

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE REDES DE POLÍMEROS
INTERPENETRADOS DE QUITOSANO Y PNIPA-CO-ÁCIDO ITACÓNICO**

JUAN CARLOS VALLEJO PINZÓN

**UNIVERSIDAD ICESI
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
QUÍMICA FARMACÉUTICA
SANTIAGO DE CALI**

2014

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE REDES DE POLÍMEROS
INTERPENETRADOS DE QUITOSANO Y PNIPA-CO-ÁCIDO ITACÓNICO**

JUAN CARLOS VALLEJO PINZÓN

PROYECTO DE GRADO

TUTORA: NORA ELENA VALDERRUTEN POSSO, PhD

COTUTORES: EDUARDO RUIZ DURÁNTEZ, PhD

GIOVANNI ROJAS JIMENEZ, PhD

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

QUÍMICA FARMACÉUTICA

SANTIAGO DE CALI

2014

Aprobado por:

Evaluador

Evaluador

Nora Elena Valderruten Posso

Tutora del proyecto

Eduardo Ruiz Durántez

Co-tutor del proyecto

Giovanni Rojas Jiménez

Co-tutor del proyecto

Agradecimientos

Este proyecto de grado no habría sido posible llevarlo a cabo sin la ayuda de Dios quien me iluminó el camino que debía seguir a lo largo de este año y sin la colaboración de muchas personas a las que debo agradecer su ayuda.

En primer lugar, me gustaría agradecer a los Doctores Nora Elena Valderruten, Eduardo Ruiz Durántez y Giovanni Rojas Jiménez por el apoyo y comprensión que me brindaron durante todo el año que duró el proyecto.

A todos los compañeros del laboratorio de investigación en Química Orgánica por su colaboración: Julián Andrés García, Eillen Vanessa Asprilla, Juan Sebastián Valencia, Gilson Muñoz y Estefanía Vásquez.

A mis familiares por su gran apoyo emocional y de motivación que fue incondicional para persistir en el proyecto realizado.

Y a todas las personas que estuvieron junto a mí cuando más los necesitaba, les agradezco muy afectuosamente.

Juan Carlos Vallejo Pinzón

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN DEL PROYECTO	10
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	12
2.1. Planteamiento del problema de investigación y justificación	12
2.2. Marco teórico y estado del arte	13
2.2.1. Redes de Polímeros Interpenetrados	13
2.2.2. Clasificación de los IPN.....	13
2.2.3. Síntesis de IPN.....	14
2.2.4. Propiedades de los IPN.....	15
2.2.5. Aplicaciones de los IPN.....	17
2.3. Objetivos	18
2.3.1. Objetivo general	18
2.3.2. Objetivos específicos	18
2.4. Metodología propuesta	19
2.4.1. Materiales y equipos	19
2.4.2. Síntesis y caracterización.....	20
2.4.3. Matriz de marco lógico	26
2.5. Resultados y discusión	29
2.5.1. Síntesis	29
2.5.2. Caracterización estructural.....	29
2.5.3. Cinéticas de hinchamiento a diferentes pHs	35
2.5.4. Temperatura crítica de colapso	52
2.5.5. Propiedades térmicas.....	53
2.6. Conclusiones	58
2.7. Recomendaciones	59
2.8. Bibliografía	60
3. Anexos	63
3.1. Anexo 1. Cinéticas de hinchamiento.....	63
3.2. Anexo 2. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red I: QN+GEN. .	70
3.3. Anexo 3. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II: NIPA+AI+BIS (V50: iniciador).....	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura general de un full IPN. --- Red I, — Red II.	13
Figura 2. Síntesis de IPN. M: Monómero, C: Entrecruzante, X: Iniciador, P: Polimerización.....	15
Figura 3. Estructura molecular de NIPA, AI, V50 y BIS.	19
Figura 4. Estructura molecular de QN y GEN.	19
Figura 5. Proceso de síntesis de los materiales poliméricos.....	23
Figura 6. Espectro IR de quitosano.....	30
Figura 7. Espectro IR de quitosano-genipina.....	31
Figura 8. Espectro IR de NIPA.....	32
Figura 9. Espectro IR de AI.....	32
Figura 10. Espectro IR de PNIPA-co-AI.....	33
Figura 11. Espectro IR de IPN 5.	34
Figura 12. Representación del grado de hinchamiento, (W%) en función del tiempo y a 25°C para IPN 3 a diferentes condiciones de pH.	36
Figura 13. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo a 25°C para IPN 3 a diferentes condiciones de pH.....	37
Figura 14. Representación del grado de hinchamiento (W%) en función del tiempo a 25°C para IPN 4 a diferentes condiciones de pH.....	38
Figura 15. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo a 25°C para IPN 4 a diferentes condiciones de pH.....	38
Figura 16. Representación del grado de hinchamiento (W%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.	39
Figura 17. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.	39
Figura 18. Representación del grado de hinchamiento (W%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 7,50 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.	40
Figura 19. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 7,50 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.	41
Figura 20. Representación del grado de hinchamiento en equilibrio W_{∞} (%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00, 7,50 y 9,00 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.	42
Figura 21. Representación del grado de hinchamiento (W%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00 para IPN 3, IPN 4 e IPN 5.....	43
Figura 22. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00 para IPN 3, IPN 4 e IPN 5.....	43
Figura 23. Representación del hinchamiento de IPN 3, a pH 5,00, de acuerdo con una cinética de primer orden.....	45
Figura 24. Representación del hinchamiento de IPN 3, a pH 5,00, de acuerdo con una cinética de segundo orden.	46
Figura 25. Representación del hinchamiento a pH 5,00, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de segundo orden.	47
Figura 26. Representación del grado de hinchamiento en equilibrio, W_{∞} , a 25°C y pH 5,00, 7,50 y 9,00 para todos los materiales interpenetrados.	48

Figura 27. Termograma de DSC de los materiales para la determinación de la LCST.....	53
Figura 28. Termograma de DSC para IPN 3, IPN 4 e IPN 5, Barrido 1.	54
Figura 29. Termograma de DSC para IPN 3, IPN 4 e IPN 5, Ciclo 3.	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Concentraciones relativas de las redes poliméricas de los materiales iniciales.....	20
Tabla 2. Concentraciones relativas de las redes poliméricas de los materiales sintetizados.....	21
Tabla 3. Valores del grado de hinchamiento en equilibrio, W^∞ , contenido de agua en equilibrio, H^∞ y de la constante cinética de hinchamiento, K , a pH 5,00, 7,50 y 9,00 para todos los materiales interpenetrados.	48
Tabla 4. Relación molar entre los grupos NH_2 y $COOH$ para todos los materiales interpenetrados.....	51
Tabla 5. Temperaturas encontradas en el barrido 1 de DSC para IPN 3, IPN 4 e IPN 5.....	55
Tabla 6. Temperaturas de transición vítrea (T_g) encontradas en el barrido 3 de DSC para IPN 3, IPN 4 e IPN 5.	56

ÍNDICE DE ANEXOS

Figura 30. Representación del grado de hinchamiento, W (%), en función del tiempo, a 25°C, para IPN 5 a diferentes condiciones de pH.	63
Figura 31. Representación del contenido de agua, H (%), en función del tiempo, a 25°C, para IPN 5 a diferentes condiciones de pH.	63
Figura 32. Representación del grado de hinchamiento ($W\%$) en función del tiempo, a 25°C y a pH 9,00 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.	64
Figura 33. Representación del contenido de agua ($H\%$) en función del tiempo, a 25°C y a pH 9,00 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.	64
Figura 34. Representación del grado de hinchamiento, W (%), en función del tiempo, a 25°C, a pH 7,50 para IPN 3, IPN4 e IPN 5.	65
Figura 35. Representación del contenido de agua, H (%), en función del tiempo, a 25°C, a pH 7,50 para IPN 3, IPN4 e IPN 5.	65
Figura 36. Representación del grado de hinchamiento, W (%), en función del tiempo, a 25°C, a pH 9,00 para IPN 3, IPN4 e IPN 5.	66
Figura 37. Representación del contenido de agua, H (%), en función del tiempo, a 25°C, a pH 9,00 para IPN 3, IPN4 e IPN 5.	66
Figura 38. Representación del hinchamiento a pH 5,00, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de primer orden.	67
Figura 39. Representación del hinchamiento a pH 7,50, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de primer orden.	67
Figura 40. Representación del hinchamiento a pH 9,00, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de primer orden.	68
Figura 41. Representación del hinchamiento a pH 7,50, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de segundo orden.	68
Figura 42. Representación del hinchamiento a pH 9,00, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de segundo orden.	69
Figura 43. Mecanismo de reacción de entrecruzamiento de quitosano con genipina.	72
Figura 44. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II. Pasos de iniciación por radicales.	73
Figura 45. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II. Pasos de propagación de la cadena.	74
Figura 46. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II. Pasos de terminación: combinación de cadenas.	75
Figura 47. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II. Pasos de terminación: dismutación.	76
Figura 48. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II. Pasos de terminación: reacción con una impureza.	77
Figura 49. Mecanismo de reacción de entrecruzamiento con N,N-metilenbisacrilamida.	79

1. RESUMEN DEL PROYECTO

Las redes de polímeros interpenetrados (IPN, por sus siglas en inglés: “*Interpenetrating Polymer Network*”) son sistemas poliméricos que comprenden dos o más redes que están al menos parcialmente entrelazadas, pero no unidas covalentemente entre sí. Dichas redes no pueden ser separadas a menos que se rompan los enlaces químicos de cada una de ellas.

La combinación de las propiedades de los polímeros tiene un gran interés práctico y académico para la liberación controlada de fármacos, ya que proporcionan una ruta conveniente para las modificaciones de propiedades que pueden llegar a satisfacer necesidades específicas.

Por tal razón, la finalidad del proyecto fue elaborar un nuevo material que pudiera ser un candidato potencial para constituirse como matriz de liberación controlada de fármacos, y que respondiera de forma diferencial frente a cambios en el entorno como el pH. Para ello, se sintetizaron cinco materiales compuestos por dos redes de polímeros interpenetrados de Quitosano (red 1) y poli-N-isopropilacrilamida-co-Ácido itacónico (red 2), que se diferenciaron por las proporciones relativas de las redes, expresadas como porcentajes peso/peso.

Se encontró que solo era posible obtener aquellos materiales en los cuales la cantidad de la red 1 era menor (30% hacia abajo) y la de la red 2 era mayor (70% hacia arriba). Al final de la síntesis, se obtuvieron tres materiales con consistencia y homogeneidad adecuada. Los otros dos presentaron separación de fases, por lo cual no se caracterizaron.

Los espectros FT-IR de los materiales obtenidos mostraron la presencia de grupos funcionales correspondientes a cada una de las redes poliméricas interpenetradas.

Se realizaron las cinéticas de hinchamiento de los materiales a diferentes valores de pH. El mayor grado de hinchamiento se obtuvo a pH 5,00 y se relacionó directamente con la cantidad de Quitosano en el material.

Se evaluaron las propiedades térmicas de los materiales mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). Finalmente, se determinaron las temperaturas de transición vítrea de cada uno de los polímeros y correspondieron a valores cercanos a los reportados en la literatura.

Palabras clave: IPN, espectroscopia FT-IR, cinéticas de hinchamiento, pH, DSC.

ABSTRACT

Interpenetrating polymer networks are polymeric systems comprising two or more networks that are at least partially interlaced, but not covalently linked together. Such networks cannot be separated unless the chemical bonds of each break.

The combination of the properties of polymers has great practical and academic interest for drugs controlled release, since they provide a convenient route for modifications of properties that meet specific needs.

For this reason, the aim of the project was to develop a new material that should be a potential candidate for drugs controlled release, and to respond differentially to changes in the environment such as pH. To do this, five materials composed by two interpenetrating polymer networks of Chitosan (network 1) and poly-N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid (network 2), that differed in their relative proportions of networks, expressed as percentages w/w, were synthesized.

It was only possible to obtain those materials in which the amount of network 1 was lower (30% down) and the network 2 was higher (30% up). At the end of the synthesis, three materials with proper consistency and homogeneity were obtained. The other two presented phase separation, so they were not characterized.

FT-IR spectra of the materials obtained showed the presence of functional groups corresponding to each of the polymeric networks interpenetrates.

The kinetics of swelling of the materials with different values of pH was performed. The highest degree of swelling was obtained at pH 5,00 and was directly related to the content of chitosan in the material.

Thermal properties of materials were evaluated by Differential Scanning Calorimetry (DSC). Finally, each polymer glass transition temperature was determined and was similar to values reported in the literature.

Keywords: IPN, FT-IR spectroscopy, kinetics of swelling, pH, DSC.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1. Planteamiento del problema de investigación y justificación

A nivel mundial se han presentado algunos inconvenientes resultantes de la toxicidad o inactividad de los fármacos en diferentes partes del organismo. Esto ha llevado a desarrollar nuevas técnicas de administración de compuestos bioactivos, encaminadas a conseguir que con una dosis única la concentración del fármaco se mantenga dentro de los límites de eficiencia y seguridad durante el tiempo necesario.

Actualmente se emplean diferentes métodos para mejorar la acción del fármaco, siendo uno de los más importantes y estudiados la liberación controlada mediante el empleo de matrices poliméricas, como los hidrogeles de tipo IPN (Jude, Luke, & Clement, 2013).

Las nuevas y particulares propiedades de los polímeros sensibles al medio han permitido su uso en la liberación controlada de fármacos (Peppas, Bunes, Leobandung, & Ichikawa, 1999). Algunas ventajas de este tipo de sistemas son: minimizar efectos secundarios indeseables, aumentar la eficacia del principio activo, evitar la biodegradación del fármaco durante su distribución, posibilitar el acceso a la biofase del principio activo, complacencia del paciente, liberación constante del activo, cinética de orden cero, etc. (Colombo, y otros, 1990).

La finalidad de este proyecto fue proveer conocimiento sobre un nuevo material polimérico interpenetrado, compuesto por dos redes de polímeros de quitosano y poli-N-isopropilacrilamida-co-Ácido itacónico, que pudiera constituirse en un candidato potencial como matriz de liberación controlada de fármacos. Se buscó aprovechar las propiedades que le otorga al sistema polimérico cada una de las redes. Por ejemplo, la red de N-isopropilacrilamida-co-Ácido itacónico le confiere buenas propiedades mecánicas y termosensibilidad. La red de Quitosano le confiere buenas propiedades de hinchamiento en agua, biocompatibilidad y pH-sensibilidad (Berger, Reist, Mayer, Felt, & Gurny, 2003).

2.2. Marco teórico y estado del arte

2.2.1. Redes de Polímeros Interpenetrados

Existe una serie de combinaciones de polímeros que se hallan unidos entre sí a través de fuerzas secundarias. Este grupo incluye las redes de polímeros interpenetrados (IPN) y las mezclas de polímeros. Se les puede denominar polímeros físicos. (Raimond, Seymour, & Carraher, 1995).

Las redes de polímeros interpenetrados (IPN) son sistemas conformados por al menos dos cadenas poliméricas, cada una en forma de red, de las cuales una es sintetizada y/o entrecruzada en presencia de la otra sin establecer enlaces covalentes entre ellas (Badal Kumar & Murugesh, 2012).

En la Figura 1 se aprecia la interacción de un sistema de IPN, donde moléculas del monómero I únicamente reaccionan con moléculas del monómero I y moléculas del monómero II reaccionan con moléculas del monómero II.

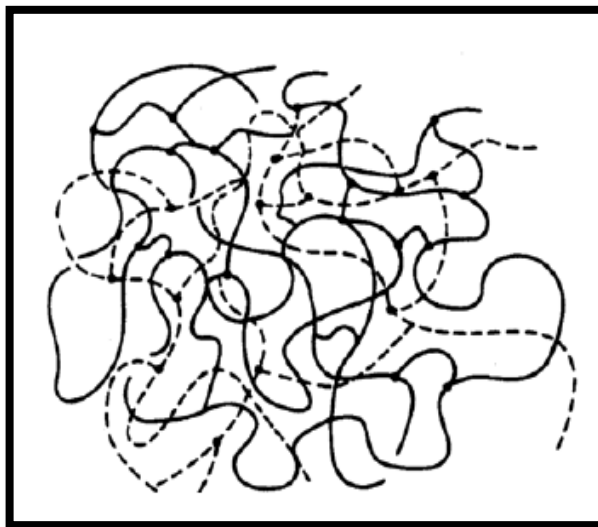


Figura 1. Estructura general de un full IPN. --- Red I, — Red II (Raimond, Seymour, & Carraher, 1995).

Si al menos uno de los componentes de los IPN es hidrofílico, ésta puede formar un hidrogel cuando el agua sea absorbida.

2.2.2. Clasificación de los IPN

Los IPN se pueden clasificar con base en sus tipos de enlaces químicos y con base en sus métodos de síntesis.

2.2.2.1. Basado en los enlaces químicos

El entrecruzamiento covalente conduce a la formación de hidrogeles con una estructura de red permanente, ya que se forman enlaces químicos irreversibles. Este tipo de enlace permite la absorción de agua y/o compuestos bioactivos sin disolución y permite la liberación de fármacos por difusión (Badal Kumar & Murugesh, 2012).

1. Semi IPN Covalente – consta de dos sistemas poliméricos separados que se entrelazan para formar una simple red polimérica.
2. Semi IPN No Covalente – es uno en el cual únicamente uno de los sistemas poliméricos es entrecruzado.
3. Full IPN No Covalente – es uno en el cual los dos polímeros separados están independientemente entrecruzados.

2.2.2.2. Basado en el método de síntesis

1. IPN Secuencial – se caracteriza por que la segunda red polimérica es polimerizada seguida de la polimerización completa de la primera red.
2. Semi IPN – únicamente una de las redes esta entrecruzada dejando a la otra de forma lineal en el sistema.
3. IPN Simultánea – es preparada por un proceso donde se polimerizan ambas redes al tiempo.

2.2.3. Síntesis de IPN

En la figura 2 se observa gráficamente los tres tipos de síntesis de IPN.

2.2.3.1. Síntesis secuencial

El monómero I es combinado con un agente de entrecruzamiento e iniciador para formar la red. La red I es entonces hinchada en presencia del monómero II con su respectivo agente de entrecruzamiento e iniciador (o bien puede ser un polímero lineal) para formar la red II.

2.2.3.2. Síntesis simultánea

Son sintetizadas a través de la combinación de dos monómeros o más, cada uno con su respectivo agente de entrecruzamiento e iniciador, para ser polimerizados de manera independiente, en masa, solución o dispersión.

2.2.3.3. Síntesis de semi-IPN

Se forma a través de la síntesis de la red mediante uno solo de los monómeros y el otro únicamente queda como polímero lineal.

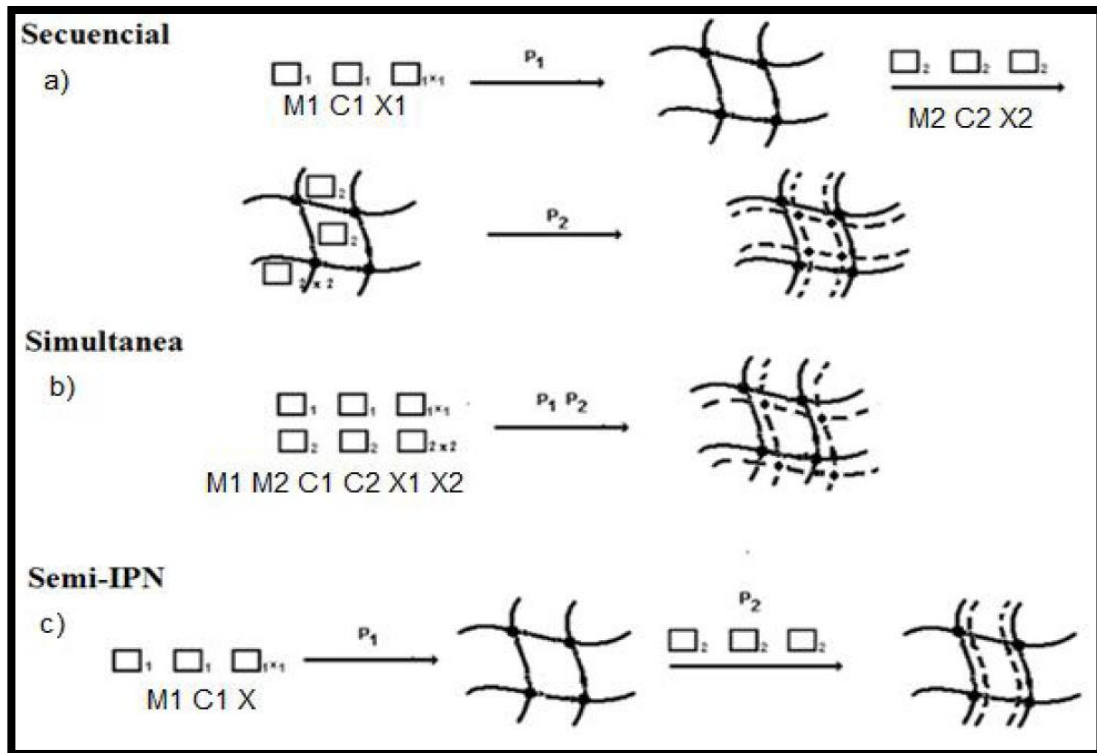


Figura 2. Síntesis de IPN. M: Monómero, C: Entrecruzante, X: Iniciador, P: Polimerización (Dragan, 2014).

2.2.4. Propiedades de los IPN

Los hidrogeles presentan unas características muy particulares. Son hidrófilos, insolubles en agua, blandos, elásticos y en presencia de agua se hinchan aumentando considerablemente su volumen, pero manteniendo su forma, hasta alcanzar un equilibrio físico-químico, mientras que en estado deshidratado son cristalinos y se denominan xerogeles (Valderruten, 2001). Estas características son consecuencia de diversos factores:

1. El carácter hidrófilo es debido a la presencia de grupos polares como por ejemplo: -OH, -COOH, -CONH, -CONH₂, -SO₃H.
2. La insolubilidad en agua se debe a la existencia de una red tridimensional en su estructura molecular. Este entrecruzamiento puede ser debido a la

extensión de fuerzas cohesivas débiles (fuerzas de van der Waals y enlaces de hidrógeno) o enlaces covalentes o iónicos.

3. El tacto suave y la consistencia elástica se deben al monómero hidrófilo de partida y a la baja densidad de entrecruzamiento del hidrogel.
4. La conservación de la forma en presencia de agua, gracias al balance entre las fuerzas de dispersión, que actúan sobre las cadenas hidratadas y las fuerzas cohesivas, que no impiden la entrada de agua en la red.

Los hidrogeles pueden hincharse o comprimirse en respuesta a condiciones externas, como temperatura, pH, disolvente, campos eléctricos y luz. Por esta razón son de gran interés especialmente en el campo de la biomedicina y en la industria farmacéutica (Alvarez & Angel, 2001).

Las propiedades físicas de los polímeros combinados dependen de las propiedades de los polímeros individuales, así como del camino mediante el cual son combinados. Las redes exhiben mejores propiedades mecánicas que las mezclas constituidas por los mismos polímeros. Esto se atribuye al alto grado de interpenetración y a la buena compatibilidad, con lo que se obtiene un mayor grado de mezclado y una mayor adhesión entre las fases dispersa y continua.

Es importante mencionar las características principales de los polímeros y/o monómeros que conformarán cada una de las redes en los sistemas que se van a sintetizar.

El quitosano (QN) es un copolímero del tipo amino-polisacárido compuesto por D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina [poli(N-acetil-D-glucosamina)], que es obtenido por la desacetilación alcalina de la quitina (Chenite, 2000), principal material estructural en los exoesqueletos de crustáceos y otras especies animales. El quitosano es el único polisacárido catiónico natural y es conocido por su biocompatibilidad y biodegradabilidad (Yangshuo, Wenbao, & Hyung-il, 2012). Por su parte, la genipina (GEN) es un reactivo natural extraído de la flor de jazmín, y surge como una alternativa a los agentes entrecruzantes convencionales empleados para el quitosano (Yue, Yi-feng, & Xian-xian, 2013), debido a su buena biocompatibilidad y ausencia de toxicidad (Santoni, Matos, Müller-Kar, Nicola, Sabino, & Müller, 2008).

La N-isopropilacrilamida (NIPA) es un monómero que copolimerizado con un ácido débil, como el ácido itacónico (AI), produce hidrogeles sensibles a la temperatura y al pH (Jinchen, Jie, & Liming, 2009). Los hidrogeles de NIPA son un ejemplo típico de polímeros termosensibles (Wang, Fang, & Hu, 2000): se hinchan por debajo de su temperatura de disolución crítica inferior (LCST, *Lower Critical Solution Temperature*), la cual se encuentra localizada alrededor de 31-34°C y se colapsan cuando se calientan por encima de ella. El cambio de volumen del gel es una

transición de fase, que resulta del balance competitivo entre las fuerzas repulsivas del sistema (interacciones electrostáticas entre cargas del mismo tipo) y las fuerzas atractivas (van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno e interacciones entre cargas opuestas) (Valderruten, 2001).

2.2.5. Aplicaciones de los IPN

Estos sistemas poliméricos se están convirtiendo en un foco de considerables proyectos de investigación debido a sus potenciales aplicaciones tecnológicas en un gran número de áreas: medicina, industria, biología y limpieza ambiental. Varias de las aplicaciones significativas de los IPN incluye implantes artificiales, diálisis, membranas, sistemas de liberación de fármacos, etc. (Badal Kumar & Murugesh, 2012).

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar materiales compuestos por dos redes de polímeros interpenetrados de quitosano y PNIPA-co-Ácido itacónico.

