



"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"

# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA  
Y METALURGIA

## CARACTERIZACIÓN DE UN HIDROGEL-COMPOSITO DE $\kappa$ -CARRAGENINA ENTRECruzADO A TRAVÉS DE NANOPARTÍCULAS OLEOSAS CON POSIBLE APLICACIÓN BIOMÉDICA

Tesis

Que para obtener el título de:

**INGENIERO QUÍMICO**

Presenta

**VALERIA DURAZO ESTRADA**

Hermosillo, Sonora

Junio de 2017

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

# UNIVERSIDAD DE SONORA

## VOTOS APROBATORIOS

Hermosillo, Sonora, a 26 de Mayo de 2017.

**DR. MARTÍN ANTONIO ENCINAS ROMERO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO**  
**INGENIERÍA QUÍMICA Y METALURGIA**

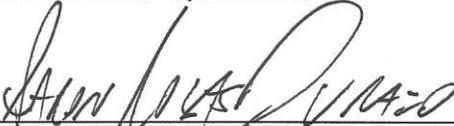
Por medio de la presente, nos permitimos informarle que los miembros del Jurado designado para revisar la Tesis Profesional "**CARACTERIZACIÓN DE UN HIDROGEL-COMPOSITO DE K-CARRAGENINA ENTRECruzADO A TRAVÉS DE NANOPARTÍCULAS OLEOSAS CON POSIBLE APLICACIÓN BIOMÉDICA**", presentada por:

### VALERIA DURAZO ESTRADA

La han revisado y cada uno de los integrantes da su **VOTO APROBATORIO** ya que cumple con los requisitos parciales para la obtención del Título de:

### INGENIERO QUÍMICO

26/Mayo/2017  
Fecha

  
\_\_\_\_\_  
**DR. AARÓN DE JESÚS ROSAS DURAZO**

26/Mayo/2017

  
\_\_\_\_\_  
**DR. PAUL ZAVALA RIVERA**

26/Mayo/2017

  
\_\_\_\_\_  
**DR. LUIS ALONSO ALMAZÁN HOLGUÍN**

26/Mayo/2017

  
\_\_\_\_\_  
**DR. JESÚS ARMANDO LUCERO ACUÑA**

## DEDICATORIA

---

**A Dios** por brindarme luz para ver y fuerza para hacer.

**A mis Padres** por su amor y apoyo incondicional, por sus ejemplos de perseverancia y constancia, los cuales me han ayudado enormemente a cumplir metas. Infinitas gracias por sus sacrificios, por motivarme y consentirme tanto. Los amaré por siempre, y les estaré eternamente agradecida.

**A mi hermana** por siempre creer en mí y animarme en los momentos difíciles. Gracias por siempre estar para mí y ser un ejemplo a seguir, por tu preocupación y cariño siempre te estaré agradecida.

**A mi novio Diego** por tus ánimos y la gran confianza depositada en mí, por tu amor, apoyo y comprensión. Principalmente por siempre recordarme que lo imposible no es aplicable. Te admiro muchísimo, gracias por todo el tiempo compartido.

**A mi tío Jesus Manuel** por ser el ejemplo más grande de responsabilidad, constancia y templanza. Gracias por enseñarme tanto desde pequeña y por brindarme siempre tu apoyo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco principalmente a mi director de tesis al Dr. Aarón de Jesús Rosas Durazo por brindarme la oportunidad y permitirme recurrir a su experiencia científica para realizar este trabajo de tesis, además de agradecer por su dedicación, paciencia y motivación en este proyecto. A los miembros del jurado al Dr. Paul Zavala Rivera, al Dr. Luis Alonso Almazán Holguín y al Dr. Jesús Armando Lucero Acuña, gracias por sus enseñanzas, ideas, conocimiento y recomendaciones guiados a realizar exitosamente este proyecto.

Un gran agradecimiento al Dr. José Luis Rubio Pino y a su empresa Rubio Pharma, específicamente a NICDET por hacer posible la realización de mi trabajo de titulación, además de permitirme realizar mis prácticas profesionales brindándome los medios para desarrollarme, enriquecer y aplicar mis conocimientos en el área de la nanotecnología. Al Dr. José Alfredo Gámez Corrales, al M.C Alan González Ortega en colaboración con la empresa Carbonyx Materials y a mis compañeros de NICDET les agradezco su apoyo y conocimientos para la mejora del proyecto, especialmente a M.C María Dolores Figueroa Pizano por su motivación, sus consejos y debates profesionales y personales a lo largo de este proyecto.

Agradezco infinitamente a mi alma mater la Universidad de Sonora, a mis maestros de la carrera de Ingeniería Química por darme las herramientas que me han formado para cumplir mis objetivos profesionales.

Un agradecimiento a la Dra. Irela Santos Saucedo (DIPM-UNISON) por la aportación brindada en este proyecto y por sus conocimientos y apreciables consejos profesionales y personales. De igual manera agradezco a la Dra. Judith Celina Tánori Córdova y al M.C Alan German Acedo Mendoza (DIPM-UNISON) por su apoyo en la caracterización de los geles.

## INDICE DE CONTENIDO

<b>INDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>INDICE DE TABLAS .....</b>	<b>ix</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>x</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS .....</b>	<b>1</b>
<b>I.1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>I.2 OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>3</b>
<b>I.3 OBJETIVOS PARTICULARES.....</b>	<b>3</b>
<b>II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>4</b>
<b>II.1 Biopolímeros .....</b>	<b>5</b>
II.1.1 Polielectrolito .....	6
II.1.2 $\kappa$ -Carragenina.....	7
II.1.2.1 Aplicaciones en la Farmacéutica .....	11
II.1.3 Hidrogeles.....	12
II.1.3.1 Aplicaciones en la Farmacéutica .....	13
<b>II.2 Surfactantes .....</b>	<b>13</b>
II.2.1 Surfactante Catiónico .....	14
II.2.2 Cloruro de Dodeciltrimetilamonio (DTAC) .....	14
II.2.3 Aplicaciones en la Farmacéutica .....	15
<b>II.3 Materiales Compósitos-Poliméricos .....</b>	<b>16</b>
<b>II.4 Complejo Polielectrolito-Surfactante (PE-S).....</b>	<b>17</b>
II.4.1 Aplicaciones .....	18
<b>II.5 Aplicaciones de la Nanotecnología en la Farmacéutica .....</b>	<b>18</b>
<b>II.6 Nanoencapsulación .....</b>	<b>20</b>
II.6.1 Nanoencapsulación a Base de Polímeros y sus Aplicaciones en Biomédica- Farmacéutica.....	21
<b>III. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>23</b>
<b>III.1 Materiales.....</b>	<b>24</b>
<b>III.2 Metodología.....</b>	<b>25</b>

III.2.1 Elaboración de Nanoemulsión.....	25
III.2.2 Elaboración de Hidrogel.....	27
III.2.3 Complejos Hidrogel-Nanocápsulas.....	28
<b>III.3 Métodos de Caracterización .....</b>	<b>29</b>
III.3.1 Dispersión de Luz Dinámica (DLS) .....	29
III.3.2 Potencial Zeta ( $\zeta$ ) .....	30
III.3.3 Microscopia de Fuerza Atómica (AFM).....	31
III.3.4 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) .....	32
III.3.5 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR).....	33
III.3.6 Reología Dinámica .....	33
III.3.7 Análisis Termogravimétrico .....	33
<b>IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>35</b>
IV.1 Dispersión de Luz Dinámica (DLS) y Potencial Zeta ( $\zeta$ ).....	36
IV. 2 Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR) .....	38
IV. 3 Análisis Termogravimétrico (TGA) .....	41
IV.4 Reología Dinámica .....	43
IV.5 Imagenología por Microscopia de Fuerza Atómica (AFM) y Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).....	46
<b>V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>49</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>52</b>

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos y comportamientos de carrageninas.....	8
Figura 2. Estructura química de las carrageninas de importancia comercial. ....	9
Figura 3. Clasificación de tensioactivos .....	13
Figura 4. Estructura molecular del surfactante Cloruro Dodeciltrimetilamonio.....	15
Figura 5. Clasificación de materiales compositos.....	17
Figura 6. Descripción de Nanocápsulas.....	21
Figura 7. Cantidades requeridas de las sustancias para la nanoemulsión .....	25
Figura 8. Obtención de Sistema de Nanopartículas .....	27
Figura 9. Representación esquemática de dispersión de luz dinámica.....	29
Figura 10. Tamaño de partícula y potencial de carga superficial de tres sistemas de nanoencapsulados de centro oleoso de Aceite de Oliva, Aceite de Maíz y Aceite de soya en solvente acuoso a 25°C .....	36
Figura 11. Espectros FTIR de los tres aceites .....	38
Figura 12. Espectros FTIR, comparativo de los dos tipos de hidrogeles $\kappa$ -CAR, preparados en solvente H <sub>2</sub> O (Figura 12a) y en solvente KCl 30 mM (Figura 12b) a 25°C; así como sus respectivos complejos con NCs de los tres tipos de núcleos oleosos .....	39
Figura 13. Curvas Termogravimétricas (TGA) para los sistemas de hidrogel de $\kappa$ -CAR y los complejos $\kappa$ -CAR-NC.....	42
Figura 14. Comportamiento Mecánico ( <i>Deformación de Corte vs G' G''</i> ) para el Sistema Hidrogel $\kappa$ -CAR (KCl 30 mM) 0.5% (P/p)(- $\Delta$ -) y Gel Complejo $\kappa$ -CAR 0.5% (P/p) - NE (Ac. Maíz) (- $\square$ -) a 25°C.....	44
Figura 15. Comportamiento Mecánico ( <i>Deformación de Corte vs Esfuerzo de Corte</i> ) para el Sistema Hidrogel $\kappa$ -CAR (KCl 30 mM) 0.5% (P/p) (- $\square$ -) y Gel Complejo $\kappa$ -CAR 0.5% (P/p) - NE (Ac. Maíz) (- $\Delta$ -) a 25°C.....	45

Figura 16. Micrografía AFM del Gel Complejo  $\kappa$ -CAR - NE (Ac. Maíz) / H<sub>2</sub>O. a) AFM 2D; b) AFM 3D..... 47

Figura 17. Micrografía SEM del Gel Complejo  $\kappa$ -CAR - NE (Ac. Oliva) / KCl.....48

## INDICE DE TABLAS

Tabla I. Ejemplos de Sistemas Polielectrolitos .....	7
Tabla II. Contenido de Componentes Químicos y Peso Molecular .....	8
Tabla III. Funciones de las Carrageninas como Aditivo .....	10
Tabla IV. Aplicaciones de las Carrageninas .....	11
Tabla V. Aplicaciones de los Surfactantes .....	16
Tabla VI. Nanoescala de Elementos Significativos.....	19
Tabla VII. Líneas de Investigación de la Nanotecnología Farmacéutica .....	20
Tabla VIII. Diámetro, Potencial $\zeta$ e Índice de Polidispersidad de las Nanopartículas .....	37

## RESUMEN

En el presente trabajo de tesis se expone el desarrollo, síntesis y caracterización de un sistema de nanocápsulas de potencial aplicación en la liberación controlada de bioactivos a nivel tópico. Para la obtención de nanopartículas se utilizó el método de nanoprecipitación o emulsificación espontánea a base de una fase orgánica y una fase acuosa, estabilizada con un surfactante y contenida de un núcleo oleoso; el núcleo de las nanoemulsiones varió con tres tipos de aceites: oliva, soya y maíz.

Se generaron dos tipos de hidrogel contenidos de biopolímero ( $\kappa$ -Carragenina) en solución de KCl 30mM y en agua, para posteriormente lograr la relación polielectrolito-surfactante, lo cual fue posible analizando la obtención de los sistemas de nanocápsulas compuestas por un núcleo oleoso estabilizado con un surfactante que al adicionarse a un hidrogel a base del biopolímero  $\kappa$ -Carragenina, se forma un hidrogel-compósito, el cual se caracteriza por poseer un reforzamiento de la red polimérica que conforma al hidrogel.

La síntesis y caracterización de las muestras se basó en diferentes técnicas: Dispersión de Luz Dinámica (DLS), Potencial Zeta ( $\zeta$ ), Microscopia de Fuerza Atómica (AFM), Microscopia Electrónica de Barrido (SEM), Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR), Reología Dinámica y Análisis Termogravimétrico (TGA), con dichas técnicas fue posible conocer el tamaño y carga de las nanopartículas, comprobar los grupos funcionales presentes en el sistema polielectrolito-surfactante provenientes de la composición química de los mismos, y mostrar mediante pruebas mecánicas la manipulación que tiene la temperatura con los sistemas creados.

## **I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

## I.1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad la nanotecnología ha intervenido ampliamente en el diseño, producción y el empleo de estructuras y objetos que cuentan con al menos una de sus dimensiones en la escala de 0.1 milésimas de milímetro o menos, considerándose una disciplina relativamente reciente en el campo de la farmacia y cosmética que ha revolucionado la medicina moderna relacionándose con la importancia de desarrollar nuevos medios para la optimización y formación de complejos como sistemas prometedores para obtener mayor eficiencia en la recepción de bioactivos en la piel.

El empleo de nanopartículas como sistemas de vectorización, protección y liberación controlada de fármacos, está dado por el desarrollo dentro del campo de la nanotecnología el cual a su vez en conjunto con ciencias como la física, biología, química e ingeniería ha creado un gran impacto en muchas líneas de investigación.

Los beneficios que brindan las nanopartículas poliméricas son diversos, permitiendo el sobre paso de barreras fisiológicas y pudiendo ser útiles como eficientes medios de diagnóstico y/o herramientas terapéuticas contra patologías severas como las enfermedades neurodegenerativas, infecciones y cáncer.

El fin de obtener un sistema de entrecruzamiento biopolímero-nanopartículas es para su uso en la aplicación de liberación controlada de bioactivos a nivel tópico, estabilizando dicho sistema para posibles futuras modificaciones en su uso en el campo de la biomedicina.

## **I.2 OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar y caracterizar un material-compósito a base de un hidrogel entrecruzado del biopolímero  $\kappa$ -Carragenina por medio de un sistema de nanocápsulas con potencial aplicación en la liberación de bioactivos en la piel.

## **I.3 OBJETIVOS PARTICULARES**

Generar sistemas de nanocápsulas por el método de nanoprecipitación en base a tres tipos de aceites esenciales: maíz, oliva y soya.

Generar dos tipos de hidrogel-complejo a base de  $\kappa$ -Carragenina en solución de KCl (30 mM) y agua, entrecruzado con nanocápsulas a base de tres aceites esenciales.

