

**Obtención y caracterización estructural y granulométrica de materiales
poliméricos PAM-18Na a diferentes grados de ionización**

Camilo Andrés Zapata García

Universidad Icesi
Facultad de Ciencias Naturales
Química Farmacéutica
Santiago de Cali
2016

Obtención y caracterización estructural y granulométrica de materiales poliméricos
PAM-18Na a diferentes grados de ionización

Camilo Andrés Zapata García

Trabajo de grado para optar al título en pregrado de Química Farmacéutica

Constain Hugo Salamanca, Ph. D Tutor

Giovanni Rojas Jiménez, Ph. D Co-Tutor

Santiago de Cali

2016



APROBADO POR:

Cristhian Javier Yarce
Evaluador

Constain Salamanca
Tutor del Proyecto.

Giovanni Rojas
Co-Tutor del Proyecto.

Agradecimientos

Agradezco a mi familia por brindarme un apoyo incondicional en mi trayectoria estudiantil y darme la oportunidad de convertirme en un profesional íntegro. A mis tutores de proyecto por apoyarme, orientarme y brindarme su tiempo en la realización de esta investigación. A Duván Castillo y Juan David Cardona por su esfuerzo y colaboración en la realización de este proyecto. A mis compañeros de Carrera, en especial a Jhonatan Andrés Giraldo, por todas las experiencias y conocimientos compartidos; además de brindarme la oportunidad no solo de desarrollarme como profesional, sino también como persona. Por último quiero agradecer a la Universidad Icesi por darme la plataforma para convertirme en un profesional.

Contenido

Resumen	9
Abstract.....	10
1. Introducción	11
2. Descripción del proyecto:.....	13
2.1 Problema de investigación y justificación:	13
2.2 Marco teórico.....	14
2.2.1 Materiales Poliméricos:	14
2.2.2 Aplicaciones de los materiales poliméricos	17
2.2.3 Poli (anhídrido maleico-alt-1-octadeceno) (PAM-18):.....	17
2.2.4 Estado del arte:	19
2.3 Objetivos	20
2.3.1 Objetivo General	20
2.3.2 Objetivos específicos.....	20
2.4 Metodología	21
2.4.1 Materiales:.....	21
2.4.2 Obtención y purificación de las sales sódicas derivadas del PAM-18 a diferentes grados de ionización:.....	21
2.4.2.1 Hidrólisis básica de los materiales de PAM-18 en medio acuoso: ..	21
2.4.2.2 Purificación de las sales sódicas del PAM-18Na:.....	21
2.4.2.2.1 Ultrafiltración:	21
2.4.2.2.2 Diálisis:	22
2.4.2.2.3 Liofilización:.....	22
2.4.3 Determinación del grado de ionización de las sales sódicas del PAM-18Na:.....	23
2.4.4 Caracterización estructural los de las sales sódicas del PAM-18Na:	23
2.4.5 Caracterización térmica de las sales poliméricas sódicas del PAM-18Na:23	
2.4.6 Caracterización física del material polimérico:	24
2.4.6.1 Caracterización morfológica:	24
2.4.6.2 Estudio de flujo y compresibilidad:	24
2.4.6.3 Estudio de ganancia de humedad y pérdida de humedad:.....	24
2.4.7 Matriz de marco lógico	25
2.5 Resultados y Discusión.....	27
2.5.1 Obtención de las sales poliméricas de PAM-18Na:.....	27

2.5.1 Obtención del grado de ionización mediante titulaciones potenciométricas:	29
2.5.3 Caracterización estructural de los materiales poliméricos:	31
2.5.3.1 Caracterización estructural de las sales poliméricas por espectroscopía de infrarrojo (FTIR):	31
2.5.3.2 Caracterización estructural de las sales poliméricas por difracción de rayos X (DRX):	35
2.5.4 Caracterización térmica de las sales poliméricas obtenidas:	36
2.5.4.1 Caracterización térmica de las sales poliméricas por calorimetría de barrido diferencial (DSC):	36
2.5.4.2 Caracterización térmica de las sales poliméricas por termogravimetría (TGA):	38
2.5.5 Caracterización física del material polimérico:	41
2.5.4.1 Caracterización física de las sales poliméricas por microscopía de barrido electrónico (SEM):	41
2.5.4.2 Estudio de flujo y compresibilidad:	41
2.5.4.3 Caracterización física de las sales poliméricas por perfil de ganancia de humedad y pérdida de humedad:	43
2.7 Conclusiones	45
2.8 Recomendaciones	46
3. Referencias	47
Anexos	52
Anexo 1. Cantidades de NaOH necesarias para alcanzar el grado de ionización.	52
Anexo 2. Muestra de cálculo demostrativo de la cantidad determinada de NaOH para la preparación de los sistemas de hidrólisis del material de partida.	52
Anexo 3. Esquemas de los procesos de Ultrafiltración y diálisis.	52
Anexo 4. Resultados del estudio de las conductividades en el tiempo para el proceso de diálisis.	53
Anexo 5. Muestra de cálculo demostrativo para la determinación del porcentaje de ionización de las sales poliméricas obtenidas.	53
Anexo 6. Graficas de espectroscopia infrarroja para las cuatro sales poliméricas obtenidas y su material de partida.	54
Anexo 7. Termograma del Ciclo 2 para las sales poliméricas obtenidas y el material de partida.	55

Anexo 8. Termograma del Ciclo 3 para las sales poliméricas obtenidas y el material de partida.....	55
Anexo 10. Resultados obtenidos para cada material polimérico y el material de partida referentes al ángulo de reposo.	56
Anexo 11. Resultados obtenidos para cada material polimérico y el material de partida referentes a la densidad aparente, densidad apisonada, índice de Carr e índice de Hausner.	57

Contenido de tablas

Tabla 1. Cantidades obtenidas de las sales poliméricas después del proceso de obtención y purificación.	28
Tabla 2. Porcentajes de ionización adquiridos para las sales poliméricas de PAM-18Na.	31
Tabla 3. Anchura a media altura total del pico para las sales poliméricas y el material de partida.	36
Tabla 4. Resultados obtenidos para las sales poliméricas y el material de partida por ángulo de reposo.	42
Tabla 5. Densidades aparentes y apisonadas e índices de Carr y Hausner de las sales poliméricas y el material de partida.	43

Contenido de figuras

Figura 1. Esquema de reacción de hidrólisis del PAM-18 con NaOH.	16
Figura 2. Estructura del poli (anhídrido maleico-alt-1-octadeceno) (PAM-18).....	18
Figura 3. Esquema del recubrimiento polimérico con PAM-18 y su posterior hidrólisis.(Herrero De La Parte, 2013)	18
Figura 4 Proceso de hidrólisis del PAM-18.	27
Figura 5. Titulación potenciométrica del PAM-18Na-75%.	29
Figura 6. Titulación potenciométrica del PAM-18Na-75%.	29
Figura 7. Titulación potenciométrica del PAM-18Na-50%.	30
Figura 8. Titulación potenciométrica del PAM-18Na-25%.	30
Figura 9. Espectro infrarrojo del PAM-18Na-100%.	32
Figura 10. Espectro infrarrojo del PAM-18Na-75%.	32
Figura 11. Espectro infrarrojo del PAM-18Na-50%.	33
Figura 12. Espectro infrarrojo del PAM-18Na-25%.	33
Figura 13. Espectro infrarrojo del PAM-18.	34
Figura 14. Difracción de rayos X solapados para las sales poliméricas obtenidas y el material de partida.	35
Figura 15. Termograma del Ciclo 1 para las sales poliméricas obtenidas y el material de partida.	37
Figura 16. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18Na-100%.	38
Figura 17. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18Na-75%.	38
Figura 18. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18Na-50%.	39

Figura 19. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18Na-25%.	39
Figura 20. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18.	40
Figura 21. Micrografías electrónicas para las sales poliméricas obtenidas.....	41
Figura 22. Perfil de ganancia de humedad para las sales poliméricas.	44
Figura 23. Pérdida de humedad para las sales poliméricas.....	44

Resumen

En este proyecto se generaron cuatro sales poliméricas en relación equimolar 1:1, 1:0,75, 1:0,50 y 1:0,25 con NaOH mediante la hidrólisis en medio básico del Poli(anhídrido maléico-*alt*-octadeceno): PAM-18. A partir de estas, se realizó una caracterización estructural y física del material pulverulento obtenido. En cuanto a la caracterización estructural, se realizaron titulaciones potenciométricas para la determinación del grado de ionización; se tomaron espectros IR mediante espectroscopia infrarroja; difractogramas mediante difracción de rayos X; adicionalmente, se realizó una caracterización térmica con calorimetría diferencial de barrido junto a termogravimetría. Por parte de la caracterización física del material pulverulento, se determinó la morfología mediante micrografía electrónica de barrido; también, se clasificó la fluidez de los sistemas poliméricos mediante ángulo de reposo; asimismo, se encontraron los parámetros de compresibilidad mediante los índices de Carr y Hausner usando un apisonador, finalmente se determinó el perfil de ganancia de humedad y la pérdida de la misma.

Se encontraron que los grados de ionización adquiridos fueron: PAM-18Na-100%: 94,61%, PAM-18Na-75%: 62,63%, PAM-18Na-50%: 38,64%, PAM-18Na-25%: 22,12%. Se logró confirmar la hidrólisis realizada sobre las cuatro sales. Se evidenció que todos los materiales obtenidos fueron amorfos, polidispersos y su grado de amorficidad disminuye conforme aumenta el grado de ionización. De igual forma, se encontró dos eventos térmicos característicos de los materiales junto a la composición de material orgánico e inorgánico de las muestras. Por otro lado, se elucidó que las muestras presentan unas morfologías de escamas. También, se determinó que la fluidez aumentaba a medida que aumenta el grado de ionización. Finalmente se vio que a los materiales ganan y pierden más humedad a mayor grado de ionización.

Palabras clave: Sales poliméricas, grado de ionización, Caracterización estructural, Caracterización física del material pulverulento.

Abstract

In this project, four polymer salts were generated in equimolar ratio 1: 1, 1: 0.75, 1: 0.50 and 1: 0.25 with NaOH by hydrolysis in basic medium of poly (maleic anhydride-alt-octadecene): PAM-18. From these, a structural and physical characterization of the pulverulent material obtained was carried out. As for the structural characterization, potentiometric titrations were made for the determination of the degree of ionization; IR spectra were taken by infrared spectroscopy; Diffractograms by X-ray diffraction; Additionally, a thermal characterization was performed with differential scanning calorimetry together with thermogravimetry. By the physical characterization of the pulverulent material, the morphology was determined by scanning electron micrograph; Also, the fluidity of the polymeric systems was classified by angle of rest; Also, the compressibility parameters were found using the Carr and Hausner indexes using a rammer. Finally, the moisture gain profile and the loss of the moisture were determined.

It was found that the degrees of ionization acquired were: PAM-18Na-100%: 94.61%, PAM-18Na-75%: 62.63%, PAM-18Na-50%: 38.64%, PAM-18Na- 25%: 22.12%. The hydrolysis of the four salts was confirmed. It was evidenced that all the obtained materials were amorphous, polydisperse and their degree of amorphicity diminishes as the degree of ionization increases. Likewise, two thermal events characteristic of the materials were found together with the organic and inorganic material composition of the samples. On the other hand, it was elucidated that the samples show some scaling morphologies. Also, it was determined that the fluidity increased as the degree of ionization increased. Finally it was seen that the materials gain and lose more moisture to a higher degree of ionization.

Keywords: Polymeric salts, degree of ionization, Structural characterization, Physical characterization of the pulverulent material.

1. Introducción

Los excipientes de uso farmacéutico son un factor importante para la incorporación de nuevas y mejores formulaciones, las cuales permiten fabricar medicamentos más eficientes y con menos efectos adversos. Además, permiten incorporar fármacos que por sus características fisicoquímicas (polaridad, tamaño de partícula, permeación, entre otras) no habían podido ser implementados como medicamentos. Los esfuerzos en la investigación de nuevos excipientes o la mejora de los actuales, tienen como objetivo hacer que estos sean biocompatibles, inocuos con el ingrediente farmacológicamente activo (IFA), más eficientes y con el menor costo en tiempo y dinero para su fabricación. Pero en sí qué es un excipiente y por qué es importante su investigación: *“La farmacopea y el formulario nacional de los Estados Unidos de América (USP, 2002) define a los excipientes como: Cualquier componente que se agrega intencionalmente a la formulación de una forma farmacéutica, que es diferente del principio activo.”* (Robles, 2011).

Entre los nuevos excipientes que se están investigando en gran medida se encuentran los polímeros. En los últimos años, los polímeros han sido utilizados cada vez más como soporte y como herramienta para la liberación controlada de medicamentos o sustancias activas que se encuentran en una determinada formulación. Existen muchas aplicaciones de polímeros para la liberación de medicamentos debido a las características únicas de éstos materiales. Algunas de éstas son: protección, soporte y mejora de la estabilidad de la formulación, buena procesabilidad, carácter hidrofílico o hidrofóbico según el requerimiento, liberación rápida o controlada de la sustancia activa, mejora de la biodisponibilidad o aceptabilidad del medicamento por parte del paciente, y finalmente, su uso seguro (María del Pilar Noriega & Omar Augusto Estrada, 2011).

Con base a la importancia que supone la investigación de excipientes de tipo polimérico. El grupo de investigación en fisicoquímica farmacéutica de la Universidad Icesi ha realizado una línea investigativa con diversos polímeros aplicados a matrices de liberación modificada. Continuando con dicha línea, se realizó un proceso de síntesis y caracterización de cuatro polímeros derivados del PAM-18 El cual es un polímero conformado por anhídrido maléico y cadenas de carbono provenientes de olefinas. Estos materiales, generados a partir de un proceso de hidrólisis, son polielectrólitos capaces de interactuar tanto con medios polares como apolares, semejantes a los surfactantes. No obstante, debido a su gran hidrofobicidad son ideales para la generación de matrices poliméricas de liberación modificada, dado que pueden interactuar con fármacos de polaridad semejante y generar en ellos alguno de los sistemas de liberación mediante una relación de interacciones entre el medio, el polímero y el fármaco.

Para la obtención de los materiales se llevó a cabo la hidrólisis del polímero en medio básico usando cantidades equimolares de NaOH correspondientes a relaciones del 1:1, 1:0,75, 1:0,50 y 1:0,25 con respecto al polímero. El material obtenido fue caracterizado de dos formas diferentes: estructuralmente y físicamente. Para la caracterización estructural se usaron metodologías como FTIR, potenciometría, difracción de rayos X, termogravimetría y calorimetría de barrido diferencial. Por otra parte, para la caracterización física del material pulverulento se usaron micrografía electrónica de barrido, ángulo de reposo, índice de Carr, índice de Hausner y perfiles de pérdida y ganancia de humedad. Estas caracterizaciones se hicieron con el fin de evaluar la variación de dichas propiedades con base en grado de ionización adquirido durante la hidrólisis. De esta forma proporcionar información relevante para sustentar los estudios presentes y futuros adelantados por el grupo de investigación en fisicoquímica farmacéutica de la Universidad Icesi en materia de este polímero aplicado a matrices de liberación modificada. Además, de brindar sustento para el uso de dicho polímero como excipiente farmacéutico en la industria.

2. Descripción del proyecto:

2.1 Problema de investigación y justificación:

Los polímeros consisten en una clase de excipientes muy versátiles, ya que pueden cumplir diferentes funciones en una formulación, como también pueden ser modificados fácilmente para producir derivados más adaptados a cada ocasión. Los polímeros resultan en una solución muy apropiada para las problemáticas más usuales asociadas a los IFA, relacionadas con la hidrofilia y lipofilia. Estos han demostrado ser de gran utilidad como excipientes farmacéuticos, gracias al gran bagaje de funciones que pueden concebir. (Avendaño, 2001)

Las funciones del polímero están limitadas por las características específicas de su unidad monomérica: si es ionizable, apolar, de gran tamaño molecular o con gran capacidad de producir ciertas interacciones intermoleculares. Estas propiedades direccionan la utilidad del polímero, como por ejemplo: polímeros iónicos pueden generar complejas redes poliméricas u organizaciones estructurales que permitan encapsular un IFA o pueden cargar de alguna forma una partícula o gotícula confiriéndole carga electrostática, que puede ser usada como mecanismo de estabilidad termodinámica, entre muchos otros usos. (Karolewicz, 2015) Además de los polímeros iónicos, también se tienen en cuenta polímeros con cadenas extensas de carbonos, que posean un gran carácter apolar y de esta manera que puedan interactuar con IFAs o con un medio de igual polaridad. Adicionalmente, pueden generar mecanismos de estabilidad por impedimentos estéricos e influir en la liberación del IFA por el mismo motivo.

Para proporcionarle una mejor eficiencia a los medicamentos actuales, se está obteniendo por generar matrices excipiente-farmaco que modulan la liberación del principio activo, haciendo que sea más rápida, pulsátil, retardada, continua, entre otras. De esta forma, brindar nuevas alternativas más cómodas para las terapias farmacológicas. Hay diferentes formas de generar matrices, no obstante una de las más utilizadas es fabricada a partir de polímeros de diferentes características. Esta variedad de características da una utilidad especial para cada matriz generada y de esta forma pueden ser aplicadas hacia un fármaco que necesite dichas características. (Sáez, Hernáez, López, & Katime, 2003)

Por tales razones, un polímero que reúne dichas características junto con su disponibilidad y fácil acceso es el PAM-18, el cual puede ser convertido en sal por un proceso de hidrólisis, y así generar una posible alternativa de excipiente para el uso farmacéutico. Este excipiente se ha investigado para la generación de posibles modificaciones en la liberación de fármacos y protección de los mismos ante medios fisiológicos. (Songa, Liua, & Junyan Zhanga, 2011). Sin embargo, a

la fecha hay muy poca información en donde se realice una descripción del proceso de obtención y caracterización del material PAM-18 Na, pero se ha observado que el grado de ionización en la formación de dicho material puede afectar considerablemente dichas aplicaciones descritas anteriormente. Es por esto que, se realizó un estudio relacionado con la obtención de diferentes materiales poliméricos correspondientes a PAM-18 Na a diferentes grados de ionización y su caracterización estructural y física.