2.3.2. Objetivos específicos

Sintetizar materiales compuestos por dos redes de polímeros interpenetrados de quitosano y PNIPA-co-Ácido itacónico, que se diferencian en sus proporciones relativas.

Caracterizar la estructura de los materiales poliméricos obtenidos mediante espectroscopia FTIR.

Evaluar las cinéticas de hinchamiento de los polímeros obtenidos a diferentes condiciones de pH.

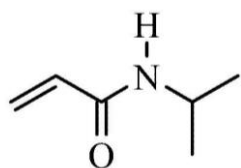
Determinar la influencia de las proporciones relativas de las redes en la temperatura crítica de colapso (LCST) de los materiales.

Determinar las propiedades térmicas de los materiales poliméricos mediante la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

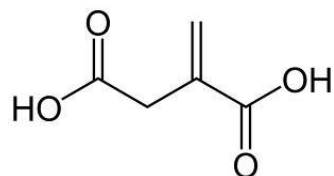
2.4. Metodología propuesta

2.4.1. Materiales y equipos

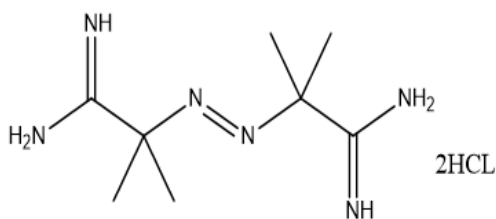
N-isopropilacrilamida (NIPA; Acros Organic, pureza 99%), Ácido Itacónico (AI; Aldrich, pureza 99%), N,N-metilenbiscacrilamida (BIS; Bio América, pureza 99,2%), 2,2'-azobis(2-metilpropionomidina) 2 HCl (V50; Aldrich, pureza 97%), Quitosano de bajo peso molecular (QN; Aldrich, 85% de desacetilación), Genipina (GEN; Aldrich, pureza >98%), y Ácido acético glacial (Sucroal S.A., pureza 99%).



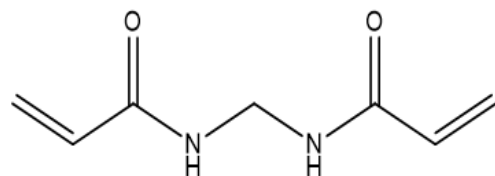
Estructura de la NIPA



Estructura del AI

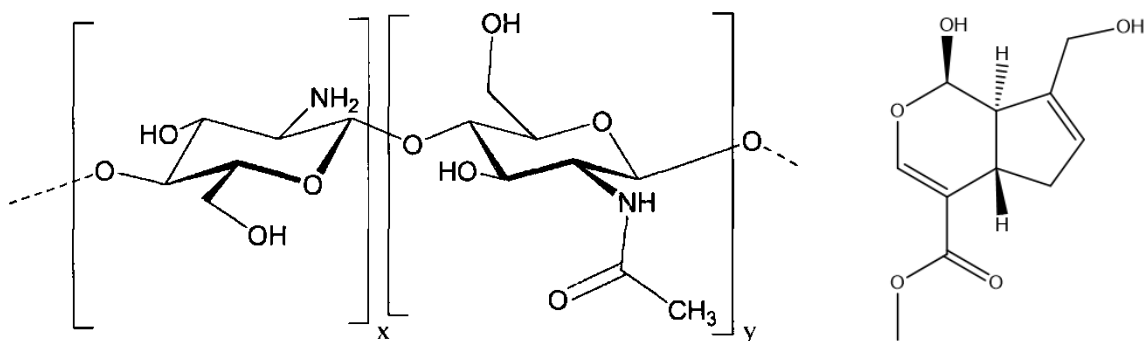


Estructura del V50



Estructura de la BIS

Figura 3. Estructura molecular de NIPA, AI, V50 y BIS.



Estructura del QN

Estructura de la GEN

Figura 4. Estructura molecular de QN y GEN.

Balanza analítica METTLER TOLEDO, Cabina de extracción Frontier Maca ESCO, Pipa de Nitrógeno, Sonicador Cole-parmer 8892, Horno Binder, FT-IR Nicolet 6700, Baño termostado Centroci (industrias) y DSC TA-Instruments modelo Q2000.

2.4.2. Síntesis y caracterización

2.4.2.1. Síntesis

En un principio se buscó llevar a cabo la síntesis de 5 materiales cuyas concentraciones relativas de las redes poliméricas eran las siguientes:

Tabla 1. Concentraciones relativas de las redes poliméricas de los materiales iniciales.

Material	%P/P Red 1 (QN-GEN)	%P/P Red 2 (PNIPA-co-AI)
1	10	90
2	30	70
3	50	50
4	70	30
5	90	10

Para ello se pensaba preparar soluciones madre de cada una de las redes por separado. Es decir, una solución en la cual se encontrarán disueltos los monómeros pertenecientes a la red 1: Quitosano y Genipina (entrecruzante); y otra solución con los monómeros de la red 2: NIPA, AI, BIS (entrecruzante) y V50 (iniciador). La idea era que finalmente se realizaran adiciones volumétricas de cada una de las soluciones en sistemas tales que se garantizaran las concentraciones determinadas de las redes poliméricas (ver Tabla 1), y todos con un volumen final de 20mL y un peso total de monómeros de 4g.

Para evaluar la factibilidad de síntesis de estos materiales, con el fin de evitar una pérdida de reactivos y asegurar la obtención química de estos en su totalidad, se sintetizaron cada una de las redes poliméricas por separado en diferentes concentraciones. Para ello, se tuvo en cuenta lo reportado en la literatura y lo que se observó en los primeros experimentos realizados en el laboratorio.

Por un lado, se observó que la síntesis de la red de PNIPA-co-AI era factible solo cuando se tenían sistemas en los cuales los monómeros principales estaban presentes en concentraciones no menores al 10%p/v. Ni la solubilidad ni la viscosidad representaron algún tipo de problema. Por otro lado, se observó que

para tener soluciones de quitosano con una solubilidad y viscosidad adecuadas, tales que permitieran la inclusión completa de la otra red polimérica de forma homogénea, se debían tener sistemas con concentraciones no mayores al 6%p/v. Por tales razones, se comprendió que entre mayor fuera la concentración de la red de PNIPA-co-AI y entre menor la de quitosano resultaba mucho más factible la síntesis de los IPN.

Por tales razones, finalmente se llevó a cabo la síntesis de 5 materiales, cuyas concentraciones relativas de las redes, diferentes a las anteriores, presentes en sistemas con un volumen final de 20mL y un peso total de monómeros de 4g, se encuentran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Concentraciones relativas de las redes poliméricas de los materiales sintetizados.

Material	%P/P Red 1 (QN-GEN)	%P/P Red 2 (PNIPA-co-AI)	%P/V Red 1 (QN-GEN)	%P/V Red 2 (PNIPA-co-AI)
IPN 1	10	90	2	18
IPN 2	15	85	3	17
IPN 3	20	80	4	16
IPN 4	25	75	5	15
IPN 5	30	70	6	14

Se pueden hacer dos observaciones muy importantes de estos materiales. Primero, la cantidad relativa de la red 2 expresada en %P/P, siempre es mayor que la cantidad relativa de la red 1. Segundo, las concentraciones de ambas redes poliméricas, expresadas en %P/V corresponden a valores, que según lo observado anteriormente, permitirían asegurar una síntesis factible de los IPN.

Es importante mencionar que el medio de síntesis empleado fue una solución de ácido acético al 2.5%v/v en agua. El porcentaje de grupos amino que quedan libres en la molécula de quitosano es lo que se denomina grado de desacetilación y está estrechamente vinculado con su solubilidad. Como consecuencia de la hidrólisis del grupo N-acetilo, aumenta la capacidad hidrofílica del quitosano y pasa a ser soluble en soluciones ácidas diluídas (acético, fórmico, clorhídrico, entre otros) ya que el pKa del grupo amino protonado del quitosano es de 6,5. La protonación de los grupos amino del quitosano en medio ácido le confiere un carácter altamente reactivo (Harris, 2010).

En este caso no se partió de soluciones madre sino que los materiales se sintetizaron cada uno con adiciones peso a peso de los reactivos. A continuación se explica detalladamente cómo se llevó a cabo la síntesis de los materiales poliméricos.

Primero, se adicionaron 19mL de la solución de ácido acético cada uno de los beakers de 50mL, sobre los cuales se fueron añadiendo cada uno de los reactivos en el siguiente orden: Quitosano, NIPA, Al y BIS. Por último se añadieron el V50 y la Genipina (predisuelta en 1mL de metanol). Cada reactivo se añadió después de homogenizar la mezcla.

Con el fin de eliminar la mayor cantidad posible de burbujas, las diferentes mezclas se llevaron a ultrasonido por aproximadamente 5 minutos. Cuando se observó que las soluciones se iban tornando azules, debido al entrecruzamiento del quitosano con la genipina (Santoni, Matos, Müller-Kar, Nicola, Sabino, & Müller, 2008), se vertieron sobre cajas petri plásticas (de carácter hidrófobo) y se introdujeron al horno a 45°C por 48 horas.

Al sacar los materiales de las cajas Petri se pudo evidenciar una clara separación de fases en IPN 1, y una leve en IPN 2. Esto conllevó a descartar ambos materiales ya que su heterogeneidad no permitiría realizar conclusiones exactas sobre estos. Por lo tanto, durante el resto del proyecto se trabajó con los tres polímeros restantes, es decir: IPN 3, IPN 4 e IPN 5.

Estos materiales se cortaron con el sacabocados de 10mm de diámetro y se lavaron en agua durante aproximadamente una semana. Durante este lavado se pudo observar un alto grado de hinchamiento de los mismos. El lavado es importante para eliminar los posibles residuos presentes en los materiales, como aquellos reactivos o monómeros que no reaccionaron o no se entrecruzaron.

Luego, los hidrogeles se sometieron a un proceso de secado en el horno a 30°C durante 72 horas aproximadamente, tiempo en el cual se pudo observar la obtención de los xerogeles de cada material. Finalmente, se almacenaron para su posterior caracterización.

Por último, se sintetizaron las redes poliméricas por separado, QN-GEN (Red 1) y PNIPA-co-Al (Red 2) con concentraciones equivalentes a las presentes en IPN 5, con el fin de evaluar y comparar su comportamiento de hinchamiento en las diferentes condiciones estudiadas. Sólo se prepararon controles para IPN 5 debido a que fue el material con mejores propiedades.

La Figura 5 presenta el proceso de síntesis de los materiales poliméricos de forma gráfica.

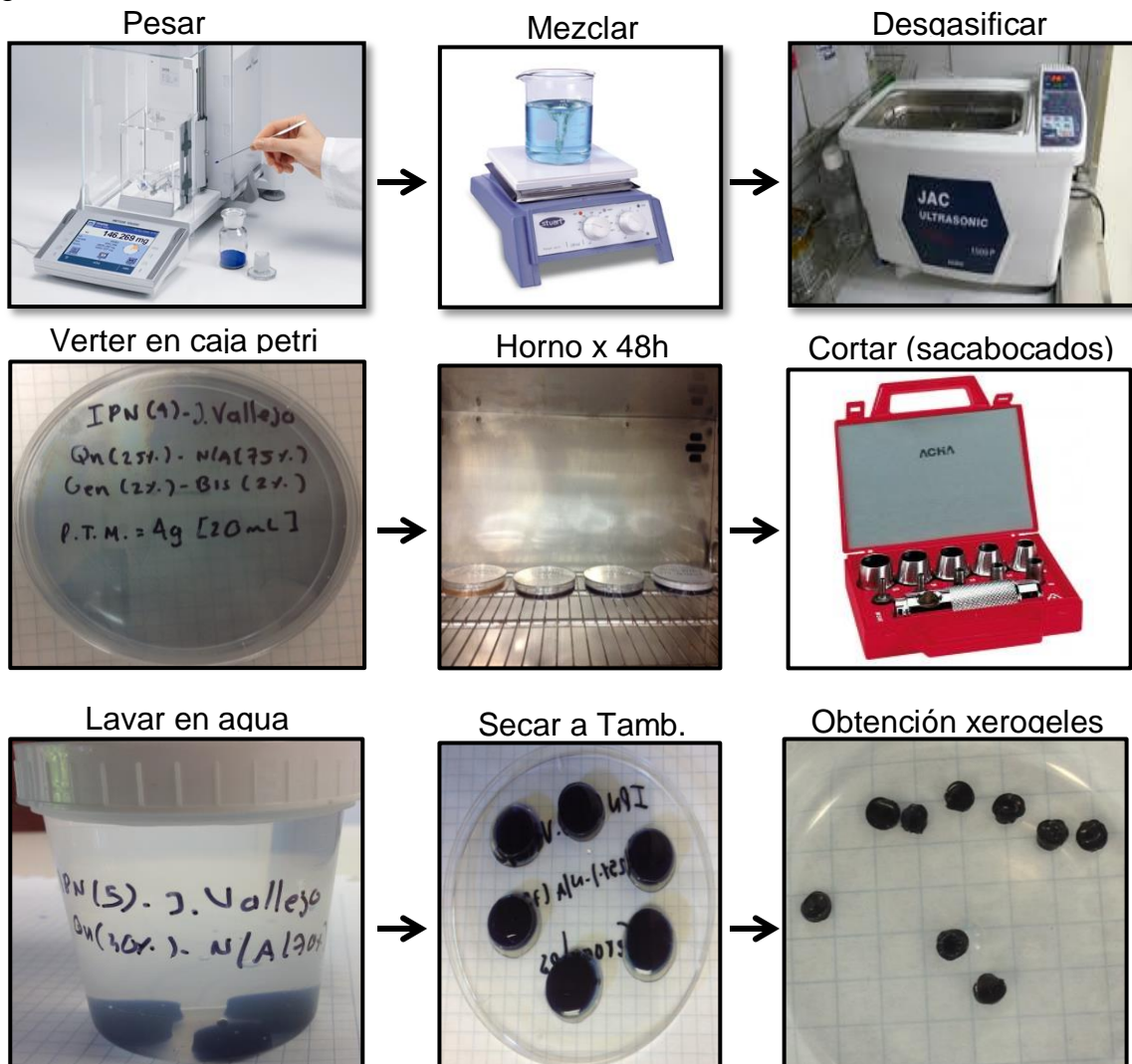


Figura 5. Proceso de síntesis de los materiales poliméricos.

2.4.2.2. Caracterización estructural

Los análisis FTIR se realizaron en un espectrofotómetro marca Thermo Fisher Scientific, modelo Nicolet 6700, mediante el método de pastilla de KBr. Por lo tanto, se requirió pulverizar cada uno de estos y se hizo utilizando un mortero convencional. Se tomaron los espectros de los materiales de partida, de las redes por separado y de los IPNs.

2.4.2.3. Cinéticas de hinchamiento a diferentes pHs

Los estudios de hinchamiento a diferentes pHs se llevaron a cabo introduciendo las pastillas secas de los materiales (xerogeles), previamente pesadas, en un baño termostático con agua destilada a una temperatura de 25°C. Se introdujo una pastilla en cada vaso que contenía una solución con un pH determinado (5.00, 7.50 y 9.00).

El control sobre el proceso de hinchamiento de los polímeros interpenetrados de QN/PNIPA-co-Al se hizo siguiendo el incremento de peso de las pastillas en función del tiempo. A distintos tiempos, las pastillas se extrajeron del baño, se secaron ligeramente con papel filtro y se pesaron en una balanza Mettler ($\pm 1 \times 10^{-4}$ g), repitiendo el proceso hasta que no se observó variación en el peso. Los tiempos de pesado fueron: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 290, 320, 350, 380, 410, 440, 470, 500, 530, 560, 590 minutos. En los días posteriores se tomaron tres pesos al día, en la mañana, al medio día y en la tarde. Se siguieron pesando las pastillas hasta el día en que se observó que éstas no variaron de peso. Los experimentos se realizaron por triplicado para cada uno de los materiales, lo que significó el seguimiento de 27 pastillas en total (3 materiales por 3 réplicas por 3 valores de pH).

2.4.2.4. Temperatura crítica de colapso

En un principio, los estudios de la influencia de las proporciones relativas de las redes poliméricas sobre la temperatura crítica de colapso de los materiales se pensaban realizar mediante gravimetría. Es decir, se pensaba seguir la cinética de hinchamiento de los polímeros en agua, dentro de un termostato, llevando a cabo el incremento de la temperatura del medio 1°C por día y midiendo el peso de estos. Se esperaba encontrar una temperatura o un rango de temperatura en la cual el peso de las pastillas hinchadas disminuyera por el efecto de expulsión de agua por parte de la red de PNIPA-co-Al, cuya termosensibilidad se le atribuye a la PNIPA y es llamada LCST.

Sin embargo, se decidió determinar esta propiedad mediante la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) por varias razones. En primer lugar, se buscó aprovechar las aplicaciones de esta herramienta, que estaba disponible en la universidad. En segundo lugar, mediante esta técnica el análisis se realiza en un día, mientras que mediante gravimetría la evaluación de esta propiedad tomaría semanas, además del gasto energético por el uso continuo del termostato y el gasto considerable de agua destilada.

Para ello, se escogió una pastilla de la red de PNIPA, la red de PNIPA-co-Al y de cada material interpenetrado, y se hincharon en agua durante un día con el fin de

obtener los hidrogeles respectivos de estos y así poder observar con mayor facilidad la LCST. Las muestras fueron analizadas bajo atmósfera de nitrógeno y se realizó un solo barrido de 25 a 50°C, a una velocidad de calentamiento de 3°C/min.

2.4.2.5. Propiedades térmicas

Se estudiaron las propiedades térmicas de los materiales sintetizados mediante la técnica de DSC, para determinar sus temperaturas de transición vítrea (T_g), empleando un DSC TA Instruments modelo Q2000.

Las muestras fueron analizadas bajo atmósfera de nitrógeno y se realizaron tres barridos: el primero, de 10 a 200°C; el segundo, de 200 a 10°C; y el tercero, de 10 a 200°C, a una velocidad de calentamiento de 5 °C/min.

2.4.3. Matriz de marco lógico

Objetivo general			
<p>Sintetizar y caracterizar materiales compuestos por dos redes de polímeros interpenetrados de quitosano y PNIPA-co-Ácido itacónico.</p>			
Objetivos	Actividades	Supuestos	Indicador
<p>Sintetizar materiales compuestos por dos redes de polímeros interpenetrados de quitosano y PNIPA-co-Ácido itacónico, que se diferencian en sus proporciones relativas.</p>	<p>Realizar las diferentes mezclas de reacción de acuerdo a las proporciones relativas escogidas.</p> <p>Poner las mezclas de reacción a condiciones de temperatura adecuada durante un tiempo determinado.</p>	<p>Disponibilidad de cada uno de los reactivos y materiales.</p> <p>Todos los materiales poliméricos obtenidos con la consistencia deseada.</p>	<p>Obtención de los materiales (geles).</p>
<p>Caracterizar la estructura de los materiales poliméricos obtenidos mediante FT-IR.</p>	<p>Tomar los espectros IR de los diferentes materiales poliméricos obtenidos.</p> <p>Evaluar cualitativamente los espectros para caracterizar los materiales estructuralmente.</p>	<p>Disponibilidad del equipo de FTIR.</p> <p>Espectros completos y de buena resolución de cada uno de los materiales evaluados.</p>	<p>Espectros IR.</p>

Objetivos	Actividades	Supuestos	Indicador
<p>Evaluar las cinéticas de hinchamiento de los polímeros obtenidos a diferentes condiciones de pH.</p>	<p>Introducir tres pastillas (xerogeles) de cada uno de los materiales en vasos que contienen soluciones que presentan diferentes condiciones de pH, y que están dentro de un termostato.</p> <p>Seguir el incremento de peso de las pastillas en función del tiempo: extraer del baño, secar ligeramente con papel filtro y pesar en una balanza repitiendo el proceso hasta que no se observe variación en el peso.</p> <p>Graficar el porcentaje de hinchamiento de los materiales (como variación del peso) vs el tiempo teniendo en cuenta el pH de las soluciones en las que se introdujeron.</p>	<p>Disponibilidad del termostato durante el tiempo requerido.</p> <p>Cinéticas de hinchamiento evaluadas para cada uno de los materiales poliméricos obtenidos.</p>	<p>Gráficas que muestran el porcentaje de hinchamiento vs tiempo.</p>

Objetivos	Actividades	Supuestos	Indicador
<p>Determinar la influencia de las proporciones relativas de las redes en la temperatura crítica de colapso de los materiales poliméricos.</p>	<p>Introducir una pastilla (xerogel) de cada uno de los materiales en agua y dejar hinchar durante 24 horas.</p> <p>Tomar el termograma de DSC para cada uno de los materiales poliméricos.</p>	<p>Disponibilidad del equipo de DSC.</p> <p>Temperaturas críticas de colapso determinadas para cada uno de los materiales poliméricos sintetizados.</p>	<p>Termogramas.</p>
<p>Determinar las propiedades térmicas de los materiales poliméricos mediante la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC).</p>	<p>Tomar el termograma de DSC para cada uno de los materiales poliméricos.</p> <p>Evaluar los termogramas obtenidos y describir las propiedades térmicas de los materiales poliméricos.</p>	<p>Disponibilidad del equipo de DSC.</p> <p>Todos los materiales poliméricos evaluados mediante DSC.</p>	<p>Termogramas.</p>

2.5. Resultados y discusión

2.5.1. Síntesis

Como se mencionó anteriormente, se pudieron obtener satisfactoriamente tres de los cinco materiales sintetizados, con base en su aspecto de consistencia y homogeneidad. Los otros dos materiales, correspondientes a aquellos en los que la cantidad relativa de la red 1 (QN-GEN) era menor, presentaron separación de fases.

Es importante tener en cuenta que existe una diferencia en la polaridad de ambas redes poliméricas. Por un lado, el Quitosano (ver Figura 4) presenta grupos funcionales que le aportan un alto grado de polaridad e hidrofiliidad, como los grupos $-OH$ y $-NH_2$. Por otro lado, la NIPA (ver Figura 3) presenta un grupo amida que le confiere cierto grado de polaridad. Sin embargo, dada la presencia del grupo isopropilo y del $C=C$, la polaridad de esta molécula es baja y su carácter hidrófobo es mayor (como ejemplo de ello su propiedad llamada LCST, que se debe a un efecto hidrófobo de sus cadenas laterales).

Por lo tanto, una de las posibles explicaciones a la separación de fases de estos materiales es la diferencia en polaridad entre las redes poliméricas. Se observó que aquellos materiales en los que el quitosano está presente en muy baja cantidad (IPN 1 e IPN 2) presentan poca consistencia, por lo que no se logra impedir la separación física de las dos redes. Esto conllevó a descartar dichos materiales para la caracterización, debido a que su heterogeneidad no permitiría realizar conclusiones exactas sobre sus propiedades, además de no ser materiales full IPN.

2.5.2. Caracterización estructural

La caracterización de la estructura química de los materiales poliméricos y de los monómeros se basó en la espectroscopia FTIR mediante el método de pastilla de KBr. Las muestras de cada uno de los materiales analizados se pulverizaron utilizando un mortero convencional.

Las Figuras 6, 7, 8, 9 y 10 presentan los espectros IR, con las señales más relevantes atribuidas para QN, QN-GEN, NIPA, AI y PNIPA-co-AI, respectivamente. Se pueden observar las bandas características de los grupos funcionales de cada uno de estos compuestos y redes.

En la Figura 6 se muestra el espectro IR de quitosano. Alrededor de 3500cm^{-1} se puede observar una banda intensa y ancha, la cual se atribuye al estiramiento de los enlaces de los grupos OH y NH_2 . La banda que se encuentra localizada a 2870cm^{-1} se atribuye al estiramiento de los enlaces C-H. Se puede observar una banda que aparece a 1652cm^{-1} (banda amida II) la cual corresponde al grupo carbonilo de la amida de aquellas unidades monoméricas de glucosamina que aún se encuentran acetiladas. Especialmente, hay bandas características a la estructura de sacárido alrededor de 895 y 1157cm^{-1} (Yue, Yi-feng, & Xian-xian, 2013).

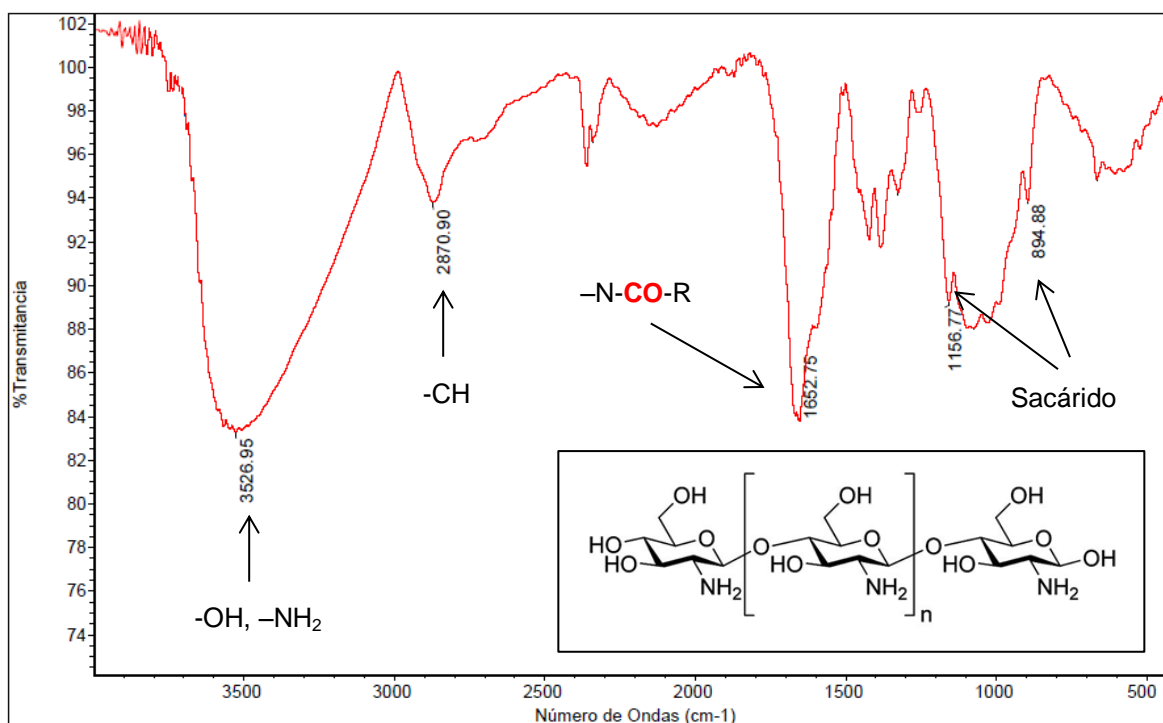


Figura 6. Espectro IR de quitosano.

