

SUBSECRETARIA DE EDUCACIÓN SUPERIOR

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE CIUDAD MADERO

Sistema Nacional de Educación Superior Tecnológica



Dirección General de Educación Superior Tecnológica

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



TESIS

“ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE UN FÁRMACO EN UN
HIDROGEL DE PAA/CMC”

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS EN
INGENIERÍA QUÍMICA**

Presenta:

Ing. Nora Alicia Purata Pérez

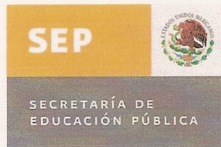
Asesores:

Dra. Rocío del Carmen Antonio Cruz

M.P. María Yolanda Chávez Cinco

CD. MADERO, TAM., MEX.

ABRIL 2008



SUBSECRETARIA DE EDUCACIÓN SUPERIOR

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE CIUDAD MADERO

Sistema Nacional de Educación Superior Tecnológica



Dirección General de Educación Superior Tecnológica

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



TESIS

“ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE UN FÁRMACO EN UN
HIDROGEL DE PAA/CMC”

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS EN
INGENIERÍA QUÍMICA**

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE:	DRA. ROCÍO DEL CARMEN ANTONIO CRUZ
SECRETARIO:	M.P. MARÍA YOLANDA CHÁVEZ CINCO
VOCAL:	DR. HUGO EDUARDO DE ALVA SALAZAR
SUPLENTE:	DR. JUAN GABRIEL ROBLEDO MUÑIZ

CD. MADERO, TAM., MEX.

ABRIL 2008

DEDICATORIA

A Dios, nuestro señor, por permitirme continuar cumpliendo mis sueños y proyectos. Por darme la oportunidad de crecer día a día y por permitir que viviera esta experiencia. Gracias Señor.

A mi hija Camila, mi sueño, mi más grande amor, mi motor, gracias por darme esa nueva energía, esa felicidad que tengo desde el día en que supe de tu existencia, gracias por tu comprensión, por las sonrisas y masajitos cuando mas cansada estaba. Te amo princesa.

A mi madre, dondequiera que estés mamá, gracias por todo el amor, apoyo y dedicación que me diste. Gracias a ti yo soy lo que soy.

A toda mi gran familia, en especial a mis hermanas Rosy, Soledad y Clara que me han apoyado incondicionalmente, que me alentan a ser mejor día a día y que me han enseñado tantas cosas entre ellas a ser mejor persona y mejor mamá; a mis hermanos Jesús, José y Lino, a mis cuñados Jorge, Francisco y Aurelio, a mis sobrinas y Sobrinos.

A todos mis alumnos y exalumnos, porque en cada día y en cada hora de clase me permiten compartir experiencias, sueños y conocimientos con ellos, porque hemos aprendido juntos; muy en especial a Reyes, Julián y Moisés porque me enseñaron a ser perseverante.

AGRADECIMIENTOS

A PROMEP por la beca otorgada para la realización de éste posgrado, oficio UTTAB-003.

A la Dirección General de Educación Superior Tecnológica (DGEST) por el financiamiento otorgado para la realización del proyecto, con clave 519.07-P.

Deseo agradecer a la Universidad Tecnológica de Tabasco, mi centro de trabajo por las facilidades otorgadas para realizar este proyecto, muy en especial al Rector Ing. José Francisco Fuentes Esperón por su confianza, a la Lic. Guadalupe Arévalo Campos por su apoyo, a mis compañeros de trabajo José María, José del Carmen, Gloria Isabel, Gabriel, Daniel, Eduardo, Aureo, Antonio y Jesús a todos gracias por su apoyo.

De igual forma, a los directivos del Instituto Tecnológico de Villahermosa, mi otro centro de trabajo, por las licencias otorgadas para realizar este proyecto, muy en especial al exdirector M.C. José Luis Toral por creer en mí; a la Ing. Norma A. Ibarra, Subdirectora Académica por su apoyo, a la Lic. Dolores Olán por su paciencia y consejos; y en general a todos los profesores del ITVH por su amistad y confianza.

Al Instituto Tecnológico de ciudad Madero, DEPI, por las instalaciones prestadas y el uso de sustancias y equipos.

A la Dra. Rocío del Carmen Antonio Cruz, mi asesora gracias por permitirme participar en este proyecto, por tu apoyo, paciencia, confianza y comprensión. Gracias por tu amistad.

Al Dr. José Luis Rivera Armentia por su amistad, consejos y por su valioso apoyo en la caracterización de los hidrogeles mediante FTIR.

A los profesores de la DEPI muy en especial a la Mtra. Yolanda Chávez Cinco, Mtra. Martina Martínez Martínez, Dr. Hugo de Alba Salazar, Dr. Gabriel Robledo, Dr. Ricardo García Alamilla por su amistad, apoyo, ayuda y por los conocimientos que me permitieron la realización de éste proyecto.

Al mi compañero de trabajo y amigo, Josafat Hernández Becerra, profesor de la UT de Tabasco, por su apoyo incondicional y asesoría en el uso del espectrofotómetro de UV-Visible.

También agradezco su apoyo a los chicos del laboratorio de alimentos de la UT de Tabasco, en especial a Marlin y a Pool.

A mi hermana Clara por sus atenciones, su comida, las charlas, compras y todo lo demás, pero muy especial por cuidar de mi pequeña hija cuando yo estaba ocupada; a toda la familia Cruz Purata por hacer de mi retorno a esta tierra mucho más fácil, grata y feliz, por permitirme compartir más de 2 años de sus vidas, muchas gracias.

A mis amigas y enlaces en Tabasco Gaby Lazo, Saydeé Hernández, Vicky Sánchez y Toñita Córdova; gracias por su apoyo, por todas las vueltas extras que dieron por mi, les debo mil y un favor.

A mis compañeritos de generación Claudia, Vicky, Karla, Isa, Ben, Gil y Kalep, por su amistad y los bonitos momentos compartidos.

Agradezco a Valeria Rivas por compartir conmigo sus conocimientos sobre los hidrogeles de AA/CMC, por su apoyo y permitirme inmiscuirme en sus notas y reportes.

A todos los tesistas de los laboratorios de polímeros, en especial a Vicky, Claudia, Gaby P., Cinthia, Rocío Z., Carlos, Bety, Laura, Richie, por su apoyo y los gratos momentos compartidos.

A todas las personas que de alguna u otra forma colaboraron para sacar adelante este proyecto.

RESUMEN

Se prepararon y evaluaron nuevos hidrogeles basado en poli (ácido acrílico) (PAA) y carboximetilcelulosa (CMC) para su uso en liberación de fármacos. Se trabajó con tres relaciones diferentes de PAA/CMC (25/75, 50/50 y 75/25), la síntesis de los hidrogeles se realizó en un reactor a 80°C por 3 h bajo una atmósfera inerte y agitación constante. La polimerización de PAA fue realizada por radicales libres utilizando como iniciador persulfato de potasio, como agentes entrecruzantes al glutaraldehído y la N,N metilbisacrilamida. Después de la síntesis, los hidrogeles PAA/CMC se cargaron con ketoprofeno (KTP) por dos métodos: primero, se utilizó el método in situ en la polimerización para incorporar el fármaco (KTP) al 5 %w en el gel PAA/CMC; y este se agregó a la síntesis antes de la adición de los agentes de entrecruzamiento. En el segundo, se hincharon 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 hidrogeles cargados con 1 a 5% de KTP relativo a sus componentes macromoleculares. Los hidrogeles cargados se caracterizaron mediante el análisis FTIR (Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier) utilizando el método de pastilla de KBr; estos espectros mostraron los picos característicos de todos los materiales utilizados en este sistema PAA, CMC y KTP para los hidrogeles cargados por hinchamiento. La liberación del fármaco para los hidrogeles cargados por hinchamiento se realizó tres pH's (4,7 y 10) y dos temperaturas (30 y 40°C); la concentración del KTP liberado se monitoreó por espectroscopia de UV-visible. Se obtuvieron resultados de liberación aceptables para pH's de 7 y 10; y se observa que al aumentar la temperatura de 30 a 40°C, la cantidad de KTP liberada aumenta hasta en un 100%. Se obtuvieron mejores resultados de liberación para el hidrogel AA25/CMC75.