2.2 Marco teórico

En la actualidad, la investigación para la generación de nuevos y más eficientes fármacos está muy limitada, ya que solo las grandes industrias poseen el músculo financiero, planta física e influencia para incursionar en los ámbitos de la innovación. Hoy en día el proceso investigativo, además de ser arduo y dispendioso, es muy riesgoso, debido a que de las miles de moléculas activas que se creen pueden concebir un nuevo fármaco, muy pocas cumplen con los requisitos de seguridad, eficiencia y características químicas para serlo. Esto restringe a que de muchas posibles moléculas, solo unas cuantas pueden aspirar a seguir con los ensayos preclínicos y clínicos correspondientes para ser admitidas como nuevos medicamentos (Drews et al., 2000).

En respuesta a esta limitación, las pequeñas industrias incursionan en el ámbito de la re formulación, en donde se extraen estas moléculas activas que son rechazadas por sus características químicas (lipofilicidad, permeación y estabilidad ante el medio) (Kalkhoran, 2013) y se modifican mediante la ayuda de los excipientes. Para la inclusión de estas moléculas con pobres características químicas, de utilidad para un fármaco, se generan sistemas matriciales, los cuales albergan la molécula activa y mejoran dichas características. Los excipientes cumplen muchas funciones en las formulaciones, las cuales están condicionadas según la forma farmacéutica en la que se utilice (Robles, 2011). Por ejemplo, para fármacos poco solubles en formas farmacéuticas líquidas se suele adicionar cosolventes, los cuales ayudan a disminuir la constante dieléctrica del solvente en cuestión y permiten solubilizar el fármaco más fácilmente. Por otra parte, en formulaciones heterodispersas, se suelen usar muchos polímeros como estabilizantes de formulación mediante efectos reológicos. Como el aumento de la viscosidad, o mediante interacciones por medio de repulsiones electroestáticas o impedimentos estéricos.(Guo, Skinner, Harcum, & Barnum, 1998)

2.2.1 Materiales Poliméricos:

Los polímeros son moléculas grandes, de repeticiones en cadena de dos o varias unidades monoméricas. Estos, se pueden clasificar según su forma de obtención

en: biopolímeros, polímeros sintéticos y semisintéticos; o de acuerdo a la naturaleza de su unidad repetitiva como: homopolímeros y copolímeros. Estos últimos al poseer dos o más monómeros, se pueden subclasificar de acuerdo al orden como: aleatorios, en bloque o en orden (Painter & Coleman, 1997).

Los polímeros poseen características propias conferidas por sus unidades monoméricas, como la ionización. La capacidad de ionizarse consiste en disociar una atracción electrostática entre dos átomos cargados, debido a las condiciones del medio en donde se encuentren, de esta forma los átomos por sí solos vuelven a adquirir cargas, que serían opuestas entre sí mismos. Para el caso de un polímero, la situación se vuelve un poco más compleja, debido a que al ser un conjunto de unidades monoméricas unidas, tiende a adquirir una configuración estructural que le permite ser más estable termodinámicamente en el ambiente en donde se encuentre. Esta estabilidad está condicionada por un balance de interacciones atractivas y repulsivas que le proveen de energía a dicha molécula. A menor energía, se dice que la molécula es más estable y por tanto, es más probable que se encuentre en ese estado a las condiciones dadas. (Alfonso Brindis, 2002)

Para los polímeros iónicos en solución entra a producirse el balance entre dos configuraciones específicas: ovillada y extendida. Estas dependen del balance de interacciones entre el polímero y el medio. Como es de pensar al poseer gran número de unidades monoméricas, y estas tener la posibilidad de ionizarse cada una por sí sola, se pueden considerar a los polímeros como poli-iones. La capacidad de adquirir cargas en un polímero provocara una repercusión en su organización espacial, dado que si se ioniza las cargas generaran repulsión electrostática entre ellas y obligaran a la estructura polimérica a extenderse, para minimizar dichas repulsiones. Por otra parte, si no se ioniza el polímero tendera a organizarse con tal de evitar las interacciones repulsivas con el medio, con lo que preferirá interactuar consigo mismo, dando así una organización estructural ovillada. (Salamanca Mejía, 2007)

Estas propiedades de ionización le proveen a los polímeros facilidad para solubilizarse y formar sistemas de inclusión al interactuar con moléculas de carga opuesta. De esta forma les permite en las formulaciones farmacéuticas asociarse con el fármaco y mejorar su solubilidad y capacidad de permeación. (Uhrich, Cannizzaro, Langer, & Shakesheff, 1999)

Los polímeros que además de ser iónicos son hidrófobicamente modificados, pueden generar, por reorganización estructural, posibles reservorios; los cuales tienen la capacidad de albergar el fármaco y servir como sistemas de liberación modificada, condicionados por la relación del coeficiente de reparto del fármaco entre el reservorio y la solución, además del pH y condiciones del medio en el que se encuentre. Estos micro-dominios hidrófobos que se forman a raíz de la organización estructural del polímero modificado, son de vital importancia para

generar un sitio en el cual las moléculas de fármaco se encuentren más estables y por tanto, tiendan a permanecer más tiempo en dicho micro-dominio, con lo que se condiciona el paso del fármaco entre el interior del reservorio y el medio y así se logra disminuir o retardar la liberación de algunos fármacos. (Salamanca Mejía, 2007)

Se ha generado una tendencia marcada a la formación de polímeros con capacidad de convertirse en polielectrolitos (Otero, 1997), como es el caso de los polímeros generados a raíz del anhídrido maléico. Ya que, debido al rompimiento hidrolítico del grupo anhídrido se generan dos grupos carboxilato que le proveen una marcada posibilidad de ionización y por tanto lo hacen ser un poli-ión aniónico. Esta reacción de hidrólisis se observa en la figura 1.

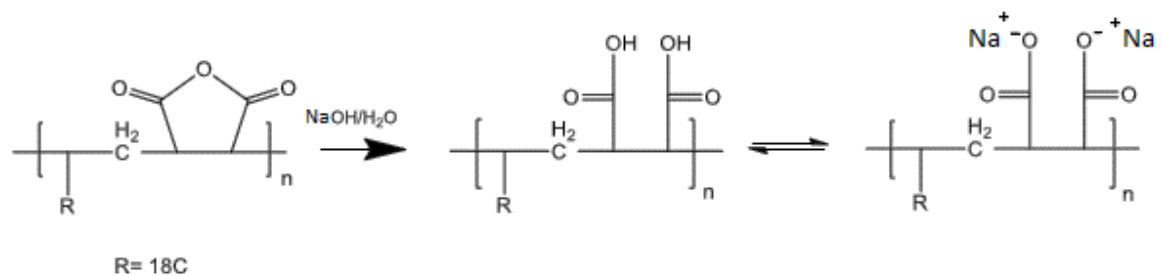


Figura 1. Esquema de reacción de hidrólisis del PAM-18 con NaOH.

Los polielectrolitos, que poseen grupos ionizables débiles, tiendan a formar micro-dominios hidrófobos solo en ambientes con pH bajo o presencia alta de contraiones, lo que por un efecto de apantallamiento de cargas puede generar asociaciones entre las cadenas laterales del polímero y adquirir una estructura ovillada que da lugar a la presencia de dichos micro-dominios hidrófobos. Como es de esperarse, esta tendencia al ovillamiento se da debido a que se pretende minimizar la cantidad de interacciones repulsivas o hidrófobas, y de esta forma se empieza a generar una especie de encapsulamiento en donde las partes hidrófobas del polímero se encuentran ubicadas hacia el interior y se dejan expuestas en la superficie los grupos hidrófilos, haciendo así termodinámicamente más estable la configuración adquirida (Salamanca Mejía, 2007). Esta tendencia a formar este tipo de organización estructural en medios de pH bajo, como el estómago, presenta una gran oportunidad para el sector farmacéutico, ya que permite considerar una encapsulación en este tipo de medios, la cual protege en parte la integridad de la molécula activa. Además, este tipo de polímero suele cambiar de configuración ovillada a extendida en pH altos, por lo que permite la liberación en sitios como el intestino en donde la mayoría de fármacos orales son absorbidos. (Rodríguez, Cerezo, & Salem, 2000)

Todas estas utilidades que se generan a raíz de los polímeros, en especial de los polielectrolitos, no pueden ser aprovechadas si no existe una caracterización propia del polímero en cuestión. Por tal motivo, se debe buscar la manera de

identificar todos los aspectos relacionados para elucidar las propiedades específicas de utilidad junto con las limitantes de cada polímero. Es por tal razón que metodologías analíticas son aplicadas constantemente en pro de esta intención. Las metodologías usualmente aplicadas se relacionan con espectroscopia Infrarroja (José & Tariq, 2003), difracción de rayos X, calorimetría de barrido diferencial, termogravimetría, microscopia electrónica de barrido, entre muchas otras. (MU & PY, 2010)

2.2.2 Aplicaciones de los materiales poliméricos

Entre los excipientes presentes en la actualidad, los polímeros son una gran línea nueva con muchas aplicaciones y que cuentan con una continua investigación. Algunas de dichas aplicaciones son estabilizantes de formulación, protectores cinéticos, retardantes de la liberación, viscosantes, aglutinantes, cosolventes (Beneke, Viljoen, & Hamman, 2009). Por tanto, una solución muy viable para la producción de nuevos y más eficientes medicamentos, es la investigación en cuanto a posibles excipientes de carácter polimérico que sirvan como ayudantes a las moléculas activas para cumplir con su acción farmacológica. (Guo, 1999)

Que la molécula activa logre llegar a la célula diana, es vital para que un medicamento cumpla su acción. Usualmente, esto se presenta cuando dicha molécula logra llegar a circulación sistémica y es distribuida por todo el cuerpo. Sin embargo, para que dicho proceso suceda, esta molécula tiene que pasar por todo el sistema LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción). (Talevi Alan, 2016) Este paso por dicho sistema, está condicionado en parte por las características químicas propias de la molécula, como lo son la lipofilicidad, hidrofiliicidad, tamaño, grado de ionización, grupos químicos específicos, entre otras. (Talevi, Quiroga, & Ruiz, 2016)

Con base en esto, se empieza a introducir la utilización de excipientes que permitan garantizar el correcto paso por el sistema LADME por parte de la molécula activa. Principalmente, se busca la modificación de las variables referentes a la permeación y facilidad para disolverse en medios acuosos de las moléculas activas, las cuales están íntimamente relacionadas con la fase de liberación y absorción del fármaco en el organismo.

2.2.3 Poli (anhídrido maleico-alt-1-octadeceno) (PAM-18):

Los polímeros iónicos que son modificados añadiéndoles grandes cadenas alquílicas presentan características anfifílicas muy similares a las de los tensoactivos. El PAM-18 es un ejemplo de este tipo de modificaciones, el cual es usado en el sector de la salud para generar películas de recubrimiento de

medicamentos y materiales biomédicos de escala nanométrica (Qin, Jo, & Muhammed, 2009).

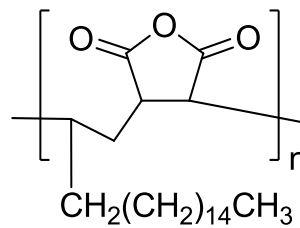


Figura 2. Estructura del poli (anhídrido maleico-alt-1-octadeceno) (PAM-18).

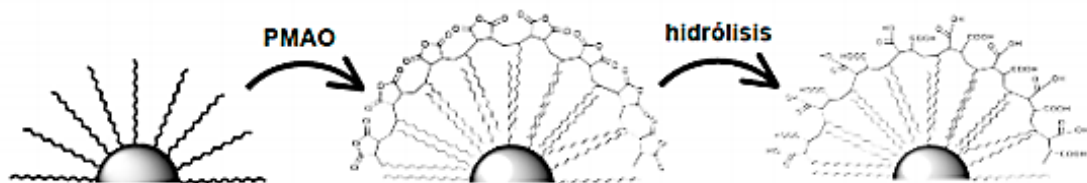


Figura 3. Esquema del recubrimiento polimérico con PAM-18 y su posterior hidrólisis.(Herrero De La Parte, 2013)

Como se puede observar en la figura 3, en soluciones acuosas los copolímeros hidrófobicamente modificados como el PAM-18, tienden a formar reservorios en donde los grupos iónicos como los carboxilatos se ubican en la parte externa de la película de recubrimiento; generando así, un encapsulamiento que por repulsiones electroestáticas puede conferirle una estabilidad determinada para formulaciones heterodispersas, ya que previene los fenómenos de agregación y evita la separación de fases. Adicionalmente, al poseer grupos ionizables débiles, estos recubrimientos pueden ser un medio de protección para fármacos en presencia de pH extremadamente ácidos, como los del estómago, ya que este polímero tendería a ovillarse e interactuar con sus cadenas laterales creando los reservorios hidrófobicos en los que se podría encapsular un fármaco.

Por otra parte, al presentar dichos grupos ionizables, pueden facilitar la solubilidad de los reservorios en entornos acuosos. Otro aspecto en el que los polímeros son muy usados como excipientes, es su capacidad de modificación reológica, la cual le confiere a los sistemas cambios en la viscosidad y respuesta a la deformación, esto puede servir para estabilizar sistemas heterodispersos como emulsiones impidiendo procesos de agregación al disminuir la cinética presente en la dispersión, y por tanto la migración de partículas que puedan formar aglomerados y finalmente la separación de fases (Elias, Fenouillot, Majesté, Alcouffe, & Cassagnau, 2008). El PAM-18 no es la excepción y puede adquirir funciones parecidas de ser el caso, dependiendo del modo en que se use en las formulaciones.

En la actualidad, se emplean copolímeros como el PAM-18 para la generación de diversas estrategias biomédicas, como es el caso de nanomateriales recubiertos, en los que se usa este polímero para generar matrices anfífilas termosensibles y reactivas que permitan interactuar con los componentes deseados y el medio, además de reaccionar ante cambios presentados en dicho medio permitiendo la liberación o encapsulación de los materiales biomédicos en cuestión. Como se puede observar en la figura 3. En donde se genera un recubrimiento mediante un derivado del PAM-18.(Qin et al., 2009)

2.2.4 Estado del arte:

En la actualidad a pesar de que no existe mucha información acerca de la caracterización y obtención de este material, se encuentra información de la aplicabilidad de este polímero para el sector farmacéutico y de la caracterización de propiedades de polímeros semejantes derivados del anhídrido maleico. Por parte de Barraza G Raul tenemos estudios de las propiedades de superficie de polímeros derivados del anhídrido maleico.(BARRAZA & MARTINEZ, 2000; Barraza & Ríos, 1999; Ríos, Aravena, & Barraza, 1994). Por otro lado, Olea Andrés F nos muestra la caracterización térmica y molecular de derivados polímeros del anhídrido maleico. (Martínez, Uribe, & Olea, 2005). Estos dos investigadores en conjunto con el Doctor Constain Salamanca estudiaron la aplicabilidad de dichos polímeros para la generación de reservorios con influencia en la solubilidad de tres fármacos (ornidazole, metronidazol y tinidazol).(SALAMANCA, BARRAZA, ACEVEDO, & OLEA, 2007). En otro ámbito, diversos autores han realizado una serie de investigaciones sobre el efecto del PAM-18 solo y en asociación con otros polímeros, para la generación de películas, reservorios, recubrimiento, entre otros de nano capsulas, fármacos y diversos dispositivos médicos.(Alejo, Velázquez, & Pérez-Hernández, 2013; Foubert et al., 2016; Lee et al., 2007; Speranskaya et al., 2014; Yu et al., 2007; Zhao, Chaker, & Ma, 2010; Zhao, Wang, Zhang, Chaker, & Ma, 2010). Se hace imperativo el estudio de este polímero, más aun enfocado a la caracterización y elucidación de propiedades particulares del mismo. Ya que se presenta un amplio margen de utilidad y aplicabilidad de este material polimérico para el sector farmacéutico.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo General

Obtener cuatro materiales poliméricos derivados del PAM-18 a diferentes grados de ionización utilizando NaOH y caracterizar estructural y granulométricamente determinando las variantes en sus propiedades de acuerdo al grado de ionización adquirido.

2.3.2 Objetivos específicos

- Obtener de cuatro materiales poliméricos derivados del PAM-18 por medio de procesos de hidrolisis con NaOH a diferentes proporciones correspondientes a 1:1, 1:0,75, 1:0,50, 1:0,25.
- Determinar el grado de ionización de los materiales poliméricos obtenidos mediante titulación potenciométrica.
- Caracterizar estructuralmente los materiales poliméricos por medio de espectroscopía de infrarrojo (FTIR) y difracción de rayos X (DRX).
- Caracterizar térmicamente mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) y termogravimetría (TGA).
- Caracterizar físicamente el material pulverulento por microscopía de barrido electrónico (SEM), ángulo de reposo, índice de Carr y Hausner, perfil de ganancia de humedad y pérdida de humedad

2.4 Metodología

2.4.1 Materiales:

Se utilizó como material polimérico de partida al poli(ácido-maleico-alt-octadeceno): PAM-18 marca Aldrich[®]. Para el proceso de hidrólisis se utilizara hidróxido de sodio (NaOH) marca Merck[®]. Para el proceso de titulación se utilizó agua tipo 2.

