

SISTEMAS SOSTENIBLES DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A BASE DE POLISACÁRIDOS NATURALES

Alberto Elí Montalvo Gómez ^a, Gerardo Jaime Martínez ^a, David Contreras López ^{a,*}

^a Departamento de Ingeniería Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Noria Alta, Guanajuato, Gto, México. david.contreras@ugto.mx

Resumen

El presente trabajo describe el desarrollo de sistemas sostenibles de liberación controlada de amoxicilina utilizando biopolímeros derivados de polisacáridos naturales, como la carboximetilcelulosa (CMC), el quitosano (Q) y su derivado modificado, el carboximetilquitosano (CMQ). La investigación inicia con la modificación química del quitosano mediante una reacción de carboximetilación, evaluada mediante espectroscopía infrarroja (FTIR), evidenciando la incorporación efectiva del grupo carboximetil. Posteriormente, se formulan hidrogeles de quitosano con amoxicilina y se evalúa su comportamiento en sistemas de liberación mediante diáisisis a 37 °C, modelando la cinética de liberación con el modelo de Korsmeyer-Peppas. Paralelamente, se estudian las propiedades reológicas y viscosimétricas de los geles con y sin amoxicilina, evidenciando un comportamiento pseudoplástico y una notable disminución de la viscosidad en presencia del fármaco. Los resultados indican que, a mayor concentración del polímero, menor es la velocidad de liberación de la amoxicilina, sugiriendo que el control de la concentración permite modular el perfil de liberación. Se concluye que el CMQ representa una alternativa funcional con mejores propiedades de solubilidad y actividad para aplicaciones biomédicas en sistemas sostenibles de liberación prolongada de fármacos.

Palabras clave: Carboximetilcelulosa; Quitosano; Carboximetilquitosano; Hidrogel; Amoxicilina.

SUSTAINABLE DRUG DELIVERY SYSTEMS BASED ON NATURAL POLYSACCHARIDES ABSTRACT

Abstract

This work presents the development of sustainable drug delivery systems for amoxicillin using biopolymers derived from natural polysaccharides such as carboxymethylcellulose (CMC), chitosan (Q), and its chemically modified derivative, carboxymethylchitosan (CMQ). The study begins with the chemical modification of chitosan via a carboxymethylation reaction, confirmed by Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), showing successful incorporation of the carboxymethyl group. Subsequently, chitosan hydrogels containing amoxicillin were formulated and tested in drug release systems using dialysis at 37 °C. Release kinetics were modeled using the Korsmeyer-Peppas equation. Rheological and capillary viscometry studies were also conducted to evaluate the behavior of the polymer solutions with and without the drug, demonstrating pseudoplastic behavior and a significant viscosity decrease in the presence of amoxicillin. Results indicate that higher polymer concentrations lead to slower drug release, suggesting that concentration can be used to modulate release profiles. It is concluded that CMQ offers enhanced solubility and performance, making it a promising material for biomedical applications in sustainable prolonged-release drug delivery systems.

Keywords: Carboxymethylcellulose; Chitosan; Carboxymethylchitosan; Hydrogel; Amoxicillin.



1. Introducción

Actualmente, el interés por los materiales de origen natural ha aumentado significativamente, especialmente en el caso de los polisacáridos, debido a su alta compatibilidad con sistemas biológicos. Estas macromoléculas desempeñan un papel esencial en múltiples procesos bioquímicos y biomecánicos, lo que las convierte en candidatas prometedoras para el diseño y desarrollo de nuevos biomateriales. El trabajo aborda una línea de investigación actual y relevante: el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos a partir de polisacáridos naturales. Este enfoque no solo es coherente con las tendencias en biomateriales sostenibles, sino que también responde a la necesidad de soluciones biocompatibles y biodegradables para aplicaciones farmacéuticas. La elección de quitosano, carboximetilquitosano y CMC es adecuada por su reconocida utilidad en matrices poliméricas para liberación de fármacos. (Goycoolea, F.M. y col., 2009)