ABSTRACT

News hydrogels based on polyacrylic acid (PAA) and carboxymethyl cellulose (CMC) was prepared and evaluated for its use in releasing drugs. We worked with three different relations PAA/CMC's (25/75, 50/50 and 75/25), the synthesis of the hydrogels 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 and N,N'-methylenbisacrylamide as crosslinker agent. After the synthesis, the hydrogels PAA/CMC were loaded with ketoprofen (KTP) for two methods: first, we used the method in situ in the polymerization to incorporate the drug (KTP) to 5 %w in the PAA/CMC hydrogel; and added to the synthesis before the addition of the crosslinking agents. In the second one, the hydrogels were swelled in KTP's solution, the KTP (50mg/mL) was dissolved in a solution of ethylic alcohol-water (1:1); and we obtained hydrogels loaded from 1 to 5 % of KTP relative to the macromolecular components. The loaded hydrogels were characterized by FTIR analysis (Infrared Spectroscopy for Transformed of Fourier) using the method of KBr's tablet; these spectrometrer showed the typical peaks of all materials used in this system PAA, CMC and KTP for the hidrogeles loaded for swelling. The releasing drug for loaded hydrogels for swelling was done three pH's (4, 7 and 10) and two temperatures (30 and 40°C); the concentration of the liberated KTP was monitoried for spectroscopy of UV-visible. Were obtained acceptable results of liberation for pH's 7 and 10; and is observed that when the temperature increased from 30 to 40°C, the quantity of liberated KTP increases even in 100 %. Better results of liberation were obtained for the hydrogel AA25/CMC75.

INDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
I. MARCO TEÓRICO	3
1.1. Hidrogeles.	4
1.1.1. Clasificación de los hidrogeles.	6
1.1.2. Propiedades de los hidrogeles.	7
1.1.3. Síntesis de hidrogeles.	10
1.1.4. Aplicaciones de hidrogeles.	13
1.2. Liberación controlada de fármacos.	15
1.2.1. Fármacos.	15
1.2.2. Tecnología de liberación controlada.	16
1.2.3. Liberación transdermal.	21
1.2.4. Hidrogeles como sistemas de liberación controlada.	23
1.3. Antecedentes.	25
1.4. Características de los materiales.	30
1.4.1. Ácido acrílico.	31
1.4.2. Carboximetilcelulosa.	33
1.4.3. Ketoprofeno.	37
2. METODOLOGÍA.	40
2.1. Reactivos.	41
2.2. Síntesis de los hidrogeles de AA/CMC.	43
2.3. Carga del fármaco KTP a los hidrogeles.	45
2.3.1. Carga del fármaco en la polimerización.	45
2.3.2. Carga del fármaco por hinchamiento del hidrogel.	45
2.4. Caracterización de los geles por Espectroscopía Infrarroja (FTIR).	46
2.5. Liberación del fármaco.	48
2.6. Espectroscopía de UV-Visible.	48

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	51
3.1. Características de los hidrogeles de AA/CMC.	52
3.2. Carga de fármaco a los hidrogeles.	52
3.2.1. Cantidad de fármaco cargado a los hidrogeles de AA/CMC.	54
3.3. Caracterización mediante FTIR.	56
3.3.1. FTIR de los hidrogeles de AA/CMC.	57
3.3.2. FTIR de los hidrogeles de AA/CMC cargados con el fármaco KTP.	61
3.4. Liberación del fármaco.	68
3.4.1. Variación de la cantidad de KTP liberado con el pH.	70
3.4.2. Variación de la cantidad de KTP liberado con la composición del hidrogel.	75
CONCLUSIONES	82
BIBLIOGRAFIA	85

INDICE DE TABLAS

Tabla	Nombre	Página
1.1	Ejemplos de posibles estímulos ambientales y respuestas de los biomateriales poliméricos (especialmente hidrogeles).	9
1.2	Grupos más comunes en hidrogeles-pH sensibles.	10
1.3	Monómeros usados para la síntesis de hidrogeles para aplicaciones farmacéuticas.	12
1.4	Hidrogeles utilizados en sistemas de liberación de fármacos.	24
1.5	Aplicaciones de la CMC.	36
2.1	Relaciones AA/CMC utilizadas en la síntesis del hidrogel.	44
2.2	Relación de grupos funcionales propuestos para los hidrogeles de AA/CMC y su posición en el infrarrojo.	48
3.1	Pesos correspondientes al hidrogel AA25/CMC75 cargados con KTP por hinchamiento (teórico).	55
3.2	Pesos correspondientes al hidrogel AA25/CMC75 cargados con KTP por hinchamiento (real).	56
3.3	Cantidad de fármaco KTP cargado por hinchamiento a los hidrogeles AA/CMC.	56
3.4	Valores utilizados para la curva de calibración de KTP.	68
3.5	Valores obtenidos y calculados de la liberación de KTP del hidrogel AA25/CMC75 a 30°C.	69
3.6	Los mejores resultados de liberación de KTP.	80

INDICE DE FIGURAS

Figura	Nombre	Página
1.1	Representación esquemática del hinchamiento de una red polimérica.	5
1.2	Relación entre las propiedades de los hidrogeles y los parámetros estructurales que las condicionan.	7
1.3	Curvas típicas en plasma resultantes del empleo de (a) pastilla convencional, b) preparado de liberación lenta, c) sistema de liberación transdermal.	18
1.4	Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco (a) por difusión y (b) por hinchamiento.	20
1.5	Estructura química del poli(ácido acrílico).	32
1.6	Estructura molecular de la celulosa.	33
1.7	Estructura molecular de la Carboximetilcelulosa.	35
1.8	Estructura del ketoprofeno	37
2.1	Equipo utilizado para la síntesis de los hidrogeles AA/CMC.	44
2.2	Carga de fármaco a los hidrogeles por hinchamiento.	46
2.3	Espectrofotómetro de UV-Visible.	49
3.1	Películas cargadas con KTP en la polimerización de a) AA25/CMC75, b) AA50/CMC50 y c) AA75/CMC25	53
3.2	Hidrogeles de AA50/CMC50, a) antes de cargarles el fármaco; b) hidrogeles cargados con el fármaco KTP.	53
3.3	Muestra de hidrogeles cargados con KTP por hinchamiento (de aproximadamente 0.2 gramos a) AA50/CMC50; b) AA75/ CMC25.	54
3.4	Espectro IR del hidrogel AA25/CMC75	57
3.5	Espectro IR del hidrogel AA50 / CMC50	59
3.6	Espectro IR de los hidrogeles AA 75/CMC25.	60
3.7	Espectro de IR del KTP.	61

3.8	Espectros de IR del hidrogel AA25/CMC75 a) hidrogel puro, b) hidrogel cargado con KTP por hinchamiento e c) hidrogel cargado con KTP en la síntesis.	63
3.9	Espectros de IR del hidrogel AA50/CMC50 a) hidrogel puro, b) hidrogel cargado con KTP por hinchamiento e c) hidrogel cargado con KTP en la síntesis.	65
3.10	Espectros de IR del hidrogel AA 75/CMC 25 a) hidrogel puro, b) hidrogel cargado con KTP por hinchamiento e c) hidrogel cargado con KTP en la síntesis.	66
3.11	Curva de calibración del KTP.	69
3.12	Liberación de KTP de hidrogeles de AA25/CMC75 a 30°C.	70
3.13	Liberación de KTP de hidrogeles de AA25/CMC75 a 40°C.	71
3.14	Liberación de KTP de hidrogeles de AA50/CMC50 a 30°C.	72
3.15	Liberación de KTP de hidrogeles de AA50/CMC50 a 40°C.	73
3.16	Liberación de KTP de hidrogeles de AA75/CMC25 a 30°C.	73
3.17	Liberación de KTP de hidrogeles de AA75/CMC25 a 40°C.	74
3.18	Liberación de KTP a 30°C y pH 4.0.	76
3.19	Liberación de KTP a 30°C y pH 7.0.	77
3.20	Liberación de KTP a 30°C y pH 10.0.	77
3.21	Liberación de KTP a 40°C y pH 4.0.	78
3.22	Liberación de KTP a 40°C y pH 7.0.	79
3.23	Liberación de KTP a 40°C y pH 10.0.	80

INTRODUCCIÓN

En los últimos veinte 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 racionalizar al máximo los tratamientos terapéuticos. La interacción entre la ciencia de los materiales (polímeros) y las ciencias farmacéuticas 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 por su capacidad de estímulo frente a determinadas condiciones fisiológicas. Los hidrogeles constituyen un grupo muy importante dentro de esta nueva generación de biomateriales para aplicaciones farmacéuticas.

En la mayoría de los sistemas de liberación controlada, el fármaco, pesticida o cualquier otro agente biológico, se introduce en el interior de un polímero (transportador). 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.

