

## Formulación de sistemas de liberación prolongada de amoxicilina vía hidrogel basados en polisacáridos modificados

Alberto Elí Montalvo Gómez<sup>1</sup>, Eduardo Méndez Sotelo<sup>1</sup>, Frida Patricia Loyde Rodriguez<sup>1</sup>, Julio Emiliano Alvarez Tovar<sup>1</sup>, Gerardo Jaime Martínez<sup>1</sup>, Rosalba Fuentes Ramirez<sup>1</sup>,

David Contreras López<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ingeniería Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. Noria Alta, Guanajuato, Gto, México.  
david.contreras@ugto.mx

\*Autor de correspondencia

### Resumen

Los polisacáridos, como la carboximetilcelulosa (CMC) y el quitosano, son materiales biocompatibles y biodegradables con alto potencial para sistemas de liberación controlada de fármacos. En este estudio se sintetizó carboximetilquitosano (CMQ) mediante tres ciclos de carboximetilación, confirmando la incorporación del grupo carboximetil por FTIR, con una banda característica a  $1566\text{ cm}^{-1}$  y mayor absorbancia en el tercer ciclo. Se formularon hidrogeles de CMC y quitosano en concentraciones de 1 a 5 g/dL cargados con amoxicilina (100 mg/dL), evaluando su viscosidad y reología. Las soluciones mostraron comportamiento pseudoplástico, con disminución de la viscosidad al aumentar la velocidad de corte, y una notable reducción de la viscosidad en quitosano al incorporar amoxicilina.

La liberación de amoxicilina se analizó mediante diálisis a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 5 h, obteniendo 50 mediciones de absorbancia por polisacárido. Los datos se ajustaron aceptablemente al modelo cinético de Korsmeyer-Peppas, registrando valores del exponente de difusión  $n$  entre 0.63 y 0.52 para CMC y de 0.62 a 0.46 para quitosano, lo que confirma un mecanismo de transporte anómalo. A mayor concentración de polisacárido, la velocidad de liberación se redujo, alcanzando liberaciones superiores al 90 % en concentraciones bajas en menos de 5 h. Estos resultados evidencian que los hidrogeles de CMC y quitosano, así como el CMQ, constituyen matrices sostenibles y funcionales para la liberación prolongada de amoxicilina en aplicaciones biomédicas.

**Palabras clave:** Carboximetilcelulosa; Quitosano; Viscosidad; Hidrogel; Amoxicilina.

### Introducción

En la actualidad el desarrollo de materiales de origen natural ha despertado una gran curiosidad hacia los polisacáridos, debido a su facilidad de convergencia con organismos vivos. Como una macromolécula, representan un papel fundamental dentro de las funciones bioquímicas y biomecánicas, es por esto que sus propiedades son de interés para el desarrollo y descubrimiento de nuevos biomateriales [1].

Los polisacáridos son polímeros constituidos por monosacáridos unidos por enlaces glicosídicos. Tienen cuatro distintos orígenes para su síntesis: De alga como la arginina, de planta como la celulosa, microbiano como la dextrosa y animal como la heparina. Representan el 75% de la biomasa total, teniendo desde 35 hasta 60,000 unidades de monosacáridos. Debido a su variedad de estructuras químicas, pesos moleculares y naturaleza iónica, no existe una clasificación ideal para ellos, por lo que una mejor manera de organizarlos es con su estructura química, aunque sigue siendo problemático por su polimolecularidad [2], [3].

Su ordenamiento se basa en la linealidad o no linealidad de sus moléculas, seguido por su ramificación, cortas, homoglicanos, aniónico, neutra o sin ramificar, como lo es el quitosano. Otra manera de clasificarlos para su uso comercial e industrial es mediante su origen. Cuando su origen es de plantas, se forman los constituyentes de pared celular (por ejemplo, la celulosa), los de almacenamiento y los de distinta pared celular, al ser de algas, se crean de los no constituyentes de pared celular y los constituyentes de pared celular, al ser microbiano se forma de los extracelulares y al ser animal lo constituyen los crustáceos (e.g. quitina) [3].

Realizar modificaciones físicas o químicas de los polisacáridos permite obtener nuevas propiedades y aplicaciones específicas para la innovación en ingeniería y los materiales, siendo un caso muy estudiado el uso de la celulosa y la quitina, los cuales son principales polisacáridos con mayor presencia en la Tierra [4]; la celulosa es producida por organismos fotosintéticos como las plantas, algas y algunas bacterias, produciéndose alrededor de 100 millones de toneladas al año, convirtiéndolo en un material económico debido a su biodisponibilidad además de ser biodegradable y renovable [5]. La quitina es una fibra que se encuentra principalmente en los exoesqueletos de los crustáceos y la pared celular de algunos hongos, posee grandes propiedades como nula toxicidad, biodegradabilidad, biocompatibilidad y cualidades de adsorción lo cual permite ser utilizado en aplicaciones industriales y médicas [6]. El uso de la celulosa y la quitina en soluciones acuosas se ve limitado debido a su estructura química (Figura 1a y b), es por esto por lo que en los últimos años se ha buscado la incorporación de grupos funcionales a sus estructuras que permitan proveer nuevas propiedades que permitan ampliar sus aplicaciones.

