

CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LA SAL SÓDICA Y POTÁSICA DEL  
POLI (ÁCIDO-MALÉICO-*at*-OCTADECENO) CON DIFERENTES PORCENTAJES  
DE IONIZACIÓN EN MEDIO ACUOSO.

MARIA DEL MAR PALACIO RAMÍREZ, ISABELLA REYES MURIEL

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

SANTIAGO DE CALI

2017

CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LA SAL SÓDICA Y POTÁSICAS DEL  
POLI (ÁCIDO-MALÉICO-*alt*-OCTADECENO) CON DIFERENTES PORCENTAJES  
DE IONIZACIÓN EN MEDIO ACUOSO.

MARIA DEL MAR PALACIO RAMÍREZ, ISABELLA REYES MURIEL

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE QUÍMICA  
FARMACÉUTICA

TUTOR:

CONSTAIN SALAMANCA MEJÍA, Ph.D,

SANTIAGO DE CALI

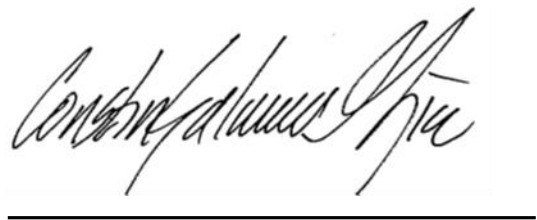
2017

**APROBADO POR:**



Dr. Gustavo Rivera – 01-12-2017

Evaluador



---

Constain Salamanca Mejía, Ph.D

Tutor del Proyecto

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestras familias por su apoyo incondicional en cada etapa de nuestras vidas y en especial, en este proceso de formación profesional. A nuestro tutor, Constain Salamanca por orientarnos a lo largo del desarrollo del proyecto, permitiéndonos conocer más acerca del área de investigación. A Christian Yarce por sus explicaciones y conocimiento transmitido. A Juan David Cardona por su buena disposición y voluntad para ayudarnos en todo momento. A Álvaro Barrera por siempre brindarnos palabras de motivación en los momentos más difíciles. A nuestro compañero de nuestro grupo de investigación, Sebastián Guerrero por hacer más amenas y divertidas las largas jornadas de trabajo en el laboratorio. Por último, a la Universidad Icesi, por formarnos como profesionales integrales y de calidad.

## Tabla de contenido

RESUMEN.....	10
ABSTRACT .....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO .....	14
2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN .....	14
2.2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE.....	16
2.2.1. Estado del arte .....	16
2.2.2. Marco teórico .....	17
2.2.2.1. Materiales poliméricos .....	17
2.2.2.3. Tamaño de partícula .....	19
2.2.2.4. Potencial Z .....	20
2.3. Objetivos.....	21
2.3.1. Objetivo general .....	21
2.3.2. Objetivos específicos .....	21
2.4. Metodología propuesta .....	22
2.4.1. Materiales.....	22
2.4.2. Metodología .....	23
2.4.2.1. Estudio turbidimétrico .....	23
2.4.2.2. Preparación de dispersiones acuosas de las sales sódica y potásica para estudio de la influencia del tiempo .....	25
2.4.2.3. Estudio de la variación de pH de los sistemas poliméricos en medio acuoso respecto al tiempo .....	25
2.4.2.4. Estudio de la variación del potencial Z respecto al tiempo de los sistemas poliméricos en medio acuoso.....	26
2.4.2.5. Estudio de la variación de la conductividad de los sistemas poliméricos en medio acuoso respecto al tiempo.....	26
2.4.2.6. Estudio de la variación del tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño de los sistemas poliméricos en medio acuoso respecto al tiempo .....	27
2.5. Resultados y discusión.....	28
2.5.1. Estudio turbidimétrico de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso .....	28

2.5.2.	Efecto del tiempo y el porcentaje de ionización sobre el pH y potencial Z de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso	31
2.5.3.	Efecto del tiempo y el porcentaje de ionización sobre el tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso .....	36
2.5.4.	Efecto del tiempo y el porcentaje de ionización sobre la conductividad de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso	41
2.5.5.	Efecto del contraión (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ) sobre las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso .....	44
2.6.	Conclusiones.....	45
2.7.	Recomendaciones.....	46
3.	REFERENCIAS .....	47

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Concentraciones de estudio para la determinación cualitativa de la solubilidad de los sistemas poliméricos. ....	24
--	----

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura química del PAM-18K. ....	18
<b>Figura 2.</b> Estructura química del PAM-18Na. ....	19
<b>Figura 3. A.</b> Curva de energía neta de interacción <b>B.</b> esquema de la doble capa del potencial Z (UNAM, 2008). ....	21
<b>Figura 4.</b> Porcentaje de luz transmitidas de los sistemas poliméricos formados por PAM-18K ( <b>A-D</b> ) y PAM-18Na ( <b>E-H</b> ), con diferentes porcentajes de ionización. <b>A.</b> 20% <b>B.</b> 35% <b>C.</b> 52% <b>D.</b> 99% <b>E.</b> 22% <b>F.</b> 39% <b>G.</b> 63% <b>H.</b> 95%. ....	29
<b>Figura 5.</b> Variación de pH con respecto al tiempo de los sistemas acuosos formados por: <b>A.</b> PAM-18K 1mg/mL con diferentes porcentajes de ionización (20, 35, 52 y 99%) <b>B.</b> PAM-18Na 1 mg/mL con diferentes porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95%). ....	32
<b>Figura 6.</b> Reacción química principal de las sales poliméricas (52 y 99% para PAM-18K, 63 y 95 % para PAM-18Na) y el medio acuoso. ....	33
<b>Figura 7.</b> Reacción química principal de las sales poliméricas(20 y 35 % para PAM-18K, 22 y 39 % para PAM-18Na) en medio acuoso. ....	33
<b>Figura 8.</b> Variación del potencial Z respecto al tiempo del sistema acuoso de <b>A.</b> PAM-18K 1mg/mL con diferentes porcentajes de ionización (20, 35, 52 y 99%) <b>B.</b> PAM-18Na 1 mg/mL con diferentes porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95%). ....	35
<b>Figura 9. A.</b> Correlograma y <b>B.</b> diagrama de ajuste de datos del sistema acuoso de PAM-18K 20% 1 mg/mL a un tiempo 60 horas. ....	37
<b>Figura 10. A.</b> Correlograma y <b>B.</b> diagrama de ajuste de datos del sistema acuoso de PAM-18Na 22% 1 mg/mL a un tiempo 60 horas. ....	37
<b>Figura 11.</b> Variación de las poblaciones de tamaño con el tiempo de los sistemas acuosos de PAM-18K a diferentes porcentajes de ionización. Poblaciones monomodales: <b>A.</b> 20% <b>B.</b> 35% . Poblaciones bimodales: <b>C.</b> 52% población 1 <b>D.</b> 52% población 2 <b>E.</b> 99% población 1 <b>F.</b> 99% población 2. ....	38
<b>Figura 12.</b> Variación de las poblaciones de tamaño con el tiempo de los sistemas acuosos de PAM-18K a diferentes porcentajes de ionización. Poblaciones monomodales: <b>A.</b> 22% <b>B.</b> 39% . Poblaciones bimodales: <b>C.</b> 63% población 1 <b>D.</b> 63% población 2 <b>E.</b> 95% población 1 <b>F.</b> 95% población 2. ....	39
<b>Figura 13.</b> Variación de la polidispersidad con el tiempo de los sistemas acuosos formados por PAM-18K ( <b>A-D</b> ) y PAM-18Na ( <b>E-H</b> ) con diferentes porcentajes de ionización: <b>A.</b> 20 % <b>B.</b> 35 % <b>C.</b> 52 % <b>D.</b> 99 % <b>E.</b> 22% <b>F.</b> 39% <b>G.</b> 63% <b>H.</b> 95%.....	41
<b>Figura 14.</b> Variación del conductividad respecto al tiempo del sistema acuoso de <b>A.</b> PAM-18K 1mg/mL con diferentes porcentajes de ionización (20, 35, 52 y 99%) <b>B.</b> PAM-18Na 1 mg/mL con diferentes porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95%). ....	42

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Tabla de resultados de la influencia del tiempo sobre el tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño.....	49
---	----

## RESUMEN

En este proyecto se realizó la caracterización fisicoquímica de la sal sódica y potásica del poli(ácido-maléico-*alt*-octadeceno) con diferentes grados de ionización en medio acuoso. Inicialmente, se evaluó el efecto de la concentración sobre la turbidez generada en los sistemas acuosos a partir de ensayos de transmitancia y con esto, se definió una concentración óptima de trabajo de 1 mg/mL. Posteriormente, se evaluó el efecto del tiempo sobre diversas variables fisicoquímicas, tales como el pH y la conductividad mediante estudios potenciométricos, además del potencial Z, el tamaño de partícula y la polidispersidad de tamaño por medio de estudios de dispersión de luz dinámica. Los resultados muestran que con el paso del tiempo, los sistemas tienden a disminuir el pH y el potencial Z, mientras que el tamaño de partícula y la polidispersidad de tamaño aumentan, sugiriendo que el estado termodinámico de dichos sistemas tiende a la agregación interpolimérica.

**Palabras clave:** poli(ácido-maléico-*alt*-octadeceno), polielectrolitos aniónicos, dispersiones poliméricas, potencial zeta, tamaño de partícula, dispersión de luz dinámica.

## ABSTRACT

In this project, the physicochemical characterization of the sodium and potassium salt of poly (maleic acid-*alt*-octadecene) with different degrees of ionization in aqueous medium was carried out. Initially, the effect of the concentration on the turbidity generated in the aqueous systems was evaluated from transmittance tests and with this, an optimum work concentration of 1 mg / mL was defined. Subsequently, the effect of time on various physicochemical variables, such as pH and conductivity, was evaluated by potentiometric studies, in addition to the Z potential, particle size and polydispersity of size by means of dynamic light scattering studies. The results show that over time, the systems tend to decrease the pH and the Z potential, while the particle size and the polydispersity of size increase, suggesting that the thermodynamic state of said systems tends to interpolymeric aggregation.

**Keywords:** poly(maleic-acid-*alt*-octadecene), anionic polyelectrolytes, polymer dispersions, zeta potential, particle size, dynamic light scattering.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los polímeros son macromoléculas compuestas por monómeros o unidades repetitivas los cuales pueden ser de origen natural, sintético o semisintético (Carrasquero, 2004). Estos compuestos han adquirido gran importancia debido a la versatilidad que presentan en cuanto a su utilización en diversos ámbitos (Namazi, 2017). En la industria farmacéutica son compuestos ampliamente utilizados debido al gran número de funciones que desarrollan, entre las que destacan: protección, soporte, estabilidad de la formulación, modificación de la liberación del principio activo, aumento de la biodisponibilidad, entre otros. Los materiales poliméricos pueden generar una matriz que albergue el fármaco y facilite su transporte y liberación o formar parte del recubrimiento del medicamento, mejorando así propiedades biofarmacéuticas y farmacotécnicas (Noriega, 2011).

Los polielectrolitos son un tipo de polímeros que poseen grupos ionizables en su estructura, lo cual les confiere una buena interacción con el agua (Velásquez, 2003). Teniendo en cuenta, que uno de los principales problemas que se presentan en la formulación de medicamentos es la baja solubilidad de los principios activos, estos compuestos han surgido como una posible solución a este problema (Noriega, 2011). El poli(ácido-maléico-*alt*-octadeceno) o PAM18 es un polímero el cual ha mostrado gran potencial en el diseño de sistemas de liberación modificada, actuando como recubrimiento de fármacos (Songa, S; Liua, L;Junyan Zhanga, 2011). Específicamente la sal sódica y potásica derivadas del PAM18 son actualmente objeto de investigación ya que podrían convertirse, en el futuro, en excipientes muy utilizados en la industria farmacéutica. Sin embargo, hay muy poca información acerca de estas sales poliméricas, lo cual es fundamental para su aplicación.

Teniendo en cuenta lo anterior, este proyecto pretende aportar información del comportamiento de las sales poliméricas (sódica y potásica) derivadas del PAM18 en solución acuosa, que facilite su utilización en el futuro. En este orden de ideas, este proyecto está enfocado en caracterizar fisicoquímicamente la sal sódica y potásica del poli(ácido-maléico-*alt*-octadeceno) con diferentes porcentajes de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica) en medio acuoso. Para esto se evaluó el efecto del tiempo sobre: el potencial Z, el tamaño de partícula, la polidispersidad de tamaño, pH y conductividad de los sistemas poliméricos acuosos. El potencial Z, tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño se determinaron mediante la técnica de dispersión de luz dinámica.

Adicionalmente, se estableció una relación entre el porcentaje de ionización de las sales poliméricas y las variables de respuesta evaluadas, así como, la influencia del contraión ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) de cada sal polimérica. Finalmente, se determinó cualitativamente la solubilidad en medio acuoso de los sistemas poliméricos, mediante turbidimetría, utilizando el porcentaje de luz monocromática (600 nm) transmitida por la muestra.

## **2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

Los materiales poliméricos surgen como una solución a los múltiples problemas que se están presentando actualmente con respecto al transporte, liberación y biodisponibilidad de los medicamentos (Avendaño, 2001). Esto ha incentivado un mayor estudio en este campo, ya que las nanocápsulas formadas a partir de materiales poliméricos muestran grandes capacidades de actuar como reservorios de fármacos y transportarlos efectivamente a su lugar de acción. Adicional a ello, los polímeros poseen características muy atractivas para el diseño de sistemas de liberación modificada que mejoran el tratamiento de las enfermedades, potenciando el efecto farmacológico (Huertas Mora, C.E; Fessi, H.; Elaissari, 2010).

