

División de Estudios de Posgrado e Investigación



**“ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE UN FÁRMACO
(KETOPROFENO) EN UN GEL DE CARBOXIMETIL
CELULOSA PROVENIENTE DEL BAGAZO DE PIÑA”**

TESIS

**Para obtener el grado de:
Maestro en Ciencias en Ingeniería Química**

**Presenta:
I.Q. Gabriela Barbosa Moreno**

**Director de Tesis:
Dra. Rocío del Carmen Antonio Cruz**

**Co-Director de Tesis:
Dra. Rocío Zumaya Quiñones**

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Cd. Madero, Tamps; a **19 de Marzo de 2015.**

OFICIO No.: U1.157/15
AREA: DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

ING. GABRIELA BARBOSA MORENO
NO. DE CONTROL G08071205
PRESENTE

Me es grato comunicarle que después de la revisión realizada por el Jurado designado para su examen de grado de Maestría en Ciencias en Ingeniería Química, el cual está integrado por los siguientes catedráticos:

PRESIDENTE :	DRA. ROCÍO DEL CARMEN ANTONIO CRUZ
SECRETARIO :	DRA. ROCÍO ZUMAYA QUIÑONES
VOCAL :	DR. HUGO EDUARDO DE ALVA SALAZAR
SUPLENTE:	DRA. CLAUDIA ESMERALDA RAMOS GALVÁN
DIRECTORA DE TESIS:	DRA. ROCÍO DEL CARMEN ANTONIO CRUZ
CO-DIRECTORA DE TESIS:	DRA. ROCÍO ZUMAYA QUIÑONES

Se acordó autorizar la impresión de su tesis titulada:

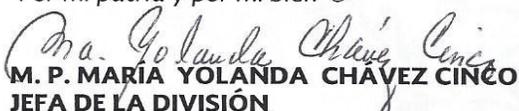
**"ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE UN FÁRMACO (KETOPROFENO)
EN UN GEL DE CARBOXIMETIL CELULOSA PROVENIENTE DEL BAGAZO DE PIÑA"**

Es muy satisfactorio para la División de Estudios de Posgrado e Investigación compartir con Usted el logro de esta meta.

Espero que continúe con éxito su desarrollo profesional y dedique su experiencia e inteligencia en beneficio de México.

ATENTAMENTE

"Por mi patria y por mi bien"®


M. P. MARÍA YOLANDA CHÁVEZ CINCO
JEFA DE LA DIVISIÓN



S.E.P.
DIVISION DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E
INVESTIGACION
ITCM

c.c.p.- Minuta
Archivo
MYCHC 'TLR' jar



Ave. 1° de Mayo y Sor Juana I. de la Cruz, Col. Los Mangos, CP. 89440 Cd. Madero, Tam.
Tel. (833) 357 48 20, Fax, Ext. 1002, e-mail: itcm@itcm.edu.mx
www.itcm.edu.mx



RESUMEN

Dadas las condiciones medio ambientales actuales, existe la necesidad de proponer y desarrollar procesos en los cuales se aprovechen residuos tanto orgánicos como inorgánicos, los cuales brinden alternativas que favorezcan el mejoramiento ambiental, y brinden valor económico a dichos recursos mediante su reutilización. Con la elaboración de nuevos medicamentos y avances en la medicina, en los últimos años la investigación farmacológica se ha centrado en desarrollar nuevos sistemas para llevar a cabo la liberación de fármacos que brinden una desorción controlada de los mismos y evite sus efectos metabólicos.

En esta investigación se pretende aprovechar el desecho de la piña, conocido como bagazo, con la finalidad de transformarlo a carboximetilcelulosa (CMC) la cual pueda a su vez, ser transformada en un gel cuya aplicación está enfocado a la liberación del ketoprofeno (KTP), fármaco antiinflamatorio ampliamente utilizado.

Se llevó a cabo la extracción de la celulosa, para funcionalizarla con monocloroacetato de sodio y obtener la CMC. Posteriormente, se realizó la obtención del gel, utilizando glutaraldehído como agente entrecruzante (3% peso). La impregnación del fármaco fue realizada mediante hinchamiento disolviendo el fármaco KTP (50 mg/ml) en una solución de alcohol etílico-agua (1:1). La celulosa, la CMC y el gel de CMC con y sin fármaco fueron caracterizados por FTIR obteniendo los grupos funcionales característicos en cada uno, confirmando así su correcta síntesis. Para determinar el grado de sustitución de la CMC se utilizó la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), presentando un grado de sustitución de 1. El xerogel y el gel cargado de KTP fueron caracterizados mediante microscopia electrónica de barrido (SEM), con dicho análisis fue posible apreciar la impregnación del fármaco respectivamente.

Las temperaturas a las que se realizaron la liberación del fármaco y las pruebas de hinchamiento fueron a 35, 37 y 39 °C con pH 6, 7 y 8. Durante las pruebas de hinchamiento, el gel que presentó mayor capacidad de absorción estuvo bajo las condiciones de 35°C y pH de 6 (1929.6%), la tendencia de hinchamiento fue en decremento con el aumento de temperatura y pH. Las pruebas de liberación, se realizaron mediante espectroscopia UV-vis, en estas se presentó una mayor concentración de fármaco bajo las condiciones de 39°C y pH 8 (0.7594 mg/ml), la tendencia de liberación fue en incremento con el aumento en el valor de la temperatura y pH.

ABSTRACT

Due to the current environmental conditions, there is a need to propose and develop processes that exploit organic and inorganic waste, in order to provide alternatives to improve the environmental situation and provide economic value to these resources by reusing them. In recent years, with the development of new drugs and some other medical advances, research on the pharmacological field has focused on developing new systems that provide controlled drug delivery while avoiding some adverse metabolic effects.

This research aims to reuse the waste of pineapple, known as bagasse, in order to transform it into carboxymethylcellulose (CMC) which can be converted into a gel whose main application is focused on releasing of ketoprofen (KTP), a widely used anti-inflammatory drug.

Cellulose was extracted from pineapple waste and it was then functionalized with sodium monochloroacetate to obtain CMC. Subsequently, the gel was synthesized using glutaraldehyde as crosslinking agent (3 wt%). The drug's impregnation was done by a swelling technique where KTP (50 mg/mL) was dissolved into a water-ethyl alcohol solution (1:1).

Cellulose, CMC and CMC gel with and without KTP were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) which allowed to observe the characteristic functional groups in each compound. It was determined a degree of substitution of 1 by the technique of high resolution liquid chromatography (HPLC). Both gels were characterized by scanning electron microscopy (SEM) which was used to determine the degree of substitution of the CMC; with this technique it was also possible to appreciate the impregnation of the drug respectively.

Temperatures of 35, 37 and 39 °C with pH of 6, 7 and 8 were used in the swelling tests and in the KTP releasing process. During the swelling tests, the gel presented higher absorption capacity under the conditions of 35 °C and pH 6 (1929.6%); the tendency of swelling was to decrease while the temperature and pH increased. Releasing tests were analyzed by UV-vis spectroscopy; these presented higher concentrations of KTP under the conditions of 39 °C and pH 8 (0.7594 mg / ml); finally it was observed that the releasing tendency increased as the temperature and pH values also increased.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
I. MARCO TEÓRICO	3
1.1 Aspectos generales	4
1.2 Características de los materiales	5
1.2.1 Celulosa	5
1.2.2 Carboximetil celulosa	6
1.2.3 Ketoprofeno	7
1.3 Geles	9
1.3.1 Hidrogeles	10
1.3.2 Clasificación de los hidrogeles	11
1.3.3 Propiedades importantes de los hidrogeles	12
1.4 Hinchamiento en estructuras entrecruzadas	13
1.5 Liberación de fármacos	14
1.6 Antecedentes	20
2. METODOLOGÍA	27
2.1 Reactivos y/o sustancias utilizadas	28
2.2 Síntesis de la celulosa	29
2.3 Síntesis de la carboximetil celulosa (CMC)	29
2.4 Síntesis del gel de CMC	30
2.5 Carga del ketoprofeno (KTP) en geles de CMC	31
2.6 Liberación del KTP en geles de CMC	32
2.7 Técnicas de caracterización	33
2.7.1 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier	33
2.7.2 Cromatografía líquida de alta eficiencia	35

	Página
2.7.3 Microscopia electrónica de barrido	37
2.7.4 Pruebas de hinchamiento	38
2.7.5 Espectroscopia ultravioleta visible	39
2.8 Diseño de experimentos	40
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
3.1 Características del gel	42
3.2 Espectroscopia de infrarrojo	44
3.3 Microscopia electrónica de barrido	47
3.4 Cromatografía líquida de alta eficiencia	50
3.5 Pruebas de hinchamiento	52
3.6 Pruebas de liberación	55
CONCLUSIONES	64
BIBLIOGRAFIA	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Nombre	Página
1.1	Estructura lineal de la celulosa	6
1.2	Estructura lineal de la carboximetil celulosa	7
1.3	Estructura del ketoprofeno	8
1.4	Estados colapsado e hinchado del gel	10
1.5	Curvas típicas en plasma resultantes del empleo de: (A) pastilla convencional, (B) preparado por vía intravenosa y (C) sistema de liberación transdermal.	15
1.6	Representación estructural de un parche transdérmico reservorio	19
1.7	Representación estructural de un parche transdérmico matricial	19
1.8	Esquema de liberación de un fármaco controlado por hinchamiento	20
2.1	Equipos utilizados durante la síntesis: (a) Reactor utilizado para obtención de celulosa, CMC y gel de CMC (b) Equipo Soxhlet para el proceso de lavado	30
2.2	Adición de la solución de KTP a los xerogeles de CMC para realizar la carga del fármaco por hinchamiento	31
2.3	Baño de temperatura constante Cole-Parmer Instrument	32
3.1	Celulosa obtenida a partir del bagazo de piña	42
3.2	Muestra de la CMC	42
3.3	Xerogel de CMC en forma de película	43
3.4	Xerogel (a) y gel hinchado (b)	43
3.5	Espectro infrarrojo de la celulosa	44
3.6	Espectro infrarrojo de la carboximetil celulosa	45

Figura	Nombre	Página
3.7	Espectro infrarrojo de (a) gel de CMC y (b) gel de CMC cargado con KTP	46
3.8	Micrografías de la celulosa a 250, 500, 1000 y 1500 X	47
3.9	Micrografías de la CMC a 250, 500, 1000 y 1500 X	48
3.10	Micrografías del gel de CMC a 250, 500, 1000 y 1500 X	49
3.11	Micrografías del gel de CMC cargado con KTP a 250, 500, 1000 y 1500 X	50
3.12	Cromatograma de la CMC	51
3.13	Porcentajes de hinchamiento a los diferentes pH y a 35°C	54
3.14	Porcentajes de hinchamiento a los diferentes pH y a 37°C	54
3.15	Porcentajes de hinchamiento a los diferentes pH y a 39°C	55
3.14	Curva de calibración para el KTP	57
3.17	Liberación del KTP en geles de CMC con pH 6	59
3.18	Liberación del KTP en geles de CMC con pH 7	59
3.19	Liberación del KTP en geles de CMC con pH 8	60
3.20	Curvas de la cantidad de fármaco liberado en geles de CMC con pH 6	61
3.21	Curvas de la cantidad de fármaco liberado en geles de CMC con pH 7	62
3.22	Curvas de la cantidad de fármaco liberado en geles de CMC con pH 8	62

ÍNDICE DE TABLAS

Figura	Nombre	Página
2.1	Sistema propuesto del diseño de experimentos	40
3.1	Porcentajes de hinchamiento presentados por el gel de CMC	53
3.2	Valores de absorbancia medidos para la curva de calibración	57
3.3	Valores obtenidos y calculados para la liberación del KTP en pH 6	58
3.4	Valores obtenidos y calculados para la liberación del KTP en pH 7	58
3.5	Valores obtenidos y calculados para la liberación del KTP en pH 8	58

INTRODUCCIÓN

De toda la piña que se utiliza en el país, solo el 35% de ella es aprovechada, y el resto (la corona, el corazón y el bagazo) se desecha. Veracruz es uno de los principales estados productores de este fruto desecha aproximadamente 27,000 toneladas de bagazo al mes, del cual se utiliza solo un 30% en actividades agrícolas ^[1]. Esta cantidad de desechos son de muy lenta degradación, y es necesario emplear herbicidas tóxicos para acelerarla y, la función de estos es secar los residuos para posteriormente quemarlos. Sin embargo, la toxicidad de estas sustancias es acumulativa y el proceso de descomposición del bagazo contamina los suelos y el aire amenazando sus usos para un futuro. Debido a la problemática ambiental actual causada por lo anteriormente mencionado, sería de vital importancia realizar un estudio para el aprovechamiento de desechos tanto orgánicos como inorgánicos que permita salvaguardar el aire, el agua y el suelo.

El bagazo de la piña es un residuo orgánico que tiene un alto contenido de fibra, y con un tratamiento adecuado con hidróxido de sodio (NaOH) y n-octanol es posible obtener celulosa a partir de él, la cual puede funcionalizarse con monocloroacetato de la sal de sodio y producir carboximetil celulosa (CMC), uno de sus derivados más utilizados. Las ventajas en los diferentes medios que presenta el aprovechamiento de este recurso son las siguientes: dentro del ambiental logrará aprovechar el consumo de desechos de este cultivo lo cual disminuirá el empleo de fertilizantes evitando así la quema discriminada de estos en el campo mexicano; en el social generaría beneficios para los productores y consumidores de piña al aprovechar los desechos de este fruto; finalmente, en el económico el costo de producción de la materia prima sería bajo al ser proveniente de desechos agrícolas.

La celulosa es uno de los polímeros más abundantes en la naturaleza y por ser un recurso natural es totalmente biodegradable. La CMC está recobrando importancia debido al mejoramiento de sus propiedades como son: solubilidad, estabilidad química y capacidad de gelificación (hinchamiento), esta última propiedad se logra al estar en contacto con un líquido y le permite ser utilizado en un sistema de liberación controlada de fármacos.

Los sistemas de liberación farmacológica por vía oral pueden producir complicaciones secundarias tales como: efectos metabólicos, imposibilidad de eliminar la sustancia activa del individuo instantáneamente y no ser de acción prolongada. Los efectos anteriores pueden ser evitados si dicha liberación se realiza por vía transdermal. Esta se logra mediante la desorción de un fármaco que se encuentra impregnado en un polímero (transportador) de gran eficiencia debido a sus propiedades. La velocidad de liberación de la sustancia está controlada por las propiedades del polímero, aunque existen otros factores como el medio en el que se va a realizar la liberación. Mediante estos factores es posible adecuar los sistemas de liberación para que actúen de manera lenta y continua. Los polímeros transportadores de fármaco son denominados hidrogeles, por ser capaces de aumentar su volumen sin perder su forma gracias a su carácter hidrofílico.

Este proyecto tiene la finalidad de sintetizar un gel a partir de la carboximetil celulosa (obtenida a partir del bagazo de la piña), incorporar en este el fármaco ketoprofeno (KTP) y realizar un estudio de liberación controlada mediante la espectroscopia UV-vis. El objetivo anterior es su aplicación como sistema de liberación controlada por vía transdermal, que actúe lentamente y de manera continua.

Capítulo 1

Marco Teórico

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Aspectos Generales

La celulosa es un carbohidrato natural, insoluble en agua y constituye el principal componente estructural de las plantas ^[2]. La celulosa, hemicelulosa y lignina están presentes en el bagazo de la piña. Del total de la producción mundial de piña, México aporta un 4%, en este país se cultiva principalmente en los estados de Veracruz, Tabasco y Oaxaca. Los desechos de bagazo de piña de industrialización en Veracruz (aproximadamente 27,000 toneladas al mes) representan un 20% de sus desechos totales y solamente un 30% de ellos es utilizado como alimento para ganado, el resto se desecha, y debido a su lenta degradación es necesario emplear herbicidas tóxicos cuya función es secar los residuos para posteriormente quemarlos ^[1].

La introducción de grupos iónicos a la celulosa constituye una de las transformaciones más versátiles, ya que le confiere un mejoramiento en sus propiedades. El uso de polímeros naturales como la celulosa es sumamente importante principalmente por su carácter biodegradable. Por sus características, el bagazo de la piña puede ser aprovechado para obtener un derivado de la celulosa conocido como carboximetil celulosa. Este puede ser útil para la elaboración de hidrogeles (que son de especial interés en el área farmacéutica, química, médica y alimentaria) ^[3].

Los hidrogeles son cadenas de polímero de origen natural o sintético, unidas o entrecruzadas que adquieren la forma de red tridimensional capaz de absorber grandes cantidades de líquidos a través del hinchamiento de su estructura, sin perder su forma original ^[4].

Un área de investigación que se ha promovido en los últimos años es la farmacobiología. En los últimos años, la investigación farmacéutica ha estado centrada en el desarrollo de nuevos y sofisticados sistemas de liberación controlada de fármacos con la finalidad de racionalizar al máximo los tratamientos terapéuticos. Los polímeros pueden transformarse en geles que sean capaces de ser impregnados con determinados fármacos y estos a su vez ser liberados en un organismo por vía cutánea o transdermal, evitando los efectos secundarios que causan las otras vías de administración. La interacción entre la ciencia de los materiales (polímeros) y las ciencias farmacéuticas ha permitido que se desarrollen nuevos materiales que actúen como sistemas óptimos de liberación de fármacos^[5].

1.2 Características de los materiales

1.2.1 Celulosa

La celulosa es un hidrato de carbono polimérico que se encuentra en las células de las plantas, puede ser obtenida de la madera, el algodón, el lino, el yute, el cáñamo, la paja y de plantas de crecimiento rápido. Se separa fácilmente de los demás componentes de las plantas y es insoluble en disolventes comunes. Tiene una estructura lineal o fibrosa, en la que se establecen múltiples puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de distintas cadenas de glucosa, haciéndolas impenetrables al agua, lo que le produce insolubilidad.

Proveniente de la hidrólisis de la glucosa, como la celulosa se forma por la unión de monómeros de β -glucosa, es una larga cadena polimérica de peso molecular variable, con fórmula empírica $(C_6H_{10}O_5)_n$, con un valor mínimo de $n= 200$.

La figura 1.1 muestra la estructura lineal de la celulosa la cual es una de las más simples en el área de los polisacáridos.

