

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA



Estudio del hinchamiento en respuesta al pH y al voltaje de hidrogeles polielectrolíticos anfífilicos, convencionales nanoestructurados

T E S I S

Para obtener el título de

Maestro en ciencias

Presenta:

Q.F.B. José Daniel Gomez Herrera

Director de tesis:

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

Codirector de tesis

Dr. Eduardo Alberto López Maldonado

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

Folio No.356
Tijuana, B.C., a 09 de enero, 2024

C. JOSÉ DANIEL GOMEZ HERRERA
Pasante de: Maestría en Ciencias
Presente

El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS


Es propuesto, por los C. Dr. José Manuel Cornejo Bravo y
Dr. Eduardo Alberto López Maldonado

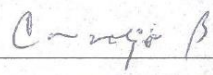
Quienes serán los responsables de la calidad del trabajo que usted presente, referido
al tema "Estudio del hinchamiento en respuesta al pH y al voltaje de hidrogeles
polielectrolíticos anfífilicos, convencionales nanoestructurados".

El cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:


- I. INTRODUCCIÓN
- II. TEORIA GENERAL
- III. PARTE EXPERIMENTAL
- IV. RESULTADOS
- V. CONCLUSIONES
- VI. REFERENCIAS


M.C. Roberto Alejandro Reyes Martínez
Director


Dra. Ana Alejandra Ramírez Rodríguez
Subdirectora


Dr. José Manuel Cornejo Bravo
Director De Tesis




Dr. Eduardo Alberto López Maldonado
Co-Director De Tesis

FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS E INGENIERÍA
CAMPUS TIJUANA

Agradecimientos

A mi familia principalmente mi madre que jamás me dejó rendirme y me disciplinó para salir adelante, gracias por todo lo que me has dado y lo que soy estoy eternamente agradecido.

A mi pareja Cynthia hemos pasado por muchas cosas y hemos sabido llevar esta relación en toda su máxima expresión te amo y gracias por nunca dejarme de dar amor por ti estoy un paso más a la cima personal.

Amigos y colegas, gracias por su apoyo y su entusiasmo por mis estudios, valoro mucho la paciencia que me hayan tenido y una disculpa por tocarles ver algunas facetas más, sin duda son valiosos.

Por último, e igual de importantes a mis asesores a pesar de todo siempre se aprende de ellos y con eso me quedo y principalmente a mi director de tesis, desde que lo conocí siempre me inspiro a tener el mismo conocimiento que él, pasan los años y él siempre será mi mentor.

Tabla de contenido

I.1 introducción	1
I.2 Justificación	5
I.3 Objetivo general	5
I.4 Objetivos específicos	6
I.5 Hipótesis	6
CAPITULO II: TEORIA GENERAL	7
II.1 Biomateriales	8
II.2 Biocompatibilidad	8
II.3 Tipos de biomateriales	8
II.3.1 Polímeros:	9
II.3.2 Aleaciones metálicas:	9
II.3.3 Cerámicos:	9
II.3.4 Materiales compositos	10
II.4 Tipos de polímeros:	10
II.4.1 Composición	11
II.5 Síntesis de polímeros vía radicales libres	13
II.6 Polimerización por crecimiento en pasos (condensación)	13
II. 7 Hidrogeles	13
II.8 Liberación de fármacos	14
II.9 Sistemas de liberación en hidrogeles	15
II.10 Músculos artificiales	16
II.11 Hidrogeles nanoestructurados en los músculos artificiales	17
II.12 Hidrogeles electro-responsivos	18
CAPITULO III: PARTE EXPERIMENTAL	19
III.1 Síntesis de CAM's	20
III.2 Caracterización de CAM's por FT-IR	20
III.3 Síntesis de hidrogeles de CAM's	20
III.4 Síntesis de nanopartículas de CAM's	21
III.5 Determinación de tamaño de partícula por la técnica de dispersión de luz dinámica (DLS)	22
III.6 Evaluación del grado de hinchamiento	22

III.7 Evaluación de la cinética de hinchamiento	23	
III.8 Cargado de farmaco	23	
III.9 Liberación de farmaco	23	
III.10 Determinación del grado de hinchamiento por medio del voltaje		24
CAPITULO IV: RESULTADOS.	26	
IV.1 Síntesis de CAM	27	
IV. 2 Espectros de infrarrojo	27	
IV.3 Grado de hinchamiento	29	
IV.4 Cinética de hinchamiento	31	
IV.5 Efecto del pH en el diámetro hidrodinámico de los nanogeles		36
IV.6 Cinética de colapse	37	
IV.7 Pruebas de hinchamiento eléctrico.	38	
IV.8 Liberación de farmaco.	42	
CAPITULO V: CONCLUSIONES.	43	
CAPITULO VI: REFERENCIAS.	46	
VI.1 Referencias bibliográficas	47	

Índice de tablas y figuras

Figura 1.....	10
Figura 2.....	24
Figura 3.....	25
Figura 4.....	28
Figura 5.....	30
Figura 6.....	32
Figura 7.....	33
Figura 8.....	34
Figura 9.....	35
Figura 10.....	37
Figura 11.....	38
Figura 12.....	39
Figura 13.....	40

CAPITULO I: INTRODUCCION

I.1 introducción

Un hidrogel es un sistema tridimensional conformado por polímeros entrecruzados cuya característica principal es absorber grandes cantidades de agua sin disolverse. De igual manera, estos hidrogeles pueden responder a diversos estímulos, como el pH, el voltaje, el magnetismo, la radiación y la temperatura, convirtiéndolos en materiales inteligentes con aplicaciones destacadas en la biomedicina (Mahinroosta et al., 2018)

Existen hidrogeles cuyas cargas eléctricas se alternan entre positivas y negativas, a los que se les llama polielectrolitos (Peppas & Hoffman, 2020). Este tipo de hidrogeles son especialmente buenos en responder a estímulos como el pH, lo que los convierte en sistemas de liberación de fármacos eficientes. Un ejemplo de este sistema son las carboxialquilmecrilamidas (CAM), cuyos monómeros contienen cadenas alifáticas y grupos ácidos ionizables que favorecen su hinchamiento (Magaña et al., 2017)

En general, el uso de estos materiales como sistemas de liberación se debe a sus propiedades, como el hinchamiento, la porosidad, la biocompatibilidad y la rápida degradación, lo que mejora la estabilidad del fármaco y ofrece beneficios en la farmacoterapia (Vigata et al., 2020)

Una de las aplicaciones más prometedoras de los hidrogeles es en el área de la ingeniería de tejidos, donde pueden sustituir al músculo artificial. Esto es posible gracias a su biocompatibilidad, retención de líquidos, suavidad y a su capacidad de deformarse e incrementar su volumen sin romperse en respuesta a estímulos

ambientales como el pH y el voltaje eléctrico, lo que les permite emular las funciones básicas del músculo (Park & Kim, 2020)

En la literatura, se ha reportado el uso de hidrogeles como músculos artificiales, incorporándolos en actuadores que simulan la contracción y relajación de los tejidos musculares. Además, se ha demostrado que estos hidrogeles pueden responder a estímulos como la luz, el campo eléctrico, la temperatura y el pH, presentando una memoria muscular generada por dichos estímulos (Huang et al., 2020)

Aunque estos materiales siguen en desarrollo y aún deben superar ciertas incertidumbres, como la fragilidad del hidrogel ante el estrés mecánico y su lenta recuperación después de la deformación, se ha concluido que los materiales polielectrolitos son efectivos en respuesta a estímulos eléctricos debido a su composición con grupos ionizables, lo que los hace adecuados para su uso en actuadores (Q. M. Zhang & Serpe, 2017)

En cuanto a las desventajas mencionadas, como el estrés mecánico, en la actualidad se han resuelto algunos de estos problemas mediante la incorporación de estructuras nanométricas en los hidrogeles, conocidos como hidrogeles híbridos o hidrogeles nanoestructurados. Estas estructuras añaden un nano-gel como entrecruzante, mejorando las propiedades mecánicas y haciéndolos más resistentes, además de mejorar la liberación del fármaco (de Lima et al., 2020)

En el caso de los CAM, estos se han co-polimerizado con monómeros responsivos a la temperatura para dualidad sensitiva, mostrando respuesta tanto al pH como a

la temperatura (Cornejo-Bravo et al., 2021). Para este proyecto, se sintetizaron hidrogeles nanoestructurados con sensibilidad al pH para utilizarlos como sistemas de liberación de fármacos. En una segunda etapa se estimuló mediante campos eléctricos para probar su aplicación como músculos artificiales, ampliando así el repertorio de materiales médicos utilizados en biomedicina.

Previamente, se han realizado investigaciones sobre los hidrogeles, lo que ha resultado en grandes avances en el diseño de formulaciones para la liberación de fármacos, permitiendo combatir diversas enfermedades y patologías de manera más eficiente. Los productos farmacéuticos convencionales presentaban limitaciones en cuanto a farmacocinética y farmacodinamia, lo que a veces los hacía menos viables como opciones de tratamiento. Sin embargo, los nuevos sistemas de liberación han sido el resultado de constantes investigaciones que han permitido diseñar productos que superan las limitaciones de los sistemas convencionales, aprovechando la idea de materiales inteligentes que liberan fármacos en respuesta a ciertos estímulos, lo que permite una mayor precisión en la farmacoterapia (Espinoza López, 2021). Ciertos órganos presentan ambientes determinados por variables como la temperatura, el pH, el campo eléctrico, entre otros, lo que permite seleccionar adecuadamente el lugar de liberación del fármaco. Por ejemplo, en el tracto gastrointestinal, el pH es una variable importante, por lo que el diseño de un sistema pH-responsivo sería ideal, mientras que, en el caso de los tumores, la temperatura podría ser un factor relevante, y para los nervios, el campo eléctrico podría ser clave.

Es importante considerar que para que el sistema responda al estímulo deseado, también es crucial diseñar el vehículo que transportará el fármaco. Por ejemplo, en los sistemas pH-responsivos, es esencial que el vehículo de liberación contenga grupos amino o carboxilos, mientras que, en los sistemas termo-responsivos, los grupos con temperaturas de transición bien definidas son fundamentales. Por lo tanto, el diseño de moléculas que favorezcan la liberación es un aspecto importante a tener en cuenta.

En este proyecto, se seleccionará un material para el sistema de liberación conocido como carboxialquilmecrilamidas (CAM), que son hidrogeles anfifí-

licos con un grupo carboxilo ionizable. Se realizarán estudios para evaluar los CAM como sistema de liberación de fármacos, desarrollando hidrogeles e hidrogeles nanoestructurados, en busca de utilizarlos en su forma no salina y como homopolímeros, con el objetivo principal de obtener una respuesta adecuada a los estímulos.