La carboximetilcelulosa (CMC), se obtiene a partir de la sustitución de átomos de hidrógeno por grupos carboximetil ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) a lo largo de las cadenas repetitivas de la celulosa, si el proceso de sustitución se lleva a cabo en un medio alcalino, con NaOH, los grupos carboxilo se esterifican dando lugar a la CMC sódica, una sal hidrosoluble en agua (Figura 1c) [7], [8]. El uso de CMC sódica ha tenido un alto impacto en diversos sectores industriales especialmente en el sector textil, alimenticio, cerámico, adhesivo, cosmético y farmacéutico, entre otros [9]; sus características dependen del grado de sustitución (GS) del grupo hidroxilo, la pureza, cristalinidad y su peso molecular, además de mantener las propiedades de la celulosa esta modificación le confiere propiedades como ausencia de toxicidad, biocompatibilidad y bioadhesividad [10].

A partir de un proceso de desacetilación de la quitina, mayor al 60%, se obtiene el quitosano (Figura 1d) [11]. El grado de desacetilación (GD) en el quitosano juega un papel muy importante ya que dependiendo de este se pueden tener propiedades como solubilidad en medios ácidos, carácter catiónico, actividad antimicrobiana y bioadhesividad [5], por lo que el quitosano es ampliamente utilizado en el sector médico para el tratamiento de quemaduras, resistencia antimicrobiana y liberación controlada de fármacos [10].

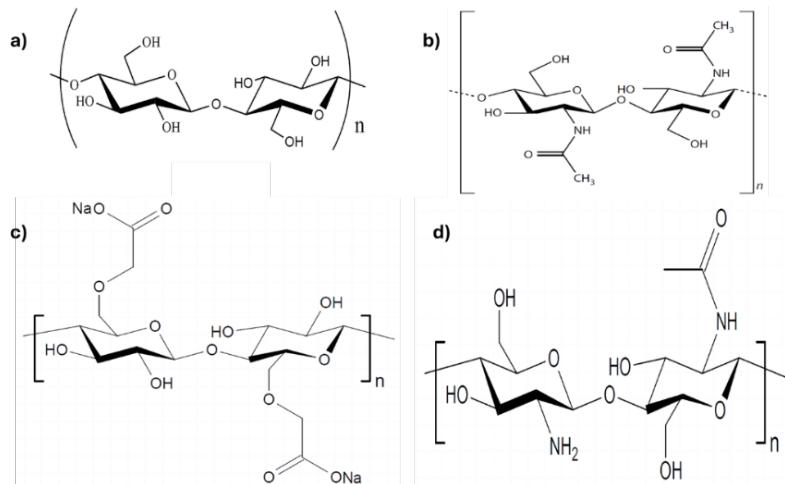


Figura 1. Estructura química a) celulosa, b) quitina, c) carboximetilcelulosa (CMC) y d) quitosano.

Debido a la restricción de solubilidad en medio acuoso del quitosano se han buscado alternativas que modifiquen su estructura química (Figura 2) y permitan su solubilidad en agua, es por esto que el carboximetilquitosano (CMQ) ha tenido un auge en los recientes años. El CMQ se obtiene a partir de un proceso de carboximetilación, dando como resultado un polímero que mantiene las propiedades del quitosano, anteriormente mencionadas, además de conferirle propiedades antioxidantes, mayor actividad antibacteriana y mejor solubilidad en agua [12].

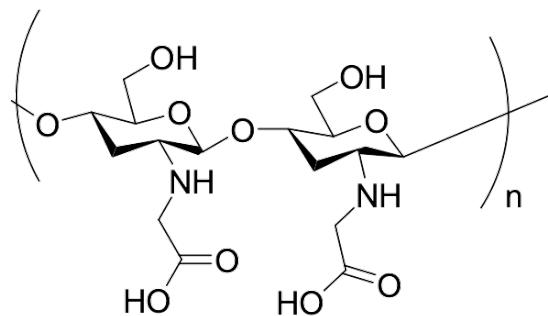


Figura 2. Estructura química del carboximetilquitosano (CMQ).

Haciendo uso de estos polisacáridos se pueden producir hidrogeles, estos son una red tridimensional conformada por cadenas de polímeros que absorben grandes cantidades de agua [13]. Los hidrogeles son materiales muy utilizados en medicina dada su buena interacción con los tejidos vivos, su característica de hinchamiento en medios líquidos les aporta la propiedad de absorber, retener y liberar bajo condiciones controladas algunas soluciones orgánicas [14].

Se pueden clasificar a los hidrogeles por su tipo de enlace, ya sea químico, físico o si contiene puentes de hidrógeno, otro tipo de clasificación puede ser por su tipo de origen, natural o sintético, por su composición estructural, homopolímero copolímero, entre otras [13]. En la aplicación como liberadores de medicamentos, los hidrogeles han sido ampliamente usados como portadores de sustancias activas, y sus características físicas y químicas, los han hecho foco de estudio para su mayor uso y optimización [14]. Es por eso por lo que se han propuesto varios modelos cinéticos que describen la liberación de fármacos a partir de sus formas farmacéuticas. Dichos modelos se basan en diferentes funciones matemáticas que describen el perfil de disolución. Una vez seleccionada la función adecuada, se evalúan los perfiles dependiendo de los parámetros derivados del modelo [15], las cinéticas se pueden encontrar en la Tabla 1.