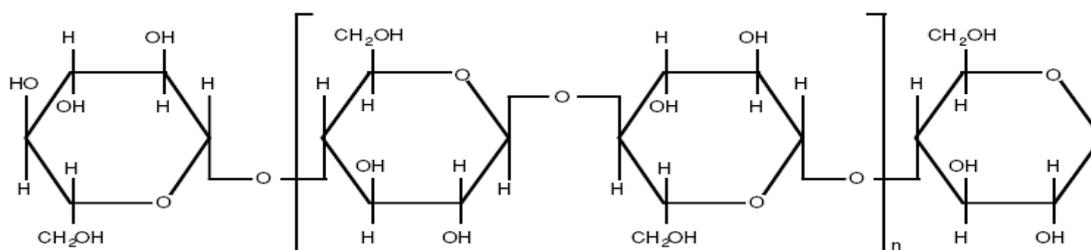


Figura 1.1 Estructura lineal de la celulosa

La modificación de la celulosa mediante la introducción de grupos funcionales para obtener éteres de celulosa, constituye una de las transformaciones más versátiles al proveer productos nuevos útiles con sus propiedades diferentes como la hemi celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, entre otros.

1.2.2 Carboximetil celulosa

La carboximetil celulosa (CMC), es un derivado de la celulosa con grupos carboximetil ($-\text{CH}_2\text{-COOH}$) muy conocido por sus propiedades súper absorbentes, su estructura se muestra en la figura 1.2. Es un polímero aniónico soluble en agua que se produce al hacer reaccionar álcali celulosa con un agente esterificante conocido como monocloroacetato de sodio. Su producción es más simple que la de los éteres de celulosa debido a que todos los reactivos son sólidos o líquidos y permiten trabajar a presión atmosférica. Es soluble en agua y es muy útil por su característica súper absorbente.

Todos los grados de la CMC son blancos, inoloros y no tóxicos. Su dispersión y disolución acuosa no son complicadas, sin embargo, por ser un

polímero tiene tendencia a aglomerarse y formar grumos cuando es humectada, para lo cual es necesario dispersar y disolverla en el agua, adicionándola muy lentamente y con una vigorosa agitación.

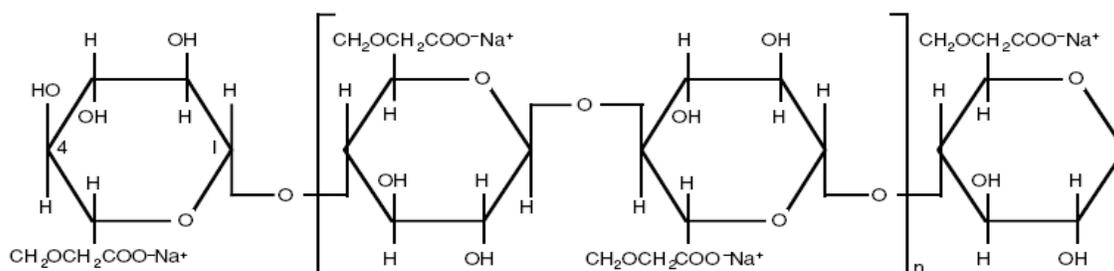


Figura 1.2. Estructura lineal de la carboximetil celulosa

Dentro de las propiedades físicas más importantes se encuentran su carácter hidrofílico, alta viscosidad en soluciones diluidas, capacidad para formar películas, inocuidad, capacidad para actuar como agente retenedor de agua, nula toxicidad, biocompatibilidad y excelente comportamiento como coloide, protector y adhesivo, estas hacen que la CMC pueda ser sumamente utilizada en la industria farmacéutica para recubrimientos de tabletas (al ser insoluble en el ambiente ácido del estómago pero soluble en el medio básico del intestino), como formador de geles portadores de medicamentos, desintegrador de la tableta y estabilizador para suspensiones, emulsiones, aerosoles y bioadhesivos en tabletas que se adhieren internamente a la mucosidad de alguna parte del cuerpo, entre otros.

1.2.3 Ketoprofeno

El ketoprofeno (KTP) o ácido 2-(3 benzoilfenil) propanoico (cuya estructura se presenta en la figura 1.3) es un fármaco antiinflamatorio, con efecto analgésico y antipirético, que actúa impidiendo la formación de las prostaglandinas en el cuerpo, estas se producen como respuesta a una lesión y provocan inflamación y dolor. Debido a lo anterior, este medicamento sirve para el tratamiento de

enfermedades reumáticas, traumatologías y procesos inflamatorios en general, además, puede reducir dichas lesiones causadas por artritis reumatoide, osteoartritis, ataques agudos de gota, dolor dental, entre otros.

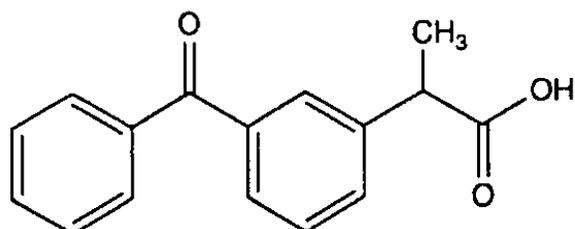


Figura 1.3 Estructura del ketoprofeno

El KTP es liposoluble, lo que le permite atravesar rápidamente la barrera hematiencéfálica y surgir efecto central a nivel espinal o suprasegmentario y actuar sobre el dolor. Cuando es administrado por vía oral alcanza su concentración máxima entre 60 y 120 minutos, la duración de la analgesia es aproximadamente de 6 horas y su vida media tiene una duración similar, por lo que después de este tiempo pierde su efecto en el organismo ^[6].

Los efectos adversos más frecuentes que ocurren con los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos administrados por vía oral son los gastrointestinales: úlceras pépticas, hemorragias digestivas, perforaciones en los intestinos y malestares como náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, ardor de estómago, dolor abdominal, sangre en heces, aftas bucales, empeoramiento de colitis ulcerosa, entre otros. Estos problemas pueden desarrollarse en cualquier momento durante el tratamiento, presentarse sin síntomas previos e incluso causar la muerte ^[7].

El tipo de fármacos antiinflamatorios sin esteroides inhiben la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangrado. La liberación transdermal de este

fármaco evita la mayoría de los efectos metabólicos anteriores y brinda la ventaja de mantener la concentración constante en el organismo, sin embargo puede generar reacciones locales donde sea administrado [7].

1.3 Geles

Un gel es un material polimérico entrecruzado en forma de red apto para la formación de geles gracias a su estructura de largas cadenas, la flexibilidad de las mismas hace posible que se deformen para permitir la entrada de moléculas dentro de su estructura tridimensional. Lo anterior le confiere un carácter hidrofílico, es decir, tiene la capacidad de absorber y desorber grandes cantidades de solventes [6]. El líquido impide que la red polimérica se colapse y la red permite que este fluya libremente. Este carácter le permite ser empleado para controlar la liberación de fármacos mediante un proceso conocido como liberación controlada.

Debido a los procesos absorción y desorción, los hidrogeles pueden presentar un comportamiento de hinchamiento dependiendo del medio externo al que estén expuestos, lo que los hace fisiológicamente sensibles. De algunos estudios realizados a hidrogeles, ha sido posible determinar algunos factores que pueden afectar la forma en que ocurra lo anterior como son el pH, la temperatura, la fuerza iónica y la radiación electromagnética [5].

Los dos estados de un gel son el estado colapsado y el estado hinchado. El primero se conoce como estado seco (xerogel) y muestra un carácter semicristalino, por otro lado, el segundo se logra al añadir un disolvente y el gel se hincha hasta alcanzar un equilibrio de modo que este queda retenido en su interior. Un organogel es un gel que contiene un disolvente orgánico, mientras que un hidrogel es aquel cuyo líquido es agua [6]. La figura 1.4 presenta una imagen donde se pueden apreciar las diferencias entre un xerogel y un gel hinchado.

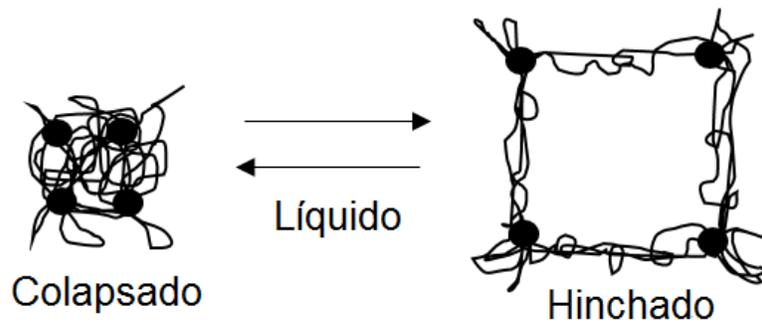


Figura 1.4 Estados colapsado e hinchado de un gel

En un polímero entrecruzado la entrada de líquido no puede separar fácilmente las cadenas por estar covalentemente unidas y su ruptura conduce a una degradación del gel, mientras que en los no entrecruzados las cadenas pueden separarse debido a que solo se mantienen unidas por fuerzas de origen físico y el gel no alcanza a lograr su estado cristalino. El agregar agente entrecruzante no determinará que exista un entrecruzamiento en la estructura. Mientras mayor sea el nivel de hinchamiento, la concentración que puede absorber la estructura sin deformarse es mayor, sin embargo, un alto grado de entrecruzamiento puede ocasionar una estructura quebradiza^[4].

1.3.1 Hidrogeles

Pueden definirse como materiales poliméricos entrecruzados con la capacidad de hinchar en contacto con el agua formando materiales blandos y elásticos, de baja tensión superficial, insolubles en agua con una gran capacidad de absorción y desorción lo que le permite obtener un volumen hasta alcanzar el equilibrio físico-químico sin perder su forma. Se les conoce también como inteligentes o sensibles debido a que responden a cambios en el medio ambiente en que están inmersos^[8].

Los hidrogeles son materiales muy apropiados para aplicaciones médicas dada su buena interacción con los tejidos vivos, ya que poseen buenas propiedades de biocompatibilidad, debido principalmente a su consistencia blanda, elástica y contenido de agua; la característica de hinchamiento aporta la propiedad de absorber, retener y liberar bajo condiciones controladas ^[9].

Cuando entran en contacto con fluidos corporales y tejidos, los hidrogeles presentan biocompatibilidad, es decir, no tienen grandes cambios respecto a sus propiedades químicas, físicas y mecánicas. Todo lo anterior los hace aptos en el área farmacéutica, sobre todo como sistemas de liberación controlada y/o sostenida de principios activos ^[8].

1.3.2 Clasificación de los hidrogeles

Los hidrogeles pueden clasificarse de varias formas dependiendo sus características y propiedades ^[10]:

1) De acuerdo a su forma de preparación:

- Homopolímeros.- Tienen solo un tipo de unidad polimérica.
- Copolímeros.- Tienen dos monómeros o unidades poliméricas en donde al menos uno debe ser hidrofílico.
- Multipolímeros.- Tienen tres o más monómeros.
- Polimérico interpenetrado.- Producidos por el hinchamiento de la primera red del monómero para reaccionar después como una estructura intercalada.

2) En función a la naturaleza de unión de la red:

- Físicos.- Presentan una red formada por uniones que no son completamente estables generalmente del tipo Van der Waals, mucho más

débiles que las covalentes. El gel no alcanza a tomar una forma semicristalina.

- Químico.- La red está formada a través de enlaces covalentes muy fuertes, el xerogel toma una forma semicristalina que puede romperse y degradarlo.

3) Según su estructura:

- Amorfos.- Arreglo aleatorio de las cadenas.
- Semicristalinos.- Regiones densas que tienen algunos arreglos macromoleculares lineales.

4) De acuerdo a la naturaleza de sus grupos:

- Neutrales.
- Iónicos (catiónicos y aniónicos).
- Anfolíticos.

1.3.3 Propiedades importantes de los hidrogeles

Entre la estructura y las propiedades de un hidrogel, existe una relación tal que ambas características no pueden ser consideradas por separado, pues la forma de realizar la síntesis del mismo influye en la variación de estas. Las propiedades que hacen útiles a los hidrogeles son su capacidad de absorción e hinchamiento, permeabilidad para disolver solutos, propiedades superficiales como adhesividad, características mecánicas y ópticas ^[8].

La síntesis de un hidrogel es un proceso de polimerización con una serie de peculiaridades que dependen de las características de dichos materiales. El monómero generalmente es hidrofílico para asegurar una mayor entrada de agua a la red molecular. Es un proceso de polimerización en el que además de un monómero y un disolvente que sirva como medio de reacción, se precisa de un

iniciador, que será el responsable de la formación de radicales libres monoméricos que permitirán el crecimiento de las cadenas moleculares y un agente entrecruzante, ya que una característica de cualquier hidrogel es su estructura reticulada ^[11]. El entrecruzamiento puede ser de origen químico (el cual le brinda la formación estructural y la capacidad de absorción-desorción sin dañar severamente el gel) y de origen físico (que conlleva a la disolución final y mal formación del gel).

Otra propiedad fundamental es la biocompatibilidad la cual se puede definir como la capacidad del material para que al entrar en contacto con los fluidos corporales y los tejidos, no cambien adversamente sus propiedades físicas, químicas, mecánicas y de superficie. Tampoco debe dañar los tejidos próximos, causar reacciones tóxicas, alérgicas, tumorales, destruir enzimas y proteínas plasmáticas, ni elementos de la sangre, reducir los electrolitos de los tejidos o interferir en su metabolismo ^[12].

Los hidrogeles pueden emplearse en la construcción de dispositivos a base de biomateriales fundamentales en cirugía ocular o servir en sistema de liberación controlada de fármacos ^[12].

1. 4. Hinchamiento en estructuras entrecruzadas.

El grado de entrecruzamiento se define como la relación entre los moles del agente entrecruzante y las unidades repetitivas del monómero. Un agente entrecruzante posee varios grupos reactivos en su estructura, la elección de la cantidad del mismo es fundamental para optimizar las propiedades pues afecta la solubilidad, el tamaño de poro del material, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero. La resistencia mecánica representa la capacidad de un material para soportar la acción de una fuerza que se opone al proceso de ruptura

del gel, pudiendo oscilar entre comportamientos viscoso o elástico, es decir, algunos materiales (xerogeles) pueden sufrir deformaciones temporales cuando son sometidos a un esfuerzo extremo de intensidad limitada ^[13].

Una red polimérica puede absorber agua o fluido con el que se ponga en contacto, lo cual provoca un hinchamiento en la misma, dado que durante este proceso, las cadenas que conforman la red asumen una configuración elongada cuya dilatación va acompañada de una tensión de origen elástico- retráctil que se opone al proceso de hinchamiento y actúa como una presión sobre el disolvente contenido en ella. Cuando el gel se hincha por la fuerza de dilatación, la presión opuesta también incrementa, por lo que se considera el máximo grado de hinchamiento cuando se obtiene un balance entre ambas fuerzas ^[14].

Algunos hidrogeles que contienen grupos hidrófilos en su estructura se hinchan en mayor grado que los que contienen grupos hidrófobos, los cuales se colapsan en presencia de agua, minimizando su interacción con las moléculas. Un alto grado de entrecruzamiento origina un hidrogel más fuerte pero una estructura más quebradiza, por lo que resulta necesario buscar un grado óptimo de este con el cual se obtengan hidrogeles fuertes y elásticos. Los factores anteriores son determinantes para predecir el grado de hinchamiento del gel ^[4]. La propiedad de absorción y desorción reversible de grandes cantidades de solventes, se emplea para controlar la liberación de fármacos y es por ello que los hidrogeles se consideran como sistemas eficientes de liberación controlada ^[15].

1.5 Liberación de fármacos

Los fármacos son sustancias que actúan en el metabolismo del individuo realizando una acción farmacológica específica; al ser introducidos en el organismo sufren diversos procesos como adsorción, distribución y eliminación.

La eficacia del principio activo de un fármaco depende de su forma de dosificación. En los sistemas de administración más comunes (tabletas e inyecciones), el nivel de una sustancia alcanza un valor máximo y después cae hasta un valor mínimo, debido a que puede ser eliminado o metabolizado, requiriendo una nueva dosis que mantenga dicha concentración dentro del nivel óptimo necesario; lo anterior proporciona un control muy pobre de las concentraciones de la sustancia. Un nivel mínimo efectivo indica el nivel requerido para que el medicamento actúe de manera eficiente y un nivel de toxicidad indica la cantidad de medicamento que puede ser dañina para el individuo. Cuando ambos niveles son próximos los sistemas poliméricos por vía transdérmica pueden actuar de manera más eficaz al mantener la concentración entre esos dos niveles de forma continua a partir de una única dosis (dependiendo de la síntesis del polímero transportador y del tiempo de vida media efectiva del fármaco), evitando así el riesgo de un sobrepaso de los límites por un medio más común^[9].

La liberación de un fármaco en el organismo puede desarrollarse de tres formas: intravenosa, transdermal u oral^[16]. La figura 1.5 representa como se lleva a cabo la liberación de un fármaco con cada una de las formas anteriores:

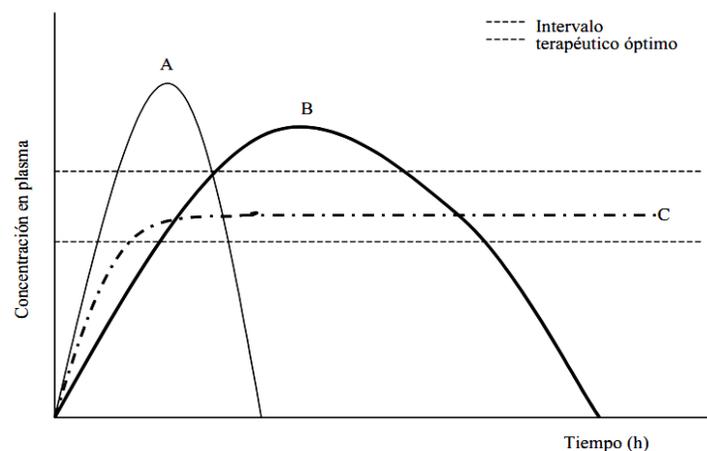


Figura 1.5 Curvas típicas en plasma resultantes del empleo de: (A) pastilla convencional, (B) preparado por vía intravenosa y (C) sistema de liberación transdermal^[4]

La administración oral es la más común, cómoda y barata. En ella el fármaco se va a absorber de manera eficiente si es ácido en el estómago y si es básico en el intestino delgado, sin embargo el fármaco debe pasar por el tubo digestivo antes de pasar a la circulación sistémica. Las venas del tubo digestivo llegan al hígado metabolizándose en determinadas proporciones lo cual es importante porque lleva a la inactivación del fármaco tras su absorción en el tubo digestivo, pasando después a la circulación sistémica. Sin embargo, todo fármaco administrado por este medio puede además causar reacciones adversas como náuseas, diarrea, vómito, insomnio, mareos, convulsiones, molestias abdominales, nerviosismo, erupciones exantemáticas, úlceras gástricas, trastornos de la conciencia, aparición de crisis convulsivas, afecciones cardiacas, entre otros.

La piel es una membrana con permeabilidad selectiva a sustancias químicas que pueden ser absorbidas por esta vía hasta alcanzar la circulación sistémica. La liberación transdérmica provee una alternativa para aquellos fármacos potencialmente tóxicos cuando son administrados por otras vías ^[17].

