

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

Jonnathan Andrés Giraldo Agudelo

Universidad Icesi

Facultad de Ciencias Naturales

Departamento de Ciencias Farmacéuticas

Química Farmacéutica

Santiago de Cali

2017

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

Jonnathan Andrés Giraldo Agudelo

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

Tutor: Constain Hugo Salamanca, Ph. D

Cotutor: Giovanni Rojas Jiménez, Ph. D

Universidad Icesi

Facultad de Ciencias Naturales

Ciencias Farmacéuticas

Santiago de Cali

2017

**Aprobado Por:**

---

Evaluador:

---

Constain Hugo Salamanca

Director del proyecto

---

Giovanni Rojas Jiménez

Co-Director del proyecto

Ciudad y Fecha de entrega (día, mes y año)

## **Agradecimientos**

Agradezco a mi familia por darme la gran oportunidad de desarrollarme como profesional y apoyarme durante toda la carrera. A mis tutores de proyecto por orientarme y por todo su tiempo y esfuerzo invertido en mi proyecto. A mis compañeros de carrera, principalmente a Camilo Zapata y Laura Valencia, por ser siempre un soporte incondicional y ayudarme a crecer personal y profesionalmente. A Duván Castillo y Juan David Cardona por el empeño en pro a la realización del proyecto; y a la Universidad Icesi por brindarme una educación integral que cuenta con un plantel completo, desde profesores, asistentes y secretarías, que permiten hacer de la facultad una de las mejores de la universidad y a la universidad una de las mejores de país.

## Contenido

Agradecimientos .....	4
Resumen .....	9
Abstract .....	10
1. Introducción .....	11
2. Descripción del proyecto:.....	13
2.1 Problema de investigación: .....	13
2.2 Marco teórico: .....	14
2.2.1. Materiales poliméricos: .....	14
2.2.2 Polielectrolitos:.....	14
2.2.3 Matrices poliméricas en la industria farmacéutica. ....	15
2.2.4 Polímeros derivados del ácido maléico. ....	17
2.2.2 Estado del arte.....	18
2.3 Objetivos .....	19
2.3.1 Objetivo General.....	19
2.3.2 Objetivos específicos.....	19
2.4 Metodología .....	20
2.4.1 Materiales: .....	20
2.4.2 Obtención y purificación de materiales poliméricos derivados del PAM-18 a diferentes grados de ionización. ....	20
2.4.3 Determinación del grado de ionización obtenido para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K. ....	22
2.4.4 Caracterización estructural para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K. ....	22
2.4.5 Caracterización térmica de cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.....	22
2.4.6 Caracterización física del material pulverulento para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K. ....	23
2.4.7 Matriz de marco lógico.....	24
2.5 Resultados y discusión.....	26
2.5.1 Obtención y purificación de las sales poliméricas .....	26
2.5.2 Determinación del grado de ionización mediante titulaciones potenciométricas. ....	27
2.5.3 Caracterización estructural de las sales de PAM-18K por medio de difracción de rayo X y espectroscopía infrarroja. ....	30

2.5.4 Caracterización térmica de los materiales poliméricos por medio de calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría. ....	35
2.5.5 Caracterización física del material pulverulento. ....	39
2.6 Conclusiones.....	44
2.7 Recomendaciones.....	45
3 Referencias .....	46
Anexos .....	50
Anexo 1. Condiciones de preparación para las sales derivadas de PAM-18. ....	50
Anexo 2. Cantidad de KOH necesaria para alcanzar el grado de ionización deseado. ....	50
Anexo 3. Cantidad de KOH adicionada para la ionización.....	50
Anexo 4. Determinación de la cantidad de base necesaria para obtener el grado de ionización deseado.....	51
Anexo 5. Esquema de purificación por medio de proceso de ultrafiltración y diálisis respectivamente. ....	52
Anexo 6. Valores de conductividad del medio acuoso externo a las membranas de diálisis. ....	52
Anexo 7. Cálculo del grado de ionización real. ....	53
Anexo 8. IR apilado de los materiales poliméricos. ....	54
Anexo 9. Segundo ciclo de calorimetría diferencial de barrido para cada una de las sales de PAM-18K. ....	54
Anexo 10. Tercer ciclo de calorimetría diferencial de barrido para cada una de las sales de PAM-18K. ....	55
Anexo 12. Densidades aparente y apisonada e índices de Carr y Hausner para cada uno de los materiales poliméricos.....	56
Anexo 13. Datos de ángulo de reposo para cada uno de los materiales poliméricos.....	57

## Listado de tablas

Tabla 1. Polímeros utilizados en la industria farmacéutica.....	16
Tabla 2. Cantidades obtenidas de las sales poliméricas después de finalizado los procesos de obtención y purificación. ....	27
Tabla 3. Porcentaje de ionización adquirida para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K. ....	30
Tabla 4. Anchura a media altura total del pico para las sales poliméricas de PAM-18K y el material de partida PAM-18.....	34
Tabla 5. Densidades aparente y apisonada e índice de Carr y de Hausner de las sales poliméricas y el material de partida. ....	40
Tabla 6. Resultados obtenidos en el análisis de fluidez para las sales poliméricas y el material de partida PAM-18.....	41

## Listado de figuras

Figura 1. Representación esquemática de la formación de un agregado polimérico intermolecular y de un microentorno hidrofóbico formado por una sola cadena polimérica en solución acuosa.....	15
Figura 2. Esquema de la formación de un ionómero a partir de la hidrólisis básica del PAM-18 con KOH. ....	17
Figura 3. Organización estructural del PAM-18 en solventes acuosos con moléculas apolares.....	18
Figura 4. Proceso de hidrólisis para la obtención de las sales poliméricas. ....	26
Figura 5. Gráfica de titulación potenciométrica para el PAM-18K-100%. ....	28
Figura 6. Gráfica de titulación potenciométrica para el PAM-18K-75%. ....	28
Figura 7. Gráfica de titulación potenciométrica para el PAM-18K-50%. ....	28
Figura 8. Gráfica de titulación potenciométrica para el PAM-18K-25% ....	29
Figura 9. Espectrometría infrarroja del PAM-18. ....	31
Figura 10. Espectrometría infrarroja del PAM-18K-25%. ....	31
Figura 11. Espectrometría infrarroja del PAM-18K-50%. ....	32
Figura 12. Espectrometría infrarroja del PAM-18K-75%. ....	32
Figura 13. Espectrometría infrarroja del PAM-18K-100%.....	33
Figura 14. Difractogramas de rayos X para cada una de las sales solapado. ....	34
Figura 15. Termogramas de ciclo 1 para las sales de PAM-18K.....	35
Figura 16. Análisis termogravimétrico para el PAM-18. ....	36
Figura 17. Análisis termogravimétrico para el PAM-18K-25%.....	37
Figura 18. Análisis termogravimétrico para el PAM-18K-50%.....	37
Figura 19. Análisis termogravimétrico para el PAM-18K-75%.....	38
Figura 20. Análisis termogravimétrico para el PAM-18K-100%.....	38
Figura 21. Microscopías de barrido electrónico para cada una de las sales de PAM-18K.....	39
Figura 22. Perfil de ganancia de humedad para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K a 48h. ....	42

Figura 23. Perfil de ganancia de humedad para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K a 3 horas. ....42

Figura 24. Porcentaje de humedad perdida para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K. ....43

## Resumen

El presente proyecto se encuentra enfocado en la obtención y caracterización de materiales poliméricos obtenidos a partir del poli (anhídrido-maléico-alt-octadeceno), también conocido como PAM-18, a diferentes grados de ionización, 100%, 75%, 50% y 25%. Para determinar el grado de ionización de cada una de las sales poliméricas se realizaron titulaciones potenciométricas con HCl.

Cada una de las sales poliméricas se caracterizaron estructuralmente mediante difracción de rayos X (DRX) y espectrometría infrarroja (IR). Luego se caracterizó térmicamente cada una de las sales poliméricas por medio de termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Finalmente se caracterizaron las propiedades granulométricas de cada una de las sales poliméricas, para ello se contaron con análisis morfológicos por medio de micrografía de escaneo electrónico (SEM), compresibilidad por índice de Carr e índice de Hausner, de flujo con ángulo de reposo y estudios de ganancia y pérdida de humedad.

Después de realizadas todas las actividades planteadas en este proyecto se encontró que el grado de ionización es una variable importante al momento de la fabricación de excipientes farmacéuticos ya que cambian drásticamente las propiedades evaluadas en este proyecto.

**Palabras claves:** Sales poliméricas, grado de ionización, caracterización estructural, caracterización física del material pulverulento.

## Abstract

The present project is focused on obtaining and characterizing polymeric materials obtained from poly (anhydride-maleic-alt-octadecene), also known as PAM-18, at different degrees of ionization corresponding to ionized proportions of 1,0,75, 0,5 and 0,25. Potentiometric titrations were made with HCl to determine the degree of ionization of each of the polymer salts.

Each of the polymer salts was structurally characterized by X-ray diffraction (XRD) and infrared spectrometry. Then, each of the polymer salts was characterized by thermogravimetric (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC).

Finally, the granulometric properties of each of the polymeric salts were characterized, using morphological analysis by means of scanning electron micrograph (SEM), compressibility by Carr index and Hausner index, flow with angle of rest and studies of gain and loss of moisture.

After carrying out all the activities proposed in this project, it was found that the degree of ionization is an important variable at the time of manufacture of pharmaceutical excipients since they drastically change the properties evaluated in this project.

**Keywords:** Polymeric salts, degree of ionization, structural characterization, physical characterization of the pulverulent material.

## 1. Introducción

Los excipientes son definidos, según la farmacopea americana, como cualquier componente que se agrega intencionalmente a la formulación de una forma farmacéutica que es diferente del principio activo (Pharmacopeical, 2015). Estos excipientes se agregan a las formulaciones con el fin de mejorar propiedades ya sean organolépticas, mecánicas o como coadyuvantes para lograr un efecto terapéutico. Los excipientes mejoran la acción de los principios activos aumentando propiedades como distribución y solubilidad, por lo que se hacen muchos esfuerzos con el fin de producir excipientes biocompatibles y funcionales para mejorar dichas propiedades de los activos.

Dentro de los excipientes de amplio uso para mejorar dichas propiedades se encuentran los materiales poliméricos que por medio de la encapsulación del fármaco permiten transportar estos a las dianas moleculares y así mejorar su acción terapéutica, por lo tanto, estos tipos de materiales ha sido de gran interés para la generación de las modernas formas de dosificación: la liberación controlada (Vila Jato & Lastres García, 1997). Por ello durante los últimos años se ha intensificado la utilización de los polímeros en la industria farmacéutica y ampliado las investigaciones hacia la búsqueda de nuevos materiales poliméricos como herramienta de liberación controlada. Hoy en día existen muchas aplicaciones que se le pueden atribuir a estos materiales en la industria farmacéutica *“Algunas de éstas son: protección, soporte y mejora de la estabilidad de la formulación, buena procesabilidad, carácter hidrofílico o hidrofóbico según el requerimiento, liberación rápida o controlada de la sustancia activa, mejora de la biodisponibilidad o aceptabilidad del medicamento por parte del paciente, y finalmente, su uso seguro”* (Noriega & Estrada, 2011)

La caracterización y modificación de los materiales poliméricos se ha generado como una nueva línea de investigación tentadora en la industria farmacéutica para lograr conocer la naturaleza de estas moléculas e indagar sobre sus posibles interacciones, solubilidad, biocompatibilidad, conocer su red tridimensional y grupos funcionales que permiten determinar los posibles usos de estos materiales.

Con el fin de continuar y ampliar esta línea de investigación sobre las matrices de liberación modificada, a partir de materiales poliméricos, este proyecto está enfocado a la caracterización y modificación del polímero PAM-18 un polímero formado a base de anhídrido maléico unido a una ramificación de 18 carbonos. En este proyecto se aprovechó la capacidad del PAM-18 para formar sales por medio de la hidrólisis del mismo y se obtuvieron sales poliméricas a diferentes grados de ionización reaccionando el PAM-18 con el KOH en proporciones equimolares de reacción 1:1, 1:0,75, 1:0,5 y 1:0,25.

Las sales obtenidas de PAM-18K se caracterizaron estructuralmente por medio de FTIR, calorimetría diferencial de barrido, termogravimetría y difracción de rayos X. Además, se realizó una caracterización física del material pulverulento de las sales del PAM-18K por microscopía de escaneo electrónico, índice de Carr, índice de Hausner y ganancia y pérdida de humedad. Estos estudios se realizaron con el fin de evaluar el efecto del grado de ionización en las propiedades estructurales y térmicas del polímero además de complementar los estudios relacionados con los materiales poliméricos del Grupo de Investigación de Físicoquímica Farmacéutica (GIFF) de la Universidad Icesi y así ampliar la investigación sobre este material generando nuevo conocimiento aplicable a la industria farmacéutica.

## **2. Descripción del proyecto:**

### **2.1 Problema de investigación:**

Las matrices poliméricas han logrado ser una alternativa para el problema que poseen diversos principios activos al no poder solubilizarse o distribuirse adecuadamente en el organismo. Estas matrices, gracias a sus propiedades de encapsulación, logran transportar el principio activo hasta su diana farmacológica y así generar el efecto terapéutico deseado.

Además de solucionar problemas de solubilidad y distribución las matrices poliméricas también son la base de los mecanismos de liberación modificada que solucionan problemas de dosificación, siendo muy útiles al momento de diseñar medicamentos de estrecho margen terapéutico (Sáez, Hernández, & López, 2003).

Dentro de los materiales poliméricos utilizados en la industria farmacéutica se encuentran los polielectrolitos, los cuales son polímeros que poseen cargas que les confieren un aumento en su afinidad al agua y así mejorar su solubilidad en la misma. Estos polímeros son ampliamente usados en sistemas de liberación modificada para mejorar propiedades de solubilidad y en sistemas coloidales para aumentar la estabilidad física de dichos sistemas (Baena, 2011).

Para lograr generar un efecto terapéutico se busca que todo excipiente adicionado sea inocuo para el organismo, por lo tanto, los materiales poliméricos más utilizados son aquellos que tienen grupos carboxilato, éster, lactónico y anhídrido debido a su biocompatibilidad (Salamanca Mejía, 2007). El PAM-18K es una sal polimérica derivada del PAM-18, formada por la hidrólisis del mismo en medio acuoso con adición de una base (KOH) para la formación de la sal polimérica, dándole potenciales usos en la industria farmacéutica por su biocompatibilidad y capacidad de generar matrices de liberación modificada.