Esos materiales transportadores denominados hidrogeles son redes poliméricas compatibles con el agua y pueden aumentar su volumen varias veces sin perder su forma; las aplicaciones de éstos materiales dependerán de su grado de hinchamiento máximo y de las propiedades mecánicas que presentan.

En este proyecto se preparó un hidrogel basado en ácido acrílico con un derivado de la celulosa, la carboximetilcelulosa. El poli (ácido acrílico) es un polímero polielectrolito capaz de ionizarse cuando es sometido en ambiente acuoso, causando un aumento considerable en su volumen (hinchamiento). Además de no

ser tóxico, sensible a la temperatura y a los cambios de pH. Existen reportes de hidrogeles de ácido acrílico como un material con características mecánicas y físicas adecuadas en estado hinchado, tales como buena resistencia a la tensión, compresión y elongación.

Los derivados de celulosa tienen alta rigidez, algunos se hinchan y son solubles en solventes o en agua dependiendo del grado de sustitución de los mismos. Además, por ser derivados de un polisacárido dan el carácter biodegradable a cualquier material que este mezclado con éstos, así como pueden aportar un aumento en las propiedades físicas y mecánicas de los materiales que los contengan.

Por lo tanto, este trabajo de investigación tuvo la finalidad de sintetizar un hidrogel a partir de ácido acrílico (AA) y carboximetilcelulosa (CMC) incorporándole un fármaco (ketoprofeno) por los dos métodos de síntesis, y realizar un estudio preliminar para su posible utilización como sistema liberador de fármacos. La idea es hacer un hidrogel sintético/orgánico que sea parcialmente biodegradable y que pueda atenuar el grave problema que los desechos sintéticos provocan al medio ambiente.

Capítulo 1.

Marco Teórico

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Hidrogeles.

Un gel es una forma de materia entre un sólido y un líquido. Consiste de polímeros entrecruzados formando una red tridimensional y ésta red se encuentra sumergida en un líquido. Estos materiales se denominan geles porque el más conocido de ellos es la gelatina para postres. 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 a éste material: hidrogel. Algunos ejemplos de geles naturales son el humor vítreo del interior del ojo, la córnea y el líquido sinovial de las coyunturas óseas (Rogel y col., 2003).

La formación de un gel partiendo de un polímero entrecruzado seco y un líquido, es un fenómeno fisicoquímico que puede describirse de la siguiente manera (Figura 1.1), el líquido al ponerse en contacto con el polímero entrecruzado (xerogel) intentará disolverlo siempre y cuando sean químicamente compatibles. Para ello el líquido solvatará las macromoléculas del polímero intentando separarlas unas de otras. Microscópicamente esto provocará el hinchamiento progresivo de la red polimérica (gel). Este proceso de hinchamiento tiene un límite ya que el polímero forma una sola red tridimensional unida por enlaces covalentes que no pueden destruirse por un proceso sencillo de solvatación (Rogel y col., 2003).

Un hidrogel es una red polimérica la cual tiene la propiedad de absorber grandes cantidades de solvente lo que causa cambios macroscópicos en las dimensiones del polímero. La red tridimensional 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).

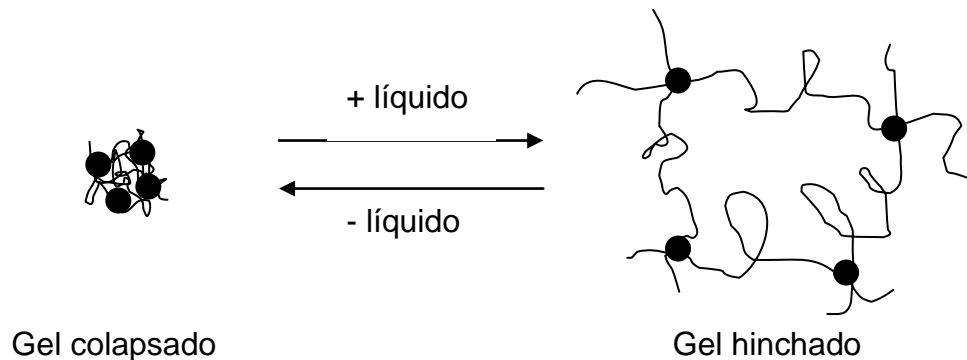


Figura 1.1. Representación esquemática del hinchamiento de una red polimérica.

Los hidrogeles parecen tejidos vivos naturales más que cualquier otra clase de biomateriales sintéticos y estas peculiaridades son consecuencia de diferentes factores (Katime y col., 1976):

- a) su carácter hidrófilo es debido a la presencia en su estructura de grupos funcionales hidrófilos como OH, COOH, CONH₂, CONH, SO₃H;
- b) su insolubilidad en agua, originada por la presencia de una malla o red tridimensional en su estructura;
- c) su tacto suave y consistencia elástica, determinada por el monómero hidrófilo de partida; y
- d) el estado de equilibrio del hidrogel hinchado, resultado del balance entre las fuerzas osmóticas (originadas por el agua al entrar en la red) y las fuerzas cohesivas (debido a las cadenas macromoleculares que se oponen a la expansión).

A los hidrogeles se les conoce también como geles actuantes inteligentes o sensibles, debido a que responden a cambios del medio ambiente en el que están inmersos, y matrices solubles en agua debido a que son capaces de hincharse en agua infinitamente.

La propiedad de absorción-desorción reversible de grandes cantidades de solventes, se emplea para controlar la liberación de fármacos y es por ello que los hidrogeles se consideran como sistemas eficientes de liberación controlada (Luzardo y col., 2003.)

1.1.1. Clasificación de los hidrogeles.

Los hidrogeles pueden clasificarse de varias formas dependiendo de que características y propiedades particulares se tomen como referencia. En base a la naturaleza de los grupos laterales pueden clasificarse en neutros o iónicos (aniónicos, catiónicos, y anfóteros). De acuerdo a sus características mecánicas y estructurales, se pueden clasificar en redes afines que son un modelo de redes ideales en donde se asume que la unión de sus puntos están rígidamente incrustados en el medio; o redes fantasma donde las cadenas son vinculadas con las deformaciones macroscópicas (Peppas, 2004).

Dependiendo del método de preparación: homopolímeros, con un solo tipo de monómero; copolímeros, producidos por el entrecruzamiento de dos comonómeros; multipoliméricos, formados por tres o más unidades; o red polimérica interpenetrada producidos por el hinchamiento de la primera red del monómero para reaccionar después en la red como una estructura intercalada (Klier y Peppas, 1990). De acuerdo a sus aplicaciones se clasifican en biocompatibles aquellos que son útiles en aplicaciones médicas e hidrofílicos a aquellos que son ampliamente usados en las formulaciones de liberación controlada. Finalmente, en base a su estructura física pueden clasificarse en amorfos, con cadenas macromoleculares que son arreglados aleatoriamente; semicristalinos, con regiones densas que tienen arreglos macromoleculares lineales; estructuras por enlace de hidrógeno y agregados hidrocoloidales (Peppas y Mikos, 1986).

Los hidrogeles también pueden presentar un comportamiento de hinchamiento dependiente del medio externo, se dice entonces que son hidrogeles fisiológicamente sensibles (Peppas, 1991). Algunos de los factores que afectan el hinchamiento de este tipo de hidrogeles incluyen el pH, fuerza iónica, temperatura y radiación electromagnética.

1.1.2. Propiedades de los hidrogeles.

Existe una relación directa entre las propiedades de un hidrogel 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. Por lo tanto, cuando se exponen las propiedades de los hidrogeles ha de hacerse referencia a los parámetros estructurales que las condicionan. En la figura 1.2 se muestra de forma esquemática las relaciones que existen entre el proceso de síntesis, la estructura molecular del hidrogel y sus propiedades (Katime y col., 1976).