Dilucidar la interacción biopolímero-nanocápsula en la formación del complejo hidrogel entrecruzado por medio de una caracterización espectroscópica.

Caracterizar el comportamiento mecánico de los hidrogeles a base de  $\kappa$ -Carragenina y los geles entrecruzados con nanocápsulas por medio de reología de baja deformación.

## **II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## II.1 Biopolímeros

Los biopolímeros se derivan de los polímeros a causa de la producción de organismos vivos, siendo macromoléculas presentes en estos organismos. Los ejemplos más característicos de estos son la celulosa, almidón, péptidos, proteínas, quitina, RNA y DNA, en los cuales las unidades monoméricas son aminoácidos, nucleótidos y azúcares.

Los materiales biopoliméricos se pueden clasificar dependiendo del tiempo de duración en el que se espera que mantengan su funcionalidad [2]:

- **Carácter permanente:** Son los biopolímeros cuyo principal objetivo es reemplazar total o parcialmente órganos o tejidos que han sufrido degradación o destrucción a causa de alguna anomalía.
- **Carácter temporal:** Son los biopolímeros degradables diseñados para una duración determinada debido a su funcionalidad, estos se utilizan en casos en los que el cuerpo humano desarrolla mecanismos de regeneración y curación para reparar el tejido o zona afectados.

La evolución de nuevos biopolímeros ha traído avances en las tecnologías de síntesis, purificación y análisis de nuevas estructuras, permitiendo orientar el tratamiento de las enfermedades al campo de la ciencia molecular con nuevos sistemas terapéuticos en los cuales los biopolímeros son parte importante de su composición, así como su empleo en la ingeniería de tejidos [3].

El reto en las diversas áreas de investigación referentes a los materiales aplicados en el ser humano es conocer el comportamiento y determinar los parámetros que manipulan la relación de contacto, en este caso del biopolímero al introducirse en el organismo tales como: toxicidad, biocompatibilidad, biodegradabilidad y sus propiedades mecánicas al igual que el desempeño de las mismas.

### **II.1.1 Polielectrolito**

Los polielectrólitos se distinguen por ser polímeros contenidos de una gran variedad de monómeros ionizables, los cuales se disocian en especies cargadas en solución.

Normalmente el término polielectrolito es empleado para sistemas polímeros que consisten de macroiones, es decir, macromoléculas que portan grupos iónicos unidos covalentemente a su estructura, los cuales a su vez deben ser compensados por contraiones de cargas contrarias para garantizar la electroneutralidad del sistema [4]. Los biopolímeros en su mayoría actúan como polielectrólitos y gran variedad de polímeros solubles en agua poseen la capacidad de cargarse brindando la oportunidad de ser usados en importantes aplicaciones industriales en las cuales destacan la floculación, estabilización y dispersión.

Con los avances en la experimentación e investigación han adquirido un continuo y creciente interés, tanto desde el punto de vista técnico como científico. Esto se debe fundamentalmente a la necesidad de sintetizar y procesar estos materiales mejorando su especificidad y actividad en sus múltiples aplicaciones. En este sentido, cada día es de mayor importancia lograr productos y procesos con la mayor compatibilidad biológica posible [5].

Los polielectrólitos se clasifican por ser catiónicos o aniónicos, destacando los primeros por su alto peso molecular utilizados como floculantes para tratar con materiales de carácter negativo, mientras que los aniónicos se utilizan para interactuar con materiales de carácter positivo.

Dependiendo de la naturaleza iónica del polielectrolito, la forma estructural de éste varía, cuando el polielectrolito es neutro toma una estructura de cadena entrelazada (ovillo al azar), y cuando el polielectrolito está cargado (ya sea negativa o positivamente) se expande por la repelencia entre las cargas.

Disueltos una vez en un solvente polar tal como agua, los pares de los iones se disocian. Las cargas electrostáticas de la muestra se localizan en la cadena mientras que un gran número de cargas opuestas se dispersan en la solución [6][7].

Los polielectrólitos se encuentran en todas partes a nuestro alrededor, incluso en nosotros mismos como se muestra en la Tabla I.

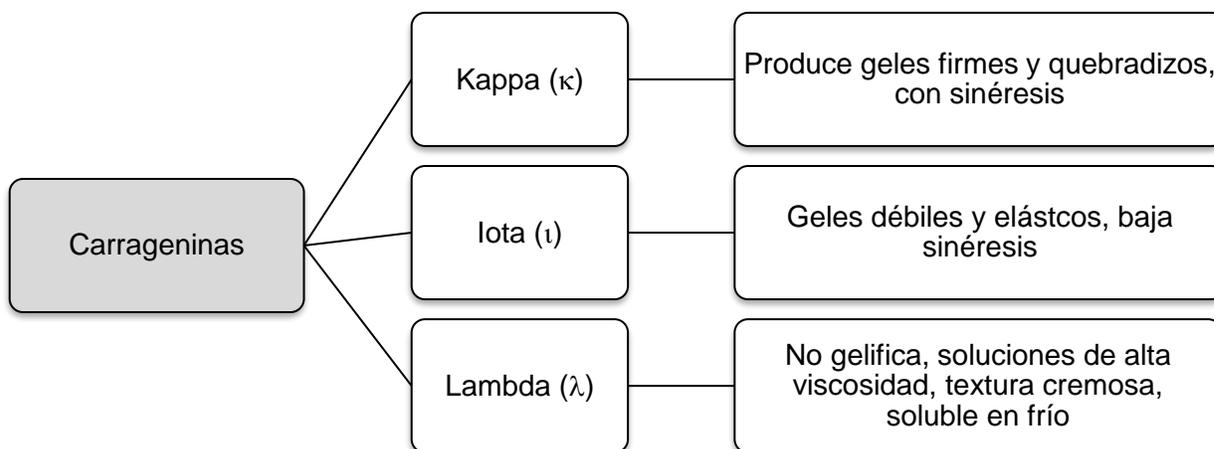
**Tabla I.** Ejemplos de Sistemas Polielectrólitos

Polisacáridos aniónicos y catiónicos y sus derivados
Ácidos nucleicos
Gelatina
Ácidos lignosulfónicos
Ácidos poliacrílicos y polimetacrílicos
Copolímeros del ácido y del anhídrido maléico
Poli (etilénimina)
Poli (amidaminas)
Poli (cloruro de dialil-dimetilamonio)
Homo y co-polímeros de ésteres catiónicos del ácido acrílico

### II.1.2 $\kappa$ -Carragenina

Las carrageninas forman parte de un grupo de polisacáridos sulfatados, que constituyen la estructura principal de ciertas variedades de algas marinas rojas, de la clase *Rhodophyceae* siendo los géneros *Eucheuma*, *Chondrus* y *Gigartina*, las principales fuentes de materia prima para la elaboración de carragenina de importancia comercial [8]. Estos polímeros son fuertemente aniónicos debido a la presencia de grupos sulfatos, lo cual facilita su interacción con moléculas catiónicas y anfotéricas, como las proteínas. A su vez, se caracterizan por ser solubles en agua, formando soluciones de alta viscosidad y/o geles, por lo que son ampliamente utilizadas en diversos productos principalmente dentro de la industria alimentaria [8].

La elaboración de carragenina implica un proceso de varias etapas, siendo las principales la extracción, purificación y secado.



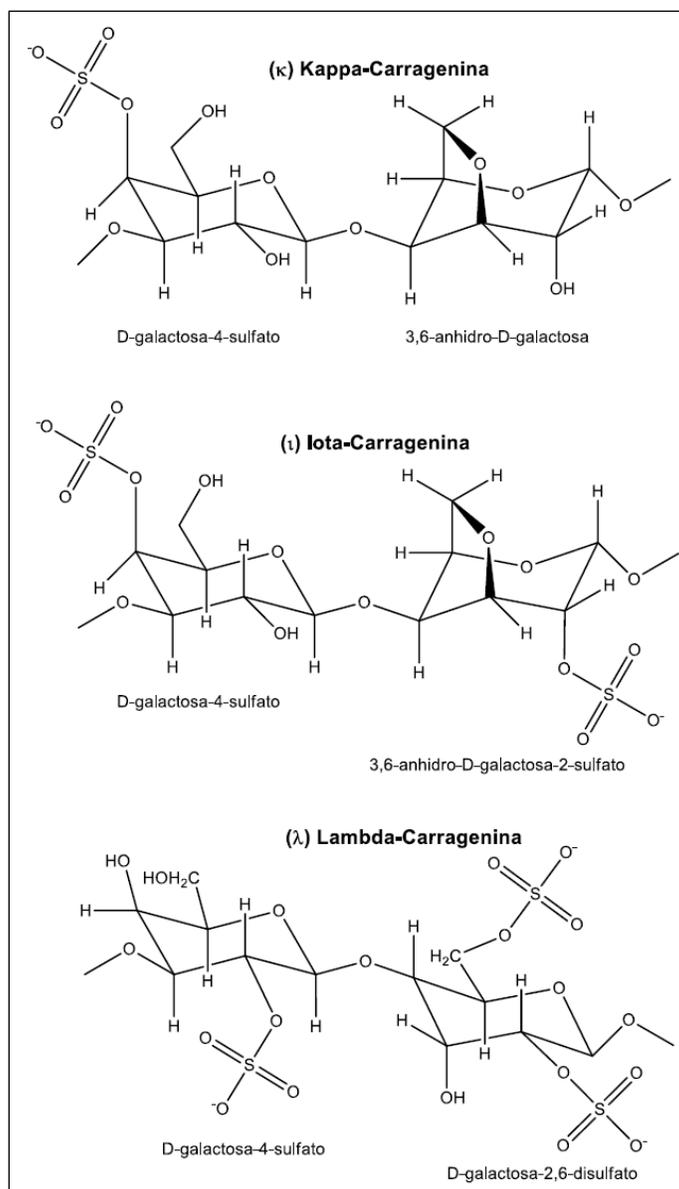
**Figura 1.** Tipos y comportamientos de carrageninas

Las carrageninas se clasifican de acuerdo a la presencia de 3,6 AG y a la posición y número de grupos de éster sulfato, los cuales determinan la propiedades de los diferentes extractos de carragenina como se muestra en la siguiente tabla [9][10]:

**Tabla II.** Contenido de Componentes Químicos y Peso Molecular

Tipo de carragenina	Peso molecular (kDa)	Ester sulfato (%)	3,6 Anhídrido Galactosa (%)
κ	100-300	24-25	34-36
ι	500-700	20-32	28-32
λ	>700	35	0

De acuerdo a lo anterior, existen los tipos kappa (κ), iota (ι) y lambda (λ), que son los de interés comercial (Figura 2).



**Figura 2.** Estructura química de las carrageninas de importancia comercial.

Entre las particularidades de la carragenina se encuentra que son insolubles en solventes orgánicos como en alcohol, éteres y cetonas, y en las de tipo kappa e iota se incluye que son solubles en soluciones con altas concentraciones de iones potasio ( $K^+$ ) y calcio ( $Ca^{2+}$ ).

Las carrageninas se caracterizan por ser polímeros fuertemente aniónicos, de gran tamaño y peso molecular, lo cual le atribuye la capacidad de reaccionar con otras

moléculas a través de diversos mecanismos, como lo son los enlaces iónicos, puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals, para formar estructuras complejas que usualmente implican cambios en las propiedades físicas del sistema en que se aplican [11][12].

**Tabla III.** Funciones de las Carrageninas como Aditivo

<b>Funciones de las carrageninas como aditivo</b>
Determinar diferentes propiedades reológicas con el fin de espesar y suspender partículas insolubles y/o de gran tamaño.
Formar geles termorreversibles a temperatura ambiente, transparentes, de texturas rígidas a elásticas y con distintos grados de retención de agua.
Formar complejos con las proteínas para obtener geles, suspensión, floculación y estabilización.

Para poder aplicar a cierto campo productos que contengan alguna clasificación del biopolímero carragenina se deben estudiar sus propiedades como las que se mencionan a continuación [8]:

1. Viscosidad: Debido a su estructura macromolecular lineal y su naturaleza polielectrolítica, son capaces de formar soluciones de alta y baja viscosidad. La molécula permanece extendida debido a la repulsión que hay entre los grupos sulfatos cargados negativamente que se encuentran alrededor de las cadenas, mientras que su naturaleza hidrofílica hace que ésta quede cubierta de moléculas de agua. Los parámetros que hacen que el porcentaje de viscosidad aumente o disminuya son la concentración, temperatura, tipo de carragenina, presencia de otros solutos y el peso molecular.
2. Gelificación: Una de las características principales de las carrageninas es la capacidad de formar geles termorreversibles tomando en cuenta las propiedades del solvente y la temperatura aplicada. En el proceso de la formación del gel se presentan cambios estereoquímicos dentro de la molécula, como sucede en estado sólido cuando la carragenina contiene cadenas simples

y aleatorias lo cual cambia con el enfriamiento formando ordenadamente una conformación de doble hélice y posteriormente una red tridimensional dando origen a un gel firme y estable [13].

3. Solubilidad: Este proceso se efectúa mediante la hidratación de las moléculas de carragenina en función de la concentración, tipo de cationes presentes, temperatura del agua y medio de dispersión. El biopolímero kappa carragenina debido a su bajo contenido de grupos sulfatos necesita calentamiento para que sus moléculas se individualicen y se logre la solubilización.
4. Estabilidad: Para la estabilidad de las soluciones de carragenina se encuentra que el pH es de 11,0 a 4,5, mientras que el gel logra ser estable dentro de un pH de 12,0 a 3,7. Una vez formado el gel no se genera hidrólisis, no obstante se registra que a valores bajos de pH aunado a alta temperatura causa la hidrólisis de las moléculas de carragenina, lo que a su vez origina una disminución en la viscosidad y por lo tanto en la fuerza del gel [8].

#### **II.1.2.1 Aplicaciones en la Farmacéutica**

Los avances en la investigación y extracción de carrageninas han beneficiado en gran parte a diversas ciencias, las cuales en conjunto buscan innovar productos comerciales más eficientes. Por tanto, las carrageninas debido a sus propiedades reológicas, se han empleado en mayor parte en industrias alimentarias haciendo uso de nuevos métodos en el procesamiento de productos lácteos, principalmente por su reactividad con las proteínas de la leche y entre otra gran variedad de productos debido a que la formación de geles puede lograrse a temperatura ambiente y con diversas texturas, empleándose directamente como agente gelificante, viscosante y estabilizante.