En la actualidad no se tiene mucha información sobre los potenciales usos al transformar este material a su forma salina, PAM-18K, ni una correcta caracterización y obtención del mismo al cambiar su grado de ionización, por lo tanto, este proyecto pretende dar una descripción completa de cómo obtener las sales poliméricas de PAM-18K y dar una caracterización estructural y térmica del material polimérico para así lograr evaluar el efecto del grado de ionización en dichas propiedades. Esta información será complementada con investigaciones realizadas con anterioridad en el GIFF y ampliará la visión del uso del PAM-18K en sus diferentes grados de ionización para sistemas de liberación modificada.

## **2.2 Marco teórico:**

### **2.2.1. Materiales poliméricos:**

Los polímeros son macromoléculas que se caracterizan por contener al menos una unidad repetida, unida por enlaces covalentes, llamadas monómeros. La repetición de los monómeros da lugar a una estructura conocida como unidad constitucional repetida la cual determina la longitud de la cadena. Qué tan larga sea la longitud de la cadena se le conoce como grado de polimerización y esto pueden determinar la funcionalidad del polímero (López, 2004).

Dependiendo de su origen los polímeros se pueden clasificar como sintéticos, semisintéticos y naturales (Beltrán & Marcilla, 2012). Los polímeros sintéticos son aquellos obtenidos por reacciones realizadas por el hombre y suelen contener de dos a tres unidades monoméricas repetidas. Los polímeros naturales son aquellos obtenidos por la naturaleza, como lo son las celulosas, proteínas y ADN. Los polímeros naturales generalmente son inocuos y contienen muchas unidades monoméricas diferentes. Los polímeros semisintéticos son polímeros de origen natural a los cuales se les hacen modificaciones. Estos tipos de polímeros son generalmente los más usados debido a su biocompatibilidad y a modificaciones realizadas a estos materiales poliméricos que les otorgan diversos usos de interés (Romero, 2011).

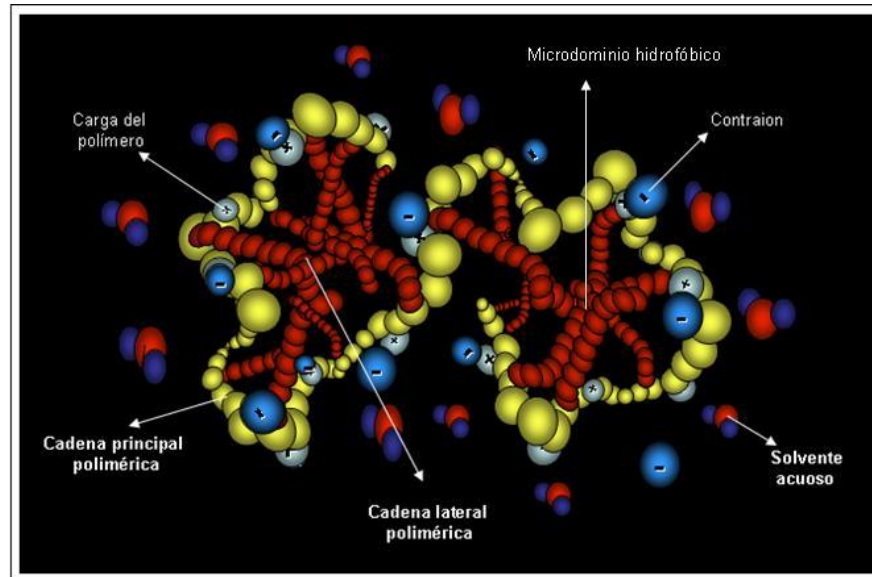
Los polímeros también se pueden dividir según sus unidades repetidas donde se dividen en homopolímeros, si su unidad repetida está compuesta por un monómero, y copolímero si su unidad repetida está compuesta por uno o más monómeros. Los copolímeros se pueden dividir según la organización de sus monómeros como aleatorios, en orden o en bloque (Paintes & Coleman, 1997).

### **2.2.2 Polielectrolitos:**

Los polielectrolitos son polímeros que presentan grupos ionizables, que en contacto con disolventes, logran adquirir cargas positivas, conocidos como catiónicos, o negativas, conocidos como aniónicos. Las propiedades de estos polímeros dependerán de las cargas que estos adquieran en el sistema donde se adicionen y de la longitud de las cadenas alquílicas de los mismos (Dobrynin & Rubinstein, 2005).

Desde hace algunos años se ha aumentado el interés en la búsqueda de materiales con la capacidad de almacenar fármacos. Los polielectrolitos, gracias a sus cargas, aumentan su capacidad hidrófila lo que los hace más solubles en sistemas acuosos logrando solucionar problemas de solubilidad de muchas moléculas con acción farmacéutica (SALAMANCA, BARRAZA, ACEVEDO, & OLEA, 2007).

Los polielectrolitos pueden poseer microdominios hidrófilos, gracias a sus cargas ionizables en medio acuoso, e hidrófobos por sus cadenas alquílicas. Este carácter anfílico les permite reorganizarse en estructuras estables en entornos polares o apolares. En la figura 1 se pueden mostrar algunas de las organizaciones que adquieren estos materiales. En ambientes acuosos estos polielectrolitos forman microdominios hidrofóbicos con el entrecruzamiento de las cadenas alquílicas formando un reservorio ideal para transportar moléculas apolares (Salamanca Mejía, 2007).



**Figura 1.** Representación esquemática de la formación de un agregado polimérico intermolecular y de un microentorno hidrofóbico formado por una sola cadena polimérica en solución acuosa. (Salamanca Mejía, 2007).

### 2.2.3 Matrices poliméricas en la industria farmacéutica.

Sin duda alguna los polímeros tienen un sinnúmero de usos en la actualidad y gracias al gran número de modificaciones que se pueden hacer a los mismos han logrado generar interés en diversas áreas de la ciencia.

Los usos de los polímeros dependen de varios factores modificables como los son: Estructura química (se refiere al tipo de monómero y cómo están organizados), su tamaño (peso molecular) y el grado de entrecruzamiento de las cadenas de las cadenas. Estas propiedades cambiantes y modificables le confieren a los polímeros aplicaciones en muchas áreas como lo son: Revestimientos, adhesivos, conductores, biomedicina, industria farmacéutica, deportes, ropa, etc. (Herradón, 2014).

Existen muchas desventajas relacionadas al uso de determinados fármacos. Los fármacos se distribuyen en el organismo según propiedades físicas y químicas tales como: Solubilidad, coeficiente de partición y carga. Debido a que los medicamentos requieren tener propiedades específicas para alcanzar un grado terapéutico se requieren de técnicas que promuevan la acción efectiva del activo sin generar reacciones nocivas o indeseadas en el organismo.

La liberación controlada de medicamentos trata de eliminar o reducir los efectos secundarios no deseados logrando una concentración sistémica del fármaco que logre producir un efecto terapéutico. La liberación controlada de medicamentos se trata de alcanzar una cinética de liberación hacia al organismo de tal manera que se mantenga una concentración deseada en el organismo. (Sáez et al., 2003).

Los polímeros son el soporte para la liberación controlada de medicamentos. Estos materiales son utilizados como excipientes inactivos en las formulaciones ya que sirven como vehículo para posibilitar la preparación del medicamento y darle consistencia, estabilidad, entre otras funciones. Morfológicamente el polímero puede ser la matriz del medicamento o la cubierta del mismo (Noriega & Estrada, 2011).

En la tabla 1 se muestran algunos de los polímeros de aplicación farmacéutica.

**Tabla 1. Polímeros utilizados en la industria farmacéutica.** (Noriega & Estrada, 2011)

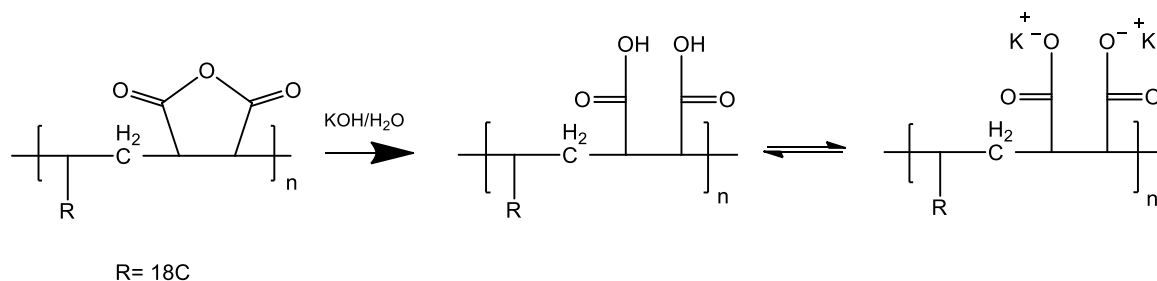
Polimero	Fabricante	Entérico	No Entérico
Acetato de Celulosa, CA	Eastman		X
Butirato acetato de celulosa (CAB)	Eastman		X
Ftalato acetato de celulosa (C-A-P)	Eastman	X	
Trimelitato de acetato de celulosa, (C-A-T)	Eastman	X	
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP)	Eastman		
Ftalato de polivinilacetato, PVAP	Eastman, Dow	X	
Povidona o polividona	BASF		X
Copovidona o copolividona	BASF		X
Copolimero de etacrilato y ácido metacrílico (MAE)	BASF, Evonik	X	
Copolimero de polivinilalcohol y macrogol (= polietilenglicol)	BASF		X
Copolimero de ácido metacrílico, tipo C	Dow	X	
Polióxido de etileno, PEO	Dow		X
Copolimero de ácido metacrílico con metilmetacrilato	Evonik	X	
Ácido metacrílico- acrilato de metilo- metilmetacrilato	Evonik	X	

## 2.2.4 Polímeros derivados del ácido maléico.

En la industria farmacéutica los polielectrolitos son usados como polímeros de liberación modificada. Para conservar la seguridad al cuerpo humano se debe cumplir que cualquier excipiente adicionado a una formulación debe ser inocuo para el organismo, por lo que se busca implementar este tipo de estrategias de liberación con materiales biocompatibles donde se ha encontrado que los grupos como, éster, lactónico, carboxilato y anhídrido.(Salamanca Mejía, 2007).

Los polielectrolitos derivados del ácido maléico, gracias a que tienen un grupo anhídrido susceptible a hidrólisis, posee una buena biocompatibilidad y ya se ha comprobado que posee la capacidad para generar estructuras capaces de transportar fármacos apolares como; Neocarzinostatina, doxorubicina, pirarubicina, tanespimycin y protoporfirina IX zinc, los cuales son agentes anticancerígenos.

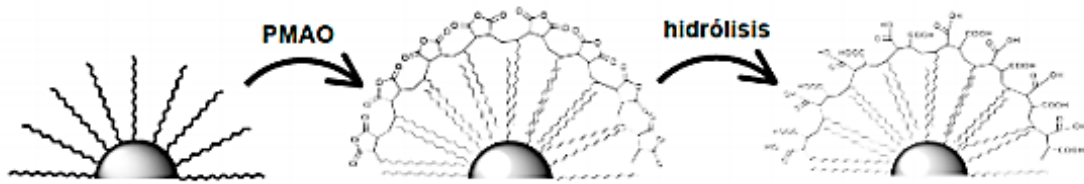
Uno de estos polímeros derivados del ácido maléico es el PAM-18. Se sabe que el PAM-18 posee una buena actividad biológica, después de la hidrólisis, gracias a su alto contenido de grupos carboxilato que le confieren un aumento en su solubilidad en ambientes acuosos (Salamanca Mejia, Urbano, & Olea Carrasco, 2011). En la siguiente figura se muestra el esquema de reacción del material polimérico PAM-18 para la formación de su sal polimérica PAM-18K.



**Figura 2.** Esquema de la formación de un ionómero a partir de la hidrólisis básica del PAM-18 con KOH.

Los grupos carboxilatos entonces formarán una corona hidrófila que interaccionarán de manera favorable con el medio acuoso y sus cadenas apolares de 18 carbonos formarán microentornos hidrófobos que lograrán transportar compuestos apolares lo que le da al PAM-18K la facultad del encapsulamiento de medicamentos.

En la figura 3 se plasma la conformación que puede presentar el PAM-18K en un solvente acuoso transportando una molécula hidrófoba.



**Figura 3.** Organización estructural del PAM-18 en solventes acuosos con moléculas apolares. (Herrero De La Parte, 2013)

### 2.2.2 Estado del arte.

En la actualidad la mayoría de la información encontrada respecto al PAM-18 se encuentra enfocada a la creación de nanopartículas. Algunos ejemplos son nanopartículas magnéticas (Bronstein et al., 2010), y nanopartículas transportadoras de proteínas (Bargheer et al., 2015). También se encuentra información del PAM-18 como reservorio de materiales hidrófobos (Zhang et al., 2011). Además se encuentra información de reservorios nanoparticulares de polímeros derivados del ácido maléico para la transportación de drogas anti cáncer (Angelova & Yordanov, 2014). A pesar de que existe información acerca del PAM-18 no hay mucha aplicada al ámbito farmacéutico haciendo de este un material potencial en esta área.

## **2.3 Objetivos**

### **2.3.1 Objetivo General**

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

### **2.3.2 Objetivos específicos**

- Obtener cuatro materiales poliméricos derivados del PAM-18 por medio de procesos de hidrolisis con KOH en diferentes proporciones correspondientes a 1:1, 1:0.75, 1:0.5; 1:0.25.
- Determinar el grado de ionización obtenido de los materiales poliméricos por medio de titulaciones potenciométricas.
- Caracterizar estructuralmente los materiales poliméricos por medio de espectroscopía infrarroja y difracción de rayos X.
- Caracterizar térmicamente los materiales poliméricos por medio de calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría.
- Caracterizar físicamente el material pulverulento por medio microscopía de escaneo electrónico, índice de Carr, índice de Hausner, ángulo de reposos y ganancia y pérdida de humedad.

## 2.4 Metodología

### 2.4.1 Materiales:

Se utilizó como material polimérico de partida al poli(anhídrido-maleico-alt-octadeceno) denominado como PAM-18 marca Aldrich<sup>®</sup>. Para el proceso de hidrólisis se utilizó hidróxido de potasio (KOH) marca Merck<sup>®</sup>. Para el proceso de titulación se utilizó agua tipo 2.

### 2.4.2 Obtención y purificación de materiales poliméricos derivados del PAM-18 a diferentes grados de ionización.

#### 2.4.2.1 Obtención de los materiales poliméricos a diferentes grados de ionización por medio de una hidrólisis básica del PAM-18 en medio acuoso.