I.2 Justificación

Existe la necesidad de que las terapias farmacéuticas sean eficaces y seguras para el paciente. A través de la investigación, se ha logrado crear protocolos y metodologías para alcanzar este objetivo. Además, se ha generado un amplio conocimiento en la creación de nuevos sistemas y materiales para la liberación de fármacos, lo que ha mejorado significativamente la terapia.

En el laboratorio de biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, se han llevado a cabo investigaciones sobre alternativas en la administración y liberación de fármacos, utilizando biomateriales compatibles con el organismo, y los resultados han sido satisfactorios en su objetivo.

Por lo tanto, en este trabajo se plantea el desarrollo de hidrogeles nanoestructurados de Carboxialquilmecrilamidas 5 (CAM-5), Carboxialquilmecrilamidas 7 (CAM-7) y Carboxialquilmecrilamidas 10 (CAM-10), los cuales son responsivos al pH y serán utilizados en el tratamiento de ciertas patologías. Asimismo, se busca explorar una nueva aplicación, utilizando estos hidrogeles como músculos artificiales, lo que ampliaría su versatilidad y sus aplicaciones tecnológicas en el sector salud.

I.3 Objetivo general

Sintetizar hidrogeles nanoestructurados de una serie de carboxiaquil metacrilamidas, estudiar su respuesta a cambios en el pH del medio y su posible

aplicación como sistemas de liberación pH-responsiva de fármacos y como músculos sintéticos.

I.4 Objetivos específicos

- 1.** Sintetizar la serie del CAM 5, 7 y 10
- 2.** Sintetizar nano-geles de CAM 5, 7 y 10 mediante polimerización en emulsión con dodecilsulfonato de sodio como tensoactivo
- 3.** Caracterizar los nano geles sintetizados mediante dispersión de luz dinámica (DLS), potencial Zeta y microscopia electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM).
- 4.** Preparar hidrogeles de CAM 5, 7 y 10 y también nanoestructurados teniendo estos últimos diferentes proporciones de nanogeles.
- 5.** Estudiar el efecto del pH en el grado de hinchamiento y estudiar la cinética de hinchamiento-contracción con cambios en el pH.
- 6.** Estudiar el grado de hinchamiento de los hidrogeles en respuesta a corrientes eléctricas al aplicarles un voltaje eléctrico.

I.5 Hipótesis

Los hidrogeles nanoestructurados de la serie CAM-5,7 y 10 responderán de manera rápida a cambios en pH y al voltaje y pueden tener aplicación en sistemas de liberación de fármacos y músculos artificiales.

CAPITULO II: TEORIA GENERAL

II.1 Biomateriales

Los biomateriales son sustancias que tienen la capacidad de sustituir y realizar las mismas funciones de un órgano o tejido del cuerpo humano. Además, los biomateriales poseen una toxicidad y citotoxicidad muy baja, lo que los convierte en materiales muy afines al organismo. (X. Zhang & Williams, 2019)

II.2 Biocompatibilidad

El término que se utiliza para definir si un material cumple con la capacidad de realizar las mismas funciones del órgano a sustituir es la biocompatibilidad. Mucha gente relaciona este término con la cualidad de causar cierta toxicidad o citotoxicidad en el organismo. Sin embargo, la biocompatibilidad es un término muy global del material. Si este resulta muy tóxico para el organismo, a pesar de realizar sus funciones de manera eficiente, entonces realmente no es muy biocompatible, como podríamos pensar. Por lo tanto, este término nos indica si el material puede realizar sus funciones sin interrupciones y sin dañar al organismo, de la misma manera que lo haría cualquier órgano de nuestro cuerpo. (Ghasemi-Mobarakeh et al., 2019)

II.3 Tipos de biomateriales

Los biomateriales se pueden clasificar según su composición química. Para este proyecto, hablaremos con más detalle sobre los polímeros. No obstante, mencionaremos los tipos que existen actualmente, como son

II.3.1 Polímeros:

Son estructuras macromoleculares formadas por varias unidades repetidoras, denominadas monómeros. Estos materiales tienen excelentes aplicaciones médicas que hoy en día se utilizan en la industria farmacéutica, ambiental, de alimentos y automotriz, gracias a sus propiedades mecánicas y su gran personalización en el diseño. (Udayakumar et al., 2021)

II.3.2 Aleaciones metálicas:

Estos materiales se caracterizan por ser una mezcla de diversos metales, al combinar sus propiedades hacen que el material tenga muchas funciones para aprovechar. En el pasado, estos materiales fueron ampliamente utilizados en la industria médica, como las amalgamas para los dientes. (Leal et al., 2023)

II.3.3 Cerámicos:

Son compuestos que contienen porciones orgánicas e inorgánicas. No deben confundirse con los compuestos organometálicos. Los cerámicos tienen propiedades únicas, como su baja reactividad y las estructuras sólidas que se forman. Estos materiales se han convertido en un tema de interés en los biomateriales debido a su baja reactividad, evitando procesos inflamatorios del sistema inmune. Sin embargo, una desventaja de estos materiales es que no hay una gran variedad de compuestos de este tipo para su uso médico, principalmente debido a su composición inorgánica. (Bago et al., 2022)

II.3.4 Materiales compósitos

Este tipo de materiales son una mezcla de los anteriores donde las propiedades de cada uno se terminan combinando para tener un compuesto más funcional, en la literatura se ha reportado trabajos donde se usan materiales poliméricos con nanopartículas de cerámicos, siendo estos usados como sistemas de liberación de fármacos y como materiales electro-responsivos. (Thoniyot et al., 2015)

II.4 Tipos de polímeros:

Como describimos anteriormente los polímeros son sustancias que estructuralmente están formados por varias unidades que se repiten durante toda la estructura a estas unidades repetidoras se les conoce como monómeros en la Fig.1 vemos un ejemplo ilustrativo.

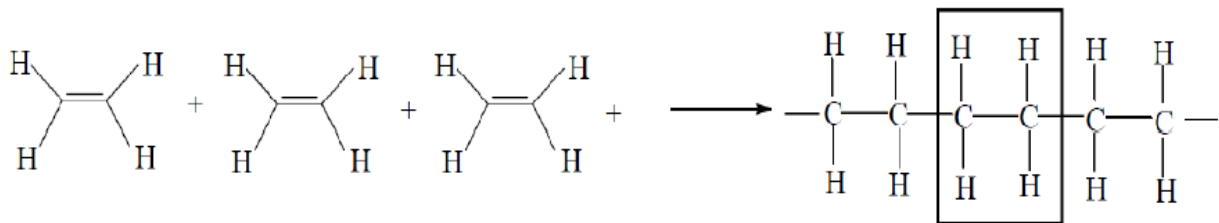


Fig. 1 Esquema de una reacción polimérica desde sus monómeros como reactivos hasta el producto que es el polímero.

monómeros ocupan ser funcionales para poder realizar una estructura polimérica ya sea por tener un doble enlace o algún grupo funcional como un ácido carboxílico o una amina, ya cumpliendo estos requisitos los monómeros empiezan a enlazarse entre ellos hasta formar una molécula grande. (Qin et al., 2020)

Una de las cualidades de los polímeros es que por tener un gran peso molecular las fuerzas intermoleculares llegan a tener significancia sobre las propiedades del polímero algo que en una molécula pequeña y sencilla no sería tan apreciable de notar por ejemplo fuerzas como las de van der Waals y los puentes de hidrógeno influyen mucho sobre las propiedades fisicoquímicas del polímero llegando a ser muy indispensables para ellas. (Bailey & Winey, 2020)

Gracias a estos los polímeros llegan a ser conocidos gracias a ciertas propiedades mecánicas que se le pueden sacar provecho como lo son, la elasticidad, viscosidad y fuerza mecánica convirtiendo a los polímeros muy buenos en industrias como los plásticos, neumáticos, catéteres y otros dispositivos médicos.

Los polímeros pueden clasificarse de diversas maneras entre ellas mencionamos las siguientes:

II.4.1 Composición

Homopolímeros: están formados a partir de un solo monómero, tenemos como ejemplo al polimetacrilato que está formado por metacrilato de metilo.

Heteropolímeros: Formados por dos o más monómeros distintos. En estudios previos el CAM-5 ha sido co-polimerizado con N-isopropilacrilamida (NIPAAm)

Los polímeros también pueden, clasificarse por la distribución de las unidades repetitivas como lo son:

Al azar:

Aquí las cadenas repetitivas se distribuyen de una manera aleatoria donde no hay un orden fijo por ejemplo un polímero con dos monómeros uno A y uno B entonces al formar la cadena polimérica tenemos un orden ABBAABABAABBBA en donde vemos que no hay un orden o una tendencia fija.

Alternada:

Las cadenas se ordenan se van intercalando por ejemplo un polímero cuyos moneros son A y B vemos como uno va del otro respectivamente, por ejemplo, ABABABABABABABABA.

En bloque.

Las cadenas están constituidas por bloques del monómero formando sus propias unidades por ejemplo donde los monómeros A y B se acomodan de esta forma AABBAABBAA.

También los polímeros se pueden clasificar en base su origen como lo son los naturales que estos son obtenidos directamente de la naturaleza como los polisacáridos las proteínas, gomas y cauchos, por otro lado, tenemos a los polímeros, semisintéticos que se obtienen por la transformación de polímeros naturales como el caucho vulcanizado y por último tenemos a los polímeros sintéticos, y estos son obtenidos por procedimientos industriales como el nylon y el poliestireno.

Es importante mencionar que los polímeros se pueden organizar como lineales y ramificados también como reticulados y entrecruzados, a que mencionar que el

factor para que estas estructuras tengan esta forma es por medio de su síntesis a continuación mencionamos la síntesis los polímeros más utilizados.

II.5 Síntesis de polímeros vía radicales libres

Los monómeros reaccionan con un iniciador generándose un radical ion que se adiciona a la instauración del monómero prosiguiendo a través de una reacción en cadena en resumen esta síntesis ocurre en 3 etapas, iniciación, propagación y terminación.

II.6 Polimerización por crecimiento en pasos (condensación)

En esta síntesis tenemos una reacción entre dos monómeros distintos, cada uno de ellos con dos grupos funcionales, uno en cada extremo de la molécula, la unión entre los monómeros elimina una molécula pequeña esta polimerización es mas en Heteropolimeros.

II. 7 Hidrogeles

Los hidrogeles son sistemas reticulados cuya principal característica es la de absorber grandes cantidades de agua, se les dicen reticulados al poseer una red interpenetrante gracias al entrecruzamiento covalente que ocurre entre las cadenas poliméricas, su composición química es principalmente polimérica siendo en su mayoría de monómeros que contiene grupos funcionales polares como los ácidos carboxílicos y las aminas o que sean capaz de realizar puentes de hidrogeno con el agua, cabe mencionar que esto solo aplica en hidrogeles que absorben agua,

también pueden absorber otros tipos de solventes no polares como el tetrahidrofurano pero para que ocurra esto el hidrogel debe ser alifático.