La caracterización fisicoquímica de materiales poliméricos es un aspecto fundamental en la etapa de preformulación de formas farmacéuticas sólidas de liberación convencional o modificada, ya que brinda información acerca del polímero en solución acuosa, haciendo más sencilla su aplicación al momento de desarrollar un nuevo medicamento en una matriz polimérica. Estos sistemas matriciales pueden servir como nuevas materias primas que conllevan a mejorar la solubilidad, la distribución, liberación, estabilidad y absorción del principio activo en el cuerpo (Sáez, Virginia; Hernáez, Estíbaliz; López, 2003).

Se han realizado numerosas investigaciones enfocadas en las sales poliméricas derivadas del PAM18 debido a su potencial uso en la industria farmacéutica (Pineda; Salamanca, 2013). Estas sales se caracterizan por ser polielectrolitos (compuestos que tienen cargas en su estructura) lo cual les confiere una buena interacción con el agua, a su vez poseen una fracción orgánica que contiene el fármaco en una matriz (Bautista, David; Villada, David; Barajas, Stephany; Dávalos, Andrés; Salamanca, 2014). Adicionalmente, este es un polímero biodegradable, biocompatible y no tóxico, propiedades que hacen que su incursión en el ámbito farmacéutico sea aún más beneficioso al ser inocuo con el organismo y el medio ambiente (Salamanca Mejía, 2007).

En los últimos años, nuestro grupo de investigación en fisicoquímica farmacéutica ha estudiado algunos materiales derivados del PAM18, tales como el PAM-18Na y PAM-18K, estas sales poliméricas tienen diversas propiedades que las hacen atractivas para su utilización en el campo farmacéutico. A pesar de ello, no se ha indagado mucho acerca del comportamiento de estas en medio acuoso y no hay información en cuanto a la influencia del porcentaje de ionización de estas sales poliméricas sobre sus propiedades en solución.

Este proyecto tiene como objetivo caracterizar fisicoquímicamente las sales sódicas y potásicas del PAM18, para evaluar el efecto del porcentaje ionización y el tiempo sobre las variables de respuesta (potencial Z, tamaño de partícula, polidispersidad de tamaño, conductividad y pH ). Además, se pretende establecer la influencia del contraión ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) sobre cada sal polimérica. Adicionalmente, se busca determinar cualitativamente la solubilidad de estas sales poliméricas en solución acuosa. Esta información supone un gran avance en la utilización de estos materiales poliméricos como materias primas, ya que facilita su aplicación en el desarrollo de medicamentos como mejores características biofarmacéuticas y farmacotécnicas.

## **2.2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE**

### **2.2.1. Estado del arte**

Actualmente los materiales poliméricos se han convertido en objeto de múltiples estudios e investigaciones en diversos ámbitos, ya que son compuestos muy versátiles que pueden desarrollar una gran variedad de funciones y aportar numerosos beneficios a los procesos en los cuales se empleen (Ulery & , Lakshmi; Laurencin, 2011).

Existen diversos tipos de materiales poliméricos ampliamente utilizados en la industria, sin embargo los polielectrolitos, como las sales derivadas del PAM18, generan gran interés por la formación de dominios hidrófobos que actúan como reservorios de fármacos (Salamanca Mejía, 2007), lo cual ha permitido contemplar estas sales como excipientes en el diseño de medicamentos de liberación modificada (Minotta Jiménez, 2016). Por tal razón, se han diseñado formas farmacéuticas que contienen estos polímeros y permiten mejorar el transporte de fármacos como los betalactámicos (Ortiz & Paola, 2013).

Las sales derivadas de este polímero, específicamente PAM-18Na y PAM-18K, son de utilidad en la encapsulación de fármacos debido a su carácter anfifílico (Salamanca Mejía, Constain; Urbano, Bruno; Carrasco, 2011). Debido a esto, se ha realizado la evaluación de la relación entre las propiedades de superficie y liberación in vitro de ampicilina de una matriz comprimida que contiene PAM-18Na, mostrando la efectividad de esta sal en propiedades como dureza y tiempo de desintegración (C. Yarce, Echeverri, Salamanca, Palacio, & Rivera, 2016). Esta misma evaluación de la relación de las propiedades de superficie y la liberación in vitro de ampicilina se realizó utilizando una matriz polimérica de PAM-18K, mostrando que el porcentaje de esta sal polimérica en la matriz influye en la dureza y tiempo de desintegración, así como también en los mecanismos de liberación del fármaco.(C. J. Yarce, Pineda, Correa, & Salamanca, 2016)

Para ampliar la información existente acerca de estas sales, en nuestro grupo de investigación de fisicoquímica farmacéutica (GIFF) se ha realizado la obtención y caracterización estructural y térmica de estos materiales poliméricos con diferentes porcentajes de ionización (Giraldo, 2016), (Zapata, 2016). Sin embargo, no se ha evaluado el efecto del porcentaje de ionización de las sales poliméricas en medio acuoso, asimismo no se conoce la influencia del tiempo sobre diferentes propiedades en solución (potencial Z, tamaño de partícula, polidispersidad de tamaño, conductividad y pH).

Además, no hay muchas referencias acerca de la solubilidad de las sales poliméricas en solución acuosa, factor fundamental para su aplicación en el diseño de fármacos. Por tanto, este trabajo pretende aportar información sobre el comportamiento del PAM-18K y PAM-18Na con diferentes porcentajes de ionización en medio acuoso, con el fin de facilitar la aplicación de estas sales poliméricas en el diseño de sistemas de vehiculización a escala nanométrica.

## **2.2.2. Marco teórico**

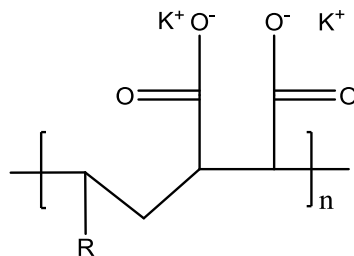
### **2.2.2.1. Materiales poliméricos**

Los polímeros son macromoléculas compuestas por unidades repetitivas llamadas monómeros. Existen diversas formas de clasificar los polímeros: según su origen, su estructura y el tipo de monómeros que lo conforman. En el primer caso, se pueden dividir en: naturales, sintéticos y semisintéticos. Los sintéticos son obtenidos al hacer reaccionar el polímero natural con determinados componentes que modifican su estructura química y de esta manera sus propiedades.

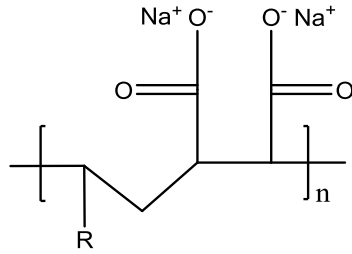
Los semisintéticos a su vez tienen una fracción natural y una sintética (Billmeyer, 2004). Según la estructura pueden ser lineales o ramificados, esta conformación permite que los materiales poliméricos tengan características muy variadas (materiales rígidos, frágiles, blandos, moldeables etc.). Adicionalmente, de acuerdo al tipo de monómeros se encuentran los homopolímeros y copolímeros, dependiendo si la unidad monomérica es la misma o por el contrario, está formado por dos o más monómeros diferentes.

Una variable importante a considerar cuando se hace referencia a materiales poliméricos es el grado de polimerización, el cual determina la longitud de la cadena del polímero teniendo en cuenta el número de repeticiones de la unidad monomérica (Teegarden, 2004).

Las sales derivadas del PAM18 o poli(ácido-maléico-*alt*-octadeceno) son polieléctrolitos aniónicos. Un ejemplo de estas son la sal sódica y potásica (Fig. 1 y 2) las cuales se sintetizan mediante hidrólisis del PAM18 con NaOH y KOH respectivamente (Giraldo, 2016) . Estas tienen un gran potencial a nivel farmacéutico debido a su naturaleza química, ya que poseen iones carboxilato, los cuales tienen interacciones favorables con el agua. Esta característica le confiere al polímero la capacidad de formar reservorios de fármacos de carácter apolar, debido a la fracción hidrófoba que presentan y al mismo tiempo por sus grupos carboxilato mejorar la solubilidad del fármaco en medio acuoso. (Salamanca Mejía, Constain; Urbano, Bruno; Carrasco, 2011).



**Figura 1.** Estructura química del PAM-18K.



**Figura 2.** Estructura química del PAM-18Na.

### 2.2.2.3. Tamaño de partícula

El tamaño de partícula en un medio de dispersión es un parámetro que caracteriza a los materiales poliméricos, por lo tanto, es fundamental su determinación para realizar una correcta descripción fisicoquímica de los polímeros. El tamaño de una partícula se puede determinar mediante la técnica de dispersión de luz dinámica (DLS). Esta técnica se relaciona con el movimiento browniano de las partículas suspendidas en un líquido. El movimiento browniano se conoce como el movimiento aleatorio de las partículas en solución, como consecuencia del bombardeo continuo de las moléculas del solvente que las rodean (Malvern Instruments Ltd, 2015).

El método utilizado para cuantificar el tamaño consiste en que la luz dispersada por partículas con movimiento browniano, tienen un desplazamiento muy pequeño en su longitud de onda. Estos desplazamientos son causados por el efecto doppler y generalmente son minúsculos, lo que implica que solo puedan medirse mediante rayos láser monocromáticos (Gennaro, 2000). El cambio en la longitud de onda de la luz dispersada por las partículas, permite calcular el coeficiente de difusión traslacional (D), el cual permite junto con la ecuación de Stokes-Einstein **(1)**, obtener el tamaño de una partícula:

$$d(H) = \frac{kT}{3\pi\eta D} \quad (1)$$

donde:

d(H):diámetro hidrodinámico

D: Coeficiente de difusión traslacional

K: Constante de Boltzman  
T: Temperatura absoluta  
 $\eta$ : Viscosidad

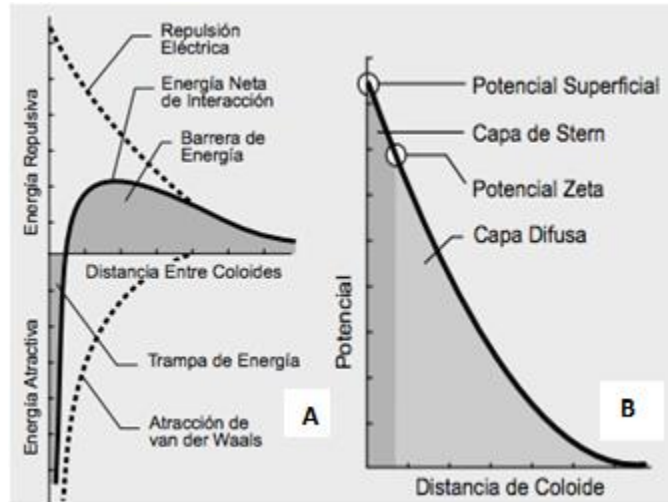
Cabe resaltar que la técnica de dispersión de luz dinámica mide el diámetro hidrodinámico, es decir el radio de la partícula en dispersión, ya sea homogénea u heterogénea. Este radio se refiere a la manera como una partícula difunde dentro de un fluido, es decir que cada partícula se mueve con capa de iones y moléculas adheridas a su superficie (Bhattacharjee, 2016).

#### **2.2.2.4. Potencial Z**

Las partículas dispersas en un medio determinado pueden experimentar fuerzas de atracción y repulsión electroestáticas, las cuales determinarán la interacción neta entre estas partículas. El potencial Z es una medida del balance entre dichas fuerzas repulsivas y atractivas (Figura 3A) que se presentan entre las partículas y se define como el potencial eléctrico que existe entre la capa de Stern y la capa difusa (Figura 3B). El modelo de la doble capa explica que alrededor de una partícula dispersa se dispone una capa de contraiones fuertemente ligadas que rodea su superficie, esta corresponde a la capa de Stern. La capa difusa está formada por un balance entre los contraiones atraídos por la partícula y aquellos que repele la capa de Stern. A medida que aumenta la distancia respecto a la partícula disminuye el potencial eléctrico hasta llegar a 0 (Bhattacharjee, 2016).

El valor del potencial Z aporta información acerca de la estabilidad física de la dispersión. Si las partículas se encuentran fuertemente cargadas, no va a existir interacción entre ellas como consecuencia de las fuerzas de repulsión electroestáticas. Por el contrario, en el caso de que la dispersión presente valores de potencial Z bajos (independientemente del signo), significará que las partículas interaccionarán formando agregados (Malvern Instruments Limited, n.d.).

En el caso de sistemas heterodispersos, los valores de potencial Z descritos para considerarlas estables físicamente, se encuentran alrededor de  $\pm 30$  mV, por lo que valores menores a esta magnitud son un indicativo de baja estabilidad y con ello, las dispersiones tienden a generando agregados (Malvern Instruments Limited, 2015).



**Figura 3. A.** Curva de energía neta de interacción **B.** esquema de la doble capa del potencial Z (UNAM, 2008).

## 2.3. Objetivos

### 2.3.1. Objetivo general

Caracterizar fisicoquímicamente las sal sódica y potásica del poli(ácido maléico-*alt*-octadeceno) con diferentes porcentajes de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica ) en medio acuoso.

### 2.3.2. Objetivos específicos

- Evaluar cualitativamente la solubilidad de las sales poliméricas a cada porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica ) mediante la técnica de turbidimetría.

- Evaluar el efecto del tiempo sobre el pH, potencial Z, conductividad, tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño de los sistemas poliméricos acuosos a cada porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica).
- Evaluar el efecto del porcentaje de ionización de las sales poliméricas (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica ) sobre el pH, potencial Z, conductividad, tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño.
- Comparar el efecto del contraión ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) en las sales poliméricas a cada porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica).

## **2.4. Metodología propuesta**

### **2.4.1. Materiales**

En este proyecto se utilizaron como materias primas: las sales poliméricas PAM-18Na y PAM-18K con cuatro porcentajes de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica ) y agua tipo I para preparar los sistemas. Estas sales poliméricas fueron sintetizadas previamente en la Universidad Icesi.