Se sometió el material polimérico PAM-18 a un proceso de hidrólisis con hidróxido de potasio en medio acuoso. Para ello se pesaron 100gr del material polimérico PAM-18 y se adicionó esta cantidad a cuatro soluciones básicas de hidróxido de potasio que contenían 2L agua tipo 2 y KOH a diferentes condiciones equimolares de reacción correspondientes a 1:1, 1:0,75, 1:0,5 y 1:0,25 previamente solubilizadas. Estas reacciones equimolares 1:1, 1:0,75, 1:0,5 y 1:0,25 permiten obtener sales poliméricas a diferentes grados de ionización las cuales se referencian como PAM-18K-100%, PAM-18K-75%, PAM-18K-50% y PAM-18K-25% respectivamente. Cada uno de los sistemas poliméricos preparados se sometieron a 60°C, 550rpm de agitación y 24h de reacción para los sistemas poliméricos de PAM-18K-100%, PAM-18K-75% y 72h para los sistemas poliméricos de PAM-18K-50% y PAM-18K-25%. En el anexo 1 se muestran las condiciones de preparación de cada sistema, en el anexo 2 la cantidad de KOH necesaria para alcanzar el grado de ionización esperado, en el anexo 3 se muestra la cantidad de KOH adicionada y en el anexo 4 se encuentran los cálculos realizados para determinar la cantidad de KOH necesaria para generar las reacciones equimolares 1:1, 1:0,75, 1:0,5 y 1:0,25.

#### 2.4.2.2 Proceso de purificación de cada uno de los sistemas poliméricos de PAM-18K.

##### 2.4.2.2.1 Purificación mediante proceso de ultrafiltración y/o diálisis.

Después de terminado el proceso de hidrólisis, con el fin de eliminar el exceso de iones y materiales no deseados, se procedió a la purificación de los sistemas obtenidos por medio de procesos de ultrafiltración y diálisis.

El proceso de ultrafiltración se realizó para los sistemas poliméricos de PAM-18K-100% y PAM-18K-75% y el proceso de diálisis para los sistemas poliméricos de PAM-18K-50% y PAM-18K-25%. Los sistemas poliméricos de PAM-18K-50% y PAM-18K-25% poseían una consistencia viscosa mientras que los sistemas poliméricos de PAM-18K-100% y PAM-18K-75% eran fluidos. Esta consistencia viscosa impide el correcto paso por la membrana de ultrafiltración ya que, por su consistencia, satura la membrana y no permite purificar el material por lo que se procedió a realizar el proceso de diálisis para estos sistemas poliméricos viscosos.

El proceso de ultrafiltración se realizó en una celda de ultrafiltración marca Amicon® de 350mL de capacidad, provista de una membrana de celulosa regenerada con peso molecular de corte de 1000 Dalton. Las sales poliméricas de PAM-18K sometidas al proceso de ultrafiltración fueron expuestas a agitación magnética dentro de la celda a una velocidad de 440rpm y a una presión de 3,065atm.

El proceso de diálisis se realizó por medio de membranas de celulosa de forma cilíndrica con corte de 12000 Daltons. Estas membranas llenas del material polimérico se sellaron y dispusieron al interior de recipientes con agua tipo 2 teniendo cuidado de sumergir toda la membrana para lograr un correcto paso de iones y eliminar el exceso de los mismos. Para determinar el punto en el cual se logró una eliminación significativa de iones en exceso se realizó la toma de medidas de conductividad del agua cada 12 horas. Esta agua se cambió periódicamente para hasta obtener valores de conductividad constantes por un periodo de al menos 3 días.

En el anexo 5 se muestran los esquemas del proceso de ultrafiltración y de diálisis y en el anexo 6 se muestra la gráfica realizada para el proceso de diálisis donde se evidencia el punto en el cual se completó dicho procedimiento.

#### **2.4.2.2.2 Proceso de liofilización:**

Después de realizados los procesos de ultrafiltración y diálisis se procedió a liofilizar todas las sales poliméricas con el fin de extraer por completo el agua que ellas contenían. Para ello se contó con la prestación de servicios donde se congelaron cada uno de los sistemas poliméricos a  $-28^{\circ}\text{C}$  y se liofilizaron por medio de un liofilizador de marca Leybold el cual trabaja a condiciones de vacío entre 0,4 y 0,8mbar y una temperatura de condensación entre  $-32^{\circ}\text{C}$  y  $-40^{\circ}\text{C}$ . Finalmente se realizó una extrucción de los materiales poliméricos obtenidos por una malla número 40 de tamaño de poro 0,420mm.

### **2.4.3 Determinación del grado de ionización obtenido para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.**

El grado de ionización fue determinado mediante una valoración volumétrica ácido-base con medidas potenciométricas realizadas con un pH-metro marca Ultrabasic de Denver Instruments con electrodo de cuerpo de vidrio. (Pharmacopeical, 2015)

Las titulaciones se realizaron pesando 0,125gr de cada una de las sales poliméricas de PAM-18K y llevaron a 1L de agua tipo 2. Las soluciones que contenían los materiales polimérico PAM-18K-50% y PAM-18K-25% se calentaron a 80°C durante 2 horas a 550rpm y se dejaron enfriar por un periodo de 2 horas, esto con el fin de lograr una correcta solubilización. Las soluciones que contenían los materiales poliméricos PAM-18K-100% y PAM-18K-75% solo se agitaron a 550 rpm por una hora. Para la titulación se tomaron 50mL de cada una de las soluciones que contenían las sales poliméricas y se titularon utilizando como agente titulante HCL 0,0263M.

### **2.4.4 Caracterización estructural para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.**

Después de obtener el material polimérico en estado sólido se procedió a caracterizar cada uno de los materiales por medio de espectroscopía de infrarrojo y difracción de rayos X. Los FTIR se realizaron para cada una de las sales poliméricas por medio de un espectrómetro FTIR marca Thermo Fisher Scientific Nicolet 6700, el cual cuenta con el software OMNIC para el tratamiento de los datos y el análisis de los espectros obtenidos. Para los DRX se contó con la prestación de servicios los cuales realizaron los análisis para cada una de las sales poliméricas por medio de un difractómetro de marca Empyrean PANalytica.

### **2.4.5 Caracterización térmica de cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.**

Se realizó una caracterización térmica de cada una de las sales polimérica por medio de termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido. Los análisis de TGA se realizaron por la prestación de mediante un equipo 1600 DTA de la marca TA Instruments con temperaturas controladas de 25 hasta 800°C. Los análisis de DSC se realizaron por medio de un equipo DSC Q 2000 de la marca TA Instruments con una rampa de calentamiento y enfriamiento de -50 a 250°C.

## **2.4.6 Caracterización física del material pulverulento para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.**

### **2.4.6.1 Caracterización morfológica del material pulverulento para cada una de las sales poliméricas.**

La determinación de la morfología de cada una de las sales poliméricas de PAM-18K se obtuvo por medio de imágenes microscópicas de escaneo electrónico donde se contó con la prestación de servicios los cuales emplearon como equipo de análisis un microscopio de barrido marca Phenom G2.

### **2.4.6.2 Estudio de propiedades de flujo y compresibilidad para cada una de las sales poliméricas.**

Se determinaron las propiedades de compresibilidad mediante los parámetros de índice de Carr e índice de Hausner y de flujo por medio de ángulo de reposo según indica la farmacopea americana en su procedimiento general <1174> Fluidez de polvos. (Pharmacopeical, 2015)

### **2.4.6.3 Estudio de ganancia y pérdida de humedad para cada una de las sales poliméricas.**

Para la determinación de ganancia de humedad se pesaron 2gr de cada una de las sales poliméricas en cajas petris y se dispusieron en un horno de calentamiento marca Ecocell a 120°C por 24 horas. Después de secos los materiales se sometieron a condiciones de temperatura de 40°C  $\pm$ 5 y humedad relativa de 75%  $\pm$ 2 en una cámara de estabilidad marca Cams. Estas cajas petris se pesaron cada 1, 2, 3, 24 y 48 horas.

Luego de que las sales poliméricas llegaron a un grado de saturación de humedad, logrado en el estudio de ganancia de humedad, se pesaron 2gr de cada una de las sales poliméricas y se determinó su pérdida de humedad por medio de una balanza de humedad MB35 marca OHAUS la cual calentó las muestras a 160°C.

## 2.4.7 Matriz de marco lógico

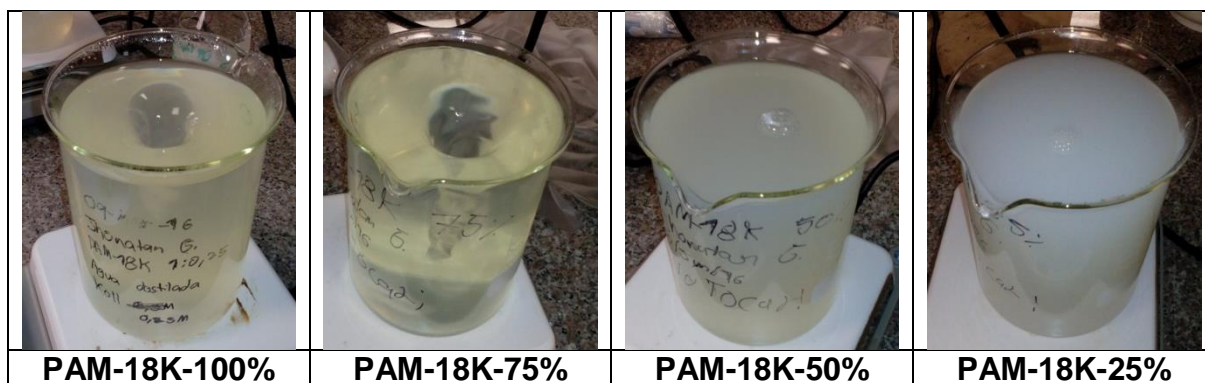
<b>OBJETIVO GENERAL</b>			
<p>Obtener cuatro materiales poliméricos derivados del PAM-18 a diferentes grados de ionización, utilizando KOH, y caracterizarlos estructural, granulométricamente y térmicamente determinando las variantes en sus propiedades de acuerdo al grado de ionización adquirido.</p>			
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>ACTIVIDADES</b>	<b>SUPUESTOS</b>	<b>INDICADORES</b>
<p><b>OBJETIVO ESPECÍFICO 1:</b> Obtener cuatro materiales poliméricos derivados del PAM-18 por medio de procesos de hidrólisis con KOH en diferentes proporciones correspondientes a 1:1, 1:0.75, 1:0.5; 1:0.25.</p>	<p>Generar un protocolo de actividades para la obtención de las sales poliméricas.</p> <p>Generar un protocolo de actividades para la purificación de las sales poliméricas</p>	<p>No poder realizar las modificaciones en el polímero PAM-18 para para la producción de las diferentes sales.</p> <p>No lograr una purificación completa y eficiente de las sales poliméricas</p>	<p>Obtener cuatro sales poliméricas de PAM-18 K</p> <p>Purificar las cuatro sales de PAM-18 K</p>
<p><b>OBJETIVO ESPECÍFICO 2:</b> Determinar el grado de ionización obtenido de los materiales poliméricos por medio de titulaciones potenciométricas.</p>	<p>Realizar las titulaciones pertinentes para determinar el grado de ionización de cada sal polimérica generada.</p>	<p>Que la metodología no brinde datos coherentes de los cuales se pueda extraer el grado de ionización.</p> <p>Problemáticas durante la realización de la metodología analítica debido a problemas fisicoquímicos asociados</p>	<p>Determinar el grado de ionización de las cuatro sales de PAM-18K.</p>
<p><b>OBJETIVO ESPECÍFICO 3:</b> Caracterizar estructuralmente los materiales poliméricos por medio de espectroscopía infrarroja y difracción de rayos X.</p>	<p>Medir mediante espectroscopía infrarroja el espectro característico de cada una de las sales de PAM- 18K.</p> <p>Medir mediante difracción de rayos X el grado de cristalinidad de las sales de PAM- 18K.</p>	<p>La disposición de los equipos necesarios para la caracterización.</p> <p>El buen funcionamiento y calibración de los equipos al momento de su utilización.</p>	<p>Confirmar la identidad estructural de las cuatro sales de PAM-18K mediante espectroscopía infrarroja y difracción de rayos X.</p>
<p><b>OBJETIVO ESPECÍFICO 4:</b> Caracterizar térmicamente los materiales poliméricos por medio de calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría.</p>	<p>Medir mediante calorimetría diferencial de barrido los termogramas característicos de las sales obtenidas identificando sus transiciones térmicas específicas como puntos de fusión, cristalización y transiciones vítreas.</p>	<p>La disposición de los equipos necesarios para la caracterización</p> <p>El buen funcionamiento y calibración de los equipos al momento de su utilización.</p>	<p>Confirmar la identidad térmica de las cuatro sales de PAM-18 K mediante calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría.</p>

	<p>Medir mediante termogravimetría el perfil de descomposición térmica de cada una de las sales obtenidas para identificar su composición, pureza, estabilidad térmica, contenido de humedad y material volátil.</p>		
<p><b>OBJETIVO ESPECÍFICO 5:</b> Caracterizar físicamente el material pulverulento por medio microscopía de escaneo electrónico, índice de Carr, índice de Hausner, ángulo de reposos y ganancia y pérdida de humedad.</p>	<p>Determinar el perfil de ganancia de humedad y el porcentaje de humedad perdida de las cuatro sales de PAM-18K obtenidas.</p> <p>Determinar la compresibilidad de las sales obtenidas de PAM-18K mediante índice de Carr y Hausner.</p> <p>Determinar el flujo de cada uno de los polímeros mediante el método de ángulo de reposo.</p> <p>Observar la morfología de cada una de las sales mediante microscopía de escaneo electrónico.</p>	<p>No contar con la disponibilidad de los equipos al momento de realizar los análisis.</p> <p>No tener los equipos en su correcto funcionamiento y calibración de los equipos al momento de su utilización.</p>	<p>Caracterizar físicamente cada una de las sales mediante propiedades granulométricas que indiquen flujo, compresibilidad, tamaño y forma.</p> <p>Determinar el perfil de ganancia de humedad y porcentaje de pérdida de humedad de las sales poliméricas obtenidas.</p>

## 2.5 Resultados y discusión

### 2.5.1 Obtención y purificación de las sales poliméricas

Al momento de finalizar el proceso de hidrólisis se obtuvieron sistemas de soluciones homogéneas, fluidas y traslúcidas para los sistemas con las sales poliméricas PAM-18K-100% y PAM-18K-75% y sistemas heterogéneos, gelificados para aquellos sistemas con las sales poliméricas PAM-18K-50% y PAM-18K-25% como se muestra en la figura 4.