Tabla 1. Modelos de cinética de liberación.

Modelo de liberación	Usos y parámetros	Fórmula	Términos
Orden 0	Sistemas de dosificación que no se desagregan. Usado en tabletas. Se asume que el área no cambia y que no se forman condiciones de equilibrio material.	$Q_t = Q_0 + k_0 t$	$Q_t$ cantidad de fármaco disuelto al tiempo $t$ . $Q_0$ cantidad de fármaco inicial. $k_0$ constante de orden 0. $t$ tiempo.
Orden 1	Matrices porosas. El proceso de liberación se ve limitado por el punto de saturación del soluto.	$\log(C_t) = \log(C_0) - \frac{k_1}{2.303} t$	$C_t$ cantidad remanente de fármaco a tiempo $t$ . $C_0$ cantidad inicial de fármaco. $k_1$ constante de primer orden. $t$ tiempo.
Higuchi	La difusión se lleva a cabo en una sola dimensión. Disolución e hinchaón de la matriz son despreciables. Se asume difusividad constante. Liberación de fármacos en medios acuosos.	$Q_t = k_H t^{\frac{1}{2}}$	$Q_t$ cantidad de fármaco disuelto al tiempo $t$ . $k_H$ constante de Higuchi. $t$ tiempo.
Korsmeyer-Peppas	Se presenta erosión/disolución de la matriz. Liberación de fármacos en sistemas poliméricos.	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_r t^n$	$\frac{M_t}{M_\infty}$ fracción de fármaco liberado a tiempo $t$ . $k_r$ constante específica de las interacciones polímero-fármaco. $t$ tiempo. $n$ exponente de difusión característico del mecanismo de liberación.

Estos polisacáridos serán la base natural para poder generar una liberación exitosa de un fármaco ampliamente utilizado en el sector salud a nivel global, la amoxicilina. Este fármaco es una penicilina semisintética del grupo de las aminopenicilinas. Es globalmente utilizada debido a ser un medicamento de amplio espectro, combinado con su baja toxicidad contra todas las bacterias (Gram positivas y negativas), incluyendo su inestabilidad contra el mecanismo de resistencia de las Gam negativas, las betalactamasas [16].

El proceso de liberación de un fármaco se lleva a cabo dentro de un sistema de liberación, mediante difusión y relajación, o con hinchar el sistema de cadena poliméricas. Para la difusión, el fármaco atraviesa el polímero, aumentando el gradiente de concentración dentro del sistema de liberación de dicho fármaco.

Dentro de las aplicaciones, tenemos tres ejemplos, el primero al sintetizar hidrogeles poliméricos de poliacrilamida/almidón (PAAm/Alm), donde una vez establecidas las condiciones de síntesis adecuadas se procedió a cargar las matrices poliméricas con amoxicilina, para así determinar la cinética de liberación del fármaco, mediante a soluciones buffers, dando como resultado que la amoxicilina, a una composición 50/50 de PAAm/Alm presentó una cinética de liberación de amoxicilina eficiente [16]. El segundo es al desarrollar un método para cargar amoxicilina en nanopartículas de polietilenglicol (PEG) recubiertas con polietilcianoacrilato (PECA), para saber su utilidad en la administración intravenosa u oral, mostrando la liberación del fármaco al aumentar el peso molecular del PEG [17]. El tercero, es en una difusión no Fickiana de la amoxicilina, con una liberación del 98% después de 7 horas a través de hidrogeles, de carboximetilcelulosa cl-poli (ácido láctico co- ácido itaconíco) (CMC-cl-P(LA-co-IA)), usando técnicas de caracterización para dicho hidrogel [18].

Es por esto por lo que en el presente trabajo se realizará la liberación de amoxicilina a través del uso de polisacáridos como la CMC, quitosano y su derivado, carboximetilquitosano (CMQ) con el fin de evaluar las propiedades y características del sistema.

## Metodología

### Carboximetilación

Para empezar, se realizó una modificación química del quitosano a partir de la carbometilación del quitosano, para obtener carboximetilquitosano (CMQ). Se preparó una solución de NaOH 40% w/v (40 g en 100 mL de agua destilada) añadiéndole 4 g de quitosano a la solución de NaOH para alcalinizarlo, utilizando agitación magnética durante 30 min. Una vez pasado el tiempo, se prepara el material a utilizar para la reacción, como el reactor, el reflujo y el agitador mecánico. Se añadieron al reactor 100 mL de isopropanol gota a gota a la solución anterior y se dejó hinchar al polisacárido durante 1 h a 35 °C con el reflujo colocado. Pasada la hora, se añadió gota a gota, 16 g de ácido cloro acético (soluble en 40 mL de isopropanol) en la solución de quitosano con agitación mecánica (750 rpm) durante 3,5 h a 50 °C. Para finalizar la reacción, se añadieron 240 mL de metanol al 95 % con la finalidad de precipitar el quitosano modificado y se ajustó el pH a neutro utilizando ácido acético glacial (aprox. 46 mL).