Un gran número de sistemas de liberación transdermal se basan en el empleo de polímeros que actúen como una red transportadora que permita la transferencia de un fármaco al cuerpo humano a través de la piel, con la ventaja de tener la capacidad de mantener la concentración del mismo entre los dos niveles óptimos liberándolos de forma continua en un determinado tiempo ^[18]. Algunas veces, el tratamiento clínico de una determinada afección cutánea, se realiza a través de la dosificación del fármaco en la misma cuando solo se necesita una acción local.

Para que estos puedan distribuirse en el organismo de forma transdermal deben mantener las siguientes propiedades ^[19]:

- Ser altamente soluble en agua o disolventes orgánicos para que ocurra una buena absorción en el organismo, por medio de los procesos de ósmosis y difusión a través de membranas, considerando como mínimo 1 mg/cm^2 (lo que indica que es soluble y puede ser absorbido por difusión).
- Tener bajo peso molecular, pues a medida que esta aumenta disminuye la constante de difusión, el peso ideal oscila entre 200 y 500 g/mol.
- Considerar su grado de pKa (constante de disociación ácida); un fármaco ácido contiene un valor alto de pKa y será fácilmente ionizable en soluciones ácidas que un fármaco básico, el cual tendrá un comportamiento opuesto en este tipo de soluciones.
- Tener un coeficiente de partición aparentemente bajo, lo cual es indicativo de la facilidad del soluto para atravesar los tejidos del organismo mediante difusión, por el contrario un coeficiente alto permite atravesar en los tejidos grasos como el cerebro.

Al margen de estas demandas, se han utilizado fármacos como el ácido valproico, azatadina, ketoprofeno, ibuprofeno, glibenclamida, algunos citostáticos, pilocarpina, viprostol, timolol, bupranolol, propanodol, etinilestradiol y norelgestromina, entre otros.

La liberación controlada es aquella que tiene dos características óptimas: la primera es que puede mantener una misma concentración del fármaco en el organismo, con velocidades de liberación constantes (la cantidad terapéutica requerida) durante largos periodos de tiempo y la segunda es que la liberación está dirigida a lugares específicos en el cuerpo humano (para asegurar que el material es liberado donde se requiere)^[9].

Los polímeros utilizados como redes transportadoras deben tener la capacidad de hincharse en un medio acuoso sin disolverse y liberar el fármaco

disuelto o disperso en ellos, proporcionando una velocidad prácticamente constante. La migración de la sustancia al medio acuoso implica un proceso de absorción de agua o fluido biológico y otro simultáneo de desorción, mediante un mecanismo de difusión (vía osmosis) controlado por el hinchamiento que sufre el material. Estos hidrogeles pueden absorber muchos fluidos y llegar al estado de equilibrio, y comprende un 60-90% del fluido solo con 10-30% del polímero [18].

Un parche transdérmico es un sistema multicapa reservorio con ciertas membranas de control que permiten optimizar la liberación en el organismo, esto consiste en tres partes fundamentales (mostradas en la figura 1.6) [17]:

- ✓ Lámina de adhesivo.- Su función principal es mantener un buen contacto entre la piel y el dispositivo, en algunos casos puede actuar como controlador de la velocidad de liberación. Debe ser formulada de tal forma que permita una buena adhesión del sistema a la piel y pueda ser fácilmente retirada sin dañarla ni dejar ningún residuo.
- ✓ Membrana polimérica para el control de liberación.- No siempre aparece en los sistemas de liberación, el papel principal de este sistema es mantener un mejor control en la liberación.
- ✓ Reservorio de principios activos.- En él está presente el fármaco (disuelto o dispersado) formando el correspondiente gel de características adecuadas para una liberación transdermal, casi siempre es constituido de polímeros de quitosano, derivados de celulosa y derivados de acrilatos.
- ✓ Material impermeable.- Su función principal es evitar la pérdida de fármacos, el tipo de material debe ser impermeable a los gases y líquidos. Puede ser un material plástico como polietileno, poliéster, policloruro de vinilo, material metálico, entre otros.

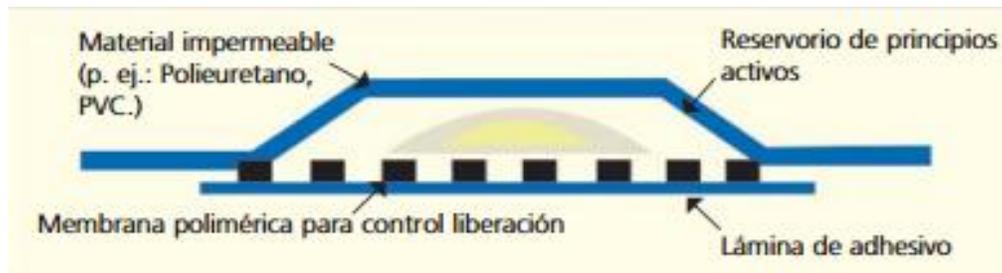


Figura 1.6 Representación estructural de un parche transdérmico reservorio ^[17]

En el sistema anterior existe el riesgo de una liberación masiva del producto si la membrana polimérica para el control de la liberación llega a deteriorarse por algún motivo, debido a esto, existen también sistemas matriciales similares al anterior (representado en la figura 1.7) en los que no existe este riesgo pues el gel donde se encuentra presente el fármaco toma el control total de la liberación, además de contar a su vez con un material impermeable que impide la fuga del fármaco y la lámina eventual de adhesivo que permite que se adhiera a la piel ^[17].

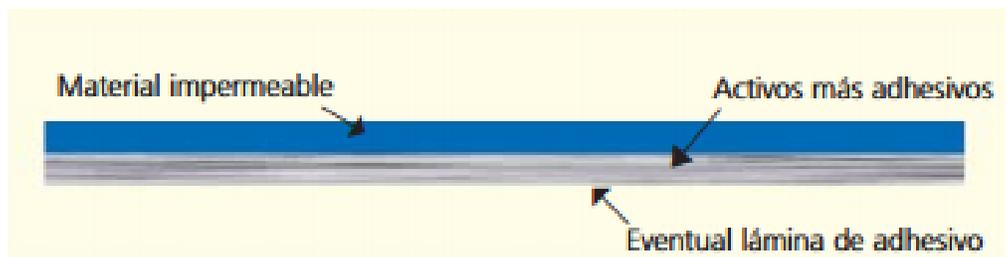


Figura 1.7 Representación estructural de un parche transdérmico matricial ^[17]

La liberación transdermal es un sistema de liberación controlada que tiene las ventajas de: evitar reacciones secundarias en el organismo y el consumo rápido de una dosis derivado de la metabolización, lo que conlleva a la reducción de dosis al ser de acción prolongada; sin embargo dentro de sus desventajas se encuentran: el existir pocos fármacos con las características necesarias para atravesar la piel, el alto coste de la formulación polímero/fármaco y las reacciones superficiales que puedan ser ocasionadas ^[4]. Los sistemas poliméricos de

liberación controlada aportan nuevas rutas posibles para llevar a cabo la administración de fármacos.

Debido a las dificultades que existen para obtener sistemas eficientes capaces de liberar fármacos a una velocidad constante, se ha prestado atención a los sistemas monolíticos en los que el compuesto activo se encuentra disuelto o disperso en un soporte de polímero hidrófilo, entrecruzado o no, el cual se hincha sin disolverse cuando se pone en contacto con un medio acuoso como se representa en la figura 1.8. Con estos sistemas es posible, al menos teóricamente, lograr una velocidad de liberación constante de cualquier fármaco ^[42].

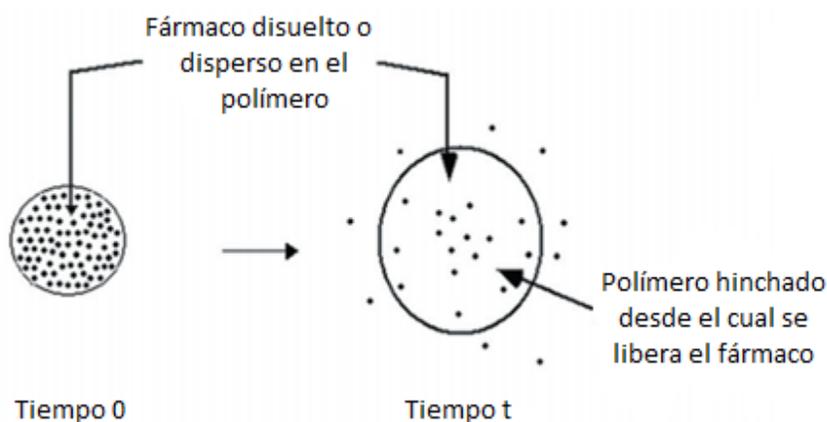


Figura 1.8 Esquema de liberación de un fármaco controlado por hinchamiento ^[42]

1.6 Antecedentes

Katchalsky y col. (1941), sintetizó el primer hidrogel el cual se preparó mediante el entrecruzamiento de polielectrolito soluble, su tendencia era el hinchamiento y la contracción en respuesta a los cambios del pH, la temperatura y la fuerza iónica ^[20].

Lee y col (1985) realizaron una incorporación de fármaco en un hidrogel y realizaron su liberación en soluciones acuosas observando la absorción simultánea de agua en el polímero y desorción de fármaco a través de un mecanismo de difusión controlada por hinchamiento. Finalmente se realizó un estudio cinético de este proceso haciendo énfasis en el efecto de la concentración local del fármaco en el comportamiento de hinchamiento del hidrogel ^[9].

Okano y col. (1990), sintetizaron un gel de ácido poliacrílico (PAA) y poliacrilamida (PAAm) y encontraron que se deshinchaba a bajas temperaturas mientras que por el contrario, su volumen incrementaba con aumentos de la misma. Determinaron que la interacción más importante que propiciaba estos cambios era el enlace de hidrógeno ^[21].

Okabe y col. (1992), estudiaron la absorción de ketoprofeno (KTP) de parches de gel que contienen d-limoleno y etanol en ratas. Los niveles del fármaco en un plasma variaron con las clases de polímeros que constituyen el pedazo de gel, observando que los niveles más altos se presentan cuando utilizaron copolímeros de etilacrilato y dietilenglicolmetacrilato. La concentración de la sustancia que permea a través de la rata se relaciona bien con la que fue liberada en el etanol ^[22].

Khare y col. (1995), realizaron un estudio cinético de hinchamiento del poli 2- hidroxietil metacrilato y poli 2- hidroxietil metacrilato co-acrílico, fueron estudiados como función del pH, la fuerza iónica, la naturaleza del contraíón. El mecanismo de difusión se hizo anómalo conforme incrementó el pH y la fuerza iónica disminuyó cuanto el pH se mantuvo constante. El pKa de estos geles fue de entre 5,5 y 6. El mecanismo de difusión era independiente de la fuerza iónica ^[23].

Argade y col. (1998), trabajaron con técnicas de copolimerización y entrecruzamiento de polialcohol vinílico (PAV) con PAA para obtener poliacrilatos entrecruzados capaces de hincharse con el agua. Estudiaron además las características de biodegradación posibles mediante el comportamiento de hinchamiento de estas redes en soluciones enzimáticas, reportando pérdidas significativas en la estructura tridimensional de la red [24].

Park y col. (2000), sintetizaron hidrogeles utilizando metilcelulosa (MC) y polivinil acrilato (PVA) mediante reticulación en solución acuosa con glutaraldehído (GA) en presencia de ácido clorhídrico (HCl). Encontraron que ocurrió una disminución de las temperaturas de fusión y de cristalización al aumentar el contenido de MC, el análisis dinámico indicó que exhiben una miscibilidad más alta que las mezclas no reticuladas [1].

Luo y col. (2000), prepararon un hidrogel basado en ácido hialurónico y evaluaron su uso en liberación de fármacos. Los hidrogeles se cargaron al 5% en peso en relación a los componentes del hidrogel. La concentración del fármaco liberado dentro de la solución buffer fue detectada por un equipo UV-visible, como una función del tiempo [25].

Jeong y col. (2000), prepararon un hidrogel de un copolímero tribloque polietilenglicol-poliácido láctico glicólico-polietilenglicol (PEG-PLGA-PEG) conteniendo ketoprofeno (KTP) y espironolona. El KTP se disolvió en el copolímero PEG-PLGA-PEG a una concentración de 10 mg/ml de solución. La liberación se realizó con un pH entre 7 y 7.4 y la concentración fue detectada por cromatografía líquida resultando una liberación completa en 2 semanas con un perfil de liberación de primer orden [26].

Risbud y col. (2000), sintetizaron hidrogeles de quitosan-polivinil pirrolidona agregando amoxicilina (20 mg/ml solución) durante la polimerización, secando los geles por congelación. Evaluaron su liberación con valores de pH de 1, 2 y 3 en un espectrofotómetro. Los hidrogeles liberaron entre el 40-58% del fármaco en una hora [27].

Baumgartner y col. (2002), investigaron el comportamiento de hinchamiento de cuatro éteres de celulosa que difieren en su tipo y grado de sustitución, para dilucidar la estructura de la red de las matrices hinchadas bajo condiciones dinámicas y de equilibrio. Se determinó la relación de volumen de hinchamiento de las matrices de polímero y se observó que era dependiente en su hidrofiliidad. Reportan que el orden de tamaño de red es un parámetro importante para predecir la difusión del fármaco y liberación, teniendo en cuenta todos los parámetros determinados, es creciente en el siguiente orden: hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, K100M hidroxipropilmetil celulosa (aproximadamente 95,000 grupos metoxilo), K4M hidroxipropilmetil celulosa (aproximadamente 250,000 grupos metoxilo) [28].

Viera y col. (2002), estudiaron la reactividad de derivados de celulosa a partir de material celuloso aislado de agave, lechuguilla y henequén (los cuales contienen aproximadamente 80% de celulosa, 5% de hemicelulosa y 15% de lignina) mediante la modificación de la celulosa, llevando a cabo un tratamiento con hidróxido de sodio y etanol. Los productos se caracterizaron por medio de resonancia magnética nuclear y cromatografía líquida después de la depolimerización completa [29].

Mazieres y col. (2005), probaron la eficacia y tolerabilidad de un parche con KTP (100 mg) aplicado una vez al día, mediante ensayos clínicos aleatorios

controlados. Esta prueba sugirió que un tratamiento de 7 días es útil en el esguince de tobillo benigno sin revelar acontecimientos adversos ^[30].

Zumaya (2005) preparó hidrogeles a partir de carboximetil celulosa (CMC) y PAAm mediante el método simultáneo obteniendo hidrogeles transparentes, homogéneos y con cierta flexibilidad; reportando grados de hinchamiento hasta del 905% para hidrogeles con 0.5% de entrecruzantes GA y metilénbisacrilamida (MBA), en una relación 60/40 de PAAm/CMC, y de 825% para la relación 70/30 con 1.5% ^[31].

Del Ángel (2006), preparó un hidrogel de hidroxietil celulosa (HEC) y PAV. Reporta que en las pruebas de hinchamiento, los hidrogeles con mayor contenido de HEC presentan un mayor hinchamiento el cual se ve afectado a su vez por la temperatura ^[32].

Castro (2006) sintetizó hidrogeles a partir del PAA e hidroxipropil celulosa variando las concentraciones de los entrecruzantes: MBA y divinilsulfona (DVS), y modificando también la de los catalizadores persulfato de potasio (KPS) y HCl. Reporta valores de hinchamiento de 450% para geles 50/50 con 0.1% de MBA y 1.8 gramos de DVS ^[33].

Rivas (2008) preparó hidrogeles combinando polímeros naturales: CMC, acetato de celulosa (AC) y MC con PAA. Reporta las condiciones de reacción adecuadas para hidrogeles con CMC, 1% de MBA como entrecruzante y 1% de KPS, temperatura de 80°C, presión atmosférica, agua como solvente, tiempo de mezclado de 30 minutos, atmosfera inerte, tiempo de reacción de 3 horas y agitación magnética. Evaluó el grado de hinchamiento de hidrogeles de PAA/CMC, PAA/AC y PAA/MC a diferentes pH (2,4,7,11 y 13) y diferentes temperaturas

(30,40 y 50°C) reporta valores de hinchamiento del 695% para hidrogeles PAA/CMC con una relación 75/25 evaluados a 40°C ^[34].

Purata (2008) realizó la síntesis de hidrogeles de PAA y la CMC a concentraciones de 25/75, 50/50 y 75/25, en los que se realizó la impregnación de KTP al 5% en peso por el método de polimerización (adición durante la síntesis) y por hinchamiento de hidrogel, utilizando como entrecruzantes 1% en peso de GA y 1% en peso de MBA, empleando como catalizadores 1% en peso de HCl y 1% en peso de KPS. La mejor adición del fármaco se realizó por hinchamiento. La liberación se realizó en solución buffer con pH (4, 7 y 10), viéndose favorecida con un incremento de temperatura de 30 a 40°C. Los hidrogeles con menor contenido de PAA presentan mejor perfil de liberación por lo que muestran menor retención a la difusión del fármaco ^[5].

Castro (2009) realizó geles a base de hidroxipropil celulosa (HPC), HEC, PAA y PAAM. Utilizó persulfato de amonio (PSA) como iniciador de polimerización de los acrilatos vía radicales libres, MBA como entrecruzante de PAA y DVS como entrecruzante de HPC. Castro varió la concentración de reactivos (25/75, 50/50 y 75/25) y el pH de la reacción (7 y 12). Los hidrogeles se caracterizaron por espectroscopia infrarroja identificando los grupos funcionales de los reactivos. Los geles de HPC/PAAM dieron porcentajes de absorción altos llegando hasta el 2929% peso ^[35].

Torres (2009), preparo hidrogeles de PAA y MC por radicales libres utilizando como agente entrecruzante GA y MBA. Incorporó KTP por hinchamiento en una solución de 50 mg/ml en alcohol etílico/agua (1:1), estudiando la liberación mediante espectroscopia UV-vis con un pH 7 y con temperaturas de 33, 35, 37 y 39 °C. Se observó que al incrementar la temperatura de 30 a 40°C la cantidad de KTP liberado aumentó ^[36].

Aldana (2012) preparó un gel de CMC a partir del bagazo de piña, utilizando GA como agente entrecruzante y variando el pH (4, 7 y 10). El porcentaje de hinchamiento máximo que se obtuvo fue a pH de 7 y 3% de GA. Mediante la técnica de cromatografía líquida se determinó el grado de sustitución de la CMC y mediante espectroscopia infrarroja se comprobó la presencia de los grupos funcionales característicos de la CMC, no se formaron reacciones secundarias^[3].