**Figura 4.** Proceso de hidrólisis para la obtención de las sales poliméricas.

Al aumentar el grado de ionización se logra un aumento en la solubilidad de los sistemas por el aumento del carácter hidrófilo. Los grupos carboxilatos, formados por la adición de la base, poseen una carga que se estabiliza por medio de un enlace ion dipolo con el agua lo que provoca ese aumento en el carácter soluble de las sales PAM-18K-100% y PAM-18K-75%, además, el aumento en el grado de ionización provoca un aumento en la cinética de los sistemas lo que promueve el flujo del agua en los mismos.

Para los sistemas de menor grado de ionización, PAM-18K-50% y PAM-18K-25%, no se cuenta con una concentración de grupos carboxilatos necesarios para ser tan solubles como las sales de mayor grado de ionización en el sistema acuoso. Al no poder solubilizarse, los materiales optan por la formación de agregados alquílicos, con las ramificaciones de 18 carbonos, para disminuir las interacciones termodinámicamente desfavorables con el agua reduciendo la superficie de interacción entre las cadenas alquílicas y el agua. Estos entornos hidrófobos entrecruzados disminuyen el flujo del agua en los sistemas lo que provoca ese cambio evidente en el aumento de la viscosidad. (Fernández et al., 2013)

Después del proceso de liofilización se obtuvieron las siguientes cantidades de material pulverulento.

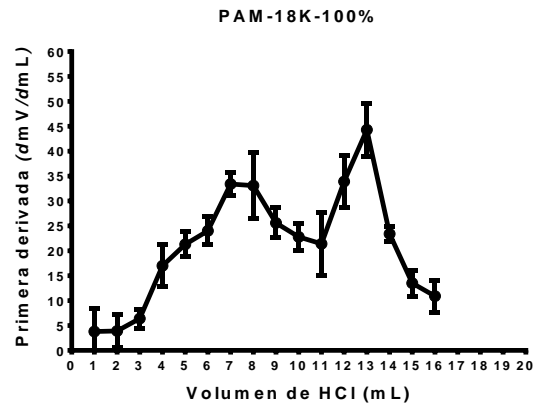
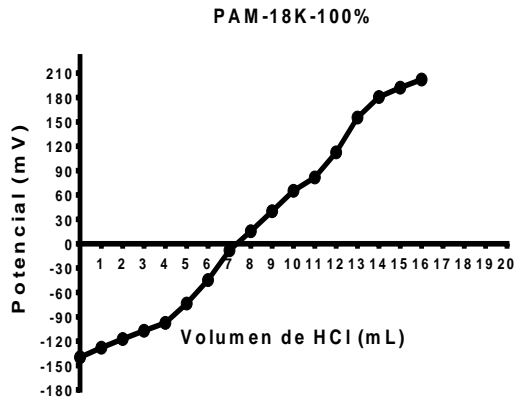
**Tabla 2. Cantidades obtenidas de las sales poliméricas después de finalizado los procesos de obtención y purificación.**

<b>Material polimérico</b>	<b>Cantidad adicionada de PAM-18 (gr)</b>	<b>Cantidad obtenida de cada una de las sales (gr)</b>
<b>PAM-18K-100%</b>	100	117
<b>PAM-18K-75%</b>	100	105
<b>PAM-18K-50%</b>	100	78
<b>PAM-18K-25%</b>	100	100

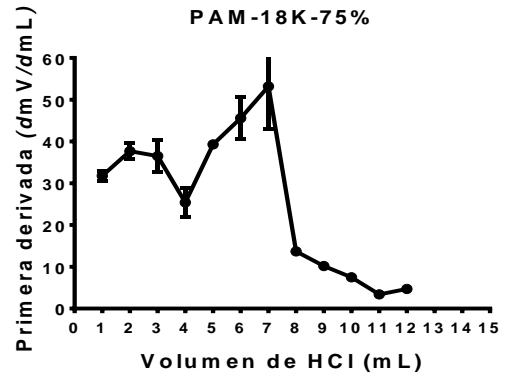
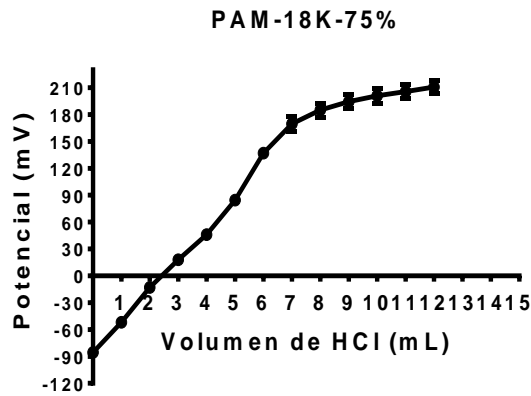
Como se puede muestra en la tabla 2 en la mayoría de las sales se obtuvo una cantidad mayor a la adicionada. Como sabemos solo en condiciones ideales se pueden obtener reacciones completas por lo que la razón de este resultado es que la ionización del PAM-18 provoca un aumento en el peso del mismo al cambiar el hidrógeno por el potasio que es de mayor peso molecular. Como en el material sólido se obtiene una combinación de ambos materiales, la sal obtenida por el proceso de hidrólisis y el PAM-18 no ionizado, se dificulta la separación de ambos lo que imposibilita determinar un rendimiento de reacción.

### **2.5.2 Determinación del grado de ionización mediante titulaciones potenciométricas.**

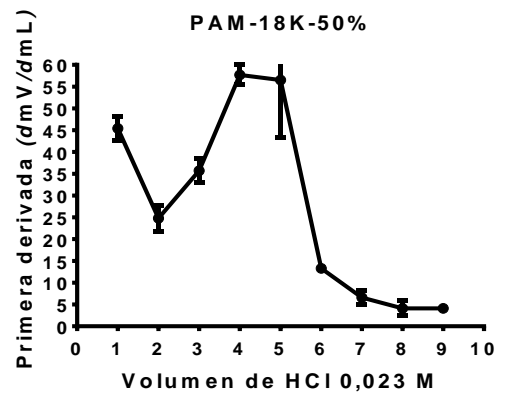
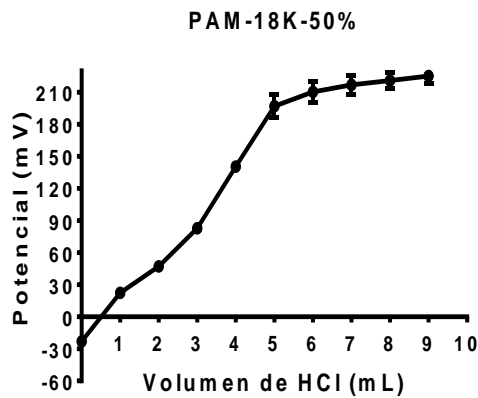
Después de realizado el proceso de titulación se procedió a graficar los datos obtenidos. En las figuras de la 5 a la 8 se muestran los resultados para las titulaciones potenciométricas de cada una de las sales poliméricas.



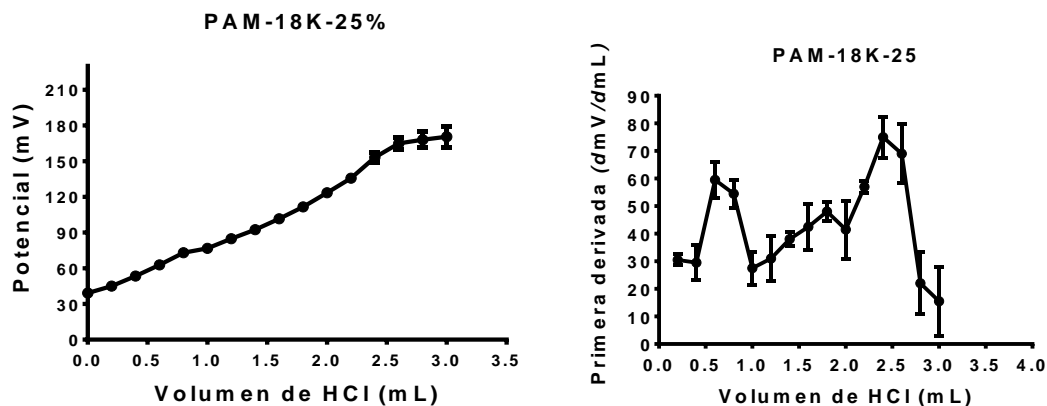
**Figura 5.** Gráfica de titulación potenciométrica para el PAM-18K-100%.



**Figura 6.** Gráfica de titulación potenciométrica para el PAM-18K-75%.



**Figura 7.** Gráfica de titulación potenciométrica para el PAM-18K-50%.



**Figura 8.** Gráfica de titulación potenciométrica para el PAM-18K-25%

Como se muestra en las figuras 5 a 8 al representar los datos obtenidos en las titulaciones se evidencian dos picos en los gráficos de primera derivada correspondientes a los puntos con mayor cambio de potencial. Estos puntos, también conocidos como puntos de viraje, son los puntos donde se logra una neutralización de del grupo carboxilato hacia ácido carboxílico. (Valdivia & Ormachea, 2007).

La razón por la cual se obtienen dos puntos de neutralización es que los dos grupos carboxilatos no poseen igual condiciones de reacción. Como se muestra en la figura 2 uno de los carboxilatos, formados con la hidrólisis, se encuentra cercano a una cadena de 18 carbonos lo que lo hace menos asequible estéricamente a la reacción que el otro que no posee este impedimento. Este impedimento estérico provoca en este grupo carboxilato un desplazamiento en el punto de neutralización requiriendo de mayor concentración de titulante para lograr llegar a este punto (Salas, Areal Guerra, Tomás, & Crespo, 1980).

Las figuras 5 a la 8 muestran que a medida que aumenta el grado de ionización es necesario de un mayor volumen de titulante para lograr la neutralización de ambos grupos carboxilatos. Al tener mayor grado de ionización el material polimérico posee una mayor concentración de grupos carboxilatos en su estructura por lo que requerirá una mayor cantidad de HCl para neutralizar estos grupos funcionales. (Valdivia & Ormachea, 2007)

En la tabla 3 se resume el grado de ionización obtenido en cada una de las sales poliméricas. Los cálculos realizados para determinar los grados de ionización reales se muestran en el anexo 7.

**Tabla 3. Porcentaje de ionización adquirida para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.**

<b>Material polimérico</b>	<b>Volumen de viraje(mL)</b>	<b>% de ionización adquirido</b>
PAM-18K-100%	12,3±0,5	98,6
PAM-18K-75%	6,5±0,3	51,7
PAM-18K-50%	4,3±0,2	34,6
PAM-18K-25%	2,5±0,1	19,7

Como se muestra en la tabla 3 se obtuvieron grados de ionización menores a lo esperado, estos resultados eran de esperarse ya que sólo en condiciones ideales se pueden lograr reacciones completas.

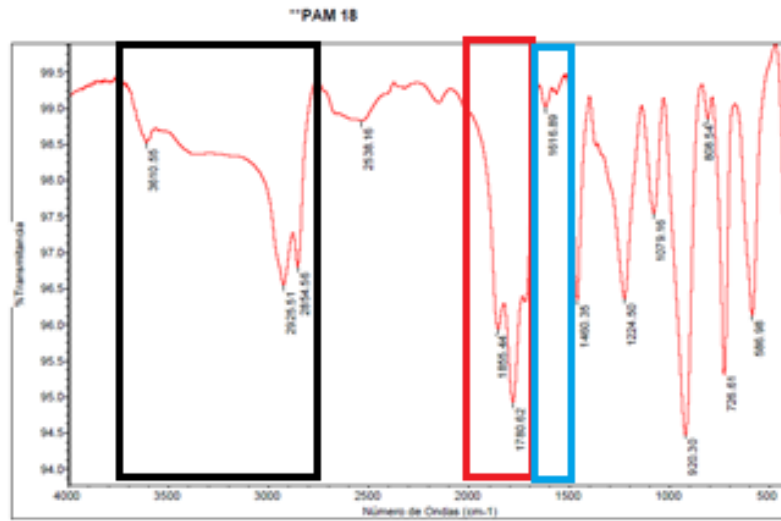
La sal polimérica PAM-18K-100% obtuvo el grado de ionización más cercano al deseado. Lo anterior se debe a que se encontraba en las condiciones de reacción más favorables donde el material estaba en un exceso de base y el sistema era el más soluble de todos, lo que facilitaba la reacción de ionización.

Para las demás sales poliméricas de PAM-18K se obtuvieron grados de ionización más bajos. Sistemas de mayor viscosidad disminuyen el flujo de las moléculas en el sistema disminuyendo así la probabilidad de reacción. Para aumentar el grado de ionización se requiere entonces de aumentar el tiempo de reacción, agregar un exceso de base y aumentar la velocidad de agitación.

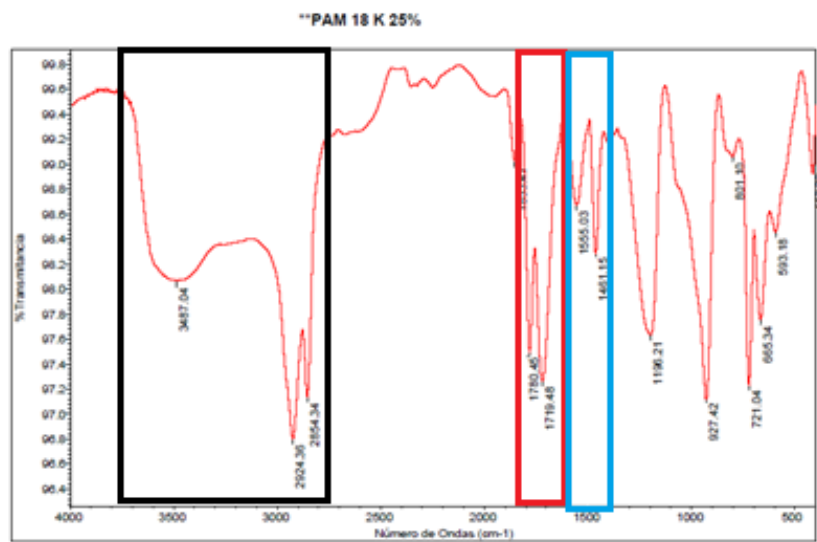
### **2.5.3 Caracterización estructural de las sales de PAM-18K por medio de difracción de rayo X y espectroscopía infrarroja.**

#### **2.5.3.1 Caracterización estructural de las sales de PAM.18K por medio de espectroscopía infrarroja.**

Los siguientes resultados corresponden a los FTIR para los materiales poliméricos derivados del PAM-18.