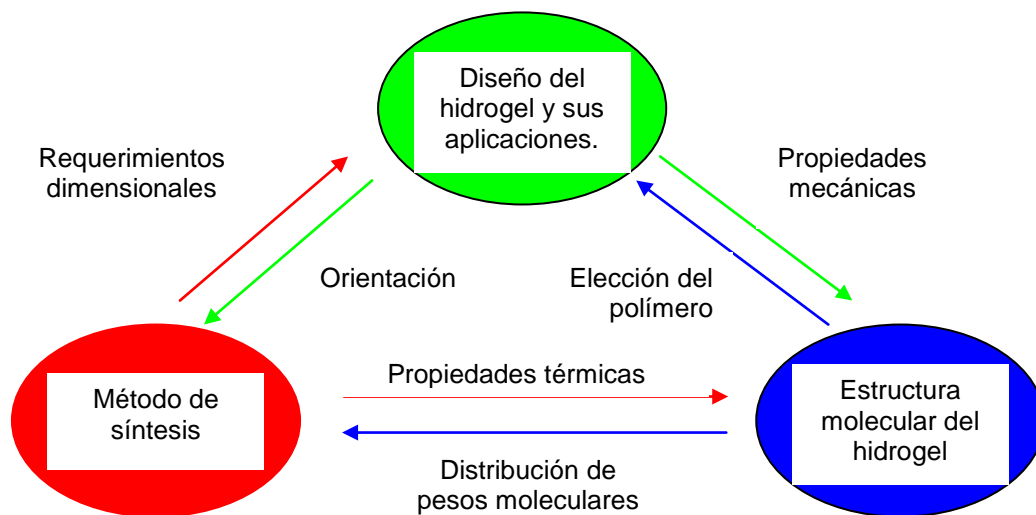


Figura 1.2. Relación entre las propiedades de los hidrogeles y los parámetros estructurales que las condicionan.

Dentro de las propiedades que hacen útiles a los hidrogeles se encuentran su capacidad de adsorción, cinética de hinchamiento, su permeabilidad para disolver solutos, propiedades superficiales, por ejemplo adhesividad, características mecánicas y ópticas. La propiedad más importante de los hidrogeles es el grado de hinchamiento que estos presentan ya que las otras propiedades están directamente influenciadas por éstas.

El contenido de agua en un hidrogel se ve afectado por la naturaleza del monómero o monómeros hidrófilos que lo forman, por el tipo y la densidad de entrecruzamiento y por otros factores como, la temperatura, la fuerza iónica y el pH del medio. La composición química del hidrogel, así como su densidad de entrecruzamiento, condicionan el contenido de agua en el equilibrio y puede variarse modificando las fracciones molares de los monómeros en la síntesis.

El índice de refracción de los hidrogeles depende de su composición química, del grado de hinchamiento y de la naturaleza del disolvente que produce el hinchamiento. Cuando la mezcla monomérica se polimeriza en presencia de una cantidad elevada de un disolvente con bajo poder solvatante, reproduce una separación de fases y el gel que se obtiene es heterogéneo, presenta regiones con diferente índice de refracción y, por tanto, es un gel turbio.

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. La respuesta de un material a la acción de la fuerza puede oscilar entre los comportamientos viscoso y elástico.

Los materiales poliméricos poseen la capacidad de sufrir deformaciones temporales cuando se les aplica un esfuerzo extremo de intensidad limitada. Dicha deformación desaparece cuando el esfuerzo cesa.

Algunos factores que pueden afectar el hinchamiento de los hidrogeles incluyen pH, concentración de iones, temperatura y radiación electromagnética.

En particular, la mayoría de los trabajos 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. La dependencia del grado de hinchamiento de polímeros entrecruzados con estas variables ha permitido su uso como materiales para diversas aplicaciones como son: en membranas de separación sensibles al pH, purificación y recuperación de productos farmacéuticos de una disolución o en la liberación de fármacos.

En la tabla 1.1 se presentan ejemplos de cómo los estímulos ambientales diversos afectan a estos materiales (Sáenz y col., 2003).

Tabla 1.1. Ejemplos de posibles estímulos ambientales y respuestas de los biomateriales poliméricos (especialmente hidrogeles).

Estímulo	Respuesta
pH	Química/bioquímica, estimula o inhibe las reacciones de reconocimiento.
Temperatura	Separación de fases, precipitación.
Agentes químicos o bioquímicos	Forma, hinchamiento o deshinchamiento.
Disolventes o sales	Superficie, se vuelve hidrófobo.
Campo eléctrico	Permeabilidad, aumenta o disminuye adecuadamente.
Radiación EM	Óptica, se hace más transparente o más opaco, se colorea.
Tensión mecánica	Eléctrica, genera señales, ocurre una señal electroquímica.

El volumen de los hidrogeles depende del balance entre interacciones específicas repulsivas y atractivas que existen en la red. La combinación de interacciones

moleculares tales como fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas, determinan el grado de hinchamiento del hidrogel en el equilibrio.

Si un gel contiene grupos ionizables, es un gel sensible al pH, dado que la ionización esta determinada por el pH en términos de ionización de equilibrio, la tabla 1.2 muestra los grupos más comunes de hidrogeles pH-sensibles. La variación del pH del medio de hinchamiento induce cambios en el grado de ionización de los electrolitos y, por consiguiente, un cambio en el grado de hinchamiento del hidrogel. Este grado de ionización se puede calcular por la ecuación de Henderson-Hasselbach (Saenz y col., 2003).

Tabla 1.2. Grupos más comunes en hidrogeles-pH sensibles.

Aniónicos	-COO ⁻	-OPO ₃ ⁻		
Catiónicos	-NH ₃ ⁺	-NRH ₂ ⁺	-NR ₂ H ⁺	-NR ₃ ⁺

1.1.3. Síntesis de hidrogeles.

La síntesis de un hidrogel es un proceso de polimerización con una serie de peculiaridades que dependen de las características específicas de dichos materiales. Además de los elementos habituales de una polimerización (disolvente, monómero, iniciador) hay que incluir elementos nuevos como son agentes entrecruzantes y a menudo un desmoldante. En la mayoría de los hidrogeles se utiliza agua como solvente.

La síntesis de hidrogeles por lo general tiene un monómero hidrofílico que asegura una mayor entrada de agua a la red molecular y, por tanto, un mayor contenido de agua) y uno hidrófobo que mejora sensiblemente las propiedades de un hidrogel resultante.

Los monómeros más utilizados para preparar hidrogeles pueden dividirse estructuralmente en tres categorías (Escobar y col., 2002):

- Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables. En esta categoría pueden ser incluidos la N-vinil-2-pirrolidona, el metacrilato de 2-hidroxietilo, etc.
- Monómeros con grupos funcionales ionizables, tales como los ácidos acrílicos, metacrílicos, 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, ácido vinil-sulfónico, acrilamida, metaacrilamida. Los hidrogeles preparados a partir de estos monómeros adsorben, en general grandes cantidades de agua y por ello presentan muy pobres propiedades mecánicas por sí solos. Por esta razón, las estructuras mencionadas se utilizan para modificar otros monómeros menos hidrófilos.
- Monómeros cuyo grupo lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal (monómeros zwitteriónicos).

Un resumen de los monómeros más comúnmente usados en la preparación de materiales poliméricos en el campo farmacéutico se presenta en la tabla 1.3 (Peppas y col., 2000).

Los hidrogeles se preparan mediante el hinchamiento de una estructura entrecruzada en agua o fluidos biológicos. Existen varios métodos de preparar hidrogeles entrecruzados como son (Sáenz y col., 2003):

1. Entrecruzamiento por radiación utilizando la emisión de electrones, rayos γ , rayos X o luz ultravioleta para excitar el polímero y producir la estructura reticulada.

-
-
2. Reacción química, reacción de polimerización y entrecruzamiento entre uno o mas monómeros y un agente entrecruzante, el cual a través de sus grupos une a las cadenas crecientes de polímeros dando lugar a los entrecruzamientos.

Tabla 1.3. Monómeros usados para la síntesis de hidrogeles para aplicaciones farmacéuticas.

Abreviatura	Nombre
HEMA	Hidroxietil metacrilato
HEEMA	Hidroxietil metacrilato
HDEEMA	Hidroxidietoxietil metacrilato
MEMA	Metoxietil metacrilato
MEEMA	Metoxietoxietil metacrilato
MDEEMA	Metoxidietoxietil metacrilato
EGDMA	Etilenglicol metacrilato
NVP	N-vinil-2-pirrolidona
NIPAAm	N-isopropil-acrilamida
VAc	Vinil acetato
AA	Ácido acrílico
MAA	Metaácido acrílico
HPMA	N-(2-isopropil)-meta-acriamida
EG	Etilenglicol

En la síntesis de hidrogeles, la práctica más habitual consiste en copolimerizar distintos monómeros para obtener propiedades finales adecuadas a la aplicación deseada. Por lo general, a un monómero hidrófilo (que asegurará una mayor entrada de agua en la red molecular y, por tanto, un mayor contenido de agua) se le añade uno hidrófobo (que mejora sensiblemente las propiedades mecánicas del hidrogel resultante).

