

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

Formación de hidrogeles quitosano-pectina y quitosano-almidón utilizando urea como agente entrecruzante para la liberación de acetaminofén

José Andrés Chicaiza Salgado

Ingeniería Química

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Ingeniero Químico

Quito, 21 de enero de 2025

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

**FORMACIÓN DE HIDROGELES QUITOSANO -PECTINA Y
QUITOSANO-ALMIDÓN UTILIZANDO UREA COMO AGENTE
ENTRECRUZANTE PARA LA LIBERACIÓN DE ACETAMINOFÉN**

José Andrés Chicaiza Salgado

Nombre del profesor, Título académico

José Ramón Mora, PhD

Nombre del profesor, Título académico

José Álvarez, PhD

Quito, 21 de enero de 2025

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: José Andrés Chicaiza Salgado

Código: 00215731

Cédula de identidad: 1726280413

Lugar y fecha: Quito, 21 de enero de 2025

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETheses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETheses>.

RESUMEN

Se desarrollaron hidrogeles de quitosano (QUI) con pectina (PEC) y almidón oxidado (ALM O) con urea como agente entrecruzante para la liberación controlada de fármacos. Los hidrogeles fueron elaborados con relaciones QUR/QUI, QUR/PEC y QUR/ALM O, con proporciones molares 1:1, 1:2 y 2:1 variando el porcentaje de urea extra (0%, 10% y 20%). La funcionalización del quitosano con urea (QUR) se realizó mediante el uso de un solvente eutéctico profundo (DES) elaborado con cloruro de colina y urea en proporción molar 1:2, proceso confirmado mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), donde se observaron bandas características de los grupos ($-OH$), ($-NH_2$), ($C=O$) y formaciones de enlaces tipo amida. El análisis estadístico mostró que la urea extra por sí sola no afectó significativamente el hinchamiento del hidrogel ($F = 1.77$; $p = 0.172$), pero sí influyó en el entrecruzamiento y la estabilidad de los hidrogeles cuando interactuó con el tipo de biopolímero ($F = 8.44$; $p = 0.000$) y la proporción utilizada ($F = 15.32$; $p = 0.000$). Las pruebas de liberación realizadas con acetaminofén mostraron una liberación abrupta en las primeras horas, sin embargo, indicaron que las formulaciones seleccionadas lograron liberar entre el 90% y 100% del fármaco en un periodo de 72 horas mostrando un comportamiento de liberación progresiva y uniforme.

Palabras clave: QUR, DES, FTIR, funcionalización, entrecruzamiento.

ABSTRACT

Chitosan (QUI) hydrogels were developed with pectin (PEC) and oxidized starch (ALM O) with urea as a crosslinking agent for controlled drug release. The hydrogels were made with QUR/QUI, QUR/PEC and QUR/ALM O ratios, with molar ratios of 1:1, 1:2 and 2:1 varying the percentage of extra urea (0%, 10% and 20%). The functionalization of chitosan with urea (QUR) was carried out by using a deep eutectic solvent (DES) made with choline chloride and urea in a 1:2 molar ratio, a process confirmed by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), where characteristic bands of the ($-OH$), ($-NH_2$), ($C=O$) groups and formation of amide type bonds were observed. Statistical analysis showed that additional urea alone did not significantly affect hydrogel swelling ($F = 1.77$; $p = 0.172$), but did influence crosslinking and stability of the hydrogels when interacted with the type of biopolymer ($F = 8.44$; $p = 0.000$) and the ratio used ($F = 15.32$; $p = 0.000$). Release tests performed with acetaminophen showed an abrupt release in the first few hours, however, they indicated that the selected formulations managed to release between 90% and 100% of the drug over a 72-hour period, showing a progressive and uniform release behavior.

Keywords: QUR, DES, FTIR, functionalization, crosslinking.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. Objetivo General.....	16
2.2. Objetivo Específico.....	16
3. METODOLOGÍA.....	17
3.1. Elaboración de hidrogeles.....	17
3.1.1. Preparación del solvente eutéctico profundo (DES).....	17
3.1.2. Funcionalización del quitosano con urea para la formación del (QUR).....	17
3.1.3. Elaboración del almidón oxidado.....	18
3.1.4. Formación del hidrogel.....	18
3.2. Análisis con espectroscopía infrarroja (FTIR).....	19
3.3. Pruebas de hinchamiento.....	19
3.4. Liberación de acetaminofén.....	19
3.5. Análisis estadístico.....	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	21
4.1. Funcionalización del quitosano con urea usando un solvente eutéctico profundo (DES).....	21
4.2. Análisis FTIR.....	21
4.2.1. Funcionalización del quitosano.....	21
4.2.2. Formulación de los hidrogeles.....	23
4.2.3. Análisis de hinchamiento.....	30
4.3. Pruebas de hinchamiento.....	34
4.4. Liberación de acetaminofén.....	37
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	40
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

7. ANEXOS.....	44
ANEXO A: CURVA DE CALIBRACIÓN.....	44
ANEXO B: ANÁLISIS ANOVA PARA HINCHAMIETO.....	45
ANEXO C: ANÁLISIS TUKEY PARA HINCHAMIENTO.....	46
ANEXO D: ANÁLISIS ANOVA PARA LIBERACIÓN.....	48
ANEXO E: ANÁLISIS TUKEY PARA LIBERACIÓN.....	49
ANEXO F: QUITOSANO FUNCIONALIZADO CON UREA.....	49
ANEXO G: PRUEBAS DE HINCHAMIENTO.....	50
ANEXO H: LIBERACIÓN DE ACETAMINOFÉN.....	50
ANEXO I: CONTROL QUITOSANO.....	51
ANEXO J: CONTROL PECTINA.....	51
ANEXO K: CONTROL ALMIDÓN.....	52
ANEXO L: CONTROL ALMIDÓN OXIDADO.....	52
ANEXO M: CONTROL ALMIDÓN OXIDADO VS ALMIDÓN PURO.....	53
ANEXO N: CONTROL QUI:PEC.....	53
ANEXO O: CONTROL QUI:ALM.....	54
ANEXO P: CONTROL QUI:ALM O.....	54
ANEXO Q: CONTROL QUR:ALM.....	55
ANEXO R: HIDROGEL PRE-SECADO.....	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Relaciones y proporciones usadas para la formulación de hidrogeles.....18

Tabla 2. Valores para la curva de calibración del acetaminofén.....44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Formación del solvente eutéctico profundo (DES).....	21
Figura 2. Espectro FTIR del quitosano puro y QUR (0% urea extra).....	22
Figura 3. Espectro FTIR de QUR con diferentes porcentajes de urea extra.....	23
Figura 4. Espectro FTIR de quitosano puro con QUR:QUI relación (1:2).....	25
Figura 5. Espectro FTIR de pectina pura con QUR:PEC relación (1:2).....	25
Figura 6. Espectro FTIR de la relación QUR:QUI 10% urea extra con diferentes proporciones de polímero.....	27
Figura 7. Espectros FTIR de la relación QUR:QUI 20% urea extra con diferentes proporciones de polímero.....	28
Figura 8. Espectros FTIR de la relación QUR:PEC 10% urea extra con diferentes proporciones de polímero.....	29
Figura 9. Espectros FTIR de la relación QUR:PEC 20% urea extra con diferentes proporciones de polímero.....	30
Figura 10. Espectro FTIR de QUR:QUI con 0% urea extra a diferentes proporciones.....	33
Figura 11. Espectro FTIR de QUR:PEC con 0% urea extra a diferentes proporciones.....	33
Figura 12. Pruebas de hinchamiento para hidrogeles de QUR:QUI (1:2).....	35
Figura 13. Pruebas de hinchamiento para hidrogeles de QUR:PEC (1:2).....	36
Figura 14. Pruebas de hinchamiento para hidrogeles de QUR:ALM O (1:1).....	36
Figura 15. Pruebas de liberación para hidrogel de QUR:QUI (1:2) con 0% de urea extra.....	38
Figura 16. Pruebas de liberación para hidrogel de QUR:QUI (1:2) con 10% de urea extra.....	39

Figura 17. Pruebas de liberación para hidrogel de QUR:PEC (1:2) con 0% de urea extra.....	39
Figura 18. Curva de calibración del acetaminofén.....	44
Figura 19. (QUR) obtenido del proceso de funcionalización del quitosano.....	49
Figura 20. Prueba de hinchamiento.....	50
Figura 21. Pruebas de liberación.....	50
Figura 22. Espectro FTIR del quitosano puro.....	51
Figura 23. Espectro FTIR de pectina pura.....	51
Figura 24. Espectro FTIR de almidón puro.....	52
Figura 25. Espectro FTIR de almidón oxidado.....	52
Figura 26. Espectro FTIR de almidón puro y almidón oxidado.....	53
Figura 27. Espectro FTIR de quitosano con pectina (1:2).....	53
Figura 28. Espectro FTIR de quitosano con almidón (1:2).....	54
Figura 29. Espectro FTIR de quitosano con almidón oxidado (1:2).....	54
Figura 30. Espectro FTIR de QUR con almidón puro (1:2).....	55
Figura 31. Morfonogía de un hidrogel pre-secado.....	55

1. INTRODUCCIÓN

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales capaces de retener y absorber agua, lo que los convierte en materiales hidrofílicos. También sirven como espesantes y estabilizadores debido a su capacidad de retener una cantidad sustancial de agua o solventes polares mientras mantienen una estructura similar a la de un sólido, lograda a través de un entrecruzamiento de polímeros hidrófilos [1]. Estos geles poliméricos son aplicables en las industrias biomédicas ya que pueden controlar la liberación de fármacos a través de mecanismos que incluyen hinchazón, difusión y degradación [2]. Aunque los hidrogeles presentan algunas características notables, también existen propiedades como baja resistencia mecánica, poca estabilidad térmica y rápida tasa de degradación que limitan sus aplicaciones biomédicas; sin embargo, las propiedades mecánicas pueden cambiar en función del tipo de polímeros, de la concentración y del tipo de entrecruzamiento [3].

Existen diferentes tipos de polímeros usados en la formulación de los hidrogeles, entre ellos están los polímeros sintéticos y naturales. El óxido de polietileno (PEO), la poliacrilamida (PAM), el polihidroxietilmetacrilato (pHEMA) y el alcohol polivinílico (PVA) son algunos de los polímeros sintéticos utilizados para fabricar hidrogeles [4]. Los polímeros sintéticos han mostrado grandes ventajas en relación a su solubilidad, hidrofobicidad, sensibilidad a las condiciones ambientales y estabilidad [5]. Sin embargo, en la mayoría de los casos se presenta baja biodegradabilidad, razón por la cual recientemente la comunidad científica se ha enfocado en la elaboración de hidrogeles usando polímeros de origen natural, los cuales han demostrado hinchamientos de entre 1000% a 1200% a condiciones de pH 7 y 25°C, demostrando que los polímeros naturales pueden absorber cantidades significativas de agua [6]. También, han

manifestado una liberación controlada de acetaminofén con valores alrededor del 50% y 70% en 24 horas [7]. Vilcaña-Molina et al. (2020) reporta que los hidrogeles de quitosano muestran una liberación de acetaminofén del 40% y los hidrogeles de pectina del 61%, respectivamente.

El quitosano es un polímero natural, el derivado N-desacetilado de la quitina la cual es un mucopolisacárido abundante y natural desarrollado principalmente en los crustáceos, insectos y micelios fúngicos [8], Iñiquez-Moreno et al. (2021) informa que este biopolímero tiene propiedades importantes en las administraciones biomédicas debido a su alto contenido de nitrógeno (6.89%), biodegradabilidad y biocompatibilidad. La pectina, por otro lado, es un polisacárido, el más abundante encontrado en las paredes celulares de las plantas y frutas compuesto de al menos tres dominios de polisacáridos como el homogalacturonano (HGA), ramnogalacturonano-I y ramnogalacturonano-II, este polímero natural se caracteriza por desarrollar hidrogeles insolubles [8]. El almidón se destaca por ser el segundo material más abundante en la naturaleza generado principalmente en los tallos, semillas, maíz, arroz, tapioca, trigo, papa y otros cultivos básicos [8]; este biopolímero se destaca debido a su renovabilidad, biodegradabilidad y por ser la forma más importante de reserva de carbono. Los biopolímeros como el quitosano (QUI), pectina (PEC) y almidón (ALM) tienen excelentes propiedades como biodegradabilidad, no toxicidad, alta capacidad de hinchamiento y fácil modificación sintética [9], lo que los convierte en materiales atractivos para diversas aplicaciones en la formulación de hidrogeles.

Los hidrogeles se pueden obtener mediante entrecruzamientos físicos y químicos. Los físicos se caracterizan por formar una red tridimensional por medio de interacciones no covalentes como interacciones iónicas, enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas [10]. Generalmente, los hidrogeles preparados con entrecruzamiento físico pierden alrededor del 60% de su resistencia mecánica inicial después de 15 horas de exposición a soluciones

isotónicas [11]. En estudios realizados por Bialik-Wąs et al. (2021) se menciona que el pH aumenta ligeramente al colocar hidrogeles formulados con un entrecruzamiento físico en una solución PBS. Por otra parte, los entrecruzamientos químicos utilizan enlaces covalentes para crear una red 3D, en su mayoría los hidrogeles entrecruzados químicamente son fuertes pero estáticos [10]; de acuerdo con Han et al. (2022), estos hidrogeles tienen una resistencia mecánica alta y no pueden disolverse en solventes que rompan los enlaces covalentes o degraden los polímeros utilizados. El tipo de entrecruzamiento influye significativamente en la resistencia y estabilidad de los hidrogeles modificando la capacidad para una liberación controlada de fármacos [12].

Una liberación controlada de fármacos es un proceso por el cual la sustancia se libera de forma sostenida y controlada en un hidrogel. Días et al. (2022) reporta que el proceso de liberación de fármacos en una matriz polimérica incluye etapas como la difusión de moléculas de agua en el polímero. En estudios previos, se registra que en las 4 primeras horas existe un aumento gradual de acetaminofén liberado en hidrogeles formulados con biopolímeros correspondiente al 4% mientras que pasadas las 7 horas hay disminución de la liberación [13]. Esto demuestra que la liberación del fármaco está regulada por la relajación del polímero ya que, según Villicaña-Molina et al. (2019), en las primeras 24 horas existe un fenómeno de difusión a causa de la liberación más rápida del acetaminofén, pero después de 24 horas la liberación es gradual debido a la penetración de la solución PBS en el hidrogel. Existen varios factores que afectan la liberación del fármaco, entre ellos están la cantidad de agente entrecruzante, la relación fármaco/polímero y el pH del entorno [7]; en general, la liberación controlada de fármaco es lenta a un pH básico.