## **2.4.2. Metodología**

### **2.4.2.1. Estudio turbidimétrico**

El estudio turbidimétrico de las sales poliméricas (sódica y potásica) para cada porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica) se realizó a diferentes concentraciones (tabla 1). Estos sistemas se prepararon pesando la cantidad adecuada, en la balanza Sartorius praxum, según el volumen y la concentración establecida.

Posteriormente se dispersaron las muestras, haciendo uso de un ultraturrax Gehaka D-160 durante un tiempo de 10 minutos. Una vez dispersadas, los sistemas se sometieron a agitación constante (6000 rpm) en un Shaker Heidolph Unimax 1010 a una temperatura constante (25 °C) durante 16 horas.

Las sal sódica y potásica derivadas del PAM18, no presentan absorción ni en la región ultravioleta ni en la visible, por lo que se desarrolló una metodología por medio de turbidimetría, donde se evaluó la variación de la turbidez respecto a la concentración de sales poliméricas en los sistemas acuosos. Esto con el objetivo de definir los puntos donde el porcentaje de luz transmitido por los sistemas fuera menor al 99% y a partir de esto establecer la concentración de estudio de las sales poliméricas en los diferentes porcentajes de ionización. En total se evaluaron 13 concentraciones, para los porcentajes de ionización bajos (22, 39 % para la sal sódica y 20, 35 % para la sal potásica), la máxima concentración fue de 20 mg/mL, mientras que para los porcentajes de ionización altos (63 y 95% para la sal sódica y 52 y 99% para la sal potásica) la concentración más alta fue de 130 mg/mL.

La variable de respuesta obtenida de la medición en el espectrofotómetro UV Shimadzu 1800, fue porcentaje de transmitancia. Esto se realizó para cada porcentaje de ionización a diferentes concentraciones, por triplicado (Tabla 1). El porcentaje de transmitancia fue determinado a una longitud de onda de 600 nm, haciendo uso de celdas de cuarzo y utilizando como blanco agua tipo I.

**Tabla 1.** Concentraciones de estudio para la determinación cualitativa de la solubilidad de los sistemas poliméricos.

Porcentaje de ionización	PAM-18Na		PAM-18K	
	22 % y 39 %	63% y 95 %	20% y 35 %	52 y 99%
Concentraciones sistemas poliméricos (mg/mL)	0,01	3	0,01	3
	0,05	5	0,05	5
	0,1	10	0,1	10
	0,5	13	0,5	13
	1	16	1	16
	1,5	20	1,5	20
	2	30	2	30
	3	40	3	40
	5	50	5	50
	7	70	7	70
	10	90	10	90
	13	110	13	110
	20	130	20	130

#### **2.4.2.2. Preparación de dispersiones acuosas de las sales sódica y potásica para estudio de la influencia del tiempo**

Para la realización de los estudios de influencia del tiempo sobre las variables respuesta (potencial Z, tamaño de partícula, polidispersidad de tamaño, pH, conductividad y potencial), se definió utilizar una concentración de 1 mg/mL. La preparación de los sistemas acuosos se realizó pesando 50 mg de cada una de las sales poliméricas a cada porcentaje de ionización y se transfirió a tubos falcón a los cuáles se adicionaron 50 mL de agua tipo I con ayuda de una micropipeta. Posteriormente, se realizó la dispersión de estos sistemas utilizando un Ultraturrax Gehaka D-160 a una velocidad de 4000 rpm por un tiempo de 10 minutos.

#### **2.4.2.3. Estudio de la variación de pH de los sistemas poliméricos en medio acuoso respecto al tiempo**

La influencia del tiempo sobre el pH fue evaluada durante 60 horas a intervalos de tiempo de: 0, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 y 60 horas. El medidor de pH Sanxin MP521 fue el empleado para la medición de esta variable de respuesta. Previo a la determinación del pH de las muestras, se calibró el equipo utilizando tres soluciones de referencia: pH 4,7 y 10, además entre cada medición se determinó el pH de uno de los estándares, para verificar que los resultados generados por este equipo fueran confiables. Cabe resaltar que los sistemas poliméricos en medio acuoso, antes de realizar la medición se llevaron al vórtex durante 20 segundos. Todas las mediciones para cada sistema polimérico a cada porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica ) se realizaron por triplicado. Para la determinación del pH se sumergió el electrodo en la muestra y se esperó un tiempo de tres minutos para obtener un valor estable de pH. Entre cada medición se limpiaba el electrodo con agua tipo I y se secaba, para evitar contaminación entre las muestras y obtener una correcta medición de la variable de respuesta. Los sistemas acuosos de las sales poliméricas se mantuvieron durante el estudio en la cámara de estabilidad (CAMS) a una temperatura de 30 grados centígrados y una humedad de 35%.

#### **2.4.2.4. Estudio de la variación del potencial Z respecto al tiempo de los sistemas poliméricos en medio acuoso**

El estudio del potencial Z para cada sal polimérica a cada porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica ), se realizó por un tiempo de 60 horas. Los intervalos a los cuales se efectuaron las mediciones fueron: 0, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 y 60 horas. Para cada uno de estos tiempos, se determinó el potencial Z por triplicado.

Los sistemas poliméricos permanecieron durante este tiempo en la cámara de estabilidad CAMS a una temperatura de 30 grados centígrados y una humedad de 25%. El equipo utilizado para la medición de esta variable, fue el Zetasizer Nano ZSP y las celdas DTS 1070 de la marca Malvern. Para la introducción de la muestra en la celda se realizó previamente una filtración, haciendo uso de un filtro cualitativo Whatman™ de 70 mm. La celda se lavó tres veces con agua tipo I, se purgó con la muestra y se introdujo posteriormente un volumen de los sistemas poliméricos que permitiera efectuar la medición. Para disminuir la variabilidad de los resultados y minimizar el error, se utilizó siempre la misma celda para este estudio. Entre cada medición, se aseguró que la celda estuviera limpia y totalmente seca. Es importante resaltar que para garantizar la homogeneidad del sistema polimérico en el momento de la medición, antes de tomar la muestra, esta se llevó al vórtex IKA S1 durante 20 segundos.

#### **2.4.2.5. Estudio de la variación de la conductividad de los sistemas poliméricos en medio acuoso respecto al tiempo**

La conductividad de los sistemas acuosos de la sal sódica y potásica para cada porcentaje de ionización (22, 39, 63y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica ) se midió utilizando el conductivímetro Denver CR30. Para esto, se lavó minuciosamente el electrodo con agua tipo I y se secó antes de introducirlo en la muestra (previamente dispersada), esperando un minuto para la obtención de un valor estable de conductividad.

Antes de realizar la medición se llevaron las muestras al vórtex por 20 segundos. La medición de esta variable de respuesta se realizó por triplicado, durante 60 horas a diferentes intervalos de tiempo (0, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 y 60 horas). Los sistemas acuosos se mantuvieron a unas condiciones ambientales constantes, ya que permanecieron durante todo el estudio en una cámara de estabilidad (CAMS) a una temperatura de 30 grados centígrados y una humedad del 25%.

Para garantizar la confiabilidad de las mediciones, para cada tiempo analizado se midió el estándar de calibración (1413 uS/cm), comprobando así que se el equipo arrojaba valores cercanos al estándar y en caso de no estarlo se calibraba.

#### **2.4.2.6. Estudio de la variación del tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño de los sistemas poliméricos en medio acuoso respecto al tiempo**

El Zetasizer nano ZSP fue el equipo utilizado para realizar la medición de estas variables de respuesta para los sistemas poliméricos, previamente dispersados, a cada porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95% para la sal sódica y 20, 35, 52 y 99% para la sal potásica ). En este caso, se hizo uso de una celda de plástico , asegurando siempre la limpieza y remoción total del agua.

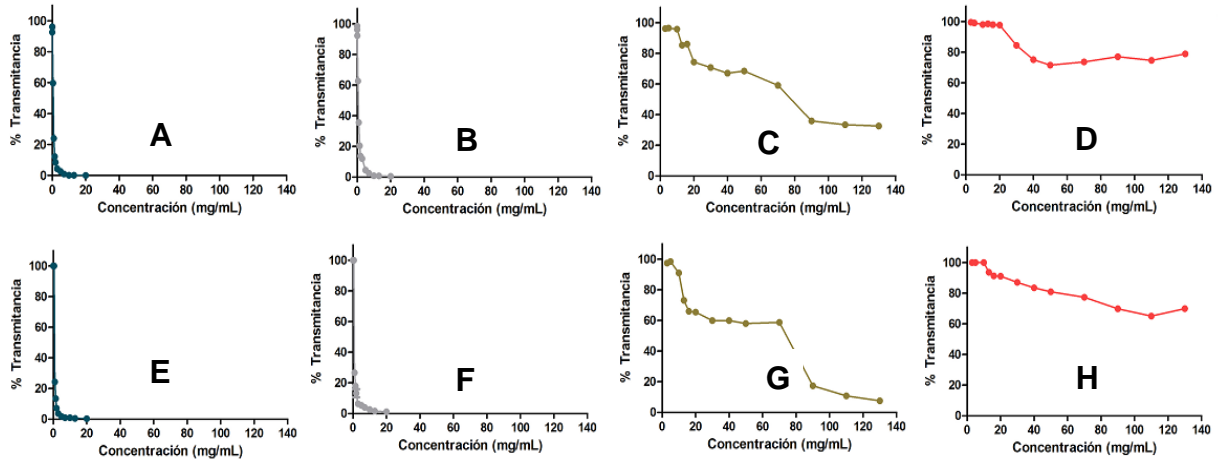
La celda se lavó tres veces con agua tipo I, se purgó con la muestra que fue previamente filtrada mediante filtros cualitativos Whatman™ de 70 mm y se introdujo en esta un volumen de muestra que permitiera la medición. La determinación del tamaño de partícula y la polidispersidad de tamaño se realizaron durante 60 horas a diferentes intervalos (0, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 y 60 horas). Cada medida de la variable de respuesta se efectuó por triplicado, utilizando la misma celda. Para garantizar una buena homogenización de la sales poliméricas en el sistema acuoso, se llevaron al vórtex IKA S1 durante 20 segundos, previo a la medición. Cabe resaltar, que para mantener constantes las condiciones ambientales en las que se encontraban las muestras, estas permanecieron durante todo el estudio en la cámara de estabilidad (CAMS) a una temperatura de 30 grados centígrados y una humedad de 25 %.

## **2.5. Resultados y discusión**

### **2.5.1. Estudio turbidimétrico de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso**

Se determinó que 1 mg/mL era una concentración óptima de las sales poliméricas en los sistemas acuosos, desde el punto de vista de medición del potencial Z, tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño. Adicionalmente, esta concentración permitía la obtención de sistemas de una sola fase para el caso de porcentajes de ionización altos (63 y 95% para la sal sódica y 52 y 99% para la sal potásica) y sistemas que tienden a ser homogéneos para los porcentajes de ionización bajos (22, 39 % para la sal sódica y 20, 35 % para la sal potásica).

Se observó que el porcentaje de ionización es una variable que afecta directamente a la solubilidad de las sales poliméricas en medio acuoso. El estudio turbidimétrico se realizó midiendo el porcentaje de transmitancia de los sistemas poliméricos en medio acuoso, a diferentes concentraciones. Esto con el objetivo de encontrar la concentración donde se generaba un gran cambio en los valores de transmitancia, lo que indicaba una saturación del sistema acuoso. Porcentajes de transmitancia cercanos al 100%, significan una solubilización casi completa del polímero en el medio acuoso.



**Figura 4.** Porcentaje de luz transmitidas de los sistemas poliméricos formados por PAM-18K (A-D) y PAM-18Na (E-H), con diferentes porcentajes de ionización. A. 20% B. 35% C. 52% D. 99% E. 22% F. 39% G. 63% H. 95%.

Se observó que la solubilidad es directamente proporcional al porcentaje de ionización (Figura 4). Por esto, los sistemas poliméricos acuosos altamente ionizados (52 y 99% para sal potásica y 63% y 95% para sal sódica), presentaron un mayor porcentaje de transmitancia a concentraciones mayores en comparación con los porcentajes de ionización menores (20 y 35% para la sal potásica y 22% y 39% para sal sódica).

Esto se puede comprobar observando los valores de concentraciones utilizados para las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) a altos porcentajes de ionización (tabla 1) y los porcentajes de transmitancia presentados para una misma concentración. En estos casos se utilizaron concentraciones mucho mayores en comparación a la utilizada en los bajos porcentajes de ionización, debido a la mayor solubilidad que presentan estos sistemas.

Los puntos de inflexión observados para la sal potásica ionizada al 20 y 35%, estuvieron entre 0.1 y 0,5 mg/mL. Esto nos indica un comportamiento muy similar para ambos porcentajes de ionización, sin embargo, la sal potásica ionizada al 20% presentó un porcentaje de transmitancia menor a la máxima concentración utilizada (7 mg/mL) en comparación con la sal ionizada al 35%. Respecto a la sal sódica, para los porcentajes de ionización menores (22 y 39%), las concentraciones entre las cuales se observó un cambio drástico en el porcentaje de transmitancia, fueron 0,5 y 1 mg/mL. Esta información refleja la baja solubilidad de los sistemas poliméricos con bajos porcentajes de ionización, donde se observó una saturación del sistema (punto de inflexión) a concentraciones muy bajas en comparación con las presentadas con los porcentajes de ionización altos. Por otra parte, la sal potásica ionizada al 99% presentó unos valores de transmitancia mayores para una concentración de 130 mg/mL en comparación con la sal sódica ionizada al 95%. Esto refleja el efecto del contraión sobre la solubilidad de los sistemas poliméricos en medio acuoso, indicando que la sal que presenta como contraión el potasio tiene una solubilidad superior a la sal sódica a la máxima concentración de trabajo (130 mg/mL).