(Karoyo & Wilson, 2021)

II.8 Liberación de fármacos

Los sistemas de liberación de fármacos son usados como medio o vehículo para la administración de un producto farmacéutico a un paciente y están compuestos por materiales biocompatibles que son sensibles a variables fisiológicas especiales o a estímulos fisicoquímicos externos los cuales son capaces de activar la liberación de una molécula activa en el lugar correcto y a una velocidad ajustada a la progresión de la enfermedad o en respuesta a funciones especiales (pH, temperatura, luz, campo eléctrico) que son de interés. (Bordbar-Khiabani & Gasik, 2022)

Con esta técnica se trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo. Se busca alcanzar una cinética de orden cero, lo que significa que la velocidad de liberación es independiente del tiempo y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo. (Varela-Fernández et al., 2020)

Es muy importante controlar la liberación de algunos fármacos ya que no se obtiene la acción farmacológica deseada con el uso de formas de dosificación de liberación rápida. Entre este tipo de fármacos tenemos por un lado aquellos que son solubles en agua y que requieren una liberación más lenta y una duración de la acción prolongada; por otro lado, los fármacos lipófilos, que tienen que aumentar su solubilidad para poder alcanzar niveles terapéuticos; también los de vida media

corta, que necesitarían una administración repetida y, por último, los que tienen acción específica y necesitan ser administrados en el sitio diana.

Los sistemas de liberación controlada de fármacos se utilizan para obtener:

- Compuestos terapéuticos con concentración constante en sangre y que presenten las menores fluctuaciones posibles
- Velocidades de liberación predecibles a largo plazo
- Evitar la degradación de compuestos con vida media corta antes de su llegada al lugar de acción y solucionar los problemas de estabilidad farmacológica
- Eliminar los efectos secundarios, la pérdida de fármaco y la dosificación frecuente
- Un mejor cumplimiento del tratamiento por parte paciente y una terapia optimizada

Si se previene la degradación prematura y se mejora la absorción, los sistemas de liberación controlada de fármacos mejoran la biodisponibilidad. Si seleccionamos fármacos que actúen sobre las células diana del sitio de la enfermedad se reducen los efectos secundarios y si controlamos la velocidad de liberación se mantienen unos niveles de fármaco constantes. (Kesharwani et al., 2021)

II.9 Sistemas de liberación en hidrogeles

Los hidrogeles tienen dos tipos importantes de sistemas: hinchamiento rápido en dispositivos controlados por la difusión e hinchamiento lento en dispositivos controlados por el hinchamiento. El hinchamiento puede controlar o no la liberación,

dependiendo de la tasa relativa de la relajación macromolecular del polímero y la difusión del fármaco en el gel.

La liberación del fármaco depende simultáneamente de la tasa de migración de agua al dispositivo, hidratación y relajación de la cadena polimérica, seguida de la disolución del fármaco y la difusión al exterior del gel hinchado. El continuo hinchamiento de la matriz causa que la droga se difunda más fácilmente mitigando la pendiente de la curva de liberación. El efecto neto del proceso de hinchamiento es prolongar y linealizar la curva de liberación. (Dreiss, 2020)

Los mecanismos cinéticos más importantes que regulan la velocidad de liberación controlada de un fármaco son la difusión, el hinchamiento y la erosión.

II.10 Músculos artificiales

En la industria médica se crean prótesis para reemplazar órganos que se han perdido por accidentes u otras causas, como mencionamos los materiales que están compuestas por estas prótesis deben ser biocompatibles, pero también tener ciertas propiedades mecánicas como lo son la elasticidad, y la resistencia mecánica.

En la actualidad los materiales más utilizados son en base a fibra de carbono o alguna aleación metálica casi todas las prótesis tienen un aspecto poco estético al resto de los tejidos evidenciado de que es un dispositivo fuera del cuerpo humano por lo que a veces resulta incómodo el uso de estos. (Tu et al., 2021)

Los músculos artificiales funcionan también por medio de la ingeniería en donde algunas prótesis son programadas con códigos complejos que permiten realizar más funciones, por ejemplo, un brazo en donde se programen ciertas funciones

permitirá que se realicen funciones muy específicas siendo un reemplazo total de dicho brazo perdido.

Sin embargo, estas tecnologías todavía no se implementan y faltan estudios. Se ha sugerido el uso de la inteligencia artificial para poder realizar todavía funciones más exigentes. (Łos et al., 2019)

Como mencionamos anteriormente las prótesis pueden estar hechas de polímeros siendo un hidrogel un candidato muy bueno una de las razones son su biocompatibilidad con el músculo, la habilidad de poder hincharse es un proceso reversible en donde se puede observar un colapso en el hidrogel regresando a su peso original, simulando la contracción muscular esto se hace por medio de hidrogeles con un estímulo electro responsivo. (Dong et al., 2020)

Otra razón de los hidrogeles es que estos son materiales flexibles permitiéndole tener grados de libertad en su movimiento ideal como un músculo.

II.11 Hidrogeles nanoestructurados en los músculos artificiales

Los hidrogeles se entrecruzan sin embargo las nanopartículas también pueden funcionar como puntos de entrecruzamiento permitiéndole mejoras en sus propiedades mecánicas, una de las desventajas de los hidrogeles es sin duda su fragilidad siendo muy fáciles de sufrir rupturas la adición de las nanopartículas quitaría este problema permitiendo una mejor función como musculo. (Asad et al., 2021)

II.12 Hidrogeles electro-responsivos

Hoy en día los hidrogeles se les consideran materiales inteligentes, esta denominación la adquieren gracias a que pueden responder a diversos estímulos como lo son el pH, temperatura y el campo eléctrico en este último la habilidad de responder se debe principalmente a las cargas eléctricas que tienen ciertos grupos funcionales o también la cualidad redox que este tenga, la presencia y el cambio de cargas ocasiona que el hidrogel entre repulsiones y atracciones se termine hinchando.

Los músculos se contraen y relajan gracias a los estímulos nerviosos propiciados por el sistema nervioso central, estos gracias a las cadenas de actina que contienen existen transferencias de electrones que estos generan un potencial eléctrico que termina siendo una señal por parte del cerebro para realizar algún movimiento nuestro músculo.

El uso de hidrogeles electro-responsivos permite emular totalmente las funciones del músculo, este siendo estimulado por un campo eléctrico externo podríamos tener el efecto deseado de un músculo, cabe mencionar que los polímeros para esto deben tener grupos funcionales ionizables o algún grupo funcional que sea un agente redox como el grupo tiol SH-R, esto ha permitido que los hidrogeles en la literatura sea utilizado como un actuador donde este dispositivo al recibir un voltaje este realizara un trabajo de la misma manera como los músculos del cuerpo humano. (Cui et al., 2021)

Finalmente, un buen diseño en la composición de nuestro hidrogel nos permite tener un buen material candidato.

CAPITULO III: PARTE EXPERIMENTAL

III.1 Síntesis de CAM's

Los CAM fueron sintetizados mediante la reacción de Schotten Baumann. Como reactivos, partimos de un omega aminoácido (ejemplo: ácido n-aminohexanoico, también llamado ácido aminocaproico) de 22.4 mmol y cloruro de metacrililo de 16 mmol. El omega aminoácido se mezcló en una solución 0.1M de NaOH junto con tetrahidrofurano (THF) una cantidad de 100 mL en un matraz de bola. Posteriormente, se añadió el cloruro de metacrililo a través de una bomba de adición durante 3 horas. La reacción fue protegida de la luz y se dejó reaccionando durante 24 horas. Finalmente, se realizaron extracciones líquido-líquido utilizando diclorometano y, para eliminar el exceso de agua, se utilizó sulfato de magnesio. Luego, se dejó evaporando el exceso de solvente hasta que quedara seco para poder llevar a cabo su caracterización.

III.2 Caracterización de CAM's por FT-IR

Se utilizó un equipo FT-IR Nicolet IS5 para encontrar señales características de los CAM mediante la técnica de reflectancia total atenuada (ATR). El rango de número de onda oscila entre 600 y 4000.

III.3 Síntesis de hidrogeles de CAM's

En la síntesis de los hidrogeles se realizó mediante la polimerización vía radicales libres, utilizando un 1% de iniciador azobisisobutironitrilo (AIBN), un 3% de dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA) y 500 mg de monómero. Estos se mezclaron

junto con 5 mL de dimetil sulfoxido (DMSO). Posteriormente, se purgó con nitrógeno para eliminar el oxígeno del sistema durante 20 minutos. Luego, se llevó a una placa silenizada y se colocó en el horno al vacío durante 24 horas.

La placa formada por el hidrogel se sometió a lavados con una mezcla de agua y etanol en una proporción de 50:50, para eliminar el monómero que no haya reaccionado y para hinchar ligeramente el hidrogel para su posterior corte. Después, se dejaron secar para los experimentos posteriores.

En el caso de los hidrogeles nanoestructurados, se añadieron 500 mg de nanopartículas a la misma mezcla de reactivos para iniciar la polimerización.

III.4 Síntesis de nanopartículas de CAM's

Para sintetizar los nanogeles de CAM, se utilizará el método de polimerización en emulsión utilizando dodecilsulfonato de sodio (DBS) como tensoactivo.

Se disuelven 500 mg del monómero, 23 μ L de dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) y 2% p/v de DBS en 50 mL de agua destilada a temperatura ambiente, para formar una solución acuosa al 1% w/v. Una vez obtenida la solución acuosa, se elimina el oxígeno disuelto en la mezcla mediante la atmósfera de nitrógeno, burbujeando durante 30 minutos. La mezcla de reactivos se calienta a 75°C en un baño de aceite lubricante y se agita de manera vigorosa y constante. Posteriormente, se añade una solución acuosa de persulfato de amonio (APS al 2%) al sistema como iniciador térmico. Se deja que la reacción de polimerización continúe durante 4 horas.

Las nanopartículas obtenidas se purifican mediante diálisis con agua destilada a temperatura ambiente, utilizando una membrana de diálisis con un corte de peso molecular de 14.000, por 48 horas con cambio de agua cada 6 horas para purificar el producto. Los nanogeles serán recuperados por liofilización.

III.5 Determinación de tamaño de partícula por la técnica de dispersión de luz dinámica (DLS)

Se utilizará el equipo de Dispersión de Luz Dinámica (DLS) ZetaSizer NS con la finalidad de caracterizar el tamaño de los nanogeles de las emulsiones obtenidas. Para ello, se diluyen 100 μL de la emulsión previamente purificada en un volumen de 10 mL de agua destilada y en buffer de fosfatos a pH 1.2, 6.8 y 7.4 (previamente filtrados). A continuación, se procede a correr la muestra en el equipo ZetaSizer NS a 25°C, obteniendo así el porcentaje en volumen del diámetro hidrodinámico de las nanopartículas.

