradiación γ .

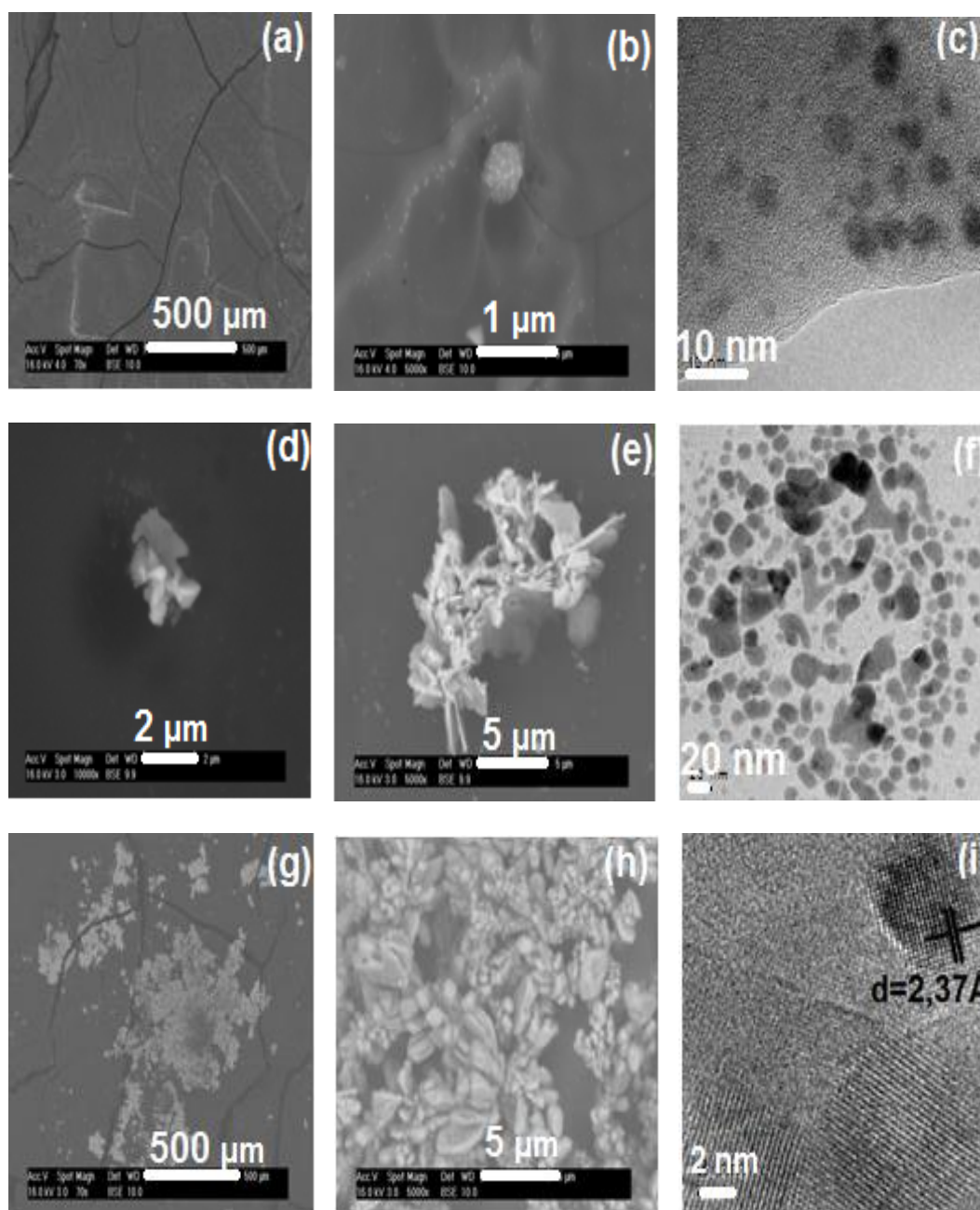


Figura 6.2.8. Imágenes de MEB de superficie y morfología de micro partículas del xerogel de (a)-(b) PAAm/0,31%AgNO₃; (d) PAAm/0,64%AgNO₃; (e) PAAm/0,95%AgNO₃; (g) y (h) superficie, distribución, aglomeración y morfología de partículas en hidrogeles de PAAm/2,00%AgNO₃; Imágenes de MET de nanopartículas: (c) PAAm/0,31%AgNO₃; (f) PAAm/0,95%AgNO₃; (i) PAAm/2%AgNO₃. Todos sintetizados vía IQ.

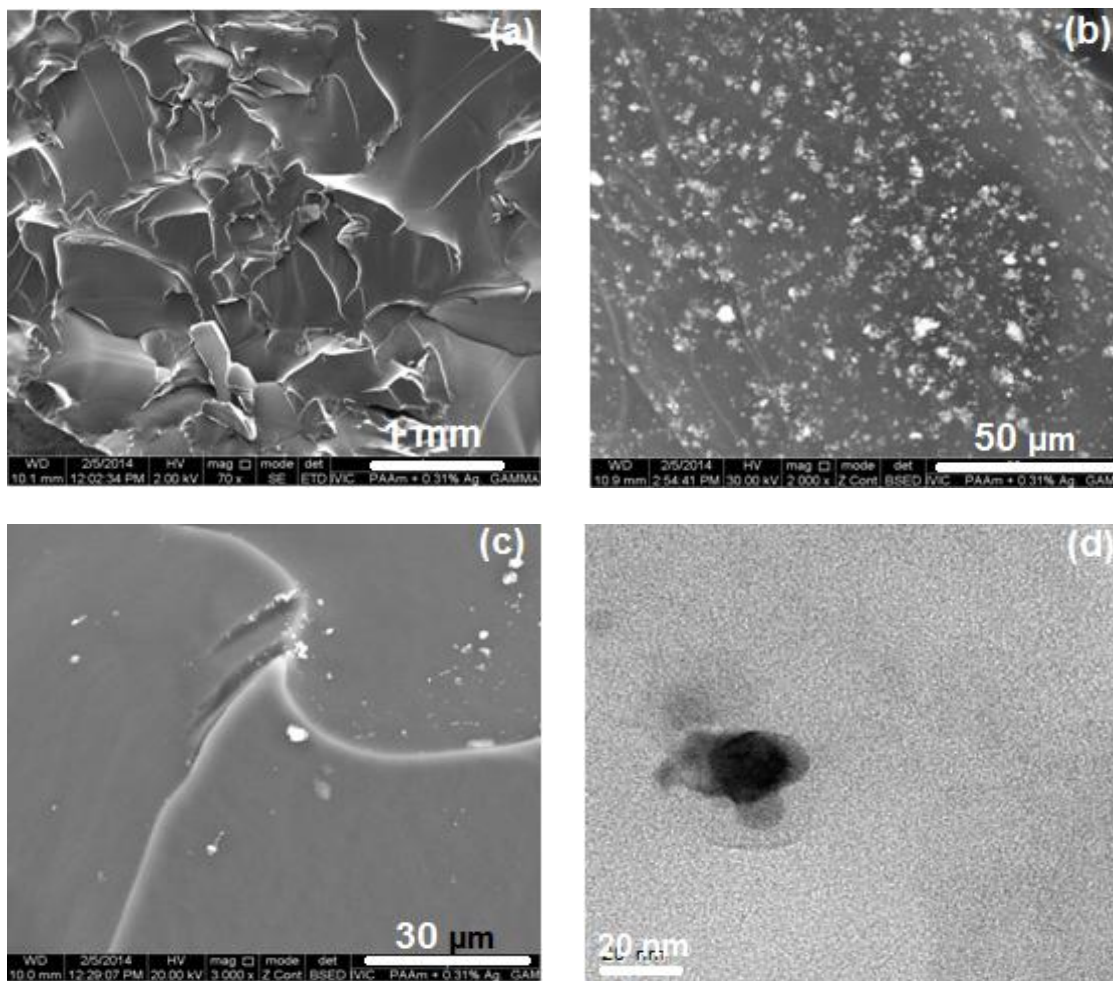


Figura 6.2.9. Imagen por MEB del xerogel de PAAm/0,31%AgNO₃ sintetizado por irradiación γ (25 kGy): (a)-(c) diferentes magnificaciones; (d) imagen MET.

Los xerogeles formados vía FI-UV/vis presentan matrices inhomogéneas con microestructura tipo globular con poros entre los (5 – 30) μm y partículas cuyos tamaños varían entre (10 nm y 2.96 μm) y totalmente dispersas en toda la matriz (ver Figura 6.2.10). La estructura tipo globular, se ve claramente magnificada en la imagen 6.2.10 (f). Las diferentes concentraciones de AgNO₃ disminuyen el tamaño de los macroporos (respecto a los de PAAm) y parece no afectar el tamaño de las partículas. Se observan micropartículas con morfología cúbica para el xerogel con 0,31% AgNO₃ y esféricas para las concentraciones (0,64 – 2,00)%AgNO₃, (ver Figuras 6.2.10 (e – i)).

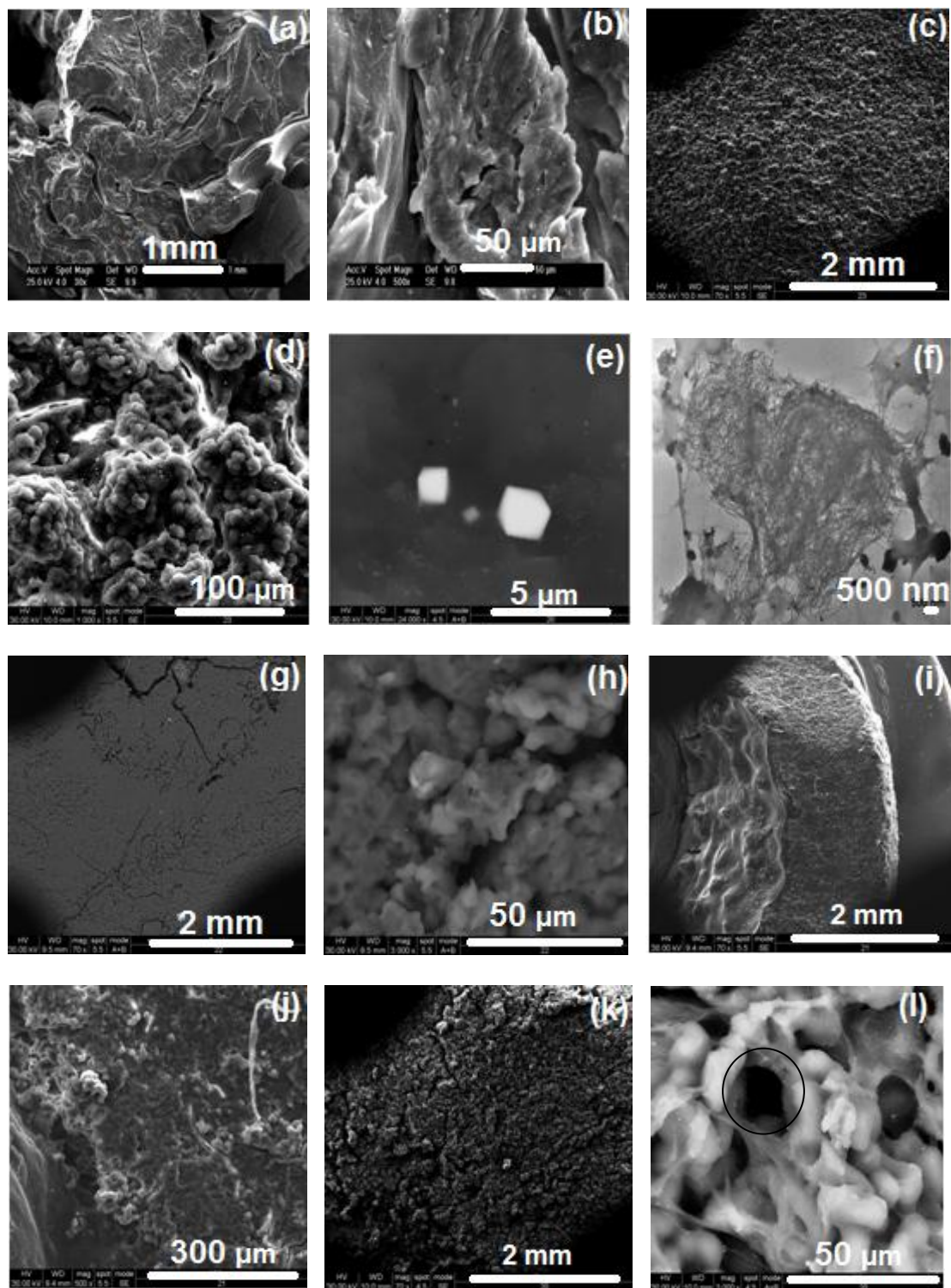


Figura 6.2.10. Imágenes de hidrogeles vía FI-UV/vis: (a) PAAm; (b) magnificación de PAAm; (c) PAAm/0,31%AgNO₃; (d) – (f) diferentes magnificaciones de PAAm/0,31%AgNO₃; (g) PAAm/0,64%AgNO₃; (h) magnificación de PAAm/0,64%AgNO₃; (i) PAAm/0,95%AgNO₃; (j) magnificación de PAAm/0,95%AgNO₃; (k) PAAm/2%AgNO₃; (l) magnificación de PAAm/2%AgNO₃.Círculos encierran microporos entre (5 – 30) µm.

Se pudo identificar algunas fases cristalinas de las nanopartículas observadas en las imágenes de Microscopía Electrónica de Transmisión de alta resolución (HR-MET), (ver Tabla 6.2.2), a las cuales se realizó el análisis cristalográfico a partir de la Transformada de Fourier de las imágenes mostradas en las correspondientes Figuras 6.2.11.

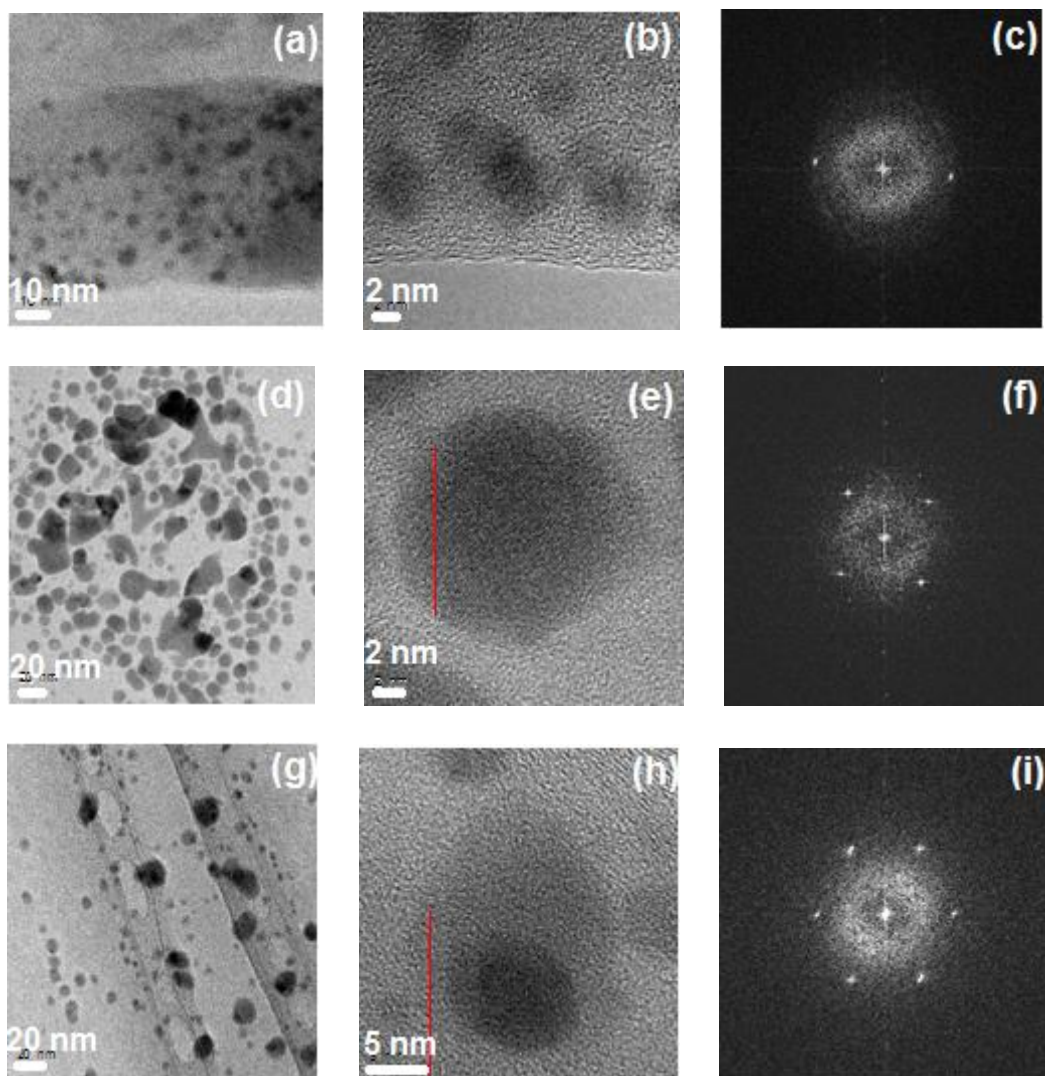


Figura 6.2.11: Imagen por MET, HR-TEM y su Transformada de Fourier, respectivamente de los xerogeles de: (a - c) PAAm/0,31%AgNO₃; (d - f) PAAm/0,64%AgNO₃; (g-i) PAAm/2%AgNO₃.

Como se observa en las diferentes imágenes, la formación tanto de nano y microestructuras presentadas por los xerogeles con las tres fuentes de iniciación utilizadas para la polimerización de PAAm modificada con diferentes concentraciones de AgNO_3 . Dichas imágenes revelan claramente la formación de matrices poliméricas con microestructuras relacionadas con su mecanismo preferencial de polimerización, para los tres métodos de síntesis, respectivamente como se planteo en la sección 5.1, Figura 5.1.20, independientemente de la formación *in situ* de las nanos y/o micropartículas.

Tabla 6.2.2. Identificación de fase de las partículas observadas en matrices híbridas con diferentes concentraciones de AgNO_3 y sintetizadas por diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres. ICSD (Inorganic Crystal Structure Database). S.C (Sistema Cristalino). G.E (Grupo Espacial).

Xerogel	Fase									Ficha
	ICSD	S.C	G.E.	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	
PAAm/ 15ppm AgNO_3 (IQ)	AgNO_2	Hexa- gonal	Imm2	3,526	6,17	5,182	90	90	90	00- 006- 0349
PAAm/ 0,31% AgNO_3 (FI-UV/vis)	Ag_3O	Hexa- gonal	P-31m	5,318	5,318	4,951	90	90	120	01- 074- 0878
PAAm/ 0,95% AgNO_3 (FI-UV/vis)	Ag_3O_4	Mono- clínico	P21/C	3,578	9,207	5,677	90	106	90	01- 084- 1261

D.- ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINAS (DRXP)

El análisis estructural, mediante DRXP, ver Figura 6.2.12, de los xerogeles con la mayor concentración de AgNO_3 para las síntesis por IQ y FI-UV/vis no muestran máximos de difracción correspondientes a las partículas cristalinas presentes (ver Tabla 6.2.2), quizás por la baja concentración de Ag^+ utilizada en la

síntesis de los hidrogeles o porque los máximos más intensos correspondiente a las diferentes fases, pudieran estar solapados con la alta radiación de fondo correspondiente a la parte amorfa de la matriz de PAAm.

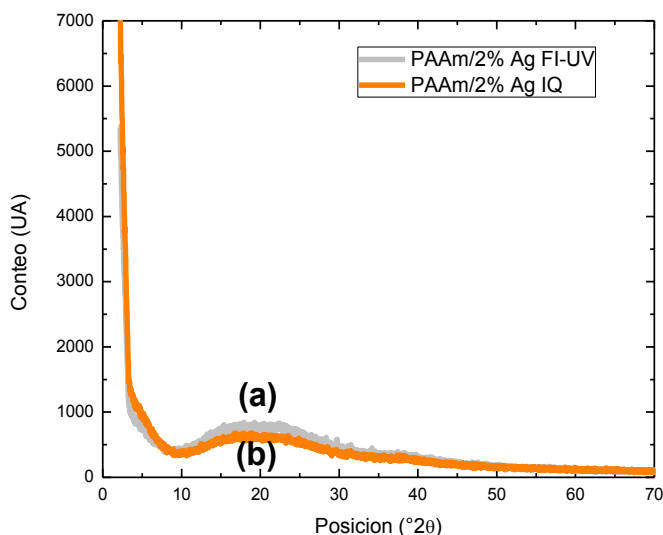


Figura 6.2.12. Difractograma de los xerogeles de PAAm/2%AgNO₃ sintetizados por: (a) FI-UV/vis; (b) IQ.

ANÁLISIS POR ESPECTROMETRÍA DE ABSORCIÓN EN EL RANGO UV-Visible

Aunque por las técnicas de MET y DRXP no fueron identificadas todas las partículas observadas en las imágenes de las microscopías electrónicas, a través de la técnica de absorción de UV-visible, se observan las bandas de absorción Plasmónica características de nanopartículas de Ag (Mulvaney, 1996; Jin *et al.* 2001), con morfología esférica y máximos de absorción entre (420 – 430) nm (Mansouri and Ghader, 2009) (ver Figura 6.2.13), para las concentraciones de %AgNO₃ utilizadas para las síntesis de matrices híbridas por los tres mecanismos de iniciación, es decir que en estas matrices existen nanopartículas de Ag (nAg).

Mientras que para los hidrogeles modificados con concentraciones de ppmAgNO₃ no se observa absorción del plasmón, indicativo de que en estas matrices no se forman nanopartículas de Ag, lo que concuerda con las fases distintas a las de la Ag, identificadas en las imágenes de HR-MET, (ver Tabla

6.2.2). Las bandas indican una ancha distribución en tamaños de las nanopartículas (Zou et, al. 2007), como se observan en la Figuras 3.4.1.2 (g).

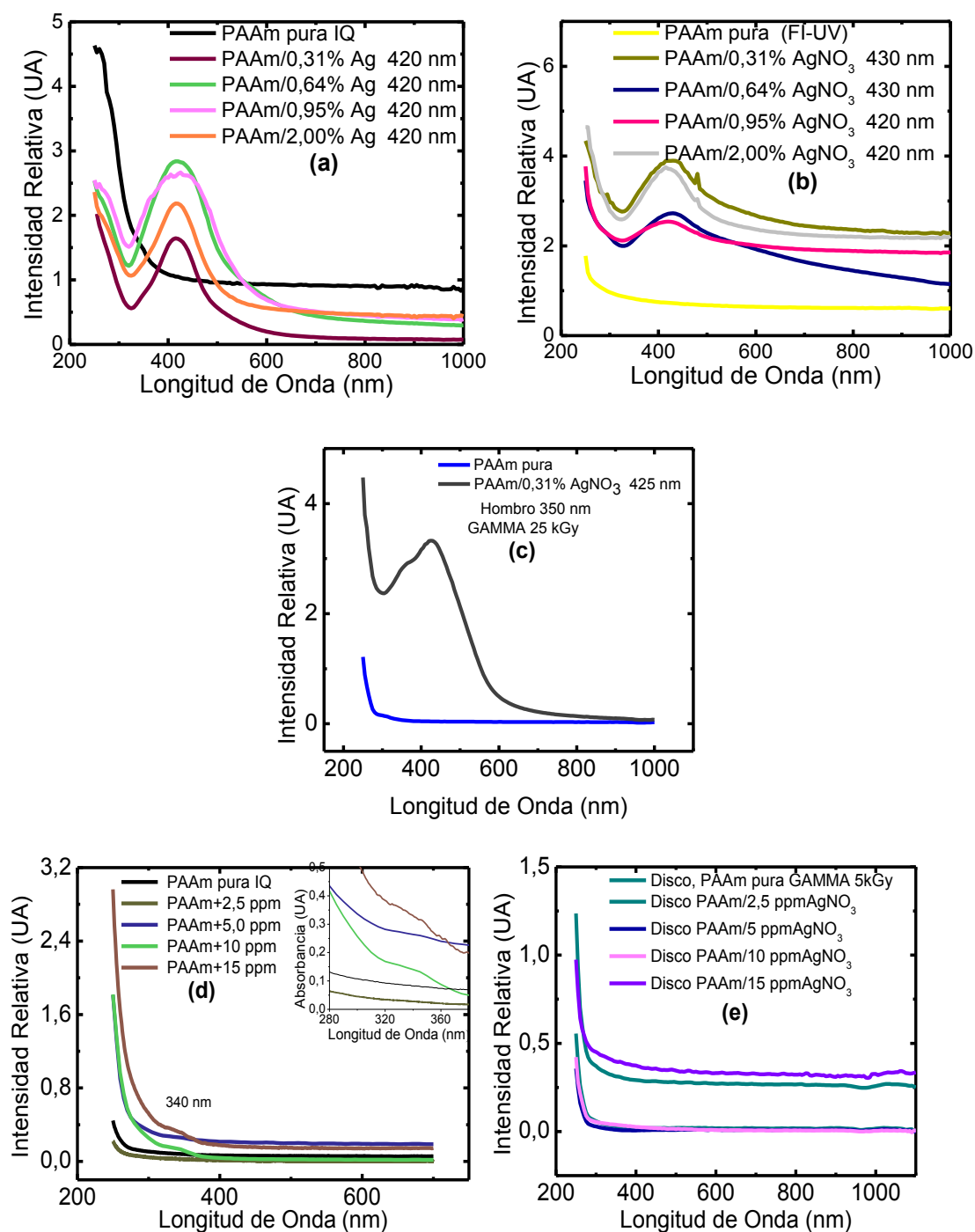


Figura 6.2.23. Absorción en el rango UV/vis de discos de PAAm con diferentes concentraciones de AgNO_3 vía: (a) y (d) IQ; (b) FI-U; (c) y (e) vía irradiación γ .

CAPACIDAD DE ABSORCIÓN EN AGUA

La capacidad de absorción de las distintas matrices híbridas se realizó en agua destilada a $(37 \pm 2) ^\circ\text{C}$. Las isothermas de absorción de los hidrogeles híbridos con diferentes concentraciones de ppmAgNO_3 y los mecanismos de iniciación de radicales por IQ y irradiación γ se muestran en las Figuras 6.2.14 (a, c), mostrando absorción hasta llegar a sus correspondientes saturaciones, cuyos valores nominales clasifican a estos hidrogeles como superabsorbentes.

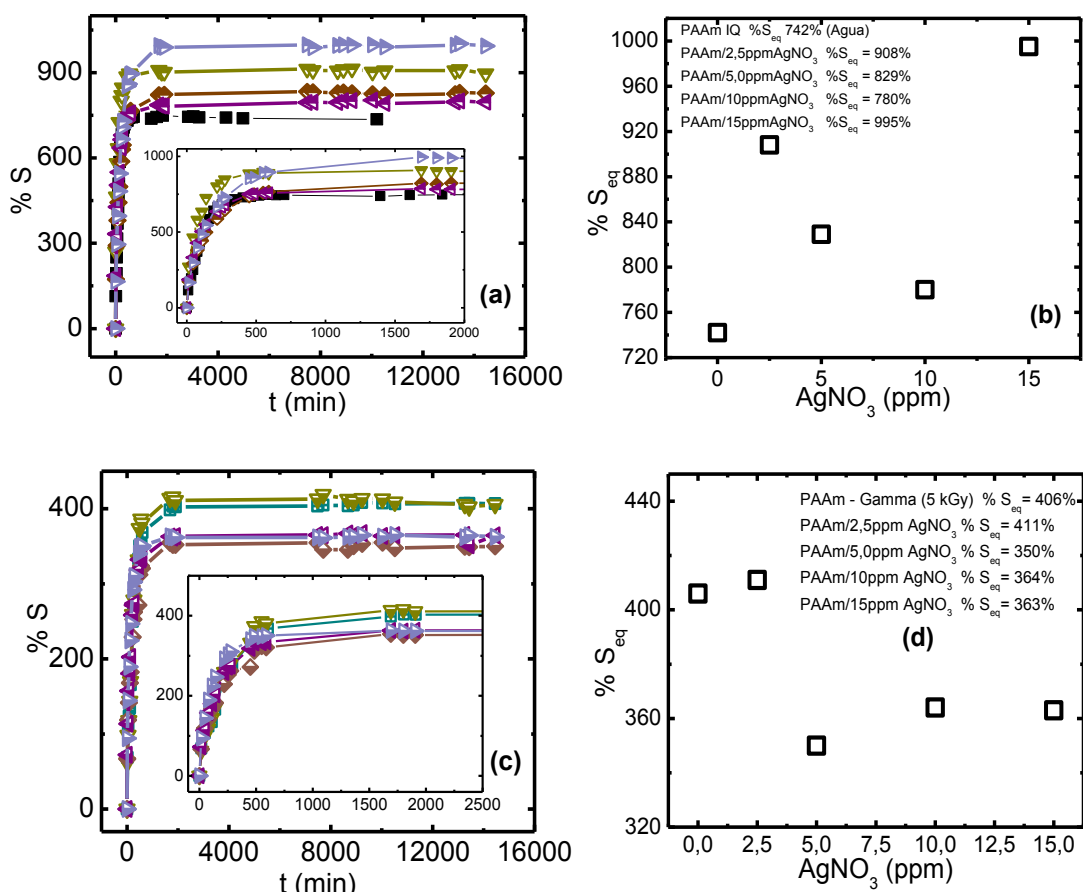


Figura 6.2.14. Isothermas de absorción (columna izquierda) y $\%S_{eq}$ en función de la concentración en ppmAgNO_3 utilizada (columna derecha) de los hidrogeles de PAAm/ ppmAgNO_3 sintetizados por: (a) IQ; (b) irradiación γ . Todos a $37 ^\circ\text{C}$.

El %S_{eq} en función de las concentraciones en ppmAgNO₃ utilizadas para los hidrogeles híbridos sintetizados por IQ o irradiación γ, (ver Figuras 6.2.14 (b, d)), muestran que los hidrogeles híbridos sintetizados por IQ alcanzan el equilibrio de hinchamiento en menor tiempo que la matriz de PAAm, presentan mayor %S_{eq} que el mostrado para la matriz, y no se observan tendencias del %S_{eq} en función del aumento de la concentración de ppmAgNO₃.

También muestran, que los hidrogeles híbridos sintetizados por irradiación γ presentan una tendencia del %S_{eq} a ser menor que el de la matriz pura y además, disminuye con el aumento de la concentración de ppmAgNO₃, tardando más tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento. El tiempo que tardan en llegar al equilibrio, el %S_{eq} y el error relativo porcentual del hinchamiento en el equilibrio, se presentan en la Tabla 6.2.3.

Tabla 6.2.3. Tiempo que tarda en llegar al equilibrio del hinchamiento, %S_{eq} y error relativo porcentual, Er%, de las medidas, de los Hidrogeles de PAAm/ppmAgNO₃ para distintas vías de iniciación de radicales libres, en agua destilada a 37 °C.

Hidrogel	t_{eq} (min) IQ	%S_{eq} IQ	Er %	t_{eq} (min) Gamma (5 kGy)	%S_{eq} Gamma (5 kGy)	Er %
PAAm	600	742%	0,17	1000	406%	0,12
PAAm/2,5ppm AgNO ₃	400	908%	0,18	2000	411%	0,38
PAAm/5,0ppm AgNO ₃	400	829%	0,14	2000	350%	0,31
PAAm/10ppm AgNO ₃	500	780%	0,77	2000	364%	0,40
PAAm/15ppm AgNO ₃	500	995%	0,13	2000	363%	0,12

Las isotermas de absorción de agua destilada a 37 °C para los hidrogeles híbridos con mayores concentraciones de %AgNO₃ y sintetizados por IQ, FI-UV/vis y irradiación γ, se presentan en la Figura 6.2.15 (a, c y e), respectivamente.

El %S_{eq} en función de la concentración del %AgNO₃ se muestra en las Figuras 6.2.15 (b, d y f), donde se refleja una tendencia en la disminución del %S_{eq} a medida que aumenta la concentración de %AgNO₃, para todos los mecanismos de iniciación de radicales.

La disminución del %S_{eq} con el aumento en la concentración del %AgNO₃ para los hidrogeles sintetizados vía IQ, FI-UV/vis y irradiación γ puede estar asociada a la disminución de la microporosidad y/o nanoporosidad en las respectivas estructuras de los hidrogeles híbridos, como se observa en las Figuras 6.2.8 - 6.2.11 comparada a las Figuras 5.8 - 5.10.

Los cambios en el tiempo de llegar al equilibrio del hinchamiento de los hidrogeles híbridos, para los tres mecanismo de iniciación de radicales libres se aprecian notablemente para los xerogeles que presentan cambios en la microestructura (síntesis por IQ), más no para lo que presentan cambios en las nanoestructuras (FI-UV/vis y irradiación γ).

Esta consideración de fundamentar los cambios observados en los parámetros que describen la absorción del agua en los hidrogeles híbridos en función de las variaciones en las nano y microestructuras puede estar soportada por interpretar que la disponibilidad de sus grupos hidrofílicos (grupos funcionales) de las respectivas matrices híbridas, no se observan afectados por la presencia de las nanopartículas de Ag en los espectros de FT-IR (ver Figura C.2, Anexo C), es decir que habría la misma disponibilidad de los grupos funcionales tanto para todas las estructuras híbridas como para las matrices puras, respectivamente a los mecanismos de síntesis.

El tiempo que tarda en llegar al equilibrio, el %S_{eq} y el error relativo porcentual del hinchamiento en el equilibrio, de los hidrogeles híbridos con diferentes concentraciones de %AgNO₃ sintetizados por IQ, FI-UV/vis y irradiación γ se presentan en la Tabla 6.2.4.

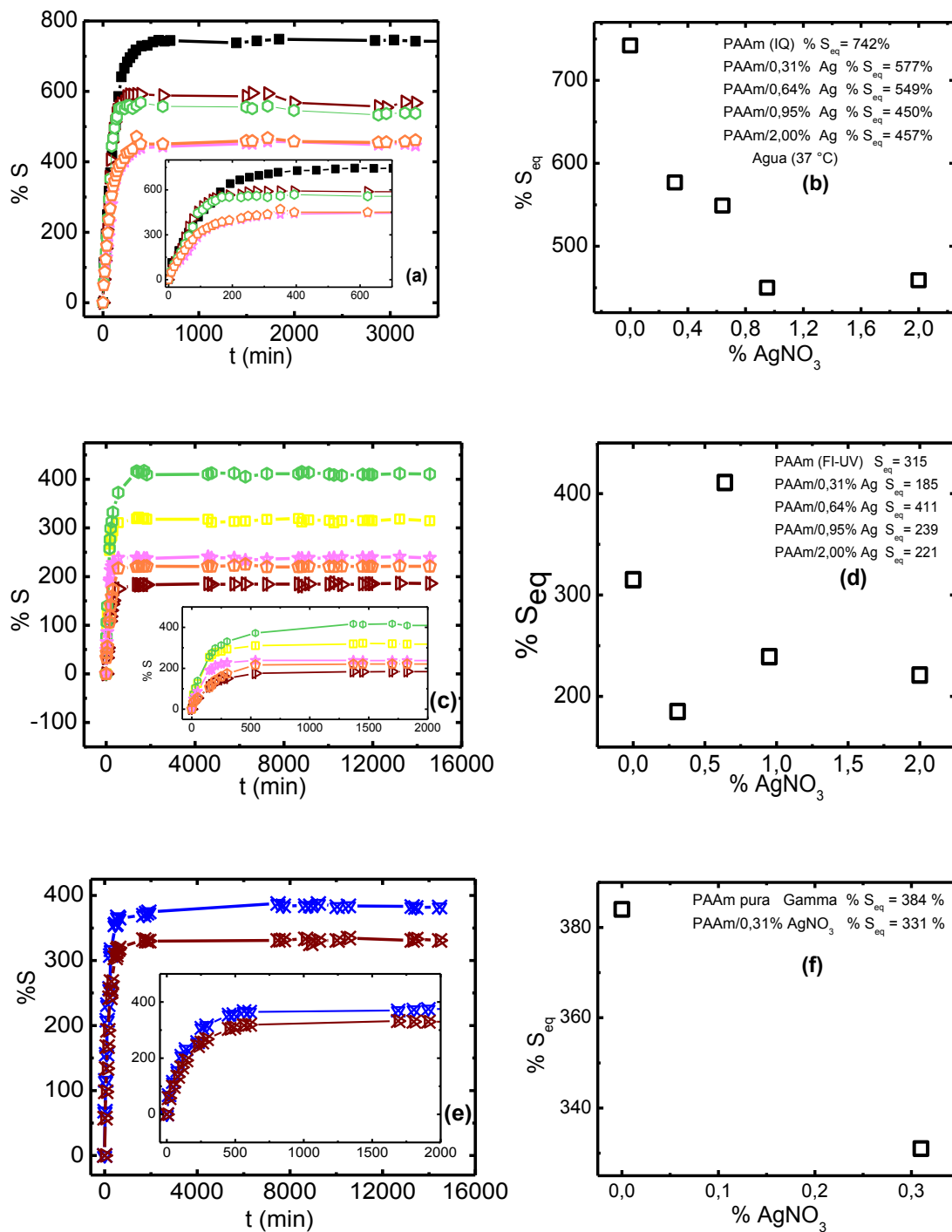


Figura 6.2.15. Isothermas de absorción realizadas a 37 °C (columna izquierda) y % S_{eq} en función del % $AgNO_3$ utilizado (columna derecha) correspondiente a los hidrogeles de PAAm/% $AgNO_3$ sintetizados por: (a) IQ; (c) FI-UV/vis; (e) irradiación γ .

Tabla 6.2.4. Tiempo que tarda en llegar el Hinchamiento al equilibrio, %S_{eq} y %Er de los Hidrogeles de PAAm/ %AgNO₃ para distintas vías de iniciación de radicales libres, en agua destilada a 37 °C.

Hidrogel	t _{eq} (min) IQ	%S _{eq} IQ	Er %	t _{eq} (min) FI- UV/vis	%S _{eq} FI- UV/vis	Er %	t _{eq} (min) Gamma (25 kGy)	%S _{eq} Gamma (25 kGy)	Er %
PAAm	600	742	0,17	1500	315	0,22	2000	384	0,17
PAAm/0,31%Ag	400	577	0,85	750	185	0,31	2000	331	0,22
PAAm/0,64%Ag	400	549	0,67	1500	411	0,15	--	--	
PAAm/0,95%Ag	500	450	0,14	750	239	0,13	--	--	
PAAm/2,0%Ag	500	457	0,36	750	221	0,08	--	--	

CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

Los parámetros cinéticos de hinchamiento n , k , k_0 , k_S , $S_{m\acute{a}x}$ (Tabla F.5, Anexo F) determinados ajustando respectivamente las ecuaciones 2.11.3 y 2.11.6 a los resultados experimentales del hinchamiento de los hidrogeles híbridos de PAAm con diferentes concentraciones de AgNO₃ y sintetizados por diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres, describen las diferencias en las cinéticas de hinchamientos observadas en los insertos de las Figuras 6.2.14 - 6.2.15, presentadas de la siguiente manera:

La velocidad de hinchamiento inicial, k_0 , para los hidrogeles con concentraciones en ppmAgNO₃ sintetizados por IQ es mayor a la obtenida para la matriz pura sintetizada por el mismo mecanismo, atribuido al aumento de la capacidad de absorción de estas matrices híbridas, con tendencia a aumentar a medida que aumenta la concentración en ppmAgNO₃ utilizada, (ver Figura 6.2.16 (a)), lo que podría indicar aumento en la porosidad de las estructuras, situación que no es evidente en las imágenes microscópicas correspondientes.