En la Figura 7 se muestra el espectro IR de quitosano entrecruzado con genipina. Se puede observar que la banda a 3637cm^{-1} correspondiente a los grupos OH y NH_2 del quitosano es más estrecha y menos intensa que la observada en la Figura 6. Esto se debe a que la reacción de entrecruzamiento del quitosano con la genipina implica la formación de grupos amino terciarios y grupos amida, como se observa en la Figura 43 de los Anexos. La nueva banda que aparece alrededor de 1562cm^{-1} se atribuye al grupo amida que se forma en la reacción de entrecruzamiento (Santoni, Matos, Müller-Kar, Nicola, Sabino, & Müller, 2008).

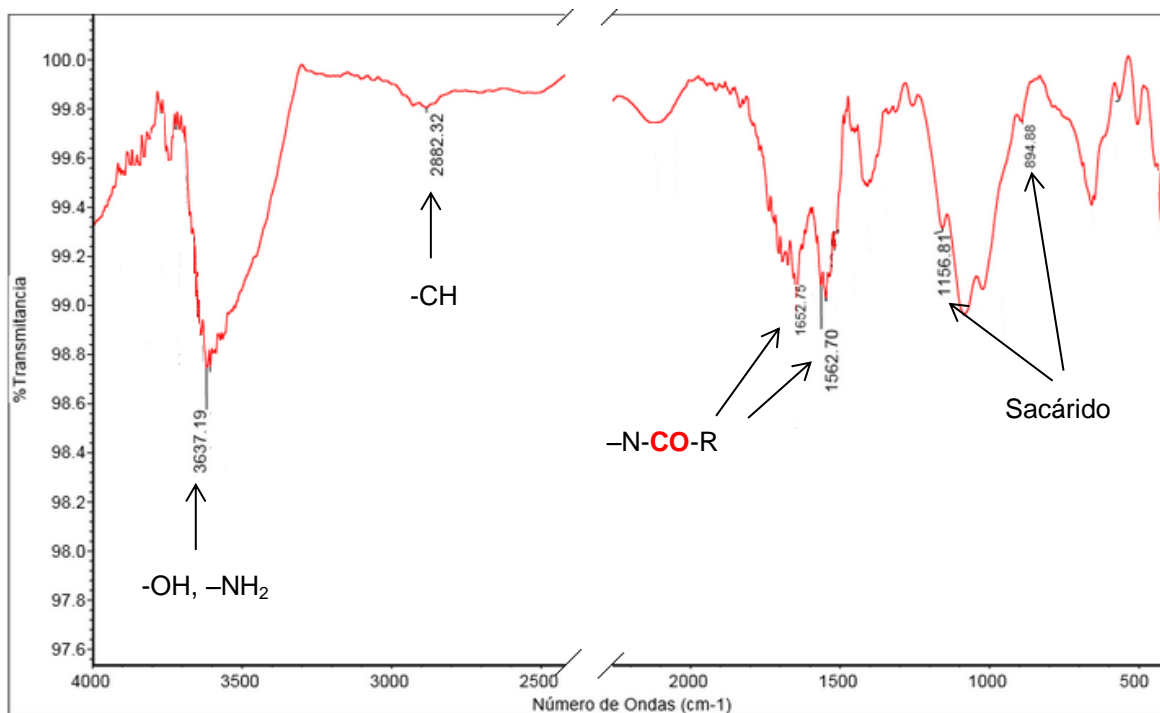


Figura 7. Espectro IR de quitosano-genipina.

En la Figura 8 se presenta el espectro IR de NIPA. Se puede observar una banda intensa y angosta alrededor de 3300cm^{-1} , la cual corresponde al estiramiento del enlace N-H de la amida secundaria. La banda que aparece a 3072cm^{-1} corresponde a la tensión del enlace C-H del grupo alqueno terminal. Además, hay tres bandas que aparecen entre 2791 y 2934cm^{-1} , que son características del grupo funcional isopropilo (Bruice, 2007). A 1656cm^{-1} aparece una banda intensa que se atribuye al grupo carbonilo (C=O) de la amida. Además, se observa una banda alrededor de 1621cm^{-1} , la cual corresponde al enlace C=C. Se presenta una banda alrededor de 1550cm^{-1} la cual corresponde a la banda amida II. Por último, se pueden observar dos bandas que están alrededor de 917 y 993cm^{-1} , las cuales son típicas de un alqueno terminal.

La Figura 9 presenta el espectro IR del AI. Por un lado, se observa una banda intensa y muy ancha alrededor de 3000cm^{-1} la cual se atribuye al estiramiento del enlace O-H (-COOH) de este compuesto. Aparecen dos bandas que se traslapan con la anterior alrededor de 2621 y 2732cm^{-1} , las cuales se atribuyen al estiramiento del enlace C-H del metileno. El grupo carboxilo también genera una banda intensa a 1704cm^{-1} , la cual se atribuye al estiramiento del enlace C=O. Se puede observar que hay una banda de intensidad media alrededor de 1627cm^{-1} , la cual se atribuye al enlace C=C.

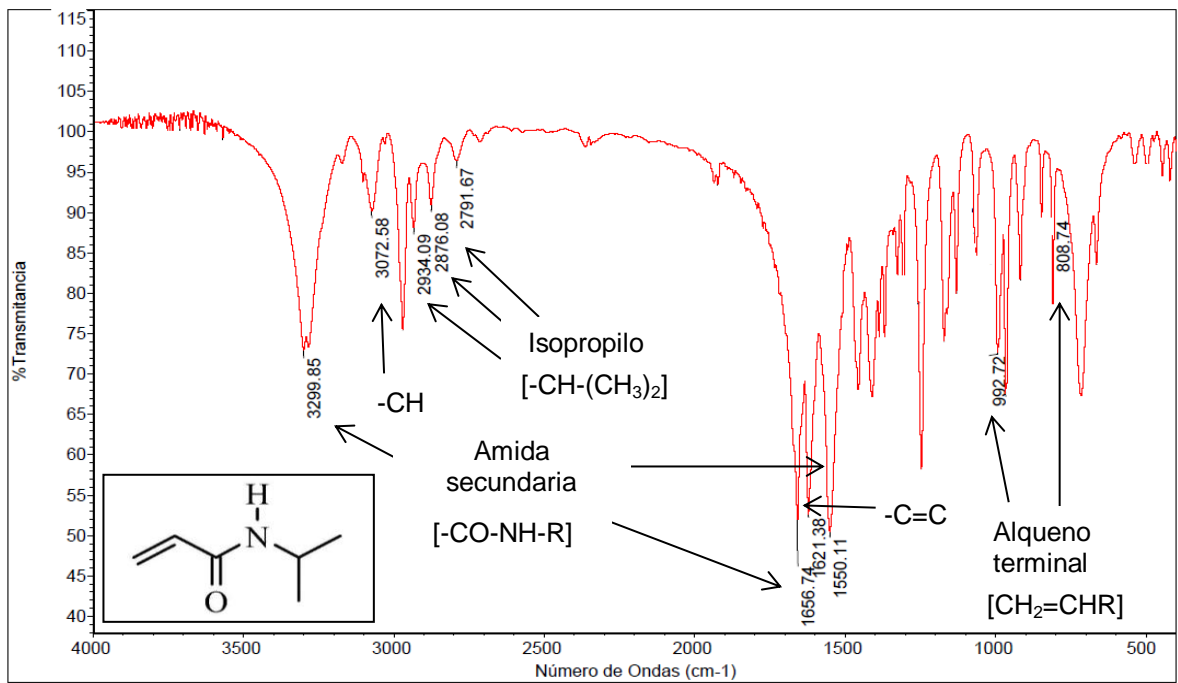


Figura 8. Espectro IR de NIPA.

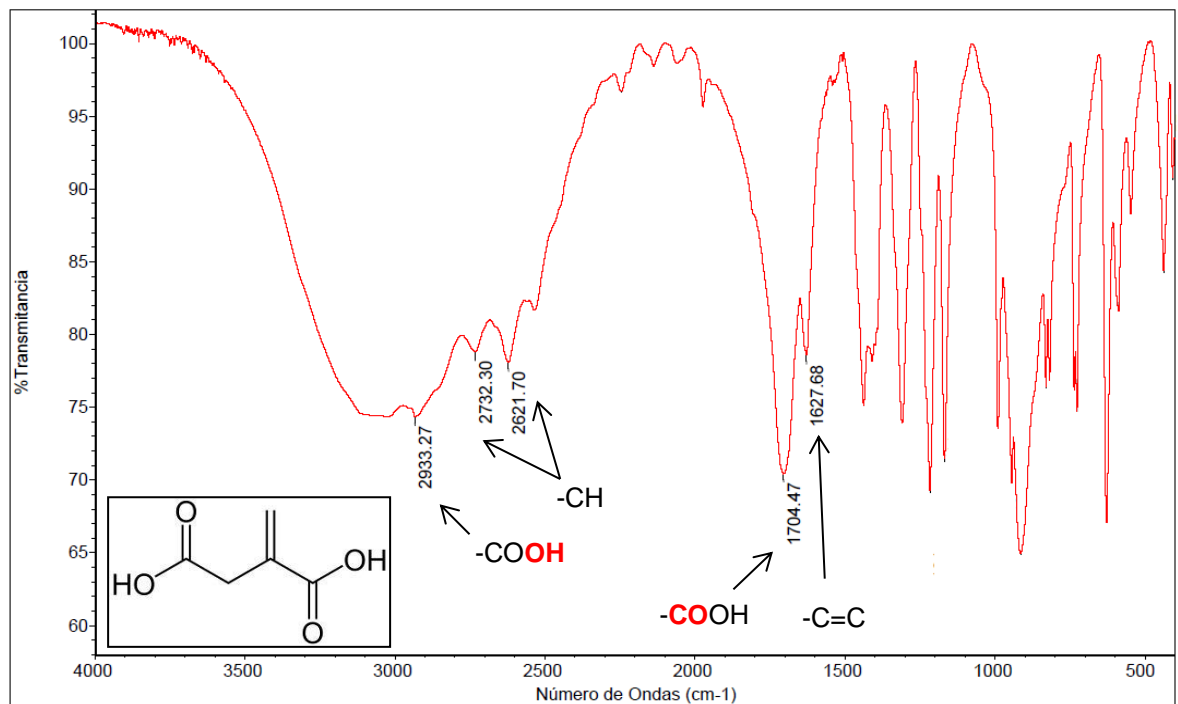


Figura 9. Espectro IR de AI.

Con el objetivo de determinar si se había llevado a cabo la formación satisfactoria de la red de PNIPA-co-AI, se tomó el espectro IR de una red control sintetizada en el laboratorio, la cual tenía la misma proporción empleada en cada uno de los materiales: NIPA 85% / AI 15%. En la Figura 10 se puede observar una banda intensa y ancha alrededor de 3652cm^{-1} , la cual resulta del traslape producido por el grupo amida ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}$) de la NIPA y el carboxilo ($-\text{COOH}$) del AI. Por otro lado, se puede observar que siguen conservando las bandas típicas del grupo isopropilo de la NIPA entre 2876 y 2975cm^{-1} , aunque su intensidad disminuyó, debido a la presencia del AI.

Finalmente, se observan dos bandas que están moderadamente traslapadas y las cuales están alrededor de 1719cm^{-1} , correspondiente al enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) del AI, y 1652cm^{-1} , la cual se atribuye al grupo amida ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}$) de la NIPA. Era de esperarse que la banda del último grupo fuera más intensa ya que la NIPA es el monómero que está en mayor cantidad en la red. Es importante mencionar que no se observan las bandas características del enlace $\text{C}=\text{C}$, lo cual indica que la red de PNIPA-co-AI se ha formado satisfactoriamente, ya que estos dobles enlaces son los que participan en la reacción de polimerización, resultando finalmente en enlaces sencillos.

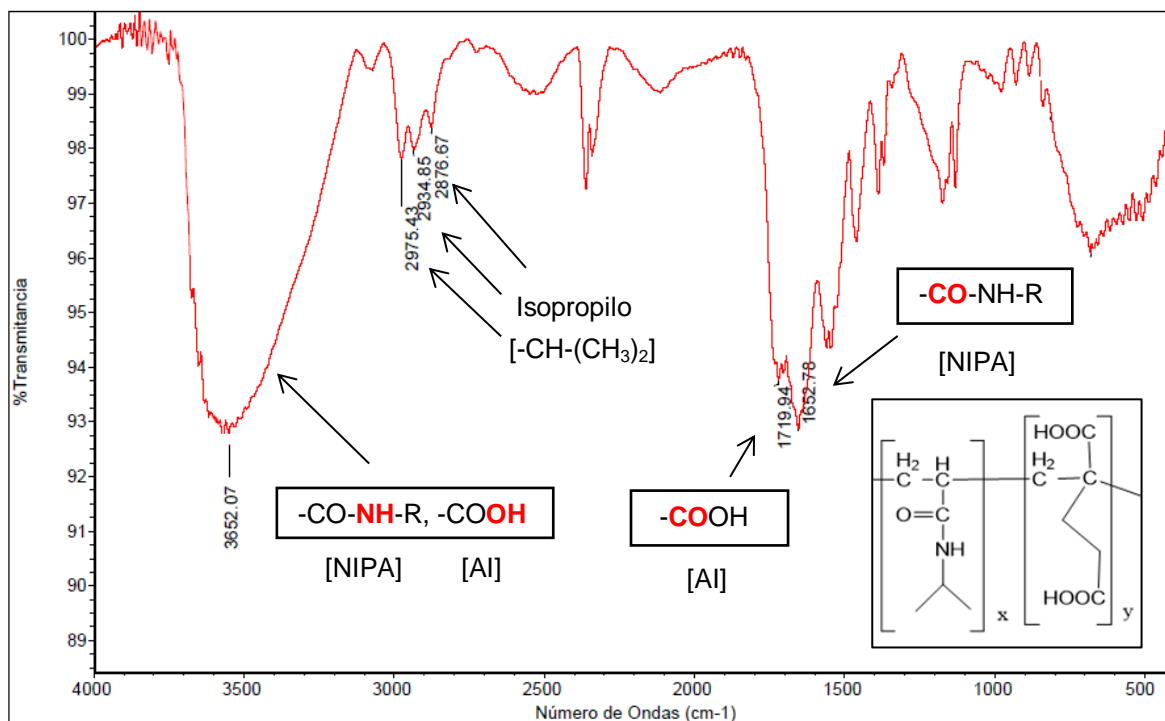


Figura 10. Espectro IR de PNIPA-co-AI.

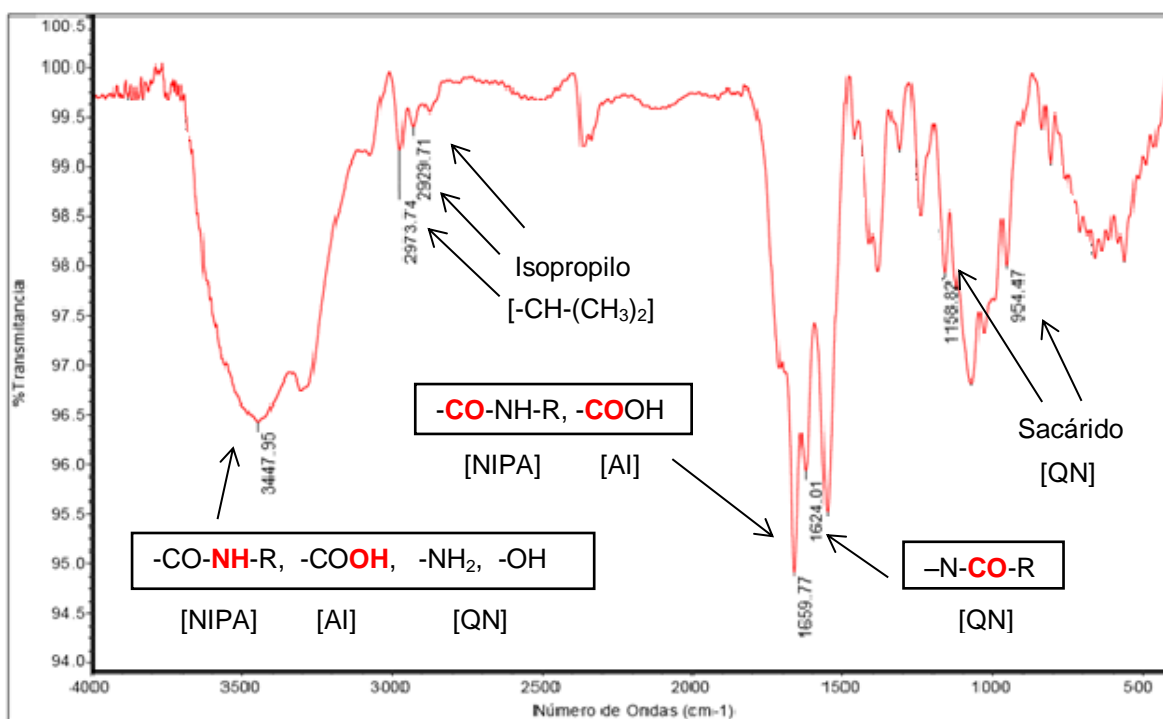


Figura 11. Espectro IR de IPN 5.

En la Figura 11 se muestra el espectro IR de IPN 5, muy similar al de IPN 3 e IPN 4 y las bandas características de los grupos funcionales que presentan cada una de las redes poliméricas. Se puede observar que se siguen conservando las señales de los componentes principales de las redes. Por ejemplo, se observa una banda entre 3300 y 3500cm^{-1} , la cual se debe a un traslape producido por el grupo amida ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}$) de la NIPA, el carboxilo ($-\text{COOH}$) del AI y los grupos amina ($-\text{NH}_2$) y alcohol ($-\text{OH}$) del quitosano, además de sus grupos amida (glucosaminas acetiladas).

Además, se pueden observar las señales típicas del grupo isopropilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) de la NIPA, las cuales están aproximadamente entre 2800 y 2900cm^{-1} . Es evidente que estas bandas son menos intensas que las observadas en el espectro de PNIPA-co-AI y NIPA. Esto se debe probablemente a la disminución relativa de la cantidad de este compuesto en el IPN 5.

También se observa una banda intensa alrededor de 1659cm^{-1} , la cual se debe tanto al grupo amida ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}$) de la NIPA como al grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) del AI. Es probable que la proporción de AI en el material no permita observar ambas bandas por separado como en el espectro de la red de PNIPA-co-AI. Por otro lado, alrededor de 1624cm^{-1} hay una banda intensa, casi traslapada con la anterior, la cual se atribuye a los grupos amida del quitosano y de la NIPA (banda amida II).

Finalmente, se observan las señales típicas de los sacáridos, las cuales están entre 900 y 1150cm^{-1} , que son producidas específicamente por los enlaces glucosídicos del quitosano.

Los espectros IR analizados permiten concluir que los materiales poliméricos se han obtenido satisfactoriamente.

2.5.3. Cinéticas de hinchamiento a diferentes pHs

Para llevar a cabo el estudio de las cinéticas de hinchamiento de los materiales poliméricos suelen utilizarse diversas formas de expresión del hinchamiento dependiendo del interés investigativo que se tenga. A continuación se explican dos de las más usadas.

El *grado de hinchamiento*, W , que a diferentes tiempos está definido por:

$$W = \frac{m - m_0}{m_0} \quad (1)$$

Donde m y m_0 corresponden al peso del hidrogel y del xerogel, respectivamente.

Y la otra forma de representar la cantidad de agua retenida dentro del hidrogel es a través del *contenido de agua en el gel*, H , que está definido por la siguiente expresión:

$$H = \frac{m - m_0}{m_0} \quad (2)$$

La Figura 12 presenta el grado de hinchamiento ($W\%$) calculado a partir de la ecuación (1) en función del tiempo para IPN 3 a los tres pHs estudiados (5,00, 7,50 y 9,00). Se puede observar una diferencia significativa entre ellos, lo que demuestra la pH-sensibilidad del material. A pH 5,00 se observó el mayor grado de hinchamiento.

Esto ocurre debido a que a pH 5,00 la mayor parte de los grupos amino libre del quitosano están en su forma protonada (Harris, 2010). En consecuencia, la red de quitosano se encuentra casi totalmente en su forma ionizada. Esto ocasiona una repulsión electrostática entre los iones NH_3^+ de las unidades de glucosamina, generando un efecto de extensión de dicha red que conlleva finalmente a que el material polimérico se hinche más y que aquellos grupos ionizados se solvaten con el agua que difunde dentro del material.

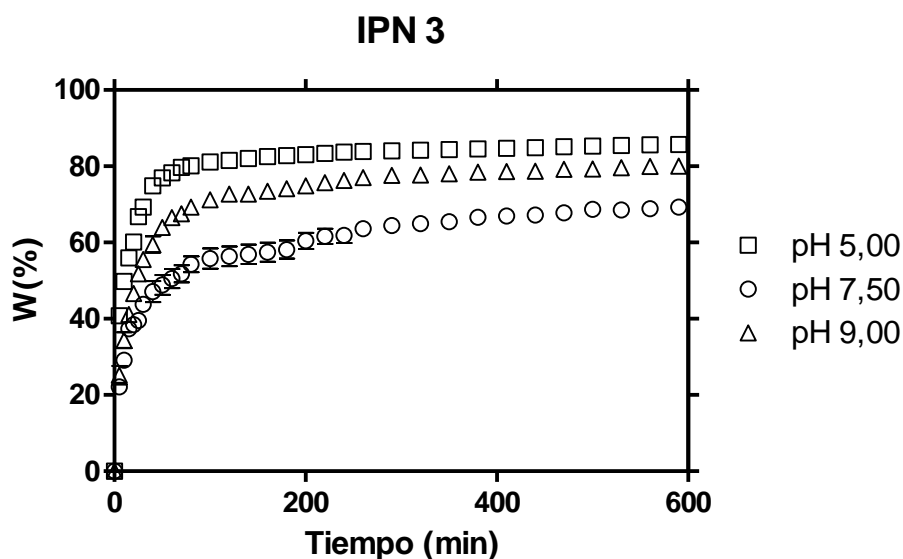


Figura 12. Representación del grado de hinchamiento, (W%) en función del tiempo y a 25°C para IPN 3 a diferentes condiciones de pH.

A pH 9,00 se observó que el material alcanzó un grado de hinchamiento mayor que a pH 7,50. En principio se esperaba que a un mayor pH el material presentara un menor grado de hinchamiento, debido a la baja concentración de iones H^+ en el medio, por lo que los grupos amino del quitosano no estarían en su forma ionizada.

Sin embargo, al parecer el ácido itacónico estaría ejerciendo un papel importante en dicho comportamiento. El ácido itacónico (ver Figura 3) presenta dos grupos carboxilos ($-COOH$) que a pH básico se encuentran en su forma ionizada ($-COO^-$). Por lo tanto, a pH 9,00 estos serían los únicos grupos funcionales de las redes de polímeros interpenetrados que estarían en forma iónica, específicamente en forma de aniones. Además, ya se habría superado considerablemente los respectivos valores de pK_a , correspondientes a los dos grupos carboxilos (3,85 y 5,45).

En consecuencia estos iones carboxilato estarían generando una repulsión electrostática en la red de PNIPA-co-Ácido itacónico, que conlleva finalmente a una extensión de dicha red y a un mayor hinchamiento del material, permitiendo una mayor entrada de agua que a pH 7,50.

Además, es importante mencionar que a pH 7,50 pueden coexistir algunos iones NH_3^+ producidos por el quitosano y los iones COO^- producidos por el ácido itacónico. Por lo tanto, es posible que a estas condiciones se presente una neutralización entre estos iones de carga opuesta y debido a esto se produce el menor grado de hinchamiento del material.

La Figura 13 presenta los contenidos de agua (H%) calculados a partir de la ecuación (2) en función del tiempo para IPN 3 a los tres valores de pH. En esta gráfica se observa de manera más clara la diferencia en el comportamiento de hinchamiento del material respecto a los diferentes valores de pH evaluados.