Independientemente del tipo de polimerización y de los monómeros que se utilicen es necesario utilizar un iniciador, empleándose los habituales en la síntesis de polímeros: radicales libres, temperatura, iniciadores iónicos, radiación gamma o par redox.

La elección del agente entrecruzante es fundamental para optimizar las propiedades, determina la solubilidad, el grado de hinchamiento, el tamaño de poro del material, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero. La densidad de entrecruzamiento es una expresión del número promedio de monómeros repetidas entre nudos. 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 entrecruzantes y uno de los más utilizados es la N, N'-metilenbisacrilamida, NMBA. (García y col., 2003; Peppas y Wright, 1998).

1.1.4. Aplicaciones de hidrogeles.

Hay una gran diversidad de campos de aplicación para los hidrogeles, como: membranas, recubrimientos, microcápsulas, productos para la industria del papel, en la fijación de herbicidas, en cromatografía, como portadores de enzimas, en el tratamiento del aire, en el procesamiento de alimentos, como rellenos de pieles artificiales, como agentes de separación, etc.

Quizás uno de los principales incentivos del desarrollo de la ciencia de los biomateriales ha sido la imperiosa necesidad de encontrar, desarrollar y utilizar materiales biocompatibles. Los biomateriales son utilizados para reparar, restaurar o reemplazar parcial o totalmente los tejidos u órganos humanos de complicada adaptación y funcionamiento que han sufrido daños irreversibles.

Los hidrogeles se usan para mantener la humedad de la tierra cultivada, como materiales absorbentes (pañales), membranas, recubrimientos, microcápsulas, productos auxiliares para la industria del papel, fijación de herbicidas, cromatografía, soportes para catalizadores, tratamiento del aire, ligantes de productos farmacéuticos, procesamiento de alimentos, aislamiento y fragmentación de biopolímeros y análisis. Destacan aquellas aplicaciones en el campo de la biomedicina para lo cual se necesita el cumplimiento de una serie de requisitos como son biocompatibilidad de los tejidos, inalterabilidad a procesos degenerativos y que presenten resistencia y propiedades adecuadas para cada uso, las aplicaciones más importantes en el ámbito biomédico (Katime y col., 1976; Sáenz y col., 2003) son:

1. Lentes de contacto. Para esta aplicación es preciso que la lente permita el acceso de oxígeno a la córnea y que el fluido lacrimal forme una película entre la córnea y la lente y, por último, que dicha lente resista la fuerza de párpado para evitar posibles inestabilidades visuales.
2. Lentes para anteojos. La sustitución del vidrio por polímeros en gafas para el sol y de seguridad presenta algunas ventajas como, por ejemplo, su resistencia al impacto, menor peso.
3. Prótesis de tejidos. En implantes cerebrales se han utilizado diferentes hidrogeles que actúan como sustrato para la cura y crecimiento de tejidos. Los hidrogeles se han utilizado en prótesis de uréter, de conductos biliares y de esófago.
4. Revestimientos de suturas. La biocompatibilidad de los hidrogeles ha conducido a su empleo como revestimiento de suturas, beneficiando el mayor crecimiento de las células y en la eliminación de algunos efectos nocivos que producen las suturas tradicionales.

-
-
5. Cirugía ocular. Los hidrogeles se utilizan para engrosar o reemplazar el humor vítreo y en la corrección de glaucomas.
 6. Hemodiálisis. Se han utilizado membranas que presentan permeabilidad y permosensibilidad preparadas con hidrogeles.
 7. Hemoperfusión. Se utilizan hidrogeles como revestimiento de los granos de carbón activado para utilizarse como absorbentes biocompatibles con grados de especificidad frente a determinadas toxinas de la sangre.
 8. Liberación controlada de fármacos. Por la importancia de la liberación controlada de fármacos en este trabajo se trata como un apartado.

1.2 Liberación controlada de fármacos.

1.2.1 Fármacos.

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.

Existen muchas desventajas al empleo de determinados fármacos. 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.

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), y
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.

1.2.2. Tecnología de liberación controlada.

La tecnología de 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 cuál se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo.

Como su nombre lo indica, los sistemas de liberación controlada tienen dos funciones. La primera, liberación del fármaco, involucra el transporte del fármaco a una parte particular del cuerpo, esto se puede realizar por varias formas: intravenosa, transdermal u oral. La segunda función es la de liberación controlada, esto describe la velocidad a la cuál el fármaco se hace presente en el cuerpo desde que es liberado (Vogelsson, 2001).

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, por debajo de la cuál las dosis administradas no tienen valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz, y la concentración mínima tóxica, por encima de la cuál el fármaco origina la aparición de efectos secundarios, resultando tóxico para el organismo (Escobar y col., 2002).

La meta de los sistemas de liberación controlada es alcanzar un perfil de liberación que cumpla con la cantidad terapéutica requerida sobre un período largo de tiempo.

En 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. 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.

En los sistemas de liberación controlada de fármacos están diseñados para la administración a largo plazo, el nivel del fármaco en la sangre sigue el perfil mostrado en la figura 1.3, permanece constante entre los valores máximo y mínimo requeridos por un período de tiempo extendido. Dependiendo de la formulación y del uso, puede ser donde quiera por 24 horas, 1 semana, 1 mes o hasta 5 años (Brannon-Peppas, 1997; Sáenz y col., 2003b).

La liberación controlada puede usarse para obtener (Peppas y Khare, 1993):

1. Concentración constante de la sustancia,
2. Velocidades de liberación predecibles y reproducibles en periodos largos de tiempo;
3. Protección de compuestos bioactivos teniendo muy cortos periodos de vida;
4. Eliminación de efectos secundarios, pérdida de droga y sobredosificación;
5. Optimización de la terapia y mejor complacencia del paciente; y
6. Resuelve el problema de estabilidad del fármaco.

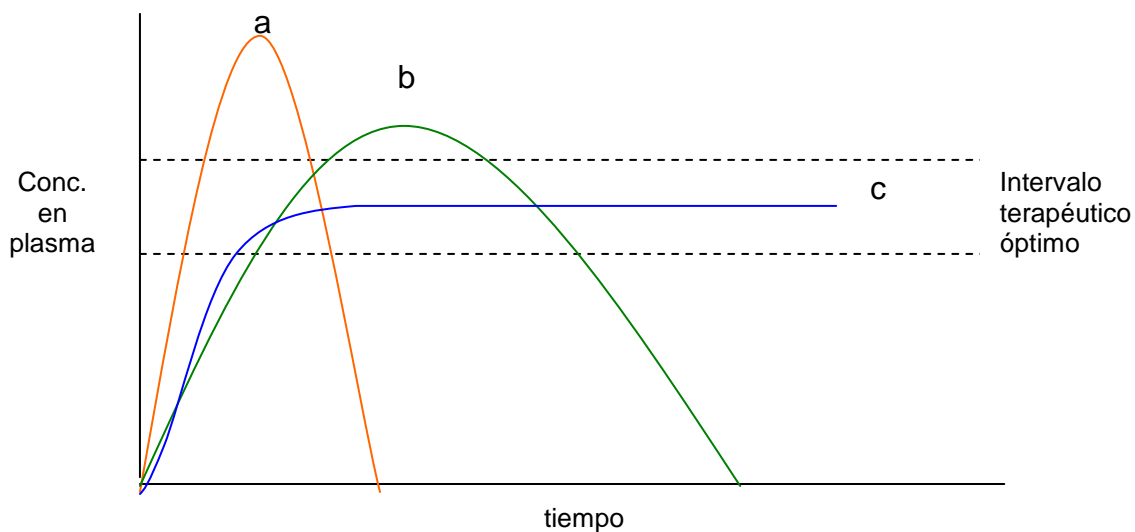


Figura 1.3 Curvas típicas en plasma resultantes del empleo de (a) pastilla convencional, b) preparado de liberación lenta, c) sistema de liberación transdermal.

El comportamiento de liberación de agentes bioactivos es el resultado del fenómeno de difusión en el polímero y de restricciones de transferencia de masa en la interfase polímero-líquido. Así la modificación o el diseño de un sistema de liberación controlada exige el conocimiento previo del mecanismo de difusión del soluto a través del material polimérico (Langer y Peppas, 1981).

Para un sistema de liberación, el coeficiente de difusión del agente bioactivo a través del polímero depende de los parámetros estructurales y morfológicos del mismo así como de la concentración del soluto en él. Teniendo esto en cuenta, se puede afirmar que una de las tareas más laboriosas en el campo de la tecnología de liberación controlada, reside en el desarrollo de formulaciones polímeros capaces de liberar fármacos a velocidad constante durante un tiempo determinado. Una aproximación es la utilización de polímeros hidrofílicos que presenten la capacidad de hincharse en un medio acuoso, sin disolverse, y de liberar el fármaco disuelto o disperso en ellos, proporcionando una velocidad prácticamente constante.