Para los hidrogeles con concentraciones en ppmAgNO₃ sintetizados por irradiación y es menor a la obtenida para la matriz pura sintetizada por irradiación

γ, atribuido a la disminución de la capacidad de absorción de estas matrices híbridas, con tendencia a disminuir a medida que aumenta la concentración en ppmAgNO₃ utilizada, (ver Figura 6.2.16 (d)), lo que pudiera indicar que la fotoreactividad de la Ag⁺ pudiera también aportar con la generación de radicales libres, y así inducir más entrecruzamiento de las respectivas estructuras reduciendo las capacidad de absorción.

Para los hidrogeles con concentraciones en %AgNO₃ sintetizados por IQ no presentan tendencia específica en comparación a la obtenida para la matriz pura sintetizada por el mismo mecanismo de síntesis, (ver Figura 6.2.17 (a)). Mientras, que para los hidrogeles con concentraciones en %AgNO₃ sintetizados por FI-UV/vis es menor a la obtenida para la matriz pura sintetizada por el mismo mecanismo de síntesis, atribuido a la disminución de la capacidad de absorción de estas matrices híbridas, con tendencia a disminuir a medida que aumenta la concentración del %AgNO₃ utilizado, (ver Figura 6.2.17 (d)), lo que pudiera indicar que la fotoreactividad de la Ag⁺ pudiera también aportar generación de radicales libres, y así inducir más entrecruzamiento de la estructura, resultando en una menor capacidad de absorción.

Para los hidrogeles con concentraciones de 0,31%AgNO₃ sintetizados por irradiación γ (dosis 25kGy), la k_0 es muy cercana a la obtenida para la matriz pura sintetizada por el mismo mecanismo de síntesis, lo que puede indicar que las matrices híbridas no cambian mucho morfológicamente, como se observa en las Figuras 5.10 y 6.2.10.

La constante de velocidad de hinchamiento, k_s , tiende a disminuir en función del aumento de la concentración de ppmAgNO₃, siendo menores que la obtenida para la matriz pura, sintetizadas por IQ, (ver Figura 6.2.16 (b)). Para las mismas concentraciones en ppmAgNO₃ pero sintetizados por irradiación γ, la k_s , aumenta con el aumento de la concentración de ppmAgNO₃, siendo mayores que la obtenida para la matriz pura.

En cuanto a las concentraciones de %AgNO₃, la k_s para las matrices híbridas sintetizadas por IQ no presentan tendencia con el aumento de la concentraciones utilizadas, ni respecto a su correspondiente matriz pura, mientras

que para las matrices híbridas sintetizadas por los mecanismos de FI-UV/vis y irradiación γ tienen tendencia a disminuir con el aumento de la concentración del AgNO_3 , siendo menores a las obtenidas para las correspondientes matrices puras, (ver Figura 6.2.17 (b y e)).

El porcentaje de hinchamiento máximo, $S_{\text{máx}}$, determinado de los respectivos ajustes, concuerdan para todos los hidrogeles sintetizados con todas las concentraciones de AgNO_3 y los diferentes mecanismos de síntesis, indicativo de que el modelo utilizado para el ajuste es capaz de modelar lo que está ocurriendo experimentalmente.

El tiempo para alcanzar el equilibrio, t_{eq} (ver Tabla 5.3), tomado de la zona del equilibrio de hinchamiento de las isothermas de absorción para los hidrogeles sintetizados por los diferentes mecanismos y concentraciones de AgNO_3 , (ver insertos Figuras 6.2.14 – 6.2.15), varía dependiendo de los mecanismo de iniciación y de las concentraciones de AgNO_3 utilizadas, (ver Figuras 6.2.16 – 6.2.17), observando correspondencias con los respectivos parámetros cinéticos, k_0 , k_S .

Para los hidrogeles híbridos con diferentes concentraciones de ppm AgNO_3 sintetizados tanto por IQ como por irradiación γ , se observa un comportamiento inverso entre la k_0 y la k_S , con el aumento de las concentraciones utilizadas de AgNO_3 , lo que puede inducir que el t_{eq} se independiente de la concentraciones de ppm AgNO_3 , lo que compensaría lo que esté ocurriendo en las respectivas nano y macroestructuras.

En los hidrogeles con concentraciones % AgNO_3 sintetizados por IQ, se observa que para las concentraciones 0,31 y 0,64% las k_0 , k_S . aumentan con respecto a la PAAm pura, por lo que el t_{eq} es menor; mientras que para las concentraciones de 0,95 y 2,00 % las k_0 , k_S , disminuyen con respecto a la PAAm pura, por lo que el t_{eq} aumenta. En los hidrogeles con concentraciones % AgNO_3 sintetizados por FI-UV/vis y irradiación γ , las k_0 , k_S , tienden a disminuir con el aumento de la concentración de % AgNO_3 , presentando una tendencia a que los t_{eq} sean iguales a las respectivas matrices puras.

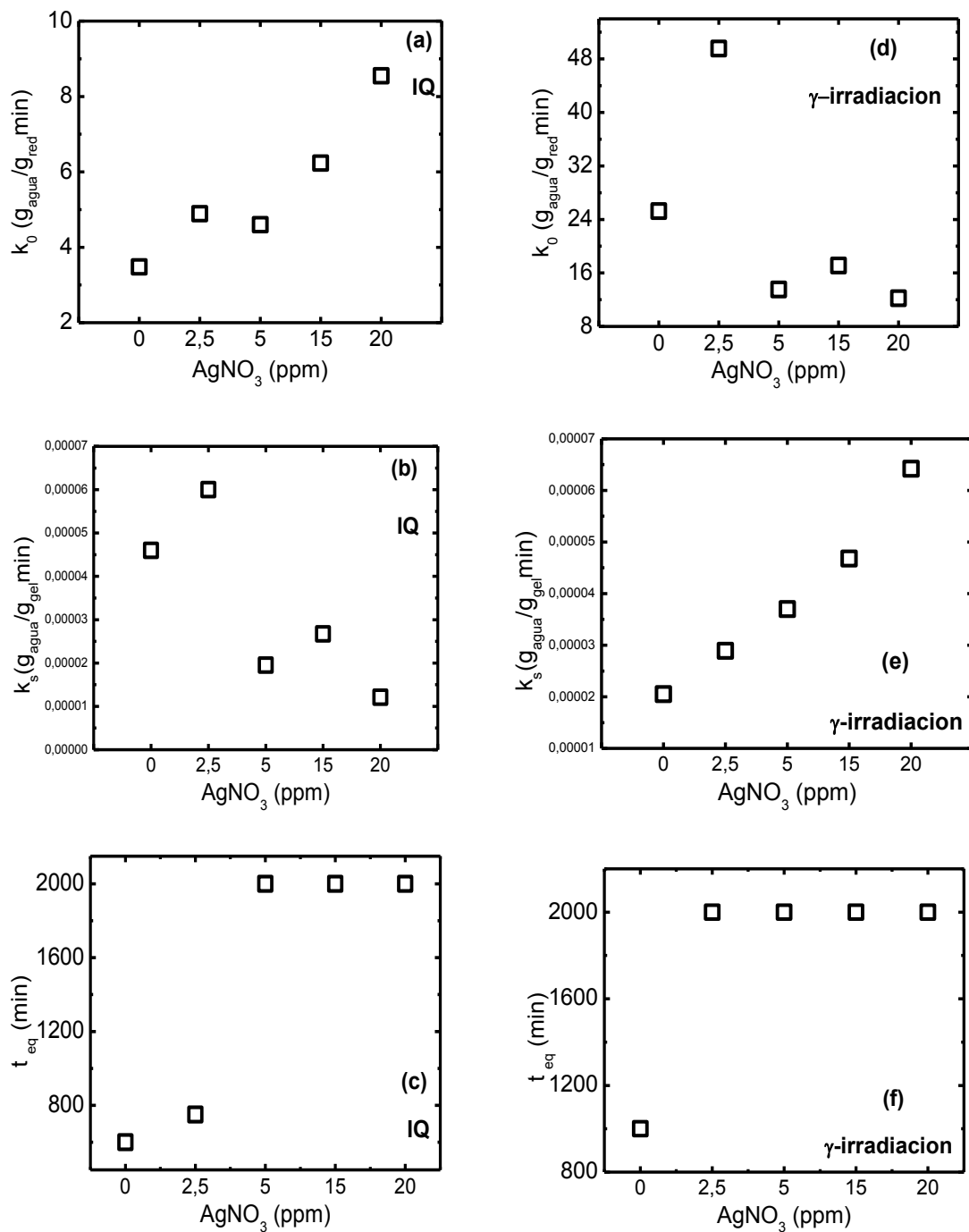


Figura 6.2.16. (a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , (b) constante de velocidad de hinchamiento, k_s , (c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, t_{eq} , para los hidrogeles con concentraciones en ppm AgNO_3 , hinchados en agua destilada vía IQ (columna izquierda) e irradiación γ (columna derecha).

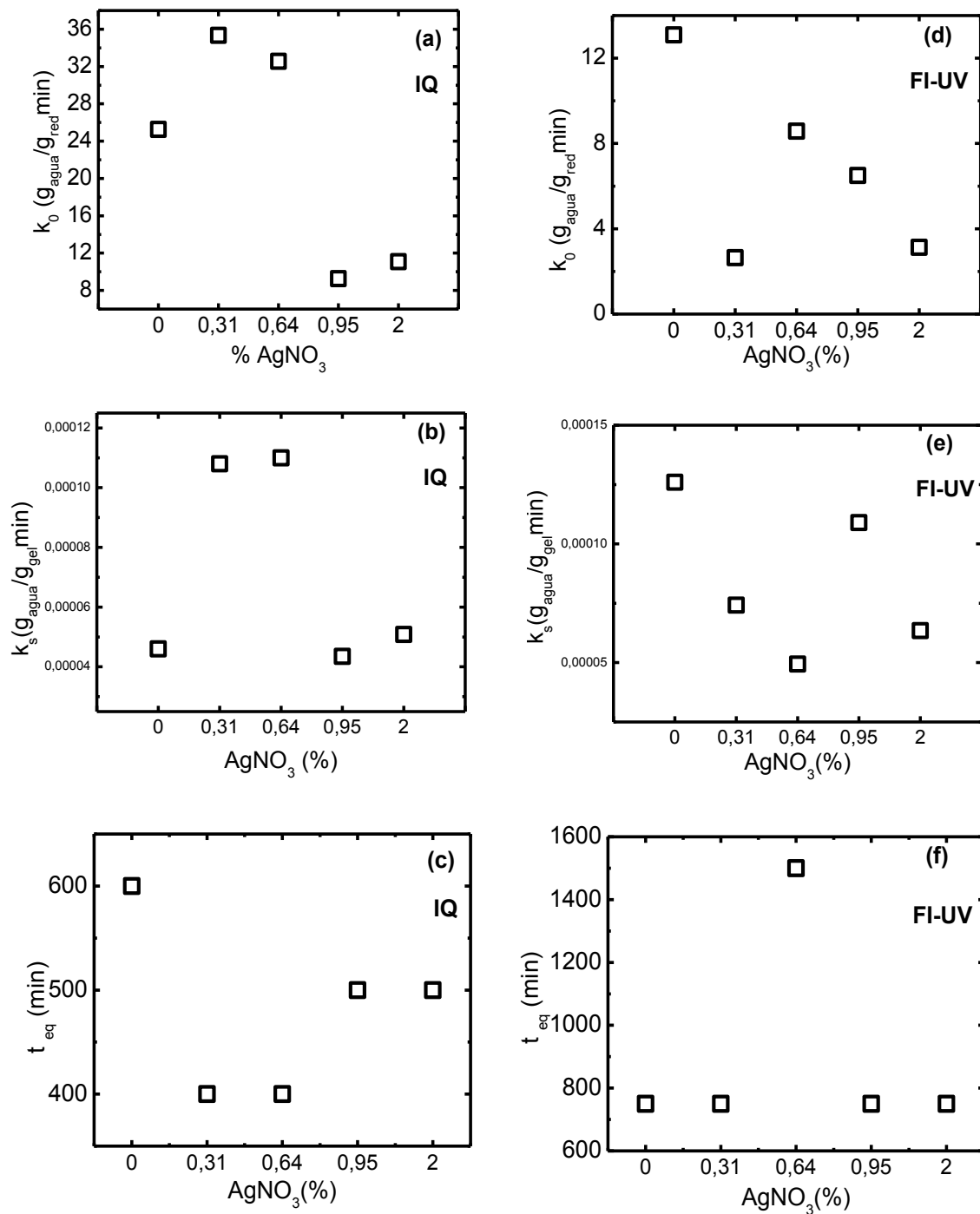


Figura 6.2.17. (a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , (b) constante de velocidad de hinchamiento, k_s , (c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, t_{eq} , para los hidrogeles con concentraciones en AgNO_3 hinchados en agua destilada vía IQ (columna izquierda) y FI-UV/vis (columna derecha).

El coeficiente de difusión, n , presenta valores con tendencia a ser $n < 0,5$ indicativo de ocurrencia de mecanismo de absorción Menos Fickiano, describiendo que la velocidad de difusión del solvente es mucho menor que la velocidad de relajación de la red, para los hidrogeles con concentraciones de ppmAgNO₃, tanto para las síntesis por IQ, como irradiación γ . Para los hidrogeles con concentraciones mayores de %AgNO₃ sintetizados por IQ, FI-UV/vis y irradiación γ la tendencia es de valores $0,5 < n < 1$ indicando mecanismos de absorción anómalo, que es observado cuando las velocidades de difusión y de relajación de la red polimérica son comparables.

La constante de difusión, k , presenta la tendencia de ser menor a la obtenida para las correspondientes matrices puras, sintetizadas por los mecanismos de IQ, FI-UV/vis y irradiación γ con las diferentes concentraciones de %AgNO₃ utilizadas. Para las concentraciones de ppmAgNO₃, la tendencia en los valores de la k respecto a las correspondientes matrices puras, es ser mayores para las síntesis por irradiación γ y menores para los hidrogeles híbridos sintetizados por IQ.

Para determinar el coeficiente de difusión, se ajusta la segunda ley de Difusión de Fick, dada por la expresión 2.11.2, a las curvas de absorción de pastillas cilíndricas de PAAm/AgNO₃ sintetizadas por los distintos métodos de síntesis, encontrando un buen ajuste del modelo a la data experimental, (ver Figuras G. 2-G.4 (Anexo G)), aclarando que solo se muestran los ajustes para las matrices de PAAm/0,31%AgNO₃ sintetizados por los mecanismos de síntesis IQ, FI-UV/vis y irradiación γ .

Graficando los coeficientes de difusión, K , en función de la densidad de los discos considerados sólidos, ver Figura 6.2.18- 6.2.20, se observa que el coeficiente de difusión de los hidrogeles híbridos con las distintas concentraciones de %AgNO₃ y mecanismos de generación de radicales libres es menor a los presentados a las correspondientes matrices puras. También se observa, que las densidades de los discos híbridos son mayores a la densidad de los correspondientes discos puros, para las síntesis por IQ y FI-UV/vis, mientras que

la de los hidrogeles híbridos sintetizados por irradiación y es del mismo rango de valores, respecto a la matriz pura.

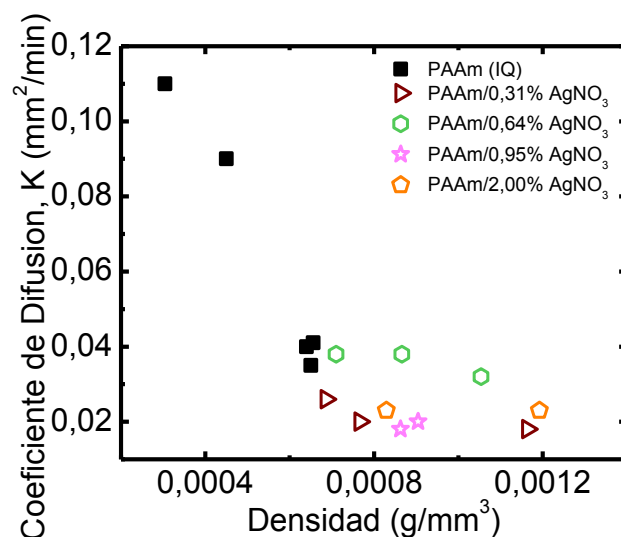


Figura 6.2.18. Coeficiente de difusión, K , del agua en función de la densidad de los discos de los hidrogeles sintetizados por IQ, de: PAAm (■); PAAm/0,31%AgNO₃ (▶); PAAm/0,64%AgNO₃ (○); PAAm/0,95%AgNO₃ (☆); PAAm/2,00%AgNO₃ (⬠).

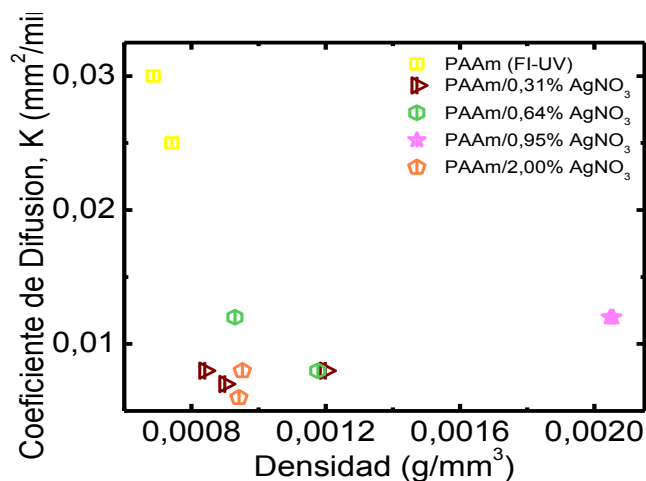


Figura 6.2.19. Coeficiente de difusión, K , del agua en función de la densidad de los discos de los hidrogeles sintetizados por FI-UV/vis de: PAAm (⬢), PAAm/0,31%AgNO₃ (▶), PAAm/0,64%AgNO₃ (○), PAAm/0,95%AgNO₃ (☆), PAAm/2,00%AgNO₃ (⬠).

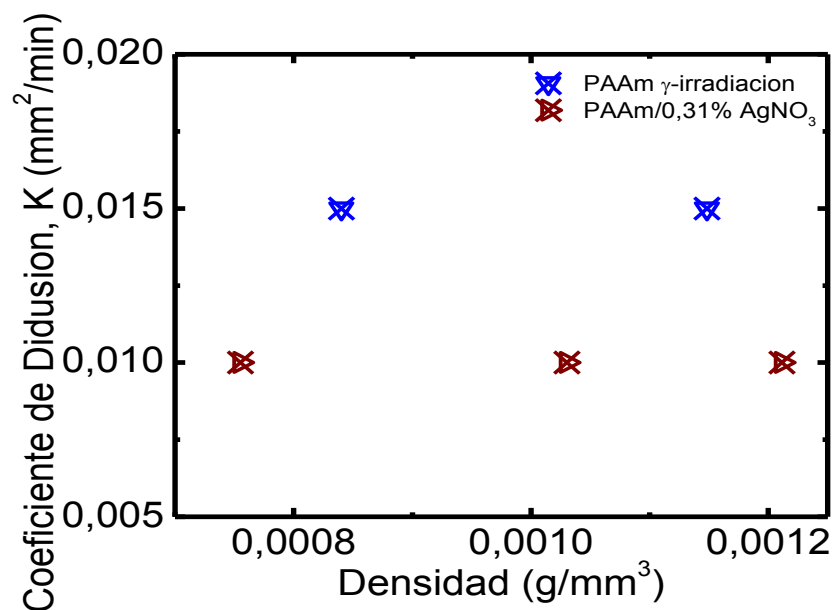


Figura 6.2.20. Coeficiente de difusión, K , del agua en función de la densidad de los discos de los hidrogeles sintetizados por irradiación γ : PAAm ($\times$), PAAm/0,31%AgNO₃ ($\times$).

En resumen, se pudo observar diferentes tiempos de polimerización para los diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres en la síntesis de PAAm híbrida con diferentes concentraciones de AgNO₃ y pudieran estar asociados a la presencia del PSA y/o el AgNO₃. Para los hidrogeles con diferentes concentraciones de AgNO₃ los tiempos son de aproximadamente 3 s. En las síntesis de PAAm/AgNO₃ por IQ, la presencia simultánea de las sales de PSA y AgNO₃, pudieran actuar como iniciadores de las reacciones de polimerización, conllevando a un mayor número de iniciación de cadenas poliméricas, respecto a la PAAm pura (solo la sal de PSA), induciendo una reacción más rápida y a un entrecruzamiento más homogéneo, (ver etapa 5 de la Figura 5.20).

El entrecruzamiento más homogéneo también se corresponde con las temperaturas que alcanzan las síntesis de PAAm/ppmAgNO₃ y PAAm/%AgNO₃ siendo menores a las temperaturas alcanzadas por las síntesis de la matriz de PAAm, (ver Figura 6.2.3)

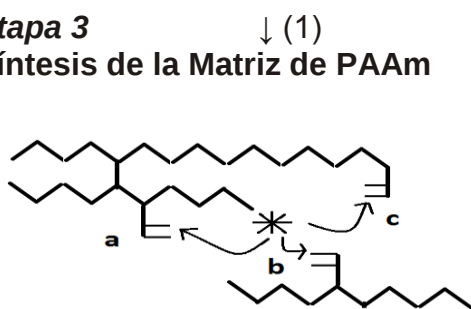
Para los hidrogeles de PAAm por FI-UV/vis la polimerización ocurre en 1 día, siendo la radiación UV/vis la única fuente de generación de radicales libres (sin PSA ni AgNO_3), mientras que para hidrogeles híbridos de PAAm/ AgNO_3 por FI-UV/vis en aproximadamente 1 hora. La diferencia en tiempos en estas síntesis por FI-UV/vis, puede deberse a que la sal de AgNO_3 junto a la radiación UV/vis aplicada a la solución, pueden estar actuando de fotoiniciadores.

Todas las matrices híbridas obtenidas presentan una estructura estable a la temperatura corporal humana y el mismo patrón de descomposición térmica de sus respectivas matrices puras en tres etapas, deshidratación del hidrogel, pérdida grupos laterales y descomposición de las cadenas poliméricas.

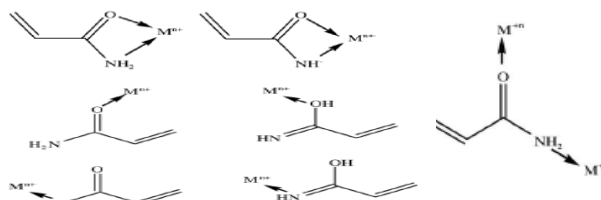
Las morfologías estructurales de las matrices híbridas por los diferentes mecanismos de iniciación de radicales, (ver Figuras 6.2.6 – 6.2.10), mantienen la macroestructura presentada por sus correspondientes matrices puras, indicativo de que el mecanismo preferencial de recombinación de radicales libres de las respectivas síntesis dirige la formación estructural de cada una de las matrices, como se propone en la Figura 5.1.20, independiente de las partículas *in situ* que se formen simultaneas al proceso de polimerización de las respectivas estructuras.

La formación de partículas *in situ* durante las respectivas síntesis, en principio observada por las diferentes coloraciones de las matrices híbridas, amarilla para las síntesis por IQ, vino tinto-marrón para las síntesis por FI-UV/vis y vino tinto para las síntesis por irradiación γ , fue corroborada por los análisis de las microscopías electrónicas, (ver Figuras 6.2.6 – 6.2.11), y absorción del plasmón superficial de la plata. Por los análisis de HR-MET se identificaron varias fases cristalinas correspondientes a diferentes partículas, (ver Tabla 6.2.2). Por la RPSL se identificó la presencia de nanopartículas de plata, (ver Figuras 6.2.13), en las síntesis de matrices híbridas con concentraciones de $\%\text{AgNO}_3$. Esta formación de nano y micropartículas *in situ* durante las respectivas síntesis le adiciona a la etapa 3 de la Figura 5.1.20, la posible intervención de la síntesis en la formación de las partículas, como se muestra en la siguiente Figura:

Etapa 3
Síntesis de la Matriz de PAAm



↓ (2)
Síntesis *in situ* de partículas de Ag
(Ag⁺ → Ag⁰)



Etapa b (1) Recombinación mayoritaria de radicales

Mecanismo b en IQ y irradiación y

Mecanismo a en FI

(2) nano y micropartículas

Morfologías Simultáneas

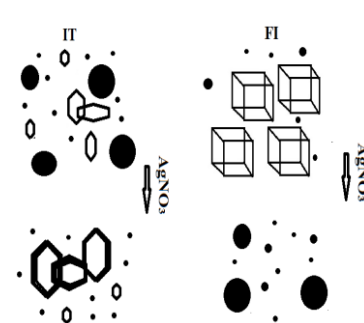
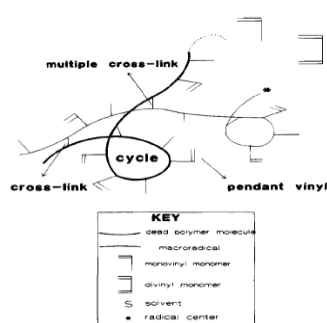
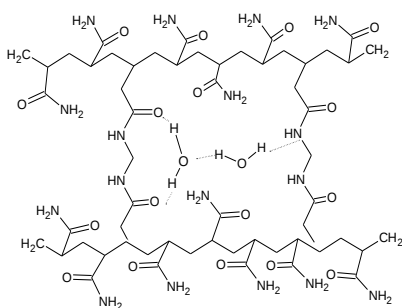


Figura 6.2.21. Paso adicional en la etapa 3, de la Figura 5.1.20, por la formación de la nano y micropartículas en el esquema hipotético de la formación de los hidrogeles: (1) Posibles interacciones de copolimerización entre AAm y NNMBAAm (mecanismo de radicales libres): a) ciclización, b) entrecruzamiento, c) múltiple entrecruzamiento; (2) Posibles coordinaciones de iones de Ag⁺ con los grupos funcionales de la matriz.

Los hidrogeles híbridos obtenidos, con nano y micropartículas de diferentes morfologías presentan características superabsorbentes, como sus respectivas matrices puras.

Los parámetros cinéticos de los hidrogeles híbridos como la velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , y la constante de velocidad de hinchamiento, k_s , presentan correspondencia con el tiempo de llegar al equilibrio, t_{eq} , lo que puede corroborar que la presencia de la AgNO₃ durante la síntesis induce a hidrogeles nano y

microestructuralmente más densos, por la posible actuación del AgNO_3 como fotoiniciador, en los hidrogeles irradiados con radiación UV/vis y irradiación γ .

El coeficiente de difusión, n , muestra distinta respuesta de las estructuras ante la difusión del agua durante los hinchamientos. Presenta gran tendencia de mecanismos de absorción Menos Fickiano, describiendo que la velocidad de difusión del solvente es mucho menor que la velocidad de relajación de la red, para los hidrogeles con concentraciones de ppmAgNO_3 , tanto para las síntesis por IQ, como irradiación γ . Tales geles presentan tendencias de mecanismos de absorción anómala, que es observado cuando las velocidades de difusión y de relajación de la red polimérica son comparables, para los hidrogeles con concentraciones de $\%\text{AgNO}_3$ sintetizados por IQ, FI-UV/vis y irradiación γ . Esto también corrobora que la presencia de diferentes concentraciones de AgNO_3 induce diferencias en las estructuras de las respectivas matrices.

La tendencia de la constante de difusión, k , de ser menor a la obtenida para las correspondientes matrices puras, sintetizadas por los mecanismos de IQ, FI-UV/vis y irradiación γ con las diferentes concentraciones de $\%\text{AgNO}_3$ utilizadas, corrobora el aumento de densidad de las respectivas matrices, como se observo en las imágenes de MEB y MET. Para las concentraciones de ppmAgNO_3 , la tendencia en los valores de la k respecto a las correspondientes matrices puras, es ser mayores para las síntesis por irradiación γ y menores para los hidrogeles híbridos sintetizados por IQ, indica que las matrices presentan variaciones estructurales ante la presencia de estas concentraciones de AgNO_3 durante las respectivas síntesis.

El coeficiente de difusión del agua, K , en función de la densidad de los discos considerados sólidos, (ver Figuras 6.2.17- 6.2.19), para las distintas concentraciones de $\%\text{AgNO}_3$ y mecanismos de generación de radicales libres es menor a los presentados a las correspondientes matrices puras. También se observa, que las densidades de los discos híbridos son mayores a la densidad de los correspondientes discos puros, para las síntesis por IQ y FI-UV/vis, mientras que la de los hidrogeles híbridos sintetizados por irradiación γ es del mismo rango

de valores, respecto a la matriz pura, corroborando lo obtenido para los otros parámetros cinéticos.

La correspondencia del coeficiente de difusión, K , con las estructuras de las matrices, corroborada por los parámetros cinéticos determinados por los otros modelos cinéticos, nos permite un considerable aporte inédito de estos valores, así como la comprobación en matrices híbridas del modelo de la Ley de Fick resuelta por elementos Finitos, considerando las matrices como discos cilíndricos simulados con nodos que se mueven independientes durante la difusión del agua.

HIDROGLES DE PAAm/CS POR INICIACIÓN QUÍMICA

6.3 HIDROGLES DE PAAm/CS POR INICIACIÓN QUÍMICA

El Quitosano (CS) un polisacárido natural que ha sido reportado como un biopolímero que posee propiedades antibióticas, con alta biocompatibilidad y baja toxicidad en una variedad de aplicaciones como en ingeniería de tejidos, materiales biomédicos, inmovilización de proteínas, liberación controlada de fármacos, injertos de polímeros sintéticos como PAAm, Poli(etilenoóxido-g-acrilamida), etc. (Lee and Mooney, 2001b; Mahdavinia et al., 2006; Mochalova et al., 2006, 2007; Velásquez, 2006).

También se usa en limpiezas de aguas y/o recuperación de metales pesados matrices de quitosano atrapado en PAAm (Akkaya and Ulusoy, 2008). Siendo tan versátil la gran variedad de aplicaciones del CS e interesados en sus propiedades biocompatibles y baja toxicidad, sintetizamos hidrogeles de PAAm con 5 %(m/m) de CS en solución por el mecanismo de iniciación química, para intentar adicionarle a la matriz de PAAm propiedades Biocompatible y Bactericidas. Se obtuvieron monolitos de color amarillo claro, como se presenta en la siguiente Figura:



Figura 6.3.1. Imagen fotográfica de un monolito de hidrogel de PAAm/5%CS recién sintetizado.

Para estudiar el posible efecto del quitosano en las matrices de PAAm/5%CS sintetizadas, se realizaron los siguientes estudios:

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

A.- ANÁLISIS POR FT-IR

Los espectro de las vibraciones moleculares de los xerogeles de PAAm y PAAm/5%CS en el intervalo de transmitancia entre 400-4000 cm^{-1} (Figura C.3 (Anexo C)), muestran el solapamiento de los picos característicos de la vibración de los enlaces de los grupos hidroxilos O-H en el rango de (3400 – 3300) cm^{-1} ; el estiramiento entre (3500 – 3300) y flexión entre (1640-1500 y 800) cm^{-1} de las aminas primarias, presentes en el CS y los estiramientos entre (3500-3180) cm^{-1} y flexión entre (1640 - 1550) cm^{-1} del grupo NH_2 de las amidas; y el estiramiento entre (1680 – 1630) cm^{-1} de grupo carbonilo C=O de la amidas presentes en la PAAm y el CS.

B.- ANÁLISIS MORFOLÓGICO POR MEB y MET

Los xerogeles compuestos de PAAm/5%CS obtenidos vía IQ presentan una estructura altamente densa, (ver Figuras 6.3.2), a diferencia de los xerogeles de PAAm que son macroporosos, (ver Figura 5.8).

La disminución de la macroporosidad de los xerogeles de PAAm/5%CS se puede interpretar que exista interacción de puente de hidrogeno entre la amina del CS y el grupo carbonilo del la AAm, (ver Figura 6.3.3 (a)), como lo plantea (Bhat Kalambettu et al., 2012), aumentando el entrecruzamiento de la PAAm, por la posible formación de una estructura interpenetrada de PAAm/CS, en concordancia a lo observado por (Agnihotri and Aminabhavi, 2006; Ramirez and Astudillo, 2016) para redes de poli(oxido etilen-g-acrilamida) interpenetradas con CS, (ver Figura 6.3.3 (b)).

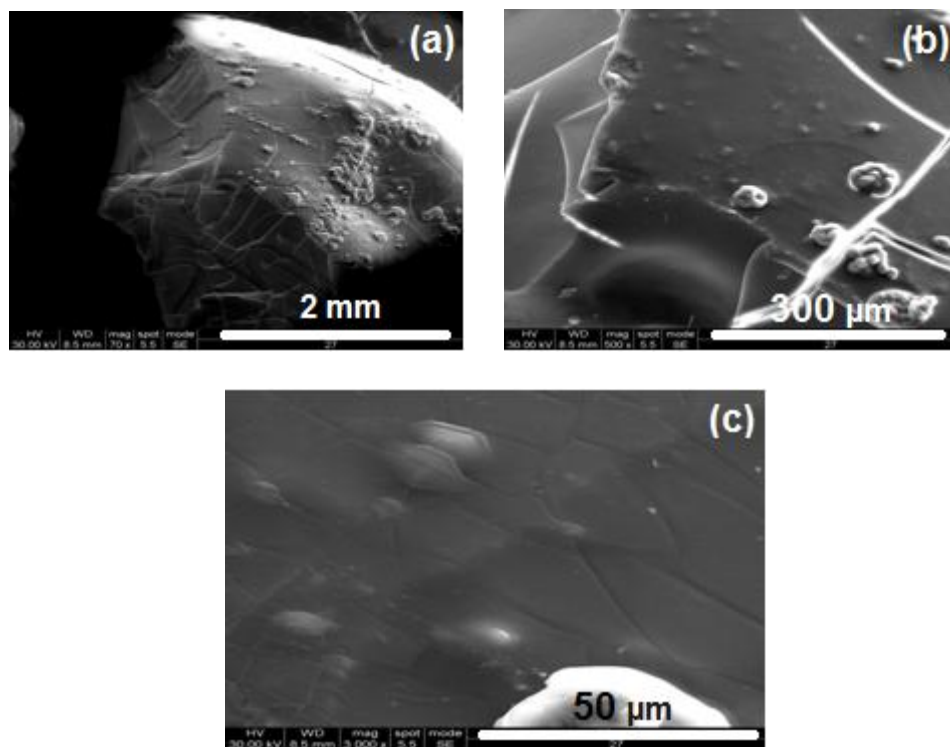
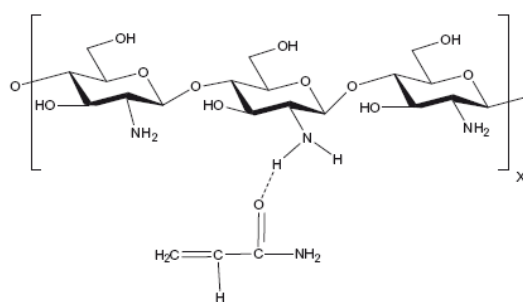
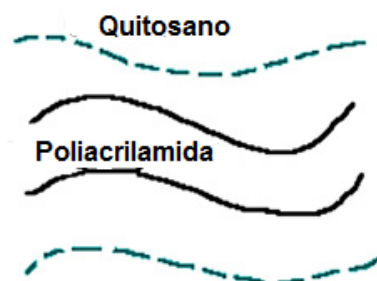


Figura 6.3.2. Imágenes de MEB de xerogeles vía IQ de PAAm/5%CS a diferentes magnificaciones.



(a)



(b)

Figura 6.3.3. (a) Posible enlace de hidrogeno entre el CS y la PAAm; (b) representación esquemática de estructuras interpenetradas de PAAm/CS.

C.- ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG)

En el estudio degradativo de la matriz de PAAm/5%CS en función de la temperatura, se presentan las mismas tres etapas de pérdidas descritas por la matriz de PAAm, (ver Figura D.3 (Anexo D)). Los valores de pérdida de masa, temperatura del máximo de velocidad de descomposición determinado de la primera derivada de los respectivos termogramas, residuos a 700 °C, se presentan en la Tabla 6.3.1, corroborando la similitud en las degradaciones de las matrices.

Tabla 6.3.1. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura de PAAm y PAAm/5%CS sintetizados por IQ, en el intervalo de temperatura de (30 - 700) °C. Temperatura de los máximos de velocidad de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C.

Matrices	% de pérdidas (%W)			Temperaturas de los Máximos de Descomposición (°C)	Residuos a 700 °C (%)
	1 ^{ra} (agua)	2 ^{da} (Imidización)	3 ^{ra} (Descomposición de las cadenas poliméricas)		
PAAm (IQ)	8	22	33	71, 294, 397	20
PAAm /5%CS	12	20	41	293,398	22

CAPACIDAD DE ABSORCIÓN EN AGUA

Para observar el efecto del CS en las propiedades hidrofílicas de la matriz de PAAm se realizó el hinchamiento de los hidrogeles en agua a 25 °C. El porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles se calcula utilizando la ecuación 4.4.1, y se representa en las isotermas de hinchamiento al graficar %S en función del tiempo, (ver Figura 6.3.4).

El tiempo que tarda en llegar al equilibrio, el %S_{eq} y el error relativo porcentual del hinchamiento en el equilibrio, se presentan en la Tabla 6.1.5. Obteniendo un %S_{eq} mayor para el hidrogel de PAAm/5%CS con respecto al de

PAAm, atribuido a que el posible aporte hidrofílico del CS a la matriz polimérica de PAAm predomine ante la disminución de la macroporoidad de la matriz PAAm/5%CS.

El aporte hidrofílico del CS a la matriz de PAAm también fue observado por Akkaya and Ulusoy, 2008 al tener hinchamientos de 1350% para la PAAm y 1600% para la PAAm/CS, quienes sintetizan hidrogeles de PAAm en presencia de quitosano en suspensión en proporciones 2:1 (2 g de AAm: 1 g de CS), por iniciación química. Hacer las medidas de hinchamiento a 25 °C de los hidrogeles de PAAm, nos permite comparar las propiedades hidrofílicas de esta matriz, con las realizadas a 37 °C. Donde se observa que el %S_{eq} es menor para la matriz pura a 25 °C con respecto a la matriz a 37 °C, atribuido al efecto de la temperatura de hinchamiento sobre la estructura de la matriz pura.

Tabla 6.3.2. Tiempo y porcentaje de Hinchamiento en el equilibrio de los Hidrogeles de PAAm y PAAm/5%CS a 37 °C. Error relativo porcentual calculado a la medida del %S_{eq}.