III.6 Evaluación del grado de hinchamiento

Se seleccionaron 2 discos de hidrogeles y se midió su peso inicial en distintas soluciones buffer con rangos de pH de 3 a 9. Después de un intervalo de 24 horas, se volvió a medir el peso de los hidrogeles para calcular el grado de hinchamiento utilizando la fórmula de diferencia de pesos, como se ilustra en la ecuación siguiente

$$Q = \frac{wf - w_0}{w_0}$$

Ecuacion 1. fórmula para calcular el grado de hinchamiento

III.7 Evaluación de la cinética de hinchamiento

Se colocarán los hidrogeles en soluciones buffer de pH 1.2, 6.8 y 7.4, con una fuerza iónica de 0.1M. Estos serán introducidos en un baño de temperatura a 37°C con un oscilador de 50 rpm, y se evaluará el grado de hinchamiento en distintos intervalos de tiempo.

III.8 Cargado de fármaco

En una solución sobresaturada de 200mL de 4 g (0.15M) salicilamida, utilizada como fármaco modelo, se sumergirán los hidrogeles durante 24 horas. Posteriormente, se procederá a lavar el exceso de fármaco que pueda encontrarse en la superficie del hidrogel.

III.9 Liberación de fármaco

Se colocará el fármaco cargado en 50 mL de buffers con rangos de pH de 1.2, 6.8 y 7.4. Posteriormente, se tomarán alícuotas de 2 mL en intervalos de tiempo determinados. Luego, todas las alícuotas se medirán su absorbancia utilizando un equipo UV-vis a 300 nm, con el fin de evaluar la fracción liberada del fármaco en función del tiempo

III.10 Determinación del grado de hinchamiento por medio del voltaje

Se utilizará una fuente de poder con voltajes de 5, 10 y 15 volts, y un amperaje de 1 amperio, para sumergir los hidrogeles en una solución de 0.5M de cloruro de sodio (NaCl). Se tomarán muestras a intervalos de 2 minutos para calcular el grado de hinchamiento. Posteriormente, se invertirá el voltaje para observar los efectos de colapso.

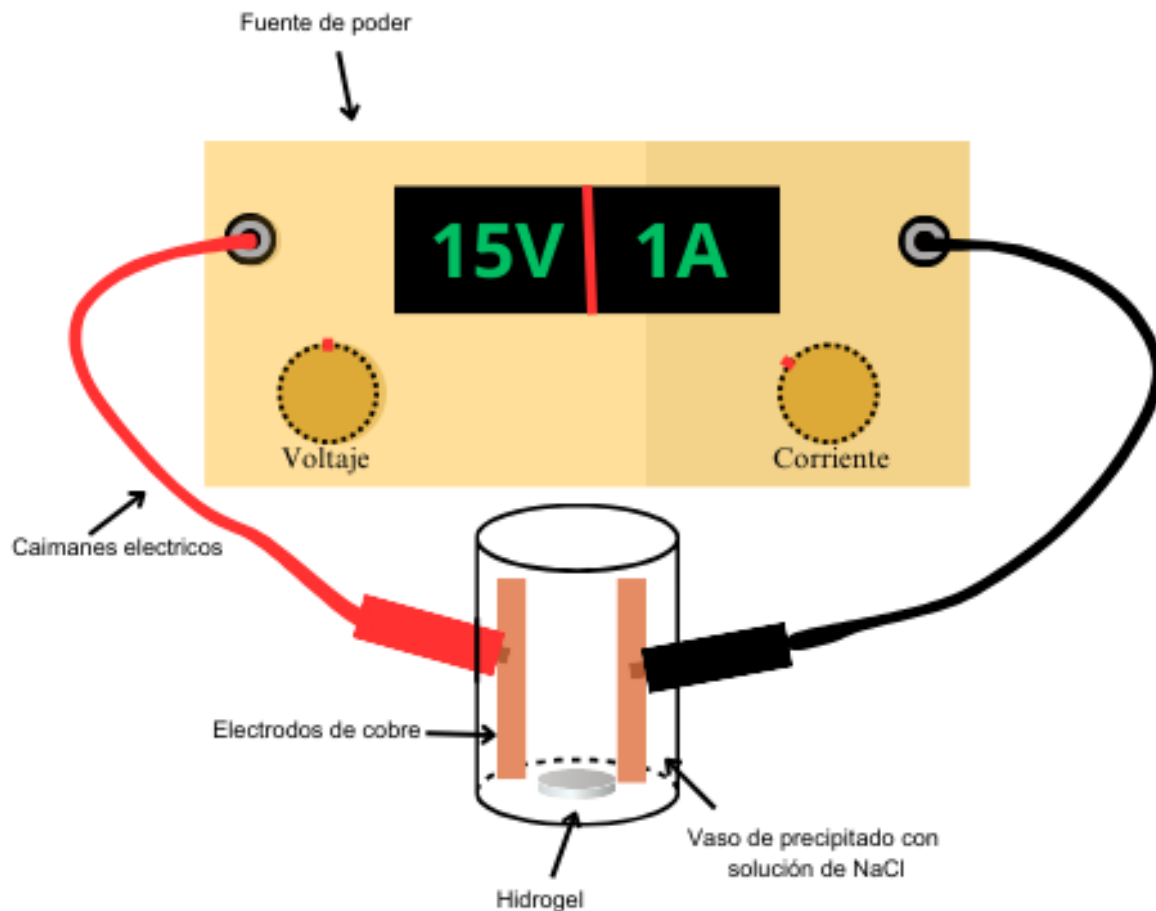


Fig2. esquema ilustrativo del sistema eléctrico utilizado para las pruebas electroresponsivas

La Figura 2 presenta un esquema del sistema utilizado, el cual se compone de una fuente de poder de la marca TENMA y modelo 72-2080. La fuente de poder se

conecta a dos caimanes eléctricos, los cuales establecen contacto con dos electrodos de cobre que, a su vez, son introducidos en la solución de NaCl con los hidrogeles ya sumergidos. En la Figura 3, se muestra una imagen del sistema montado en el laboratorio.

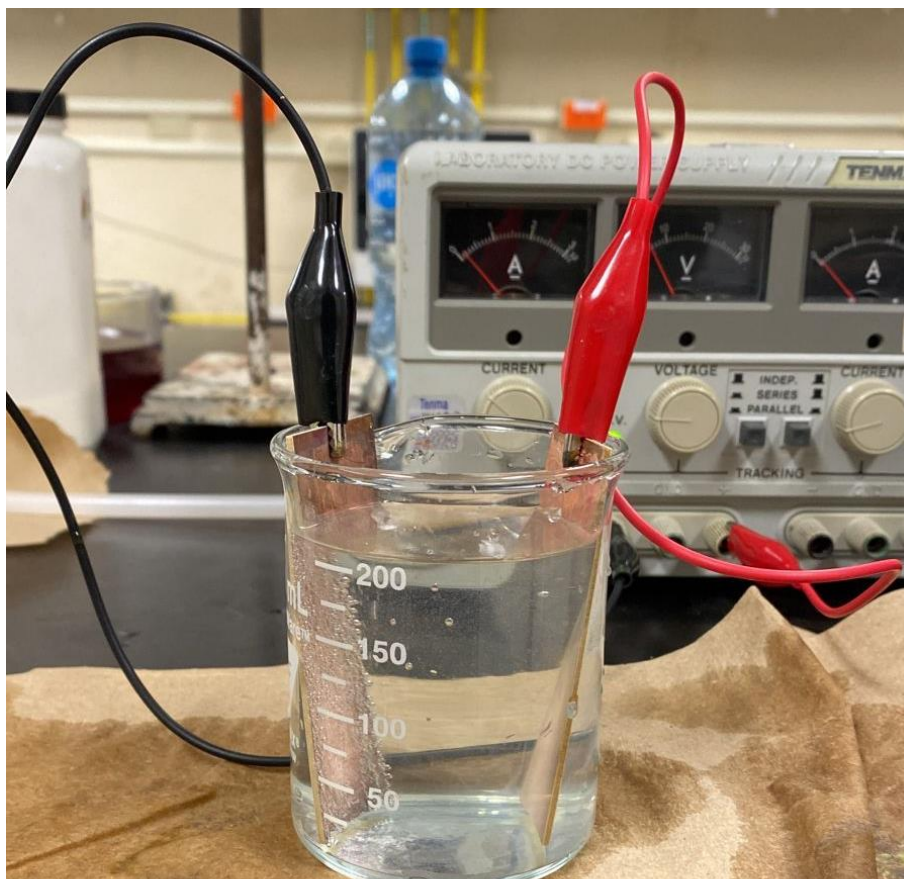


Fig3. Imagen del sistema eléctrico montado

CAPITULO IV: RESULTADOS.

IV.1 Síntesis de CAM

Para este proyecto hemos utilizado una serie de CAM's en donde cada uno difiere del número de metilenos que contiene los CAM's que se sintetizaron fueron:

Tabla. 1 CAM's sintetizados y descripción de su aspecto físico.

Monómero	Apariencia física
CAM-5	Líquido de aspecto aceitoso de color ámbar
CAM-7	Líquido de aspecto aceitoso de color amarillo pálido
CAM-10	Sólido, de aspecto polvoso color blanco.

IV. 2 Espectros de infrarrojo

A continuación, en la Figura 4 se presentan los espectros correspondientes al CAM 5, CAM 7 y CAM 10. En la región cercana a los 3500 cm^{-1} , se observa una banda débil que podría atribuirse al estiramiento N-H. En los tres monómeros, se aprecia un pico característico, y los números de onda son prácticamente idénticos, lo cual era de esperarse dado el considerable parentesco estructural compartido entre los tres compuestos.

En la región de los 1700 cm^{-1} , se destacan las bandas características de estiramiento de los carbonilos, presentes tanto en las amidas como en el ácido carboxílico en el extremo de la molécula. La diferencia principal entre ambos espectros radica en la cantidad de grupos metilos. En los espectros de CAM 7 y 10,

se observa una mayor intensidad de las señales C-H en comparación con el CAM 5, donde se identifican menos bandas. Sin embargo, para el propósito de la caracterización, la presencia de la amida y el ácido carboxílico demuestra de manera concluyente que el producto obtenido está presente.