Capítulo 2

Metodología

2. METODOLOGIA

2.1 Reactivos y/o sustancias utilizadas

Los reactivos que se utilizaron en la parte experimental son los siguientes:

- 1) Bagazo de piña.
- 2) 1- Octanol ($C_8H_{18}O$). Marca Sigma Aldrich, con 99% de pureza, peso molecular de 130.23 g/mol y punto de fusión de $-16^{\circ}C$.
- 3) 2- Propanol (C_3H_8O). Marca FERMONT Productos Químicos de Monterrey, con 99.73% de pureza, peso molecular de 60.10 g/mol y punto de fusión de $-87.9^{\circ}C$.
- 4) Hidróxido de Sodio (NaOH). Marca Sigma Aldrich, presentación en forma de pellets, con 98% de pureza, peso molecular de 33.99 g/mol y punto de fusión de $323^{\circ}C$.
- 5) Metanol (CH_3OH). Marca HYCEL Reactivos Químicos, con 99.8% de pureza, peso molecular de 32.04 g/mol y punto de fusión de $97.16^{\circ}C$.
- 6) Etanol (CH_3CH_2OH). Marca FERMONT Productos Químicos de Monterrey, con 99.9% de pureza y peso molecular de 46.07 g/mol.
- 7) Monocloroacetato de sodio ($C_2H_2ClO_2Na$). Marca Sigma Aldrich, con 98% de pureza, peso molecular de 116.5 g/mol y punto de fusión de $150 - 200^{\circ}C$.
- 8) Ácido acético (CH_3COOH). Marca Sigma Aldrich, con 99.85% de pureza, peso molecular de 60.05 g/mol y punto de fusión de $16.85^{\circ}C$.
- 9) Glutaraldehído ($C_5H_8O_2$). Marca Sigma Aldrich, al 25% peso en agua, peso molecular de 100.12 g/mol y punto de fusión de $-6^{\circ}C$.
- 10) Agua destilada. Marca Quimicron, peso molecular de 18.016 g/mol, punto de ebullición de $100^{\circ}C$ y de fusión de $0^{\circ}C$.
- 11) Ketoprofeno ($C_{18}H_{14}O_3$). Marca Aldrich, punto de fusión de $75.78^{\circ}C$, pKa de 5.94 en metanol-agua (3:1) y en octanol-agua (2:1). Soluble en etanol,

cloroformo, acetona, éter, benceno y otros alcanos fuertes, parcialmente insoluble en agua.

- 12) Solución Buffer pH 4, 7 y 10. Marca HYCEL Reactivos Químicos, compuesta de fosfatos de sodio y potasio.

2.2 Síntesis de la celulosa

Se recolectó el bagazo de piña y fue secado a 50°C durante 24 horas en una estufa de vacío, una vez seco, se trituró y molió. La figura 2.1 (a) muestra el equipo en el cual se llevó a cabo la síntesis de la celulosa (proceso de deslignificación); se tomaron 5 gramos de bagazo y se colocaron en un reactor de vidrio con 400 ml de 1-octanol y 10 ml de NaOH al 40% en peso y se dejó reaccionar a 160°C durante 3 horas con agitación magnética constante. Transcurrido ese tiempo fue extraída la celulosa del reactor, lavada con agua destilada y filtrada. Una vez filtrada fue colocada en un cartucho del Equipo Soxhlet donde se realizaron lavados recirculados de agua destilada aproximadamente a 100°C durante 3 horas para eliminar el olor a 1-octanol y purificarla, este proceso es mostrado en la figura 2.1 (b). Posteriormente, la celulosa fue secada en una estufa de vacío a 45 °C durante 24 horas^[29].

2.3 Síntesis de la carboximetil celulosa (CMC)

La celulosa obtenida se adicionó en una solución de 30 ml de 2-propanol y 3 ml de NaOH (30% en peso) manteniéndola en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 2.4 gramos de monocloroacetato de la sal de sodio y se agitó nuevamente por 30 minutos, el equipo utilizado se muestra en la figura 2.1 (a). Después la mezcla se calentó a una temperatura de 55 °C y se agitó nuevamente por 5 horas. Una vez transcurrido ese tiempo, fue lavada con una solución acuosa de metanol (80% en

volumen) y neutralizada con ácido acético. Enseguida se filtró 3 veces con una solución acuosa de metanol (80% en peso), para finalmente secarla al vacío a una temperatura de 55°C por un tiempo de 24 horas ^[29].

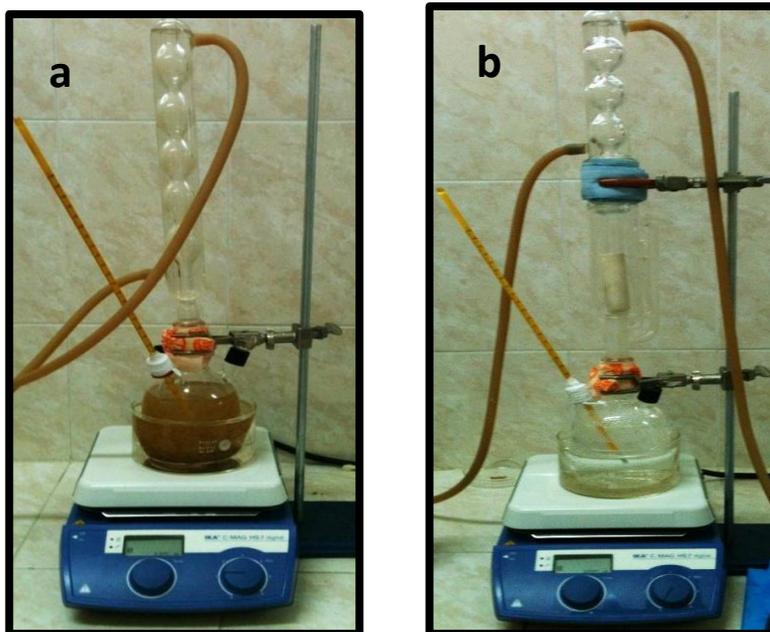


Figura 2.1 Equipos utilizados durante la síntesis: (a) Reactor utilizado para obtención de celulosa, CMC y gel de CMC, (b) Equipo Soxhlet para el proceso de lavado

2.4 Síntesis del gel CMC

La figura 2.1 (a) muestra el equipo en el que se realizó la elaboración del gel, el cual se obtuvo adicionando 5 gramos de CMC en una solución acuosa quedando al 5% en peso y se agitó por 30 minutos a una temperatura de 80°C. Posteriormente se adicionó 3% peso de glutaraldehído (GA) como agente entrecruzante manteniéndose en agitación por 30 minutos a la misma temperatura.

Para obtener la película a base del gel de CMC, la mezcla fue colocada en una caja Petri manteniendo un secado lento a una temperatura de 60°C por 6 horas. Enseguida la película fue almacenada en un plato abierto a 50°C, para permitir la evaporación del solvente, lo cual incremento a su vez su flexibilidad. Finalmente fue lavada con agua por varios minutos para eliminar las impurezas solubles y se secó durante 3 días a 40°C aproximadamente ^[34].

2.5 Carga del ketoprofeno (KTP) en geles de CMC

De acuerdo a los resultados anteriores donde se realizaron pruebas preliminares a hidrogeles cargados de fármaco por proceso de síntesis y por hinchamiento, se obtuvieron mejores resultados con el segundo método; por lo tanto, las películas fueron cargadas por el mismo.



Figura 2.2 Adición de la solución de KTP a los xerogeles de CMC para realizar la carga del fármaco por hinchamiento

Inicialmente se preparó una disolución de alcohol etílico/agua desionizada 50:50 v/v a la que se le adicionó el KTP logrando una concentración de 50 mg/ml y se agitó magnéticamente por 10 minutos. Se cortaron cuadritos del xerogel de CMC de aproximadamente 0.1 gramos y se adiciono 1 ml de la solución de KTP (mostrado en la figura 2.2), manteniéndolos de ese modo en ausencia de luz

durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo las películas fueron retiradas de la disolución y se les quitó el exceso con papel filtro. Posteriormente se congelaron a -10°C durante 48 horas, para finalmente dejarlas reposar a temperatura ambiente hasta obtener un peso constante ^[5].

2.6 Liberación del KTP en geles de CMC

Las películas del gel de CMC cargadas con KTP fueron colocadas en viales, a los que se les adicionó aproximadamente 5 mililitros de la solución buffer al los diferentes pH (6, 7 y 8), colocando dichos viales en un baño de temperatura constante (35 , 37 y 39°C) durante 6 horas que es el promedio de la vida media del fármaco (Figura 2.3).



Figura 2.3 Baño de temperatura constante Cole-Parmer Instrument

La liberación fue monitoreada tomando una alícuota de 0.25 ml de cada solución a diferentes intervalos de tiempo midiendo su absorbancia en un espectrofotómetro UV-Vis la cual nos permitió conocer la concentración de cada solución respecto al tiempo ^[5].

Para la detección del KTP en el espectrofotómetro de UV-vis se realizaron barridos en el rango de 200 a 600 nanómetros para siete concentraciones conocidas del mismo en alcohol etílico/agua desionizada 50:50 v/v; se colocó dicha solución en una celda de cuarzo y se realizaron lecturas de la absorbancia. Con estos resultados fue obtenida una curva de calibración (absorbancia contra concentración) la cual nos permitió determinar la concentración de todas las demás las soluciones durante el proceso de liberación.

2.7 Técnicas de caracterización

La celulosa, la CMC, el xerogel de CMC y el gel cargado con KTP se analizaron mediante las técnicas de espectroscopia de infrarrojo y microscopía electrónica de barrido. Posteriormente se realizó un análisis de cromatografía líquida de alta resolución a la CMC para determinar su grado de sustitución. Además fueron realizadas las pruebas de hinchamiento al xerogel de CMC para evaluar su capacidad de absorción. Finalmente se utilizó la espectroscopia ultravioleta visible durante la liberación del KTP para la determinación de la concentración del fármaco en las soluciones respecto al tiempo. Los principios de las técnicas anteriormente mencionadas, son descritos a continuación.

2.7.1 Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)

Es una técnica de análisis instrumental que permite investigar la orientación de los componentes de las cadenas alifáticas y de los grupos funcionales en una muestra, pues permite la caracterización de materiales por absorción de luz infrarroja dentro de la región del espectro electromagnético de 4000 cm^{-1} a 600 cm^{-1} obteniendo como resultado bandas características del material. Existen espectrofotómetros comerciales desde 1940, aunque los más significativos en la técnica se produjeron con el desarrollo de instrumentos que incorporan el método

de transformada de Fourier el cual ha mejorado la calidad de los espectros y ha minimizado el tiempo requerido para la obtención de datos. Una de las ventajas de esta técnica es su versatilidad, pues permite estudiar prácticamente cualquier tipo de muestra con independencia del estado en que se encuentre: líquidos, disoluciones, pastas, polvos, fibras, películas, gases, superficies, etc.

El espectro de vibración de la molécula se considera como una propiedad física y característica única, pues muestra esencialmente la superposición de bandas de absorción de sus grupos funcionales específicos donde las interacciones débiles con los átomos de cada molécula le confieren un sello de individualidad al espectro de cada compuesto, por lo que se utiliza como huella digital para la identificación o comparación de un espectro no conocido utilizando espectros de referencia.

Esta técnica es utilizada para la caracterización de la mayoría de los monómeros y polímeros, en donde la energía del intervalo de la longitud de onda de 0.8-50 μm , está asociada con el espectro de vibración molecular de las moléculas del material. El espectro de absorción se obtiene colocando la muestra en el paso de un rayo de luz midiendo la capacidad de las muestras como una función de la frecuencia de dicho rayo, debido a que todas las sustancias tienden a absorber radiaciones de una u otra frecuencia en la zona infrarroja.

Los polímeros presentan fuertes absorciones al momento de los análisis y esto se debe a sus momentos bipolares. Aunque los fotones IR no tienen suficiente energía para provocar transiciones electrónicas, pueden hacer que vibren grupos de átomos con respecto a los enlaces que los unen y al igual que las transiciones electrónicas, estas corresponden a energías específicas. La posición de una banda de absorción infrarroja se especifica por su longitud de onda. El número de onda (en cm^{-1}) es el más común para especificar las

absorciones IR y es proporcional a la frecuencia de la onda, por lo tanto, es también proporcional a la energía de un fotón con esta frecuencia. Cuanto más fuertes o rígidos son los enlaces químicos, mayores son las frecuencias observadas.

Para ciertas sustancias se ha comprobado que por debajo de ciertas longitudes de onda la absorción es mínima, y para trabajar en esta zona, se deben utilizar materiales que sean transparentes a la radiación incidente, los haluros alcalinos son los que más se utilizan como NaCl, KBr, CsBr, TiBr, KCl etc. En comparación con otras técnicas instrumentales, las muestras requieren poca preparación y no llevan a un consumo o destrucción de la muestra. Las muestras en polvo (sólidas) son analizadas mediante la técnica de ATR o de pastilla, cuya preparación consiste en la mezcla de KBr puro y seco en un mortero de ágata hasta obtener un polvo fino el cual se coloca en un portamuestra para preparar la pastilla (homogénea y muy fina) con ayuda de una prensa, evitando la contaminación de la muestra en todo momento. Los geles por su parte, pueden ser analizados directamente dada su consistencia superficial.

Este análisis se realizó a la celulosa, a la CMC, al xerogel de CMC y al gel cargado con KTP, para determinar los grupos funcionales característicos de cada polímero, poder determinar si existen o no reacciones secundarias y corroborar que el fármaco se encuentra en el gel. Se realizaron 16 barridos con una resolución de 4, con la finalidad de identificar los principales grupos funcionales de los materiales entre 4000 a 600 cm^{-1} .

2.7.2 Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)

Es una técnica que permite separar, aislar e identificar los componentes de una mezcla de compuestos químicos. El compuesto pasa por la columna

cromatográfica a través de la fase estacionaria (normalmente, un cilindro con pequeñas partículas redondeadas con ciertas características químicas en su superficie) mediante el bombeo de líquido (fase móvil) a alta presión a través de la columna.

La muestra a analizar es introducida en pequeñas cantidades y sus componentes se retrasan diferencialmente dependiendo de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria a medida que adelantan por la columna. El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil. El tiempo que tarda un compuesto a ser eluido de la columna se denomina tiempo de retención y se considera una propiedad identificativa característica de un compuesto en una determinada fase móvil y estacionaria. Los componentes de la mezcla a separar invierten un tiempo diferente en recorrer cada una de las fases, con lo que se produce la separación.

La utilización de presión en este tipo de cromatografía incrementa la velocidad lineal de los compuestos dentro de la columna y reduce así su difusión dentro de la columna, mejorando la resolución de la cromatografía. Los disolventes más utilizados son el agua, el metanol y el acetonitrilo. El agua puede contener tampones, sales, o compuestos como el ácido trifluoroacético, que ayudan a la separación de los compuestos.

La separación se lleva a cabo en una columna tubular rellena de un sólido poroso finamente dividido, el cual puede actuar como fase estacionaria; también se puede efectuar utilizando como fase estacionaria papel filtro o un sólido finamente dividido colocado en forma de capa fina sobre una placa de vidrio.

Esta técnica se utilizó para la determinación del grado de sustitución de la CMC, dado que los hidrolizados de esta se separan sobre una resina fuerte de intercambio catiónico basada en poliestireno en glucosa, la glucosa 2,3,6-tri-O-carboximetil y los grupos de 2-, 3-y 6-mono-O- y 2,3 -, 2,6-, y glucosas 3,6-di-O-carboximetilo. En el cálculo se obtienen las fracciones molares de glucosa (c_g), glucosa monosustituida (c_{mg}), glucosa disustituida (c_{dg}), glucosa trisustituida (c_{tg}), xilosa (c_x), xilosa monosustituida (c_{mx}) y xilosa disustituida (c_{dx}). El grado de sustitución promedio total (DS_{CM}) se calcula a partir de la siguiente ecuación propuesta ^[37]:

$$DS = c_{mg} + 2c_{dg} + 3c_{tg} + c_{mx} + 2c_{dx}$$

Se alcanzan altos grados de sustitución cuando la muestra se encuentra libre de lignina. Un alto DS_{CM} de la CMC le confiere una mayor solubilidad en un disolvente apto para este como es el agua (la solubilidad de esta se logra con valores superiores a 0.66) ^[29].

2.7.3 Microscopia electrónica de barrido (SEM)

Es una de las técnicas más versátiles y relativamente rápidas, para la visualización y análisis de las características microestructurales de muestras sólidas en alta resolución. Se lleva a cabo gracias a un choque de electrones de alta velocidad que golpean la superficie de un sólido en vacío, los cuales se reflejan y forman una imagen de la superficie barrida.

Esta técnica determina morfología de fracturas, estructuras cristalinas, de perfiles y de películas, inclusiones, aglomerados y huecos en matrices poliméricas. Permite caracterizar los polímeros y determinar forma, tamaño y distribución del material, lo cual es útil para seguir una cinética de formación, estudios de degradación, dispersión y compatibilidad en las fases presentes, entre otros. Una

superficie ideal del sólido debería ser homogénea en composición molecular y suave a nivel molecular, sin embargo, las superficies reales son heterogéneas así como rugosas y con una topografía compleja. La influencia de la rugosidad en las superficies de los biomateriales y su funcionalidad ha sido enfatizada mediante estudios independientes, en donde se enfatiza su relevancia en aplicaciones biomédicas en forma de película.

Este análisis se realizó para observar la variación en las superficies de la celulosa, la CMC y el gel en forma de película, además de la incorporación del fármaco dentro de esta matriz polimérica. El voltaje utilizado por el microscopio fue de 20 kV, la magnitud de 250, 500, 1000 y 1500 X con apertura de 100, 50 y 10 μm respectivamente.

2.7.4 Pruebas de hinchamiento

Esta técnica consiste en evaluar la capacidad de absorción de algún material absorbente como son los geles, manteniendo dos condiciones: una temperatura y un pH constantes. Se lleva a cabo mediante la utilización de un baño de temperatura constante en el que son colocados los geles con cierta cantidad de una solución de determinado pH para evaluar la cantidad máxima a absorber, es decir, el hinchamiento. El tiempo de hinchamiento de la película se determina de acuerdo a la retención máxima de agua ^[38] y el porcentaje de hinchamiento se puede expresar mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Hinchamiento} = \left(\frac{W_H - W_X}{W_X} \right) (100)$$

Dónde:

W_H = peso del hidrogel

W_X = peso del xerogel

El porcentaje de hinchamiento de un gel permite determinar su capacidad de absorción, retención y su resistencia a la deformación al efectuarse dicha acción. Este proceso se ve afectado con el pH y la temperatura, es por esto que se realiza la variación de dichas variables.

Las pruebas de hinchamiento se realizaron a tres diferentes temperaturas (35, 37 y 39°C) y pH (6, 7 y 8). Se cortaron xerogeles de CMC de 0.1 gramos y se introdujeron en viales, a los cuales se les fue agregando 0.1 mililitros de solución buffer de determinado pH en diferentes cantidades respecto a la capacidad de adsorción de cada uno, hasta que el material llegó a su máxima capacidad de hinchamiento.