Hidrogel	t _{eq} (min)	%S _{eq}	Er%
PAAm (37 °C)	600	742	0,17
PAAm (25 °C)	500	252	0,15
PAAm/5%CS (25 °C)	3000	411	0,39

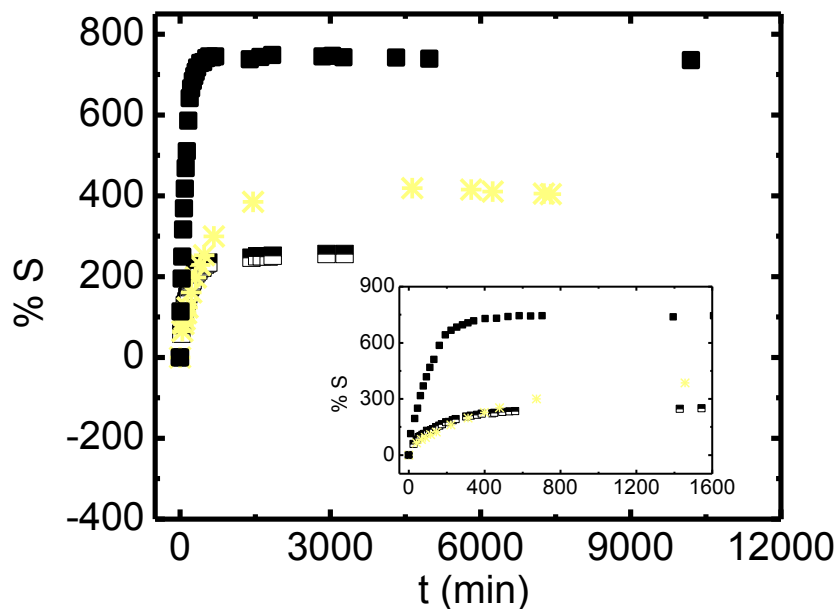


Figura 6.3.4. Isotermas de absorción de agua de los hidrogeles de PAAm (■) a 37 °C; PAAm (□) a 25 °C; PAAm/5%CS (*) a 25 °C. El inserto corresponde a la magnificación de inicio de hinchamiento.

CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

Debido a la diferencias en las cinéticas de hinchamientos de las matrices puras y compuestas con CS en el agua a las diferentes temperaturas de hinchamiento, ver inserto Figura 6.3.4, es interesante determinar los parámetros cinéticos: n y k utilizando la ecuación 2.11.3 ajustada a los resultados experimentales con la data del hinchamientos menor al 60 %, como se observa en la Figura E.5 (Anexo E); y las constantes de velocidad inicial, k_0 , y constante de velocidad, k_s , utilizando las ecuaciones 2.11.6 - 2.11.9 que ajusta a los datos experimentales como se observa en la Figura E.6 (Anexo E). Los parámetros obtenidos se muestran en la Tabla 6.3.3, donde se observa que:

La velocidad de hinchamiento inicial, k_0 , y la constante de velocidad de hinchamiento, k_s , disminuyen en los hidrogeles de PAAm/5%CS con respecto a la PAAm a la temperatura de hinchamiento de 25 °C por la disminución de la

porosidad en la estructura compuesta. También disminuye en la matriz de PAAm hinchada a 25 °C comparada a la misma matriz de PAAm hinchada a 37 °C, atribuida al efecto de las correspondientes temperaturas sobre la matriz.

El porcentaje de hinchamiento máximo, $S_{m\acute{a}x}$, determinado de los respectivos ajustes, concuerdan con los obtenidos experimentalmente (ver Tablas 6.3.2 – 6.3.2).

El tiempo para alcanzar el equilibrio, t_{eq} (ver Tabla 6.3.2), del hidrogel PAAm/5%CS es mucho mayor al requerido para alcanzar el equilibrio en el hinchamiento del hidrogel de PAAm a 25 °C, atribuido a la pérdida de la macroporosidad de la estructura del hidrogel de PAAm/5%CS, (ver Figuras 5.8 y 6.3.2). El t_{eq} de los hidrogeles de PAAm a 25 °C es menor que el requerido por el hidrogel de PAAm a 37 °C, atribuido a la disminución del % S_{eq} de la PAAm a 25 °C.

Tabla 6.3.3. Parámetros cinéticos k_0 , k_S , n , k , % $S_{m\acute{a}x}$ determinados realizando el ajuste a la data experimental de hinchamiento de los hidrogeles compuestos con quitosano sintetizados por iniciación química, utilizando las ecuaciones de Difusión segundo orden (ecuaciones 2.11.6-2.11.9) y la Ley de Potencias (2.11.3).

Hidrogel	Agua Destilada				
	k_0	$k_S \times 10^{-5}$ (g _(gel))/(g _(agua) min)	% $S_{m\acute{a}x}$ (g _(gel))/(g _(agua) min)	n	k
PAAm a 37°C	25,25	4,60	741 %	0.59	0,0376
PAAm a 25°C	2,75	3,91	265 %	0,51	0,047
PAAm/5%CS a 25°C	1,43	0,78	429 %	0,56	0,019

En resumen, la presencia del CS en la polimerización de la AAm y NNMBAAm induce a hidrogeles compuestos de PAAm/5%CS con matrices macroscópicamente más densas que las obtenidas para las matrices de PAAm, lo

que induce unos coeficientes cinéticos k_0 , y k_S , que disminuyen con respecto a los obtenidos para la matriz PAAm.

Además, evidencia el aporte de hidrofiliidad a la matriz compuesta al sumarle mayor capacidad de absorción, que la clasifica como un hidrogel superabsorbente, requiriendo de un mayor tiempo para llegar a un hinchamiento mayor con una estructura polimérica más densa. Esta adición de hidrofiliidad a la matriz, podría sumarle propiedades Biocompatibles. La comparación del hinchamiento y sus respectivos parámetros cinéticos de la matriz de PAAm pura a las temperaturas de 25 °C y 37 °C, corroboran que a mayor temperatura existe mayor movilidad de las estructuras poliméricas.

CAPITULO VII

HIDROGELES COMPUESTOS CON 2 ó 3 ADITIVOS

CAPITULO VII: HIDROGELES COMPUESTOS CON 2 ó 3 ADITIVOS

En los anteriores capítulos de resultados (V y VI) se mostraron los estudios de las propiedades de la matriz de PAAm sintetizadas por diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres como: Iniciación Química, Fotoiniciación y irradiación γ ; y además, los efectos sinérgicos entre estas matrices con diferentes concentraciones de CS, nHAP o AgNO_3 .

En continuidad a estos estudios y al diseño de nuevos materiales compuestos con posibles aplicaciones biomédicas, se sintetizan nuevos hidrogeles de PAAm, utilizando durante las síntesis las posibles combinaciones de los aditivos anteriormente utilizados por separado, como el CS, nHAP y AgNO_3 . En esta oportunidad, interesados en añadirles a la matriz de PAAm propiedades simultáneas que pudieran contribuirle estos aditivos como la hidrofiliidad, osteoinductividad, actividad bactericida y biocompatibilidad.

7.1 HIDROGELES DE PAAm/2%nHAP/%AgNO₃ POR INICIACIÓN QUÍMICA

Es conocido que los hidrogeles híbridos son una combinación de matrices poliméricas con partículas inorgánicas, permitiendo la posibilidad de generar sistemas con propiedades nuevas o mejoradas en comparación con las propiedades individuales de cada componente.

Entre los estudios encontrados en la literatura, están hidrogeles híbridos con nanopartículas de Ag para aplicaciones antibacteriales (Malmsten, 2011), como andamios para la síntesis de nanopartículas (Murali *et al.* 2010). Con respecto a la PAAm/HAP, hay unos estudios *in vitro* de biocompatibilidad en sangre, obteniendo materiales híbridos con potenciales usos como biomateriales, en este trabajo los autores usaron una cantidad más grande de HAP que de PAAm (Bajpai, *et al.* 2009).

Estudios de materiales de fosfato de calcio recubiertos con nanopartículas de Ag, los cuales mostraron alta actividad antibacterial y baja citotoxicidad (Ando *et al.* 2010). Bajo este contexto en esta sección, se utiliza la estrategia *one pot* en el diseño de nuevos hidrogeles híbridos de PAAm/nHAP/ AgNO_3 con el propósito

de combinar las características hidrofílicas y propiedades biocompatibles de la PAAm con las propiedades biocompatibles y osteoinductivas de la HAP y bactericidas de la Ag, las cuales se esperan que se formen *in situ*, durante la polimerización de la PAAm. Los autores, hasta el momento, no tenemos conocimiento de reportes de estos materiales, por lo cual se estudian las propiedades físico química de hidrogeles con diferentes concentraciones de Ag (0,5-2%) (m/m) y 2%nHAP (m/m) preparados vía radicales libres en solución, obteniendo monolitos de color gris, como se observa en la siguiente Figura:

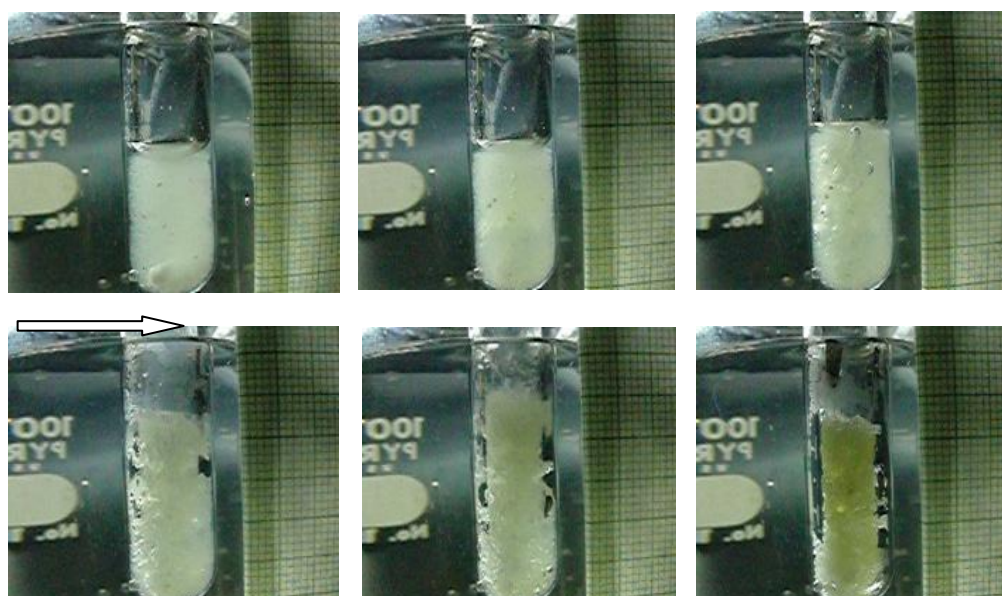


Figura 7.1.1. Imágenes fotográficas secuenciales de la formación del hidrogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃ por iniciación química, donde se observa la formación de los macroporos y la evaporación del solvente.

En el estudio de estos nuevos materiales híbridos, realizamos los siguientes análisis:

A.- ANÁLISIS POR FT-IR

Los espectros de las vibraciones moleculares de los xerogeles de PAAm y de PAAm modificada con nHAP y AgNO₃, muestran las vibraciones características de la PAAm y además solapamiento con las vibraciones de los grupos fosfatos de la nHAP en el rango de 1180 a 1000 cm⁻¹, ver Figura C.4 (Anexo C), también

identificados por Şahiner et al., 2005; Francis et al., 2006; Çaykara et al., 2007; Wang et al., 2007; A.K. Bajpai and Bundela, 2009. Debido al solapamiento de las bandas características no es posible concluir sobre alguna interacción entre la matriz de PAAm la nHAP y el AgNO₃.

B.- ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG)

Se estudio la degradación de los hidrogeles híbridos en el intervalo de temperatura de 30 - 700 °C mediante termogramas, obteniendo la degradación de los hidrogeles de PAAm/2%nHAP/%AgNO₃ con las mismas 3 etapas de degradación que la matriz de PAAm, (ver Figura D.4, Anexo D), es decir la presencia de las nanopartículas de HAP y el AgNO₃ durante la síntesis no afecta la formación de la estructura de la matriz de PAAm.

Los valores de pérdida de masa, temperatura del máximo de velocidad de descomposición determinado de la primera derivada de los respectivos termogramas, residuos a 700 °C, se presentan en la Tabla 7.1.1. Al comparar los porcentajes de residuos de los hidrogeles híbridos con el de PAAm, se obtienen diferencias de 7, 9, 3, 7% en peso, lo que ratifica la presencia de las partículas inorgánicas y la heterogeneidad de los hidrogeles.

Tabla 7.1.1. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura, en el intervalo de temperatura de 30 – 700 °C. Máximos de temperatura de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C.

Matrices	% de pérdidas (%W)			Temperaturas de Descomposición (°C)	Residuo a 700 °C (%)
	1 ^{ra} (agua)	2 ^{da} (imidi- zación)	3 ^{ra} (Descompo- sición de las cadenas poliméricas)		
PAAm (IQ)	8	22	33	71,294, 397	20
PAAm/2%HAP	8	21	38	81,293,391	27
PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO ₃	12	19	32	69,293,396	29
PAAm/2%nHAP/1,5%AgNO ₃	8	22	38	59,292,382	23
PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO ₃	11	19	37	69,293,394	27

C.- ANÁLISIS POR MEB Y MET

La morfología de los diferentes xerogeles híbridos sintetizados, se observan en las imágenes obtenidas por MEB y MET (Figura 7.1.2). En la Figura 7.1.2 (a), se muestra de manera comparativa la estructura macroporosa de la PAAm, cuyo tamaño de poros varía entre 99 - 1172 μm , con pliegues en su matriz (inserto, Figura 7.1.2 (a)).

La Figura 7.1.2 (b), muestra la morfología del xerogel de PAAm/2%nHAP, donde se observa la influencia de la partículas de nHAP en la estructura macroporosa, formándose mayor número de poros de menor tamaño (35 – 389 μm).

Las Figuras 7.1.2 (c – g) muestran las nano y microestructuras de los xerogeles de PAAm/2%nHAP preparadas con diferentes concentraciones de AgNO_3 (0,5 – 2,0) %m/m. En estas imágenes se observa que la microestructura del xerogel se modifica al incorporar el precursor de la plata, observándose una estructura más compacta con menos macroporos. Por otro lado, se observó que la incorporación de la Ag^+ acelera el proceso de polimerización (tiempo de gelación ~ 3 s). Esta observación sugiere que la presencia de la Ag^+ favorece la formación de radicales libres conduciendo a un mayor entrecruzamiento de la matriz polimérica, en comparación de la misma reacción en ausencia de Ag^+ (tiempo de gelación ~ 4 min).

Las micrografías obtenidas por MET revelan la presencia de partículas de tamaños desde aproximadamente 2 nm a 200 nm, ver Figura 7.1.2 (f), además que las estructuras resultantes son nanoporosas, para todos los xerogeles estudiados, tal como se observa en la Figura 7.1.2 (g), para el hidrogel de PAAm/2%nHAP/2% AgNO_3 , indicativo de formación de estructuras vía IQ, como se explico en la sección 5.

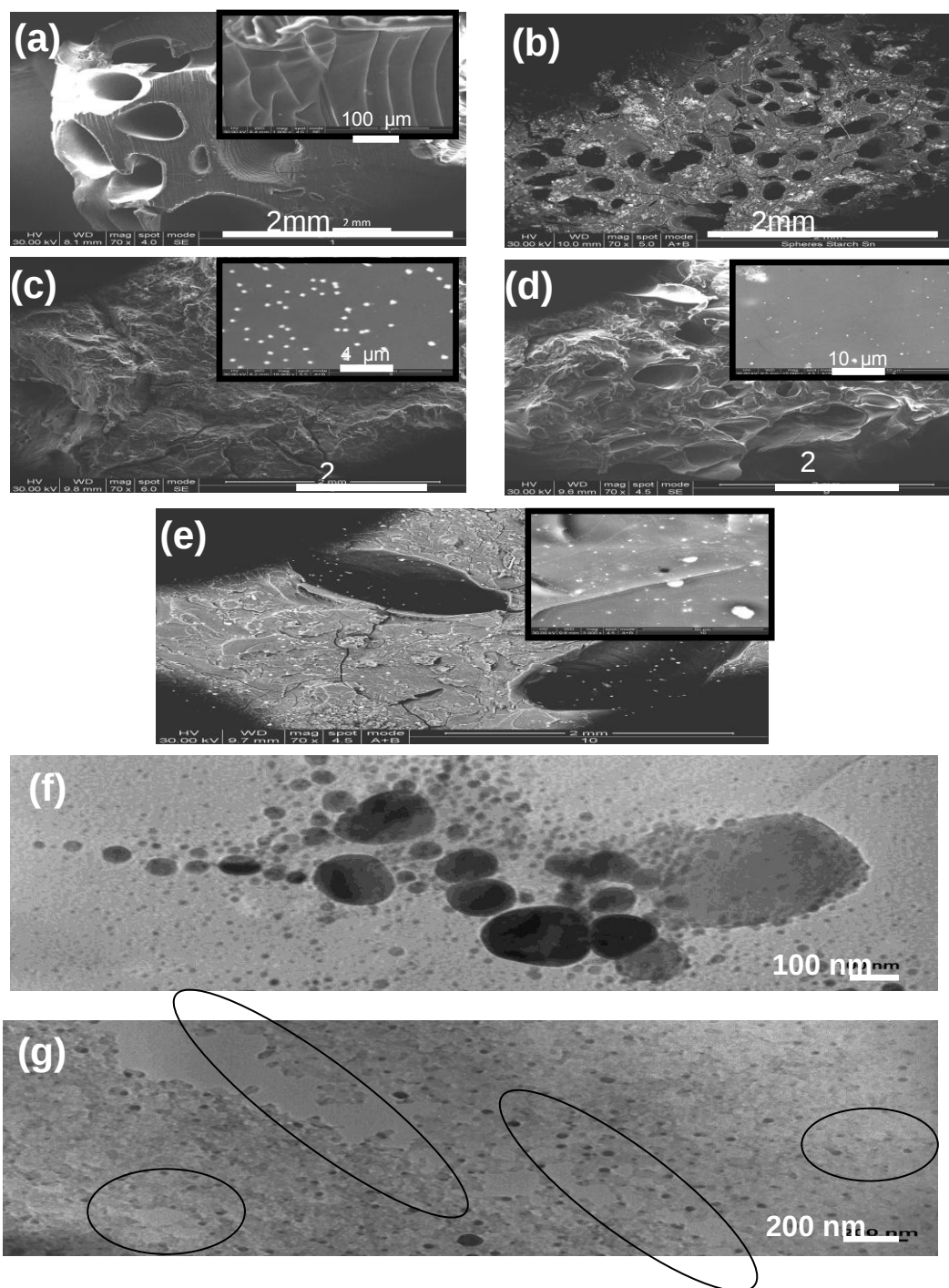


Figura 7.1.2. Imágenes por MEB (a) xerogel de PAAm (matriz plegada, inserto); (b) hidrogel de PAAm/2%nHAP; xerogeles de PAAm/2%nHAP con las concentraciones de (c) 0,5%; (d) 1,0 %; (e) 2,0% de AgNO_3 . Imágenes por MET (f) y (g) del xerogel de PAAm/2%nHAP/2,0% AgNO_3 ; en el contraste de las imágenes de electrones retrodispersados por MEB (recuadros en (b), (c), (e)) se observa la matriz gris y blancos, correspondientes a las partículas de nHAP y con nAg respectivamente; y la nanoestructura de la matriz de PAAm (nanoporos encerrados en óvalos y círculos).

Simultáneamente, a la formación de la estructura polimérica de PAAm, se forman *in situ* partículas de Ag, además se produce una reacción entre la sal de AgNO_3 y las nanopartículas de HAP de intercambio iónico formándose partículas de Ag_3PO_4 y alguna especie conteniendo Calcio (Ca) probablemente CaCO_3 , debido a el desplazamiento de los iones de Ca^{+2} . Por lo tanto, como resultado obtenemos un material compuesto de PAAm/ Ag_3PO_4 /Ag/nHAP. En el cual las partículas de Ag, Ag_3PO_4 e nHAP se encuentran altamente dispersas, como se puede observar en la Figura 7.1.2. En los espectros EDX, (ver Figura 7.1.3), se identifica la composición de cada fase. En la Tabla 7.1.2, se presenta el análisis semicuantitativo de los elementos presentes determinados por EDX (Separación de rayos-X por energías).

Como se observa en las imágenes 7.1.2 y 7.1.3 (a y b), las partículas presentan una distribución de tamaños de nano a micro, debido a la formación de aglomerados, con morfologías que van desde cúbica a esférica, en su mayoría (insertos Figuras 7.1.2 (b - e)) a medida que aumenta la concentración de Ag^+ , que pudieran darle el color gris a los monolitos, (ver Figura 7.1.1).

Esto es consistente con trabajos de la literatura (Okay, 2000; Thomas, *et al.* 2002; Lee, *et al.* 2006; Bi, *et al.* 2012), en los cuales se reportan varias morfologías de partículas tipo Ag_3PO_4 (cúbicas, dodecahédricas, agregados fractales) obtenidas por diferentes métodos de síntesis.

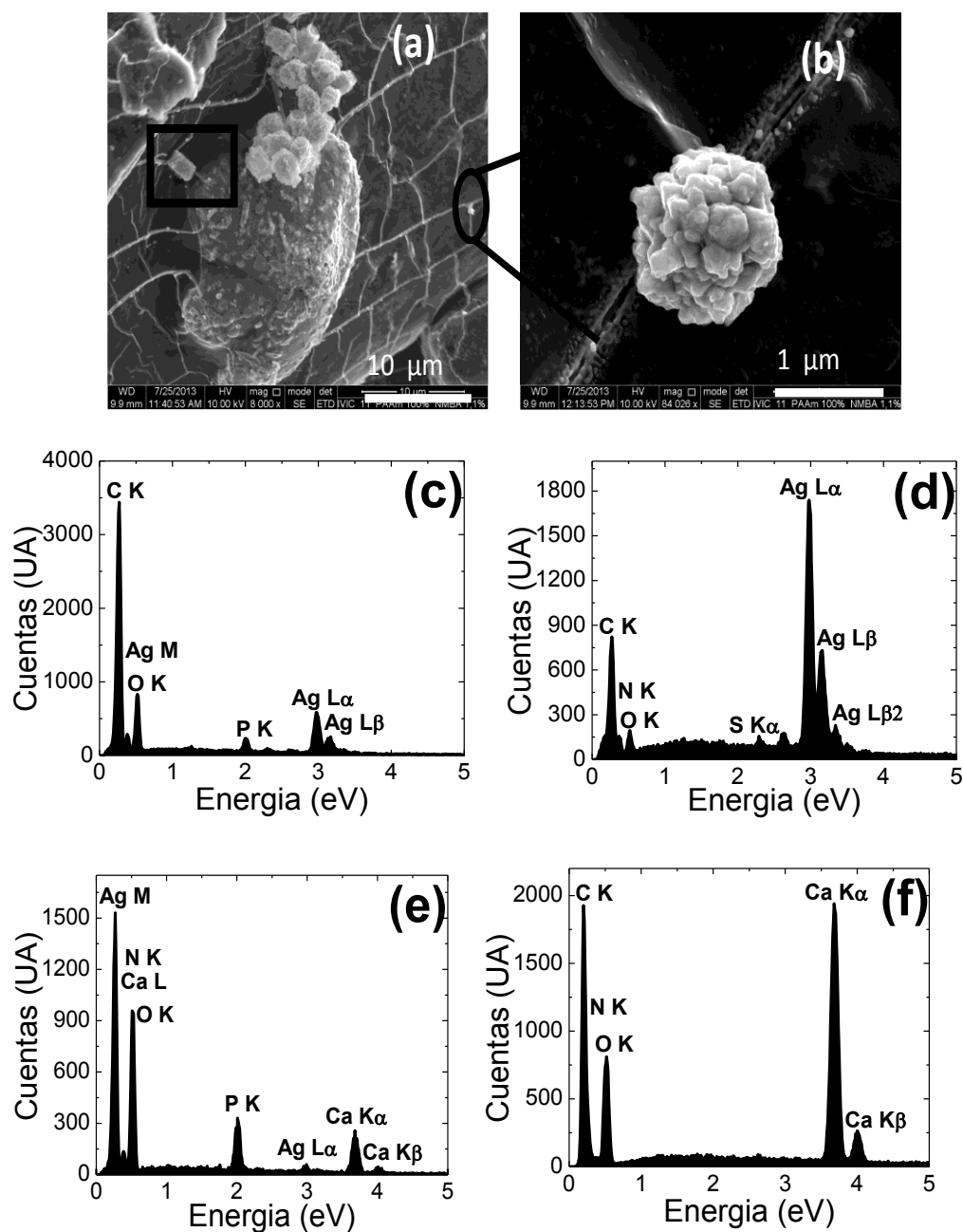


Figura 7.1.3. Imágenes por MEB (a) xerogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃; (b) magnificación del xerogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃ mostrando un aglomerado de nanopartículas de Ag; EDX de partículas de (c) Ag₃PO₄ (tomado del cuadrado de la imagen a); (d) Ag (tomado de la imagen b); (e) HAP (tomado de otra imagen no presentada); (f) fase Cálctica (tomado de otra imagen no presentada).

Tabla 7.1.2. Cuantificaciones de los EDX de las partículas de Ag_3PO_4 , Ag y HAP, encontradas en los hidrogeles de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃.

EDX	Elemento	Atómico (%)	Intensidad (UA)
Figura 7.1.3 (c)	C K	72.58	726.67
	O K	20.76	170.58
	P K	1.69	57.58
	Ag L	4.97	190.58
Figura 7.1.3 (d)	C K	38.17	150.50
	N K	9.50	15.85
	O K	12.37	28.36
	S K	1.16	14.55
	Ag L	38.80	574.31
Figura 7.1.3 (e)	O K	72.33	207.95
	P K	9.94	95.31
	Ag L	1.03	12.47
	Ca K	16.67	83.37
Figura 7.1.3 (f)	C K	53.61	454.22
	N K	8.42	15.83
	O K	34.85	235.28
	Ca K	2.98	776.54

D.- ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINA (DRXP)

Como ya se mencionó en la sección 6.1, el análisis estructural mediante DRXP del xerogel de PAAm/2%nHAP (Figura 6.1.3) muestra la presencia de una alta radiación de fondo debido a la parte amorfa de la matriz de PAAm y la presencia de la HAP con fase Hexagonal con grupo espacial $P63/m$ y parámetros de celda $a = b = 9,4166 \text{ \AA}$, $c = 6,8745 \text{ \AA}$ (esta fase fue identificada con la ayuda de la Inorganic Crystal Structure Database No. 01-084-1998) (Tabla 6.1.3).

En el xerogel de PAAm/2,0%nHAP/2,0%AgNO₃ se identificó la presencia de una fase cúbica con grupo espacial $P-43n$ y parámetros de celda $a=6,0040 \text{ \AA}$ de Fosfato de Plata (Ag_3PO_4 , ver Tabla 7.1.3) (esta fase fue identificada con la ayuda

de la Inorganic Crystal Structure Database No. 01-070-0702) y una fase hexagonal correspondiente a la Hidroxiapatita, ver Figura 7.1.4. La formación de la nueva fase fue corroborada realizando la combinación en solución de nHAP y AgNO_3 , en ausencia de la matriz de PAAm, como se puede observar en el difractograma de DRXP mostrado en la Figura 7.1.5.

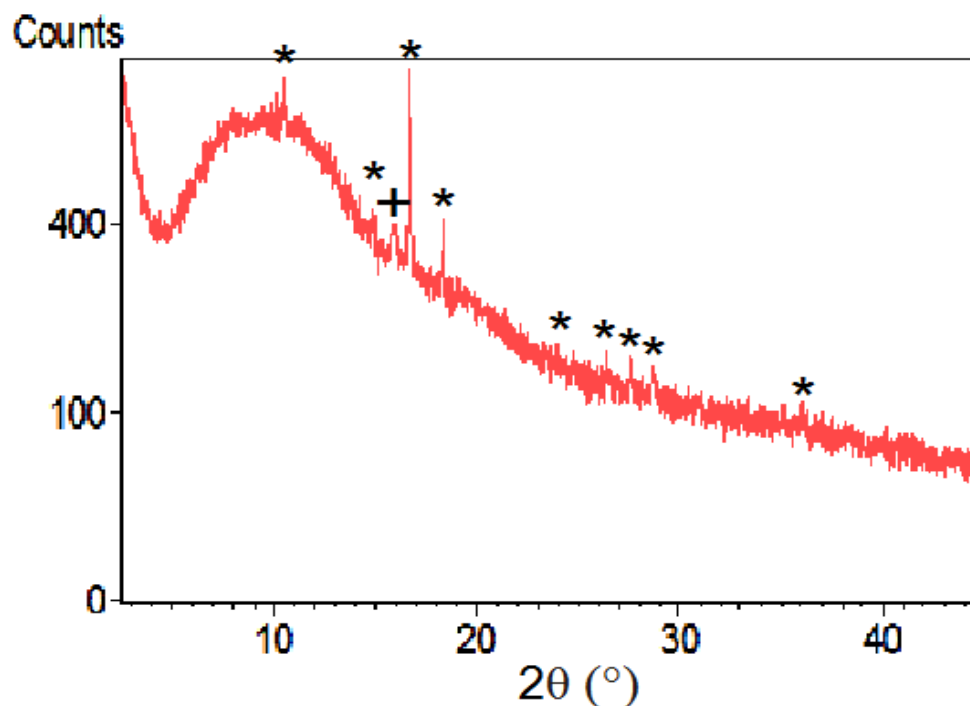


Figura 7.1.4. Difractograma de DRXP del hidrogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃. (+) Picos de la nHAP y (*) Picos de Fosfato de Plata (Ag₃PO₄).

Tabla 7.1.3. Máximos de Difracción identificados como Ag₃PO₄.

Pos. [2Th.(°)]	I/I ₀	d [Å]	Int. Rel. [%]
25,9436	103,60	3,43443	56,89
31,7819	182,13	2,81560	100,00
32,9509	92,71	2,71834	50,90
46,7456	31,08	1,94171	17,06

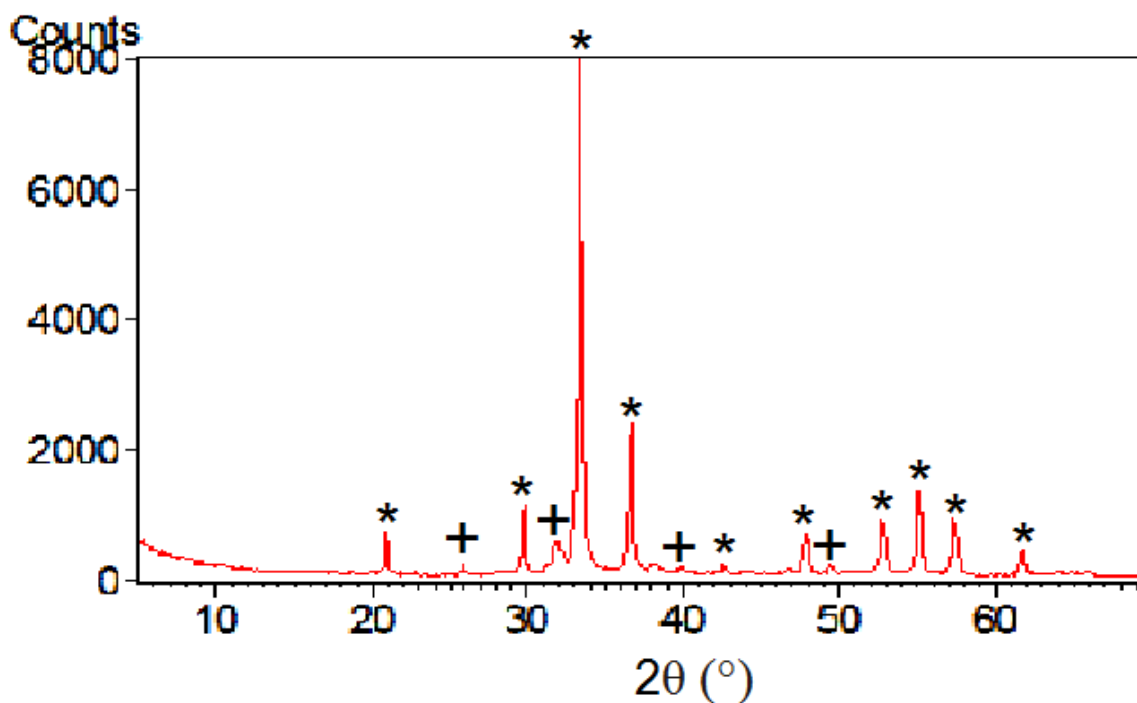


Figura 7.1.5. Difractograma de DRXP mostrando los productos obtenidos a partir de la mezcla en solución de 2%nHAP y 2%AgNO₃. (+) Picos de la nHAP y (*) Picos de Ag₃PO₄.

ANÁLISIS POR ABSORCIÓN EN EL RANGO UV-Visible

Aunque no fue observada la presencia de la formación de nanopartículas de Ag en los patrones de difracción de polvo (quizás por la baja concentración de Ag⁺ utilizada en la síntesis de los hidrogeles, combinado con el proceso de intercambio iónico experimentado por la HAP), a través de la técnica de absorción de UV/vis se observó la banda de absorción plasmónica superficial (RPSL) característica de la formación de nanopartículas de Ag en 405 nm con morfología esférica, (ver Figura 7.1.6), (Mulvaney, 1996; Jin *et al.* 2001). Esto nos indica que la presencia de Ag observada por los análisis microscópicos, (ver Figura 7.1.3 (d)), corresponde a las nanopartículas de Ag.

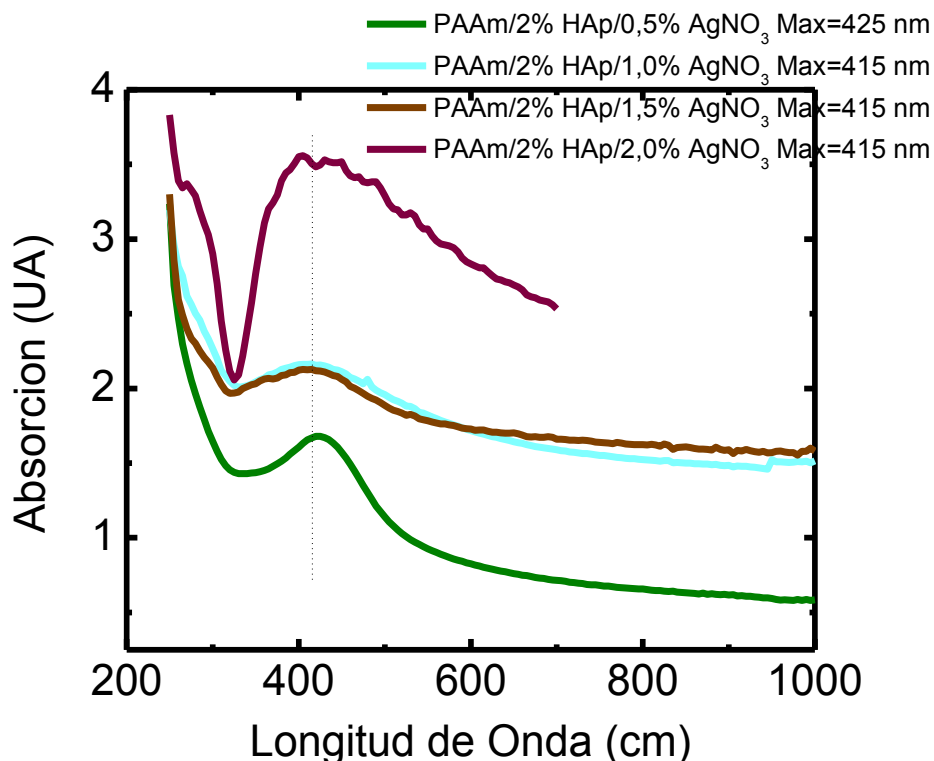


Figura 7.1.6. Espectros de Absorción en el rango UV/vis del hidrogel de PAAm/2%*n*HAp/2%AgNO₃ mostrando la banda de absorción del plasmón superficial de nano partículas de plata.

CAPACIDAD DE ABSORCIÓN EN AGUA y SBF

Para observar el efecto de las partículas inorgánicas de *n*HAP, Ag₃PO₄ y Ag en las propiedades hidrofílicas de la matriz de PAAm se realizó el hinchamiento de los hidrogeles en agua y SBF a 37 °C. El porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles se calcula mediante la ecuación 4.4.1, obteniendo las isothermas de hinchamiento al graficar %S en función del tiempo, (ver Tabla 7.1.4).

Además, la cinética de hinchamiento en los primeros minutos es muy distinta entre ellos, ver insertos Figuras 7.1.7 (a y c). En las Figuras 7.1.7 (b y d), se puede observar que el %S_{eq} disminuye a medida que aumenta la concentración de partículas inorgánicas en el hinchamiento de los dos solventes. Este comportamiento esta en concordancia con la microestructura observada por MEB, donde se pudo apreciar una disminución de la macroporosidad de los xerogeles

en función de la incorporación de los Ag^+ , debido posiblemente a la estabilización o generación de radicales libres, lo cual induciría a un mayor grado de entrecruzamiento.

Tabla 7.1.4. Tiempo e Hinchamiento en el equilibrio de los Hidrogeles de PAAm, PAA/2%nHAP, y diferentes concentraciones de %AgNO₃ vía IQ.

Hidrogel	t_{eq}	%S _{eq}	Er %	t_{eq}	%S _{eq}	Er%
	Agua	Agua		SBF	SBF	
	Destilada	Destilada				
PAAm	600	742	0,17	1500	638	0,70
PAAm/2% nHAP	400	459	0,07	400	530	1,30
PAAm/2%nHAP/0,5%AgNO ₃	400	516	0,07	500	502	1,05
PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO ₃	750	511	0,23	600	429	0,44
PAAm/2%nHAP/1,5%AgNO ₃	750	500	0,06	600	528	0,75
PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO ₃	750	583	0,15	500	474	1,60

CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

Los parámetros cinéticos de hinchamiento n , k , k_0 , k_s , describiendo las diferencias en las cinéticas de hinchamientos observadas en los insertos de las Figuras 7.1.7, se determinan utilizando las ecuaciones 2.11.3 y 2.11.6 – 2.11.9 ajustada a los resultados experimentales. Los parámetros obtenidos se muestran en la Tabla F.7 (Anexo F). Interpretándolos de la siguiente manera:

La velocidad de hinchamiento inicial, k_0 , *y la constante de velocidad de hinchamiento*, k_s , del agua disminuye en los hidrogeles híbridos de PAAm/2%nHAP/%AgNO₃ con respecto a la PAAm a la temperatura de hinchamiento de 37 °C, atribuido a la disminución de la macroporosidad en la estructuras híbridas, (ver Figura 7.1.2). Las constantes de velocidades en SBF, tienen tendencias a valores cercanos al de la matriz de PAAm, atribuido al posible efecto del apantallamiento de los grupos funcionales por los iones presentes en el SBF, que impide el puente de hidrógeno de esos grupos funcionales con el agua, impidiendo la absorción del solvente.

El porcentaje de hinchamiento máximo, $S_{m\acute{a}x}$, determinado de los respectivos ajustes, concuerdan con los obtenidos experimentalmente para el caso de la absorción de agua, mientras muestran coincidencias muy cercanas en la absorción del SBF, (ver Tabla 7.1.4).

El tiempo para alcanzar el equilibrio, t_{eq} , en agua y en SBF de los hidrogeles híbridos de PAAm/2% α HAP/%AgNO₃, tienen correspondencia con los parámetros cinéticos de hinchamiento k_0 , y k_S , de las nuevas microestructuras híbridas y del posible apantallamiento de los grupos funcionales por los iones presentes en el solvente, respectivamente.