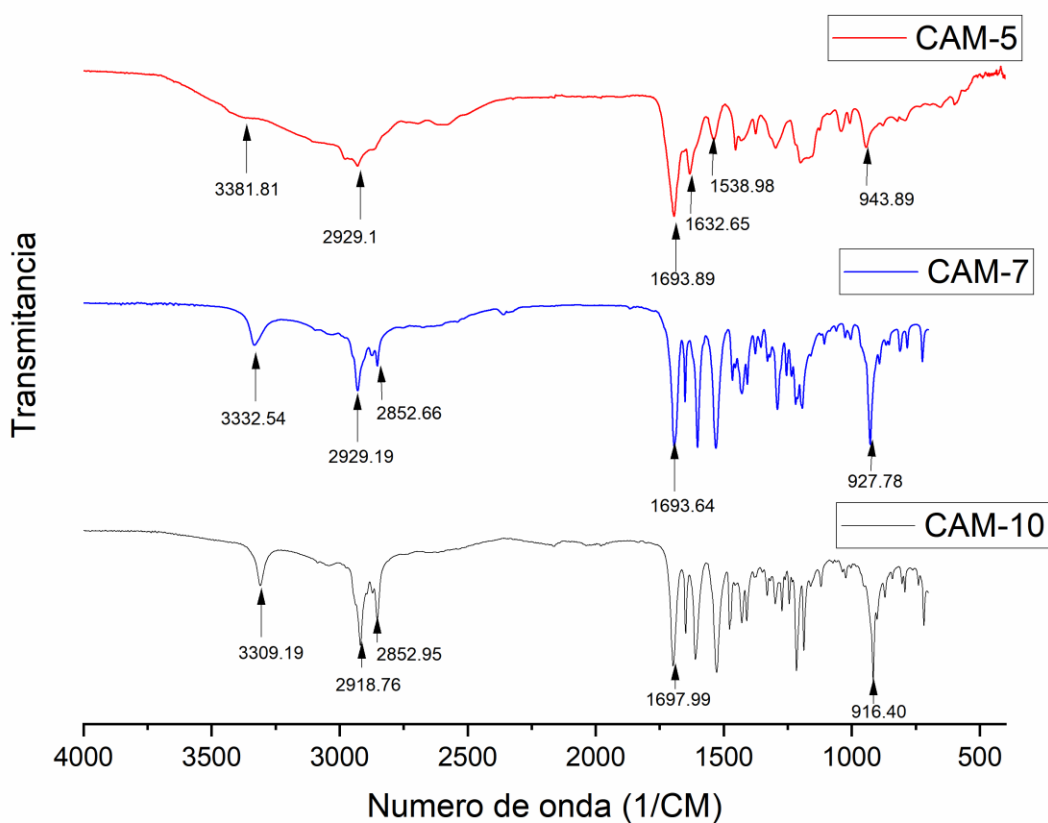


Fig.4 Espectros IR de los monómeros de las carboxialquilmetacrilamidas, de arriba hacia abajo, CAM-5, CAM-7 y CAM-10, respectivamente.

IV.3 Grado de hinchamiento

En la Fig.5, se presenta el grado de hinchamiento de los hidrogeles CAM-5, CAM-7 y CAM-10. Se observó que el CAM-5 exhibe un mayor grado de hinchamiento en comparación con los otros dos, lo cual se atribuye a su menor cantidad de grupos metilos. Por otro lado, el CAM-10, caracterizado por una mayor cantidad de estos grupos, muestra un menor grado de hinchamiento. Experimentalmente se demostró que el CAM-7 presenta un hinchamiento intermedio entre el CAM-5 y el CAM-10, lo cual se esperaba debido al tamaño intermedio de la cadena alifática.

En contraste, las formulaciones nanoestructuradas muestran un comportamiento algo similar a sus versiones sin nanoestructurar. No se observa una diferencia significativa entre los materiales, y la única modificación apreciable es la reducción del grado de hinchamiento. Esta reducción se debe principalmente a las nanopartículas, que crean una mejor distribución en el entrecruzamiento, permitiendo un mayor control en el hinchamiento.

Es importante destacar que, en el caso del CAM-5, se observa un gran incremento en el hinchamiento, pero a partir de pH 7 se evidencia una reducción significativa. Este comportamiento también se presenta en las formas nanoestructuradas. La manipulación del hidrogel, a medida que aumenta su volumen, lo hace más propenso a rupturas, lo que complica su pesaje. Esta complicación se refleja en la variación e incremento en las barras de error. Otra posible causa de esta observación es el efecto donante de iones del buffer en el hidrogel, que aumenta la fuerza iónica del medio causando un apantallamiento iónico que disminuye el hinchamiento.

problema no se observa en los hidrogeles CAM-7 y CAM-10, ya que su grado de hinchamiento es menor, lo que los hace más fáciles de manipular.

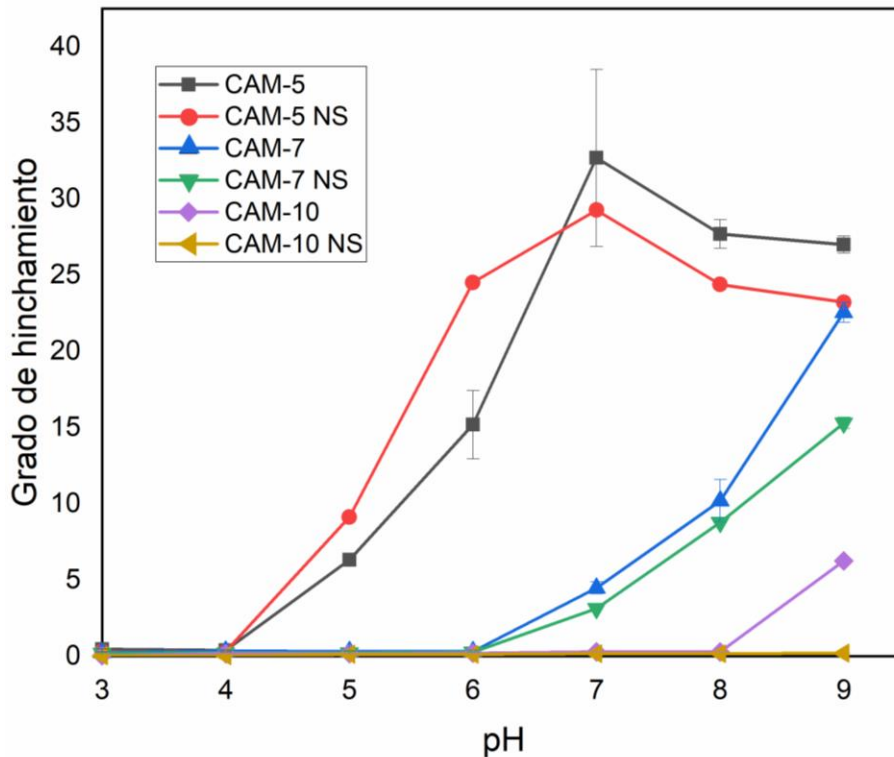


Fig.5 Grado de hinchamiento de los hidrogeles CAM-5 y su formulación nanoestructurada en diferentes valores de pH

Finalmente, abordaremos el impacto del pH en el hidrogel. Dado que es predominantemente ácido, no se ioniza en entornos ácidos. Observamos que no hay crecimiento apreciable en los rangos de pH 3 y 4. A partir del pH 5, notamos un aumento significativo, al menos cinco veces el tamaño inicial del hidrogel. El crecimiento máximo se produce en entornos alcalinos con un pH de alrededor de 7, lo que hace que el hidrogel sea especialmente útil para liberaciones en sistemas biológicos.

En cuanto a las formulaciones CAM-7 y CAM-10, su hidrofobicidad limita el hinchamiento, mostrando un aumento perceptible solo a partir de un pH de 6. El CAM-7 exhibe un buen grado de hinchamiento en el rango fisiológico de pH, con un aumento de volumen de hasta 10 veces su tamaño original. En contraste, el CAM-10 no muestra un crecimiento notable y los rangos de pH ya no son adecuados para aplicaciones biológicas significativas.

Se esperaba que las formulaciones nanoestructuradas redujeran el pH de transición para el hinchamiento del hidrogel, ampliando los rangos de pH. Sin embargo, no se observó un cambio significativo en este aspecto.

IV.4 Cinética de hinchamiento

La Figura 6 nos muestra la cinética de hinchamiento para el CAM-5, como en el grado de hinchamiento conforme el medio se vuelve más alcalino vemos un mayor hinchamiento, donde los pH 6.8 y 7.4 muestran un grado de hinchamiento notable. Cabe destacar que en menos de una hora los hidrogeles presentan un hinchamiento 15 veces mayor su tamaño inicial en el medio 7.4 a comparación del medio de 6.8 que en 2 horas lo obtiene este grado de hinchamiento en el medio ácido tiene un

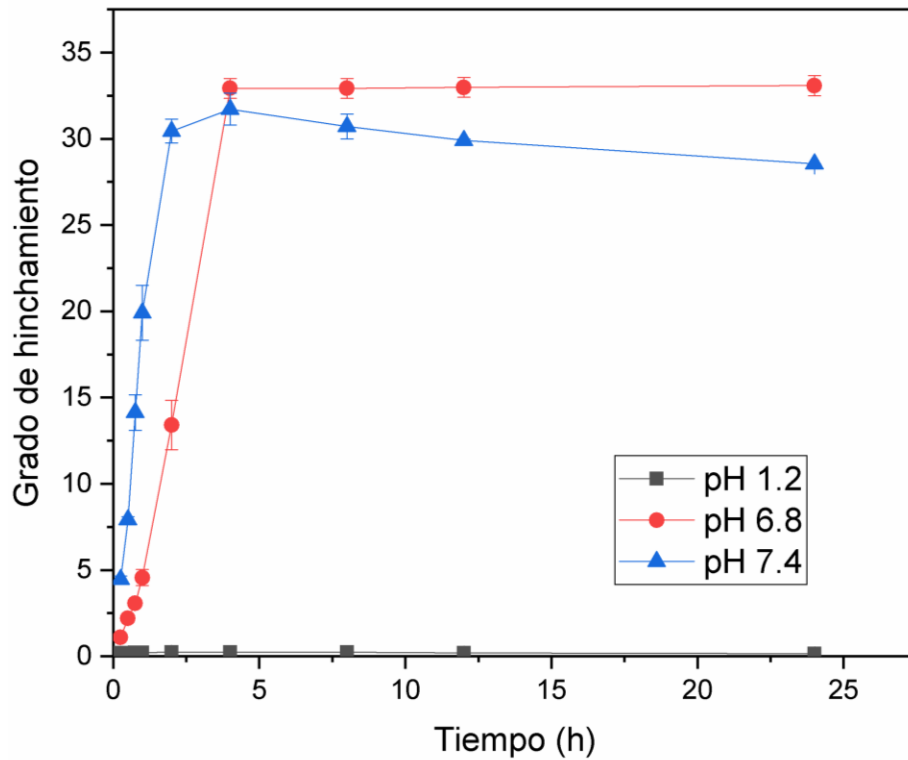


Fig.6 Cinética de hinchamiento de los hidrogeles CAM-5 sin nanoestructurar en los medios con pH 1.2, 6.8 y 7.4, respectivamente.

crecimiento prácticamente nulo, pero como mencionamos esto es por la ionización del ácido carboxílico de la molécula.