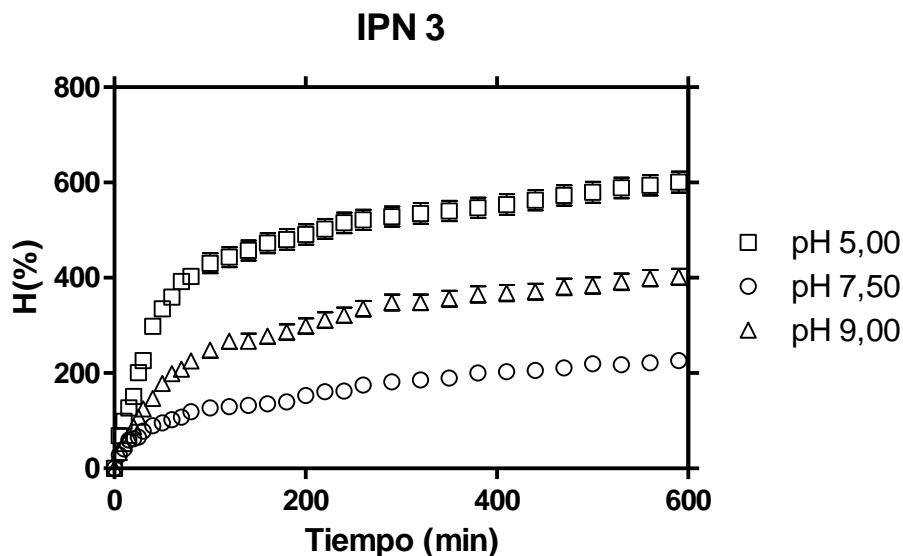


Figura 13. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo a 25°C para IPN 3 a diferentes condiciones de pH.

Las Figuras 30 y 31 de los Anexos presentan el grado de hinchamiento (W%) y el contenido de agua (H%) del material IPN 4 para los tres valores de pH estudiados. Se obtuvo un comportamiento similar al de IPN 3, es decir, el material se hinchó más a pH 5,00 y menos a pH 7,50. Sin embargo, disminuyó la diferencia entre el grado de hinchamiento a pH 7,50 y 9,00.

El material IPN 5 presentó un comportamiento similar al IPN 4, las Figuras 14 y 15 presentan el grado de hinchamiento (W%) y el contenido de agua (H%) para esta composición.

Este comportamiento, observado en ambos materiales, se puede deber a la disminución de la cantidad de ácido itacónico en el material, lo que ocasiona una menor intensidad de las repulsiones electrostáticas que experimentan los grupos carboxilatos de dicho compuesto, conllevando a un menor hinchamiento del material a estas condiciones de pH.

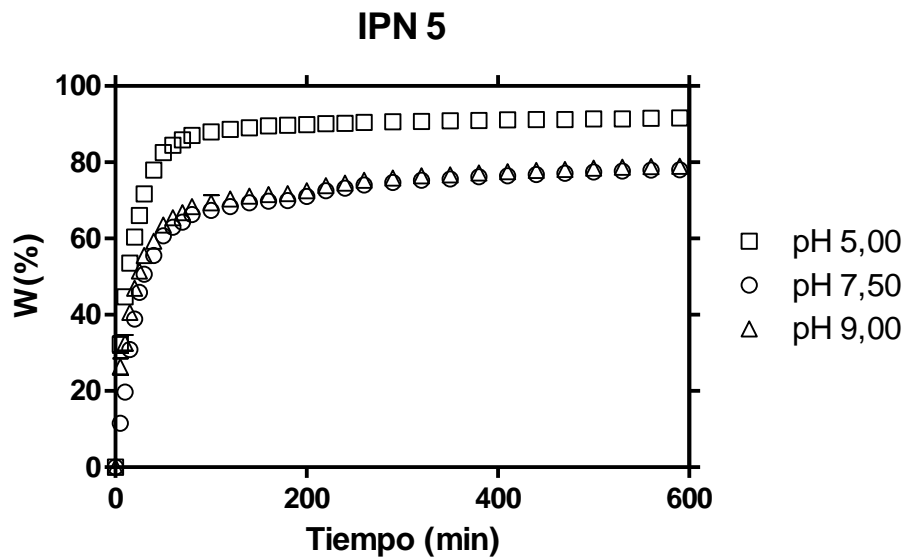


Figura 14. Representación del grado de hinchamiento (W%) en función del tiempo a 25°C para IPN 5 a diferentes condiciones de pH.

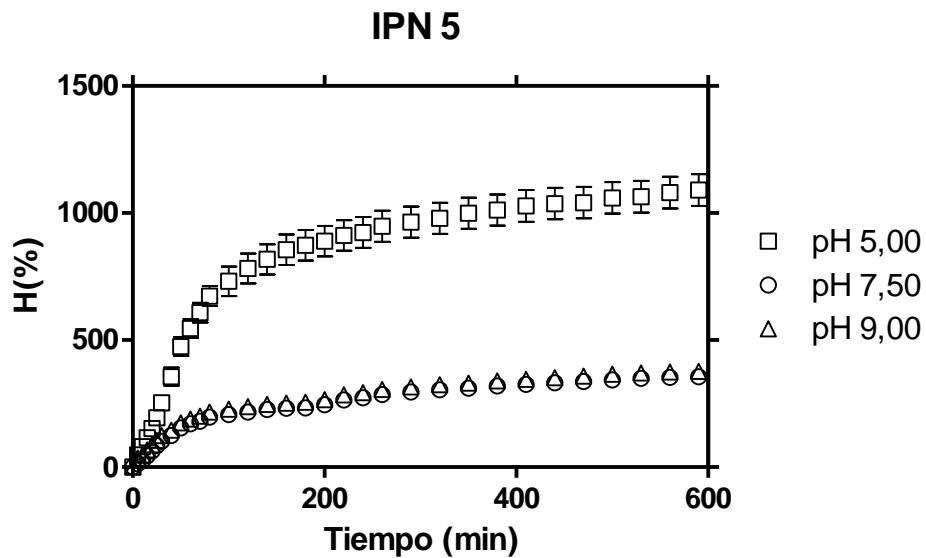


Figura 15. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo a 25°C para IPN 5 a diferentes condiciones de pH.

Por otro lado, se decidió sintetizar por separado las redes de QN-GEN y PNIPA-co-Al con concentraciones equivalentes a las presentes en IPN 5 con el fin de evaluar y comparar su comportamiento de hinchamiento en las diferentes

condiciones estudiadas. Sólo se prepararon controles para IPN 5 debido a que fue el material con mejores propiedades.

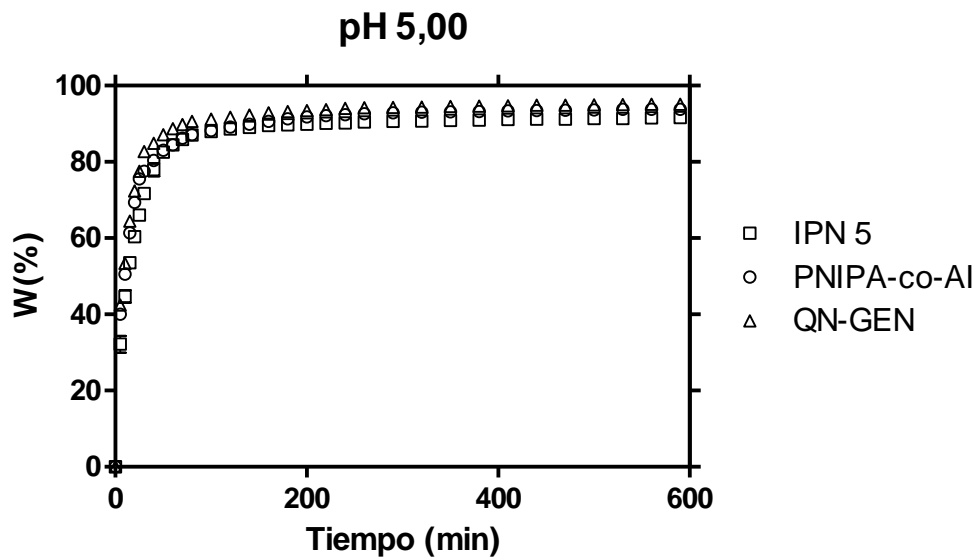


Figura 16. Representación del grado de hinchamiento (W%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.

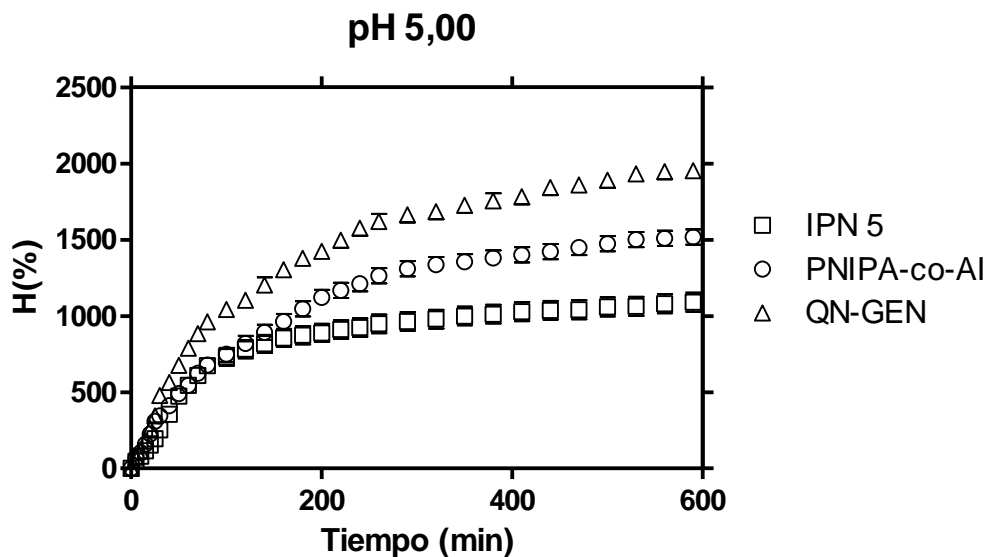


Figura 17. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.

Las Figuras 16 y 17 presentan el grado de hinchamiento (W%) y el contenido de agua (H%) a pH 5,00 para el IPN 5 y los controles. Se puede observar que QN-

GEN presenta un mayor hinchamiento que PNIPA-co-Al, el cual a su vez es mayor que IPN 5. Esto ocurre debido a que los grupos amino del quitosano se encuentran protonados y esto ocasiona, como ya se ha mencionado anteriormente, una repulsión entre las cargas positivas, que genera finalmente una configuración extendida del hidrogel y por lo tanto un mayor hinchamiento.

Es importante mencionar que QN-GEN y PNIPA-co-Al son materiales que se componen de una sola red polimérica, lo que implica una mayor libertad de expansión en relación con un IPN, en el cual están presentes dos redes hinchándose simultáneamente. Posiblemente, las interacciones establecidas entre las dos redes limitan el grado de hinchamiento del material interpenetrado y esto ocasiona que incluso a estas condiciones el IPN 5 se hinche menos que la red de PNIPA-co-Al.

A pH 7,50 se observó un comportamiento diferente. Las Figuras 18 y 19 presentan el grado de hinchamiento (W%) y el contenido de agua (H%) a pH 7,50 para el IPN 5 y los controles. Se puede observar que PNIPA-co-Al presenta un mayor hinchamiento que IPN5, el cual a su vez es mayor que QN-GEN. Esto ocurre debido a que a estas condiciones los grupos carboxilos del ácido itacónico que pertenecen a la red control de PNIPA-co-Al se encuentran desprotonados, lo cual implica una repulsión electrostática entre las cargas negativas de los grupos carboxilatos resultantes y por lo tanto genera un mayor hinchamiento del hidrogel. En el caso de IPN 5, al estar presente la red de PNIPA-co-Al, las cargas negativas de las unidades monoméricas de ácido itacónico generan el mismo efecto que en la red control correspondiente. Posiblemente es por esto que este material interpenetrado presenta un mayor grado de hinchamiento que QN-GEN.

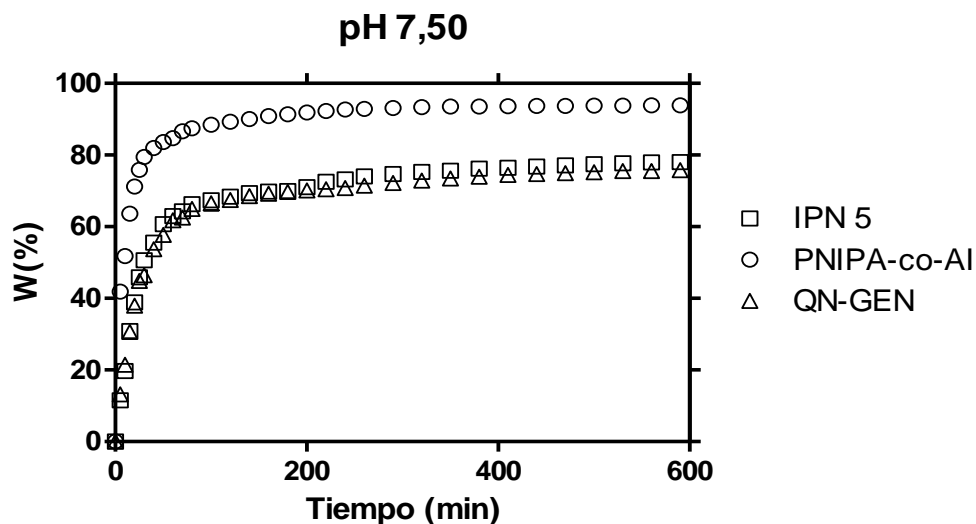


Figura 18. Representación del grado de hinchamiento (W%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 7,50 para IPN 5, PNIPA-co-Al y QN-GEN.

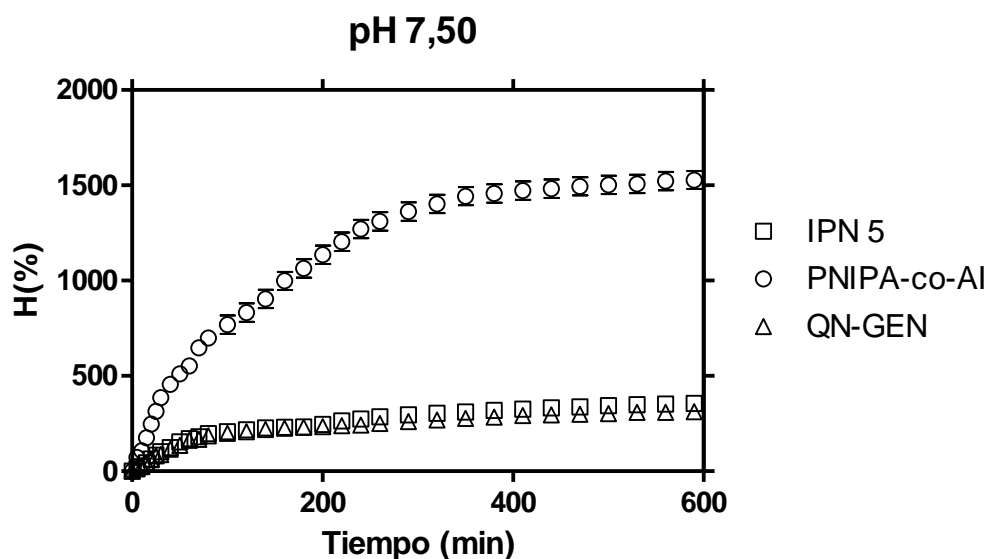


Figura 19. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 7,50 para IPN 5, PNIPA-co-Al y QN-GEN.

Finalmente, a pH 9,00 se observa un comportamiento similar que a pH 7,50. Las Figuras 32 y 33 de los Anexos presentan el grado de hinchamiento (W%) y el contenido de agua (H%) a pH 9,00 para el IPN 5 y los controles.

En la Figura 20 se presenta el grado de hinchamiento en equilibrio W_{∞} (%) para el IPN 5 y los controles a pH 5,00, 7,50 y 9,00. En esta gráfica se observa de manera más clara la diferencia en el comportamiento de hinchamiento de estos materiales respecto a los diferentes valores de pH evaluados. Por un lado, se observa que el grado de hinchamiento de PNIPA-co-Al incrementa a medida que lo hace el pH, lo cual se debe al incremento en el número de iones carboxilatos. Sin embargo, el incremento es muy leve debido a que el ácido itacónico está presente solo en un 15% respecto a la NIPA. Por otro lado, se observa que el grado de hinchamiento de QN-GEN disminuye a medida que incrementa el pH, debido a la disminución en el número de grupos amino protonados.

Finalmente, se puede observar que, al contrario de lo que ocurre con estas redes por separado, en el material interpenetrado no existe una tendencia lineal entre el grado de hinchamiento y el pH. Al parecer, el IPN 5 presenta un comportamiento de hinchamiento que resulta de la combinación entre el hinchamiento de las dos redes, lo cual concuerda con lo anteriormente descrito en el marco teórico, ya que las propiedades físicas de los polímeros combinados como los IPNs dependen de las propiedades de los polímeros individuales, así como del camino mediante el cual son combinados.

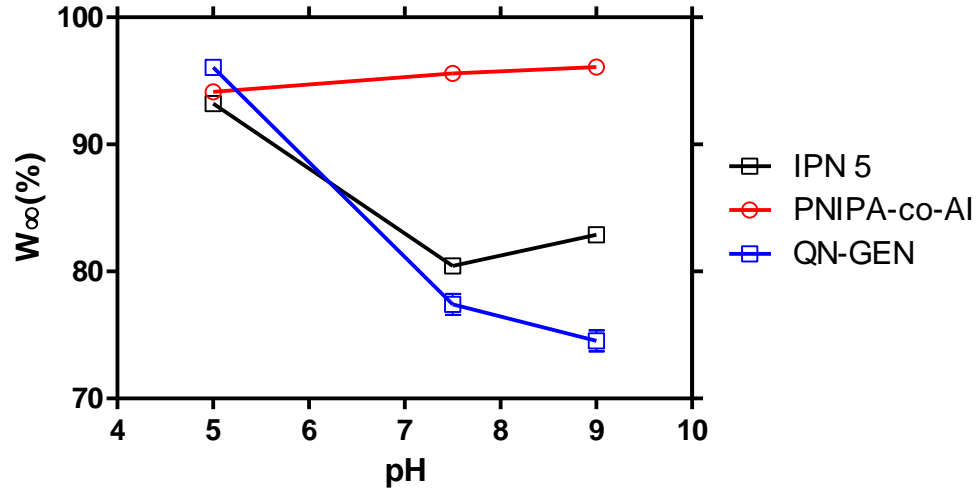


Figura 20. Representación del grado de hinchamiento en equilibrio W_{∞} (%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00, 7,50 y 9,00 para IPN 5, PNIPA-co-AI y QN-GEN.

En los casos anteriores, se llevó a cabo la comparación del hinchamiento de cada material interpenetrado a los diferentes valores de pH evaluados. A continuación, se realizará la comparación de todos los materiales a un mismo valor de pH.

Las Figuras 21 y 22 presentan el grado de hinchamiento ($W\%$) y el contenido de agua ($H\%$) a pH 5,00 para todos los materiales. Se puede observar que IPN 5 presenta un mayor hinchamiento que IPN 4, el cual a su vez es mayor que IPN 3. En términos descriptivos, se concluye que entre mayor sea la cantidad de quitosano presente en el material, a pH ácido (5,00), éste tiende a incrementar su grado de hinchamiento.

De estos resultados se puede inferir que a mayor concentración de quitosano en el material, mayor será la cantidad de unidades de glucosamina y, por lo tanto, mayor será la cantidad de grupos amino protonados presentes en el material. Esto generaría un incremento de las repulsiones electrostáticas entre los iones NH_3^+ , conllevando a que el material se hinche más. Así, la difusión del agua externa se hace más fácil y estos iones se solvatan rápidamente con el agua presente.

Algo interesante por mencionar es que todos los materiales mantienen su forma cilíndrica durante el proceso de hinchamiento, sin sufrir fractura alguna. Esto demuestra la obtención de materiales consistentes y reticulados exitosamente.

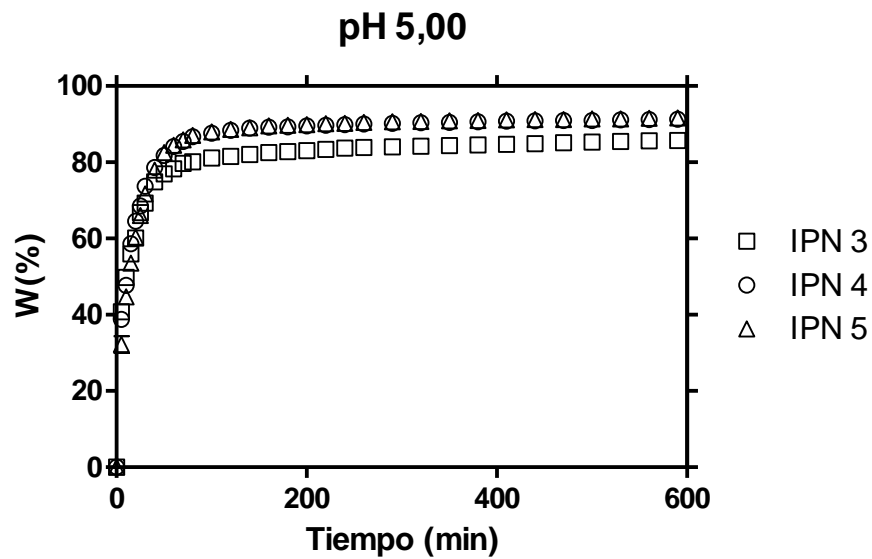


Figura 21. Representación del grado de hinchamiento (W%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00 para IPN 3, IPN 4 e IPN 5.

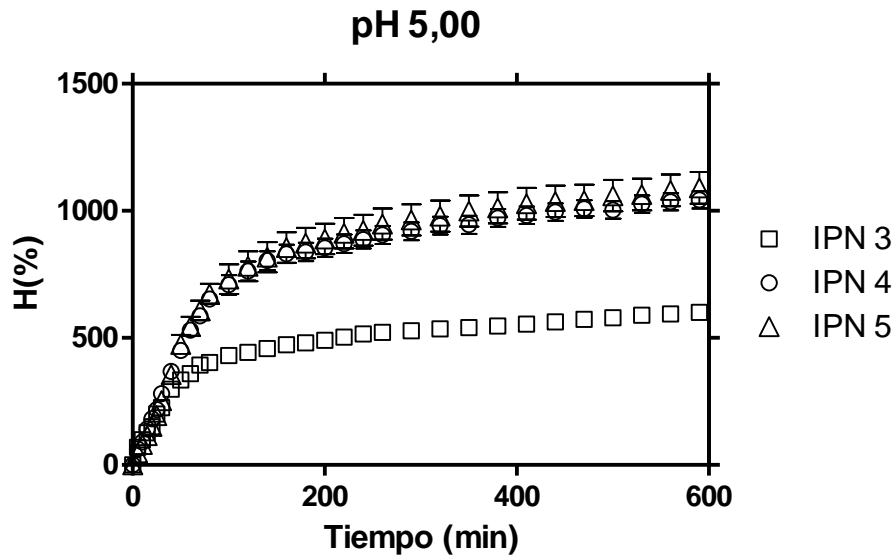


Figura 22. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 5,00 para IPN 3, IPN 4 e IPN 5.

A pH 7,50 se observa un comportamiento similar (Figuras 34 y 35 de los Anexos) que a pH 5,00. Con respecto al comportamiento a pH 9,00, se obtuvo que el material IPN 3 es el que presenta el mayor grado de hinchamiento en equilibrio, seguido de IPN 4 e IPN 5.

Las Figuras 36 y 37 de los anexos muestran el grado de hinchamiento, W%, y el contenido de agua, H%, respectivamente, a pH 9,00 para todos los materiales. En éstas se puede observar el comportamiento descrito en el párrafo anterior.

Este resultado era de esperarse ya que IPN 3 es el material con mayor proporción de la red 2, y por lo tanto el que más grupos carboxilatos, correspondientes al ácido itacónico, tiene presentes a pH básico (9,00). Esto generaría un incremento en las repulsiones entre las cargas negativas de estos grupos funcionales lo que ocasiona un mayor hinchamiento del material.

Sin embargo, no se observa una diferencia tan significativa entre los grados de hinchamiento de los materiales, en comparación con la diferencia observada a pH 5,00. Es importante recordar que el ácido itacónico está presente solo en un 15% p/p con respecto al monómero de NIPA, y la red que forman está presente en un intervalo de concentración de 70 a 80%p/p con respecto a la red de quitosano. Y es por esto que su efecto no es muy pronunciado.

Luego de estudiar el grado de hinchamiento y el contenido de agua en equilibrio de los materiales sintetizados a diferentes condiciones de pH, es importante determinar el orden de las cinéticas realizadas.

En una cinética de primer orden, la velocidad de hinchamiento a cualquier tiempo (t) es directamente proporcional a la capacidad de hinchamiento disponible, antes de alcanzar un valor máximo o de equilibrio (W_{∞}). La capacidad de hinchamiento disponible se expresa como la diferencia entre W_{∞} y W en un tiempo dado. Y teniendo en cuenta una constante de proporcionalidad, K, entre la velocidad y dicha capacidad de hinchamiento se tiene que:

$$\frac{dW}{dt} = K(W_{\infty} - W) \quad (3)$$

Al integrar, se puede obtener la siguiente expresión:

$$\ln \frac{W_{\infty}}{W_{\infty} - W} = Kt \quad (4)$$

En tal caso para determinar si una cinética es de primer orden se debe graficar la expresión del lado izquierdo de la ecuación (4) en función del tiempo (t) y debería obtenerse una gráfica lineal con pendiente igual a K.

Si se tratase de una cinética de segundo orden, se encuentra que la ecuación para el hinchamiento a cualquier tiempo (t) corresponde a:

$$\frac{dW}{dt} = K(W_{\infty} - W)^2 \quad (5)$$

Que al integrar, se obtiene la siguiente expresión:

$$W = \frac{KW_{\infty}^2 t}{1 + KW_{\infty} t} \quad (6)$$

Al dividir esta ecuación entre $KW_{\infty}^2 W$ y si se reordena se obtiene:

$$\frac{t}{W} = \frac{1}{KW_{\infty}^2} + \frac{1}{W_{\infty}} t = \frac{1}{W_{\infty}} \left[\frac{1}{KW_{\infty}} + t \right] \quad (7)$$

Y suponiendo que $A=1/KW_{\infty}^2$ y $B=1/W_{\infty}$ la ecuación (7) se transforma en:

$$\frac{t}{W} = A + Bt \quad (8)$$

En tal caso para determinar si una cinética es de segundo orden se debe graficar la expresión del lado izquierdo de la ecuación (8) en función del tiempo (t) y debería obtenerse una gráfica lineal con pendiente B e intercepto A.