Los coeficientes de difusión, n , determinan que estos hidrogeles híbridos presentan mecanismos de absorción anómalo de agua y de SBF a 37 °C, indicando que las velocidades de difusión y de relajación de la red polimérica son comparables, característico de hinchamientos realizados a 37 °C, la cual es una temperatura por debajo de la temperatura de transición vítrea del hidrogel de PAAm entrecruzado, reportada entre (150 - 222) °C. La coincidencia de las respuestas de absorción anómala de agua y SBF de los hidrogeles de PAAm híbridos y puros, corrobora la no interacción de las partículas presentes con las estructuras de las matrices híbridas.

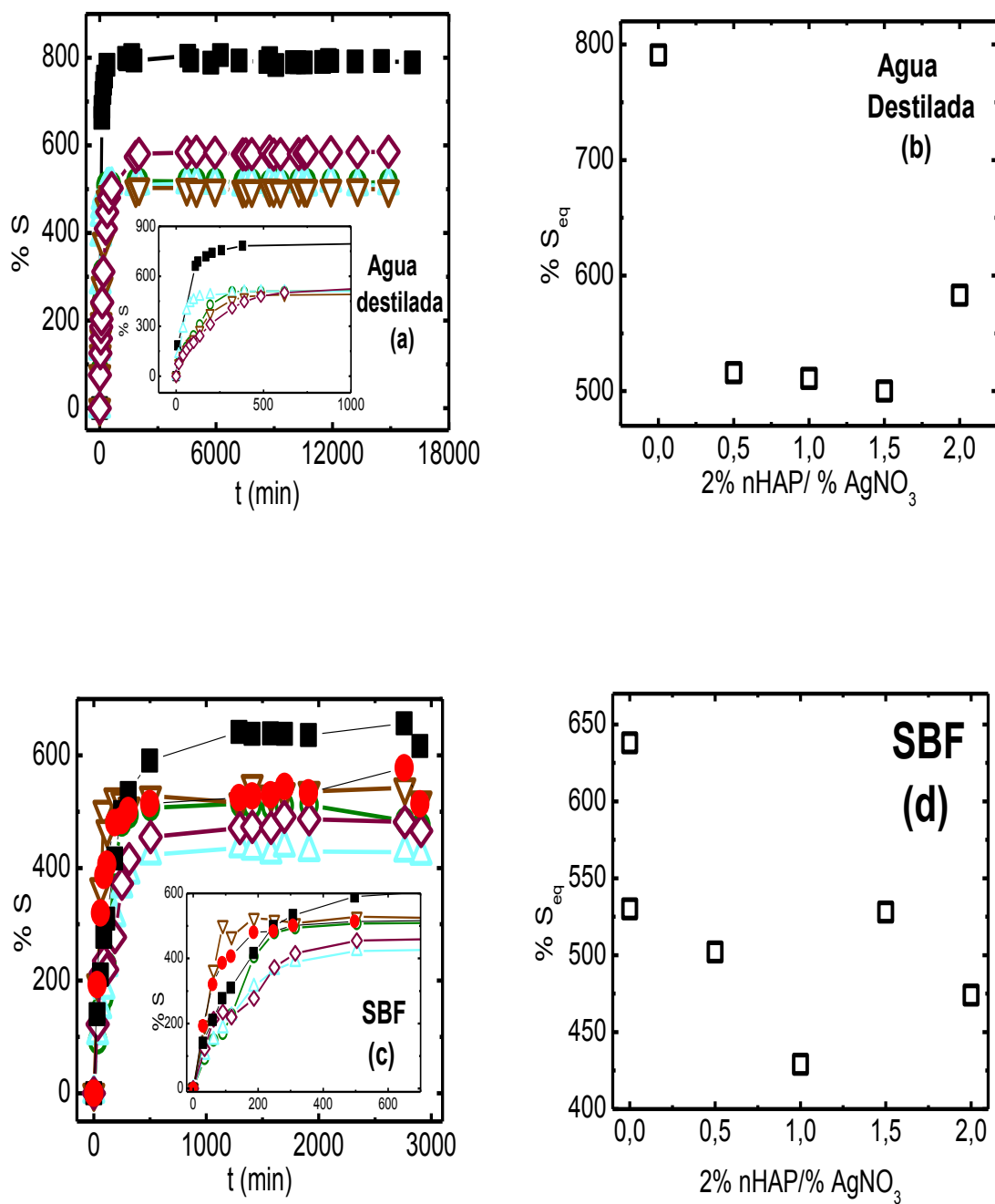


Figura 7.1.7. Isotermas de absorción de PAAm (■), PAAm/2%nHAP (●), PAAm/2%nHAP/0,5%AgNO₃ (○), PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO₃ (△), PAAm/2%nHAP/1,5%AgNO₃ (▽), PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO₃ (◇) en a) agua; c) SBF; %S_{eq} en función de la concentración de %AgNO₃ en b) agua; d) SBF, en ambos solvente a 37 °C.

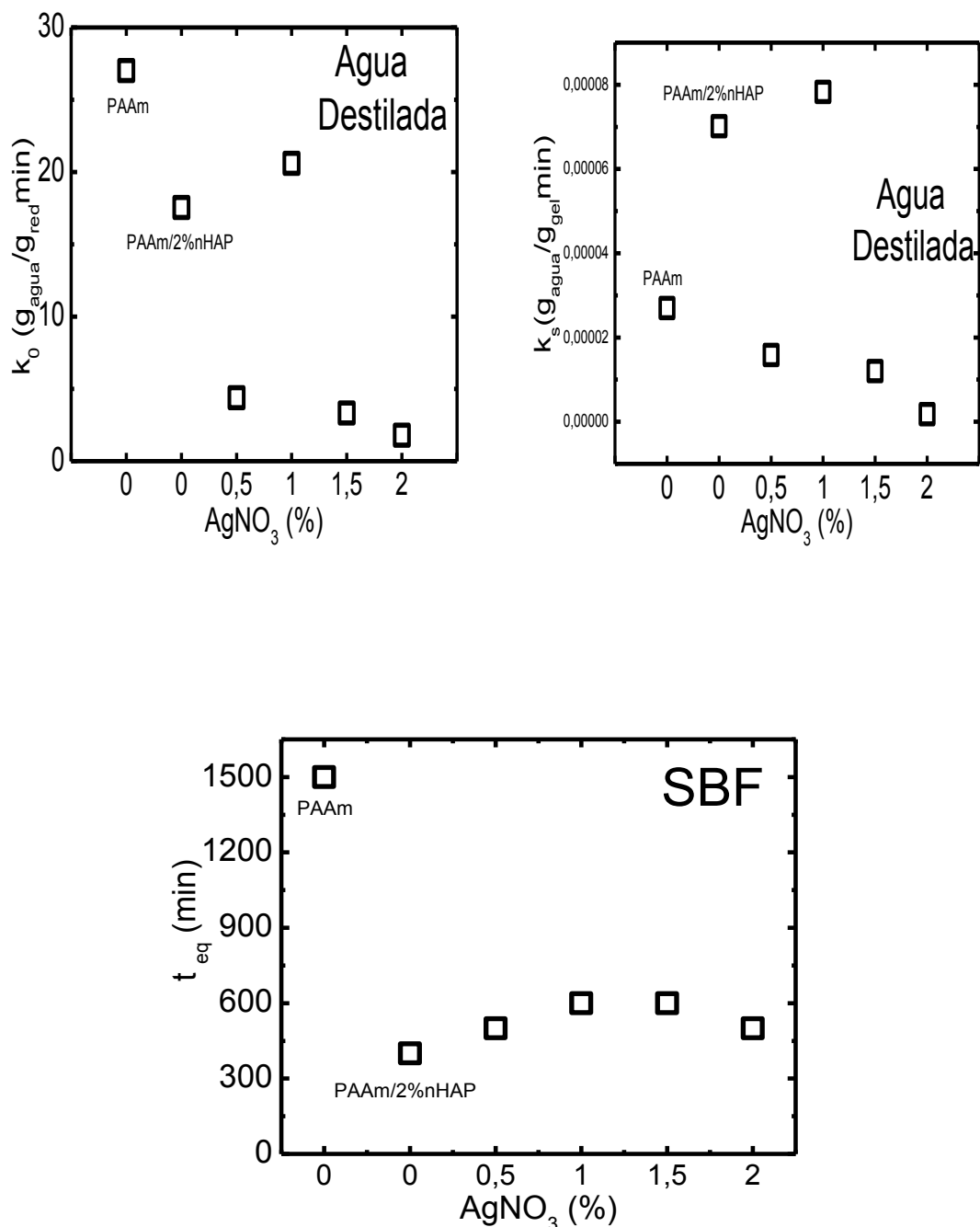


Figura 7.1.8. a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , b) constante de velocidad de hinchamiento, k_s , c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, t_{eq} , para los hidrogeles de PAAm; PAAm/2%nHAP; PAAm/2%nHAP/0,5%AgNO₃; PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO₃; PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO₃ hinchados en agua destilada a 37 °C.

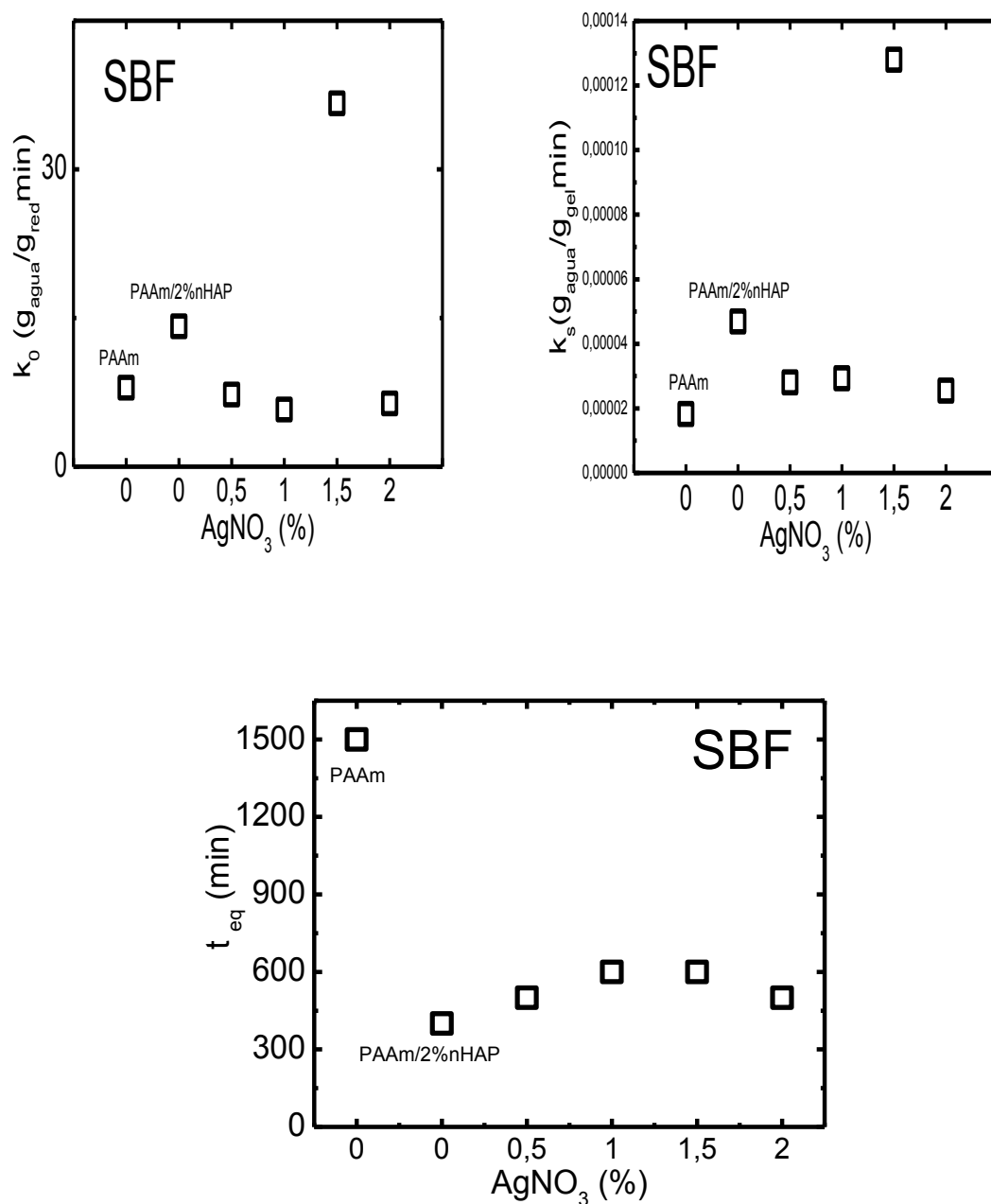


Figura 7.1.9. a) Constante de velocidad inicial de hinchamiento, k_0 , b) constante de velocidad de hinchamiento, k_s , c) tiempo en llegar al equilibrio del hinchamiento, t_{eq} , para los hidrogeles de PAAm; PAAm/2%nHAP; PAAm/2%nHAP/0,5% $AgNO_3$; PAAm/2%nHAP/1,0% $AgNO_3$; PAAm/2%nHAP/2,0% $AgNO_3$ hinchados en SBF. Todos a 37 °C.

En resumen, la síntesis de hidrogeles de PAAm en presencia de nHAP y AgNO_3 por el método de radicales libres en solución, con bajo contenido de entrecruzante, genera estructuras estables a la temperatura corporal humana, con distribución de poros que van desde los nano a macroporos con propiedades superabsorbentes. La mezcla de AgNO_3 y nanopartículas de HAP induce a la síntesis *in situ* de partículas de Ag_3PO_4 , al producirse entre la sal de AgNO_3 y las nanopartículas de HAP un intercambio iónico formándose partículas de Ag_3PO_4 .

La estrategia *one pot* resulta satisfactoria al obtener hidrogeles heterogéneos de PAAm/nHAP/Ag/ Ag_3PO_4 con una distribución de tamaños (nano a macro) y diferentes morfologías, a medida que aumenta la concentración de la plata, lo que ratifica que se requiere de la formación de la matriz de PAAm para la formación *in situ* de las partículas de Ag. La favorable intervención de la matriz en la formación de las nanopartículas de Ag, le añade a la estrategia *one pot* la bondad de no utilizar un agente reductor químico de la plata, utilizado comúnmente en la literatura para dirigir la formación mono dispersas de las nanopartículas, pero en nuestro caso, puede convertirse en un aditivo que atiente con la biocompatibilidad de la matriz de PAAm, la cual se está diseñando para fines biomédicos. La heterogeneidad de estos hidrogeles híbridos se corrobora con los residuos de los ATG a 700 °C.

Las propiedades hidrofílicas disminuyen con el aumento de la concentración de partículas inorgánicas (nHAP, Ag y Ag_3PO_4) y están descritas por parámetros cinéticos como k_0, k_s, t_{eq} que mantienen correspondencia con las microestructuras observadas en el caso de absorción del agua, y predicen la interacciones entre los iones presentes en el solvente y los grupos funcionales, en el caso de la absorción de SBF. Estas matrices muestran mecanismos de absorción anómalo de agua y de SBF a 37 °C, indicando que las velocidades de difusión y de relajación de la red polimérica son comparables, característico de hinchamientos realizados a 37 °C, la cual es una temperatura por debajo de la temperatura de transición vítrea del hidrogel de PAAm entrecruzado, reportada entre (150 - 222) °C.

Es importante resaltar que este material compuesto con nano y micropartículas de Ag, Ag_3PO_4 e nHAP puede tener muy importantes aplicaciones, debido al aporte de la nAg como bactericida, el Ag_3PO_4 por sus propiedades dieléctricas y la nHAP por sus características biocompatibles, osteoinductivas, etc.

Esta metodología provee una interesante estrategia *one pot* en el diseño de nuevos materiales, lo cual permite reducir etapas de síntesis, reactivos junto con la posibilidad de evitar sustancias tóxicas dentro de los geles. Para el mejor de nuestros conocimiento, hasta el momento, no tenemos conocimiento del uso de esta estrategia *one pot* para la síntesis *in situ* de nanopartículas de Ag en estas matrices, y de los parámetros cinéticos de absorción de agua y SBF a 37°C de estos materiales híbridos, lo cual representa un aporte del este trabajo.

HIDROGELES DE PAAm/2%AgNO₃/2%CS POR DIFERENTES MÉTODOS DE SÍNTESIS

7.2 HIDROGELESS DE PAAm/2%AgNO₃/2%CS POR DIFERENTES MÉTODOS DE SÍNTESIS

Continuando con la inquietud en el diseño de biomateriales con posibles aplicaciones biomédicas, direccionamos la búsqueda en la literatura acerca de estudios de hidrogeles híbridos con nanopartículas de Ag para aplicaciones antibacteriales (Malmsten, 2011), como andamios para la síntesis de nanopartículas (Murali *et al.* 2010).

El Quitosano (CS) un polisacárido natural que ha sido reportado como un biopolímero que posee propiedades antibióticas, con alta biocompatibilidad y baja toxicidad en una variedad de aplicaciones como en ingeniería de tejidos, materiales biomédicos, inmovilización de proteínas, liberación controlada de fármacos, injertos de polímeros sintéticos como PAAm, Poli(etilenoxido-g-acrilamida), etc. (Lee and Mooney, 2001b; Mahdavinia *et al.*, 2006; Mochalova *et al.*, 2006, 2007; Velásquez, 2006).

También se usa en limpiezas de aguas y/o recuperación de metales pesados matrices de quitosano atrapado en PAAm (Akkaya and Ulusoy, 2008). Conocidas algunas de las bondades biomédicas del CS y AgNO₃, y en la continuidad de las combinaciones de los aditivos para adicionarle propiedades a la matriz de PAAm, estos aditivos se hicieron presentes en la síntesis de PAAm, realizada por los mecanismos de síntesis por IQ y FI-UV/vis, con concentraciones de 2%AgNO₃ y 2%CS. Obteniendo el siguiente monolito de PAAm/2%AgNO₃/2%CS, para la síntesis por IQ:



Figura 7.2.2. Imagen fotográfica del monolito del hidrogel de PAAm/2%AgNO₃/2%CS sintetizado por el mecanismo de iniciación de radicales por iniciación química.

En el estudio de estos hidrogeles se realizaron ciertas caracterizaciones, debido al acceso limitado a todas las técnicas de caracterización, solo realizando las siguientes:

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

A.- ANÁLISIS POR FT-IR

Los espectros de las vibraciones moleculares de los xerogeles de PAAm/2%AgNO₃/2%CS, muestran el solapamiento de los picos característicos de la vibración de los enlaces de los grupos hidroxilos O-H en el rango de (3400 – 3300) cm⁻¹; el estiramiento entre (3500 – 3300) y flexión entre (1640-1500 y 800) cm⁻¹ de las aminas primarias, presentes en el CS y los estiramientos entre (3500-3180) cm⁻¹ y flexión entre (1640 - 1550) cm⁻¹ del grupo NH₂ de las amidas; el estiramiento entre (1680 – 1630) cm⁻¹ de grupo carbonilo C=O de la amidas presentes en la PAAm y el CS; flexión C-H acoplados en la cadena de polimérica ramificada en 1403 cm⁻¹, observado muy intenso, (ver Figura 7.2.3).

Atribuido a la posible existencia de enlace por puente de hidrogeno entre la amina del CS y el grupo carbonilo del la AAm, como lo plantea Bhat Kalambettu et al., 2012, aumentando el entrecruzamiento de la PAAm, lo que podría inducir a redes interpenetradas de PAAm/CS, en concordancia a lo observado por Agnihotri and Aminabhavi, 2006 para redes de poli(oxido etilen-g-acrilamida) interpenetradas con CS, (ver Figura 6.3.3).

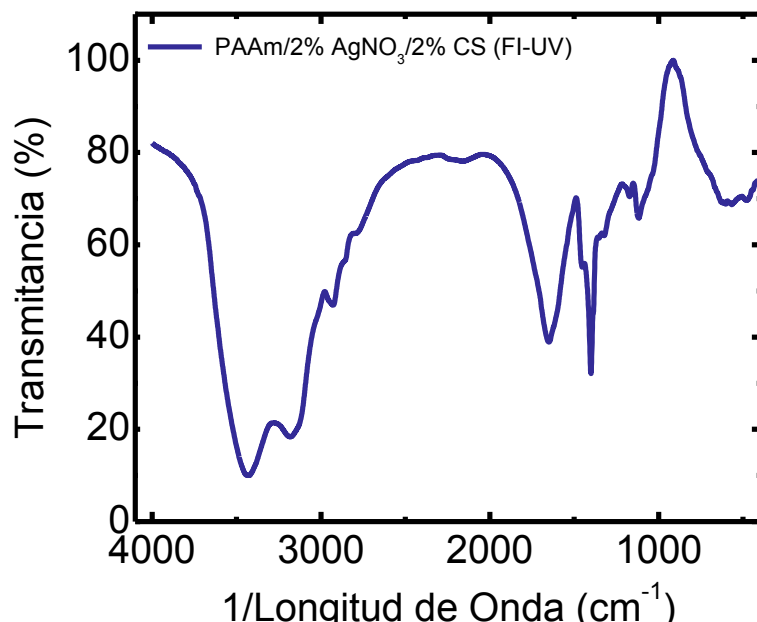


Figura 7.2.3. Espectro de transmitancia de energía en el rango infrarrojo del xerogel de PAAm/2%AgNO₃/2%CS, sintetizado por el mecanismo de iniciación de radicales por fotoiniciación (FI-UV/vis).

B.- ANÁLISIS POR MEB y MET

La morfología de los xerogeles de PAAm modificados con 2%AgNO₃ y 2%CS, se observan en las imágenes obtenidas por MEB (Figura 7.2.3), observando una macroestructura homogénea para los xerogeles sintetizados vía IQ y un posible enlace de hidrogeno entre el CS y la PAAm formándose estructuras interpenetradas de PAAm/CS, (ver Figura 6.3.3). Y una macroestructura inhomogénea con morfología tipo globular para los xerogeles sintetizados vía FI-UV/vis.

En ambos métodos de síntesis se presenta una tendencia a una distribución uniforme de las micropartículas sintetizadas *in situ*, durante la polimerización. Esta tendencia de distribución uniforme de las micropartículas sintetizadas *in situ*, no fue observada durante las síntesis de PAAm/%AgNO₃ (ver sección 6.2); PAAm/2%nHAP/%AgNO₃ (ver sección 7.1). Estos resultados sugieren que la

presencia del CS en la matriz pudiera estar interviniendo de forma favorable en la nucleación y crecimiento de las partículas.

Es bien conocido que la presencia de grupos aminos puede actuar como grupos de anclaje de iones metales debido a su afinidad, en este caso con los iones de Ag^+ , permitiendo una mejora en la distribución homogénea en toda la matriz, independientemente de la forma de inducir la reacción de polimerización. Así la presencia de CS puede inducir los requerimientos para formación de partículas como se describe en la sección 3.4, para la formación de las nanopartículas de plata, que también son las bases de la cristalización de fosfato cálcico en hidrogeles de PAAm reportado por Yokoi et al., 2010.

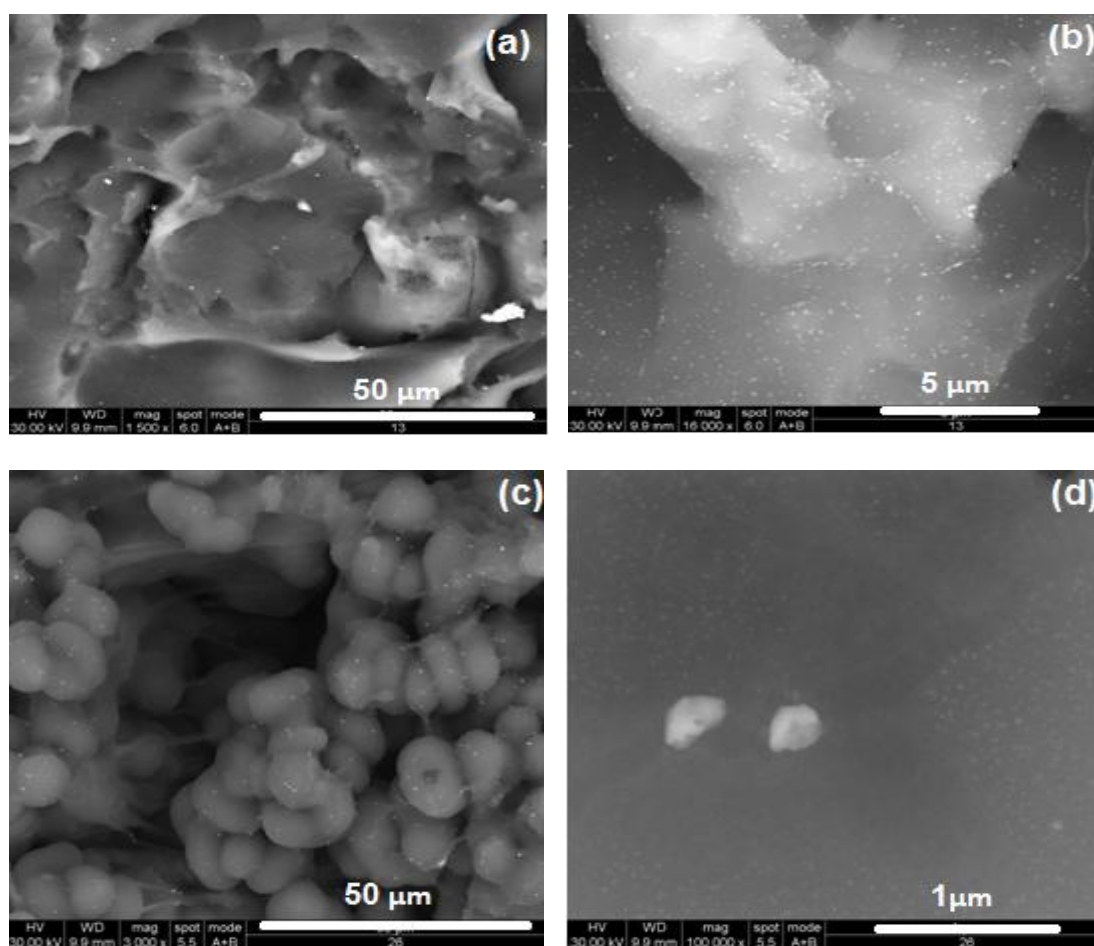


Figura 7.2.3. Imágenes por MEB: a) y b) xerogel de PAAm/2%AgNO₃/2%CS vía IQ; c) y d) xerogel de PAAm/2%AgNO₃/2%CS vía FI-UV/vis.

C.- ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINAS (DRXP)

El análisis estructural, mediante DRXP, ver figura 7.2.4, de los xerogeles de PAAm/2%AgNO₃/2%CS vía FI-UV/vis muestra la presencia de una alta radiación de fondo debido a la parte amorfa de la matriz de PAAm y la presencia de acetato de plata (C₂H₃AgO₂), asociado a la presencia de ácido acético en el medio usado para la disolución del CS, (esta fase fue identificada con la ayuda de la Inorganic Crystal Structure Database No. (00-004-0096)) (Tabla 7.2.1).

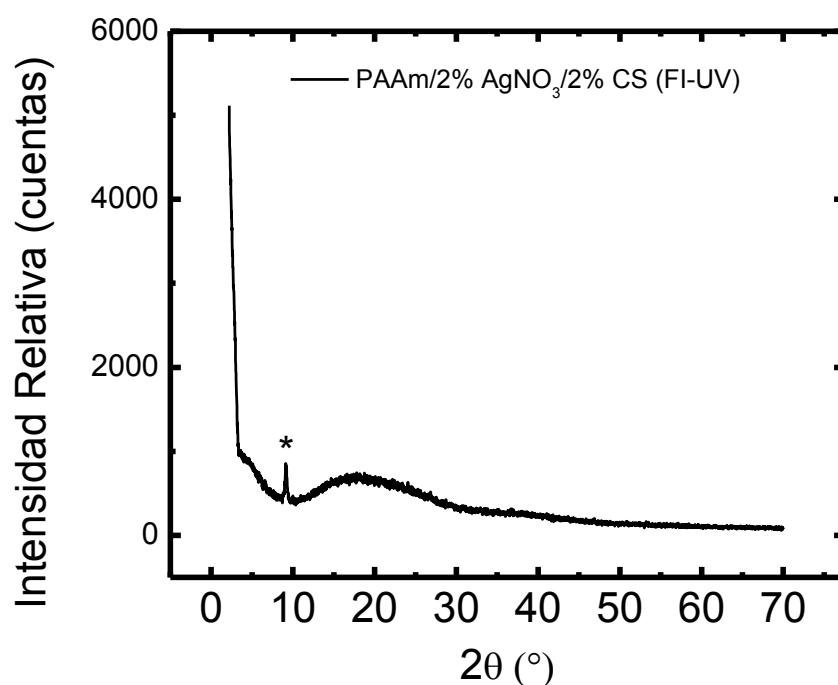


Figura 7.2.4. Difractograma de DRXP del xerogel de PAAm/2%AgNO₃/2%CS (FI-UV/vis). (*) Pico de Acetato de Plata (C₂H₃AgO₂).

Tabla 7.2.1. Máximos de Difracción identificados como C₂H₃AgO₂.

Pos. [2Th.(°)]	I/I ₀	d [Å]	Int. Rel. [%]
8,9180	421,27	9,91681	100,00
26,5907	44,38	3,35232	10,54

Dada esta intervención del ácido acético en la formación del Acetato de plata, que pudiera competir con la formación de las nanopartículas de plata, es recomendable para futuras síntesis de PAAm en presencia de CS y dirigidas en la formación *in situ* de nanopartículas de Ag, la dilución del CS con agua, como lo hace Akkaya and Ulusoy, 2008, en la síntesis de hidrogeles de PAAm en presencia de una suspensión de CS, para ser utilizados en la absorción de iones pesados.

En resumen, las estructuras de los hidrogeles de PAAm sintetizados en presencia de 2%CS y 2%AgNO₃ dependen del mecanismo de iniciación de radicales, como se evidencia en las imágenes microscópicas, (ver Figura 7.2.3). Se forman *in situ* partículas de Acetato de Plata, durante la síntesis de la PAAm/%CS. El CS pudiera estar actuando favorablemente en la nucleación y crecimiento para obtener una tendencia de partículas monodispersas. Además, es posible enlace de hidrogeno entre el CS y la PAAm y la formación de estructuras interpenetradas de PAAm/CS, (ver Figura 6.3.3)

HIDROGELES DE
PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/%CS
POR INICIACIÓN QUÍMICA

7.3 HIDROGELES DE PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/4%CS POR INICIACIÓN QUÍMICA

En la continuidad del diseño y estudio de nuevos materiales biocompatibles como sustitutos de huesos, en esta sección se sintetiza la matriz de PAAm en presencia de nHAP, AgNO₃ y CS, conocidas las potenciales propiedades que cada uno de estos aditivos pudiera aportarle a la matriz (Velásquez, 2006; a. K. Bajpai and Bundela, 2009; Ando et al., 2010; Malmsten, 2011).

Entonces, con la intención de estudiar los efectos de estos aditivos sobre las propiedades de la matriz de PAAm se sintetizaron con 2%nHAP y 2%AgNO₃ y diferentes concentraciones de CS (2-5)% (m/m) por el mecanismo de radicales libres en solución utilizando el PSA como iniciador químico, obteniendo monolitos gris - marrón, como se muestra para el hidrogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/4%CS en la siguiente Figura:



Figura 7.3.1. Imagen fotográfica del monolito recién sintetizados por IQ del hidrogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/4%CS.

En el estudio de las matrices se realizaron los siguientes caracterizaciones:

CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

A.- ANÁLISIS POR FT-IR

De manera comparativa se muestran los espectros de infrarrojo (Figura C.5, Anexo C), de los xerogeles de PAAm, PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃;

PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/5%CS y PAAm/5%CS, donde se muestran el solapamiento de los picos característicos de la vibración del enlace aportados por los grupos funcionales de la AAm, NNMBAAm, nHAP, CS, entre los que se mencionan: N–H (3432 cm⁻¹, 3200 cm⁻¹); C–H (2800 - 3000 cm⁻¹); C=O (1670 cm⁻¹, 1609 cm⁻¹); C–N (1350 – 1450 cm⁻¹), PO₄³⁻ (1090, 1050, 600, 565 cm⁻¹) y O – H (630 cm⁻¹). Por el solapamiento de las bandas características no podemos inducir alguna interacción entre la matriz y las partículas presentes.

B.- ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (ATG)

Se estudio la degradación de los hidrogeles en el intervalo de temperatura entre 30 - 700 °C mediante los respectivos termogramas, (ver Figura D.5, Anexo D), obteniendo las mismas 3 etapas de degradación para todas las matrices, lo que corrobora la formación de la matriz de PAAm y que su formación es independiente de los aditivos presentes durante el proceso de polimerización. A la temperatura corporal humana se observa estable la estructura de la matriz.

En la Tabla 7.3.1, se muestra los porcentajes de pérdidas, temperaturas de descomposición (determinadas de la primera de derivadas de los termogramas), los residuos a 700 °C y la diferencia de los residuos respecto al de la matriz de PAAm, observando que sus valores nominales son muy parecidos, lo que indica que la descomposición en función de la temperatura de los hidrogeles es gobernado por la matriz de PAAm. Las diferencias de residuos a 700 °C son cercanas a las concentraciones nominales de los aditivos utilizados al inicio de la síntesis.

Tabla 7.3.1. Porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura en el intervalo de temperatura de 30 – 700 °C. Máximos de temperatura de descomposición de las matrices. Residuos de las matrices a 700 °C.

Matrices	Porcentaje de Pérdida (%W)			Temperaturas de Descomposición (°C)	Residuos a 700 °C (%)	ΔR 700 °C
	1 ^{ra}	2 ^{da}	3 ^{ra}			
	agua	Imidi- zación	(Desc ompo- sición de las caden as polimé ricas)			
PAAm (IQ)	8	22	33	71,294,397	20	0
PAAm/5%CS	12	20	41	74,284,388	21	1
PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃	11	19	37	69,293,394	27	7
PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /5%CS	10	21	32	66,289,390	30	10

C.- ANÁLISIS POR MEB Y MET

La morfología de los diferentes xerogeles de PAAm modificados con 2%nHAP, 2%AgNO₃ y %CS, se observan en las imágenes obtenidas por MEB en la Figura 7.3.2. Observándose matrices heterogéneas, con estructuras muy entrecruzadas atribuido a la posible formación de estructuras interpenetradas de PAAm/CS, por un posible enlace de hidrogeno entre el CS y la PAAm formándose (ver Figura 6.3.3). También se observa dispersión de partículas con diferentes morfologías (platos, esferas, aglomerados, etc.), pero al mismo tiempo hay regiones de aglomeración de las partículas, atribuidas a la presencia del CS en las estructuras poliméricas.

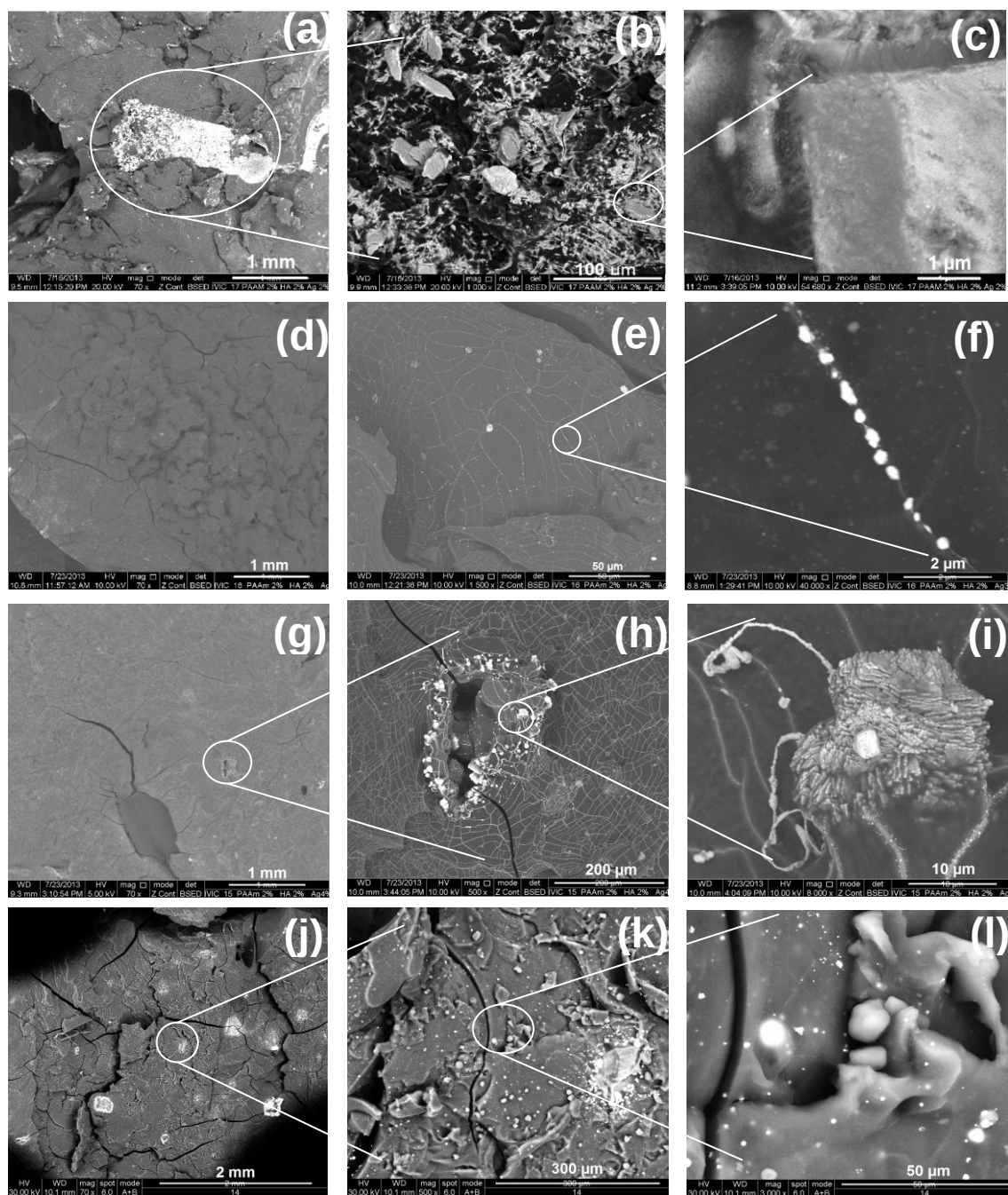


Figura 7.3.2. Imagen por MEB de: a) PAAm/2% nHAP/2% AgNO₃/2% CS; b) y c) magnificación de las áreas encerradas en círculos en las respectivas imágenes de PAAm/2% nHAP/2% AgNO₃/2% CS; d) PAAm/2% nHAP/2% AgNO₃/3% CS; e) y f) magnificación de las áreas encerradas en círculos en las respectivas imágenes de PAAm/2% nHAP/2% AgNO₃/3% CS; g) PAAm/2% nHAP/2% AgNO₃/4% CS; h) y i) diferentes magnificaciones de PAAm/2% nHAP/2% AgNO₃/4% CS; j) PAAm/2% nHAP/2% AgNO₃/5% CS; k) y l) diferentes magnificaciones de PAAm/2% nHAP/2% AgNO₃/5% CS.