**Tabla IV.** Aplicaciones de las Carrageninas

Helados, sorbetes y productos lácteos congelados
--

Postres con y sin refrigeración
Leches saborizadas
Productos cárnicos
Quesos líquidos o untables
Bebidas de sabor
Vitaminas y suplementos
Farmacéutica y cosmética

### II.1.3 Hidrogeles

Los hidrogeles se definen por estar contenidos de una red tridimensional de cadenas “flexibles”, dicha red se constituye de diversos elementos los cuales se entrelazan entre sí y logran la hinchazón de la red por medio de un líquido. Se denominan principalmente por contener un tipo de material de base polimérica caracterizado por su capacidad de absorber agua y diferentes fluidos [14].

Una de sus principales características al interactuar con el agua es que son hidrófilos y en estado deshidratado son cristalinos, formando sistemas coloidales. La hidrofilia de estos geles es debido a grupos como: -OH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, y -SO<sub>3</sub>H [1].

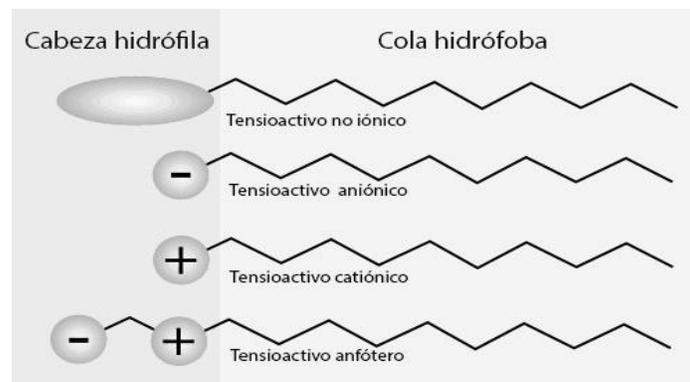
La obtención de los hidrogeles con presencia de grupos hidrófilos, se obtienen por medio de polimerización y entrecruzamiento simultaneo de uno o varios monómeros, mono o polifuncionales. Las características del medio para la obtención del hidrogel, determina el uso que se le va a dar.

### II.1.3.1 Aplicaciones en la Farmacéutica

La propiedad de absorber agua, les convierte en materiales de enorme interés, sobre todo en la medicina como sistemas de liberación controlada y/o sostenida de principios activos, dispositivos para diagnóstico, sustrato para el cultivo de células, geles para electroforesis, desintoxicantes sanguíneos, membranas para hemodiálisis, sistemas terapéuticos biodegradables, lentes de contacto e implantes.

## II.2 Surfactantes

Los agentes tensioactivos, son moléculas con una estructura muy característica, la cual es habilitada para adsorber en las interfases, formar agregados y auto asociarse en soluciones acuosas. Estas moléculas están caracterizadas por la posesión de dos partes de naturaleza opuesta, una polar y otra apolar. La parte polar o hidrófila de la molécula puede llevar una carga positiva o negativa, y es esta parte la que define al agente tensioactivo como catiónico o aniónico respectivamente [15].



**Figura 3.** Clasificación de tensioactivos

Los agentes tensioactivos se pueden clasificar en función de la naturaleza iónica de la cabeza:

- Aniónicos: se trata de los agentes tensioactivos que presentan la cabeza hidrófila con carga negativa. Todos ellos poseen un contra-ion positivo que suele ser el  $\text{Na}^+$ .

- Catiónicos: Los agentes tensioactivos catiónicos presentan una cabeza positiva, como por ejemplo el ion trimetil amonio ( $-N(CH_3)_3^+$ ) y contra-iones negativos como el  $Br^-$ .
- No iónicos: Carecen de grupos polares cargados.

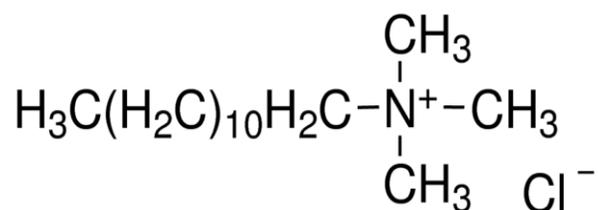
### II.2.1 Surfactante Catiónico

Son aquellos que se disocian en un catión anfifílico y un anión generalmente de tipo halogenado. Son compuestos que presentan por lo menos una cadena de 8 a 25 átomos de carbono, derivada de ácidos grasos o de un derivado petroquímico y un nitrógeno cargado positivamente. La mayoría están constituidos por una cadena larga de sales de amonio cuaternarias o sales de alquilaminas. La cadena larga es el grupo hidrofóbico y el grupo hidrófilo pequeño y altamente ionizado lo constituye el N cuaternario. [16].

### II.2.2 Cloruro de Dodeciltrimetilamonio (DTAC)

Las particularidades del DTAC, son las siguientes: peso molecular  $263.89 \text{ g mol}^{-1}$ , pureza 99%, siendo un cristal blanco, soluble en agua y alcohol, compatible con tensioactivos catiónicos o surfactantes no iónicos, estable bajo la calefacción, la presión o la luz, tolerable y fuerte a ácidos y álcalis.

El surfactante DTAC, se utiliza comúnmente como emulsionante en la pintura resistente al agua, en aplicaciones de cosmética, productos de la piel y acondicionador de cabello. Actúa como agente antiestático en la industria de la fibra, también se utiliza como agente antiséptico en una variedad de industrias.



**Figura 4.** Estructura molecular del surfactante Cloruro Dodeciltrimetilamonio

### **II.2.3 Aplicaciones en la Farmacéutica**

La producción y uso de surfactantes se destinan a distintos campos como lo son los alimentos, la farmacia, la cosmética, la agricultura, la construcción, la industria de los textiles, plásticos y petróleo entre otras en las cuales se destacan numerosas aplicaciones debido a sus múltiples propiedades como los son: su capacidad de adsorción, baja toxicidad, tolerancia a condiciones de pH, biodegradabilidad, condiciones salinas, temperatura entre otras. Como ejemplo mas común se encuentran los emulsionantes siendo sustancias de uso doméstico e industrial que permiten conseguir o mantener una emulsión, empleándose como humectantes, solubilizantes o detergentes dependiendo de su capacidad de dispersión en agua y la estabilización de las micelas o coloides.

La aplicación de tensioactivos en la interacción con polímeros ha abierto ampliamente la investigación de estos mismos, primordialmente en las formulaciones que contienen usualmente una combinación de un tensioactivo de bajo peso molecular y un polímero que puede ser o no ser altamente activo en la superficie. Juntos, el tensioactivo y el polímero son capaces de formar un sistema apto para estudios de estabilidad, reología, etc., necesarios para su aplicación específica. El comportamiento en solución de cada componente es importante, pero el rendimiento del producto formulado depende en gran medida de la interacción entre el tensioactivo y el polímero. Por lo tanto, el conocimiento acerca de las propiedades fisicoquímicas tanto de los tensioactivos como de los polímeros y la reacción al interactuar son esenciales para hacer que la formulación funcione como se desea [7].

Los estudios de adsorción normalmente pretenden determinar la velocidad de adsorción del surfactante, la concentración de moléculas adsorbidas, la forma u orientación que adquieren las moléculas del surfactante cuando se adsorben en la

interfase, los cambios de energía libre interfacial que ocurren, y las características que adquieren las interfases en presencia de un surfactante [17].

**Tabla V.** Aplicaciones de los Surfactantes

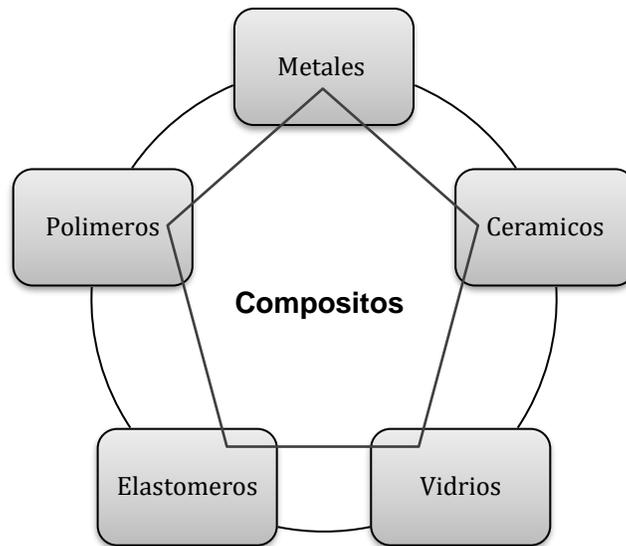
<b>Campo</b>	<b>Aplicación</b>
Agricultura e Industria Agroalimentaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limpieza y esterilización</li> <li>• Bebidas aromatizadas</li> <li>• Alimentos Polifásicos</li> </ul>
Procesos Industriales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flotación de minerales</li> <li>• Separación por evaporación o destilación</li> <li>• Reciclaje de papel usado</li> <li>• Surfactantes en la industria textil</li> <li>• Pinturas</li> <li>• Tintas</li> </ul>
Medio Ambiente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de aguas residuales</li> <li>• Derrames petroleros en el mar</li> </ul>
Industria Petrolera	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lodos de perforación</li> <li>• Estimulación de pozos</li> <li>• Recuperación mejorada de petróleo</li> </ul>
Uso Doméstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jabones y detergentes</li> <li>• Agentes suavizantes</li> </ul>
Salud y Bioaplicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bactericidas</li> <li>• Polímeros de asociación</li> <li>• Liberación de fármacos</li> </ul>

### **II.3 Materiales Compósitos-Poliméricos**

Un material compuesto está constituido por dos o más componentes, permaneciendo identificables en la masa del elemento/producto y formando una combinación de propiedades superiores a las que tienen los materiales constituyentes por separado. Estos materiales se componen de dos fases: una continua denominada matriz la cual rodea a la otra fase llamada fase dispersa [18].

El fin de la creación de un material de este tipo es mejorar su desempeño o sus propiedades, las cuales se especifican por diversos criterios como la resistencia a

altas temperaturas y a la corrosión, peso, rigidez, rendimiento, conductividad, dureza y menor costo de producción, superando las propiedades de los materiales puros y tradicionales.



**Figura 5.** Clasificación de materiales compuestos

Entre los materiales compósitos más utilizados en la actualidad están los poliméricos en los que se encuentran los termoestables, termoplásticos y elastómeros, constituidos de una matriz orgánica y con favorables propiedades mecánicas, baja densidad, resistentes a la corrosión y a los agentes químicos, además de poder moldearse a gran cantidad de formas.

Una de las principales funciones de la matriz es admitir la carga aplicada y emitirla a la fase dispersa por medio de la interfase, protegiendo las fibras del medio externo y manteniéndolas unidas, para esta función se necesita una buena compatibilidad entre matriz y fase dispersa.

#### **II.4 Complejo Polielectrolito-Surfactante (PE-S)**

En el campo de los polímeros, los complejos polielectrólitos (CPE) son de gran relevancia puesto que ofrecen la posibilidad de combinar las propiedades

fisicoquímicas de al menos dos polielectrólitos. La formación de los CPE está determinada por las interacciones electrostáticas entre polielectrólitos de distintas cargas lo que lleva a formar condensaciones iónicas interpoliméricas y a la liberación de los contraiones. También pueden presentarse otras interacciones en la formación de los CPE, como puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, fuerzas de Van der Waals, etc. [19].

Los complejos polielectrolito-surfactante presentan características estructurales y dinámicas muy distintas a la de los componentes puros, además de poseer una amplia gama de aplicaciones siendo por la misma razón, objeto de diversos estudios para mejorar la fabricación de distintos productos industriales en donde se desea obtener emulsiones y/o espumas estables.

#### **II.4.1 Aplicaciones**

En una gran cantidad las características conjuntas de los complejos PE-S ofrecen mejores propiedades que los componentes que forman dichos complejos. Uno de los principales retos para su aplicación es demostrar que propiedades se refuerzan y reconocer si son favorables para el sistema que se desea producir.

En la actualidad los complejos PE-S, están abriendo un amplio campo de la investigación en la farmacia para aplicación en liberación de fármacos y como vectores para terapias en puntos específicos.[20]

#### **II.5 Aplicaciones de la Nanotecnología en la Farmacéutica**

La importancia de la innovación en la nanotecnología ha ido creciendo conforme el ser humano extiende sus necesidades.

La nanotecnología interviene ampliamente en el ámbito farmacéutico orientándose en el estudio y desarrollo de nuevos materiales en los niveles físico, químicos y biológicos.

Considerando que los sistemas biológicos interactúan con su medio ambiente a través de moléculas y estructuras multimoleculares que operan en la nanoescala, es fácil comprender porque la nanotecnología tiene tanto potencial en el área de la salud, en los productos farmacéuticos y en la biotecnología [21].

La creación y el control de la materia en forma de sistemas moleculares y dispositivos en la escala nanométrica es muy prometedora para la medicina moderna, esto mediante la integración de la química, la biología, la física y la ingeniería molecular.

**Tabla VI.** Nanoescala de Elementos Significativos

<b>Objeto</b>	<b>Tamaño (nm)</b>
Diámetro de un cabello	50 000
Glóbulo rojo	7 000
Bacteria	1 000
Virus	100
Diámetro del DNA	2.5
Molécula	1

**Tabla VII.** Líneas de Investigación de la Nanotecnología Farmacéutica

Transportadores de fármacos y sistemas de liberación de genes
Nanopartículas y nanocápsulas
Tecnologías de anticuerpos
Conjugados de polímero-fármaco
Nanoprecipitación y nanocristales
Tecnologías de emulsificación
Reparación e ingeniería de los tejidos

Una de las aplicaciones más demandadas de la nanotecnología en la farmacia es la encapsulación de fármacos para dar dirección o localización al sistema de suministro. Muchos de los requerimientos en la administración de fármacos es hacer llegar exitosamente la cantidad necesaria a un tejido específico dentro del organismo.

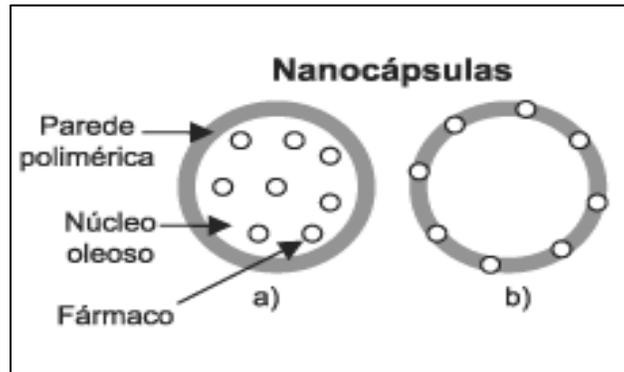
Son múltiples los métodos de nanoencapsulación al igual que sus beneficios destacando la factibilidad de la permeación a través de las membranas celulares, lo cual es crítico para impulsar el desarrollo de la medicina genética.