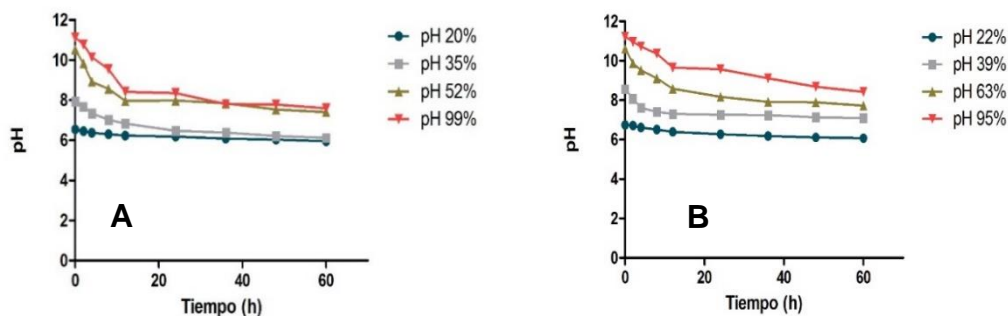
Para las sales poliméricas con porcentajes de ionización altos no se observaron cambios drásticos en la luz transmitida a una concentración máxima de 130 mg/mL. Por lo que en estos casos, es necesario ampliar el rango de concentraciones de estudio para obtener la concentración en la cuál el sistema sea turbio y presente valores de transmitancia cercanos a cero.

En los bajos porcentajes de ionización (en ambas sales poliméricas) se alcanzaron valores cercanos a cero, a concentraciones muy bajas (20 mg/mL) de los sistemas poliméricos en medio acuoso, a diferencia de los altos porcentajes de ionización, donde no fue posible alcanzar transmitancias bajas (cercanas a cero), ni siquiera a una concentración de 130 mg/mL de las sales poliméricas en medio acuoso. Este efecto se vió más marcado en el máximo porcentaje de ionización (99% para sal potásica y 95% para sal sódica), en el que los porcentajes de transmitancia, para ambas sales poliméricas, fueron superiores al 65% a la concentración más alta de trabajo (130 mg/mL).

En general para ambas sales poliméricas, a altos porcentajes de ionización se observa de manera cualitativa una solubilidad superior en contraposición a los bajos porcentajes de ionización. Las sales ionizadas en mayor proporción, tienen una solubilidad superior, debido al gran número de los grupos carboxilato presentes en estos polímeros, lo que ocasiona que se generen interacciones de tipo ión-dipolo con el agua (Gillespie, Humphreys; Baird, 1990). Estas interacciones son altamente favorables ya que promueven procesos de solubilización en el medio acuoso. En contraste, los porcentajes de ionización bajos, al tener poco carácter hidrófilo (poca presencia de grupos carboxilato), tienden a formar agregados poliméricos que disminuyen marcadamente la solubilidad de estas sales poliméricas en solución.

### **2.5.2. Efecto del tiempo y el porcentaje de ionización sobre el pH y potencial Z de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso**

En la figura 5, se observa que existe una fuerte influencia del tiempo sobre el pH para ambos sistemas poliméricos (PAM-18K, PAM-18Na). Se presentó una fuerte fluctuación del pH para todos los porcentajes de ionización de cada sal polimérica. Además, se evidencia que este tiende a disminuir con el paso del tiempo, siendo un aspecto generalizado tanto para la sal sódica como para la sal potásica.

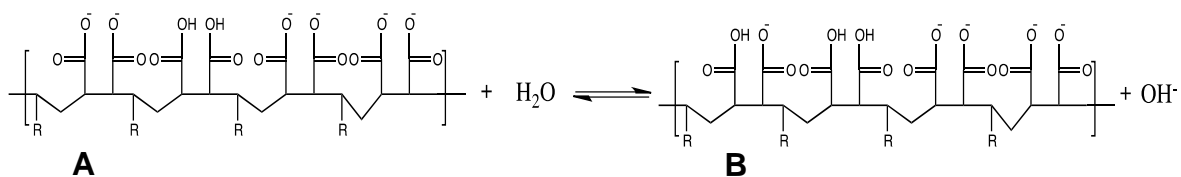


**Figura 5.** Variación de pH con respecto al tiempo de los sistemas acuosos formados por: **A.** PAM-18K 1mg/mL con diferentes porcentajes de ionización (20, 35, 52 y 99%) **B.** PAM-18Na 1 mg/mL con diferentes porcentajes de ionización (22, 39, 63 y 95%).

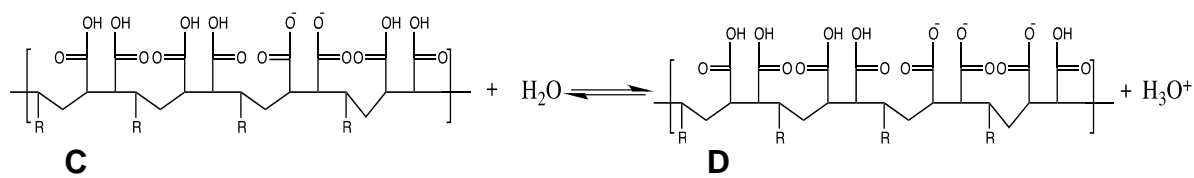
La disminución de los valores de pH en cada porcentaje de ionización para ambas sales poliméricas es causada por el alto dinamismo del sistema en medio acuoso. Las reacciones que se presentan entre el sistema polimérico y el agua (Figura 6 y 7), son de tipo reversibles. Se genera entonces un proceso en el que los grupos funcionales que tienen los polímeros se protonan y desprotonan a medida que transcurre el tiempo.

Las dos sales poliméricas con altos porcentajes de ionización (52 y 99% para PAM-18K, 63 y 95 % para PAM-18Na), presentan mayor cantidad de grupos carboxilato. A tiempo 0 predomina el equilibrio mostrado en la figura 6. La especie **A** (base orgánica), reacciona con el agua y forma  $\text{OH}^-$ . De acuerdo, con esto se debió observar un aumento del pH con el tiempo, por el contrario, el pH de los sistemas poliméricos en medio acuoso disminuyó. Esto se explica teniendo en cuenta la figura 6, el grupo hidroxilo formado, reacciona posteriormente, con la especie **B** y de esta manera se forma **A**, lo cual disminuye la concentración de hidroxilos en el medio, generando una disminución gradual del pH con el tiempo.

En el caso de los porcentajes de ionización bajos (20 y 35 % para PAM-18K, 22 y 39 % para PAM-18Na) predomina el equilibrio de la figura 7. En estos sistemas, la mayor parte de los grupos carboxilatos se encuentran protonados (especie **C**), por lo que al reaccionar con el agua se forma la especie **D**, liberando iones hidrógeno, los cuales disminuyen el pH del medio acuoso.



**Figura 6.** Reacción química principal de las sales poliméricas (52 y 99% para PAM-18K, 63 y 95 % para PAM-18Na) y el medio acuoso.



**Figura 7.** Reacción química principal de las sales poliméricas(20 y 35 % para PAM-18K, 22 y 39 % para PAM-18Na) en medio acuoso.

El dinamismo presentado por estas sales poliméricas debe ser finito, es decir que se debe llegar a un equilibrio termodinámico, en donde no se presentan variaciones en los valores de pH de los sistemas poliméricos con el tiempo. Transcurrido 60 horas, el sistema aún no ha alcanzado una estabilización del pH, por tanto se puede concluir que en este punto no se ha alcanzado dicho equilibrio.

Las especies A y B, son frentes reactivos y termodinámicamente inestables, por lo que con el paso del tiempo (mayor al del estudio), estos grupos carboxilato van a tender a protonarse, formando ácidos carboxílicos (Figura 7, especie **C**), estructuras más estables termodinámicamente, generando así la neutralización del sistema poliméricos. Esto por tanto, promueve el fenómeno de agregación, debido a la disminución de la repulsión electrostática entre las partículas cargadas (Kralchevsky, Peter; Danov, Krassimir; Petkov, 2016). Por todo esto, es importante que en un futuro, se amplie el tiempo de estudio del pH para determinar en que momento el sistema polimérico se estabiliza, es decir, llega al equilibrio termodinámico.

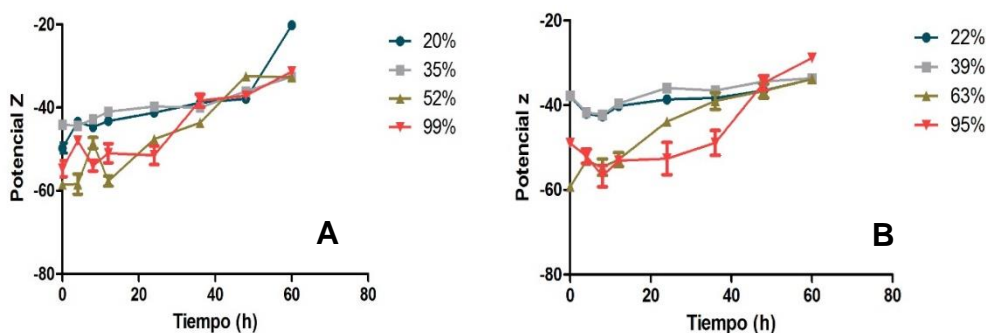
Para ambas sales, los altos porcentajes de ionización (52 y 99% para sal potásica y 63 y 95% para sal sódica) presentaron los valores de pH más altos alrededor de 11, mientras que los bajos porcentajes de ionización (20 y 35% para sal potásica y 22 y 39% para sal sódica) registraban valores de pH menores (cerca de 6). Esto se debe a que, en los porcentajes de ionización mayores, hay una mayor presencia de grupos carboxilato, lo cual les confiere a estos polímeros un carácter básico. Estos grupos funcionales, hacen que se genere la reacción mostrada en la figura 6. La formación de los grupos hidroxilo de este equilibrio, se traduce en un pH inicial de los sistemas poliméricos muy alto.

A medida que disminuye el porcentaje de ionización, predominan los ácidos carboxílicos, haciendo que estas sales poliméricas presenten un carácter menos básico (pH cercano a 6). En la figura 7 se puede observar que uno de los ácidos carboxílicos de la especie **C**, se desprotona, liberando  $H^+$  al medio acuoso y disminuyendo el pH. De esta manera se explica que el pH de estos sistemas poliméricos a tiempo 0 sea muy ácido en comparación con los sistemas poliméricos con porcentajes de ionización altos.

Adicionalmente, se encontró gran diferencia en cuanto a la magnitud de la fluctuación o cambio de los valores de pH con el tiempo (tiempo=0h y tiempo=60h) en los sistemas poliméricos de alto porcentajes de ionización (52 y 99% para sal potásica y 63 y 95% para sal sódica) en comparación con las sales poliméricas con bajos porcentajes (20 y 35% para sal potásica y 22 y 39% para sal sódica). Para los porcentajes altos, los cambios de pH fueron mucho más drásticos y de mayor magnitud, mientras que la diferencia entre los valores de pH a tiempo inicial y final de los bajos porcentajes de ionización fue mucho más pequeña, inclinándose a tener una mayor estabilidad. Esto se debe a que, a altos porcentajes de ionización, existe una mayor presencia de iones y por tanto, de carga en estos sistemas, generando un mayor dinamismo y movilidad, lo cual hace que los cambios con el tiempo sean más marcados en comparación con bajos porcentajes de ionización, donde hay poco dinamismo debido a la poca carga existente.

La determinación del efecto del tiempo sobre el potencial Z de los sistemas acuosos de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) se realizó por 60 horas. Los resultados obtenidos de este ensayo, para cada porcentaje de ionización de cada sal polimérica, se muestran en la figura 8.

Como puede observarse, para las dos sales poliméricas se obtuvieron valores de potencial Z negativos en todos los tiempos. Esto se debe a la estructura química de estas sales (Figura 1 y 2), las cuales poseen ácidos carboxílicos, que en solución acuosa generan una carga negativa en el polímero, como consecuencia de la formación de grupos carboxilatos.



**Figura 8.** Variación del potencial Z respecto al tiempo del sistema acuoso de **A.** PAM-18K 1mg/mL con diferentes porcentajes de ionización (20, 35, 52 y 99%) **B.** PAM-18Na 1 mg/mL con diferentes porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95%).

Teniendo en cuenta los valores obtenidos de potencial Z para las dos sales poliméricas, se observó una fuerte influencia del tiempo y del porcentaje de ionización sobre esta variable de respuesta (Figura 8). En general, el potencial Z se vuelve menos negativo con el paso del tiempo. No obstante, en las primeras horas se observan fluctuaciones, sin tendencias claras las cuales se atenúan pasadas las 24 horas. Después de este tiempo, el potencial Z aumenta (se vuelve menos negativo) en todos los casos, lo que se traduce en la despolarización de la interfase de los sistemas poliméricos, como consecuencia de la protonación de los grupos carboxilato (Figura 6B). Esto se ve reflejado tanto en el potencial Z como en el pH.

Con los resultados de potencial Z obtenidos para las dos sales poliméricas a cada porcentaje de ionización, se determinó que todos los sistemas inicialmente (tiempo= 0 h) tienden a ser estables, ya que los valores de potencial Z son más negativos que -30 mV. Esta estabilidad física de las dispersiones poliméricas va disminuyendo con el paso del tiempo, lo que se representa con valores de potencial Z menos negativos. Este aumento en el potencial Z, es un fuerte indicio de que el polímero se está agregando.