En la Figura 23 muestra la regresión lineal obtenida para el IPN 3, a pH 5,00, aplicando la ecuación (4). Se puede observar que esta cinética no corresponde a una de primer orden.

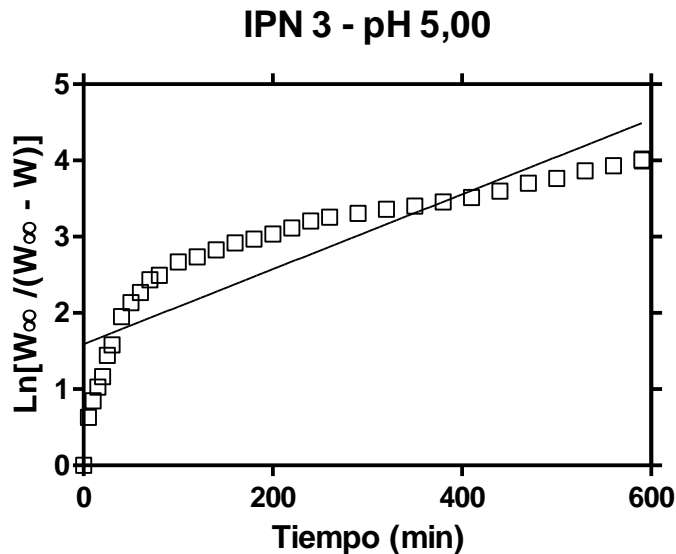


Figura 23. Representación del hinchamiento de IPN 3, a pH 5,00, de acuerdo con una cinética de primer orden.

Por otro lado, la Figura 24 muestra la regresión lineal obtenida para la IPN 3, a pH 5,00, aplicando la ecuación (7). Se puede observar claramente que esta cinética sí corresponde a una de segundo orden, pues bien, se obtuvo una gráfica lineal con un coeficiente de correlación igual a 1.

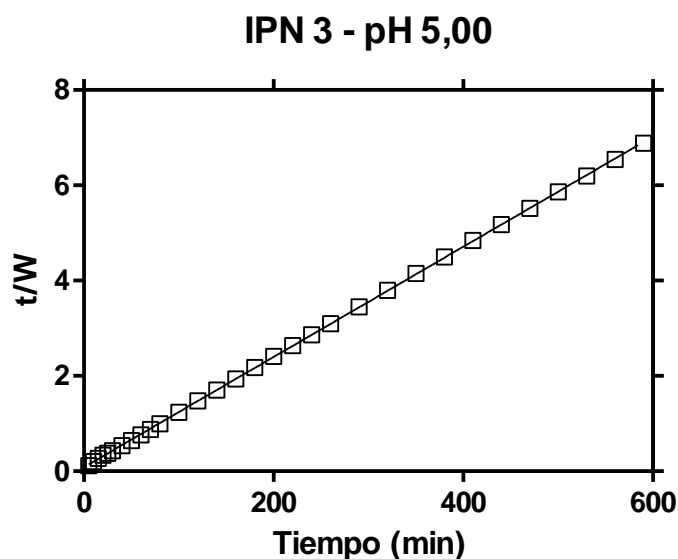


Figura 24. Representación del hinchamiento de IPN 3, a pH 5,00, de acuerdo con una cinética de segundo orden.

A partir de la ecuación de la recta obtenida ($y = 0,0116x + 0,0849$), se puede calcular la constante de proporcionalidad reemplazando el valor hallado del intercepto en el factor A de la ecuación (8).

$$A = \frac{1}{KW_{\infty}^2} = 0,0849$$

$$K = \frac{1}{0,0849 * W_{\infty}^2} = \frac{1}{0,0849 * (0,08740)^2}$$

$$K = 15,42 \text{ min}^{-1}$$

Los demás materiales presentaron un comportamiento similar en todo el rango de pH estudiado (5,00, 7,50 y 9,00). Por lo tanto, todas las cinéticas de hinchamiento fueron de segundo orden. Cabe aclarar que en todos se obtuvieron coeficientes de correlación superiores a 0,99.

En las Figuras 38, 39 y 40 de los Anexos se muestran las regresiones lineales para todos los materiales a pH 5,00, 7,50 y 9,00, respectivamente, aplicando la ecuación (4). Se puede observar que estas no corresponden a cinéticas de primer orden, debido a que no se obtuvieron gráficas lineales. Estadísticamente hablando, estas regresiones no permiten concluir la dependencia lineal y/o proporcional de las variables evaluadas, por lo que dicho modelo matemático no se ajusta al comportamiento de la cinética observada.

En la Figuras 25 se muestran las regresiones lineales para todos los materiales a pH 5,00 aplicando la ecuación (7). Se puede observar que se ajustan a cinéticas de segundo orden, puesto que se obtuvieron gráficas lineales. En las Figuras 41 y 42 de los Anexos se puede observar que se obtuvieron resultados similares a pH 7,50 y 9,00, respectivamente.

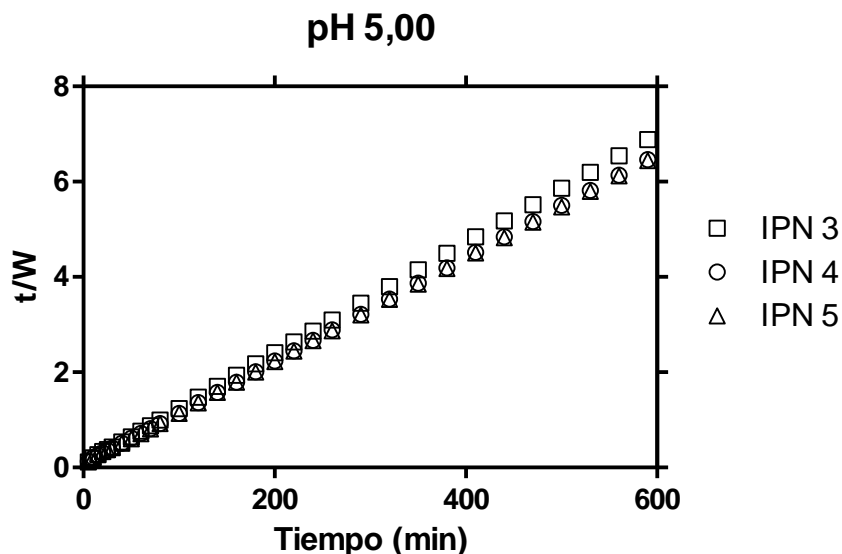


Figura 25. Representación del hinchamiento a pH 5,00, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de segundo orden.

La Tabla 3 y la Figura 26 resumen las propiedades de hinchamiento a pH 5,00, 7,50 y 9,00 para los materiales sintetizados. A pH 5,00 se observa como el contenido de agua en equilibrio, W_{∞} , y la constante cinética de hinchamiento, K , incrementan a medida que lo hace el porcentaje de la red de quitosano en el material. Esto se puede atribuir a la mayor hidrofiliicidad asociada a dicho polímero catiónico, además del incremento en la intensidad de las repulsiones electrostáticas que establecen los grupos amino libre de dicha red, que finalmente genera un mayor hinchamiento del material.

A pH 7,50, al igual que a pH 5,00, el contenido de agua en equilibrio, W_{∞} , y la constante cinética de hinchamiento, K , incrementan a medida que lo hace el porcentaje de la red de quitosano en el material, lo cual se atribuye la misma causa que en el caso anterior. Finalmente, a pH 9,00 se observa lo contrario que en los casos anteriores, ya que el contenido de agua en equilibrio, W_{∞} , y la constante cinética de hinchamiento, K , decrecen a medida que el porcentaje de la red de quitosano en el material incrementa. Como se mencionó anteriormente, es posible que los grupos carboxilos del ácido itacónico se encuentren en su forma ionizada a pH básico (ionización: $R-COOH \leftrightarrow R-COO^-$) y ejerzan un efecto de repulsión electrostática que causa la expansión del material. Y es por eso que el

material IPN3, el cual presenta la mayor concentración de la red de PNIPA-co-Al, es el que presenta el mayor grado de hinchamiento y mayor constante cinética de hinchamiento a estas condiciones.

Tabla 3. Valores del grado de hinchamiento en equilibrio, W_{∞} , contenido de agua en equilibrio, H_{∞} y de la constante cinética de hinchamiento, K , a pH 5,00, 7,50 y 9,00 para todos los materiales interpenetrados.

pH 5,00				
IPN	% Quitosano	W_{∞} (%)	H_{∞} (%)	$K(\text{min}^{-1})$
3	20	$87,40 \pm 0,30$	$693,89 \pm 37$	$15,42 \pm 0,21$
4	25	$92,01 \pm 0,25$	$1152,21 \pm 42$	$15,83 \pm 0,22$
5	30	$93,20 \pm 0,28$	$1371,77 \pm 54$	$16,26 \pm 0,18$
pH 7,50				
IPN	% Quitosano	W_{∞} (%)	H_{∞} (%)	$K(\text{min}^{-1})$
3	20	$77,90 \pm 0,33$	$352,44 \pm 29$	$4,07 \pm 0,22$
4	25	$78,50 \pm 0,35$	$365,15 \pm 35$	$5,00 \pm 0,22$
5	30	$80,43 \pm 0,30$	$411,06 \pm 37$	$5,40 \pm 0,25$
pH 9,00				
IPN	% Quitosano	W_{∞} (%)	H_{∞} (%)	$K(\text{min}^{-1})$
3	20	$83,82 \pm 0,26$	$518,40 \pm 41$	$7,58 \pm 0,30$
4	25	$83,54 \pm 0,29$	$507,73 \pm 37$	$7,46 \pm 0,34$
5	30	$82,88 \pm 0,24$	$484,10 \pm 29$	$7,34 \pm 0,30$

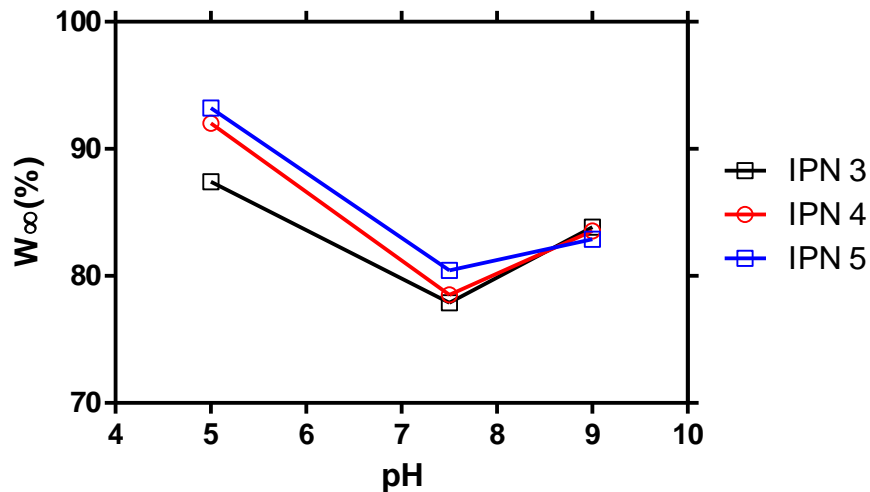


Figura 26. Representación del grado de hinchamiento en equilibrio, W_{∞} , a 25°C y pH 5,00, 7,50 y 9,00 para todos los materiales interpenetrados.

Por último, es importante mencionar que el menor grado de hinchamiento se observó a pH 7,50 en el IPN 3, cuyos valores de $W^\infty(\%)$ y $H^\infty(\%)$ corresponden a 77,90 y 352,44, respectivamente. Se podría considerar que a pH neutro la posible neutralización que se presenta entre las cargas de los iones NH_3^+ del quitosano y los iones COO^- del ácido itacónico, representa un factor clave en el comportamiento de hinchamiento de los materiales. Por lo tanto, una posible explicación al resultado obtenido es que en IPN 3 se puede estar presentando la mayor cantidad de atracciones electrostáticas entre dichos iones, lo cual podría ocasionar una disminución del grado de hinchamiento en comparación con los demás materiales interpenetrados.

Para corroborar esta hipótesis se decidió llevar a cabo un cálculo aproximado de la cantidad de moles de grupos NH_2 y COOH presentes en los materiales, con el fin de encontrar en cuál de ellos se encuentra la relación molar más aproximada entre dichos grupos funcionales y así se podría explicar el comportamiento observado.

Por un lado, para calcular la cantidad de moles de los grupos NH_2 es necesario tener en cuenta que el quitosano empleado presenta un grado de desacetilación del 85%. Esto implica que de cada 100 unidades monoméricas, 85 corresponden a D-glucosamina y 15 a N-acetil-D-glucosamina. Por lo tanto, es necesario llevar a cabo una serie de ecuaciones donde se tenga en cuenta el peso molecular y la proporción relativa de ambas unidades.

A continuación, se presenta la ecuación que correlaciona la cantidad de gramos de quitosano pesado (Z), con la cantidad de moles (n) y el peso molecular (X) de la unidad de D-glucosamina, y con la cantidad de moles (m) y el peso molecular (Y) de la unidad de N-acetil-D-glucosamina.

$$Z = n(X) + m(Y) \quad (9)$$

Teniendo en cuenta que X equivale a 161,17g/mol y que Y equivale a 207,20g/mol, se tiene que:

$$Z = n(161,17) + m(207,20) \quad (10)$$

Si T se considera como la cantidad de moles totales y se parte de que $n=0,85(T)$ y $m=0,15(T)$, al reemplazar en la ecuación (10) se obtiene que:

$$Z = 0,85(T)(161,17) + 0,15(T)(207,20) \quad (11)$$

Finalmente al reordenar y simplificar se puede obtener la siguiente ecuación:

$$T = \frac{Z}{0,85(161,17) + 0,15(207,20)} \quad (12)$$

En el caso de IPN 3, se pesó una cantidad de quitosano equivalente a 0,8000g. Al aplicar la ecuación (12) se obtiene que la cantidad de moles totales es igual a 0,00476. Teniendo en cuenta que el 85% de estas corresponden a unidades de D-glucosamina, se tienen finalmente 0,00405 moles que equivalen a la cantidad de moles de los grupos NH_2 .

Sin embargo, también es importante tener en cuenta que no todos estos grupos amino se encuentran libres, ya que el quitosano se entrecruzó al 2% P/P con genipina. Por lo tanto, es necesario restar la cantidad de moles de NH_2 que están implicados en la reacción de entrecruzamiento. Para ello, primero se debe calcular la cantidad de moles de genipina presente a partir de la cantidad pesada de la misma (0,0160g) y su peso molecular (226,23g/mol), como se muestra a continuación.

$$GEN = 0,0160g \left(\frac{1mol}{226,23g} \right) = 0,0000707moles$$

Finalmente, teniendo en cuenta que cada mol de genipina reacciona con dos moles de NH_2 , se tiene que la cantidad de grupos amino libres presentes en el IPN 3 equivale a:

$$NH_2 = 0,00405 - (0,0000707 \times 2) = 0,00391moles$$

Por otro lado, para calcular la cantidad de moles de los grupos $COOH$ es importante tener en cuenta la cantidad de gramos de ácido itacónico que se empleó en cada uno de los materiales y su peso molecular (130,10g/mol). Además, se debe tener presente que una mol de ácido itacónico equivale a dos moles de grupos $COOH$. En este cálculo no es necesario incluir el grado de entrecruzamiento ya que los grupos carboxílicos no están implicados en dicha reacción.

En el caso de IPN 3, se pesó una cantidad de ácido itacónico equivalente a 0,4800g. Por lo tanto, la cantidad de moles de grupos $COOH$ presentes en este material equivale a:

$$COOH = 0,4800gAI \left(\frac{1mol AI}{130,10gAI} \right) \times \left(\frac{2mol COOH}{1mol AI} \right) = 0,00738moles$$

Para establecer una relación molar entre estos dos grupos funcionales, se deben dividir ambos valores entre el menor de ellos, el cual corresponde a NH_2 :

$$NH_2 = \frac{0,00391}{0,00391} = 1$$

$$COOH = \frac{0,00738}{0,00391} = 1,88 \approx 2$$

Por lo tanto, la relación molar aproximada entre los grupos NH₂ y COOH en el IPN 3 es de 1:2. En el caso de IPN 4 e IPN 5 se llevaron a cabo los mismos cálculos teniendo en cuenta las cantidades pesadas de cada uno de los materiales de partida para sintetizar estos IPNs. La Tabla 4 resume la relación molar que existe entre los grupos NH₂ y COOH para todos los materiales interpenetrados.

Tabla 4. Relación molar entre los grupos NH₂ y COOH para todos los materiales interpenetrados.

IPN	Moles NH ₂	Moles COOH	Relación molar (NH ₂ :COOH)
IPN 3	0,00391	0,00738	1,0:1,9
IPN 4	0.00488	0.00692	1,0:1,4
IPN 5	0.00586	0.00646	1,0:1,1

Con base en estos resultados, se puede observar que el IPN 5 es el material en el cual los grupos funcionales ionizables de las redes (NH₂ y COOH) se encuentran en la relación molar más aproximada (1:1), lo cual contradice la hipótesis inicialmente planteada. Sin embargo, es importante mencionar que en este cálculo se está asumiendo una interacción del 100% de los grupos NH₂ con los grupos COOH, lo cual implicaría que todos se encuentren en su estado iónico. Además, se están despreciando las repulsiones del tipo [NH₃⁺ - NH₃⁺] y [COO⁻ - COO⁻] las cuales generan cierto grado de incremento en el hinchamiento de los materiales.

También es importante tener en cuenta que el hinchamiento de los materiales no solo depende de las repulsiones o atracciones electrostáticas que se puedan presentar entre los grupos funcionales ionizables de las redes poliméricas. Es una propiedad que también depende de otro tipo de fuerzas intermoleculares que podrían o no favorecer la difusión del agua del medio hacia dentro de estos. De hecho, el proceso de hinchamiento también está dirigido por interacciones dipolo-dipolo y enlaces de hidrógeno que se pueden formar entre el agua y los grupos funcionales presentes en los materiales.

Al observar la estructura del quitosano (Figura 4), por ejemplo, se puede evidenciar la presencia de dos grupos OH por cada unidad monomérica, los cuales pueden establecer enlaces de hidrógeno con el agua del medio. Por lo tanto, una posible explicación al comportamiento observado a pH 7,50, es que a medida que aumenta el contenido de quitosano en los materiales, aumenta el número de grupos funcionales hidrófilos, tanto NH₂ como OH, lo cual implica una

mayor cantidad de interacciones favorables con el agua del medio mediante la formación de enlaces de hidrógeno, lo que finalmente ocasiona un mayor grado de hinchamiento.

Al parecer a pHs extremos (5,00 y 9,00) el grado de hinchamiento depende mucho más de la cantidad de interacciones electrostáticas que se presentan entre los grupos funcionales ionizables de las redes poliméricas, donde las repulsiones entre cargas iguales representan un factor clave en su comportamiento. Mientras que a pH neutro (7,50) posiblemente están primando las interacciones por enlace de hidrógeno que se presentan entre los grupos OH y NH₂ con el agua del medio.

2.5.4. Temperatura crítica de colapso

Los materiales termosensibles como los hidrogeles de PNIPA se hinchan por debajo de su temperatura de disolución crítica inferior (LCST, *Lower Critical Solution Temperature*) y se colapsan cuando se calientan por encima de ella. El cambio de volumen del gel es una transición de fase, que resulta del balance competitivo entre las fuerzas repulsivas del sistema (interacciones electrostáticas entre cargas del mismo tipo) y las fuerzas atractivas (van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno e interacciones entre cargas opuestas) (Valderruten, 2001). En un análisis por DSC esta propiedad, definida como una transición de fase en volumen, debería estar representada por un pico endotérmico que expresa la expulsión de agua desde el interior del material. De esa manera se comprobaría la termosensibilidad del polímero en cuestión.

La Figura 27 presenta el termograma de DSC para PNIPA, PNIPA-co-AI y los tres materiales interpenetrados. Este análisis se realizó mediante un barrido de 25 a 50°C (rango que incluiría la LCST teórica) a una rampa de 3°C/min.

Se puede observar que la curva de PNIPA presenta un pico endotérmico alrededor de 32,58°C, el cual corresponde con los valores de LCST reportados en la literatura (32-34°C). Este pico representa una transición de fase en volumen, como se mencionó anteriormente, el cual confirma la termosensibilidad del hidrogel. Por otro lado, la curva de PNIPA-co-AI también presenta un pico endotérmico alrededor de 34,61°C, pero de menor intensidad en comparación con el observado en PNIPA. Este resultado coincide con lo reportado por Valderruten, quien demostró que al aumentar el contenido de ácido itacónico en un hidrogel de PNIPA-co-AI el pico de la endoterma de transición disminuye y en algunos casos incluso llega a desaparecer, a partir de cierta concentración de monómero hidrófilo (Valderruten, 2001).

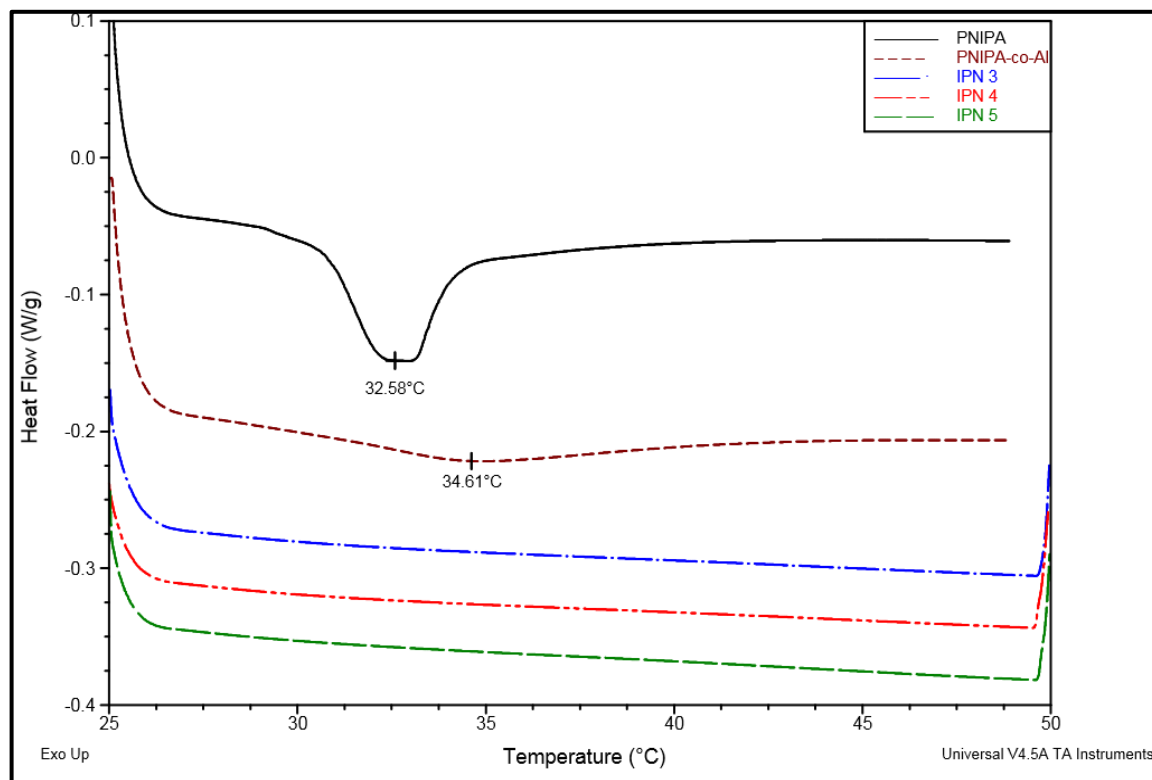


Figura 27. Termograma de DSC de los materiales para la determinación de la LCST.

En el caso de los IPNs además de la presencia del monómero hidrófilo, ácido taccónico, en la red interpenetrada hay un polímero hidrofílico, capaz de solubilizarse en medios acuosos. Por lo tanto, esto significa que los materiales presentan un pequeño número de interacciones hidrófobas establecidas por PNIPA, y es probablemente por esto que dicha transición de fase en volumen, denominada LCST, no es una propiedad observada en los materiales sintetizados, ya que no se presentaron picos endotérmicos en las curvas de los IPNs.

2.5.5. Propiedades térmicas

Existen tres tipos de polímeros basados en el grado de cristalinidad: amorfos, cristalinos y semicristalinos. Los polímeros amorfos se caracterizan porque en estado sólido sus cadenas se encuentran dispuestas totalmente de forma aleatoria. En los polímeros completamente cristalinos todas las cadenas han sido incorporadas en regiones tridimensionales perfectas, llamadas cristales. Sin embargo, en la práctica este tipo de polímeros no se encuentran. Finalmente, los polímeros semicristalinos son aquellos que contienen ciertas proporciones de regiones ordenadas y desordenadas de sus cadenas (Cowie, 1991).

Con base en el grado de cristalinidad de los polímeros se pueden observar diversas propiedades térmicas como la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión cristalina (T_m).

La temperatura de transición vítrea (T_g) es la temperatura en la cual la región amorfa toma las propiedades características del vidrio (estado vítreo). Por debajo de esta temperatura el polímero aumenta su densidad, dureza y rigidez. Se vuelve quebradizo. Esta es una propiedad que se observa en polímeros amorfos y semicristalinos. La temperatura de fusión cristalina (T_m) es una propiedad que se manifiesta en los polímeros cristalinos y semicristalinos. Ocurre cuando las cadenas poliméricas abandonan sus estructuras cristalinas y se transforman en un líquido desordenado (Cowie, 1991). Por lo tanto, los polímeros amorfos solo exhiben la T_g , mientras que los semicristalinos exhiben tanto T_g como T_m .