**Figura 9.** Espectrometría infrarroja del PAM-18.



**Figura 10.** Espectrometría infrarroja del PAM-18K-25%.

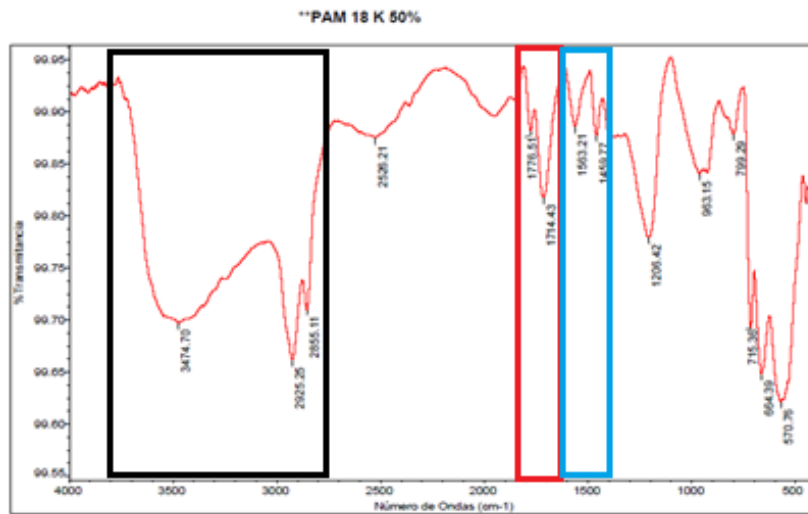


Figura 11. Espectrometría infrarroja del PAM-18K-50%.

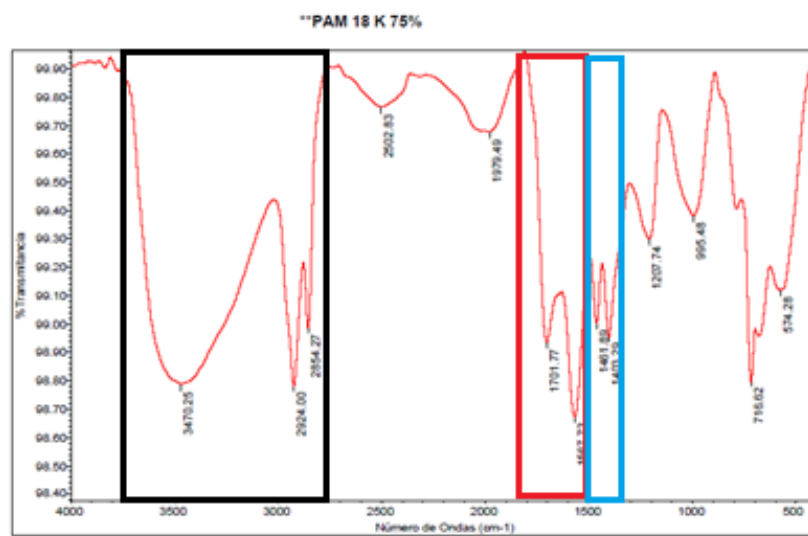
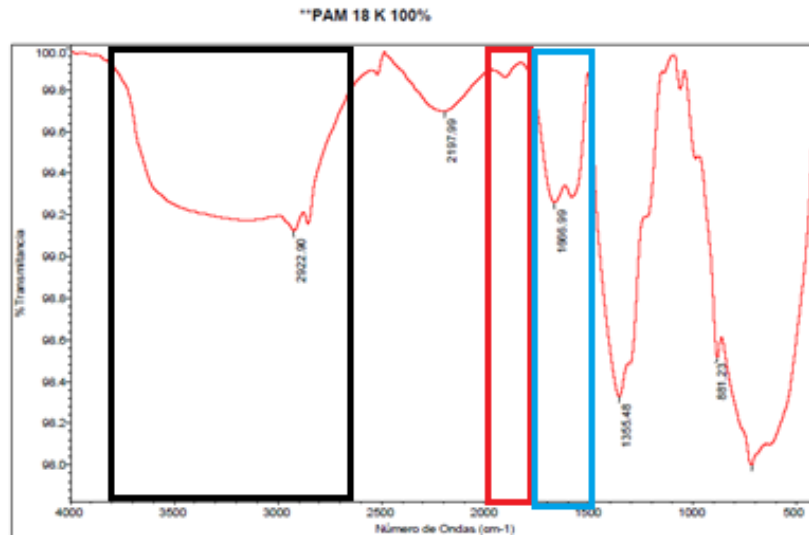


Figura 12. Espectrometría infrarroja del PAM-18K-75%.



**Figura 13.** Espectrometría infrarroja del PAM-18K-100%.

En la zona enmarcada con negro se encierran las señales correspondientes a grupos OH, provenientes de los ácidos carboxílicos, entre  $3700$  y  $3000\text{ cm}^{-1}$ , y una señal entre  $3000$  y  $3200\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a cadenas alquílicas que indican la cadena de 18 carbonos.

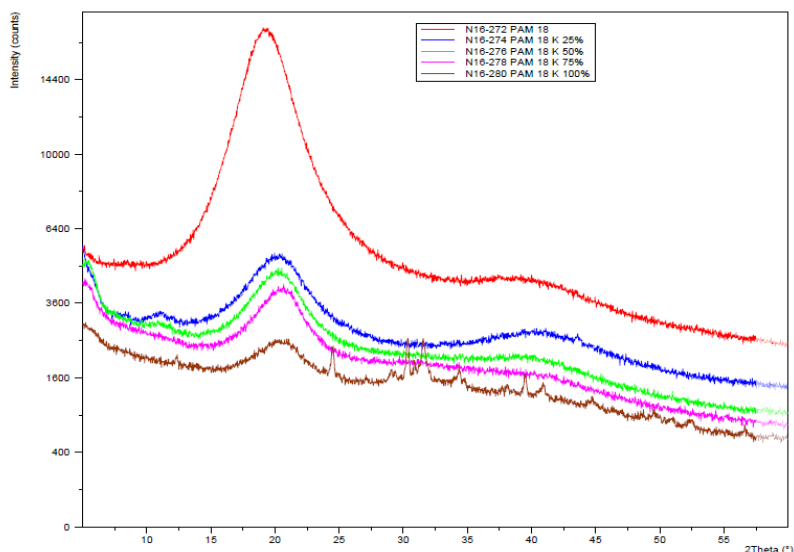
En la zona resaltada con rojo se encierran las señales correspondientes a grupos anhídrido. Estos grupos anhídrido suelen tener dos señales entre  $1850$  a  $1740\text{ cm}^{-1}$  por los grupos carbonilo que estos tienen (Yurkanis, 2008). Finalmente en la zona resaltada con azul se encuentran señaladas las señales correspondientes a grupos carboxilatos entre  $1600$  y  $1400\text{ cm}^{-1}$  (Kakihana, Nagumo, Okamoto, & Kakihana, 1987).

Comparando los IR del material de partida PAM-18, mostrado en la figura 9, y sus sales poliméricas derivadas lo primero que se puede observar es la aparición de la señal del OH del ácido carboxílico, lo que corrobora la correcta hidrólisis del grupo anhídrido. Las señales del grupo anhídrido se encuentran en todos los IR lo que indica una mezcla de PAM-18 y la sal polimérica, esta señal es mucho menor en la sal polimérica PAM-18K-100% lo cual es de esperar ya que este material está casi totalmente ionizado. Finalmente la aparición de los grupos carboxilatos indica la ionización de los materiales, una señal que se encuentra muy disminuida en el PAM-18. En la figura 2 se muestra el esquema de reacción del PAM-18 hacia su sal polimérica PAM-18K.

En el anexo 8 se encuentran los espectros de infrarrojo de cada una de las sales de PAM-18K en forma apilada.

### 2.5.3.2 Caracterización estructural de las sales de PAM-18K por medio de difracción de rayos X.

A continuación se muestran los difractogramas correspondientes a cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.



**Figura 14.** Difractogramas de rayos X para cada una de las sales solapado.

En la figura anterior se muestran los difractogramas de rayos X para cada una de las sales poliméricas donde el color rojo corresponde al resultado obtenido para el material de partida PAM-18, en azul para el PAM-18K-25%, en verde para el PAM-18K-50%, en violeta el PAM-18K-75% y en café el PAM-18K-100%.

Como se muestra en la figura 14 a medida que disminuye el grado de ionización los difractogramas tienden a ser más anchos y el material de partida posee la anchura de pico más alta. En la tabla 4 se muestran los resultados de anchura a media total del pico.

**Tabla 4.** Anchura a media altura total del pico para las sales poliméricas de PAM-18K y el material de partida PAM-18.

Material polimérico	Anchura a media altura total del pico
PAM-18K-100%	4,6
PAM-18K-75%	5,1
PAM-18K-50%	5,3
PAM-18K-25%	5,5
PAM-18	5,8

Como se muestra en la tabla 4 con el aumento en el grado de ionización hay una disminución en la anchura a media altura total del pico. Los análisis de DRX se realizan por medio de rayos X que se impactan sobre los materiales a analizar. El equipo mide los ángulos correspondientes a la difracción que tienen estos rayos al chocar sobre el material. Cuando el material es cristalino la anchura a media altura total del pico disminuye formando señales angostas en los difractogramas. Los materiales cristalinos, al tener un hábito definido, cuando impactan los rayos sobre este tipo de materiales se producen señales a un mismo ángulo mientras los materiales amorfos generan señales amplias correspondientes a distintas difracciones generadas en una misma muestra al no tener un hábito definido. Con la información anterior se define que todos los materiales son amorfos, incluido el material de partida, pero con un aumento en el grado de ionización se produce una disminución en el grado de amorficidad de cada uno de los materiales (Skoog, Holler, & Crouch, 2008). A pesar de que en la figura 14 se muestre que todos los materiales son amorfos, para la sal polimérica PAM-18K-100% se evidencian pequeñas señales correspondientes a materiales cristalinos.

## 2.5.4 Caracterización térmica de los materiales poliméricos por medio de calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría.

### 2.5.4.1 Caracterización térmica de los materiales poliméricos por medio de calorimetría diferencial de barrido.

A continuación se muestran los termogramas obtenidos del ciclo uno en una rampa de calentamiento de -50 a 250°C.

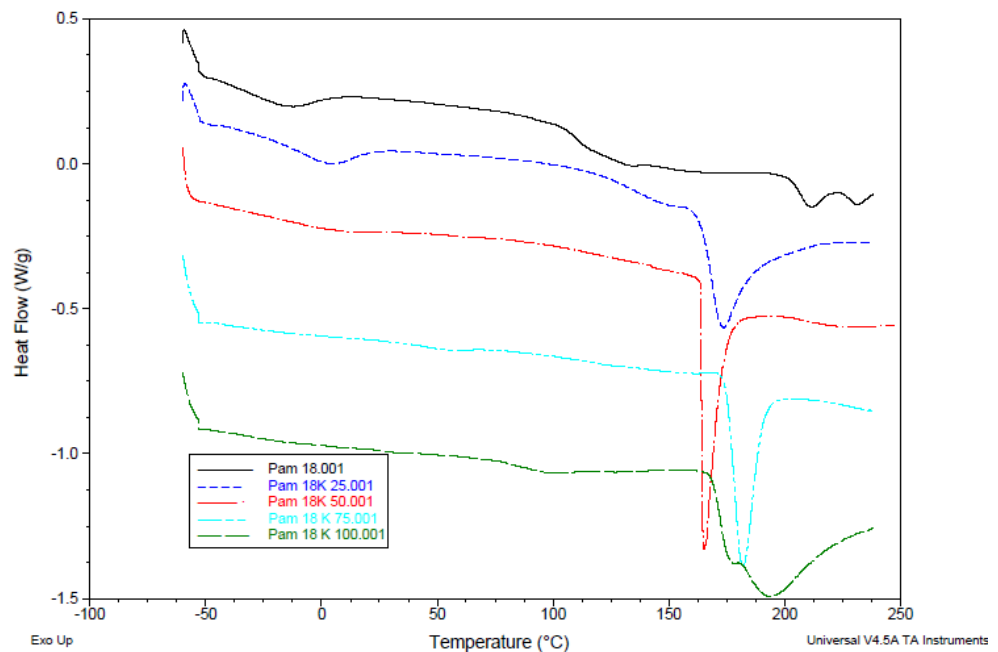


Figura 15. Termogramas de ciclo 1 para las sales de PAM-18K.

En la figura 15 se muestran las transiciones térmicas para las sales poliméricas de PAM-18K y su material de partida. La señal mostrada en negro corresponde al material PAM-18, en azul oscuro para el PAM-18K-25%, en rojo para el PAM-18K-50%, en verde-azulado el PAM-18K.75% y en verde oscuro las señales térmicas para la sal polimérica PAM-18K-100%. Entre -15 a 20°C hay una señal de transición vítrea para el PAM-18 y la sal polimérica PAM-18K-25%, esta transición vítrea se pierde con el aumento en el grado de ionización. Entre 150 a 250°C se encuentra la zona de pérdida de agua ligada. Las zonas de pérdida de agua ligada cambian entre cada una de las sales poliméricas requiriendo de más temperatura para la liberación de la misma a medida que aumenta el grado de ionización. Lo anterior indica que con el aumento en el grado de ionización es mayor la cantidad de agua ligada que contiene el material. Con el aumento en el grado de ionización hay una mayor presencia de grupos carboxilato que fijan más el agua en la muestra y por lo tanto aumentan la cantidad de este tipo de agua presente en el material (Coleman & Craig, 1996).

En los anexos 9 y 10 se encuentran los ciclos 2 y 3 de los termogramas realizados por el equipo.

#### 2.5.4.2 Caracterización térmica de los materiales poliméricos por medio de termogravimetría.

A continuación se muestran los análisis de termogravimetría para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.