D.- ANÁLISIS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X EN MUESTRAS POLICRISTALINAS (DRXP)

El análisis estructural, mediante DRXP de los xerogeles de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/5%CS no muestran máximos de difracción correspondientes a las partículas cristalinas presentes (ver Figura 7.3.3), quizás por la baja concentración de los modificadores utilizados en la síntesis de los hidrogeles o porque los correspondientes máximos de los planos de difracción pudieran estar solapados con la alta radiación de fondo correspondiente a la parte amorfa de la matriz de PAAm.

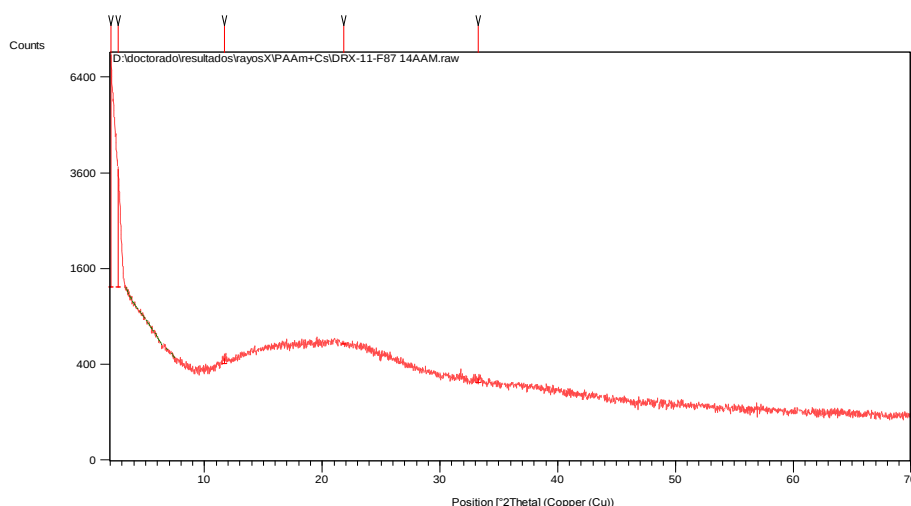


Figura 7.3.3. Difractograma de DRXP del xerogel de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/5%CS.

ANÁLISIS POR ESPECTROMETRÍA DE ABSORCIÓN EN EL RANGO UV-VISIBLE

En los espectros de absorción de energía en función de la longitud de onda, en el rango UV-visible correspondiente a los hidrogeles de PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/5%CS con (4 y 5) %CS, (ver Figura 7.3.4), se observa la banda de absorción Plasmónica superficial localizada (RPSL) característica de

la formación de nanopartículas de Ag (nAg), con morfología esférica en 395 nm y 420 nm, respectivamente.

También, se observa un hombro en 290 nm en el hidrogel con 4%CS y unas bandas en 290 nm y 315 nm en el hidrogel con 5%CS, que se pueden atribuir a la RPSL de nanoplatos o nanoprismas (Jin et al., 2001; Tian et al., 2007; Perez, 2010). Las diferentes bandas de RPSL observadas en función de las concentraciones de %CS presentes en los hidrogeles, es indicativo de que la presencia del CS en el medio de reacción participe activamente en la nucleación y crecimiento de las partículas que se forman *in situ*, durante las respectivas síntesis.

Las morfologías tipo nanoplatos o nanoprismas son observadas a nivel macroscópico en las imágenes de MEB, (ver Figura 7.3.2), lo que hace viable la existencia de estas partículas a escala nano, lo que corroboraría las bandas RPSL observadas. El ancho de las bandas observadas se puede atribuir a la distribución de tamaños de las nanopartículas (Mulvaney, 1996; Jin et al. 2001).

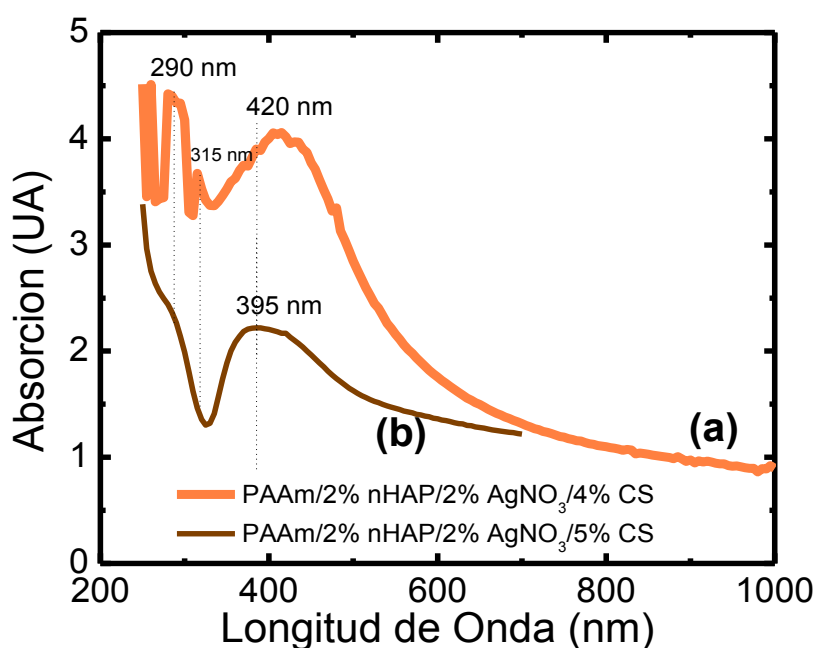


Figura 7.3.4. Espectros de Absorción en el rango UV-visible de los hidrogeles de: a) PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/4%CS; b) PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/5%CS.

CAPACIDAD DE ABSORCIÓN EN AGUA

Para observar el efecto de las partículas inorgánicas en las propiedades hidrofílicas de la matriz de PAAm se realizó el hinchamiento de los hidrogeles en agua a 37 °C. El porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles se calcula mediante la ecuación 4.4.1, obteniendo las isothermas de hinchamiento al graficar %S en función del tiempo, se presenta de manera comparativa las isothermas obtenidas para los hidrogeles de PAAm pura, y modificada con 1, 2 y 3 aditivos en la Figura 7.3.5. En la misma, se observa que la cinética de hinchamiento y el %S_{eq} es variante según el aditivo, presentando el máximo hinchamiento el hidrogel de PAAm y menores hinchamientos los hidrogeles con %CS, (ver Tabla 7.3.2).

Además, la cinética de hinchamiento en los primeros minutos es muy distinta entre ellos, ver inserto Figura 7.3.5. Este comportamiento esta en concordancia con la microestructura observada por MEB, donde se pudo apreciar una disminución de la macroporosidad de los xerogeles en función de la incorporación de los aditivos (CS, AgNO₃), debido posiblemente a la estabilización o generación de radicales libres, y a la posible interacción por puente de hidrogeno entre el quitosano y la AAm, (ver Figuras 5.1.8, 7.2.3 (a y b) y 7.3.2) lo cual induciría a un mayor grado de entrecruzamiento de las respectivas estructuras poliméricas.

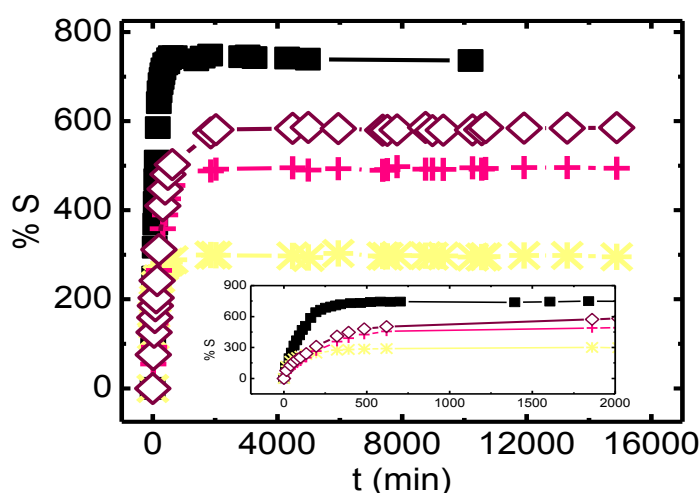


Figura 7.3.5. Isothermas de absorción en agua a 37°C de hidrogeles de: PAAm(■); PAAm/5%CS (*); PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃(◆); PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/4%CS(+).

Tabla 7.3.2. Tiempo en llegar al equilibrio, t_{eq} , porcentaje de Hinchamiento en el equilibrio de los Hidrogeles estudiados a 37 °C. Error relativo porcentual del % S_{eq} .

Hidrogel	t_{eq} (min)	% S_{eq}	Er%
	IQ	IQ	
PAAm	600	742%	0,17
PAAm/5%CS	400	300%	0,39
PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃	750	583%	0,15
PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /4%CS	800	494%	0,13

CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

Utilizando la ecuación empírica de ley de potencias dada por ecuación 3.6.3 y la ecuación de segundo orden 3.6.6 – 3.6.9, se determinan los parámetros cinéticos n , k , k_0 y k_s a partir de la pendiente e intercepción de las líneas de ajustes respectivamente, los correspondientes valores obtenidos se muestran en la Tabla 7.3.3, interpretados de la siguiente manera:

La velocidad de hinchamiento inicial, k_0 , y la constante de velocidad de hinchamiento, k_s , comparada entre los hidrogeles es PAAm > PAAm/5%CS > PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/4%CS > PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃, disminuyendo con la concentración de CS y la macroporosidad observada para los correspondientes xerogeles.

El porcentaje de hinchamiento máximo, $S_{máx}$, determinado del ajuste concuerda con el % S_{eq} encontrado experimentalmente.

El tiempo para alcanzar el equilibrio, t_{eq} , medido de manera visual de las isotermas de absorción para los hidrogeles estudiados, ver inserto de la Figura 7.3.5, concuerda con la velocidad de hinchamiento, (k_s), obtenidas, es decir, para una mayor velocidad de hinchamiento del hidrogel de PAAm/5%CS menor es su tiempo de llegar al equilibrio.

En el coeficiente de difusión, n , se observa que los hidrogeles sintetizados tienen tendencia de mecanismos de absorción anómalo ($n > 0,5$), indicando que las velocidades de difusión y de relajación de la red polimérica son comparables, característico de hinchamientos realizados (37 °C) debajo de la temperatura de

transición vítrea del hidrogel de PAAm entrecruzado (ver Tabla F.8), el mecanismo de absorción concuerdan con los reportados para la PAAm por Karadag *et al.*, 2002; Saraydin, Karadag, *et al.*, 2004; Kundakci *et al.*, 2009.

Se observa que la presencia de 5%CS en la síntesis de la matriz de PAAm, conduce una matriz compuesta que a 37 °C presenta un mecanismo de absorción Menos Fickiano con $n < 0,5$, descrito para sistemas poliméricos vítreos durante el hinchamiento, donde se desarrolla un frente agudo que separa el polímero seco del polímero hinchado y es asumido a moverse linealmente con el tiempo, (ver sección 2.11). Este comportamiento menos Fickiano para el hinchamiento de hidrogeles con %CS, pudiera estar compensado por la simultanea presencia de las nHAP y el AgNO₃, al no ser observado por los hidrogeles de PAAm sintetizados en presencia de estos, (ver Tabla 7.3.3).

Tabla 7.3.3. Parámetros cinéticos determinados en hidrogeles con diferentes aditivos, realizando ajuste a la data experimental utilizando la ecuación de difusión de Fick (ecuación 3.6.3) y de segundo orden (ecuaciones 3.6.6-3.6.9), todos a 37 °C.

Hidrogeles	Agua Destilada				
	k_0 (g _(gel))/(g _(agua) min)	$k_S \times 10^{-5}$ (g _(gel))/(g _(agua) min)	%S _{máx}	n	k
PAAm	25,25	4,60	741	0,59	0,0376
PAAm/5%CS	15,80	17,8	298	0,34	0,1592
PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃	1,80	0,20	599	0,54	0,0294
PAAm/2%nHAP/2%AgNO ₃ /4%CS	3,94	1,58	500	0,59	0,0218

En resumen, la presencia del CS, AgNO₃ y nHAP en la síntesis de matrices de PAAm induce a hidrogeles superabsorbentes, con estructuras heterogéneas altamente entrecruzadas, con macro y nanopartículas (formadas *in situ*) embebidas en las matrices.

La formación de las nano y macropartículas, es decir, sus procesos de nucleación y crecimiento se interpreta, según los estudios realizados, que fue altamente influenciado por la presencia y concentración del CS, información valiosa que fortalece la estrategia *one pot* utilizada en estos estudios. Esta técnica *one pot*, para estas concentraciones y aditivos utilizados, no ha sido reportada anteriormente en la literatura (que sea de nuestro conocimiento).

Las bandas de absorción Plasmónica medidas corresponden a nanopartículas de plata con morfologías esféricas, prismas o platos. Estas nanopartículas pudieran estar contribuyendo con el color marrón- grisáceo presentado por las matrices. Los parámetros de cinética de hinchamiento están en correspondencia con las macroestructuras observadas para cada uno de las matrices, es decir, los modelos cinéticos para la absorción utilizados pueden describir muy acertadamente el hinchamiento y la respuesta estructural del proceso de difusión del agua en nuestros hidrogeles.

Estas matrices de PAAm/nAg/nHAP/CS pudieran tener potenciales aplicaciones como biomateriales osteoinductivos, biocompatibles, bactericidas, etc, por la presencia de las nAg identificadas, y la presencia del CS y la nHAP que sabemos están presente durante la síntesis, aún no pudiendo ser corroborada la presencia de la nHAP por las técnicas de caracterizaciones utilizadas.

CAPITULO VIII

BIOCOMPATIBILIDAD

CAPITULO VIII: BIOCOMPATIBILIDAD

Como nuestro estudio está enfocado en hidrogeles con posibles propiedades osteoinductivas y/o bactericidas, se evaluó la Biocompatibilidad de los hidrogeles utilizando células osteoprogenitoras (obtenidas de ratas neonatas, Spraguedowley). Para ello se realizó la citotoxicidad y adhesión de células osteoprogenitoras, sobre matrices sintetizadas por el mecanismo de iniciación química de radicales libres de PAAm, PAAm/20%nHAP, PAAm/5%CS, PAAm/0,95%AgNO₃, PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃ y PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/3%CS, (Contreras et al., 2012).

En la evaluación de la citotoxicidad, se encontró que las matrices con contenidos de AgNO₃, que tienen en sus estructuras nAg, son citotóxicas. Ello posiblemente se deba a que las nanopartículas de plata se solubilizaron rápidamente en el medio de cultivo al ser este incubado a 37 °C por 48 h con el hidrogel, resultando en una concentración altamente citotóxica para los cultivos de células osteoprogenitoras. En consecuencia pareciera que la naturaleza bactericida de las nAg no favorece la biocompatibilidad.

Una vez determinadas cuales matrices eran citotóxicas y cuáles no, se seleccionaron solo aquellas que no mostraron citotoxicidad para la determinación de su biocompatibilidad.

La evaluación de la adhesión celular se muestra en la Figura 8.1, donde solo se graficaron el porcentaje de células adheridas a las 16 h de cultivo, expuestas a los hidrogeles. Observando que los hidrogeles de PAAm y PAAm combinada con quitosano (CS) se comportaron de forma idéntica al control, mientras que los hidrogeles de PAAm/20%nHAP, presentan una menor adhesión respecto al control (95%).

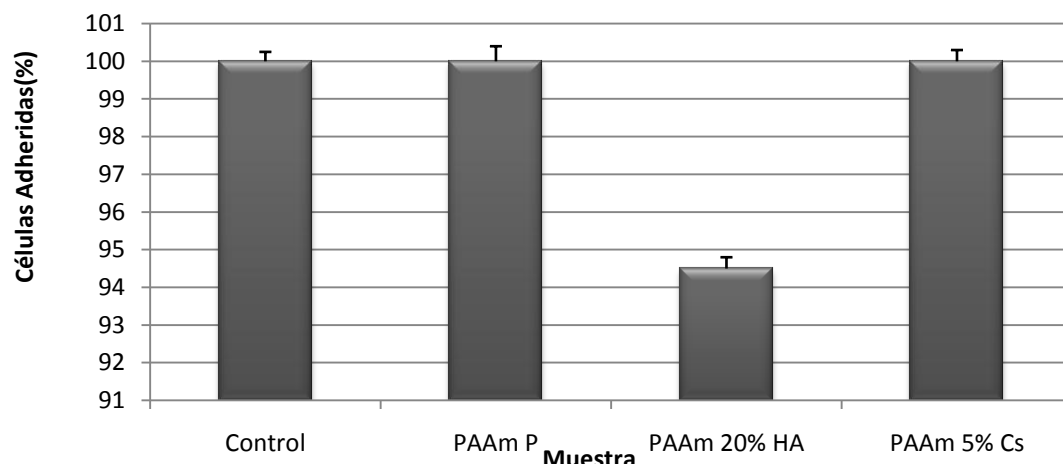


Figura 8.1. Ensayo de citotoxicidad con los medios condicionados con diferentes hidrogeles con cultivos de células osteoprogenitoras. Control: medio DMEM complementado; PAAm P: Poliacrilamida pura; PAAm 20% HA: PAAm/20% nHAP; y PAAm 5% Cs: PAAm/5%CS.

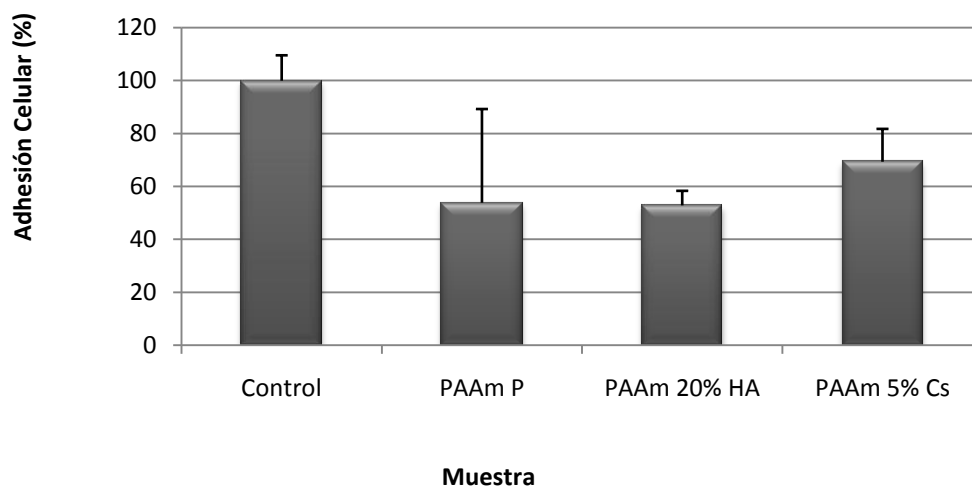


Figura 8.2. Adhesión celular a las 48 h de cultivo. Se determinaron las células adheridas sobre, Control: placa de cultivo; PAAm P: Poliacrilamida pura; PAAm 20% HA: PAAm/20% nHAP; y PAAm 5% Cs: PAAm/5%CS.

Luego, empleando el kit comercial CellTiter 96®, el cual permite evaluar las células metabólicamente activas, indicativo de una buena viabilidad, se evaluó la biocompatibilidad. Mostrando los resultados obtenidos en la Figura 8.2, se observa que las matrices evaluadas en esta condición, presentaron una adhesión celular similar, al compararse entre sí; y en comparación con el control presentaron porcentajes de adhesión entre 53 y 55 % respecto al control, indicativo de una buena adhesión celular.

Estos resultados sugieren, tal como se esperaba, que los hidrogeles de PAAm tanto puros como combinados con nHAP o CS son biocompatibles ya que las células mostraron una buena tasa de adhesión.

CAPITULO IX

DISCUSION FINAL Y CONCLUSIONES

CAPITULO IX: DISCUSIÓN FINAL Y CONCLUSIONES

A partir de soluciones concentradas al 58,1% de Acrilamida (AAM) se forman matrices de Poliacrilamida (PAAm) por tres mecanismos de iniciación de radicales libres: Iniciación Química (IQ), Fotoiniciación (FI-UV/vis) y irradiación γ .

Se obtienen estructuras nano y macroporosas dependientes del mecanismo de iniciación de radicales libres utilizado, atribuido a que cada mecanismo aporta una energía determinada que genera una cantidad de radicales libres que inician el proceso de polimerización de la AAM y N,N'-metilenbiscarilamida (NNMBAAM), induciendo en el medio de reacción caminos preferenciales de recombinación entre ellas (mecanismos propuestos).

Las diferentes macroestructuras obtenidas para estas matrices de PAAm determinan las propiedades superabsorbentes encontradas para cada matriz, cuyas capacidades de absorción varían según el mecanismo de iniciación de radicales libres en el siguiente orden: vía iniciación química > vía irradiación γ > vía fotoiniciación (FI-UV/vis).

El diseño de nuevas matrices poliméricas híbridas con posibles aplicaciones como sustitutos óseos en sitios del esqueleto humano donde no se aplique carga sobre este, se considera viable por obtener hidrogeles de PAAm/nHAP biocompatibles, y bioactivos *in vitro*, con propiedades superabsorbentes, estables a la temperatura corporal humana y con macroporos que están en el rango recomendado en la literatura para ser usados como andamios en la regeneración ósea, al sintetizarlos por el mecanismo de iniciación química durante la polimerización AAM en presencia de diferentes concentraciones (2, 5, 10, 15, 20)% (m/m) de nano Hidroxiapatita (nHAP).

La estructura molecular de las matrices híbridas PAAm/nHAP no se ve afectada por la presencia de las nHAP, indicativo de que las partículas quedan embebidas en las respectivas matrices. Esto permite inducir que la presencia de las nHAP durante la síntesis de soluciones de AAM y NNMBAAM, no altera el mecanismo preferencial de recombinación de los radicales libres (propuesto) sin el aditivo. Esto es atribuido a que las nHAP pueden estar cumpliendo el rol de “perlas de ebullición” en proceso de destilación, evitando la formación de grandes

burbujas, y en consecuencia las estructuras macroporosas de los hidrogeles de PAAm/nHAP se ven reducidas, al compararlas con la macroestructuras presentadas por la matriz de PAAm. Esta disminución en la macroporosidad de las matrices, se corresponde con la disminución de su capacidad absorción de agua.

El hinchamiento de Fluido de Cuerpo Simulado (SBF) presentado por las matrices de PAAm y PAAm/nHAP, se ve afectado por el posible apantallamiento de los grupos funcionales de la estructura por los iones de las sales presentes en el SBF, lo que impediría la formación de puentes de hidrógeno con el agua, reduciendo su capacidad de absorción

Las síntesis de nuevas matrices poliméricas híbridas de PAAm en presencia de Nitrato de Plata (AgNO_3) utilizando concentraciones de AAm (58,1 % m/m) y diferentes concentraciones de AgNO_3 , ((2,5; 5; 10 y 15) ppm AgNO_3 y (0,31; 0,64; 0,95 y 2) %(m/m) AgNO_3) como portador de iones de Ag^+ , denominada técnica *one pot*, resultó satisfactoria. Esta técnica fue utilizada para inducir la formación simultánea de nanopartículas de plata durante la formación de las respectivas estructuras poliméricas PAAm/ AgNO_3 (sin agentes reductores de la plata), realizadas para los tres mecanismos de iniciación de radicales utilizados.

Las partículas de Plata sintetizadas *in situ* durante la polimerización de la PAAm/ AgNO_3 , presentaron alta polidispersidad en tamaño, las cuales condujeron a matrices citotóxicas. Estas matrices podrían tener otras aplicaciones diferentes a biomateriales.

La distribución en tamaños de poros de las macroestructuras presentadas por las matrices híbridas de PAAm/ AgNO_3 dependen de las concentraciones iniciales de AgNO_3 , este efecto es atribuido a su posible actuación como iniciador, dado que añade radicales libres para el inicio de las reacciones de polimerización que conduce a estructuras más entrecruzadas, por haber más sitios de inicio de polimerización, y a menores tiempos de polimerización con respecto a la matrices de PAAm.

La síntesis de matrices de PAAm en presencia de CS (5 % m/m) por el mecanismo de iniciación de radicales libres por iniciación química utilizando el CS como refuerzo de sus propiedades biocompatibles, fue satisfactoria, al obtener

hidrogeles compuestos de PAAm/CS con propiedades biocompatibles y superabsorbentes que dependen de las estructuras homogéneamente entrecruzadas.

La técnica *one pot* utilizada en la formación de estructuras poliméricas híbridas o compuestas, partiendo de la síntesis de soluciones concentradas de AAm (58,1 % (m/m)) en presencia de combinaciones de nHAP/AgNO₃; CS/AgNO₃; nHAP/AgNO₃/CS por el método de iniciación química de radicales libres y fotoiniciación (solo para la combinación CS/AgNO₃), es viable, porque se obtienen matrices heterogéneas con macroestructuras densas que presentan menor capacidad superabsorbentes, al compararlas a las matrices de PAAm. También se observa en ellas partículas embebidas con diferentes fases y tamaños, las cuales se sintetizan *in situ* durante la polimerización.

La combinación de aditivos presentes durante la polimerización de las matrices compuestas, tampoco alteran los mecanismos preferenciales de la polimerización de la AAm y la NNMBAAm durante las síntesis. Los efectos de los aditivos individuales también se observan en las nuevas matrices y en los tiempos de polimerización. Todas las matrices puras y compuestas, presentan propiedades superabsorbentes de agua y SBF a 37 °C, dependientes de la concentración presentes de los respectivos aditivos, en correspondencia a las macroestructuras observadas.

La descripción cinética de los procesos de hinchamiento en agua y SBF de todas las matrices estudiadas es adecuadamente mostrado por los parámetros cinéticos: velocidad de hinchamiento inicial (k_0); constante de velocidad de hinchamiento (k_s); constante de difusión (k), coeficiente de difusión (n , *Ley de Potencias*) y los coeficientes de difusión (K , *ecuación de difusión de Fick*) determinados del los ajustes de los respectivos modelos cinéticos de absorción con las datas experimentales. También, se pudo estimar el tiempo que tardan en llegar a los respectivos equilibrios de absorciones, t_{eq} .

Se puede mencionar que la velocidad de hinchamiento inicial, k_0 , es dependiente del mecanismo de iniciación, siendo menor para hidrogeles de PAAm vía irradiación γ , aumentando para hidrogeles sintetizados vía UV/vis y IQ,

respectivamente, (ver Figura 5.15 (a)), lo que se puede atribuir a la distribución de porosidad observada en cada una de las matrices.

En general, se encontró correlación entre las respectivas macroestructuras con los parámetros cinéticos determinados y los tiempos de llegar a los equilibrios de absorciones, t_{eq} , dándole fortaleza a los ajustes realizados. Es importante señalar que estos aportes son inéditos para estas matrices puras y compuestas, sintetizadas simultáneamente por los 3 mecanismos de iniciación de radicales libres con las mismas concentraciones.

La degradación de todas las matrices de PAAm puras y compuestas, presentan las mismas etapas de: deshidratación, pérdida de grupos laterales y degradación de las cadenas poliméricas, indicativo de estructuras moleculares similares. Esto se corresponde con la no intervención de los aditivos en las recombinaciones de los monómeros durante las diferentes síntesis, además, con las similitudes encontradas en las vibraciones moleculares de sus respectivos grupos funcionales (información que las describe a nivel molecular).

El modelo propuesto para los mecanismos preferenciales de recombinación de la AAm y NNMBAAm en soluciones concentradas al 58,1 % (m/m), dependientes del mecanismo de iniciación de radicales libres, es fuertemente confirmado al obtener las mismas estructuras según el mecanismo de iniciación utilizado, para matrices puras y híbridas o compuestas.

Los estudios realizados a las matrices de PAAm puras y compuestas por los tres mecanismos de iniciación de radicales libres utilizados, mostraron que las matrices de PAAm, PAAm/nHAP, PAAm/CS sintetizadas por el mecanismo de iniciación química, cumplen condiciones apropiadas para ser propuestas como posibles andamios para la regeneración ósea.

CONCLUSIONES FINALES

Se obtienen matrices de PAAm puras y compuestas por tres mecanismos de iniciación de radicales libres: Iniciación Química, Fotoiniciación y irradiación γ ,

con propiedades superabsorbentes que son corroboradas por las macroestructuras presentadas.

El efecto de la nano hidroxiapatita (nHAP), Nitrato de Plata (AgNO_3) y/o Quitosano (CS) durante la síntesis de las matrices de PAAm, se evidencia de la siguiente manera:

La adición de nHAP, disminuye la macroporosidad de las estructuras y la capacidad de absorción de estos hidrogeles híbridos.

La adición del AgNO_3 , como precursor de iones de plata (Ag^+) disminuye los tiempos de polimerización en las síntesis por Iniciación Química y Fotoiniciación de las respectivas matrices híbridas. Esta disminución del tiempo de reacción, puede ser inducido por la estabilización o generación de radicales libres (adicionales a los formados simultáneamente por las moléculas monoméricas) en el medio de reacción, que conducen a una mayor rapidez de las reacciones de polimerización de la AAm y NNMBAAm.

La adición del CS, genera una estructura de mezcla de homopolímeros de PAAm – CS, con estructuras más densas que la PAAm atribuido a puentes de hidrogeno entre sus grupos funcionales. En consecuencia, disminuye la macroporosidad y la capacidad de absorción de las estructuras de estos hidrogeles.

La adición simultánea de nHAP y el AgNO_3 , establecen un intercambio iónico entre ellos, formándose partículas de Ag_3PO_4 . Adicionalmente, se forman nano y micro partículas de Ag. Se generan estructuras con menor tamaño de poros y capacidad de absorción.

La adición simultánea de CS y AgNO_3 , producen estructuras más densas que la PAAm y PAAm/% AgNO_3 por la contribución que cada aditivo ofrece por separado, además, se forman *in situ* partículas de Acetato de Plata, identificadas solo para el mecanismo de fotoiniciación.

La adición simultánea de nHAP, AgNO_3 y el CS, producen hidrogeles compuestos con estructuras más densas que la de PAAm/nHAP y PAAm/ AgNO_3 dada la contribución simultánea que por separado ofrece cada aditivo, y

adicionalmente ocurre la nucleación - crecimiento de nano y micropartículas sintetizadas *in situ*, que quedan embebidas en las respectivas matrices.

Los parámetros cinéticos como la velocidad de hinchamiento inicial (k_0); constante de velocidad de hinchamiento (k_s); constante de difusión (k), determinados por los correspondientes ajustes a la data experimental de absorción de agua, están en correspondencia con las macroestructuras. Y los determinados para la absorción de SBF, están en concordancia con el posible apantallamiento de los grupos funcionales por los iones presentes en el SBF, impidiendo la formación de los puentes de hidrógeno con el agua, representados en menor absorción de las correspondientes matrices.

El tiempo para alcanzar el equilibrio, t_{eq} , obtenido de las isothermas de absorción para los hidrogeles estudiados, concuerda con los parámetros cinéticos obtenidos, los cuales están en correspondencias con las respectivas macroestructuras observadas.

El coeficiente de difusión del agua, n , determinado utilizando la Ley de Potencias (modelo empírico) en el ajuste de la data experimental, mostró que en la mayoría de las matrices presentan mecanismos de absorción anómalo ($n > 0,5$), indicando que las velocidades de difusión y de relajación de la red polimérica son comparables.

El coeficiente de difusión del agua, K , determinado por el ajuste de la ecuación de difusión de Fick (resuelta por elementos finitos) a la data experimental de hinchamiento de algunas matrices, se encontró correlacionado con la densidad de los discos considerados sólidos. Estos valores son considerados como aporte inédito de esta investigación.

De los hidrogeles estudiados se determinó que las matrices de PAAm, PAAm/nHAP, PAAm/CS son biocompatibles y las que contienen AgNO_3 son citotóxicas.

El presente trabajo constituye un aporte novedoso en el estudio de materiales con propiedades biocompatibles y bioactivas, al realizar comparativamente el efecto de las energías de iniciación de radicales libres por los mecanismos de Iniciación Química, Fotopolimerización y irradiación γ , sobre la

formación de las estructuras de los hidrogeles de PAAm y sus respectivas propiedades, lo cual hasta ahora no ha sido reportado. También, se sintetizaron hidrogeles de PAAm en presencia de nHAP, AgNO₃ y CS por la técnica *one pot*, para adicionar nuevas propiedades a las matrices y se determinaron los efectos de estos aditivos sobre las estructuras, biocompatibilidad y capacidad de absorción de las matrices compuestas, además se identificaron partículas que se sintetizaron *in situ* durante el proceso de la polimerización de la PAAm. Los modelos cinéticos aplicados sobre las datas experimentales permitieron determinar los posibles mecanismos de absorción presentes en las estructuras.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Agnihotri, S. a, and T. M. Aminabhavi, 2006, Novel interpenetrating network chitosan-poly(ethylene oxide-g-acrylamide) hydrogel microspheres for the controlled release of capecitabine.: *International journal of pharmaceutics*, v. 324, no. 2, p. 103–15, doi:10.1016/j.ijpharm.2006.05.061.
- Akkaya, R., and U. Ulusoy, 2008, Adsorptive features of chitosan entrapped in polyacrylamide hydrogel for Pb²⁺, UO₂(2+), and Th⁴⁺.: *Journal of hazardous materials*, v. 151, no. 2–3, p. 380–8, doi:10.1016/j.jhazmat.2007.05.084.
- Al-Karawi, A. J. M., and A. H. R. Al-Daraji, 2010, Preparation and using of acrylamide grafted starch as polymer drug carrier: *Carbohydrate Polymers*, v. 79, no. 3, p. 769–774, doi:10.1016/j.carbpol.2009.10.003.
- Alam, M. M., M. F. Mina, and F. Akhtar, 2003, Swelling and Hydration Properties of Acrylamide Hydrogel in Distilled Water: *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, v. 42, no. 4, p. 533–542, doi:10.1081/PPT-120023093.
- Albano, C., C. Parra, and G. González, 2010, COMPARATION BETWEEN DIFFERENT SYNTHESIS METHODS OF PMMA/HA USING ULTRASONIC RADIATION: *Macromolecular Symposia*, v. 290, p. 95–106.
- Ando, Y., H. Miyamoto, I. Noda, N. Sakurai, T. Akiyama, Y. Yonekura, T. Shimazaki, M. Miyazaki, M. Mawatari, and T. Hotokebuchi, 2010, Calcium phosphate coating containing silver shows high antibacterial activity and low cytotoxicity and inhibits bacterial adhesion: *Materials Science and Engineering C*, v. 30, no. 1, p. 175–180, doi:10.1016/j.msec.2009.09.015.
- Aouada, F. a., M. R. de Moura, P. R. G. Fernandes, A. F. Rubira, and E. C. Muniz, 2005, Optical and morphological characterization of polyacrylamide hydrogel and liquid crystal systems: *European Polymer Journal*, v. 41, no. 9, p. 2134–2141, doi:10.1016/j.eurpolymj.2005.03.020.
- Aouada, F. a., M. R. de Moura, A. F. Rubira, E. C. Muniz, P. R. G. Fernandes, H. Mukai, A. C. F. da Silveira, and R. Itri, 2006, Birefringent hydrogels based on PAAm and lyotropic liquid crystal: Optical, morphological and hydrophilic characterization: *European Polymer Journal*, v. 42, no. 10, p. 2781–2790, doi:10.1016/j.eurpolymj.2006.04.009.
- Bajpai, a. K., and H. Bundela, 2009, -Radiation Assisted Fabrication of Hydroxyapatite-Polyacrylamide Nanocomposites with Possible Application in Bone Implantology: *Journal of Composite Materials*, v. 44, no. 6, p. 757–778, doi:10.1177/0021998309348074.
- Bajpai, A. K., and H. Bundela, 2009, Development of poly(acrylamide)-Hydroxyapatite composites as bone substitutes: Study of mechanical and blood compatible behavior: *Polymer Composites*, doi:10.1002/pc.20726.
- Bajpai, A. K., and M. Rajpoot, 2001, Release and Diffusion of Sulfamethoxazole Through: *Journal of applied polymer science*, v. 81, no. September 2000, p. 1238–1247.
- Bajpai, a. K., and M. Shrivastava, 2002, Swelling kinetics of a hydrogel of poly(ethylene glycol) and poly(acrylamide-co-styrene): *Journal of Applied Polymer Science*, v. 85, no. 7, p. 1419–1428, doi:10.1002/app.10675.
- Benítez, J. L., C. Lárez Velásquez, and B. Rojas de Gáscue, 2015, CINÉTICA DE ABSORCIÓN Y TRANSPORTE DEL AGUA EN HIDROGELES SINTETIZADOS KINETIC ABSORPTION AND TRANSPORT OF WATER ON

SYNTHESIZED HYDROGELS FROM ACRYLAMIDE AND MALEIC ANHYDRIDE Artículo Regular: Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales, v. 35, no. 2, p. 242–253.

- Bhat Kalambettu, A., P. Rajangam, and S. Dharmalingam, 2012, The effect of chlorotrimethylsilane on bonding of nano hydroxyapatite with a chitosan-polyacrylamide matrix.: Carbohydrate research, v. 352, p. 143–50, doi:10.1016/j.carres.2011.12.027.
- Blanco, A., G. Gonzalez, E. Casanova, M. Pirela, and A. Briceño, 2014, Acerca de la precisión en la determinación de las constantes de difusión en hidrogeles mediante simulación numérica: Revista de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Central de Venezuela, v. 29, no. 3, p. 89–101.
- Blanco, A., G. González, E. Casanova, M. E. Pirela, and A. Briceño, 2013, Mathematical Modeling of Hydrogels Swelling Based on the Finite Element Method: Applied Mathematics, v. 4, no. 8, p. 161–170, doi:10.4236/am.2013.48A022.
- Bodugoz-Senturk, H., C. E. Macias, J. H. Kung, and O. K. Muratoglu, 2009, Poly(vinyl alcohol)-acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage substitute.: Biomaterials, v. 30, no. 4, p. 589–96, doi:10.1016/j.biomaterials.2008.10.010.
- Çaykara, T., M. Bulut, and S. Demirci, 2007, Preparation of macroporous poly(acrylamide) hydrogels by radiation induced polymerization technique: Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, v. 265, no. 1, p. 366–369, doi:10.1016/j.nimb.2007.09.006.
- Çaykara, T., and M. Doğmuş, 2004, The effect of solvent composition on swelling and shrinking properties of poly(acrylamide-co-itaconic acid) hydrogels: European Polymer Journal, v. 40, no. 11, p. 2605–2609, doi:10.1016/j.eurpolymj.2004.06.024.
- Ceylan, D., M. M. Ozmen, and O. Okay, 2006, Swelling-deswelling kinetics of ionic poly(acrylamide) hydrogels and cryogels: Journal of Applied Polymer Science, v. 99, no. 1, p. 319–325, doi:10.1002/app.22023.
- Chauhan, G. S., S. Chauhan, U. Sen, and D. Garg, 2009, Synthesis and characterization of acrylamide and 2-hydroxyethyl methacrylate hydrogels for use in metal ion uptake studies: Desalination, v. 243, no. 1–3, p. 95–108, doi:10.1016/j.desal.2008.04.017.
- Chrambach, A., and D. Rodbard, 1971, Polyacrylamide Gel Electrophoresis: Science, v. 172, p. 440–451.
- Contreras, L., M. Pirela, G. González, and K. Noris-Suarez, 2012, Evaluación de Biocompatibilidad de matrices compuestas de Poliacrilamida empleando células Osteoprogenitoras, *in* Avances en Ingeniería Biomédica en Venezuela: p. 130–133.
- Corrales, F. Z., N. Valderruten, and F. Muñoz, 2006, Síntesis y estudio de hidrogeles de acrilamida/ácido metacrílico y su aplicación en la liberación de fármacos: 100-107 p.
- Dobson, G. R., and M. Gordon, 1964, Configurational statistics of highly branched polymer system: Journal of Chemistry Physics, v. 41, p. 2389.
- Dusek, K., and W. Prins, 1969, structure and elasticity of non-crystalline polymer networks: Advanced Polymer Science, v. 6, p. 1–102.

