

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE CIUDAD MADERO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



TESIS

“ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN
GELES DE POLI (ÁCIDO ACRÍLICO) / METIL
CELULOSA”

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS EN
INGENIERÍA QUÍMICA**

Presenta:

Ing. Brenda Alejandra Torres Delgado

Asesores:

**Dra. Rocío del Carmen Antonio Cruz
M.P. María Yolanda Chávez Cinco**



INSTITUTO TECNOLÓGICO DE CIUDAD MADERO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



TESIS

“ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN
GELES DE POLI (ÁCIDO ACRÍLICO) / METIL
CELULOSA”

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS EN
INGENIERÍA QUÍMICA**

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE:	DRA. ROCÍO DEL CARMEN ANTONIO CRUZ
SECRETARIO:	M.P. MARIA YOLANDA CHAVEZ CINCO
VOCAL:	DR. JUAN GABRIEL ROBLEDO MUÑIZ
SUPLENTE:	DR. JOSE LUIS RIVERA ARMENTA

CD. MADERO, TAM., MEX.

DICIEMBRE 2009

SUBSECRETARÍA DE EDUCACIÓN SUPERIOR
DIRECCIÓN GENERAL DE EDUCACIÓN SUPERIOR TECNOLÓGICA
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE CIUDAD MADERO



SECRETARÍA DE
EDUCACIÓN PÚBLICA

SEP

Cd. Madero, Tamps., a **23 de Noviembre de 2009.**

OFICIO No.: U1.879/09
AREA: DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

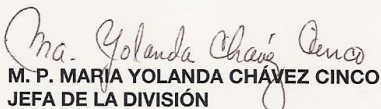
**C. ING. BRENDA ALEJANDRA TORRES DELGADO
PRESENTE**

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, se acordó autorizar la impresión de su tesis titulada:

“ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN GELES DE POLI (ÁCIDO ACRÍLICO)/METIL CELULOSA”

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

c.c.p.: Archivo

MYCHC 'MEDAS' 'aygc'



“2009, Año de la Reforma Liberal”

Ave. 10. De Mayo y Sor Juana I. De la Cruz, Col. Los Mangos, C.P. 89440 Cd. Madero, Tam.
Tels. (833) 3 57 48 24, Fax: (833) 3 57 48 20, Ext. 1002, email: itcm@itcm.edu.mx
www.itcm.edu.mx

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme continuar cumpliendo mis objetivos trazados. Por sentirme motivada para realizar mis metas, en momentos inolvidables así como difíciles, con el fin de aprender y desarrollarme en la vida con éxito. Gracias Señor.

A mis padres, quienes son los que me inspiran día con día, y sentirme orgullosa de todos los valores que he aprendido de ellos.

A mi esposo Guillermo y mi hija Brenda Ilian, por su comprensión y su apoyo incondicional, por permitirme compartir mi sueño, por todos los ánimos que me dan para seguir adelante y escucharme cuando más lo necesitaba, por ser parte de mi vida y mi amor. Mil gracias.

Al Instituto Tecnológico de Ciudad Madero, por permitirme realizar como estudiante e investigador. A todos mis compañeros y profesores, que me alentan a ser mejor día a día y que me han enseñado ser una mejor persona.

A mi hermana Liliana, por ser tan paciente y ayudarme en momentos buenos y difíciles. Gracias.

A G R A D E C I M I E N T O S

A la Dirección General de Educación Superior Tecnológica (DGEST) por el financiamiento otorgado para la realización del proyecto.

Al personal del Instituto Tecnológico de Ciudad Madero, DEPI, por las instalaciones prestadas y el uso de reactivos y equipos. En general a todos mis profesores por su amistad y confianza, su paciencia y consejos. Gracias.

A la Dra. Rocío del Carmen Antonio Cruz, mi asesora gracias por permitirme participar en este proyecto de investigación, pero sobre todo por su gran paciencia, comprensión y confianza en todos los momentos. Gracias por su enseñanza.

A la M.P. María Yolanda Chávez Cinco, Dr. José Luis Rivera Armenta y al Dr. Juan Gabriel Robledo Muñoz, por su gran atención y su amistad, por escucharme y apoyarme cuando más lo necesitaba.

A los profesores de la DEPI muy en especial a la Dra. Nancy y a la Dra. Ana Beatriz por su amistad, apoyo, ayuda y por los conocimientos que me permitieron la realización de éste proyecto.

A mis compañeros de generación Héctor, Arturo y Emilio, por los momentos compartidos y su ayuda incondicional cuando lo necesitaba. Gracias.

Agradezco a la Dra. Valeria Rivas por compartir conmigo sus conocimientos sobre los geles de PAA/MC.

A todas las personas que de alguna u otra forma colaboraron para llevar a cabo mi proyecto, esperando que sea útil para generaciones futuras.

RESUMEN

Se realizó un estudio en geles en forma de película o matriz polimérica, el cual comprende la elaboración y evaluación del gel que es utilizado para la liberación de un fármaco, por absorción de la superficie de contacto. Se prepararon geles basados en poli (ácido acrílico) (PAA) y metil celulosa (MC) para su evaluación en la liberación de fármacos. Se realizaron tres relaciones diferentes de PAA/MC (75/25, 50/50 y 25/75), la síntesis de los hidrogeles se realizó en un reactor de 3 bocas a 80°C por 3 horas bajo una atmósfera inerte y agitación constante. La polimerización de PAA fue realizada por radicales libres utilizando como iniciador persulfato de potasio y como agentes entrecruzantes al glutaraldehído (GA) y la N, N metilenbisacrilamida (MBA). Después de la síntesis, los hidrogeles MC/PAA se cargaron con ketoprofeno (KTP) por hinchamiento de los geles en una solución de KTP, el KTP (50mg/mL) se disolvió en una solución de alcohol etílico-agua (1:1); y se obtuvieron geles cargados con 1 a 5% de KTP relativo a sus componentes macromoleculares. Los hidrogeles cargados se caracterizaron mediante el análisis FTIR (Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier) utilizando el método de ATR; estos espectros mostraron los picos característicos de todos los materiales utilizados en este sistema MC, PAA y KTP. Por análisis de DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido) se encontraron las temperaturas de transición vítrea, a 50°C y 152°C para el PAA y la MC entrecruzada respectivamente. Mediante la técnica de SEM se analizó la morfología superficial y se observó una superficie más uniforme en los hidrogeles de 75PAA/25MC, en estado de xerogel e incorporados con el fármaco. La liberación del fármaco para los geles cargados por hinchamiento se realizó con un pH=7 y cuatro temperaturas (33, 35, 37 y 39°C); la concentración del KTP liberado se monitoreó por espectroscopía de UV-visible. Se obtuvieron resultados de liberación aceptables para estos nuevos geles; y se observa que al aumentar la temperatura de 33 a 39°C, la cantidad de KTP liberada aumenta hasta en un 100%. Se obtuvieron mejores resultados de liberación para el hidrogel de 75PAA/25MC.

ABSTRACT

A study was conducted in gels in film or polymer matrix, which includes the development and evaluation of the gel that is used for the release of a drug, absorption of the contact surface. Gels were prepared based on poly (acrylic acid) (PAA) and methyl cellulose (MC) for evaluation in drug delivery. There were three different relations PAA/MC's (75/25, 50/50 and 25/75), the synthesis of the gels were made in a reactor to 80°C by 3 h under an inert atmosphere and constant agitation. PAA's polymerization was realized for radical free using potassium persulphate as initiator, glutaric dialdehyde (GA) and N,N'-methylenbisacrylamide (MBA) as crosslinker agent. After the synthesis, the gels PAA/MC were loaded with ketoprofen (KTP) for swelling in KTP's solution, the KTP (50mg/mL) was dissolved in a solution of ethylic alcohol-water (1:1); and we obtained gels loaded from 1 to 5 % of KTP relative to the macromolecular components. The loaded gels were characterized by FTIR analysis (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) using the method of ATR; these spectrometer showed the typical peaks of all materials used in this system MC, PAA and KTP for the gels loaded for swelling. For analysis of DSC (Differential Scanning Calorimetry) were observed glass transition temperatures at 50 ° C and 152 ° C for the AA and crosslinked MC, respectively. By the technique of SEM, surface morphology was analyzed and showed a more uniform surface on 75PAA/25MC gels in a state of xerogel and incorporated with the drug. The releasing drug for loaded gels for swelling was done at pH=7 and four temperatures (33, 35, 37 and 39°C); (the concentration of the liberated KTP was monitored by spectroscopy of vis-UV. Were obtained acceptable results of liberation for pH=7; and is observed that when the temperature increased from 33 to 39°C, the quantity of liberated KTP increases even in 100%. Better results of releasing were obtained for the gel 75PAA/25MC.

INDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
I. MARCO TEÓRICO	3
1.1. Hidrogeles.	3
1.1.1. Propiedades mecánicas.	5
1.1.2. Hinchamiento de hidrogeles.	6
1.1.2.1 Factores que afectan al hinchamiento.	6
1.1.2.2. Contenido de agua en equilibrio.	7
1.1.3. Hidrogeles sensibles al medio.	7
1.1.4. Estabilidad dimensional.	8
1.1.5. Humectabilidad superficial y tensión superficial crítica.	8
1.1.6. Permeselectividad.	8
1.1.7. Biocompatibilidad.	9
1.1.8. Aplicaciones de los hidrogeles en la farmacéutica.	9
1.2. Síntesis de hidrogeles.	11
1.2.1. Sistema matricial de un hidrogel.	14
1.3. Incorporación del fármaco en el hidrogel.	15
1.3.1. Fármacos.	15
1.3.2. Incorporación del agente activo.	18
1.3.3. Conjugado polímero-fármaco.	19
1.4. Sistemas de liberación de fármacos.	21
1.4.1. Liberación controlada del fármaco. Aplicaciones biomédicas.	28
1.4.2. Avances en sistemas de liberación de fármacos.	32
1.5. Antecedentes.	34
1.6. Características de los materiales.	36
1.6.1. Ácido acrílico (AA).	36
1.6.2. Metilcelulosa (MC).	37
1.6.3. Ketoprofeno (KTP).	38
1.6.3.1. Farmacocinética y farmacodinámica.	39
2. METODOLOGÍA.	

2.1. Reactivos y/o sustancias.	41
2.1.1. Síntesis del gel.	41
2.2. Clasificación de la metodología.	42
2.2.1. Metodología para la preparación y síntesis del gel	43
2.2.2. Pruebas de hinchamiento en geles de PAA/MC.	44
2.2.3. Incorporación del fármaco.	45
2.2.3.1. Reactivos y/o sustancias para la incorporación del fármaco.	45
2.2.3.2. Metodología para la incorporación del fármaco por hinchamiento de los geles.	46
2.2.4. Liberación del fármaco mediante espectroscopía UV.	46
2.3. Metodología para la caracterización del gel.	47
2.3.1. Espectroscopía infrarrojo (FTIR).	47
2.3.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).	47
2.3.3. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).	48
2.3.4. Espectroscopía de UV-visible.	48
2.4. Diseño de experimentos.	49
3. RESULTADOS Y DISCUSIONES.	
3.1. Síntesis de los geles de PAA/MC.	51
3.2. Características de los geles de PAA/MC.	52
3.3. Pruebas de hinchamiento en geles de PAA/MC.	54
3.3.1. Efecto de la relación PAA/MC sobre el hinchamiento en los geles.	55
3.3.2. Efecto de la temperatura sobre los geles de PAA/MC.	56
3.4. Incorporación del fármaco a los geles de PAA/MC por hinchamiento.	58
3.5. Fármaco incorporado a los geles de PAA/MC.	59
3.6. Caracterización de los geles.	62
3.6.1. Análisis por espectroscopía infrarrojo (FTIR).	62
3.6.1.1. FTIR de los geles con incorporación del fármaco.	65
3.6.2. Análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).	72
3.6.3. Análisis por Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).	76
3.6.3.1. SEM de los hidrogeles con incorporación del fármaco.	79

3.7. Liberación del fármaco por espectroscopía de UV-visible.	84
CONCLUSIONES	92
BIBLIOGRAFÍA	95

INDICE DE TABLAS

Tabla	Nombre	Página
1.1	Ejemplos de estímulos ambientales y respuestas de los geles.	7
1.2	Problemas y necesidades de los sistemas de liberación.	31
2.1	Relaciones AA/MC de 5% en peso para el diseño de experimentos.	49
2.2	Relaciones PAA/MC al 5% en peso de mezcla polimérica a diferentes temperaturas.	50
3.1	Resultados del gel 75PAA/25MC incorporado con KTP por hinchamiento (teórico).	60
3.2	Resultados del gel 75PAA/25MC incorporado con KTP por hinchamiento (real).	61
3.3	Resultados de las cantidad de fármaco incorporado por hinchamiento de los geles PAA/MC.	61
3.4	Temperaturas de transición vítreas para las diferentes relaciones de los geles.	74
3.5	Mediciones para la curva de calibración del KTP.	83
3.6	Mediciones de la liberación de KTP de los geles de PAA/MC a 33°C.	86
3.7	Mediciones de la liberación de KTP de los geles de PAA/MC a 35°C.	87
3.8	Mediciones de la liberación de KTP de los geles de PAA/MC a 37°C.	88
3.9	Mediciones de la liberación de KTP de los geles de PAA/MC a 39°C.	90

INDICE DE FIGURAS

Figura	Nombre	Página
1.1	Representación esquemática del hinchamiento de un gel.	4
1.2	Sistemas tradicionales de liberación (figura superior) y sistemas de liberación controlada de fármacos (figura inferior).	17
1.3	Modelo del sistema de dosificación controlada de naturaleza macromolecular propuesto por Ringsdorf.	20
1.4	Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de un fármaco en el tiempo.	29
1.5	La liberación de un fármaco a partir de geles A) implantables o sistemas orales, y B) sistemas a través de la piel (transdérmicos).	30
1.6	Curvas típicas en plasma resultantes del ejemplo de: (A) pastilla convencional, (B) liberación lenta, (C) sistema de liberación transdermal.	31
1.7	Estructura química del poli (ácido acrílico).	37
1.8	Estructura química de la celulosa.	37
1.9	Estructura química de la metilcelulosa.	38
1.10	Estructura del Ketoprofeno.	39
2.1	Equipo utilizado para la síntesis de los geles PAA/MC.	43
2.2	Incorporación del fármaco a los geles por hinchamiento.	46
3.1	Gel en forma de película de 75PAA/25MC.	52
3.2	Gel en forma de película de 50PAA/50MC.	53
3.3	Gel en forma de película de 25PAA/75MC.	53
3.4	Geles de PAA/MC en forma de película de en estado deshidratado (xerogeles).	54
3.5	Geles de PAA/MC en forma de película en estado hinchado.	55
3.6	Gel con una relación de 75PAA/25MC, A) Xerogel, B) Hidrogel hinchado hasta el equilibrio.	55
3.7	Efecto de la temperatura sobre el hinchamiento en los geles de PAA/MC a 240hrs.	57
3.8	Películas cargadas con KTP en la polimerización de A) 75PAA/25MC, B) 50 PAA/50 MC y C) 25PAA/75MC.	58
3.9	Geles de 50 PAA/50MC, A) xerogel; B) cargados con el fármaco KTP.	59
3.10	A) Espectro IR de la MC pura y B) Espectro de la MC en forma de película entrecruzada con GA.	62
3.11	Espectro IR del gel de 75PAA/25MC.	63

3.12	Espectro IR del gel de 50PAA/50MC.	64
3.13	Espectro IR del gel de 25PAA/75MC.	65
3.14	Espectro IR de los geles de 75PAA/25MC, 50PAA/50MC y 25PAA/75MC.	66
3.15	Espectro IR del fármaco KTP puro.	67
3.16	Espectro IR del gel de 75PAA/25MC con KTP.	68
3.17	Espectro IR del gel de 50PAA/50MC con KTP.	69
3.18	Espectro IR del gel de 25PAA/75MC con KTP.	70
3.19	Espectro IR de los geles de 75PAA/25MC, 50PAA/50MC y 25PAA/75MC con KTP.	71
3.20	Termograma de la MC entrecruzada.	72
3.21	Termograma del AA entrecruzado.	73
3.22	Termograma del gel de 75PAA/25MC.	74
3.23	Termograma del gel de 50PAA/50MC.	74
3.24	Termograma del gel de 25PAA/75MC.	75
3.25	Micrografías de los geles de 75PAA/25MC en estado de xerogel: A) 500, B) 1000, C) 2000 y D) 4000 X.	77
3.26	Micrografías de los hidrogeles de 50PAA/50MC en estado de xerogel: A) 500, B) 1000, C) 2000 y D) 4000 X.	78
3.27	Micrografías de los geles de 25PAA/75MC en estado de xerogel: A) 500, B) 1000, C) 2000 y D) 4000 X.	79
3.28	Micrografías de los geles de 75PAA/25MC a 500 X sin KTP A), B) 500, C) 1000, D) 2000 y D) 4000 X con la incorporación del KTP.	81
3.29	Micrografías de los geles de 50PAA/50MC a 500 X sin KTP A), B) 500, C) 1000, D) 2000 y D) 4000 X con la incorporación del KTP.	82
3.30	Micrografías de los geles de 25PAA/75MC a 500 X sin KTP A), B) 500, C) 1000, D) 2000 y D) 4000 X con la incorporación del KTP.	83
3.31	Curva de Calibración para el KTP.	85
3.32	Liberación del KTP de los geles a 33°C.	86
3.33	Liberación del KTP de los geles a 35°C.	88
3.34	Liberación del KTP de los geles a 37°C.	89
3.35	Liberación del KTP de los geles a 39°C.	90

INTRODUCCIÓN

Los polímeros han llegado a ser un importante componente de muchos productos novedosos en el mercado, han tenido un gran auge en aquellos dedicados al campo biomédico, farmacobiológico, etc. Este material no es más que un ejemplo de lo que se han denominado como hidrogeles o polímeros súper absorbentes, materiales entrecruzados que tienen la propiedad de absorber grandes cantidades de agua y otras disoluciones acuosas sin disolverse.

Actualmente los geles o matrices poliméricas son utilizados para la liberación de fármacos, por absorción de la superficie de contacto. La liberación de una droga podría ocurrir a través de los espacios o canales dentro de la red y además por efecto de la disolución y/o desintegración de la matriz. Éste proceso puede ser posible debido a la capacidad de respuesta del gel, es decir, al cambio de temperatura, de pH, fuerzas iónicas, compuestos químicos, etc. La velocidad de liberación de la sustancia está controlada por las propiedades del polímero, aunque existen otros factores como el del medio en el que se va a realizar la liberación. Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y en forma continua. La reacción de éste material se manifiesta principalmente en el cambio de volumen.

Debido a la necesidad generada por el desarrollo de drogas que no pueden ser administradas por las vías tradicionales, intramuscular, subcutánea o endovenosa, cabe mencionar que se han obtenido excelentes resultados (Luzardo y col., 2003), ya que se puede suministrar un fármaco de manera localizada y controlada en el lugar donde debe ejercer su acción. Por ejemplo, en la elaboración de dispositivos que incorporan una droga en una matriz bioabsorbible; la liberación y consiguiente disponibilidad de la droga en algunas ocasiones, está determinada por la velocidad con que se degrada el polímero que la contiene. Los geles hacen posible este proceso de liberación de droga.

Los geles son materiales muy interesantes, actuales y aún falta mucho por estudiar para conocer todas sus cualidades y aplicaciones futuras, por lo tanto en este proyecto se enfocará para los sistemas de liberación de un fármaco; donde tiene la finalidad de

sintetizar un gel a partir de ácido acrílico (AA), el cual es un monómero polielectrólito capaz de ionizarse cuando se somete en medio acuoso, causando un aumento considerable en su volumen, sensible a la temperatura y a los cambio de pH, por lo que tiene adecuadas características mecánicas y físicas para la elaboración de éste nuevo gel.

La metil celulosa (MC), que es derivado de la celulosa, comercialmente utilizado con frecuencia, la cual exhibe un valor de solubilidad medio, que depende del grado de sustitución. Su hidrofobicidad incrementa con la longitud de las cadenas alquil sustituyentes; posteriormente al gel de PAA/MC se le incorporó un fármaco ketoprofeno (KTP) por medio de hinchamiento, para realizar un estudio para su posible utilización como sistema liberador de fármacos con el objetivo de hacer un gel sintético/orgánico que sea parcialmente biodegradable y que permita ayudar el grave problema que los desechos sintéticos provocan al medio ambiente y llevar con eficiencia donde sea necesario en algunos tratamientos terapéuticos.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Hidrogeles.

El hidrogel es una red polimérica la cual tiene la propiedad de absorber grandes cantidades de solvente, lo que causa cambios macroscópicos (hinchamiento) en las dimensiones del polímero, este proceso tiene un límite ya que el polímero forma una sola red unida por enlaces covalentes que no pueden destruirse por un proceso de solvatación.

Un hidrogel es una forma de materia entre un sólido y un líquido. La sistema matricial del polímero es estabilizada por el entrecruzante el cuál puede presentar enlaces covalentes, cargas complejas, enlaces por puentes de hidrógeno, enlaces de tipo Van der Waals o interacciones hidrofóbicas (*Escobar y col.,2003*).

También un hidrogel se define como una matriz polimérica de cadena flexible, constituida por unos elementos conectados de una determinada manera e hinchada por un líquido. Un organogel es aquel que contiene un disolvente orgánico, es entonces fácil deducir que un hidrogel es un gel que contiene agua (*Pedley y col.,1980*).

Existen dos tipos de geles, en función de la naturaleza de las uniones de la red tridimensional que los constituye: físicos y químicos.

- Geles físicos, presentan una red tridimensional formada por uniones que no son completamente estables. Generalmente, las uniones son del tipo de van der Waals, muchos más débiles que las uniones covalentes. Dan origen a las mallas no entrecruzadas.
- Geles químicos, que son aquellos en los que la red está formada a través de enlaces covalentes. Este tipo de enlace es muy fuerte y su ruptura conduce a la degradación del gel. Dan lugar a las mallas entrecruzadas.

Los hidrogeles son polímeros que poseen unas características particulares. Son hidrófilos, insolubles en agua, blandos, elásticos y en presencia de agua se hinchan, aumentando considerablemente su volumen, pero manteniendo su forma hasta alcanzar un equilibrio físico-químico, mientras que en estado deshidratado (xerogel) son cristalinos (*Lee y col.,1985*).

En el caso de que el líquido parte del gel sea agua entonces se le denomina a éste material: hidrogel. El líquido impide que la red polimérica se colapse, mientras que la red impide que el líquido fluya libremente. En el caso de que el líquido parte del gel sea agua entonces se le denomina hidrogel (*Rigel y col., 2003*).

El líquido al ponerse en contacto con el polímero (xerogel) intentará disolverlo y solvatará las macromoléculas del polímero para separarlas unas de otras, microscópicamente (figura 1.1), esto provocará el hinchamiento. (*Rigel y col., 2003*).

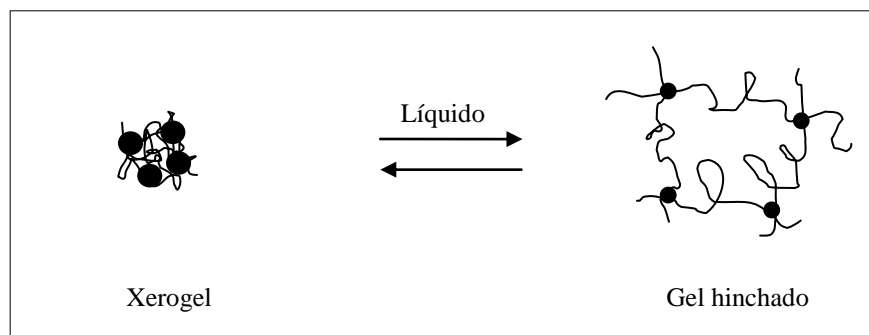


Figura 1.1. Representación esquemática del hinchamiento de un gel.

Los polímeros superabsorbentes o hidrogeles, no tiene una definición establecida, usualmente se describen como materiales poliméricos entrecruzados de cadenas flexibles de origen natural o sintético que tienen la capacidad de absorción en un ambiente acuoso, que se hinchan en contacto con el agua formando materiales blandos y elásticos, reteniendo una fracción significativa de la misma en su estructura sin disolverse, dando como resultado nuevos productos, por ejemplo los pañales desechables, higiene personal, toallas absorbentes, lentes de contactos, jardinería, en la agricultura, etc., que cubren amplias áreas de aplicación e importantes componentes de muchos productos (*Sáez y col., 2003*).

Se les ha denominado “geles inteligentes”, porque pueden ser sensibles a la temperatura, pH, campo eléctrico, tipo de solvente, intensidad de la luz y su longitud de onda, presión, fuerza iónica, tipo de iones, por mencionar algunos.

Presentan cambios de volumen de manera gradual o abrupta además de que los cambios son reversibles (*Wei Xue y col., 2001*).

Los geles constituyen un grupo muy importante dentro de esta nueva generación de biomateriales para aplicaciones farmacéuticas (*Peppas y col.,2000*). Los constituidos por poliácido acrílico (PAA) han demostrado ya que en el pasado su sensibilidad frente al pH del medio en el que se encuentran. De esta forma, el hidrogel puede presentar estructuras relajadas o colapsadas en funciones de pH. Estas características confieren al sistema de liberación la propiedad de proteger o liberar el fármaco en sitios localizados y deseados del organismo, mejorando consecuentemente su biodisponibilidad (*Lowman y col.,1999*).

1.1.1. Propiedades mecánicas.

La resistencia mecánica representa la capacidad de un material para soportar la acción de una fuerza sin romperse y generalmente se caracteriza por el esfuerzo que induce dicha ruptura (*Katime y col., 1976*).

La respuesta de un material a la acción de una fuerza puede oscilar entre dos comportamientos extremos:

- Viscoso: Toda la fuerza aplicada al cuerpo, lo deforma, y al dejar de actuar, permanece la deformación. La energía suministrada se pierde en forma de calor.
- Elástico: Una vez que cesa la aplicación de la fuerza, desaparece la deformación inducida, recuperándose el trabajo correspondiente.

Entre ambos modelos ideales nos encontramos con el comportamiento real de los materiales (viscoelástico), que define la palabra plástico en términos mecánicos como combinación de ambos comportamientos, no pudiendo despreciarse una componente frente a otra, o debiendo considerarse ambas, en función de la naturaleza intrínseca del material, del nivel de tensión aplicada y de la temperatura.

La relación directa entre las propiedades de un hidrogel (o un polímero en general) y su estructura, de tal forma que ambas características no pueden considerarse de forma aislada, ya que el método de síntesis influye de manera decisiva sobre ellas.

1.1.2. Hinchamiento de hidrogeles.

Una red polimérica tridimensional puede absorber una gran cantidad de agua o fluido con el que se ponga en contacto. Durante el hinchamiento, las cadenas que conforman la red asumen una configuración elongada y esta dilatación va acompañada de la aparición de una fuerza retráctil en oposición al proceso de hinchamiento, que actúa como una presión que las cadenas de la malla ejercen sobre el disolvente contenido en ella. A medida que la malla se hincha con el disolvente aumenta dicha presión elástica y el hinchamiento alcanza su valor máximo o de equilibrio cuando se obtiene un balance entre ambas fuerzas.

Similar analogía existe entre el equilibrio de hinchamiento y el equilibrio osmótico.

1.1.2.1 Factores que afectan al hinchamiento.

La relación de entrecruzamiento es uno de los factores más importantes que afectan al hinchamiento de los hidrogeles y se define como la relación entre los moles de agente entrecruzante y los de las unidades repetidas de monómero. A mayor entrecruzamiento, mayor cantidad de agente entrecruzante es incorporado en la estructura del hidrogel. Los hidrogeles muy entrecruzados tienen una estructura más compacta y se hinchan mucho menos comparándolos con el mismo hidrogel con un entrecruzamiento menor. La estructura molecular del polímero también puede afectar al hinchamiento.

Aquellos hidrogeles que contienen grupos hidrófilos en su estructura se hinchan en mayor grado que aquellos que contienen grupos hidrófobos, los cuales se colapsan en presencia de agua, minimizando su interacción con las moléculas de agua y dando como resultado hidrogeles mucho menos hinchados.

1.1.2.2. Contenido de agua en equilibrio.

Esta propiedad afecta a otras, como por ejemplo, la permeabilidad, las propiedades mecánicas y superficiales y la biocompatibilidad.

El contenido de agua en el equilibrio de un hidrogel se ve afectado, fundamentalmente, por la naturaleza del monómero o monómeros hidrófilos que lo forman, por el tipo y densidad de entrecruzamiento y por otros factores como son, la temperatura, la fuerza iónica y el pH del medio de hidratación.

1.1.3. Hidrogeles sensibles al medio.

Los hidrogeles a veces sufren cambios de volumen en respuesta a cambios en las condiciones externas. La red polimérica puede cambiar su volumen en respuesta a un cambio en el medio como la temperatura, composición del disolvente, campo eléctrico, luz, pH, presión, etc. En particular la mayoría de los estudios de investigación han estado centrados en el efecto del pH y la temperatura debido a la importancia de estas variables en sistemas fisiológicos, biológicos y químicos (ver tabla 1.1).

Tabla 1.1. Ejemplos de estímulos ambientales y respuestas de los geles.

Estímulo	Respuesta
pH	-Química/Bioquímica (estímulo o inhibe las reacciones o los procesos de reconocimiento.
Temperatura	
Agentes químicos	-Separación de fases (precipitación).
Disolventes	-Forma (hinchamiento o deshinchamiento.
Radiación EM	-Permeabilidad.
Tensión mecánica	-Propiedades mecánicas.