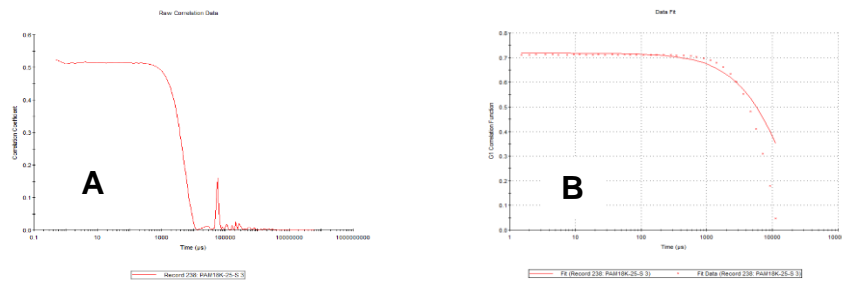
### **2.5.3. Efecto del tiempo y el porcentaje de ionización sobre el tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso**

En el estudio de la influencia del tiempo sobre el tamaño de partícula de las sales poliméricas en medio acuoso, se observó que para ambas sales, en todos los porcentajes de ionización, se presentó una alta variabilidad en las poblaciones de tamaño de partícula. Estas fluctuaban entre poblaciones pequeñas (cerca de 70 nm) y grandes (alrededor 2000 nm), que aparecían y desaparecían con el tiempo. Como consecuencia del alto dinamismo de los sistemas poliméricos en solución acuosa, aspecto observado también en el estudio del potencial Z y pH con el tiempo.

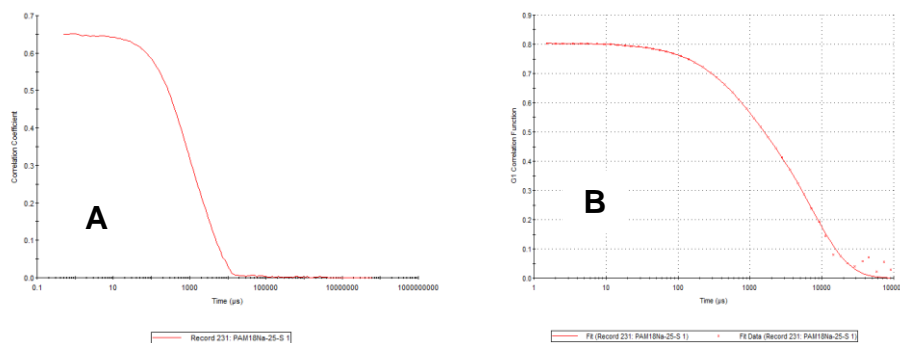
La función de correlación de las poblaciones de tamaño, muestra el tiempo en el que las partículas son detectadas por el rayo láser del equipo (técnica de dispersión de luz dinámica). Esta debe tener una forma sigmoidea, es decir, en los tiempos iniciales se detectan un mayor número de partículas, mientras que en tiempos posteriores este valor disminuye. Por otro lado, el ajuste de datos representa que tanto se acercan los resultados obtenidos a una función de distribución escogida por el equipo (Malvern Instruments Ltd, 2014).

En la figura 9 y 10, se muestran las funciones de correlación y ajuste de datos para ambas sales poliméricas con un porcentaje de ionización de 20% para la sal potásica y 22 % para la sal sódica, transcurrido un tiempo de 60 horas. Se plantea la hipótesis de que los sistemas de las sales poliméricas se están agregando, ya que en el correlograma se puede observar que, a tiempos iniciales, la función empieza a disminuir de manera de adecuada. Sin embargo, al llegar al final se observa una distorsión respecto al comportamiento ideal que debe presentar esta gráfica. Teniendo en cuenta que la línea base (tiempos finales del correlograma) nos proporciona información sobre partículas de gran tamaño o formación de agregados, se puede confirmar que este proceso de agregación polimérica, efectivamente se está presentando.

En el caso del diagrama de ajuste de datos, se puede observar que para ambas sales, en los tiempos finales se presenta un desajuste de los resultados de tamaño de partícula (línea punteada) en relación con la distribución de tamaños elegida (línea continua). Esto confirma la posible agregación de las sales poliméricas en medio acuoso.

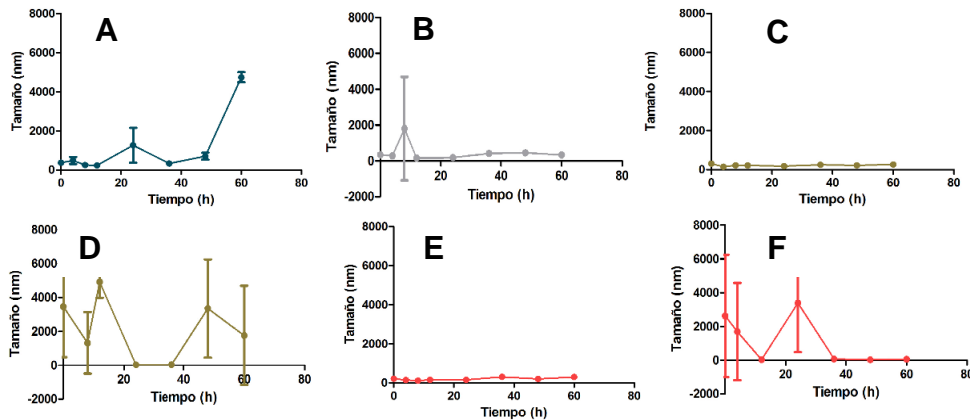


**Figura 9. A.** Correlograma y **B.** diagrama de ajuste de datos del sistema acuoso de PAM-18K 20% 1 mg/mL a un tiempo 60 horas.



**Figura 10. A.** Correlograma y **B.** diagrama de ajuste de datos del sistema acuoso de PAM-18Na 22% 1 mg/mL a un tiempo 60 horas.

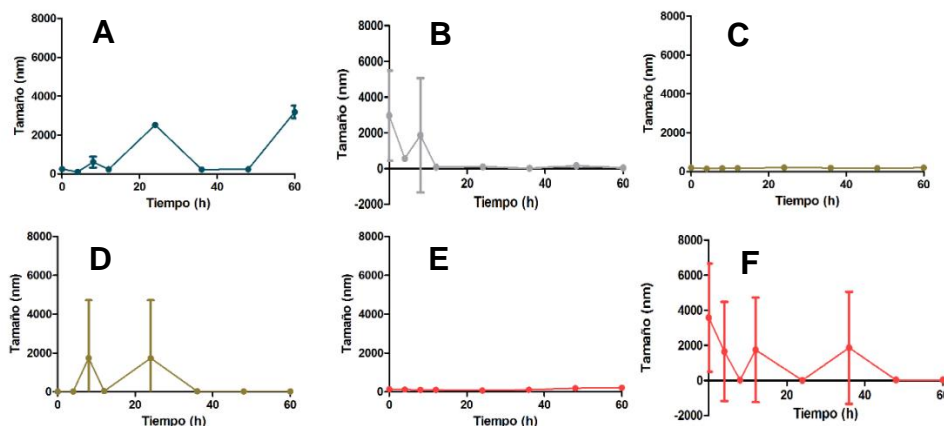
En el caso del tamaño de partícula (Anexo 1), en los sistemas poliméricos (PAM-18K, PAM-18Na) con bajos porcentajes de ionización (20 y 35 % para PAM-18K, 22 y 39 % para PAM-18Na), se presentaron principalmente poblaciones de gran tamaño (2000 nm). Esto se debe a la poca carga de estos sistemas lo cual disminuye el efecto de repulsión electrostática y fomenta la formación de agregados de gran tamaño. Los sistemas poliméricos con bajo porcentaje de ionización son mayoritariamente monomodales (1 sola población de tamaño), con tamaños de partícula que se encuentran entre 200-500 nm. Pasadas 48 horas se observa una transición a tamaños mayores (2000-5000 nm). Este efecto se observó principalmente para los porcentajes ionización de 20 % para la sal potásica y 22 % para la sal sódica, donde a 60 horas se produce un aumento drástico en el tamaño de partícula (Figura 11A y 12A).



**Figura 11.** Variación de las poblaciones de tamaño con el tiempo de los sistemas acuosos de PAM-18K a diferentes porcentajes de ionización. Poblaciones monomodales: **A.** 20% **B.** 35% . Poblaciones bimodales: **C.** 52% población 1 **D.** 52% población 2 **E.** 99% población 1 **F.** 99% población 2.

En la sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) con altos porcentajes de ionización, se presentan de una a dos poblaciones de tamaño de partícula (distribución bimodal). Sin embargo, en algunos casos se pudo observar que el sistema también puede llegar a presentar una distribución trimodal.

Para los porcentajes de ionización elevados (52 y 99% para PAM-18K, 63 y 95 % para PAM-18Na) se observaron mayoritariamente poblaciones muy pequeñas (10 nm - 50 nm). Esto debido a que en estos porcentajes, el polímero esta ionizado en gran parte, por lo que se generan fenómenos de repulsión electrostática, por la gran cantidad de cargas presentes en la molécula (Figura 11 C,E y 12 C,E).



**Figura 12.** Variación de las poblaciones de tamaño con el tiempo de los sistemas acuosos de PAM-18K a diferentes porcentajes de ionización. Poblaciones monomodales: **A.** 22% **B.** 39% . Poblaciones bimodales: **C.** 63% población 1 **D.** 63% población 2 **E.** 95% población 1 **F.** 95% población 2.

De esta manera, las poblaciones de un tamaño de partícula pequeño corresponden a cadenas poliméricas que se encuentran solas, es decir, no agregadas. Sin embargo, en los porcentajes de ionización elevados también se observan poblaciones de tamaño grande, debido a que, el porcentaje de ionización de cada sal polimérica es un promedio, es decir, en el caso del máximo porcentaje de ionización no todas las unidades monoméricas se encuentran ionizadas en su totalidad, por lo que estas zonas pueden generar interacciones por enlace de hidrógeno entre las cadenas de carbonos, lo que se representa en tamaños de partícula grande (2000-5000 nm) (Figura 11 D,F y 12 D,F).

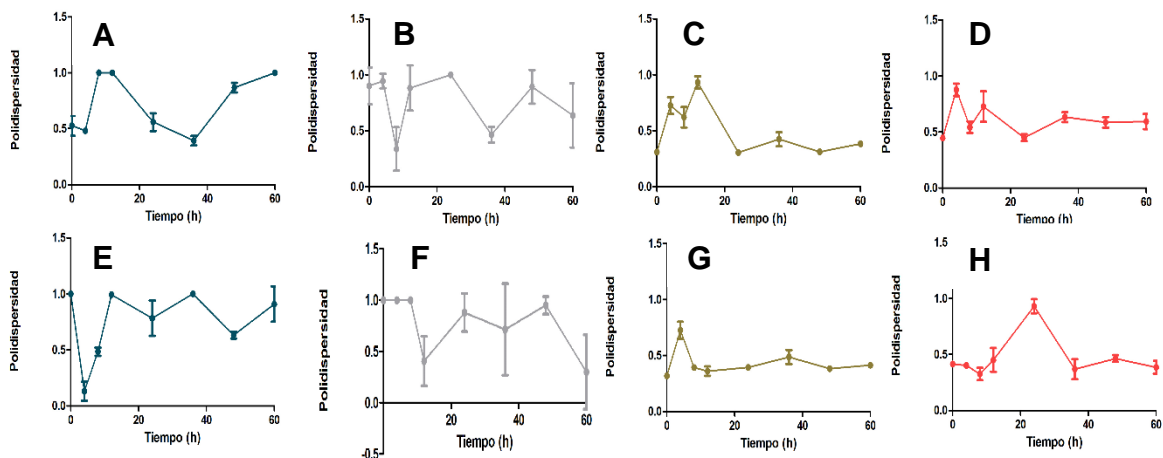
Otro parámetro obtenido de manera simultánea con el tamaño de partícula, es el índice de polidispersidad (pd), el cual es una medida del grado de dispersión de un polímero, es decir, la distribución de tamaños que este presenta (Hernández, Hugo; Aguirre, 2005). Se considera que un sistema es monodisperso cuando su polidispersidad es cercana a cero, mientras que valores cercanos a uno, indican que la muestra presenta gran variedad de tamaños (Lancheros, Ruth; Beleño, José; Guerrero, Carlos; Godoy-silva, 2014).

Al realizar el análisis de los datos obtenidos para el índice de polidispersidad (pd) de los sistemas acuosos, se observó que estos son altamente polidispersos en todos los porcentajes de ionización para ambos sistemas (PAM-18K, PAM-18Na), lo cual generó que la mayor parte de las medidas obtenidas no presentaran un buen reporte de calidad (Anexo 1). Estos altos índices de polidispersidad en los sistemas poliméricos promueven fenómenos de agregación. La teoría de difusión de Ostwald, explica que en una dispersión, las partículas pequeñas con el tiempo, se depositan en las partículas más grandes con el objetivo de alcanzar un estado termodinámicamente más estable. La probabilidad de que se produzca este fenómeno aumenta cuando la distribución de tamaños es más grande, es decir cuando el índice de polidispersidad es mayor (Taylor, 1998).

Por esto, al presentar valores de polidispersidad altos se fomenta la unión de partículas pequeñas a partículas grandes y con esto la generación de agregados moleculares de mayor tamaño. Esto se pudo comprobar mediante la función de correlación y el ajuste de datos para cada sal polimérica en todos sus porcentajes de ionización.

Según el estudio de caracterización física realizado a las sales poliméricas (PAM-18K y PAM-18Na) en sus cuatro porcentajes de ionización (52 y 99% para sal potásica y 63 y 95% para sal sódica) en estado sólido, se determinó que a mayor grado de ionización menor polidispersidad (Giraldo, 2016) (Zapata, 2016).