Sin embargo, todos los polímeros se comportan como sólidos rígidos cuando se encuentran a temperaturas lo suficientemente bajas. Cuando se incrementa la temperatura, cada polímero eventualmente obtiene suficiente energía térmica y es posible el libre movimiento de sus cadenas hasta convertirse en un líquido viscoso, asumiendo que no ha ocurrido la degradación de éste (Cowie, 1991).

En este proyecto se utilizó la técnica de DSC para evaluar las propiedades térmicas de los materiales obtenidos. Se determinó la T_g como parámetro primordial para caracterizar los polímeros sintetizados, aunque se obtuvieron resultados adicionales muy interesantes.

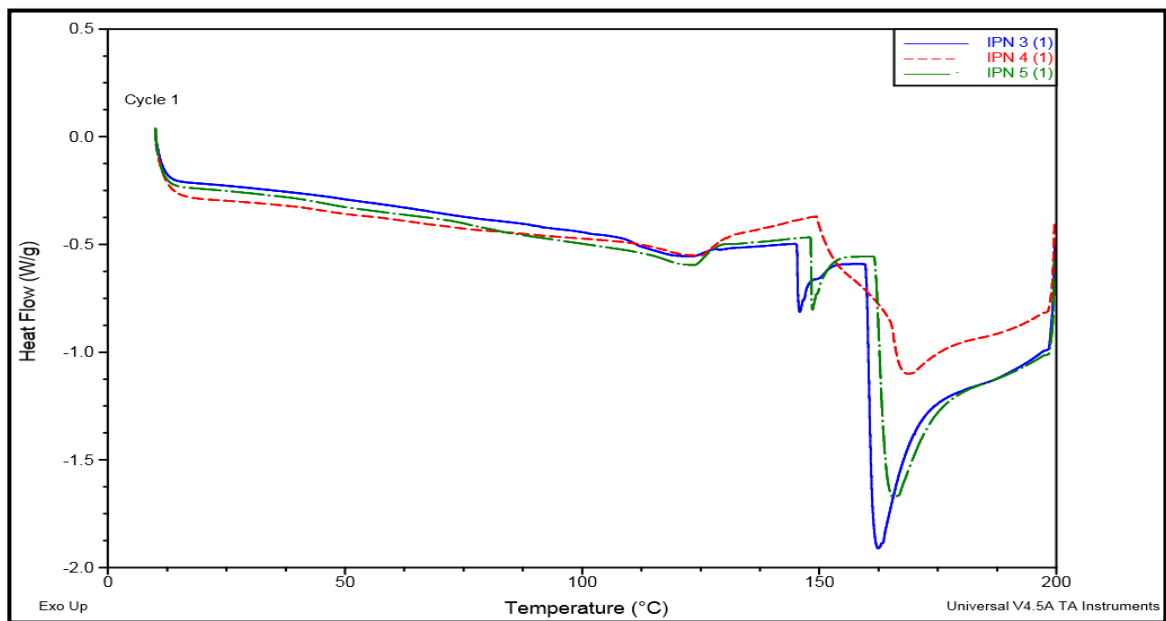


Figura 28. Termograma de DSC para IPN 3, IPN 4 e IPN 5, Barrido 1.

En la Figura 28 se presenta el termograma de DSC en el cual se observa la comparación del barrido 1 de los tres materiales poliméricos. Este primer barrido corresponde al historial térmico de los materiales, donde ocurren diferentes procesos físicos (evaporación de agua) y químicos (reacciones de entrecruzamiento). Se puede observar que presentan un comportamiento similar.

Todos presentan un pico endotérmico alrededor de 122-123°C que posiblemente se debe a la evaporación del agua, cuyo punto de ebullición está alrededor de 100°C bajo 1 atmósfera de presión. Además, presentan dos picos endotérmicos de intensidad considerable: uno aproximadamente entre 145 y 153°C y otro entre 162 y 170°C. Estos dos picos pueden atribuirse a posibles entrecruzamientos de las redes poliméricas con los agentes entrecruzantes que no habían alcanzado a reaccionar.

Es posible que el segundo pico se deba a una reacción de entrecruzamiento entre el quitosano y la genipina (red 1), debido a que es el pico que aparece a menor temperatura y el que presenta una menor intensidad. Esto corresponde al hecho de que esta red se forma a menores temperaturas y está en una cantidad relativamente menor con respecto a la red 2. Por otro lado, es posible que el tercer pico se deba a una reacción de entrecruzamiento entre la PNIPA-co-Ácido itacónico y la N,N'-metilenbisacrilamida (red 2), debido a que es el pico que aparece a mayor temperatura y el que presenta una mayor intensidad. Esto corresponde con el hecho de que esta red se forma a mayores temperaturas y está presente en una cantidad relativamente mayor que la red 1.

La Tabla 5 resume los valores obtenidos de estas temperaturas para los tres materiales. Se puede observar que no hay una tendencia lineal a medida que aumenta la cantidad relativa de alguna de las redes.

Tabla 5. Temperaturas encontradas en el barrido 1 de DSC para IPN 3, IPN 4 e IPN 5.

Material	T1	T2	T3
IPN 3	122,03°C	145,76°C	162,17°C
IPN 4	124,53°C	153,79°C	168,95°C
IPN 5	123,28°C	148,44°C	165,74°C

Una vez el equipo realiza el segundo barrido, proceso de enfriamiento, el historial térmico de los materiales se pierde y al realizar un tercer barrido deberían observarse otras propiedades térmicas de los materiales como la temperatura de transición vítrea (Tg) y/o la temperatura de fusión cristalina (Tm) en el caso de aquellos polímeros que sean semicristalinos.

En la Figura 29 se presenta el termograma de DSC como resultado de la comparación del barrido 3 para los tres materiales poliméricos. En ésta se observa que los materiales obtenidos posiblemente son completamente amorfos, ya que solo se presentó la Tg y no la Tm.

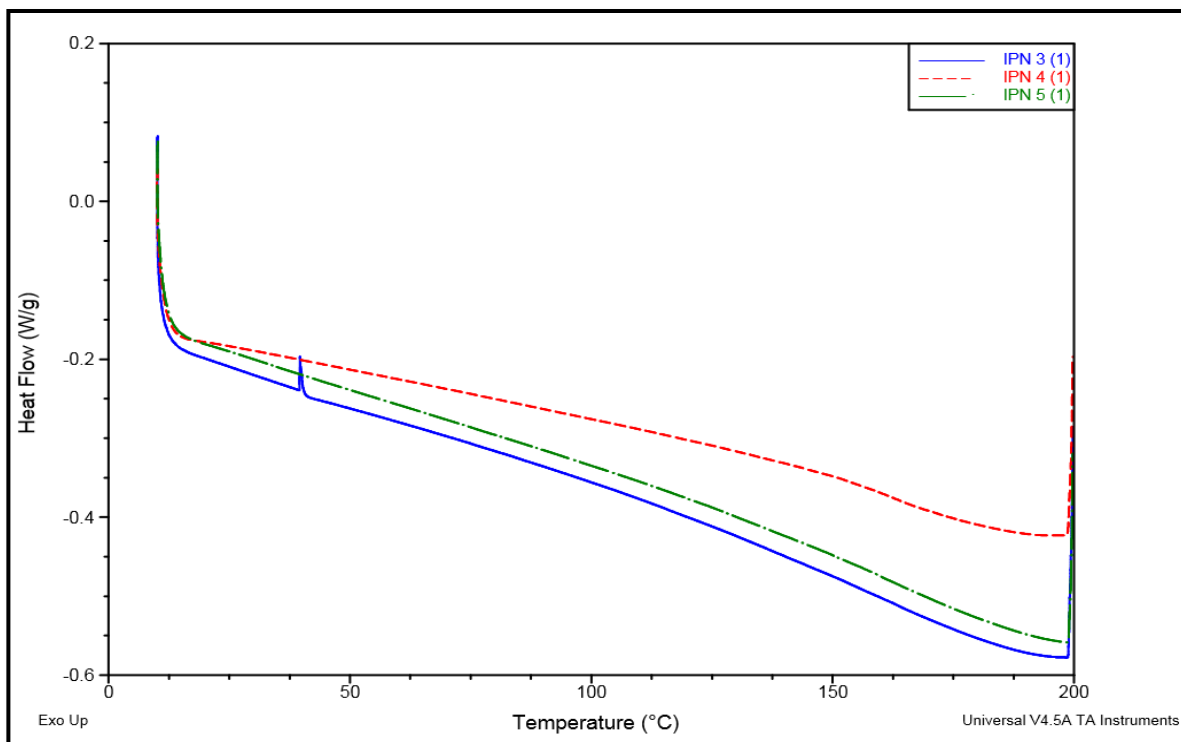


Figura 29. Termograma de DSC para IPN 3, IPN 4 e IPN 5, Ciclo 3.

Mediante la ayuda del software TA Universal Analysis Instruments se determinaron las temperaturas de transición vítrea de los materiales IPN y se observa que son muy cercanos entre sí. En la Tabla 6 se presentan los valores exactos de dichas temperaturas para IPN 3, IPN 4 e IPN 5.

Tabla 6. Temperaturas de transición vítrea (Tg) encontradas en el barrido 3 de DSC para IPN 3, IPN 4 e IPN 5.

Material	Tg
IPN 3	162,59°C
IPN 4	162,41°C
IPN 5	161,18°C

Cuando los materiales se encuentran por debajo de estas temperaturas, el movimiento de las cadenas poliméricas está restringido. Los materiales entonces se comportan como resortes rígidos que almacenan toda la energía disponible como energía potencial. Si la energía térmica que se aplica sobre estos sistemas poliméricos es suficiente las cadenas poliméricas empezarían a moverse cooperativamente, y pasarían de un estado vítreo a un estado gomoso. Sin embargo, el movimiento en esta etapa aún es restringido, pero si la temperatura sigue incrementando, será mayor la cantidad de cadenas poliméricas que se estén moviendo y generando una menor rigidez de los materiales. En términos mecánicos esto quiere decir que la transición vítrea puede ser entendida como la transformación de un resorte rígido a un resorte flexible (Cowie, 1991).

Después de realizar una exhaustiva búsqueda bibliográfica no se encontró el valor de la temperatura de transición vítrea de materiales similares a los del proyecto. De hecho, no es muy frecuente encontrar estudios que evalúen la temperatura de transición vítrea de materiales poliméricos como las IPN. Además, debido a que en el proyecto se sintetizaron nuevos materiales poliméricos, con combinaciones únicas de redes, no hay un valor de Tg teórico contra el cual se pueda comparar. Por tal razón, se debe tener en cuenta los valores de Tg de cada una de las redes poliméricas por separado, que se han determinado en otras investigaciones.

Souza y colaboradores encontraron mediante estudios de DSC que la Tg para geles de PNIPA estaba localizada alrededor de 135.0°C y para copolímeros de NIPA con acrilamida la Tg incrementaba hasta un valor de 175.0°C (Souza, Magalhaes, & Freitas, 1998). Por otro lado, Dong y colaboradores demostraron que la Tg para el quitosano se encuentra entre 140 y 150°C, este estudio fue realizado mediante el uso de cuatro técnicas: Análisis Termodinámico mecánico (DMTA), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Espectroscopía Térmica Simulada (TSC) y Dilatometría (DIL) (Alvarez & Angel, 2001) (Dong, Ruan, & Wang, 2004).

Usualmente la Tg de un material suele incrementarse cuando se combina física o químicamente con otro, como ocurrió con los copolímeros de NIPA y acrilamida en el estudio de Souza. En este caso, se está copolimerizando la NIPA con AI, y la red que forman, a su vez se está interpenetrando con una red de quitosano. Por lo tanto, los resultados concuerdan con lo esperado, ya que se puede observar que las Tg halladas para los materiales poliméricos (~ 162°C) se encuentran en valores mayores que las Tg de las redes por separado (quitosano ~140-150°C y NIPA ~135°C).

2.6. Conclusiones

1. Se obtuvieron satisfactoriamente tres de los cinco materiales sintetizados. Los otros dos presentaron separación de fases y corresponden a los que tenían menor cantidad de la red 1 (Quitosano).
2. Se caracterizaron las estructuras químicas de los materiales obtenidos mediante espectroscopia FT-IR. Los espectros de los IPN demuestran la presencia de los grupos funcionales esperados para los materiales, se observaron las bandas características de los grupos: amida (-CO-NH-R) e isopropilo (-CH-(CH₃)₂) de la NIPA; el grupo carboxilo (-COOH) del AI y los grupos amina (-NH₂), alcohol (-OH) y sacárido del quitosano.
3. A pH 5,00 el grado de hinchamiento en los diferentes materiales incrementa a medida que la cantidad de quitosano también lo hace, debido a la protonación de los grupos amino. Resultados similares se obtuvieron a pH 7,50. Por el contrario, a pH 9,00 a medida que disminuye la cantidad de quitosano en el material éste se hincha en mayor proporción, debido a la desprotonación de los grupos carboxilos del ácido itacónico.
4. Todas las cinéticas de hinchamiento de los materiales bajo las diferentes condiciones de pH, se ajustaron a un proceso de segundo orden.
5. Mediante el análisis de DSC no se obtuvo el pico endotérmico esperado para la determinación de la temperatura crítica de colapso (LCST) de los materiales. Esto puede ser debido a la presencia de compuestos hidrófilos como el ácido itacónico de la red 2 y el quitosano de la red 1, los cuales podrían disminuir el número de interacciones hidrófobas que establecen las unidades repetitivas de PNIPA.
6. Las temperaturas de transición vítrea de los materiales se encontraron alrededor de 162°C, cuyo valor es mayor a los de las redes poliméricas por separado (quitosano~140-150°C, NIPA~135°C). Esto concuerda con lo reportado en otras investigaciones, ya que usualmente la Tg de un material suele incrementarse cuando se combina física o químicamente con otro.

2.7. Recomendaciones

Se podría llevar a cabo la síntesis de materiales con otras proporciones relativas de las redes. Por ejemplo, sería interesante llevar a cabo la síntesis de un IPN con mayor cantidad de quitosano, con el fin de obtener un material con mejores propiedades de consistencia y quizás con un perfil de hinchamiento más interesante bajo las diferentes condiciones de pH. También se podría cambiar el porcentaje de agente entrecruzante en ambas redes y realizar un análisis completo de sus propiedades.

Sería interesante llevar a cabo un estudio de la cinética de hinchamiento de los materiales al someterlos a lo largo del tiempo bajo diferentes condiciones de pH del organismo. Por ejemplo, se podrían someter primero a un medio con pH ácido (1-3) simulando el estómago y pasadas unas horas cambiar el medio a pH neutro (7) simulando el intestino y evaluar el comportamiento de los mismos. Esto permitiría conocer con mayor profundidad cuales serían sus potenciales aplicaciones en la liberación controlada de fármacos, ya que en el organismo se experimentan todos estos cambios de pH.

Sería interesante realizar las pruebas reológicas de los materiales poliméricos con el fin de evaluar la elasticidad y resistencia mecánica de cada una de las composiciones.

Finalmente se recomienda realizar el estudio de la liberación controlada de fármacos a partir de estos materiales. Para ello se debe escoger un fármaco cuyas propiedades fisicoquímicas lo hagan compatible con las redes poliméricas de los IPN. Esto implica escoger un fármaco que sea de carácter hidrofílico, con el fin de que se pueda disolver en agua y pueda difundir hacia dentro de los materiales y de esta manera se garantiza una carga máxima del mismo. Además, debe ser un fármaco cuya aplicación esté basada en una liberación retardada y que se haya demostrado la necesidad de administrarlo en este tipo de sistemas. Una vez escogido se deben cargar los hidrogeles con dicho fármaco. Por último, se debe evaluar la cinética de liberación del fármaco mediante el uso de espectroscopia UV/VIS, con el fin de cuantificar la cantidad de fármaco liberada en función del tiempo.

2.8. Bibliografía

- Abreu, F., & Campana, S. (2005). Preparation and characterization of carboximethylchitosan. *Polímeros*, 1-7.
- Alvarez, C., & Angel, C. (2001). Reversible adsorption by a pH and temperature-sensitive acrylic hydrogel. *El Sevier*, 247-257.
- Badal Kumar, M., & Murugesh, S. (2012). A REVIEW ON INTERPENETRATING POLYMER NETWORK. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, 1-7.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J., Felt, O., & Gurny, P. (2003). Structure and interactions in chitosan hydrogels formed. *El Sevier*, 35-52.
- Bingjie, S., Yinan, L., & Peiyi, W. (2007). Structure analysis of poly-N-isopropylacrylamide using near infrared spectroscopy and generalized two-dimensional correlation infrared spectroscopy. *Applied spectroscopy*, 765-768.
- Bruice, Y. (2007). Espectroscopia IR. En *Química Orgánica* (Quinta ed., págs. 530-548). México: Pearson.
- Chenite, A. (2000). Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gel in situ. *El Sevier*, 2155-2161.
- Colombo, P., Santi, P., Siepmann, J., Colombo, G., Sonvico, F., Rossi, A., y otros. (1990). Swellable and Rigid Matrices: Controlled Release Matrices with Cellulose Ethers. En L. Augsburger Larry, H. Lieberman, & J. B. Schwartz, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (págs. 433-463). Roma: Taylor & Francis.
- Cowie, J. (1991). En *Polymers: chemistry & physics of modern materials* (págs. 13-15). España: Chapman & Hall.
- Dong, Y., Ruan, Y., & Wang, H. (2004). Studies on glass transition temperature of chitosan with four techniques. *Journal of Applied Polymer Science*, 93(4), 1553-1558.
- Dragan, E. S. (2014). Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels. A review. *El Sevier*, 572-590.

- Forster, N., Poppler, A., & Stalke, D. (2013). Photocrosslinkable star polymers via RAFT-Copolymerizations with N-Ethylacrylate-3,4-dimethylmaleimide. *Polymers*, 706-729.
- Garrépy, E. R. (2003). A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel. *El Sevier*, 53-63.
- Harris, R. (2010). *Quitosano, un biopolímero con aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos*. Madrid, España: Tesis Doctoral.
- Hirano, T., Antomo, T., & Umezawa, N. (2012). Application of multivariate analysis of NMR spectra of poly(N-isopropylacrylamide) to assignment of stereostructures and prediction of tacticity distribution. *Polymer*, 815-820.
- Iijima, M., & Nagasaki, Y. (2005). Synthesis of Poly[N-isopropylacrylamide-g-poly(ethylene glycol)] with a Reactive Group at the Poly(ethylene glycol) end and its Thermosensitive self-assembling Character. *Wiley InterScience*, 1457-1469.
- Inglis, A., Pierrat, P., & Muller, T. (2009). Well-defined star shaped polymer-fullerene hybrids via click chemistry. *The Royal Society of Chemistry*, 1-5.
- Jinchen, F., Jie, C., & Liming, Y. (2009). Preparation of dual-sensitive graft copolymer hydrogel based on N-maleoyl-chitosan and poly(N-isopropylacrylamide) by electron beam radiation. *Indian Academy of Sciences*, 521-524.
- Jude, I., Luke, M., & Clement, L. (2013). Development of novel chitosan-poly(N,N-diethylacrylamide) IPN films for potential wound dressing and biomedical applications. *Springer*, 1-8.
- Lavertu, M., Xia, Z., & Berrada, M. (2003). A validated H-RMN method for the determination on degree of deacetylation of chitosan. *El Sevier*, 1149-1158.
- Li, L., Yang, X., & Liu, F. (2009). THERMOSENSITIVE POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE)-B-POLYCAPROLACTONE-B-POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) TRIBLOCK COPOLYMERS PREPARED VIA ATOM TRANSFER RADICAL POLYMERIZATION FOR CONTROL OF CELL ADHESION AND DETACHMENT. *Chilean Chemical Society*, 1-9.
- Peppas, N. A., Bunes, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H. (1999). Review Article: Hydrogels in pharmaceutical formulations. *El Sevier*, 27-46.
- Raimond, B., Seymour, C. E., & Carraher. (1995). *Polymer Chemistry, An Introduction* (Third ed.). New York: REVERTÉ.

- Santoni, N., Matos, M., Müller-Kar, C., Nicola, H., Sabino, M., & Müller, A. (Mayo de 2008). Caracterización de hidrogeles de Quitosano entrecruzados covalente con Genipina. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 9, Santoni.
- Souza, R., Magalhaes, W., & Freitas, R. (1998). Glass transition and thermal stability of poly(N-isopropylacrylamide) gels and some of their copolymers with acrylamide. *EL SEVIER*, 275-281.
- Spasojevic, M., Vorenkamp, J., & Mark, R. (2014). Synthesis and Phase Behavior of Poly(N-isopropylacrylamide)-b-Poly(L-Lysine Hydrochloride) and Poly(N-Isopropylacrylamide-co-Acrylamide)-b-Poly(L-LysineHydrochloride). *Materials*, 5305-5326.
- Valderruten, N. (2001). Nuevos materiales polímeros: hidrogeles termosensibles y su aplicación en la liberación de fármacos. *Universidad del país Vasco* , 3-146.
- Wang, M., Fang, Y., & Hu, D. (2000). Preparation and properties of chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) full-IPN hydrogels. *El Sevier*, 215-221.
- Yangshuo, L., Wenbao, C., & Hyung-il, K. (2012). Mechanical and antimicrobial properties of genipin-crosslinked chitosan/poly(Ethylene glycol) IPN. *Taylor & Francis*, 1069-1072.
- Yue, Z., Yi-feng, Y., & Xian-xian, S. (2013). Study on the preparation of genipin crosslinked chitosan microspheres of resveratrol and in vitro release. *Springer*, 1-2.

3. ANEXOS

3.1. Anexo 1. Cinéticas de hinchamiento

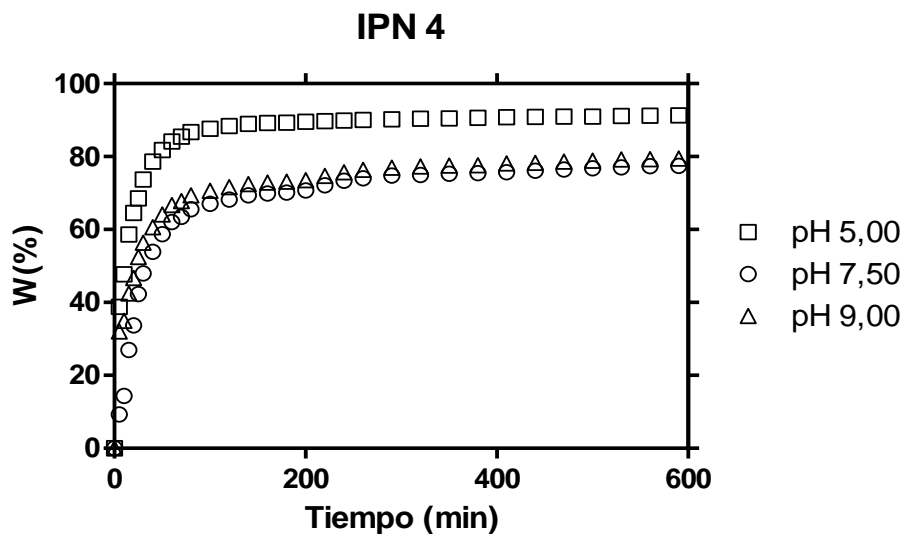


Figura 30. Representación del grado de hinchamiento, W (%), en función del tiempo, a 25°C, para IPN 4 a diferentes condiciones de pH.

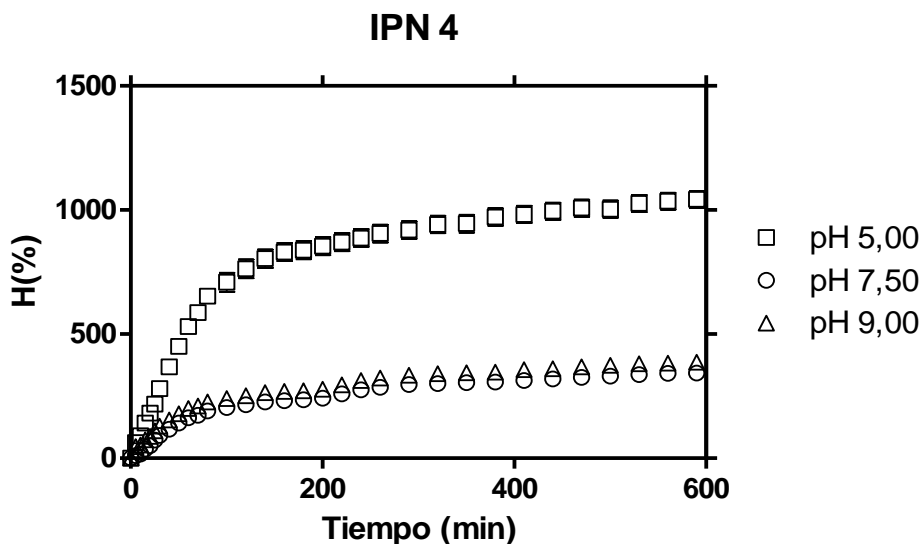


Figura 31. Representación del contenido de agua, H (%), en función del tiempo, a 25°C, para IPN 4 a diferentes condiciones de pH.