La Figura 7 presenta la forma nanoestructurada del hidrogel, evidenciando un comportamiento similar. Esto sugiere que no hay cambios significativos cuando el hidrogel es nanoestructurado. Sin embargo, observamos una diferencia en el tiempo que le toma al hidrogel hincharse hasta 15 veces su tamaño, especialmente en el caso del medio con un pH de 6.8. En lugar de las 2 horas habituales, ahora el proceso lleva alrededor de 4 horas, indicando una menor velocidad de hinchamiento.

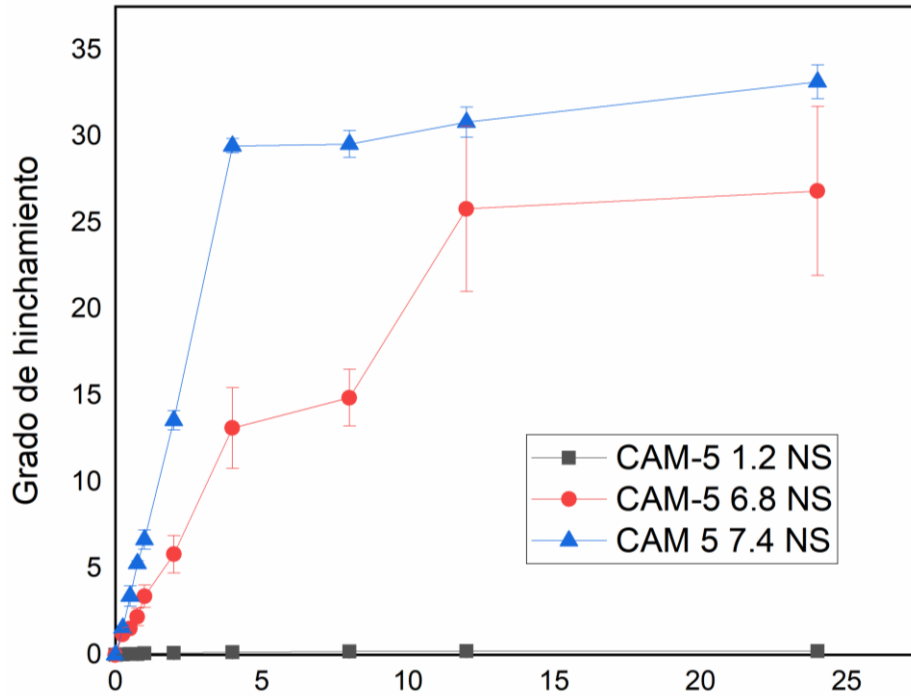


Fig.7 Cinética de hinchamiento de los hidrogeles CAM-5 nanoestructurado en los medios con pH 1.2, 6.8 y 7.4, respectivamente

Es importante destacar que, a medida que el hidrogel se hincha, se vuelve extremadamente frágil, complicando su manejo. Este aspecto se refleja en las desviaciones estándar, que son notablemente altas (alrededor de 4 unidades). La variación de pesos de los hidrogeles, que inevitablemente se rompían durante el pesaje, contribuyó a estas desviaciones. La pérdida de masa fue evidente, justificando la disminución del grado de hinchamiento en el medio con un pH de 6.8.

Es interesante señalar que, para los medios con pH de 7.4 y 1.2, se observa un comportamiento muy similar al de la Figura 5.

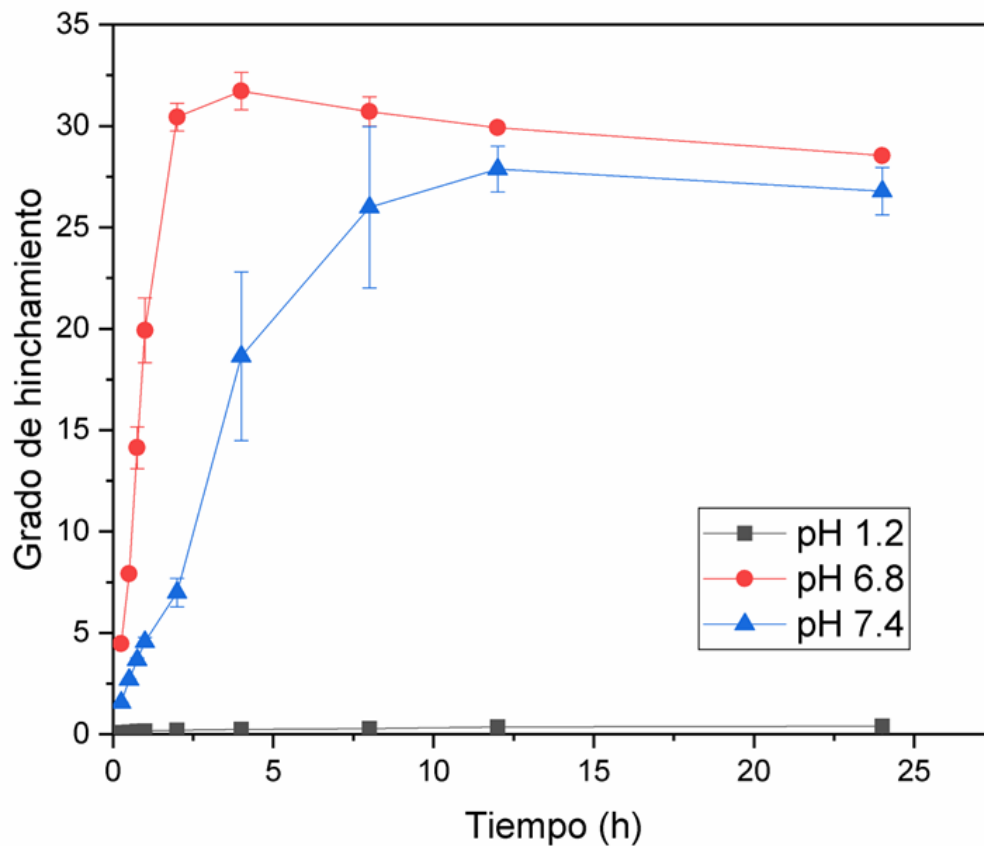


Fig.8 Cinética de hinchamiento de los hidrogeles CAM-7 sin nanoestructurar en los medios con pH 1.2, 6.8 y 7.4, respectivamente

En la Figura 8, se presentan las cinéticas del CAM-7 y su comportamiento en diferentes medios. El hidrogel muestra un mayor grado de hinchamiento en comparación con el medio de pH 7.4, aunque no hay diferencias notables entre ellos. La disminución en el grado de hinchamiento podría atribuirse al efecto de la fuerza iónica de los grupos fosfatos del amortiguador.

Al comparar con el comportamiento del CAM-5, se observa que tanto el CAM-5 como el CAM-7 muestran un hinchamiento muy rápido en medios alcalinos, logrando un grado considerable de expansión en menos de una hora.

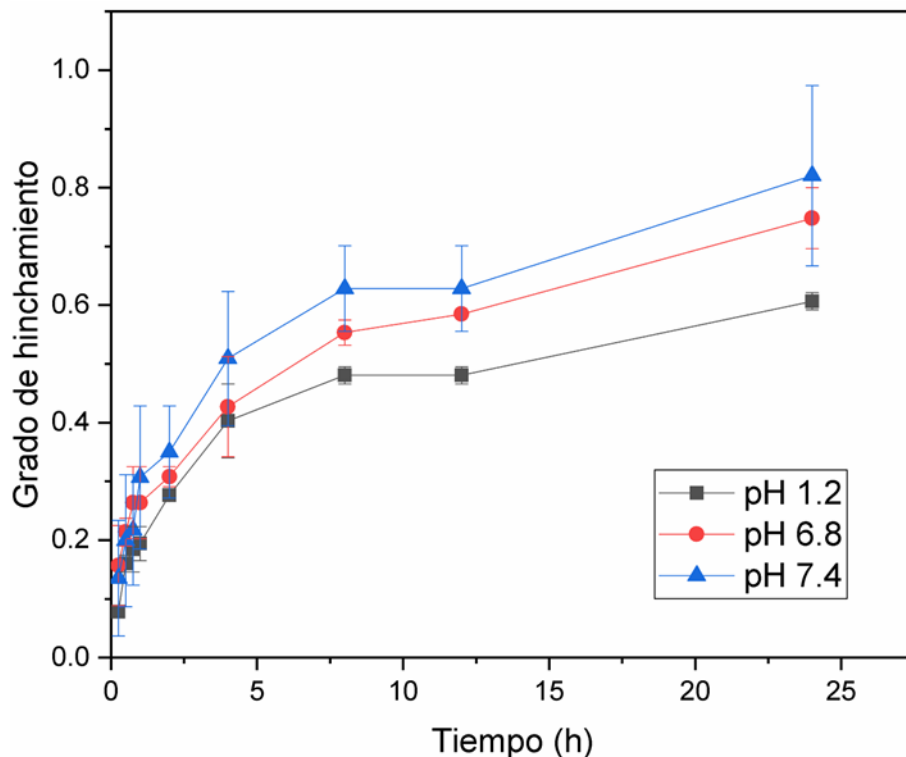


Fig.9 Cinética de hinchamiento de los hidrogeles CAM-10 sin nanoestructurar en los medios con pH 1.2, 6.8 y 7.4, respectivamente

En la Figura 9, se exhiben las cinéticas para el CAM-10. La notable hidrofobicidad del hidrogel se refleja en su escaso hinchamiento. A pesar de transcurrir 24 horas, el hidrogel apenas alcanza 0.8 veces su tamaño inicial, y no muestra ningún cambio en el pH. Esto lo posiciona como el más lento de los tres tipos de hidrogeles CAM.

En conclusión, en este apartado, podemos afirmar que la cadena de metilos ejerce una influencia significativa en la velocidad de hinchamiento del hidrogel. Aunque no se incluyeron las formas nanoestructuradas del CAM-7 y CAM-10 debido a limitaciones en el omega-aminoácido para preparar CAM-7, al observar el comportamiento del CAM-5, se aprecia una diferencia sutil en las horas necesarias para alcanzar grados de hinchamiento significativos.

Es plausible sugerir que el CAM-7, cuando está nanoestructurado, podría lograr tiempos similares a los del CAM-5 nanoestructurado, y lo mismo podría aplicarse al CAM-10. La nano estructuración podría potencialmente revertir el hinchamiento en el caso del CAM-10, haciendo que el hidrogel no se expanda durante el período de 24 horas, independientemente del tiempo transcurrido.

IV.5 Efecto del pH en el diámetro hidrodinámico de los nanogeles

A continuación, la Figura 10 ilustra el tamaño hidrodinámico de las nanopartículas de CAM-5, CAM-7 y CAM-10. A pH de 4 y menor, el tamaño de partícula de las tres nanopartículas está por arriba del micrómetro lo que indica que los nanogeles están agregados. Esto se debe a la interacción hidrofóbica de las formas no ionizadas de los nanogeles. Los nanogeles CAM5 incrementan su tamaño a pH alcalinos debido a la presión de Donnan provocado por la ionización de los grupos carboxilo. Por otra parte, los nanogeles CAM7 y CAM10 el tamaño no cambia con pH alcalino debido a que las interacciones hidrofóbicas de los grupos alquilo se oponen al hinchamiento.