De esta forma, en esta investigación se busca desarrollar hidrogeles de quitosano-pectina y quitosano-almidón usando urea como agente entrecruzante para evaluar la capacidad de liberación de acetaminofén. Para la liberación se seleccionaron los hidrogeles más estables de acuerdo con pruebas de hinchamiento en una solución amortiguadora PBS. La espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) se utilizó para caracterizar el proceso de entrecruzamiento e identificar cambios en los grupos funcionales.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Desarrollar hidrogeles de quitosano-pectina y quitosano-almidón usando urea como agente entrecruzante para evaluar su capacidad de liberación controlada de acetaminofén.

2.2. Objetivos Específicos

- Estudiar el proceso de funcionalización del quitosano con urea usando el solvente eutéctico profundo cloruro de colina-urea.
- Analizar la influencia de la funcionalización con urea en el entrecruzamiento y la estabilidad de los hidrogeles.
- Evaluar el proceso de liberación de acetaminofen para los casos de los hidrogeles más estables.

3. METODOLOGÍA

3.1. Elaboración de hidrogeles

3.1.1. Preparación del solvente eutéctico profundo (DES)

Para la preparación del solvente eutéctico profundo (DES) se utilizó la metodología presentada por Hansen [14] con modificaciones que se ajustan al actual proyecto. Se utilizó el peso molecular del cloruro de colina (139,62 g/mol) y urea (60,06 g/mol) para obtener una relación molar 1:2, se añadió 10g de ChCl y 8,6034g de urea en un vaso de precipitación a temperaturas de 65°C y velocidad de agitación de 60rpm proporcionadas por una plancha magnética. La mezcla pasó a estado líquido después de 20 minutos aproximadamente, formando un solvente eutéctico profundo.

3.1.2. Funcionalización del quitosano con urea para la formación del (QUR)

Para garantizar la funcionalización sin afectar la razón molar de los componentes del DES, se añadió el %urea extra en los porcentajes (0%, 10%, 20%), luego se esperó alrededor de 10 minutos y se colocó quitosano (QUI) al 1% m/v en el (DES). Después, se esperó durante 2 horas en las mismas condiciones de agitación y temperatura para la funcionalización del quitosano con la urea.

Culminadas las 2 horas, se utilizó el procedimiento de Parra et al. (2023), el cual consiste en lavar con 10ml de etanol puro, se homogenizó en un Vortex Mixer por 1 minuto y se centrifugó a 3500rpm por 4 minutos, se retiró el exceso de líquido y se lavó nuevamente con etanol. Se repitió este proceso 3 veces para luego regular el pH con una solución de NaOH 2M, hasta que llegue a un pH de 9 y se forme un precipitado correspondiente a la funcionalización del quitosano con urea (QUR). Finalmente, se extrajo el (QUR) y se secó en una estufa de aire a 40°C por 24 horas.

3.1.3. Elaboración del almidón oxidado

Para oxidar el almidón, se siguió la metodología de Vega et al. (2024), en donde se preparó una solución de almidón soluble al 10% p/v disuelto en agua destilada, se agitó la mezcla hasta obtener una solución homogénea, luego se introdujo en un reactor de alta presión. El reactor se colocó en una mufla con parámetros de 140°C durante 0.5h y se esperó a que se enfrié para continuar con el siguiente paso.

3.1.4. Formación del hidrogel

En un vaso de precipitación, se colocó una solución de ácido acético (AAC) al 1,5% v/v siguiendo la metodología usada por Parra et al. (2023) y se añadió (QUR) al 4% m/v a una velocidad de agitación de 10rpm y 65°C suministrada por una plancha magnética, después se colocó el biopolímero correspondiente a cada experimento (QUI/PEC/ALM O), las proporciones para el QUR/QUI, QUR/PEC y QUR/ALM O fueron 1:1, 1:2 y 2:1 como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Relaciones y proporciones usadas para la formulación de hidrogeles.

Relación		Proporción	
QUR/QUI	1:1	1:2	2:1
QUR/PEC	1:1	1:2	2:1
QUR/ALM O	1:1	1:2	2:1

Se esperó alrededor de 5 minutos y se incubó la mezcla a 60°C y 40rpm por 1 hora en un baño maría, finalmente se extrajo el hidrogel formado, y se secó a 40°C por 24 horas.

3.2. Análisis con espectroscopía infrarroja (FTIR)

Se realizó un análisis por espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) utilizando el espectrómetro Cary 630 para caracterizar los procesos de funcionalización y entrecruzamiento e identificar los cambios en los grupos funcionales entre la región de número de onda 500-4000 cm^{-1} .

3.3. Pruebas de hinchamiento

En las pruebas de hinchamiento, se colocó los hidrogeles secos en una solución salina tamponada con fosfatos (PBS), a condiciones de 37°C y un pH de 7.4, en una placa de cultivo en incubación por 72 horas. Se pesaron los hidrogeles por triplicado a distintos tiempos (1h, 2h, 3h, 24h, 48h, 72h) y se calculó el porcentaje de hinchamiento por medio de la ecuación 1.

$$S_w(\%) = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100\% \quad (1)$$

Dónde W_2 es la masa de hidrogel en un tiempo t y W_1 es la masa de hidrogel seco.

3.4. Liberación de acetaminofén

La liberación se realizó utilizando el procedimiento presentado con modificaciones por Vega et al. (2024), donde una vez preparado el hidrogel tal como se menciona arriba, se incorporó 1 mL de una solución acuosa de acetaminofén al 10% p/v en agua destilada para la formación del hidrogel con el fármaco. En una placa de cultivo, se sumergieron los hidrogeles secos en 2 mL de la solución salina (PBS) a 37°C en una incubadora microbiológica durante 72 horas. Se tomaron alícuotas de 100 μ L a los tiempos de (1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 24, 48h, 72h), y fueron reemplazadas con el mismo volumen de PBS fresco.

Se preparó una curva de calibración usando la técnica de espectroscopía UV/VIS usando el equipo Hanon i5, donde se midió la absorbancia a una longitud de onda de 243 nm, partiendo de una solución stock de acetaminofén 50 ppm diluída en PBS como se muestra en

el Anexo A. Para el procesamiento de las muestras, se tomaron las alícuotas previamente colectadas, y se aforaron hasta 2 mL con PBS. Para hallar la concentración de fármaco presente en las alícuotas se usó la curva de calibración (Anexo A) y posteriormente se determinó el porcentaje de liberación utilizando la ecuación 2.

$$D_w(\%) = \frac{D_t - D_{t-1}}{D_0} \times 100\% \quad (2)$$

Dónde D_t es la masa del fármaco en un tiempo t en mg, D_{t-1} es la masa acumulada de fármaco liberado y D_0 es la masa inicial del fármaco.

3.5. Análisis estadístico

Los valores se presentan como un promedio con la desviación estándar. Los efectos significativos se determinaron mediante un análisis de varianza ANOVA, en Minitab, utilizando datos de los hidrogeles por triplicado. La comparación por pares de Tukey con el 95% de confianza ($p < 0.05$) permitió identificar diferencias significativas entre los resultados como se aprecia en los Anexos B, C, D y E.

4. RESULTADOS Y DISCUSIONES

4.1. Funcionalización del quitosano con urea usando un solvente eutéctico profundo (DES)

El solvente eutéctico profundo (DES) se preparó de acuerdo con el protocolo reportado en la literatura [14] usando cloruro de colina y urea en la proporción molar 1:2, en la Figura 1

se muestran mezclas sólidas de urea y ChCl en distintas proporciones molares desde urea pura (0 mol% ChCl) hasta ChCl puro (0% mol% urea). La formación del solvente eutéctico profundo se observa específicamente a una proporción molar de 33 mol% de urea. Con el solvente eutéctico preparado se realizó el proceso de funcionalización del quitosano para obtener el QUR, el cual se muestra en el Anexo F.

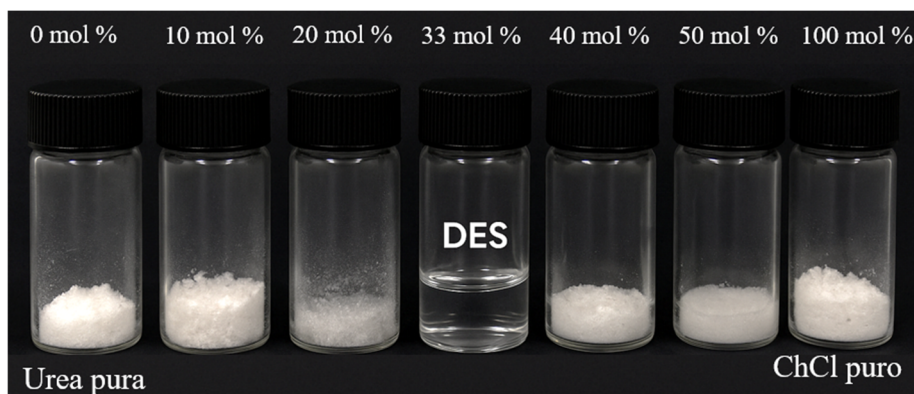


Figura 1. Formación del solvente eutéctico profundo (DES).

4.2. Análisis FTIR

4.2.1. Funcionalización del quitosano

Para evaluar el proceso de funcionalización del quitosano con urea se usó espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) para obtener los espectros del quitosano puro (QUI) y el quitosano funcionalizado con urea (QUR). En la Figura 2 se compara los cambios obtenidos cuando el quitosano es funcionalizado con urea. Se visualiza que existen cambios cerca de 3325 cm^{-1} correspondiente a grupos hidroxilo (-OH) y grupo aminos ($-NH_2$), los cuales se deben a la incorporación de los grupos amino en el carbonilo de la urea (Carey, 2006). También se observa una banda característica en la región 1600 cm^{-1} atribuida a las vibraciones de estiramiento del doble enlace (C=O) y (N-H), 1445 cm^{-1} muestra enlaces del tipo (C-H) en grupos metilo o metileno además de formaciones de enlaces tipo amida lo

que sugiere que al formarse nuevos enlaces y grupos funcionales pertenecientes a la urea la funcionalización del quitosano puro con la urea fue confirmada.

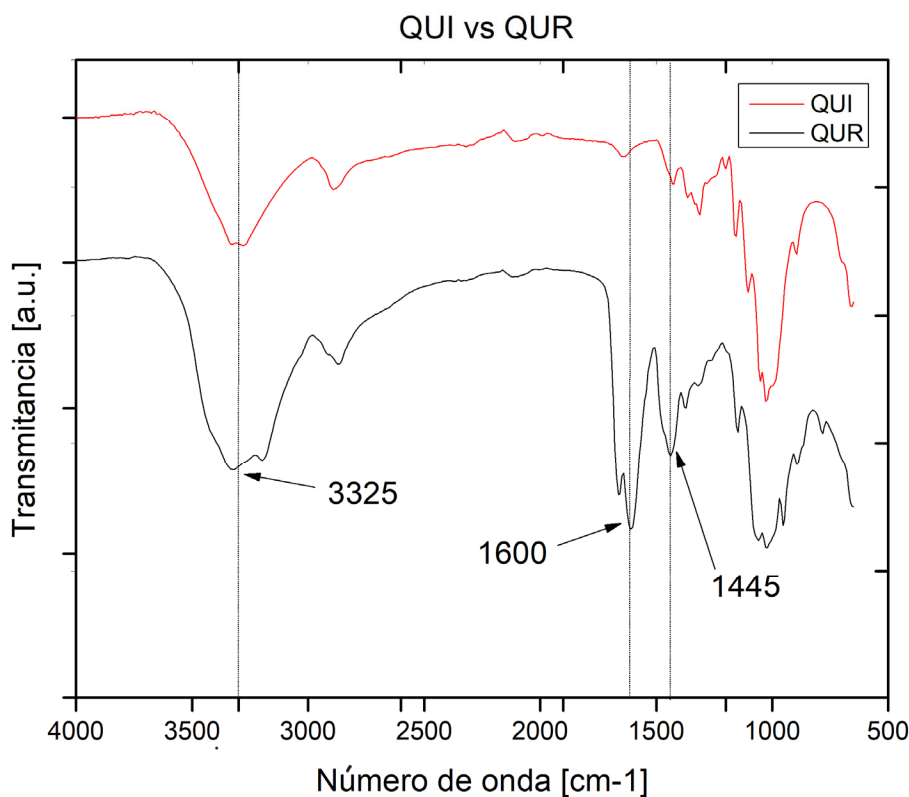


Figura 2. Espectros FTIR del quitosano puro y QUR (0% urea extra).

Al tomar en cuenta que se podría afectar la composición molar de los componentes del (DES), se evaluó el efecto de añadir un porcentaje de urea extra (0%, 10%, 20%) en el proceso de funcionalización y dicho efecto se evalúa también en la etapa de formación de los hidrogeles de quitosano-pectina y quitosano-almidón para determinar la repercusión de esta en la estabilidad de los hidrogeles formados.

En la Figura 3 se muestran los tres espectros FTIR correspondientes al quitosano funcionalizado con urea (QUR) con 3 diferentes porcentajes de urea extra añadida (0%, 10%, 20%). Se observa cómo los grupos hidroxilo (-OH), grupo aminos ($-NH_2$), grupo carbonilo (C=O), enlaces (N-H) y tipo amida varían levemente con respecto a la adición de urea extra,

al incrementar el contenido de urea extra, las bandas características presentan un ligero aumento en su intensidad.