Finalmente siguió el filtrar a vacío para retener el sedimento y dejar secando completamente durante 12 horas a 70 °C. La reacción se ciclo, es decir, se llevó a cabo tres veces para mejorar la incorporación del grupo carboximetil a nuestra estructura. Las tres muestras de CMQ, una por cada ciclo, junto con una de quitosano puro se les aplicó una espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR), para obtener el gráfico de transmitancia e identificar la composición molecular de los ciclos de CMQ y quitosano.

Lo primero a realizar al querer una liberación de fármaco, fue una solución del fármaco a emplear, es decir de amoxicilina. Para ello, se preparó con una solución de 100 mg/dL de amoxicilina, aforando en un matraz de 25mL, para así realizar 6 diluciones del fármaco, con concentraciones diferentes en un volumen de control aforado de 10 mL. En la

Tabla 2 se presenta la tabla con los datos de concentración y volumen.

**Tabla 2.** Diluciones para curva de calibración.

[C] mg/mL	Volumen ( $\mu$ L)	Volumen aforado (mL)
2	200	
4	400	
8	800	
16	1600	10
32	3200	
40	4000	

Cada una de las diferentes diluciones fueron presentadas en laboratorio para poder analizarlos mediante espectroscopía ultravioleta-visible, y así, poder obtener una curva de calibración (como se muestra en la Figura 8) y poder determinar la absorbividad molar de la amoxicilina en agua.

#### Soluciones de CMC y quitosano con amoxicilina para sistema de diálisis

Para formular los geles a emplear en la diálisis para la liberación de la amoxicilina, se prepararon 10 muestras (5 de CMC y 5 de quitosano) en vasos de precipitado, bajo agitación constante con agitador magnético, con 5 concentraciones diferentes de polisacárido, ya disuelto, y con la misma cantidad de amoxicilina en cada una, en un tuvo Falcon de 15 mL, tal como se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Formulación de geles para sistema de diálisis.

Formulación (15 mL)			
	[C] (g/dL)	m (g)	Amoxicilina (mg)
Polisacárido (CMC o Quitosano)	1	0.15	
	2	0.3	
	3	0.45	10
	4	0.6	
	5	0.75	

Los geles de CMC se realizan con agua destilada, mientras que los de quitosano se realizan con una solución de ácido acético a 0.3M.

#### Diálisis

La liberación de la amoxicilina se realizó con el proceso de separación mediante membrana semipermeable, la cual es la diálisis. Se manipularon bolsas de celulosa-celofán como membrana semipermeable para dicha liberación, colocando cada una de las soluciones de CMC por separado en ellas.

Se dejaron en un medio acuoso de 100 mL de agua destilada, simulando la temperatura del cuerpo humano, a una temperatura de 37°C, se tomó una alícuota cada 30 minutos durante 5 horas para conocer la cantidad de masa liberada en el medio (amoxicilina en el agua destilada).

Este proceso se realizó nuevamente con el quitosano, bajo las mismas condiciones, dando así 50 datos de absorbancia para cada polisacárido. Las muestras tomadas del agua destilada con el fármaco liberado se analizaron mediante a espectroscopía UV-Vis, para así obtener su análisis y gráfico correspondiente.

## Viscosimetría

Para poder obtener nuestra viscosidad dinámica, y así poder graficarla contra las concentraciones y ver que tan viscoso es cada polisacárido, ocupamos un viscosímetro de Oswald, de capilar pequeño (viscosímetro #150,  $k=0.006674 \text{ mm}^2/\text{s}^2$ ), con el cual medimos con cronometro el tiempo en el cual, ambos polisacáridos sin amoxicilina recorrieran el capilar. Las concentraciones de dichas diluciones para esta primera prueba fueron desde 0.1 g/dL hasta los 2 g/dL, con intervalos de 0.1 g/dL, seguido de 3 g/dL, 4 g/dL y 5 g/dL.

El procedimiento con el viscosímetro de Oswald se repitió con las 10 muestras de polisacáridos con amoxicilina, con concentraciones de 1 g/dL, 1.5 g/dL, 2 g/dL, 3 g/dL, 4 g/dL y 5 g/dL.

Cada medición fue realizada 5 veces, seguido de un cálculo de promedio de los tiempos cronometrados y la viscosidad dinámica.

## Reología

Con las soluciones de polisacárido con diferentes concentraciones echas, los siguiente por hacer es entender el comportamiento de flujo de estas, con y sin amoxicilina, y así realizar el reograma correspondiente. Para poder obtener el esfuerzo cortante ( $\tau$ ), y la tasa de deformación ( $\gamma$ ), usamos un viscosímetro de Brookfield, con el cual evaluamos concentraciones de los polisacáridos desde 0.2 g/dL hasta 1.6 g/dL, con intervalos de 0.2 g/dL. Con el viscosímetro obtuvimos datos de velocidad (rpm), viscosidad (mPa·s), dimensiones de las agujas y el porcentaje de esfuerzo (torque). Con los datos obtenidos para cada concentración, se calcularon los esfuerzos cortantes para cada tasa de deformación, para así graficar la reología para dada concentración de ambos polisacáridos ( $\tau$  vs  $\gamma$ ), y la reología linealizada con los logaritmos naturales de los datos obtenidos ( $\ln\tau$  vs  $\ln\gamma$ ).