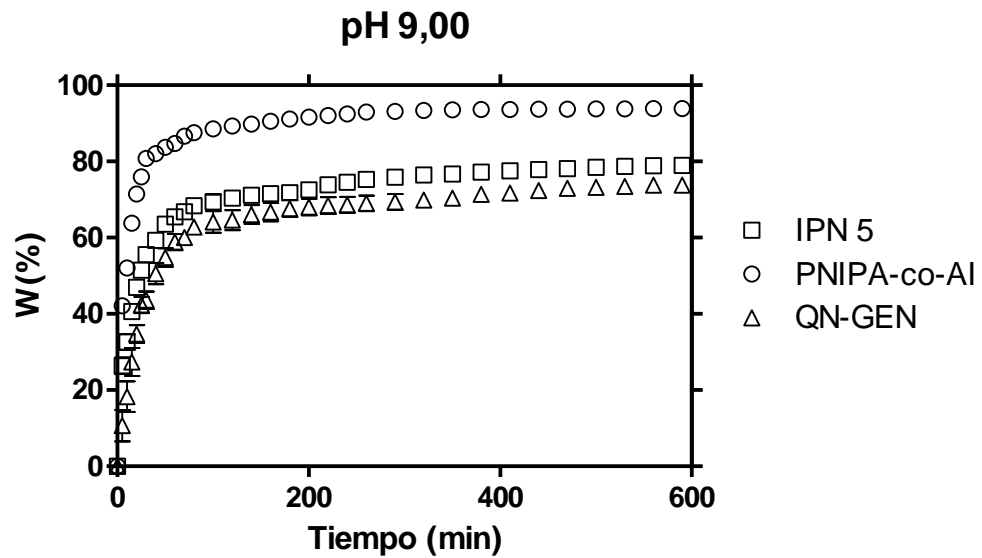


Figura 32. Representación del grado de hinchamiento (W%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 9,00 para IPN 5, PNIPA-co-Al y QN-GEN.

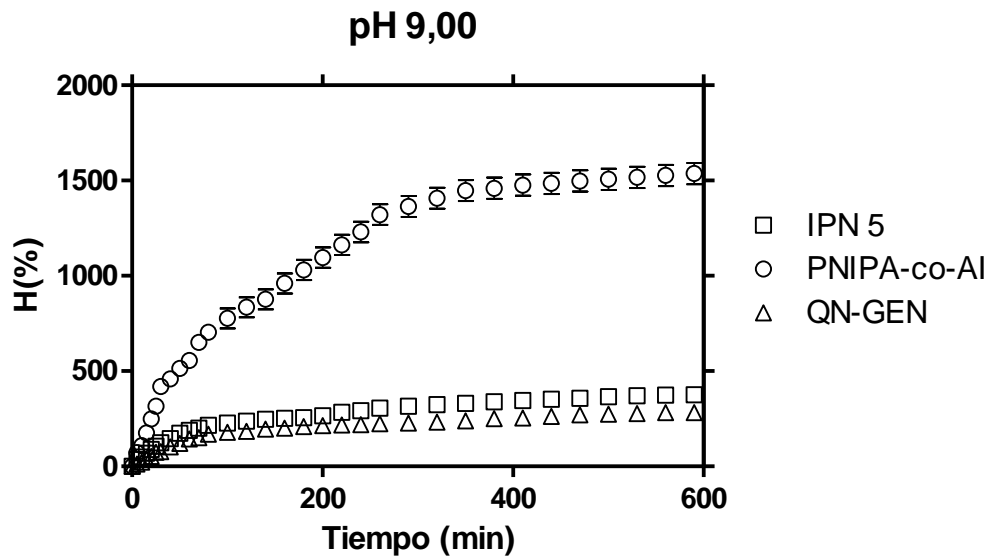


Figura 33. Representación del contenido de agua (H%) en función del tiempo, a 25°C y a pH 9,00 para IPN 5, PNIPA-co-Al y QN-GEN.

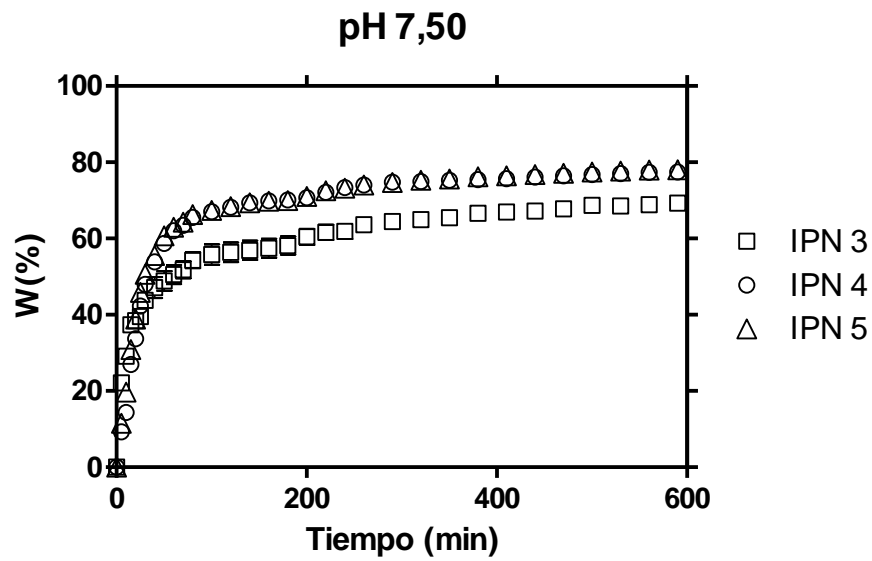


Figura 34. Representación del grado de hinchamiento, W (%), en función del tiempo, a 25°C, a pH 7,50 para IPN 3, IPN4 e IPN 5.

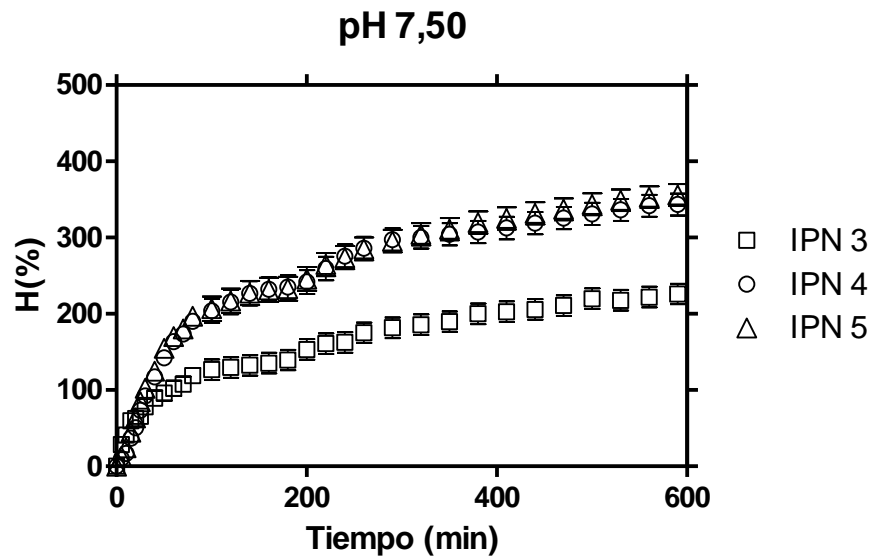


Figura 35. Representación del contenido de agua, H (%), en función del tiempo, a 25°C, a pH 7,50 para IPN 3, IPN4 e IPN 5.

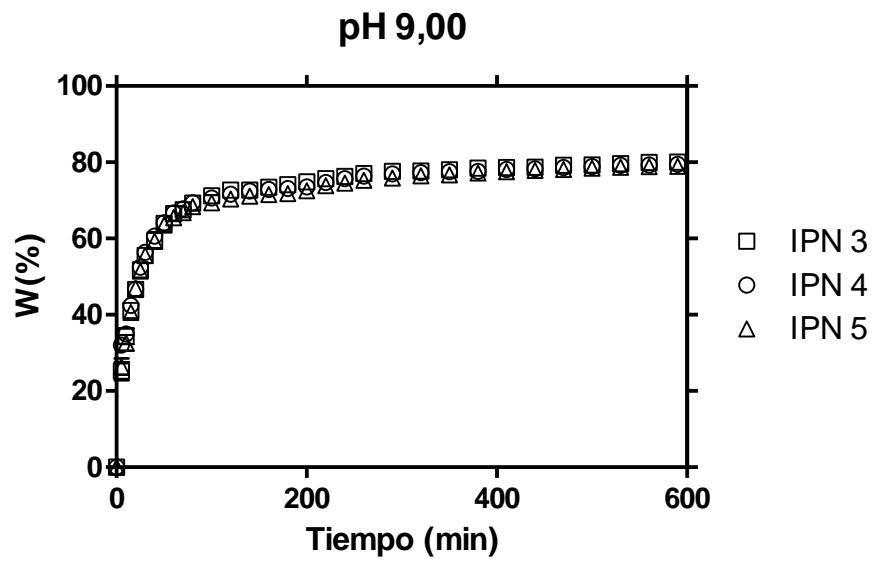


Figura 36. Representación del grado de hinchamiento, W (%), en función del tiempo, a 25°C, a pH 9,00 para IPN 3, IPN4 e IPN 5.

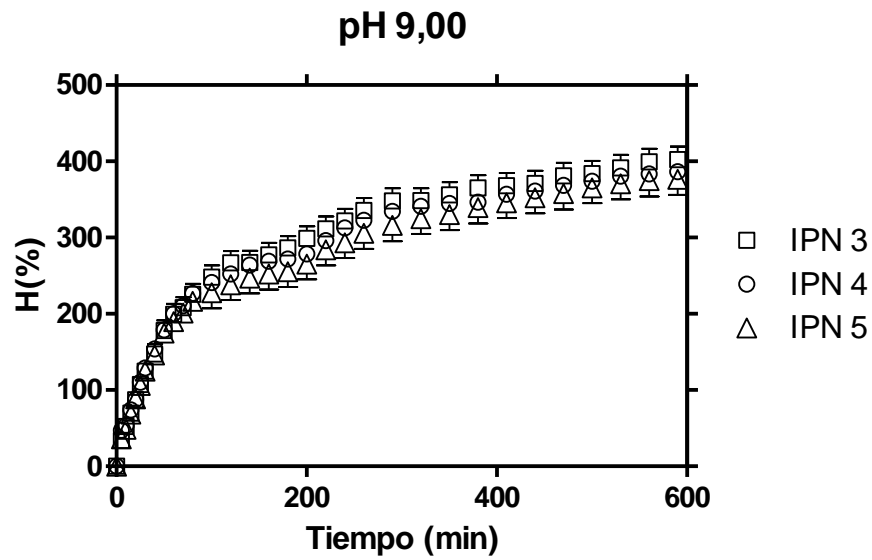


Figura 37. Representación del contenido de agua, H (%), en función del tiempo, a 25°C, a pH 9,00 para IPN 3, IPN4 e IPN 5.

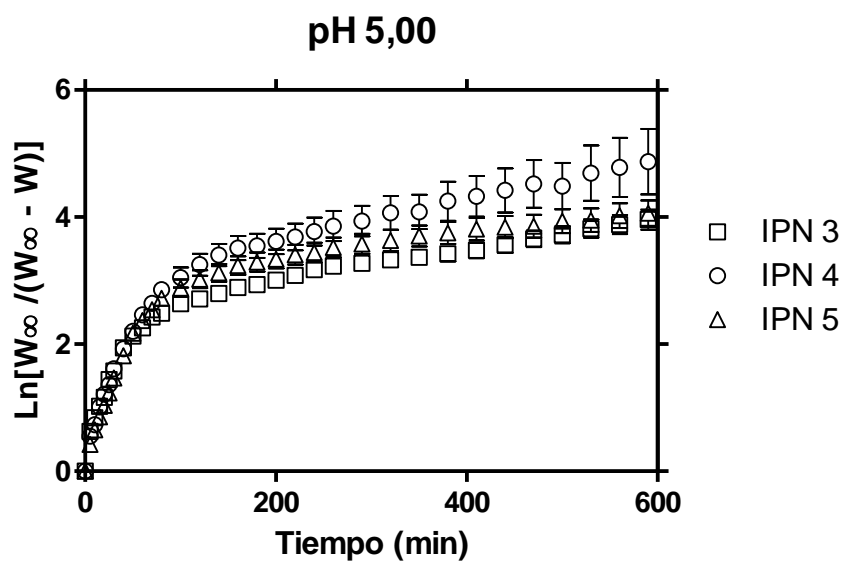


Figura 38. Representación del hinchamiento a pH 5,00, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de primer orden.

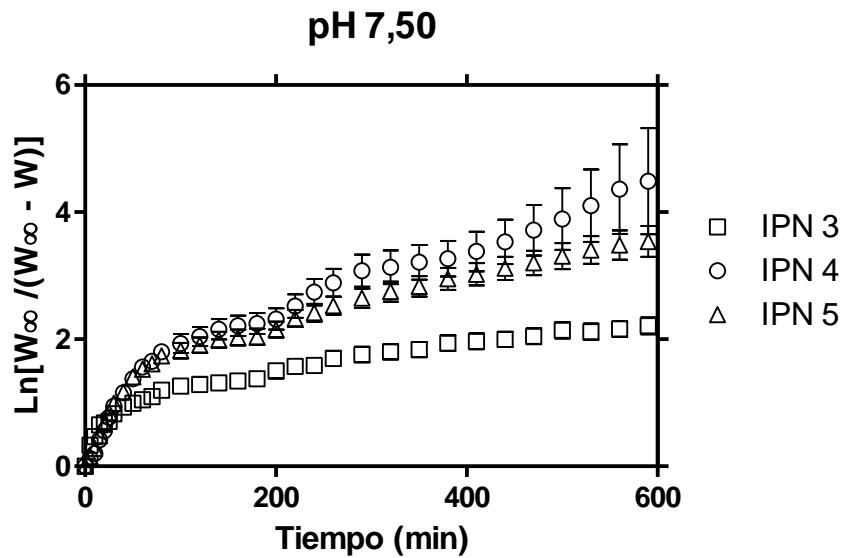


Figura 39. Representación del hinchamiento a pH 7,50, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de primer orden.

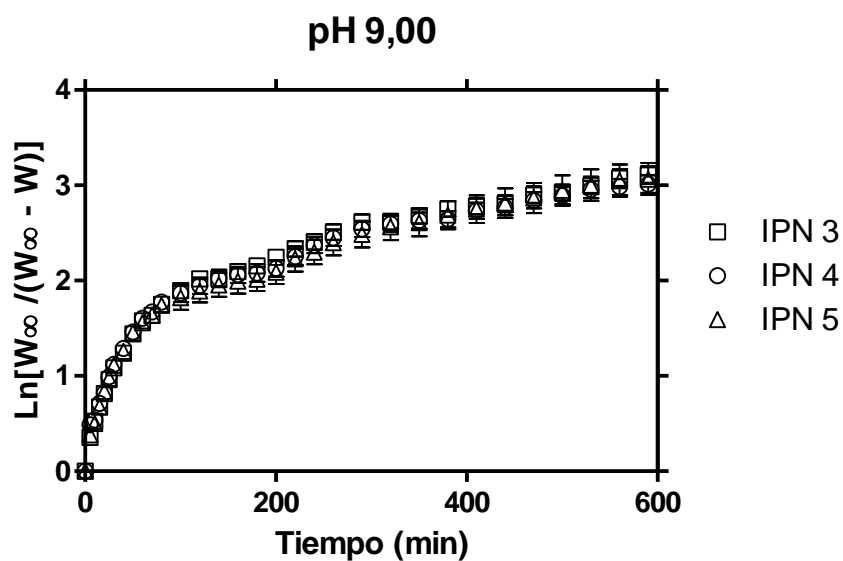


Figura 40. Representación del hinchamiento a pH 9,00, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de primer orden.

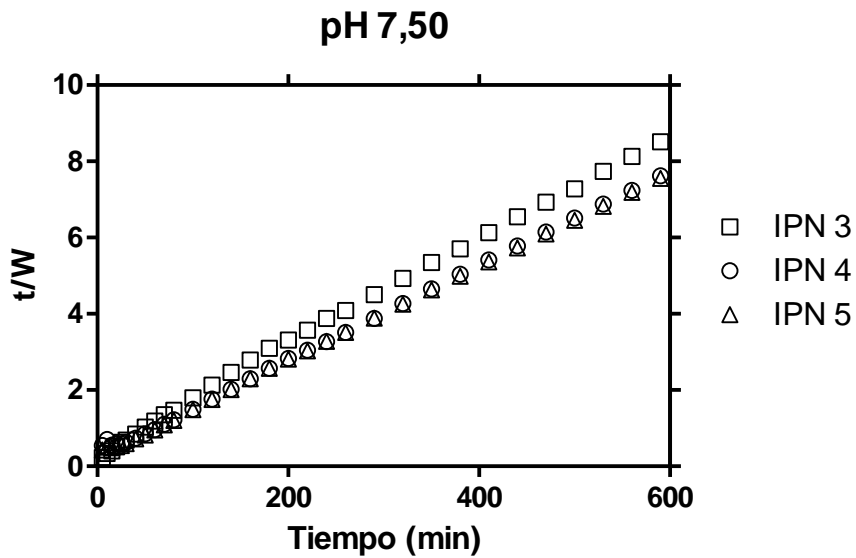


Figura 41. Representación del hinchamiento a pH 7,50, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de segundo orden.

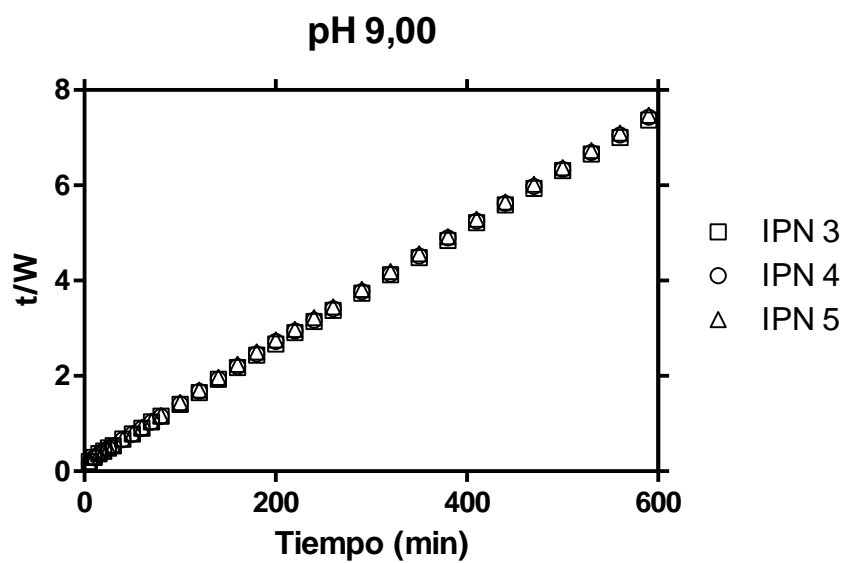
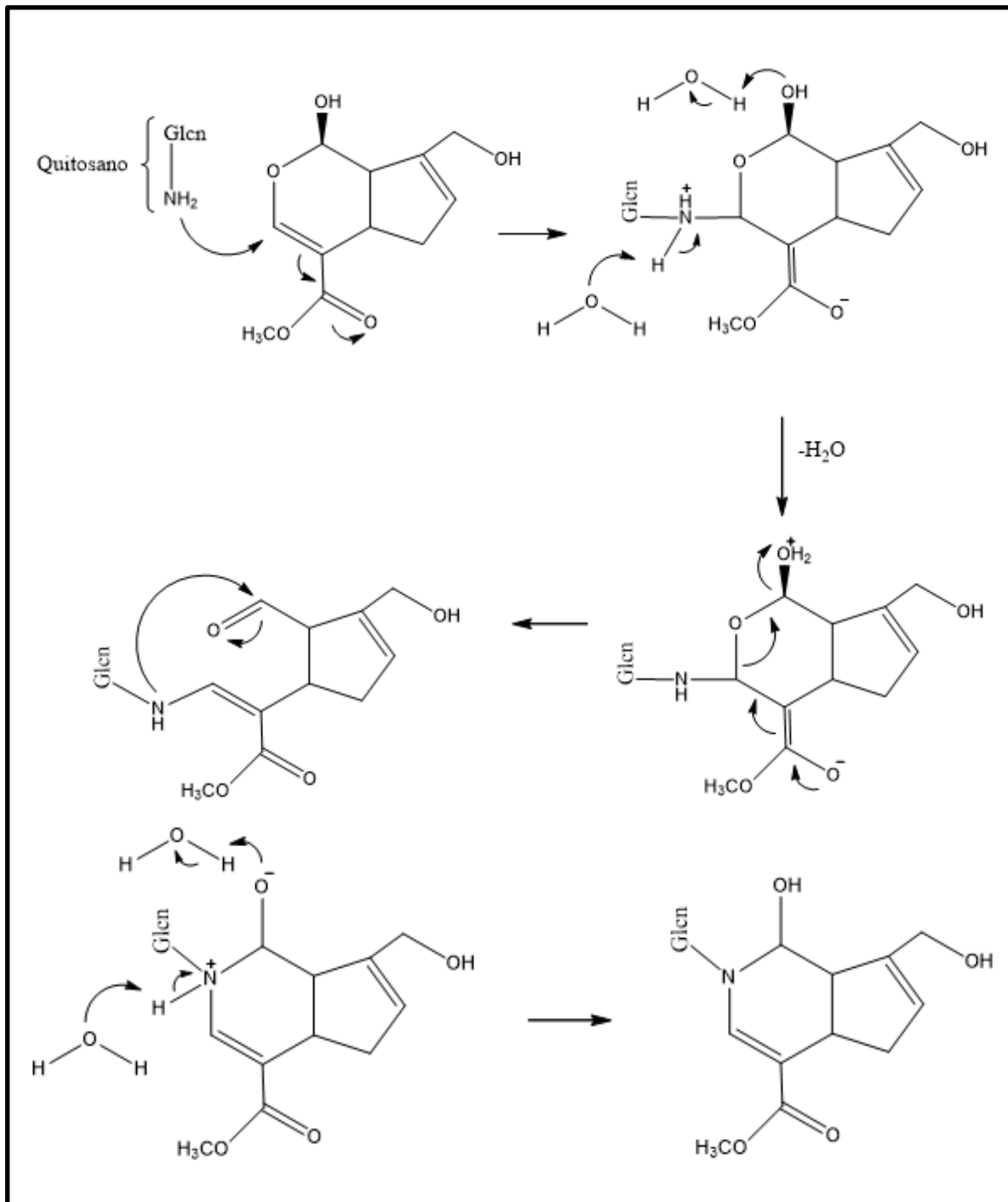
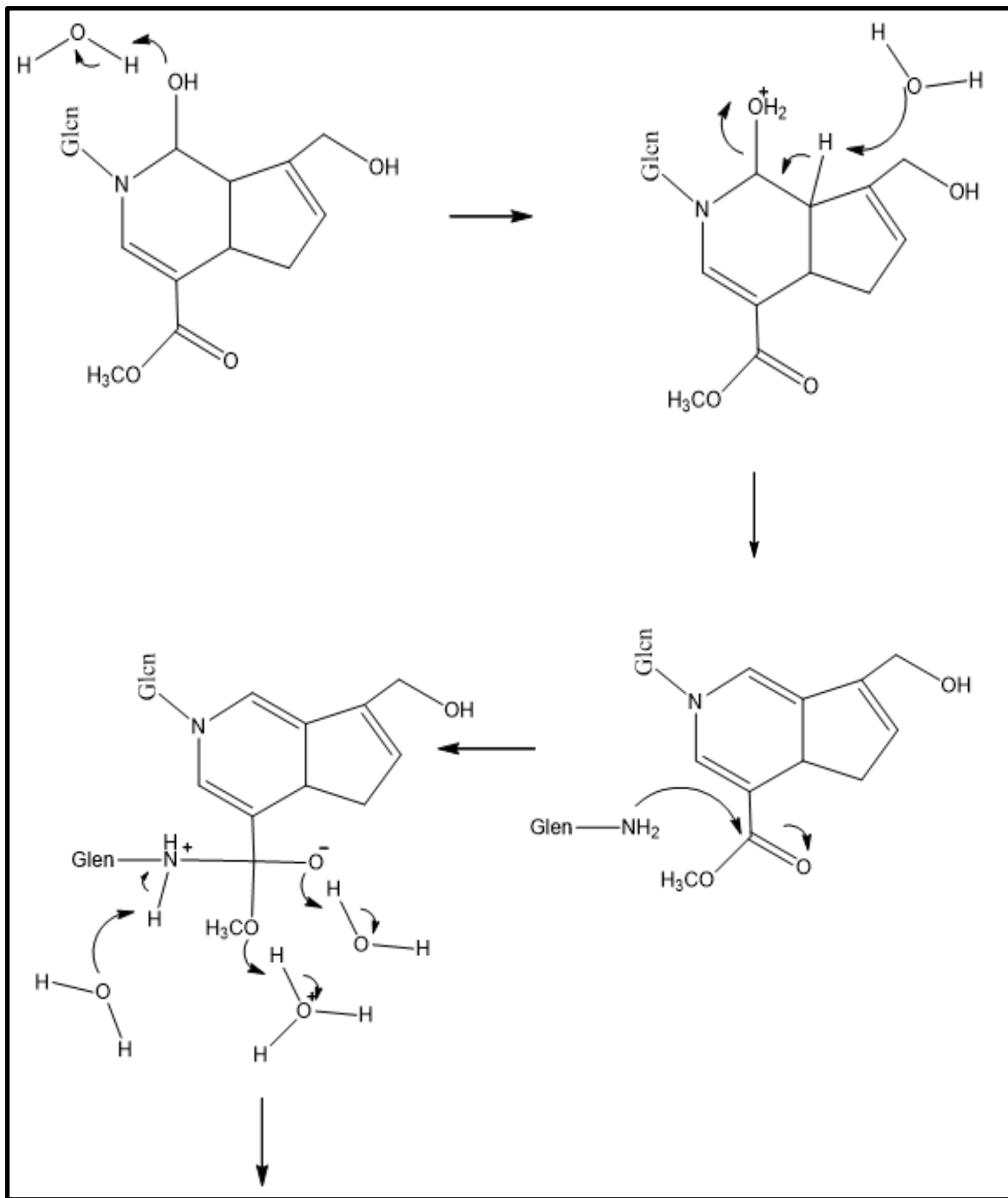


Figura 42. Representación del hinchamiento a pH 9,00, para todos los materiales, de acuerdo con una cinética de segundo orden.