El volumen de los hidrogeles depende del balance entre las interacciones específicas repulsivas y atractivas que existen en la red. La combinación de interacciones moleculares tales como fuerzas de van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de

hidrógeno e interacciones electrostáticas, determinan el grado de hinchamiento del hidrogel en el equilibrio.

1.1.4. Estabilidad dimensional.

Cualquier fenómeno que dé lugar a cambios en el contenido de agua absorbida, dará lugar a cambios dimensionales. Teniendo en cuenta que el contenido de agua absorbida depende de la estructura del material, la composición del hidrogel tendrá un marcado efecto sobre la estabilidad del mismo.

1.1.5. Humectabilidad superficial y tensión superficial crítica.

La humectabilidad superficial se obtiene determinando la tensión superficial crítica, que a su vez se determina midiendo el ángulo de contacto de un líquido con la superficie. La medida del ángulo de contacto de una serie de líquidos con diferente tensión superficial conduce a la determinación de la tensión superficial crítica.

1.1.6. Permeabilidad selectiva.

Las membranas de hidrogeles presentan una baja tensión superficial con los fluidos acuosos o biológicos y su contenido en agua asociada permite controlar la permeabilidad. Así, se ha observado que el transporte de iones a través de la membrana no solamente depende de su tamaño, sino del contenido de agua que es el factor que condiciona el tamaño del poro. Teniendo en cuenta que el contenido de agua depende de la estructura molecular, pueden diseñarse membranas de diferente tamaño de poro y que, por tanto, permitan el paso selectivo de diferentes iones.

1.1.7. Biocompatibilidad.

En el campo de los polímeros el término biocompatibilidad se refiere a dos aspectos diferentes pero que se encuentran directamente relacionados:

- La elevada tolerancia que han de mostrar los tejidos ante ese agente extraño, fundamentalmente cuando el polímero va a ser implantado.
- La estabilidad química y, especialmente, física del material polimérico durante todo el tiempo en el que se encuentre en contacto con el organismo.

Desde que los hidrogeles se introdujeron en el campo de la Biomedicina, ha quedado demostrado que poseen un gran potencial como biomateriales, debido a su buena biocompatibilidad. Esta característica se debe a que las propiedades físicas de los hidrogeles se asemejan a las de los tejidos vivos más que cualquier otra clase de biomateriales sintéticos, particularmente, en lo referente a su contenido en agua relativamente alto, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión superficial.

1.1.8. Aplicaciones de los hidrogeles en la farmacéutica.

En seguida se describen algunas aplicaciones de los hidrogeles, sobre todas estas aplicaciones que destacan en el campo de la biomedicina (*Katime y col., 1976; Sáenz y col., 2003*).

a) Lentes de contacto.

Para esta aplicación se precisa que, la lente debe permitir la llegada de oxígeno a la córnea, el fluido lacrimal debe formar una película entre la córnea y la lente, dicha lente debe resistir la fuerza del párpado para evitar posibles inestabilidades visuales.

La clasificación de los hidrogeles para esta aplicación se hace normalmente de acuerdo con el contenido en agua de los mismos, puesto que esta característica condiciona la cantidad de oxígeno que pueden difundir.

b) Prótesis en tejidos.

Las propiedades físicas de los hidrogeles permiten su empleo en prótesis de tejidos blandos. En implantes cerebrales, se han utilizado diferentes hidrogeles que actúan como sustrato para la cura y crecimiento de tejidos, así como en el encapsulamiento, transplante

y liberación de células y en la regeneración de axones. En la reproducción de tejido cartilaginoso, en cirugía reconstructiva de la aurícula, se han empleado hidrogeles de alginato y colágeno, obteniéndose cartílagos muy parecidos a los naturales. Los hidrogeles de poli (alcohol vinílico) y los ínterpenetrados (IPN), reforzados o no, presentan mejores propiedades mecánicas y se han estudiado como posibles sustitutos de los tendones, ligamentos y discos intervertebrales.

c) Prótesis de conductos humanos y revestimientos de suturas.

Los hidrogeles se han empleado también en prótesis de uréter, conductos biliares y esófago. Los hidrogeles no poseen las propiedades mecánicas adecuadas para emplearlos en suturas quirúrgicas, sin embargo, su biocompatibilidad ha permitido su empleo como revestimiento de las suturas. Los beneficios de este revestimiento se manifiestan en un mayor crecimiento de las células y en la eliminación de algunos efectos nocivos que producen las suturas tradicionales.

d) Cirugía.

Los hidrogeles se han empleado cuando se produce un desprendimiento de retina, cirugía de córnea y corrección de glaucomas.

También se han empleado hidrogeles de hialuronato de sodio en cirugía pélvica y abdominal.

Por último, podemos resaltar el uso de hidrogeles de gelatina y poli (ácido glutámico) como sellantes de los agujeros de aire que comúnmente aparecen en operaciones de tórax y de pulmón.

e) Hemodiálisis.

La hemodiálisis es una técnica terapéutica que permite la eliminación de toxinas de la sangre en los enfermos de riñón. Aunque en esta técnica se utilizan membranas de celulosa regenerada, se han ensayado membranas que presentan permeabilidad selectiva, basadas en polímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, ácido acrílicas y acrilonitrilo.

f) Hemoperfusión.

La hemoperfusión es una técnica terapéutica utilizada en el tratamiento de enfermos urémicos. El principal problema que presenta esta técnica es la necesidad de absorbentes biocompatibles que presenten algún grado de especificidad frente a determinadas toxinas de la sangre. Diversos tipos de carbón activado presentan una elevada área superficial y poseen gran capacidad de adsorción de ciertas toxinas, pero presentan baja compatibilidad con la sangre. Se han utilizado hidrogeles como material de revestimiento de los granos de carbón activado logrando mejorar su biocompatibilidad. Los hidrogeles que recubren las partículas de carbón activado actúan como membranas, y se suelen realizar dos tipos de revestimiento: mediante impregnación (revestimiento de la superficie de los poros) o mediante encapsulación (revestimiento total de la superficie externa).

1.2. Síntesis de hidrogeles.

En los métodos de síntesis que aparecen en las literaturas se basan fundamentalmente en reacciones de copolimerización, en las cuales uno de los monómeros tiene carácter hidrófobo y el otro hidrófilo (*Nagaoka, 1989*).

El motivo de esta elección se basa en que así se mejoran las propiedades mecánicas del hidrogel resultante. No obstante, los primeros hidrogeles que se sintetizaron solo contenían un monómero.

Las síntesis no representan, en principio, problemas especiales. Tras haber preparado el recipiente con el desmoldante, se introducen en el método los reactivos (disolvente, monómero, entrecruzante e iniciador) y se lleva a la temperatura de reacción. Sin embargo, es cierto que la elección de condiciones adecuadas de concentraciones y temperatura son fundamentales para la obtención de hidrogeles con las propiedades adecuadas; una pequeña variación en alguno de dichos parámetros puede conducir a resultados muy diferentes, separación de fases, turbidez, etc. Así mismo, es preferible realizar el proceso en atmósfera inerte para evitar degradaciones o desactivaciones.

En la síntesis de un hidrogel, junto a los elementos habituales de cualquier reacción de polimerización, tales como el disolvente, monómero o monómeros y el iniciador, se

necesita de un agente entrecruzante, que va a ser el responsable de la estructura reticulada del gel.

Al sintetizar un hidrogel se puede elegir entre un gran número de monómeros, que dividiremos en tres categorías (*Escobar y col.,2002*):

- 1) Monómero con sustituyentes laterales no ionizables: en esta categoría pueden incluirse la acrilamida, la N-vinilpirrolidona, el metacrilato de 2-hidroxietilo, etc.
- 2) Monómeros con grupos funcionales ionizables: como, por ejemplo, los ácidos acrílicos, metacrílicos, itacónico, sulfónicos y aminas; de los cuales se obtienen hidrogeles que absorben gran cantidad de agua y tienen pobres propiedades mecánicas.
- 3) Monómeros switeriónicos o sales internas: el sustituyente lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal. Su característica primordial es que para el polímero entrecruzado el hinchamiento de la red es mayor en disolución salina que en agua.

Los hidrogeles se preparan mediante el hinchamiento de una estructura entrecruzada en agua o fluidos biológicos que contienen grandes cantidades de ésta. En muchas ocasiones el fluido puede estar presente durante la formación de la estructura entrecruzada.

Existen varios métodos de preparar hidrogeles entrecruzados como son:

- 1) Entrecruzamiento por radiación: Esta reacción utiliza la emisión de electrones, rayos gamma, rayos X o luz ultravioleta para excitar el polímero y producir la estructura entrecruzada.
- 2) Reacción química: Este método es una reacción de copolimerización y entrecruzamiento entre uno o más monómeros y un monómero multifuncional el cual está presente en muy pequeñas cantidades, este último se denomina agente entrecruzante y presenta una masa molecular pequeña, se une a cadenas de peso molecular grande a través de sus grupos multifuncionales.

Independientemente del tipo de polimerización y de los monómeros que se utilicen, es necesario emplear un agente desencadenante de la reacción de polimerización o iniciador. Los sistemas de iniciación que pueden emplearse son los habituales en la síntesis de polímeros: radicales libres, temperatura, iniciadores iónicos, radiación gamma o par redox (*Sáenz y col., 2003*).

El entrecruzamiento covalente puede obtenerse por una variedad de técnicas:

- Polimerización de una disolución concentrada de ácido acrílico que puede causar auto-entrecruzamiento a través de la eliminación de átomos de hidrógeno del esqueleto del polímero, seguida de combinaciones de radicales.
- Radiación ionizante que puede ser controlada a través de la dosis y la velocidad de la radiación aplicada al sistema.
- Copolimerización del monómero principal con una pequeña cantidad de un comonómero multifuncional (la ruta más común).

Las fuerzas cohesivas que permiten el entrecruzamiento no son tan sólo de carácter covalente. También intervienen otras fuerzas, como por ejemplo, las electrostáticas, hidrófobas, interacciones dipolo-dipolo o enlaces de hidrógeno.

La elección del agente entrecruzante es fundamental para optimizar las propiedades del hidrogel. Estos agentes han de poseer varios grupos reactivos en su estructura, siendo habitual la utilización de compuestos tetrafuncionales y hexafuncionales. Un ejemplo de este tipo de monómeros y uno de los más utilizados es la N,N-metilenbisacrilamida (*García y col., 2003; Peppas y col., 1998*).

1.2.1. Sistema matricial de un hidrogel.

Se define como dispersiones moleculares o de partículas homogéneas de un principio activo en un soporte, normalmente polimérico y resistente a la degradación (*M. Franz, 1992*).

El interés en estos sistemas reside en la aplicación de una tecnología desarrollada, simple y rápida con costos relativamente bajos y con mínima influencia de factores del medio circundante (*M. Aulton, 2002*). La liberación del principio activo se produce mediante mecanismo de disolución, difusión y/o erosión, siendo frecuentemente que coincidan dos o tres a la vez.

Los sistemas pueden presentarse como: matrices hidrófilas, matrices lipídicas y matrices de polímeros insolubles.

- 1) Matrices hidrofílicas, se obtiene mezclando el principio activo con polímeros hidrofílicos, de forma que, en presencia de medio acuosos una elevada capacidad gelificante y son capaces de hincharse, aumentando sensiblemente de volumen y dando lugar a la formación de una capa muy viscosa. En medida que penetra el agua al sistema, la capa del gel va experimentando un progresivo aumento de volumen y las capas externas sufren un proceso de erosión. El proceso concluye con una total gelificación del sistema y con la liberación del principio activo por difusión, por erosión, o por ambos procesos (*J. Doménech y col., 1998*).
- 2) Matrices lipídicas, en estos sistemas el principio activo se encuentra disperso en una matriz insoluble en el medio, preparada por compresión directa, compactación entre rodillos, o granulación mediante fusión en caliente a partir de una mezcla pulverulenta. La liberación depende de la disolución de un agente de canalización, que va generando una matriz porosa de capilares tortuosos embebidos del fluido circundante, en el que va liberándose el principio activo (*F.J. Berenguer y col., 1997*).
- 3) Matrices de polímeros insolubles, ese tipo de diseños se caracteriza porque el principio activo se encuentra embebido dentro del polímero inerte e insoluble en el medio. El sistema ha sido comparado en algunos caso como una esponja (*H.C Ansel y col., 1999*).

1.3. Incorporación del fármaco en el hidrogel.

1.3.1. Fármaco.

Los fármacos son sustancias activas 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.

En la actualidad, existen desventajas al emplear determinados fármacos suministrados por vías tradicionales. Éstos se distribuyen en el organismo según sus propiedades físicas, tales como la solubilidad, coeficiente de partición y carga.

En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar gran variedad de sitios en los cuales puede que se encuentre fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción fuera indeseada o nociva, y por tanto, con efectos secundarios negativos.

La dosificación de un determinado fármaco debe de estar siempre entre estos dos límites, de tal manera se define el índice terapéutico, IT, como la relación entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima efectiva.

$$IT = \frac{\text{concentración mínima tóxica.}}{\text{concentración mínima efectiva.}}$$

Cuanto más alto sea el valor del índice terapéutico mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación de un fármaco. Tras una administración de fármaco de dosis única, la concentración de la droga aumenta hasta un valor máximo para luego disminuir debido a la excreción y/o conversión metabólica. Para conseguir un nivel efectivo terapéutico durante un amplio período de tiempo se requieren dosis altas, pero la concentración de la droga ha de permanecer por debajo de la mínima tóxica.

Una aproximación más efectiva a una concentración de fármaco constante puede obtenerse a través de una dosificación periódica de fármaco cada poco tiempo, pero este procedimiento es impracticable en muchos casos (figura 1.2, superior).

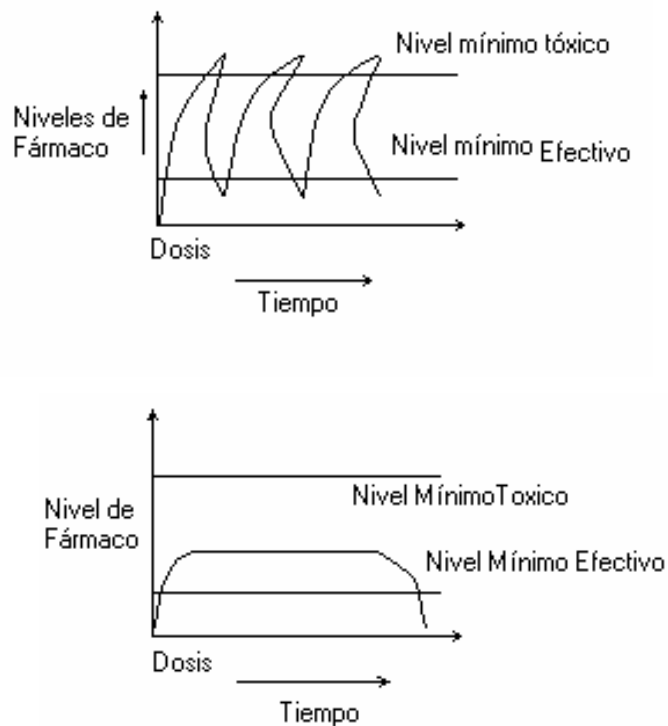


Figura 1.2. Sistemas tradicionales de liberación (figura superior) y sistemas de liberación controlada de fármacos (figura inferior).

La aplicación de sistemas poliméricos de dosificación controlada ofrece una atractiva alternativa para conseguir niveles constantes de fármaco en el organismo (parte inferior de la figura 1.2).

El tratamiento clínico de una determinada afección se realiza a través de una dosificación generalizada sobre todo el organismo humano, cuando en muchas ocasiones esta afección está localizada en un determinado órgano. En este sentido podríamos considerar que normalmente se recurre a una invasión desproporcionada del fármaco, cuando solo se necesita una acción local. Este problema es particularmente grave en la terapia del cáncer, ya que los fármacos no distinguen entre las células malignas, y las normales que en estos casos pueden ser fuertemente afectadas por la acción de dichos fármacos provocándole serios daños y hasta su muerte.

Los sistemas conjugados polímero-fármaco pueden diseñarse para conseguir una vectorización del efecto hacia el órgano o células enfermas. Normalmente, la vectorización se logra uniendo al conjugado soluble, receptores específicos como

anticuerpos, hormonas o carbohidratos, que idealmente serán reconocidos específicamente por receptores de la superficie de las células de la zona dañada.

Una primera distinción de los conjugados polímero-fármaco puede hacerse a partir de su solubilidad en los fluidos corporales (sangre, sistema linfático y tejido intersticial), es decir, hay conjugados solubles e insolubles. Estos últimos pueden ser aconsejables para la liberación local del fármaco mediante un implante.

Actualmente existen dos métodos para mejorar la acción de los fármacos:

1. Liberación controlada, que trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo. Se trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en las concentraciones del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las dosificaciones convencionales).
2. Liberación dirigida hacia lugares específicos, que trata de asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido, y al mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo.

En la mayoría de los sistemas de liberación controlada, el fármaco se introduce en el interior de lo que se denomina transportador, siendo éste normalmente un material polímero.

1.3.2. Incorporación del agente activo.

La incorporación de la sustancia biológicamente activa dentro del hidrogel puede llevarse a cabo de dos formas:

- Inclusión de dicha sustancia por métodos puramente físicos, bien introduciendo el xerogel en soluciones concentradas de la sustancia deseada, seguido de la

evaporación del disolvente cuando el gel ha alcanzado el equilibrio de hinchamiento.

- Si el fármaco es suficientemente estable en las condiciones de síntesis requeridas, incluyendo esta sustancia en la mezcla inicial de polimerización y obtener así, directamente tras la reacción, el gel cargado con el fármaco (Korsmeyer,1984).

La velocidad de liberación de la sustancia deseada está prácticamente controlada por las propiedades del polímero, aunque por otra parte, existen otros factores de menor influencia, tales como el pH del medio en el que se va a realizar la liberación. Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y de forma continua durante largos períodos de tiempo (*Escobar y col.,2002*).

Para que la sustancia que se va a liberar alcance el lugar de liberación deseado, en primer lugar, se tiene que producir la difusión de la misma desde la superficie de su transportador hasta el medio que lo rodea y a partir de ahí, mediante un marcador alcanzará el lugar sobre el que deberá ejercer su efecto.

Desde su desarrollo como sistemas de liberación controlada de sustancias bioactivas, los hidrogeles poliméricos y copoliméricos han sido utilizados para liberar una gran variedad de sustancias.

1.3.3. Conjugado polímero-fármaco.

Los sistemas poliméricos con actividad farmacológica pueden presentar una estructura química muy variada, aunque esencialmente existen dos concepciones genéricamente diferentes:

Una de ellas está basada en la unión física de los compuestos farmacológicamente activos a matrices poliméricas de naturaleza hidrófila o hidrófoba, que pueden ser macromoléculas lineales, ramificadas o entrecruzadas. En este tipo de formulaciones, podemos considerar que el fármaco se encuentra embebido en la matriz que actúa como soporte o celdilla de almacenamiento y dosificación. La preparación, mecanismo de acción y aplicación de este tipo de sistemas se describe con rigurosidad en tópicos posteriores. La segunda variante consiste en la preparación y utilización de sistemas en los que el

principio farmacológicamente activo es la propia macromolécula, o está unido a ella químicamente.

En este caso, es necesario que la unión covalente entre el fármaco y la matriz polimérica o entre las diferentes unidades del principio activo polimerizado, sea fácilmente hidrolizable permitiendo la fácil ruptura del enlace covalente.

Desde el punto de vista químico, los sistemas de dosificación controlada ofrecen la posibilidad de reunir en la matriz polimérica diferentes grupos funcionales, que pueden controlar los procesos fisiológicos y bioquímicos a los que estará sometido el sistema una vez introducido en el organismo. En este sentido, uno de los modelos de sistemas de dosificación controlada que fue desarrollado en la década de los setenta, y aceptado hoy día, es el propuesto por Ringsdorf.

Este modelo propone el sistema constituido por varios componentes fundamentales, incorporados a una matriz polimérica bioestable o biodegradable, como se representa en el esquema de la figura 1.3.

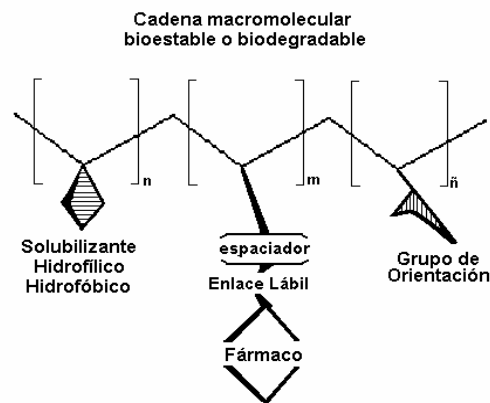


Figura 1.3. Modelo del sistema de dosificación controlada de naturaleza macromolecular propuesto por Ringsdorf.

Este modelo incluye los diferentes grupos enlazados al polímero bioestable y biodegradable tales como:

- Fármaco.
- Grupo espaciador o separador.

- Un sistema de transporte y orientación.
- Grupos solubles.

El fármaco es el agente que proporciona la respuesta fisiológica, el cual puede unirse al polímero o de forma permanente a través de un enlace estable o temporalmente y ser removido por hidrólisis o procesos enzimáticos.

En ocasiones, resulta adecuada la introducción de unidades que actúan como separadores o espaciadores entre la matriz polimérica y el fármaco activo. El grupo espaciador esta constituido por unidades o segmentos de cadenas con grupos funcionales a los que pueda unirse covalentemente el fármaco, esta unión debe ofrecer una resistencia química adecuada, capaz de mantener estable el compuesto farmacológicamente active hasta el momento de su actuación.

El sistema de transporte está formado por unidades o segmentos de cadenas cuya misión es facilitar el transporte del sistema por los fluidos fisiológicos o a través de la membrana celular. Aunque su presencia no es estrictamente necesaria en todos los sistemas de dosificación, se trata de restos que contienen grupos funcionales capaces de inducir una respuesta específica en determinadas zonas del organismo.

Los grupos solubilizantes, tales como carboxilatos, aminas cuaternarias y sulfonatos son añadidos para incrementar la hidrofilia y solubilidad del sistema macromolecular en medio acuoso. Los grupos alquílicos de cadenas largas ajustan la hidrofobia y solubilidad en regiones grasas.

1.4. Sistemas de liberación de fármacos.

El desarrollo que ha experimentado actualmente la ciencia de los polímeros, han hecho posible el diseño de numerosos sistemas capaces de responder a estímulos de naturaleza diversa modificando sus propiedades físicas y mecánicas.

En los últimos 20 años, la investigación farmacéutica ha estado centrada en el desarrollo de nuevos y más sofisticados sistemas de liberación controlada de fármacos, con la finalidad de realizar al máximo los tratamientos terapéuticos (*Langer, R. y col.,1981*). La interacción entre la ciencia de los materiales y la ciencia farmacéutica ha

permitido que la tecnología para la obtención de estos innovadores sistemas de liberación de fármacos fuese llevada a un nivel superior, consiguiendo de esta forma diseñar y sintetizar los llamados materiales inteligentes (hidrogeles), por su capacidad de estímulo frente determinadas condiciones fisiológicas (*Kim, B y col., 2003*).

Las formas convencionales de administración de medicamentos (inyecciones y tabletas orales) normalmente permiten muy poco control sobre las concentraciones de dichas sustancias en los sitios donde se requiere que actúen (*Ottenbrite, 1989*). Además, muchos tienen tiempo de permanencia o de actividad muy corto cuando se encuentran en el sitio de acción. Por ejemplo, al dosificar medicamento en los ojos mediante gotas, debido al parpadeo y flujo de las glándulas lacrimales la concentración disminuye en pocos minutos. Por lo tanto, un sistema de dosificación que permita mantener niveles ideales y constantes por un tiempo suficiente para que un compuesto actúe es muy deseable.

Esto se puede lograr incorporando el agente activo en una matriz polimérica, que puede ser biodegradable y desde la cual el medicamento se libera a una velocidad adecuada (*Lee y Robinson 1987; Langer et al. 1983; Holland et al. 1986*).

En el área de liberación controlada de fármacos se han estudiado sistemas de liberación de antibióticos, analgésicos, antineoplásicos, etcétera. El uso de los polímeros en esta área comienza en los años sesenta, cuando Long y Folkman utilizan un polisiloxilano para la liberación controlada de fármacos (*1966*).

Uno de los principales retos es el desarrollo de sistemas (hidrogel-medicamento) que permitan la liberación de fármacos de modo constante y en la dosis deseada durante un período determinado, ya que se ha demostrado que hay una relación directa entre la cantidad de droga liberada y su acción farmacológica.

En la literatura se encuentran un número considerable de reportes de experimentos in vitro de liberación de fármacos. Por ejemplo, se han hecho estudios de liberación de insulina e hidrocortisona a partir de poli(metacrilato de hidroxietilo) (*Anderson et al. 1976; Davis et al. 1972*) o teofilina de poli(alcohol vinílico) (*Gander et al. 1989*).

También existen reportes de estudios in vivo, en los que se han colocado implantes de hidrogeles cargados con medicamento. Por ejemplo, estudios de liberación de 5-fluorouracilo (agente antitumoral) desde hidrogeles de colágeno-poli(metacrilato de hexilo)

implantados en ratas Wistar a las que se les indujo un fibrosarcoma demostraron que la droga liberada desde el hidrogel presentaba una mejor actividad antitumoral que el fármaco aplicado mediante una inyección subcutánea (*Jeyanthi et al. 1991*). La liberación de cisplatino (agente antitumoral) in vivo desde hidrogeles de polieter permitió emplear dosis de cisplatino más elevadas que las que se pudieron tolerar cuando se utilizaron inyecciones intraperitoneales (*Deurloo et al. 1990*).

Por lo tanto, la implantación de hidrogeles que contienen medicamento podría ser una alternativa en el tratamiento de tumores, en la terapia de administración de fármacos mediante inyecciones u otro tipo de dosificación.

Sus aplicaciones en la industria comercial son primordiales, por aquellos dedicados al campo biomédico, farmacobiológico, ya que son ampliamente usados en la medicina como sistemas de liberación controlada de fármacos a sistemas matriciales poliméricas (*Olea, 2003*).

Debido a estas características físicas, dando como resultado numerosas investigaciones sobre la miscibilidad en un sistema de polímeros multicomponentes, en donde se ha encontrado que las mezclas entre polímeros naturales y polímeros sintéticos, son particularmente importantes porque se pueden usar como materiales biomédicos y además tienen la ventaja de ser biodegradables. Con estos materiales biodegradables, uno de los campos de investigación más importantes para su utilización es el área de las ciencias biológicas (*Hoffman y col., 1991; Yoshioka y col., 1994*).

Por lo anterior, los hidrogeles biodegradables se utilizan como matrices de absorción y desorción de fármacos, debido a la necesidad generada por el desarrollo de drogas que no pueden ser administradas por las vías tradicionales, intramuscular, subcutánea o endovenosa, donde se han obtenido excelentes resultados, ya que se puede suministrar un fármaco de manera localizada y controlada en el lugar donde este debe ejercer su acción.

Por ejemplo, en la elaboración de dispositivos que incorporan una droga en una matriz bioabsorbible; la liberación y consiguiente disponibilidad del fármaco en algunas ocasiones, está determinada por la velocidad con que se degrada el polímero que la contiene. Los hidrogeles hacen posible este proceso de liberación de droga (*Luzardo y col., 2003*).

Sin embargo los hidrogeles, pueden parecerse uno a otro, por su estructura química, la estructura física y, particularmente, la densidad del reticulado, que podrían variar enormemente y afectar su modo de absorción, almacenamiento y liberación de sus contenidos, y determinarán su toxicidad, durabilidad e idoneidad para su posterior uso.

Esta estructura matricial polimérica se vuelve aún más compleja cuando se le añade al gel una sustancia farmacéutica. Es posible incorporar un fármaco dentro del aglomerante del polímero para formar soluciones supersaturadas y/o suspensiones de partículas de fármaco. Se cree que la liberación de drogas de los geles está controlada por la ingesta de agua debida a la combinación del polímero con el fármaco; estando definido el proceso de difusión por la estructura del polímero así como por la naturaleza de las interacciones del polímero-fármaco en tamaño, superficie y cristalinidad de las partículas del fármaco. Hasta ahora, aún no ha sido establecida la estructura exacta de los hidrogeles y de los complejos hidrogel/droga (*B.Yu. Shekunov y col., 1999*).

La liberación en un sitio específico y/o control de frecuencia de liberación de agentes terapéuticos, se han diseñado e intensamente investigado, hidrogeles sensibles al estímulo, que han sufrido cambios en el volumen del gel y/o en su integridad en respuesta a las variaciones del medio ambiente bajo varias condiciones fisiológicas (*H.-C. Chiu y col., 2001*).

En la mayoría de los estudios para sistemas de liberación controlada, el fármaco, o cualquier otro agente biológico, se introduce en el interior de lo que se denomina transportador, siendo éste normalmente un material polímero.

La velocidad de liberación de la sustancia deseada está prácticamente controlada por las propiedades del polímero. Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y de forma continua durante largos periodos de tiempo. La utilización de estos materiales supone un gran avance en la administración de fármacos, debido a que si se tienen en cuenta los sistemas conocidos hasta ahora, los perfiles de actuación son muy diferentes. Con la mayoría de los sistemas convencionales para la administración de un fármaco, el nivel de dicha sustancia en el organismo, alcanza un valor máximo y después cae hasta un mínimo, siendo necesaria la aplicación de una nueva dosis.