## Resultados

### Espectro FT-IR

En la Figura 3 se muestra el espectro FTIR correspondiente al carboximetilquitosano, se observan las ondas correspondientes al anillo glucosídico, la banda a  $3296 \text{ cm}^{-1}$  representa estiramiento del enlace -OH. La banda en  $2899 \text{ cm}^{-1}$  representa la interacción C-H presentes en toda la estructura del quitosano. La banda en  $1566 \text{ cm}^{-1}$  representa una característica importante de esta modificación, dicha banda hace referencia al grupo carbonilo C=O presente en el grupo carboximetil que se añade durante el proceso de carboximetilación, cabe destacar que la banda a  $3693 \text{ cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento del grupo amino -NH<sub>2</sub> propios de la estructura química del quitosano, ya no se encuentra dado que la reacción de carbocimetilación genera un grupo amida.

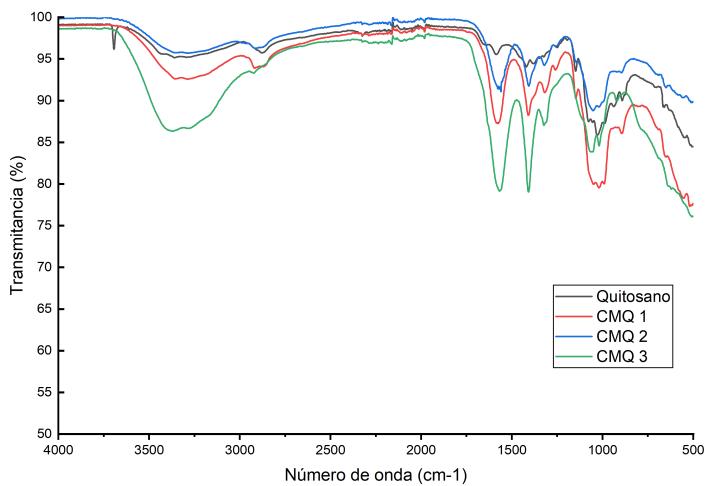


Figura 3. Espectro FTIR de carboximetilquitosano a diferentes ciclos.

## Reología

En la Figura 4 se presenta el reograma para el CMC y quitosano, siendo observable el aumento del esfuerzo cortante conforme aumenta la tasa de corte, así como una pendiente más pronunciada conforme se aumenta la concentración del polisacárido. A su vez, es clara la diferencia de esfuerzo cortante producido en el quitosano, Figura 4b, en comparación a la CMC, Figura 4a, lo que nos indica una mayor resistencia al flujo y, por tanto, mayor viscosidad.

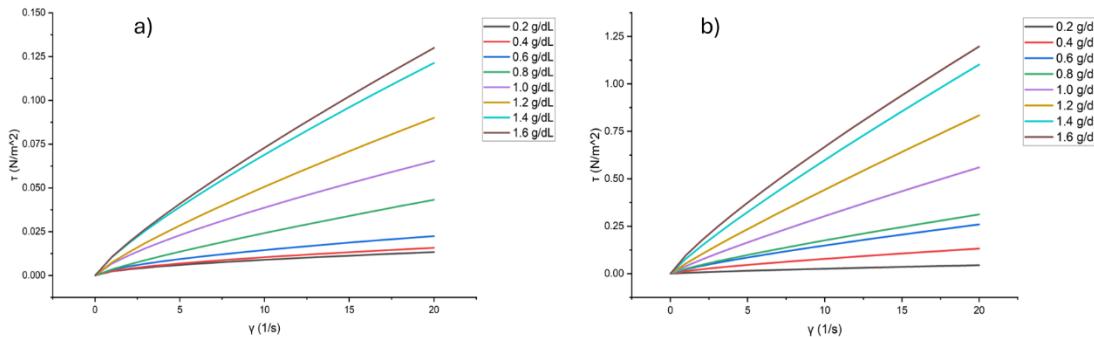


Figura 4. Reograma para a) carboximetilcelulosa, b) quitosano a diferentes concentraciones.

La ley de potencias de Ostwald-de Waele (Ecuación 1) nos indica la relación entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación, al linealizar esta ecuación (Ecuación 2) obtenemos una recta con pendiente igual a  $n$ . Linealizar los datos y obtener su ecuación de la recta nos permite conocer el valor de  $n$  para estos fluidos. Tras realizar este procedimiento, Figura 5, para la carboximetilcelulosa y quitosano obteniendo un valor de  $n < 1$ , lo que indica que se trata de fluidos no newtonianos de tipo pseudoplásticos y, por tanto, su viscosidad disminuye conforme se aumenta la tasa de corte.

$$\tau = k * \gamma^n$$

Ecuación 1. Ley de potencias de Ostwald-de Waele.

$$\ln(\tau) = \ln(k) + n * \ln(\gamma)$$

Ecuación 2. Ley de Potencias de Ostwald-de Waele linealizada.