Los polisacáridos son macromoléculas formadas por la unión de múltiples monosacáridos mediante enlaces glicosídicos. Su origen puede clasificarse en cuatro fuentes principales: algas (como la

arginina), plantas (por ejemplo, la celulosa), microorganismos (como la dextrosa) y animales (como la heparina). Estos compuestos constituyen aproximadamente el 75% de la biomasa global y pueden estar compuestos por cadenas que van desde 35 hasta 60,000 unidades monoméricas. La diversidad en sus estructuras químicas, masas moleculares y características iónicas dificulta su clasificación, por lo que se suele optar por ordenarlos según su estructura química; sin embargo, su naturaleza polidispersa continúa representando un reto en su categorización. (BeMiller, 2014; Mizrahy y Peer, 2012)

La quitina es un polisacárido fibroso que se localiza principalmente en los exoesqueletos de crustáceos y en las paredes celulares de ciertos hongos. Se caracteriza por ser atóxica, biodegradable, biocompatible y por presentar propiedades de adsorción, lo que la convierte en un material atractivo para aplicaciones tanto industriales como médicas. No obstante, tanto la celulosa como la quitina presentan una limitada solubilidad en medios acuosos debido a su estructura química (véase Figuras 1a y 1b). Por esta razón, en los últimos años se ha investigado la incorporación de grupos funcionales en sus cadenas para dotarlas de nuevas propiedades y así ampliar su campo de aplicación. Mediante un proceso de

desacetilación de la quitina superior al 60 %, se obtiene el quitosano (Figura 1d). (Kou et al., 2021). El grado de desacetilación (GD) del quitosano es un factor determinante en sus propiedades fisicoquímicas. A medida que aumenta este grado, el polímero adquiere características como solubilidad en medios ácidos, carga catiónica, capacidad antimicrobiana y adhesión a superficies biológicas. Estas cualidades lo hacen especialmente útil en el ámbito médico, donde se emplea para el tratamiento de quemaduras, como agente antimicrobiano y en sistemas de liberación controlada de fármacos (Pérez y Mazeau, 2004).

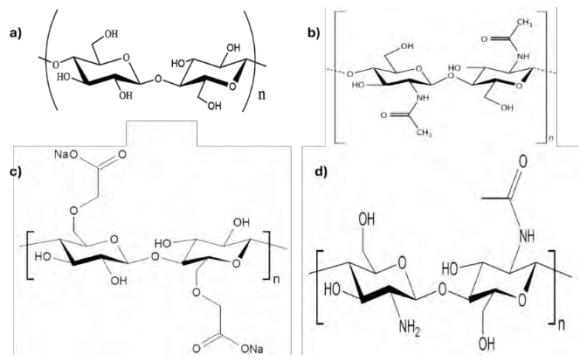


Figura 1. Estructura química a) celulosa, b) quitina, c) carboximetilcelulosa (CMC) y d) quitosano.

Dado que el quitosano presenta baja solubilidad en agua, se han propuesto diversas modificaciones químicas que mejoren esta limitación. Una de las más

relevantes ha sido la incorporación de grupos carboximetilo a su estructura, obteniendo así el carboximetilquitosano (CMQ), cuya estructura se muestra en la Figura 2. Este derivado mantiene las propiedades funcionales del quitosano —como su biocompatibilidad y actividad biológica—, pero además ofrece ventajas adicionales como una mayor solubilidad en medio acuoso, mejor capacidad antioxidante y una mayor actividad antibacteriana (Gholamali y Alipour, 2020)

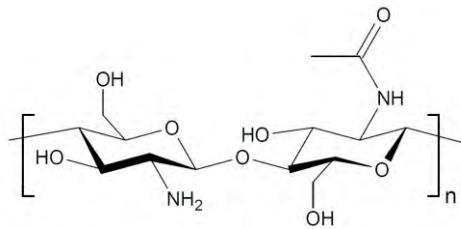


Figura 2. Estructura química del carboximetilquitosano (CMQ).

A partir de estos polisacáridos es posible sintetizar hidrogeles, los cuales consisten en redes tridimensionales formadas por cadenas poliméricas capaces de absorber grandes cantidades de agua. Esta característica les confiere una excelente compatibilidad con tejidos biológicos, por lo que son ampliamente utilizados en aplicaciones médicas. Gracias a su capacidad de hinchamiento en medios líquidos, los

hidrogeles pueden absorber, retener y liberar sustancias activas de manera controlada, lo que los convierte en vehículos ideales para la administración de fármacos (Hasan y Abdel-Raouf, 2018).