La migración del fármaco al medio acuoso desde un sistema de esta naturaleza implica un proceso de absorción de agua o fluido biológico, y otro simultáneo de desorción del fármaco, mediante un mecanismo de difusión, controlado por el hinchamiento que sufre el material polimérico.

Los sistemas de liberación de fármacos, basándose en el mecanismo de liberación del fármaco, se pueden clasificar (Peppas y Khare, 1993) en:

1. Sistemas controlados por difusión.
2. Sistemas controlados químicamente.
3. Sistemas activados por solventes,
4. Sistemas de liberación modulada.

En los sistemas activados por disolvente consisten en matrices poliméricas (hidrogeles) o sistemas con depósito donde la liberación es controlada por la penetración de un disolvente vía ósmosis o hinchamiento (Langer y Peppas, 1981). En estos sistemas el grado de hinchamiento (y por tanto la cantidad de fármaco liberada) depende del balance hidrófilo/hidrófobo de la matriz polimérica y del grado de entrecruzamiento. La migración del fármaco al medio acuoso desde un sistema de ésta naturaleza implica un proceso de absorción de agua y otro simultáneo de desorción del compuesto bioactivo por un mecanismo de difusión

controlado por el hinchamiento que sufre el hidrogel (figura 1.4). Cuando el agua o un líquido corporal entra en contacto con el hidrogel, éste que inicialmente presenta un estado vítreo, se hincha y su temperatura de transición vítrea puede alcanzar valores inferiores a la temperatura del medio que la rodea pasando con ello a un estado elastomérico. En estas condiciones el fármaco se difunde desde las regiones hinchadas al medio externo y la liberación de éste está controlada por la velocidad y posición de la interfase vítreo/elástica (Sáenz y col., 2004).

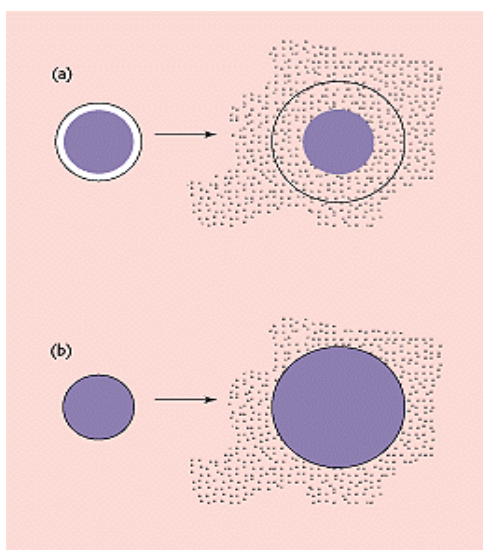


Figura 1.4. Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco (a) por difusión y (b) por hinchamiento (Escobar y col., 2002).

Los sistemas avanzados de liberación controlada ofrecen un grado significativo de libertad en la elección del lugar de aplicación. Mientras que muchas formulaciones tradicionales deben ser inyectadas o ingeridas, los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden ser localizados virtualmente en cualquier cavidad corporal, de modo que estos soportes de fármacos pueden situarse en el organismo en, o cerca de la zona enferma, pueden ser implantados, o pueden ser adheridos externamente a la piel, gracias a ello han aparecido nuevas rutas posibles de administración de fármacos. Se ha investigado la administración sistemática de medicamentos a través de las membranas nasales (ruta nasal), de

las membranas mucosas de la boca (ruta oral), del ojo (ruta oftálmica), de la piel (ruta transdermal), entre otras.

1.2.3 Liberación transdermal.

La liberación transdermal, donde el sistema de liberación se adhiere externamente a la piel, es una de las rutas de administración de fármacos comercialmente más aceptadas. Mediante estos sistemas es posible obtener efectos sistémicos, evitando el efecto del primer paso por el metabolismo hepático (una de las principales desventajas de los sistemas de liberación orales).

El paso a través de la piel es un proceso complejo, por lo que las sustancias capaces de atravesarla requieren cumplir una serie de características (Sáenz y col, 2003):

1. deben tener un bajo peso molecular;
2. adecuada liposolubilidad del fármaco, que difunda con facilidad a través de la piel;
3. el medicamento debe ser potente, es decir, ejercer su acción terapéutica a dosis bajas; y
4. no irritante para la piel.

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

La liberación transdermal ofrece una serie de ventajas y desventajas frente a la administración convencional, entre las que cabe destacar:

Ventajas:

1. Liberación controlada.
2. Se evita el efecto metabólico de primer paso.
3. Duración de acción prolongada.
4. Aumento del intervalo de tiempo de actividad, reducción de dosis y por tanto, de reacciones adversas.
5. Comodidad de administración.
6. De gran interés de aquellos fármacos con una corta semivida de eliminación.
7. Posibilidad de eliminar el sistema de administración de forma instantánea.
8. Eliminación de la variabilidad asociada a la vía oral.

Desventajas:

1. Reducido número de fármacos que pueden atravesar la piel.
2. Reacciones adversas locales en la zona de administración.

Un importante avance para evitar o minimizar los efectos adversos sobre la piel es el uso de biopolímeros biocompatibles 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, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión interfacial.

1.2.4. Hidrogeles como sistemas de liberación controlada.

Los hidrogeles son materiales con un excelente potencial para utilizarse en liberación controlada de fármacos, puesto que sus características físicas (grado de hidratación, porosidad, densidad de entrecruzamiento, resistencia mecánica, etc.)

pueden alterarse y controlarse fácilmente, con el fin de modificar la velocidad de liberación del fármaco (Langer y col., 1990).

Estos materiales han sido utilizados para inmovilizar, encapsular y liberar de manera controlada un gran número de sustancias con actividad fisiológica, tales como: antibióticos, anticoagulantes, antineoplásicos, anticuerpos, antagonistas de fármacos (Peppas y col., 2000). Muchos de los estudios con hidrogeles se han centrado en la liberación de especies de peso molecular relativamente bajo (Khare y Peppas, 1995). En la tabla 1.4 se presentan los principales hidrogeles que han sido utilizados para la liberación de una gran variedad de sustancias (Sáenz y col., 2003).

La incorporación de la sustancia biológicamente activa dentro del hidrogel puede llevarse a cabo de dos formas: La primera de ellas consiste en la 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; o bien, 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 y Peppas, 1983).

La liberación de agentes bioactivos por mecanismos de hinchamiento controlado de un polímero, esta relacionado con difusión de un soluto (fármaco) desde y a través de dicho polímero, originalmente en estado cristalino, bajo difusión a contracorriente de agua o fluido biológico hacia el interior del polímero (Korsmeyer y Peppas, 1983).

Tabla 1.4. Hidrogeles utilizados en sistemas de liberación de fármacos.

Hidrogel	Sustancia liberada
Poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), PHEMA	Ácido salicílico, citarabina, cloranfenicol, 5-fluorouracilo, Fosfatasa ácida, insulina, progesterona, proglesterona, teofilina.
Poli(alcohol vinílico), PVA	Albúmina, atenonol, heparina, indometacina, proxifilina, teofilina.
Polietilenglicol, PEG	Eritromicina, proxifilina, cloromfetamina.
Poli(acrilamina-co-butilentereftalato), P(EG-BT)	Albúmina.
Poli(acrilamida-co-monoalquiltaconato)	Citarabina, 5-fluorouracilo.
Poli(metacrilato-co-etilenglicol)	Insulina.
Poli(ácido acrílico), PAA	Estradiol, insulina.
Poli(1-vinil-2-pirrolidona)	Maleato de cloronfenilamina, salicilato sódico.
Poli(N-isopropil acrilamida), PNIPA	Vitamina B ₁₂
Polímeros de poliéter, PE	Cis-platino.
Poli(metacrilato de hidroxietilo-co-dimetilmetacrilato) P(HEMA-co-DMM)	Procainamida.

La liberación de agentes bioactivos por mecanismos de hinchamiento controlado de un polímero, esta relacionado con difusión de un soluto (fármaco) desde y a través de dicho polímero, originalmente en estado cristalino, bajo difusión a contracorriente de agua o fluido biológico hacia el interior del polímero (Korsmeyer y Peppas, 1983).