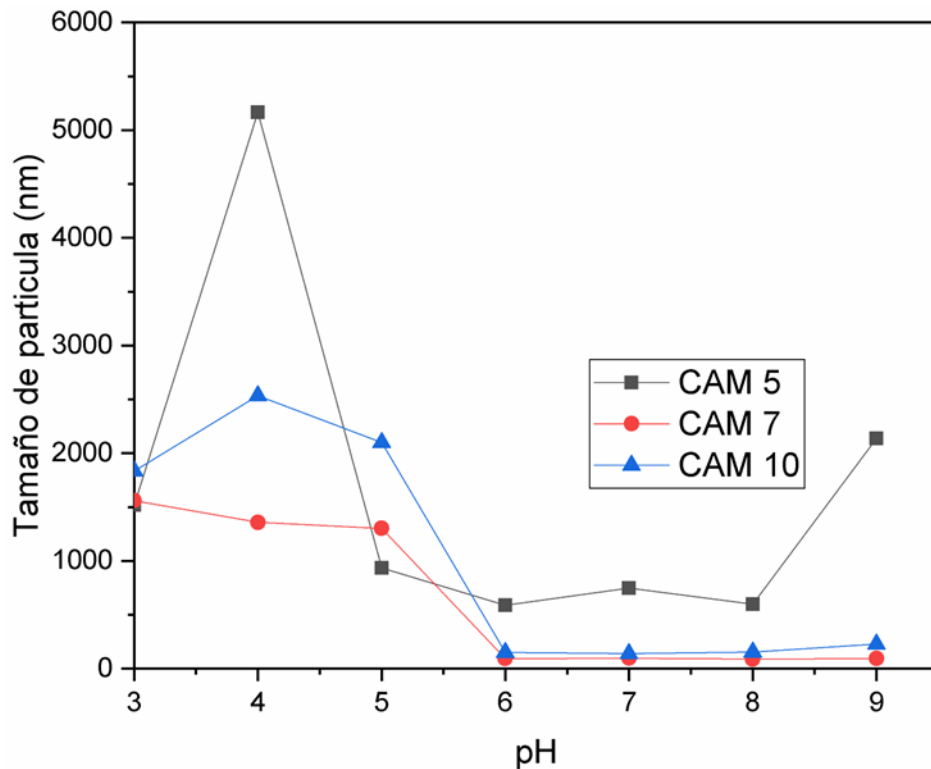


Fig.10 Tamaño de partícula de las nanopartículas de CAM-5, CAM-7 y CAM-10 en diferentes valores de pH

IV.6 Cinética de colapso

a Figura 11 exhibe la cinética de colapso de los hidrogeles CAM-5 y CAM-5 nanoestructurado. Estos hidrogeles fueron llevados a un pH favorable 7 para alcanzar su máxima expansión y luego fueron transferidos a un pH por debajo del punto de transición, con el propósito de inducir un colapso y reducir su tamaño. En cuestión de minutos, el hidrogel comenzó a experimentar una disminución en su volumen, alcanzando un grado de hinchamiento casi nulo en menos de media hora.

Es importante señalar que, aunque lo ideal sería que el hidrogel regresara a su tamaño y peso inicial, la fragilidad del material y el colapso repentino ocasionan deformaciones y roturas. Esto implica que el colapso del hidrogel no es reversible en términos prácticos. Por otro lado, la forma nanoestructurada no muestra cambios

significativos, como se evidencia en la gráfica, concluyendo que la incorporación de nanopartículas no marca una diferencia notable.

En relación con la respuesta al colapso, se observa un comportamiento favorable, convirtiendo al material en un prometedor candidato para aplicaciones en músculos artificiales. No obstante, sería deseable que el material exhibiera una mayor resistencia.

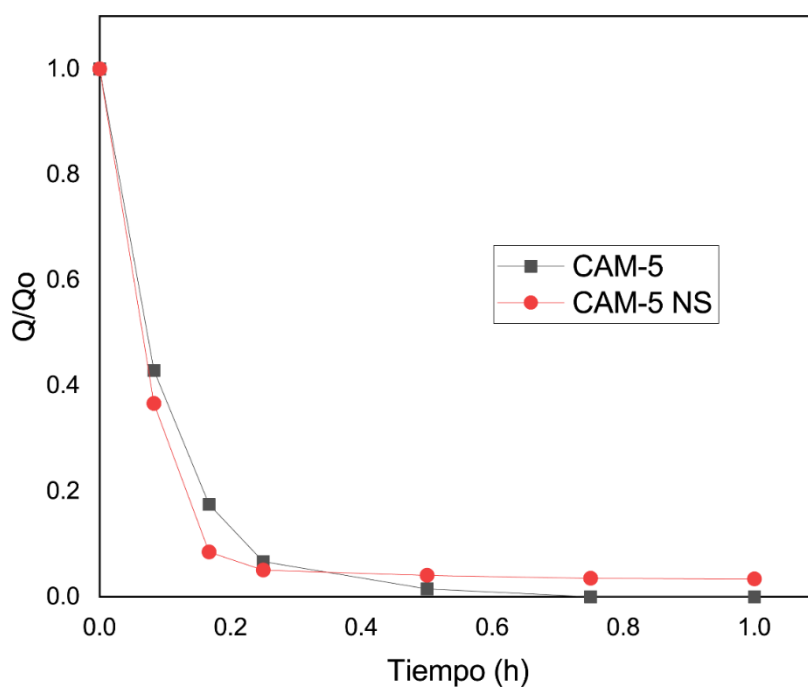


Fig.11 Cinética de colapso comparativa entre los hidrogeles de CAM-5 sin nanoestructurar y nanoestructurados.

IV.7 Pruebas de hinchamiento eléctrico.

La Figura 12 nos muestra el grado de hinchamiento en el hidrogel del CAM-5 sin nanoestructurar.

Podemos observar que el aumento del hinchamiento no sigue la misma proporción que en el caso del hinchamiento en función del pH, siendo este último considerablemente más modesto, similar a los resultados obtenidos para el CAM-10. Notablemente, a los 10V se evidencia el mayor hinchamiento, aunque se esperaba que a 15V hubiera un aumento aún mayor. Esta discrepancia podría atribuirse a la fuerza iónica y las diversas interacciones en el medio que limitan el hinchamiento del hidrogel.

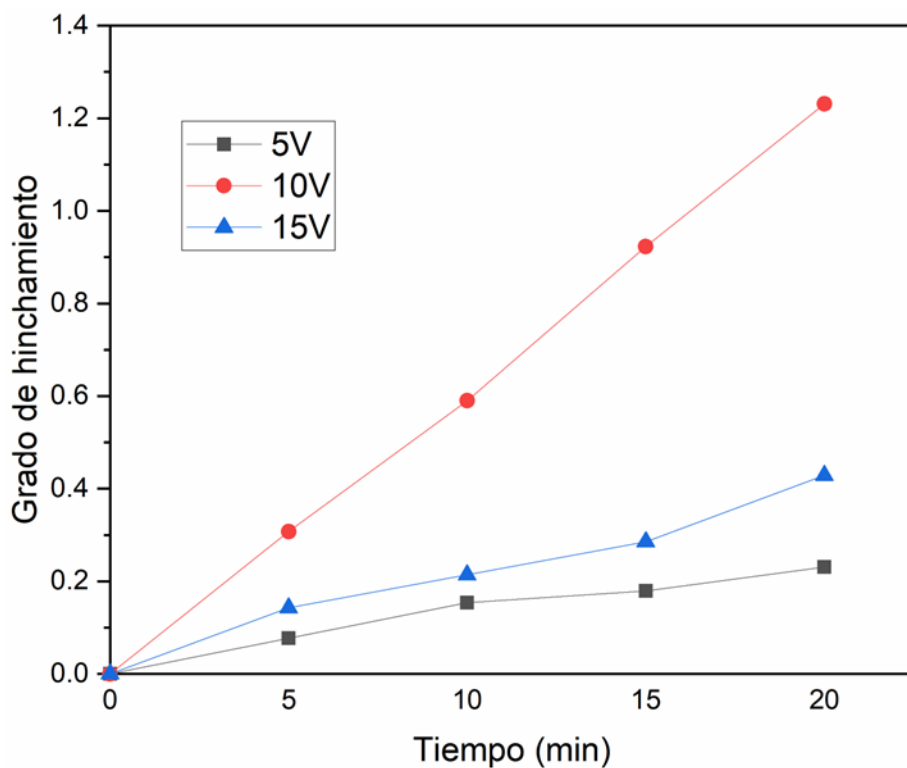


Fig.12 Grado de hinchamiento de los hidrogeles CAM-5 bajo diferentes voltajes.

La Figura 13 presenta el hinchamiento en función del voltaje, pero para hidrogeles nanoestructurados de CAM-5. En este caso, la tendencia del voltaje es proporcional al hinchamiento, sin embargo, este último es menor en comparación con los hidrogeles sin nanoestructurar. Como se mencionó anteriormente, la reducción en el hinchamiento de los hidrogeles nanoestructurados es leve, y para propósitos prácticos, esta disminución no resulta significativa. Hidrogeles sin nanoestructurar, como se ha visto anterior el hinchamiento de los hidrogeles estructurados se reduce de una manera muy ligera, pero para fines prácticos este hinchamiento no es muy significativo.

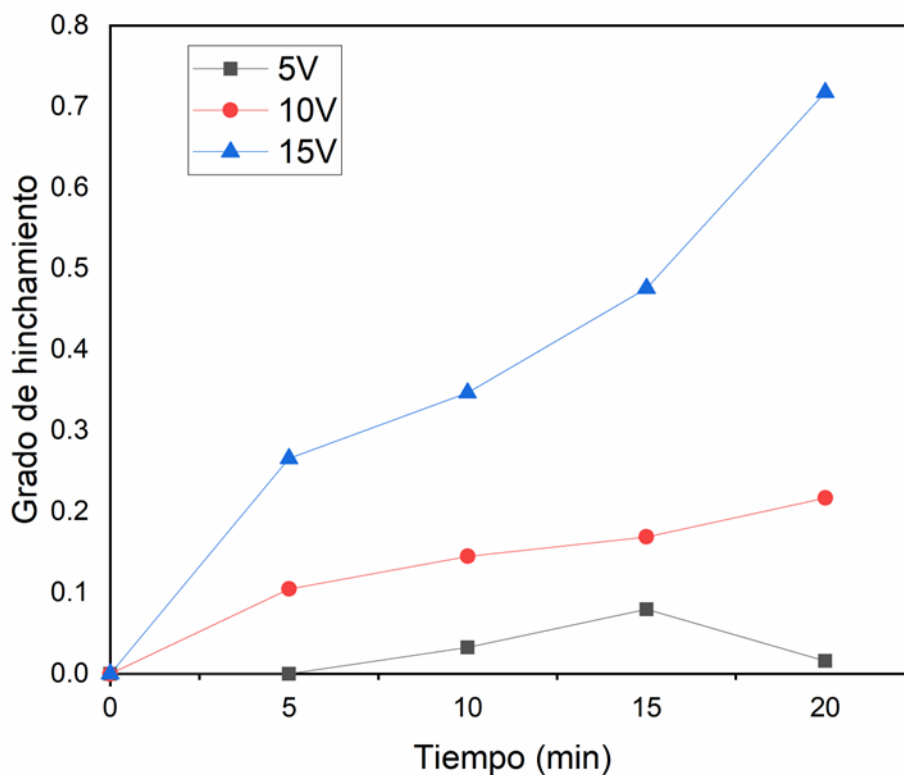


Fig.13 Grado de hinchamiento de los hidrogeles CAM-5 nanoestructurados bajo diferentes voltajes.