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 (Arredondo Peñaranda y Londoño López, 2009).

En el contexto de sistemas de liberación controlada, los hidrogeles elaborados a partir de polisacáridos han demostrado ser matrices eficaces para transportar y liberar principios activos. Su comportamiento físico-químico, como el grado de hinchamiento, la difusión del soluto y la relajación de la red polimérica influye directamente en la cinética de liberación del fármaco. Para predecir y optimizar este proceso, se han desarrollado diversos modelos cinéticos que describen matemáticamente cómo se disuelve o difunde el fármaco desde la matriz hacia el medio externo.

Estos modelos incluyen funciones que consideran fenómenos como difusión Fickiana, transporte anómalo (difusión +

relajación), erosión de la matriz o mecanismos combinados. Entre los más utilizados se encuentran el modelo de orden cero (liberación a velocidad constante), primer orden (dependiente de la concentración restante), el modelo de Higuchi (difusión controlada por la raíz cuadrada del tiempo), y el modelo Korsmeyer–Peppas, útil para describir sistemas donde coexisten múltiples mecanismos de liberación (Jiménez Minotta, 2017).

La elección del modelo más apropiado depende de factores como la estructura del hidrogel, el tipo de fármaco, el medio de liberación y las condiciones fisicoquímicas del entorno. En este trabajo, se utilizó el modelo de Korsmeyer–Peppas debido a su flexibilidad para describir sistemas poliméricos no ideales y su capacidad para calcular el exponente cinético n , que permite inferir el mecanismo predominante (difusivo, relacional o mixto) (Goycoolea y col., 2009; Langer y Peppas, 2003).

El polisacárido seleccionado en este estudio principalmente es el quitosano (Q) y su derivado, carboximetilquitosano (CMQ) que constituyen la base natural para el diseño de sistemas de liberación controlada del

antibiótico amoxicilina, un fármaco de uso extendido en la práctica médica global. Su popularidad se debe a su amplio espectro antimicrobiano, su buena tolerancia biológica y su baja toxicidad frente a bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas.

La liberación de principios activos desde matrices poliméricas puede obedecer a diferentes mecanismos, entre ellos la difusión a través del polímero, la relajación de la red polimérica o el hinchamiento del hidrogel. En el caso de la difusión, el fármaco migra desde el interior del material hacia el exterior impulsado por un gradiente de concentración. Cuando el sistema también experimenta hinchamiento o relajación de cadenas, se observan mecanismos mixtos, donde tanto el movimiento del polímero como la movilidad del fármaco influyen en el perfil de liberación.

En este trabajo, se propone evaluar el comportamiento de liberación de amoxicilina a partir de sistemas elaborados con CMC, quitosano y CMQ, con el objetivo de caracterizar sus propiedades fisicoquímicas y determinar su eficacia como matrices sostenibles en la administración prolongada de fármacos.

2. Metodología

2.1. Carboximetilación.

El proceso experimental comenzó con la modificación química del quitosano mediante una reacción de carboximetilación, cuyo objetivo fue obtener su derivado funcionalizado: el carboximetilquitosano (CMQ). Para ello, se preparó una disolución alcalina al 40 % p/p de hidróxido de sodio (NaOH), disolviendo 40 g en 100 mL de agua destilada. A esta solución se le añadieron 4 g de quitosano con un peso molecular promedio de 310 kDa con un grado de desacetilación de 82 %, y se mantuvo bajo agitación magnética durante 30 minutos con el fin de promover la desprotonación de los grupos amino del polímero.

Posteriormente, se dispuso el montaje de reacción compuesto por un reactor equipado con condensador de reflujo y agitación mecánica. A la solución alcalinizada se le incorporaron lentamente 100 mL de isopropanol, permitiendo que el polisacárido se hinchara durante 1 hora a 35 °C bajo reflujo. Finalizada esta etapa, se agregó en forma paulatina una solución de 16 g de ácido cloroacético disuelto en 40 mL de isopropanol. La mezcla se mantuvo bajo agitación constante a 750 rpm y 50 °C durante

3.5 horas, favoreciendo la reacción de carboximetilación.