## **II.6 Nanoencapsulación**

Las nanocápsulas son una clasificación derivada de las nanopartículas, siendo actualmente un área de intensa investigación científica, debido a su amplia variedad de aplicaciones potenciales en los campos biomédicos, ópticos y electrónicos.

La nanoencapsulación consiste en la incorporación de materiales a nivel nano o micrométrico mediante recubrimiento o atrapamiento. La incorporación es mediante dos materiales, uno denominado material encapsulado que es el núcleo, y otro llamado material encapsulante que es la cápsula, material polimérico o membrana [22].

El objetivo de la encapsulación es primordialmente no permitir el deterioro del ingrediente activo, lo cual es posible mediante el estudio y optimización de la liberación del mismo.



**Figura 6.** Descripción de Nanocápsulas.

Las morfologías de las nanocápsulas pueden variar según la función que se requiere de ellas, pudiendo estar contenidas de la siguiente manera: cápsula de un solo núcleo, cápsula de doble núcleo, cápsula multicapa, cápsula de solo núcleo y multicapa y núcleo disperso en gel polimérico. De la misma manera la obtención de las nanocápsulas tiene diversos métodos para lograrse como lo son: la nanoprecipitación, emulsión de coacervación, polímero de recubrimiento, emulsión por difusión, capa por capa y doble emulsión. Tomando en cuenta el método que se utilice debe de posteriormente llevar a cabo una caracterización de las nanocápsulas, como lo son la medición de tamaño, carga de la partícula, estabilidad y pruebas de la eficiencia en la liberación de la sustancia activa [23].

### **II.6.1 Nanoencapsulación a Base de Polímeros y sus Aplicaciones en Biomédica-Farmacéutica**

El uso de la nanoencapsulación a base de polímeros en el área de la biomédica se ha convertido en una disciplina revolucionaria debido a sus múltiples aplicaciones potenciales mediante sus funcionalidades químicas reactivas, su nanoestructura, morfología, técnica utilizada y propiedades físico-químicas [14] [24].

Entre los principales beneficios de la encapsulación a base de polímeros se encuentran:

- El incremento de estabilidad, aumentando la vida de anaquel del producto
- Facilidad de la modificación de características físicas
- Retención de ingredientes volátiles
- Control de la liberación en un lugar y momento específicos

Dos características importantes que deben tener los materiales utilizados para la nanoencapsulación de fármacos son [25]:

- Biocompatibilidad: Debe haber biocompatibilidad entre los materiales y el medio aplicado para evitar reacciones adversas, logrando reconocer las estructuras y células del organismo sin producir interacciones no-específicas.
- Biodegradación: Es deseable que los biopolímeros sean biodegradables, es decir, que puedan ser degradados en el cuerpo y que no generen productos dañinos como resultado de su degradación.

Para lograr el fin de la aplicación de la nanocápsula a base de polímero se deben tomar en cuenta diversos parámetros: el tamaño y su distribución, la dureza, la estabilidad física y química, la eficiencia de liberación de fármaco y el porcentaje contenido de fármaco.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

### III.1 Materiales

En la elaboración del sistema de nanocápsulas se utilizaron los siguientes reactivos:

- Surfactante DTAC (Cloruro de Dodeciltrimetilamonio) “grado reactivo”, Sigma-Aldrich, Japón.
- Aceite de Oliva “grado reactivo”, Sigma-Aldrich, EUA.
- Aceite de Maíz “grado reactivo”, Sigma-Aldrich.
- Aceite de Soya “grado reactivo”, Sigma-Aldrich.
- Alcohol Etílico ( $C_2H_5OH$ ) “grado reactivo”, Faga Lab.
- Acetona ( $C_3H_6O$ ) “grado reactivo”, Faga Lab.
- $H_2O$  calidad MiliQ ( $18.2\text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ )
- Biopolímero Kappa Carragenina ( $\kappa$ -CAR) “grado reactivo”, Sigma-Aldrich.
- Solución de KCl 30mM

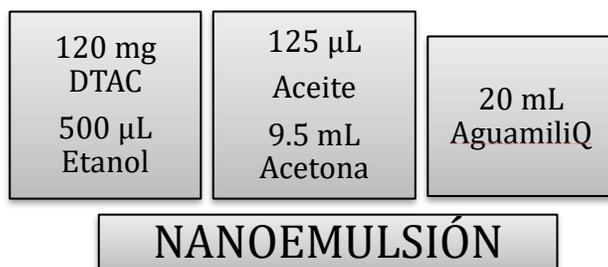
## III.2 Metodología

### III.2.1 Elaboración de Nanoemulsión

Para la obtención de nanopartículas se elaboró una nanoemulsión basada en el procedimiento publicado anteriormente por Rosas *et al.*, 2011 [26] y del trabajo de tesis de León-Martínez [27].

El proceso que se presenta en la elaboración de la NE es una nanoprecipitación conteniéndose de los siguientes pasos:

1. Para producir la fase orgánica se utiliza un tubo Eppendorf de 1.5 ml, se colocan 120 mg de surfactante DTAC seguido de 0.5 mL de etanol puro.
2. En un tubo de ensaye de 15 mL se agregan 125  $\mu$ g de aceite esencial (oliva, soya y maíz) en 9.5 mL de acetona pura.
3. Se vacía el contenido del tubo Eppendorf en el tubo de ensaye disolviendo las sustancias de la fase orgánica.
4. Posteriormente se usa una placa de agitación en donde se coloca un vaso de precipitado contenido de agua miliQ, siendo esta la solución acuosa, el proceso se lleva a cabo a 25 °C. Al iniciar la agitación se vacía lentamente la solución orgánica en la solución acuosa e instantáneamente se crea una solución turbia (Efecto Tyndall).



**Figura 7.** Cantidades requeridas de las sustancias para la nanoemulsión

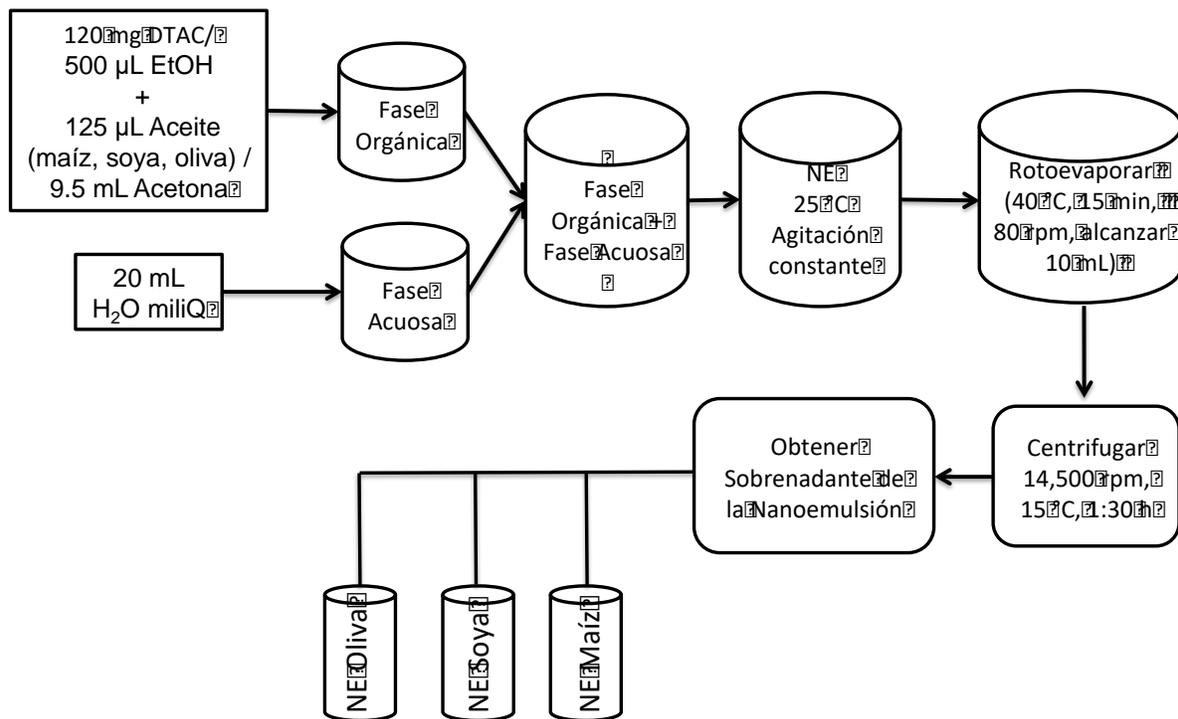
El volumen obtenido de la nanoemulsión es de 29.5 mL, siendo en seguida rotoevaporada a las siguientes condiciones: 40 °C / 15-20 min / 80 rpm, eliminando finalmente los solventes (etanol, acetona y agua), obteniendo un volumen final de 10 mL.

La solución final obtenida debe dejarse reposar mínimo una hora para después medir sus características en los equipos a disposición.

Las nanoemulsiones obtenidas son diferenciadas por tres variedades en el núcleo oleoso de las nanopartículas, contenido de tres distintos aceites esenciales: oliva, soya y maíz.

Para la obtención de las nanopartículas más pequeñas que contiene el sistema producido por la nanoemulsión se utiliza una centrifuga (Sorvall ST 16R). El procedimiento previo y posterior a la centrifugación requirió los siguientes pasos:

1. Se colocan 6 alícuotas contenidas de ~2 mL de la muestra de las tres NE obtenidas (2 alícuotas por cada NE) en un vial de 2 mL, haciendo el procedimiento de equilibrio con alícuotas contenidas de agua.
2. Se programa la centrifuga con las siguientes condiciones: con las siguientes condiciones: 14500 rpm / 15 °C / 1:30 h.
3. Al terminar de operar la centrifuga, se retira cuidadosamente el rotor para apartar los viales y extraer enseguida el sobrenadante apoyándose de una jeringa de 3 mL.
4. Finalmente se almacena el sobrenadante de cada NE con la variante de núcleo oleoso en 3 tubos Eppendorf para posteriormente formular los complejos.



**Figura 8.** Obtención de Sistema de Nanopartículas

### III.2.2 Elaboración de Hidrogel

La elaboración de los hidrogeles se basaron en el trabajo anterior hecho por Rosas-Durazo *et al.*, 2011 [28].

Se formulan dos tipos de hidrogeles (p/p) en viales de plástico de la siguiente manera:

50 mL de H<sub>2</sub>O desionizada + 0.25 gramos de  $\kappa$ -carragenina (0.5%)

50 mL de KCl 30 mM + 0.25 gramos de  $\kappa$ -carragenina (0.5%)

Posteriormente se llevaron a baño maría con una temperatura de 90 °C y constante agitación, esto para lograr la interacción de las nanopartículas con el polímero.

Al lograr obtener una solución homogénea se dejaron enfriar a temperatura ambiente para poder introducirse en el refrigerador durante 12 h, durante las cuales se llevaba a cabo la gelificación.

### **III.2.3 Complejos Hidrogel-Nanocápsulas**

Para la elaboración de los complejos es necesario retirar los dos hidrogeles de  $\kappa$ -CAR (KCl 30mM y H<sub>2</sub>O) y hacer uso de los sobrenadantes obtenidos después de la centrifugación.

Los hidrogeles deben fundirse a una temperatura no mayor de 90°C para que se encuentren en estado líquido y puedan disolverse con las nanopartículas.

Posteriormente se elaboran los complejos con la siguiente relación:

25  $\mu$ L del sobrenadante de la NE + 475  $\mu$ L de hidrogel

Se obtienen 6 complejos ya que se utilizan las dos variedades de hidrogel preparados (hidrogel/H<sub>2</sub>O e hidrogel/KCl) en solución con las nanocápsulas procedentes de tres nanoemulsiones a base de los distintos aceites: oliva, maíz y soya.

Al tener elaborados los 6 complejos se someten a baño maría con agitación constante y temperatura no superior a los 50°C hasta lograr tener una solución homogénea.

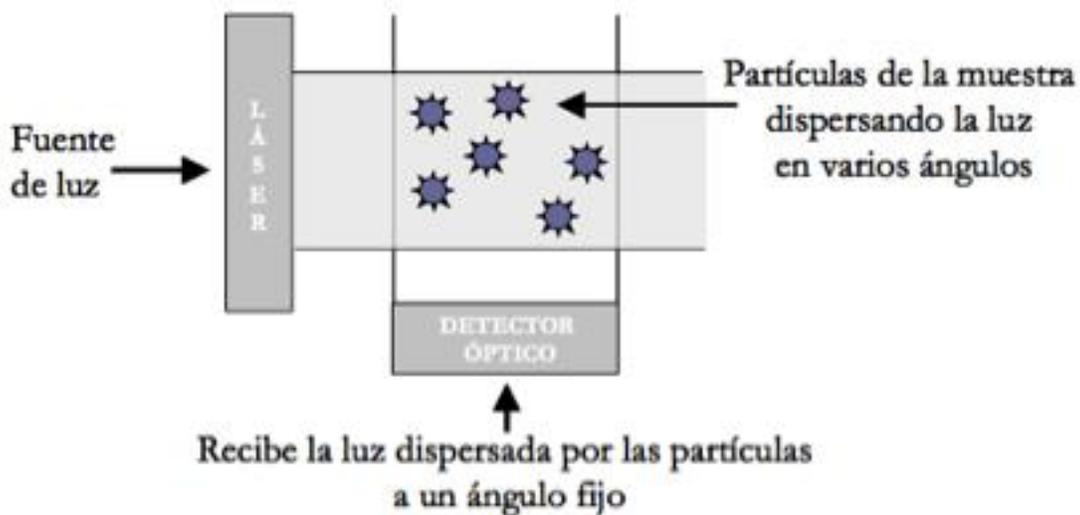
Se dejan enfriar a temperatura ambiente y se colocaron en el refrigerador durante 12 h, obteniendo finalmente un sistema hidrogel-compósito gelificante.

### III.3 Métodos de Caracterización

#### III.3.1 Dispersión de Luz Dinámica (DLS)

La técnica de dispersión de luz dinámica (DLS, por sus siglas en inglés: Dynamic Light Scattering) se utiliza para determinar el perfil de distribución del tamaño de partículas en suspensión o polímeros en solución como lo son las distintas poblaciones de la variedad de tamaños de partículas que contiene una muestra, no obstante, esta técnica presenta sensibilidad a la aparición de formas asociadas o agregadas de las partículas y por lo mismo también a impurezas, aun a bajas concentraciones [29].

En la Figura 9 se observa una representación esquemática del DLS en donde la fuente de luz láser incide sobre las partículas de la muestra que dispersan la luz en diferentes direcciones y esta luz dispersada es registrada por un detector óptico. La intensidad de dispersión fluctúa mediante el movimiento Browniano, caracterizado por se un movimiento aleatorio de las partículas en el solvente [30].