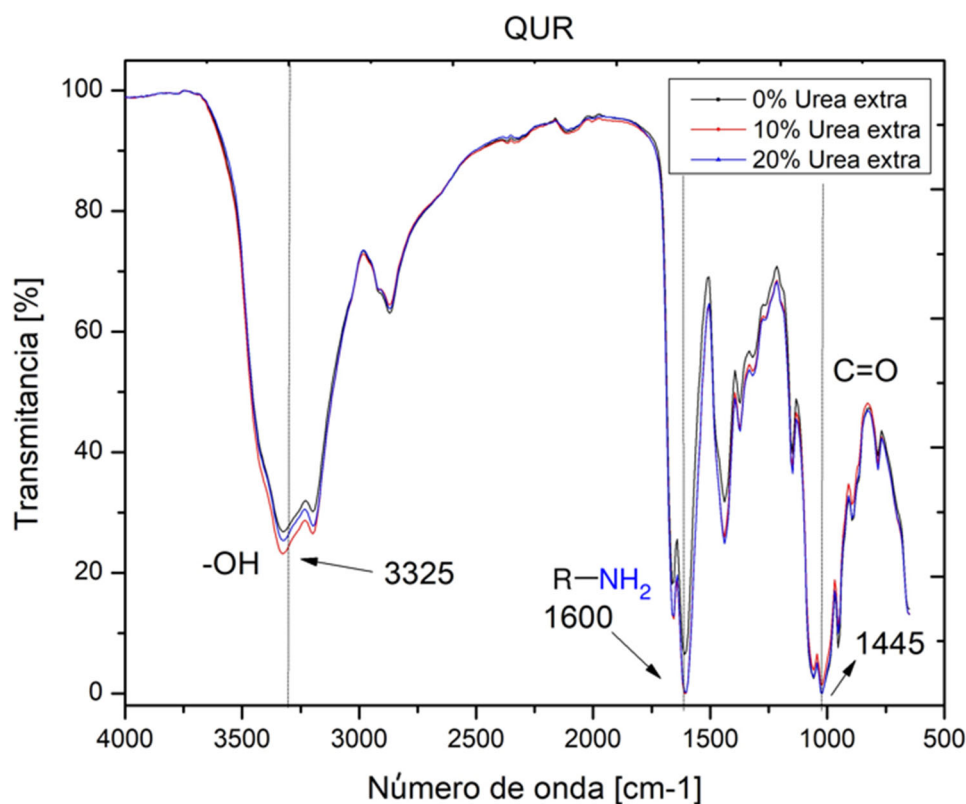


Figura 3. Espectros FTIR de QUR con diferentes porcentajes de urea extra.

4.2.2. Formulación de los hidrogeles

Los espectros FTIR obtenidos para las relaciones QUR:QUI proporción (1:2) se muestran en la Figura 4 con diferentes porcentajes de urea extra, confirman la influencia de esta variable en el entrecruzamiento de los hidrogeles. Se puede observar que la banda cercana a 3230 cm^{-1} , atribuida a los grupos hidroxilo y aminos ($-OH$), ($-NH_2$), se ensancha e intensifica ligeramente al aumentar el porcentaje de urea extra. La banda en 1590 cm^{-1} , correspondiente a enlaces ($C=O$) y deformaciones ($N-H$), también presenta un aumento de intensidad con al incrementar el porcentaje de urea extra añadida, pero tiende a estabilizarse o disminuir con 20% urea extra.

En la Figura 5 se observan los espectros FTIR con respecto a la relación QUR:PEC proporción (1:2) en donde se aprecia un comportamiento similar al de la Figura 5. Existen cambios en la banda 1580 cm^{-1} perteneciente a enlaces (C=O), no obstante, con 20% de urea extra, la intensidad disminuye. La banda en 1450 cm^{-1} , asociada a deformaciones de (C-H), también refleja cambios estructurales lo que indica una clara influencia en el proceso de entrecruzamiento del hidrogel.

Estos resultados muestran que el uso de urea como agente entrecruzante tiene un efecto variable según el biopolímero empleado, ya que la interacción entre la urea y los grupos funcionales presentes observados en los espectros FTIR dependen de la relación usada (QUR:QUI, QUR:PEC, QUR:ALM O), lo que influye en la formación y estabilidad de la red del hidrogel [15].

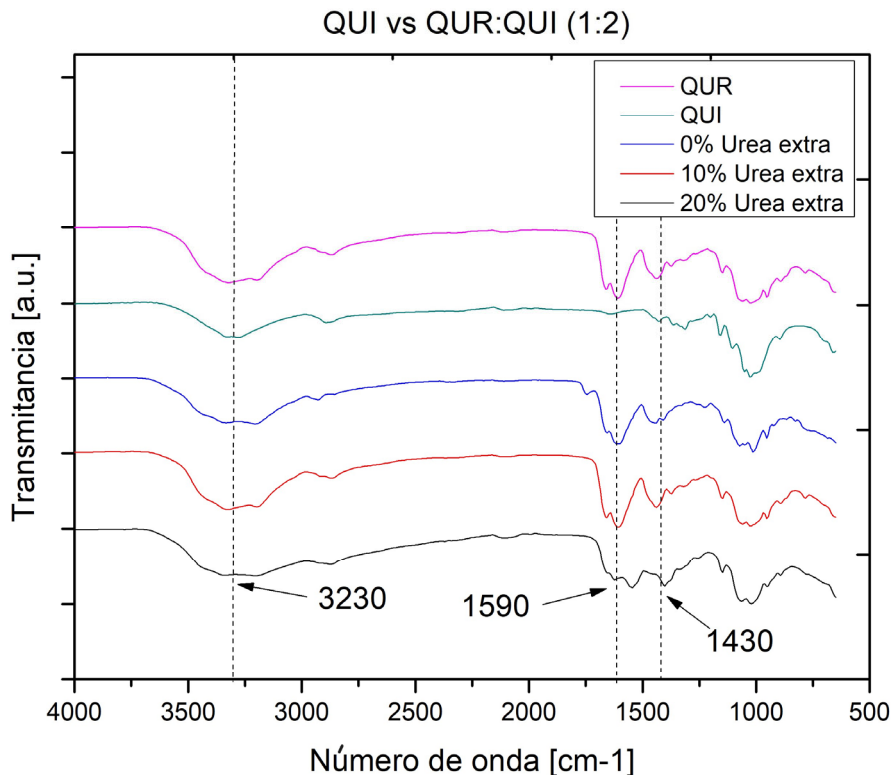


Figura 4. Espectros FTIR de quitosano puro con QUR:QUI relación (1:2).

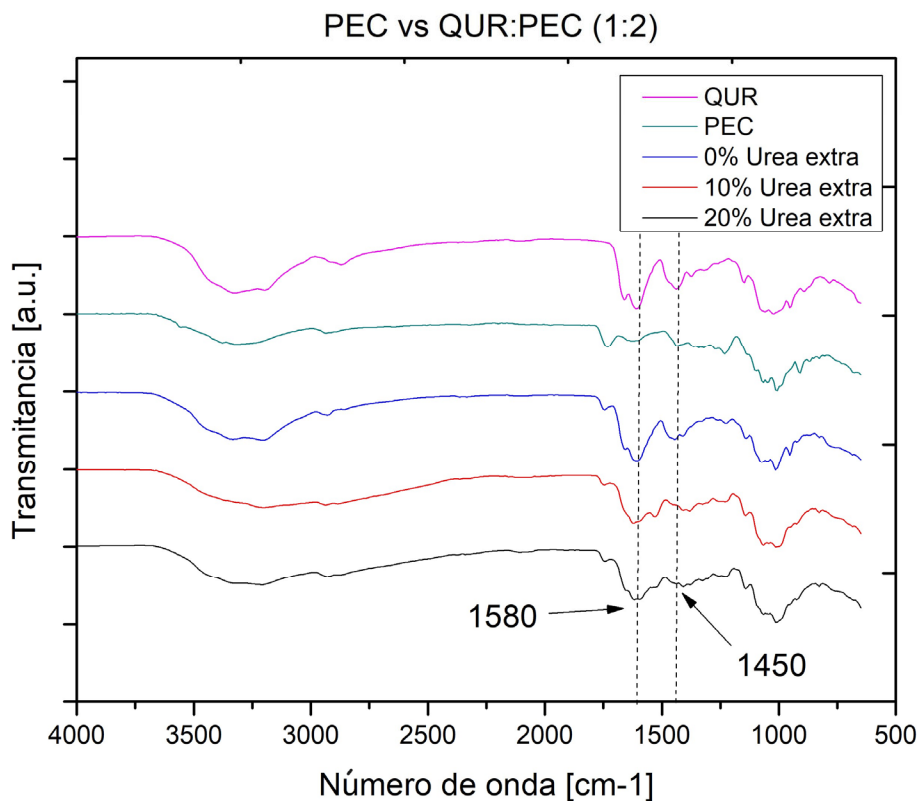


Figura 5. Espectros FTIR de pectina pura con QUR:PEC relación (1:2).

Las Figuras 6 y 7 ilustran los espectros FTIR correspondientes a hidrogeles QUR:QUI con 10% y 20% de urea extra evaluados en distintas proporciones másicas (1:1, 1:2 y 2:1). En el caso del 10% de urea extra (Figura 6), se identificó cambios en la región de 3230 cm^{-1} correspondiente a grupos hidroxilo y aminas ($-OH$), ($-NH_2$), particularmente en la proporción 1:1. Asimismo, la banda ubicada en 1590 cm^{-1} relacionada con enlaces carbonilo ($C=O$) y el grupo ($N-H$), mostró una intensificación en las proporciones 1:1 y 2:1, lo que refleja un mayor grado de entrecruzamiento. Destaca también la presencia de una señal en 1480 cm^{-1} para la formulación 2:1, posiblemente por deformaciones de ($C-H$).

Los espectros correspondientes a 20% de urea extra (Figura 7) muestran que las bandas en 3230 cm^{-1} y 1590 cm^{-1} siguen siendo detectables pero no se evidencia un

aumento progresivo en su intensidad, es decir, la cantidad adicional de urea no favorece la formación de nuevos enlaces.

Por otro lado, las Figuras 8 y 9 muestran los espectros FTIR de las formulaciones QUR:PEC con 10% y 20% de urea extra. En la Figura 8, se identifican señales relevantes como la banda en 3230 cm^{-1} , asociada a grupos ($-OH$) y ($-NH_2$), con mayor definición en la proporción 2:1. También se aprecia un cambio en la banda 1590 cm^{-1} , característica de enlaces ($C=O$) y ($N-H$). La aparición de una banda en 2990 cm^{-1} , especialmente en la proporción 1:1, está vinculada a estiramientos del grupo ($C-H$).

En la Figura 9, correspondiente a la relación QUR:PEC con 20% de urea extra, se mantiene el patrón espectral general observado en la Figura 8. No obstante, surge una nueva banda en 1490 cm^{-1} en la formulación 2:1 atribuible al grupo ($C-H$). Este conjunto de observaciones sugiere que la eficacia del entrecruzamiento depende del porcentaje de urea extra añadida y de la proporción del biopolímero.

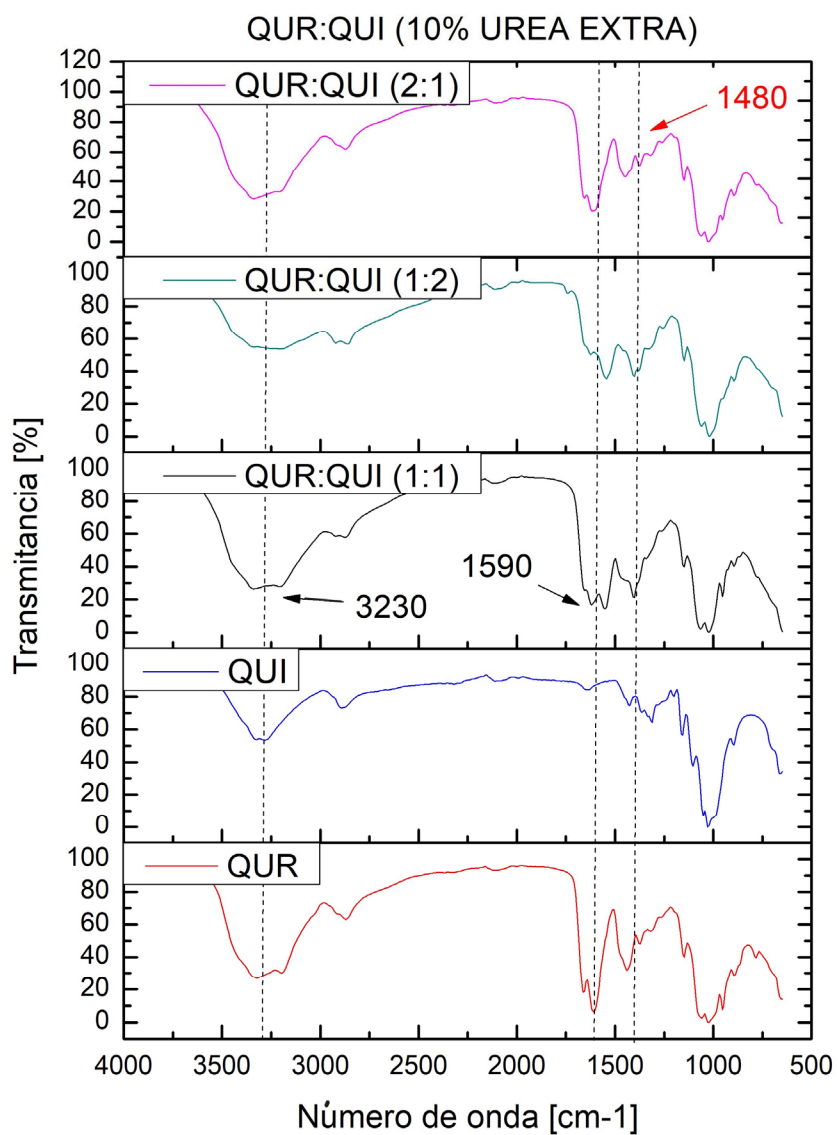


Figura 6. Espectros FTIR de la relación QUR:QUI 10% urea extra con diferentes proporciones de polímero.