2.4.2 Obtención y purificación de las sales sódicas derivadas del PAM-18 a diferentes grados de ionización:

2.4.2.1 Hidrólisis básica de los materiales de PAM-18 en medio acuoso:

Los materiales poliméricos con diferentes grados de ionización, se obtuvieron a partir la hidrolisis en medio acuoso del polímero precursor PAM-18 en cantidades equimolares de NaOH 1:1, 1:0,75, 1:0,5 y 1:0,25 y con lo cual se referencian los sistemas poliméricos como PAM-18Na-100%, PAM-18Na-75%, PAM-18Na-50% y PAM-18Na-25% respectivamente. Los sistemas se prepararon pesando las cantidades de NaOH especificadas según la relación equimolar para cada porcentaje de ionización y solubilizándolas en 2 L de agua tipo 2, en vasos de precipitado. Luego se adicionaron 100 g del material polimérico de partida, con ayuda de agitadores de vidrio. Estos sistemas se dispusieron a una temperatura de 60 °C y una agitación de 550 rpm por un tiempo determinado. El cual fue para los sistemas de PAM-18Na-100% y PAM-18Na-75% de 24 horas y para los sistemas de PAM-18Na-50% y PAM-18Na-25% de 72 horas. (Sánchez & Jiménez, 2013). Las cantidades de NaOH especificadas para cada porcentaje de ionización junto con los cálculos respectivos para encontrarlas se encuentran en el anexo 1 y 2.

2.4.2.2 Purificación de las sales sódicas del PAM-18Na:

2.4.2.2.1 Ultrafiltración:

Con el propósito de concentrar los sistemas poliméricos correspondiente PAM-18Na-100% y PAM-18Na-75%, para eliminar el exceso de iones y fragmentos fracturados de polímero generados en el proceso de hidrólisis, se llevó a cabo un proceso de ultrafiltración. Se realizó con estos sistemas debido a que eran los únicos fluidos y capaces de pasar por la membrana sin saturarla. Por otra parte, los sistemas PAM-18Na-50% y PAM-18Na-25% tenían una consistencia demasiado viscosa que limitaba esta metodología. Este proceso se realizó empleando una celda de ultrafiltración marca Amicon[®], con una capacidad de 350

mL, la cual se llenó hasta dicho volumen con la dispersión polimérica. Acto seguido, la celda se sometió a agitación magnética (440 rpm) y a una presión de 3.065 atm; una vez se alcanzó la disminución del volumen de 275 mL de dispersión polimérica ultra-filtrada, se procedió al almacenamiento de la misma hasta el proceso de liofilización. En cada proceso de preconcentración del material polimérico en medio acuoso, se utilizaron membranas de celulosa regenerada, con un tamaño de poro de retención de 10.000 Da. (Sánchez & Jiménez, 2013)

2.4.2.2.2 Diálisis:

Para eliminar el exceso de iones sobrantes en el proceso de hidrólisis en los sistemas PAM-18NA-50% y PAM-18NA-25%, se llevó a cabo un proceso de diálisis. Para este se emplearon compartimentos cilíndricos de membranas de celulosa (Sigma Chemical Co), las cuales tienen la capacidad de retener macromoléculas con peso molecular mayor a 12000 Dalton. En este caso, las soluciones de las sales poliméricas se adicionaron en el interior de las membranas de celulosa, las cuales se sellaron y se depositaron en recipientes de capacidad de 12 L con agua tipo 2 de tal forma que toda la superficie de las membranas estuviera sumergida, con el fin de favorecer el paso de iones y eliminar el exceso de los mismos. Dado que el proceso de diálisis se genera a partir de una difusión de las moléculas pequeñas a través de la membrana, hasta alcanzar un equilibrio, fue necesario asegurar la máxima eliminación de iones de los materiales poliméricos haciendo un control de la conductividad del medio. Se realizaron medidas de la conductividad inicial y cada 24 horas; para favorecer el flujo de los iones hacia el exterior de las membranas se realizaban cambios del agua en los recipientes de manera periódica cuando la conductividad se encontraba aumentada. Estos cambios se realizaron hasta que se encontraron valores de conductividad constantes por un periodo de cuatro días. Los resultados del estudio de conductividad junto a los esquemas de montaje de los procesos de ultrafiltración y diálisis se muestran en el anexo 3 y 4.

2.4.2.2.3 Liofilización:

Con el fin de obtener los materiales poliméricos en estado sólido, una vez purificados por el proceso de ultrafiltración y diálisis, se llevó a cabo la separación de fases de las soluciones poliméricas, a partir de la sublimación del solvente acuoso, empleando un equipo de liofilización. (Sánchez & Jiménez, 2013) Para realizar este proceso se empleó un equipo de liofilización marca Leybold. Este utilizó una metodología estándar para las sales poliméricas derivadas del PAM-18 a unas condiciones de congelación de -28 °C previas al proceso de liofilización. Posteriormente, para la liofilización se emplearon presiones entre 0,4 a 0,8 mbar y temperaturas de condensación del liofilizado entre -32 a 40 °C. Finalmente se realizó una extracción del material obtenido por una malla número 40 de apertura de poro de 0.420 mm. (Carbotecnia, 2014)

2.4.3 Determinación del grado de ionización de las sales sódicas del PAM-18Na:

Se determinó el grado de ionización mediante valoraciones potenciométricas ácido-base. Dado que la USP 38 NF 33 indica que esta es la metodología más sensible y capaz de detectar cambios mínimos, lo cual brinda mayor precisión y confiabilidad a los resultados obtenidos. Además, se empleó un electrodo de vidrio calomel indicado para la titulación bases débiles con ácidos fuertes según el procedimiento general <541> titulaciones potenciométricas. Además se empleó las condiciones estándar para una valoración según indica el mismo capítulo, usando HCl como agente titilante y agua tipo 2 como solvente. (Pharmacopeical, 2015) Teniendo en cuenta lo anterior para este caso se tomaron 0,125 g de cada una de las sales poliméricas de PAM-18Na obtenidas, se llevaron a 1 L de agua tipo 2. Con los sistemas de PAM-18Na-100% y PAM-18Na-75% se implementó una agitación de 550 rpm por un tiempo de una hora. Por otra parte, para los sistemas de PAM-18Na-50% y PAM-18Na-25% se emplearon temperaturas de 80 °C y agitación de 550 rpm durante dos horas, acto seguido se dejaron enfriar por un tiempo de dos horas. De esta forma se generaron cuatro sistemas de $1,65 \times 10^{-5}$ M de muestra. El agente titilante empleado fue HCl a una concentración de 0,00263 M. Se titularon muestras de 50 mL de los cuatro sistemas poliméricos generados correspondientes a cada porcentaje de ionización con un pH-metro marca Ultrabasic de Denver Instruments con electrodo de cuerpo de vidrio calomel.

2.4.4 Caracterización estructural los de las sales sódicas del PAM-18Na:

Posterior a la obtención del material polimérico en estado sólido, se procedió a caracterizarlo por medio de espectroscopía de infrarrojo empleando un espectroscopio FTIR marca Thermo Fisher Scientific Nicolet 6700, el cual cuenta con el software OMNIC para el tratamiento de los datos y el análisis de los espectros obtenidos. Por otro lado, para la caracterización mediante difracción de rayos X se contó un difractómetro marca EMPYREAN PANalytical. Para la determinación de los difractogramas en donde se caracteriza el grado de amorficidad de las muestras.

2.4.5 Caracterización térmica de las sales poliméricas sódicas del PAM-18Na:

La caracterización térmica se realizó por medio de calorimetría de barrido diferencial, utilizando el equipo DSC Q2000 de marca TA instruments, implementando una rampa de calentamiento y enfriamiento de -50 °C a 250 °C. Por otra parte, para la caracterización mediante termogravimetría se empleó un

equipo 1600 DTA de marca TA Instruments y usando un rango de temperaturas para el análisis desde 25 °C hasta 800 °C.

2.4.6 Caracterización física del material polimérico:

2.4.6.1 Caracterización morfológica:

Se determinaron las imágenes por microscopía electrónica de barrido para los sistemas poliméricos obtenidos. Para esto se empleó un microscopio electrónico de barrido (SEM) marca Phenom G2.

2.4.6.2 Estudio de flujo y compresibilidad:

Se determinó la fluidez del polvo de las sales de PAM-18Na mediante la técnica de ángulo de reposo según indica la farmacopea americana USP 38 NF 33 en el procedimiento general <1174>Fluidez de polvos. Por otro lado, se determinó el índice de Compresibilidad o de Carr y el índice de Hausner de polvo de las sales de PAM-18Na mediante el apisonador TAP-2S marca LOGAN instruments corp según indica la farmacopea americana USP 38 NF 33 en el procedimiento general <1174>Fluidez de polvos. (Pharmacopeical, 2015).

2.4.6.3 Estudio de ganancia de humedad y pérdida de humedad:

Para la realización de los perfiles de la ganancia de humedad se pesaron 2 g de cada material polimérico obtenido, en cajas Petri. Estos materiales fueron previamente secados a 120 °C por 24 horas en un horno Ecocell. Acto seguido, se dispusieron en una cámara de estabilidad marca CAMS a unas condiciones de temperatura de 40 °C \pm 5 °C y humedad relativa de 75 % \pm 2%. Se tomaron medidas de peso de las cajas Petri a las 1, 2, 3, 24 y 48 horas. A raíz de estas muestras obtenidas después del estudio de ganancia de humedad se determinó la pérdida de la humedad ganada, pesando 2 g de cada muestra extraída de la cámara de estabilidad y se introdujeron en la balanza de humedad MB35 marca OHAUS®, la cual brinda el porcentaje de humedad perdido por la muestra al subir la temperatura hasta 160 °C y detectar cambios insignificantes en las variaciones de peso.

2.4.7 Matriz de marco lógico

OBJETIVO GENERAL			
Obtener cuatro materiales poliméricos derivados del PAM-18 a diferentes grados de ionización utilizando NaOH y caracterizar determinando las variantes en sus propiedades de acuerdo al grado de ionización adquirido.			
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	ACTIVIDADES	SUPUESTOS	INDICADORES
<p>OBJETIVO ESPECÍFICO 1:</p> <p>Obtener de cuatro materiales poliméricos derivados del PAM-18 por medio de procesos de hidrólisis con NaOH a diferentes proporciones correspondientes a 1:1, 1:0,75, 1:0,50, 1:0,25.</p>	<p>Generar un protocolo de actividades para la obtención y purificación de las sales poliméricas.</p> <p>Realizar el protocolo y obtener las sales poliméricas purificadas.</p> <p>Purificar las sales por medio de ultrafiltración y liofilización.</p> <p>Purificar las sales por medio de ultrafiltración y liofilización.</p>	<p>No poder realizar las modificaciones en el polímero PAM-18 para que se generen las diferentes sales.</p> <p>No lograr una purificación completa y eficiente de las sales poliméricas.</p> <p>No contar con los equipos necesarios para lograr la purificación.</p>	<p>Obtener cuatro sales poliméricas de PAM -18Na.</p> <p>Purificar las cuatro sales de PAM-18Na.</p>
<p>OBJETIVO ESPECÍFICO 2:</p> <p>Determinar el grado de ionización de los materiales poliméricos obtenidos mediante titulación potenciométrica.</p>	<p>Realizar las titulaciones pertinentes para identificar el grado de ionización de cada sal polimérica generada.</p>	<p>No por realizar la estandarización debido a problemáticas del material con el que se trabaja, como el pHmetro.</p> <p>Que la metodología no brinde datos coherentes de los cuales se pueda extraer el perfil de ionización y el grado de ionización.</p> <p>Problemáticas durante la realización de la metodología debido a problemas fisicoquímicos asociados.</p>	<p>Obtener el grado de ionización de los cuatro polímeros.</p>
<p>OBJETIVO ESPECÍFICO 3:</p> <p>Caracterizar estructuralmente los materiales poliméricos por medio de espectroscopía de infrarrojo (FTIR) y difracción de rayos X (DRX).</p>	<p>Medir mediante espectrofotometría IR el espectro característico de la molécula PAM 18 Na</p> <p>Medir mediante difracción de rayos X el grado de cristalinidad característico del PAM-18Na.</p>	<p>La disposición de los equipos necesarios para la caracterización.</p> <p>El buen funcionamiento y calibración de los equipos al momento de ser usados.</p>	<p>Confirmar la identidad química de los cuatro polímeros de PAM-18Na mediante espectro fotometría IR y difracción de rayos X.</p>
OBJETIVO	Medir mediante	La disposición de los	Confirmar la identidad

<p>ESPECÍFICO 4:</p> <p>Caracterizar térmicamente mediante termogravimetría (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC).</p>	<p>calorimetría de barrido diferencial los termogramas respectivo de los polímeros elucidando las transiciones térmicas específicas del mismo, como punto de fusión, cristalización o transición vítrea.</p> <p>Medir mediante termogravimetría el perfil de descomposición térmica de cada una de las cuatro sales poliméricas obtenidas, para identificar su composición, pureza, estabilidad térmica, contenido de humedad y material volátil.</p>	<p>equipos necesarios para la caracterización.</p> <p>El buen funcionamiento y calibración de los equipos al momento de ser usados.</p>	<p>estructural y termica de los materiales poliméricos de PAM-18Na mediante calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría.</p>
<p>OBJETIVO ESPECÍFICO 5:</p> <p>Caracterizar físicamente el material pulverulento por microscopia de barrido electrónico (SEM), ángulo de reposo, perfil de ganancia de humedad, pérdida de humedad, índice de Carr y Hausner.</p>	<p>Obtener la morfología de la partícula mediante microscopia electrónica de barrido.</p> <p>Determinar el flujo de cada uno de los polímeros mediante el método de ángulo de reposo.</p> <p>Determinar el perfil de ganancia de humedad y el porcentaje de humedad perdida de las cuatro sales poliméricas obtenidas.</p> <p>Determinar la compresibilidad de las cuatro sales poliméricas obtenidas mediante el índice de Carr y Hausner.</p>	<p>La disposición de los equipos necesarios para la caracterización.</p> <p>El buen funcionamiento y calibración de los equipos al momento de ser usados.</p>	<p>Caracterizar físicamente cada una de las sales poliméricas mediante propiedades granulométricas que indiquen flujo, compresibilidad, tamaño y forma.</p> <p>Determinar el perfil de ganancia de humedad y el porcentaje de perdida de humedad de las cuatro sales poliméricas obtenidas.</p>

2.5 Resultados y Discusión

2.5.1 Obtención de las sales poliméricas de PAM-18Na:

Durante la fabricación de las sales derivadas del PAM-18, se obtuvieron sistemas líquidos fluidos y otros sistemas viscosos semejantes a geles. Para el caso de los sistemas PAM-18Na-100% y PAM-18Na-75% se disolvió el polímero, en poco menos de unas horas, y se formaban soluciones líquidas de coloración amarillenta. Por otra parte para el sistema PAM-18Na-50% se generó un sistema bastante viscoso de color amarillento y para el sistema de PAM-18Na-25% se formó un gel bastante viscoso y translucido. Basado en estos resultados se decidió dejar los sistemas PAM-18Na-50% y PAM-18Na-25% por 2 días más con el fin de favorecer la solubilización del polímero y su posterior hidrólisis. Estas condiciones se pueden observar en la figura 4.

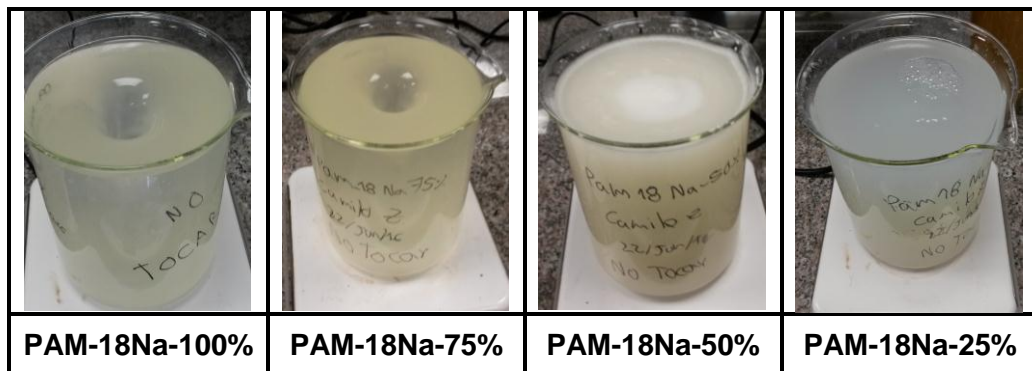


Figura 4 Proceso de hidrólisis del PAM-18.

Esta variación de la viscosidad en los sistemas se debió a que al disminuir el grado de ionización se presentaban una menor solubilidad de las cadenas poliméricas en el agua lo que promovía que las cadenas de 18 carbonos interactuaran en mayor medida generando posiblemente redes entrecruzadas del polímero, modificando así la fluidez de partículas en el seno de la solución. Por otra parte, al disminuir el grado de ionización se minimizaba la cantidad de cargas de los polímeros lo cual influía en gran medida en la cinética de la mezcla, que a su vez tiene un efecto importante en la viscosidad de la misma.