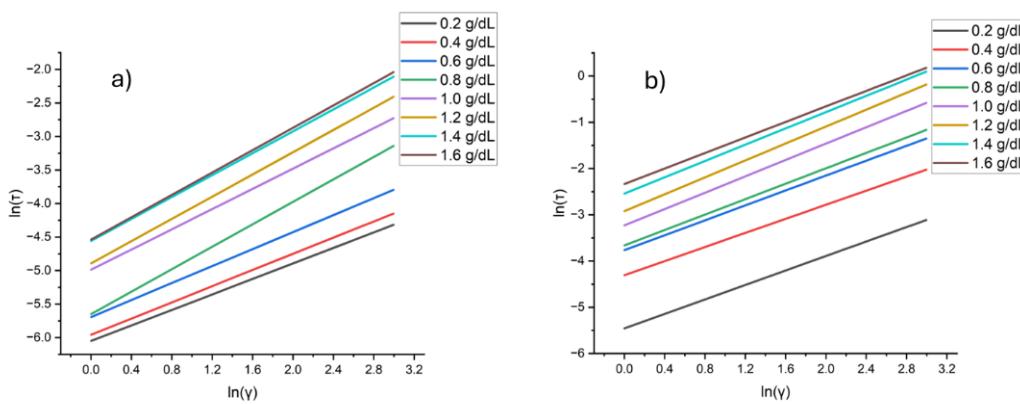


Figura 5. Reograma linealizado para a) carboximetilcelulosa, b) quitosano a diferentes concentraciones.

### Viscosidad por capilaridad

Se realizó el estudio de la viscosidad por capilaridad, en donde podemos observar en las gráficas de viscosidad dinámica contra concentración, Figura 6, que al aumentar la cantidad de polisacárido aumenta también la viscosidad del fluido. Estas gráficas permiten ver de una manera más clara como las soluciones de quitosano son más viscosas que las de CMC, tal y como habíamos mencionado anteriormente. En la Figura 6b se muestra que la presencia de amoxicilina en la solución disminuye considerablemente la viscosidad de la solución.

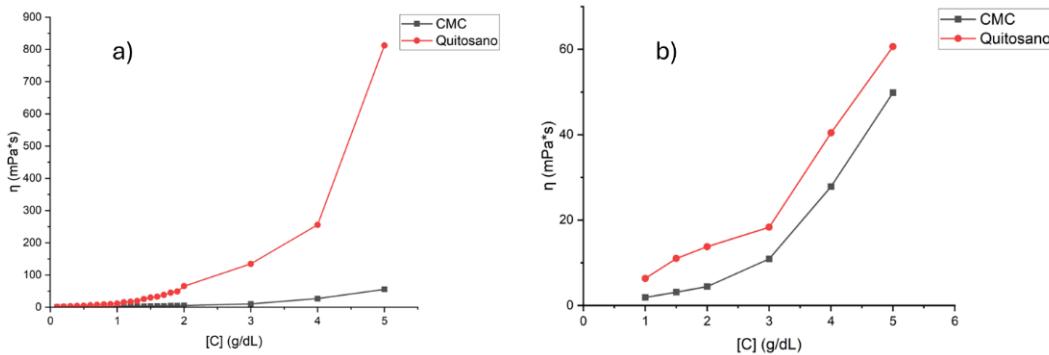


Figura 6. Viscosidad de los polímeros a) sin amoxicilina, b) con amoxicilina.

Haciendo uso de logaritmos podemos encontrar un punto crítico en concentración para las soluciones. En la Figura 7a se observa un cambio de pendiente a valores de  $\ln [C]$  cercanos a 0. Mientras que en la Figura 7b es observable a valores de  $\ln [C]$  cercanos a 1.1 para el quitosano y de 0.7 para el CMC.

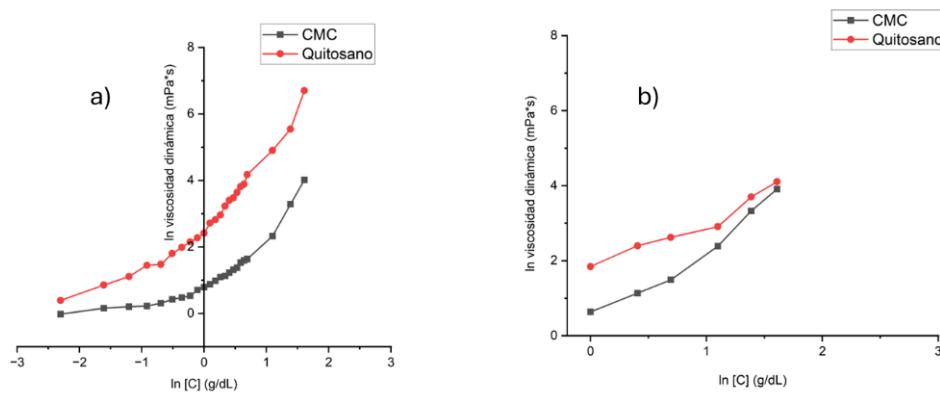


Figura 7. Dependencia de la viscosidad en el contenido del polímero a) sin amoxicilina, b) con amoxicilina.