**Figura 9.** Representación esquemática de dispersión de luz dinámica

Cuando la luz choca con las partículas, si estas son pequeñas comparadas con la longitud de onda (por debajo de 250 nm), la luz se dispersa en todas direcciones. Debido a la fuente de luz del equipo se observa una fluctuación en función del

tiempo en la intensidad de dispersión con la cual es posible determinar el coeficiente de difusión  $D$ , siendo una propiedad del material que relaciona el flujo de la materia con el gradiente de concentración. Obteniendo el coeficiente de difusión el equipo es capaz de calcular el radio hidrodinámico ( $R_H$ ) por medio de la ecuación de Stokes-Einstein:

$$R_H = \frac{k_B T}{6\pi\eta_0 D}$$

dónde:  $R_H$ = radio de la esfera que se dispersa a la misma velocidad que la partícula dada,  $k_B$ = constantes de Boltzmann,  $T$ = temperatura absoluta y  $\eta_0$ = viscosidad de la suspensión.

Las mediciones de tamaño de partícula se llevaron a cabo en un Zetasizer Nano ZS, en los laboratorios de Rubio Pharma. Se usó el kit de celdas y tapón de poliestireno con dimensiones de 10x10x45 mm con lote DTS0012 de la marca Malvern. Se llenó una de estas celdas con un mililitro de la muestra a temperatura ambiente (25°C) y se introdujo en el equipo.

### III.3.2 Potencial Zeta ( $\zeta$ )

El  $\zeta$ , proporciona información sobre la carga superficial de la nanopartícula. Esta a su vez, condiciona las interacciones entre estos sistemas y las membranas celulares. Para efectuar esta determinación se emplean técnicas electroforéticas o anemometría láser doppler. Por otro lado, el  $\zeta$  describe la estabilidad de las dispersiones coloidales. Cuando éste fluctúa entre  $\pm 30$  mV, la dispersión coloidal es estable. [31]

La movilidad electroforética de una partícula depende de su constante dieléctrica, viscosidad del medio y  $\zeta$ , y se relaciona con la movilidad electroforética de las ecuaciones de Henry y Smoluchowski:

$$U_E = \frac{2\epsilon\zeta f(ka)}{3\eta}$$

donde  $U_E$  = movilidad electroforética,  $\zeta$  = potencial zeta,  $\varepsilon$  = constante dieléctrica,  $\eta$  = viscosidad y  $f(\kappa a)$  = función de Henry,  $\kappa$  se refiere a la longitud de Debye, la cual es recíproca a la longitud  $\kappa^{-1}$  y esta refleja el grosor de la doble capa eléctrica.  $f(\kappa a)$  es tomado como un valor estándar de 1.5 siendo una aproximación de Smoluchowski, por esta razón  $\zeta$  se refiere a la longitud de Debye, a cual es recíproca a la longitud  $\kappa^{-1}$  y esta refleja el grosor de la doble capa eléctrica.  $f(\kappa a)$  es tomado como un valor estándar de 1.5 siendo una aproximación de Smoluchowski, por esta razón  $\zeta$  se liga directamente con el modelo de Smoluchowski.

La medición del  $\zeta$ , se llevó a cabo en un ZetaSizer Nano ZS, en los laboratorios de Rubio Pharma. Las celdas utilizadas fueron de la marca Malvern modelo Zetasizer Nano Series con Iode DTS1070, en las cuales se colocó un mililitro de NE a temperatura ambiente (25°C).

### **III.3.3 Microscopia de Fuerza Atómica (AFM)**

El microscopio de fuerza atómica utiliza las fuerzas de Van der Waals de manera controlada para determinar la estructura de las superficies que tienen los materiales a estudiar.

La operación creada en el equipo consiste en un barrido por medio de una punta aguda o tip que generalmente está compuesta de nitruro de silicio y es de forma piramidal. La aproximación entre el tip y la superficie de la muestra se realiza por el scanner, la punta de prueba es estrictamente sensible a las fuerzas que se producen en la superficie por la creación y rompimiento de enlaces, escalones e imperfecciones de la superficie [32].

El resultado que arroja el AFM es un mapa topográfico de la superficie estudiada, esto a través de las desviaciones de la punta la cual hace que el cantilever también lo haga, creando el registro de la magnitud de la deflexión por medio de una serie de fotomultiplicadores.

La principal ventaja que presenta la AFM es que proporciona mapas topográficos en tres dimensiones, los cuales brindan información sobre las propiedades funcionales como lo son las conductividad eléctrica, el magnetismo o la respuesta de un material a un campo eléctrico [33].

Para el uso del AFM se colocó previamente en un porta muestras 15  $\mu\text{L}$  de cada muestra y se sometió a vacío y desecación para lograr obtener una película firme y compactada. El equipo utilizado para obtener la imagenología fue un AFM de la marca Veeco de Innova establecido en los laboratorios de Rubio Pharma. Las condiciones sometidas por el equipo fueron las siguientes: 256 (líneas de escaneo), velocidad de escaneo (1.0000 Hz) y un área de escaneo (variante dependiendo la muestra). El software utilizado fue NanoScope Anlysis.

#### **III.3.4 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)**

La microscopia electrónica de barrido (SEM) es de las técnicas más utilizadas para la visualización de superficies de biomateriales, debido a los beneficios de su utilidad ofreciendo imágenes de alta resolución y gran profundidad de campo con calidad tridimensional, agregado a la sencillez de la preparación previa de las muestras. Este equipo es capaz de estudiar las características de los materiales con una resolución de 3 nm [34].

El SEM utilizado fue un modelo Pemtron SS-300 con resolución de 300,000x, equipado con un Backscatter (BSD) Robinson y un Bruker EDS, ubicado en los laboratorios NICDET en Rubio Pharma. Para la preparación de la muestra se usó el Cressington Sputter Coater 108 auto en donde se recubrió la muestra con una capa fina de Au para lograr la obtención de propiedades conductoras, la deposición se realizó a 5 A/10 s, obteniendo una capa de  $\sim 2$  nm de espesor.

### **III.3.5 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR)**

FTIR es una de las técnicas más usadas en los laboratorios para el análisis de soluciones con contenidos aceitosos, capaz de detectar rápida y simultáneamente los grupos funcionales contenidos en la muestra a estudiar, ayudando a identificar los materiales de los que se compone la muestra.

Este equipo se basa en los principios de la espectroscopia molecular, en donde las moléculas absorben energía de la luz en longitudes de ondas específicas, conocidas como frecuencias de resonancia (vibraciones) [35].

El equipo utilizado fue un Nicolet iS50 FT-IR Thermo Scientific ubicado en el departamento de Ingeniería Química y Metalurgia de la Universidad de Sonora. Las muestras se colocaron en estado gelificante en la celda infrarroja con un barrido de longitud de onda de  $4000\text{ cm}^{-1}$  hasta  $600\text{ cm}^{-1}$ .

### **III.3.6 Reología Dinámica**

Es una técnica utilizada para medir la deformación de un cuerpo sometido a esfuerzos externos controlados. Por medio de un reómetro se llevan a cabo pruebas mecánicas con las que es posible conocer el esfuerzo cortante definida como la fuerza que es posible aplicarle al material de interés, y la deformación al corte que brinda información respecto a la resistencia que tiene el material.

El reómetro utilizado fue un Anton-Paar modelo MCR 300 ubicado en los laboratorios de polímeros de la Universidad de Sonora. Se utilizaron dos geometrías: cono plato y cilindros concéntricos. Las muestras se colocaron en estado líquido con poco porcentaje de viscosidad.

### **III.3.7 Análisis Termogravimétrico**

El análisis termogravimétrico se basa principalmente en la medida de la variación de la masa de una muestra al someterla a altas temperaturas en una atmósfera

controlada, pudiendo obtener una pérdida de masa o una ganancia. Esta técnica es utilizada para estudios de descomposición y estabilidad térmica, determinación de impurezas, estudios cinéticos, entre otros [36].

El equipo utilizado fue un modelo PerkinElmer Thermogravimetric Analyzer Pyris 1 TGA. Las muestras estaban en estado sólido (liofilizado) y se sometieron a las siguientes condiciones dentro del equipo: velocidad de calentamiento de 10 °C/min hasta alcanzar los 900 °C, con atmósfera de aire (20 mL/min).

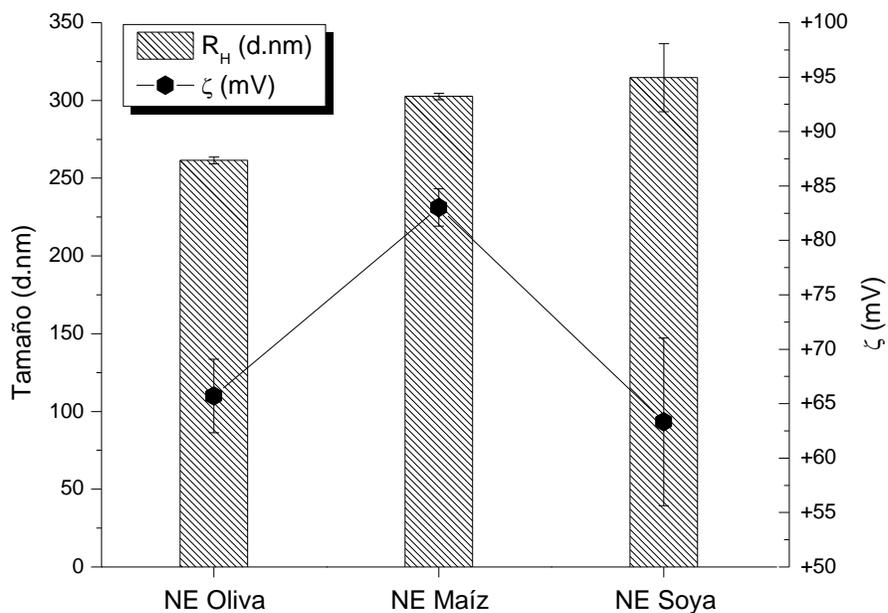
Previamente se sometieron las 8 muestras a liofilización: los dos hidrogeles de  $\kappa$ -CAR-KCl y  $\kappa$ -CAR-H<sub>2</sub>O y los seis hidrogeles complejo  $\kappa$ -CAR-NE. El equipo utilizado fue un Zhengzhou Keda Machinery and Instrument Equipment Co., Ltd situado en los laboratorios de Rubio Pharma en colaboración con Carboxy Materials S.A de C.V.

#### **IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En este trabajo de tesis, se abordó el estudio de la interacción de nanopartículas cargadas con aceites de tres tipos en dos tipos de hidrogel a base del biopolímero  $\kappa$ -CAR en solvente H<sub>2</sub>O y KCl 30 mM, para fines potenciales de aplicación en biomedicina y cosmética.

#### IV.1 Dispersión de Luz Dinámica (DLS) y Potencial Zeta ( $\zeta$ )

Esta reportado la encapsulación a escala nanométrica de aceites con fines de aplicaciones potenciales en farmacia y cosmética [22,23]; son casos de tales propiedades potenciales de viabilidad y aplicación. En el presente trabajo, se logró encapsular a escala nanométrica tres tipos distintos de aceites, soya, maíz y oliva; los cuales están poco reportados bajo la técnica de nano-precipitación espontanea (Rosas-Durazo, *et al.*, 2011). La Figura 10, recoge los resultados de tamaño de partícula y carga superficial de los nanosistemas mencionados anteriormente.



**Figura 10.** Tamaño de partícula y potencial de carga superficial de tres sistemas de nanoencapsulados de centro oleoso de Aceite de Oliva, Aceite de Maíz y Aceite de soya en solvente acuoso a 25°C

**Tabla VIII.** Diámetro, Potencial  $\zeta$  e Índice de Polidispersidad de las Nanopartículas

Núcleo Oleoso	d.nm		Z		PDI	
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S
Oliva	262	2.14	62	3.37	0.24067	0.004
Maíz	303	2.12	82	1.72	0.43833	0.06
Soya	310	21.93	63	7.7	0.39467	0.03

Tal y como se puede observar, el tamaño y carga de partícula en el caso del nanosistema a base de aceite de oliva y DTAC, es acorde a lo citado por Rosas-Durazo, et al., 2011 y León, et al., 2016; en el caso de los nanosistemas encapsulantes a base de aceite de soya y aceite de maíz y DTAC, existe una variación sensible en tamaño y carga; sin embargo, están en tamaño acorde a lo citado. En cuanto al potencial de carga, se observa una variación considerable en los nanosistemas a base de aceite de soya, respecto al resto.

Es importante mencionar que el sistema formado de nanopartículas se encuentra por debajo de la concentración micelar crítica (cmc), teniendo esta un límite de 20.3 mM, mientras que el sistema formado en el presente trabajo contiene una concentración de DTAC de 15.41 mM [37].

$$M = \frac{0.120 \text{ g}}{(263.89 \frac{\text{g}}{\text{mol}})(0.0295 \text{ L})} = 0.01541 \text{ M} = 15.41 \text{ mM}$$

## IV. 2 Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR)

Es evidente la formación del sistema de NCs con los tres tipos de aceites, tal y como se confirmó por medio de la caracterización de tamaño y carga de partícula; sin embargo, es importante el poder complementar la caracterización del complejo desde el punto de vista químico. Sin embargo y a manera de referencia en la Figura 11, se presentan los FTIR-ATR de las muestras de los aceites grado reactivo (Ac. Oliva, Ac. Maíz y Ac. Soya), utilizados para la formación de partículas de NE. En el caso de los tres aceites, se pueden denotar las bandas de absorción características de ácidos grasos en el infrarrojo: las dos bandas intensas localizadas en  $\sim 2922\text{ cm}^{-1}$  y  $\sim 2854\text{ cm}^{-1}$ , están asociadas a las vibraciones de estiramiento de los grupos Metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) y Metil ( $-\text{CH}_3$ ), respectivamente. La banda muy intensa centrada en  $\sim 1744\text{ cm}^{-1}$ , está asociada al estiramiento del grupo ( $-\text{C}=\text{O}$ ). Por último, se denotan las dos bandas de absorción en el infrarrojo de mediana intensidad de absorción de enlace a  $\sim 1462\text{ cm}^{-1}$  y  $\sim 1377\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente de los grupos ( $-\text{CH}_2-$ ) y ( $-\text{CH}_3$ ), respectivamente [38][39].