Los materiales polímeros que se utilicen en el organismo humano deben cumplir una serie de requisitos generales entre los que podemos citar los siguientes: no ser mutagénicos, carcinogénicos, antigénicos, tóxicos y deben ser antisépticos, esterilizables y biocompatibles con el tejido receptor. Un material biocompatible es aquel que presenta mínima interacción con el medio, ya que resulta prácticamente imposible encontrar un biomaterial inerte. La biocompatibilidad puede expresarse como la capacidad de un material para cumplir con una respuesta apropiada cuando actúa como huésped en un organismo vivo para una aplicación específica.

En la mayoría de los sistemas de liberación controlada, el fármaco, pesticida 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 está controlada por las propiedades del polímero, aunque existen algunos otros factores de menor importancia como el pH del medio. Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y de forma continua durante largos periodos de tiempo.

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.

1.3. Antecedentes.

El primer hidrogel sensible fue sintetizado por Katchalsky en 1941. Este hidrogel se preparó mediante 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 (Escobar y col., 2002).

Okano y col. (1990), sintetizaron un gel de (PAA/PAAm) poli(ácido acrílico) y poli(acrilamida), encontraron que el gel se deshinchaba a bajas temperaturas mientras que su volúmen se incrementaba a medida que lo hacía la temperatura. Determinaron que la interacción más importante era el enlace de hidrógeno.

Escobar y col (2003) estudiaron 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.

Khare y Peppas (1995), estudiaron la cinética de hinchamiento del poli(metil acrílico) (PMA) y poli(ácido acrílico) (PAA), observaron que para estos geles el hinchamiento depende del pH, de la fuerza iónica y la naturaleza del contraion.

Se han realizado estudios utilizando metilcelulosa (MC), uno de los derivados de la celulosa más conocidos y 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).

Baumgartner y col. (2002) estudiaron el comportamiento de hinchamiento de cuatro derivados de celulosa: HEC, HC, HPC, HPMC K100M y HPMC K4M; determinaron que la relación de hinchamiento de los polímeros es dependiente de la hidrofiliidad; reportan que el orden de tamaño de red (un importante parámetro para predecir la difusión y liberación) es mayor para la HPMC K4M seguido de la HPMC K100M.

Del Angel (2006); preparó un hidrogel de hidroxietilcelulosa (HEC) y poli(alcohol vinílico) reporta que en las pruebas de hinchamiento, los hidrogeles con mayor

cantidad de HEC presentan el máximo de hinchamiento, además observó que la temperatura afecta el grado de hinchamiento. Un aumento de temperatura genera una disminución en el porcentaje de retención del líquido dificultando la formación de los enlaces por puente de hidrógeno con el líquido del sistema.

Castro (2006) sintetizó hidrogeles a partir del ácido acrílico y un derivado de la celulosa (hidroxipropilcelulosa) variando las concentraciones de los entrecruzantes (MBAm y DVS) y de los catalizadores (KPS y HCl). Reporta valores de hinchamiento de 450% para geles PAA/HPC 50/50 con 0.1% de MBAm y 1.8 g DVS.

Zumaya (2005); preparó 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.

Luzardo (1989) sintetizó hidrogeles de AA con CMC, reporta que los hidrogeles que contienen CMC reducen considerablemente la captación de agua absorbida. También trabajó la inclusión durante la polimerización del ácido acrílico de sustancias activas como acetóido de triamcinolona, el colorante rodamina así como sus complejos de inclusión con la β -ciclodextrina en proporciones estequiométricas, reporta que la inclusión de dichas sustancias no presenta diferencias significativas en las cinéticas de captación del solvente por parte de los hidrogeles.

Argade y Peppas (1998) trabajaron con 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.

Rivas (2007) preparó 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.

Luo y col. (2000); prepararon un hidrogel basado en ácido hialurónico y lo evaluaron para su uso en liberación de fármacos. 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.

Klattenhoff y col. (2006) realizaron la síntesis y caracterización de hidrogeles de acrilamida-ácido acrílico conteniendo ácido indolbutirico (IBA) por dos diferentes métodos. En el primero incorporando la hormona antes de la polimerización obteniendo geles con 10, 30, 100, 300, 1000 y 3000 ppm de IBA. En el segundo método por hidratación de los hidrogeles secos en una solución acuosa de la hormona (1g/200 mL solución). Reportan que en ambos casos obtuvieron el IBA incorporado en la matriz polimérica y que la cantidad del fármaco depende del grado de entrecruzamiento para el segundo método.

Risbud y col. (2000) desarrollaron 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.

Bajpai y Rajpoot (2001) reportan el estudio de liberación y difusión de sulfametoxazol (SM) en hidrogeles conteniendo polivinilpirrolidona entrecruzado con poliacrilamida y polialcohol vinílico entrecruzado con poliacrilamida. El SM fue cargado al 3.4% en peso durante la polimerización de la AAm. La liberación de SM fue monitoreada midiendo una alícuota de la solución de liberación al pH requerido y estimando su concentración colorimetricamente.

Makino y col. (2001) estudiaron 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. Realizaron la liberación en agua destilada variando la temperatura, las concentraciones de los fármacos liberados fueron determinadas espectrofotométricamente.

Mayo y col. (2007) trabajaron con liberación controlada del fármaco teofilina contenida en hidrogeles de ácido acrílico y lauril acrilato. Reportan que hidrogeles de AA no proporcionan una liberación selectiva de fármaco en respuesta a cambios de pH debido a que el tamaño de la malla no es suficientemente pequeño como para modular la difusión del fármaco hidrosoluble, sin embargo al realizar un comonomero AA/LA es posible obtener hidrogeles con capacidad de hinchamiento sensible a pH que resultan adecuados para regular la velocidad de liberación de la teofilina.

Jeong y col. (2000) prepararon un hidrogel PEG-PLGA-PEG conteniendo ketoprofeno y spironolona. El ketoprofeno se disolvió en un copolímero tribloque PEG-PLGA-PEG a una concentración de 10 mg/ml de solución. La liberación del fármaco se realizó a un pH entre 7 y 7.4 y la concentración detectada por HPLC. El ketoprofeno fue liberado en 2 semanas con un perfil de liberación de primer orden.

Peppas y Wright (2004) trabajaron con hidrogeles de PVA y PAA y sus redes interpenetradas utilizando glutaraldehído y dimetacrilato de etilenglicol como agentes entrecruzantes. Variaron las relaciones PVA/PAA. Estudiaron la difusión de fármacos y proteínas: teofilina, vitamina B₁₂ y mioglobina utilizando una celda de difusión se-up. Las interacciones enlazantes polímero/fármaco fueron analizadas por ATR-FTIR.

Mazieres y col. (2005) probaron la eficacia y tolerabilidad de un parche de ketoprofeno (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.

Okabe y col. (1992) estudiaron 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 las clases de polímeros que constituyen el pedazo de gel, observaron los niveles más altos cuando usaron copolímeros de etilacrilato y d-limoneno.

1.4. Características de los Materiales.

Este proyecto está basado en la elaboración de hidrogeles con AA y el derivado de celulosa CMC de los cuales se describen sus principales características y propiedades.

1.4.1. Ácido acrílico.

El ácido acrílico (ácido 2-propenóico) es un líquido incoloro de olor característico y muy penetrante. Su fórmula $\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$. Este compuesto orgánico es un líquido incoloro, inflamable, volátil, de olor punzante y medianamente tóxico. Es el 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. El ácido acrílico es muy peligroso, ya que es explosivo, venenoso, puede polimerizar espontáneamente y es corrosivo.

Hasta hace poco, el ácido acrílico y los acrilatos se producían vía una variedad de síntesis como la hidrólisis del acrilonitrilo; sin embargo, un avance significativo en la oxidación catalítica del propeno a ácido acrílico vía acroleína permitió reemplazar los procesos originales. Hoy en día la mayor parte del ácido acrílico se produce por el propeno, éste proceso involucra la oxidación catalítica heterogénea del propeno en fase vapor con aire y vapor para dar el ácido acrílico. Generalmente el producto que sale del reactor es absorbido en agua, extraído con un solvente apropiado y destilado para dar el ácido acrílico glacial grado técnico.

Debido al doble enlace, el ácido acrílico es muy reactivo. Su reacción principal es la polimerización: los poliacrilatos resultantes son a menudo transparentes pero quebradizos. Para modificar sus propiedades físicas y químicas, pueden combinarse con otros componentes (copolimerización). Así, el ácido acrílico es el material de partida para fabricar plásticos, barnices, resinas elásticas y adhesivos transparentes. Los polímeros del ácido y sus sales sódicas se utilizan como floculantes y dispersantes.