Además, si el máximo o el mínimo de concentración del fármaco en el medio se sitúan por encima del nivel de toxicidad o por debajo del nivel mínimo efectivo, se pueden producir de forma alternante períodos de toxicidad y de ineficacia (*Virginia Sáez y col., 2004*).

Esta situación es particularmente problemática si ambos niveles (toxicidad y efectividad) están muy próximos. En este punto, los sistemas poliméricos presentan la ventaja de que son capaces de mantener la concentración de fármaco entre esos dos niveles a partir de una única dosis, así como de liberarla de una forma continua en un tiempo determinado.

Para que la sustancia que se va a liberar alcance el lugar de liberación deseado, en primer lugar, se tiene que producir la difusión de la misma desde la superficie de su transportador hasta el medio que lo rodea y a partir de ahí, mediante un marcador alcanzará el lugar sobre el que deberá ejercer su efecto.

A partir de numerosos estudios realizados sobre estos sistemas de liberación controlada, se puede concluir que existen varios mecanismos mediante los cuales es posible clasificar los sistemas de liberación controlada: sistemas controlados por difusión, sistemas controlados químicamente, sistemas activados por un disolvente y sistemas controlados magnéticamente (*Virginia Sáez y col., 2004*).

En aquellos sistemas en los que la dosificación está controlada por vía química, la liberación del principio activo, como su nombre indica, se produce mediante una reacción química. Esta puede ser un ataque hidrolítico a un enlace débil, onización o protonación. Aunque hay infinitas posibilidades para el diseño de sistemas conjugados polímero-fármaco, el modelo más aceptado es el propuesto por *Ringsdorf en 1975*.

Dicho modelo considera que el enlace covalente que se produce entre el fármaco y el sistema polimérico debe establecerse a través de grupos funcionales que puedan ser degradados en un medio fisiológico.

Gracias a la gran cantidad de posibilidades ofrecidas por la química macromolecular desde un punto de vista sintético, es posible combinar propiedades como el carácter hidrófilo e hidrófobo, la reactividad hidrolítica en un medio hidratado o incluso interacciones específicas con enzimas y receptores.

El modelo teórico sugerido por *Ringsdorf* tiene tres importantes componentes que se pueden incorporar a sistemas macromoleculares mediante la copolimerización de los correspondientes componentes monoméricos con una composición adecuada y producir así la mejor acción terapéutica.

En general, el primer componente está diseñado para proporcionar sistemas hidrosolubles dependiendo del lugar de acción del fármaco activo. Éste es introducido en la cadena polimérica como una unidad comonomérica en una composición y una distribución microestructural apropiadas. Monómeros como el N-N'-dimetilacrilamida se usan frecuentemente para la preparación de sistemas altamente hidrófilos e hidrosolubles. Estos monómeros generan polímeros y copolímeros biocompatibles e hidrosolubles que pueden ser eliminados del cuerpo humano mediante disolución en fluidos fisiológicos (*Florence y col, 1994; Parejo y col., 1996*).

Por otro lado, la tecnología de la liberación controlada surgió durante la década de los ochenta como una alternativa de los sistemas de liberación tradicionales. Lo más importante es crear un medio en el cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo (*J.L. Escobar y col., 2002*).

Para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites que deben estar perfectamente determinadas y que dependen de la propia naturaleza del fármaco y de sus interacciones con el organismo.

Estas son: la concentración mínima efectiva, por debajo de la cual las dosis administradas no tiene valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz, y la concentración mínima tóxica, por encima de la cual el fármaco origina la aparición de efectos secundarios, resultando tóxico para el organismo.

La dosificación de un determinado fármaco debe estar siempre entre estos dos límites, de tal manera que se define el índice terapéutico (IT), como la relación entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima efectiva.

Tras una administración de fármaco de dosis única, la concentración de la droga aumenta hasta un valor máximo para luego disminuir debido a la excreción y/o conversión metabólica.

Para conseguir un nivel efectivo terapéutico durante un amplio período de tiempo se requieren dosis altas, pero la concentración de la droga ha de permanecer por debajo de la mínima tóxica. Una aproximación más efectiva a una concentración de fármaco constante puede obtenerse a través de una dosificación periódica de fármaco cada poco tiempo, pero este procedimiento es impracticable en muchos casos (*J.L. Escobar y col., 2002*).

La aplicación de sistemas poliméricos de dosificación controlada ofrece una atractiva alternativa para conseguir niveles constantes de fármaco en el organismo. El tratamiento clínico de una determinada afección se realiza a través de una dosificación generalizada sobre todo el organismo humano, cuando en muchas ocasiones esta afección está localizada en un determinado órgano.

En este sentido podríamos considerar que normalmente se recurre a una invasión desproporcionada del fármaco, cuando solo se necesita una acción local.

Químicamente, los sistemas de dosificación controlada ofrecen la posibilidad de reunir en la matriz polimérica diferentes grupos funcionales, que pueden controlar los procesos fisiológicos y bioquímicos a los que estará sometido el sistema una vez introducido en el organismo. (*J.L. Escobar y col., 2002*).

Los fármacos son sustancias activas que actúan en el metabolismo del individuo realizando una acción farmacológica específica. Los fármacos se administran por diferentes vías: intravenosa, subcutánea, sublingual, intraperitoneal, intramuscular, entre otras. Cada una de estas vías de administración tienen sus ventajas y sus desventajas. Los fármacos al ser introducidos en el organismo sufren diversos procesos como son la adsorción, distribución y eliminación.

En la adsorción pueden existir varios factores que modifiquen esta etapa como, por ejemplo, la presencia de alimento en el estómago, el pH gastrointestinal, el metabolismo, además de las características físico-químicas de la formulación farmacéutica empleada. Una vez que el medicamento ha sido absorbido comienza la distribución en el organismo a una cierta velocidad, dependiendo del tejido y las características del fármaco.

Por otro parte, es fundamental la realización de estudios fármaco-cinéticos ya que permite determinar las concentraciones de fármaco que son necesarias para producir el efecto deseado y establecer los parámetros de dosificación más cómodos y adecuados.

La eficiencia del principio activo de un producto farmacéutico depende en gran medida de su forma de dosificación.

En la actualidad se acepta que la actividad farmacológica de un compuesto no es, en sí misma, suficiente para asegurar una buena terapia, sino que un efecto terapéutico óptimo depende del desarrollo de un sistema de dosificación adecuados, del tipo de formulación y de la selección de un sistema de liberación específico para el fármaco (Urquhart 1981; Lee 1984; Ranade 1990).

En este proyecto investigación, debido a las aplicaciones y versatilidad de los hidrogeles, se incorporará un fármaco llamado *ketoprofeno* (antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido arilcarboxílico perteneciente al grupo de los propiónicos), a una matriz polimérica a partir de ácido acrílico (AA) y metil celulosa (MC), proponiendo N,N metilenbisacrilamida (MBA) como agente entrecruzante realizando un estudio de la liberación del mismo. Así pues, se espera que en la película de gel el PAA contribuya a la propiedad de hinchamiento y capacidad de respuesta al medio ambiente a tres valores de temperatura (33, 35, 37 y 39°C); para poder obtener la concentración ideal del fármaco en los geles de PAA/MC.

Ya que son materiales muy interesantes y aún falta mucho por estudiar para conocer sus aplicaciones futuras, especialmente para los sistemas de liberación de drogas, porque tienen baja toxicidad, excelente capacidad de respuesta y alta biocompatibilidad, además de su gran adaptabilidad.

1.4.1. Liberación controla del fármaco. Aplicaciones biomédicas.

La liberación controlada de un fármaco, puede ocurrir cuando se han mezclado los monómeros o polímeros y el agente activo (fármaco) en un sistema homogéneo.

La liberación del agente activo se produce por simple difusión a través de la matriz polimérica hinchada y hacia un ambiente externo. Si el proceso de liberación es continuo, la cantidad de fármaco dentro de la matriz polimérica normalmente se disminuye en el tiempo.

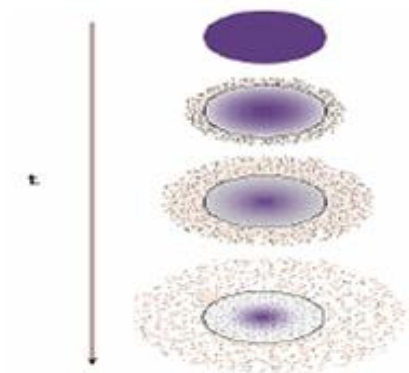


Figura 1.4. Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de un fármaco en el tiempo.

En el sistema de liberación mostrado en las figuras A) y B), la liberación del fármaco puede permanecer constante. En este caso el hidrogel-fármaco sólido, hidrogel solución diluida o solución concentrada dentro del polímero es rodeada por una película o membrana del material de liberación controlada.

La única estructura que limita la liberación del fármaco eficazmente es la capa del polímero y ésta mientras cubra mejor el fármaco en todas sus dimensiones, el intervalo de difusión del agente activo puede ser bastante estable a lo largo de la vida del sistema de liberación controlada.

El sistema mostrado en la figura A) es representativo de sistemas de liberación implantables y orales. El sistema mostrado en la figura B) ilustra un sistema de liberación en el que sólo un lado del dispositivo estará entregando el fármaco realmente.

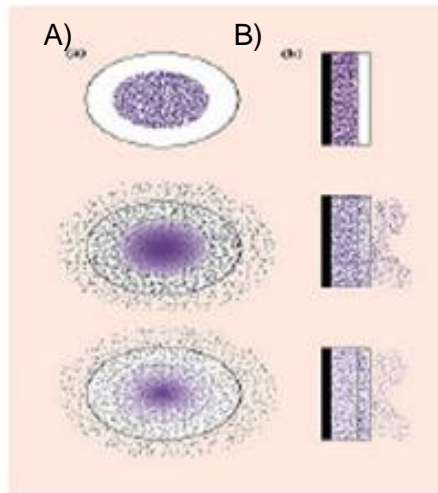


Figura 1.5. La liberación de un fármaco a partir de geles:
 A) implantables o sistemas orales y B) sistemas a través de la piel (transdérmicos).

En los hidrogeles de difusión-controlados el dispositivo de entrega de droga es fundamentalmente estable en el ambiente biológico y no cambia su tamaño a través del hinchamiento o degradación. En estos hidrogeles, las combinaciones de matrices poliméricas y agentes bioactivos escogidos deben permitir la difusión de la droga a través de los poros o macromoléculas del polímero en la introducción del sistema de liberación controlada dentro del ambiente biológico sin producir cambio en el propio polímero.

Por lo tanto, existen muchas desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos (ver figura 1.6), existen 2 métodos para mejorar la acción de los fármacos:

- 1) *Liberación controlada*, que trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo.
- 2) *Liberación dirigida hacia lugares específicos*, que trata de asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido.

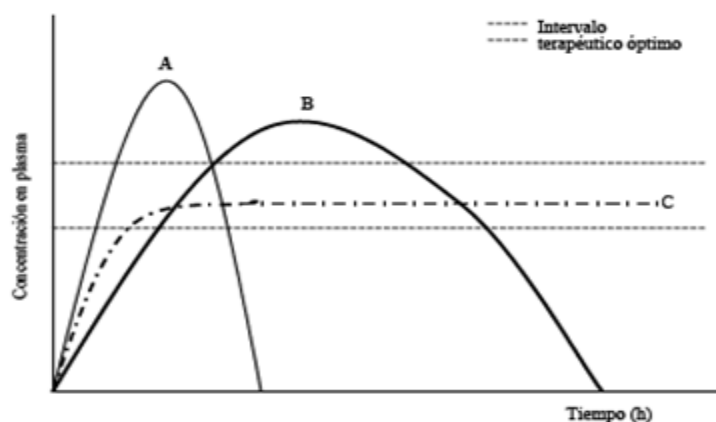


Figura 1.6. Curvas típicas en plasma resultantes del ejemplo de: A) pastilla convencional, B) liberación lenta y C) sistema de liberación transdermal.

En la tabla 1.2 se muestran las formas de dosificación donde se observan las desventajas, Para esto los sistemas avanzados de liberación controlada ofrecen un grado significativo de libertad en la elección del lugar de aplicación.

Tabla 1.2. Problemas y necesidades de los sistemas de liberación.

Sistema	Problema	Necesidades
Oral	La absorción no presenta necesariamente una velocidad de liberación equiparable.	Que ejerza control del tránsito gastrointestinal.
Ocular	Incompatibilidad del organismo con un cuerpo extraño.	Que sea fácilmente aplicable. Sistemas de larga duración.
Implantes	Erosionable. Las velocidades de erosión y liberación no son siempre reproducibles.	Que ofrezca información química y biológica del implante, velocidad de erosión y compatibilidad.
Transdermal	Velocidad de transporte inadecuada (efectos de acumulación). Incompatibilidad (irritación).	Acción intensificadora.

En la ruta transdermal, el proceso de absorción transdermal depende de muchos factores, como la concentración del fármaco, el tipo de sistema, el área superficial de

contacto, la oclusión, la región anatómica de aplicación, las condiciones de la piel, edad, metabolismo en la piel, grado de irrigación sanguínea en la misma, etc.

Aunque la ventajas de la medicación transdermal son evidentes, existen ciertas limitaciones. Entre las limitaciones de estos sistemas cabe destacar la inducción de ciertas reacciones de irritación o sensibilización de la piel.

Un importante avance para evitar o minimizar los efectos adversos sobre la piel es el uso de biopolímeros compatibles y no antigénicos, tal es el caso de ciertos hidrogeles poliméricos. Los hidrogeles, desde que fueron introducidos en el campo de la Biomedicina, han demostrado tener muy buenas características de biocompatibilidad, debido a sus propiedades físicas, que los hacen semejantes a los tejidos vivos, especialmente por su alto contenido en agua, sus consistencia blanda y elástica y su baja tensión interfacial.

En la ruta oral, la liberación oral ofrece una accesibilidad excelente, de modo que los sistemas de liberación de fármacos pueden ser incorporados y eliminados con facilidad. La membrana mucosa de la boca también proporciona una ruta de administración para las terapias sistémicas. La adhesión a la mucosa se consigue empleando un polímero o combinación de polímeros que presentan propiedades adhesivas en contacto con la saliva

En otras rutas, existen otras rutas de administración de fármacos como la pulmonar, ocular, nasal, rectal, cerebral, etc.

1.4.2. Avances en sistemas de liberación de fármacos.

Los tratamientos farmacéuticos innovadores requieren métodos innovadores de administración. Los métodos actuales de liberación de fármacos exhiben los problemas específicos que los científicos están buscando tratar.

Los primeros sistemas de liberación de fármacos, se introdujeron en los años 70, estaban basados en polímeros formados del ácido láctico.

Se han estudiado dos amplias categorías de los sistemas de polímeros, ambos conocidos como microesferas, debido a su tamaño y forma: dispositivos del depósito y dispositivos de la matriz, el primero implica la encapsulación de un producto farmacéutico

dentro de una membrana del polímero, mientras que el último describe un sistema en el cual un fármaco se encierra físicamente dentro de una red del polímero.

Las investigaciones se han dado a la tarea de encontrar sistemas biodegradables del polímero, así se ha encontrado que el proceso de degradación implica la interrupción de polímeros en los ácidos lácticos y glicólicos.

Estos ácidos son reducidos por el ciclo de Krebs al bióxido de carbono y agua que el cuerpo puede expeler fácilmente.

Las primeras investigaciones de polímeros biodegradables incluían a los polímeros naturales, sin embargo en la actualidad se ha movido hacia el área de la síntesis química, esto ha dado como resultado que se hayan encontrado los factores que pueden hacer que al modificárseles, pueda dar resultados positivos en cuanto a la liberación del fármaco.

Además se estudian las micelas que son redes supramoleculares integradas por combinaciones reticuladas de monómeros hidrofílicos e hidrofóbicos, estas micelas son solamente diez de nanómetros de diámetro y se clasifican así idealmente para incluir las moléculas individuales del fármaco, las cuales al final son liberadas por la degradación del polímeros.

Durante las últimas dos décadas, la investigación de sistemas de liberación de hidrogeles se ha centrado sobre todo en los sistemas que contenían las cadenas de ácido poliacrílico (PAA). Los hidrogeles de PAA se sabe que su capacidad estupefaciente de absorber y forman redes del polímero con la vinculación del hidrógeno.

Además que son excelentes bioadhesivos, lo que significa que pueden adherirse a las paredes de la mucosa dentro del aparato gastrointestinal por periodos largos, liberaron en un lapso de tiempo lentamente los fármacos encapsulados.

1.5. Antecedentes.

El primer gel sensible fué sintetizado por Katchalsky en 1941. Este gel se preparó por el entrecruzamiento de un polielectrolito soluble, el cual se hinchaba y se contraía en respuesta a los cambios del pH, la temperatura y la fuerza iónica (*J.L Escobar y col., 2002*).

En la síntesis de un gel de (PAA/PAAm) poli(ácido acrílico) y poli(acrilamida), encontraron que el gel se deshinchaba a bajas temperaturas mientras que su volumen se

incrementaba a medida que lo hacía la temperatura. Determinaron que la interacción más importante era el enlace de hidrógeno (*Okano y col., 1990*).

Un estudio sobre la influencia de la temperatura y la composición de los copolímeros sobre el proceso de hinchamiento en hidrogeles de poli-(n-isopropilacrilamida-co-N,N,dimetilacrilamida); reportan que el grado de hinchamiento disminuye con el contenido de N-isopropilacrilamida y con la disminución de la temperatura (*Escobar y col., 2003*).

Los estudios relacionados con la metil celulosa (MC), uno de los derivados de la celulosa más conocidos y el polialcohol vinílico (PVA). En la MC, algunos grupos hidroxilos son sustituidos por grupos metoxi y los enlaces de hidrógeno se rompen. Los hidrogeles de PVA químicamente entrecruzados han recibido mayor atención en aplicaciones biomédicas y bioquímicas, por su permeabilidad, biocompatibilidad y biodegradabilidad (*Park y col., 2000*).

Los hidrogeles a partir de un derivado de celulosa como es la carboximetilcelulosa (CMC) y la acrilamida (AAm) 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 NMBA en una relación 60/40 de PAm/CMC, y de 825% para la relación 70/30 con 1.5 % de los entrecruzantes (*Zumaya, 2005*).

Una serie de técnicas de copolimerización y/o entrecruzamiento de PVA con ácido acrílico o sus formas neutras para obtener poliacrilatos entrecruzados que puedan hincharse con el agua. Investigaron las características de biodegradación posibles de los eslabones de PVA entre PAA encadena, mediante el comportamiento de hinchamiento de las redes de PAA en soluciones enzimáticas reportando pérdidas significativas de la estructura tridimensional de la red (*Argade y col., 1998*).

Los hidrogeles combinando un polímero natural (derivados de la celulosa) y PAA. Reporta la 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 min, atmósfera 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's (2, 4, 7, 11 y 13) y diferentes temperaturas (30, 40

y 50°C), reporta valores de hinchamiento del 695% para hidrogeles de PAA/CMC con una relación 75/25 evaluados a 40°C, pH neutro y 1% de MBA (*Rivas, 2008*).

La incorporación del fármaco fue por el método insitu. Los fármacos utilizados son pilocarpina, diclorofenaco sólido, indometacina, hidrocortisona, 6 α metil prednisolona, prednisolona, cortisona costicosterona, dexametrasona y prednisona. Los hidrogeles se cargaron al 5% en peso del fármaco en relación a los componentes del hidrogel. La concentración del fármaco liberada dentro de la solución buffer fue detectada por un instrumento UV-Visible como una función del tiempo (*Luo y col., 2000*).

Los hidrogeles de quitosan-polivinil pirrolidona agregando el fármaco amoxicilina (20mg/mL solución) durante la polimerización, los geles fueron secados por congelación. La liberación del fármaco de los hidrogeles fue estudiada en soluciones con valores de pH de 1.0, 2.0 y 3.0 y las soluciones evaluadas a diferentes tiempos en un espectrofotómetro; los hidrogeles liberaron del 40 al 58% de la amoxicilina en 1 hora (*Risbud y col., 2000*).

La liberación de tres tipos de fármacos: dibucaina, teofilina y benzoato sódico en hidrogeles de poli(N-isopropilacrilamida). Los fármacos fueron cargados por hinchamiento de los geles en las soluciones al 0.02 M de cada fármaco. La liberación en agua destilada variando la temperatura, las concentraciones de los fármacos liberados fueron determinadas espectrofotométricamente (*Makino y col., 2001*).

La eficacia y tolerabilidad de un parche de ketoprofeno fue de 100mg, 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 (*Mazieres y col., 2005*).

La absorción de ketoprofeno de parches de gel que contienen la d-limoneno y el etanol en ratas. Los niveles de KTP en plasma variaron con la clases de polímeros que constituyen el pedazo de gel, observaron los niveles mas altos cuando usaron copolimeros de etilacrilato y d-limoneno (*Okabe y col., 1992*).

1.6. Características de los materiales.

El proyecto consiste en la elaboración de geles de poliácido acrílico y metilcelulosa de los cuales se describen sus principales características y propiedades.

1.6.1. Ácido acrílico (AA).

El ácido acrílico (ácido 2- propenóico) se encuentra en estado líquido incoloro, inflamable, volátil, de olor característico y muy penetrante. Su fórmula $\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$. Es un compuesto orgánico medianamente tóxico, ácido carboxílico insaturado más simple, con un enlace doble y un grupo metilo unido a un carbón insaturado, es miscible con agua, alcoholes, éteres y cloroformo. Es muy peligroso, que es explosivo, venenoso, puede polimerizar espontáneamente y es corrosivo.

En el campo de la farmacéutica, es de esperar que en los próximos años, la introducción de nuevos polímeros e hidrogeles biocompatibles abra nuevas posibilidades, ya que el PAA (fig. 1.7) es un polímero muy utilizado por el buen mecanismo de liberación de medicinas; y que compatibiliza una utilización sencilla y cómoda para el paciente con una eficaz prolongación de la absorción de los fármacos.

Estas matrices permiten obtener sistemas de baja viscosidad en medios que no están ionizados (pH ácido), y experimentan un notable aumento en su viscoelasticidad en medios con pH próximo a la neutralidad, generalmente están elaboradas por polímeros que contienen en su cadena grupos ácido carboxílico (*Barreiro-Iglesias y col., 2001*).

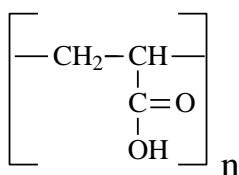


Figura 1.7. Estructura química del poli (ácido acrílico).

La principal característica del PAA es su gran capacidad de hinchamiento cuando está sujeto a cambios de temperatura y pH. Estas propiedades químicas y físicas de los geles dependen de una serie de parámetros como la composición química, grado de entrecruzamiento, presencia de grupos funcionales y la variedad de solventes que se utilicen.

1.6.2. Metil celulosa (MC).

Los derivados de la celulosa, que se utilizan predominantemente en geles protectores formadores de película son un ejemplo de componentes generadores de estructuras orgánicas en hidrogeles.

La celulosa (fig. 1.8) es un material primario versátil, homopolímero lineal polidisperso, para reacciones de conversión subsecuentes, principalmente para la producción de hilos y películas basados en celulosa así como una gran variedad de derivados de celulosa solubles estables que son usados en muchas áreas de la industria y en la vida doméstica (Lai, 1996).

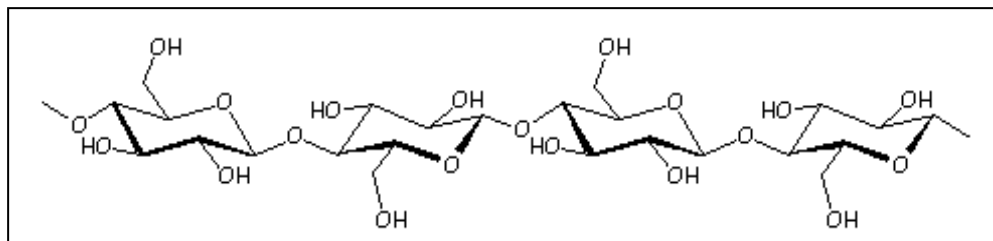


Figura 1.8. Estructura química de la celulosa.

La metil celulosa (MC) es un polvo fino color hueso, no tóxico, un derivado no menos importante, la cual exhibe un valor de solubilidad medio, que depende del grado de sustitución. Su hidrofobicidad incrementa con la longitud de las cadenas alquil sustituyentes. La MC (fig. 1.9) es químicamente estable y la viscosidad de una solución acuosa es independiente del pH en el rango de 2 a 12.

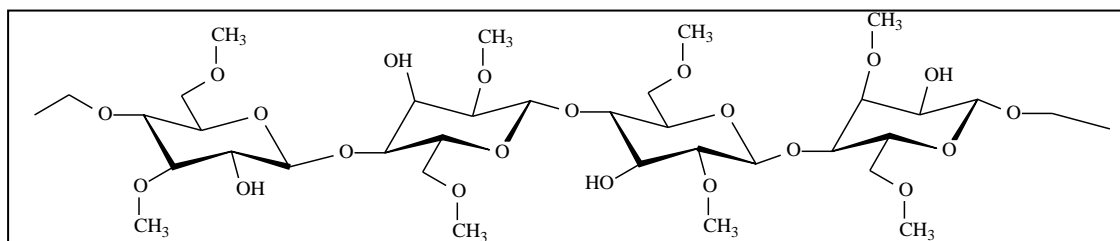


Figura 1.9 Estructura química de la metilcelulosa.

Comercialmente la metil celulosa con un rango de DS entre 1.5-2.0 son clasificados como anfifílica mientras que cuando aumenta este grado de sustitución arriba de 2 son definitivamente hidrofóbica. Los materiales que se emplean a la MC como materia prima suelen poseer transparencia óptica en el producto final. La transparencia óptica de las soluciones acuosas de Mc se pueden aumentar usando un éter mezclado con pequeñas cantidades de grupos hidroxialquilos.

Debido a todas las características antes mencionadas son las que hacen que la elaboración de geles con mezclas de materiales biodegradables sean objeto de estudios, ya que éstos tienen como característica principal la capacidad de respuesta, la cual, es una característica química de gran importancia a parte de las características mecánicas (*Tanaka y col., 1998*).

1.6.3. Ketoprofeno (KTP).

En los sistemas de liberación del gel de PAA/MC se utilizará el fármaco KTP. El ketoprofeno ó ácido 2-(3-benzoilfenil) propanóico (fig.1.10) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, el cual es una sustancia química con efecto analgésico y antipirético, con efectos similares a los corticoides pero sin las consecuencias secundarias.

El KTP actúa impidiendo la formación de prostaglandinas en el organismo, ya que inhibe a la enzima cicloxigenosa. Las prostaglandinas se producen en respuesta a una lesión, o a ciertas enfermedades, y provocan inflamación y dolor. El KTP reduce la inflamación y el dolor principalmente causada por artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, ataques agudos de gota, dolor dental, traumatismo, etc.

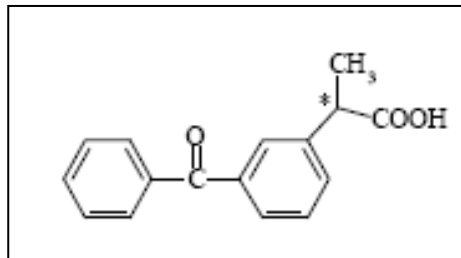


Figura 1.10. Estructura del Ketoprofeno.

El ketoprofeno de prescripción se usa para aliviar el dolor, sensibilidad, inflamación (hinchazón) y la rigidez causada por la osteoartritis (artritis causada por un deterioro del recubrimiento de las articulaciones) y la artritis reumatoide (artritis causada por la hinchazón del recubrimiento de las articulaciones). También se usa para aliviar el dolor, incluyendo el dolor menstrual (dolor que se presenta antes o durante el período menstrual). El ketoprofeno sin prescripción o de venta libre se usa 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. Pertenece a una clase de medicamentos llamados antiinflamatorios sin esteroides. Funciona al detener la producción de una sustancia que causa dolor, fiebre e inflamación.

1.6.3.1. Farmacocinética y farmacodinámica.

El ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la actividad de la ciclooxigenasa con lo cual se reduce la síntesis de prostaglandinas lo que explica su acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Además de sus acciones sobre las prostaglandinas, ketoprofeno muestra actividad antibradicínica, inhibe la síntesis de leucotrienos y puede estabilizar la membrana lisosomal.

El ketoprofeno a dosis de 75 a 150 mg al día inhibe la agregación plaquetaria y la síntesis de tromboxano por las plaquetas.

El ketoprofeno se absorbe después de su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 60 a 120 minutos. Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, el ketoprofeno se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en una proporción de 99%.

La vida media del ketoprofeno es aproximadamente de 1 a 3 horas. Después de la ingestión de una dosis, la duración de la analgesia es cercana a 6 horas. Su volumen de distribución corresponde a 0.11 l/kg y se encuentra en todos los tejidos incluyendo el musculoesquelético. Su permanencia en el líquido sinovial es de 6 horas.

El ketoprofeno se metaboliza en su mayor parte en el hígado, y aproximadamente 1% del fármaco se encuentra en la orina. Sus principales metabolitos son conjugados glucurónidos o compuestos hidroxilados. Los metabolitos son eliminados en 80% como glucurónidos en la orina y solo 10 a 20% en la bilis.

2. METODOLOGÍA

2.1. Reactivos y/o sustancias de la síntesis del gel.

Para la descripción de los reactivos y/o sustancias, se divide en dos partes, en síntesis del gel y la incorporación del fármaco.