### Cinética de liberación

Haciendo uso de los datos de UV-Vis de las muestras de diálsis, graficamos para obtener resultados para distintos modelos cinéticos de liberación, teniendo los resultados más satisfactorios para el modelo de Korsmeyer-Peppas. Haciendo uso de la forma linealizada de la ecuación de Korsmeyer-Peppas (Ecuación 3) al graficar se puede apreciar que el valor de  $n$  corresponde a la pendiente, mientras que  $\ln (k_r)$  corresponde a la intersección con el eje. Esto nos permitió calcular los valores de estas constantes a distintas concentraciones, estos valores están reportados en la **Error! No se encuentra el origen de la referencia**.

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln(k_r) + n * \ln(t)$$

Ecuación 3. Ecuación de Korsmeyer-Peppas linealizada.

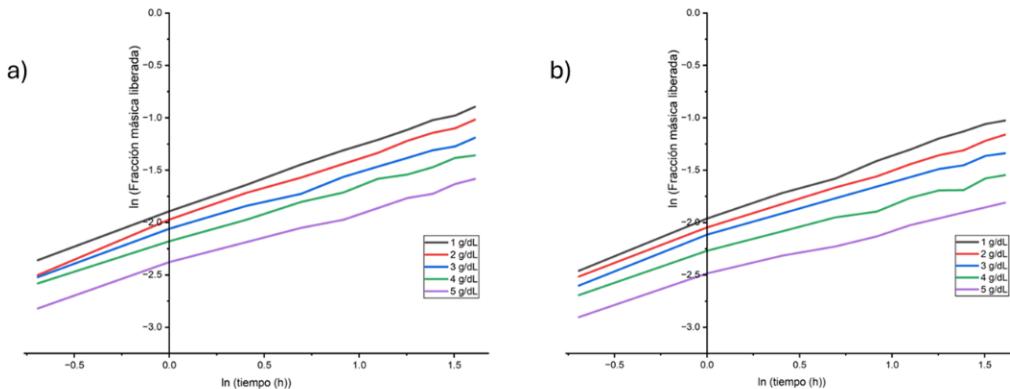


Figura 8. Liberación de amoxicilina a lo largo de tiempo, modelo de Korsmeyer-Peppas para a) carboximetilcelulosa, b) quitosano.

**Tabla 4.** Constantes del modelo cinético de liberación de Korsmeyer-Peppas para carboximetilcelulosa y quitosano.

Concentración (g/dL)	CMC		Quitosano	
	n	k	n	k
1	0.6304	0.1477	0.6229	0.1362
2	0.6266	0.1321	0.5737	0.1250
3	0.5650	0.1218	0.5352	0.1149
4	0.5308	0.1105	0.4816	0.0993
5	0.5197	0.0878	0.4597	0.0791

Graficando nuestros datos de porcentaje de masa liberada contra tiempo a diferentes concentraciones de polisacárido podemos apreciar que a mayor concentración del polisacárido más lenta es la liberación del fármaco al medio (Figura 9).

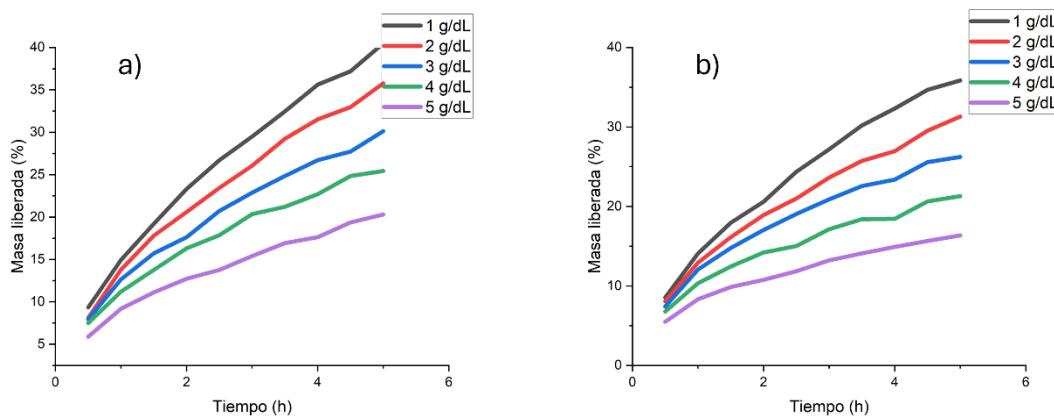


Figura 9. Porcentaje de masa liberación de amoxicilina vs tiempo para a) carboximetilcelulosa, b) quitosano.

## Conclusiones

Los polisacáridos, como la carboximetilcelulosa (CMC) y el quitosano, son materiales biocompatibles y biodegradables con alto potencial para sistemas de liberación controlada de fármacos. En este estudio se sintetizó carboximetilquitosano (CMQ) mediante tres ciclos de carboximetilación, confirmando la incorporación del grupo carboximetil por FTIR, con una banda característica a  $1566\text{ cm}^{-1}$  y mayor absorbancia en el tercer ciclo. Se formularon hidrogeles de CMC y quitosano en concentraciones de 1 a 5 g/dL cargados con amoxicilina (100 mg/dL), evaluando su viscosidad y reología. Las soluciones mostraron comportamiento pseudoplástico, con disminución de la viscosidad al aumentar la tasa de corte, y una notable reducción de la viscosidad en quitosano al incorporar amoxicilina.