El tipo de arreglos que adquieren los polímeros en la solución depende de las características estructurales propias del polímero y el medio que lo contiene, no obstante siempre se busca la configuración espacial y las interacciones intra e intermoleculares que minimicen la energía del sistema y le confieran la mayor

estabilidad posible. Es por tanto que en los sistemas fluidos, de PAM-18Na-100% y PAM-18Na-75%, se generaba una solubilización del material polimérico al interactuar la gran cantidad de grupos carboxilatos del polímero con el agua del medio, formando una interacción ion-dipolo entre los grupos carboxilato y las moléculas de agua que estabilizan las cadenas poliméricas y le confieren una mayor solubilidad. Sin embargo, para los sistemas PAM-18Na-50% y PAM-18Na-25% al no tener gran cantidad de grupos carboxilato que propicien la solubilidad del material en medio acuoso se favorecía en mayor medida la interacción de las cadenas de carbono de 18 unidades, presentes en cada unidad monomérica, generando así los microdominios hidrófobos que propician el aumento de la viscosidad. Comportamientos parecidos han sido documentados para derivados del ácido metacrílico. (Sakamoto, MacKnight, & Porter, 1970)

Para el proceso de obtención de las sales derivadas del PAM-18 se determinó las cantidades obtenidas en contraposición con las cantidades adicionadas dispuestas a reaccionar del polímero. A continuación se muestran las cantidades de cada sal polimérica después del proceso de liofilización.

Tabla 1. Cantidades obtenidas de las sales poliméricas después del proceso de obtención y purificación.

Sistemas polimérico	Cantidad inicial adicionada de PAM-18 (g)	Cantidad obtenida de la sal polimérica (g)
PAM-18Na 100%	100,0	91,83
PAM-18Na 75%	100,0	105
PAM-18Na 50%	100,0	79,1
PAM-18Na 25%	100,0	95

Como se puede observar para los sistemas PAM-18Na-100%, PAM-18Na-50% y PAM-18Na-25% se obtuvieron cantidades muy próximas a lo dispuesto para la reacción. No obstante, durante los diferentes procesos de purificación de los materiales se generan pérdidas considerables del material. Por otro lado, para el sistema PAM-18Na-75% se obtuvieron 5 g de más de la sal del polímero, esto se debe principalmente a que cuando generamos la reacción con la base esta incorpora el sodio en vez de los hidrógenos presentes, al generar la incorporación de nuevos átomos a la molécula se genera un cambio estructural que aumenta el peso de la misma, por tal razón es posible obtener una cantidad mayor de la sal que del polímero de partida. Dado que el sodio es de mayor peso que hidrogeno.

2.5.1 Obtención del grado de ionización mediante titulaciones potenciométricas:

Posterior a la realización de las titulaciones se muestran graficas en donde se expone el cambio del potencial (mV) con base al volumen (mL) adicionado de HCl. Adicional a ello se muestran gráficos de las primeras derivadas con el fin de identificar las zonas de transición o viraje de cada sal titulada, para así de esta forma extraer el volumen de viraje aproximado para cada sal y con el que se determinara el porcentaje de ionización.

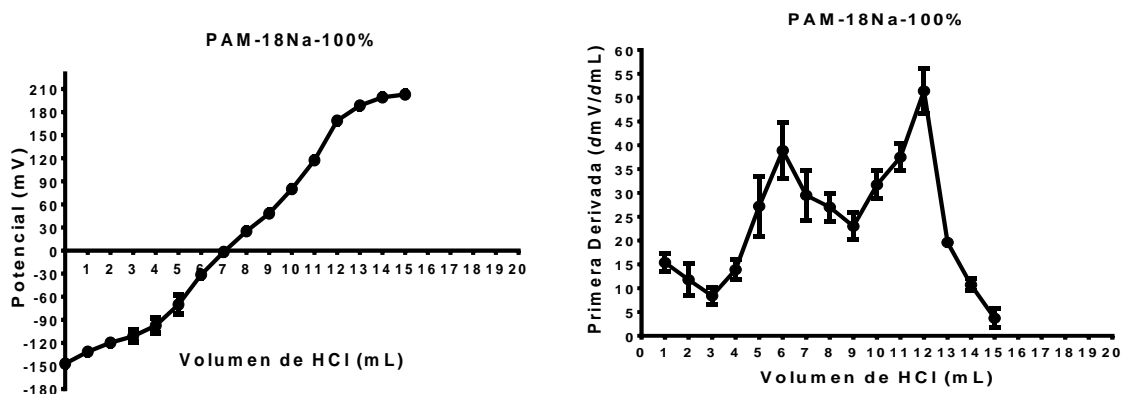


Figura 5. Titulación potenciométrica del PAM-18Na-100%.

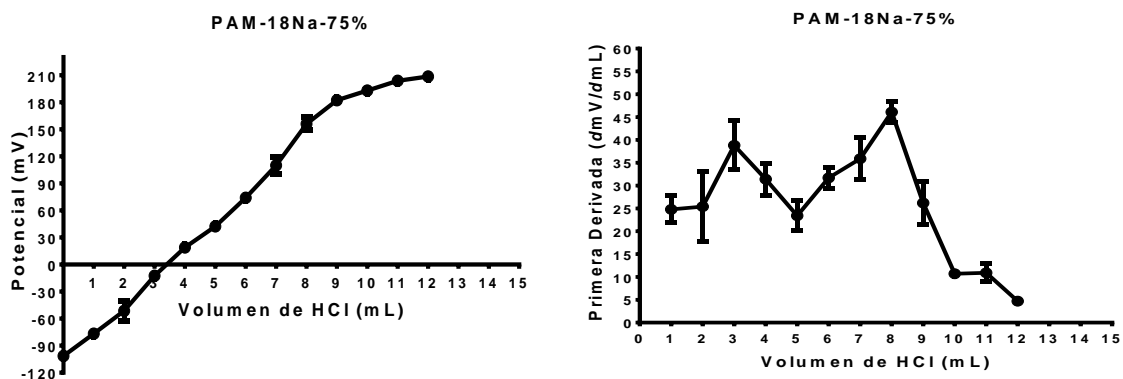


Figura 6. Titulación potenciométrica del PAM-18Na-75%.

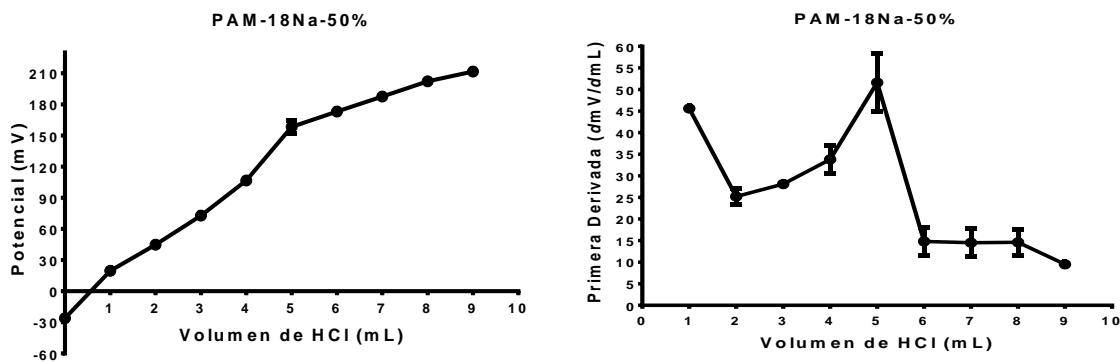


Figura 7. Titulación potenciométrica del PAM-18Na-50%.

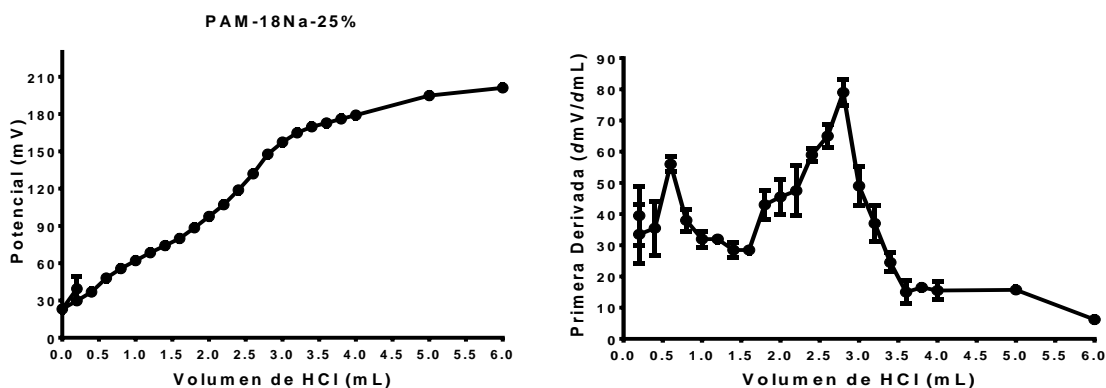


Figura 8. Titulación potenciométrica del PAM-18Na-25%.

Para las gráficas anteriores, muestran una clara tendencia a generar dos zonas de transición o viraje. Estas zonas se expresan principalmente en las dos señales observados para cada figura de la primera derivada de las sales. Dado que la metodología de titulación empleada tenía como finalidad determinar la cantidad de grupos carboxilato presentes en la muestra. Se acredita que estas zonas hacen referencia al volumen de titulante necesario para neutralizar los grupos carboxilatos y convertirlos en ácidos carboxílicos. (Hsu, Hsu, & Chen, 1991)

La razón por la cual se generan dos zonas de viraje, es debido a que la muestra al hidrolizarse genera dos grupos de carboxilatos. No obstante, al estar estos cargados adquieren una disposición espacial que les brinde mayor estabilidad alejándose. Dado que estos se separan genera que el acceso a cada grupo sea diferente, haciendo que uno de ellos este más disponible que el otro para ser neutralizado. Adicionalmente, el PAM-18 presenta una cadena alquílica de 18 carbonos y uno de estos grupos carboxilato se dispone cerca a esta cadena lo que le confiere un impedimento estérico adicional que diferencia aún más su accesibilidad. Debido a esta diferencia de accesibilidad se presentan dos volúmenes diferentes para la neutralización de cada grupo carboxilato. Por lo que, el primer punto de viraje hace referencia al grupo carboxilato más accesible y el

segundo al menos accesible. Esta tendencia se evidencio para todas las sales derivadas del PAM-18, aunque adicionalmente a esta tendencia se observó una disminución del volumen necesario para dichas zonas de transición a medida que se disminuía el porcentaje de ionización. Esto es coherente dado que al disminuir el grado de ionización hay menor cantidad de grupos carboxilato en la muestra, debido a que empieza a incrementarse la cantidad de grupos ácido carboxílicos presentes por unidad monómerica.

En la tabla 5 se muestran los grados de ionización determinados para cada sal polimérica junto al volumen de viraje final para las sales polimericas. La obtención de estos porcentajes de ionización se explica en el anexo 2.

Tabla 2. Porcentajes de ionización adquiridos para las sales poliméricas de PAM-18Na.

Material Polimérico	Volumen de viraje (mL)	Porcentaje de ionización adquirido
PAM-18Na 100%	11,83 ±0,29	94,61
PAM-18Na 75%	7,83 ±0,29	62,63
PAM-18Na 50%	4,83 ±0,29	38,64
PAM-18Na 25%	2,77 ±0,06	22,12

Se puede evidenciar que para el sistema PAM-18Na-100% se obtuvo el grado de ionización más alto, esto se debe a que este sistema se realizó en un exceso de base, además este sistema era el que se encontraba más fluido y solubilizado lo que favorecía que la reacción de hidrolisis se diera y permitía que la base pudiera interactuar fácilmente con toda la extensión del polímero. Sin embargo, para los demás sistemas poliméricos se presentaba un aumento en la viscosidad y una disminución de la solubilidad del polímero en el medio. Con lo que mitigaba en mayor medida la reacción de hidrolisis, dado que el sistema presentaba una menor movilidad molecular en el seno de la solución, lo que hacía que la reacción no se generara por completo. Esta situación se vio fuertemente agravada para los sistemas PAM-18Na-50% y PAM-18Na-25%, ya que estos presentaban la consistencia de un gel. No obstante, se puede observar la clara disminución del grado de ionización para cada sistema polimérico garantizando que la tendencia planteada teóricamente se cumplió satisfactoriamente.

2.5.3 Caracterización estructural de los materiales poliméricos:

2.5.3.1 Caracterización estructural de las sales poliméricas por espectroscopía de infrarrojo (FTIR):

Se muestran a continuación los resultados obtenidos para los espectros IR de cada sal y su material precursor. Los espectros apilados de cada sal polimérica obtenida y el material de partida se muestran en el anexo 6.

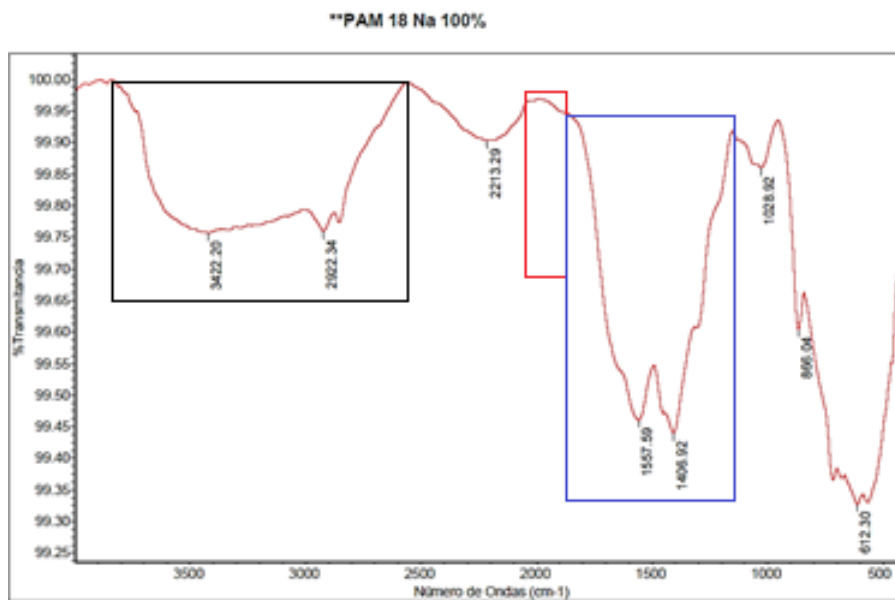


Figura 9. Espectro infrarrojo del PAM-18Na-100%.

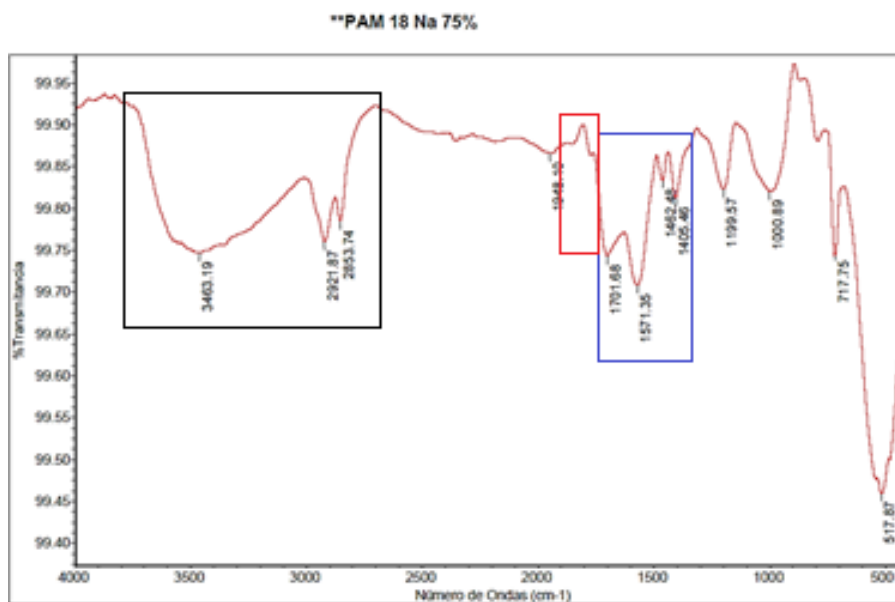


Figura 10. Espectro infrarrojo del PAM-18Na-75%.

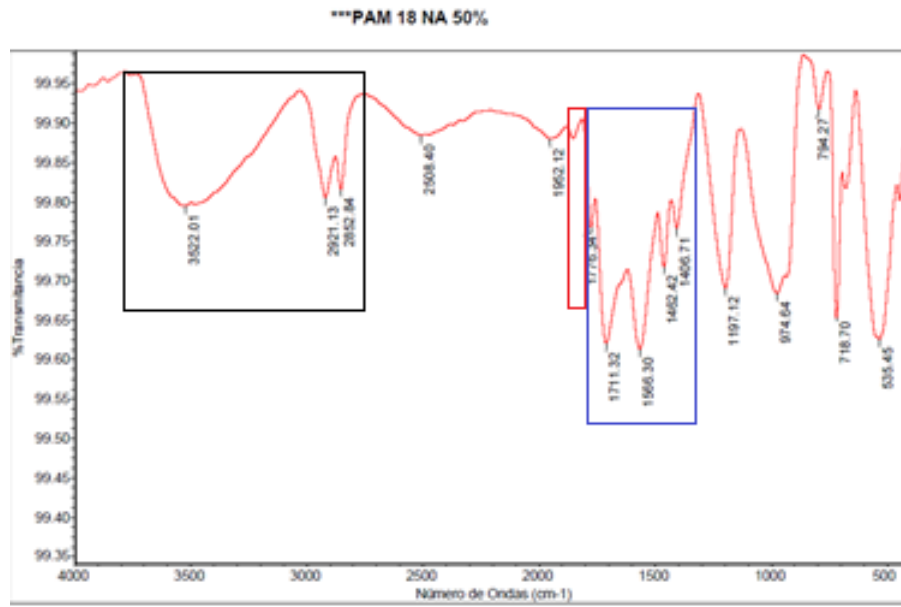


Figura 11. Espectro infrarrojo del PAM-18Na-50%.