2.7.5 Espectroscopia ultravioleta visible (UV-vis)

El principio de esta técnica involucra la absorción de la radiación ultravioleta visible causada por una molécula, causando la promoción de un electrón del estado basal al estado excitado, liberándose el exceso de energía en forma de calor. Mediante ella es posible determinar las concentraciones de un material en un solvente determinando primero una curva de calibración con concentraciones conocidas del material a analizar.

Involucra la aplicación de la Ley de Lambert-Beer de la absorbancia. Cuando un haz de radiación atraviesa la solución conteniendo un analito adsorbente, la intensidad incidente del haz (I_0) es atenuada hasta I , esta fracción de luz que no logra traspasar la muestra es denominada transmitancia (t) por lo que viene dada por la relación: $t = I/I_0$. La absorbancia (a) está relacionada linealmente con la concentración de la especie adsorbente: $a = -\log T$. La longitud de onda de los equipos más tradicionales de espectroscopia UV-vis comprende entre 190 y 800 nm.

La absorbancia es una medida correlacionada con la concentración, por lo que a una unidad conocida de esta última es posible tener cierta medida de la primera. Basándose en este principio, se realizaron mediciones de absorbancia a soluciones de concentración conocidas (generando un patrón conocido como curva de calibración), las cuales fueron útiles para identificar concentraciones desconocidas futuras una vez conocido su valor de absorbancia.

2.8 Diseño de experimentos.

El análisis experimental referente a las pruebas de hinchamiento y a las de liberación del ketoprofeno se tienen las variables siguientes: tres temperaturas diferentes (35, 37 y 39 °C) y tres pH diferentes (6, 7 y 8), las cuales representan las variaciones de las condiciones similares a las del cuerpo humano. El grado de entrecruzamiento con glutaraldehído (GA) utilizado fue constante del 3% y la incorporación del fármaco fue por hinchamiento. Dando como resultado 18 análisis que se aprecian en la tabla 2.1.

Tabla 2.1 Sistema propuesto del diseño de experimentos

	35°C	37°C	39°C
Hinchamiento	pH 6	pH 6	pH 6
	pH 7	pH 7	pH 7
	pH 8	pH 8	pH 8
Liberación	pH 6	pH 6	pH 6
	pH 7	pH 7	pH 7
	pH 8	pH 8	pH 8

Capítulo 3

Resultados y discusión

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Características del gel

La celulosa obtenida a partir del bagazo de la piña presentada en la figura 3.1(a) presenta una tonalidad café muy claro y una consistencia granulada, después de realizar la trituración de la misma en un mortero es posible obtener partículas más pequeñas de consistencia ligeramente plastificada y en forma de película debido a la presión ejercida por el pistilo, lo cual es apreciado en la figura 3.1 (b).



Figura 3.1 Celulosa obtenida a partir del bagazo de la piña

La CMC obtenida presento una tonalidad casi blanca y una consistencia de gránulos finos, los cuales fueron triturados con facilidad en el mortero, quedando en forma de polvo fino, apreciado en la figura 3.2.



Figura 3.2 Muestra de la CMC

El gel de CMC presentó una superficie poco rugosa, opaca y de poca flexibilidad, esto es atribuible a que el compuesto provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le infiere el GA. Es posible apreciarlo con una tonalidad amarillenta intensa y opaca; de acuerdo a referencias de xerogeles entre CMC y otro polímero, esta intensidad y opacidad se va incrementando conforme incrementa la cantidad del derivado de celulosa ^{[1], [5], [35]}. El gel no era muy flexible, debido a que la CMC provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le infiere el GA ^[5]. A pesar que la película del xerogel presento cierta adherencia a la caja Petri que las contenía, fue posible realizar la extracción de la misma en una sola pieza, como se observa en la figura 3.3.



Figura 3.3 Xerogel CMC en forma de película

. Una vez que el gel se encuentra en hinchamiento su tonalidad se vuelve casi transparente incrementando su volumen y disminuyendo su firmeza al tacto pero sin llegar a colapsarse, como se aprecia en la figura 3.4.

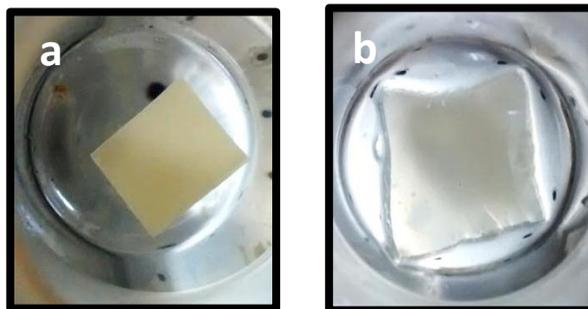


Figura 3.4 Xerogel (a) y gel hinchado (b)

3.2 Espectroscopia de Infrarrojo

En la figura 3.5 se presenta el espectro infrarrojo de la celulosa en donde se puede observar a 3383 cm^{-1} una banda ancha y pronunciada perteneciente al estiramiento de los grupos OH, a 2900 cm^{-1} un estiramiento de los grupos CH saturados, a 1636 cm^{-1} una correspondiente al estiramiento COO-, las frecuencias presentadas entre 1500 a 1200 cm^{-1} (siendo a 1432 cm^{-1} el pico más definido) se definen como deformaciones atribuidas a los grupos OH y CH saturados, finalmente a 1058 y 1112 cm^{-1} se presentan bandas referidas a enlaces C-O-C correspondientes a la anhidroglucosa.

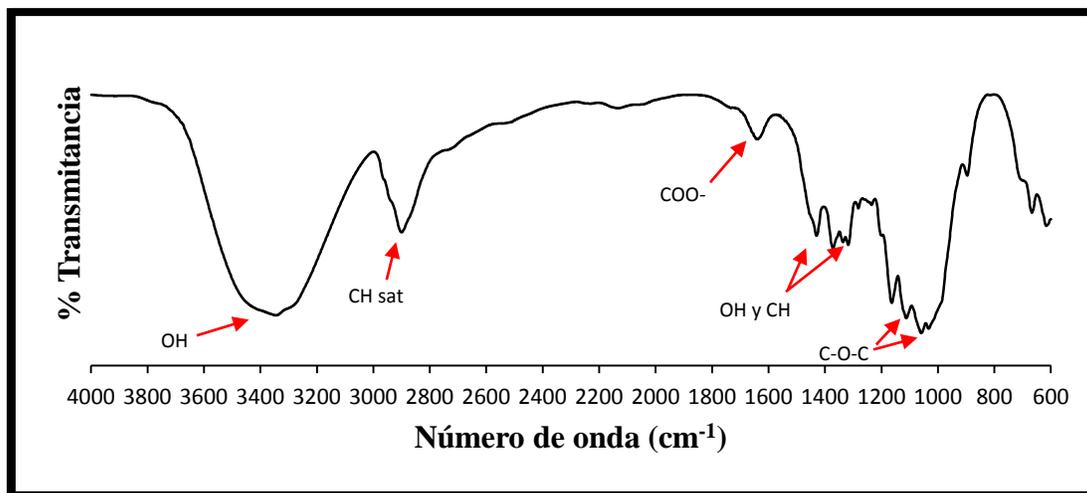


Figura 3.5 Espectro infrarrojo de la celulosa

En la figura 3.6 se muestra el espectro infrarrojo de la CMC, en el cual se aprecian claramente una banda amplia a 3400 cm^{-1} correspondiente al estiramiento OH, a 2900 cm^{-1} otra banda atribuida al estiramiento de los grupos CH saturados, a 1640 cm^{-1} una referida al grupo C=O, a 1452 cm^{-1} se presenta una banda asimétrica y a 1379 cm^{-1} una simétrica ambas atribuibles al grupo COONa característico de este derivado de celulosa y finalmente a 1070 cm^{-1} se presenta el estiramiento del grupo C-O-C de la unidad de anhidroglucosa.

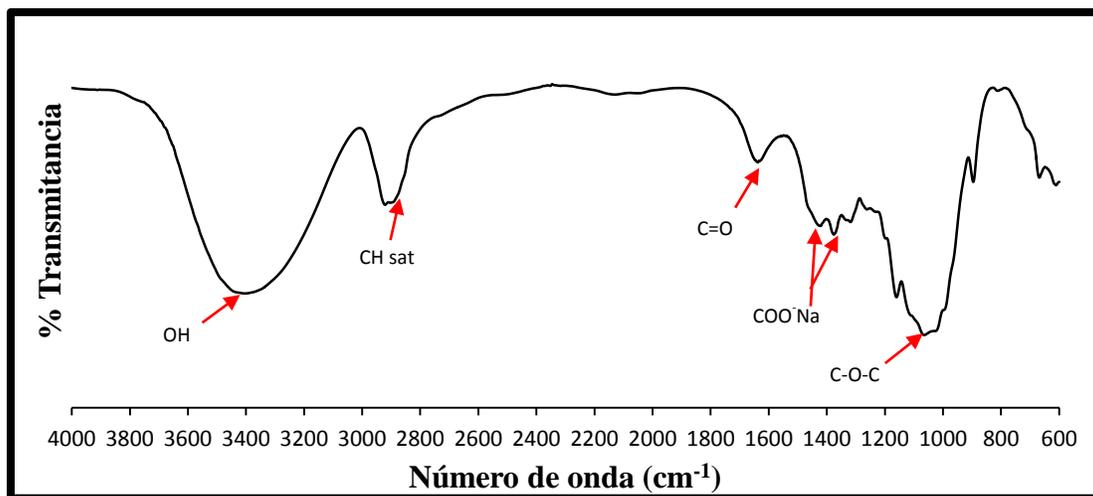


Figura 3.6 Espectro infrarrojo de la carboximetil celulosa

En la figura 3.7 a) se muestra el espectro infrarrojo del gel de CMC con una concentración de 3% de glutaraldehído, este presenta a 3390 cm^{-1} una banda debido al estiramiento OH, a 2934 y 2868 cm^{-1} dos mas atribuidas a los estiramientos de los grupos CH saturados, a 1708 cm^{-1} la correspondiente al estiramiento asimétrico del grupo C=O, a 1413 cm^{-1} una atribuida al estiramiento simétrico de los grupos COONa, finalmente a 1050 y 1113 cm^{-1} el estiramiento de los grupos C-O-C de la anhidroglucosa. Es posible observar unas bandas asimétricas poco pronunciadas que son atribuidas al agente entrecruzante (GA), estas se encuentran a 2880 cm^{-1} correspondiente a los grupos CH saturados y a 1706 cm^{-1} atribuida a los grupos C=O. Existe mucha similitud entre la figura 3.6 y 3.7 a) por lo que se puede atribuir que el agente entrecruzante utilizado en la síntesis del gel no afecta en gran medida el espectro infrarrojo.

En la figura 3.7 b) es mostrado el espectro infrarrojo del gel CMC cargado con el fármaco KTP (ácido 2-(3-benzoilfenil propanóico). Referente a la CMC se presenta una banda a 3392 cm^{-1} correspondiente al estiramiento OH, a 2934 y 2945 cm^{-1} los estiramientos de los grupos CH saturados, a 1654 cm^{-1} el

estiramiento del grupo C=O, a 1406 cm^{-1} la banda atribuida al estiramiento simétrico de los grupos COONa, finalmente a 1120 y 1060 cm^{-1} el estiramiento de los grupos C-O-C correspondientes a la anhidroglucosa con 3% de GA. Referente al KTP se presentan a 1711 cm^{-1} una banda intensa debida al grupo C=O, a 1581 cm^{-1} una banda correspondiente a la diarilcetona presente en la estructura de este compuesto, a 1448 cm^{-1} una banda debida al grupo CH₃, a 1315 cm^{-1} un estiramiento COOH, a 1285 cm^{-1} se presenta una banda fuerte debido a un estiramiento C-O ambos atribuidos al ácido carboxílico y finalmente a 722 cm^{-1} un doble pico correspondiente a los aromáticos mono y di-sustituados de la diarilcetona.

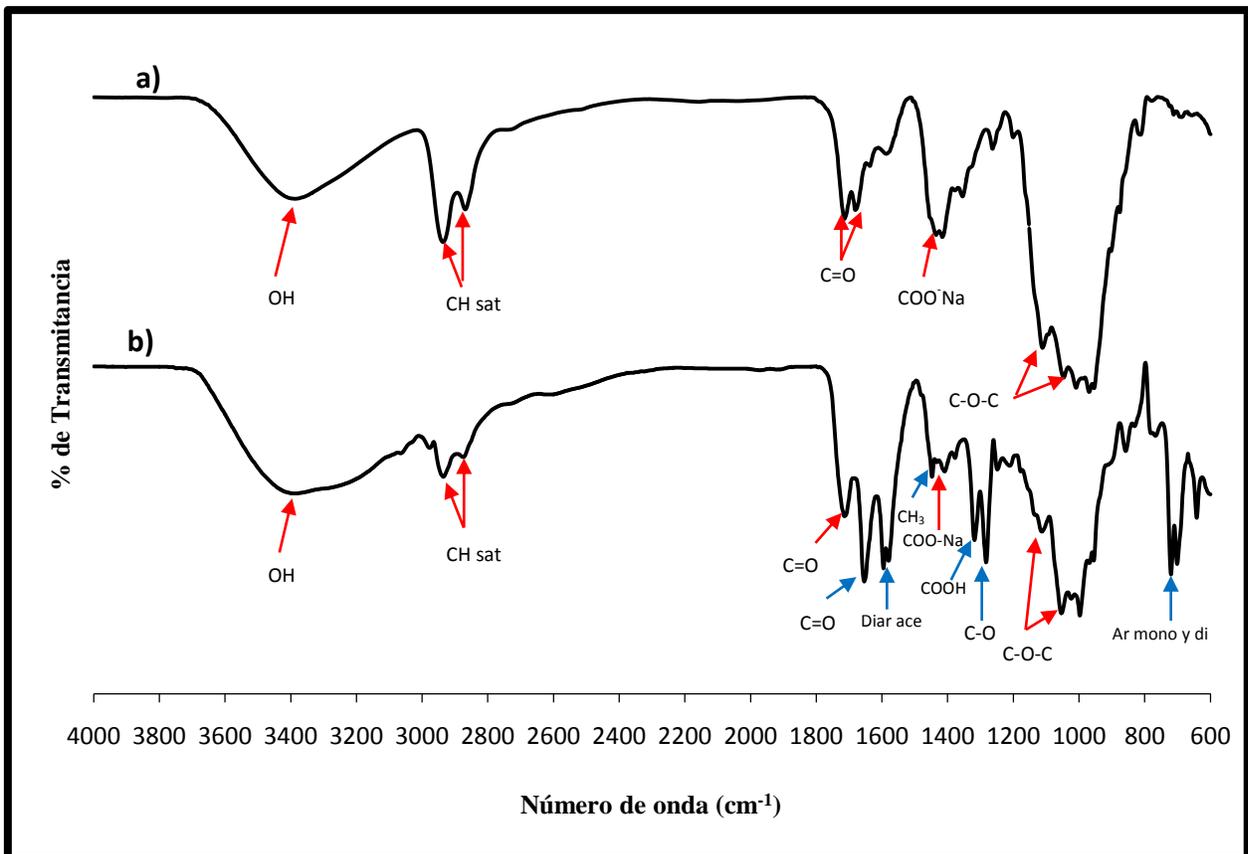


Figura 3.7 Espectro infrarrojo de: a) gel de CMC y b) gel de CMC cargado con KTP

3.3 Microscopia electrónica de barrido

Esta técnica se utilizó para determinar la distribución y morfología de las muestras sintetizadas (celulosa, CMC, gel de CMC y gel de CMC cargado con KTP) y analizar los cambios que surgieron entre cada una de las síntesis. En todos los casos las micrografías son presentadas a 250, 500, 1000 y 1500 X.

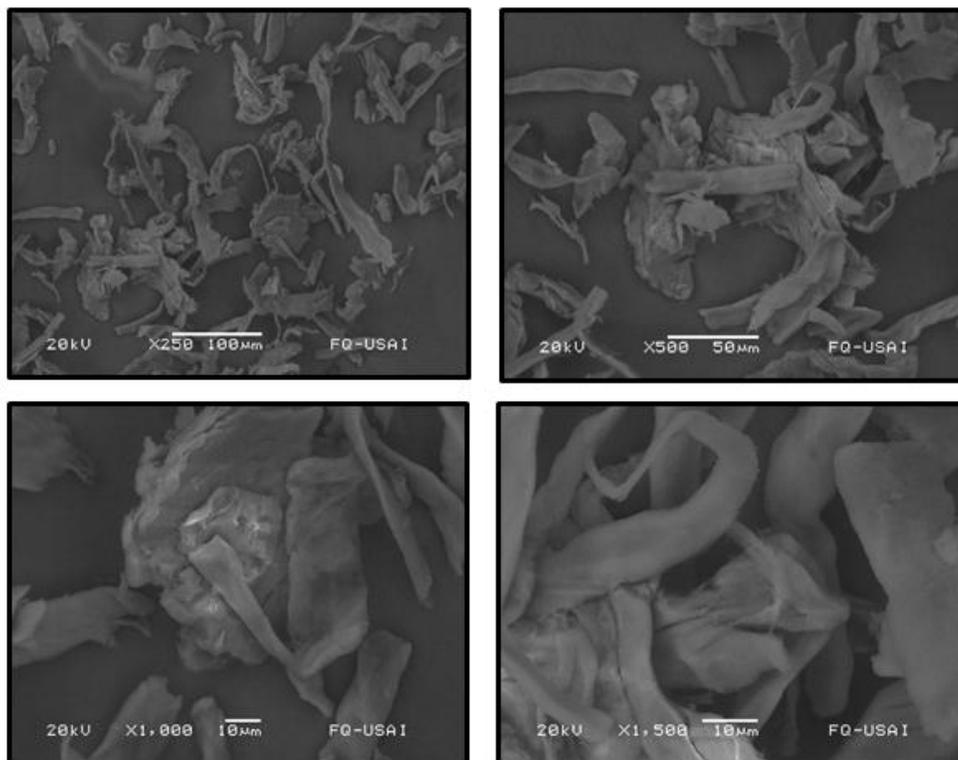


Figura 3.8 Micrografías de la celulosa a 250, 500, 1000 y 1500 X

En la figura 3.8 se presentan micrografías de la celulosa a diferentes aumentos, en estas imágenes, es posible apreciar una cierta superficie rugosa y un poco fibrosa similar a la fibra del bagazo de la piña, característica fundamental en su estructura insoluble en agua.