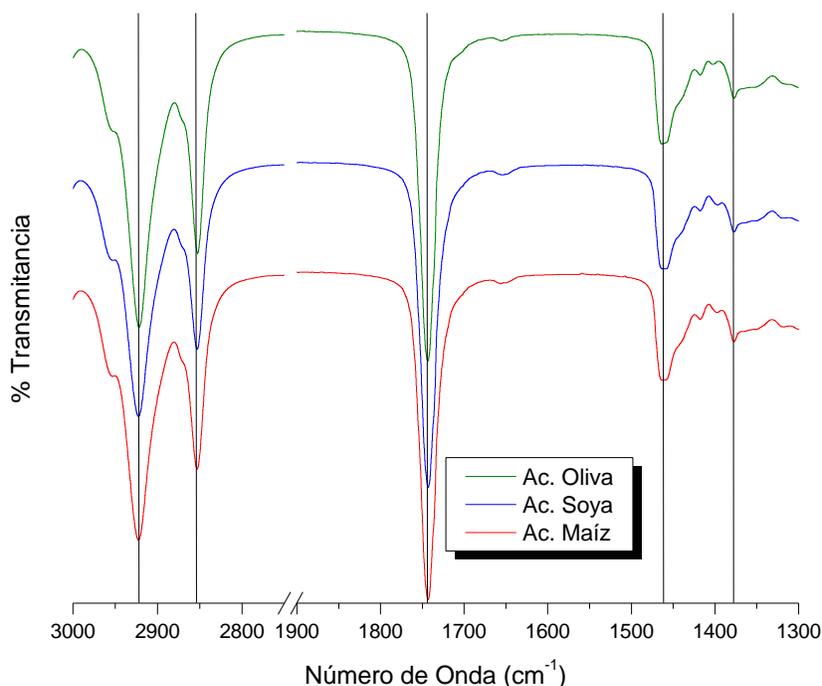
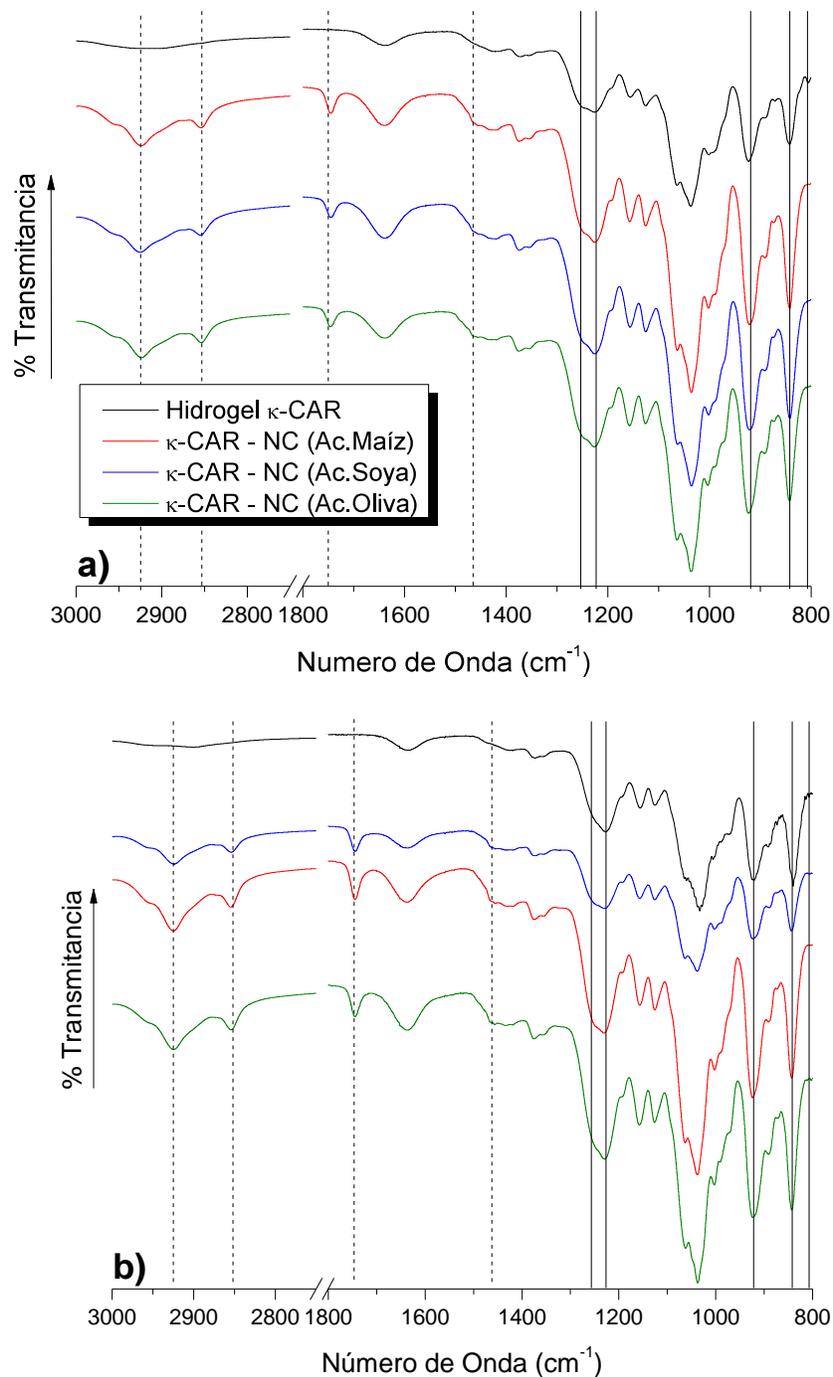


Figura 11. Espectros FTIR de los tres aceites

Las Figuras 12a y 12b, recopilan los espectros de absorción en el infrarrojo de los hidrogeles preparados en solventes H<sub>2</sub>O y KCl, respectivamente y sus complejos con NCs de distintos centros oleosos.



**Figura 12.** Espectros FTIR, comparativo de los dos tipos de hidrogeles  $\kappa$ -CAR, preparados en solvente H<sub>2</sub>O (**Figura 12a**) y en solvente KCl 30 mM (**Figura 12b**) a 25°C; así como sus respectivos complejos con NCs de los tres tipos de núcleos oleosos

En primer lugar, se enuncian las señales de absorción en el infrarrojo de  $\kappa$ -CAR en ambos tipos de hidrogeles (solventes  $H_2O$  y  $KCl$ ), cabe señalar que, para los fines cualitativos de caracterización en este estudio, tales señales se interpretan y se esperan sean las características y muy similares a este conformero de carragenina.

Las líneas no-continuas, denotan a la asignación de las señales para el surfactante DTAC y los aceites. Las líneas continuas, denotan los grupos funcionales asociados al biopolímero  $\kappa$ -CAR.

En los dos casos, a manera de un comparativo se pueden observar las señales características de  $\kappa$ -CAR; primeramente las dos señales de mediana intensidad entre  $\sim 1259\text{ cm}^{-1}$  a  $\sim 1229\text{ cm}^{-1}$ , las cuales corresponden a la vibración del grupo éster de sulfato ( $-S=O$ ) de  $\kappa$ -CAR; las señales de intensidad alta centrada a  $\sim 928\text{ cm}^{-1}$  y  $\sim 842\text{ cm}^{-1}$ , corresponde a la vibración del grupo ( $-O-SO_3$ ) en la posición axial del C4 de la unidad de galactosa y a la vibración ( $-C-O$ ) del monómero 3.6-anhidrogactosa); respectivamente. Por último, la señal de intensidad muy baja  $\sim 805\text{ cm}^{-1}$  es característica a la vibración ( $-O-SO_3$ ) en la posición axial del C4 de la unidad monomérica 3.6-anhidrogactosa. En ambos gráficos, se pueden denotar las señales asociadas a los grupos funcionales de DTAC, el cual forma parte de los sistemas NCs presentes en los geles-complejo: el par de señales localizadas a  $\sim 2919\text{ cm}^{-1}$  y  $\sim 2854\text{ cm}^{-1}$  son asignadas a las señales de vibración de estiramiento asimétricas y simétricas de los grupos Metileno ( $-CH_2-$ ) y Metil ( $-CH_3$ ), respectivamente, correspondiente a la cadena hidrocarbonada tanto del surfactante como de los ácidos grasos que conforman los aceites; así mismo, la señal tipo-hombro de intensidad media ubicada a  $\sim 1464\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento del grupo ( $-CH_3-N^+$ ) de la cabeza polar del DTAC [32].

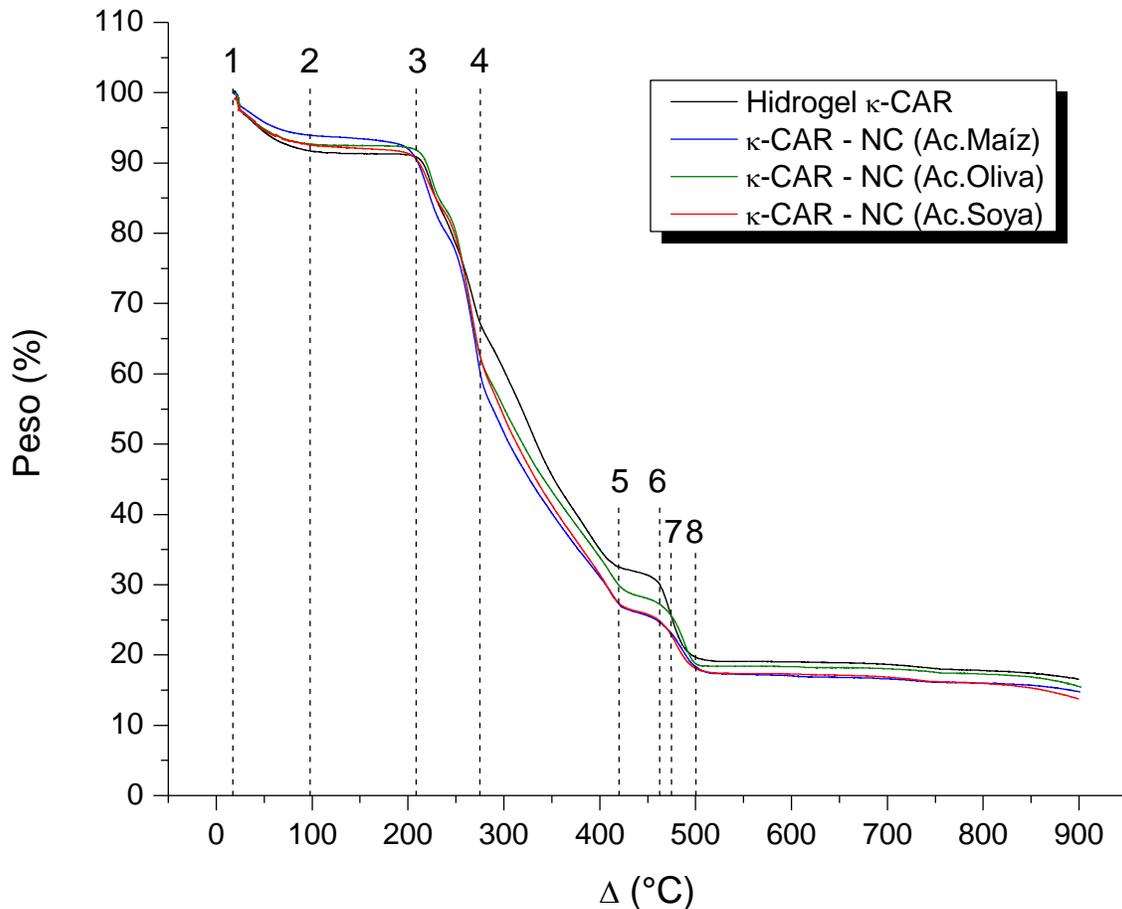
Se puede denotar, una banda de mediana intensidad en  $\sim 1739\text{ cm}^{-1}$ , la cual está asociada al grupo ( $-\text{C}=\text{O}$ ) perteneciente a la composición química de ácidos grasos que conforman los aceites en cuestión [33].

Tal y como se puede observar en ambos gráficos, es clara la diferencia entre los hidrogeles de  $\kappa$ -CAR respecto a los hidrogeles  $\kappa$ -CAR – NCs, en cuanto a la presencia de los grupos funcionales pertenecientes a la presencia del surfactante y los aceites.

#### **IV. 3 Análisis Termogravimétrico (TGA)**

El análisis termogravimétrico de la curva (Figura 13), nos muestra los termogramas para los sistemas de hidrogel de  $\kappa$ -CAR y sus respectivos complejos preparados en solvente acuoso. Como una primera observación, se puede asumir una pérdida de masa en todos los sistemas en el rango entre  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  (línea 1) a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (línea 2); lo cual, es atribuible de manera general a la humedad de los sistemas, a pesar de que se tratan de muestra liofilizadas. Tales valores resultaron en una pérdida de masa para la muestra de  $\kappa$ -CAR – NC (Ac. Maíz) de un  $6.02\%$ ; en el caso de los sistemas  $\kappa$ -CAR – NC (Ac. Oliva) y (Ac. Soya) tuvieron pérdida  $\sim 7.23\%$ ; mientras que el hidrogel de  $\kappa$ -CAR perdió un  $8.44\%$ .

Tomando en cuenta, que todos los sistemas comienzan a degradarse alrededor de  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (línea 2).



**Figura 13.** Curvas Termogravimétricas (TGA) para los sistemas de hidrogel de  $\kappa$ -CAR y los complejos  $\kappa$ -CAR-NC

Ocurre un incremento en la velocidad de degradación, a partir de  $\sim 206.5^\circ\text{C}$  con una pérdida de  $\sim 8.16\%$  (línea 3) en promedio para todos los sistemas; nuevamente incrementa su velocidad  $\sim 270.8^\circ\text{C}$  con una pérdida de  $31.8\%$  para  $\kappa$ -CAR y un  $36.3\%$  para el resto de los complejos (línea 4). Subsecuentemente, se llega a un plateau en la velocidad de degradación de  $\kappa$ -CAR entre  $419.73^\circ\text{C}$  con una pérdida de  $67.34\%$  y  $460^\circ\text{C}$  con pérdida de  $69.4\%$  (líneas 5 y 6, respectivamente); en el caso de los tres complejos este paso de transición ocurre entre  $419.73^\circ\text{C}$  con pérdida de  $70.8\%$  y  $473.89^\circ\text{C}$  con pérdida de  $75.6\%$  (líneas 5 y 7, respectivamente); manifestándose en este estadio una clara diferencia entre las velocidades de degradación, las cuales están más desplazadas en los complejos, respecto al

hidrogel, lo que conlleva a suponer de arreglos estructurales más complejos que la red básica del biopolímero sin entrecruzantes. Aunado a lo anterior, ocurre una degradación final en  $\kappa$ -CAR (494.4 °C / pérdida 79.8 %) y el resto de los complejos (~497.1 °C / pérdida ~81.1 %) (línea 8).