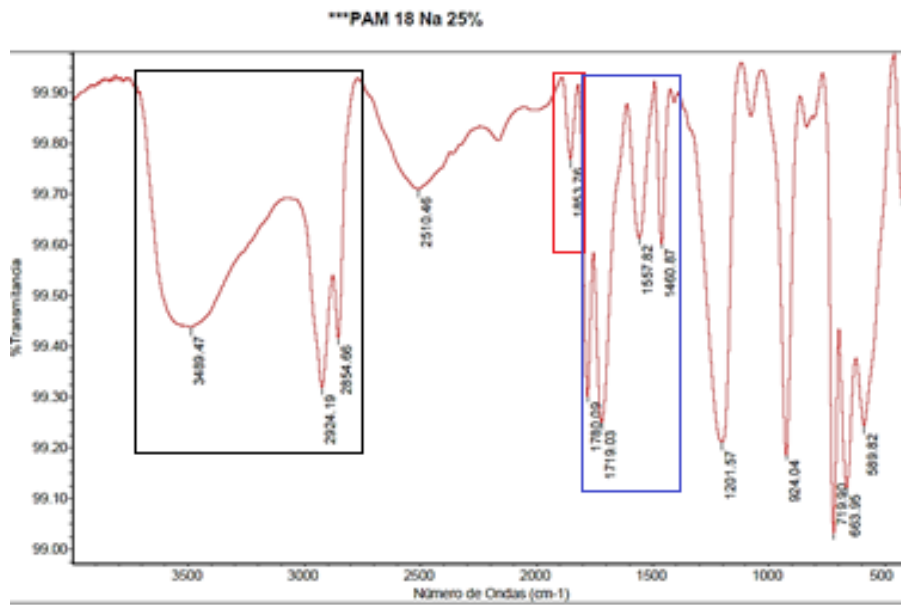


Figura 12. Espectro infrarrojo del PAM-18Na-25%.

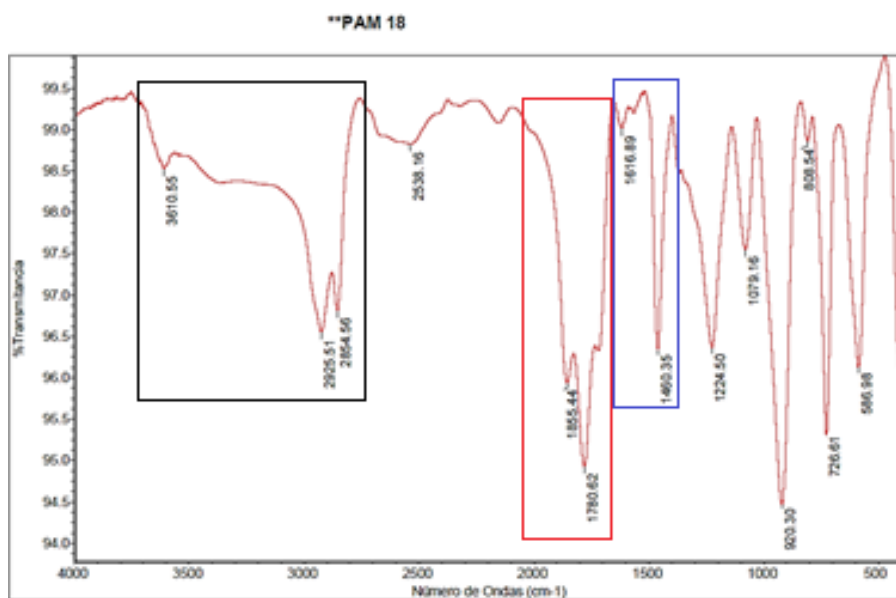


Figura 13. Espectro infrarrojo del PAM-18.

A partir de los espectros mostrados anteriormente se pueden identificar, en la zona de color negro, señales para las sales poliméricas entre 2500 cm^{-1} a 3400 cm^{-1} correspondientes a grupos funcionales $-\text{OH}$ de ácidos carboxílicos, estas señales son anchas y fuertes dado que se asocian por enlaces de hidrogeno. Como se puede evidenciar el polímero precursor presenta estas señales dado que posee ácidos carboxílicos correspondientes a la hidrolisis de los grupos anhídridos por parte de las condiciones medio ambientales, lo que nos da a entender que este precursor ya presenta un grado de hidrolisis asociado. No obstante, la aparición de esta banda confirma la hidrolisis realizada sobre las sales poliméricas. También se pueden observar las bandas correspondientes a las cadenas alquílicas entre 2800 cm^{-1} y 3000 cm^{-1} tanto para las sales poliméricas como para el polímero de partida. Además, se pueden identificar también, en la zona roja, las bandas características del anhídrido entre 1850 cm^{-1} y 1740 cm^{-1} las cuales desaparecen en los espectros de las sales poliméricas de 100, 75, 50 %. Sin embargo, para el sistema PAM-18Na-25% se evidencia en las señales con unas intensidades muy bajas, estos se debe a que las reacciones no se realizaron completamente como se discutió anteriormente, debido a la viscosidad que presentaba este sistema. En cuanto a los señales, en la zona azul, se muestran las bandas de ácidos carboxílicos que se observan entre 1780 cm^{-1} y 1480 cm^{-1} se puede evidenciar que se encuentran en todas las sales poliméricas obtenidas, lo que corrobora el proceso de hidrolisis que se llevó a cabo. (Yurkanis, 2008) Cabe resaltar que para las sales de PAM-18Na-25%, PAM-18Na-50% y PAM-18Na-75% se observan mezclas entre las señales de los grupos ácidos carboxílicos con los grupos carboxilatos presentes en ellas, los cuales poseen bandas características entre 1400 cm^{-1} y 1600 cm^{-1} . (Kakihana, Nagumo, Okamoto, & Kakihana, 1987) Sin embargo, para la sal PAM-18Na-100% se observan solo dos bandas

correspondientes a los carboxilatos generados tras hidrolizar cerca del 100% del material polimérico de partida.

2.5.3.2 Caracterización estructural de las sales poliméricas por difracción de rayos X (DRX):

Después de obtener el material sólido se realizó un estudio con difracción de rayos X para determinar el grado de cristalinidad de las sales poliméricas obtenidas, por lo que se muestra a continuación la siguiente figura, donde se encuentran solapados los difractogramas obtenidos para cada sal y para el material de partida.

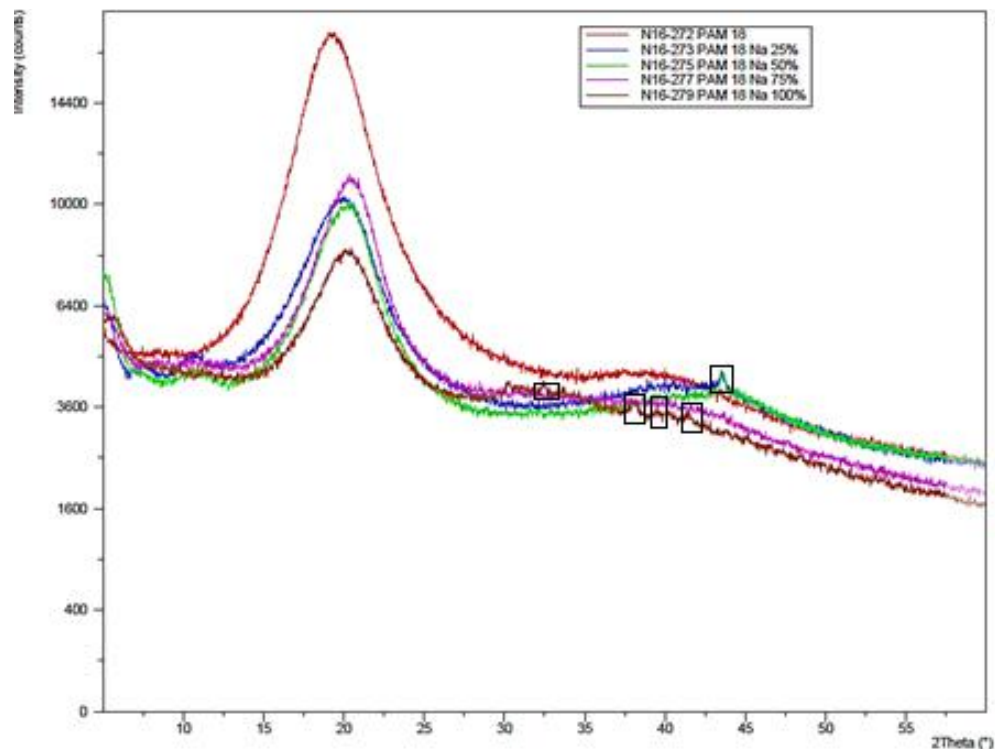


Figura 14. Difracción de rayos X solapados para las sales poliméricas obtenidas y el material de partida.

Con base al difractograma anterior se puede evidenciar claramente que todos los materiales poliméricos evaluados son amorfos. Pero, a medida que aumenta el grado de ionización, las señales prominentes son de menor intensidad y menos anchas. A partir de ello se puede deducir que a mayor grado de ionización se presenta un menor grado de amorfidad. Es de resaltar que para las sales más ionizadas se presentan pequeños picos resaltados en los recuadros negros demostrando la aparición de sistemas pseudo-cristalinos. (Murthy & Minor, 1990) Dado que esta técnica permite captar los ángulos que se generan después de una difracción al impactar un rayo sobre la muestra, entre más ángulos se difracten

más amorfa es la muestra, dado que esta no presenta ángulos de enlace definidos y pueden adquirir diferentes configuraciones espaciales, que conllevan a una infinidad de posibles interacciones y por tanto una gran posibilidad de diferentes perfiles de difracción, lo que se expresa como muchas señales de difracción del rayo generando así señales anchas. Como se puede observar las señales de todos los sistemas son anchas, lo que expresa una gran polidispersidad de difracciones que se traduce en estructuras amorfas, ya que no se genera una única señal fina correspondiente a una forma específica. (Skoog, Holler, & Crouch, 2008). Sin embargo, se puede rescatar que con respecto al precursor se le disminuyendo el grado de amorficidad al convertirlo a sus formas de sal.

Para identificar mejor la anchura de los señales y así dar una medida más veras del grado de cristalinidad adquirido por las muestras, se determinó el valor de la anchura a media altura total del pico para cada sal polimérica y para el precursor. Lo obtenido se muestra en la tabla 6.

Tabla 3. Anchura a media altura total del pico para las sales poliméricas y el material de partida.

Sistema Polimérico	Anchura a media altura total del pico
PAM-18Na 100%	4
PAM-18Na 75%	4,1
PAM-18Na 50%	4,2
PAM-18Na 25%	4,8
PAM-18	5,8

Con base a estos datos obtenidos se corrobora que a mayor grado de ionización menor grado de amorficidad adquieren las partículas. Cabe resaltar que a tan solo 25% de ionización el cambio en el grado de amorficidad es muy marcado, por lo que al realizar la hidrolisis y generar el cambio estructural de anhídridos a ácidos carboxílicos ya se logra impactar fuertemente en la morfología de las partículas obtenidas; haciéndolas más organizadas y cristalinas. Sin embargo, todos los materiales obtenidos son amorfos y nunca se llega a obtener una forma cristalina marcada y predominante.

2.5.4 Caracterización térmica de las sales poliméricas obtenidas:

2.5.4.1 Caracterización térmica de las sales poliméricas por calorimetría de barrido diferencial (DSC):

A continuación se muestra el termograma obtenido para las cuatro sales poliméricas y el material de partida obtenidas mediante calorimetría de barrido diferencial, utilizando una rampa de temperaturas entre -50 a 250 °C. En la gráfica 12 se presenta el termograma para el ciclo 1 de calentamiento. Los termogramas correspondientes a los ciclos 2 y 3 se encuentran en los anexos 7 y 8.

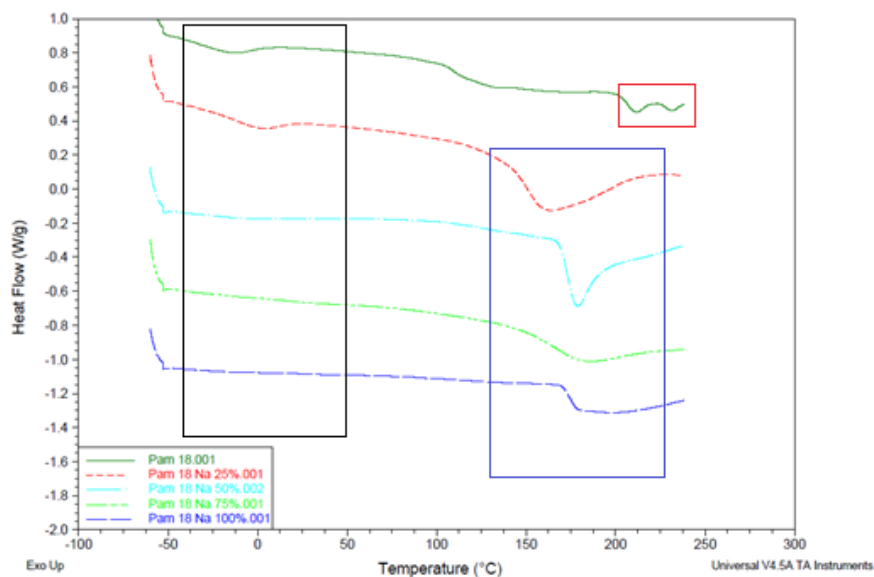


Figura 15. Termograma del Ciclo 1 para las sales poliméricas obtenidas y el material de partida.

En el termograma anterior se pueden observar dos transiciones térmicas de importancia. La primera se encuentra entre -2 a -45°C y se evidencia para el PAM-18 y para el sistema PAM-18Na-25, esta señal hace referencia a una transición vítrea la cual expresa una reorganización cristalina del material. Adicionalmente, se observa que a medida que se aumenta el grado de ionización esta transición vítrea desaparece, posiblemente esto se deba a que en el material precursor y el sistema menos ionizado se presentara una estructura molecular más rígida y ordenada, que a temperaturas bajas presenta un reordenamiento estructural. Sin embargo, para los sistemas más ionizados las interacciones repulsivas entre los carboxilatos generan estructuras más móviles que no dan lugar a dichos reordenamientos. Por otra parte, la segunda transición se da para todos los sistemas entre 150 a 250°C y hace referencia a la pérdida de agua ligada a los materiales poliméricos. El desplazamiento del punto de evaporación del agua se da debido a las interacciones ion-dipolo entre los grupos carboxilatos y el agua lo que dificulta el escape de la misma de la muestra, por lo que se necesita mayor energía para propiciar el escape de estas moléculas de agua ligadas. Adicionalmente, se evidencia que a medida que aumenta el grado de ionización era necesaria una mayor temperatura para evaporar el agua ligada, esto se debe a que se presentan mayor cantidad de grupos carboxilato en la muestra que captan mayor cantidad de agua que las sales menos ionizadas. Por otro lado, para el PAM-18 se observan dos transiciones por encima de 200°C las cuales son propias del polímero precursor y desaparecen cuando se realiza la hidrólisis del material. (Barrera, Rodríguez, Perilla, & Algecira, 2007)

2.5.4.2 Caracterización térmica de las sales poliméricas por termogravimetría (TGA):

Se presenta a continuación los resultados obtenidos por las termogravimetrías para cada sal polimérica y el material de partida. Evidenciando cambios en porcentaje de peso perdido a medida que se aumenta la temperatura hasta llegar a los 800 °C.

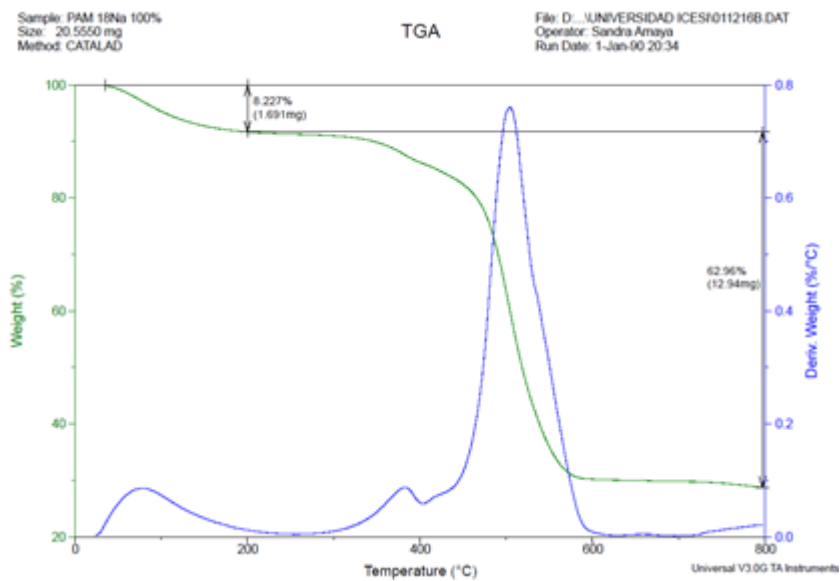


Figura 16. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18Na-100%.