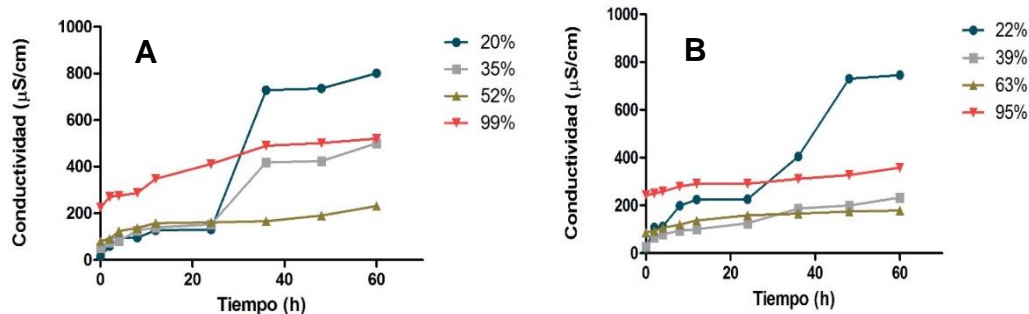
Este mismo fenómeno se presentó en los sistemas acuosos formados por estas sales poliméricas, donde la polidispersidad para los porcentajes de ionización más altos fue menor en comparación a lo observado para los sistemas con porcentajes de ionización menores (20 y 35% para sal potásica y 22% y 39% para sal sódica) lo que promueve, en mayor medida, fenómenos de agregación en los sistemas poliméricos formados por la sal sódica y potásica en estos porcentajes de ionización. Además, en la figura 13, se muestra la alta fluctuación de la polidispersidad con el tiempo, como resultado del elevado dinamismo del sistema en medio acuoso.



**Figura 13.** Variación de la polidispersidad con el tiempo de los sistemas acuosos formados por PAM-18K (A-D) y PAM-18Na (E-H) con diferentes porcentajes de ionización: **A.** 20 % **B.** 35 % **C.** 52 % **D.** 99 % **E.** 22% **F.** 39% **G.** 63% **H.** 95%.

#### 2.5.4. Efecto del tiempo y el porcentaje de ionización sobre la conductividad de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso

Al realizar el análisis de la influencia del tiempo sobre la conductividad de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso, se determinó que esta variable de respuesta aumenta con el tiempo. Esto se observó de manera generalizada para ambas sales poliméricas en todos los porcentajes de ionización (Figura 14).



**Figura 14.** Variación del conductividad respecto al tiempo del sistema acuoso de **A.** PAM-18K 1mg/mL con diferentes porcentajes de ionización (20, 35, 52 y 99%) **B.** PAM-18Na 1 mg/mL con diferentes porcentaje de ionización (22, 39, 63 y 95%).

Con este ensayo se pudo comprobar el gran dinamismo que presentan estos sistemas poliméricos (PAM-18K, PAM-18Na) en solución acuosa, ya que las variaciones presentadas con el tiempo en los valores de conductividad, para todos los porcentajes de ionización de cada sal, son muy marcados. Se observó un aumento continuo de la conductividad con el tiempo para todos los sistemas poliméricos (PAM-18K, PAM-18Na). El polímero está en un proceso de continuo cambio, donde se agrega y desagrega con el tiempo y esto se refleja en las fluctuaciones de las variables de respuesta y en este caso de la conductividad.

La conductividad depende de múltiples factores tales como: temperatura, concentración de iones, carga del ión, viscosidad, solubilización del polímero y principalmente del tamaño de los iones (La Cruz, 2007). Este último, afecta en gran medida a la movilidad de los iones y por lo tanto a su medición. La movilidad de los contraiones se ve limitada por la fuerte interacción electrostática que presenta con el polielectrolito. Los contraiones en solución se pueden encontrar unidos al macroión o libres en el medio acuoso, estos últimos corresponden a la fracción iónica que será medida por el conductímetro (Bratko, Dusan; Celija, Nada; Dolar, Davorin; Span, Joze; Trnkova, Libuse; Vlachy, 1983).

El porcentaje de ionización de las sales poliméricas es un factor que afecta de manera directa la conductividad de estos sistemas en medio acuoso. Al analizar los valores obtenidos de conductividad a tiempo inicial y final (0 horas y 60 horas respectivamente), se observan cambios muy grandes. A tiempo 0, la conductividad fue proporcional al porcentaje de ionización, por lo que a mayor ionización del polímero, mayor era el valor de conductividad inicial del sistema, esto como consecuencia de la movilidad de los electrones en sistemas con mayor carga en la molécula.

Sin embargo, con el paso del tiempo, el menor porcentaje de ionización (20% para la sal potásica y 22% para sal sódica), en ambas sales, superó en gran magnitud la conductividad del polímero ionizado en mayor proporción (99% para la sal potásica y 95% para sal sódica). Esto se explica a partir del modelo de doble capa eléctrica que se forma alrededor de un polielectrolito en solución acuosa. Las sales derivadas del PAM18, son polielectrolitos aniónicos ya que presentan en la superficie carga negativa, como consecuencia de los grupos carboxilato presentes en la molécula. Alrededor de estas cargas se sitúan los contraiones ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), las cuales se encuentran fuertemente adheridos a la superficie de la molécula formando una capa íntima. A medida que aumenta la distancia de la superficie de la sal polimérica se encuentra la capa difusa, formado por diferentes iones: cationes y aniones. Por último, se halla la zona de iones en disolución, región en la cual se mide la conductividad del sistema acuoso.

Según la teoría de Manning, la conductividad de los sistemas acuosos depende en gran medida de la densidad de carga, el porcentaje de ionización de la molécula en cuestión y la distancia promedio entre cargas (Ríos, Hernán; Barraza, Raúl; Gamboa, 1993) (Ríos, 2001). En los porcentajes de ionización altos, hay una mayor cantidad de cargas en la superficie de la molécula lo que produce que los contraiones se adhieran de manera muy fuerte a la superficie, lo cual dificulta la movilidad de los contraiones hacia la zona de iones en solución, disminuyendo así el valor de conductividad. Mientras que en los porcentajes de ionización bajos, la poca presencia de grupos carboxilato que generen carga (menor densidad de carga), se traduce en una menor fuerza de interacción entre el contraión y la superficie de la molécula, facilitando así el transporte de los contraiones a la zona de iones en solución. Por esto, a medida que pasa el tiempo, la conductividad de los sistemas acuosos formados por las sales con porcentajes de ionización bajos, supera en gran magnitud a los obtenidos con altos porcentajes de ionización.

#### **2.5.5. Efecto del contraión ( $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ ) sobre las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso**

Al realizar el análisis del efecto del contraión ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) sobre el potencial Z se observa que a tiempo 0, la sal potásica presenta valores más negativos para todos los porcentajes de ionización respecto a la sal sódica. Además se presentan cambios más abruptos, respecto a los valores iniciales y finales de potencial Z en el caso de la sal potásica. Referente a la influencia del contraión sobre el tamaño de partícula, se puede resaltar que la única diferencia significativa entre estas dos sales se produce para los porcentajes de ionización de 39% (PAM-18Na) y 35% (PAM-18K). En el caso de la sal sódica, para este porcentaje, se observa la presencia de algunas poblaciones de tamaño pequeño (10-50 nm), mientras que la sal potásica no muestra este comportamiento. Sin embargo, en general el comportamiento observado en el tamaño de partícula es bastante similar para ambas sales poliméricas, mostrando que en esta variable de respuesta no existe un gran efecto del contraión en los sistemas acuosos.

Al analizar el efecto del contraión sobre el pH, se concluyó que el sistema acuoso formado por la sal sódica (PAM-18Na) presenta valores de pH a tiempo inicial ( $t=0$  h) y final ( $t=60$  h) mayores en todos los porcentajes de ionización, en comparación con los valores obtenidos para estos mismos tiempos para la sal potásica (PAM-18K). En el caso de la conductividad se observa un fenómeno similar al del potencial Z, para la sal potásica en todos sus porcentajes de ionización, la variación de la conductividad inicial y final es de una magnitud mayor que la observada para la sal sódica. Además se observa, para la sal potásica, que la conductividad alcanzada transcurrida las 60 horas es siempre superior en todos los porcentajes de ionización en contraste con la sal sódica.

## **2.6. Conclusiones**

Se encontró que la concentración a la cual los sistemas poliméricos tienden a ser homogéneos en medio acuoso, es de 1 mg/mL. Se observó que el tiempo y el porcentaje de ionización de las sales poliméricas, tienen gran influencia sobre todas las variables de respuesta estudiadas (pH, potencial Z, tamaño de partícula, polidispersidad de tamaño y conductividad) para los sistemas formados por la sal sódica y potásica derivadas del PAM18 en medio acuoso. Se evidenció una disminución del pH con el paso del tiempo. Adicionalmente se obtuvo, un aumento del potencial Z y la conductividad con el tiempo para las dos sales poliméricas en todos sus porcentajes de ionización. Se evidenció un alto dinamismo en el sistema debido a las variaciones en los tamaños de partícula con el tiempo, además de la alta polidispersidad de todos los sistemas. Además se evidenció que el contraión de la sal polimérica ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) tiene un efecto directo sobre las variables fisicoquímicas analizadas.

Todos los fenómenos observados indican una posible agregación interpolimérica en medio acuoso con el paso del tiempo. Este efecto predomina en los bajos porcentajes de ionización de ambas sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na).

## 2.7. Recomendaciones

Se considera necesario hacer un estudio de potencial Z, tamaño de partícula, polidispersidad de tamaño, conductividad y pH durante un tiempo mayor al evaluado en este proyecto para poder observar el equilibrio termodinámico.

Adicionalmente, una vez determinado el tiempo de equilibrio, es recomendable realizar un estudio de las variables de respuesta mencionadas teniendo en cuenta el tiempo que toman los sistemas poliméricos acuosos en el alcanzar el equilibrio termodinámico. Con esto, se lograrían obtener mediciones sin variaciones significativas con el tiempo, lo que aumentaría la reproducibilidad y permitiría conocer el comportamiento real del polímero en medio acuoso. Para evaluar el efecto de la concentración de las sales poliméricas (PAM-18K, PAM-18Na), con diferentes porcentajes de ionización, en medio acuoso, sobre las variables de respuesta (potencial Z, tamaño de partícula, polidispersidad de tamaño, conductividad y pH) se propone elaborar una formulación para mejorar la solubilidad en medio acuoso de estas sales. Otra estrategia propuesta para mejorar la solubilidad de los sistemas poliméricos (PAM-18K, PAM-18Na) en medio acuoso y de esta manera evaluar el efecto de la concentración de estas sales poliméricas sobre las variables de respuesta estudiadas (potencial Z, tamaño de partícula, polidispersidad de tamaño, conductividad y pH), es utilizar la técnica de cosolvencia con etanol.

### 3. REFERENCIAS

- Avendaño, M. del C. (2001). *Introducción a la Química Farmacéutica*. (McGrawHill, Ed.). Madrid, España.
- Bautista, David; Villada, David; Barajas, Stephany; Dávalos, Andrés; Salamanca, C. (2014). *Mejoramiento de propiedades fisicoquímicas de fármacos beta-lactámicos por la acción de agregados poliméricos intramoleculares*. Santiago de Cali, Colombia.
- Bhattacharjee, S. (2016). DLS and zeta potential - What they are and what they are not? *Journal of Controlled Release*, 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.017>
- Billmeyer, F. (2004). *Ciencia de los polímeros*. New York: Editorial Reverté.
- Bratko, Dusan; Celija, Nada; Dolar, Davorin; Span, Joze; Trnkova, Libuse; Vlachy, V. (1983). Conductivity of Polyelectrolyte Solutions Containing Mono and Divalent Counterions. *Markromol.Chem., Rapid Commun*, 783–785.
- Carrasquero, F. (2004). *Fundamentos de polímeros*. Universidad de los Andes.
- Gennaro, A. (2000). *Remington Farmacia* (20th ed.). Philadelphia, USA: Editorial Panamericana.
- Gillespie, Humphreys; Baird, R. (1990). *Química*. (Reverté, Ed.). Barcelona, España.
- Giraldo, J. A. (2016). Obtención y caracterización estructural y granulométrica de materiales poliméricos derivados del PAM-18 a diferentes grados de ionización. Santiago de Cali, Colombia.
- Hernández, Hugo; Aguirre, J. (2005). Estimación de calidad en polímeros empleando sensores virtuales. *Scielo*, (70).
- Huertas Mora, C.E; Fessi, H.; Elaissari, A. (2010). Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *Sciencie Direct*.
- Kralchevsky, Peter; Danov, Krassimir; Petkov, P. (2016). Soft electrostatic repulsion in particle monolayers at liquid interfaces: surface pressure and effect of aggregation. *Us Narional Library of Medicine*, 1.
- La Cruz, M.-K. W. (2007). *IFMBE Proceedings*. (Springer, Ed.). Isla de Margarita, Venezuela.
- Lancheros, Ruth; Beleño, José; Guerrero, Carlos; Godoy-silva, R. (2014). Producción de nanopartículas de PLGA por el método de emulsión y evaporación para encapsular N-Acetilcisteína (NAC). *Scielo*, 19, 161–168.
- Malvern Instruments Limited. (n.d.). Zeta Potential An Introduction in 30 Minutes, 2, 1–6.
- Malvern Instruments Limited. (2015). The Measurement of Zeta Potential Using an Autotitrator: Effect of Conductivity, 1–3.
- Malvern Instruments Ltd. (2014). *Size quality report for the ZetaSizer Nano*.
- Malvern Instruments Ltd. (2015). Dynamic Light Scattering: An Introduction in 30 Minutes. *Technical Note, MRK656-01*, 1–8. Retrieved from <http://www3.nd.edu/~rroeder/ame60647/slides/dls.pdf>