La liberación de amoxicilina se analizó mediante diálisis a  $37^\circ\text{C}$  durante 5 h, obteniendo 50 mediciones de absorbancia por polisacárido. Los datos se ajustaron al modelo cinético de Korsmeyer-Peppas, registrando valores del exponente de difusión n entre 0.63 y 0.52 para CMC y de 0.62 a 0.46 para quitosano, lo que confirma un mecanismo de transporte anómalo. A mayor concentración de polisacárido, la velocidad de liberación se redujo, alcanzando liberaciones superiores al 90 % en concentraciones bajas en menos de 5 h. Estos resultados evidencian que los hidrogeles de CMC y quitosano, así como el CMQ, constituyen matrices sostenibles y funcionales para la liberación prolongada de amoxicilina en aplicaciones biomédicas.

## Bibliografía

- [1] Goycoolea, F. M., Remuñán-López, C., & Alonso, M. J. (2009). Nanopartículas a base de polisacáridos: quitosano. Universidad de Santiago de Compostela.
- [2] Mizrahy, S. & Peer, D. (2012). Polysaccharides as building blocks for nanotherapeutics. *Chem Soc Rev*, 41, 7 doi: 10.1039/c1cs15239d.
- [3] BeMiller, J. N., (2014) Polysaccharides. Encyclopedia of Life Sciences, Wiley.  
doi: 10.1002/9780470015902.a0000693.pub3
- [4] Boddohi, S., & Kipper, M. J. (2010). Engineering nanoassemblies of polysaccharides. doi: 10.1002/adma.200903790
- [5] Pérez, S., & Mazeau, K. (2004) Conformations, Structures, and Morphologies of Celluloses in Polysaccharides, CRC Press. doi: 10.1201/9781420030822.ch2.
- [6] Kim, S. K. (2013). Chitin and Chitosan Derivatives Advances in Drug Discovery and Developments. doi: 10.1201/b15636
- [7] Chalah, K., Benmounah, A., Mahdad, M., & Kheribet, R. (2022) Rheological study of sodium carboxymethylcellulose: Effect of concentration and molecular weight. *Materials today: proceedings*, 53, 185. doi: 10.1016/j.matpr.2021.12.502
- [8] Rahman, M. S., Hasan, S., M., Nitai, A. S., Nam, S., Karmakar, A. K., Ahsan, S., Shiddiky, M. J. A., & Ahmed, M. B. (2021). Recent developments of carboxymethyl cellulose, *Polymers*, 13(8), 1345. doi: 10.3390/polym13081345.
- [9] Hou, C., Watanabe, T., Lopez, C., & Richtering, W. (2025). Structure and rheology of carboxymethylcellulose in polar solvent mixtures. *Carboh Polym*, 347, 122287. Doi: 10.1016/j.carbpol.2024.122287
- [10] Rani, M. S. A., Rudhzhia, S., Ahmad, A., & Mohamed, N. S. (2014). Biopolymer electrolyte based on derivatives of cellulose from kenaf bast fiber. *Polymers (Basel)*, 6, 2371. doi: 10.3390/polym6092371.
- [11] Kou, S., Peters, L. M., & Mucalo, M. R. (2021). Chitosan: A review of sources and preparation methods. Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.005.
- [12] Gholamali, I., & Alipour, E. (2020) Carboxymethyl Chitosan/Starch/CuO Nanocomposite Hydrogels for Controlled Release of Amoxicillin Regen Eng Transl Med 6, 398. doi: 10.1007/s40883-020-00173-z.
- [13] Hasan, A. M. A., & Abdel-Raouf, M. E.-S. (2018) Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels, 1–23. doi: 10.1007/978-3-319-76573-0\_11-1.
- [14] Arredondo Peñaranda, A., & Londoño López, M. E. (2009). Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Rev Ing Biomed*, 3(5).
- [15] Jiménez Minotta, J. (2017). Evaluación de la cinética de liberación de un fármaco modelo con clasificación biofarmacéutica clase II desde matrices comprimidas compuestas por materiales poliméricos aniónicos. Universidad Icesi Facultad De Ciencias Naturales Departamento De Ciencias Farmacéuticas (repositorio).
- [16] Torres Figueroa, V. (2018). Estudio de liberación controlada de amoxicilina, basado en sistemas de redes semi-interpenetradas formadas por poliacrilamida/almidón RA. Universidad de Sonora (repositorio).
- [17] Fontana, G., Licciardi, M., Mansueto, S., Schillaci, D., & Giammona, G. (2001). Amoxicillin-loaded polyethylcyanoacrylate nanoparticles: Influence of PEG coating on the particle size, drug release rate and phagocytic uptake. *Biomaterials*, 22, 2857. doi: 10.1016/S0142-9612(01)00030-8
- [18] Sood, S., Gupta, V. K., Agarwal, S., Dev, K., & Pathania, D. (2017). Controlled release of antibiotic amoxicillin drug using carboxymethyl cellulose-cl-poly(lactic acid-co-itaconic acid) hydrogel. *Int J Biol Macromol*, 101, 612–620. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.103.