En la figura 3.9 se muestran las micrografías de la CMC sintetizada, a diferencia de la celulosa es posible apreciar el cambio en su estructura al cambiar de ser un material fibroso a uno con partículas más definidas, como se pudo apreciar en la figura 3.2. Debido a esta funcionalización, el material adquirió una estructura mucho más porosa y soluble en agua, lo que le permitió a su vez una fácil transformación a gel.

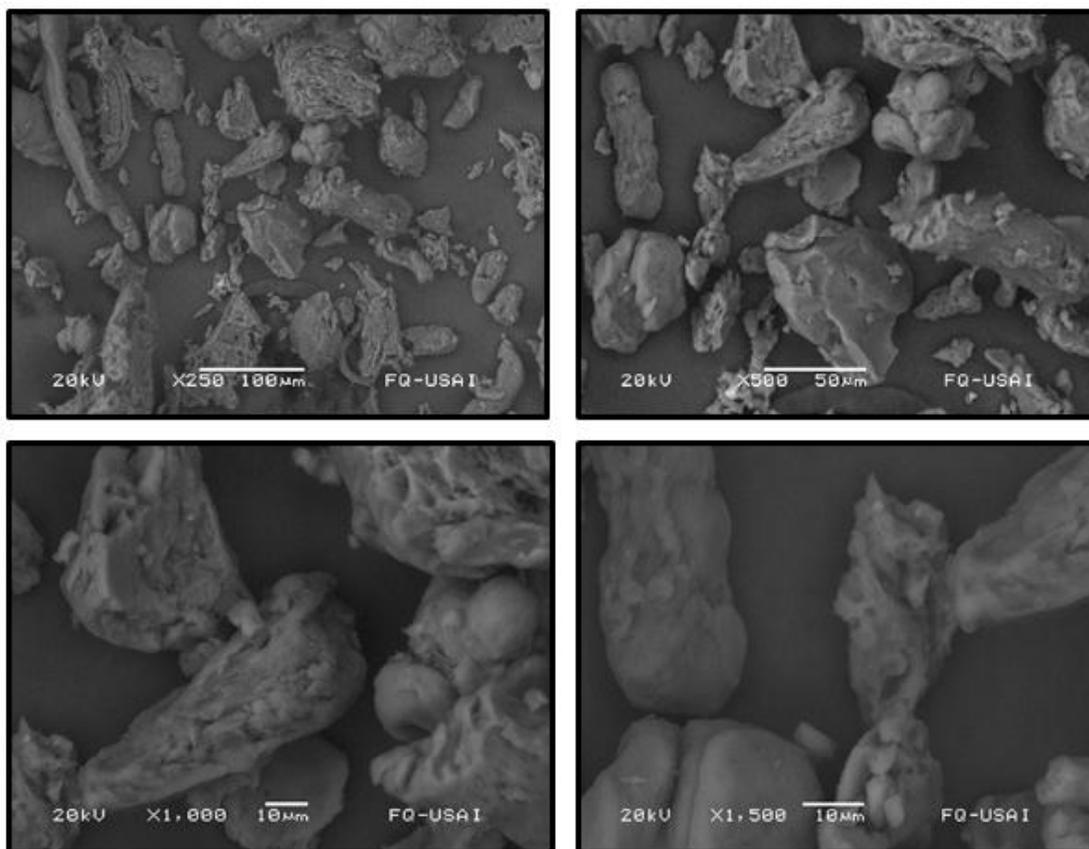


Figura 3.9 Micrografías de la CMC a 250, 500, 1000 y 1500 X

La figura 3.10 presenta las micrografías del gel sintetizado con la CMC entrecruzado con 3% de GA. Los geles fueron caracterizados en forma de película, en estas imágenes es posible apreciar la gran porosidad del material y el grado de rugosidad en el mismo. Se ha reportado que las partículas blancas presentadas en estos tipos de geles son atribuidas a la CMC que no logro

entrecruzarse en su totalidad y las partes más oscuras es por el contenido aglomerado de este compuesto en la matriz [3], [5], [35].

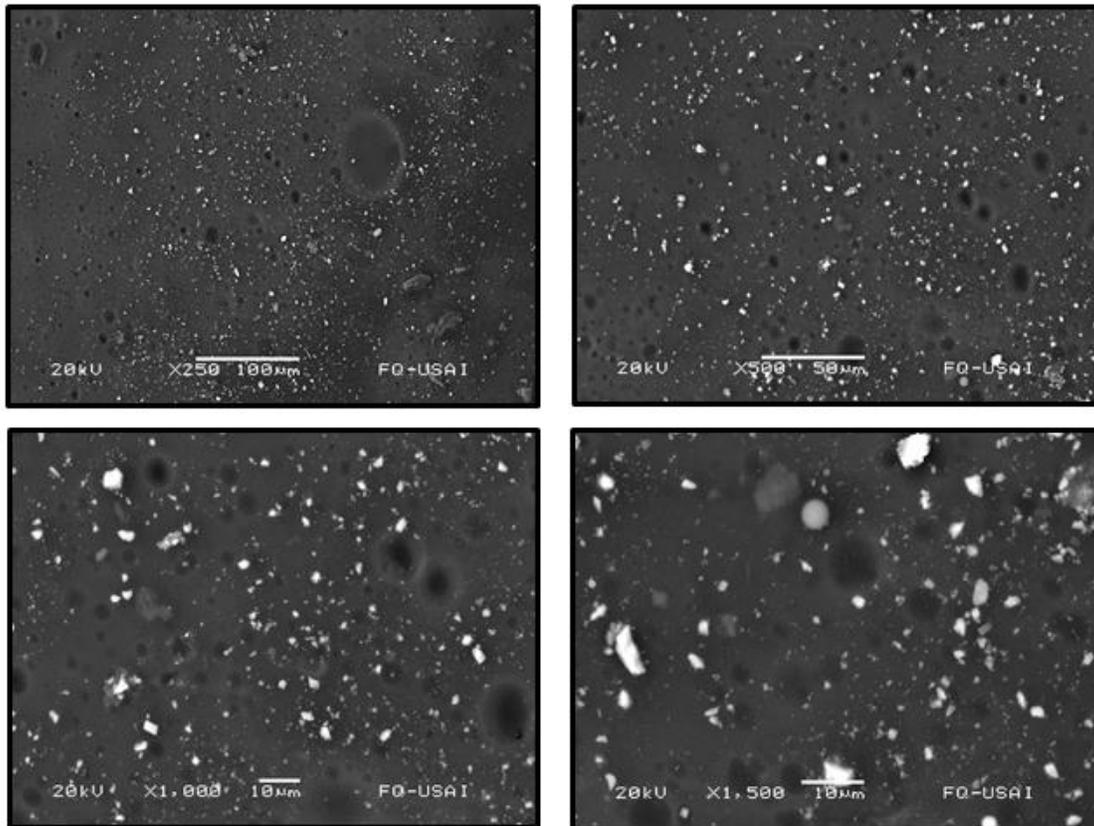


Figura 3.10 Micrografías del gel de CMC a 250, 500, 1000 y 1500 X

En la figura 3.11 se muestran las micrografías del gel de CMC cargado con KTP, en estas imágenes se puede apreciar la incorporación de dicho fármaco en la mayor parte de la película aún estando a baja concentración (el tamaño del gel era de 0.1 gr y se adicionaron 50 mg en 1 ml de solución). El fármaco se aprecia dentro del gel como pequeñas partículas desordenadas en forma de hojuelas que cubren casi en su totalidad el área. De acuerdo a referencias anteriores se ha reportado que la inclusión del KTP en cantidades mayores al 20% da como consecuencia superficies más blancas, más rugosas y con la formación de cristales [39]; además el secado a bajadas temperaturas también afecta a la

morfología ya que el enfriamiento inmoviliza la estructura más pronto cuando estas se encuentran todavía en estado desordenado debido al hinchamiento con etanol/agua ^[34].

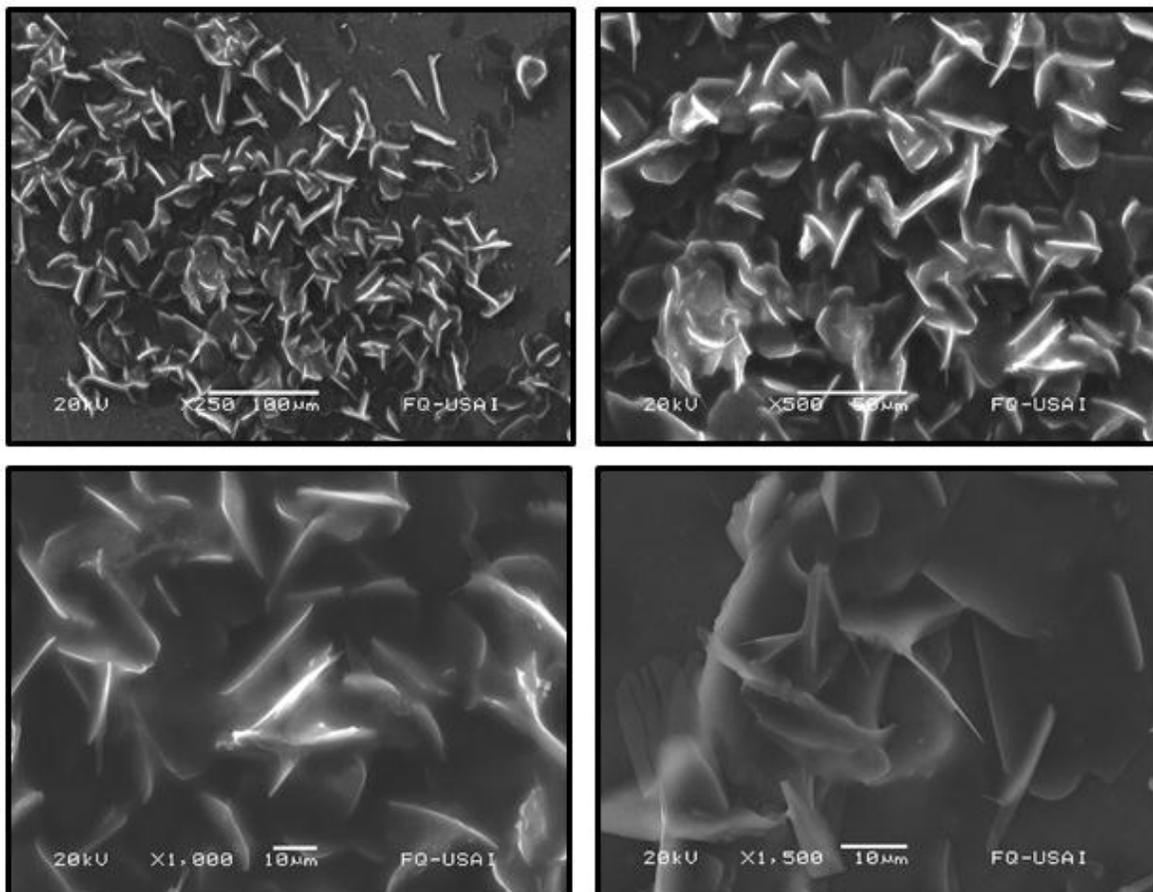


Figura 3.11 Micrografías del gel de CMC cargado con KTP a 250, 500, 1000 y 1500 X

3.4 Cromatografía líquida de alta eficiencia

Esta técnica permite identificar el grado de sustitución de los grupos carboximetil en la CMC ^[37], el cromatograma de la figura 3.12 muestra señales típicas de 2,3,6-tri-O-carboximetil glucosa (a 17 min), 2,3-, 2,6- y 3,6-di-O-

carboximetil glucosa (a 18 min), 2,3-di-O-carboximetil xilosa (a 18.8 min), 2-,3- y 6-mono-O-carboximetil glucosa (a 19.5 min), 2- y 3-mono-O-carboximetil xilosa (a 20.7 min), glucosa no sustituida (a 21.6 min) y la xilosa no sustituida a (23.2 min). Los picos presenciados entre 14.5 y 15.5 min son de sales inorgánicas (como NaCl, Na₂SO₄ y CaSO₄) que están presentes en el hidrolizado utilizado en este análisis.

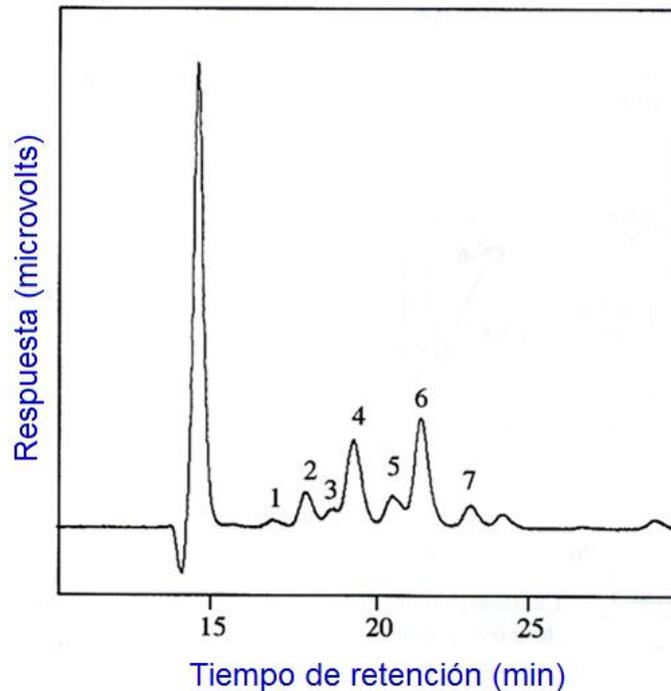


Figura 3.12 Cromatograma de la CMC

Basándonos en las concentraciones de cada pico es posible obtener el grado de sustitución de la CMC, como se muestra en la siguiente fórmula:

$$DS = c_{mg} + 2c_{dg} + 3c_{tg} + c_{mx} + 2c_{dx}$$

$$DS = 0.35 + 2(0.15) + 3(0.039) + 0.121 + 2(0.05) = 0.988 \approx 1$$

El grado de sustitución determina la solubilidad del polímero, lo que influye en su eficacia. Un grado de sustitución superior a 0.66 le confiere solubilidad en un disolvente apto como lo es el agua ^[29].

3.5 Pruebas de hinchamiento

De acuerdo a resultados preliminares en estudios realizados en hidrogeles derivados de celulosa ^{[3],[5],[28],[31],[36],[44]} es posible identificar la tendencia de obtener el máximo grado de hinchamiento con valores bajos de pH y de temperatura. Esto es debido a que cuando un hidrogel contiene grupos carboxílicos se produce un alto número de enlaces de hidrogeno, cuya red es más difícil de romper, para lo que se necesita un nivel elevado de pH o temperatura. En un medio alcalino hay mayor repulsión electrostática entre los grupos carboxilos lo cual favorece la apertura de la red e incrementa la absorción, en cambio, cuando se utilizan temperaturas elevadas, la termoreversibilidad del gel tiende a regresar a su estado original relajando las cadenas del polímero creando menos repulsiones entre ellas.

El gel de CMC contiene grupos ionizables fijos a la red, al adicionar una solución buffer ocurre un proceso de intercambio iónico, cuando los grupos se ionizan se genera una presión osmótica de hinchamiento dentro del hidrogel, pero cuando los grupos ionizados se desprotonan la presión osmótica de hinchamiento desaparece y el hidrogel colapsa. El proceso de ionización y desionización es un proceso de intercambio iónico y por tanto, la velocidad de este intercambio iónico influye decisivamente en la cinética del proceso global de hinchamiento o colapso del gel ^[39]. Cuando se disminuye el grado de ionización (lo cual se nota por la disminución del pH), el número de cargas fijas a la red también lo hace, lo cual se refleja en un incremento de las repulsiones electrostáticas entre las cadenas, lo que provoca un mayor hinchamiento del hidrogel ^[40].

Por otro lado, la CMC dispersa o en solución no altera su estructura con un calentamiento solo presenta variaciones de viscosidad, la cual disminuye al aumentar la temperatura ^[41]. Un incremento en la temperatura ayuda a relajar las cadenas del polímero y disminuir las repulsiones en la red, esto brinda a su vez la característica de un menor hinchamiento ^[5].

Las pruebas de hinchamiento fueron realizadas a diferentes intervalos de tiempo con las variaciones de temperatura y pH de cada xerogel de CMC (tabla 3.1).

Tabla 3.1 Porcentajes de hinchamiento presentados por el gel CMC.

	pH/hrs.	1	3	6	9	12
35°C	pH 6	558.6%	914.0%	1269.5%	1625.0%	1929.6%
	pH 7	501.2%	852.0%	1202.9%	1403.4%	1754.2%
	pH 8	448.9%	798.0%	1047.4%	1246.9%	1546.1%
37°C	pH 6	507.8%	1066.4%	1269.5%	1472.6%	1574.2%
	pH 7	451.1%	1002.4%	1202.4%	1403.4%	1503.6%
	pH 8	399.0%	847.9%	1197.0%	1246.9%	1396.5%
39°C	pH 6	355.5%	863.3%	1066.4%	1117.2%	1167.9%
	pH 7	300.7%	801.9%	1002.4%	1052.5%	1102.6%
	pH 8	199.5%	698.3%	798.0%	897.8%	947.6%

La figura 3.13 presenta los porcentajes de hinchamiento del gel a 35°C durante un periodo evaluativo de 12 horas, presentándose el máximo hinchamiento de 1929.6% con un pH 6, seguido de 1754.2% para pH 7 y 1546.1% en pH 8, y manteniendo la tendencia de mayor hinchamiento con bajos pH en cada una de las mediciones.

La figura 3.14 muestra los porcentajes de hinchamiento alcanzados para el gel a 37°C durante 12 horas, presentándose el máximo hinchamiento de 1574.2%

con pH 6, seguido de 1503.6% con pH 7 y 1396.5% con pH 8, bajo estas condiciones el gel continuo manteniendo la tendencia de mayor hinchamiento con bajos pH en cada una de las mediciones.