2.1.1. Síntesis del gel.

Se sintetizaron geles de AA y MC, para los reactivos y sustancias para la síntesis se enlistan y se describen las características de éstos reactivos así como del solvente, catalizadores y entrecruzantes, como se muestra a continuación:

- Ácido acrílico (AA).
- Metil celulosa (MC).
- Agua.
- Ácido clorhídrico (HCl).
- Persulfato de potasio (KPS).
- Metilen bis acrilamida (MBA).
- Glutaraldehído (GA).

Ácido acrílico (AA). Marca Aldrich Chemical con un 99% de pureza. (79-10-7) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{H}$, contiene 10-200 ppm de hidroquinona monometil éter (MEHQ) como inhibidor. Monómero para polimerizar. El AA es un líquido incoloro, de baja viscosidad y olor característico. Peso molecular 72.06 g/gmol; punto de ebullición 139°C; punto de fusión 13°C; densidad (a 20°C) 1.051g/mL. Soluble en agua y en solventes polares; muy tóxico y corrosivo.

Ácido clorhídrico (HCl). Marca productos químicos de Monterrey. Catalizador de la reacción de entrecruzamiento. Líquido altamente corrosivo de olor característico. Peso molecular 36.46 g/mol; densidad (a 20°C) 1.18 g/mL; concentración de ensaye 37.2%.

Agua Destilada. Marca Quimicrón.

Metil celulosa (MC). Marca SIGMA-ALDRICH; CAS 9004-67-5 $[C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_3)_y]_n$ donde $x= 1.00$ a 1.55 , $y=2.00$ a 1.45 , $x+y=3.00$ y $y=$ grado de sustitución; constituyente del gel. La MC fino color hueso, $D_s=1.6-1.9$ (metoxi) y $M_w=14,000$, no tóxico.

Glutaraldehído (GA). Merck-Schuchardt al 25% en agua, 1-pentanodial, entrecruzante para la carboximetilcelulosa. Líquido amarillo de olor desagradable., Fórmula $C_5H_8O_2$; punto de fusión $-6^\circ C$; densidad 1.06 kg/L; peso molecular 100.12 g/gmol. Debe mantenerse en refrigeración.

Metilen bis acrilamida (MBA). ALDRICH 110-26-9 con 99% de pureza, entrecruzante para el poli(ácido acrílico). Sólido blanco altamente higroscópico, inoloro de estructura cristalina. Fórmula $(H_2C=CHCONH)_2CH_2$; peso molecular 154.17 g/gmol; punto de fusión $185^\circ C$; densidad de 1.235 g/mol. Ligeramente tóxico si es inhalado o absorbido por la piel.

Persulfato de potasio (KPS). Fisher Scientific CAS 7727-21-1, iniciador de la reacción de polimerización del ácido acrílico vía radicales libres. Polvo de color blanco e inoloro. Fórmula $K_2S_2O_8$; peso molecular 270.33 g/gmol; se descompone a $60^\circ C$.

2.2. Clasificación de la metodología.

La metodología del presente proyecto de investigación se divide en cinco partes, respectivamente:

- Síntesis del gel
- Pruebas de hinchamiento.
- Incorporación del fármaco.
- Liberación del fármaco.
- Caracterización del gel.

2.2.1. Metodología para la preparación y síntesis del gel (Rivas, 2008).

Los geles se elaboraron siguiendo el procedimiento propuesto por Rivas (2008); se prepararon geles de AA/MC en tres relaciones diferentes de los reactivos utilizados: 75/25, 50/50 y 25/75. Mezclar en un reactor de vidrio de 3 bocas, una solución polimérica al 5% en peso con respecto al peso total de los reactivos. Se adicionó la MC con respecto a la relación AA/MC (75/25, 50/50, 25/75) en 95 ml de agua destilada, como medio de difusión.

Se instaló el equipo para la mezcla polimérica, colocando en un cristalizador el reactor de 3 bocas, conectado a un tubo refrigerante con flujo de nitrógeno para mantener una atmósfera inerte, mezclar con agitación magnética constante durante 30 minutos, a una temperatura de 80°C (ver fig. 2.1). Transcurrido 30 minutos, se agregó el AA con respecto a la relación AA/MC y se mezcló 5 minutos, posteriormente se añadió 1% en peso de HCl como catalizador, y 1% en peso de GA como agente entrecruzante, 1% de KPS como iniciador, y 1 % en peso de MBA, como agente entrecruzante para el AA.

Después se llevó a cabo la reacción polimérica, durante 3 horas a una temperatura constante de 80° C. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se colocó en un cristalizador o caja petri y se dejó reposar para llevar a cabo la gelificación.

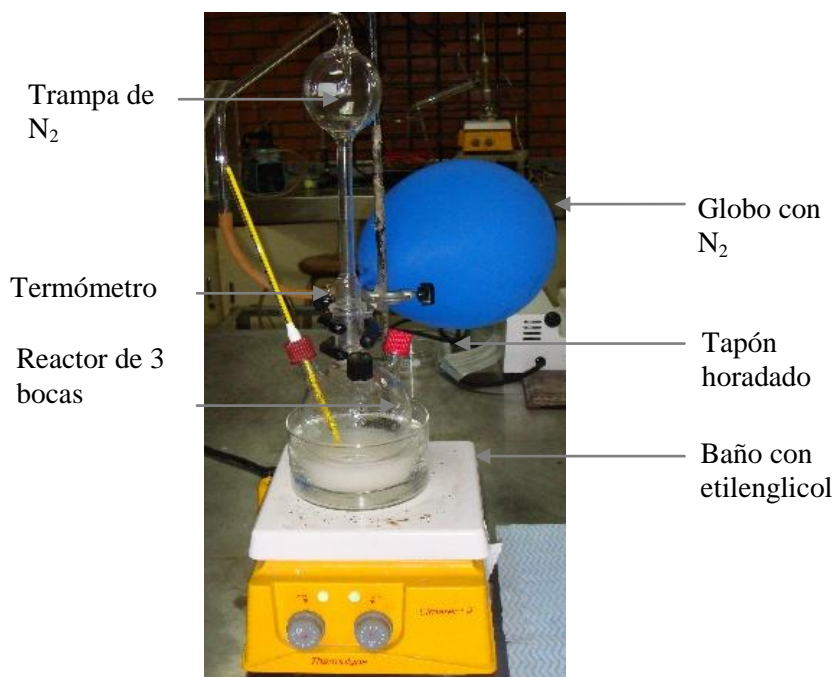


Figura 2.1. Equipo utilizado para la síntesis de los geles PAA/MC.

El gel de PAA/MC obtenido se secó a una temperatura de 60°C hasta peso constante, posteriormente se extrajeron los geles en forma de película y se lavaron con agua destilada para eliminar los residuos de material no reaccionado y se procedió a secar nuevamente hasta peso constante.

2.2.2. Pruebas de hinchamiento en geles de PAA/MC (*Rivas y col., 2006*).

La evaluación del grado de hinchamiento a cuatro temperaturas (33, 35, 37 y 39 ° C) y se seleccionaron las muestras en forma de película de PAA/MC. El procedimiento fue secar las muestras en la estufa y se colocaron las películas en un desecador para evitar la humedad. Posteriormente se cortaron las películas en trozos pequeños y se transportaron en viales. Estos sirvieron para realizar las pruebas de hinchamiento.

Se pesó el vial y se taró, para que el peso seco de la muestra sea de 0.4gr. Posteriormente, se metieron a la estufa para que estén completamente libres de humedad y se dejaron por un lapso de dos días hasta que las películas tengan peso constante.

Se inició con las pruebas de hinchamiento después de dos días de secado; se anotó el peso registrado del vial con la muestra al comienzo de las pruebas, y el tiempo de hinchamiento se evaluó durante 12 horas continuas.

Se agregaron inicialmente la cantidad de 0.4gr. de agua a la muestra y pesar. Posteriormente se esperó hasta que el agua fue absorbida (desde 10 minutos hasta 1 hora), para observar los cambios en la película. Se observó el hinchamiento del gel.

Se pesó el vial cuando el gel absorbió todo el líquido, y se anotó el valor registrado por la balanza. Se agregó la cantidad de 0.1gr. de agua y se esperó a que nuevamente sea absorbida por el gel. Se pesó y se anotó el valor que determinó la balanza; y seguir con el procedimiento cada 24 horas, hasta que el gel llegó a su límite de absorción, es decir su punto de equilibrio.

2.2.3. Incorporación del fármaco.

La incorporación del fármaco en los geles se puede realizar por dos métodos: (a) El fármaco se incorpora durante la síntesis del gel y (b) por hinchamiento de los geles en una solución del fármaco.

La incorporación del fármaco se realizó por hinchamiento de los geles en solución del fármaco.

2.2.3.1. Reactivos y/o sustancias para la incorporación del fármaco.

Se incorporó el fármaco a los geles de PAA y MC, los reactivos y soluciones para la incorporación se enlistan y se describen las características de éstos reactivos a continuación:

- Ketoprofeno.
- Alcohol etílico.
- Solución buffer pH=7.

Ketoprofeno (KTP). Pureza de 99%, marca ALDRICH CAS 22161-81-5. Fármaco no esferoidal antiinflamatorio utilizado para las pruebas de liberación. Polvo fino de color blanco, inoloro, no higroscópico. Fórmula $C_{18}H_{14}O_3$; FW 254.26; punto de fusión $75.78^{\circ}C$. Tiene un pKa de 5.94 en metanol-agua (3:1) y en octanol agua (2:1) un coeficiente de partición de 0.97 (buffer pH=7.4). Soluble en etanol, cloroformo, acetona, éter, benceno y alcanos fuertes, pero prácticamente insoluble en agua a $20^{\circ}C$. Tóxico.

Alcohol Etilico. Marca Fermont, productos químicos de Monterrey, pureza de 99.9% CAS 64-17-5, UN 1170, líquido altamente inflamable e inoloro utilizado como disolvente para el fármaco (KTP), fórmula CH_3CH_2OH solubilidad en agua, peso molecular 46.07. Tóxico.

Solución Buffer pH =7. Marca T.J. Baker.

2.2.3.2. Metodología para la incorporación del fármaco por hinchamiento de los geles (Rivas, 2008).

Se preparó una mezcla de Ketoprofeno (KTP) (50mg/ml) en alcohol etílico/agua destilada en relación 1:1, se cortaron los geles de aproximadamente 0.2 g y se sumergieron (ver fig. 2.2.) en la solución anterior durante 48 horas.

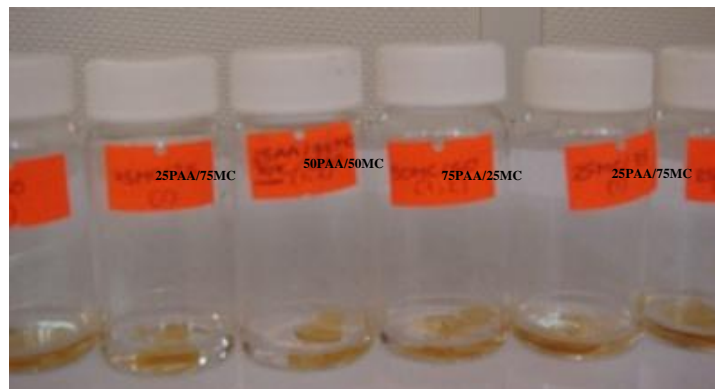


Figura 2.2. Incorporación del fármaco a los geles por hinchamiento.

Se retiraron los geles, se secó el exceso de solución y se pesaron. Posteriormente se congelaron a -10°C durante 48 horas, después se dejaron reposar a temperatura ambiente hasta peso constante.

2.2.4. Liberación del fármaco mediante espectroscopía UV.

Se realizó una curva de calibración a diferentes concentraciones de KTP, tomando esto como un estándar, para ambas técnicas.

Posteriormente se analizaron las muestras del gel sintetizado con el fármaco, para elaborar un gráfico de tiempo vs KTP liberado (mg/ml), y evaluar la cantidad liberada de gel.

2.3. Metodología para la caracterización del gel.

La liberación del KTP en las películas polimerizadas, se realizó por medio de la caracterización de las siguientes técnicas:

2.3.1. Espectroscopía infrarrojo (FTIR).

La espectroscopía de infrarrojo nos permite conocer algunas de las propiedades de un compuesto orgánico, obteniendo información acerca de su estructura. La espectroscopía de infrarrojo es una herramienta para investigar la orientación tanto de los componentes de cadenas aromáticas como de otros grupos funcionales de las muestras analizadas. Para la identificación de la películas de PAA/MC se utilizó un espectrómetro de transformadas de Fourier marca Perkin Elmer modelo Spectrum One mediante la técnica ATR con 12 barridos y un intervalo de frecuencia de $4000-600\text{ cm}^{-1}$. En este intervalo de frecuencia se verán los grupos funcionales principales de cada polímero para identificar si realmente existen dentro de las muestras y la verificación de que no se llevaran a cabo reacciones secundarias.

2.3.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

Las determinaciones de la temperatura de transición vítrea (T_g) dependen tanto de la velocidad de calentamiento como de la historia térmica del material, es decir, de las condiciones de temperatura a las cuales haya sido sometida la muestra previamente.

Las posibles determinaciones que pueden medirse mediante un análisis DSC son las siguientes: calor de transición, calor de reacción, pureza de la muestra, diagrama de fase, calor específico, identificación de la muestra, porcentaje de incorporación de la muestra, velocidad de reacción, velocidad de fusión y cristalización, retención de solvente y energía de activación.

En el análisis DSC de los geles se utilizó un equipo TA Instruments modelo 2010 y la cantidad de la muestra fue aproximadamente 10 mg, se realizaron 2 barridos primero a una velocidad de calentamiento de 10°C/min y el segundo de 5°C/min en el rango de 0°C hasta 250°C con un flujo de nitrógeno de 20 ml/min, utilizándose los resultados del segundo barrido.

En éste análisis se observó la Temperatura de transición vítrea (T_g) en los geles, así como el efecto de las concentraciones de polímero para cada una de las relaciones de gel.

2.3.3. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).

La técnica de SEM se lleva a cabo cuando los electrones de alta velocidad golpean la superficie de un sólido en vacío, los electrones son reflejados por la superficie, con estos electrones que barren la superficie se forma una imagen de la superficie barrida. Generalmente es utilizada para examinar las superficies de muestras en alta resolución.

Una superficie ideal del sólido debería de ser homogénea en composición molecular y suave a nivel molecular. Sin embargo, las superficies reales son heterogéneas así como rugosas apreciablemente y con una topografía compleja. El efecto de la rugosidad en ángulos de contacto ha sido ampliamente reconocido que afecta el área de contacto y desde luego la energía libre de la superficie. La influencia de la rugosidad en la superficie de los biomateriales y su funcionalidad ha sido demostrada así como un número de estudios independientes, en donde se enfatiza la relevancia de la rugosidad en las superficies de materiales que son usados como candidatos en aplicaciones biomédicas en forma de películas.

Este análisis se realizó para observar la superficie de las películas, la distribución de cada polímero en la película y la incorporación del fármaco dentro de la matriz polimérica. La preparación de la muestra en estado hinchado se trató de realizar como el procedimiento reportado por Qiu y Park en el 2003, donde la muestra se secó hasta peso constante, para posteriormente ser hinchada en agua. Los geles hidratados fueron sumergidos en nitrógeno líquido y en ese estado fue tomada la micrografía, con la finalidad de mantener la estructura de los materiales hidratados de la manera más natural posible. El equipo utilizado para este estudio fue un microscopio modelo JEOL JSM

5900, con un tamaño de muestra de 28 mm. El voltaje de aceleración fue de 5 KV, una magnitud de 500, 1000, 2000 y 4000 X y la apertura de 100, 50, 10 y 5 μ m, respectivamente.

2.3.4. Espectroscopía de UV-visible.

Debido a las cantidades de fármaco utilizadas (mg), se requirió realizar la evaluación de la concentración de las soluciones del fármaco en la liberación, por ello se optó por realizar la espectroscopia de UV-visible, la cual se describe brevemente a continuación.

El principio de la espectroscopía de UV-visible involucra la absorción de radiación ultravioleta-visible por una molécula, causando la promoción de un electrón de un estado excitado, liberándose el exceso de energía en forma de calor. Cuando un haz de radiación UV-visible atraviesa una solución conteniendo un analito absorbente, la intensidad incidente del haz (I_0) es atenuada hasta I . esta fracción de luz que no ha logrado traspasar la muestra es denominada transmitancia (T) ($T=I/I_0$). La absorbancia A ($A=-\log T$) está relacionada linealmente con la concentración de las especies absorbente.

El análisis de llevo a cabo en espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis) marca Shimadzu, la longitud de onda comprende entre 190 y 800nm.

2.4. Diseño de experimentos.

Los geles se elaboraron siguiendo el procedimiento propuesto por Rivas (2008); se prepararon geles de AA/MC en tres relaciones diferentes de los reactivos utilizados: 75/25, 50/50 y 25/75 (ver tabla 2.1).

Tabla 2.1. Relaciones AA/MC de 5% en peso para el diseño de experimentos.

Relación AA/MC	AA (gramos)	MC (gramos)
75/25	3.75	1.25
50/50	2.5	2.5
25/75	1.25	3.75

Las relaciones PAA/MC al 5% en peso de mezcla polimérica a diferentes temperaturas (ver tabla 2.2), para la liberación del KTP incorporado en el gel, donde se realizaron pruebas preliminares a los geles de PAA/MC.

Tabla 2.2. Relaciones PAA/MC al 5% en peso de mezcla polimérica a diferentes temperaturas.

Relación (PAA/MC)	T1 (33 °C)	T2 (35°C)	T3 (37°C)	T4 (39°C)
M1 (75/25)	M1T1	M1T2	M1T3	M1T4
M2 (50/50)	M2T1	M2T2	M2T3	M2T4
M3 (25/75)	M3T1	M3T2	M3T3	M3T4

Total de muestras (geles) a analizar 12 por duplicado, a las cuales se les realizaron la liberación del KTP mediante espectroscopía UV, para encontrar la temperatura óptima para la liberación del fármaco y la concentración ideal del fármaco (KTP) en los geles de PAA/MC.

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

3.1 Síntesis de los geles de PAA/MC.

Se elaboraron los geles en forma de película, variando la concentración monómero-polímero, las cuales fueron de 75PAA/25MC, 50PAA/50MC y 25PAA/75MC. Inicialmente, se realizaron pruebas preliminares para cumplir con los objetivos trazados y las condiciones ideales propuesto por Rivas (2008). Estas condiciones para la síntesis de los geles se enlistan a continuación:

- 5% en peso de solución de (AA y MC) con relación al peso total de muestra que es de 5 gr.
- 95 ml de agua destilada, 30 minutos de mezclado y 3 horas de reacción.
- HCl (1×10^{-2} mol/l).
- GA (2.5×10^{-2} mol/l)
- 1% en peso de KPS y de MBA.
- agitación magnética y atmósfera inerte.
- $80 \pm 2^\circ\text{C}$ de temperatura de reacción y 1 semana de tiempo de gelificación.

Primeramente para poder llevar a cabo la síntesis, la MC se mezcló a temperatura ambiente, ya que se encuentra en polvo fino difícil de disolver, observándose a simple vista que las muestras que contienen más de este polímero, presentaron mayor resistencia de mezclado y menor cristalinidad, que posteriormente durante la síntesis se notaron con dificultad de mezclado, mostrándose con mayor viscosidad durante el inicio y al final de la reacción, requiriendo la agitación magnética y velocidad constante; por otro lado se sabe que el PAA es altamente bioadhesivo, por lo que al ser polimerizado con agitación magnética se genera una alta viscosidad en la mezcla que va en aumento conforme pasa el tiempo de reacción.

Cabe mencionar que la MBA y el KPS fueron disueltos previamente en agua e inyectados en el reactor para conservar la atmósfera inerte, controlando cuidadosamente el

ascenso o descenso de la temperatura de reacción, para cumplir con los objetivos trazados.

3.2. Características de los hidrogeles de MC/PAA.

De forma generalizada, las características de los geles de PAA/MC en forma de películas fueron las siguientes: son semitransparentes, de superficie rugosa y presentan flexibilidad.

En los geles, las características según el contenido de los polímeros durante la síntesis utilizada, mostraron que conforme se aumentó el contenido de MC en las muestras de los geles según la relación utilizada (75PAA/25MC, 50PAA/50MC, 25PAA/75MC), se fueron opacando. Por otro lado, los hidrogeles que contienen más PAA son flexibles y pierden su flexibilidad cuando se aumenta la MC. En la figura 3.1 se muestra la primera relación utilizada 75PAA/25MC, la cual presenta mayor flexibilidad, cristalinidad y rugosidad, que en las otras relaciones.



Figura 3.1. Gel en forma de película de 75PAA/25MC.

El gel en forma de película de relación 50PAA/50MC (fig. 3.2), presentó menor flexibilidad, opaca y menos rugosa; y en la película de relación 25PAA/75MC (fig. 3.3), por lo contrario de las demás relaciones, se presentaron sin flexibilidad, notándose

totalmente opacas, gruesas y sin rugosidades, con la dificultad de cortarla para obtener una pequeña muestra.



Figura 3.2. Gel en forma de película de 50PAA/50MC.



Figura 3.3. Gel en forma de película de 25PAA/75MC.

Los geles presentaron la dificultad de desmolde, ya que las películas se adherían fuertemente al contenedor de vidrio, imposibilitado la obtención del hidrogel en una sola pieza, por lo que en se recurrió a raspar la superficie con fuerza para desmoldar, esto es

debido a que los grupos carboxílicos del PAA forman enlaces de hidrógeno con los grupos amino presentes en el vidrio, formando una fuerte adhesión de los hidrogeles, tal como sucedió con el trabajo realizado por Rivas en el 2008.

3.3. Pruebas de hinchamiento en geles de PAA/MC.

Los geles poseen características particulares. Son hidrófilos, insolubles en agua, blandos, elásticos y en presencia de agua se hinchan, aumentando considerablemente su volumen, ya que el líquido impide que la red polimérica se colapse, mientras que la red impide que el líquido fluya libremente, pero manteniendo su forma hasta alcanzar un equilibrio físico-químico, mientras que en estado deshidratado (xerogel) son cristalinos.

El líquido al ponerse en contacto con el xerogel intentará disolverlo y solvatará las macromoléculas del polímero para separarlas unas de otras, microscópicamente, esto provocará el hinchamiento (Rigel y col., 2003).

Las pruebas de hinchamiento en solución pH se realizaron para determinar la capacidad de absorción, cuando éstas llegan al punto de equilibrio de absorción, además de observar cómo influye la temperatura en este fenómeno sobre los geles.

Se efectuaron pruebas diferentes temperaturas, estas fueron a 33, 35, 37 y 39°C (estos valores de temperaturas se analizaron debido a los rangos de temperatura normal del cuerpo humano), en solución buffer neutra con pH de 7.

En la figura 3.4 se observa una serie de muestras en xerogel en las diferentes relaciones utilizadas y en la figura 3.5 se muestran en estado hinchado éste se hincha sin perder su forma original. Notándose al inicio que la apariencia de las muestras fue ligeramente opaca más sin embargo al estar en estado hinchado se tornaban semitransparentes con aumento en volumen hasta del 500%, durante un periodo de tiempo.

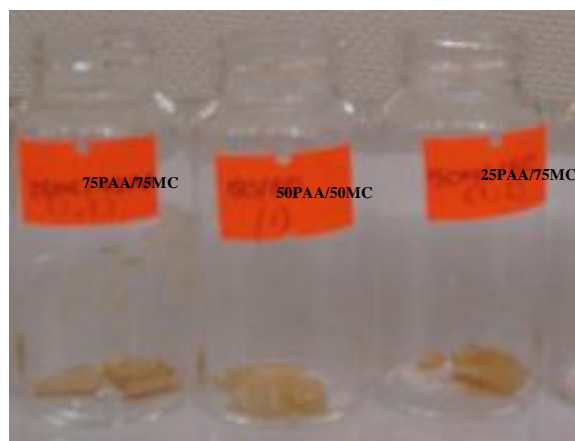


Figura 3.4. Geles de PAA/MC en forma de película de en estado deshidratado (xerogeles).

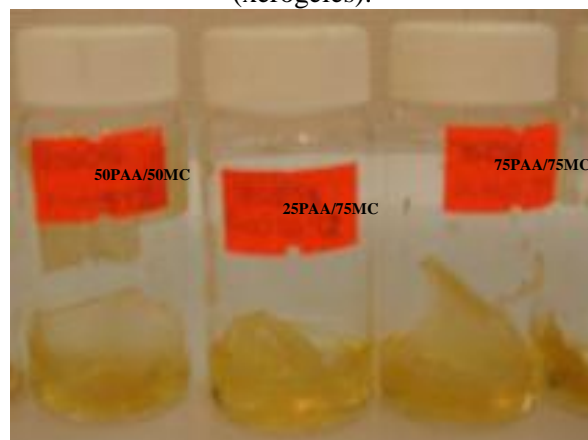


Figura 3.5. Geles de PAA/MC en forma de película de en estado hinchado.

3.3.1. Efecto de la relación PAA/MC sobre el hinchamiento en los geles.

El hinchamiento va disminuyendo conforme se aumenta el contenido de la MC en el gel, esto es porque el carácter hidrofílico es otorgado en mayor proporción por el PAA, por lo tanto al haber más contenido de AA el hinchamiento es mayor. Estas propiedades físicas de los geles dependen de muchos factores, son reversibles y depende de las condiciones ambientales.

En la figura 3.6 se muestra un xerogel A), película semitransparente con ligera coloración amarilla debido a la degradación progresiva y rápida de la MC y otra B) en estado hinchado para una relación de 75PAA/25MC, ya que esta muestra presentó visualmente mayor hinchamiento debido al contenido AA, como se menciona

anteriormente. En estado hinchado los hidrogeles son totalmente transparentes con propiedades de adhesión y si se someten a estiramiento se rompen.



Figura 3.6. Gel con una relación de 75PAA/25MC, A) Xerogel, B) Gel hinchado hasta el equilibrio.

3.3.2. Efecto de la temperatura sobre los geles de PAA/ MC.

El hinchamiento del gel conjugado con la temperatura, involucra un gran movimiento de los segmentos del polímero ya que es resultado del incremento en la distancia de separación entre las cadenas del gel, aumentando su volumen longitudinal, como ya se ha mencionado anteriormente (Rigel y col., 2003).

El efecto de la temperatura en los geles elaborados con MC /PAA, se observó que se aprecia máximo hinchamiento en aquellas de 75PAA/25MC debido al alto contenido de PAA evaluado a un pH de 7 y a una temperatura de 33 °C es de 531%, para una temperatura de 35 °C es de 489%, para una temperatura de 37 °C es de 453%, y para la de temperatura de 39 °C es de 427%. Por lo que para esta relación del gel, el porcentaje de hinchamiento va aumentando, cuando la temperatura se ve disminuida.

En la relación de 50PAA/50MC el porcentaje de hinchamiento evaluado a una temperatura de 33 °C y un pH de 7 es de 452%, para una temperatura de 35 °C es de 429%, evaluado a 37 °C es de 409%, y para una temperatura de 39 °C es de 405%. Por lo que también estos valores, como para la relación de 75AA/25MC, el porcentaje de hinchamiento va aumentando, cuando la temperatura se ve disminuida.

Y para la relación de 25PAA/75MC el porcentaje de hinchamiento, debido al bajo contenido de PAA, evaluado a una temperatura de 33 °C y un pH de 7 es de 437%, para una temperatura de 35 °C es de 409%, continuando para 37 °C es de 389%, y para una

temperatura de 39 °C es de 381%. Corroborando las dos relaciones anteriores, para los geles de 25PAA/ 75MC, también se muestra el mismo efecto sobre la temperatura, ver figura 3.7.

Por lo tanto, se observa que en los geles que contienen mayor concentración de PAA tienen mayor hinchamiento, esto debido a las propiedades del PAA como ya se menciono anteriormente; por otro lado se observó que a menor temperatura (33 y 35 °C) los geles presentaron mayor hinchamiento, debido al relajamiento de las cadenas dentro de la matriz polimérica.

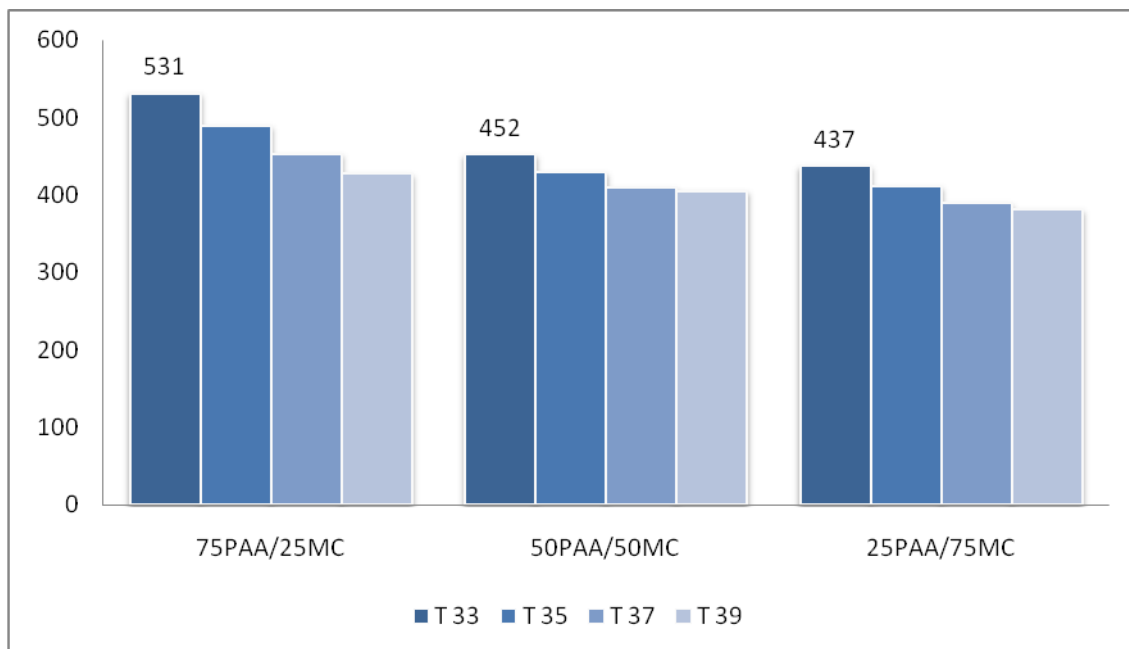


Figura 3.7. Efecto de la temperatura sobre el hinchamiento en los geles de PAA/MC a 240hrs.