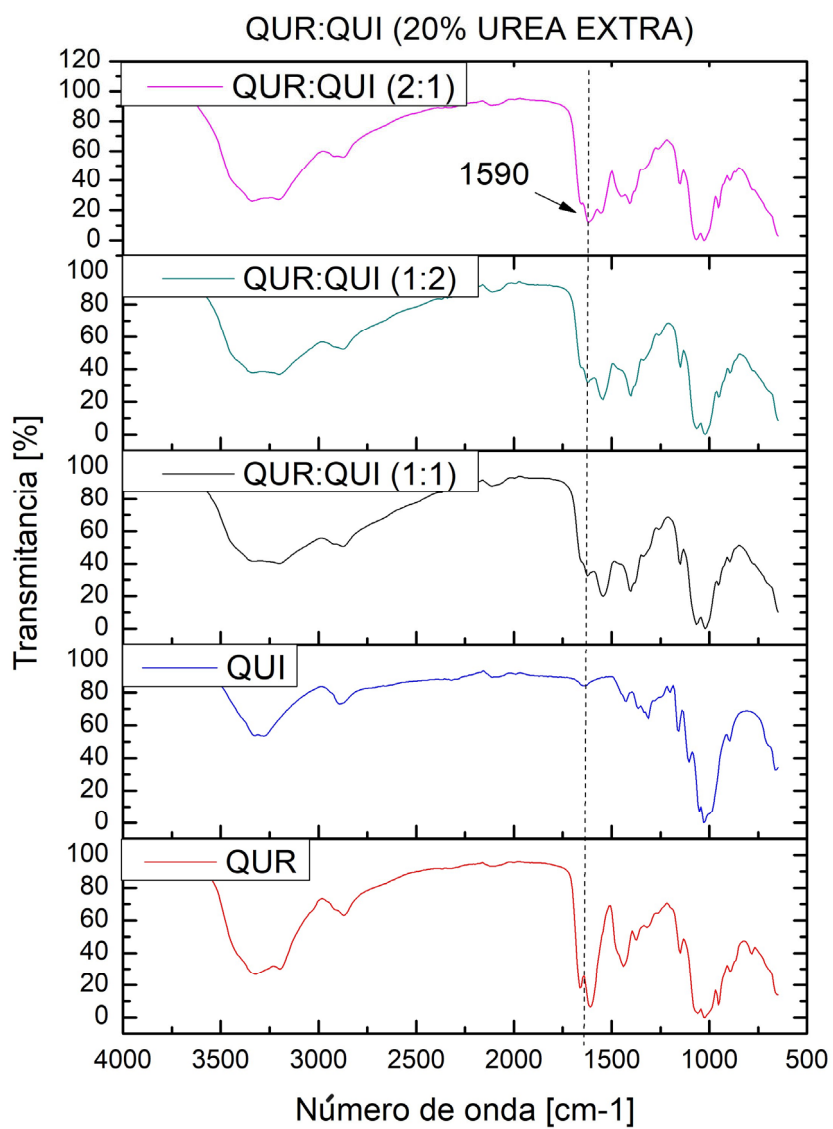


Figura 7. Espectros FTIR de la relación QUR:QUI 20% urea extra con diferentes proporciones de polímero.

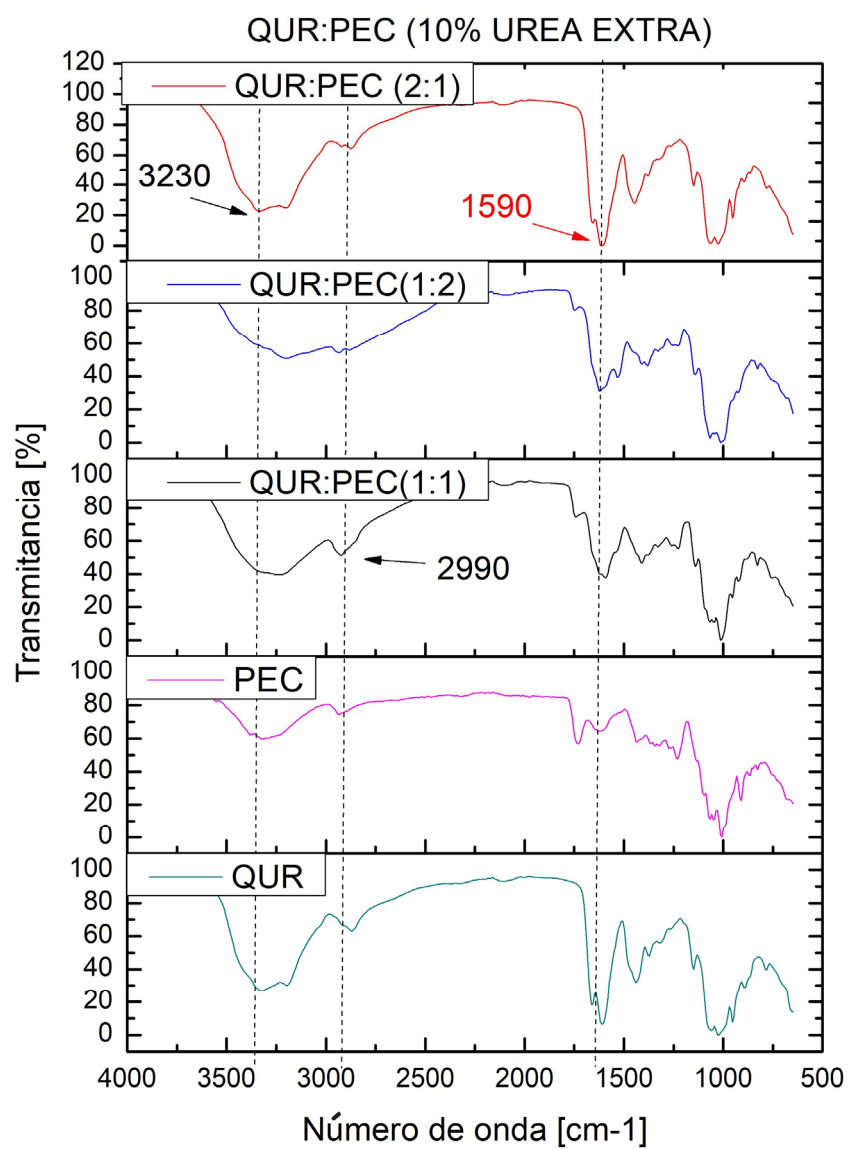


Figura 8. Espectros FTIR de la relación QUR:PEC 10% urea extra con diferentes proporciones de polímero.

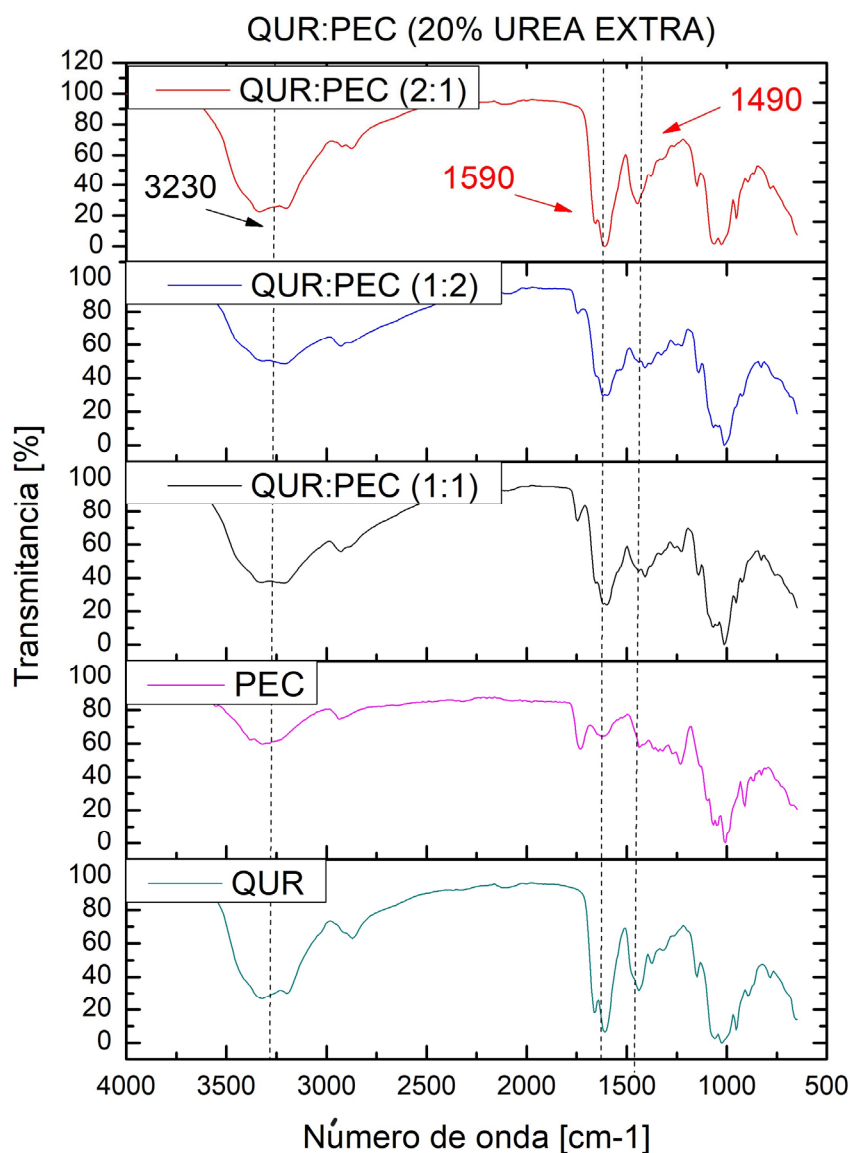


Figura 9. Espectros FTIR de la relación QUR:PEC 20% urea extra con diferentes proporciones de polímero.

4.2.3. Análisis de hinchamiento

Como parte de la caracterización de los hidrogeles, se realizaron pruebas de hinchamiento, las cuales aportan información sobre la estabilidad de los mismos. Se elaboraron hidrogeles QUR/QUI, QUR/PEC y QUR/ALM O a diferentes proporciones (1:1, 1:2, 2:1) como se muestra en la Tabla 1. Se realizó un análisis FTIR de hidrogeles a diferentes proporciones, pero con 0% de urea extra.

De acuerdo con el análisis de varianza (ANOVA), el porcentaje de urea extra no presentó un efecto estadísticamente significativo por sí solo sobre el porcentaje de hinchamiento de los hidrogeles ($F = 1.77$; $p = 0.172$). Esto sugiere que añadir 0%, 10% o 20% de urea extra no genera diferencias sustanciales en la incorporación química de la urea al quitosano bajo las condiciones empleadas como se aprecia en la Figura 3. No obstante, los análisis de interacción revelaron que la urea extra sí influyó significativamente cuando se consideró en combinación con otros factores como el tipo de polímero y la proporción. En particular, la interacción entre el tipo de polímero y el porcentaje de urea extra fue estadísticamente significativa ($F = 8.44$; $p = 0.000$), lo que evidencia que el efecto de la urea varía según el biopolímero utilizado. Esta relación se representa gráficamente en las Figuras 4 y 5, donde se observan diferencias marcadas entre pectina y quitosano frente a los niveles de urea evaluados.

De igual manera, la interacción entre el porcentaje de urea extra y la proporción demostró ser significativa ($F = 15.32$; $p = 0.000$), reflejando que la cantidad de urea adicional puede potenciar o mitigar ciertos efectos dependiendo de la proporción de mezcla empleada, como se ilustra en las Figuras 6, 7, 8 y 9. Finalmente, la interacción entre el tipo de polímero y la proporción también resultó significativa ($F = 12.77$; $p = 0.000$), lo cual indica que la relación y proporción con la que se combinan los biopolímeros afecta de manera conjunta el comportamiento del sistema, como se muestra en las Figuras 10 y 11. En conjunto, estos resultados indican que los factores evaluados no actúan de manera aislada, sino que interactúan significativamente entre sí, modulando el comportamiento del sistema de forma compleja. Las comparaciones múltiples de Tukey que respaldan estos hallazgos se presentan en los Anexos B y C.

Como parte de la caracterización química de los materiales se realizaron análisis FTIR. Los espectros FTIR correspondientes a las distintas proporciones QUR:QUI y QUR:PEC se muestran en las Figuras 10 y 11 con 0% de urea extra añadida.

En la relación QUR:QUI mostrada en la Figura 10, se evidencia que la banda cercana a 3350 cm^{-1} ($-OH$) y ($-NH_2$), varía levemente en intensidad entre proporciones, siendo más notoria en la proporción 1:2, lo que sugiere un aumento en los grupos disponibles para interacciones por puente de hidrógeno [16]. La banda en $1550\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$, asociada a ($C=O$) y ($N-H$), también muestra diferencias y es más marcada en la proporción 1:1, mientras que en la proporción 2:1 se observa menor intensidad relativa. Finalmente, la banda a 950 cm^{-1} relacionada con vibraciones ($C-O$) de solo aparece claramente en la proporción 1:2.

La relación QUR:PEC observada en la Figura 11 demuestra que la proporción también influye notablemente en el espectro. Las bandas alrededor de $3200\text{--}2980\text{ cm}^{-1}$ ($-OH$) y ($-NH$) son más intensas en las proporciones 1:1 y 1:2, lo que refleja una mayor disponibilidad de grupos funcionales para interacciones intermoleculares [17]. La señal a 1730 cm^{-1} ($C=O$) de ésteres o ácidos carboxílicos, característicos de la pectina es más intensa en 1:2, mientras que la banda a 1610 cm^{-1} ($C=O$) y ($N-H$) del QUR se mantiene en todas las proporciones con variaciones sutiles en intensidad. Finalmente, la banda a 1490 cm^{-1} perteneciente a deformación de ($C-H$) se intensifica en 2:1.

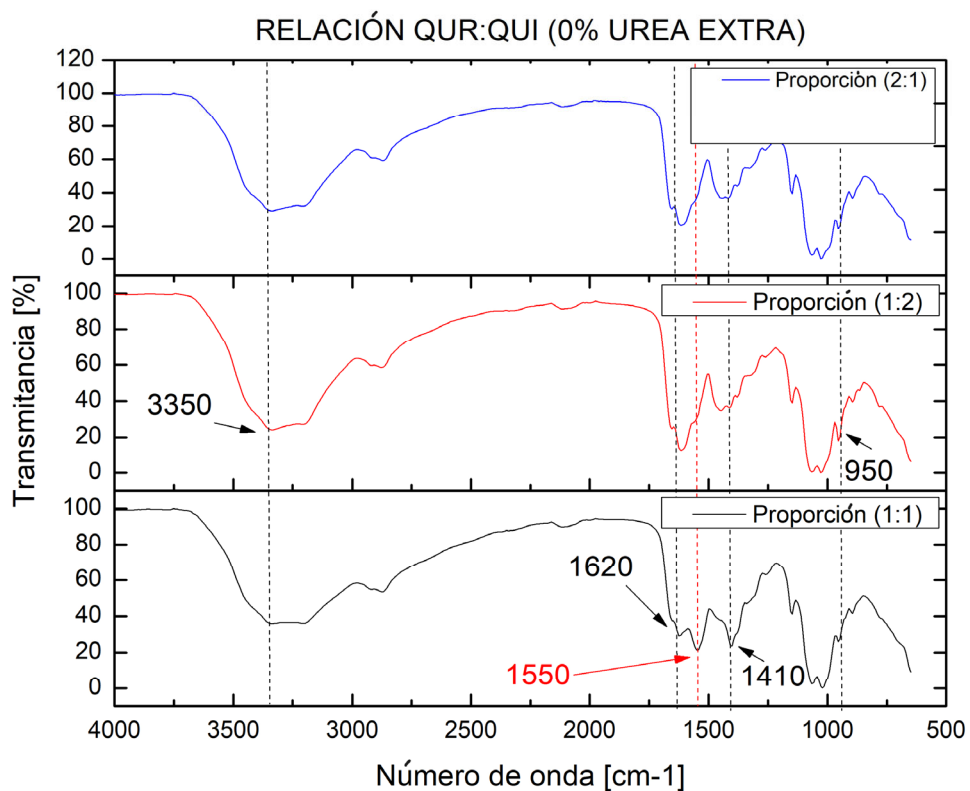


Figura 10. Espectros FTIR de QUR:QUI con 0% urea extra a diferentes proporciones.