Para detener la reacción y precipitar el producto, se añadieron 240 mL de metanol al 95 %, y el pH de la mezcla se ajustó a valores neutros utilizando ácido acético glacial (aproximadamente 46 mL). El producto sólido resultante se recuperó por filtración al vacío y se secó completamente en una estufa a 70 °C durante 12 horas.

2.2. Soluciones de quitosano con amoxicilina para diálisis.

Tras obtener el carboximetilquitosano (CMQ), se procedió a formular los sistemas gelificantes para evaluar su capacidad como matrices de liberación controlada. Para ello, se prepararon cinco soluciones acuosas de quitosano con diferentes concentraciones (de 0.15 a 0.75 g/dL), cada una con una cantidad constante de amoxicilina (10 mg), utilizando ácido acético al 0.3 M como medio disolvente para favorecer la solubilización del biopolímero (ver Tabla 1). Las soluciones se prepararon en vasos de precipitado de 15 mL, bajo agitación constante, hasta obtener una mezcla homogénea con apariencia de gel.

Para estudiar la liberación del fármaco, se empleó una técnica de diálisis por membrana semipermeable, utilizando bolsas de celulosa tipo celofán como soporte de separación, siguiendo el procedimiento descrito por Shurshina et al. (Anzhela y col., 2021).

Las bolsas de celofán utilizadas presentan un cut-off de 12–14 kDa, lo cual permite el paso de moléculas pequeñas como la amoxicilina, evitando la pérdida del polímero. Cada una de las formulaciones gelificadas se colocó individualmente dentro de estas membranas, las cuales fueron sumergidas en un medio externo constituido por 100 mL de agua destilada, mantenido a 37 °C para simular las condiciones fisiológicas del cuerpo humano.

Se recolectaron alícuotas del medio externo a intervalos regulares de 30 minutos durante un total de 5 horas, con el fin de cuantificar la masa de amoxicilina liberada en el tiempo. Las muestras obtenidas fueron analizadas por espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis), lo que permitió construir curvas de liberación acumulada y ajustar los datos experimentales a modelos cinéticos. Este procedimiento permitió evaluar la influencia de la concentración de quitosano en la velocidad de liberación del fármaco, proporcionando datos



relevantes sobre la eficacia del sistema polimérico como vehículo de administración.

Tabla 1. Formulación de geles para sistema de diálisis.

Formulación (15mL)		
	[C] (g/dL)	m (g)
Polisacárido (Quitosano)	1	0.15
	2	0.30
	3	0.45
	4	0.60
	5	0.75
		Amoxicilina (mg) 10

2.3. Viscosimetría

Para poder obtener la viscosidad dinámica, con el fin de realizar el grafico de la influencia de las concentraciones y analizar qué tan viscoso es el quitosano, ocupamos un viscosímetro de capilar de Ostwald (viscosímetro #150, $k=0.006674 \text{ mm}^2/\text{s}^2$), con el cual, cronometrando el tiempo en el cual, ambos polisacáridos sin amoxicilina recorrián 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 Ostwald 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 repetida 5 veces para verificación de datos, seguido de un cálculo de promedio de los tiempos cronometrados y de la viscosidad dinámica. Dicho rango garantiza la linealidad entre la viscosidad reducida y la concentración, permitiendo aplicar la ecuación de Huggins para estimar la viscosidad intrínseca y el peso molecular del polímero. Además, este intervalo coincide con el régimen de comportamiento pseudoplástico típico de quitosanos en solución ácida (Francisco M. Goycoolea et al., 2009). Concentraciones superiores a 1.0 g/dL presentan una viscosidad elevada que dificulta la operación del viscosímetro Ostwald, mientras que concentraciones menores a 0.10 g/dL generan datos inestables. Por ello, el rango elegido es óptimo para obtener curvas reproducibles y comparables con los sistemas cargados con amoxicilina.



3. Resultados

3.1. Espectro FTIR

En la Figura 3 se muestra el espectro FTIR correspondiente al carboximetilquitosano, se observan las ondas correspondientes al anillo glucosídico, la banda a 3296 cm^{-1} representa estiramiento del enlace -OH. La banda en 2899 cm^{-1} representa la interacción C-H presentes en toda la estructura del quitosano. La banda en 1566 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 cm^{-1} correspondientes al estiramiento del grupo amino -NH₂ propios de la estructura química del quitosano, ya no se encuentra dado que la reacción de carbocimetilación genera un grupo amida.