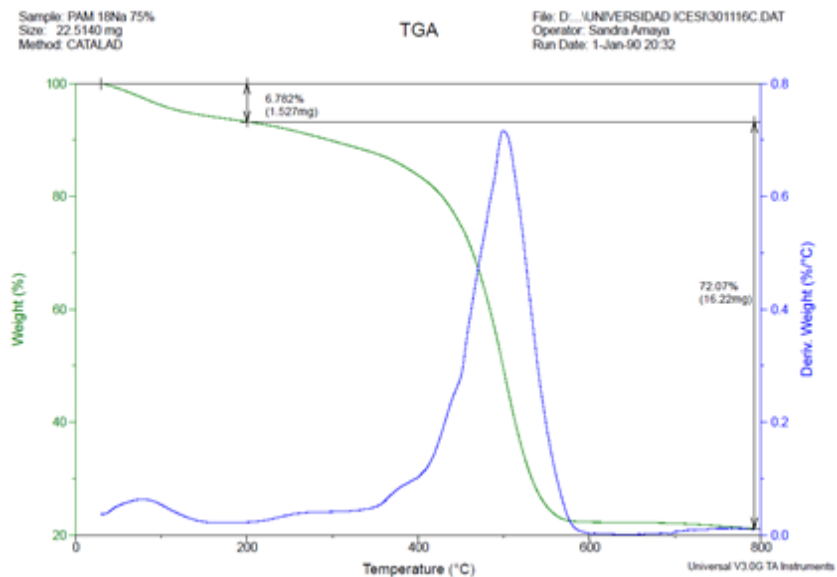


Figura 17. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18Na-75%.

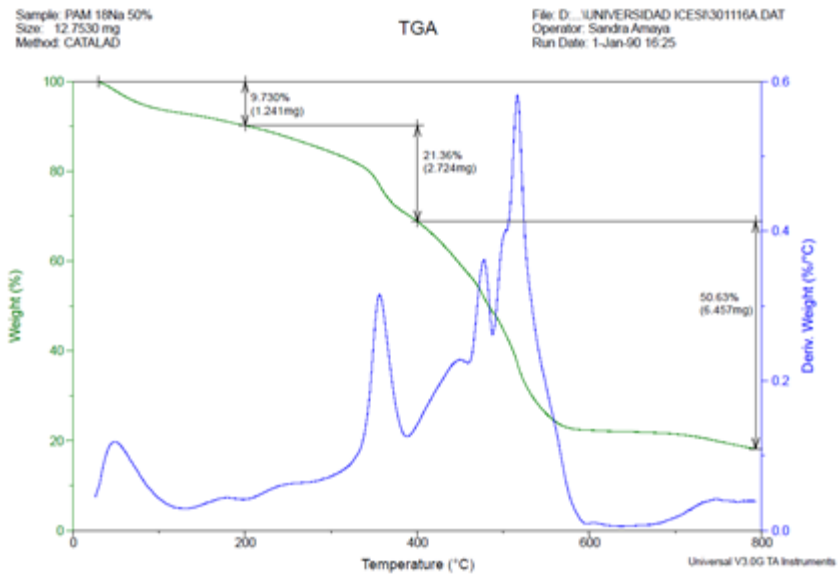


Figura 18. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18Na-50%.

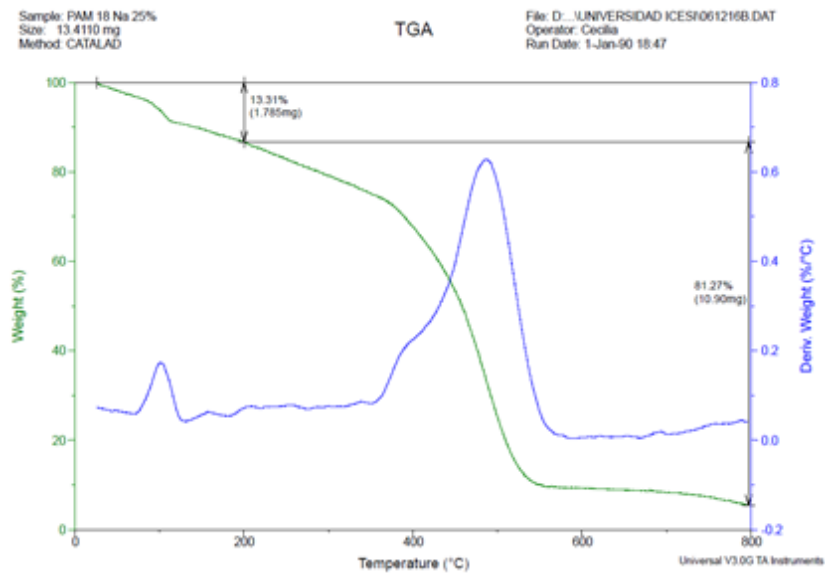


Figura 19. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18Na-25%.

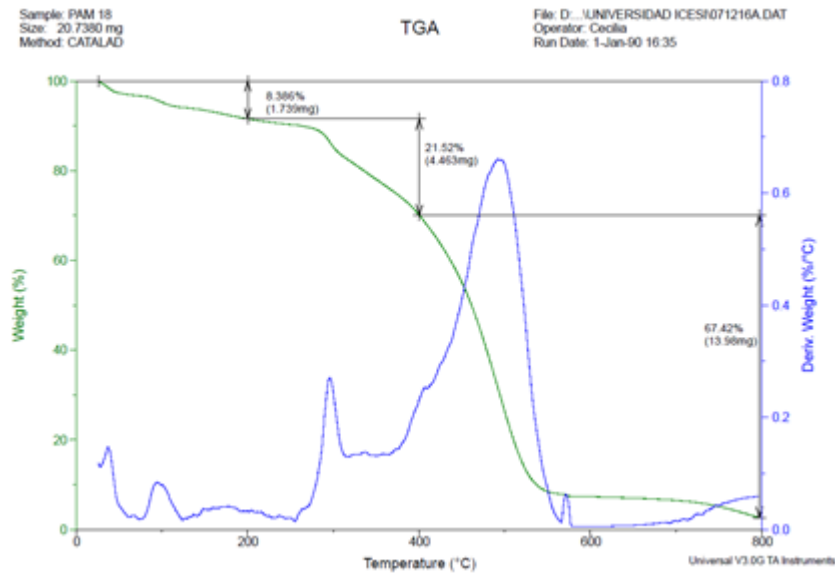


Figura 20. Grafica del análisis termogravimétrico para el PAM-18.

Para cada análisis termogravimétrico se puede evidenciar la degradación del material polimérico ante la temperatura. En estas graficas se pueden evidenciar zonas que corresponden a cambio de peso debido a la evaporación de materia contenida en la muestra. En primera instancia se observan para todos los materiales evaluados la primera perdida entre 0 a 100 °C correspondientes al agua no ligada y materiales volátiles. Luego, la segunda entre 100 a 200 °C correspondientes al agua ligada a la muestra, el agua ligada hace referencia al agua que se encuentra interactuando con la partícula en el interior de esta ya sea por atracciones químicas o porque quedo atrapada en los hábitos cristalinos de las partículas. Esto hace que sea necesaria una mayor energía para desligar dicha agua del material polimérico, por lo que se necesita una temperatura más alta para propiciar su evaporación. (Universidad Nacional Abierta a Distancia, 2010) Después, las perdidas más grandes se encuentran entre 200 a 600 °C correspondientes a la materia orgánica de la muestra, ya que este es un polímero que cuenta con gran parte de su composición de carácter orgánico es lógico evidenciar esta pérdida tan abrupta del peso de la muestra al liberar los carbonos, hidrógenos y oxígenos de la muestra como dióxido de carbono y agua. El porcentaje remanente de peso hace alusión al material inorgánico presente en las muestras. Correspondiente al contenido de sodio de cada sistema polimérico, esto se puede observar con la línea casi continua entre 600 a 800 °C. (Barrera et al., 2007) Cabe resaltar que con el porcentaje de peso remanente, correspondiente a material inorgánico asociado a la cantidad de sodio de cada sal polimérica, se va disminuyendo a medida que disminuye el grado de ionización. Esto es congruente debido a que a medida que se disminuye el porcentaje de ionización hay menor cantidad de átomos de sodio presentes en la muestra. (Skoog, Holler, & Crouch, 2008)

2.5.5 Caracterización física del material polimérico:

2.5.4.1 Caracterización física de las sales poliméricas por microscopía de barrido electrónico (SEM):

Se realizó una caracterización morfológica de los polvos obtenidos de las cuatro sales poliméricas mediante microscopía electrónica de barrido, para lo que se obtuvieron las micrografías, mostradas a continuación.

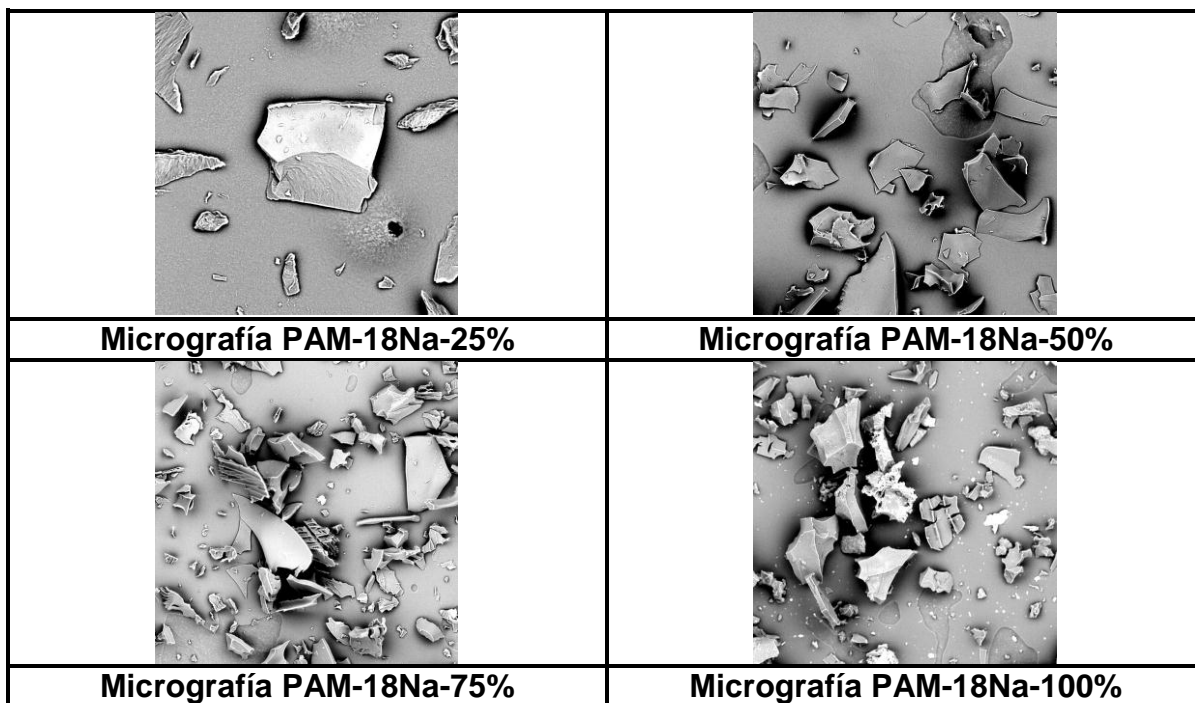


Figura 21. Micrografías electrónicas para las sales poliméricas obtenidas.

Se puede ver de la figura anterior que los polímeros presentan formas particulares semejantes a escamas aplanadas en su mayoría, posiblemente eso se deba a la metodología de purificación por liofilización en superficies planas y su posterior extrusión. Sin embargo, se muestra una gran polidispersidad de tamaños entre las partículas, aunque se puede evidenciar que a medida que aumenta el grado de ionización dicha polidispersidad de tamaños se minimiza.

2.5.4.2 Estudio de flujo y compresibilidad:

2.5.4.2.1 Estudio de flujo por ángulo de reposo para las sales poliméricas y el material de partida:

Seguidamente se muestran los resultados obtenidos relacionados con la fluidez de los polvos de las cuatro sales poliméricas, estos fueron obtenidos mediante la

metodología de ángulo de reposo. Se debe tener en cuenta que **r**: radio; **h**: altura; **t**: tiempo y **α**: ángulo. Los resultados individuales por triplicado para cada material polimérico y el material de partida junto a la escala de fluidez con la que se clasifico cada resultado se muestran en el anexo 9 y 10.

Tabla 4. Resultados obtenidos para las sales poliméricas y el material de partida por ángulo de reposo.

Material Polimérico	r (cm)	h (cm)	t (s)	α	Flujo
PAM-18Na-100%	5,67 ±0,14	3,33 ±0,29	6,52 ±0,85	30,47 ±2,58	Bueno
PAM-18Na-75%	5,88 ±0,13	3,87 ±0,23	9,14 ±0,25	33,31 ±1,10	Bueno
PAM-18Na-50%	7,00 ±0,00	5,00 ±0,00	18,92 ±0,37	35,54 ±0,00	Bueno
PAM-18Na-25%	6,33 ±0,14	4,83 ±0,12	7,22 ±0,38	37,35 ±1,29	Regular
PAM-18	5,00 ±0,00	2,73 ±0,06	8,91 ±0,17	28,66 ±0,51	Excelente

De acuerdo a la tabla anterior podemos encontrar que la fluidez del materiales poliméricos PAM-18Na-100%, PAM-18Na-75% y PAM-18Na-50% es buena, mientras que para el PAM-18Na-25% es regular lo que demuestra una tendencia de que a mayor grado de ionización la fluidez del polvo es mejor. No obstante, la fluidez del material precursor es mejor que la de las cuatro sales obtenidas. Esto se explica por qué a mayor grado de ionización menor polidispersidad de tamaños existe en las muestras lo que facilita la fluidez del material. (Pereira, Fajardo, Linck, Alves, & Campomanes, 2016) No obstante, se observara posteriormente en los índices de Carr y Hausner una relación de dichos índices con la fluidez del material. Sin embargo, la medida del ángulo de reposo expresa de mejor manera la fluidez del material evaluado.

2.5.4.2.2 Estudio de compresibilidad por índice de Carr y Hausner:

Seguidamente se muestran los resultados de compresibilidad realizados mediante el apisonador con lo que se determinaron las densidades aparente (ρ_{apa}) y densidad apisonada o compactada (ρ_{api}) de las cuatro sales poliméricas junto con las del material de partida. A partir de estos datos se determinaron los índices de Carr y Hausner, además se muestran los resultados relacionados con la fluidez de los materiales con base a estos índices clasificándolos según la el anexo 10. Para esto hay que tener en cuenta que **V_i**: Volumen inicial; **V_F**: Volumen final; **ρ_{apa}**: Densidad aparente; **ρ_{api}**: Densidad apisonada; **I Carr**: Índice de Carr; **I Hausner**: Índice de Hausner. Los resultados individuales por triplicado obtenidos para cada material polimérico y el material de partida junto a la escala de fluidez con la que se clasifico cada resultado se muestran en el anexo 10 y 11.

Tabla 5. Densidades aparentes y apisonadas e índices de Carr y Hausner de las sales poliméricas y el material de partida.

Material Polimérico	Peso (g)	V _i (mL)	V _F (mL)	ρ_{apa} (g/mL)	ρ_{api} (g/mL)	I Carr	I Hausner	Flujo
PAM-18Na-100%	37,00 ± 0,00	86,67 ± 1,16	72,00 ± 0,00	0,43 ± 0,01	0,51 ± 0,00	16,92 ± 1,10	1,20 ± 0,02	Regular
PAM-18Na-75%	50,20 ± 0,24	180,00 ± 0,00	148,00 ± 0,00	0,28 ± 0,00	0,34 ± 0,00	17,78 ± 0,00	1,22 ± 0,00	Regular
PAM-18Na-50%	40,04 ± 0,05	232,67 ± 9,23	190,67 ± 2,31	0,17 ± 0,01	0,21 ± 0,00	18,05 ± 2,32	1,22 ± 0,03	Regular
PAM-18Na-25%	50,08 ± 0,07	212,00 ± 0,00	164,00 ± 0,00	0,24 ± 0,00	0,31 ± 0,00	22,64 ± 0,00	1,29 ± 0,00	Pasable
PAM-18	50,00 ± 0,00	90,00 ± 0,00	71,33 ± 1,16	0,56 ± 0,00	0,70 ± 0,01	20,74 ± 1,28	1,26 ± 0,02	Pasable

En cuanto a los datos obtenidos mediante el apisonador podemos observar que se expresan las densidades aparentes y compactadas junto a los índices de Carr y Hausner para las sales poliméricas y el material de partida. Para estos datos se observa la tendencia de que a mayor grado de ionización menor es el porcentaje de comprensibilidad o índice de Carr. Esto indica que hay menor cantidad de espacios intra particulares y supone que las muestras se hacen más densas. De igual forma se observa esta tendencia para el índice de Hausner. Al poseer menor cantidad de espacios intra particulares en los sistemas poliméricos de mayor ionización se puede deducir que existe una mayor afinidad o interacción entre las partículas del polvo que las que presentan los sistemas poliméricos menos ionizadas. Por otra parte, estos índices me relacionan a su vez la fluidez del material evaluado. Se puede observar una tendencia de que a medida que aumenta el grado de ionización la fluidez del material mejora, lo que corrobora la tendencia observada mediante ángulo de reposos. Esta tendencia posiblemente se deba a que los sistemas poliméricos más ionizadas son más densos y compactos lo que facilita su flujo. (Pereira et al., 2016)

2.5.4.3 Caracterización física de las sales poliméricas por perfil de ganancia de humedad y pérdida de humedad:

Se realizó un estudio relacionado con la humedad dado que las muestras presentaban una condición de higroscopicidad, se evaluó el perfil de ganancia de humedad de cada sal polimérica durante el tiempo hasta las 48 horas. Además, se determinó la pérdida de humedad de las cuatro sales. A continuación se muestran los resultados del perfil de ganancia de humedad del estudio completo y una ampliación de las primeras tres horas del estudio. En estas graficas se relaciona el porcentaje de ganancia de humedad versus el tiempo en horas. Por otro lado, para la pérdida de humedad se relaciona el porcentaje de humedad perdida para cada sal polimérica obtenida.