Por lo tanto, se evaluaron los geles de PAA/MC, cuando estos llegaron a su límite de absorción, es decir al punto de equilibrio en un periodo de 240 hrs., notándose que se ven afectados por el aumento de la temperatura en el hinchamiento ya que conforme se incrementa ésta el hinchamiento disminuye para pH de 7. El comportamiento anterior se debe a que la influencia de la temperatura hace que las cadenas de la estructura tiendan a relajarse cuando están a 33 °C, mientras que a 35 °C, 37 °C y 39 °C se contrae el gel a un determinado tiempo, los espacios se reducen.

Los geles que presentan una temperatura crítica de miscibilidad superior, se expanden (los geles de PAA/MC presentaron este comportamiento), mientras que los que tienen una temperatura crítica de miscibilidad inferior, se contraen a medida que disminuye la temperatura (Martínez, 2006).

3.4. Incorporación del fármaco a los geles de PAA/MC por hinchamiento.

Se elaboraron geles en forma de película diferentes relaciones de polímero, a los cuales se les incorporó el fármaco (KTP) por medio de hinchamiento. Las películas obtenidas presentaron características similares a las que no contiene fármaco, solamente que en apariencia son más blancas. En la figura 3.8 se muestran las películas con fármaco, en algunos casos se observó partículas en forma de polvo de color blanco sobre la superficie de las películas, las cuales corresponden al KTP, que nos indica la falta de incorporación del fármaco por completo, sin embargo esto se pudo corroborar con los análisis de FTIR y la liberación del fármaco.

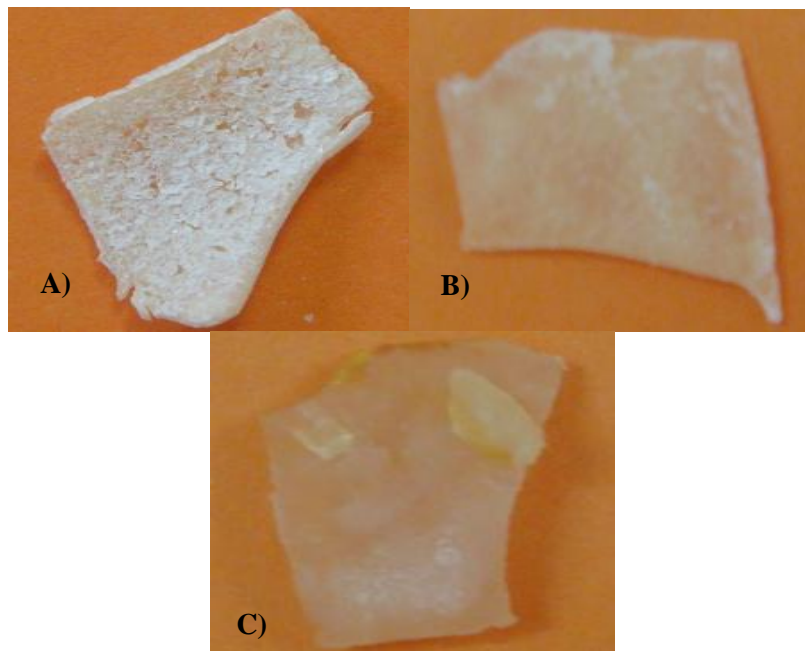


Figura 3.8. Películas incorporadas con KTP en la polimerización de A) 75PAA/25MC, B) 50PAA/50MC y C) 25PAA/75MC.

En la figura 3.9. A) se muestra el hidrogel con una relación 50PAA/50MC sin la incorporación del KTP (xerogel) y con el fármaco incorporado por hinchamiento B), observándose una clara diferencia entre ambas, la figura 3.9 A) presenta una superficie homogénea y semitransparente, mientras que la figura 3.9 B) presenta también una superficie homogénea, pero la coloración cambio de semitransparente a opaca. Por otro lado, podemos decir que se ha corroborado en apariencia con los resultados obtenidos por Rivas y col., 2008.

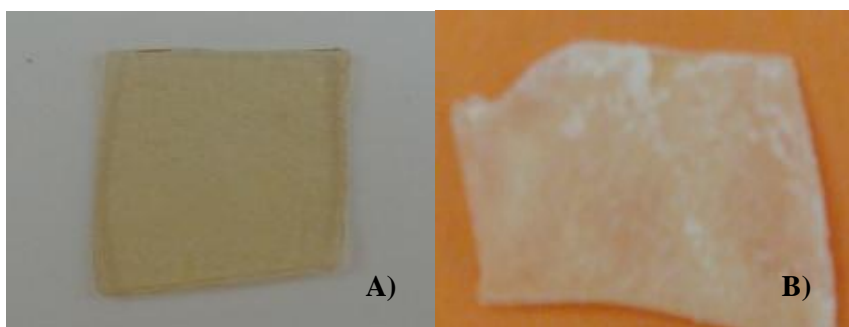


Figura 3.9. Geles de 50PAA/50MC, A) xerogel; B) cargados con el fármaco KTP.

El gel 75PAA/25MC presenta un mayor grado de hinchamiento que los otros hidrogel con valores mayores del 500% como ya se menciono anteriormente en la tabla 3.7, por otro lado este gel después de su hinchamiento en la solución de KTP, se tornan lechosos, muy viscosos y pegajosos, haciendo difícil su manipulación debido a que se adherían al papel filtro que los contenía.

3.5. Fármaco incorporado a los geles de PAA/MC.

Los geles de PAA/MC incorporados deberían contener un 5% de KTP que corresponde a la cantidad agregada del KTP en el hinchamiento.

En la tabla 3.1 se muestran los valores utilizados para el cálculo de la cantidad de KTP teórico cargado por hinchamiento de los geles 75PAA/25MC, en la columna dos se tienen los pesos de la muestra del gel seco (xerogel), en la columna tres se tiene el peso de

la muestra del gel húmeda, medido posterior al retiro del gel de la solución de KTP, con esta medición se calculó la cantidad de solución absorbida por el gel, se calculó la densidad de la solución del KTP utilizada encontrándose que era de 0.9252 g/ml, con este valor se calculó la cantidad de KTP absorbido por el gel (es la diferencia de la muestra seca con KTP y la muestra seca en mg), la cual se presenta en la columna cuatro, y por último se calculó el porcentaje de KTP absorbido en el gel, el promedio de 6.2%.

Tabla 3.1. Resultados del gel 75PAA/25MC incorporado con KTP por hinchamiento (teórico).

Número	muestra seca (g)	Muestra húmeda + KTP	KTP fijado (mg)	% KTP del gel
1	0.2022	0.4160	12	6.34
2	0.1998	0.4003	11	6.09
3	0.2013	0.3978	11	5.95
4	0.1997	0.4100	11	6.33
5	0.2006	0.4008	11	6.06
6	0.2311	0.4820	14	6.35

Por otro lado se calculó la concentración del KTP fijado real en los geles de MC/PAA por la diferencia de pesos entre el gel seco después de haberse incorporado el fármaco y el gel sin fármaco, véase en la tabla 3.2, en la columna dos se presenta la cantidad de muestra seca (xerogel), en la columna tres se encuentran los pesos de las muestras secas después de haberse incorporado el fármaco, en la cuarta columna se calcula la cantidad de fármaco presente en el gel por diferencia de peso y en la última columna el porcentaje de fármaco presente en el gel, realizando un promedio de éstos valores se tiene que los hidrogeles de 25MC/75PAA contienen un 6.5% de KTP.

Tomando este último valor se puede calcular el porcentaje de error si se toma únicamente el valor teórico calculado, el cual sería del 4.5%, para la contribución de los trabajos relacionados en la incorporación de fármaco.

Por tanto, en los resultados obtenidos en la incorporación de fármaco en los geles de PAA/MC se obtuvieron buenos resultados, en comparación con el trabajo reportado (Purata, 2008), mostrando que los hidrogeles de PAA/CMC contienen hasta un 5.8% de KTP con un porcentaje de error del 7%, por lo que estos valores son muy similares y podrían considerarse para posteriores trabajos relacionados a la incorporación del fármaco.

Tabla 3.2. Resultados del gel 75PAA/ 25MC incorporado con KTP por hinchamiento (real).

Número	muestra seca (g)	Muestra seca + KTP	KTP fijado (mg)	% KTP del gel.
1	0.2022	0.2149	13	6.84
2	0.1998	0.2114	12	6.43
3	0.2013	0.2153	14	7.42
4	0.1997	0.2127	13	7.05
5	0.2006	0.2111	10	5.92
6	0.2311	0.2418	11	5.24

Realizando los cálculos para las otras relaciones de geles se obtienen los porcentajes del fármaco KTP incorporado, como se muestra en la tabla 3.3.

Tabla 3.3. Resultados de las cantidad de fármaco incorporado por hinchamiento de los geles PAA/MC.

Geles	% KTP del gel.
75PAA/ 25MC	6.5
50PAA/50MC	6.2
25PAA/75MC	6.3

3.6. Caracterización de los geles.

3.6.1 Análisis por espectroscopía infrarrojo (FTIR).

El análisis por FTIR se realizó con el objetivo de identificar los diferentes grupos característicos de la MC y del PAA, que conforman a los geles.

En los espectros IR de la MC pura de la figura 3.10 A), se observan los picos correspondientes característicos a este polímero, notándose que a 3480 cm^{-1} se observa un pico perteneciente a una vibración de estiramiento -OH de los carbonos 2,3 ó 6 de la AGU de la MC, a 1630 cm^{-1} se le atribuye a un estiramiento del grupo C=O, ya que se observa como incrementa notablemente del espectro A) al B), debido al entrecruzamiento de los grupos reactivos del GA con los de la MC y esto se corrobora con las disminuciones de las bandas a 2930 cm^{-1} y 2835 cm^{-1} . Obsérvese que el pico a 1467 cm^{-1} en A), debido a la estructura original de la MC, se le atribuye a una flexión del grupo OH y a 2909 cm^{-1} correspondiente al estiramiento -CH₃ y al enlace C-O de la MC.

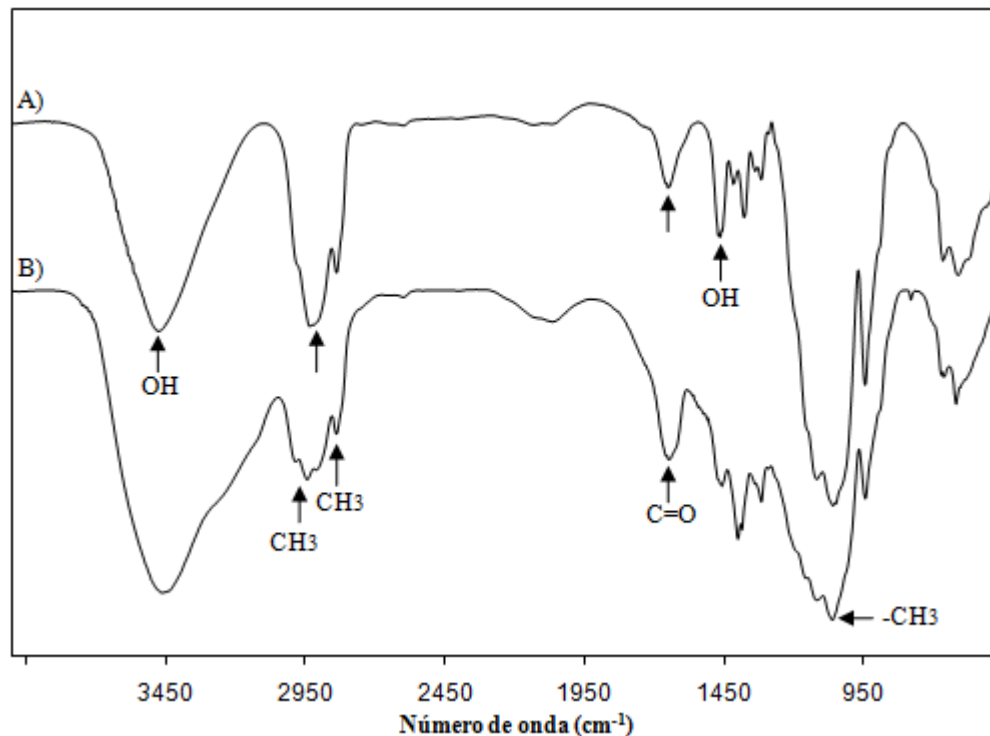


Figura 3.10. A) Espectro IR de la MC pura y B) de la MC en forma de película entrecruzada con GA.

En el espectro de las películas de 75PAA/25MC (véase figura 3.11), donde a 3392 cm^{-1} se encuentra un pico pronunciado perteneciente a una flexión -OH del grupo COOH del PAA, junto con la presencia de un estiramiento del grupo C=O a 1649 cm^{-1} , y a 1465 cm^{-1} se corrobora una flexión del grupo COH del PAA presentes en la matriz polimérica.

A 2922 cm^{-1} existe la presencia de una vibración de estiramiento CH_3 del grupo sustituyente de la celulosa perteneciente a la MC y a 2852 cm^{-1} se encuentra un estiramiento CH_2 , donde en la región de las huellas digitales se corrobora la presencia del grupo sustituyente de la MC debido a una vibración de flexión $-\text{CH}_3$ a 1398 cm^{-1} .

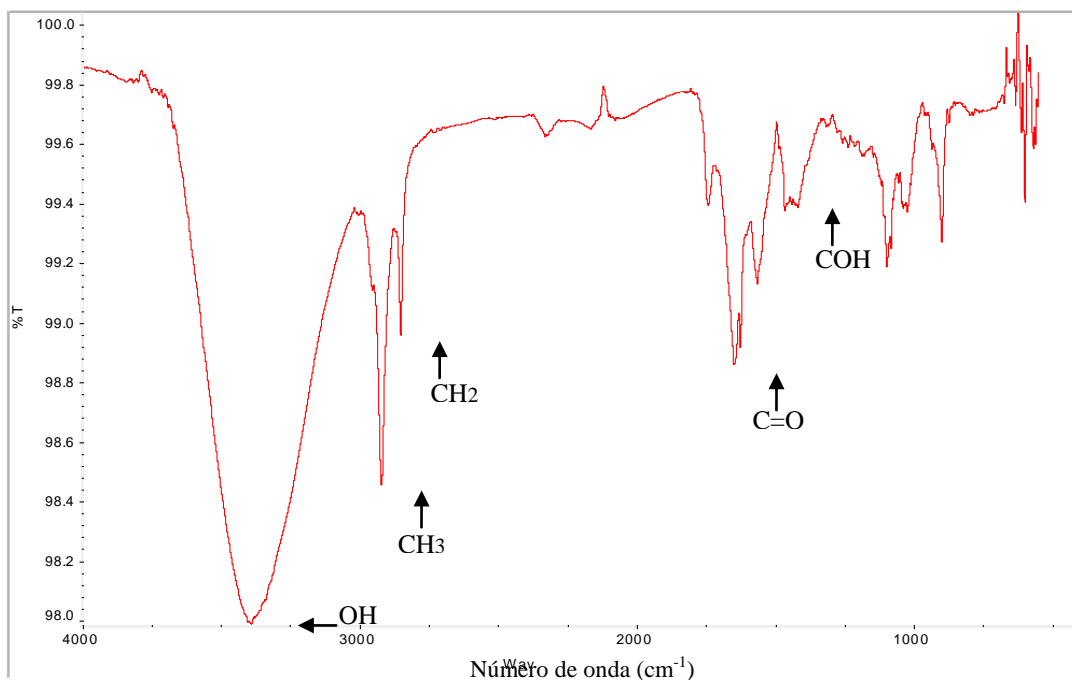


Figura 3.11. Espectro IR del gel de 75PAA/25MC.

En la figura 3.12 se presenta el espectro de IR del gel sintetizado con la relación 50PAA/ 50MC. Se pueden apreciar de igual forma las bandas características de las estructuras de la MC y el PAA presentes en el gel. A 3397 cm^{-1} se observa un pico perteneciente a una vibración de estiramiento -OH, el estiramiento del grupo C=O a 1648 cm^{-1} y a 1423 cm^{-1} de la flexión del grupo COH del PAA presentes en el gel.

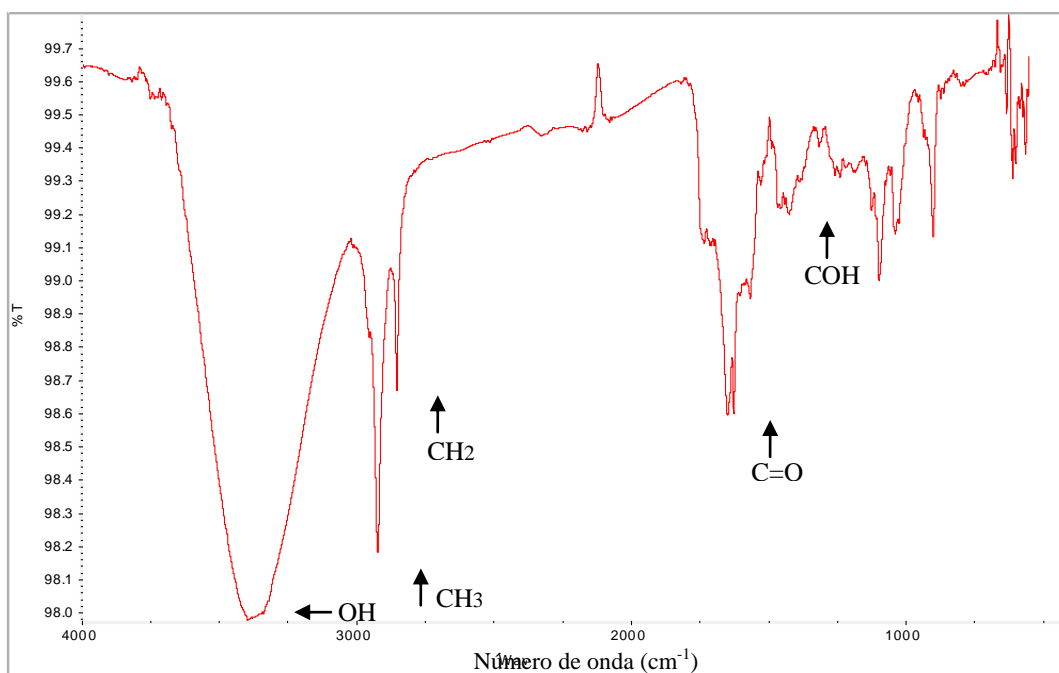


Figura 3.12. Espectro IR del gel de 50PAA/50MC.

Si comparamos las figuras 3.11 y 3.12 observamos un aumento en la intensidad de la bandas correspondientes a los grupos CH₃ y CH₂ presente en la estructura de la MC, esto es debido al aumento en la concentración de la cantidad de MC en el gel 50PAA/50MC.

En la figura 3.13 se presenta el espectro de IR del gel sintetizado con la relación 25PAA/ 75MC. Se pueden observar de la misma forma las bandas características de las estructuras de la MC y el PAA presentes en el gel. A 3340 cm⁻¹ se observa un pico perteneciente a una vibración de estiramiento -OH.

A 1045 cm⁻¹ podemos observar un pico pronunciado debido al grupo metilo -CH₃ sustituyente de la MC.

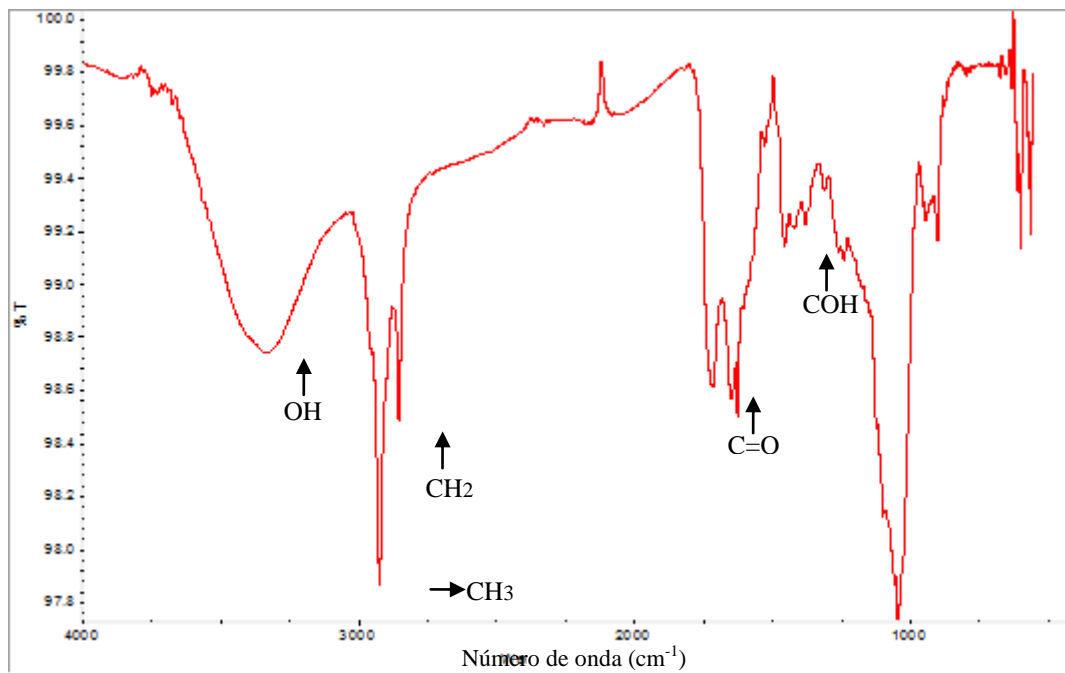


Figura 3.13. Espectro IR del gel de 25PAA/75MC.

De igual manera, si comparamos las figuras 3.12 y 3.13 observamos el mismo comportamiento anterior, un aumento en la intensidad de la bandas correspondientes a los grupos metilos presente en la estructura de la MC, como ya se mencionó, es debido al aumento en la concentración de la cantidad de MC en el gel 50PAA/50MC.

En el espectro de la figura 3.14, se observan que aparecen las bandas características y los grupos funcionales para la MC y del PAA en las tres diferentes relaciones de 75PAA/25MC, 50PAA/50MC y 25PAA/75MC, donde la intensidad de las bandas depende de la relación de las materias primas utilizadas para su preparación, observándose que se incrementa la intensidad de los grupos funcionales al aumentar la concentración de la MC, por lo que disminuye la intensidad de los picos para los grupos funcionales del PAA, debido a la disminución de su concentración, lo que indica que ambos grupos están presentes en el gel.

En general los espectros de los geles a diferentes relaciones en estado de xerogel, presentaron las bandas características de cada polímero aunque con pequeñas diferencias en cuanto a intensidad de los mismos, debido a la concentración en cada relación para los diferentes geles.

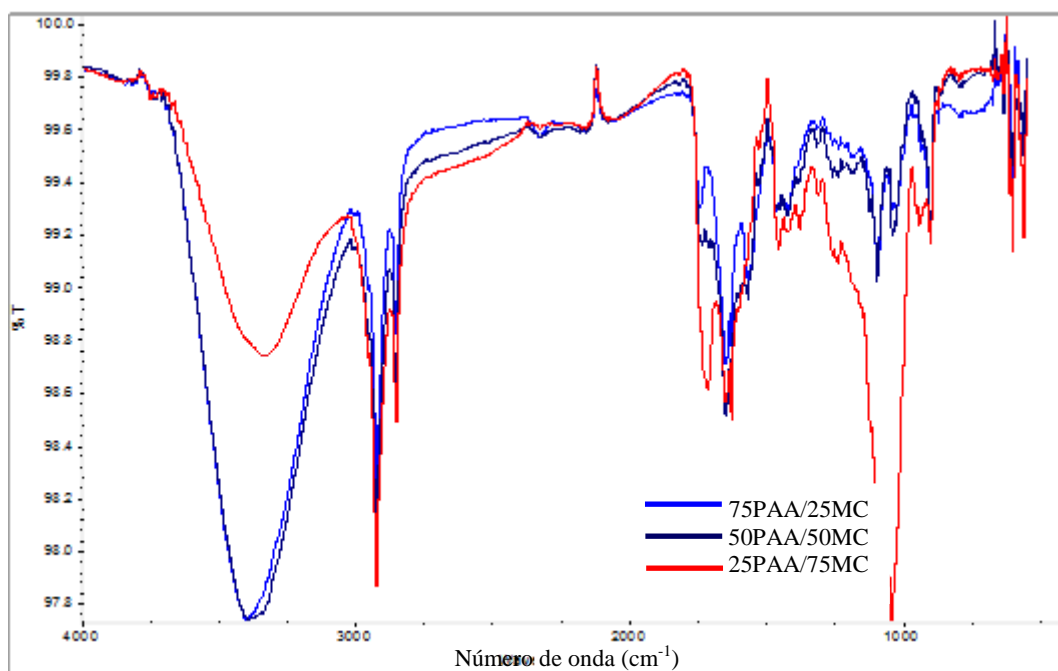


Figura 3.14. Espectro IR de los geles de 75PAA/25MC, 50PAA/50MC y 25PAA/75MC.

Los espectros de los geles obtenidos de la polimerización se analizaron antes y después de incorporar del fármaco, corroborando la presencia o no del fármaco dentro de la red del gel.

En comparación con trabajos reportados (Rivas, 2008), los geles de PAA/MC presentan un comportamiento similar en cuanto a los grupos principales de la composición del gel.

3.6.1.1. FTIR de los geles con incorporación del fármaco.

Para corroborar si el fármaco se incorporó a la matriz polimérica, se realizaron pruebas a los geles con el KTP incorporado por medio de la técnica de FTIR.

Sí el fármaco incorporado interactúa con el polímero puede cambiar algunas características claves modificando y/o comprometiendo el desarrollo de la liberación. La incorporación y liberación de drogas a partir de muchos polímeros es controlada por la combinación de mecanismos llamados, hidratación del polímero, difusión de la droga y degradación del polímero. Se ha encontrado que las drogas pueden plastificar o anti-plastificar a los polímeros, aumentando o disminuyendo la velocidad de hidratación del

polímero y hasta su velocidad de degradación. La plastificación da como resultado un drástico cambio en la cinética de liberación de la droga porque el coeficiente de difusión es incrementado.

En el espectro de la figura 3.15 se presenta el IR del fármaco KTP puro (ácido 2-(3-benzoilfenil) propanóico). Donde a 1702 cm^{-1} se presenta un pico intenso debido vibraciones de estiramiento del grupo -COOH y del ácido carboxílico asociada a un grupo cetónico C=O a 1660 cm^{-1} , grupos principales del fármaco. Con la corroboración del pico a 1702 cm^{-1} , las bandas a 1825 cm^{-1} y 1904 cm^{-1} las cuales se deben a la vibración de hidrógenos en aromáticos, en la banda a 1588 cm^{-1} corresponde a una diarilcetona presente en la estructura del KTP, por otro lado a 3742 cm^{-1} se presenta ligeramente una banda debida a un estiramiento OH del grupo COOH y a 2983 cm^{-1} se presenta un estiramiento del grupo CH y a 1438 cm^{-1} se presenta una banda intensa correspondiente al grupo CH_3 .

Se observan bandas de mediana intensidad atribuibles a los hidrógenos de un compuesto aromático, estas son a 880 cm^{-1} correspondiente a un estiramiento aromático del fenil y a 663 cm^{-1} hay una vibración de balanceo C-H aromático fuera del plano del grupo benzoil.

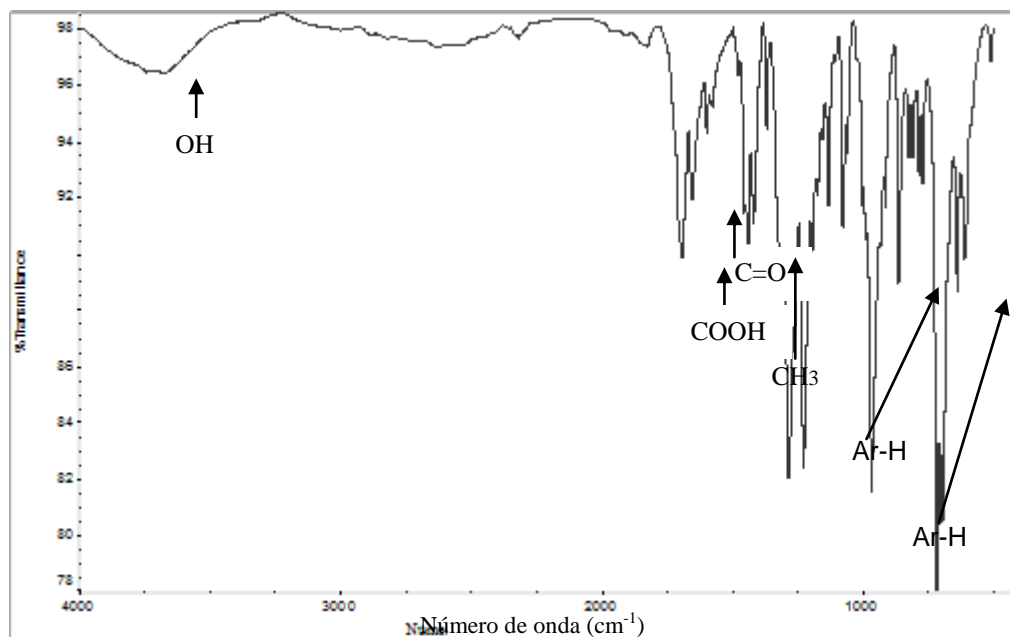


Figura 3.15. Espectro IR del fármaco KTP puro.