- Minotta Jiménez, J. (2016). Evaluación de la cinética de liberación de un fármaco modelo con clasificación biofarmacéutica clase II, desde matrices comprimidas compuestas por materiales poliméricos aniónicos. Santiago de Cali, Colombia.
- Namazi, H. (2017). Polymers in our daily life. *Us Narional Library of Medicine*.
- Noriega, M. del P. E. O. A. (2011). Polímeros en aplicaciones farmacéuticas. Retrieved from <http://www.plastico.com/temas/Polimeros-en-aplicaciones-farmaceuticas+3084932>
- Ortiz, A. A., & Paola. (2013). Diseño y formulación de potenciales formas farmacéuticas de antibióticos beta-lactámicos útiles frente a microorganismos resistentes., 1–98.
- Pineda, Diego; Salamanca, C. (2013). *Estudio del efecto de los sistemas poliméricos PAM-18 K2 y PAM-18 Na2 sobre los perfiles de disolución en comprimidos de ampicilina*. Santiago de Cali, Colombia.
- Rios, Hernán; Barraza, Raúl; Gamboa, I. (1993). Polyelectrolyte solutions. Electrical Conductivity and Counterion Condensation. *Polymer International*, 1–2.
- Ríos, H. E. (2001). Electrical conductivity properties of poly[(maleic acid)-co-(vinyl pyrrolidone)] salts in aqueous solutions. *Polymer International*, 885–886.
- Sáez, Virginia; Hernández, Estíbaliz; López, L. (2003). Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana Polímeros*, 4(2), 111–122.
- Salamanca Mejía, Constain; Urbano, Bruno; Carrasco, A. (2011). Potential drug delivery system : study of the association of a model nitroimidazole drug with aggregates of amphiphilic polymers on aqueous solution, 47, 725–729.
- Salamanca Mejía, C. (2007). Estudio de propiedades fisicoquímicas de polieletrólitos aniónicos en solución como potenciales reservorios de sustratos farmacológicos. *Santiago de Chile: Universidad de Ch*, 2–26.
- Songa, S; Liua, L; Junyan Zhanga, B. (2011). Annealing improves tribological property of poly(octadecene-alt-maleic anhydride) self-assembled film. *Applied Surface Sciencie*, 10254–10260.
- Taylor, P. (1998). Ostwald ripening in emulsion. *Science*, 111–112.
- Teegarden, D. (2004). *Polymer Chemistry: introduction to an indispensable science*. Arlington, Virginia: National Sciencie Teacher Association.
- Ulery, B. D. . N., & , Lakshmi; Laurencin, C. T. (2011). Biomedical Applications of biodegradable polymers. *Us Narional Library of Medicine*.
- Velásquez, C. (2003). Introducción a los polielectrolitos.
- Yarce, C., Echeverri, J. D., Salamanca, C., Palacio, M., & Rivera, C. (2016). Relationship between Surface Properties and In Vitro Drug Release from a Compressed Matrix Containing an Amphiphilic Polymer Material. *Pharmaceuticals*, 9(3), 1–20. <https://doi.org/10.3390/ph10010015>
- Yarce, C. J., Pineda, D., Correa, C. E., & Salamanca, C. H. (2016). Relationship between surface properties and in Vitro drug release from a compressed matrix containing an amphiphilic polymer material. *Pharmaceuticals*, 9(1–20). <https://doi.org/10.3390/ph9030034>
- Zapata, C. (2016). *Obtención y caracterización estructural y granulométrica de materiales poliméricos PAM-18Na a diferentes grados de ionización*.

## ANEXOS

### **Anexo 1. Tabla de resultados de la influencia del tiempo sobre el tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño.**

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el estudio del efecto del tiempo sobre el tamaño de partícula y la polidispersidad de tamaño. En las siguientes tablas se indica, para cada porcentaje de ionización de cada sal polimérica (PAM-18K y PAM-18Na), los datos obtenidos de las variables de respuesta mencionadas, en términos de intensidad y volumen. Las mediciones realizadas se hicieron por triplicado, por lo que en la tabla se muestran los valores de tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño para cada tiempo. En cada medición pueden aparecer de una a tres poblaciones, representadas con los números **1, 2 y 3**, a su vez cada población tiene un porcentaje (%) asociado de intensidad o de volumen. El porcentaje de intensidad mayor indica que esa población es la de mayor tamaño, mientras que el porcentaje de volumen indica la cantidad de esa población en la muestra.

Para cada medición o corrida, el equipo arroja un reporte (**R**), el cual da información acerca de la calidad de la medida, teniendo en cuenta que la muestra no debe presentar fluorescencia, absorbancia, sedimentos, no debe tener polidispersidad alta entre otros. Cuando no se cumplen con estos criterios, la medición no es buena y en la tabla se indica como **RC** (reporte de calidad). Por el contrario cuando la medición es buena se indica como **B**.

Otro parámetro indicado en las tablas de resultados es la polidispersidad de tamaño (**pd**), el cual determina si la muestra es monodispersa (pd cercana a 0,00) o por el contrario, presenta varias poblaciones de tamaño (pd cercana a 1,00). Los kilo conteos por segundo, están indicados en la tabla como **Kcps**.

**Tabla 5.** Resultados de tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño, en términos de volumen e intensidad, respecto al tiempo, del sistema polimérico PAM-18K con un porcentaje de ionización de 20%.

Porcentaje de ionización: 20% (INTENSIDAD)																		
Tempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	kops	pd	1	%	2	%	3	%	R	kops	pd
0	384.4	766	4770	23.4	.	5492	B	231.3	0.474	339.8	100	.	.	.	B	234.2	0.628	
4	593.3	678	153.3	23	4528	91	B	183.3	0.501	577.9	68.6	153.9	23.1	4635	B	178	0.463	
8	263.5	100	.	.	.	.	RC	99.9	1	228.6	100	.	.	.	RC	99.6	1	
12	250.2	100	.	.	.	.	RC	100.1	1	224.1	100	.	.	.	RC	99.7	1	
24	2291	509	271.2	49.1	.	208.4	B	145.6	0.652	708.6	54.3	174.2	25.4	3944	RC	143	0.305	
36	329	100	.	.	.	.	RC	183.3	0.496	338.5	100	.	.	.	RC	181.1	0.389	
48	300.5	559	186.5	25.9	4946	18.2	RC	482.7	0.835	650.2	55.8	4773	23	1809	RC	455.1	0.853	
60	4577	100	.	.	.	.	RC	66.5	1	5089	100	.	.	.	RC	81	1	

Porcentaje de ionización: 20% (VOLUMEN)																		
Tempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	kops	pd	1	%	2	%	3	%	R	kops	pd
0	483.2	893	4880	10.2	.	5467	B	231.3	0.474	352	100	.	.	.	B	234.2	0.628	
4	504.2	756	129.4	20.4	4707	4	B	183.3	0.501	493.6	77.3	133	19	4793	B	178	0.463	
8	266.6	100	.	.	.	.	RC	99.9	1	230.6	100	.	.	.	RC	99.6	1	
12	252.2	100	.	.	.	.	RC	100.1	1	226.3	100	.	.	.	RC	99.7	1	
24	295.8	766	745.3	8.7	3386	14.7	B	145.6	0.652	481.1	74.4	128.1	16.5	4288	RC	143	0.305	
36	337.2	100	.	.	.	.	RC	183.3	0.496	348.5	100	.	.	.	RC	181.1	0.389	
48	674.2	574	187.9	30.6	5032	12	RC	482.7	0.835	454.4	87.4	4900	12.6	.	RC	455.1	0.853	
60	4704	100	.	.	.	.	RC	66.5	1	5085	100	.	.	.	RC	81	1	

**Tabla 6.** Resultados de tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño, en términos de volumen e intensidad, respecto al tiempo, del sistema polimérico PAM-18K con un porcentaje de ionización de 35%.

Porcentaje de ionización: 35% (INTENSIDAD)																											
Tiempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd									
0	370.5	50.5	440	49.5	.	.	QR	224.2	0.71	346.4	71.1	519.2	28.9	.	.	QR	227.7	1	304.3	100	.	.	QR	230.5	0.94		
4	291.8	100	.	.	.	.	QR	217.7	1	274.8	100	.	.	.	.	QR	212.9	0.959	266.5	100	.	.	.	QR	211.6	0.83	
8	512.9	92	132	7.8	.	.	QR	110.3	0.126	167.8	100	.	.	.	.	QR	114.7	0.381	101.3	100	.	.	.	QR	113.5	0.36	
12	169.2	100	.	.	.	.	QR	121.3	0.649	139.7	100	.	.	.	.	QR	118.3	1	143.1	100	.	.	.	QR	113.1	1	
24	235.5	100	.	.	.	.	QR	133.8	1	188.9	100	.	.	.	.	QR	139.7	1	134.6	100	.	.	.	QR	139	1	
36	403.9	74.5	373	19.8	79.87	5.8	G	299.9	0.446	463.7	68.3	102.4	11.4	4676	10.3	G	297.3	0.408	367.1	80.2	4750	13.1	75.12	66	294.7	0.93	
48	364.9	46	161.2	27.7	424	26.3	QR	254.6	1	501.2	45	434.7	37.8	152.2	17.2	QR	255	0.957	465.4	65.8	5638	22.3	130	11.8	QR	260.9	0.721
60	351	100	.	.	.	.	G	152.5	0.479	348.2	100	.	.	.	.	QR	149.2	0.467	300.6	100	.	.	.	.	QR	149.5	0.988

Porcentaje de ionización: 35% (VOLUMEN)																											
Tiempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd									
0	382.5	74.8	498	15.2	.	.	RC	224.2	0.71	357	85.5	524.2	14.5	.	.	RC	227.7	1	312.9	100	.	.	.	RC	230.5	0.94	
4	296.7	100	.	.	.	.	RC	217.7	1	279.2	100	.	.	.	.	RC	212.9	0.959	269.6	100	.	.	.	RC	211.6	0.83	
8	518.1	86.1	131.6	13.9	.	.	RC	110.3	0.126	168.8	100	.	.	.	.	RC	114.7	0.381	100.8	100	.	.	.	RC	113.5	0.36	
12	170.3	100	.	.	.	.	RC	121.3	0.649	140	100	.	.	.	.	RC	118.3	1	143.7	100	.	.	.	RC	113.1	1	
24	237.6	100	.	.	.	.	RC	133.8	1	170	100	.	.	.	.	RC	139.7	1	134.3	100	.	.	.	RC	139	1	
36	419.3	75.9	415	6.2	74.59	17.9	B	299.9	0.446	460.6	71.1	87.3	19	4827	3.9	B	297.3	0.408	397.1	75.7	4881	4.8	60.06	19.5	294.7	0.93	
48	79.91	15.4	336.9	47.4	666.8	21.1	RC	254.6	1	483.4	65.5	460.2	17.7	132.6	16.8	RC	255	0.957	474.5	77	5128	10.4	120.5	12.6	RC	260.9	0.721
60	361.5	.	.	.	.	.	B	152.5	0.479	338.7	100	.	.	.	.	RC	149.2	0.467	308.5	100	.	.	.	.	RC	149.5	0.988

**Tabla 7.** Resultados de tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño, en términos de volumen e intensidad, respecto al tiempo, del sistema polimérico PAM-18K con un porcentaje de ionización de 52%.

Porcentaje de ionización: 52% (INTENSIDAD)																		
Tiempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	kaps	pd	1	%	2	%	3	%	R	kaps	pd
0	304.8	96.4	2191	2.2	533	1.4	B	105.3	0.308	323	99.9	5166	1.1	.	RC	105.2	0.318	
4	166.1	100	.	.	.	.	RC	72.8	0.655	140	100	.	.	.	RC	73.7	0.805	
8	230.7	36.6	2956	19.9	523	11.4	RC	273.54	0.726	217	100	.	.	5.1	RC	211.4	0.579	
12	224.8	54.4	4244	45.6	.	.	RC	257.8	0.975	222.6	96.6	550	3.4	.	RC	275.4	0.871	
24	173.8	100	.	.	.	.	B	114.1	0.298	197	95.3	2074	4.7	.	B	113.4	0.307	
36	260.7	93	3807	7	.	.	B	103.9	0.496	256.5	92.3	4016	7.7	.	RC	104.7	0.374	
48	211	98.3	5372	1.7	.	.	B	100	0.338	222.1	94.9	4666	5.1	.	B	99.1	0.266	
60	281.2	83.5	7169	16.5	.	.	B	246.8	0.468	244.2	95.3	5332	4.7	.	B	254.3	0.369	

Porcentaje de ionización: 52% (VOLUMEN)																		
Tiempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	kaps	pd	1	%	2	%	3	%	R	kaps	pd
0	304.6	25.5	1073	74.4	5300	0.2	B	105.5	0.307	332.7	99.3	5221	0.7	.	B	105.3	0.308	
4	164.8	100	.	.	.	.	RC	67.7	0.72	144.7	100	.	.	.	RC	72.8	0.655	
8	238.4	85.8	2600	5.3	5336	8.9	RC	273.54	0.726	221	100	.	.	79.3	RC	211.4	0.579	
12	231.6	71.6	4476	28.4	.	.	RC	257.8	0.975	216.9	97.9	5590	2.1	.	RC	276.9	0.953	
24	275.9	100	.	.	.	.	B	114.1	0.298	149.6	16.8	1797	83.2	.	B	114.2	0.314	
36	275.4	34.9	3535	65.1	.	.	B	103.9	0.496	269	36	3757	64	.	RC	103.1	0.405	
48	215.1	99.1	5409	0.9	.	.	B	100	0.338	214.9	97.6	4803	2.4	.	B	98.7	0.33	
60	323.9	50.3	6164	49.7	.	.	B	246.8	0.468	104.2	43.5	3395	54.7	5190	1.9	B	250.9	0.367

**Tabla 8.** Resultados de tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño en términos de volumen e intensidad, respecto al tiempo, del sistema polimérico PAM-18K con un porcentaje de ionización de 99%.