3.2. 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 4, que al aumentar la cantidad de polisacárido aumenta también la viscosidad del fluido. En la Figura 4b se

muestra que la presencia de amoxicilina en la solución disminuye considerablemente la viscosidad de la solución.

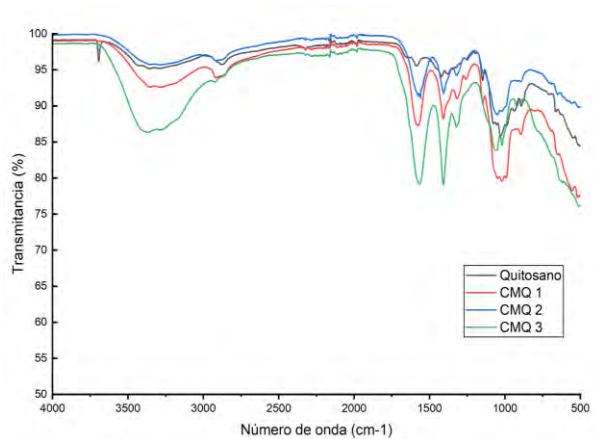


Figura 3. Espectro FTIR de carboximetilquitosano a diferentes ciclos.

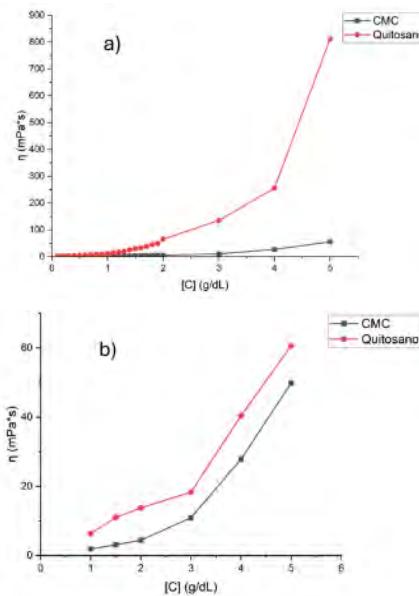


Figura 4. Viscosidad de los polímeros a) sin amoxicilina, b) con amoxicilina.



Haciendo uso de logaritmos podemos encontrar un punto crítico en concentración para las soluciones. En la Figura 5a se observa un cambio de pendiente a valores de $\ln [C]$ cercanos a 0. Mientras que en la Figura 5b es observable a valores de $\ln [C]$ cercanos a 1.1 para el quitosano.

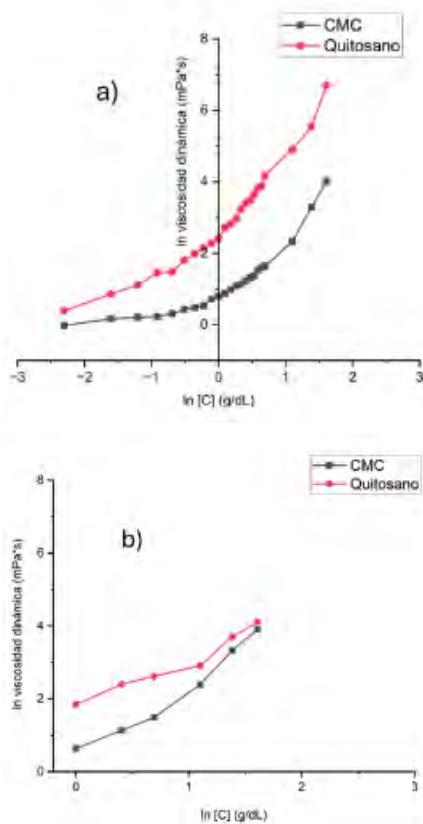


Figura 5. Dependencia de la viscosidad en el contenido del polímero a) sin amoxicilina, b) con amoxicilina.

3.3. Cinética de liberación

Haciendo uso de los datos de UV-Vis de las muestras de diálisis, 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 1) 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 Tabla 2 y en la Figura 6.