#### **IV.4 Reología Dinámica**

Como parte de una caracterización de propiedades mecánicas de los sistemas gelificantes de hidrogel de  $\kappa$ -CAR en KCl 30mM 0.5% (p/p) y gel complejo – NC (Ac. Maíz), se llevaron a cabo estudios de reología dinámica en función de la deformación y estrés aplicados a los materiales-compósito en cuestión. La Figura 14, recoge los resultados la evolución del módulo de almacenamiento ( $G'$ ) y módulo de pérdida ( $G''$ ) en función de la deformación de corte aplicada. Es claro el fortalecimiento que presenta el gel complejo respecto al hidrogel de  $\kappa$ -CAR, los cuales al inicio del experimento presentan fortalezas de  $G'$  a 119 Pa y 49.2 Pa, respectivamente; así mismo, presentan una caída o cedencia del fortalecimiento estructural a valores de  $G' = 144.4$  Pa a un valor de aplicación de Deformación de Corte = 0.101 Pa para sistema gel complejo y  $G' = 61.8$  Pa a una Deformación de Corte = 0.05 Pa para hidrogel  $\kappa$ -CAR.

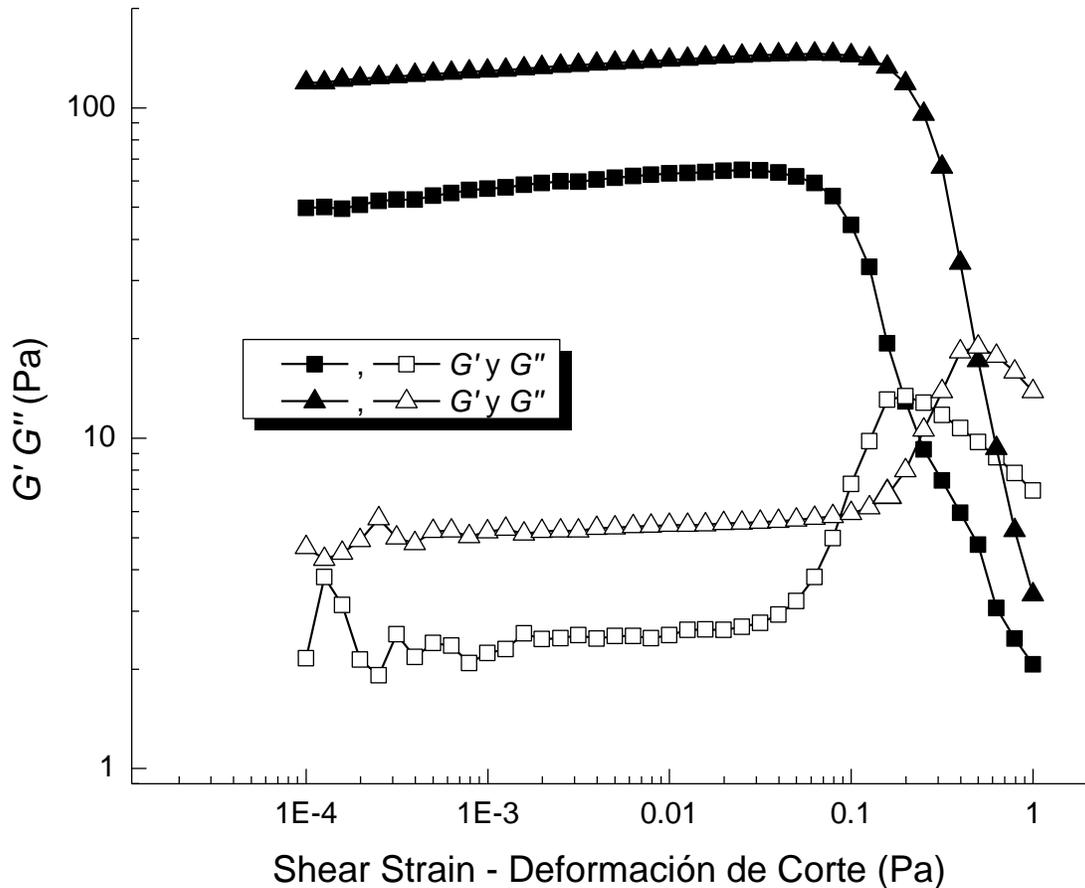
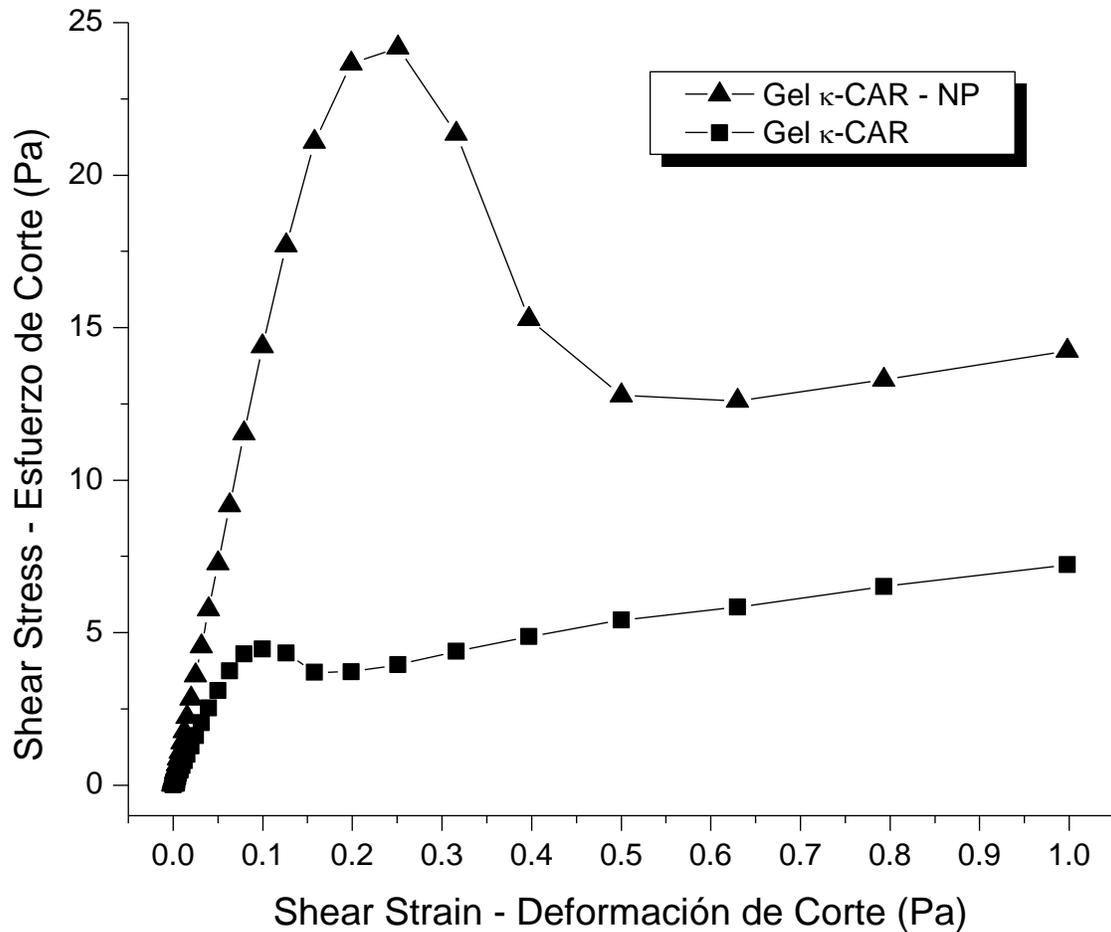


Figura 14. Comportamiento Mecánico (*Deformación de Corte vs G' G''*) para el Sistema Hidrogel  $\kappa$ -CAR (KCl 30 mM) 0.5% (p/p) (-  $\Delta$ -) y Gel Complejo  $\kappa$ -CAR 0.5% (p/p) - NE (Ac. Maíz) (-  $\square$ -) a 25°C.

Finalmente, ambos sistemas presentan una cedencia total (comportamiento semi-líquido) a la deformación de corte aplicada al momento de cruce de los módulos  $G'$  y  $G''$ , a los valores de 18.62 Pa a una deformación de 0.51 Pa y 13.25 Pa a una deformación de 0.2 Pa para los sistemas Gel Complejo e Hidrogel de  $\kappa$ -CAR, respectivamente. La Figura 15, recoge el Esfuerzo de Corte aplicado a los sistemas en función de la Deformación de Corte.



**Figura 15.** Comportamiento Mecánico (Deformación de Corte vs Esfuerzo de Corte) para el Sistema Hidrogel  $\kappa$ -CAR (KCl 30 mM) 0.5% (p/p) (-  $\square$ -) y Gel Complejo  $\kappa$ -CAR 0.5% (p/p) - NE (Ac. Maíz) (-  $\Delta$ -) a 25°C.

Donde es de hacer notar, la resistencia del gel complejo – NC (Ac. Maíz), ante es esfuerzo de corte aplicado, el cual alcanzo valores de 24.23 Pa como tope máximo y respecto al hidrogel de  $\kappa$ -CAR, el cual solo requirió un esfuerzo de corte de 4.48 Pa, lo cual de manera inicial da información valiosa acerca de una interacción muy fuerte entre el biopolímero y las NCs como puntos de unión para una reticulación mas fortalecida de la red tridimensional de  $\kappa$ -CAR. Continuando con el análisis, se observa a partir de los puntos máximos de esfuerzo de corte mencionados anteriormente, una caída notable o cedencia del material al esfuerzo aplicado, en el caso del gel complejo hasta un valor de 12.7 Pa; a partir de dicho valor se presenta un plateau relativo, hasta terminar el experimento. En el caso del hidrogel  $\kappa$ -CAR,

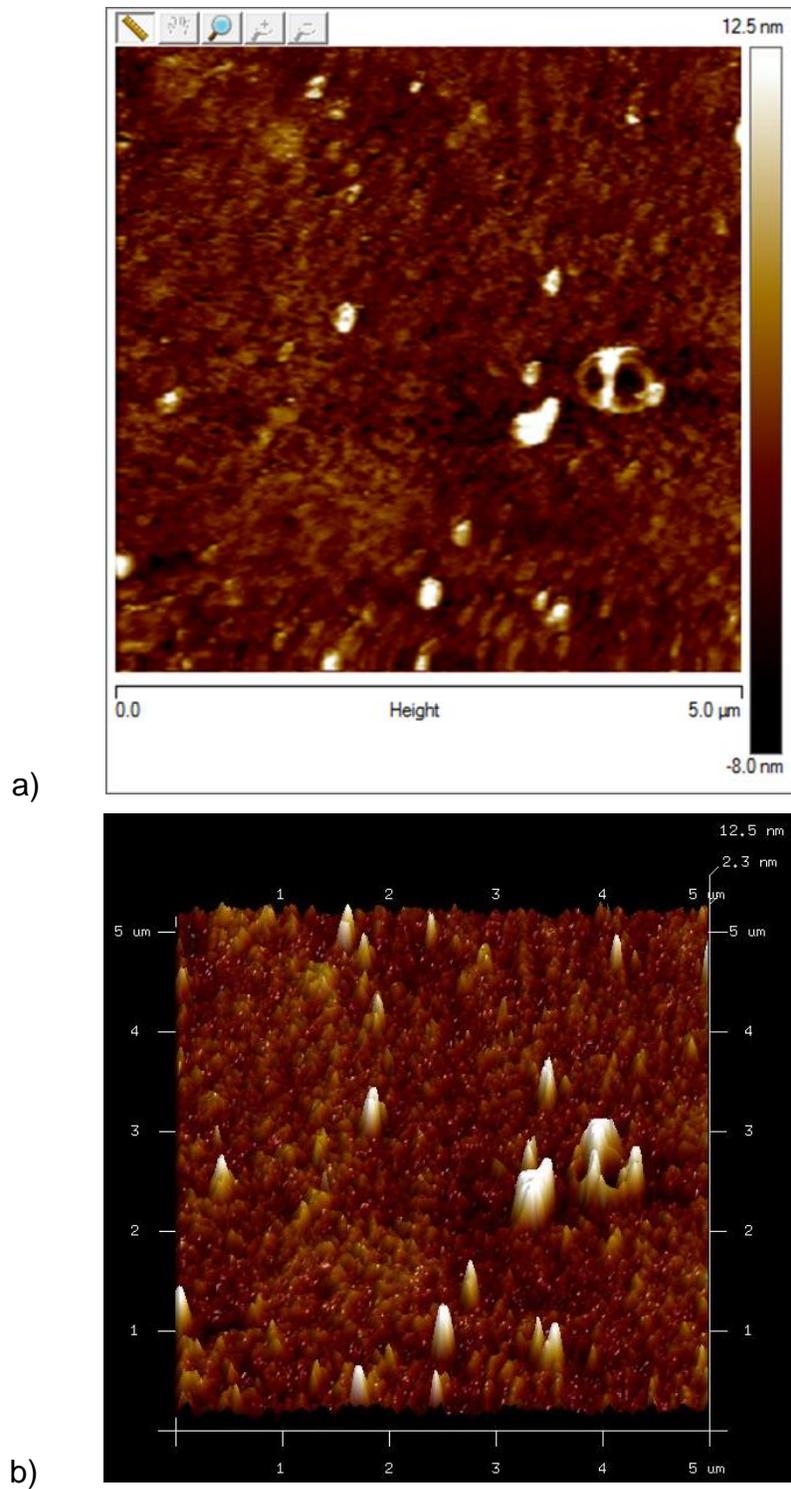
presenta una caída hasta 3.74 Pa, a partir de este valor, el material nuevamente presenta valores ascendentes hasta concluir el experimento (7.18 Pa), interpretándose esto último, como un fortalecimiento de la red a lo largo del esfuerzo de corte aplicado y a medida del aumento en los valores de deformación.