Porcentaje de ionización: 99% (INTENSIDAD)																											
Tiempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd									
0	242,6	79,7	5746	20,3	.	.	B	88,7	0,461	185,7	978	5185	2,2	.	.	B	85,1	0,415	226,1	100	.	.	B	87,7	0,459		
4	149,9	63	5024	28	2756	9	RC	186,4	0,848	155,6	874	2796	12,6	.	.	RC	152,1	0,94	136,3	92	1888	8	.	.	RC	179,9	0,841
8	118,1	100	.	.	.	.	RC	165,7	0,591	119,1	100	.	.	.	.	RC	180,6	0,55	119,4	100	.	.	.	.	RC	169,9	0,488
12	170,1	83,2	3805	16,8	.	.	RC	179,7	0,383	143,5	909	2093	9,1	.	.	RC	201,5	0,854	151,1	91,7	1998	8,3	.	.	RC	274,8	0,744
24	143,3	95	1719	5	.	.	B	461,3	0,48	158	969	5136	3,1	.	.	B	467,7	0,418	176,5	98,2	5000	1,8	.	.	B	460,5	0,448
36	335,5	62,3	7467	29,3	5180	5	RC	91,4	0,683	316,1	653	6639	30,4	13,62	2,3	RC	90,7	0,615	291,9	70,1	7011	28,8	5580	1,1	RC	90,2	0,6
48	220,9	87,5	2708	12,5	.	.	RC	80,1	0,576	195,9	882	2386	10,8	.	.	RC	84,7	0,637	183,9	90,7	2093	9,3	.	.	RC	84,1	0,544
60	380,2	69,4	6085	27,1	5580	3,5	RC	92	0,64	303,5	734	5157	26,6	.	.	RC	90,2	0,516	259,7	78,7	4487	21,3	.	.	RC	91,1	0,624

Porcentaje de ionización: 99% (VOLUMEN)																											
Tiempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd									
0	310	22,9	5388	77,1	.	.	B	88,7	0,461	64,28	77	2334	22,6	5326	0,5	B	85,1	0,415	5391	73,6	3271	26,4	.	.	B	87,7	0,459
4	146	92	5106	2,3	2606	88,5	RC	186,4	0,848	152,8	94	2618	90,6	.	.	RC	152,1	0,94	133,6	59	1829	94,1	.	.	RC	179,9	0,841
8	115,8	100	.	.	.	.	RC	165,7	0,591	116,9	100	.	.	.	.	RC	180,6	0,55	117,2	100	.	.	.	.	RC	169,9	0,488
12	177,7	142	346	85,8	.	.	RC	179,7	0,383	140,6	66	2029	93,4	.	.	RC	201,5	0,854	149,1	6	1918	94	.	.	RC	274,8	0,744
24	810,9	12,5	146	87,5	.	.	B	461,3	0,48	57,18	99,7	5194	0,3	.	.	B	467,7	0,418	305,4	94,3	2881	5,6	5086	0,1	B	460,5	0,448
36	364,9	5	5483	13,6	5322	0,2	RC	91,4	0,683	350	1,7	457	6,9	11,01	40	RC	90,7	0,615	315,8	28,8	5387	71	5590	0,2	RC	90,2	0,6
48	225,2	8,7	2573	91,3	.	.	RC	80,1	0,576	198,4	7,2	2326	92,8	.	.	RC	84,7	0,637	185,4	5,8	2038	94,2	.	.	RC	84,1	0,544
60	364,8	30,9	5461	68,4	5590	0,7	RC	92	0,64	312,7	22,7	4804	77,3	.	.	RC	90,2	0,516	366,1	18,8	4166	81,2	.	.	RC	91,1	0,624

**Tabla 9.** Resultados de tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño, en términos de volumen e intensidad, respecto al tiempo, del sistema polimérico PAM-18Na con un porcentaje de ionización de 22%.

Porcentaje de ionización: 22% (INTENSIDAD)																		
Tempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kps	pd
0	316	100	.	.	.	.	RC	212	1	219	100	.	.	.	.	RC	212,9	1
4	1328	100	.	.	.	.	RC	464,6	0,99	934,1	100	.	.	.	.	RC	536,5	0,206
8	3179	57,1	1874	40,9	.	.	B	208,9	0,91	623,9	70,8	154,5	25,7	5326	3,5	RC	209,9	0,445
12	2647	100	.	.	.	.	RC	219,7	0,99	219,7	100	.	.	.	.	RC	208,1	1
24	2380	66,5	2544	33,5	.	.	RC	203,8	0,719	2639	65	2366	34,1	7308	0,9	RC	198,2	0,902
36	2502	73,3	5538	26,7	.	.	RC	310,7	1	224,3	100	.	.	.	.	RC	305	1
48	242	100	.	.	.	.	RC	212	0,659	2564	100	.	.	.	.	RC	205,7	0,999
60	2841	71,1	2485	26,4	7751	1,5	RC	175,6	0,727	3158	64,5	3174	35,5	.	.	RC	181,3	1

Porcentaje de ionización: 22% (VOLUMEN)																		
Tempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kps	pd
0	323	100	.	.	.	.	RC	222	1	221,9	100	.	.	.	.	RC	222,9	1
4	1324	100	.	.	.	.	RC	464,6	0,99	933,9	100	.	.	.	.	RC	536,5	0,206
8	3165	91,8	2721	8,2	.	.	B	208,9	0,91	546	76,1	133,9	22,3	5367	1,6	RC	209,9	0,445
12	2677	100	.	.	.	.	RC	219,7	0,99	221,6	100	.	.	.	.	RC	208,1	1
24	2876	26,4	2598	75,6	.	.	RC	203,8	0,719	3119	29,4	2476	63,8	6994	6,8	RC	198,2	0,902
36	2548	82,8	5589	17,2	.	.	RC	310,7	1	226,7	100	.	.	.	.	RC	305	1
48	244	100	.	.	.	.	RC	212	0,659	2596	100	.	.	.	.	RC	205,7	0,999
60	3479	37,6	2663	51,3	7739	11	RC	175,6	0,727	3956	33,7	3524	66,8	.	.	RC	181,3	1

**Tabla 10.** Resultados de tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño, en términos de volumen e intensidad respecto al tiempo, del sistema polimérico PAM-18Na con un porcentaje de ionización de 39%.

Porcentaje de ionización: 39% (INTENSIDAD)																			
Tempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	
0	3526	82,7	167	173	.	.	RC	152,7	1	5153	36,8	7875	35,2	1594	28,1	RC	151,6	1	
4	5897	77,7	1068	157	5580	6,5	RC	211,5	1	4744	89,2	7585	10,8	.	.	RC	195,4	1	
8	5580	100	.	.	.	.	RC	293,1	1	13105	100	.	.	.	.	RC	302,2	1	
12	119	100	.	.	.	.	RC	246,2	0,556	97,76	100	.	.	.	.	RC	249,2	0,195	
24	1546	100	.	.	.	.	RC	103,8	0,666	78,82	100	.	.	.	.	RC	103,8	0,97	
36	5755	100	.	.	.	.	RC	292,7	0,202	11,13	100	.	.	.	.	RC	282,1	0,993	
48	2053	100	.	.	.	.	RC	165,4	1	1463	100	.	.	.	.	RC	180,5	0,85	
60	3784	100	.	.	.	.	RC	305,9	0,719	74,82	100	.	.	.	.	RC	333,9	0,109	
Porcentaje de ionización: 39% (VOLUMEN)																			
Tempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	
0	3856	65,9	1667	34,1	.	.	RC	152,7	1	5207	23,8	6817	44,7	1558	31,5	RC	151,6	1	
4	5938	82,2	1085	15,6	5590	7,3	RC	211,5	1	4709	78,4	7349	21,6	.	.	RC	195,4	1	
8	5590	100	.	.	.	.	RC	293,1	1	12,94	100	.	.	.	.	RC	302,2	1	
12	1188	100	.	.	.	.	RC	246,2	0,556	97,15	100	.	.	.	.	RC	249,2	0,195	
24	1548	100	.	.	.	.	RC	103,8	0,666	79,35	100	.	.	.	.	RC	103,8	0,97	
36	5737	100	.	.	.	.	RC	292,7	0,202	11,02	100	.	.	.	.	RC	282,1	0,993	
48	2068	100	.	.	.	.	RC	165,4	1	1467	100	.	.	.	.	RC	180,5	0,85	
60	3804	100	.	.	.	.	RC	305,9	0,719	74,23	100	.	.	.	.	RC	333,9	0,109	

**Tabla 11.** Resultados de tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño, en términos de volumen e intensidad, respecto al tiempo, del sistema polimérico PAM-18Na con un porcentaje de ionización de 63%.

Porcentaje de ionización: 63% (INTENSIDAD)															
Tempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%
0	1894	100	.	.	.	.	RC	105	0.32	202.5	96.9	15.79	3.1	.	.
4	1661	100	.	.	.	.	RC	677	0.72	144.6	100	.	.	.	.
8	164	91.3	25.28	68	5290	19	B	112	0.381	168.1	91.5	25.55	69	5352	1.6
12	172.5	98.8	51.76	12	.	.	B	108.4	0.388	192.2	100	.	.	.	.
24	197.3	92.9	43.48	59	5994	12	B	107.2	0.465	199.6	99.7	21.86	5.1	5274	1.3
36	195.2	87.1	51.75	65	2266	64	B	882	0.594	178.6	97.1	17.27	2.9	.	.
48	173.7	91.1	39.89	63	5171	26	B	956	0.384	170.6	86.9	27.63	8.1	4782	5
60	197.5	95.4	24.89	41	5091	26	B	977	0.41	195.6	93.3	21.92	4.6	5206	2.1
Porcentaje de ionización: 63% (VOLUMEN)															
Tempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%
0	3924	99.8	108.3	15.5	2473	24.8	RC	105	0.32	212.6	64	14.85	93.6	.	.
4	1648	100	.	.	.	.	RC	677	0.72	141.7	100	.	.	.	.
8	145.7	14.8	21.11	85	5334	0.1	B	112	0.381	149.7	15.1	22.42	84.8	5299	0.1
12	135.2	99.6	52.8	04	.	.	B	108.4	0.388	146.9	100	.	.	.	.
24	190.3	45.2	38.63	54.5	5431	0.3	B	107.2	0.465	178.1	87.2	97.31	5.8	2614	6.9
36	25.07	83.8	101.3	62	2943	95	B	882	0.594	194	8.1	19.48	91.9	.	.
48	148.6	26.2	26.22	73.5	5223	0.3	B	956	0.384	156.6	15.7	25.26	83.9	4933	0.4
60	22	72.3	86.13	18.1	2884	94	B	977	0.41	199.6	79.2	81.76	13.8	2881	6.9

**Tabla 12.** Resultados de tamaño de partícula y polidispersidad de tamaño, en términos de volumen e intensidad, respecto al tiempo, del sistema polimérico PAM-18Na con un porcentaje de ionización de 95%.

Porcentaje de ionización: 95% (INTENSIDAD)																											
Tiempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd
0	135	99,1	5365	1,9	.	.	B	763	0,429	133,5	99,1	5344	1,9	.	.	B	751	0,447	137,2	87,6	22,36	9,1	5182	3,3	RC	76,3	0,398
4	117,1	90,8	15,59	6,1	5168	3,1	B	490,7	0,402	120,9	84,8	27,18	13,3	5343	1,9	B	447,2	0,399	114	95,8	4905	4,2	.	.	B	452,8	0,404
8	100,1	91,2	20,49	9,8	.	.	RC	447,3	0,323	98,84	87	21,81	13	.	.	RC	449,3	0,271	102,9	88,5	18,68	9,9	5447	1,6	RC	449,3	0,381
12	104	88	17,87	9,5	5281	2,5	B	370,7	0,565	94,63	90,4	15,96	9,6	.	.	RC	377,4	0,356	102,5	97,1	5181	2,9	.	.	B	373,3	0,432
24	91,08	84,5	3,088	11,4	5560	4	B	392	0,911	65	100	.	.	.	.	RC	131,7	1	62,29	100	.	.	.	.	RC	100,6	0,88
36	108,4	91,3	17,47	9,7	.	.	B	411,8	0,275	112,8	91,1	15,77	7,5	5479	1,5	RC	412,9	0,455	101,7	98,8	5550	1,2	.	.	RC	412,5	0,375
48	200,7	74,5	31,78	25,5	.	.	B	415,4	0,496	194,8	76,6	29,28	23,4	.	.	RC	436,1	0,435	179,7	78,9	25,78	21,1	.	.	RC	440,6	0,459
60	210,9	74,8	35,51	15,2	.	.	B	445,4	0,334	222,4	72,3	32,02	27,7	.	.	RC	432,9	0,376	203,9	75,4	30,83	24,6	.	.	RC	415,5	0,445
Porcentaje de ionización: 95% (VOLUMEN)																											
Tiempo (h)	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd	1	%	2	%	3	%	R	Kcps	pd
0	49,84	99,8	5402	0,2	.	.	B	763	0,429	50,48	99,8	5384	0,2	.	.	B	751	0,447	96,67	11,9	18,79	88	5333	0,1	RC	76,3	0,398
4	68,12	9,5	12,58	90,4	520	0	B	490,7	0,402	31,3	99,9	5382	0,1	.	.	B	447,2	0,399	16,22	99,9	5102	0,1	.	.	B	452,8	0,404
8	70,73	12,7	16,96	87,3	.	.	RC	447,3	0,323	76,75	11,1	18,85	88,9	.	.	RC	449,3	0,271	73,25	6,2	12,39	99,8	5402	0	RC	449,3	0,381
12	20,47	100	5326	0	.	.	B	370,7	0,565	58,68	9,2	13,49	90,8	.	.	RC	377,4	0,356	16,68	100	5232	0	.	.	B	373,3	0,432
24	35,67	0,1	3	99,9	7992	0	RC	392	0,911	56,85	100	.	.	.	.	RC	131,7	1	55,46	100	.	.	.	.	RC	100,6	0,88
36	19,09	100	.	.	.	.	RC	411,8	0,275	19,3	100	5512	0	.	.	RC	412,9	0,455	23,65	100	5381	0	.	.	RC	412,5	0,375
48	200,4	5,4	29	96,4	.	.	RC	415,4	0,496	197,3	4,7	26,58	95,3	.	.	RC	436,1	0,435	180,5	3,9	23,81	96,1	.	.	RC	440,6	0,459
60	216,1	5,5	28,08	94,5	.	.	RC	445,4	0,334	203,9	5	28,52	95	.	.	RC	432,9	0,376	207,6	4,7	26,08	95,3	.	.	RC	415,5	0,445