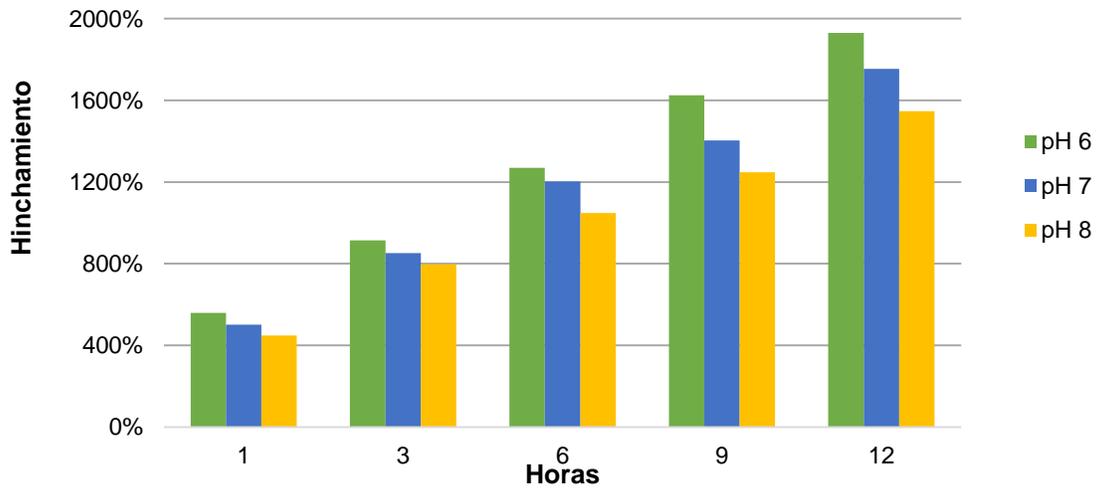


Figura 3.13 Porcentajes de hinchamiento a los diferentes pH y a 35°C

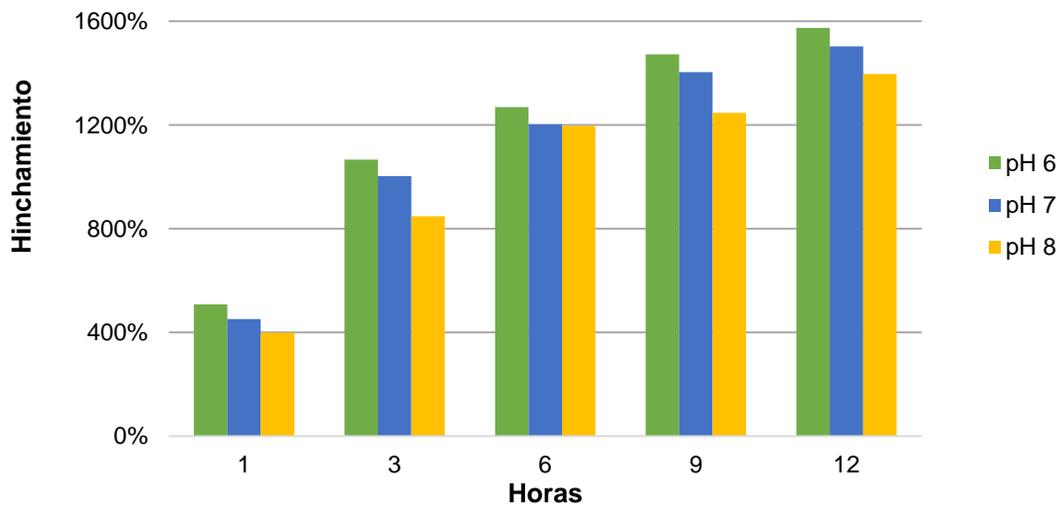


Figura 3.14 Porcentajes de hinchamiento a los diferentes pH y a 37°C

La figura 3.15 presenta los porcentajes de hinchamiento alcanzados para el gel evaluado a 39°C después de 12 horas, presentándose el máximo hinchamiento de 1168% con pH 6, seguido de 1102% con pH 7 y 947% con pH 8, y mantuvo la misma tendencia de los anteriores.

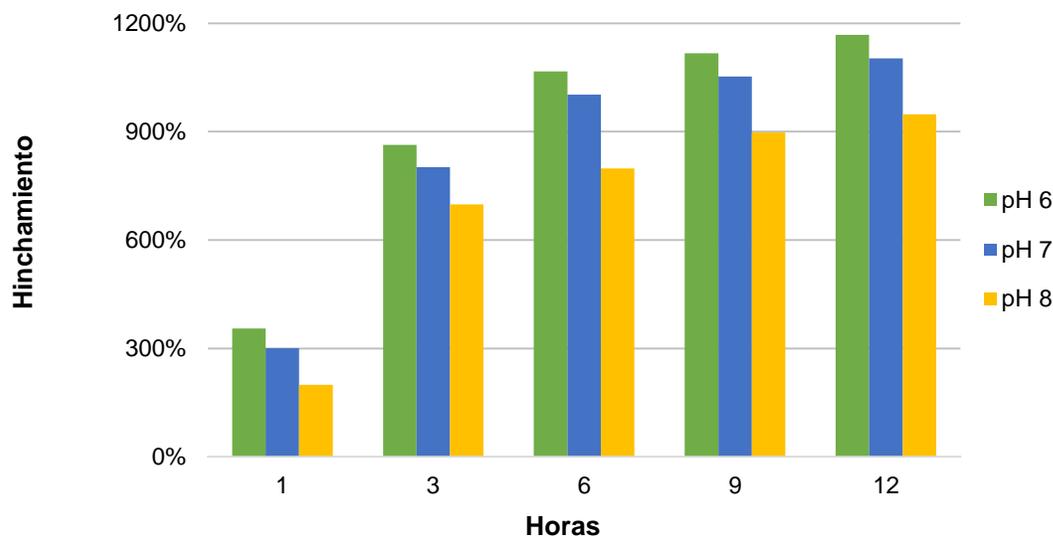


Figura 3.15 Porcentajes de hinchamiento a los diferentes pH y a 39°C

Concordando con las referencias anteriores el gel de CMC incrementa su grado de hinchamiento en valores de pH y temperatura bajos, pues al utilizar temperaturas elevadas, existe una relajación entre las cadenas de polímero lo que conlleva a una menor absorción. Esta variación tiende a equilibrarse, observando así que el máximo porcentaje de hinchamiento fue obtenido con valores de temperatura y pH más bajos (pH 6 y 35 °C).

3.6 Pruebas de liberación

En estas pruebas, el grupo carboxilo del KTP juega un papel importante en la actividad de este tipo de sustancias, porque produce una concentración de los principios activos en los tejidos susceptibles de inflamación y tiene un pH reducido

(ácido) ^[43], debido a su acidez, puede ser más fácilmente degradado y metabolizado por la acción de un pH básico ^[45].

Cuando la temperatura corporal rebasa un determinado valor (aumento de la temperatura) el hidrogel libera el fármaco, que comienza a actuar para restaurar la temperatura del paciente, una vez restablecida la temperatura corporal en valores normales, la salida del fármaco de la matriz polímero disminuye drásticamente o incluso se inhibe completamente debido a que el hidrogel tiende a recuperar su volumen inicial ^[19]. Además, cuando el cuerpo mantiene altas temperaturas, existe una vasodilatación producida por el calor, lo cual brinda una mayor apertura de los poros capilares y por lo tanto una mejor absorción del principio activo ^[45].

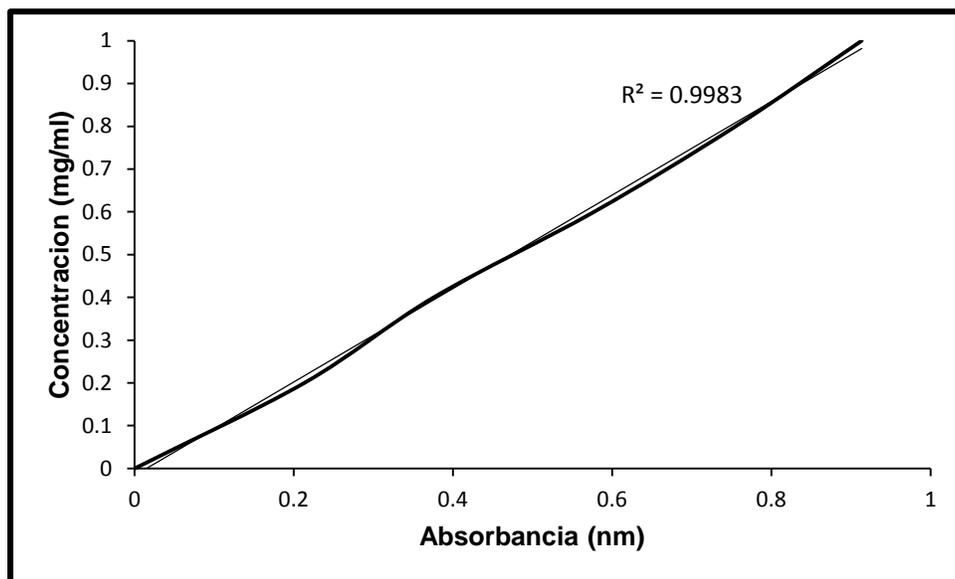
De acuerdo a la aplicación tópica que se le quiera dar a un parche transdérmico las presentaciones comerciales suelen presentarse con áreas que oscilan entre 70- 250 cm². Por tratarse de un proceso de investigación, el tamaño utilizado en esta investigación fue de 1 cm².

Se realizó la liberación del KTP de los hidrogeles de CMC en soluciones buffer de diferentes pH (6, 7 y 8) y a diferentes temperaturas (35, 37 y 39°C). Estas condiciones fueron propuestas por ser similares a las condiciones que pueden encontrarse el cuerpo humano.

Antes de realizar las liberaciones se preparó una curva de calibración del KTP, la cual se obtuvo mediante las mediciones de absorbancia de 5 soluciones de diferente concentración conocida del fármaco. En la tabla 3.2 se presentan los valores utilizados, con los diferentes resultados obtenidos de absorbancia, esta se graficó para obtener así la curva de calibración, la cual se presenta en la figura 3.16.

Tabla 3.2 Valores de absorbancia medidos para la curva de calibración.

Concentración KTP (mg/ml)	Absorbancia (nm)
0	0
0.2	0.2132
0.4	0.3757
0.6	0.5772
0.8	0.7950
1	0.9690

**Figura 3.16** Curva de calibración para el KTP

Se realizaron las mediciones de liberación a diferentes intervalos de tiempo durante 6 horas (tiempo de vida media del fármaco) con las variaciones de temperatura y pH de cada gel de CMC cargado con KTP, obteniendo un valor de absorbancia para cada lectura, con ayuda de la curva de calibración fue posible obtener la concentración de cada una. Las tablas 3.3, 3.4 y 3.5 muestran las

variaciones de tiempo y concentración de las liberaciones a distinto pH y temperatura. La longitud de onda empleada durante estas pruebas fue de 252 nm.

Tabla 3.3 Valores obtenidos y calculados de la liberación del KTP en pH 6.

Tiempo (h)	35°C		37°C		39°C	
	Abs. (nm)	Conc. (mg/ml)	Abs. (nm)	Conc. (mg/ml)	Abs. (nm)	Conc. (mg/ml)
1	0.1305	0.1229	0.2335	0.2250	0.4777	0.5012
2	0.1693	0.1588	0.3522	0.3711	0.5655	0.5884
3	0.1871	0.1755	0.3792	0.4035	0.5739	0.5967
4	0.2064	0.1936	0.3822	0.4065	0.5954	0.6205
5	0.2127	0.1995	0.3884	0.4126	0.6020	0.6279
6	0.2293	0.2195	0.3919	0.4161	0.6100	0.6369

Tabla 3.4 Valores obtenidos y calculados de la liberación del KTP en pH 7.

Tiempo (h)	35°C		37°C		38°C	
	Abs. (nm)	Conc. (mg/ml)	Abs. (nm)	Conc. (mg/ml)	Abs. (nm)	Conc. (mg/ml)
1	0.2432	0.2369	0.2928	0.2980	0.3112	0.3204
2	0.3127	0.3225	0.3545	0.3739	0.4979	0.5213
3	0.3328	0.3649	0.3827	0.4069	0.5815	0.6054
4	0.3497	0.3680	0.4084	0.4325	0.6067	0.6335
5	0.3529	0.3719	0.4187	0.4424	0.6127	0.6402
6	0.3564	0.3762	0.4258	0.4497	0.6158	0.6436

Tabla 3.5 Valores obtenidos y calculados de la liberación del KTP en pH 8.

Tiempo (h)	35°C		37°C		39°C	
	Abs. (nm)	Conc. (mg/ml)	Abs. (nm)	Conc. (mg/ml)	Abs. (nm)	Conc. (mg/ml)
1	0.3431	0.3597	0.3923	0.4161	0.5788	0.6018
2	0.3929	0.4171	0.4871	0.5203	0.6481	0.6798
3	0.4319	0.4558	0.5161	0.5392	0.6521	0.6843
4	0.4378	0.4618	0.5365	0.5600	0.6844	0.7205
5	0.4404	0.4638	0.5388	0.5620	0.7108	0.7503
6	0.4595	0.4837	0.5414	0.5640	0.7189	0.7594

En la figura 3.17 se muestran las curvas de liberación del fármaco en la solución buffer con pH 6 y las diferentes temperaturas, observando que a medida que esta incrementa lo hace también la liberación de fármaco, logrando liberar un máximo de hasta 0.6369 mg/ml después de 6 horas.

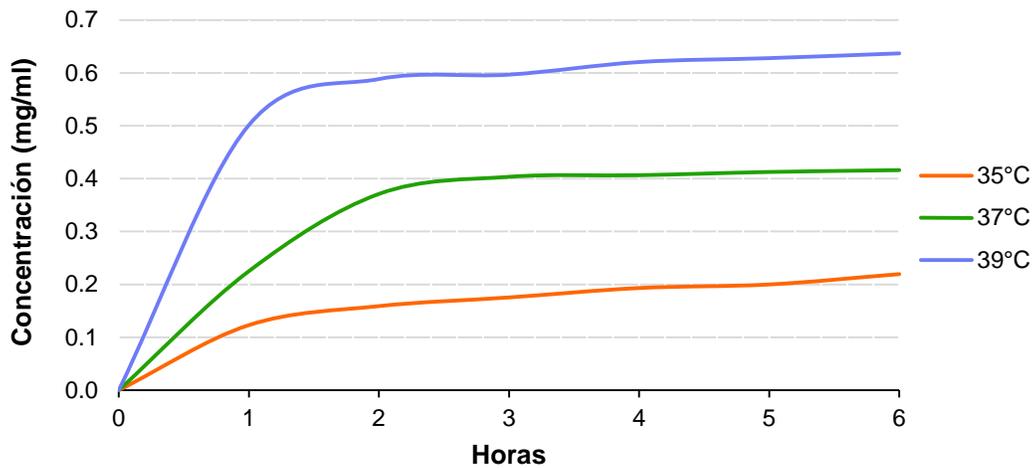


Figura 3.17 Liberación de KTP en geles de CMC con pH 6

En la figura 3.18 se presentan las curvas de liberación del KTP en la solución buffer con pH 7 y las 3 diferentes temperaturas, es posible observar que de igual forma incrementa la liberación en la medida que lo hace la temperatura, logrando liberar un máximo de hasta 0.6436 mg/ml después de 6 horas, una concentración mayor que la obtenida con pH 6.

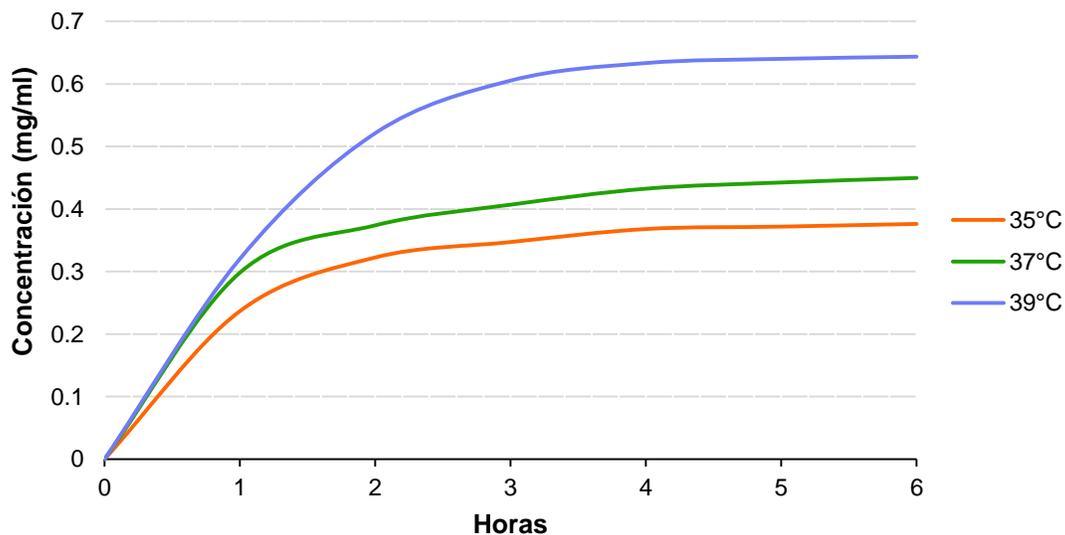


Figura 3.18 Liberación de KTP en geles de CMC con pH 7

En la figura 3.19 se presentan las curvas de liberación logradas en la solución buffer con pH 8 y las 3 diferentes temperaturas, en la cual se puede apreciar que se mantiene la tendencia de incremento de liberación conforme al aumento de temperatura, logrando liberar un máximo de hasta 0.7594 mg/ml después de 6 horas, logrando una concentración del fármaco superior que las anteriores, debido a que el fármaco sufre una menor degradación.

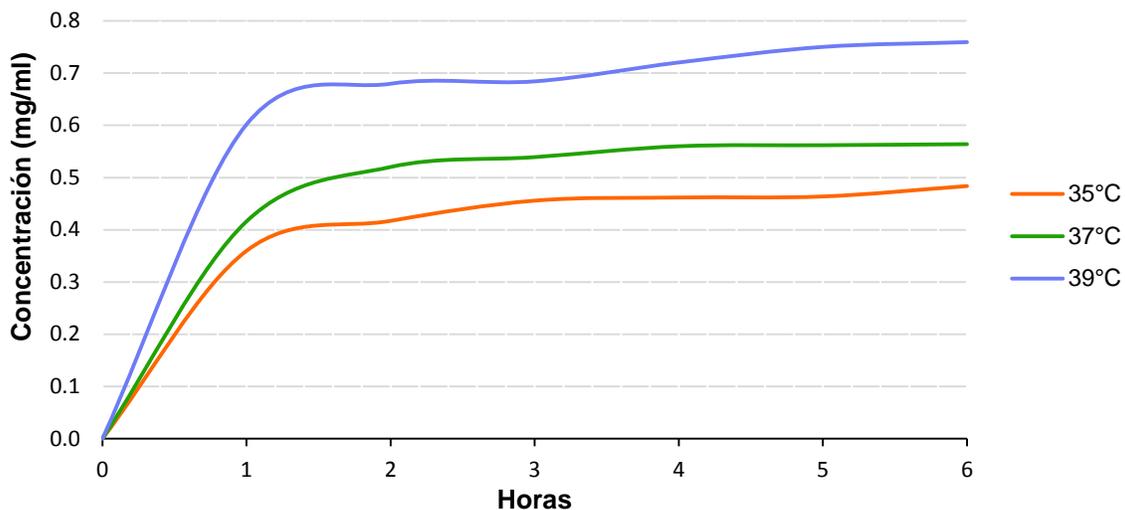


Figura 3.19 Liberación de KTP en geles de CMC con pH 8

Para representar los resultados anteriores en función de la cantidad de miligramos de fármaco liberados por cada gramo de polímero, se hizo una relación respecto a la cantidad de solución buffer en que la que se llevó a cabo la liberación y los gramos de KTP liberados por mililitro de la misma. Estas relaciones son presentadas en las figuras 3.20, 3.21 y 3.22.