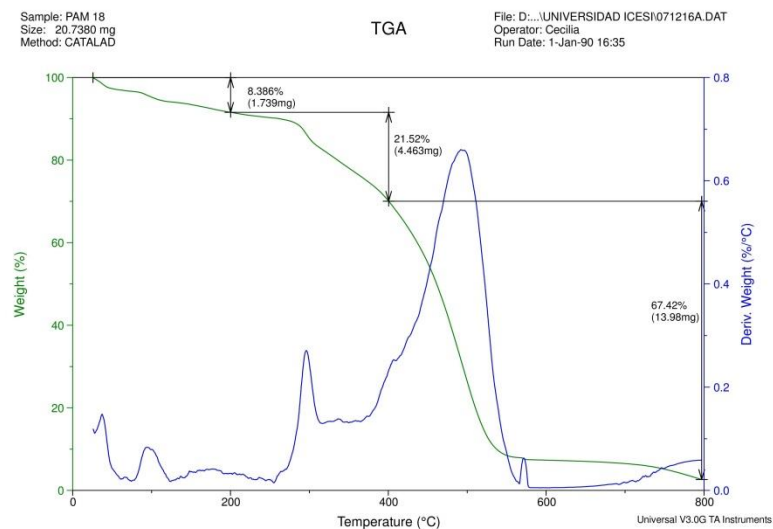
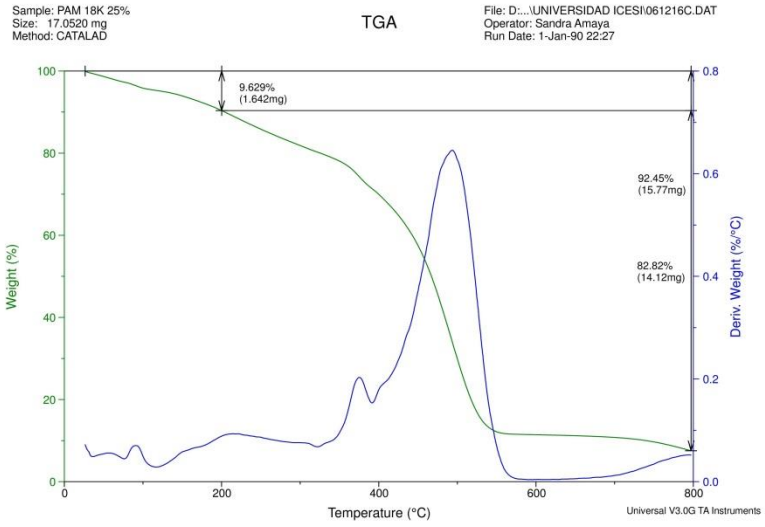
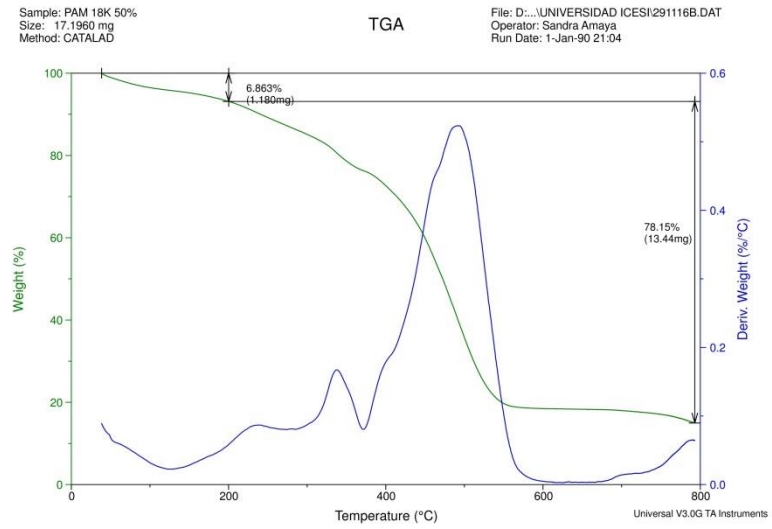


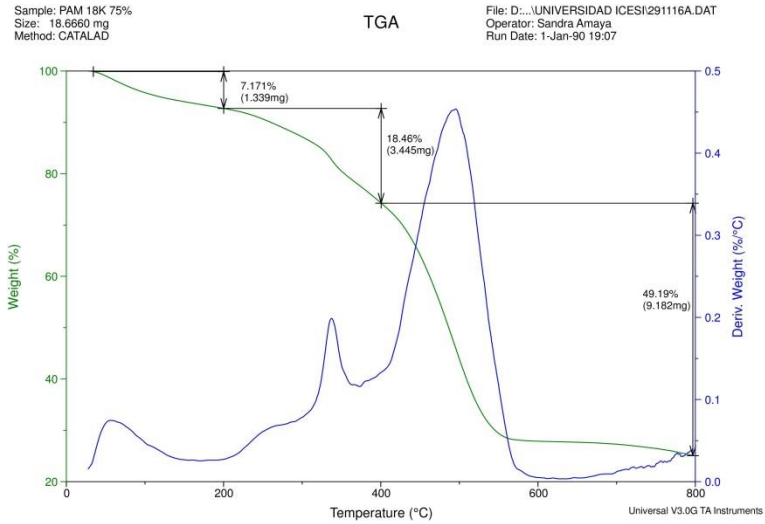
Figura 16. Análisis termogravimétrico para el PAM-18.



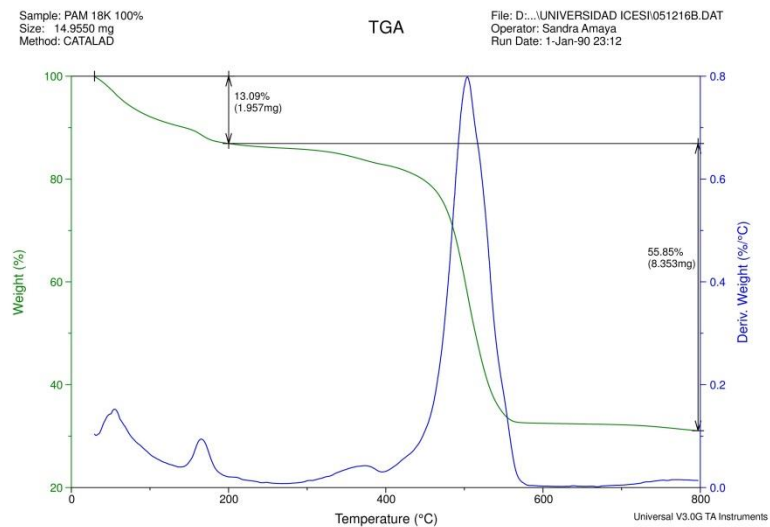
**Figura 17.** Análisis termogravimétrico para el PAM-18K-25%.



**Figura 18.** Análisis termogravimétrico para el PAM-18K-50%.



**Figura 19.** Análisis termogravimétrico para el PAM-18K-75%.



**Figura 20.** Análisis termogravimétrico para el PAM-18K-100%.

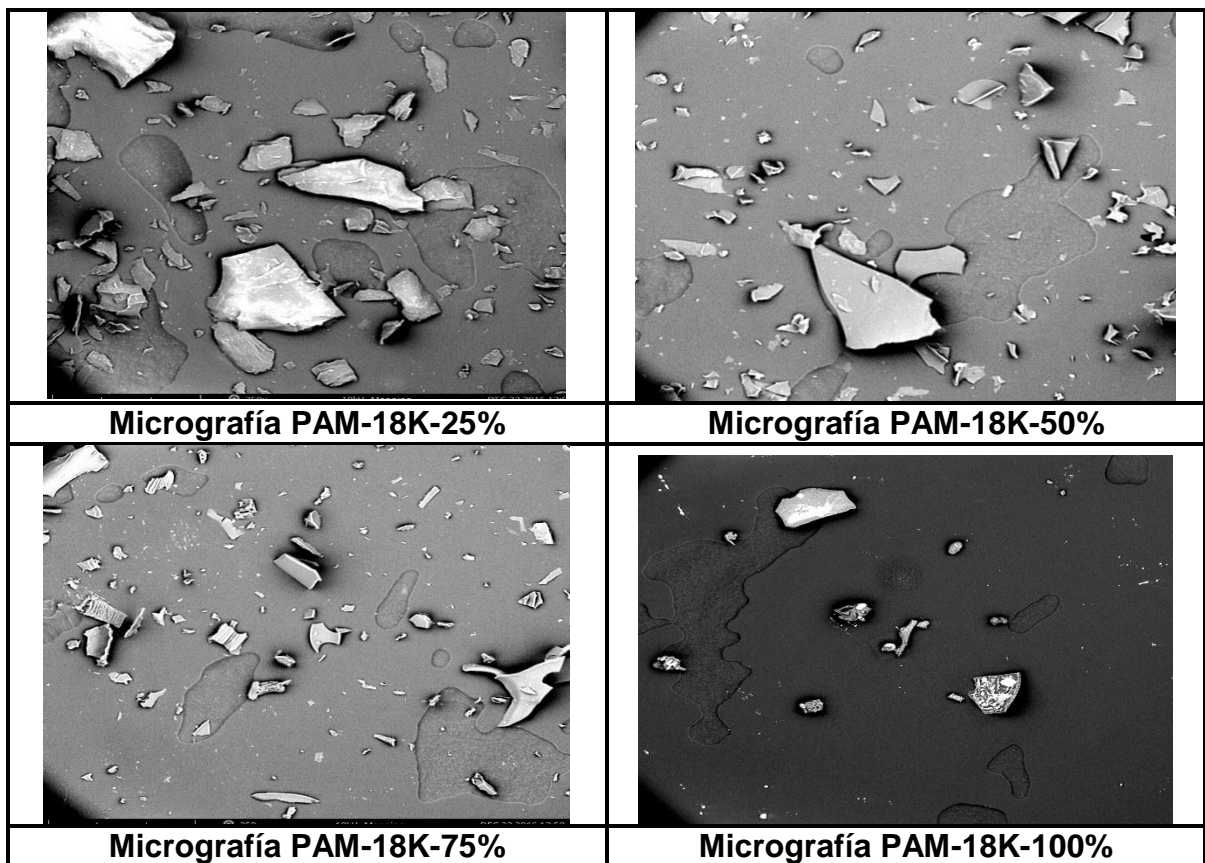
En las figuras 16 a 20 se muestra la degradación de cada una de las sales poliméricas, evidenciada como pérdida de peso, que ocurre a medida que aumenta la temperatura. En la zonas de 0 a 100°C el porcentaje de peso perdido es gracias a la evaporación de agua no ligada y materiales volátiles, en la zona de 100 a 200°C se pierde el agua ligada y en la zona de 200 a 600°C se degrada todo el material orgánico llevando a la formación de cenizas y quedando en la muestra solo material inorgánico que posiblemente corresponda a óxidos de potasio.

Como se muestra en las figuras 16 a las 20 a medida que aumenta el grado de ionización es mayor el porcentaje de material inorgánico remanente en las muestras después de terminado el proceso de degradación. Al aumentar el grado de ionización es mayor la cantidad de potasio presente en la muestra. Al someter las sales poliméricas a altas temperaturas pierden toda su composición orgánica terminando en materiales inorgánicos (Barrera, Rodríguez, Perilla, & Algecira, 2007).

## 2.5.5 Caracterización física del material pulverulento.

### 2.5.5.1 Caracterización morfológica para cada una de las sales poliméricas.

En la figura 21 se muestran los análisis de microscopía de escaneo electrónico para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.



**Figura 21.** Microscopías de escaneo electrónico para cada una de las sales de PAM-18K.

Como se muestra en la figura 21 las sales poliméricas poseen una alta distribución de tamaño particular lo que las hace polidispersas, además, se muestra una clara tendencia de las sales a formar estructuras en forma de escamas.

### 2.5.5.2 Estudio de compresibilidad para cada una de las sales poliméricas.

A continuación se muestran los resultados obtenidos después de someter las sales poliméricas de PAM-18K a 1250 golpeteos según indica la farmacopea americana. Para los análisis,  $V_i$  es volumen inicial,  $V_f$  es volumen final,  $\rho_{apa}$  es densidad aparente y  $\rho_{api}$  es densidad apisonada.

**Tabla 5. Densidades aparente y apisonada e índice de Carr y de Hausner de las sales poliméricas y el material de partida.**

Material polimérico	$V_i$ (mL)	$V_f$ (mL)	$\rho_{apa}$ (g/mL)	$\rho_{api}$ (g/mL)	I Carr	I Hausner	Fluidez
PAM-18K-100%	150,0±0,0	133,3±3,1	0,33±0,0	0,37±0,1	11,59±1,4	1,13±0,1	Bueno
PAM-18K-75%	193,3±1,2	161,3±1,2	0,26±0,0	0,31±0,0	16,13±0,0	1,19±0,0	Regular
PAM-18K-50%	210,0±0,0	168,0±0,0	0,24±0,0	0,30±0,0	20,00±0,0	1,25±0,0	Regular
PAM-18K-25%	230,0±0,0	194,7±1,2	0,22±0,0	0,26±0,0	15,38±0,0	1,18±0,0	Regular
PAM-18	90,0±0,0	71,3±1,2	0,56±0,0	0,70±0,1	20,74±1,3	1,26±0,1	Pasable

En la tabla 5 se muestra que a medida que aumenta el grado de ionización aumenta la densidad de las sales de PAM-18K y disminuye el índice de Carr y el índice de Hausner exceptuando la sal polimérica PAM-18K-25%. El índice de Carr y de Hausner mide que tan compresible es el material pulverulento, determinando el espacio intraparticular mediante una comparación entre densidad aparente y apisonada, por lo que a un mayor índice de Carr o Hausner existe en la muestra una mayor cantidad de espacios entre las partículas. Gracias a lo anterior se concluye que la disminución en el grado de ionización provoca el aumento de espacios en el material pulverulento haciendo de este más compresible pero sin llegar a ser tan compresible como el material de partida PAM-18. El material de partida es el material más denso y con la mayor compresibilidad por lo que la ionización del material polimérico PAM-18 produce en este una disminución en su densidad y una disminución en su compresibilidad. (Pharmacopeical, 2015)

En el anexo 11 se muestra una relación de la fluidez con respecto a los índices de Carr y Hausner con lo que se aprecia una tendencia de aumento de fluidez con el aumento en el grado de ionización en la tablas X pero aun así el ángulo de reposo es un método más eficaz para determinar la fluidez del material. En el anexo 12 muestran los resultados triplicados para estos análisis.

### 2.5.5.3 Estudio de fluidez para cada una de las sales poliméricas.

A continuación se muestran los datos obtenidos después de hacer fluir las sales poliméricas de PAM-18K por un embudo según indica la farmacopea americana. Para lo análisis  $r$  es radio,  $h$  es altura,  $t$  es tiempo y  $\alpha$  es el ángulo de reposo.

**Tabla 6. Resultados obtenidos en el análisis de fluidez para las sales poliméricas y el material de partida PAM-18.**

Material polimérico	$r(\text{cm})$	$h(\text{cm})$	$t(\text{s})$	$\alpha$	Fluidez
PAM-18K-100%	6,17±0,1	4,83±0,3	4,18±0,6	38,06±1,0	Regular
PAM-18K-75%	6,17±0,1	5,0±0,0	6,50±0,4	39,04±0,7	Regular
PAM-18K-50%	6,25±0,0	5,83±0,3	8,86±0,3	43,00±1,4	Pasable
PAM-18K-25%	6,25±0,0	5,83±0,3	8,86±0,3	43,00±1,4	Pasable
PAM-18	5,00±0,0	2,73±0,1	8,94±0,2	28,66±0,5	Excelente

Como se muestra en la tabla 6 a medida que aumenta el grado de ionización es más fluido el polvo pero no llega a ser tan fluido como el material de partida PAM-18, por lo tanto, la ionización del material polimérico PAM-18 produce en este una disminución en su fluidez siendo más fluidas las sales poliméricas de mayor grado de ionización. En el anexo 11 se muestra una relación de la fluidez con respecto al ángulo de reposo. En el anexo 13 se muestran los resultados triplicados para estos análisis. (Pharmacopeical, 2015)

### 2.5.5.4 Caracterización física del material pulverulento por medio de sus perfiles de ganancia de humedad y porcentaje perdido de humedad.