En el análisis de la interacción entre el KTP y el gel de PAA/MC, la región de estiramientos carbonil del KTP se encuentra ($1720\text{cm}^{-1} - 1630\text{ cm}^{-1}$).

A los geles de PAA/MC incorporados con el KTP a las diferentes relaciones, se les realizó la caracterización por IR esperando encontrar además de los grupos característicos de la MC y del PAA componentes de los geles, los grupos característicos que forman al fármaco KTP empleado para su estudio.

En la figura 3.16, se muestra el espectro del gel de 75PAA/25MC incorporado con el KTP, donde se observan grupos funcionales principales del fármaco en la película, donde la banda correspondiente a las vibraciones de estiramiento de grupos carboxílicos a 1727 cm^{-1} es la más acentuada, debido al exceso de estos grupos también aportados por el PAA y por otro lado el gel que contiene mayor concentración, donde sufre un desplazamiento hacia mayores longitudes de onda debido a los grupos carbonilos presentes en la película aportados por el PAA y KTP. A 2981 cm^{-1} se presenta un estiramiento del grupo CH, a 1445 cm^{-1} se presenta una banda correspondiente al grupo CH_3 y a 3266 cm^{-1} corresponde al grupo OH.

El análisis se efectuó en todo el rango y en la región de los estiramientos carboxílicos del KTP para poder visualizar la interacción física entre el KTP (Blasi y col., 2007) y el gel de PAA/MC.

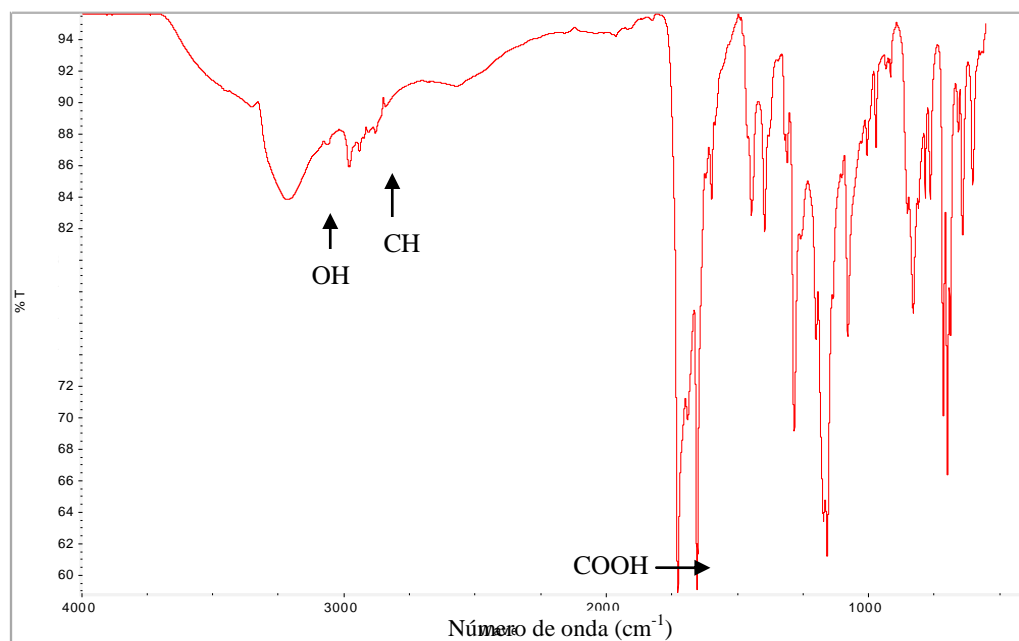


Figura 3.16. Espectro IR del gel de 75PAA/25MC con KTP.

En la figura 3.17, se muestra el espectro del gel de 50PAA/50MC incorporado con el KTP, donde se observan grupos funcionales principales del fármaco en la película, la banda correspondiente a las vibraciones de estiramiento de grupos carboxílicos se encuentra a 1727 cm^{-1} , debido a los grupos también aportados por el PAA, donde sufre un desplazamiento hacia menores número de onda debido a los grupos carbonilos, ya que se encuentra en menor concentración que la relación de gel anterior, por el PAA y KTP. A 2933 cm^{-1} se presenta un estiramiento del grupo CH, a 1446 cm^{-1} se presenta una banda correspondiente al grupo CH_3 y a 3390 cm^{-1} corresponde al grupo OH.

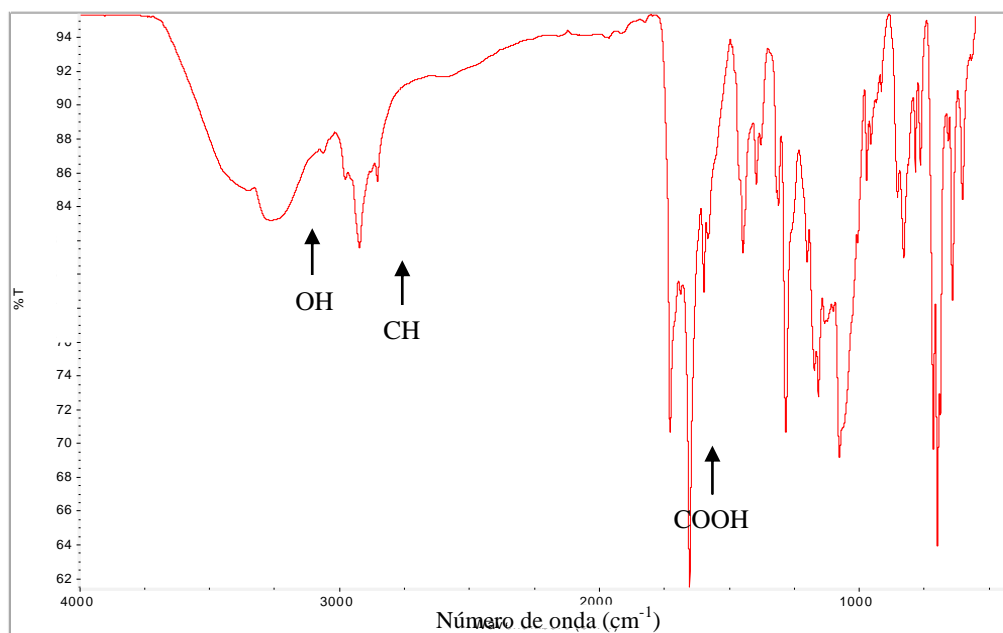


Figura 3.17. Espectro IR del gel de 50PAA/50MC con KTP.

En la figura 3.18, se muestra el espectro del gel de 25PAA/75MC incorporado con el KTP, donde se observan grupos funcionales principales del fármaco en la película, la banda correspondiente a las vibraciones de estiramiento de grupos carboxílicos se encuentra a 1714 cm^{-1} , debido a los grupos también aportados por el PAA. A 2923 cm^{-1} se presenta un estiramiento del grupo CH, a 1448 cm^{-1} se presenta una banda correspondiente al grupo CH_3 y a 3390 cm^{-1} corresponde al grupo OH.

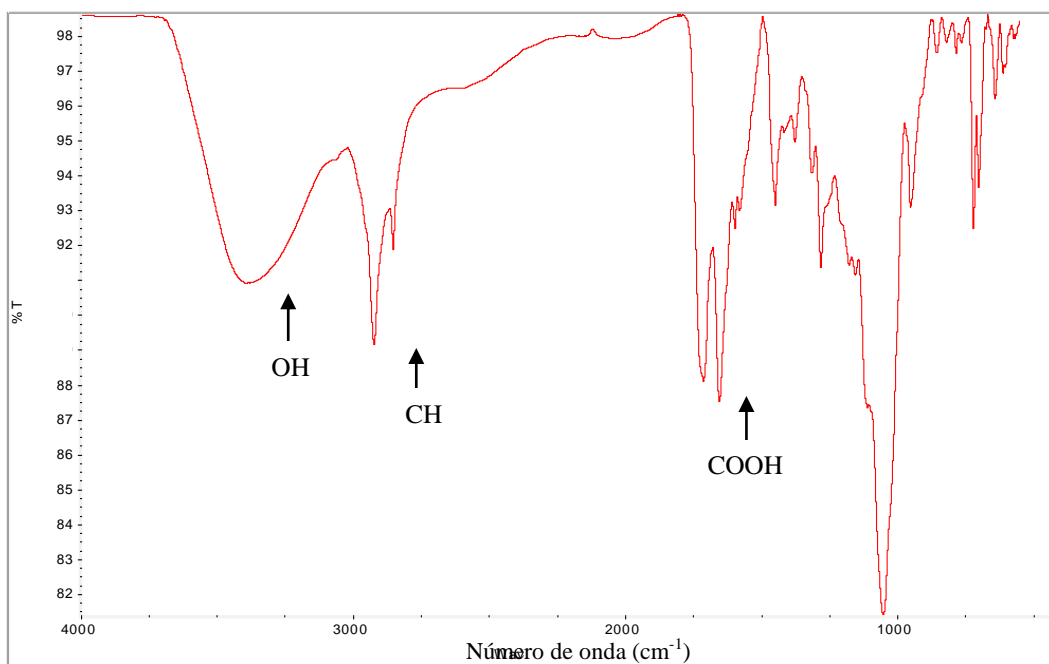


Figura 3.18. Espectro IR del gel de 25PAA/75MC con KTP.

En la figura 3.19 se muestran los espectros de las tres relaciones de PAA/MC con la incorporación del KTP, se puede observar los grupos principales del KTP y corroborar que se encuentra dentro de la matriz polimérica, sin embargo en cada uno de los espectros varía la intensidad de los picos y bandas de los grupos funcionales, debido a la concentración de fármaco que se incorporó para cada una de las relaciones, por lo que se observó un comportamiento donde a mayor concentración de KTP, aumenta la intensidad de los picos de los grupos carboxílico y también debido al PAA, por lo que se disminuyen las bandas y los picos atribuidos a los grupos OH y para los estiramientos CH.

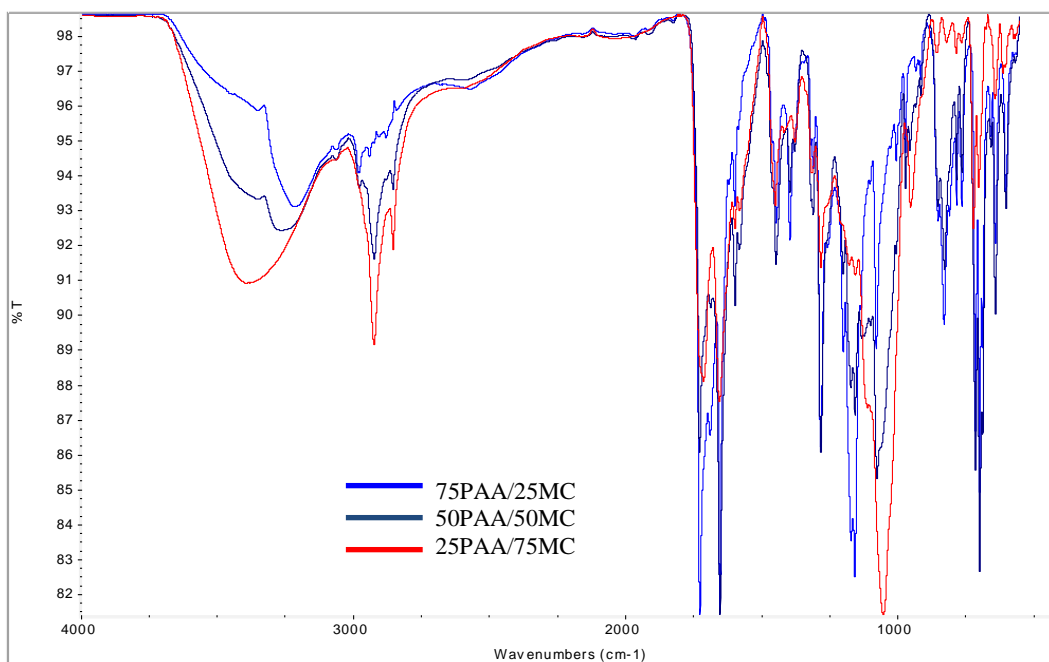


Figura 3.19. Espectro IR de los geles de 75PAA/25MC, 50PAA/50MC y 25PAA/75MC con KTP.

El gel 75PAA/25MC con el KTP mostró un comportamiento diferente a los geles de 50PAA/50MC Y 25PAA/75MC, esto se observa al comparar los espectros de IR del gel con el fármaco KTP (véase fig. 3.19), ya que esta relación fue la que contiene mayor cantidad del fármaco incorporado y corroborando los cálculos que se realizaron con 6.5% de KTP, por lo tanto presenta más bandas definidas correspondientes a los grupos funcionales del KTP.

Después de analizar y comparar detalladamente los espectros de IR de los geles sin fármaco y con fármaco, podemos constatar la incorporación del fármaco en los geles de PAA/MC debido a los grupos característicos del KTP observados en los espectro.

3.6.2. Análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

La temperatura de transición vítrea (T_g), es el punto en el cual el material comienza a tener el primer movimiento molecular significativo. Las propiedades térmicas de cualquier componente van a depender de la movilidad de la cadena de un lado a otro del material, por lo tanto se dice que la T_g es afectada por la historia térmica del material y de aquí que también sea modificada por efectos de enfriamiento. Cabe mencionar que la T_g de la MC reportada en bibliografía esta a 174°C y para el PAA se encuentra a 106°C . Khutoryanskaya analizó películas de PVA/MC donde encontró que un aumento del contenido de la MC en la mezcla polimérica, la curva endotérmica del PVA se hace más ancha y se desplaza a temperaturas más bajas, por lo que una depresión o desplazamiento en la temperatura de fusión del PVA y el aumento del pico indicó que la asociación de moléculas ordenadas de PVA fue disminuida por la presencia de la MC, por lo que el desplazamiento es provocado por los cambios morfológicos y modificaciones químicas, donde involucran el espesor de los cristalitas y el grado de cristalinidad.

En la figura 3.20 se observa el termograma correspondiente a la película de la MC entrecruzada, donde a 152°C se observa un cambio en la pendiente asociada al movimiento de segmentos de la cadena de la película.

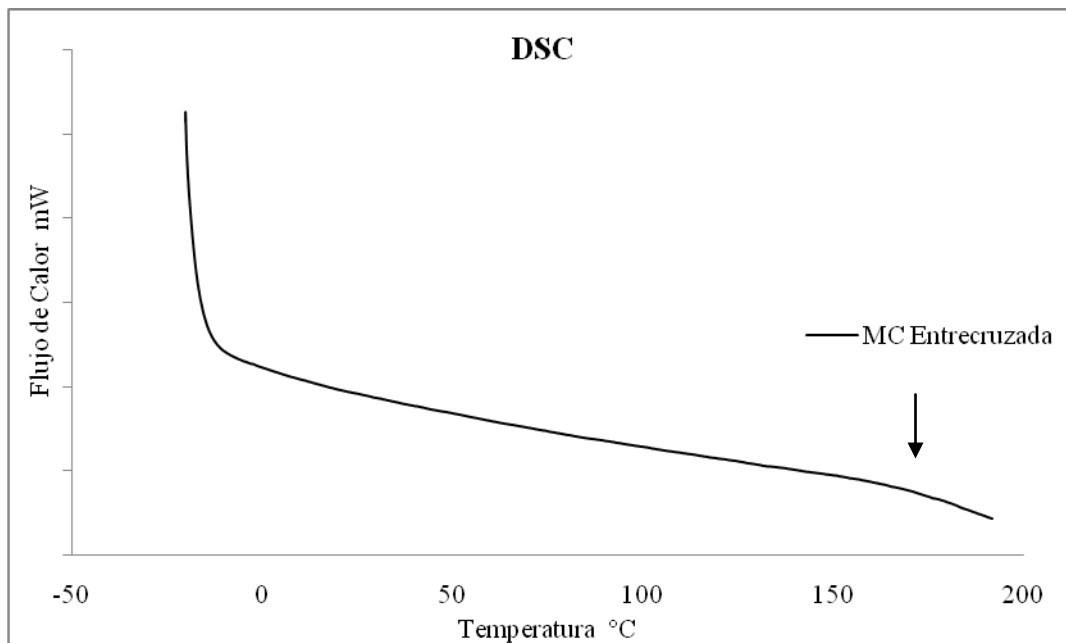


Figura 3.20. Termograma de la MC entrecruzada.

En la figura 3.21 se observa el termograma correspondiente a la película del AA entrecruzado, en donde se aprecia a 50 °C como temperatura de transición vítrea (T_g), esta se ve disminuido a su valor de referencia, esto es debido a que el PAA forma una red entrecruzada, provocando una disminución en su T_g .

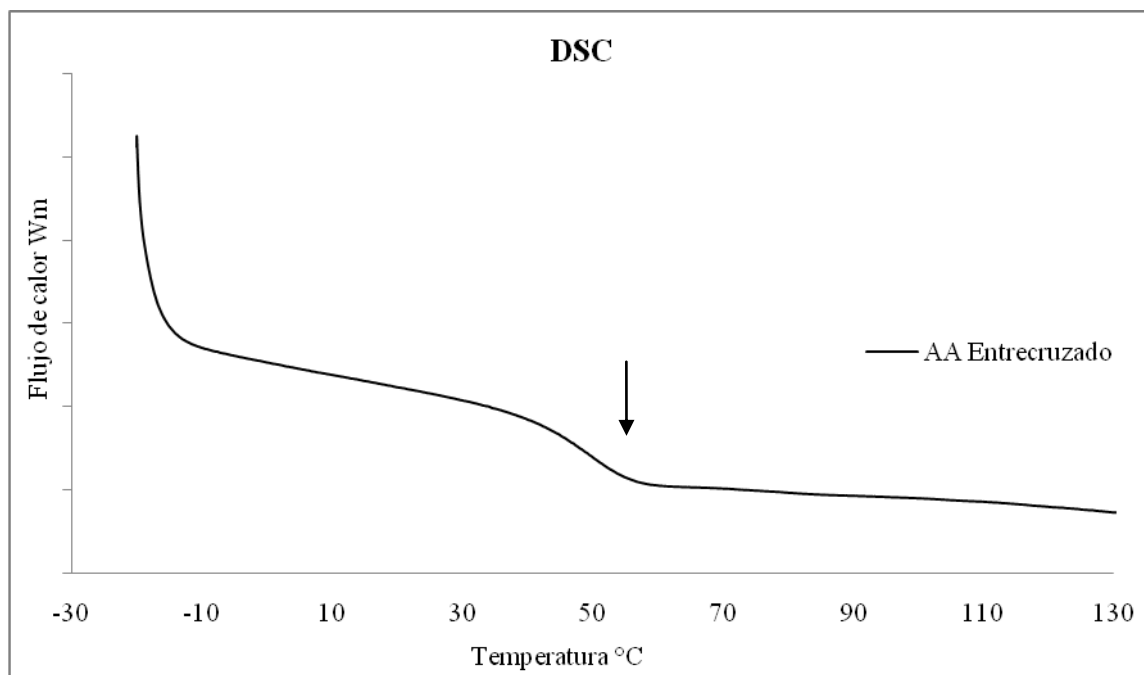


Figura 3.21. Termograma del AA entrecruzado.

La figura 3.22 muestra el termograma correspondiente a la película del 75PAA/25MC en estado de xerogel, en donde se aprecia la temperatura de transición vítrea a 52 °C para este gel y a 194 °C se observa como una temperatura de descomposición para la MC de la película.

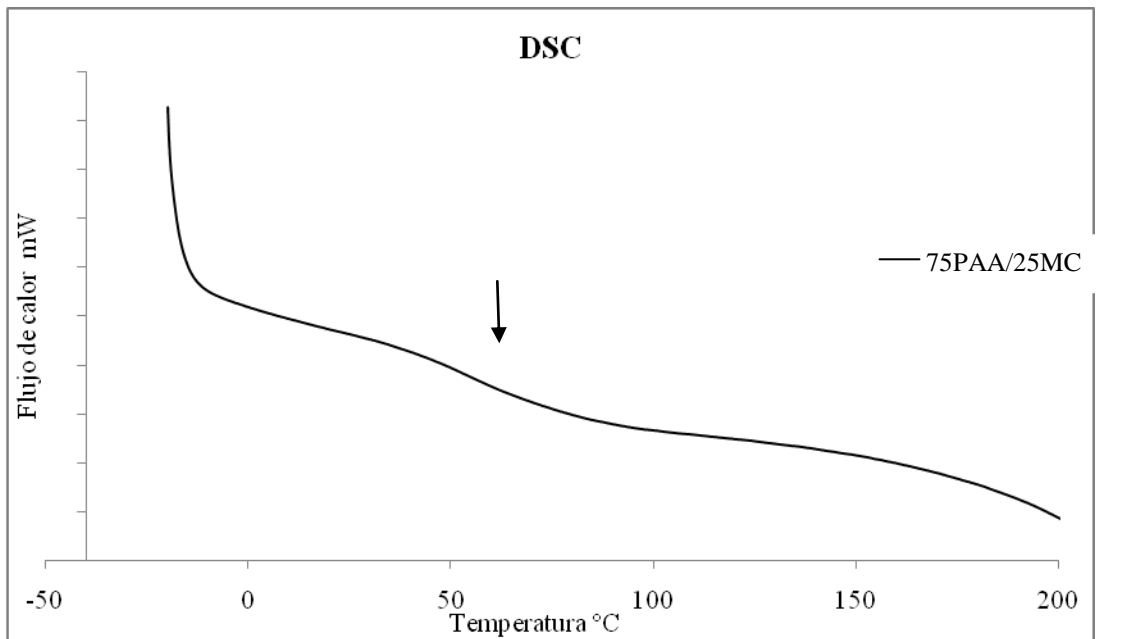


Figura 3.22. Termograma del gel de 75PAA/25MC.

En la figura 3.23 muestra el termograma correspondiente a la película del 50PAA/50MC en estado de xerogel, en donde se encuentra la temperatura de transición vítrea (T_g) a 56 °C.

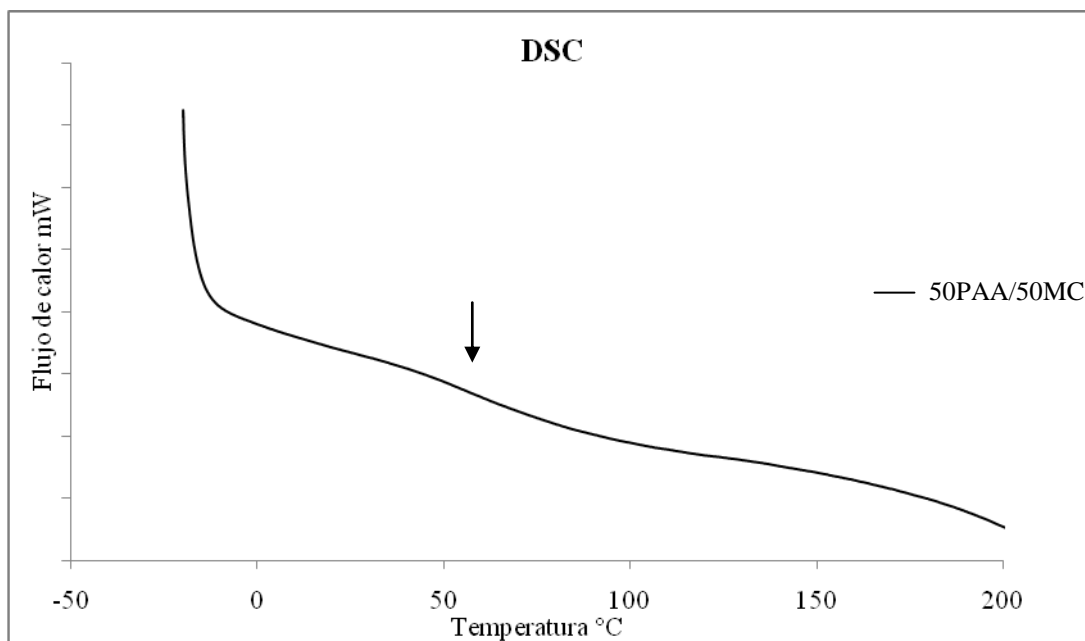


Figura 3.23. Termograma del gel de 50PAA/50MC.

En la figura 3.24 se observa el termograma correspondiente a la película 25PAA/75MC en estado de xerogel, en donde se aprecia la aparición de dos temperaturas de transición (T_g), una temperatura a 71°C es correspondiente al PAA, por lo que indica la separación de fases en la matriz polimérica, es decir la formación de dos redes tridimensionales o también se puede considerar una semi-red polimérica interpenetrada (semi-IPN).

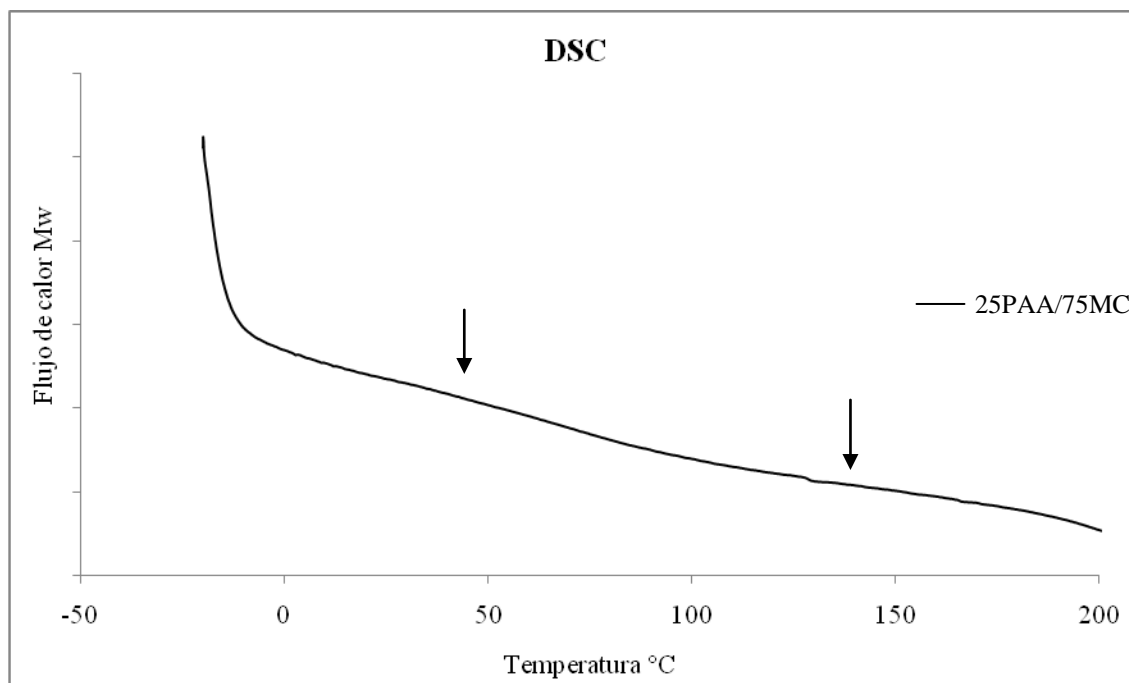


Figura 3.24. Termograma del gel de 25PAA/75MC.

En la tabla 3.3 se muestran las diferentes temperaturas de transición, para las diferentes relaciones de geles, resultados similares reportados por Rivas en el 2008, donde comprobó la formación de dos redes poliméricas interpenetradas para los geles de PAA/MC.

Tabla 3.3. Temperaturas de transición vítreas (T_g) para las diferentes relaciones de geles.

Relación PAA/MC	T_g (°C)
75/25	52
50/50	56
25/75	71 y 128

3.6.3. Análisis por Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).

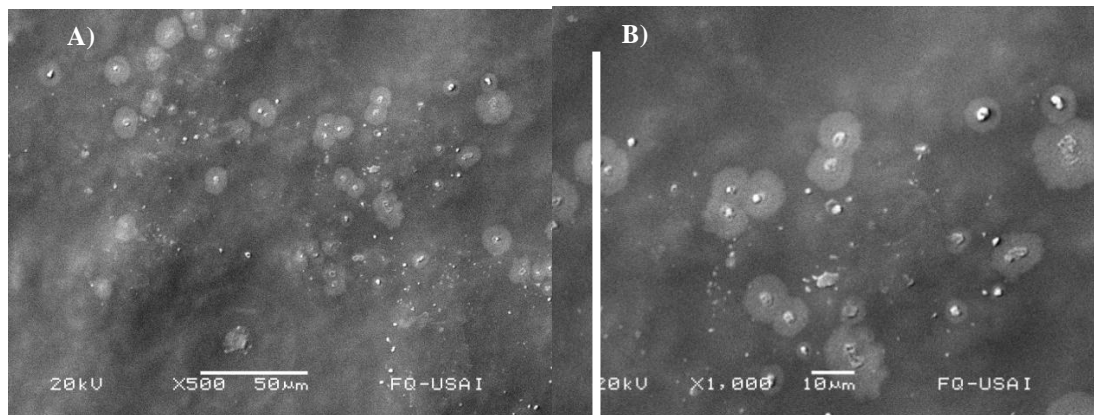
Debido a los buenos resultados de las propiedades morfológicas de la MC y para corroborar la distribución de los polímeros en la superficie del gel en forma de película, se realizó un análisis por Microscopía Electrónica de Barrido para las diferentes relaciones de

geles de PAA/MC (75/25, 50/50, 25/75) en estado de xerogel y con la incorporación del fármaco.