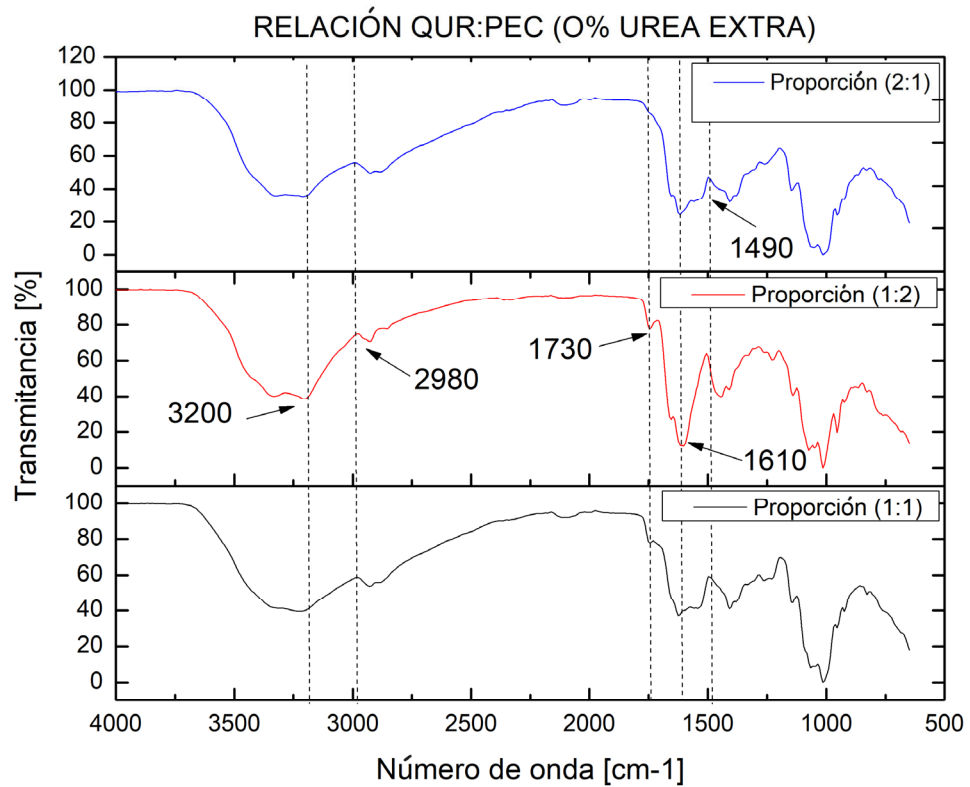


Figura 11. Espectros FTIR de QUR:PEC con 0% urea extra a diferentes proporciones.

4.3. Pruebas de hinchamiento

Se realizaron pruebas de hinchamiento con la metodología descrita en la sección 3.3. y como se muestra en el Anexo G.

Las pruebas de hinchamiento fueron una medida indirecta de la estabilidad de los hidogeles en condiciones fisiológicas y permitieron evaluar la capacidad de adsorción de la solución salina (PBS) en los distintos tipos de hidrogel. En la Figura 12, correspondiente a los hidrogel QUR:QUI (1:2), se observa que la formulación con 10% de urea extra presenta los mayores valores de hinchamiento durante todo el periodo de evaluación, con un comportamiento más estable en comparación con las formulaciones con 0% y 20%. La muestra con 20% de urea mostró una menor capacidad de hinchamiento y mayor variabilidad, mientras que la de 0% mantuvo valores intermedios, pero con una tendencia más constante.

En la Figura 13 que muestra los hidrogel QUR:PEC (1:2), el comportamiento fue similar ya que la formulación con 10% de urea extra presentó el mayor porcentaje de hinchamiento inicial y durante las primeras 24 horas, superando los 1000%, aunque con alta dispersión. No obstante, esta formulación tendió a disminuir progresivamente a partir de las 24 horas. La muestra con 0% de urea extra mostró un comportamiento más controlado y constante, alcanzando también altos valores de hinchamiento. Por su parte, la formulación con 20% de urea mostró los valores más bajos y una disminución sostenida en el tiempo.

En la Figura 14, correspondiente al sistema QUR:ALMO (1:1), el comportamiento fue distinto. Aunque la formulación con 20% de urea extra alcanzó altos valores iniciales de hinchamiento, presentó gran dispersión en los datos y una fuerte disminución en el tiempo. Las formulaciones con 0% y 10% de urea mostraron valores más bajos e inestables debido a que estos hidrogel se disolvieron con el tiempo y no fueron considerados para realizar las pruebas de liberación.

Tras las pruebas de hinchamiento, se seleccionaron los hidrogeles QUR:QUI (1:2) con 0% y 10% de urea extra y QUR:PEC (1:2) con 0% de urea extra como las mejores relaciones y proporciones de QUR:biopolímero como candidatos para realizar las pruebas de liberación con acetaminofén.

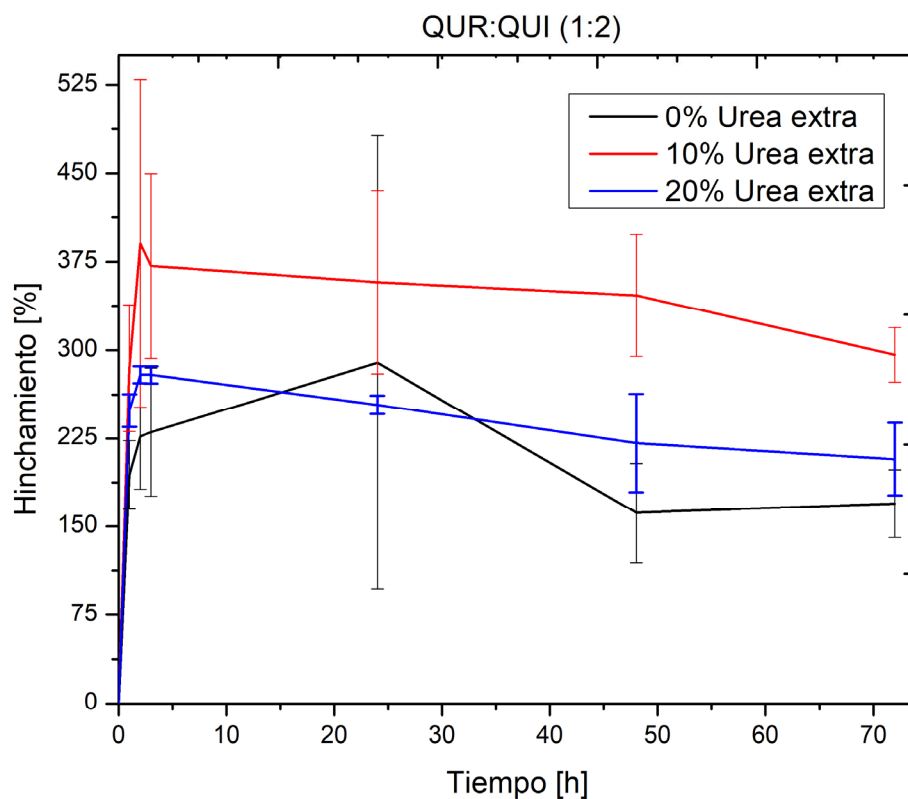


Figura 12. Pruebas de hinchamiento para hidrogeles de QUR:QUI (1:2).

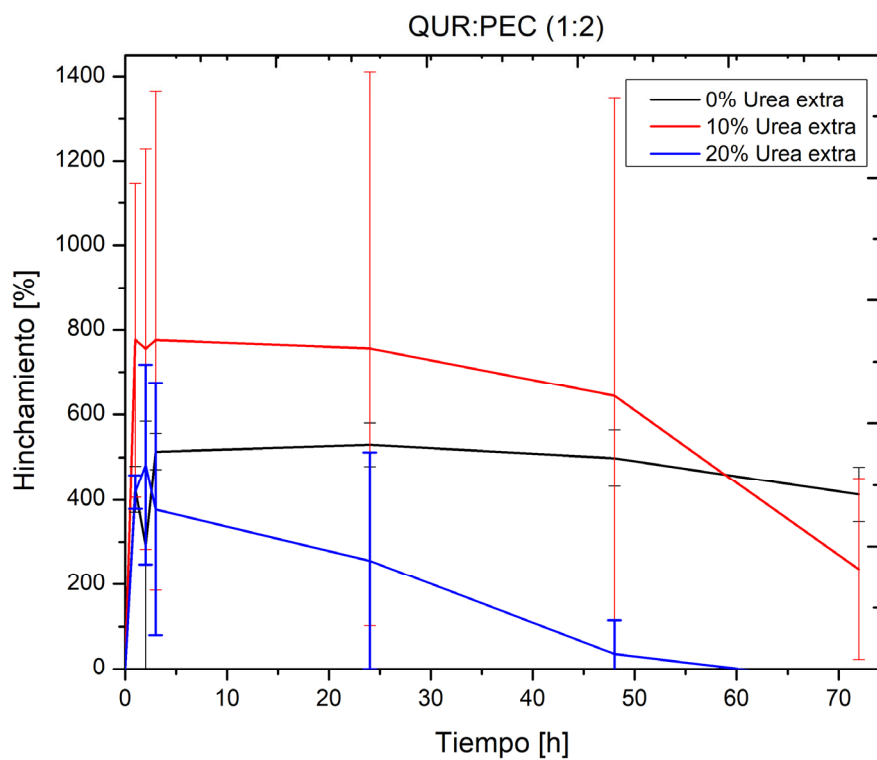


Figura 13. Pruebas de hinchamiento para hidrogeles de QUR:PEC (1:2).

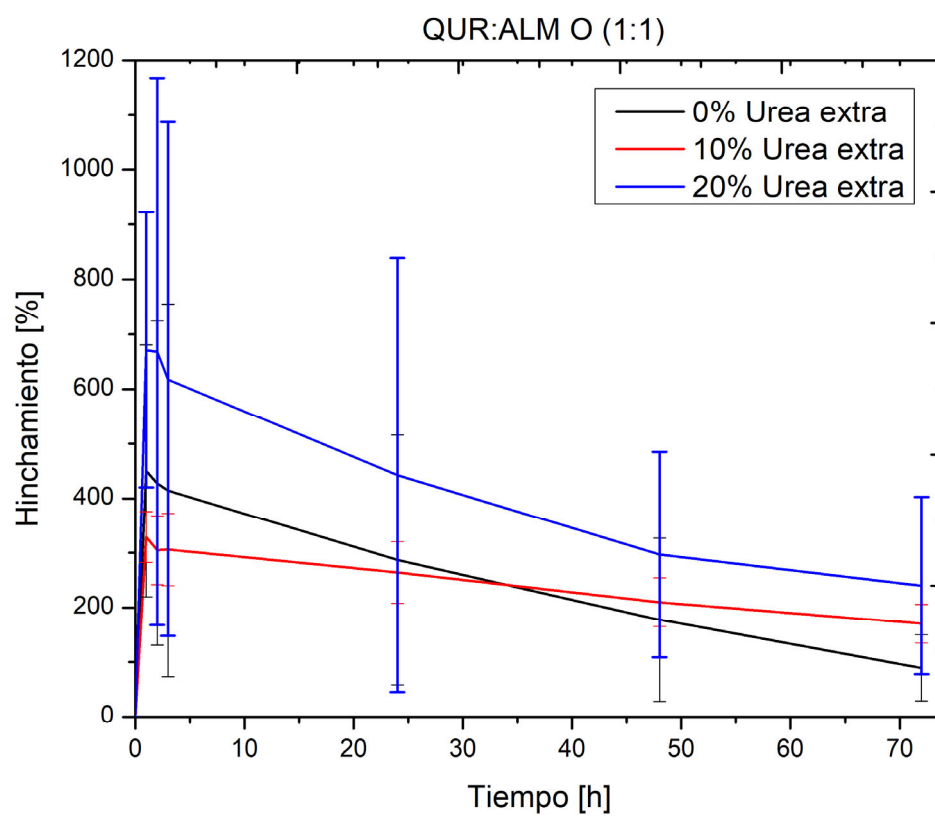


Figura 14. Pruebas de hinchamiento para hidrogeles de QUR:ALM O (1:1).

4.4. Liberación de acetaminofén

Se evaluó la capacidad de los hidrogeles seleccionados para liberar acetaminofén a lo largo de 72 horas siguiendo la metodología propuesta en la sección 3.4., y como nuestra el Anexo H.

Las formulaciones analizadas fueron: QUR:QUI (1:2) con 0% y 10% de urea extra, y QUR:PEC (1:2) con 0% de urea extra, seleccionadas previamente por su buen comportamiento en las pruebas de hinchamiento.

En la Figura 15, correspondiente a QUR:QUI (1:2) con 0% de urea extra, se observa una liberación abrupta en las primeras 6 horas, seguida de un incremento progresivo hasta alcanzar aproximadamente el 100% de liberación a las 72 horas. Este comportamiento sugiere una liberación controlada, con una fase inicial de difusión rápida del fármaco en la superficie y una fase más lenta asociada a la difusión desde el interior de la matriz.

La Figura 16, que representa la liberación desde el hidrogel QUR:QUI (1:2) con 10% de urea extra, muestra un perfil muy similar, aunque con ligeras diferencias en los tiempos de liberación. La liberación inicial también es abrupta, con una pendiente inicial pronunciada, seguida de una fase sostenida que alcanza el 100% en un periodo comparable al de la formulación sin urea extra. No obstante, los errores estándar indican mayor dispersión, lo que podría sugerir una menor homogeneidad estructural del hidrogel debido al exceso de urea.