A continuación se muestran los resultados de pérdida y ganancia de humedad para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.

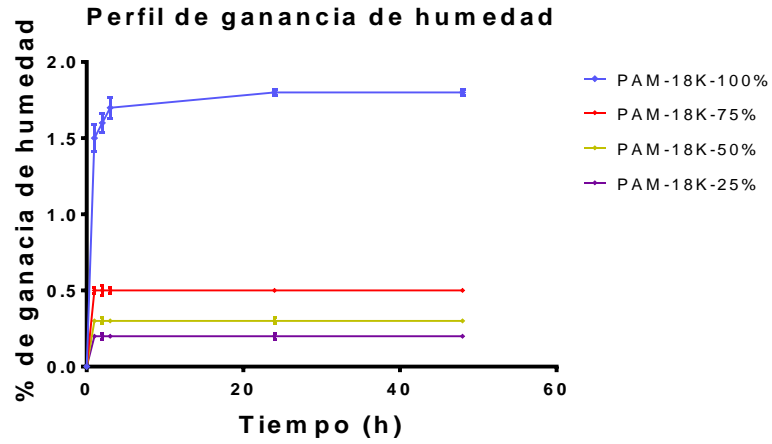


Figura 22. Perfil de ganancia de humedad para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K a 48h.

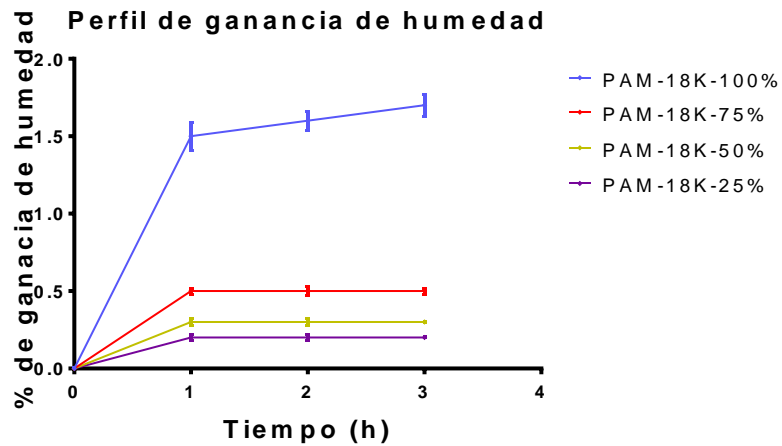
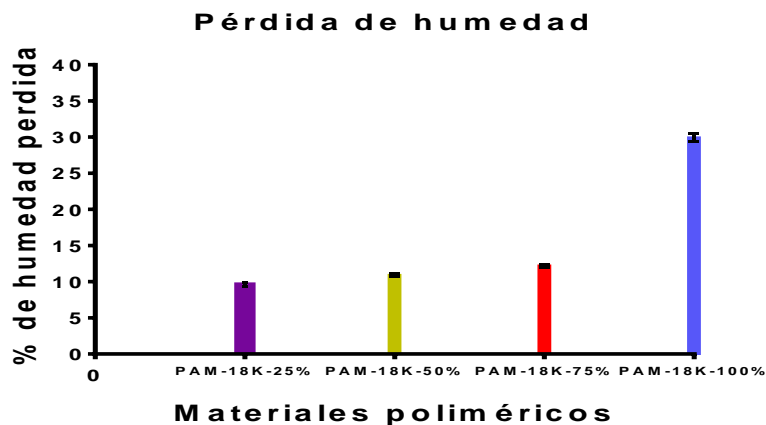


Figura 23. Perfil de ganancia de humedad para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K a 3 horas.



**Figura 24.** Porcentaje de humedad perdida para cada una de las sales poliméricas de PAM-18K.

Como se muestra en las figuras 22 a 24 las sales poliméricas con mayor grado de ionización ganan más humedad y así mismo la pierden en comparación con aquellas que estaban poco ionizadas. El aumento en la concentración de grupos carboxilatos en la muestra provoca en ellas una mayor capacidad de atrapar agua del ambiente, un aumento en su higroscopicidad. Como se muestra en la figura 23 las sales poliméricas alcanzaban su máxima capacidad de atrapar agua a la hora de ser sometidas a condiciones de estabilidad acelerada, por lo tanto, las sales poliméricas de PAM-18K son altamente higroscópicas y esta higroscopicidad aumenta con el grado de ionización.

## 2.6 Conclusiones

Se logró obtener y caracterizar con éxito cada una de las sales poliméricas derivadas del PAM-18 a distintos grados de ionización.

La caracterización por infrarrojo confirma la hidrólisis e ionización del material de partida PAM-18 con la aparición de señales en las zonas correspondientes a grupos OH de ácidos carboxílicos y carboxilatos. La caracterización física por medio de DRX mostró cualidades amorfas para cada una de las sales poliméricas, y el material de partida, donde a medida que aumentaba el grado de ionización se obtienen materiales poliméricos con menor grado de amorficidad.

Los análisis de DSC mostraron transiciones térmicas importantes como transición vítrea y eliminación de agua ligada en los materiales. Se concluye que el aumento en los grados de ionización provoca una desaparición en las señales de transición vítreas propias del material de partida y requiere de más temperatura para eliminar por completo el agua ligada. Los TGA corroboraron las diferencias en los grados de ionización entre cada sal polimérica de PAM-18K con el aumento de material inorgánico a medida que aumenta el grado de ionización.

Los estudios morfológicos realizados por medio de SEM concluyen que las sales poliméricas de PAM-18K tienden a formar estructuras en forma de escamas en su estado sólido y a tener una alta polidispersidad. Los estudios de compresibilidad por índice de Carr e índice de Hausner determinaron que la compresibilidad de los materiales salinos de PAM-18K aumenta con la disminución en los grados de ionización, además, los materiales aumentan su densidad con el aumento en el grado de ionización. En los estudios de flujo con ángulo de reposo evidenció que la fluidez del material mejora a medida que aumenta el grado de ionización. Finalmente los estudios de humedad permiten concluir que el aumento en el grado de ionización provoca un aumento en la higroscopicidad del material y por lo tanto su capacidad para fijar agua.

## 2.7 Recomendaciones

Después de realizado el proceso de obtención se recomienda que para próximas preparaciones de los material polimérico de PAM-18K se aumente el tiempo de reacción, agregar un exceso de base, aumentar el volumen de reacción con agua y para los sistemas de mayor viscosidad aumentar la velocidad de agitación para aumentar la probabilidad de reacción en los sistemas.

Se considera necesario completar el estudio determinando densidad real por medio de estudios BET o picnómetro de helio y propiedades de superficie.

Finalmente se recomienda continuar la caracterización de las sales de PAM-18K con caracterizaciones fisicoquímicas en solución como potencial Z. Además, también se recomienda ampliar el proyecto hacia estudios de liberación modificada evaluando cómo puede afectar el grado de ionización en la liberación de principios activos con diferentes calificaciones biofarmacéuticos.

### 3 Referencias

- Angelova, N., & Yordanov, G. (2014). Nanoparticles of poly(styrene-co-maleic acid) as colloidal carriers for the anticancer drug epirubicin. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 452, 73–81. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.03.106>
- Baena, Y. (2011). ESTUDIO FÍSICOQUÍMICO DE LA LIBERACIÓN DEL DICLOFENAC A PARTIR DE COMPLEJOS POLIELECTROLITO-FÁRMACO. *Universidad Nacional de Colombia*.
- Bargheer, D., Nielsen, J., Gébel, G., Heine, M., Salmen, S. C., Stauber, R., ... Nielsen, P. (2015). The fate of a designed protein corona on nanoparticles in vitro and in vivo. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 6(1), 36–46. <http://doi.org/10.3762/bjnano.6.5>
- Barrera, J. E., Rodríguez, J. A., Perilla, J. E., & Algecira, N. A. (2007). A study of poly(vinyl alcohol) thermal degradation by thermogravimetry and differential thermogravimetry. *Ingeniería E Investigación*, 27(2), 100–105.
- Beltrán, M., & Marcilla, A. (2012). *Tecnología de polímeros*. San Vicente del Raspeig: Universidad de Alicante. Retrieved from <http://publicaciones.ua.es/publica/ficha.aspx?fndCod=L19788497172325>
- Bronstein, L. M., Shtykova, E. V., Malyutin, A., Dyke, J. C., Gunn, E., Gao, X., ... Svergun, D. I. (2010). Hydrophilization of Magnetic Nanoparticles with Modified Alternating Copolymers. Part 1: The Influence of the Grafting. *The Journal of Physical Chemistry C*, 114(50), 21900–21907. <http://doi.org/10.1021/jp107283w>
- Coleman, N. J., & Craig, D. Q. M. (1996). Modulated temperature differential scanning calorimetry: A novel approach to pharmaceutical thermal analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 135(1), 13–29. [http://doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)04463-9](http://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04463-9)
- Dobrynin, A. V., & Rubinstein, M. (2005). Theory of polyelectrolytes in solutions and at surfaces. *Progress in Polymer Science*, 30(11), 1049–1118. <http://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2005.07.006>

Fernández, V., Rieumont, J., Bordallo, E., Dopico, D., Peña, E., & Menéndez, I. (2013). Obtención y caracterización de celulosa hidrofóbicamente modificada. *Instituto Cubano de Investigaciones de Los Derivados de La Caña de Azúcar*, 47(1), 51–56. Retrieved from [https://www.researchgate.net/profile/Eduardo\\_Bordallo\\_Lopez/publication/268502927\\_Obtencion\\_y\\_caracterizacion\\_de\\_la\\_celulosa\\_hidrofobicamente\\_modificada/links/546c97c50cf21e510f63ea11.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Eduardo_Bordallo_Lopez/publication/268502927_Obtencion_y_caracterizacion_de_la_celulosa_hidrofobicamente_modificada/links/546c97c50cf21e510f63ea11.pdf)

Herradón, B. (2014). Algunas aplicaciones de los polímeros. Retrieved from <https://educacionquimica.wordpress.com/2014/04/30/algunas-aplicaciones-de-los-polimeros/>

Herrero De La Parte, B. (2013). Estudio de la afinidad de nanopartículas magnéticas---RGD en un modelo murino experimental de metástasis hepáticas.

Kakihana, M., Nagumo, T., Okamoto, M., & Kakihana, H. (1987). Coordination structures for uranyl carboxylate complexes in aqueous solution studied by IR and carbon-13 NMR spectra. *The Journal of Physical Chemistry*, 91(24), 6128–6136. <http://doi.org/10.1021/j100308a015>

López, F. (2004). FUNDAMENTOS DE POLÍMEROS. *Universidad de Los Andes*. Retrieved from [https://www.researchgate.net/profile/Francisco\\_Lopez-Carrasquero/publication/262639386\\_FUNDAMENTOS\\_DE\\_POLIMEROS/links/00b4953851077bb65f000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Francisco_Lopez-Carrasquero/publication/262639386_FUNDAMENTOS_DE_POLIMEROS/links/00b4953851077bb65f000000.pdf)

Noriega, M. del P., & Estrada, A. (2011). Polímeros en ind. farmacéutica liberación controlada de medicamentos. Retrieved January 9, 2017, from <http://www.plastico.com/temas/Polimeros-en-aplicaciones-farmaceuticas+3084932>

Paintes, P., & Coleman, M. (1997). *Fundamentals of polymer science* (Second). Pennsylvania state: Technomic publishing. Retrieved from <https://es.scribd.com/doc/75080252/Fundamentals-of-Polymer-Science-Paintes-Coleman>

Pharmacopeical, U. S. (2015). USP-38 NF33. Rockville.

Romero, K. (2011). Clasificación de los polímeros. Retrieved from <http://tecnopolimeros.blogspot.com.co/2011/03/tipos-de-polimeros.html>

- Sáez, V., Hernández, E., & López, L. (2003). LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS. APLICACIONES BIOMÉDICAS. *Revista Iberoamericana de Polímeros Volumen, 4*(2).
- SALAMANCA, C. H., BARRAZA, R. G., ACEVEDO, B., & OLEA, A. F. (2007). HYDROPHOBICALLY MODIFIED POLYELECTROLYTES AS POTENTIAL DRUGS RESERVOIRS OF N-ALKYL-NITROIMIDAZOLES. *Journal of the Chilean Chemical Society, 52*(1), 1115–1119. <http://doi.org/10.4067/S0717-97072007000100014>
- Salamanca Mejía, C. H. (2007). Estudio de propiedades fisicoquímicas de polieletrólitos aniónicos en solución como potenciales reservorios de sustratos farmacológicos.
- Salamanca Mejia, C. H., Urbano, B. F., & Olea Carrasco, A. F. (2011). Potential drug delivery system: study of the association of a model nitroimidazole drug with aggregates of amphiphilic polymers on aqueous solution. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 47*(4), 725–731. <http://doi.org/10.1590/S1984-82502011000400009>
- Salas, A., Areal Guerra, R., Tomás, J., & Crespo, R. (1980). Valoración conductimétrica continua de grupos carboxilos finales, en poliamidas.
- Skoog, D., Holler, J., & Crouch, S. (2008). *Principios de análisis instrumental* (Sexta). México D.F: Cengage Learning. Retrieved from <http://eva.sepyc.gob.mx:8383/greenstone3/sites/localsite/collect/ciencia1/index/assoc/HASH4538.dir/23010001.pdf>
- Valdivia, B., & Ormachea, M. (2007). TITULACIONES DE PRECIPITACIÓN A ESCALA NORMAL Y A MICROESCALA. *REVISTA BOLIVIANA DE QUÍMICA, 24*(1).
- Vila Jato, J. L., & Lastres García, J. L. (1997). *Tecnología farmacéutica: volumen I: aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. Síntesis.
- Yurkanis, P. (2008). *Química Orgánica*. (M. Cruz, Ed.) (Quinta). México: Pearson Prentice.