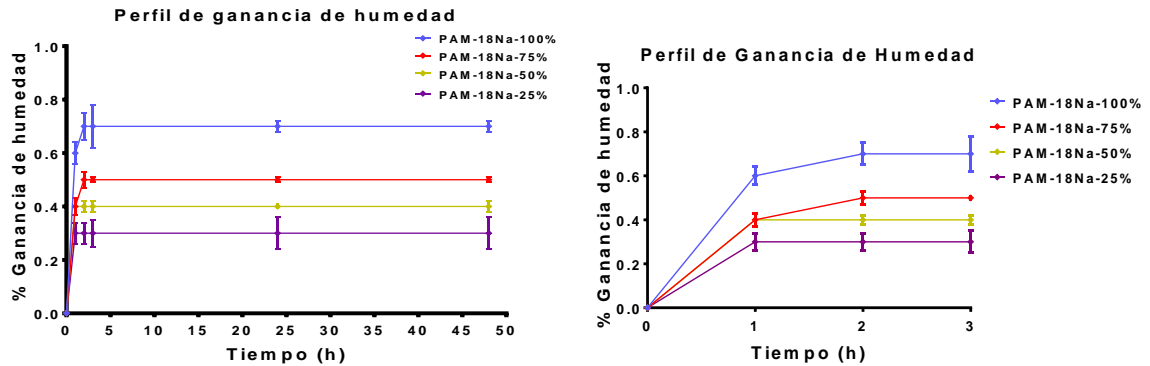


Figura 22. Perfil de ganancia de humedad para las sales poliméricas.

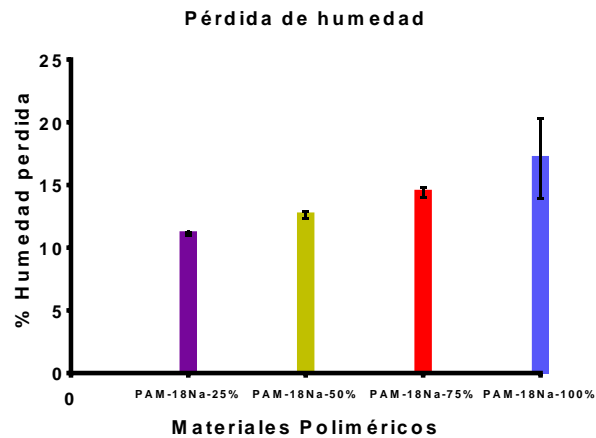


Figura 23. Pérdida de humedad para las sales poliméricas.

En los perfiles de ganancia de humedad se observa la tendencia de las muestras para adquirir humedad medioambiental, dada su higroscopicidad. Se observa además la tendencia de las muestras para adquirir mayor cantidad de humedad a medida que aumenta el grado de ionización, esto se debe a que hay mayor cantidad de grupos carboxilato los cuales interactúan en mayor medida con el agua capturándola por medio de la atracción química que presentan. Se puede presenciar que estos materiales ganan la cantidad de humedad máxima en pocas horas, debido a la gran afinidad de estos grupos carboxilato por el agua medioambiental. Por otro parte, para la pérdida de humedad se evidencia un comportamiento igual, en donde el porcentaje de humedad perdido es mayor a medida que aumenta el grado de ionización, debido a que a mayor grado de ionización mayor cantidad de carboxilatos que atrapan más agua del medio y por ende poseen mayor porcentaje de humedad para perder.

2.7 Conclusiones

De la exitosa obtención de las sales poliméricas derivadas del PAM-18 se evidencio que el grado de ionización para todos los sistemas fue menor al esperado teóricamente para cada sistema polimérico.

Se logró identificar estructuralmente mediante espectrofotometría IR la aparición de las bandas características de ácidos carboxílicos y carboxilatos junto a la desaparición de las bandas correspondientes a los grupos anhídrido, lo cual confirma la hidrolisis del material de partida. Adicionalmente se logró caracterizar el grado de amorficidad de las sales obtenidas mediante difracción de rayos X, para lo que se evidencio que tanto las sales como el material de partida son amorfos, pero que se evidencia una tendencia de que a mayor grado de ionización menor grado de amorficidad posee el material.

Se determinaron los termogramas de las cuatro sales poliméricas en donde se identificaron dos eventos térmicos característicos. El primero se presentó entre -2 a -45 °C correspondiente a una transición vítrea la cual desaparece a medida que aumenta el grado de ionización. La segunda señal evidenciada en todos los sistemas se presentó entre 150 a 250 °C y corresponde a la pérdida del agua ligada a la muestra. Por otra parte, se corroboró mediante termogravimetría que a mayor grado de ionización mayor cantidad de material inorgánico se encuentra presenta la muestra. Lo que es coherente dado que se presenta mayores cantidades de sodio a medida que aumenta el grado de ionización. Además, se logró determinar el rango de temperaturas de descomposición de los materiales junto al rango de temperaturas en las que se presenta la pérdida de agua ligada.

Se determinó la morfología para cada sal polimérica mediante micrografía electrónica de barrido en donde se caracterizó la forma de escamas para las partículas. Además, se corrobora la polidispersidad de los materiales y la disminución de la misma a medida que aumente el grado de ionización. También, se determinó la fluidez de los polvos de las sales poliméricas y se revelo una tendencia de que a medida que aumenta el grado de ionización los materiales se vuelven más fluidos. Por otro lado, se determinó los índices de Carr y Hausner de los materiales obtenidos, en donde se halló que estos disminuyen a medida que aumenta el grado de ionización y se corrobora lo mencionado anteriormente de la tendencia de fluidez de los materiales. Finalmente, se realizó el perfil de ganancia de humedad y la pérdida de la misma en donde se elucido que a mayor grado de ionización las sales poliméricas incorporan mayor cantidad de agua y pierden mayor cantidad de la misma.

2.8 Recomendaciones

Se considera necesario para garantizar un proceso de obtención en donde se garantice la reacción completa de los materiales, ampliar el tiempo de reacción y para los sistemas menos ionizados generar una metodología de agitación que garantice la homogeneidad de condiciones en el sistema.

Para la determinación del grado de ionización se recomienda dejar la preparación de los sistemas a titular un mayor tiempo, garantizando así la completa solubilización de las sales poliméricas en el medio.

Adicionalmente se recomienda realizar estudios de determinación de la densidad real por medio de estudios BET o por medio de picnómetros de helio con el fin de hallar la porosidad del material. También, realizar estudios de determinación del área superficial de las partículas del material.

Finalmente se recomienda seguir con esta línea de investigación encaminándose hacia la aplicación de estos materiales en el uso en matrices de liberación modificada. Además, de expandir la caracterización de estos sistemas hacia las condiciones fisicoquímicas en solución, mediante potencial Z y determinación de tamaño de partícula.

3. Referencias

- Alejo, T., Velázquez, M., & Pérez-Hernández, J. (2013). Polymer/surfactant assisted self-assembly of nanoparticles into LangmuireBlodgett films. *Materials Chemistry and Physics*, 138, 286–294. <http://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2012.11.058>
- Alfonso Brindis, E. (2002). *PROPIEDADES BÁSICAS DE LOS POLÍMEROS*. (Universidad de Matanzas, Ed.). Cuba.
- Avendaño, C. A. (2001). *Introducción a la química farmacéutica* (Segunda ed.). Madrid ; España: McGraw-Hill/Interamericana.
- BARRAZA, R. G., & MARTINEZ, R. (2000). DETERMINATION OF THE COUNTERION-POLYION PARAMETER FOR MALEIC ACID-OLEFIN COPOLYMERS.: EFFECT OF THE ALKYL SIDE CHAIN LENGTH. *Boletín de La Sociedad Chilena de Química*, 45(4), 563–568. <http://doi.org/10.4067/S0366-16442000000400006>
- Barraza, R. G., & Ríos, H. E. (1999). Surface Properties of Aqueous Solutions of Poly- (Maleic Acid-Co-Vinyl-n-Alkyl) Potassium Salts. *Journal of Colloid and Interface Science*, 209(1), 261–263. <http://doi.org/10.1006/jcis.1998.5805>
- Barrera, J. E., Rodríguez, J. A., Perilla, J. E., & Algecira, Nè. A. (2007). Estudio de la degradación térmica de poli(alcohol vinílico) mediante termogravimetría y termogravimetría diferencial. *REVISTA INGENIERÍA E INVESTIGACIÓN*, 27(2), 100–105.
- Bernard, J. B. (2007). *Formas farmacéuticas sólidas*. México D.F: niversidad Autónoma de México.
- Beneke, C. E., Viljoen, A. M., & Hamman, J. H. (2009). Polymeric Plant-derived Excipients in Drug Delivery. *Molecules*, 14(7), 2602–2620. <http://doi.org/10.3390/molecules14072602>
- Carbotecnia. (2014). Granulometría o número de malla. Retrieved January 2, 2017, from <https://www.carbotecnia.info/encyclopedia/granulometria/>
- Drews, J., Sertürner, F. W., Koch-Weser, J., Schechter, P. J., Chain, E., Fleming, A., ... Wells, J. A. (2000). Drug discovery: a historical perspective. *Science (New York, N.Y.)*, 287(5460), 1960–4. <http://doi.org/10.1126/science.287.5460.1960>
- Elias, L., Fenouillot, F., Majesté, J. C., Alcouffe, P., & Cassagnau, P. (2008).

- Immiscible polymer blends stabilized with nano-silica particles: Rheology and effective interfacial tension. *Polymer*, 49(20), 4378–4385. <http://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.07.018>
- Foubert, A., Beloglazova, N. V, Rajkovic, A., Sas, B., Madder, A., Yu Goryacheva, I., & De Saeger, S. (2016). Bioconjugation of quantum dots: Review & impact on future application. *ELSAVIER*, 83, 31–48. <http://doi.org/10.1016/j.trac.2016.07.008>
- Guo, J.-H. (1999). Aging processes in pharmaceutical polymers. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2(12), 478–483. [http://doi.org/10.1016/S1461-5347\(99\)00210-2](http://doi.org/10.1016/S1461-5347(99)00210-2)
- Guo, J.-H., Skinner, G. ., Harcum, W. ., & Barnum, P. . (1998). Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1(6), 254–261. [http://doi.org/10.1016/S1461-5347\(98\)00072-8](http://doi.org/10.1016/S1461-5347(98)00072-8)
- Herrero De La Parte, B. (2013). *Estudio de la afinidad de nanopartículas magnéticas--- RGD en un modelo murino experimental de metástasis hepáticas. Universidad Del País Basco.*
- Hsu, Y. G., Hsu, M. J., & Chen, K. M. (1991). Study of heterocyclic polymers, 3. Synthesis and properties of the ampholytic heterocyclic polyelectrolyte poly[n-(2-hydroxy-3-methacryloyloxypropyl)-pyridinium-3-carboxylate]. *Die Makromolekulare Chemie*, 192(4), 999–1008. <http://doi.org/10.1002/macp.1991.021920422>
- J, T. (2006). *Current Trends and Challenges in the Excipients Market*. Obtenido de Current Trends and Challenges in the Excipients Market: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Excipients/Current-Trendsand-Challenges-in-the-Excipients-Ma/ArticleStandard/Article/detail/378396>
- John, K. (2002). *Analytical Chemistry for Technicians*. United States Of America: J. Chem. Educ.
- José, P., & Tariq, J. (2003). CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES POLÍMEROS MEDIANTE LA. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(3), 1-39.
- Kakihana, M., Nagumo, T., Okamoto, M., & Kakihana, H. (1987). Coordination structures for uranyl carboxylate complexes in aqueous solution studied by IR and carbon-13 NMR spectra. *The Journal of Physical Chemistry*, 91(24), 6128–6136. <http://doi.org/10.1021/j100308a015>
- Kalkhoran, E. S.-c. (2013). Kalkhoran, E. S., i José, E. B., & i Llach, C. R. (2013). Physico-chemical Characterization of Drugs: Acidity and Solubility (Doctoral

- dissertation, Universitat de Barcelona). (*Doctoral dissertation, Universitat de Barcelona*). Barcelona; España: Universidad de Barcelona.
- Karolewicz, B. (2015). A review of polymers as multifunctional excipients. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 1-12.
- Kenkel, J. (2002). *Analytical Chemistry for Technicians*. United States Of America: J. Chem. Educ.
- Lee, H. A., Imran, M., Monteiro-Riviere, N. A., Colvin, V. L., Yu, W. W., & Riviere, J. E. (2007). Biodistribution of Quantum Dot Nanoparticles in Perfused Skin: Evidence of Coating Dependency and Periodicity in Arterial Extraction. *Nano Letters*, 7(9), 2865–2870. <http://doi.org/10.1021/nl071563c>
- Martínez, F., Uribe, E., & Olea, A. F. (2005). Copolymerization of Maleic Anhydride with Styrene and α - Olefins. Molecular and Thermal Characterization. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 42(8), 1063–1072. <http://doi.org/10.1081/MA-200065932>
- Murthy, N. S., & Minor, H. (1990). General procedure for evaluating amorphous scattering and crystallinity from X-ray diffraction scans of semicrystalline polymers. *Polymer*, 31(6), 996–1002. [http://doi.org/10.1016/0032-3861\(90\)90243-R](http://doi.org/10.1016/0032-3861(90)90243-R)
- María del Pilar Noriega, P., & Omar Augusto Estrada, M. (Octubre de 2011). Tecnología del plástico. *Polímeros en aplicaciones farmacéuticas*, 1-2. Obtenido de Tecnología del plástico: <http://www.plastico.com/temas/Polimeros-en-aplicaciones-farmacenticas+3084932>
- MU, V., & PY, M. (2010). Los polímeros: síntesis, caracterización, degradación y reología. . Instituto Politécnico Nacional.
- Nadezhda, A., & Yordanov, G. (2014). Nanoparticles of poly(styrene-co-maleic acid) as colloidal carriers for the anticancer drug epirubicin. *Elsevier*.
- Otero, T. F. (1997). Cerámica y Vidrio Los polímeros conductores como materiales biomiméticos. *Cerámica Y Vidrio*, 36(2-3), 230–237.
- Painter, P., & Coleman, M. (1997). *Fundamentals Of Polumer Science An Introductory Text*. Lancaster: Technomic.
- Pereira, E. R., Fajardo, L. D. P., Linck, C., Alves, A. L., & Campomanes, R. M. (2016). *ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES EN EL ÍNDICE DE FLUIDEZ EN MUESTRAS DE PEAD RECICLADO DE RESIDUOS PLÁSTICOS INYECTADOS, SOMETIDAS A ENVEJECIMIENTO NATURAL*. Porto Alegre.

- Pharmacopeical, U. S. (2015). USP-38 NF33. Rockville.
- Qin, J., Jo, Y. S., & Muhammed, M. (2009). Coating Nanocrystals with Amphiphilic Thermosensitive Copolymers. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(42), 7845–7849. <http://doi.org/10.1002/anie.200900489>
- Ríos, H. E., Aravena, M. H., & Barraza, R. G. (1994). Amphipathic Polyelectrolytes at the n-Octane/Water Interface. *Journal of Colloid and Interface Science*, 165(2), 259–263. <http://doi.org/10.1006/jcis.1994.1228>
- Robles, L. V. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos The excipients and their functionality in pharmaceutical solid products. *Escuela Nacional de Ciencias Biológicas*, 42(1), 18–36.
- Rodríguez, I. C., Cerezo, A., & Salem, I. I. (2000). Sistemas de liberación bioadhesivos. *Ars Pharm*, 1(1), 115–128.
- Salamanca Mejía, C. H. (2007). Estudio de propiedades fisicoquímicas de polieletrólitos aniónicos en solución como potenciales reservorios de sustratos farmacológicos. Universidad de Chile.
- Sáez, V., Hernáez, E., López, L., & Katime, I. (2003). LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS. MICROPARTÍCULAS. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, IV(3), 69-88.
- Sánchez, A. P., & Jiménez, P. A. (2013). DISEÑO Y FORMULACIÓN DE POTENCIALES FORMAS FARMACÉUTICAS DE. *Universidad Icesi*, 25-28.
- Sakamoto, K., MacKnight, W. J., & Porter, R. S. (1970). Dynamic and steady-shear melt rheology of and ethylene-methacrylic acid copolymer and its salts. *Journal of Polymer Science Part A-2: Polymer Physics*, 8(2), 277–287. <http://doi.org/10.1002/pol.1970.160080206>
- SALAMANCA, C. H., BARRAZA, R. G., ACEVEDO, B., & OLEA, A. F. (2007). HYDROPHOBICALLY MODIFIED POLYELECTROLYTES AS POTENTIAL DRUGS RESERVOIRS OF N-ALKYL-NITROIMIDAZOLES. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 52(1), 1115–1119. <http://doi.org/10.4067/S0717-97072007000100014>
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2008). *Principios de análisis instrumental* (Sexta ed.). México: Cengage Learning.
- Speranskaya, E. S., Beloglazova, N. V., Lenain, P., De Saeger, S., Wang, Z., Zhang, S., ... Goryacheva, I. Y. (2014). Polymer-coated fluorescent CdSe-based quantum dots for application in immunoassay. *Biosensors and Bioelectronics*, 53, 225–231. <http://doi.org/10.1016/j.bios.2013.09.045>

- Songa, S., Liua, L., & Junyan Zhanga, b. (2011). Annealing improves tribological property of poly(octadecene-alt-maleic anhydride) self-assembled film. *Applied Surface Science*, 10254–10260.
- Speranskaya, E. S., Beloglazova, N. V., Lenain, P., De Saeger, S., Wang, Z., Zhang, S., ... Goryacheva, I. Y. (2014). Polymer-coated fluorescent CdSe-based quantum dots for application in immunoassay. *Biosensors and Bioelectronics*, 53, 225–231. <http://doi.org/10.1016/j.bios.2013.09.045>
- Talevi, A., Quiroga, P., & Ruiz, M. E. (2016). *Procesos biofarmacéuticos Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia*. Universidad de la Plata.(Edulp, Ed.). La Plata.
- Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S., & Shakesheff, K. M. (1999). Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chemical Reviews*, 99(11), 3181–3198. <http://doi.org/10.1021/cr940351u>
- Universidad Nacional Abierta a Distancia. (2010). *AGUA ATRAPADA, LIGADA Y LIBRE*.
- USP. (2002). *USP NF*. Twinbrook Parkway, Rockville, Maryland; USA: United States Pharmacopoeial convention.
- Yurkanis, B. P. (2008). *Química Orgánica* (Quinta ed.). México: Pearson.
- Yu, W. W., Chang, E., Falkner, J. C., Zhang, J., Al-Somali, A. M., Sayes, C. M., ... Colvin, V. L. (2007). Forming Biocompatible and Nonaggregated Nanocrystals in Water Using Amphiphilic Polymers. *Journal of the American Chemical Society*, 129(10), 2871–2879. <http://doi.org/10.1021/ja067184n>
- Zhao, H., Chaker, M., & Ma, D. (2010). Self-selective recovery of photoluminescence in amphiphilic polymer encapsulated PbS quantum dots. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(44), 14754. <http://doi.org/10.1039/c0cp01305f>
- Zhao, H., Wang, D., Zhang, T., Chaker, M., & Ma, D. (2010). Two-step synthesis of high-quality water-soluble near-infrared emitting quantum dots via amphiphilic polymers. *Chemical Communications*, 46(29), 5301. <http://doi.org/10.1039/c0cc00067a>

Anexos

Anexo 1. Cantidades de NaOH necesarias para alcanzar el grado de ionización.