En referencias de pruebas de liberación de KTP en geles sintetizados con CMC y otro polímero con condiciones similares a las anteriores, es posible observar que a medida que incrementa el porcentaje del derivado de celulosa en la muestra, se obtienen mayores concentraciones de fármaco, por lo que los

resultados de liberación del fármaco en un gel sintetizado solo con CMC resultó viable ^[5].

En la figura 3.20 se presentan las curvas de liberación logradas en la solución buffer con pH 6 y las 3 diferentes temperaturas, logrando liberar después de 6 horas hasta 95.54 mg de KTP a 39°C, 62.42 mg de KTP a 37°C y 32.93 mg de KTP A 35°C.

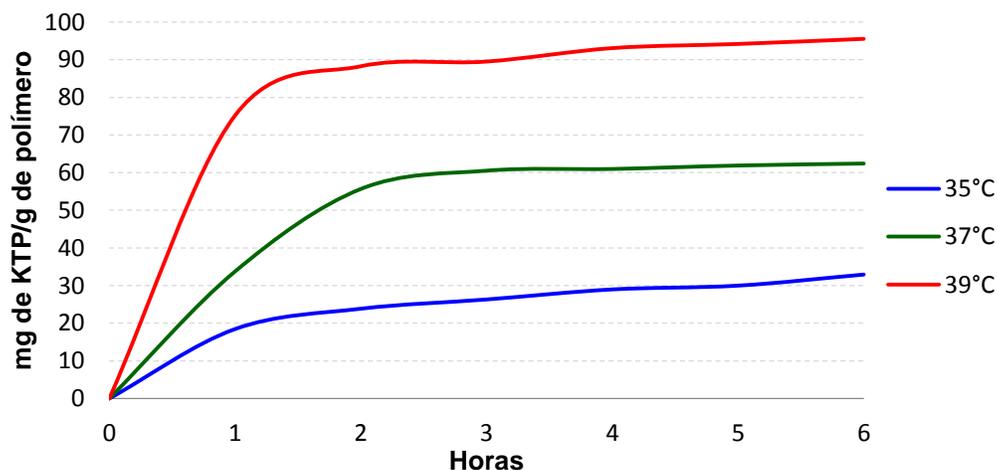


Figura 3.20 Curvas de la cantidad de fármaco liberado en geles de CMC con pH 6

En la figura 3.21 se muestran las curvas de liberación logradas en la solución buffer con pH 7 y las 3 diferentes temperaturas, logrando liberar después de 6 horas hasta 96.54 mg de KTP a 39°C, 67.45 mg de KTP a 37°C y 56.43 mg de KTP A 35°C.

En la figura 3.22 se presentan las curvas de liberación logradas en la solución buffer con pH 8 y las 3 diferentes temperaturas, logrando liberar después de 6 horas hasta 113.91 mg de KTP a 39°C, 84.6 mg de KTP a 37°C y 72.56 mg de KTP A 35°C.

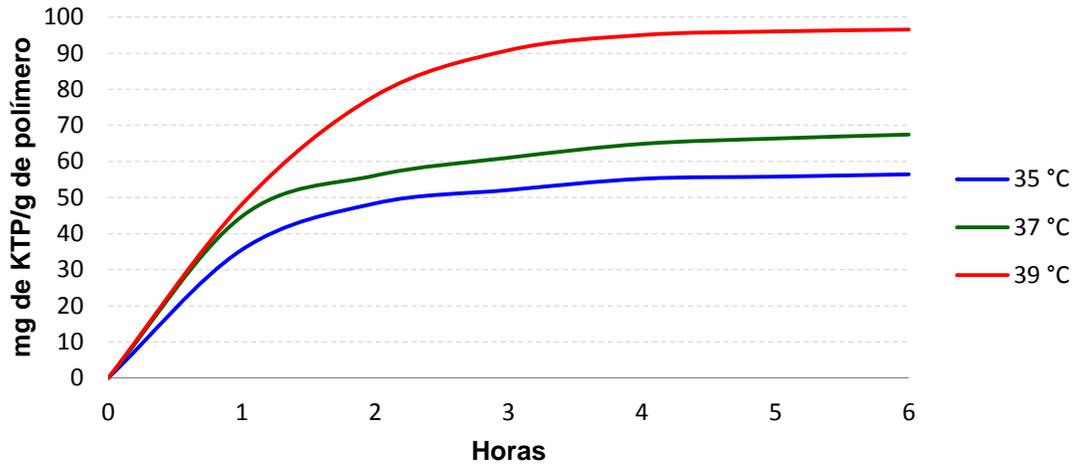


Figura 3.21 Curvas de la cantidad de fármaco liberado en geles de CMC con pH 7

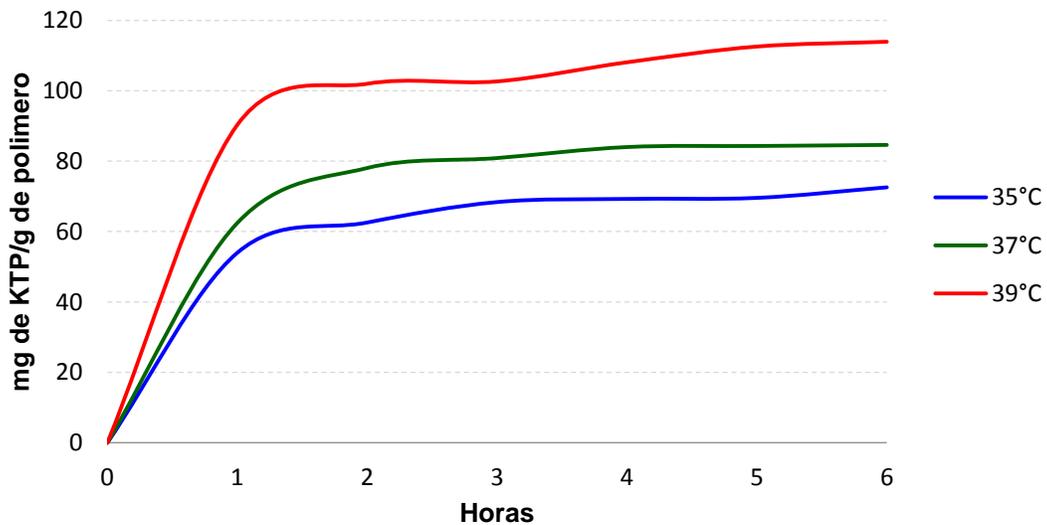


Figura 3.22 Curvas de la cantidad de fármaco liberado en geles de CMC con pH 8

La liberación de este fármaco mantuvo un mayor nivel de liberación cuando se mantuvieron valores altos de pH y de temperatura, esto es debido a que el fármaco presenta un alto grado de acidez debido al cual se degrada con valores de pH alcalinos. Cuando el cuerpo humano presenta temperaturas elevadas, ocurre una vasodilatación la cual trae consigo la apertura de poros capilares y

mayor absorción de sustancias. Elevadas temperaturas traen consigo un movimiento molecular superior, el cual favorece la difusión de las sustancias a través del gel y hacia el exterior del mismo.

El ketoprofeno pertenece a una clase de medicamentos llamados antiinflamatorios sin esteroides, funciona al detener la producción de una sustancia que causa dolor, fiebre e inflamación. Comúnmente se utiliza para aliviar dolores leves causados por cefaleas (dolor de cabeza), períodos menstruales, dolor de muelas, resfrío común, dolores musculares, dolor de espaldas y para reducir la fiebre, debido a sus características anteriores, a medida que se encuentra en contacto con altas temperaturas, mantiene la tendencia de tratar de equilibrar la temperatura normal del cuerpo humano por lo que se libera a concentraciones superiores. A pesar de esto, es posible apreciar que las curvas de liberación mantienen concentraciones de fármaco óptimas y estables durante todo el proceso evaluativo.

Conclusiones

CONCLUSIONES

La motivación de realizar este proyecto fue demostrar que un material polimérico sintetizado a partir de un desecho agrícola, puede ser empleado como una matriz liberadora eficiente del KTP, que permita a su vez el aprovechamiento de recursos y una rápida degradación.

De acuerdo a los resultados de los análisis y caracterizaciones realizadas se concluye:

- Fue posible obtener celulosa y funcionalizarla a CMC a partir del bagazo de piña de forma eficaz y transformarla en un gel, lo que se pudo comprobar con un análisis IR.
- El grado de sustitución de la CMC obtenido a partir del HPLC fue de 0.9 lo que conlleva a considerarlo como un grado de pureza y buena solubilidad.
- El gel sintetizado logró la incorporación del KTP por hinchamiento (apreciado en el SEM) y fue capaz de soportar las pruebas de hinchamiento hasta 39°C durante 12 horas sin tener un colapso.
- Cuando un polímero en forma de gel con grupos ionizables entra en contacto con sustancias de pH reducidos se logra un incremento en la ionización, una reducción de las cargas, un incremento de repulsiones y por lo tanto un hinchamiento superior, por el contrario, si es puesto en contacto con altas temperaturas, las cadenas del polímero se relajan y las repulsiones entre si también lo hacen, lo que reduce el hinchamiento. Debido a esto, los resultados obtenidos en las pruebas presentaron un máximo hinchamiento cuando fueron

evaluados en los valores más bajos de pH y temperatura. El porcentaje máximo de hinchamiento fue obtenido con pH de 6 y temperatura de 35°C

- En las pruebas de liberación se obtuvieron resultados con pH y temperaturas elevadas, esto es porque un fármaco se metaboliza y degrada de forma más rápida cuando es puesto en contacto con pH ácidos y cuando se encuentra en un medio de acción con alta temperatura, tiende a equilibrarla liberando una mayor proporción del mismo. El porcentaje máximo de liberación fue obtenido con pH de 8 y temperatura de 39°C.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

- [1] Gámez Ibarra A. (2007). “El cultivo de la piña en México”. Tecnoagro. vol. 77; 20.
- [2] Park J.S., Park J.W., Ruckenstein E. (2000). “Thermal and dynamic mechanical analysis of PVA/CMC blend hydrogels”. Journal of Applied Polymer Science, vol. 42, 4271-4280.
- [3] Aldana Arreola Juan Daniel. (2012). “Gel de carboximetil celulosa a partir del bagazo de piña”. Tesis de maestría; DEPI; Instituto Tecnológico de Cd. Madero.
- [4] Shibayama M., Tanaka T., (1993). “Volume phase transition and related phenomena of polymer gels”. Advanced polymer Science, vol. 109, 1-62.
- [5] Purata Pérez Nora Alicia. (2008). “Estudio de liberación de un fármaco en un hidrogel de PAA/CMC”. Tesis de maestría; DEPI; Instituto Tecnológico de Cd. Madero
- [6] Escobar J., García D., Valerino A., Zaldívar D., Katime I. (2003). “Hidrogeles, principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos”. VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica, Granada.
- [7] Sanofi Aventis México. (2008). Profenid. Medizzine. <http://www.medizzine.com/pacientes/medicamentos/K/ketoprofeno.php>
- [8] Katime I., Katime O., Katime D. (1986). “Los materiales inteligentes de este milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones”. España. Ed. Universidad del País Vasco.
- [9] Lee, P.I.J. (1985). “Kinetics of drug release from hydrogel matrices”. J. Controlled Release, vol. 2, 227-288.
- [10] Peppas, N.,D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen and J.E. Lemons. (2004). “Hydrogels in Biomaterials Science: An Introduction to materials in medicine”. Nueva York. Academic Press NY.

- [11] Ratner B.D. y Hoffman A.S. (1976). "Synthetic Hydrogels for biomedical applications". ACS Symposium Series 31, 1-35.
- [12] Bruck S.D. (1973). "Polymeric materials: current status of biocompatibility". *Biomater Med. Devices*, vol. 1, 79-98.
- [13] Baker R. (1980). *Controlled Release of Bioactive Materials*, New York, Academic Press NY.
- [14] Katime I. (2008). "Hidrogeles inteligentes". España. Grupo de nuevos materiales, Universidad de País Vasco, Departamento de Química Física, Campus Leioa.
- [15] Luzardo A., Otero F.J. y Méndez J. (2002). "Elaboración de hidrogeles de poliácido acrílico: Estudios preliminares de hinchamiento". *Tecnología Farmacéutica. Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG) 3a Jornadas de Tecnología Farmacéutica (AEFI) Tecnología Farmacéutica. Granada, España*, 103-105.
- [16] Vogelson C. (2001). "Advances in drug delivery systems". *Mod. Drug Deliv.*, vol. 4, 49-52,.
- [17] Allevato M.A. (2007). "Sistemas terapéuticos transdérmicos". *Act Therap Dermatol*, vol. 30, 154-166.
- [18] Peppas N., Khare A. (1993). "Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release". *Adv. Drug Deliv. Vol.* 11, 1-35.
- [19] Katime A. I., Katime T. O., Katime T. D. (2004). "Los materiales inteligentes de este milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones". *Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco*, vol. 7, 121-147.
- [20] Escobar J., Garcia D., Valerino A., Zaldivar D., Katime I. (2002). "Hidrogeles, principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos". *Revista Iberoamericana de polímeros*, vol. 3, 3-7.

-
-
- [21] Okano T., Bae Y., Jacobs H., Kim S. (1990). "Mechanism of cell detachment from temperature-modulated, hydrophilic-hydrophobic polymer surfaces". *Biomaterials*, vol. 16, 297-303.
- [22] Okabe H., Takayama K., Nagai T. (1992). "Percutaneous absorption of ketoprofen from acrylic gel patches containing d-limonene and ethanol as absorption enhancers". *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, vol. 40(7), 1906-1910.
- [23] Khare A., Peppas N. (1995). "Swelling/deswelling of anionic copolymer gels". *Biomaterials*, vol. 16, 559-567.
- [24] Agrade A., Peppas N. (1998). "Poly(acrylic acid)-Poly(vinyl alcohol) Copolymers with superabsorbent properties". *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 70, 817-829.
- [25] Luo Y., Kirker K., Prestwich G. (2000). "Cross-linked hyaluronic acid hydrogel films: new biomaterials for drug delivery". *Journal of Controlled Release*, vol. 69; 169-184.
- [26] Jeong B., Han Y., Wan S. (2000). "Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-OLGA-PEG triblock copolymers". *Journal of controlled release*; vol. 63, 155-163.
- [27] Risbud M., Hardikar A., Bhat S., Bhonde R. (2000). "pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery". *Journal of controlled release*, vol. 68, 23-30.
- [28] Baumgartner S., Kristl J., Peppas N. (2002). "Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and equilibrium", *Pharmaceutical Research*, vol. 19, 1084-1090.
- [29] Viera M.C., Heinze Th., Antonio Cruz R., Mendoza Martinez A.M. (2002). "Cellulose derivatives from cellulosic material isolated from Agave, lechuguilla and fourcroydes". *Cellulose*, vol.9, 203-212.

-
- [30] Mazieres B., Rouanet S., Vellicy J., Scarsi C., Reiner V. (2005). "Tropical ketoprofen patch (100 mg) for the treatment of ankle sprain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". *The American Journal of Sports Medicine*; vol. 33 (4); 515-523.
- [31] Zumaya Q, Antonio C., Rivera A., Chavez C., Mendoza M., Ramirez M., Katime I. (2009). "Liberación de un fármaco empleando hidrogeles de poli(carboximetilcelulosa-co-acrilamida), *Revista Iberoamericana de polímeros*, vol. 10 (6), 299-296.
- [32] Del Ángel R. (2006). "Evaluación del grado de hinchamiento de un hidrogel de hidroximetilcelulosa y poli(alcohol vinílico)"; Tesis de Maestría; DEPI; Instituto Tecnológico de Cd. Madero.
- [33] Castro C. (2006). "Caracterización de un hidrogel a base de hidroxipropilcelulosa y poli(ácido acrílico)"; Tesis de maestría; DEPI; Instituto Tecnológico de Cd. Madero.
- [34] Rivas V. (2008). "Síntesis y caracterización de geles a partir del ácido acrílico y derivados de celulosa"; Tesis doctoral; DEPI; Instituto Tecnológico de Cd. Madero.
- [35] Castro G. (2009). "Síntesis y caracterización de nanogeles y microgeles a partir de derivados de celulosa y poli(acrilatos), Tesis doctoral; DEPI, Instituto Tecnológico de Cd. Madero.
- [36] Torres D. (2009). "Estudio de liberación de un fármaco en geles de poli(ácido acrílico)/metil celulosa, Tesis de maestría, DEPI, Instituto Tecnológico de Cd. Madero.
- [37] Heinze T., Erler U., Nehls I., Klemm D. (1994). "Determination of the substituent pattern of heterogeneously and homogeneously synthesized carboxymethyl cellulose by using high performance liquid chromatography". *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, vol. 215, 93-106.

-
- [38] Bajpai S. (2000). "Swelling – Deswelling behavior of poly (acrylamide-co-maleic-acid) hydrogels". *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 50, 2752-2729.
- [39] Blasi P., Schoubben A., Giovagnoli S, Perioli L., Ricci M., Rossi C. (2007). "Ketoprofen poli(lactide-co-glycolide) Phisycal Interaction". *AAPS PharmSciTech*, Vol. 8 (2), A. 37.
- [40] Sundaram G., Wang T., Chai C. (2006). "Swelling of pH-sensitive chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogels", *Journal of Applied Polymer Science* vol. 102, 4665-4671.
- [41] Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Gurny R. (2004). "Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications". *Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 57, 35-52.
- [42] Cubero N., Monferrer A. y Villalta J. (2002). "Aditivos alimentarios". España. Ed. Mundi-Prensa, Madrid,
- [43] Katime Isacc, Katime Oscar, Katime Daniel. (2005). "Materiales inteligentes: Hidrogeles macromoleculares. Algunas aplicaciones biomédicas". *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, vol.1, 35-60.
- [44] Müller W. (2001). "Parche tópico que contiene un principio activo antirreumático no esteroideo con un grupo acido". *Oficina Española de Patentes y Marcas*, España.
- [45] Selestina Gorgieva, Vanja Kokol. (2011). "Synthesis and application of new temperature-responsive hydrogels based on carboxymethyl and hydroxyethyl cellulose derivatives for the functional finishing of cotton knitwear". *Carbohydrate polymers*, vol. 85, 664-673.
- [46] Armijo J.A. (1997). "Adsorción, distribución y eliminación de los fármacos". *Farmacología Humana*. Barcelona. Editorial Masson.