- El-Nesr, E. M., 2002, Gamma radiation induced graft copolymerization of acrylamide onto EPDM blended with PE: *Polymers for Advanced Technologies*, v. 13, no. 9, p. 626–635, doi:10.1002/pat.262.
- Eliçabe, G., H. Larrondo, and R. Williams, 1998, Light scattering in the course of a polymerization-induced phase separation by a nucleation-growth mechanism: *Macromolecules*, p. 8173–8182.
- Eliçabe, G., H. Larrondo, and R. Williams, 1997, Polymerization-induced phase separation: A maximum in the intensity of scattered light associated with a nucleation-growth mechanism: *Macromolecules*, v. 9297, no. 97, p. 6550–6555.
- Elliott, J. E., and C. N. Bowman, 2001, Monomer Functionality and Polymer Network Formation: *Macromolecules*, v. 34, no. 13, p. 4642–4649, doi:10.1021/ma010153m.
- Erman, B., and P. J. Flory, 1982, Relationships between stress, strain, and molecular constitution of polymer networks. Comparison of theory with experiments: *Macromolecules*, v. 15, no. 3, p. 806–811, doi:10.1021/ma00231a023.
- Erman, B., and J. E. Mark, 1997, Structures and Properties of Rubberlike Networks: 1-370 p.
- Flory, P. J., 1953a, [OBJ]Principles of Polymer Chemistry: Ithaca: Oxford University, Cornell University, 687 p.
- Flory, P. J., 1985, Network Topology and the Theory of Rubber Elasticity: *British Polymer Journal*, v. 17, no. 2, p. 96–102.
- Flory, P. J., 1953b, Principles of polymer chemistry: Ithaca: Oxford University.
- Francis, S., D. Mitra, B. R. Dhanawade, L. Varshney, and S. Sabharwal, 2009, Gamma radiation synthesis of rapid swelling superporous polyacrylamide hydrogels: *Radiation Physics and Chemistry*, v. 78, no. 11, p. 951–953, doi:10.1016/j.radphyschem.2009.07.020.
- Francis, S., L. Varshney, and K. Tirumalesh, 2006, Studies on radiation synthesis of polyethyleneimine/acrylamide hydrogels: *Radiation Physics and Chemistry*, v. 75, no. 7, p. 747–754, doi:10.1016/j.radphyschem.2005.12.038.
- Fuchs, R., 1975, Theory of the optical properties of ionic crystal cubes: *Physical Review B*.
- Ganji, F., S. Vasheghani-Farahani, and E. Vasheghani-Farahani, 2010, Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review: *Iranian Polymer Journal*, v. 19, no. 5, p. 375–398.
- Gogoi, S. K., P. Gopinath, A. Paul, a Ramesh, S. S. Ghosh, and A. Chattopadhyay, 2006, Green Fluorescent Protein-Expressing *Escherichia coli* as a Model System for Investigating the Antimicrobial Activities of Silver Nanoparticles: *Langmuir*, v. 22, no. 22, p. 9322–9328, doi:10.1021/la060661v.
- Goldstein, J., A. Romig, D. Newbury, C. Lyman, P. Echlin, C. Fiori, D. Joy, and E. Lifshin, 1992, Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis: New York.
- Gomez, M. L., H. a. Montejano, M. del Valle Bohorquez, and C. M. Previtali, 2004, Photopolymerization of acrylamide initiated by the three-component system safranin/triethanolamine/diphenyliodonium chloride: The effect of the aggregation of the salt: *Journal of Polymer Science Part A: Polymer*

- Chemistry, v. 42, no. 19, p. 4916–4920, doi:10.1002/pola.20296.
- González-Méijome, J., and C. V. Collar, 2007, Hidrogeles de Silicona: qué son, cómo los usamos y qué podemos esperar de ellos (I): Gaceta Óptica, no. y II, p. 10–21.
- Gonzalez-Saiz, J., and C. Pizarro, 2001, Polyacrylamide gels as support for enzyme immobilization by entrapment. Effect of polyelectrolyte carrier, pH and temperature on enzyme action and kinetics: European polymer journal, v. 37, p. 435–444.
- González, G., C. Albano, and J. Palacios, 2012, PLLA-HA composites: synthesis and Characterization and comparative analysis: American Institute Physics, v. 1459, p. 241–243.
- González, G., C. Albano, J. Palacios, and A. Karam, 2013, PLLA-HA vs PLGA-HA characterization and comparative analysis: Polymer Composites, v. 34, no. 1433–1442.
- Gupta, P., M. Bajpai, and S. K. Bajpai, 2008, Development of Cotton Fabric with Antibacterial Properties: Part I: Preparation of Poly(acrylamide- co- itaconic acid) grafted Cotton Fabric and its Water Uptake Analysis: Journal of Macromolecular Science, Part A, v. 45, no. 2, p. 179–185, doi:10.1080/10601320701786992.
- Guryca, V., Y. Mechref, A. K. Palm, J. Michálek, V. Pacáková, and M. V Novotný, 2007, Porous polyacrylamide monoliths in hydrophilic interaction capillary electrochromatography of oligosaccharides.: Journal of biochemical and biophysical methods, v. 70, no. 1, p. 3–13, doi:10.1016/j.jbbm.2006.11.002.
- Hatakeyama, T., and F. X. Quinn, 1999, Thermal Analysis: Fundamentals and Applications to Polymer Science, 2nd Edn: 66-67 p.
- He, H., L. Li, and L. J. Lee, 2006, Photopolymerization and structure formation of methacrylic acid based hydrogels in water/ethanol mixture: Polymer, v. 47, no. 5, p. 1612–1619, doi:10.1016/j.polymer.2006.01.014.
- Henglein, A., 1959, Crosslinking of Polymers in Solution under the Influence of Gamma Radiation: The Journal of Physical Chemistry, v. 63, no. 962, p. 1852–1858.
- Ilavsky, M., 1982, Phase transition in swollen gels. 2. Effect of charge concentration on the collapse and mechanical behavior of polyacrylamide networks: Macromolecules, p. 782–788.
- Issa, A., A. Katime, O. Katime, and D. Katime, 1980, Los Materiales Inteligentes de este Milenio: Los Hidrogeles Macromoleculares.
- Jagur-Grodzinski, J., 2009, Polymeric gels and hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications: Polymers for Advanced Technologies, no. June, p. n/a-n/a, doi:10.1002/pat.1504.
- James, H. M., and E. Guth, 1949, Simple Presentación of network thoery of rubber with a discussion of other theories: Journal of Polymer Science, v. IV, p. 153–182.
- Janes, V. F., F. Rodriguez, and C. Cohen, 1980, Again and thermodynamics of polyacrylamide gels: Macromolecules, v. 13, p. 977–983.
- Jang, S. H., Y. G. Jeong, B. G. Min, W. S. Lyoo, and S. C. Lee, 2008, Preparation and lead ion removal property of hydroxyapatite/polyacrylamide composite hydrogels.: Journal of hazardous materials, v. 159, no. 2–3, p. 294–9,

- doi:10.1016/j.jhazmat.2008.02.018.
- Jenkins, R., and R. Snyder, 1996, Introduction to X-ray Powder Diffactometry.
- Jie, W., and L. Yubao, 2004, Tissue engineering scaffold material of nano-apatite crystals and polyamide composite: *European Polymer Journal*, v. 40, no. 3, p. 509–515, doi:10.1016/j.eurpolymj.2003.10.028.
- Jin, R., Y. Cao, C. a Mirkin, K. L. Kelly, G. C. Schatz, and J. G. Zheng, 2001, Photoinduced conversion of silver nanospheres to nanoprisms.: *Science* (New York, N.Y.), v. 294, no. 5548, p. 1901–3, doi:10.1126/science.1066541.
- Jones, M. R., K. D. Osberg, R. J. Macfarlane, M. R. Langille, and C. a Mirkin, 2011, Templated techniques for the synthesis and assembly of plasmonic nanostructures.: *Chemical reviews*, v. 111, no. 6, p. 3736–827, doi:10.1021/cr1004452.
- Kallukalam, B. C., M. Jayabalan, and V. Sankar, 2009, Studies on chemically crosslinkable carboxy terminated-poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol)-acrylamide hydrogel as an injectable biomaterial: *Biomedical Materials*, v. 4, no. 1, p. 15002, doi:10.1088/1748-6041/4/1/015002.
- Karadag, E., O. B. Uzum, and D. Saraydin, 2002, Swelling equilibria and dye adsorption studies of chemically crosslinked superabsorbent acrylamide / maleic acid hydrogels u m a , Dursun Saraydin: *European Polymer Journal*, v. 38, p. 2133–2141, doi:10.1016/S0014-3057(02)00117-9.
- Karageorgiou, V., and D. Kaplan, 2005, Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis.: *Biomaterials*, v. 26, no. 27, p. 5474–91, doi:10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
- Kaşgöz, H., S. Özgümüş, and M. Orbay, 2003, Modified polyacrylamide hydrogels and their application in removal of heavy metal ions: *Polymer*, v. 44, no. 6, p. 1785–1793, doi:10.1016/S0032-3861(03)00033-8.
- Katime, I., N. Valderruten, and J. R. Quintana, 2001, Controlled release of aminophylline from poly (N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid) hydrogels: *Polymer International*, v. 50, no. 8, p. 869–879, doi:10.1002/pi.707.
- Kee, D. De, Q. Liu, and J. Hinestroza, 2005, viscoelastic (non-fickian) diffusion.pdf: *The canadian Journal of Chemical Engineering*, doi:10.1002/cjce.5450830601.
- Kim, J. S. et al., 2007, Antimicrobial effects of silver nanoparticles: *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, v. 3, no. 1, p. 95–101, doi:10.1016/j.nano.2006.12.001.
- Kirschner, C. M., and K. S. Anseth, 2013, Hydrogels in healthcare: From static to dynamic material microenvironments: *Acta Materialia*, v. 61, no. 3, p. 931–944, doi:10.1016/j.actamat.2012.10.037.
- Koeva, V. I., E. S. Csaszar, R. J. Senden, K. B. McAuley, and L. J. Schreiner, 2008, Polymer Gel Dosimeters with Increased Solubility: A Preliminary Investigation of the NMR and Optical Dose-Response Using Different Crosslinkers and Co-Solvents: *Macromolecular Symposia*, v. 261, no. 1, p. 157–166, doi:10.1002/masy.200850121.
- Kokubo, T., 1991, Bioactive glass ceramics: properties and applications: *Biomaterials*, v. 12, p. 155–163.
- Kundakci, S., O. B. Üzümlü, and E. Karadağ, 2009, A new composite sorbent for water and dye uptake: Highly swollen acrylamide/2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid/clay hydrogels crosslinked by 1,4-butanediol

- dimethacrylate: *Polymer Composites*, v. 30, no. 1, p. 29–37, doi:10.1002/pc.20524.
- Kurenkov, V. F., and V. A. Myagchenkov, 1991, Heterophase polymerization of acrylamide: *Polymer Plastic Technology Engineering*, v. 30, no. 4, p. 367–404.
- Kwok, A. Y., E. L. Prime, G. G. Qiao, and D. H. Solomon, 2003, Synthetic hydrogels 2. Polymerization induced phase separation in acrylamide systems: *Polymer*, v. 44, no. 24, p. 7335–7344, doi:10.1016/j.polymer.2003.09.026.
- Kwok, A. Y., G. G. Qiao, and D. H. Solomon, 2003, Synthetic hydrogels. 1. Effects of solvent on poly(acrylamide) networks: *Polymer*, v. 44, no. 20, p. 6195–6203, doi:10.1016/S0032-3861(03)00671-2.
- Laue, C., and D. Hunkeler, 2006, Chitosan-graft-acrylamide polyelectrolytes: Synthesis, flocculation, and modeling: *Journal of Applied Polymer Science*, v. 102, no. 1, p. 885–896, doi:10.1002/app.24188.
- Lee, K. Y., and D. J. Mooney, 2001a, Hydrogels for Tissue Engineering: *Chemical Reviews*, v. 101, no. 7, p. 1869–1880, doi:10.1021/cr000108x.
- Lee, K. Y., and D. J. Mooney, 2001b, Hydrogels for Tissue Engineering: *Chemical Reviews*, v. 101, no. 7, p. 1869–1880, doi:10.1021/cr000108x.
- Lees, T. J., and B. J. Balcom, 2003, Magnetic resonance imaging of spatially resolved acrylamide photopolymerization: *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 41, no. 4, p. 229–236, doi:10.1002/mrc.1175.
- Li, L. Z., L. Y. MAo, X. L. Wang, Y. Yang, and Y. F. Zhuang, 2004, Synthesis and flocculation property of chitosan: *Chemical Research in Chinese Universities*, v. 20, no. 2, p. 221–224.
- Lok, C., C. Ho, R. Chen, Q. He, W. Yu, H. Sun, P. K. Tam, J. Chiu, and C. Che, 2006, Proteomic Analysis of the Mode of Antibacterial Action of Silver Nanoparticles research articles: *Journal of proteome Research*, p. 916–924.
- Luo, W., W. Zhang, P. Chen, and Y. Fang, 2005, Synthesis and properties of starch grafted poly[acrylamide-co-(acrylic acid)]/montmorillonite nanosuperabsorbent via γ -ray irradiation technique: *Journal of Applied Polymer Science*, v. 96, no. 4, p. 1341–1346, doi:10.1002/app.21447.
- Maachou, H., K. E. Bal, Y. Bal, A. Chagnes, G. Cote, and D. Alliouche, 2008, Characterization and In Vitro Bioactivity of Chitosan / Hydroxyapatite Composite Membrane Prepared by Freeze-Gelation Method: v. 22, no. 1.
- Macías, R. R., 1999, Biomaterial de restauración ósea: *Revista Cubana de ...*, v. 18, no. 3, p. 203–207.
- Mahdavinia, G. R., a. Pourjavadi, and M. J. Zohuriaan-Mehr, 2006, A convenient one-step preparation of chitosan-poly(sodium acrylate-co-acrylamide) hydrogel hybrids with super-swelling properties: *Journal of Applied Polymer Science*, v. 99, no. 4, p. 1615–1619, doi:10.1002/app.22521.
- Mahdavinia, G. R., A. Pourjavadi, and M. J. Zohuriaan-Mehr, 2008, Synthesis and Properties of Highly Swelling PAAm/Chitosan Semi-IPN Hydrogels: *Macromolecular Symposia*, v. 274, no. 1, p. 171–176, doi:10.1002/masy.200851423.
- Malmsten, M., 2011, Antimicrobial and antiviral hydrogels: *Soft Matter*, v. 7, no. 19, p. 8725, doi:10.1039/c1sm05809f.
- Mandal, A., and D. Chakrabarty, 2015, Characterization of nanocellulose reinforced semi-interpenetrating polymer network of poly (vinyl alcohol) &

- polyacrylamide composite films: *Carbohydrate Polymers*, v. 134, p. 240–250, doi:10.1016/j.carbpol.2015.07.093.
- Mansouri, S. S., and S. Ghader, 2009, Experimental study on effect of different parameters on size and shape of triangular silver nanoparticles prepared by a simple and rapid method in aqueous solution: *Arabian Journal of Chemistry*, v. 2, no. 1, p. 47–53, doi:10.1016/j.arabjc.2009.07.004.
- Mochalova, A. E., L. V Nikishchenkova, N. N. Smirnova, and L. A. Smirnova, 2007, Thermodynamic properties of chitosan-based hydrogels in the range 0–350 K: p. 42–46, doi:10.1134/S1560090407010101.
- Mochalova, a. E., N. V. Zaborshchikova, a. a. Knyazev, L. a. Smirnova, V. a. Izvozchikova, V. V. Medvedeva, and Y. D. Semchikov, 2006, Graft polymerization of acrylamide on chitosan: Copolymer structure and properties: *Polymer Science Series A*, v. 48, no. 9, p. 918–923, doi:10.1134/S0965545X06090069.
- Moharram, M., and M. Allam, 2007, Study of the interaction of poly (acrylic acid) and poly (acrylic acid)• poly acrylamide) complex with bone powders and hydroxyapatite by using TGA and DSC: *Journal of applied polymer science*, doi:10.1002/app.
- Morton, S. M., D. W. Silverstein, and L. Jensen, 2011, Theoretical studies of plasmonics using electronic structure methods.: *Chemical reviews*, v. 111, no. 6, p. 3962–94, doi:10.1021/cr100265f.
- Murali Mohan, Y., K. Vimala, V. Thomas, K. Varaprasad, B. Sreedhar, S. K. Bajpai, and K. Mohana Raju, 2010, Controlling of silver nanoparticles structure by hydrogel networks.: *Journal of colloid and interface science*, v. 342, no. 1, p. 73–82, doi:10.1016/j.jcis.2009.10.008.
- Naghash, H., and O. Okay, 1996a, Formation and structure of polyacrylamide gels: *Journal of applied polymer science*, p. 971–979.
- Naghash, H., and O. Okay, 1996, Formation and structure of polyacrylamide gels: *Journal of applied polymer science*, v. 60, no. 7, p. 971–979, doi:10.1002/(SICI)1097-4628(19960516)60:7<971::AID-APP7>3.0.CO;2-J.
- Naghash, H., and O. Okay, 1996b, Formation and structure of polyacrylamide gels: *Journal of applied polymer science*, p. 971–979.
- Nguyen, K. T., and J. L. West, 2002, Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications.: *Biomaterials*, v. 23, no. 22, p. 4307–14.
- Nossal, R., 1985, Network formation in polyacrylamide gels: *Macromolecules*, v. 18, no. 1, p. 49–54, doi:10.1021/ma00143a007.
- Odian, G., 2004, *PRINCIPLES OF POLYMERIZACION: WILEY - INTERSCIENCE*, 839 p.
- Okay, O., 2000, Macroporous copolymer networks: 711-779 p., doi:10.1016/S0079-6700(00)00015-0.
- Okay, O., 2000, Macroporous copolymer networks: 711-779 p., doi:10.1016/S0079-6700(00)00015-0.
- Okay, O., M. Kurz, K. Lutz, and W. Funke, 1995, Cyclization and reduced pendant vinyl group reactivity during the free-radical crosslinking polymerization of 1, 4-divinylbenzene: *Macromolecules*, p. 2728–2737.
- Okay, O., and H. J. Naghash, 1994, Pendant vinyl group reactivity during the free-radical copolymerization of methyl methacrylate and ethylene glycol

- dimethacrylate: *Polymer Bulletin*, v. 33, p. 665–672.
- Oosthuysen, A., P. P. Zilla, P. a Human, C. a P. Schmidt, and D. Bezuidenhout, 2006, Bioprosthetic tissue preservation by filling with a poly(acrylamide) hydrogel.: *Biomaterials*, v. 27, no. 9, p. 2123–30, doi:10.1016/j.biomaterials.2005.10.008.
- Oppermann, W., S. Rose, and G. Rehage, 1985, The elastic behaviour of hydrogels: *British Polymer Journal*, v. 17, no. 2, p. 175–189.
- Park, J. B., and J. D. Bronzino, 2003, *Biomaterials - Principles and Aplications*: CRC PRESS, 267 p.
- Parra, C., G. González, and C. Albano, 2009, Synthesis and Characterization of composite materials HDPE/HA and PAAM/HA prepares by sonochemistry: *Macromolecular Symposia*, v. 286, p. 60–69.
- Patrick, T., 2004, Polyacrylamide gel in cosmetic procedures: experience with Aquamid.: *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, v. 23, no. 4, p. 233–5, doi:10.1016/j.sder.2004.09.003.
- Patton, J. N., and A. F. Palmer, 2006, Physical properties of hemoglobin-poly(acrylamide) hydrogel-based oxygen carriers: effect of reaction pH.: *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids*, v. 22, no. 5, p. 2212–21, doi:10.1021/la052883j.
- Pedley, D. G., P. J. Skelly, and B. J. Tighe, 1980, Hydrogels in Biomedical Applications: *The British Polymer Journal*, v. 12, p. 99–109.
- Peppas, N. a., J. Z. Hilt, a. Khademhosseini, and R. Langer, 2006, Hydrogels in Biology and Medicine: From Molecular Principles to Bionanotechnology: *Advanced Materials*, v. 18, no. 11, p. 1345–1360, doi:10.1002/adma.200501612.
- Perez, D., 2010, Silver Nanoparticles: *InTech*, 342 p.
- Pirela, M., V. Abreu, E. Plaza, L. Lozada, and G. Gonzalez, 2014, HIDROGELES HÍBRIDOS NANO Y MICROESTRUCTURADOS DE POLIACRILAMIDA / HIDROXIAPATITA / PLATA HIBRIDS HYDROGELS NANO Y MICRO STRUCTURED OF POLYACRYLAMIDE / HYDROXYAPATITE / SILVER: *Revista de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Central de Venezuela*, v. 29, no. 4, p. 7–16.
- Qiu, Y., and K. Park, 2001, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery.: *Advanced drug delivery reviews*, v. 53, no. 3, p. 321–39.
- Ramirez, A., and L. R. De Astudillo, 2016, MATERIALES POLIMEROS DE TIPO HIDROGELES: REVISIÓN SOBRE SU CARACTERIZACIÓN MEDIANTE FTIR , DSC , MEB , MET POLYMERS MATERIALS TYPE HYDROGELS: REVIEW OF THEIR CHARACTERIZATION BY FTIR , DSC , MEB , MET Artículo Regular (ASAP): *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, v. 36, no. 2.
- Raymond, S., and L. Weintraub, 1959, Acrylamide Gel as a Supporting medium for zone Electrophoresis: *Science*, v. 130, p. 711.
- Rill, R. L., D. H. Van Winkle, and B. R. Locke, 1998, Templated pores in hydrogels for improved size selectivity in gel permeation chromatography.: *Analytical chemistry*, v. 70, no. 13, p. 2433–8, doi:10.1021/ac980274t.
- Rivarola, C. R., S. G. Bertolotti, and C. M. Previtali, 2001, Polymerization of acrylamide photoinitiated by tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II)-amine in

- aqueous solution: Effect of the amine structure: *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, v. 39, no. 24, p. 4265–4273, doi:10.1002/pola.10084.
- Roeder, R., G. Converse, R. Kane, and W. Yue, 2008, Hydroxyapatite-reinforced polymer biocomposites for synthetic bone substitutes: *Jom*, no. March.
- Rojas de Gascue, B., M. Ramirez, R. Aguilera, A. García, L. Prin, C. Torres, and I. Katime, 2007, Hydrogels obtained from acrylamide, maleic acid, acrylic acid and octylmonoisitaconate: synthesis, absorbent capacity and pH variations in copper sulfate solutions: *Revista Técnica de Ingeniería Universidad del Zulia*, v. 30, no. 1, p. 74–84.
- Ruel-Gariépy, E., and J. Leroux, 2004, In situ-forming hydrogels—review of temperature-sensitive systems: *European Journal of Pharmaceutics and ...*, v. 58, p. 409–426, doi:10.1016/j.ejpb.2004.03.019.
- Rycenga, M., C. M. Cobley, J. Zeng, W. Li, C. H. Moran, Q. Zhang, D. Qin, and Y. Xia, 2011, Controlling the synthesis and assembly of silver nanostructures for plasmonic applications.: *Chemical reviews*, v. 111, no. 6, p. 3669–712, doi:10.1021/cr100275d.
- Şahiner, N., S. Malcı, Ö. Çelikbıçak, Ö. Kantoğlu, and B. Salih, 2005, Radiation synthesis and characterization of new hydrogels based on acrylamide copolymers cross-linked with 1-allyl-2-thiourea: *Radiation Physics and Chemistry*, v. 74, no. 2, p. 76–85, doi:10.1016/j.radphyschem.2005.02.002.
- Saraydın, D., E. Karadağ, Y. Isıkver, N. Sahiner, and O. Güven, 2004, The Influence of Preparation Methods on the Swelling and Network Properties of Acrylamide Hydrogels with Crosslinkers: *Journal of Macromolecular Science, Part A*, v. 41, no. 4, p. 419–431, doi:10.1081/MA-120028476.
- Saraydın, D., S. Ünver-Saraydın, E. Karadağ, E. Koptagel, and O. Güven, 2004, In vivo biocompatibility of radiation crosslinked acrylamide copolymers: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, v. 217, no. 2, p. 281–292, doi:10.1016/j.nimb.2003.09.035.
- Silverstein, R., 1967, *Identificación Espectrométrica de Compuestos Orgánicos*.
- Di Silvio, L., M. J. Dalby, and W. Bonfield, 2002, Osteoblast behaviour on HA/PE composite surfaces with different HA volumes.: *Biomaterials*, v. 23, no. 1, p. 101–7.
- Song, Y., Z. Li, L. Wang, Y. Yao, C. Chen, and K. Cui, 2008, One-step preparation of hybrid materials of polyacrylamide networks and gold nanoparticles.: *Microscopy research and technique*, v. 71, no. 6, p. 409–12, doi:10.1002/jemt.20568.
- Spadavecchia, U., and G. González, 2007, NANOMETRIC HYDROXYAPATITE SYNTHESIS FOR MEDICAL APPLICATIONS: *Revista de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Central de Venezuela*, v. 22, no. 4, p. 37–44.
- Suchanek, W., and M. Yoshida, 1998, Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials.pdf: *Journal of Materials Research*, v. 13, no. 1, p. 94–117.
- Suchanek, W., and M. Yoshimura, 2011, Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants: *Journal of Materials Research*, v. 13, no. 1, p. 94–117, doi:10.1557/JMR.1998.0015.

- Tamagawa, H., S. Popovic, and M. Taya, 2000, Poros and diffusion characteristic of porous gels: *Polymer*, v. 41, p. 7201–7207.
- Tanaka, T., D. Fillmore, S. T. Sun, I. Nishio, G. Swislow, and A. Shah, 1980, Phase-Transitions in Ionic Gels: *Physical Review Letters*.
- Thomas, V., M. Namdeo, Y. Murali Mohan, S. K. Bajpai, and M. Bajpai, 2007, Review on Polymer, Hydrogel and Microgel Metal Nanocomposites: A Facile Nanotechnological Approach: *Journal of Macromolecular Science, Part A*, v. 45, no. 1, p. 107–119, doi:10.1080/10601320701683470.
- Tian, X., W. Wang, and G. Cao, 2007, A facile aqueous-phase route for the synthesis of silver nanoplates: *Materials Letters*, v. 61, no. 1, p. 130–133, doi:10.1016/j.matlet.2006.04.021.
- Treolar, L. R. G., 1975, *The Physics of Rubber Elasticity*: 1-310 p.
- Ulusoy, U., and R. Akkaya, 2009, Adsorptive features of polyacrylamide-apatite composite for Pb²⁺, UO₂²⁺ and Th⁴⁺: *Journal of hazardous materials*, v. 163, no. 1, p. 98–108, doi:10.1016/j.jhazmat.2008.06.064.
- Varaprasad, K., Y. M. Mohan, K. Vimala, and K. M. Raju, 2011, Synthesis and Characterization of Hydrogel-Silver Nanoparticle-Curcumin Composites for Wound Dressing and Antibacterial Application: doi:10.1002/app.
- Velásquez, C. L., 2006, Quitina y quitosano: materiales del pasado para el presente y el futuro: v. 1, no. 2, p. 15–21.
- Verma, P., and P. Sardar, 2009, Conducting nanocomposites of polyacrylamide with acetylene black and polyaniline: *Polymer Composites*, doi:10.1002/pc.
- Wang, Y., X. Zeng, and W. Weng, 2007, In vitro behavior of fluoridated hydroxyapatite coatings in organic-containing simulated body fluid: *Materials Science and Engineering: C*, v. 27, no. 2, p. 244–250, doi:10.1016/j.msec.2006.03.012.
- Xia, Y., Y. Xiong, B. Lim, and S. E. Skrabalak, 2009, Shape-controlled synthesis of metal nanocrystals: simple chemistry meets complex physics? *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, v. 48, no. 1, p. 60–103, doi:10.1002/anie.200802248.
- Xiao, J., and T. J. Tolbert, 2009, Synthesis of polymerizable protein monomers for protein-acrylamide hydrogel formation.: *Biomacromolecules*, v. 10, no. 7, p. 1939–46, doi:10.1021/bm900339q.
- Xie, J., X. Liu, and J. Liang, 2007, Absorbency and adsorption of poly (acrylic acid-co-acrylamide) hydrogel: *Journal of Applied Polymer Science*, doi:10.1002/app.
- Yin, N., and K. Chen, 2004, Ultrasonically initiated emulsifier-free emulsion copolymerization of n-butyl acrylate and acrylamide. Part I: Polymerization mechanism: *Polymer*, v. 45, no. 11, p. 3587–3594, doi:10.1016/j.polymer.2004.03.087.
- Yokoi, T., M. Kawashita, K. Kikuta, and C. Ohtsuki, 2010, Crystallization of calcium phosphate in polyacrylamide hydrogels containing phosphate ions: *Journal of Crystal Growth*, v. 312, no. 16–17, p. 2376–2382, doi:10.1016/j.jcrysgr.2010.05.028.
- Zhang, C., and A. Easteal, 2003, Study of poly (acrylamide-co-2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid) hydrogels made using gamma radiation initiation: *Journal of applied polymer science*.

Zhao, Q., J. Sun, and H. Ren, 2008, Horseradish peroxidase immobilized in macroporous hydrogel for acrylamide polymerization: Journal of Polymer ..., p. 5–9, doi:10.1002/pola.

ANEXOS

ANEXO A



Figura A.1. Imagen fotográfica del soporte para irradiar 15 muestras simultáneamente, diseñado con bajos especificaciones del la mini fuente de irradiación utilizada.

ANEXO B. CÁLCULO DE LA ENERGÍA APROXIMADA DE SÍNTESIS VÍA FOTOINICIACIÓN



Figura B.1. Montaje experimental para irradiar las soluciones durante la fotoiniciación.

La lámpara utilizada indica una intensidad de la irradiación lumínica, aportada por el fabricante de $21,7 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ para una distancia de 5,08 cm y de $8,9 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ a 25,4 cm, nuestra solución fue ubicada entre esta distancia y tiene un área aproximada de $7,16 \text{ cm}^2$, con tiempo de irradiación de 1440 min (86400 s) para su gelificación. Recordando que $E = P \cdot t$, podemos aproximar que la energía que polimeriza a nuestra solución de AAm y NNMBAAm está en el rango de 5,51 J – 13,42 J.

ANEXO C. ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (FT-IR)

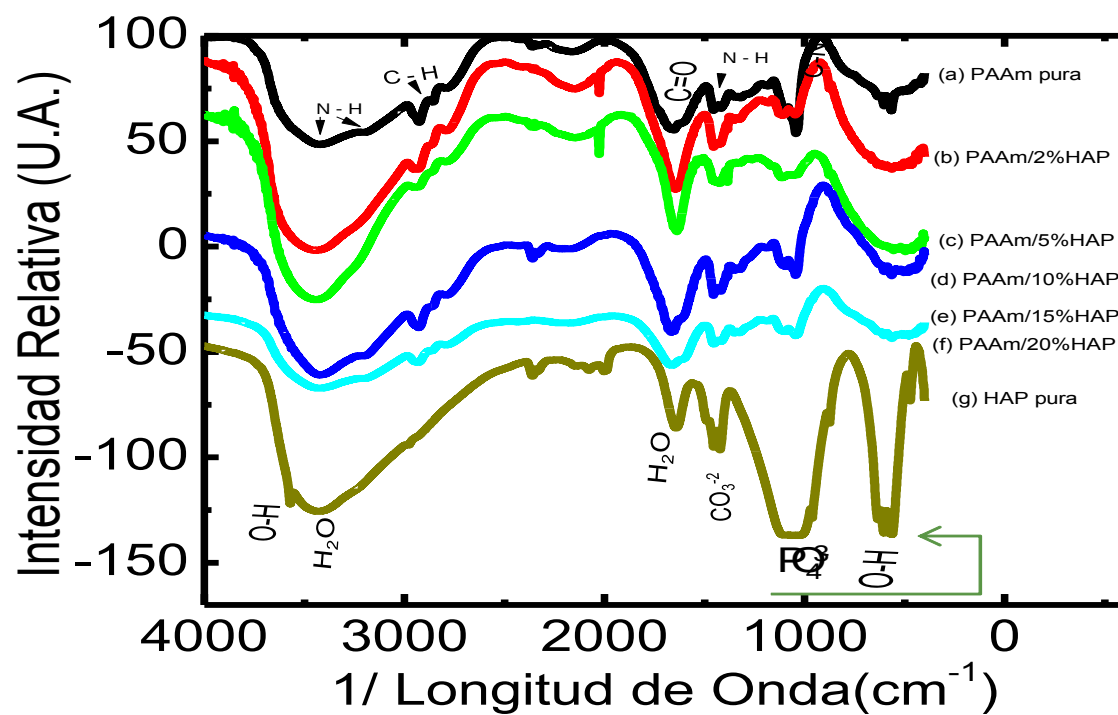


Figura C.1. Espectros de transmitancia de energía en el rango infrarrojo de: (a) PAAm; (b) PAAm/2%*n*HAP; (c) PAAm/5%*n*HAP; (d) PAAm/10%*n*HAP; (e) PAAm/15%*n*HAP; (f) PAAm/20%*n*HAP; (g) *n*HAP.

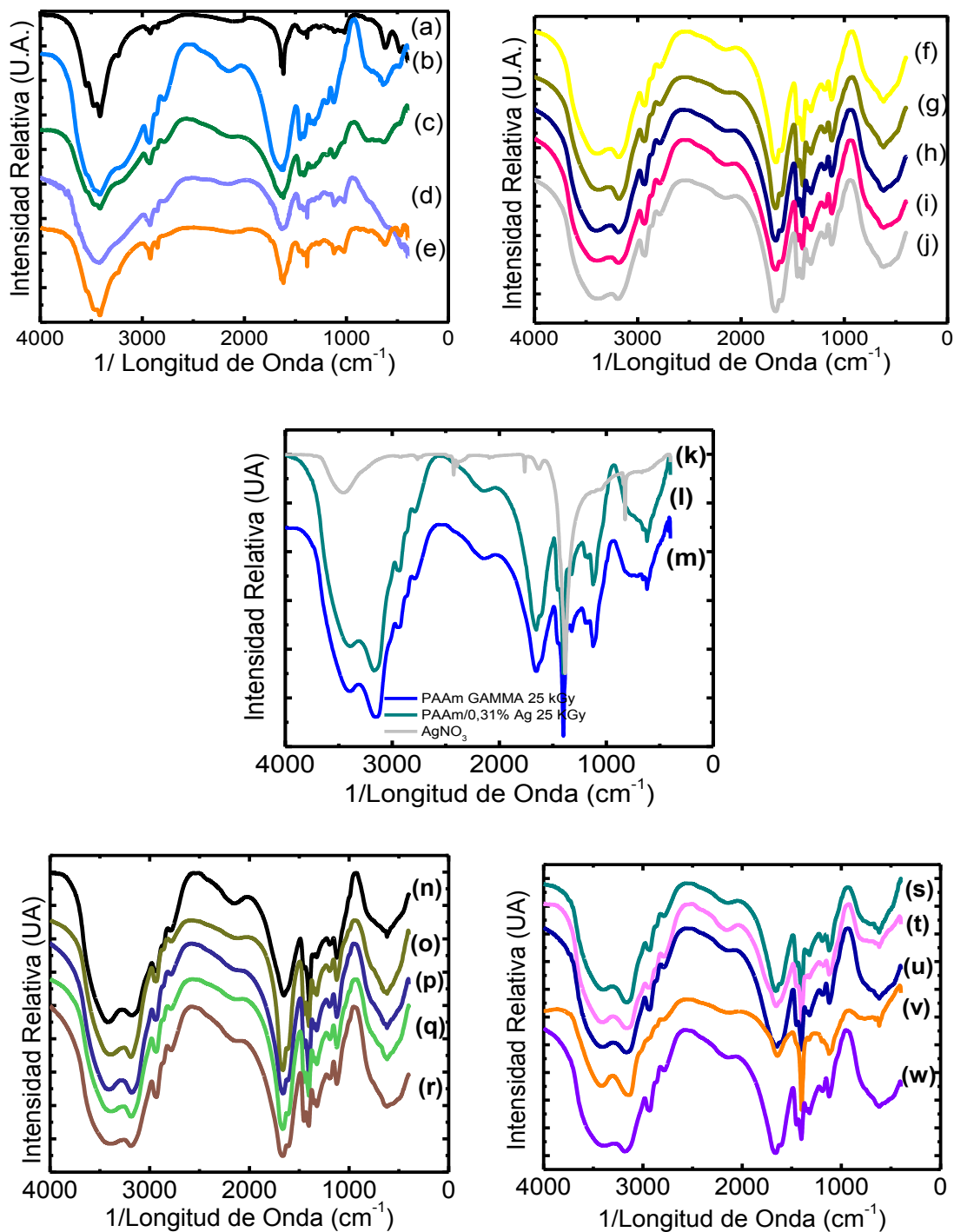


Figura C.2. Espectros de transmitancia de energía en el rango infrarrojo para los xerogeles vía IQ (a-e) y vía FI-UV/vis (f-i) de PAAm y PAAm/%AgNO₃; (k) AgNO₃; (l-m) vía irradiación y con dosis de 25kGy de PAAm y PAAm/0,31%AgNO₃; vía IQ (n-r) de PAAm y PAAm/ppmAgNO₃; vía irradiación y con dosis de 5kGy de PAAm y PAAm/ppmAgNO₃. En todas las representaciones se muestran de manera ascendente literal con el aumento de las concentraciones utilizadas y desplazadas verticalmente de manera ilustrativa.