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

Ecuación 1. Ecuación de Korsmeyer-Peppas linealizada.

En particular, los valores experimentales para CMQ se encuentran en el intervalo $0.43 < n < 0.55$, lo cual corresponde a un mecanismo de difusión Fickiana en medios poliméricos hinchables, mientras que para CMC se observaron valores $0.56 < n < 0.70$, indicativos de transporte anómalo (difusión +

relajación), en concordancia con lo reportado por (Jiménez Minotta, 2017b), donde se confirman estos valores experimentales y permite una breve interpretación sobre cómo la densidad de reticulación y la polaridad del medio influyen en el valor de n y, por ende, en el mecanismo de liberación.

Tabla 2. Constantes del modelo cinético de liberación de Korsmeyer-Peppas para quitosano

Concentración (g/dL)	Quitosano	
	n	k
1	0.6229	0.1362
2	0.5737	0.1250
3	0.5352	0.1149
4	0.4816	0.0993
5	0.4597	0.0791

A partir del análisis de la fracción de masa liberada y los valores de n, se concluye que la liberación de amoxicilina ocurre por difusión controlada por hinchamiento de la red polimérica, donde la penetración del agua

provoca relajación de las cadenas y la apertura de canales de salida.

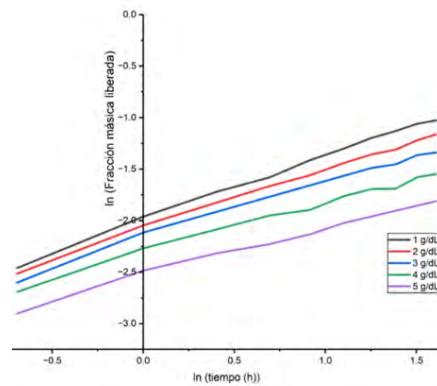


Figura 6. Liberación de amoxicilina a lo largo de tiempo, modelo de Korsmeyer-Peppas para quitosano.

En los sistemas de CMQ, el mayor grado de ionización de los grupos $-COOH$ favorece una absorción de agua más rápida, generando una matriz menos densa y una difusión más eficiente, mientras que el quitosano puro muestra un régimen más restringido debido a su menor solubilidad.

Generando la grafica de 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 7).

En este sentido, y a fin de reforzar lo hallado en el presente estudio es lo siguiente; Iqbal et

al. (Iqbal y col., 2021), quienes emplearon membranas híbridas de quitosano, goma guar y alcohol polivinílico para la liberación sostenida de amoxicilina y doxiciclina, obteniendo un perfil de liberación similar al observado en los sistemas CMQ y CMC del presente estudio. Asimismo, se destacará la coincidencia con Bulut y col. (Bulut y Turhan, 2021), donde se reporta que al incrementar la concentración polimérica se reduce la velocidad de difusión del fármaco, comportamiento reproducido en nuestros sistemas de 0.15–0.75 g/dL.

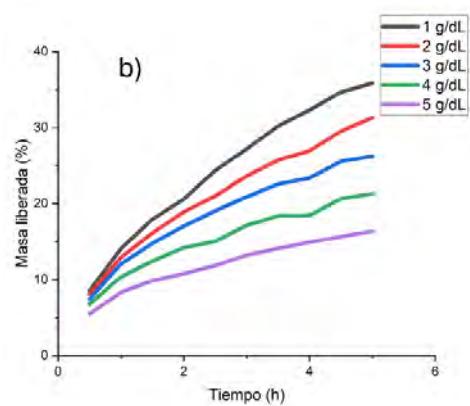


Figura 7. Porcentaje de masa liberación de amoxicilina vs tiempo para quitosano.

De este modo, se demuestra claramente la posición de nuestros resultados frente al estado del arte, reforzando la validez experimental y la coherencia con estudios de referencia.

4. Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos, se confirma que el quitosano en su forma nativa presenta limitaciones en cuanto a solubilidad en medios acuosos, lo cual restringe su aplicación directa en sistemas de liberación controlada. Sin embargo, mediante una modificación química por carboximetilación, fue posible transformar este polisacárido en carboximetilquitosano (CMQ), un derivado con propiedades significativamente mejoradas para fines biomédicos.