Por otro lado, la Figura 17, correspondiente a QUR:PEC (1:2) con 0% de urea extra, muestra un perfil de liberación más estable desde las primeras horas. Aunque la liberación también es rápida en las primeras 6 horas, el incremento posterior es más gradual y controlado, la liberación alcanza un máximo cercano al 90% a las 48 horas, manteniéndose luego sin variaciones bruscas, lo que sugiere una matriz más estable y compacta que favorece una liberación sostenida. Los picos mostrados en todos los casos de liberación en las primeras

horas demuestra que una fracción de acetaminofén pudo haberse quedado adsorbida en la superficie de los hidrogeles, liberando el fármaco de una forma abrupta al tener contacto con el medio PBS. Según el análisis ANOVA presentado en el Anexo D, el porcentaje de urea extra no afecta significativamente a la liberación, esto sugiere que los hidrogeles de pectina y de quitosano son estadísticamente iguales.

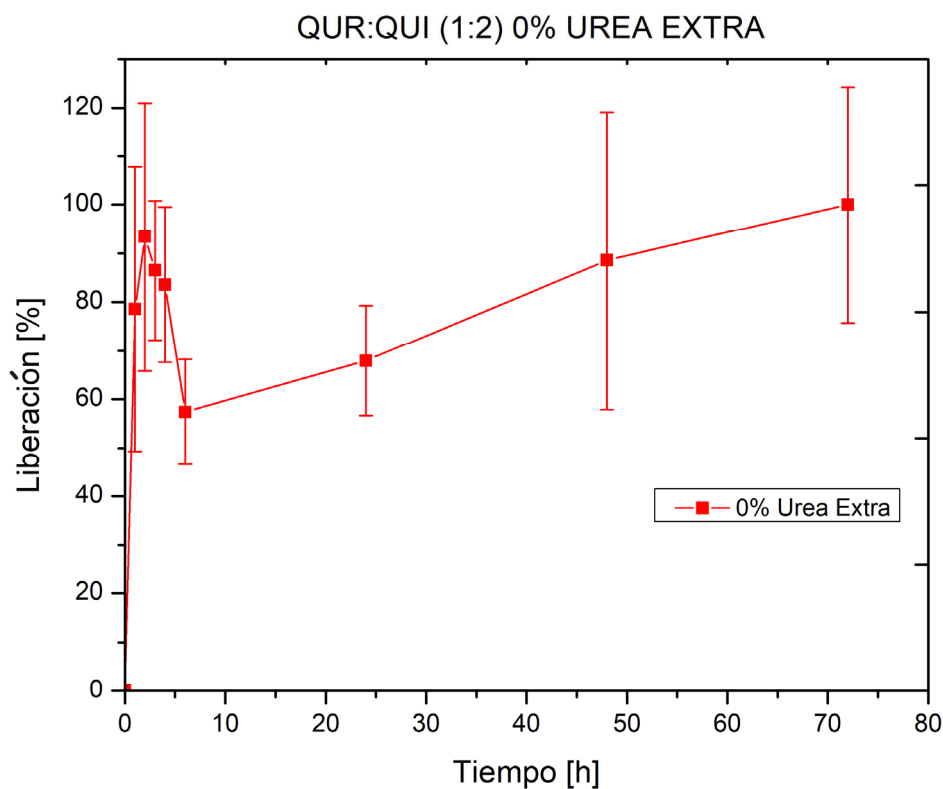


Figura 15. Pruebas de liberación para hidrogel de QUR:QUI (1:2) con 0% de urea extra.

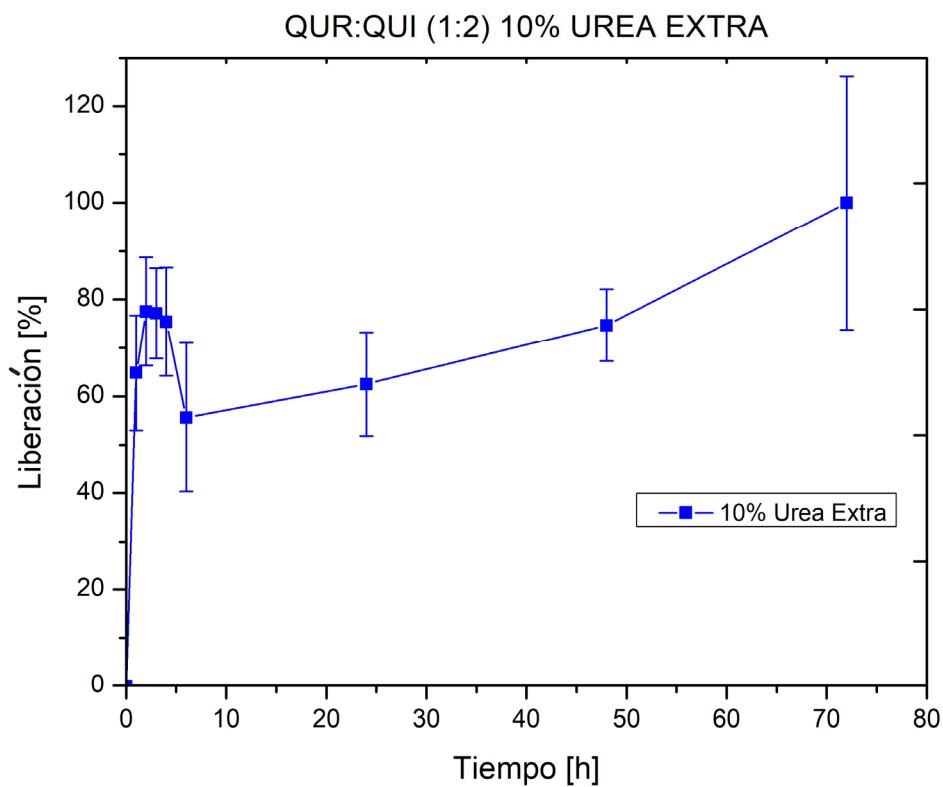


Figura 16. Pruebas de liberación para hidrogel de QUR:QUI (1:2) con 10% de urea extra.

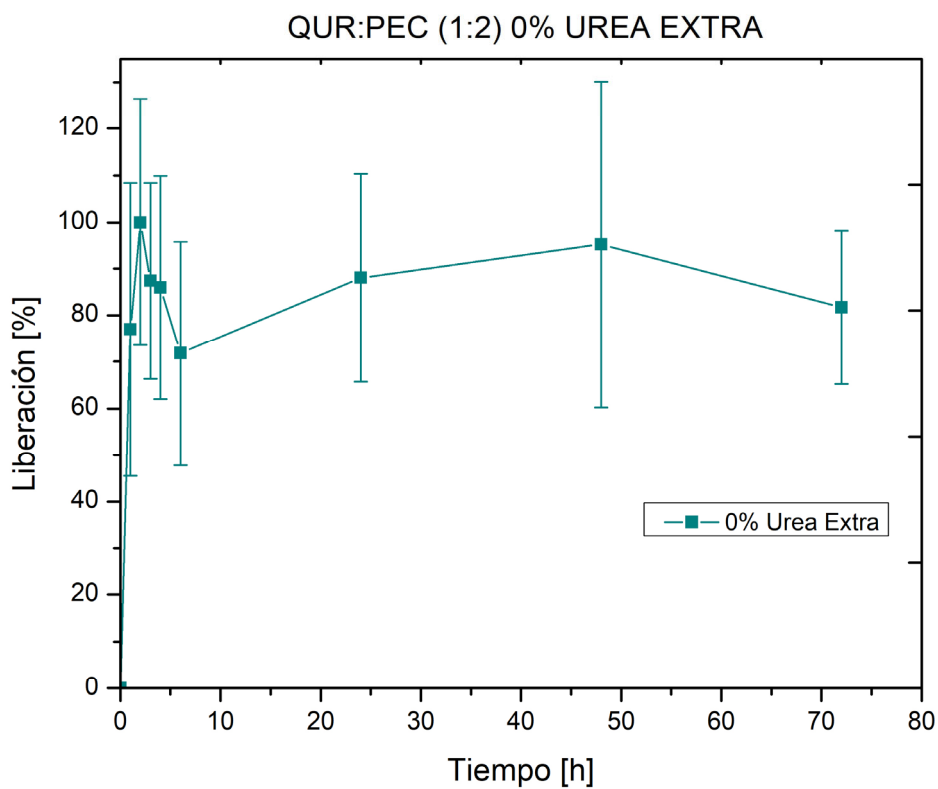


Figura 17. Pruebas de liberación para hidrogel de QUR:PEC (1:2) con 0% de urea extra.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este trabajo se logró desarrollar hidrogeles de quitosano funcionalizado con urea (QUR) utilizando un solvente eutéctico profundo (DES) a base de cloruro de colina y urea. La funcionalización fue confirmada mediante FTIR, mostrando señales características de grupos ($-OH$), ($-NH_2$), ($C=O$) y formaciones de enlaces tipo amida, lo cual evidencia la incorporación efectiva de urea en la estructura del quitosano.

Si bien la adición de urea extra no tuvo un efecto significativo por sí sola en la funcionalización, tampoco lo presentó en el hinchamiento. No obstante, su influencia fue evidente durante el entrecruzamiento y el hinchamiento, especialmente en combinación con los biopolímeros y la proporción. Las formulaciones QUR:QUI (1:2) y QUR:PEC (1:2) con 0% y 10% de urea extra presentaron una mayor estabilidad estructural y mejor capacidad de hinchamiento, mientras que las formulaciones con almidón oxidado resultaron inestables, tendiendo a disolverse con el tiempo.

Las pruebas de liberación de acetaminofén mostraron que los hidrogeles seleccionados permitieron una liberación eficiente y sostenida del fármaco, alcanzando entre 90% y 100% a las 72 horas. En particular, QUR:QUI (1:2) con 0% y 10% de urea extra y QUR:PEC (1:2) con 0% de urea extra presentaron un perfil de liberación más estable y progresivo, los análisis estadísticos demostraron que los hidrogeles de quitosano y pectina son estadísticamente iguales.

Se recomienda, para futuras investigaciones, realizar análisis complementarios como SEM y TGA para caracterizar la morfología y estabilidad térmica de los hidrogeles, así como evaluar su comportamiento en medios fisiológicos. Además, podría explorarse la liberación de otros fármacos para validar la versatilidad del sistema desarrollado.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Said, N. S., Olawuyi, I. F., & Lee, W. Y. (2023). Pectin hydrogels: Gel-forming behaviors, mechanisms, and food applications. *Gels*, 9(9), 732.
- [2] Eivazzadeh-Keihan, R., Noruzi, E. B., Mehrban, S. F., Aliabadi, H. A. M., Karimi, M., Mohammadi, A., ... & Shalan, A. E. (2022). The latest advances in biomedical applications of chitosan hydrogel as a powerful natural structure with eye-catching biological properties. *Journal of Materials Science*, 1-37.
- [3] Wang, Q., Zhang, Y., Ma, Y., Wang, M., & Pan, G. (2023). Nano-crosslinked dynamic hydrogels for biomedical applications. *Materials Today Bio*, 20, 100640.
- [4] Feyisa, Z., Gupta, N. K., Edossa, G. D., Sundaramurthy, A., Kapoor, A., & Inki, L. G. (2023). Fabrication of pH-sensitive double cross-linked sodium alginate/chitosan hydrogels for controlled release of amoxicillin. *Polymer Engineering & Science*, 63(8), 2546-2564.
- [5] Aslyüce, S., Idil, N., & Mattiasson, B. (2022). Upgrading of bio-separation and bioanalysis using synthetic polymers: Molecularly imprinted polymers (MIPs), cryogels, stimuli-responsive polymers. *Engineering in Life Sciences*, 22(3-4), 204-216.
- [6] Ladeira, N. M. B., Donnici, C. L., de Mesquita, J. P., & Pereira, F. V. (2021). Preparation and characterization of hydrogels obtained from chitosan and carboxymethyl chitosan. *Journal of Polymer Research*, 28(9), 335.
- [7] Villicaña-Molina, E., Pacheco-Contreras, E., Aguilar-Reyes, E. A., & León-Patiño, C. A. (2020). Pectin and chitosan microsphere preparation via a water/oil emulsion and solvent evaporation method for drug delivery. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 69(7), 467-475.

- [8] Iñiguez-Moreno, M., Ragazzo-Sánchez, J. A., & Calderón-Santoyo, M. (2021). An extensive review of natural polymers used as coatings for postharvest shelf-life extension: Trends and challenges. *Polymers*, 13(19), 3271.
- [9] Karoyo, A. H., & Wilson, L. D. (2021). A review on the design and hydration properties of natural polymer-based hydrogels. *Materials*, 14(5), 1095.
- [10] Han, Y., Cao, Y., & Lei, H. (2022). *Dynamic covalent hydrogels: strong yet dynamic. Gels* 8: 1–20.
- [11] Bialik-Wąs, K., Królicka, E., & Malina, D. (2021). Impact of the type of crosslinking agents on the properties of modified sodium alginate/poly (vinyl alcohol) hydrogels. *Molecules*, 26(8), 2381.
- [12] Guo, C., Zeng, Z., Yu, S., Huang, J., Geng, Z., Pei, D., & Lu, D. (2022). Synthesis of bovine serum albumin-gelatin composite adhesive hydrogels by physical crosslinking. *Journal of Polymer Research*, 29(7), 276.
- [13] Ribeiro, S. D., Meneguim, A. B., Barud, H. D. S., Silva, J. M., Oliveira, R. L., Asunção, R. M. N. D., ... & Ribeiro, C. A. (2022). Synthesis and characterization of cellulose acetate from cellophane industry residues. Application as acetaminophen controlled-release membranes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 147(13), 7265-7275.
- [14] Hansen, B. B., Spittle, S., Chen, B., Poe, D., Zhang, Y., Klein, J. M., ... & Sangoro, J. R. (2020). Deep eutectic solvents: A review of fundamentals and applications. *Chemical reviews*, 121(3), 1232-1285.
- [15] Liu, J., Zhang, H., Zhu, Y., Wang, Y., & Wang, A. (2021). Super water-absorbing hydrogel based on chitosan, itaconic acid and urea: Preparation, characterization and reversible water absorption. *Polymer Bulletin*, 78(6), 3363–3383.
- [16] Dara, P. K., Mahadevan, R., Digita, P. A., Visnuvinayagam, S., Kumar, L. R., Mathew, S., ... & Anandan, R. J. S. A. S. (2020). Synthesis and biochemical characterization

of silver nanoparticles grafted chitosan (Chi-Ag-NPs): In vitro studies on antioxidant and antibacterial applications. *SN Applied Sciences*, 2, 1-12.