#### **IV.5 Imagenología por Microscopia de Fuerza Atómica (AFM) y Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)**

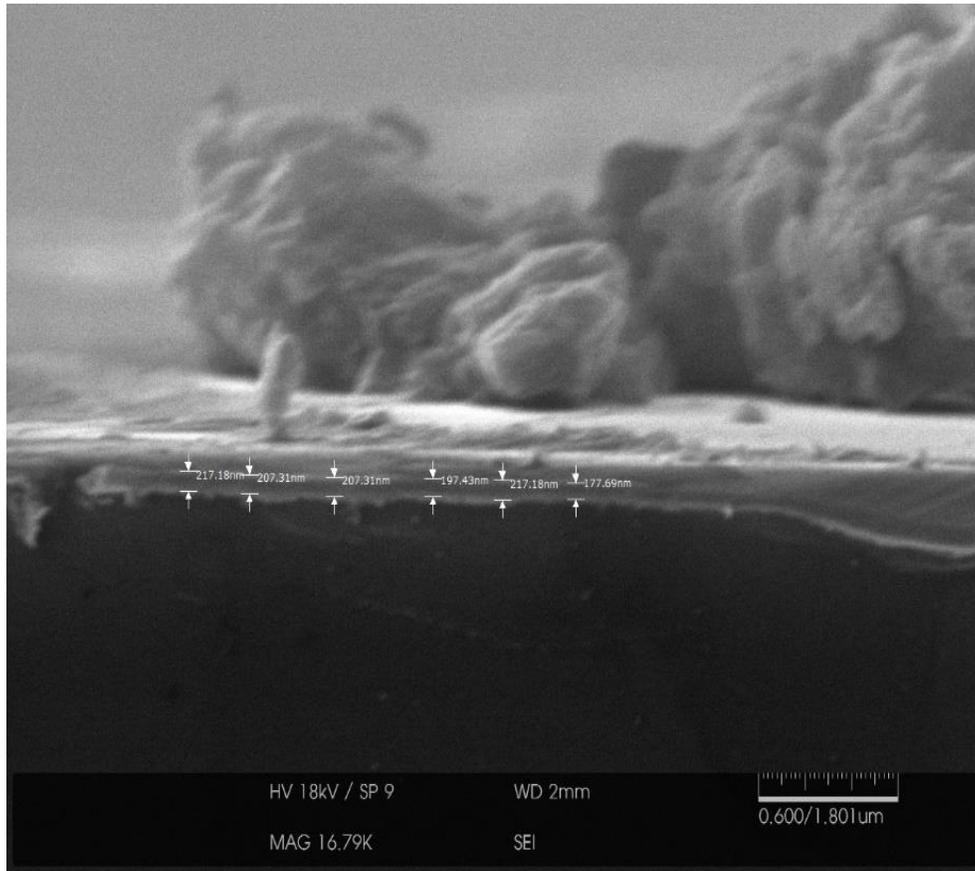
El estudio de imagenología, es una importante herramienta la cual nos da una perspectiva de fondo sobre el estado morfológico de los sistemas a analizar. Para este trabajo, en el caso de los sistemas de NCs (Ac. Maíz) (Figura 16a y 16b) por AFM 2D y 3D, respectivamente. Dicho resultado de tamaño ( $\sim 200 - 300$  nm), es congruente a lo presentado respecto al resultado de tamaño de partícula ( $R_H$ ) observado por DLS (Figura 10). Además, en base a lo observado en la imagen AFM 3D (Figura 16b), en cuanto a altura y profundidad, se puede inferir que se trata de partículas/corpusculos a escala nanométrica individuales.

En la Figura 17, representa una micrografía SEM de un corte transversal de una muestra de hidrogel complejo  $\kappa$ -CAR – NE (Ac. Oleico). Tal y como se puede denotar, es clara la interpenetración de las partículas de NE en el hidrogel de  $\kappa$ -CAR, lo cual nos hace inferir como una primera conclusión, sobre la interacción (probablemente del tipo electrostática) de las partículas de NE catiónicas (resultado  $\zeta$ , Figura 10) con el polielectrolito aniónico ( $\kappa$ -CAR).

Además, se corrobora que los tamaños de partícula observados, son acordes a los resultados de DLS (Figura 10) para el mismo sistema de NCs (Ac. Oliva).



**Figura 16.** Micrografía AFM del Gel Complejo  $\kappa$ -CAR - NE (Ac. Maíz) / H<sub>2</sub>O. **a)** AFM 2D; **b)** AFM 3D.



**Figura 17.** Micrografía SEM del Gel Complejo  $\kappa$ -CAR - NE (Ac. Oliva) / KCl 30 mM.

## **V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

- Es evidente que la técnica de nanoprecipitación estandarizada por Rosas-Durazo *et al.*, 2011, se puede adaptar a distintos tipos de aceite, lo que abre un amplio espectro de posibles aplicaciones de dicho modelo en cuanto al encapsulamiento de diversos bioactivos.
- Se logró evidenciar mediante espectroscopia FTIR, la presencia de grupos funcionales  $[- N(CH_3)^+]$  de las partículas de NE y  $[- C=O]$  asociados a compuestos ácidos grasos asociados a los aceites; lo que confirma químicamente la presencia de los sistemas de NC en el hidrogel de  $\kappa$ -CAR, del cual también fueron confirmadas sus señales  $(- S=O)$  inherente al confórmero  $\kappa$ .
- El análisis termogravimétrico, evidenció claras diferencias entre las velocidades de degradación del hidrogel de  $\kappa$ -CAR respecto a los tres sistemas de geles complejo, lo que supone de arreglos estructurales más complejos-fortalecidos en estos últimos, debido a la incidencia o funcionamiento de las NCs como puntos de unión intercadenas del biopolímero (interacción electrostática biopolímero polianión – NCs catiónicas) en comparación con la red básica del biopolímero sin NCs y/o entrecruzantes.
- Es claro el fortalecimiento de la red del gel complejo respecto al hidrogel  $\kappa$ -CAR, ante esfuerzos de corte y deformación aplicados en los experimentos de reología dinámica abordados en este estudio; lo que soporta en gran medida el poder inferir en la conclusión de que las NCs catiónicas están funcionando como puntos de unión (junction zones) entre las cadenas del biopolímero, reestructurando la red gelificante.

- Se evidenció por microscopia AFM, la presencia de las NCs en el hidrogel de  $\kappa$ -CAR, en donde su tamaño de partícula es acorde a los presentados en los resultados de tamaño por DLS.
- Por medio de microscopia SEM, se confirma la presencia de partículas de NCs interpenetradas en el hidrogel-complejo; los cuales sus tamaños son acordes a los presentados por DLS.
- Sería interesante el poder probar estos sistemas en procedimientos de difusión del material en membranas (simulando porosidad y ambiente fisiológico de piel humana).
- Sería interesante el poder probar estos sistemas en procedimientos de difusión del material en membranas (simulando porosidad y ambiente fisiológico de piel humana).

## **VI. BIBLIOGRAFÍA**

- [1] T. Farjami and A. Madadlou, "Fabrication methods of biopolymeric microgels and microgel-based hydrogels," *Food Hydrocoll.*, vol. 62, pp. 262–272, 2017.
- [2] K. Van De Velde and P. Kiekens, "Biopolymers: Overview of several properties and consequences on their applications," *Polym. Test.*, vol. 21, no. 4, pp. 433–442, 2002.
- [3] S. Brocchini, "Combinatorial chemistry and biomedical polymer development," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 53, no. 1, pp. 123–130, 2001.
- [4] C. Lárez-Velazquez, "Introducción a los polielectrolitos," Venezuela, 2003.
- [5] E. Bohorquez, "Polyelectrolyte FORMULATION AND MICROSCOPY USING TURBISCAN , FOCUSED ON BREACH OF INVERSE EMULSION," *Rev. Ambient. Pamplona*, vol. 5, 2014.
- [6] N. Caram-Lelham and L.-O. Sundelöf, "Changes in the Polyelectrolyte-Amphiphile Interaction Due to Helix-Coil Transition Induced by Specific Counterions or Variations in Temperature," *Biopolymers*, vol. 39, pp. 387–393, 1996.
- [7] K. Holmberg, B. Jonsson, B. Krongber, and B. Lindman, *Surfactants And Polymers In Aqueous Solutions*, Second Ed., vol. 14, no. 5. 2002.
- [8] I. M. Bravo, "Estudio Comparativo de las Propiedades Finales de Extractos de Carragenina  $\kappa$ -I /  $\kappa$ -II Utilizando Distintas Algas Productoras de Carragenina  $\kappa$ -II," Universidad Austral de Chile, 2007.
- [9] M. J. Gidley and J. S. G. Reid, *Food Plysaccharides and Their Applications*, Second. 2006.
- [10] F. Van De Velde *et al.*, "The structure of  $\kappa$ /I-hybrid carrageenans II. Coil-helix transition as a function of chain composition," *Carbohydr. Res.*, vol. 340, no. 6, pp. 1113–1129, 2005.
- [11] O. M. Rutiaga, "Elaboración de películas plásticas flexibles a partir de polímeros naturales como una alternativa de empaque y la evaluación de sus propiedades," Universidad Autónoma de Nuevo León, 2002.

- [12] C. Rochas, M. Rinaudo, and S. Landry, "Role of the molecular weight on the mechanical properties of kappa carrageenan gels," *Carbohydr. Polym.*, vol. 12, no. 3, pp. 255–266, 1990.
- [13] O. R. Fennema and S. R. Tannenbaun, *Introducción a la química de los alimentos*, no. 2. 2010.
- [14] J. . Escobar, D. . García, D. Zaldivar, and K. Issa, "Hidrogeles. Principales Características en el Diseño de Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos," *Rev. Iberoam.*, vol. 3, no. 3, pp. 1–25, 2002.
- [15] I. Aranberri, B. Binks, J. Clint, and P. Fletcher, "Elaboración y caracterización de emulsiones estabilizadas por polímeros y agentes tensioactivos," *Rev. Iberoam. Polímeros*, vol. 7(3), no. 3, p. 21, 2006.
- [16] J. Mellín, "Estudio Experimental para la Evaluación de hundimiento de Barita y Acreción en Sistemas Base No Acuosa Empleados en la Perforación de Aguas Profundas," Universidad Nacional Autónoma de México, 2012.
- [17] T. Farías, "Materiales Compuestos Zeolita-Surfactante-Fármaco con Uso Potencial en la Industria Farmacéutica," Universidad de La Habana, 2010.
- [18] M. Trujillo-barragán, U. A. D. I. I, and U. A. De Zacatecas, "Caracterización de materiales compuestos de matriz polimérica con fibra de ixtle 1," pp. 673–682, 2012.
- [19] C. Cárcamo, "Preparación de films de complejo polielectrolito quitosano-alginato y comparación de sus propiedades mecánicas y biológicas con films de quitosano," Universidad de Chile, 2005.
- [20] P. S. Anbinder, N. Scientific, P. N. Scientific, and J. Peruzzo, "Estudio de complejos polielectrolito-surfactante en el sistema Eudragit E-SDS," no. January 2014, 2016.
- [21] L. Villafuerte-Robles, "Nanotecnología Farmacéutica," *Razón y Palabra*, vol. 68, no. 1, pp. 1–20, 2009.
- [22] S. S. Guterres, M. P. Alves, and A. R. Pohlmann, "Polymeric Nanoparticles ,

Nanospheres and Nanocapsules , for Cutaneous Applications,” pp. 147–157, 2007.

- [23] C. E. Mora-Huertas, H. Fessi, and A. Elaissari, “Polymer-based nanocapsules for drug delivery,” *Int. J. Pharm.*, vol. 385, no. 1–2, pp. 113–142, 2010.
- [24] A. Neira, D. Yáñez, P. Aguirre, Y. Amar, S. Vidal, and R. Egaña, “Encapsulación de Biomoléculas Usando Polímeros Naturales: ‘ Un Nuevo Enfoque en la Entrega de Fármacos en Medicina ,”” *Av. en Ciencias Vet.*, vol. 28, no. 2, pp. 31–40, 2013.
- [25] J. Jagur-Grodzinski, “Biomedical application of functional polymers,” *React. Funct. Polym.*, vol. 39, no. 2, pp. 99–138, 1999.
- [26] A. Rosas-Durazo, J. Lizardi, I. Higuera-Ciapara, W. Argüelles-Monal, and F. M. Goycoolea, “Development and characterization of nanocapsules comprising dodecyltrimethylammonium chloride and  $\kappa$ -carrageenan,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 86, no. 1, pp. 242–246, 2011.
- [27] L. M. Leon, “Formación y Estabilidad de un Sistema de Nanocápsulas a base del Biopolímero Kappa-Carragenina,” Universidad de Sonora, 2015.
- [28] A. Rosas-Durazo, J. Hernández, J. Lizardi, I. Higuera-Ciapara, F. M. Goycoolea, and W. Argüelles-Monal, “Gelation processes in the non-stoichiometric polyelectrolyte–surfactant complex between  $\kappa$ -carrageenan and dodecyltrimethylammonium chloride in KCl,” *Soft Matter*, vol. 7, no. 5, p. 2103, 2011.
- [29] F. Ross Hallett, “Particle size analysis by dynamic light scattering,” *Food Res. Int.*, vol. 27, no. 2, pp. 195–198, 1994.
- [30] R. Dzakpasu and D. Axelrod, “Dynamic light scattering microscopy. A novel optical technique to image submicroscopic motions. II: Experimental applications.,” *Biophys. J.*, vol. 87, no. 2, pp. 1288–97, 2004.
- [31] C. Gómez-gaete, “NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS : TECNOLOGÍA Y APLICACIONES FARMACÉUTICAS,” *Rev. Farmacol. Chile*, vol. 7, no. 2, pp.

7–16, 2014.

- [32] J. L. Morán Lopez and J. L. Rodríguez López, *Los materiales nanoestructurados*. 2013.
- [33] X. Briones, “Adsorción de Polielectrolitos Modificados Hidrofóbicamente sobre Superficies de Silicon Wafer Modificadas,” Universidad de Chile, 2012.
- [34] O. Ledea, H. Castro, R. Gonzáles, M. Farina, A. Linhares, and M. Oliveira, “Application of Scanning Electron Microscopy on Poliapatita,” *Rev. CENIC. Ciencias Químicas*, pp. 1–6, 2010.
- [35] D. A. E. J. Ones, “Fourier Transform Infrared ( Ftir ) Spectroscopy,” 2012.
- [36] S. E. V Yazovkin, “Thermogravimetric Analysis,” *Charact. Mater.*, pp. 1–12, 2012.
- [37] B. L. Bales and R. Zana, “Characterization of micelles of quaternary ammonium surfactants as reaction media I: Dodecyltrimethylammonium bromide and chloride,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 106, no. 8, pp. 1926–1939, 2002.
- [38] A. Rohman and Y. B. Che Man, “Quantification and Classification of Corn and Sunflower Oils as Adulterants in Olive Oil Using Chemometrics and FTIR Spectra,” *Sci. World J.*, vol. 2012, pp. 1–6, 2012.
- [39] J. Kuligowski, G. Quintás, F. A. Esteve-Turrillas, S. Garrigues, and M. de la Guardia, “On-line gel permeation chromatography-attenuated total reflectance-Fourier transform infrared determination of lecithin and soybean oil in dietary supplements,” *J. Chromatogr. A*, vol. 1185, no. 1, pp. 71–77, 2008.