La MC presenta buenas características para la formación de películas contribuyendo a poca o nula rugosidad, cuando se utiliza como surfactante reduce la tensión superficial y soporta la emulsificación de películas de dos fases, debido a su carácter anfifílico y ambos grupos, uno hidrofílico (OH) y otro hidrofóbico (OCH₃) contenidos en una sola molécula de MC (Rivas,2008).

Daiyong en el 2005, analizó películas cristalinas, resistentes y flexibles de MC, donde obtuvieron buenas propiedades de barrera contra aceites y grasas, ya que el carácter hidrofílico e hidrofóbico está presente en la matriz polimérica, mostrando superficies suaves en cuanto a morfología.

En la figura 3.25 se muestra una serie de micrografías, las cuales se puede observar el aspecto físico de estos geles, en las micrografías de los geles de 75PAA/25MC se puede notar pequeñas aglomeraciones de PAA y diminutas partículas de color blanco atribuidas a la MC sin reaccionar, además de que se muestra una superficie regular con secciones oscuras en las película relacionadas con el contenido de MC del gel.



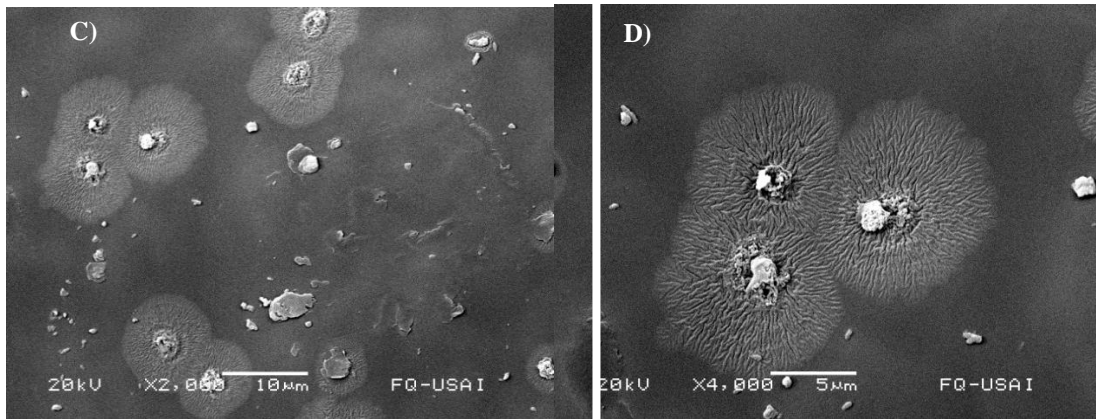


Figura 3.25. Micrografías de los hidrogel de 75PAA/25MC en estado de xerogel: A) 500, B) 1000, C) 2000 y D) 4000 X.

También se pueden observar la presencia de varias partículas amorfas y algunas esféricas debido a grumos de la MC. Se ha reportado que estas películas (Rivas, 2008) en la mayoría de los casos, fueron mejores morfológicamente en comparación con otro derivados de celulosa.

El PAA puede causar muchas cadenas lineales, por lo que ocurre un menor enmarañamiento entre ellas mismas, provocando espacios libres (poros) en la estructura y causan la disminución de espacios en arreglo estructural, influyendo también en el porcentaje de absorción de agua y se puede observar cómo afecta también la superficie menos apelmazada y de aspecto más liso.

En la figura 3.26 se muestran las micrografías del gel de 50PAA/50MC, en las cuales se puede observar el aspecto físico de estos geles, se puede notar pequeñas aglomeraciones de PAA y diminutas partículas de color blanco atribuidas a la MC no entrecruzada en menor cantidad a comparación de la relación anterior, debido a que existe un equilibrio en cantidades iguales de MC y PAA; la superficie irregular y secciones oscuras en las película son relacionadas con el contenido de MC en la matriz .

Nótese en la figura 3.26 D) la presencia de partículas esféricas grandes y pequeñas se debe a pequeños enmarañamientos que existen en la película debidos a PAA entrecruzado. La cantidad de MC y PAA en peso es igual (50:50) teniendo la composición de ambos polímeros en cantidades iguales, por lo que su morfología es una superficie

regular con aglomeraciones homogéneas y una rugosidad que permitirá la incorporación del KTP.

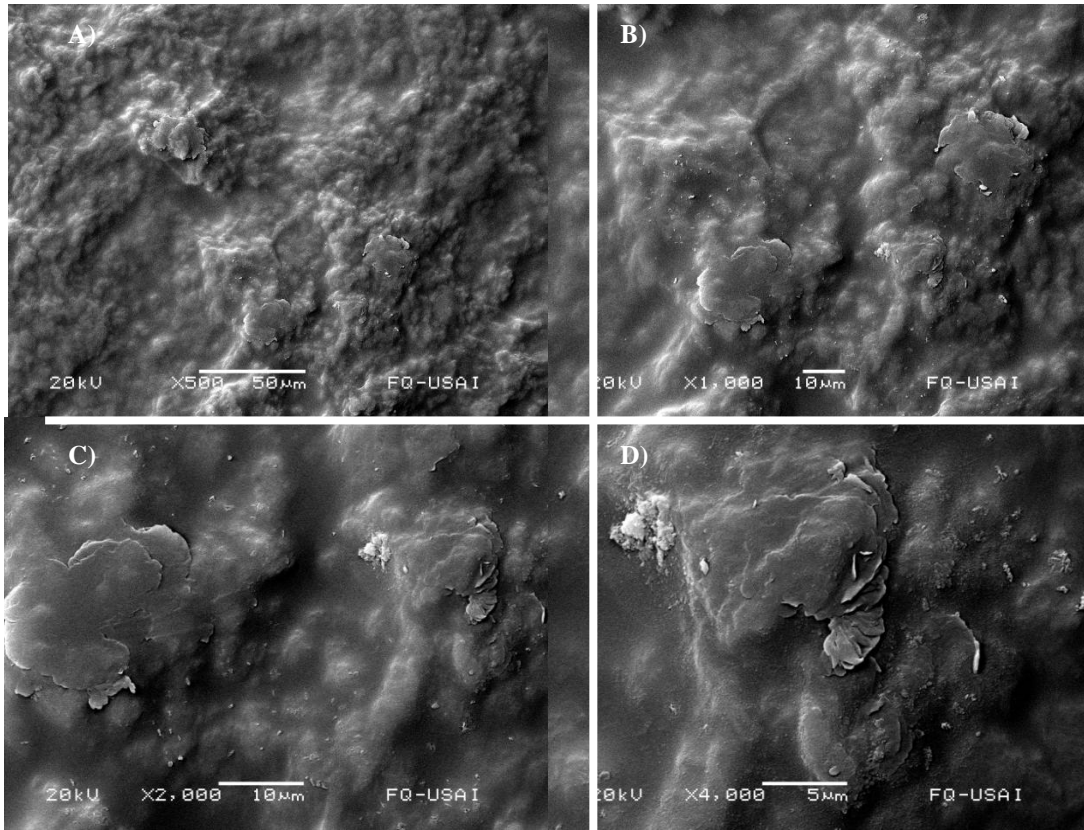


Figura 3.26. Micrografías de los geles de 50PAA/50MC en estado de xerogel:
A) 500, B) 1000, C) 2000 y D) 4000 X.

En la figura 3.27 se muestra las micrografías correspondientes a los geles de 25PAA/75MC se puede notar casi sin pequeñas aglomeraciones de PAA y diminutas partículas de color blanco atribuidas a la MC no entrecruzada debido a que estas contienen mayor proporción de MC, como se ha mencionado anteriormente, la superficie irregular y secciones oscuras en las película relacionadas con el contenido de MC en la matriz. Esta micrografía presenta un entrecruzamiento total de MC debido a la cantidad presente en el gel.

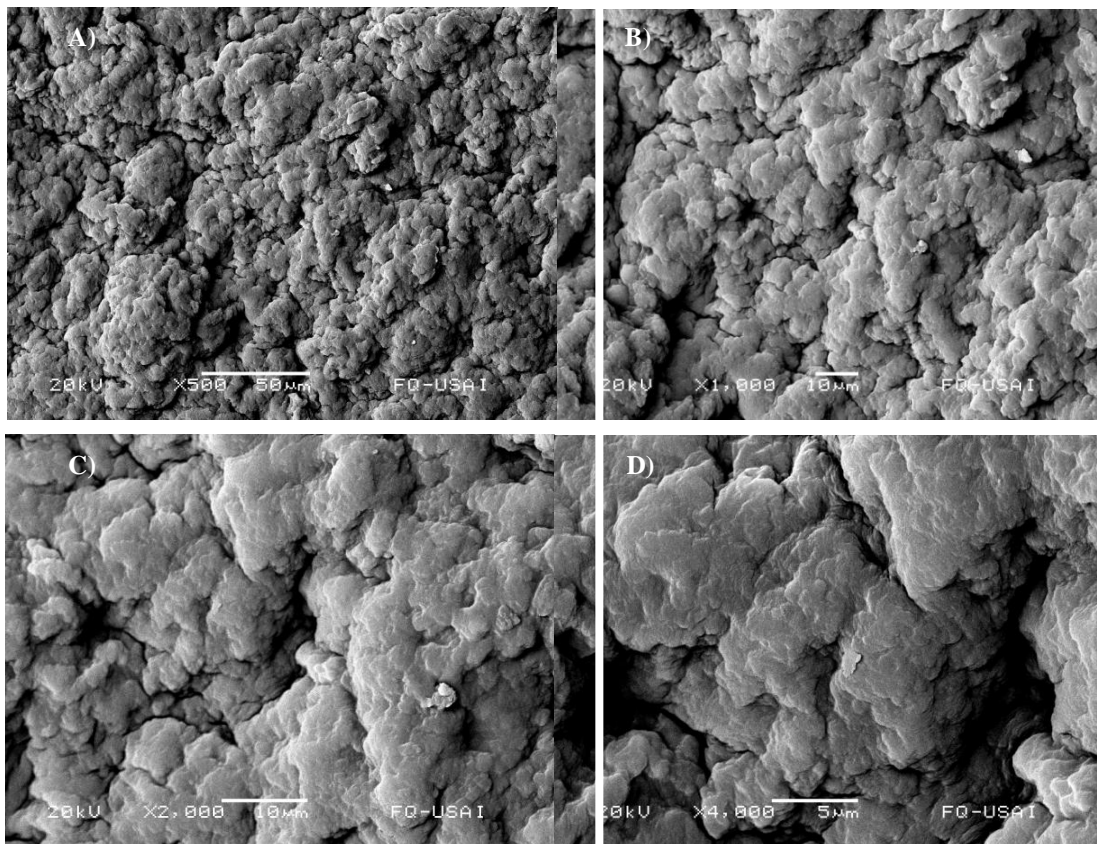


Figura 3.27. Micrografías de los geles de 25PAA/75MC en estado de xerogel: A) 500, B) 1000, C) 2000 y D) 4000 X.

3.6.3.1. SEM de los geles con incorporación del fármaco.

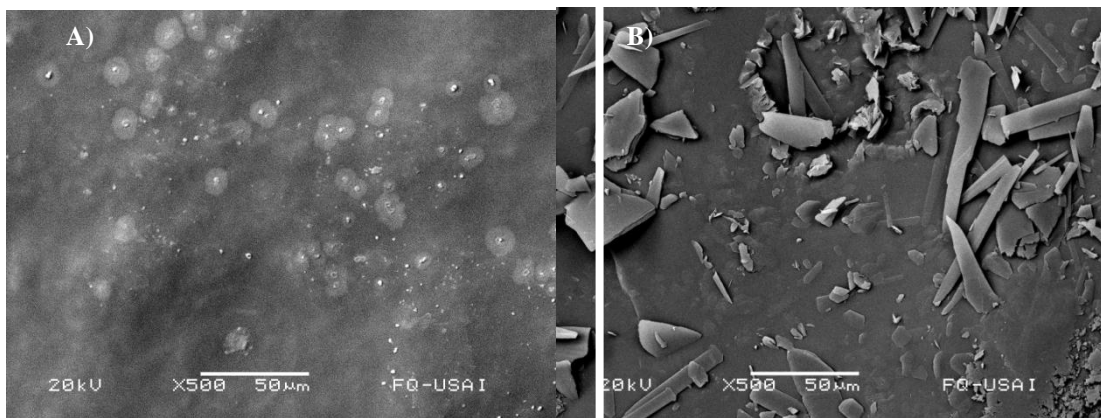
La incorporación del KTP en los geles de PAA/MC fue a partir del procedimiento por Rivas en el 2008 como se mencionó en el capítulo II y se realizó un análisis por Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) para las diferentes relaciones de hidrogeles de MC/PAA (25/75, 50/50, 75,25) con el objetivo de corroborar la incorporación del fármaco; donde la inclusión del KTP se puede observar de forma notoria, ya que se obtuvieron geles con superficies más rugosas, con cristales y quebradizos a temperatura ambiente, comparado con trabajos anteriores (Blasi y col., 2007) donde la inclusión del KTP en cantidades mayores del 20% daban como consecuencia superficies mas blancas, rugosas y con la formación de cristales.

El efecto de la mezcla etanol-agua que se empleó para la disolución del fármaco, podría ser el motivo en el cambio morfológico en los geles cuando están incorporados con el KTP, debido a que el solvente es en gran parte responsable de las características físicas y químicas que tendría el gel como resultado. Por otro lado la técnica de secado empleada para evaporar el solvente de la película y para incorporar el fármaco en el gel también debe ser tomado en cuenta, ya que para incorporar el KTP en el gel, primero se enfrió durante 24 horas y después a un secado a temperatura ambiente por 24 horas más.

El secado con bajas temperaturas también afecta a la morfología ya que el enfriamiento inmoviliza la estructura más pronto cuando éstas se encuentran todavía en estado desordenado debido al hinchamiento con etanol/agua (Rivas, 2008).

La morfología de la película 75PAA/25MC a diferentes aumentos con KTP se aprecia en la figura 3.28, donde se observa una superficie en general más blanca que la película sin fármaco véase figura 3.28 A), con algunos pliegues y relieves atribuidos a cadenas de PAA y se aprecian unas regiones aun más blancas que son atribuidas a cristales de KTP.

También se observan como pliegues de mayor amplitud que definen áreas de la superficie y algunos cristales que no alcanzaron a incorporar por completo, esto puede apreciarse cuando el aumento es de 4000 X; como ya se mencionó anteriormente, la inclusión del KTP en el gel también contribuye a la formación de superficies rugosas, blanquecinas y quebradizas.



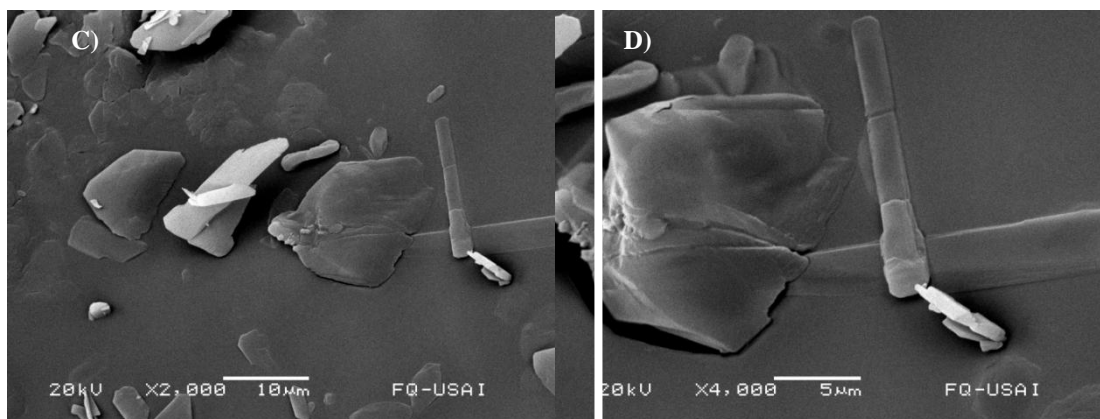
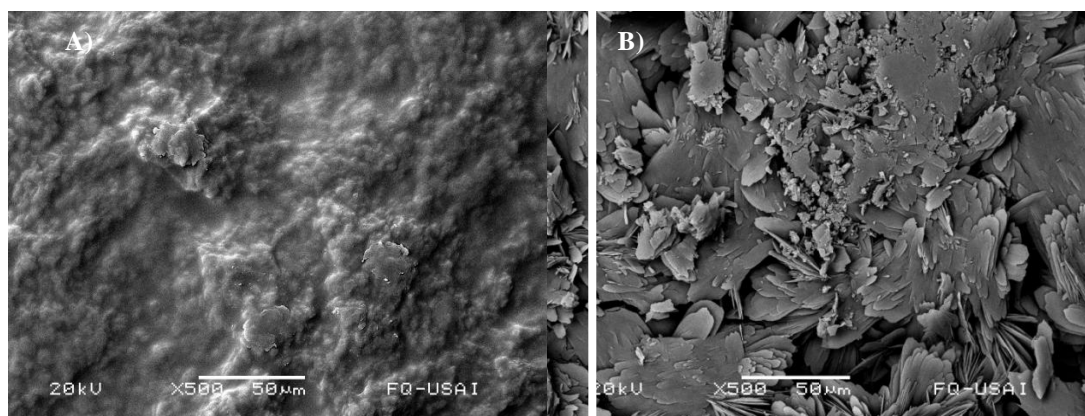


Figura 3.28. Micrografías de los gels de 75PAA/25MC a 500 X sin KTP A), B) 500, C) 1000, D) 2000 y D) 4000 X con la incorporación del KTP.

Sin embargo en el gel de 50PAA/50MC a diferentes aumentos con KTP se aprecia en la figura 3.29, donde se observa una superficie en general más blanca que son atribuidas a cristales de KTP, que la película sin fármaco como se muestra en la figura 3.29 A), con muchos pliegues y escamamiento atribuidos a cadenas de PAA como se mencionó anteriormente. Además se observan pliegues de mayor amplitud que definen áreas de la superficie y algunos cristales que no alcanzaron a incorporar por completo, esto puede apreciarse cuando el aumento es de 4000 X contribuyendo a la formación de superficies rugosas, blanquecinas y quebradizas. Cabe mencionar que esta relación por cálculos, fue la que resultó con menos KTP incorporado a comparación de las otras dos relaciones de gel.



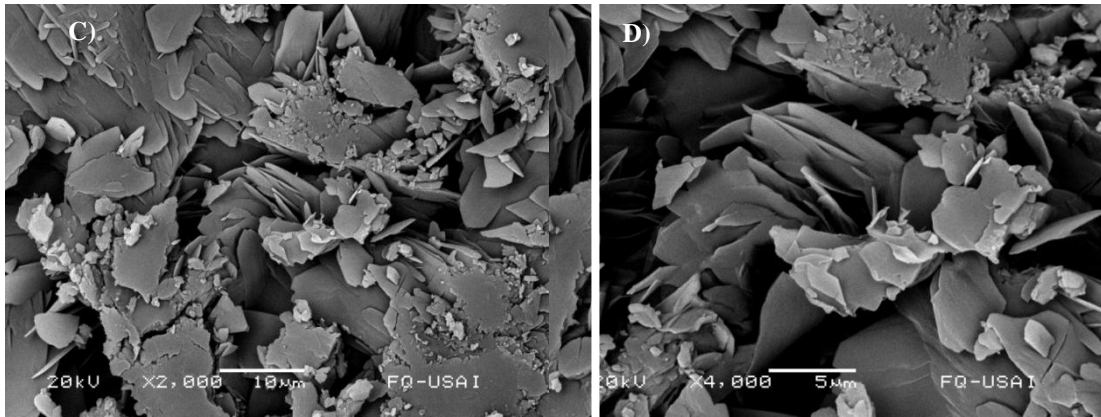
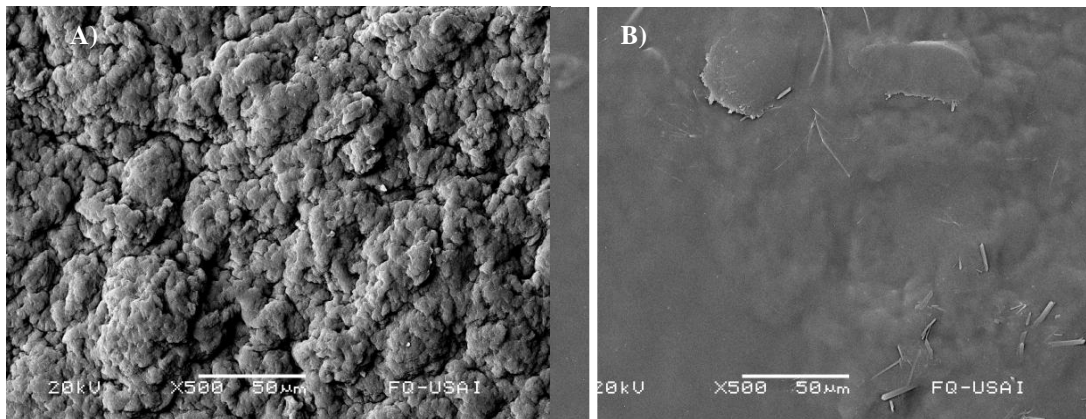


Figura 3.29. Micrografías de los geles de 50PAA/50MC a 500 X sin KTP A), B) 500, C) 1000, D) 2000 y D) 4000 X con la incorporación del KTP.

La morfología de la película 25PAA/75MC a diferentes aumentos con KTP se aprecia en la figura 3.30 A), se presenta casi sin pliegues y relieves, ya que en esta película no fue necesario utilizar la fuerza de desmolde, debido al grosor de la película (conteniendo mayor concentración de MC), desmoldándose por sí misma.

Se aprecian algunas regiones blancas que son atribuidas a cristales de KTP, que contribuye a la formación de superficies rugosas, blancas y no quebradizas a diferencia de las otras dos relaciones

También se observan cristales que no alcanzaron a incorporar por completo, esto puede apreciarse cuando el aumento es de 4000 X, como se muestra en la figura 3.30 D).



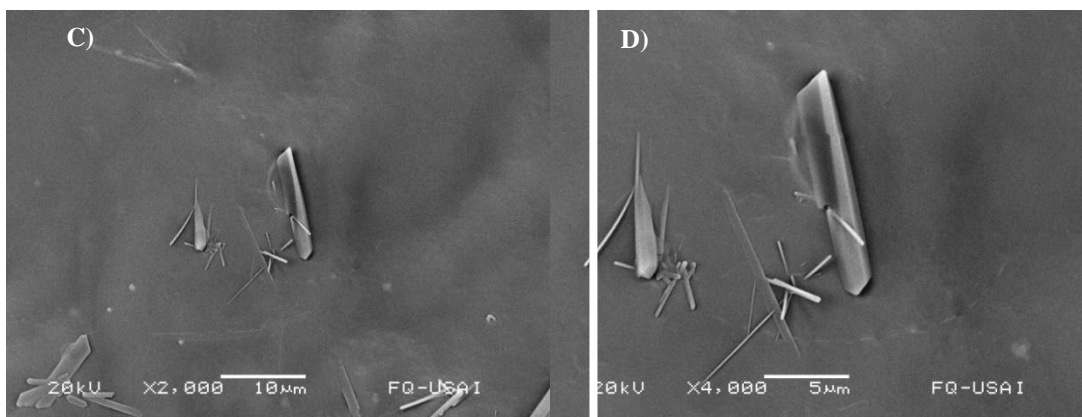


Figura 3.30. Micrografías de los geles de 25PAA/75MC a 500 X sin KTP A), B) 500, C) 1000, D) 2000 y D) 4000 X con la incorporación del KTP.

Por lo anterior, se pudo observar que cuando se incorporaba bajos porcentajes de KTP, la superficie de las películas son suaves y sin rugosidad, mientras que conforme aumentaban el porcentaje de KTP en las películas la aparición de cristales se hacía presente y las películas presentaron superficies rugosas y más blancas debido al alto contenido de fármaco. Esta rugosidad es atribuida razonablemente por la cristalización del KTP dentro de la película.

3.7. Liberación del fármaco por Espectroscopía de UV-visible.

Debido a las cantidades de fármaco utilizadas (mg), se requirió realizar un estudio de la concentración de las soluciones del KTP en la liberación, por ello se optó caracterizar mediante espectroscopía de UV-visible.

El principio de la Espectroscopía de UV-visible involucra la absorción de radiación ultravioleta-visible por una molécula, causando la promoción de un electrón de un estado excitado, liberándose el exceso de energía en forma de calor.

Se analizó la liberación del KTP en los geles de PAA/MC en solución buffer a un pH 7 y a cuatro temperaturas (33, 35, 37 y 39°C), la cual se describe brevemente a continuación.

Se preparó una curva de calibración para el KTP, esta se realizó mediante las mediciones de absorbancia a 5 soluciones de KTP a diferente concentración, en la tabla 3.5 se presentan los valores utilizados.

Tabla 3.5. Mediciones para la curva de calibración del KTP.

Conc. KTP (mg/mL)	Absorbancia (nm)
0	0
0.2	0.306
0.4	0.511
0.6	0.648
0.8	0.795
1.0	0.969

Con los resultados obtenidos de absorbancia se graficó para obtener así la curva de calibración, la cual se muestra en la figura 3.31.

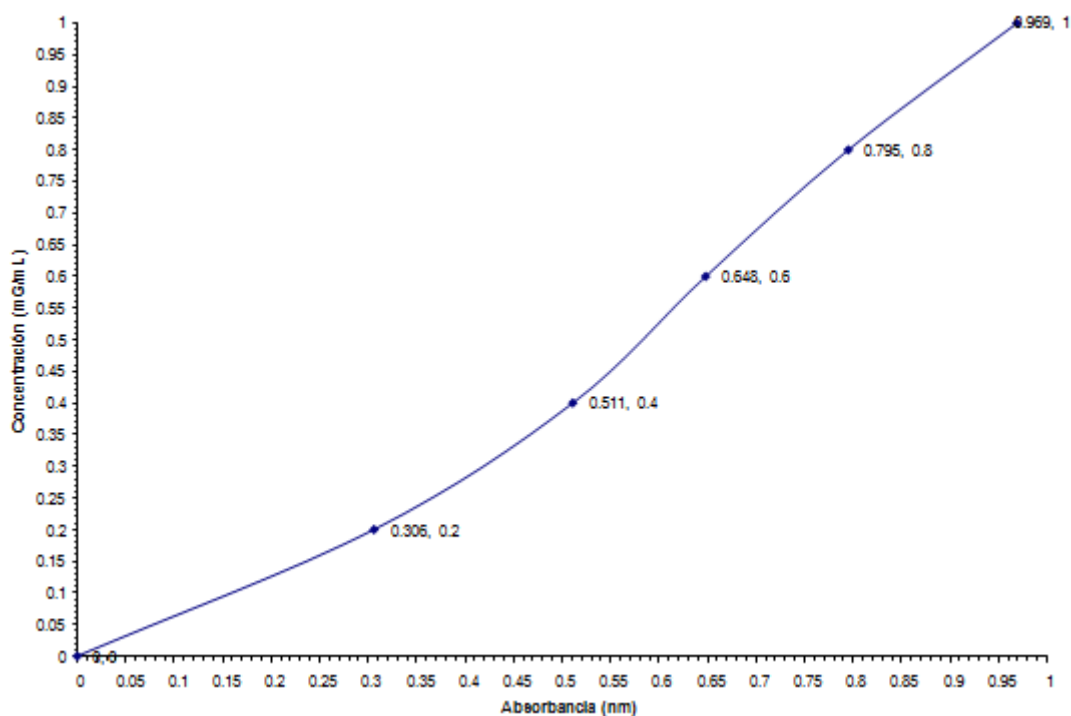


Fig. 3.31. Curva de Calibración para el KTP.

La medición de las concentraciones de KTP en el estudio de liberación también se realizó por espectroscopía de FTIR como ya se describió anteriormente.

Con la finalidad de analizar para cuales de las relaciones de los geles de PAA/MC se obtuvo mejores resultados, se comparó los valores obtenidos en función del tipo de gel a las diferentes temperaturas (33, 35, 37 y 39 °C), donde se monitoreó las mediciones de la absorbancia de las muestras de liberación por hora (durante 12 horas) a cada gel para las diferentes temperaturas, estos valores obtenidos en nanómetros (nm) se calcularon en términos de concentración (mg/mL) utilizando los valores de la curva de calibración del KTP, en la tabla 3.6 se muestran los valores obtenidos para los geles de PAA/MC (75/25, 50/50 y 25/75) a una temperatura de 33 °C.

En este caso, la liberación del KTP en el gel de 75PAA/25MC presenta en la primera hora de liberación la mayor concentración de 0.2441 mg/mL y en menor concentración para el gel de 25PAA/75MC con 0.2387 mg/mL, sin embargo la liberación con mayor concentración en comparación con todos los geles, se obtuvo a las 12 horas para el gel de 75PAA/25MC con 0.2962 mg/mL.

Tabla 3.6. Mediciones de la liberación de KTP de los geles de PAA/MC a 33°C.

