



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
PROGRAMAS DE POSTGRADO  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA



***“Desarrollo de un aerogel a base de óxido de grafeno y polivinil alcohol con potencial uso transdérmico”***

Tesis presentada a la

DIRECCIÓN DE POSTGRADO DE LA UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

para optar al ***Grado de Magíster en Cs. de la Ing. c/m en Ingeniería Química***

Dr. Romel Jiménez Concepción, Director del Programa de Graduados en Ciencias de la Ingeniería, con mención en Ingeniería Química, saluda atentamente y tiene el agrado de invitarle al Examen de Grado de la Srta. **Constanza Isabel Mellado Campos**, que se efectuará en el Auditorio Prof. Hugo Segura Gómez, 2do piso, Edificio Gustavo Pizarro Castro, el día miércoles 6 de diciembre de 2017 a las 15.00 hrs.

**Profesor Guía:**

Katherina Fernández E., Departamento de Ingeniería Química, Facultad de Ingeniería, Universidad de Concepción.

**Profesor Co-Guía:**

Berta Schulz B., Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.

**Profesor Comisión Interna:**

Harvey Zambrano R., Departamento de Ingeniería Química, Facultad de Ingeniería, Universidad de Concepción.

**Profesor Comisión Externa:**

Luis Arteaga P., Departamento de Maderas, Facultad de Ingeniería, Universidad del Bío Bío.

Concepción, 30 de noviembre de 2017.

## RESUMEN

Las heridas en general son un grupo de patologías que han acompañado al hombre durante toda su existencia, y en la actualidad el costo de su tratamiento es cuantioso en todos los países (en Chile las patologías asociadas a heridas en diabéticos son la primera causa de hospitalización), constituyendo una alta carga social, médica, económica y personal. En esta misma línea, los materiales hemostáticos, son de vital importancia tanto en la medicina civil y militar, ya que un rápido control del sangrado es esencial para la recuperación óptima e incluso la supervivencia. La falta de enfoques terapéuticos eficaces para combatir las discapacidades asociadas con heridas crónicas o agudas, representan un desafío actual, y justifica la búsqueda de nuevos materiales para este fin. Existen pocos estudios de materiales basados en grafeno en el campo de la cicatrización, liberación dérmica y/o hemostasia, así como en la estabilización y liberación de extractos naturales sobre sustratos tales como el óxido de grafeno (GO). Sobre la base de su capacidad de absorción y de estabilización de compuestos, en este trabajo se desarrolló y caracterizó un aerogel en base a GO y polivinil alcohol (PVA), con propiedades adsorbentes, coagulantes y de liberación de componentes, mediante la incorporación de extractos polifenólicos.

Se sintetizó GO a partir de grafito el polvo, mediante el método de Hummers, susceptibles de ser funcionalizado con PVA. Durante la síntesis de GO, el tratamiento de exfoliación del óxido de grafito (GfO) es un paso clave para obtener nanoláminas totalmente exfoliadas y con características adecuadas para la posterior formación de aerogeles. Por ello, se comparó el efecto de utilizar dos equipos de ultrasonido (Sonda y Baño) como métodos de exfoliación. La estructura y composición se caracterizó con espectroscopia Raman, Microscopía electrónica de barrido (SEM), difracción de rayos X (XRD), espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), microscopía de fuerza atómica (AFM), análisis elemental, y análisis de  $\zeta$ -potencial. Un tiempo de ultrasonido prolongado causó daño estructural, fragmentando las hojas GO en trozos más pequeños con tamaños  $<1 \mu\text{m}$  para tiempos de tratamiento mayores de 60 min o 30 min usando un Baño o Sonda de ultrasonido. El uso del Baño fue menos invasivo, no requirió contacto directo con las muestras, permitió un fácil control de la temperatura de la muestra, causó menos arrugas y menos daño a la estructura y morfología de las láminas de GO, comparado con la Sonda. Con el Baño, se infiere la existencia de más grupos químicos disponibles en la estructura del GO para una futura funcionalización.

Basado en los resultados anteriores, se utilizaron dispersiones de GO con tiempos de exfoliación menores de 20 minutos (Baño) y para formular aerogeles en base a GO y PVA mediante un proceso vi sol-gel, incorporando extractos naturales de semillas (SD) y piel (SK) de uva País (*Vitis vinífera* L.), ricos en Proantocianidinas (PAs), mediante

métodos de unión no covalente. Los aerogeles exhibieron capacidad de coagulación y liberación de los compuestos. Su estructura porosa, y de baja densidad, fue capaz de absorber agua (70 veces su propio peso) y sangre (poner porcentaje), observándose una coagulación superficial de la sangre, la cual aumentó con la incorporación de los extractos de uva (12% p/p). Este efecto estuvo asociado al incremento de su carga negativa en un 33% ( $-18,3 \pm 1,3$  mV) producto de la incorporación de los extractos y como consecuencia, se observó aumentos de 37% y 28% en el tiempo de coagulación, durante los primeros 30 s y 60 s de contacto del aerogel con la sangre. La liberación de extractos desde los aerogeles GO-PVA-SD y GO-PVA-SK se prolongó hasta las 3 h, alcanzando sólo 20%, probablemente debido a la existencia de una fuerte unión entre PAs y GO-PVA, caracterizados ambos por la presencia de grupos aromáticos e hidroxilos que pueden formar uniones no covalentes, pero lo suficientemente fuertes y estables para evitar una liberación mayor en el medio. Los análisis FTIR mostraron que la estructura de GO-PVA prevalece en el aerogel, solapando la presencia de los grupos polifenólicos.

Finalmente, se propuso un modelo matemático que describe la liberación de compuestos desde la matriz de un aerogel, simulando un sistema de administración dérmico, mediante la descripción del transporte de las PAs liberadas desde el aerogel hacia un medio (por ejemplo, lecho de una herida). La descripción se basó en la respuesta por estímulos de cambio de pH en el medio, y se planteó un mecanismo basado en una cinética de equilibrio de los compuestos estabilizados en el aerogel y en su posterior difusión. En este estudio se proporcionan ecuaciones para ajustar la velocidad de liberación mediante la variación de la cinética de desorción, la concentración y la difusión efectiva del compuesto, y del tamaño del aerogel. Se simuló a partir de información experimental y parámetros fisicoquímicos del proceso, obteniéndose coeficientes de difusión ( $De$ ) y constantes cinéticas ( $koff$ ) a 37°C y pH 7,4 para SK y SD:  $De = 1,29 \times 10^{-4}$  y  $De = 1,90 \times 10^{-4}$  cm<sup>2</sup>/min;  $koff = 1,05 \times 10^{-3}$  y  $koff = 6,82 \times 10^{-4}$  (g Aerogel/(g eq. ác. gálico/g Extracto))/min, respectivamente. Los resultados del modelo sugieren que ambos extractos pueden ser liberados desde los aerogeles alcanzando valores máximos de 20% al cabo de 14 horas. Sin embargo, la velocidad de liberación de ellos depende principalmente: de la cinética o tipo de unión de los extractos en la matriz ( $koff$ ), logrando aumentos de extracto liberado de 50% para SK y 84% para SD; y en menor medida de la difusión efectiva de ellos en el aerogel ( $De$ ), que involucra variables de la estructura del aerogel, tales como, porosidad ( $\epsilon$ ) y tortuosidad ( $\tau$ ). En el futuro, es aconsejable realizar ensayos *in vitro* y/o *in vivo* para validar los resultados propuestos.