[17] ALSamman, M. T., & Sánchez, J. (2023). Adsorption of copper and arsenic from water using a semi-interpenetrating polymer network based on alginate and chitosan. *Polymers*, 15(9), 2192.

ANEXO A: CURVA DE CALIBRACIÓN

Tabla 2. Valores para la curva de calibración del acetaminofén.

Concentración [mg/L]	Absorbancia promedio
5	0.1172
7.5	0.2645
10	0.4292
12.5	0.5948
15	0.7521
17.5	0.8879

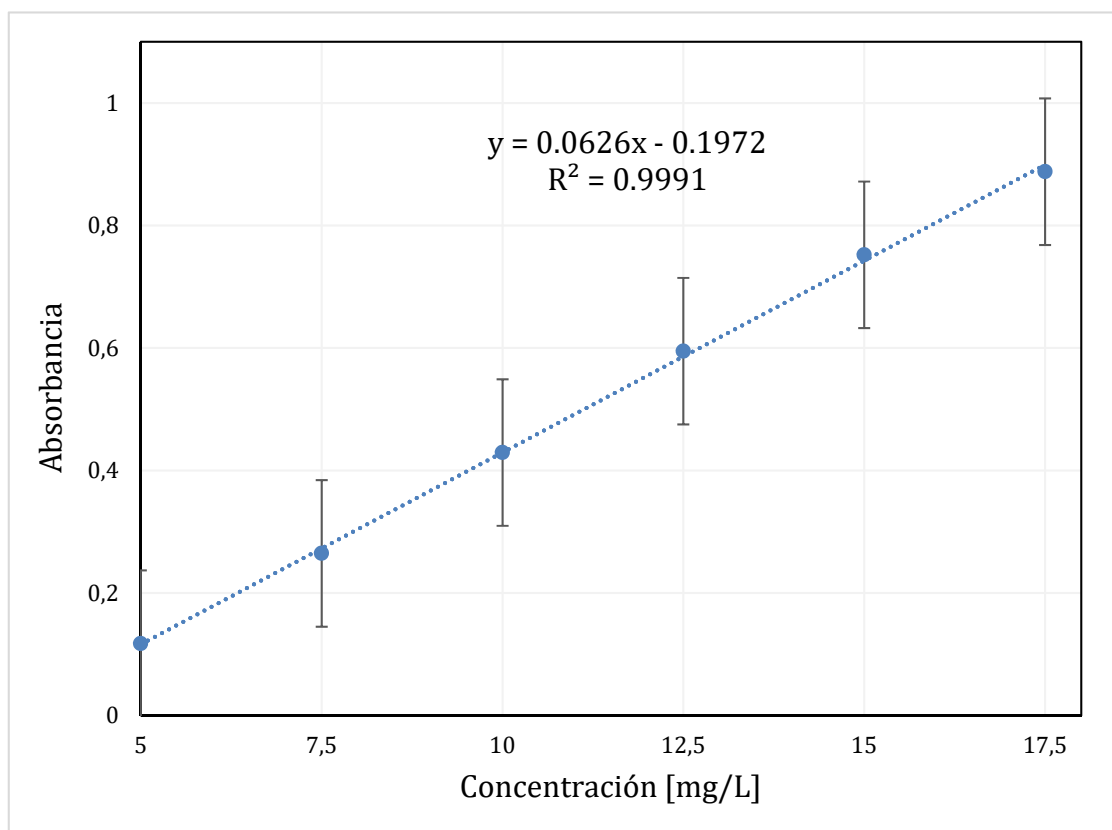


Figura 18. Curva de calibración del acetaminofén.

ANEXO B: ANÁLISIS ANOVA PARA HINCHAMIENTO

General Linear Model: %Hinchamiento versus t [h], Polímero, Proporción, %Urea Extra

Method

Factor coding (-1, 0, +1)

Factor Information

Factor	Type	Levels	Values
t [h]	Fixed	6	1, 2, 3, 24, 48, 72
Polímero	Fixed	3	ALM O, PEC, QUI
Proporción	Fixed	3	1:1, 1:2, 2:1
%Urea Extra	Fixed	3	0, 10, 20

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
t [h]	5	9666125	1933225	26.67	0.000
Polímero	2	1048464	524232	7.23	0.001
Proporción	2	740482	370241	5.11	0.006
%Urea Extra	2	256626	128313	1.77	0.172
t [h]*Polímero	10	1630494	163049	2.25	0.014
t [h]*Proporción	10	161415	16141	0.22	0.994
t [h]*%Urea Extra	10	260656	26066	0.36	0.963
Polímero*Proporción	4	3702738	925684	12.77	0.000
Polímero*%Urea Extra	4	2448182	612045	8.44	0.000
Proporción*%Urea Extra	4	4440425	1110106	15.32	0.000
Error	424	30730277	72477		
Lack-of-Fit	108	7091470	65662	0.88	0.786
Pure Error	316	23638807	74806		
Total	477	54523069			

ANEXO C: ANÁLISIS TUKEY PARA HINCHAMIENTO

Comparisons for %Hinchamiento

Tukey Pairwise Comparisons: Response = %Hinchamiento, Term = t [h]

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

t [h]	N	Mean	Grouping
2	80	598.994	A
3	80	574.421	A
1	80	551.662	A B
24	80	431.652	B C
48	78	326.255	C D
72	80	209.649	D

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Simultaneous 95% CIs

Tukey Pairwise Comparisons: Response = %Hinchamiento, Term = Polímero

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

Polímero	N	Mean	Grouping
PEC	157	499.902	A
ALM O	159	459.630	A
QUI	162	386.784	B

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Pairwise Comparisons: Response = %Hinchamiento, Term = Proporción

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

Proporción	N	Mean	Grouping
2:1	157	489.014	A
1:1	162	462.299	A B
1:2	159	395.003	B

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Pairwise Comparisons: Response = %Hinchamiento, Term = t [h]*Polímero

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

t [h]*Polímero	N	Mean	Grouping
2 ALM O	27	683.772	A
3 ALM O	27	663.371	A
2 PEC	26	623.200	A
1 ALM O	27	613.316	A
1 PEC	26	601.140	A B
3 PEC	26	579.010	A B
24 PEC	26	507.946	A B C
2 QUI	27	490.010	A B C
3 QUI	27	480.881	A B C D
48 PEC	26	453.935	A B C D
1 QUI	27	440.530	A B C D
24 ALM O	27	431.801	A B C D
24 QUI	27	355.208	B C D E
48 QUI	27	296.648	C D E
72 QUI	27	257.427	C D E
72 PEC	27	234.178	D E
48 ALM O	25	228.181	D E
72 ALM O	26	137.342	E

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Pairwise Comparisons: Response = %Hinchamiento, Term = Polímero*Proporción

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

Polímero*Proporción	N	Mean	Grouping
ALM O 2:1	54	573.466	A
PEC 2:1	49	569.259	A
QUI 1:1	54	568.909	A
PEC 1:2	54	466.002	A B
PEC 1:1	54	464.445	A B
ALM O 1:2	51	451.881	A B
ALM O 1:1	54	353.544	B C
QUI 2:1	54	324.318	B C
QUI 1:2	54	267.125	C

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Pairwise Comparisons: Response = %Hinchamiento, Term = Polímero*%Urea Extra

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

Polímero* %Urea Extra	N	Mean	Grouping
PEC 0	49	628.599	A
PEC 10	54	526.967	A B
ALM O 10	52	504.232	A B C
ALM O 20	54	468.350	A B C D
QUI 20	54	439.411	B C D
ALM O 0	53	406.309	B C D
QUI 0	54	382.276	B C D
PEC 20	54	344.139	C D
QUI 10	54	338.665	D

Means that do not share a letter are significantly different.

Tukey Pairwise Comparisons: Response = %Hinchamiento, Term = Proporción*%Urea Extra

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

```

Proporción*
%Urea Extra   N      Mean  Grouping
2:1 0         49  614.906  A
1:1 20        54  576.666  A
2:1 10        54  530.423  A
1:2 10        52  496.851  A  B
1:1 0         54  467.642  A  B  C
1:2 20        54  353.522  B  C
1:1 10        54  342.589  B  C
1:2 0         53  334.635  B  C
2:1 20        54  321.713  C

```

Means that do not share a letter are significantly different.

ANEXO D: ANÁLISIS ANOVA PARA LIBERACIÓN

General Linear Model: %Liberación versus t [h], Polímero, %Urea Extra

The following terms cannot be estimated and were removed:

Polímero*%Urea Extra

Method

Factor coding (-1, 0, +1)

Factor Information

Factor	Type	Levels	Values
t [h]	Fixed	8	1, 2, 3, 4, 6, 24, 48, 72
Polímero	Fixed	2	PEC, QUI
%Urea Extra	Fixed	2	0, 10

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
t [h]	7	3514.1	502.02	2.83	0.015
Polímero	1	373.8	373.78	2.11	0.153
%Urea Extra	1	476.7	476.68	2.69	0.108
t [h]*Polímero	7	987.5	141.07	0.80	0.595
t [h]*%Urea Extra	7	213.1	30.45	0.17	0.990
Error	48	8509.0	177.27		
Total	71	17643.9			

ANEXO E: ANÁLISIS TUKEY PARA LIBERACIÓN

Comparisons for %Liberación

Tukey Pairwise Comparisons: Response = %Liberación, Term = t [h]

Grouping Information Using the Tukey Method and 95% Confidence

t [h]	N	Mean	Grouping	
72	9	87.4836	A	
2	9	83.0768	A	B
48	9	79.8481	A	B
3	9	77.8856	A	B
4	9	75.7944	A	B
24	9	70.2888	A	B
1	9	68.1869	A	B
6	9	58.7596		B

Means that do not share a letter are significantly different.

ANEXO F: QUITOSANO FUNCIONALIZADO CON UREA



Figura 19. QUR obtenido del proceso de funcionalización del quitosano.

ANEXO G: PRUEBAS DE HINCHAMIENTO

Figura 20. Hidrogeles en solución PBS pre-incubación.

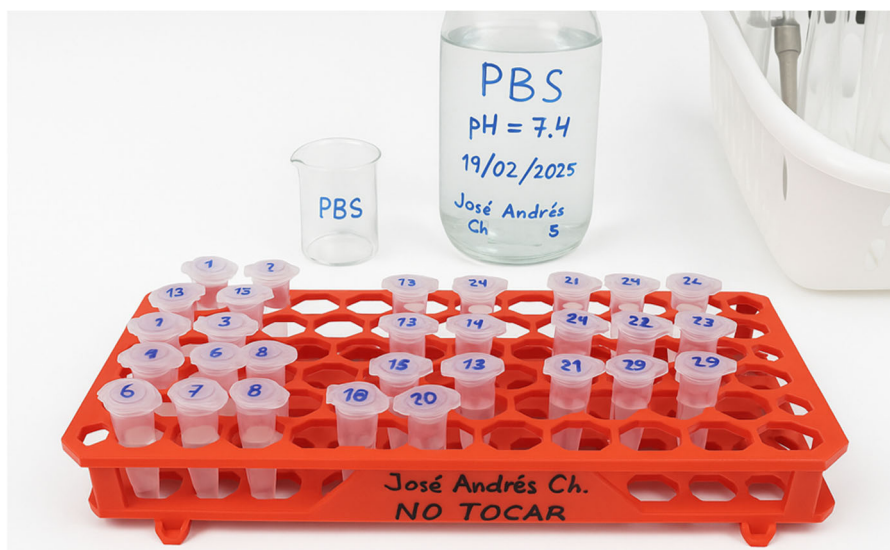
ANEXO H: LIBERACIÓN DE ACETAMINOFÉN

Figura 21. Pruebas de liberación.

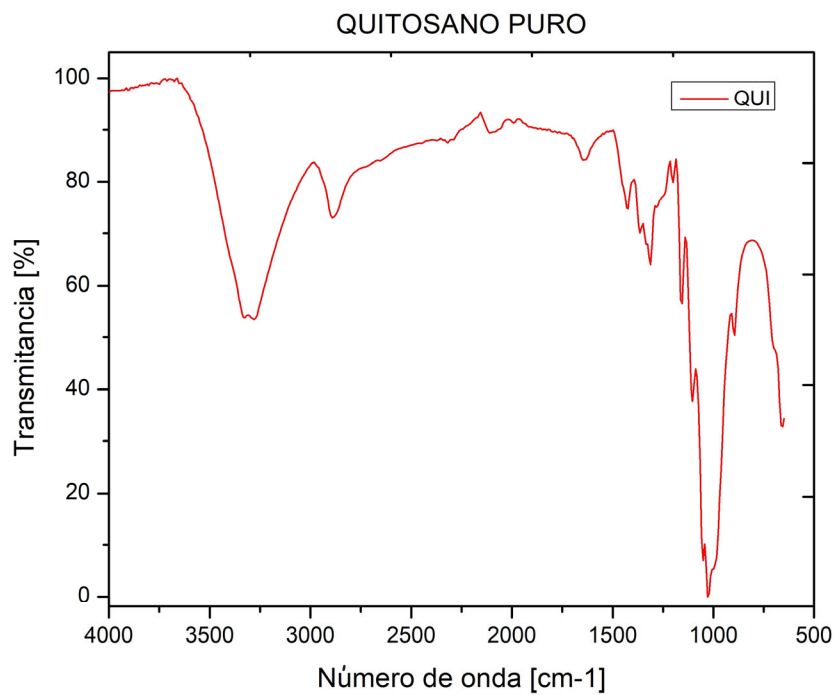
ANEXO I: CONTROL QUITOSANO

Figura 22. Espectro FTIR del quitosano puro.