Tiempo (h)	75PAA/25MC		50PAA/50MC		25PAA/75MC	
	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)
1	0.36	0.2441	0.357	0.2414	0.354	0.2387
2	0.369	0.2523	0.365	0.2487	0.362	0.2459
3	0.382	0.2645	0.379	0.2617	0.376	0.2588
4	0.393	0.2752	0.391	0.2732	0.389	0.2713
5	0.398	0.2801	0.395	0.2771	0.392	0.2742
6	0.4	0.2821	0.398	0.2779	0.396	0.2781
12	0.414	0.2962	0.411	0.2932	0.409	0.291

En la figura 3.32 muestra la liberación del KTP de las diferentes relaciones de geles a una temperatura de 33 °C, donde se muestra los mejores resultados de liberación, por lo que el gel de 75PAA/25MC obtuvo una concentración máxima de 0.2962 mg/mL a las 12 horas durante la liberación del fármaco, debido al contenido de PAA en el gel, proporcionando una mayor absorción del fármaco.

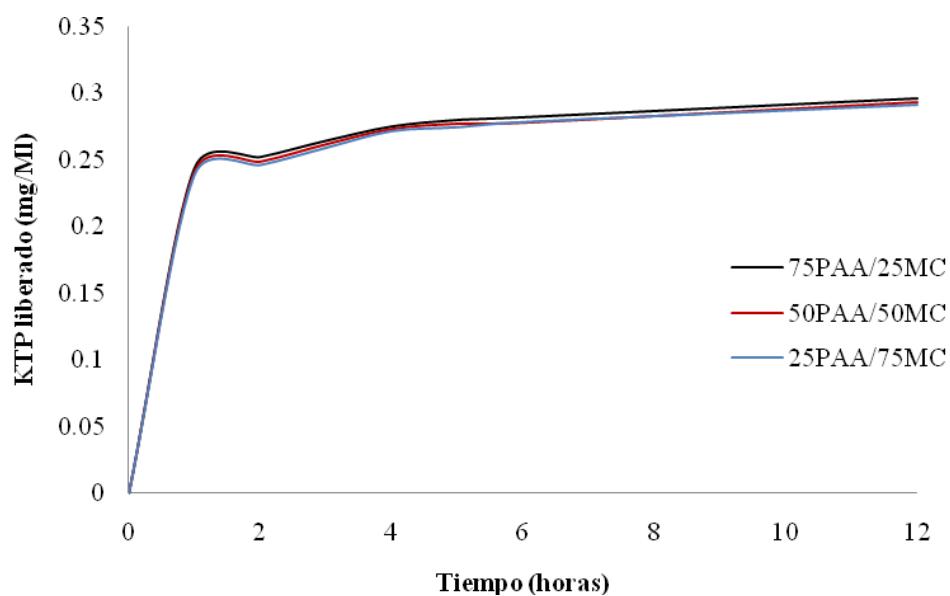


Fig. 3.32. Liberación del KTP de los geles a 33°C.

En la tabla 3.7 se muestran los valores obtenidos para los geles de PAA/MC (75/25, 50/50 y 25/75) a una temperatura de 35 °C.

En este caso, la liberación del KTP en el gel de 75PAA/25MC presenta en la primera hora de liberación la mayor concentración de 0.2973 mg/mL y en menor concentración para el gel de 25PAA/75MC con 0.2432 mg/mL, sin embargo la liberación con mayor concentración en comparación con todos los geles, se obtuvo a las 12 horas para el gel de 75PAA/25MC con 0.355 mg/mL.

Tabla 3.7. Mediciones de la liberación de KTP de los geles de PAA/MC a 35°C.

Tiempo (h)	75PAA/25MC		50PAA/50MC		25PAA/75MC	
	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)
1	0.415	0.2973	0.363	0.2468	0.359	0.2432
2	0.423	0.3056	0.372	0.2551	0.368	0.2514
3	0.437	0.3204	0.385	0.2674	0.381	0.2636
4	0.449	0.3335	0.395	0.2771	0.392	0.2742
5	0.453	0.338	0.402	0.2841	0.397	0.2791
6	0.456	0.3413	0.406	0.2881	0.402	0.2841
12	0.468	0.355	0.421	0.3035	0.416	0.2983

En la figura 3.33 muestra la liberación del KTP de las diferentes relaciones de geles a una temperatura de 35 °C, donde se muestra los mejores resultados de liberación, por lo que el gel de 75PAA/25MC obtuvo una concentración máxima de 0.355 mg/mL a las 12 horas durante la liberación del fármaco, debido al contenido de PAA en el gel, proporcionando una mayor absorción del fármaco.

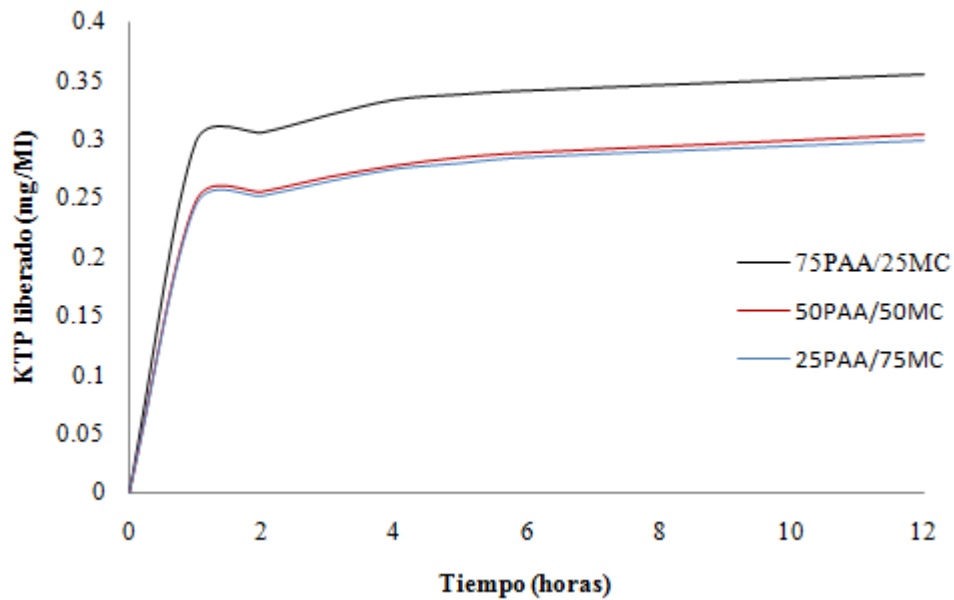


Figura 3.33. Liberación del KTP de los geles a 35°C.

En la tabla 3.8 se muestran los valores obtenidos para los geles de PAA/MC (75/25, 50/50 y 25/75) a una temperatura de 37 °C.

En este caso, la liberación del KTP en el gel de 75PAA/25MC presenta en la primera hora de liberación la mayor concentración de 0.4001 mg/mL y en menor concentración para el gel de 25PAA/75MC con 0.2617 mg/mL, sin embargo la liberación con mayor concentración en comparación con todos los geles, se obtuvo a las 12 horas para el gel de 75PAA/25MC con 0.4522 mg/mL.

Tabla 3.8. Mediciones de la liberación de KTP de los geles de PAA/MC a 37°C.

Tiempo (h)	75PAA/25MC		50PAA/50MC		25PAA/75MC	
	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)
1	0.506	0.4001	0.391	0.2732	0.379	0.2617
2	0.511	0.4063	0.402	0.2840	0.389	0.2712
3	0.515	0.4113	0.409	0.2911	0.396	0.2781
4	0.518	0.415	0.413	0.2952	0.401	0.2830
5	0.521	0.4188	0.418	0.3003	0.405	0.2871
6	0.532	0.4327	0.421	0.3034	0.408	0.2901
12	0.547	0.4522	0.436	0.3193	0.418	0.3003

En la figura 3.34 muestra la liberación del KTP de las diferentes relaciones de geles a una temperatura de 37 °C, donde se muestra los mejores resultados de liberación, por lo que el gel de 75PAA/25MC obtuvo una concentración máxima de 0.4522 mg/mL a las 12 horas durante la liberación del fármaco, debido al contenido de PAA en el gel, proporcionando una mayor absorción del fármaco.

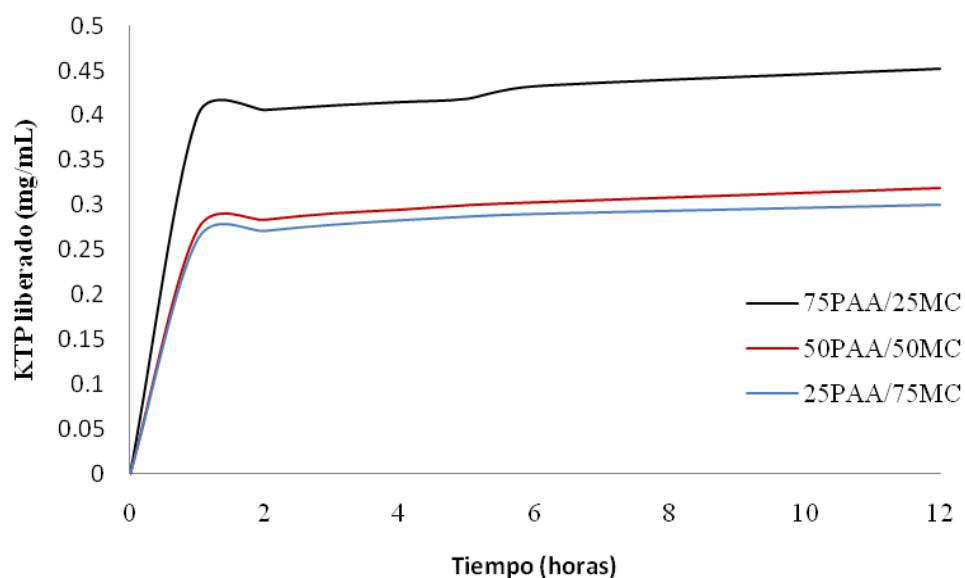


Figura 3.34. Liberación del KTP de los geles a 37°C.

En la tabla 3.9 se muestran los valores obtenidos para los geles de PAA/MC (75/25, 50/50 y 25/75) a una temperatura de 39°C.

En este caso, la liberación del KTP en el gel de 75PAA/25MC presenta en la primera hora de liberación la mayor concentración de 0.7031 mg/mL y en menor concentración para el gel de 25PAA/75MC con 0.4572 mg/mL, sin embargo la liberación con mayor concentración en comparación con todos los geles, se obtuvo a las 12 horas para el gel de 75PAA/25MC con 0.8138 mg/mL.

Tabla 3.9. Mediciones de la liberación de KTP de los geles de PAA/MC a 39°C.

Tiempo (h)	75PAA/25MC		50PAA/50MC		25PAA/75MC	
	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Absorbancia (nm)	Conc. KTP (mg/mL)
1	0.731	0.7127	0.643	0.5846	0.551	0.4574
2	0.743	0.7302	0.653	0.5990	0.562	0.4719
3	0.755	0.7475	0.664	0.6149	0.571	0.4840
4	0.766	0.7633	0.672	0.6266	0.587	0.5058
5	0.779	0.7817	0.681	0.6397	0.591	0.5113
6	0.783	0.7874	0.687	0.6485	0.596	0.5182
12	0.802	0.8138	0.707	0.6777	0.615	0.5447

En la figura 3.35 muestra la liberación del KTP de las diferentes relaciones de geles a una temperatura de 39 °C, donde se muestra los mejores resultados de liberación, por lo que el gel de 75PAA/25MC obtuvo una concentración máxima de 0.8138 mg/mL a las 12 horas durante la liberación del fármaco, debido al contenido de PAA en el gel, proporcionando una mayor absorción del fármaco.

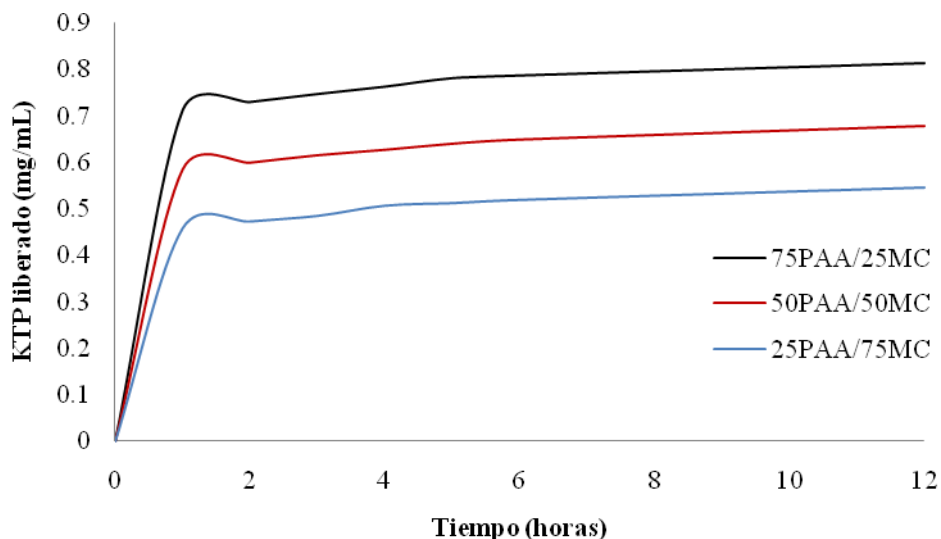


Figura 3.35. Liberación del KTP de los geles a 39°C.

De acuerdo a la cantidad de PAA que contienen las muestras y a los resultados observados por los geles que presentaron mejores valores de hinchamiento y por ende al mayor hinchamiento de las cadenas se propicia una mejor difusión de las moléculas de KTP dentro y fuera del gel, esto puede explicar los resultados obtenidos ya que el gel 75PAA/25MC generó mejores resultados de liberación a diferencia de los otros geles.

En relación a la temperatura un incremento de 33 a 39°C aumenta considerablemente la cantidad de KTP liberado, esto es debido a que el aumento de la temperatura favorece el movimiento molecular, esto permite una mejor difusión de las moléculas del fármaco a través de la estructura del gel y hacia el exterior del mismo.

La temperatura óptima para el estudio de liberación es de 39°C, liberando 0.8138mg/ml de KTP en el gel 75PAA/25MC. Esto es atribuido al PAA ya que se encuentra en mayor cantidad.

CONCLUSIONES

Para cumplir con los objetivos trazados de esta investigación, se realizó una combinación de un polímero natural, la metil celulosa (MC) y polímero sintético, el poliácido acrílico (PAA), con la finalidad obtener de hidrogeles entrecruzados en forma de películas, resultando ser un material alta capacidad de absorción y con capacidad de incorporar en la matriz polimérica un fármaco (KTP) para su estudio y análisis en la liberación a diferentes temperaturas; por lo que de acuerdo a las caracterizaciones realizadas y al estudio de liberación efectuado se llegaron las siguientes conclusiones:

Para los geles de PAA/MC se concluye:

- ❖ Las condiciones de elaboración ideales para los geles de PAA/MC son: $T = 80 \pm 2^\circ\text{C}$, $\theta_{\text{mezclado}} = 30$ minutos, $\theta_{\text{reacción}} = 3$ hr, presión atmosférica, atmósfera inerte y agitación magnética. El solvente utilizado fue agua destilada debido al grado de sustitución la MC.
- ❖ Se obtuvieron los geles de PAA/MC en forma de película mediante un método descrito, obteniendo buenos resultados de apariencia óptica, ciertas propiedades de flexibilidad y adhesión en presencia de un ambiente húmedo.
- ❖ Los geles elaborados con 75% de MC, forman películas quebradizas, de color café, gruesas y con mayor dureza, por lo que se podrían descartan para futuras aplicaciones como parches, de lo contrario a los buenos resultados que se obtuvieron para los geles de 25% de MC (75PAA/25MC), películas elásticas, cristalinas, delgadas y con mayor flexibilidad.
- ❖ De acuerdo con los porcentajes de MC y PAA empleados, en las pruebas de hinchamiento fue mayor en los geles de 75PAA/25MC, obteniéndose 531% de hinchamiento, estos datos son tomados a un tiempo de 240 horas cuando el gel alcanzó el equilibrio.

- ❖ La temperatura ideal en las pruebas de hinchamiento para obtener máxima absorción en los geles de PAA/MC fue de 33° C (la menor temperatura para este análisis), en ambientes neutros.
- ❖ Al caracterizar los hidrogeles de PAA/MC por medio de la técnica de FTIR se comprobó la presencia de los principales grupos funcionales de los dos polímeros. Estos resultados indicaron la ausencia de reacciones secundarias.
- ❖ La caracterización por DSC para los hidrogeles de PAA/MC se observaron las diferentes temperaturas de transición vítrea, para la relación de 75PAA/25MC fue de 52 °C, para 50PAA/50MC fue de 56 °C y para la de 25PAA/75MC fue de 71 y 128 °C, por otro lado para el PAA entrecruzado fue de 50°C y la MC entrecruzada fue de 152°C.
- ❖ A éste material se le denomina geles poliméricos interpenetrados debido a que existe la formación de dos redes tridimensionales en la estructura final y que probablemente se ha formado una semi-red polimérica interpenetrada (semi-IPN), ya que al polimerizarse y reticularse el PAA da lugar a la formación de una red, mientras que al entrecruzarse la MC con el GA se forma la otra red, independiente una de otra.
- ❖ La caracterización por SEM mostraron que un incremento de MC en la película da como resultado una superficie lisa sin relieves pero con pocos grumos. La ausencia de poros superficialmente también se hace notar para todos los geles de MC. Al ser sometidos a hinchamiento y congelados se observa aumento en la irregularidad de la superficie y la aparición de estructuras cristalinas debidas al congelamiento.
- ❖ Es posible obtener geles cargados con el fármaco (KTP) por hinchamiento de los xerogeles en una solución del fármaco. Además, es posible manipular la cantidad de fármaco que se desea cargar a los geles conociendo el % de hinchamiento del gel en la solución del fármaco.

- ❖ Se obtuvo mejor resultado con la incorporación del hidrogel de 75PAA/25MC con un 6.5% de KTP, debido a las propiedades y concentración del PAA.
- ❖ En la incorporación del KTP se pudo corroborar con análisis de FTIR donde se analizaron las bandas características del fármaco.
- ❖ En los geles de PAA/MC se observó como disminuye la banda perteneciente a los estiramientos del grupo carbonil cetónico del KTP debido a su interacción con las cadenas de PAA. El hidrógeno que se encuentra en el grupo carbonil cetónico del KTP se enlaza con los grupos carbonilos del PAA.
- ❖ La morfología superficial del hidrogel de PAA/MC con el KTP, se observa algunos cambios drásticos comparada con aquella que no lo contiene, sin embargo la inclusión se comprueba debido al aumento de cristales en la matriz los cuales tornan la película de color blanco en toda el área analizada encontrándose de manera dispersa.
- ❖ Estos geles ofrecen buenas propiedades de absorción en medios neutros a temperatura de 33 °C para ser aplicados como parches portadores de fármacos, siempre y cuando se realizan pruebas de biocompatibilidad.
- ❖ Los geles de PAA/MC incorporados con el fármaco KTP se liberó en solución neutra (pH=7), obteniendo buenos resultados en el estudio de liberación.
- ❖ La liberación del fármaco KTP de los geles PAA/MC se favorece con la temperatura, al incremento de temperatura de 33 a 39 °C, se aumenta la liberación hasta en un 100%.
- ❖ La relación gel con 75PAA/MC25 presenta un perfil de liberación aceptable, donde la temperatura óptima es de 39°C y con una concentración de 0.8138 mg/mL. Por lo tanto, estos materiales presentan buena afinidad para el cuerpo humano.

BIBLIOGRAFIA

Anderson, J. M.; "Hydrogels for Medical and Related Applications"; ed, ACS Symposium Series 31. et al. (1976).

Argade, A.; Peppas, N.; "Poly(Acrylic Acid)/Poly(Vinyl Alcohol) Copolymers with Superabsorbent Properties"; J. Appl. Polym. Sci.; 70, 817-829, (1998).

Barreiro-Iglesias R, Álvarez-Lorenzo C, Concheiro A.; "Incorporation of small quantities of surfactants as a way to improve the rheological and diffusional behavior of carbopol gels"; Journal of Controlled Release; Vol 77; 59-75; (2001).

Blasi P., Schoubben A., Giovagnoli S., Perioli L., Ricci M., Rossi C.; "Ketoprofen Poly(lactide-co-glycolide) Physical Interaction"; AAPS PharmSciTech; Volume 8, Article 37, Italy (2007).

B.Yu. Shekunov, P. Taylor, J.G. Grossmann; "Structural phenomena in hydrogel systems", Journal of Crystal Growth Vol 198/199; 1335-1339; (1999).

Daiyong Ye, Preparation of Methylcellulose from Annual Plants, Departament d'Enginyeria Química Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Química, Universitat Rovira i Virgili, Mayo 2005.

Davis, B. K., I. Noske y M. C. Chang (1972) Acta Endocrin., 70, 385.

Deurloo, M. J. M. et al. (1990) Cancer Chemother. Pharmacol, 27, 151.

Escobar, J.; García, D.; Valerino, A.; Zaldivar, D.; Katime, I.; "Influencia de la temperatura y composición de los copolímeros sobre el proceso de hinchamiento en hidrogeles de poli(n-isopropilacrilamida-co-n,dimetilacrilamida)", Revista Iberoamericana de polímeros Vol. 4 (4) 1-13, (2003).

Escobar, J.; García, D.; Valerino, A.; Zaldivar, D.; Katime, I.; “*Hidrogeles, principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos*”, Revista Iberoamericana de polímeros Vol. **3** (3), (2002).

Florence, A.T.; “*Drug Delivery: Advances and Comercial Opportunities*”, CONNECT Pharma’s Bussiness Development Staff, 29 (1994).

Gallardo, A., Vázquez, B., Elvira, C., y San Román, J., “*Sistemas de liberación controlada de medicamentos, en Biomateriales*”, R. Sastre, De Aza, S., y San Roman, J., Editors. 2004. p. 449-471.

Gander, B. et al. (1989) Pharm. Res., 6, 578.

García, D.; Escobar, J.; Bocourt, M.; Bada, N.; Zaldivar, D.; Katime, I.; “*Influencia del agente entrecruzante y la composición en hidrogeles de poli(ácido itacónico co-ácido metacrílico)*”, Revista iberoamérica de polímeros, Vol. **4** (1),(2003).

H.-C. Chiu, A.-T. Wu, Y.-F. Lin; “*Synthesis and characterization of acrylic acid-containing dextran hydrogels*”; Polymer; Vol **42**;1471-1479; (2001).

Hoffman, AS. In: DeRossi, D, Kajiwara, K. Osada, Y. Yamauchi, A. editors. “*Polymer Gels- fundamentals and biomedical application*”, New York: Plenum Press, (1991).

Holland, S. J., B. J. Tighe y P. L. Gould (1986) J. Controlled Release, 4, 155.

Jabari Esmail , Noozari Samira; “*Swelling behaviour of acrylic acid hydrogels prepared by radiation crosslinking of polyacrylic acid in aqueous solution*”; European Polymer Journal; Vol **36**; 2685-92; (2000).

Jeyanthi, R., B. Nagarajan y K. P. Rao (1991) J.Pharm. Pharmacol., 43, 60.

J.L. Escobar, D.M. García, D. Zaldivar e Issa Katime ; “*Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos*” Revista Iberoamericana Polímeros; Vol. **3**, 3, (Julio 2002).

Khutoryanskaya, Adrian C. Williams, and Vitaliy V. Khutoryanskiy; “*pH-Mediated Interactions between Poly(acrylic acid) and Methylcellulose in the Formation of Ultrathin Multilayered Hydrogels and Spherical Nanoparticles*”; Macromolécules, (2007).

Kim, B., Peppas, N.A; “*Biomedical Microdevice*”; Vol. **5:4**, p.333, (2003).

Lai Y.Z.; “*Chemical modification of lognocellulosic materials*”; D.N.S. Hon, Ed. Marcel Dekker; Inc., New York, Basel, Hong Kong; Vol. **35**; (1996).

Langer, R; Peppas, N.; “*Present and Future Applications of Biomaterials in Controlled Drug Delivery Systems*”; Biomaterials 2, 201-214,(1981).

Long D. M. y M. J. Folkman (1966) U.S. patent No 3'279, 996.

Lowman, A.M., Morishita, M., Kajita, M., Nagai,T., Peppas, N.A.; “*Journal of Pharmaceutical sciences*” ; Vol. **88**, p 933, (1999).

Luo, Y.; Kirker, K.; Prestwich, G.; “*Cross-linked hyaluronic acid hidrogel films: new biomaterials for drug delivery*”; J. Controlled Release 69, 169-184, (2000).

Luzardo Álvarez A., Otero Espinar F. J., Méndez Blanco J.; “*Elaboración de hidrogeles de poliácido acrílico: Estudios preliminares de hinchamiento*”; Tecnología farmacéutica; (2003).

Makino, K.; Hiyoshi, J.; Ohshima, H.; “*Effects of thermosensitivity of poly(N-isopropylacrylamida) hydrogel upon the duration of a lag phase at the beginning of drug release from the hydrogel*”; Coloids and Surfaces B: Biointerfaces 20 341-346 (2001).

Mazieres, B.; Rouanet, S.; Vellicy, J.; Scarsi, C.; Reiner, V.; “*Topical Ketoprofen patch (100 mg) for the treatment of ankle sprain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*”; Am. J. Sports Med., Abril, 33(4), (2005).

Okabe, H.; Takayama, K.; Nagai, t.; “*Percutaneous absorption of ketoprofen from acrylic gel patches containing d-limonene and ethanol as absorption enhancers*”; Chem. Pharm. Bull (Tokyo), 40(7), (1992).

Okano, T.; Bae, Y.; Jacobs, H.; Kim, S.; J. Control Release, 255, (1990).

Olea Vega Francisco; “*Algunas aplicaciones curiosas de los polímeros superabsorbentes*”; Departamento de Microbiología de la UMA;
www.ciencias.uma.es/publicaciones/encuentros/ENCUENTROS76/polimeros.htm;
(2003).

Ottenbrite, R. M. (1989) Encyclopedia of Polymer Science & Technology, vol. Suppl. H. F. Mark et al. (eds.). Nueva York: John Wiley & Sons.

Parejo, C., Ortiz, C., Serradilla, C., Vázquez, B., Gallardo, A., San Román, J., Revista de Plásticos Modernos, **482**, 141 (1996).

Park J.S., Park J.W., Ruckenstein E.; “*Thermal and dynamic mechanical analysis of PVA/MC blend hydrogels*”; J. Appl Polym Sci.; Vol. **42**; (2000).

Peppas, N.A., Bures, P., Leobandug, W., Ichikawa, H.; “*European Journal of Pharmaceutics and Bio pharmaceutics*”, Vol. **50**, p.27, (2000).

Purata, N., “*Estudio de liberación de un fármaco en un hidrogel de PAA/CMC*”, Tesis de Maestría, DEPI, Instituto Tecnológico de Cd. Madero, (2008).

Qiu, Yong y Park, Kinam; “*Superporous IPN hydrogels having enhanced mechanical properties*”; AAPS PharmSciTech, Volume 4, Article 51, (2003).

Rigel, E.; Licea, A.; Cornejo, J.; Friedrinch, K.; “*Preparación de geles anfifílicos sensibles a diferentes valores utilizados monómeros de ácido con espaciadores hidrofóbicos*”; Revista de la Sociedad Química de México, Vol. **47**, Num. 3 251-257 (2003).

Ringsdorf, H., J. Polym. Sci. Polym. Symp., Vol. **51**, p.135 (1975).

Rivas Orta V., R. Antonio Cruz, A. M. Mendoza Martínez y M. J. Cruz Gómez; “*Evaluación del hinchamiento de un hidrogel de PAA/CMC, PAA/MC y PAA/AC*”; XXVII Encuentro Nacional de la AMIDIQ; México, D. F.;(2006).

Rivas, V., “*Síntesis y Caracterización de geles a partir de ácido acrílico y derivados de celulosa*”; Tesis Doctoral; Instituto Tecnológico de Ciudad Madero (2008).

Robinson, J. R. y H. L. Lee (eds.) (1987) *Controlled Drug delivery: Fundamentals and Applications*, 2ª ed., vol. 29. Nueva York: Marcel Decker.

Sáez V., Hernández E., Sanz Angulo L.; “*Liberación controlada de fármacos: Hidrogeles*”; Revista Iberoamericana de Polímeros; Vol. **4**(1); 21-71; Enero (2003).

Tanaka T.; Sun, S. T.; Hrokawa, Y.; Katayama, S.; Kucera, J.; Hirose, Y.; *Macromolecules*, Vol **21**:1270; (1998).

Virginia Sáez, Hernández E., Sanz Angulo L.; “*Mecanismos de Liberación de fármacos desde materiales polímeros*”; Revista Iberoamericana de Polímeros; Vol. **5**(1); p. 55; Marzo (2004).

Wei Xue, Champ S., Malcolm B. H.; “*New superabsorbent thermoreversible hydrogels*”
; J. Polymer; Vol. **42** ; (2001).

Yoshioka, H. Mikami, M. Mori, Y. J Macromol Sci-Pure Appl. Chem.; A31 (**1**);
121;(1994).

Zumaya, R.; “*Síntesis y Caracterización de un hidrogel a partir de carboximetilcelulosa y
acrilamida*”; Tesis de Maestría, DEPI, Instituto Tecnológico de Cd. Madero, (2005).

Para las propiedades y características de los materiales:

www.quiminet.com.mx.

<http://chemfinder.cambridgesoft.com>.

http://www.ecosur.net/sust._varias.

<http://sefig.org/>

Sociedad española de Farmacia Industrial y Galénica.

[http://ocw.mit.edu/OcwWeb/Biological-Engineering/20-462JSpring-
2006/CourseHome/index.htm](http://ocw.mit.edu/OcwWeb/Biological-Engineering/20-462JSpring-2006/CourseHome/index.htm).

<http://www.che.utexas.edu/research/biomat/pubs/index.htm>.