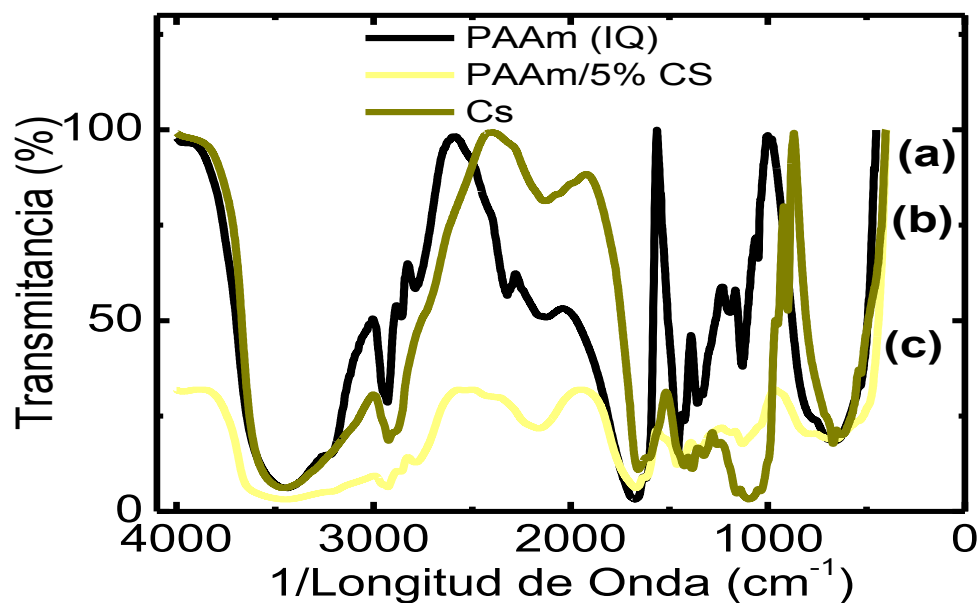


Figura C.3. Espectros de transmitancia de energía en el rango infrarrojo de: (a) PAAm; (b) PAAm/5%CS; (c) CS.

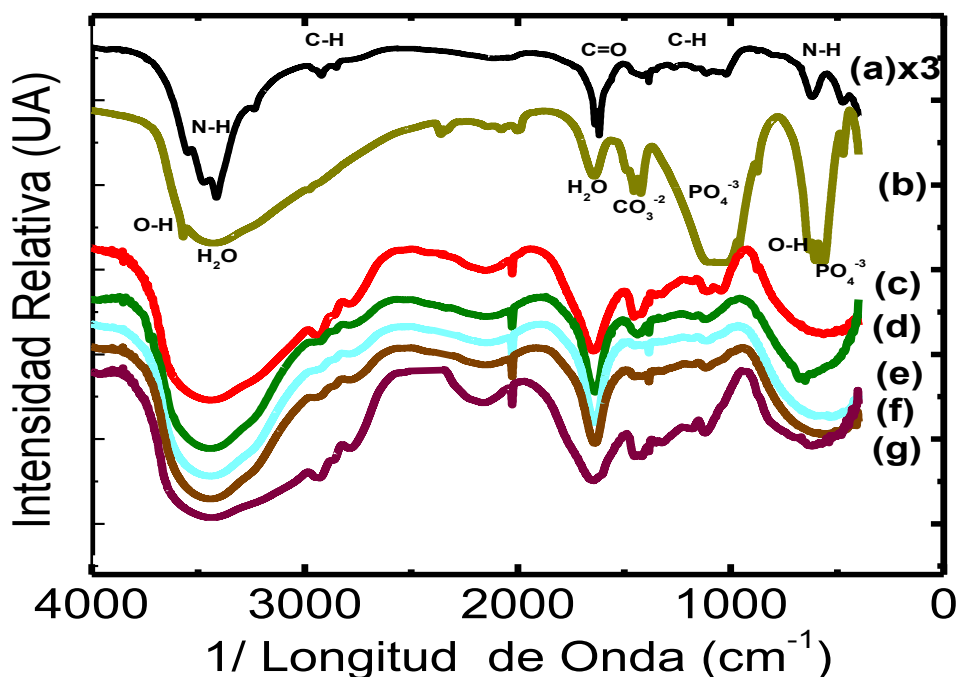


Figura C.4. Espectro de transmitancia de energía en el rango infrarrojo: (a) PAAm (intensidad aumentada x3); (b) nHAP; (c) PAAm/2,0%nHAP; PAAm/2,0%nHAP con (d) 0,5%AgNO₃; (e) 1,0%AgNO₃; (f) 1,5%AgNO₃; (g) 2,0%AgNO₃.

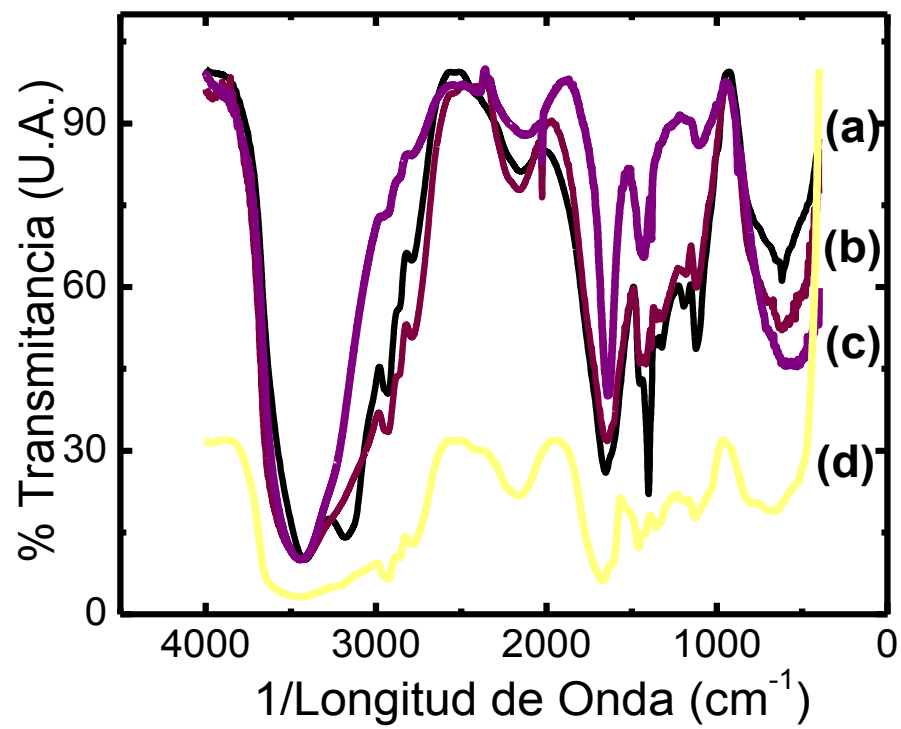


Figura C.5. Espectro de transmitancia de energía en el rango infrarrojo de: (a) PAAm; (b) PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃; (c) PAAm/2,0%nHAP/2%AgNO₃/5%CS; (d) PAAm/5%CS.

ANEXO D. TERMOGRAMAS

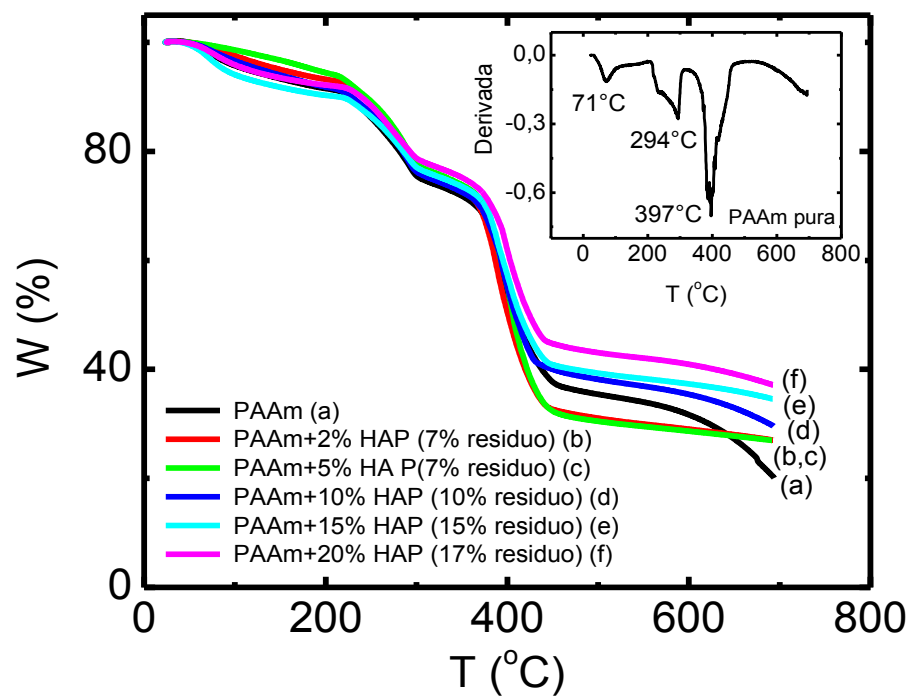


Figura D.1. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura, de las matrices de: (a) PAAm; (b) PAAm/2%nHAP; (c) PAAm/5%nHAP; (d) PAAm/15%nHAP; (e) PAAm/20%nHAP. Inserto derivada del porcentaje en peso en función de la temperatura del hidrogel de PAAm pura.

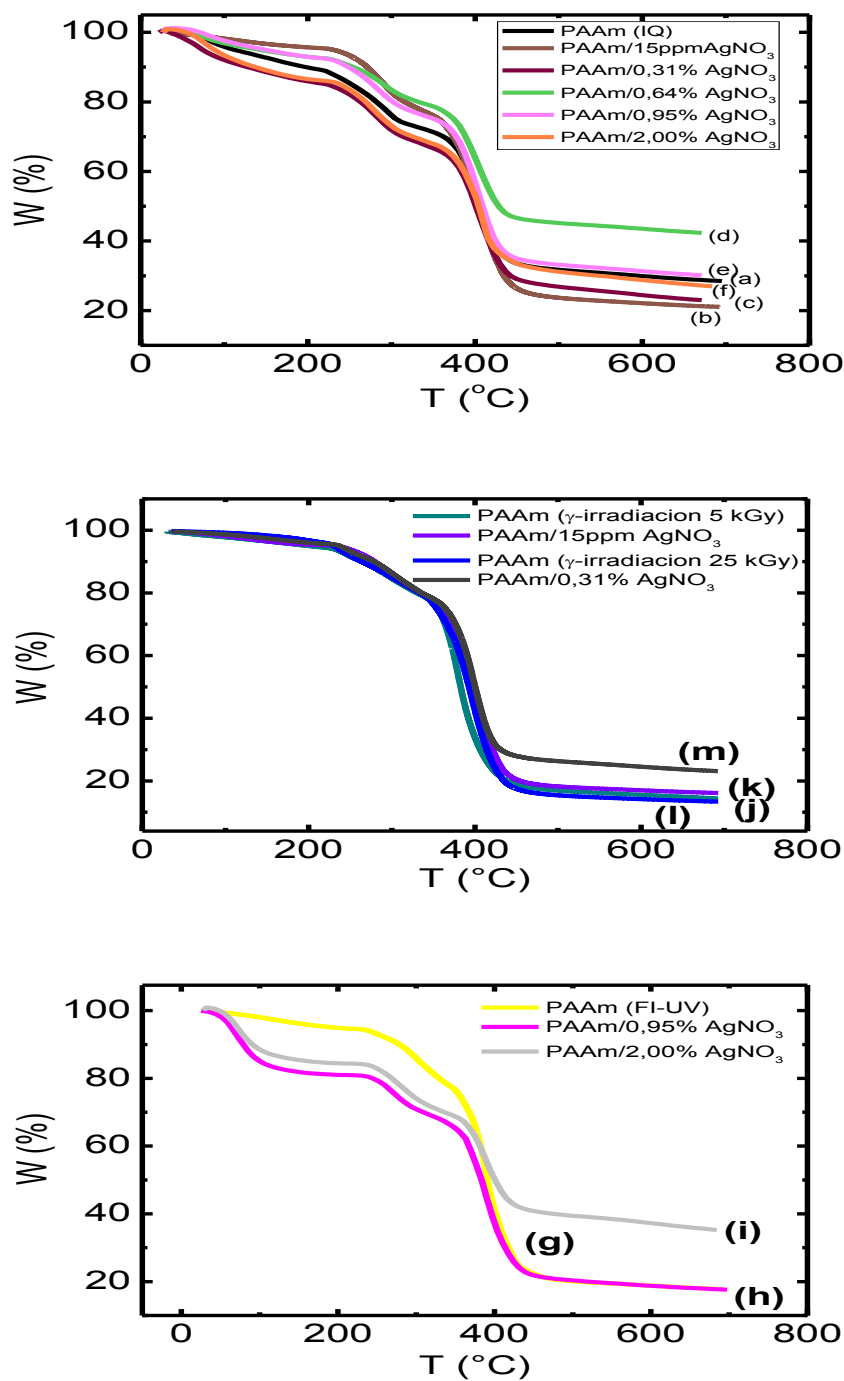


Figura D.2. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura de las matrices de: (a) PAAm, (b) PAAm/15ppmAgNO₃, (c) – (f) PAAm/%AgNO₃ sintetizadas por IQ; (g) PAAm y (h) – (i) PAAm/%AgNO₃ sintetizadas por (FI-UV/vis); (j) PAAm y (k) PAAm/15ppmAgNO₃ sintetizadas por irradiación γ con dosis de 5 kGy; (l) PAAm y (m) PAAm/0,31%AgNO₃ sintetizadas por irradiación γ con dosis de 25 kGy.

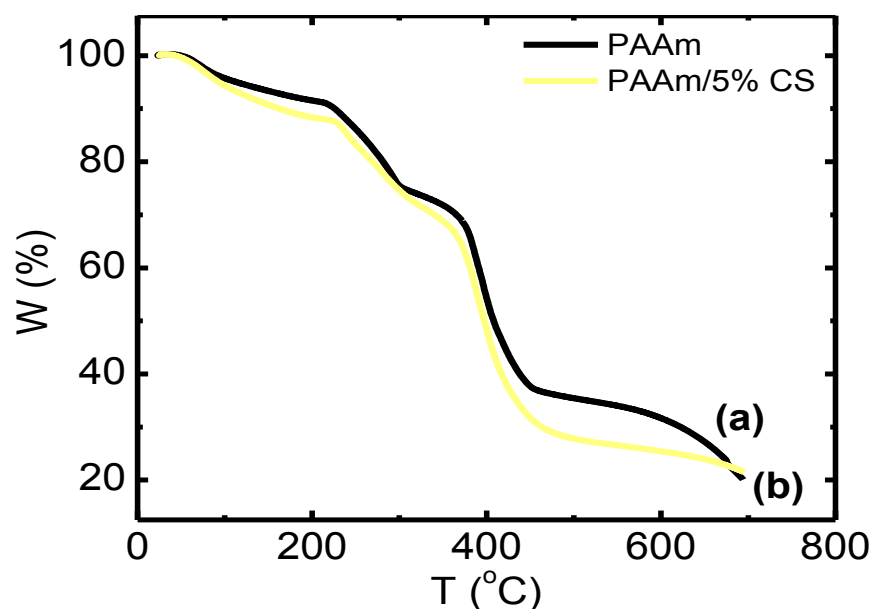


Figura D.3. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura de: (a) PAAm; PAAm/5%CS. Sintetizados por iniciación química.

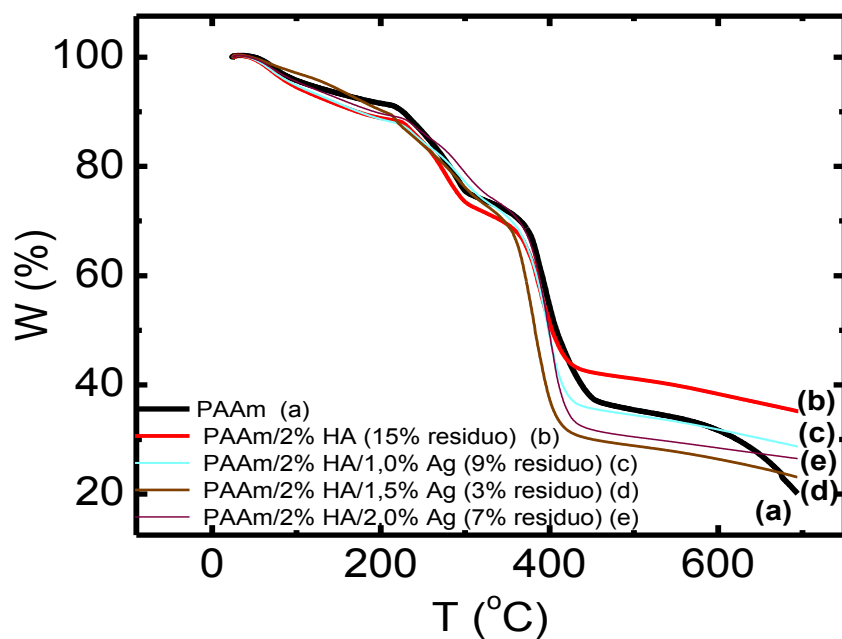


Figura D.4. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura de: (a) PAAm; (b) PAAm/2,0%nHAP; (c) PAAm/2,0%nHAP/1,0%AgNO₃; (d) PAAm/2,0%nHAP/1,5%AgNO₃; (e) PAAm/2,0%NAP/2,0%AgNO₃. Sintetizados por iniciación Química.

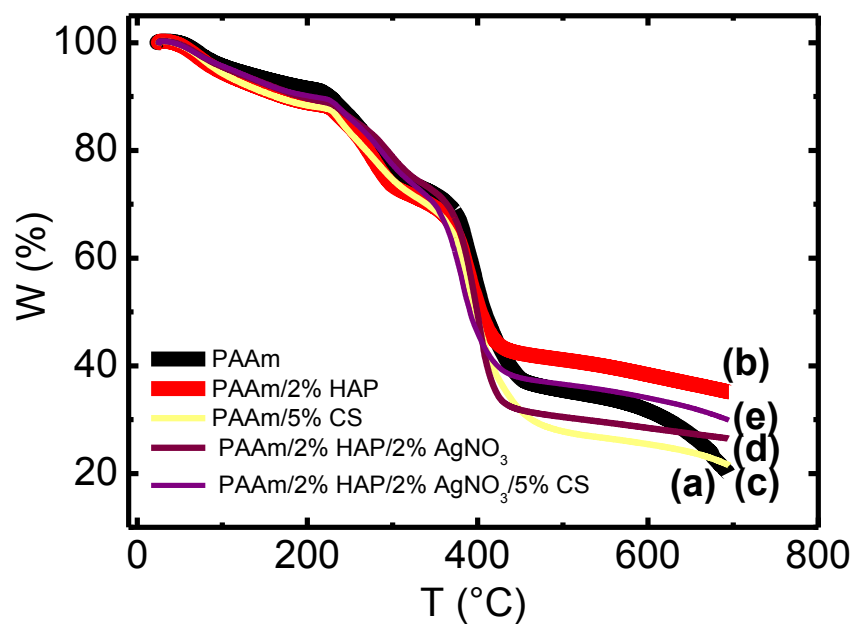


Figura D.5. Porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura de los hidrogeles de: (a) PAAm; (b) PAAm/2,0% nHAP; (c) PAAm/5% CS; (d) PAAm/2,0% nHAP/2,0 %AgNO₃; (e) PAAm/2,0% nHAP/2,0% AgNO₃/5% CS.

ANEXO E. AJUSTES DE MODELOS CINÉTICOS

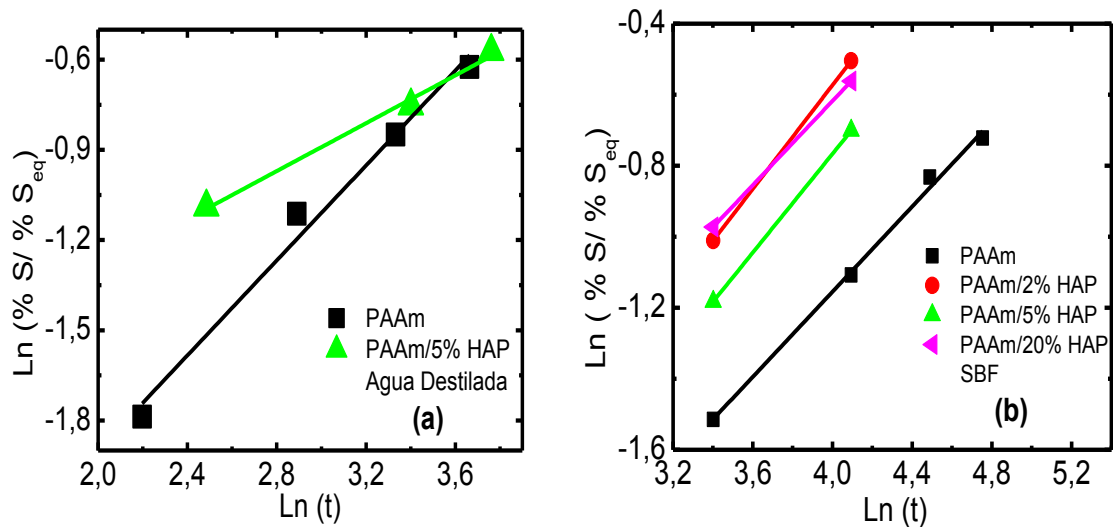


Figura E.1. $\ln(\%S/\%S_{eq})$ vs. $\ln(t)$ hasta $S_t/S_{\infty}=0.60$ para los hidrogeles de PAAm (■); PAAm/2%HAP (●); PAAm/5%HAP (▲); PAAm/20%HAP (◐); hinchadas en: (a) agua destilada; (b) SBF. Todos a 37 °C.

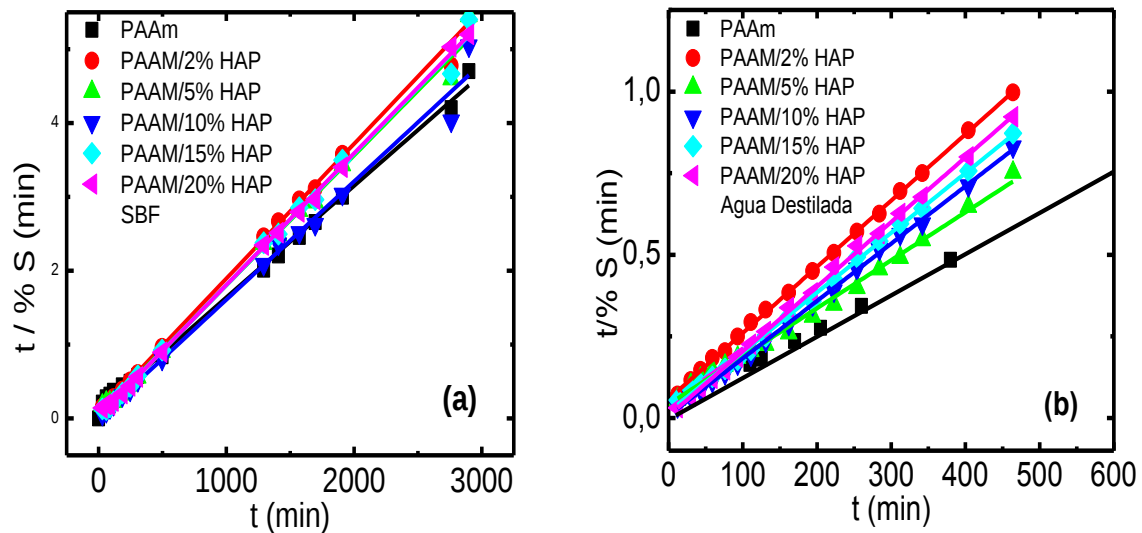


Figura E.2. $t/\%S$ vs. t para los hidrogeles de PAAm (■); PAAm/2%HAP (●); PAAm/5%HAP (▲); PAAm/10%HAP (▼); PAAm/15%HAP (◆); PAAm/20%HAP (◐); hinchados en: (a) agua destilada; (b) SBF. Todos a 37 °C.

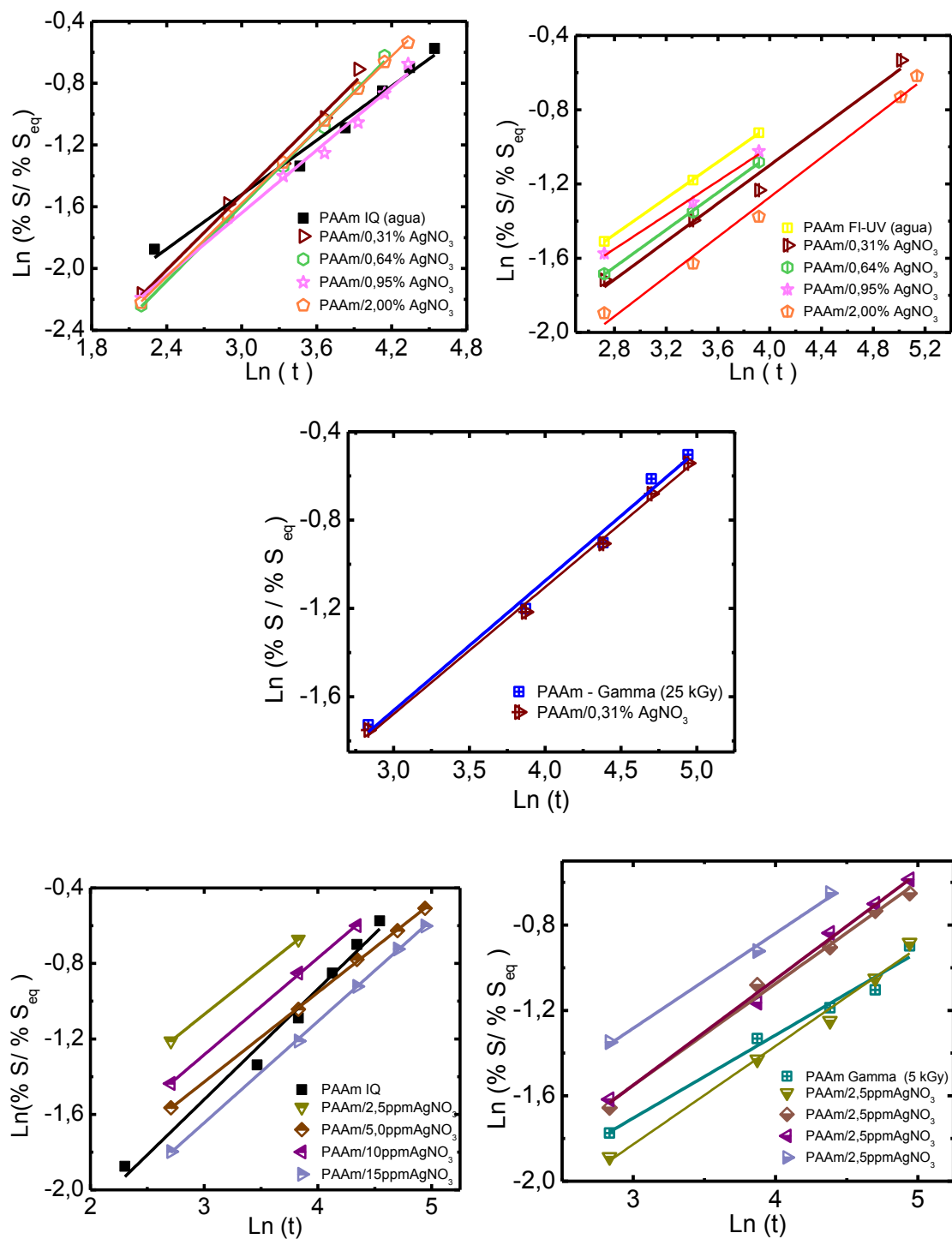


Figura E.3. $\ln(\%S/\%S_{eq})$ vs. $\ln(t)$ hasta $S_t/S_\infty=0.60$ para los hidrogeles de PAAm por diferentes métodos de iniciación de radicales. Todos a 37 °C.

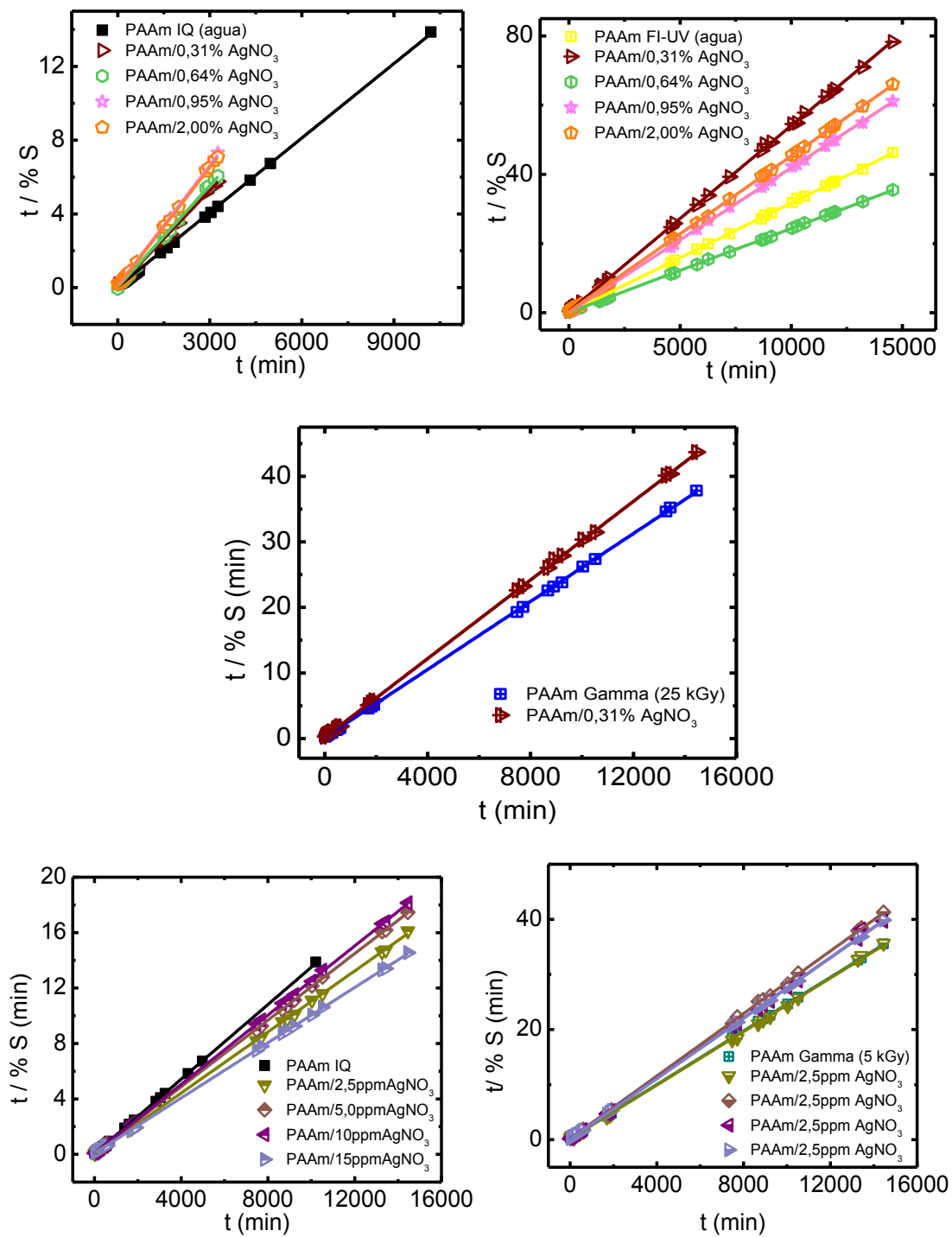


Figura E.4. $t / \% S$ vs. t para los hidrogeles de PAAm con diferentes concentraciones de AgNO_3 , sintetizados por diferentes métodos de síntesis.

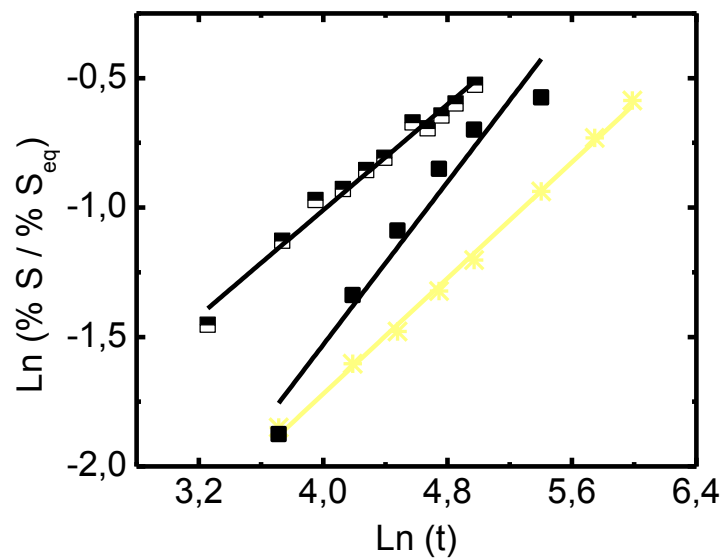


Figura E.5. $\text{Ln} (\%S/\%S_{\text{eq}})$ vs. $\text{Ln}(t)$ hasta $S_t/S_{\infty}=0.60$ para los hidrogeles de PAAm (■) a 37 °C; PAAm (□) a 25 °C; PAAm/5%CS (*) a 25 °C.

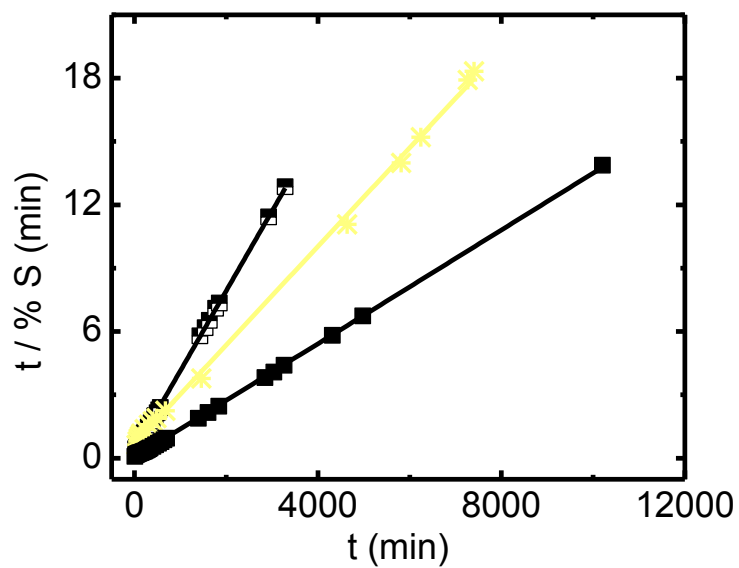


Figura E.6. $t/\%S$ vs. t para los hidrogeles de PAAm para los hidrogeles de PAAm (■) a 37 °C; PAAm (□) a 25 °C; PAAm/5%CS (*) a 25 °C.

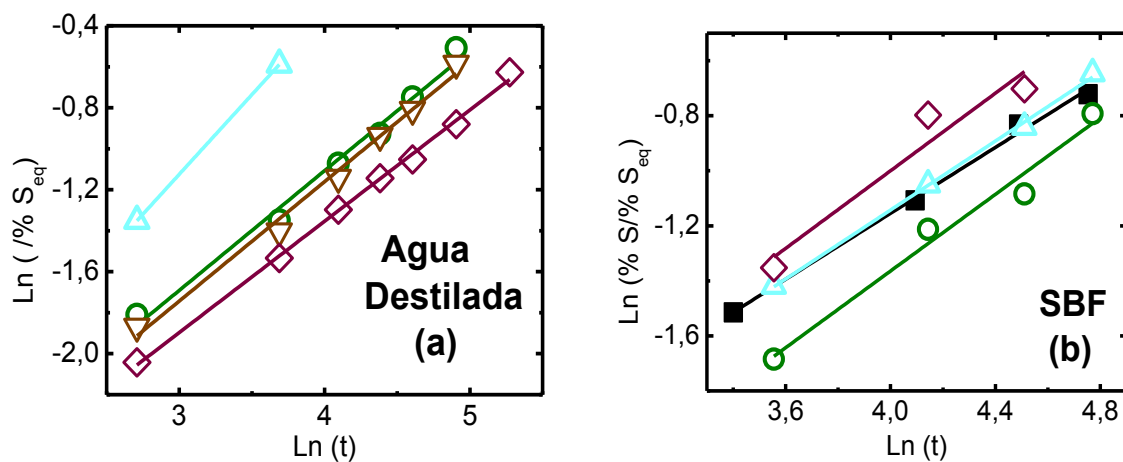


Figura E.7. $t/\%S$ vs. t para los hidrogeles de PAAm por los hidrogeles hinchados en: a) agua destilada; b) en SBF de: PAAm (■), PAAm/2%nHAP/0,5%AgNO₃ (○), PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO₃ (△), PAAm/2%nHAP/1,5%AgNO₃ (▽), PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO₃ (◇).

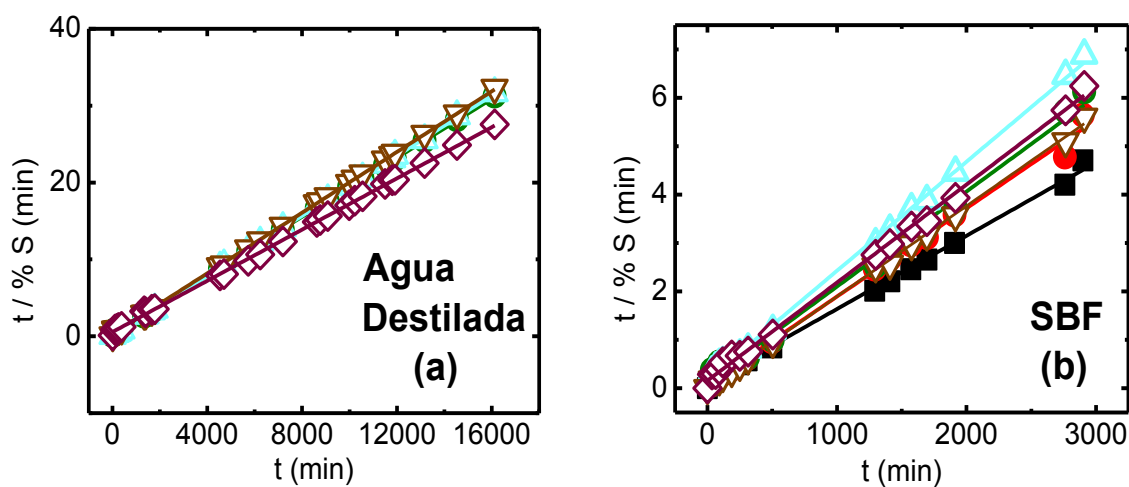


Figura E.8. $t/\%S$ vs. t para los hidrogeles modificados hinchados en: a) agua destilada; b) en SBF. PAAm (■), PAAm/2%nHAP (●), PAAm/2%nHAP/0,5%AgNO₃ (○), PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO₃ (△), PAAm/2%nHAP/1,5%AgNO₃ (▽), PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO₃ (◇).

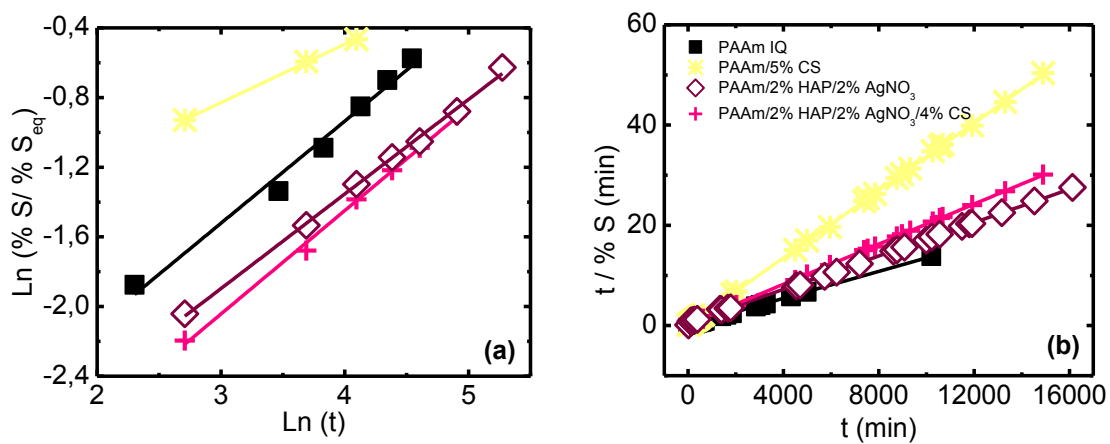


Figura E.9. a) $\ln(\%S/\%S_{eq})$ vs. $\ln(t)$; b) $t/\%S$ vs. t ; para los hidrogeles de: PAAm (■), PAAm/5%CS (*); PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃(◇), PAAm/2%nHAP/2%AgNO₃/4%CS(+).