El nulo hinchamiento de los hidrogeles debido al voltaje puede explicarse por varias razones. En primer lugar, la fuerza de ionización de los grupos carboxilos requiere un voltaje considerablemente alto para generar una mayor ionización y lograr un hinchamiento más efectivo. Además, la distancia entre los electrodos y el hidrogel se mantuvo ligeramente amplia debido a que el material carecía de resistencia al colocarse en el electrodo. De hecho, durante experimentos, el hidrogel llegó a romperse por la simple vibración.

En conclusión, aunque no hay diferencias significativas en el hinchamiento al agregar nanopartículas y sus propiedades no se ven afectadas, el material muestra un gran potencial como agente de liberación de fármacos. La cinética de liberación es más retardada, lo que permite un sistema de actividad prolongada.

Sin embargo, es imperativo mejorar la formulación del material, ya que, al ser un homopolímero, presenta deficientes propiedades mecánicas que comprometen su estabilidad durante la caracterización del hidrogel. Se llevaron a cabo varias pruebas para la liberación del fármaco, pero el hinchamiento necesario para la introducción del fármaco resultó en la ruptura del hidrogel.

Finalmente, el hidrogel se presenta como un prometedor candidato para aplicaciones biológicas, siempre y cuando se mejore su formulación mediante la adición de sustancias que le otorguen las propiedades necesarias para ser viable en la industria farmacéutica o en el ámbito de la biomedicina.

IV.8 Liberación de fármaco.

En relación con la liberación del fármaco, los materiales no cumplían con la carga de fármaco deseada. Al hincharse el hidrogel, este presentaba una propensión a romperse, lo que impedía llevar a cabo la prueba. El proceso de hinchamiento del hidrogel es crucial para la incorporación del fármaco en el mismo. Inicialmente, surgieron dificultades al intentar diluir el fármaco en la solución, utilizando varios solventes orgánicos como alcohol etílico, así como soluciones en proporciones de agua-alcohol que variaron desde 70-30%, 60-40% y 50-50%. Sin embargo, al observar el hinchamiento del hidrogel, notamos que este experimentaba una fragmentación.

Se realizó un procedimiento similar con tetrahidrofurano, obteniendo el mismo resultado de hinchamiento masivo y posterior ruptura del hidrogel. Además, se intentó secar el hidrogel en viales para su manipulación en estado seco, pero este se adhería a las paredes del vial y terminaba rompiéndose. Como se ha mencionado, el colapso del hidrogel es irreversible, y a medida que perdía volumen, se producía su ruptura.

CAPITULO V: CONCLUSIONES.

Los hidrogeles CAM de la serie, específicamente CAM-5 y CAM-7, exhiben una destacada respuesta pH-responsiva con un amplio rango de hinchamiento, a diferencia del CAM-10. En términos cinéticos, ambos CAM-5 y CAM-7 presentan un rápido y significativo aumento de volumen en menos de una hora, mientras que el CAM-10 muestra una cinética menos favorable. La incorporación de hidrogeles nanoestructurados no afecta considerablemente el hinchamiento, pero modifica la cinética, reduciendo el tiempo de hinchamiento, aspecto útil para ciertas aplicaciones. Respecto al colapso, el hidrogel muestra propiedades favorables, pero no reversibles, ya que tiende a romperse durante la reducción de volumen. Aunque responde al voltaje, su estabilidad limita las pruebas experimentales. Se destaca la necesidad de considerar la copolimerización del monómero con otro agente para mejorar la estabilidad del material, crucial para explorar aplicaciones farmacoterapéuticas.

CAPITULO VI: REFERENCIAS.

VI.1 Referencias bibliográficas

- Asad, M. I., Khan, D., Elaissari, A., & Ahmed, N. (2021). Development and in vitro/in vivo evaluation of pH-sensitive polymeric nanoparticles loaded hydrogel for the management of psoriasis. *Nanomaterials*, 11(12), 3433.
- Bago, I., Sandrić, A., Beljic-Ivanovic, K., & Pažin, B. (2022). Influence of irrigation and laser assisted root canal disinfection protocols on dislocation resistance of a bioceramic sealer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 40, 103067.
- Bailey, E. J., & Winey, K. I. (2020). Dynamics of polymer segments, polymer chains, and nanoparticles in polymer nanocomposite melts: A review. *Progress in Polymer Science*, 105, 101242.
- Bordbar-Khiabani, A., & Gasik, M. (2022). Smart hydrogels for advanced drug delivery systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3665.
- Cui, Y., Li, D., Gong, C., & Chang, C. (2021). Bioinspired shape memory hydrogel artificial muscles driven by solvents. *ACS Nano*, 15(8), 13712–13720.
- de Lima, C. S. A., Balogh, T. S., Varca, J. P. R. O., Varca, G. H. C., Lugão, A. B., Camacho-Cruz, L. A., Bucio, E., & Kadlubowski, S. S. (2020). An updated review of macro, micro, and nanostructured hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications. *Pharmaceutics*, 12(10), 1–28. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100970>
- Dong, R., Ma, P. X., & Guo, B. (2020). Conductive biomaterials for muscle tissue engineering. *Biomaterials*, 229, 119584.

- Dreiss, C. A. (2020). Hydrogel design strategies for drug delivery. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 48, 1–17.
- Espinoza López, J. F. (2021). *La innovación continua de los procesos de producción y su incidencia en la competitividad de la industria farmacéutica nacional*.
- Ghasemi-Mobarakeh, L., Kolahreez, D., Ramakrishna, S., & Williams, D. (2019). Key terminology in biomaterials and biocompatibility. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 10, 45–50.
- Huang, R., Zheng, S., Liu, Z., & Ng, T. Y. (2020). Recent Advances of the Constitutive Models of Smart Materials - Hydrogels and Shape Memory Polymers. In *International Journal of Applied Mechanics* (Vol. 12, Issue 2). <https://doi.org/10.1142/S1758825120500143>
- Karoyo, A. H., & Wilson, L. D. (2021). A review on the design and hydration properties of natural polymer-based hydrogels. *Materials*, 14(5), 1095.
- Kesharwani, P., Bisht, A., Alexander, A., Dave, V., & Sharma, S. (2021). Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: An update. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 102914.
- Leal, M. F. C., Catarino, R. I. L., Pimenta, A. M., & Souto, M. R. S. (2023). The influence of the biometals Cu, Fe, and Zn and the toxic metals Cd and Pb on human health and disease. *Trace Elements and Electrolytes*, 40(1), 1.
- Łos, M. J., Panigrahi, S., Sielatycka, K., & Grillon, C. (2019). Successful biomaterial-based artificial organ—updates on artificial blood vessels. In *Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine* (pp. 203–222). Elsevier.

- Maga, H., Cornejo-bravo, J. M., & Cordova-guerrero, I. (2017). *Journal of Drug Delivery Science and Technology pH-dependent release of antihypertensives from complexes with poly (carboxyalkyl methacrylamides)*. 39, 508–515.
- Mahinroosta, M., Jomeh Farsangi, Z., Allahverdi, A., & Shakoori, Z. (2018). Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications. *Materials Today Chemistry*, 8, 42–55.
<https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2018.02.004>
- Park, N., & Kim, J. (2020). Hydrogel-Based Artificial Muscles: Overview and Recent Progress. *Advanced Intelligent Systems*, 2(4), 1900135.
<https://doi.org/10.1002/aisy.201900135>
- Peppas, N. A., & Hoffman, A. S. (2020). 1.3.2E. *Biomaterials Science (Fourth Edition)* , *An Introduction to Materials in Medicine*, 1, 153–166.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00014-3>
- Qin, B., Yin, Z., Tang, X., Zhang, S., Wu, Y., Xu, J.-F., & Zhang, X. (2020). Supramolecular polymer chemistry: From structural control to functional assembly. *Progress in Polymer Science*, 100, 101167.
- Thoniyot, P., Tan, M. J., Karim, A. A., Young, D. J., & Loh, X. J. (2015). Nanoparticle–Hydrogel Composites: Concept, Design, and Applications of These Promising, Multi-Functional Materials. *Advanced Science*, 2(1–2), 1–13.
<https://doi.org/10.1002/advs.201400010>
- Tu, Z., Liu, W., Wang, J., Qiu, X., Huang, J., Li, J., & Lou, H. (2021). Biomimetic high performance artificial muscle built on sacrificial coordination network and

mechanical training process. *Nature Communications*, 12(1), 2916.

Udayakumar, G. P., Muthusamy, S., Selvaganesh, B., Sivarajasekar, N., Rambabu, K., Banat, F., Sivamani, S., Sivakumar, N., Hosseini-Bandegharaei, A., & Show, P. L. (2021). Biopolymers and composites: Properties, characterization and their applications in food, medical and pharmaceutical industries. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(4), 105322.

Varela-Fernández, R., Díaz-Tomé, V., Luaces-Rodríguez, A., Conde-Penedo, A., García-Otero, X., Luzardo-Álvarez, A., Fernández-Ferreiro, A., & Otero-Espinar, F. J. (2020). Drug delivery to the posterior segment of the eye: Biopharmaceutic and pharmacokinetic considerations. *Pharmaceutics*, 12(3), 269.

Vigata, M., Meinert, C., Hutmacher, D. W., & Bock, N. (2020). Hydrogels as drug delivery systems: A review of current characterization and evaluation techniques. *Pharmaceutics*, 12(12), 1–45. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121188>

Zhang, Q. M., & Serpe, M. J. (2017). Stimuli-Responsive Polymers for Actuation. *ChemPhysChem*, 18(11), 1451–1465. <https://doi.org/10.1002/cphc.201601187>

Zhang, X., & Williams, D. (2019). *Definitions of biomaterials for the twenty-first century*. Elsevier.