Zhang, Q., Wang, X., Zhu, Y., Han, M. Y., Gao, X. H., Su, J. Z., ... Auzel, F. (2011). Multicolor upconverted luminescence-encoded superparticles via controlling self-assembly based on hydrophobic lanthanide-doped NaYF<sub>4</sub> nanocrystals. *Journal of Materials Chemistry*, 21(32), 12132. <http://doi.org/10.1039/c1jm10350d>

## Anexos

### Anexo 1. Condiciones de preparación para las sales derivadas de PAM-18.

Sistemas poliméricos	Temperatura (°C)	Agitación (rpm)	Volumen de agua tipo 2(L)	Tiempo (h)
PAM-18K-100%	60	550	2	24
PAM-18K-75%	60	550	2	24
PAM-18K-50%	60	550	2	72
PAM-18K-25%	60	550	2	72

### Anexo 2. Cantidad de KOH necesaria para alcanzar el grado de ionización deseado.

Grado de ionización deseado	Cantidad de KOH (gr)
100%	30,90
75%	23,14
50%	15,43
25%	7,71

### Anexo 3. Cantidad de KOH adicionada para la ionización.

Material polimérico	Cantidad de KOH adicionada realmente(gr)
PAM-18K-100%	31,00
PAM-18K-75%	23,34
PAM-18K-50%	15,38
PAM-18K-25%	7,52

#### **Anexo 4. Determinación de la cantidad de base necesaria para obtener el grado de ionización deseado.**

Los cálculos realizados para la determinación del grado de ionización fueron hechos con relaciones equimolares 1:2, 1 mol de polímero por dos de KOH, para la formación de PAM-18K (ver figura 2). El peso molecular del PAM-18 es de 364g/mol y el KOH 56,1g/mol.

Para la producción de PAM-18K se tomaron 100gr de PAM-18 los cuales se diluyeron en 2L de agua. A continuación se muestra el cálculo realizado para la determinación de la cantidad necesaria de KOH para producir PAM-18K al 75%.

$$\text{Moles PAM} - 18 = \frac{100\text{gr}}{364\text{gr/mol}} = 0,27\text{mol}$$

$$\text{moles KOH} = 0,27\text{mol} \times 2 = 0,55\text{mol}$$

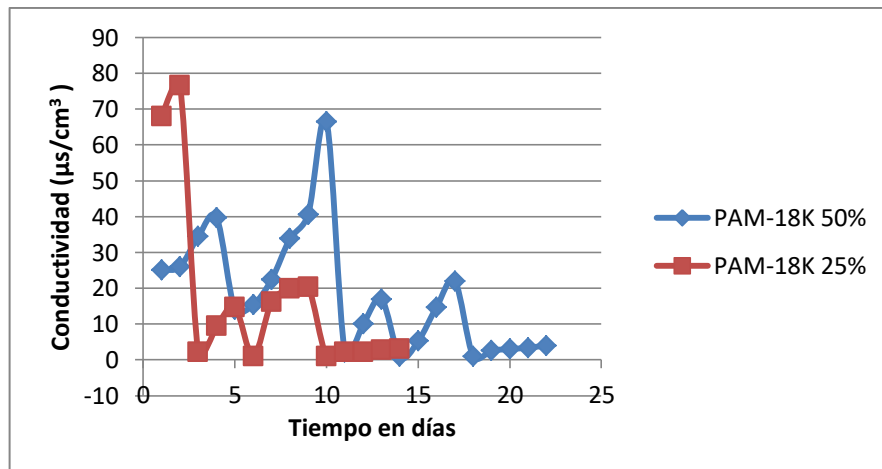
$$\text{Cantidad de KOH para 100\%} = 0,55\text{mol} \times 56,1\text{gr/mol} = 30,9\text{gr}$$

$$\text{Cantidad de KOH para producir PAM} - 18\text{K al 75\%} = 30,9\text{gr} \times 0,75 = 23,14\text{gr}$$

**Anexo 5. Esquema de purificación por medio de proceso de ultrafiltración y diálisis respectivamente.**



**Anexo 6. Valores de conductividad del medio acuoso externo a las membranas de diálisis.**



Los picos de conductividad evidencian cada uno de los cambios de agua realizados. Los sistemas fueron retirados de la diálisis después de encontrar conductividades constantes de aproximadamente  $3 \mu\text{s}/\text{cm}^3$ . Para lograr esto se requirió de 22 días para los sistemas de PAM-18K-50% y 14 días para los sistemas de PAM-18K-25%.

## Anexo 7. Cálculo del grado de ionización real.

A continuación se muestra un ejemplo de cálculo realizado para hallar el porcentaje de ionización obtenido después de las titulaciones para la sal PAM-18K-75%. Se debe tener en cuenta que para el cálculo se tomó el volumen en el segundo punto de viraje. (Kenkel, 2002)

$$\text{moles de PAM} - 18K\ 75\% = \frac{0,125\text{gr}}{380\text{gr/mol}} = 3,29 \times 10^{-4}\text{mol}$$

$$\text{Molaridad de PAM} - 18K\ 75\% = \frac{3,29 \times 10^{-4}\text{mol}}{1L} = 3,29 \times 10^{-4}M$$

$$\text{moles de PAM} - 18K\ 75\% \text{ en } 50\text{mL} = 3,29 \times 10^{-4}M \times 0,05L = 1,65 \times 10^{-5}\text{mol}$$

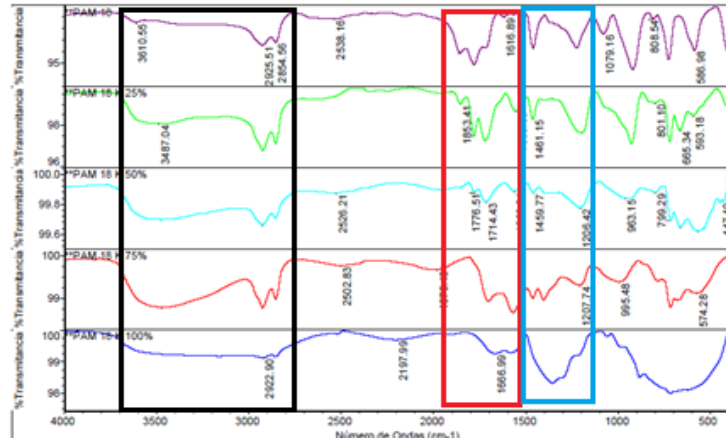
A continuación se calcularán las moles de PAM-18K-75% a partir de las tituladas con HCl 0,00263M.

$$\text{moles de HCl} = (0,00263) \times (6,5 \times 10^{-3}L) = 1,71 \times 10^{-5}\text{moles}$$

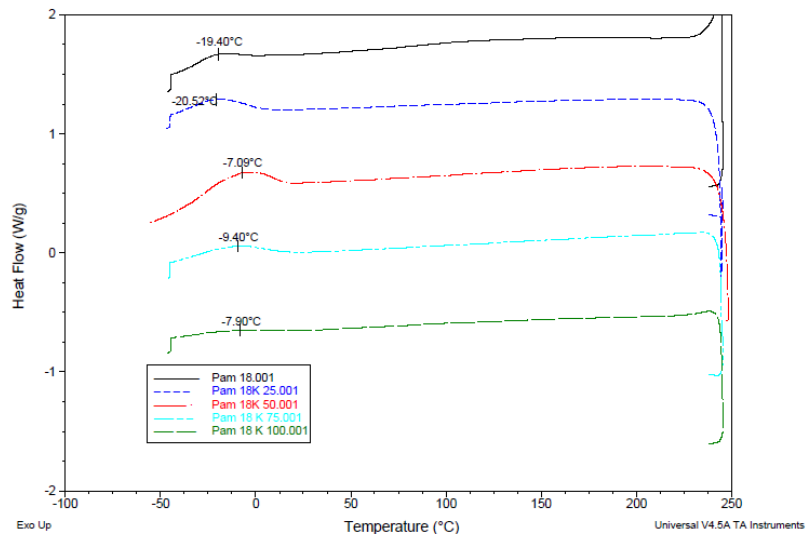
$$\text{moles de PAM} - 18K - 75 \text{ titulados} = \frac{1,71 \times 10^{-5}\text{moles}}{2} = 8,55 \times 10^{-6}\text{moles}$$

$$\begin{aligned} \text{Porcentaje de ionización real de PAM} - 18K - 75 &= \left( \frac{8,55 \times 10^{-6}\text{moles}}{1,65 \times 10^{-5}} \right) \times 100 \\ &= 51,7\% \end{aligned}$$

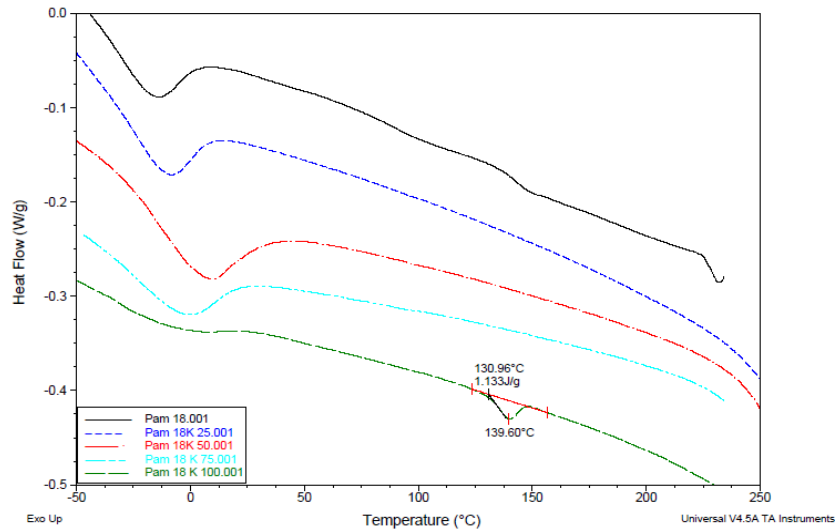
## Anexo 8. IR apilado de los materiales poliméricos.



## Anexo 9. Segundo ciclo de calorimetría diferencial de barrido para cada una de las sales de PAM-18K.



**Anexo 10. Tercer ciclo de calorimetría diferencial de barrido para cada una de las sales de PAM-18K.**



**Anexo 11. Escala de fluidez para ángulo de reposo, índice Carr y de Hausner.**

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

**Anexo 12. Densidades aparente y apisonada e índices de Carr y Hausner para cada uno de los materiales poliméricos.**

<b>PAM-18K-100%</b>							
<b>Muestra</b>	<b>V<sub>i</sub> (mL)</b>	<b>V<sub>f</sub> (mL)</b>	<b><math>\rho_{apa}</math> (g/mL)</b>	<b><math>\rho_{api}</math> (g/mL)</b>	<b>I Carr</b>	<b>I Hausner</b>	<b>Fluidez</b>
1	150,0	130,0	0,33	0,38	13,16	1,15	Bueno
2	150,0	134,0	0,33	0,37	10,81	1,12	Bueno
3	150,0	136,0	0,33	0,37	10,81	1,12	Bueno
<b>PAM-18K-75%</b>							
<b>Muestra</b>	<b>VI (mL)</b>	<b>VF (mL)</b>	<b><math>\rho_{apa}</math> (g/mL)</b>	<b><math>\rho_{api}</math> (g/mL)</b>	<b>I Carr</b>	<b>I Hausner</b>	<b>Fluidez</b>
1	194,0	162,0	0,26	0,31	16,13	1,19	Regular
2	192,0	160,0	0,26	0,31	16,13	1,19	Regular
3	194,0	162,0	0,26	0,31	16,13	1,19	Regular
<b>PAM-18K-50%</b>							
<b>Muestra</b>	<b>VI (mL)</b>	<b>VF (mL)</b>	<b><math>\rho_{apa}</math> (g/mL)</b>	<b><math>\rho_{api}</math> (g/mL)</b>	<b>I Carr</b>	<b>I Hausner</b>	<b>Fluidez</b>
1	210,0	168,0	0,24	0,30	20,00	1,25	Regular
2	210,0	168,0	0,24	0,30	20,00	1,25	Regular
3	210,0	168,0	0,24	0,30	20,00	1,25	Regular
<b>PAM-18K-25%</b>							
<b>Muestra</b>	<b>VI (mL)</b>	<b>VF (mL)</b>	<b><math>\rho_{apa}</math> (g/mL)</b>	<b><math>\rho_{api}</math> (g/mL)</b>	<b>I Carr</b>	<b>I Hausner</b>	<b>Fluidez</b>
1	230,0	194,0	0,22	0,26	15,38	1,18	Regular
2	230,0	196,0	0,22	0,26	15,38	1,18	Regular
3	230,0	194,0	0,22	0,26	15,38	1,18	Regular
<b>PAM-18</b>							
<b>Muestra</b>	<b>VI (mL)</b>	<b>VF (mL)</b>	<b><math>\rho_{apa}</math> (g/mL)</b>	<b><math>\rho_{api}</math> (g/mL)</b>	<b>I Carr</b>	<b>I Hausner</b>	<b>Fluidez</b>
1	90,0	72,0	0,56	0,70	20,00	1,25	Pasable
2	90,0	70,0	0,56	0,71	22,22	1,29	Pasable
3	90,0	72,0	0,56	0,70	20,00	1,25	Pasable

**Anexo 13. Datos de ángulo de reposo para cada uno de los materiales poliméricos.**

<b>PAM-18K-100%</b>					
<b>Muestra</b>	<b>r(cm)</b>	<b>h(cm)</b>	<b>t(s)</b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b>Fluidez</b>
1	6,25	5,00	3,56	38,66	Regular
2	6,25	5,00	4,40	38,66	Regular
3	6,00	4,50	4,59	36,87	Regular
<b>PAM-18K-75%</b>					
<b>Muestra</b>	<b>r(cm)</b>	<b>h(cm)</b>	<b>t(s)</b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b>Fluidez</b>
1	6,00	5,0	6,04	39,81	Regular
2	6,25	5,0	6,75	38,66	Regular
3	6,25	5,0	6,72	38,66	Regular
<b>PAM-18K-50%</b>					
<b>Muestra</b>	<b>r(cm)</b>	<b>h(cm)</b>	<b>t(s)</b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b>Fluidez</b>
1	6,25	5,50	9,20	41,35	Pasable
2	6,25	6,00	8,66	43,83	Pasable
3	6,25	6,00	8,72	43,83	Pasable
<b>PAM-18K-25%</b>					
<b>Muestra</b>	<b>r(cm)</b>	<b>h(cm)</b>	<b>t(s)</b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b>Fluidez</b>
1	6,50	6,50	7,22	45,00	Pasable
2	6,50	7,00	7,48	47,12	Pobre
3	6,75	6,50	8,15	43,92	Pasable
<b>PAM-18</b>					
<b>Muestra</b>	<b>r(cm)</b>	<b>h(cm)</b>	<b>t(s)</b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b>Fluidez</b>
1	5,00	2,70	8,80	28,37	Excelente
2	5,00	2,80	8,86	29,25	Excelente
3	5,00	2,70	9,17	28,37	Excelente