Grado de ionización deseado	Cantidad de NaOH (g)
100%	21,998
75%	16,499
50%	10,999
25%	5,500

Anexo 2. Muestra de cálculo demostrativo de la cantidad determinada de NaOH para la preparación de los sistemas de hidrolisis del material de partida.

$$PM \text{ unidad monomerica del polimero de partida} = 364 \text{ g/mol}$$

$$PM \text{ NaOH} = 39,997 \text{ g/mol}$$

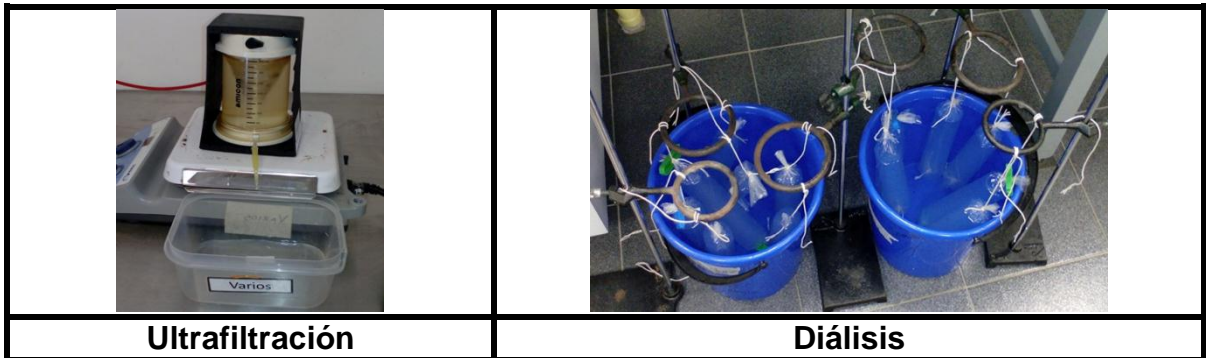
$$n \text{ Polimero} = 100g \times \frac{1 \text{ mol}}{364 \text{ g}} = 0,275 \text{ mol}$$

$$n \text{ NaOH} = \frac{2}{1} \times (n \text{ Polimero}) = \frac{2}{1} \times (0,2747 \text{ mol}) = 0,55 \text{ mol}$$

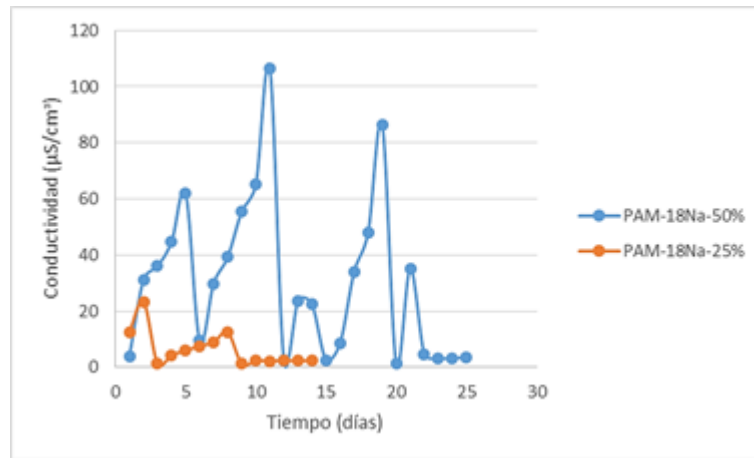
$$\text{Peso de NaOH para la fracción del 100\%} = 0,55 \text{ mol} \times \frac{39,997 \text{ g}}{1 \text{ mol}} = 21,998 \text{ g}$$

$$\text{Peso de NaOH para la fracción del 75\%} = 21,998 \text{ g} \times 0,75 = 16,499 \text{ g}$$

Anexo 3. Esquemas de los procesos de Ultrafiltración y diálisis.



Anexo 4. Resultados del estudio de las conductividades en el tiempo para el proceso de diálisis.



Anexo 5. Muestra de cálculo demostrativo para la determinación del porcentaje de ionización de las sales poliméricas obtenidas.

Para la determinación del porcentaje de ionización se tomó el volumen de viraje expresado por el segundo pico observado en las gráficas de la primera derivada. Ya que se considera que para este pico se ha efectuado la reacción completa de neutralización del agente titulado con el titulante. (Kenkel, 2002)

$$PM \text{ unidad monomeric de los polimeros obtenidos} = 380 \text{ g/mol}$$

$$n \text{ de Carboxitos en la muestra} = \frac{1}{2} \times (\text{Volumen de titulante (HCl)} \times [\text{HCl}]) \quad (1)$$

$$\begin{aligned} n \text{ de Carboxitos de PAM} - 18Na - 100\% &= \frac{1}{2} \times ((11,83 \pm 0,29) \times 0,00263 \text{ M}) \\ &= 1,556 \times 10^{-5} \text{ mol} \end{aligned}$$

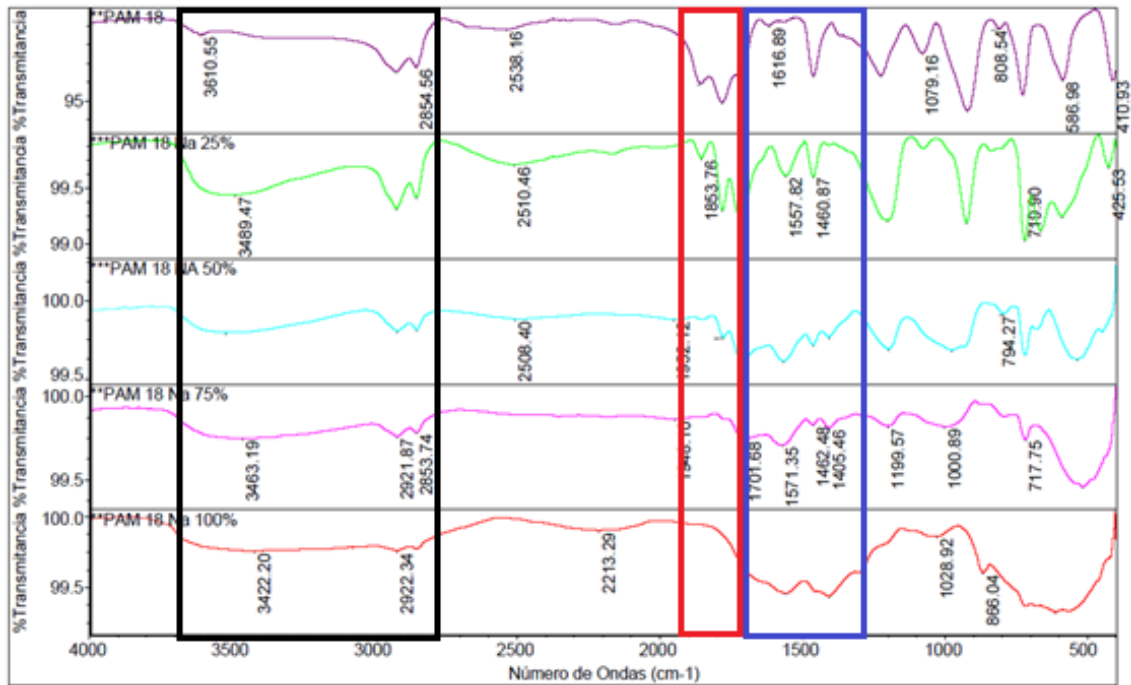
$$\begin{aligned} n \text{ iniciales de la muestra} &= \text{volumen de muestra titulado} \\ &\times \left[\frac{\left(\text{peso muestra} \times \frac{1 \text{ mol}}{380 \text{ g}} \right)}{\text{volumen utilizado para preparar la muestra}} \right] \quad (1) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} n \text{ iniciales de PAM} - 18Na - 100\% &= 0,05L \times \left[\frac{\left(0,125 \text{ g} \times \frac{1 \text{ mol}}{380 \text{ g}} \right)}{1L} \right] \\ &= 1,645 \times 10^{-5} \text{ mol} \end{aligned}$$

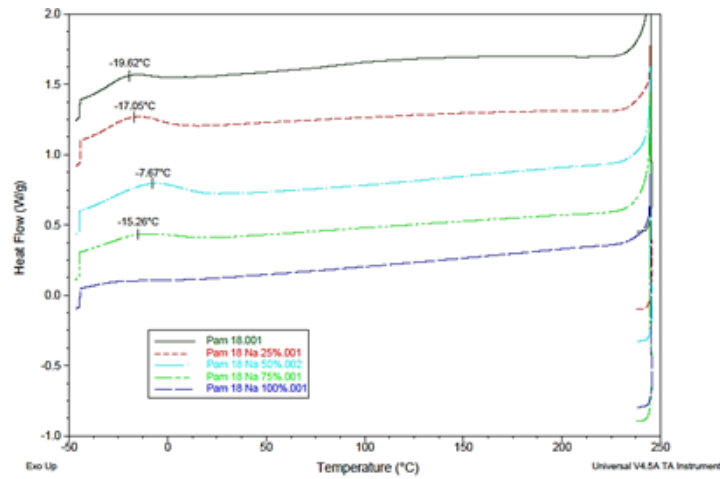
$$\% \text{ de ionización} = \left(\frac{n \text{ de carboxilato de la muestra}}{n \text{ iniciales de muestra}} \right) * 100\% \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \% \text{ de ionización de PAM} - 18\text{Na} - 100\% &= \left(\frac{1,556 \times 10^{-5} \text{ mol}}{1,645 \times 10^{-5} \text{ mol}} \right) * 100\% \\ &= 94,609 \% \end{aligned}$$

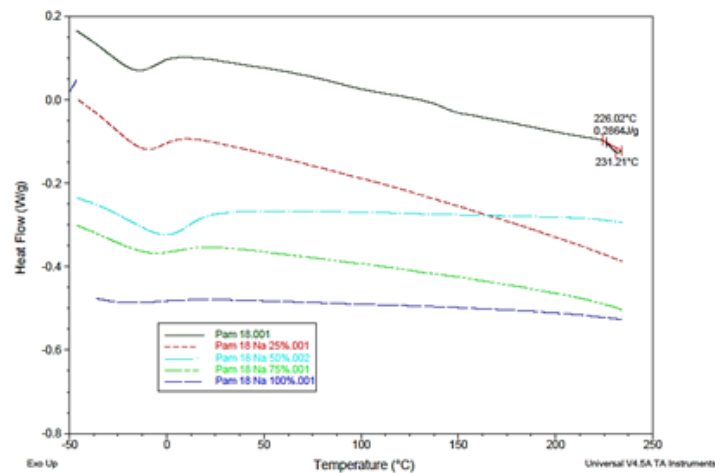
Anexo 6. Graficas de espectroscopia infrarroja para las cuatro sales poliméricas obtenidas y su material de partida.



Anexo 7. Termograma del Ciclo 2 para las sales poliméricas obtenidas y el material de partida



Anexo 8. Termograma del Ciclo 3 para las sales poliméricas obtenidas y el material de partida.



Anexo 9. Escala de fluidez. (Bernard, 2007)

ESCALA DE FLUIDEZ			
FLUJO	ANGULO DE REPOSO	% C	IH
Excelente	25-30	<10	1,0-1,11
Bueno	31-35	11-15	1,12-1,18
Regular	36-40	16-20	1,19-1,25
Pasable	41-45	21-25	1,26-1,34
Pobre	46-55	26-31	1,35-1,45
Muy pobre	>56	>32	> 1,46

Anexo 10. Resultados obtenidos para cada material polimérico y el material de partida referentes al ángulo de reposo.

PAM-18Na- 100%					
Peso: 50,15 g					
Muestras	r (cm)	h (cm)	t (s)	α	Flujo
1	5,75	3,00	7,39	27,55	Excelente
2	5,50	3,50	6,47	32,47	Bueno
3	5,75	3,50	5,69	31,33	Bueno
PAM-18Na- 75%					
Peso: 50,11 g					
Muestras	r (cm)	h (cm)	t (s)	α	Flujo
1	5,75	3,60	8,90	32,05	Bueno
2	6,00	4,00	9,10	33,69	Bueno
3	5,90	4,00	9,40	34,14	Bueno
PAM-18Na- 50%					
Peso: 50,39 g					
Muestras	r (cm)	h (cm)	t (s)	α	Flujo
1	7,00	5,00	18,56	35,54	Bueno
2	7,00	5,00	19,29	35,54	Bueno
3	7,00	5,00	18,91	35,54	Bueno
PAM-18Na- 25%					
Peso: 50,25 g					
Muestras	r (cm)	h (cm)	t (s)	α	Flujo
1	6,50	4,70	7,56	35,87	Bueno
2	6,25	4,90	6,81	38,10	Regular
3	6,25	4,90	7,29	38,10	Regular
PAM-18					
Peso: 50,15 g					
Muestras	r (cm)	h (cm)	t (s)	α	Flujo
1	5,00	2,70	8,81	28,37	Excelente
2	5,00	2,80	8,81	29,25	Excelente
3	5,00	2,70	9,10	28,37	Excelente

Anexo 11. Resultados obtenidos para cada material polimérico y el material de partida referentes a la densidad aparente, densidad apisonada, índice de Carr e índice de Hausner.

PAM-18Na- 100%								
Muestra	Peso (g)	V_i (mL)	V_F (mL)	$\rho_{apa} (\frac{g}{mL})$	$\rho_{api} (\frac{g}{mL})$	I Carr	I Hausner	Flujo
1	37,00	86,00	72,00	0,43	0,51	16,28	1,19	Regular
2	37,00	88,00	72,00	0,42	0,51	18,18	1,22	Regular
3	37,00	86,00	72,00	0,43	0,51	16,28	1,19	Regular
PAM-18Na- 75%								
Muestra	Peso (g)	V_i (mL)	V_F (mL)	$\rho_{apa} (\frac{g}{mL})$	$\rho_{api} (\frac{g}{mL})$	I Carr	I Hausner	Flujo
1	50,02	180,00	148,00	0,28	0,34	17,78	1,22	Regular
2	50,47	180,00	148,00	0,28	0,34	17,78	1,22	Regular
3	50,12	180,00	148,00	0,28	0,34	17,78	1,22	Regular
PAM-18Na- 50%								
Muestra	Peso (g)	V_i (mL)	V_F (mL)	$\rho_{apa} (\frac{g}{mL})$	$\rho_{api} (\frac{g}{mL})$	I Carr	I Hausner	Flujo
1	40,10	222,00	188,00	0,18	0,21	15,32	1,18	Bueno
2	40,01	238,00	192,00	0,17	0,21	19,33	1,24	Regular
3	40,01	238,00	192,00	0,17	0,21	19,33	1,24	Regular
PAM-18Na- 25%								
Muestra	Peso (g)	V_i (mL)	V_F (mL)	$\rho_{apa} (\frac{g}{mL})$	$\rho_{api} (\frac{g}{mL})$	I Carr	I Hausner	Flujo
1	50,15	212,00	164,00	0,24	0,31	22,64	1,29	Pasable
2	50,06	212,00	164,00	0,24	0,31	22,64	1,29	Pasable
3	50,02	212,00	164,00	0,24	0,31	22,64	1,29	Pasable
PAM-18								
Muestra	Peso (g)	V_i (mL)	V_F (mL)	$\rho_{apa} (\frac{g}{mL})$	$\rho_{api} (\frac{g}{mL})$	I Carr	I Hausner	Flujo
1	50,00	90,00	72,00	0,56	0,69	20,00	1,25	Regular
2	50,00	90,00	70,00	0,56	0,71	22,22	1,29	Pasable
3	50,00	90,00	72,00	0,56	0,69	20,00	1,25	Regular