La caracterización por FTIR permitió verificar con claridad la incorporación del grupo carboximetilo, observándose la aparición de bandas características asociadas al grupo carbonilo, así como la desaparición de las señales propias del grupo amino. Además, la realización de múltiples ciclos de reacción favoreció una mayor funcionalización del polímero, incrementando la eficacia del proceso de modificación estructural.

Esta transformación no solo mejoró la solubilidad del polímero, sino que también amplió su potencial para formar hidrogeles funcionales capaces de encapsular y liberar de forma sostenida un antibiótico como la amoxicilina. Se demostró que la liberación

del fármaco puede ser modulada por la concentración del polímero, lo cual brinda una herramienta útil para el diseño de sistemas personalizados de liberación prolongada.

En conjunto, los resultados respaldan el uso del CMQ como un material versátil y prometedor dentro del desarrollo de dispositivos farmacéuticos sostenibles, con aplicaciones potenciales en la administración localizada y eficiente de fármacos en el ámbito clínico.

Referencias bibliográficas

Anzhela, S., Marina, B., Valentina, C., Alfiya, G., Anastasiya, T., y Elena, K. (2021). The impact of polymers' supramolecular structure on water vapour sorption and drug release from films on the basis of some polysaccharide. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63, 102560.
<https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2021.102560>

Arredondo Peñaranda, A., y Londoño López, M. E. (2009). Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamento. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3(5), 83–94.

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-97622009000100013&lng=en&nrm=iso&tln_g=es

BeMiller, J. N. (2014). Polysaccharides. In *Encyclopedia of Life Sciences*. Wiley.
<https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000693.pub3>

Bulut, E., y Turhan, Y. (2021). Synthesis and characterization of temperature-sensitive microspheres based on acrylamide grafted hydroxypropyl cellulose and chitosan for the controlled release of amoxicillin trihydrate. *International Journal of Biological Macromolecules*, 191, 1191–1203.
<https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2021.09.193>

Gholamali, I., y Alipour, E. (2020). Carboxymethyl Chitosan/Starch/CuO Nanocomposite Hydrogels for Controlled Release of Amoxicillin. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 6(4), 398–406.
<https://doi.org/10.1007/s40883-020-00173-z>

Goycoolea, F.M., Remuñán-López, C., y Alonso, M.J. (2009). Nanopartículas a base de polisacáridos: quitosano. *Universidad de Santiago de Compostela*.

Goycoolea, Francisco M., Lollo, G., Remuñán-López, C., Quaglia, F., y Alonso, M. J. (2009). Chitosan-Alginate Blended Nanoparticles as Carriers for the Transmucosal Delivery of Macromolecules. *Biomacromolecules*, 10(7), 1736–1743. <https://doi.org/10.1021/BM9001377>

Hasan, A.M.A., y Abdel-Raouf, M.E.S. (2018). *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels* (pp. 1–23). https://doi.org/10.1007/978-3-319-76573-0_11-1

Iqbal, D.N., Ehtisham-ul-Haque, S., Ahmad, S., Arif, K., Hussain, E.A., Iqbal, M., Alshawwa, S.Z., Abbas, M., Amjad, N., y Nazir, A. (2021). Enhanced antibacterial activity of chitosan, guar gum and polyvinyl alcohol blend matrix loaded with amoxicillin and doxycycline hydiate drugs. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(6), 103156. <https://doi.org/10.1016/J.ARABJC.2021.103156>

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].* <http://hdl.handle.net/10906/83047>

Kou, S. (Gabriel), Peters, L. M., y Mucalo, M. R. (2021). Chitosan: A review of sources and preparation methods. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 169, pp. 85–94). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.05>

Langer, R., y Peppas, N. A. (2003). Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology. *AIChE Journal*, 49(12), 2990–3006.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/aic.690491202>

Mizrahy, S., y Peer, D. (2012). Polysaccharides as building blocks for nanotherapeutics. *Chemical Society Reviews*, 41(7). <https://doi.org/10.1039/c1cs15239d>

Pérez, S., y Mazeau, K. (2004). Conformations, Structures, and Morphologies of Celluloses. In *Polysaccharides*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420030822.ch2>