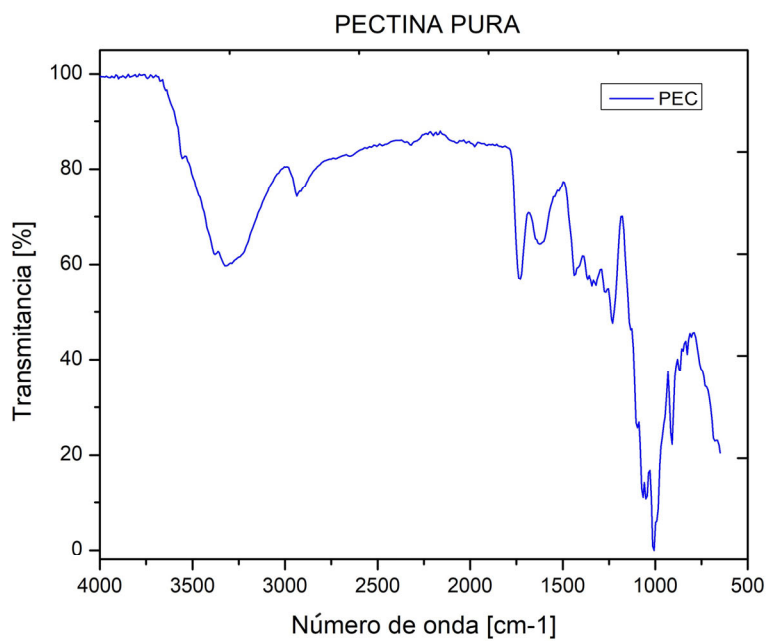
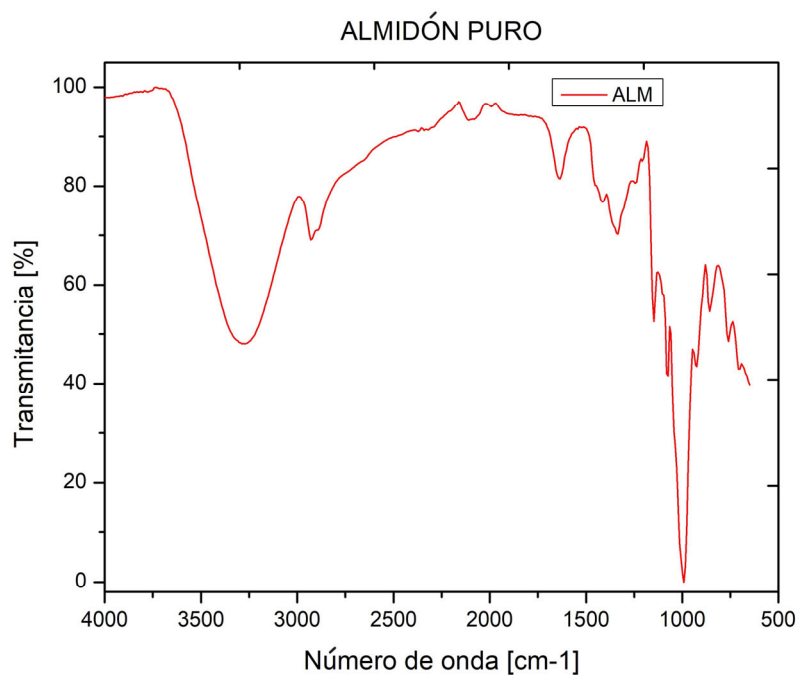
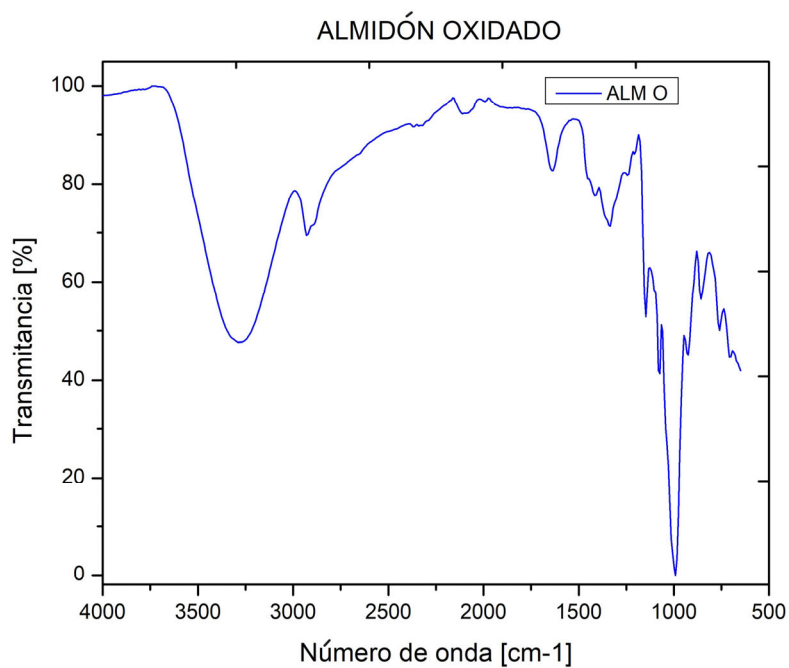
ANEXO J: CONTROL PECTINA

Figura 23. Espectro FTIR de pectina pura.

ANEXO K: CONTROL ALMIDÓN**Figura 24.** Espectro FTIR de almidón puro.**ANEXO L: CONTROL ALMIDÓN OXIDADO****Figura 25.** Espectro FTIR de almidón oxidado.

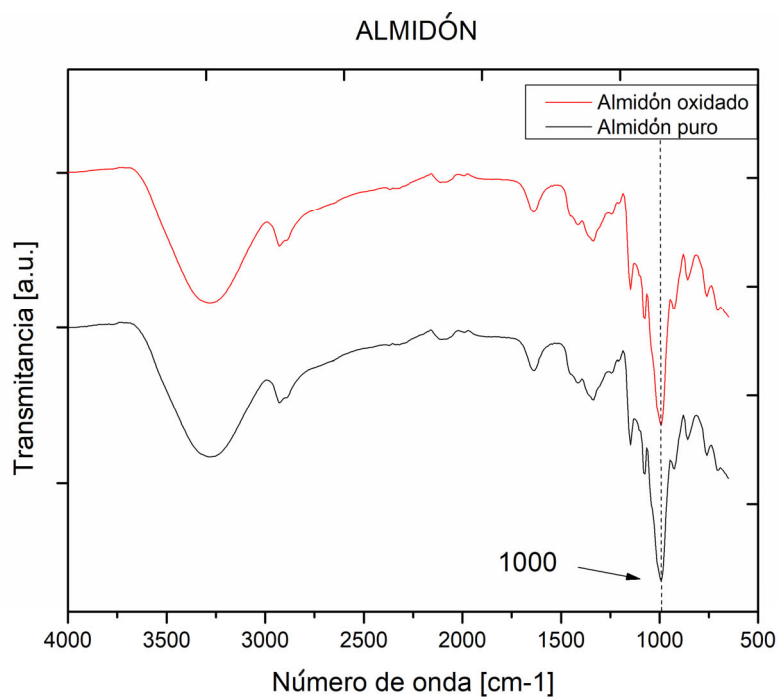
ANEXO M: CONTROL ALMIDÓN OXIDADO VS ALMIDÓN PURO

Figura 26. Espectros FTIR de almidón puro y almidón oxidado.

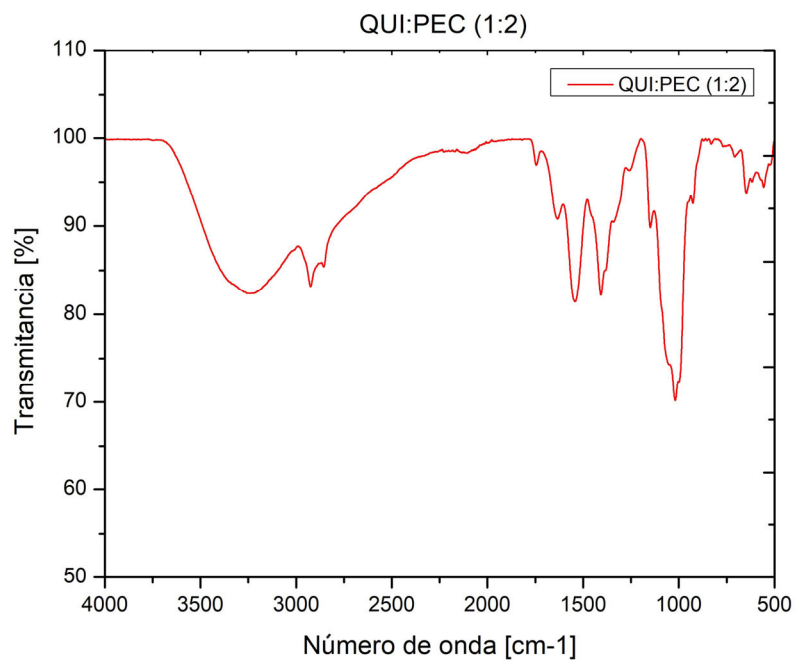
ANEXO N: CONTROL QUI:PEC

Figura 27. Espectro FTIR de quitosano con pectina (1:2).

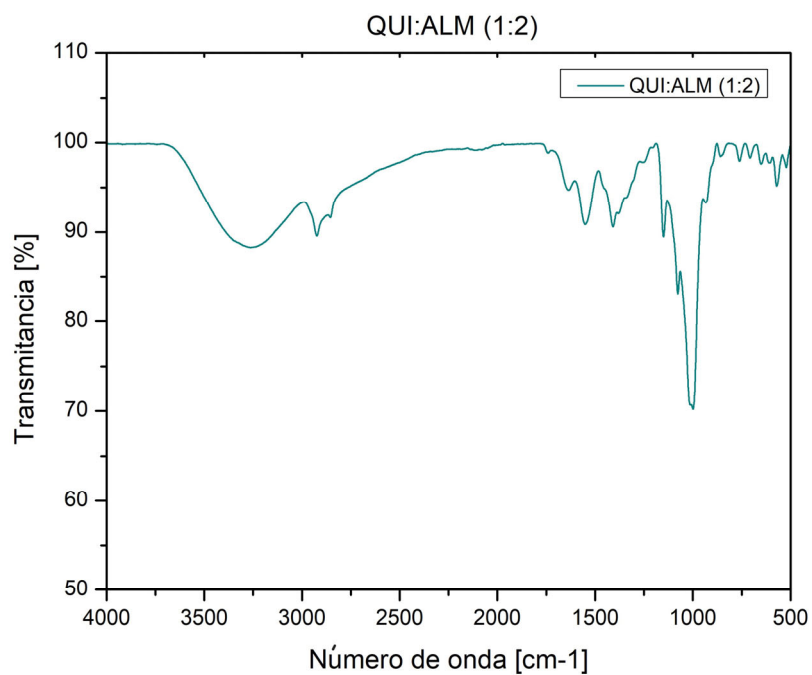
ANEXO O: CONTROL QUI:ALM

Figura 28. Espectro FTIR de quitosano con almidón (1:2).

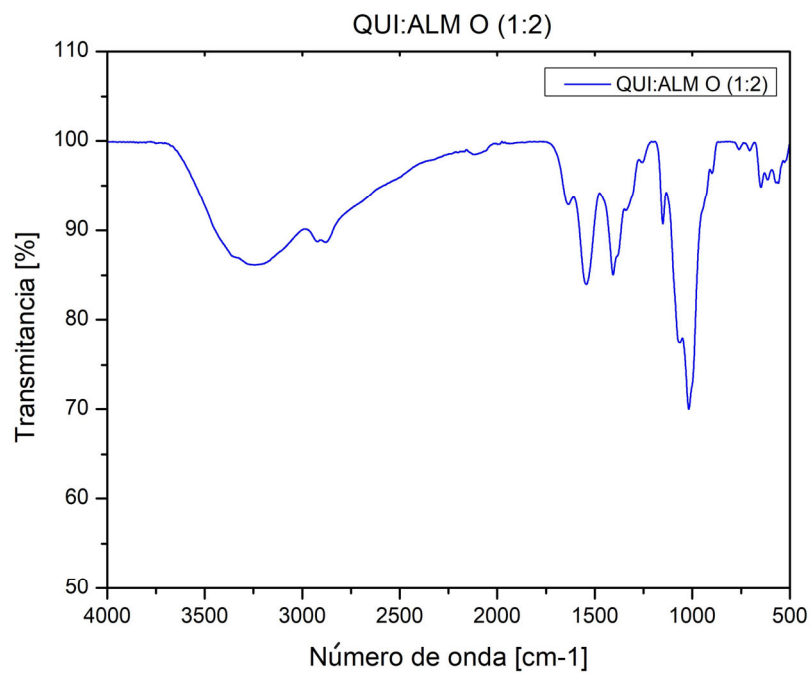
ANEXO P: CONTROL QUI:ALM O

Figura 29. Espectro FTIR de quitosano con almidón oxidado (1:2).

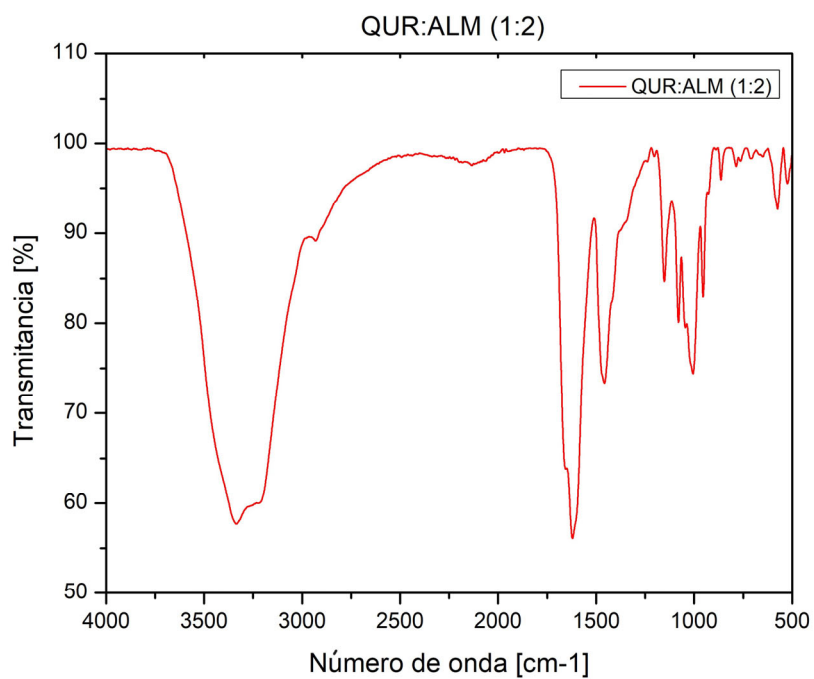
ANEXO Q: CONTROL QUR:ALM

Figura 30. Espectro FTIR de QUR con almidón puro (1:2).

ANEXO R: HIDROGEL PRE-SECADO

Figura 31. Morfología de un hidrogel pre-secado.