ANEXO F. PARÁMETROS CINÉTICOS

Tabla F.1. Tiempo en alcanzar el equilibrio t_{eq} , %Seq, error relativo porcentual del %Seq, velocidad inicial de hinchamiento k_0 , velocidad de hinchamiento k_s , porcentaje de hinchamiento máximo $S_{m\acute{a}x}$, coeficiente de difusión n , constante de difusión k . Los parámetros cinéticos fueron obtenidos del ajuste de la Ley de Potencias (ecuación 2.11.3) y la ecuación de difusión de segundo orden (ecuación 2.11.6) a los datos de los promedios de los hidrogeles de PAAm, sintetizados por las diferentes vía de iniciación de radicales libres.

Hidrogel	t_{eq} (min)	%Seq	%E _r	k_0 $\left(\frac{g(gel)}{g(agua)min} \right)$	$k_s \times 10^{-5}$ $\left(\frac{g(gel)}{g(agua)min} \right)$	%S _{máx}	n	k
PAAm-IQ	600	742	0,17	22,25	4,60	741	0,59	0,038
PAAm-IQ-SBF	1100	638	0,18	--	--	--	--	--
PAAm-γ 1,1kGy	1500	380	0,09	3,76	2,54	385	0,52	0,034
PAAm-γ 5kGy	1500	406	0,01	3,52	2,20	400	0,46	0,043
PAAm-γ 25kGy	1500	384	0,02	6,04	3,78	400	0,59	0,033
PAAm - FI-UV/vis	500	315	0,22	13,1	13,10	317	0,49	0,058

Tabla F.2. Información de los diferentes discos utilizados en el ajuste de la Ley de Difusión de segundo orden de Fick (ecuación 2.11.2) para los hidrogeles de PAAm sintetizados por diferentes mecanismos de iniciación de radicales libres.

<i>Muestra (# disco)</i>	<i>Radio (mm)</i>	<i>Espesor (mm)</i>	<i>Masa (g)</i>	<i>Densidad (g/mm³) (si fuera un disco sólido)</i>	<i>%S_{eq}</i>	<i>%S_{eq}/m₀</i>	<i>Coeficiente Difusión, k (mm²/min)</i>	<i>Coeficiente de Correlación R²</i>
PAAm - IQ (1)	4,5833	3,1118	0,0923	4,50E-4	722	7822	0,09	0,9941
PAAm - IQ(2)	4,1716	4,2610	0,0709	3,05E-4	840	11848	0,11	0,9809
PAAm - IQ (3)	4,2820	2,8074	0,1060	6,56E-4	791	7462	0,041	0,9648
PAAm – IQ (4)	4,3861	2,7560	0,1065	6,40E-4	691	6488	0,040	0,9461
PAAm - IQ (5)	4,4856	2,6373	0,1092	6,55e-4	819	7500	0,035	0,9351
PAAm - γ 1 kGy (1)	5,5519	2,6579	0,2585	10,05e-4	380	1470	0,011	0,9974
PAAm - γ 1 kGy(2)	5,6060	2,9721	0,2727	9,30e-4	381	1397	0,012	0,9981
PAAm - γ 5 kGy (1)	5,1447	2,3205	0,2340	12,13e-4	406	1735	0,012	0,9961
PAAm - γ 5 kGy (2)	4,9336	3,0165	0,2552	11,07e-4	404	1583	0,008	0,9805
PAAm - γ 5 kGy (3)	5,1341	3,1057	0,2564	9,97e-4	409	1595	0,011	0,9862
PAAm - γ 5 kGy (4)	5,0128	2,2042	0,0939	5,40e-4	396	4217	0,030	0,9942
PAAm - γ 25 kGy (1)	5,1039	2,5859	0,2429	11,48e-4	381	1569	0,015	0,9952
PAAm - γ 25 kGy (2)	5,3809	2,7153	0,2074	8,40e-4	387	1866	0,015	0,9969
PAAm – FI –UV/vis (1)	4,8047	3,8722	0,1927	6,87e-4	355	1842	0,030	0,9804
PAAm – FI –UV/vis (2)	5,0243	3,3039	0,1943	7,42e-4	248	1276	0,025	0,9875

Tabla F.3. Parámetros cinéticos de los hidrogeles híbridos de PAAm/nHAP, determinados realizando el ajuste de la Ley de Potencias (ecuación 2.11.3) y la ecuación de difusión de segundo orden (ecuación 2.11.6) a la data experimental, todos a 37°C.

Hidrogel	Agua Destilada					SBF				
	k_0	$k_s \times 10^{-5}$	%S _{máx}	n	k	k_0	$k_s \times 10^{-5}$	%S _{máx}	n	k
	$\left(\frac{g(gel)}{g(agua)_{min}}\right)$	$\left(\frac{g(gel)}{g(agua)_{min}}\right)$				$\left(\frac{g(gel)}{g(agua)_{min}}\right)$	$\left(\frac{g(gel)}{g(agua)_{min}}\right)$			
PAAm-IQ	22,25	4,60	741	0,59	0,038	7,95	1,82	662	0,60	0,0287
PAAm /2%nHAP	17,50	7,02	500	--	--	14,15	4,69	549	0,73	0,0303
PAAm /5%nHAP	23,80	4,66	714	0,40	0,124	21,77	6,74	568	0,70	0,0288
PAAm /10%nHAP	143,00	14,30	1000	--	--	196	5,02	625	--	--
PAAm 15%HAP	56,00	5,60	1000	--	--	43	10,20	588	--	--
PAAm /20%HAP	154,00	5,50	526	--	--	43	4,30	1000	0,59	0,0504

Tabla F.4. Información de los diferentes discos de PAAm y PAAm modificada con nHAP, utilizados en el ajuste de la ecuación de difusión de Fick (ecuación 3.6.2) y los correspondientes coeficientes de difusión y coeficientes de correlación obtenidos. Absorción de Agua a 37 °C.

<i>Muestra</i>	<i>Radio (mm) (cm)</i>	<i>Espesor (mm)</i>	<i>Masa (g)</i>	<i>Densidad (g/mm³)x10⁻⁴</i>	<i>Coeficiente Difusión (mm²/min)</i>	<i>Coeficiente de Correlación R²</i>
PAAm disco 1	4,5833	3,1118	0,0923	4,50	0,090	0,9941
PAAm disco 2	4,1716	4,2610	0,0709	3,05	0,110	0,9809
PAAm disco 3	4,2820	2,8074	0,1060	6,56	0,040	0,9648
PAAm disco 4	4,3861	2,7560	0,1065	6,40	0,040	0,9461
PAAm disco 5	4,4856	2,6373	0,1092	6,55	0,035	0,9351
PAAm/2%HAP disco 1	5,2750	3,3591	0,1581	5,39	0,035	0,9845
PAAm/5%HAP disco 1	5,1974	5,7450	0,1603	3,29	0,190	0,9936
PAAm/5%HAP disco 2	4,3378	6,2629	0,2356	6,37	0,060	0,9893
PAAm/10%HAP disco 1	5,4519	4,0035	0,1222	3,27	0,150	0,9539
PAAm/10%HAP disco 2	4,2890	3,6939	0,1103	4,08	0,130	0,9899
PAAm/15%HAP disco 1	4,6811	3,2983	0,1285	5,66	0,130	0,9930
PAAm/15%HAP disco 2	5,0640	4,2303	0,1279	5,54	0,090	0,9911
PAAm/20%HAP disco 1	5,0640	4,2303	0,1438	4,22	0,500	0,9813
PAAm/20%HAP disco 2	4,8552	4,2256	0,1166	3,73	0,160	0,9756

Tabla F.5. Parámetros cinéticos k_0 , k_s , n , k , % $S_{\text{máx}}$ determinados realizando el ajuste a la data experimental de hinchamiento de los hidrogeles híbridos con diferentes concentraciones de AgNO_3 sintetizados por diferentes mecanismo de iniciación de radicales libres, utilizando las ecuaciones de Difusión segundo orden (ecuaciones 2.11.6-2.11.9) y la Ley de Potencias (2.11.3).

		Agua Destilada				
Hidrogel		$k_0 \left(\frac{g(gel)}{g(agua) \min} \right)$	k_s	% $S_{\text{máx}}$	n	k
			$\left(\frac{g(gel)}{g(agua) \min} \right)$			
IQ	PAAm	25,25	4,60e-5	741%	0,59	0,0376
	PAAm/2,5ppm AgNO_3	49,55	6,00e-5	909%	0,48	0,0809
	PAAm/5,0ppm AgNO	13,53	1,95e-5	833%	0,48	0,0578
	PAAm/10,0ppm AgNO	17,10	2,67e-5	800%	0,53	0,0594
	PAAm/15,0ppm AgNO	12,21	1,21e-5	1004%	0,54	0,0385
	PAAm/0,31% AgNO_3	35,34	1,08e-4	571%	0,81	0,0193
	PAAm/0,64% AgNO_3	32,56	1,10e-4	544%	0,82	0,0176
	PAAm/0,95% AgNO_3	9,25	4,35e-5	461%	0,68	0,0254
	PAAm/2,00% AgNO_3	11,07	5,08e-5	467%	0,79	0,0191
	PAAm	13,09	1,26e-4	323%	0,49	0,0583
	PAAm/0,31% AgNO_3	2,64	7,42e-5	189%	0,51	0,0427

FI-UV/vis	PAAm/0,64%AgNO ₃	8,58	4,94e-5	417%	0,50	0,0471
	PAAm/0,95%AgNO ₃	6,50	1,09e-4	244%	0,46	0,0589
	PAAm/2,00%AgNO ₃	3,13	6,35e-5	222%	0,54	0,0330
irradiación γ	PAAm	3,475	2,05e-5	412%	0,39	0,0566
	PAAm/2,5ppmAgNO	4,89	2,89e-5	412%	0,46	0,0404
	PAAm/5,0ppmAgNO	4,60	3,70e-5	352%	0,48	0,0509
	PAAm/10,0ppmAgNO	6,23	4,68e-5	365%	0,50	0,0479
	PAAm/15,0ppmAgNO	8,55	6,42e-5	365%	0,45	0,0729
25 kGy	PAAm	6,04	3,78e-5	400%	0,59	0,0330
	PAAm/0,31%AgNO ₃	5,17	4,65e-5	333%	0,58	0,0332

Tabla F.6. Información de los diferentes discos de PAAm modificada con %AgNO₃, utilizados en el ajuste de la ecuación de difusión de Fick (ecuación 2.11.2), sintetizados por los diferentes métodos de síntesis.

<i>Síntesis</i>	<i>Muestra(#disco)</i>	<i>Radio (mm)</i>	<i>Espesor (mm)</i>	<i>Masa (gr)</i>	<i>Densidad (gr/mm³)</i>	<i>Coeficiente de Difusión (mm²/min)</i>	<i>Coeficiente de CorrelaciónR²</i>	<i>%S_{eq}</i>	<i>t(min) (%S_{eq})</i>
IQ	PAAm/0,31%Ag(1)	4,1117	1,7977	0,0731	7,66e-4	0,020	0,9630	732	300
	PAAm/0,31%Ag(2)	4,2284	2,0095	0,0774	6,87e-4	0,026	0,9748	719	300
	PAAm/0,31%Ag(3)	3,8012	1,5054	0,0795	11,6e-4	0,018	0,9585	817	400
	PAAm/0,64%Ag(1)	4,2226	2,5862	0,1028	7,10e-4	0,038	0,9729	640	300
	PAAm/0,64%Ag(2)	4,1773	2,3571	0,1119	8,66e-4	0,038	0,9963	646	300
	PAAm/0,64%Ag(3)	4,1954	2,0002	0,1165	10,5e-4	0,032	0,9954	652	300
	PAAm/0,95%Ag(1)	4,3911	1,6826	0,0879	8,63e-4	0,018	0,9549	512	300
	PAAm/0,95%Ag(2)	4,4304	1,5959	0,0890	9,05e-4	0,020	0,9687	521	300
	PAAm/2,00%Ag(1)	4,2854	1,9253	0,0921	8,30e-4	0,023	0,9543	537	300
	PAAm/2,00%Ag(2)	4,3350	1,4310	0,1007	11,9e-4	0,023	0,9543	563	600
FI-UV/vis	PAAm/0,31%Ag(1)	5,0399	2,6665	0,1913	8,99e-4	0,007	0,9977	182	1400
	PAAm/0,31%Ag(2)	4,7343	3,2768	0,1937	8,40e-4	0,008	0,9894	179	1400
	PAAm/0,31%Ag(3)	5,1185	1,9685	0,1941	12,0e-4	0,008	0,9254	194	1400
	PAAm/0,64%Ag(2)	4,6945	2,2402	0,1441	9,30e-4	0,012	0,9952	410	1400
	PAAm/0,64%Ag(3)	4,7860	2,2196	0,1878	11,8e-4	0,008	0,9826	241	700
	PAAm/0,95%Ag(1)	4,5614	2,2106	0,1343	20,6e-4	0,012	0,9732	237	700
	PAAm/0,95%Ag(2)	4,6574	2,3031	0,1395	20,5e-4	0,012	0,9946	220	900
	PAAm/2,00%Ag(1)	4,7135	2,3119	0,1535	9,52e-4	0,008	0,9898	221	900
	PAAm/2,00%Ag(2)	4,6041	2,5751	0,1614	9,42e-4	0,006	0,9945	408	1400
irradiación γ	PAAm/0,31%Ag(1)	5,7684	2,2630	0,2436	10,3E-4	0,01	0,9965	2,55	342
	PAAm/0,31%Ag(2)	5,8008	2,8249	0,2254	7,55E-4	0,01	0,9965	2,83	371
	PAAm/0,31%Ag(2)	5,7942	1,6811	0,2147	12,1E-4	0,01	0,9965	3,45	313

Tabla F.7. Parámetros cinéticos determinados en hidrogeles de PAAm/2%nHAP/%AgNO₃ realizando ajuste a la data experimental utilizando la ecuación de difusión de Fick (ecuación 3.6.3) y de segundo orden (ecuaciones 3.6.7-3.6.9), todos a 37°C.

Hidrogel	Agua Destilada					SBF				
	$k_0 \left(\frac{g(gel)}{g(agua) min} \right)$	$k_s \times 10^{-5}$	%S _{max}	n	k	k_0	$k_s \times 10^{-5}$	%S _{max}	n	k
		$\left(\frac{g(gel)}{g(agua) min} \right)$				$\left(\frac{g(gel)}{g(agua) min} \right)$	$\left(\frac{g(gel)}{g(agua) min} \right)$			
PAAm-IQ	25,25	4,60	741	0,59	0,0308	7,95	1,82	662	0,60	0,0287
PAAm/2%nHAP	17,50	7,02	500	--	--	14,15	4,69	549	0,73	0,0303
PAAm/2,0%AgNO ₃	11,07	5,08	467%	0,79	0,0191	--	--	--	--	--
PAAm/2%nHAP/0,5%AgNO ₃	4,38	1,58	526	0,58	0,0320	7,28	2,80	510	0,70	0,0157
PAAm/2%nHAP/1,0%AgNO ₃	20,60	7,83	513	0,78	0,0320	5,77	2,93	444	0,63	0,0260
PAAm/2%nHAP/1,5%AgNO ₃	3,33	1,20	526	0,58	0,0305	36,66	12,8	535	--	--
PAAm/2%nHAP/2,0%AgNO ₃	1,80	0,20	599	0,54	0,0294	6,37	2,55	500	0,71	0,0219

ANEXO G. AJUSTES DE LA ECUACIÓN DE DIFUSIÓN DE FICK RESUELTA POR ELEMENTOS FINITOS

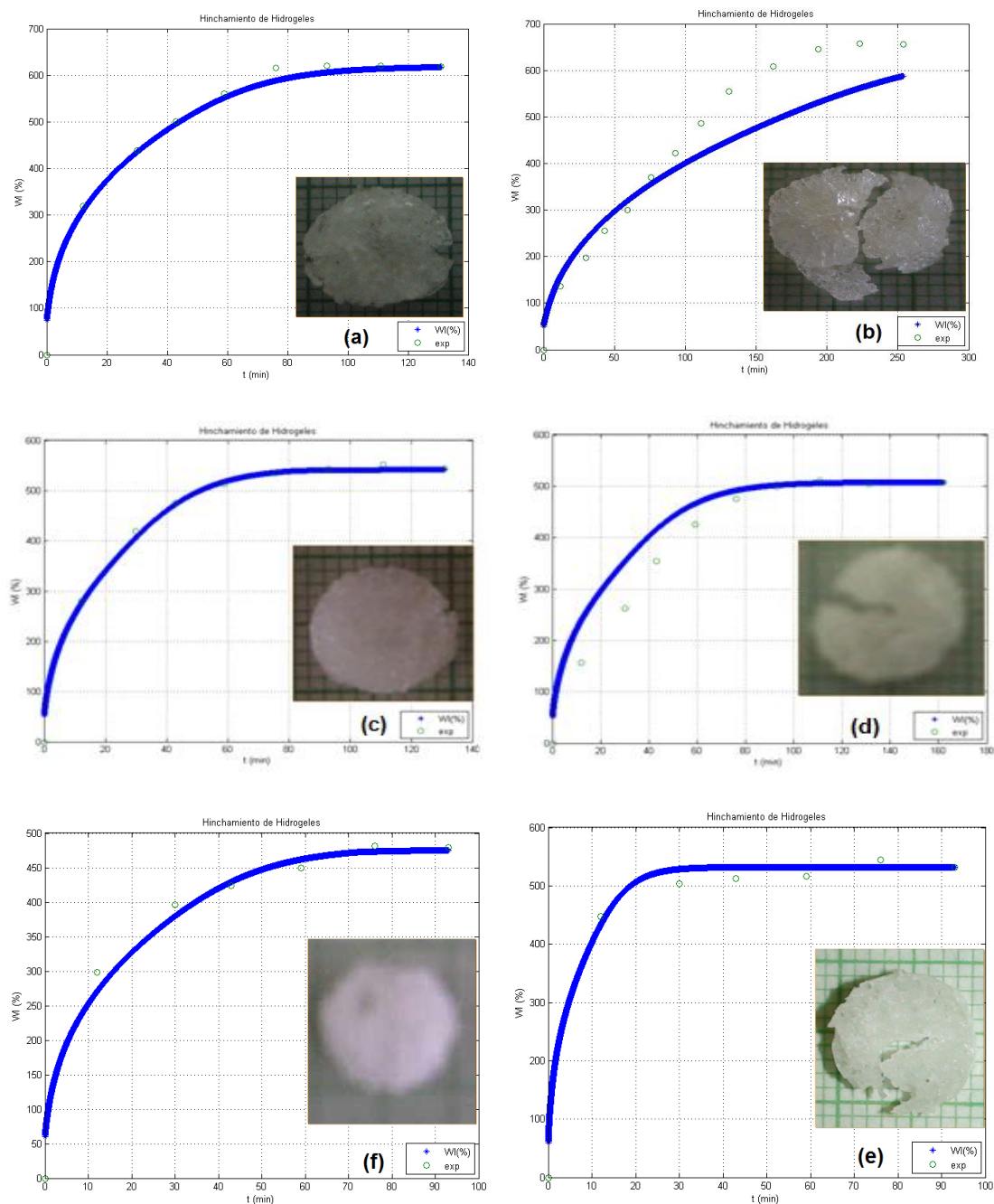


Figura G.1. Ajuste del modelo de difusión del agua en el hinchamiento de hidrogeles: (a) y (a) y (b) disco 1 y 2 de PAAm/5%nHAP; (c) y (d) disco 1 y 2 de PAAm/15%nHAP; (e) y (f) disco 1 y 2 de PAAm/20%nHAP; respectivamente. Datos experimentales (o) - modelo numérico (línea). Los insertos son imágenes de los correspondientes xerogeles utilizados en el hinchamiento. Detalles de los hidrogeles Tabla F.4.

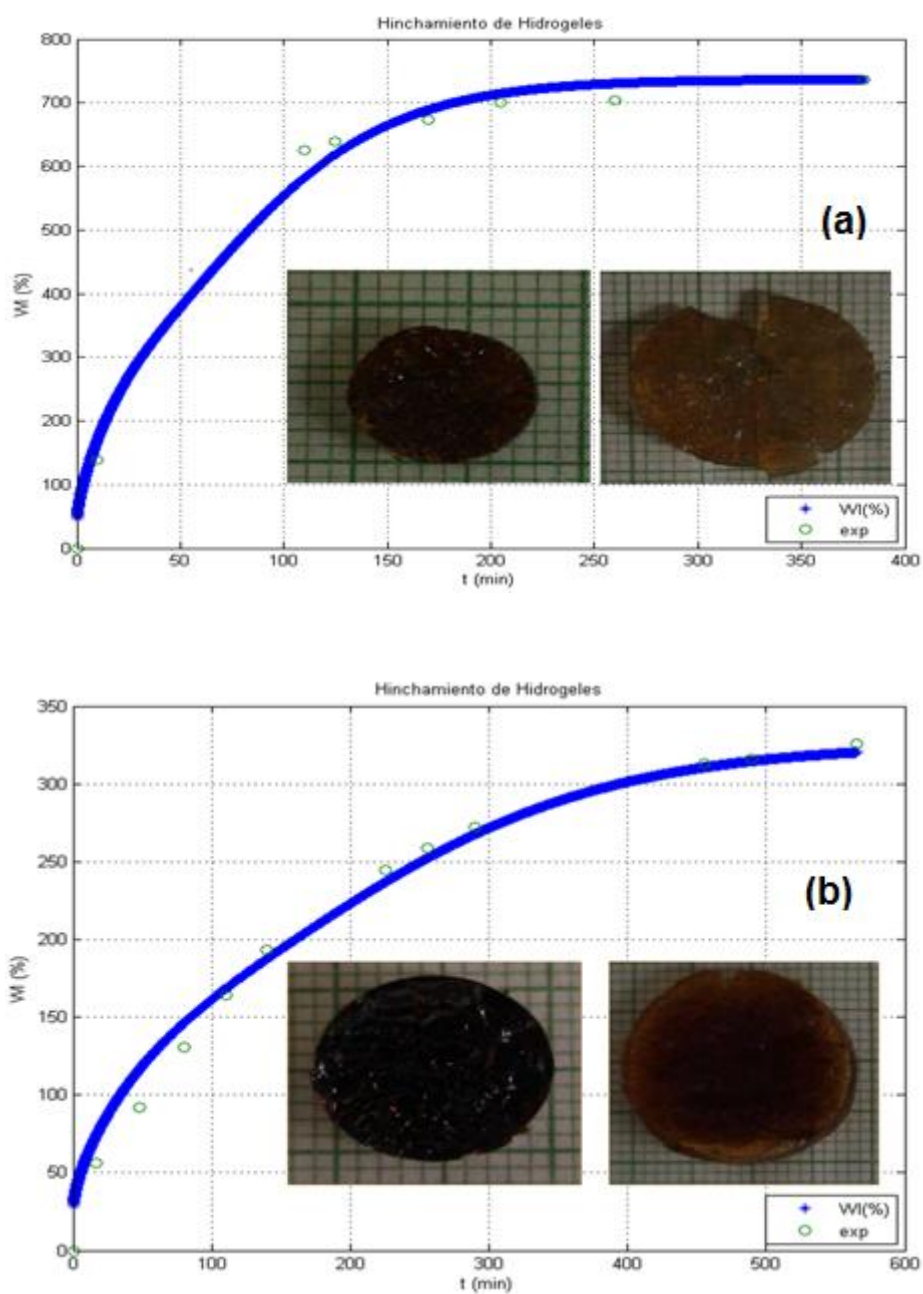


Figura G.2. Ajuste del modelo de difusión del agua en el hinchamiento de hidrogeles: (a) disco 1; (b) disco 3, de los PAAm/0,31%AgNO₃, sintetizados por IQ. Datos experimentales (o) - modelo numérico (línea).

ARTÍCULOS PUBLICADOS

EVALUACIÓN DE BIOCOMPATIBILIDAD DE MATRICES COMPUESTAS DE POLIACRILAMIDA EMPLEANDO CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS

Contreras, L.¹, Pirela M.², González, G.² y Noris-Suarez, K.¹

¹ Laboratorio Bioingeniería de Tejidos-USB, Departamento de Biología Celular, Universidad Simón Bolívar. Caracas, Venezuela.

² Laboratorio de Ciencia e Ingeniería de Materiales, Departamento de Ingeniería, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

E-mail: knoris@usb.ve

RESUMEN

La búsqueda de materiales biocompatibles capaces de funcionar como sustitutos de implantes óseos ha sido un tema de amplia repercusión científica y tecnológica. Se pretende evaluar la citotoxicidad y adhesión a las 48 h de células osteoprogenitoras sobre matrices compuestas de poliácridamida (PAAm) combinadas con nanopartículas de plata (nAg), hidroxiapatita (HA) o quitosano (Cs). La citotoxicidad se determinó evaluando la difusión de potenciales agentes tóxicos, realizando los cultivos con las células osteoprogenitoras en medio condicionado con las matrices por 48 h, la adhesión celular se determinó sobre las matrices empleando el kit comercial *CellTiter*® 96R(MTS). Pudo confirmarse que las matrices de PAAm combinadas con nAgson altamente tóxicas, obteniendo 100 % de células no viables en los cultivos. Las combinaciones sin nAg resultaron ser biocompatibles (20% HA + PAAm, 5%Cs + PAAm). En conclusión, las matrices de PMMA no combinadas con nAg resultan ser biocompatibles.

Palabras Clave: Biocompatibilidad, Biomaterial, Células Oseas, PAAm.

INTRODUCCIÓN

Los biomateriales han alcanzado aplicaciones importantes en el campo de la medicina, siendo esta el resultado de los rápidos avances en otras áreas de la ciencia, tales como la genética, proteómica, biología celular, ingeniería de tejidos y bioinformática.

Un «biomaterial» se define como un material no viable con el que se fabrica un dispositivo médico que interacciona con sistemas biológicos[1]. Si se excluye la palabra «médico», la definición se amplía a un extenso abanico de aplicaciones; si se suprime la palabra «no viable» el concepto se hace más general e incluye tejidos modificados aplicando la ingeniería de tejidos y órganos artificiales híbridos, en los que las células juegan un papel protagonista. Una definición complementaria e imprescindible para comprender la finalidad de los biomateriales es la de «biocompatibilidad»: la capacidad de un material para cumplir una función determinada con una respuesta adecuada del huésped en una aplicación específica[1].

Clásicamente los biomateriales se dividen en cuatro grupos: polímeros, metales, cerámicos y naturales. Cuando se combinan dos materiales diferentes se obtiene un material compuesto, representando una quinta clase de biomaterial[2]. Los biomateriales deben reunir los requisitos

de factibilidad funcional, bioestabilidad, biocompatibilidad y esterilidad.

Por otra parte, los hidrogeles han sido reconocidos como interesantes matrices porosas en el campo de los biomateriales utilizados en aplicaciones médicas entre las que se puede mencionar la fabricación de lentes de contacto, regeneración de tejidos blandos y duros. Esto ha sido posible por las características en la microestructura y propiedades hidrofílicas o hidrofóbicas que les permiten ser biocompatibles[3]. La combinación de hidrogeles como PAAm con otros materiales, permite ampliar sus aplicaciones por su sinergismo al combinar sus propiedades [4].

Un área de interés para la ingeniería tisular es el desarrollo de materiales que contribuyan en los procesos de regeneración ósea, lo que ha llevado a la búsqueda constante de biomateriales, con la suficiente biocompatibilidad y seguridad, capaces de funcionar como implantes óseos.

En este sentido, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la biocompatibilidad de hidrogeles de PAAm con diferentes combinaciones con hidroxiapatita (HA), quitosano (Cs), y combinaciones de estos con partículas nanométricas de plata (nAg) empleando como modelo células osteoprogenitoras obtenidas a partir de ratas neonatas (*Sprague-Dawley*).

Mathematical Modeling of Hydrogels Swelling Based on the Finite Element Method

Armando Blanco^{1,2}, Gema González¹, Euro Casanova², María E. Pirela^{1,3}, Alexander Briceño³

¹Centro de Ingeniería de Materiales y Nanotecnología, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela

²Departamento de Mecánica, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela

³Centro de Química, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela

Email: ajblanco@usb.ve, gemagonz@ivic.gob.ve, ecasanov@usb.ve, mariapirelabracho@gmail.com, abriceno@ivic.gob.ve

Received May 25, 2013; revised June 25, 2013; accepted July 5, 2013

Copyright © 2013 Armando Blanco *et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT

In recent years, hydrogels have been introduced as new materials suitable for applications in areas such as biomedical engineering, agriculture, etc. The rate and degree of hydrogel swelling are important parameters that control the diffusion of drugs or solvents inside a polymer network. Therefore, the description of the dynamic swelling process of the hydrogels is very important in applications that require precise control of the absorption of solvents inside the hydrogel structure. To date, most of the numerical models developed for describing the swelling process are based in the finite difference methods. Even though numerical models supported in finite differences can be easily implemented, their use is limited to samples with very simple shapes. In this paper, a new model based on the finite element method is proposed. The diffusion equation is solved in a time-deformable grid. An original procedure is proposed to numerically solve the non-linear algebraic equation system that permits computing a new grid for each time-step. Hydrogel samples of different shapes were prepared in order to conduct experimental tests to validate the numerical proposed model. Numerical results show that the new model is able to describe the mass and shape changes in the hydrogel samples in time. An application of the numerical model to determine the relation between diffusion coefficients and density in Polyacrylamide samples allows verifying the versatility of the model.

Keywords: Hydrogel Swelling; Diffusion Coefficients; Finite Elements

1. Introduction

Hydrogels are cross-linked polymeric networks that have the capability to hold water within their porous structure. This property allows using them in applications that require either to absorb or to expel liquids from or towards the environment in which the hydrogel is immersed. Hydrogel applications cover areas such as biomedical engineering, pharmaceutical industry, agriculture, etc. [1]. Some applications involve capturing or delivering liquids or mixtures in a dynamically controlled way, at predetermined rates for predefined periods of time. During the water uptake or delivery process, hydrogels could experience volume changes of several orders of magnitude. According to Singh *et al.* [2], hydrogels can absorb amounts water nearly 10 - 20 times their molecular weight. Consequently, when a dry solid hydrogel sample is immersed in water, it suffers a continuous volume transformation until the ultimate, and completely swollen state is reached [1].

Depending on the application considered, dynamical description of the swelling process could be important. In some applications, only equilibrium hydrogel states need to be considered and the dynamic transient swelling process of the hydrogel does not need to be described [3-5].

However, some applications require prior knowledge of the transient behavior of the process of uptake or delivery of drugs or solvents. For example, the description of the dynamic swelling process of the hydrogels is very important in applications that require precise control of the absorption of solvents inside the hydrogel structure.

Qualitative descriptions of the polymer relaxation process are reported by several authors [6,7]. **Figure 1** shows a diagram of the water sorption process into a hydrogel slab sample.

Initially, a macroscopically homogeneous dry hydrogel sample is immersed in water. Depending on the particular characteristics of the hydrogel sample (material components, polymer structure and porosity), it can retain a maximum value of water in its structure (water equilib-

ACERCA DE LA PRECISIÓN EN LA DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE DIFUSIÓN EN HIDROGELES MEDIANTE SIMULACIÓN NUMÉRICA

ARMANDO BLANCO ^{1,2*}, GEMA GONZÁLEZ ¹, EURO CASANOVA ², MARÍA PIRELA ^{1,3*}, ALEXANDER BRICEÑO ³

¹ Centro de Ingeniería de Materiales y Nanotecnología. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. e-mail: gemagonz@ivic.gob.ve, mpirela@ivic.gob.ve

² Departamento de Mecánica. Universidad Simón Bolívar. e-mail: ajblanco@usb.ve, ecasanov@usb.ve

³ Centro de Química. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. e-mail: abriceno@ivic.gob.ve

Recibido: agosto 2013

Recibido en forma final revisado: marzo 2014

RESUMEN

La precisión de los esquemas numéricos empleados para discretizar la ecuación de difusión, es de gran importancia en la asignación de la constante de difusividad que mejor representa la penetración de un solvente en un hidrogel. Se comparan los valores obtenidos para la difusividad de un solvente en un hidrogel, determinada mediante dos metodologías diferentes, desarrolladas utilizando esquemas basados en diferencias finitas y elementos finitos, basadas en la discretización de la ecuación de difusión que modela el proceso de penetración del solvente en el hidrogel, determinando, al mismo tiempo, el cambio de volumen del mismo. La aplicación se realiza en muestras de hidrogeles de Poliacrilamida. Las constantes de difusividad fueron obtenidas por ajuste de las predicciones numéricas con los resultados experimentales. Los resultados alcanzados permiten concluir que importantes variaciones en la constante de difusión, en una misma muestra, se obtuvieron dependiendo de la metodología numérica utilizada. En consecuencia, una revisión profunda de las metodologías utilizadas para estimar los distintos parámetros asociados con los modelos de difusión debe ser realizada. Adicionalmente, se analizó la poca influencia de las incertidumbres de las distintas variables en la estimación de la difusividad, los valores específicos de la relación radio/espesor que corresponden al proceso de hinchamiento más lento y el efecto de las variaciones en la concentración de equilibrio en la dinámica del hinchamiento.

Palabras clave: Hinchamiento de hidrogeles, Diferencias finitas, Elementos finitos, Coeficiente de difusividad.

ON THE ACCURACY IN THE DETERMINATION OF DIFFUSIVITY CONSTANTS IN HYDROGELS BY NUMERICAL SIMULATION

ABSTRACT

The accuracy of the numerical schemes used for discretizing the diffusion equation is of great importance for determining the value of the diffusivity constant that best represents the diffusion of a solvent in a hydrogel. In this paper we compare the values obtained for the diffusivity constant of a solvent in a hydrogel, by using two different methodologies based on finite difference and finite element schemes respectively. These methodologies consider the discretization of the diffusion equation to model the process of penetration of the solvent in the hydrogel, while modeling the volume change of the hydrogel. The specific application of both approaches is performed on cylindrical samples of polyacrylamide hydrogels. Diffusivity constants were determined by fitting the numerical predictions with experimental results. Numerical results show that huge differences in the values of diffusivity constant were obtained depending on the numerical method used, requiring, therefore, a thorough review of the methodologies used so far. Additionally, little influence of the uncertainty of parameters in diffusivity law was observed in the estimated diffusivity; specific values of the radius / thickness ratio corresponding to slower swelling process were calculated, and finally the effect of variations in the equilibrium concentration in swelling dynamics was determined.

Keywords: Swelling of hydrogels, Finite difference, Finite elements, Diffusivity coefficients.

HIDROGELES HÍBRIDOS NANO Y MICROESTRUCTURADOS DE POLIACRILAMIDA/HIDROXIAPATITA/PLATA

MARIA PIRELA ^{1-3*}, VIANA ABREU ², ERIC PLAZA ⁴, LISBETH LOZADA ², ALEXANDER BRICEÑO ²,
GEMA GONZALEZ ^{1,3}

¹ Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela. e-mail: gemagonz@gmail.com

² Laboratorio de Síntesis y Caracterización de Nuevos Materiales, Centro de Química, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela. e-mail: abriceno@ivic.gob.ve

³ Laboratorio de Materiales, Centro de Ingeniería de Materiales y Nanotecnología, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela.

⁴ Instituto Zuliano de Investigaciones Tecnológicas, Maracaibo, Venezuela. e-mail: ericvpp@gmail.com

Recibido: diciembre 2012

Recibido en forma final revisado: mayo 2014

RESUMEN

En la búsqueda de materiales osteoinductivos y bactericidas nuevos hidrogeles híbridos basados en la combinación de poliacrilamida (PAAm) con nanopartículas de Hidroxiapatita (HAP), fueron sintetizados vía radicales libres en solución, en presencia de diferentes concentraciones de iones de plata (Ag^+). La caracterización estructural por DRXP, UV-Visible, MEB y MET revela la formación de redes poliméricas con estructuras heterogéneas nano y macroporosas, conteniendo nanopartículas de Ag y la formación de una nueva fase cristalina de fosfato de plata (Ag_3PO_4), junto con la hidroxiapatita de partida. Los componentes inorgánicos presentan una distribución amplia de tamaños (nano a micrómetros) y diferentes morfologías a medida que aumenta la concentración de Ag^+ . Las propiedades hidrofílicas de la matriz, en fluido de cuerpo simulado a 37 °C, se observan claramente afectadas por el aumento de la concentración de las partículas inorgánicas presentes. La estructura de la matriz de poliacrilamida obtenida, es estable a la temperatura corporal humana.

Palabras Clave: Hidrogeles, Poliacrilamida, Nanohidroxiapatita, Fosfato de Plata, Radicales Libres.

HIBRIDS HYDROGELS NANO Y MICRO STRUCTURED OF POLYACRYLAMIDE/HYDROXYAPATITE/SILVER

ABSTRACT

In the search for osteoinductive and bactericides materials, new hybrid hydrogels based on the combination of polyacrylamide (PAAm) with Hydroxyapatite nanoparticles (HAP) were synthesized via free radicals in solution by adding different concentrations of silver nitrate as Ag-precursor. Structural characterization by XRPD, UV-visible, SEM and TEM revealed the formation of polymeric networks with heterogeneous nano and macroporous structures, containing Ag nanoparticles and the formation of a new crystalline phase of Silver phosphate (Ag_3PO_4), along with starting hydroxyapatite. These particles display a wide distribution of sizes (nano to micron) and different morphologies with increasing concentration of Ag^+ . The hydrophilic properties of the matrix, in simulated body fluid at 37 °C, are clearly affected by the increased concentration of the inorganic particles. The structure of the polyacrylamide network obtained is stable at the body temperature.

Keywords: Hydrogels, Polyacrylamide, Nanohydroxyapatite, Silver Phosphate, Free Radical.

INTRODUCCIÓN

Los hidrogeles de Poliacrilamida han sido utilizados en diferentes aplicaciones tales como electroforesis (Rill *et al.* 1998), liberadores de fármacos (Bajpai & Rajpoot, 2001; Al-Karawi & Al-Daraji, 2010), inmovilización de proteínas (González-Sáiz & Pizarro, 2001), absorción

de metales pesados (Ulusoy & Simsek, 2005; Ramadan *et al.* 2010), entre otros. Los hidrogeles híbridos son una combinación de la matriz polimérica con partículas inorgánicas, combinando sinérgicamente las propiedades individuales. En la literatura se han estudiado materiales híbridos de PAAm/HAP como materiales reparadores de hueso (Bajpai & Bundela, 2009; Yokoi *et al.* 2010), en