3.2. Anexo 2. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red I: QN+GEN.





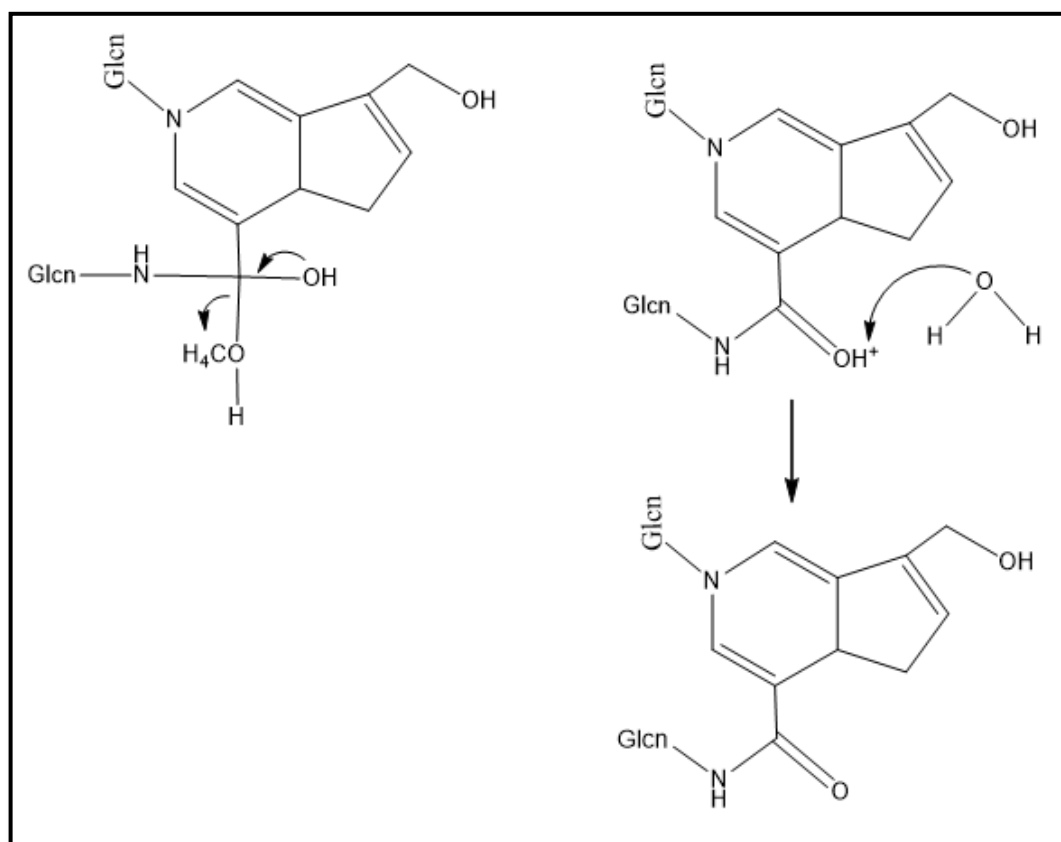


Figura 43. Mecanismo de reacción de entrecruzamiento de quitosano con genipina.

3.3. Anexo 3. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II:
NIPA+Al+BIS (V50: iniciador).

Pasos iniciales en la polimerización por radicales

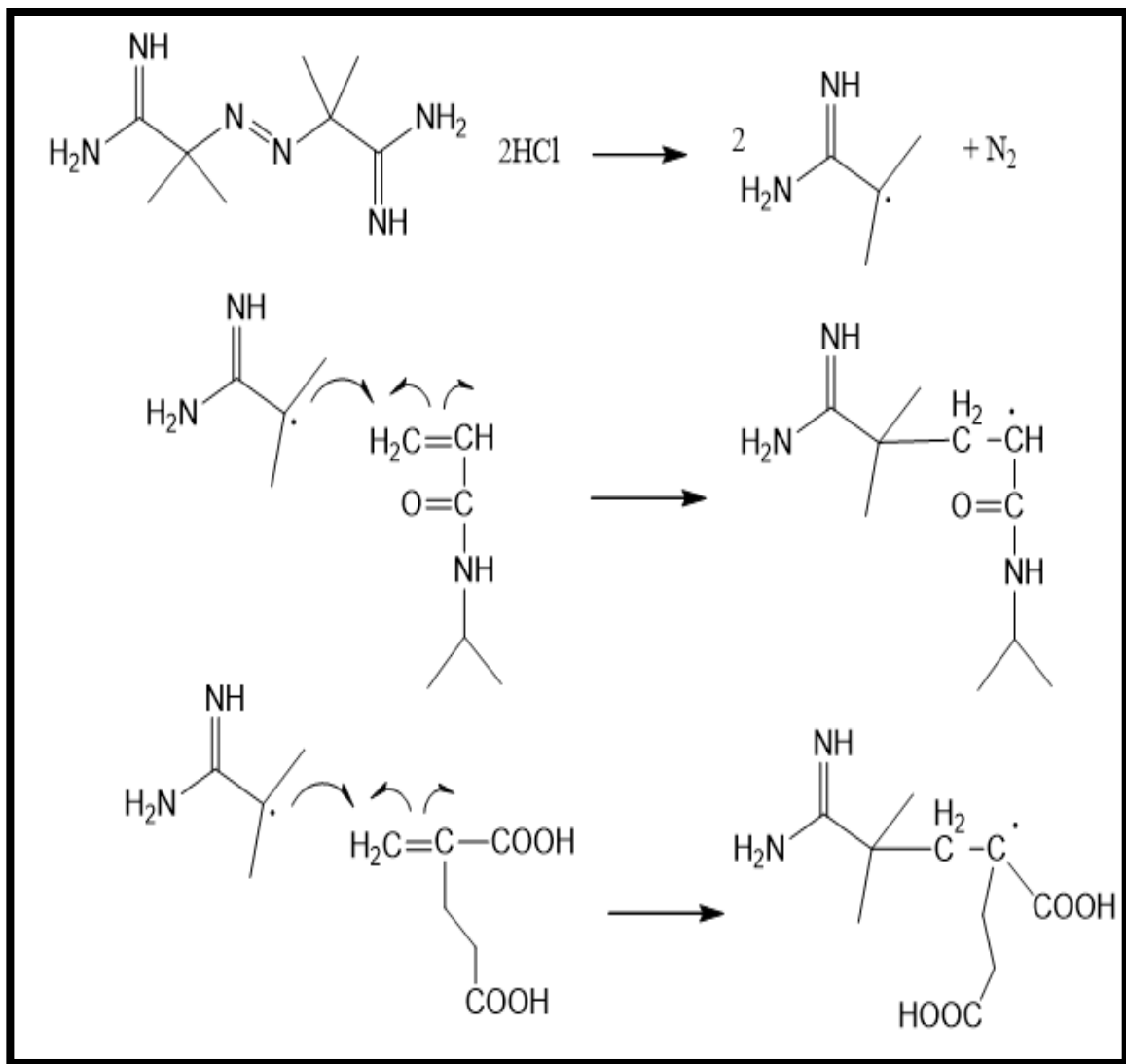


Figura 44. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II. Pasos de iniciación por radicales.

Pasos de propagación de la cadena

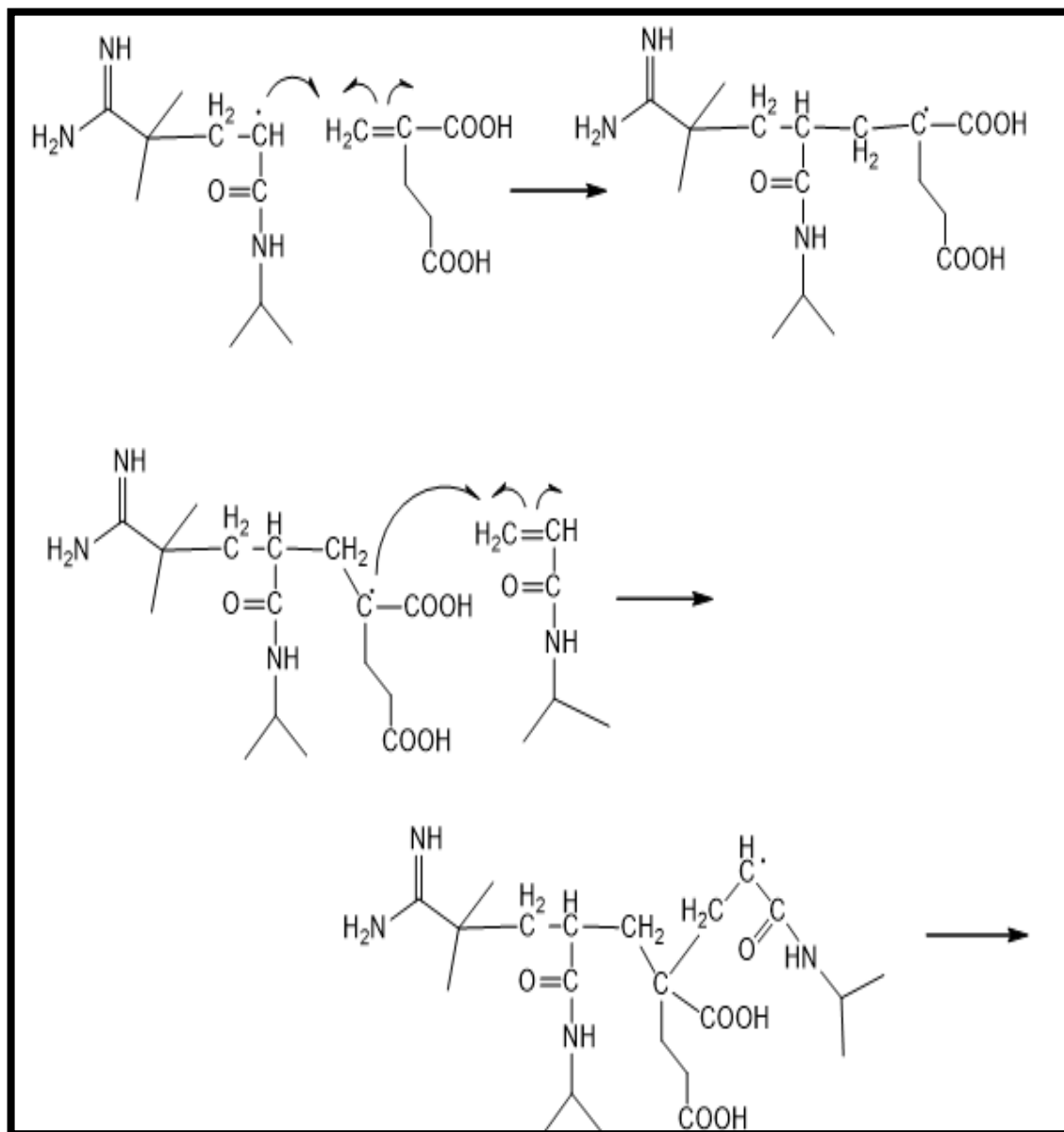


Figura 45. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II. Pasos de propagación de la cadena.

Pasos de terminación de la cadena

1. Combinación de las cadenas

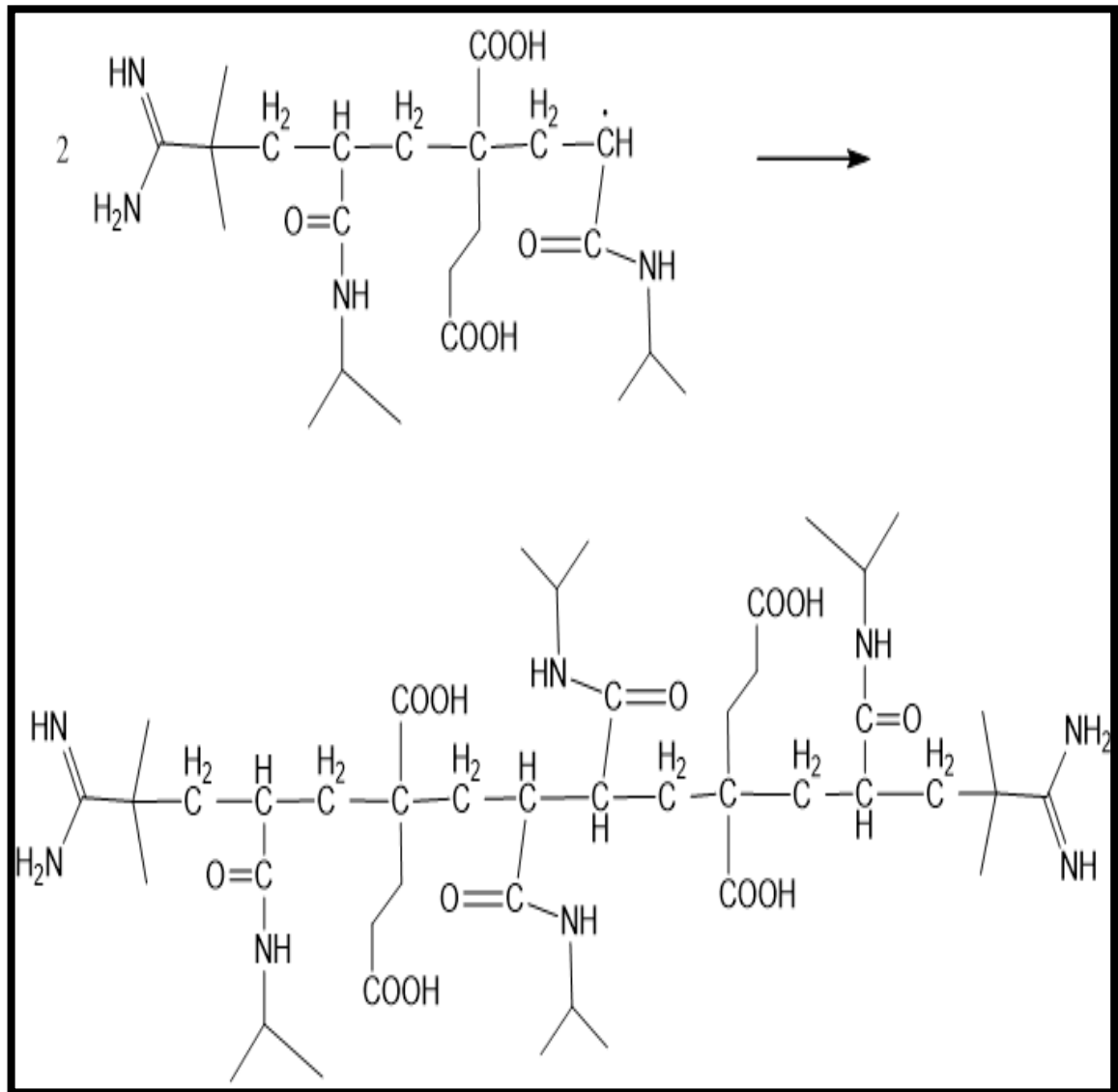


Figura 46. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II. Pasos de terminación: combinación de cadenas.

2. Dismutación

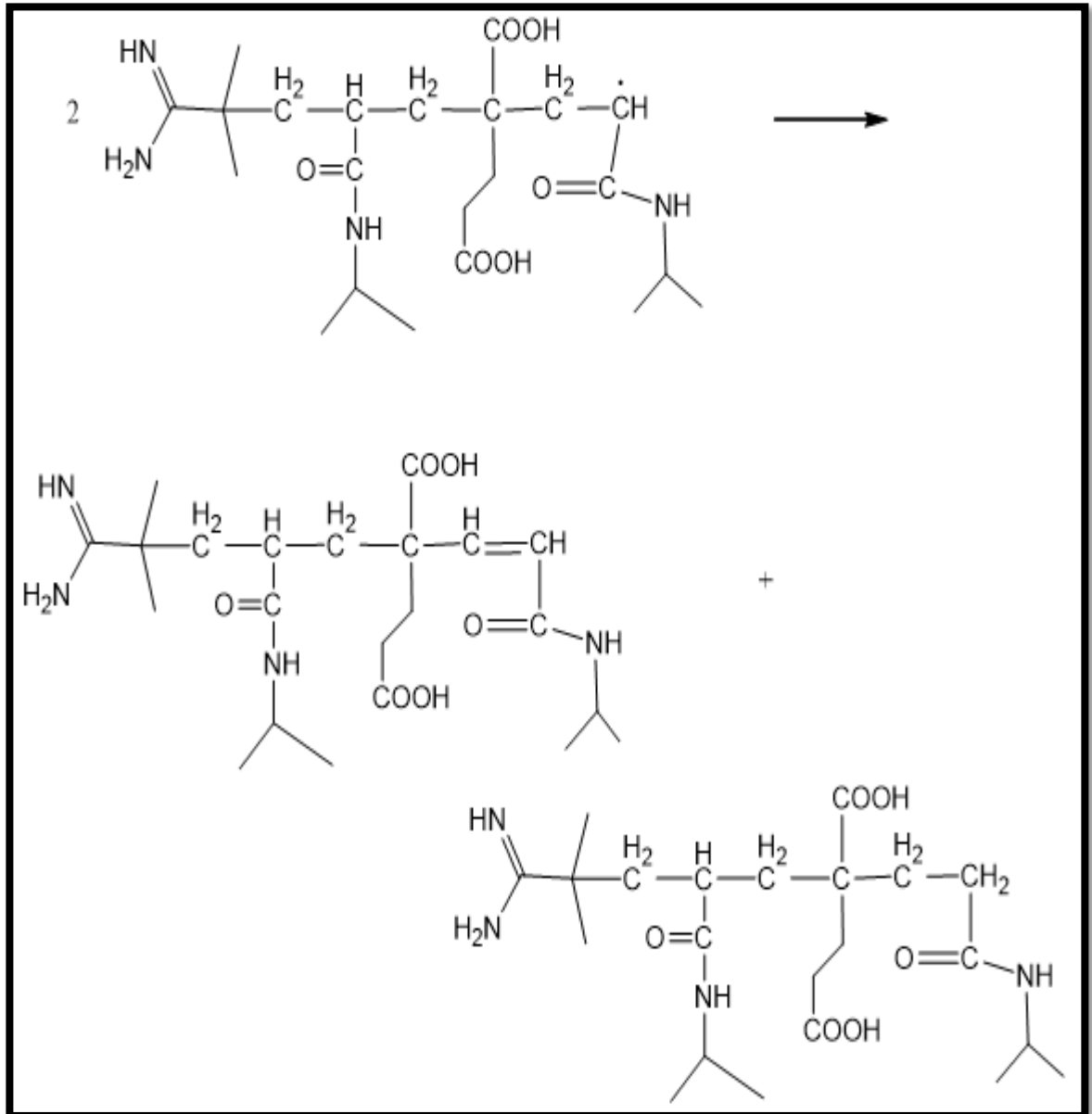
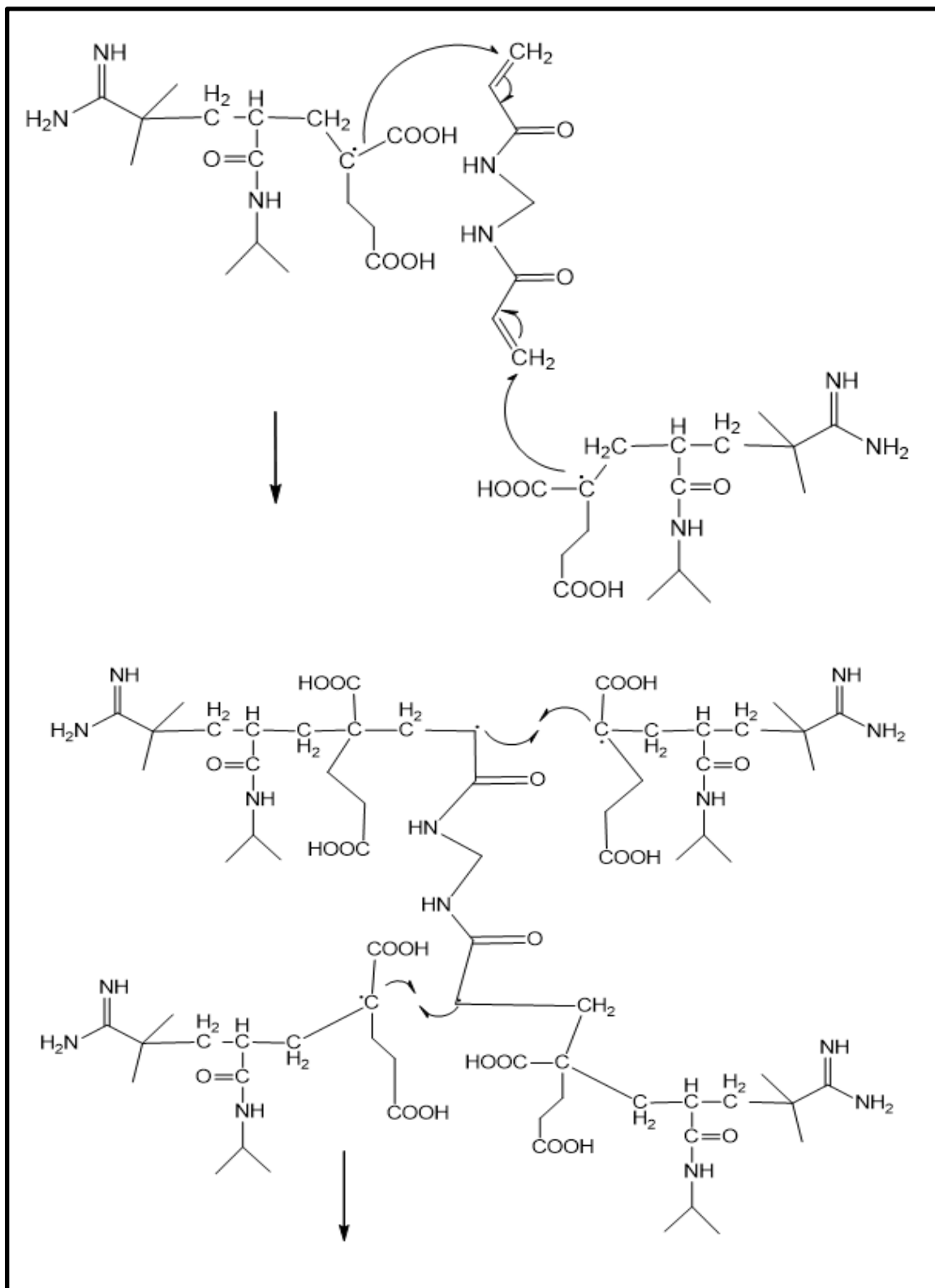


Figura 47. Mecanismo de reacción para la síntesis de la red II. Pasos de terminación: dismutación.

Entrecruzamiento con BIS



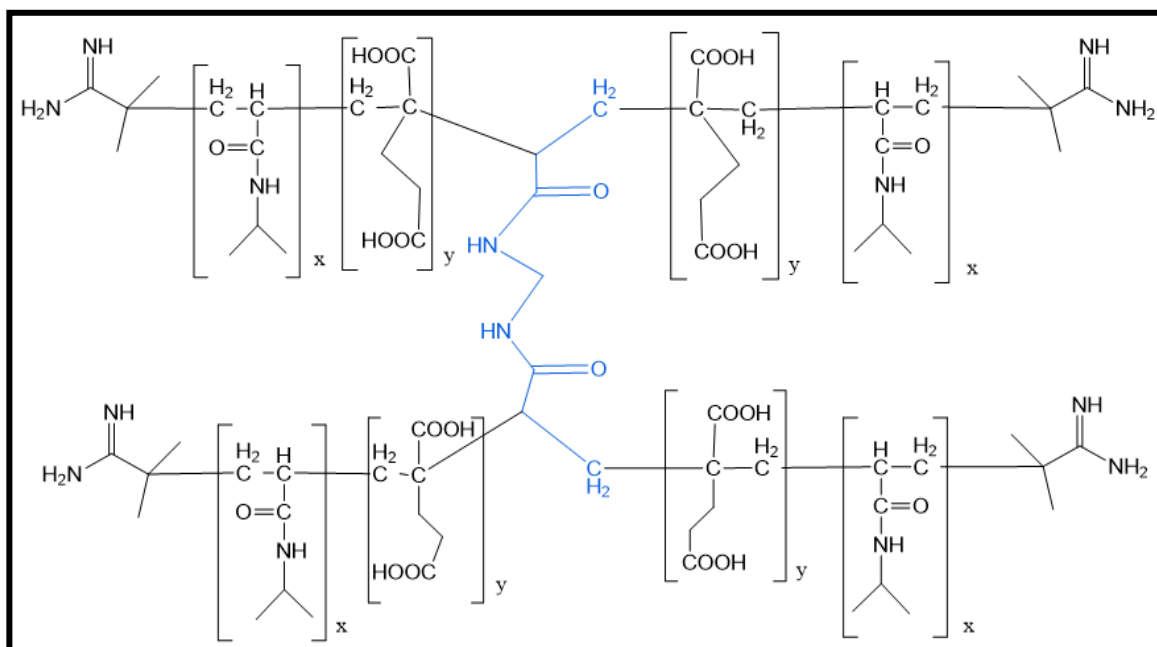


Figura 49. Mecanismo de reacción de entrecruzamiento con N,N-metilenbisacrilamida.