El ácido acrílico se utiliza como intermediario en la producción de acrilatos. Los acrilatos son materias primas muy utilizadas en la síntesis de hidrogeles. El

poliácido acrílico (PAA) es el polímero acrílico más simple (figura 1.5) y es uno de los menos conocidos. Generalmente reacciona como un polielectrolito, ya que cada unidad repetitiva es un grupo ionizable.

Este polímero es un agente espesante y dispersante de pigmentos y jabones. Es soluble en agua e incompatible con la mayoría de los polímeros y tensoactivos catiónicos. Su grupo oxidrilo es susceptible a reacciones de entrecruzamiento con agentes entrecruzantes, cediendo el hidrógeno y uniéndose el oxígeno al entrecruzante.

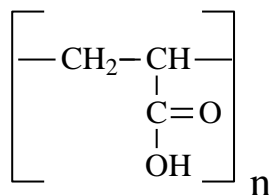


Figura 1.5. Estructura química del poli(ácido acrílico).

La masa molecular del polímero es un factor clave para determinar su uso específico para una aplicación. Los polímeros con masas moleculares inferiores a 20000 se utilizan como secuestrantes. Los polímeros con masa moleculares entre 20000 y 80000 se utilizan como agentes de dispersión de pigmentos. Los polímeros con masas moleculares entre 100000 y 10000000 se utilizan como agentes para terminado textil y como ayudas de retención para la fabricación de papel. Las masas moleculares que exceden los 10000000 se utilizan como floculantes o agentes de espesamiento. Polímeros de mayor peso molecular o entrecruzados se utilizan como absorbedores de fluidos.

El PAA absorbe enormes cantidades de agua (varias veces su propio peso), por ello se denominan superabsorbentes. Entre otros usos se utiliza como material superabsorbente en los pañales infantiles.

El PAA es un polímero muy utilizado en la oftalmología por las características que brinda y el buen mecanismo de liberación de medicinas en el sistema óptico. En el campo de la terapéutica ocular, es de esperar que en los próximos años, la introducción de nuevos polímeros e hidrogeles biocompatibles abra nuevas posibilidades en el desarrollo de formas oculares; especialmente los elaborados a partir de ácido acrílico; y que compatibilicen una utilización sencilla y cómoda para el paciente con una eficaz prolongación de la absorción de los fármacos de mayor relevancia en terapéutica ocular.

1.4.2. Carboximetilcelulosa.

La celulosa es el polímero natural más abundante disponible hoy en día. Es producido por la naturaleza en un rango anual de 1.5 trillones de toneladas (Jaehwan Kim y col., 2006) en forma pura, como ejemplo están los filamentos de la semilla de algodón, o combinada con lignina y otros polisacáridos llamada "hemicelulosa" en las paredes de la madera de las plantas. Esta celulosa ha sido separada a gran escala por el proceso de digestión química por más de un siglo.

La estructura de la celulosa (figura 1.6) es una de las más simples en el campo de los polisacáridos. La celulosa es un homopolímero sindiotáctico lineal rígido, insoluble, que contiene desde varios cientos hasta varios miles de unidades de glucosa. La celulosa corresponde a la biomolécula más abundante de la biomasa terrestre.

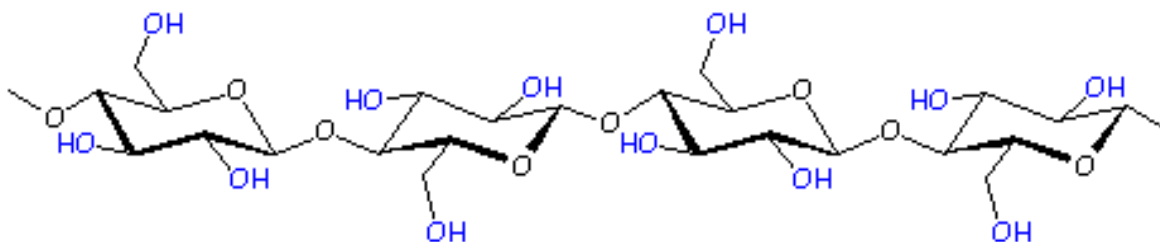


Figura 1.6. Estructura molecular de la celulosa.

Dentro de algunas propiedades físicas importantes de la celulosa, están la cristalinidad, accesibilidad, adsorción, hinchamiento, solubilidad, biodegradación, degradación térmica y enzimática, etc. El hinchamiento de la celulosa por agua y por otros agentes reduce la cristalinidad e incrementa la accesibilidad. Estos son factores importantes para la modificación química, o enzimática y degradación de la celulosa.

Los derivados de celulosa incluyen ésteres inorgánicos (nitrato de celulosa), ésteres orgánicos (acetatos), ésteres de celulosa: carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa (MC) y celulosa regenerada como el rayón. Las propiedades del derivado de celulosa son determinadas por el tipo de grupo funcional. Sin embargo, pueden ser modificadas significativamente ajustando el grado de funcionalización y el grado de polimerización de la cadena principal del polímero.

En la actualidad, el nitrato de celulosa es el único éster de celulosa de interés comercial. Aunque también se han conocido otros derivados de celulosa, siendo la carboximetilcelulosa el más importante éster iónico de celulosa, el cual se preparó por primera vez en 1918 y se produjo comercialmente en Alemania en los años 20's. Otros de los productos de celulosa, la metil-etil o hidroxialcali y acetato de celulosa (AC) aún son de interés a muchas décadas de su descubrimiento.

La carboximetilcelulosa o CMC, es un derivado de celulosa con grupos carboximetil ($-\text{CH}_2-\text{COOH}$) unido a algunos grupos hidroxilos de monómeros glucopiranosos que componen la espina dorsal de la celulosa.

La CMC sódica es una sal soluble en agua (Figura 1.7). Es fabricada por muchas compañías alrededor del mundo. La producción de CMC es más simple que la de otros ésteres de celulosa debido a que todos los reactivos son sólidos o líquidos y permiten trabajar a presión atmosférica. El agente esterificante es el cloroacetato de sodio o el ácido cloroacético que es fácil de manipular y muy eficaz.

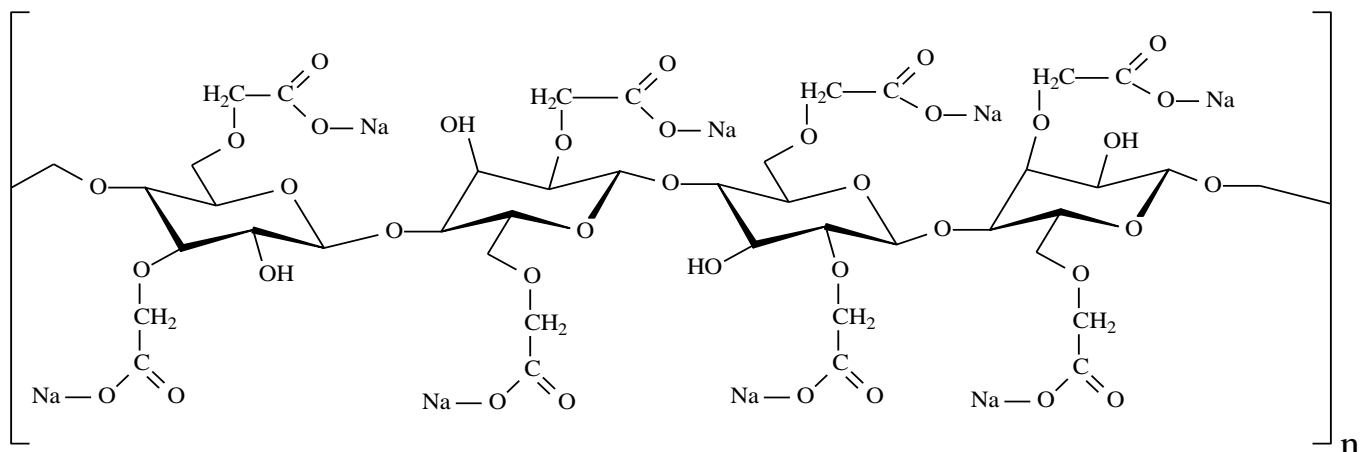


Figura 1.7. Estructura molecular de la Carboximetil celulosa.

Por esta razón y a causa de su versatilidad como espesante, formador de películas, coloide protector y agente retenedor de agua, la CMC ha llegado a ser el principal éter de celulosa producido industrialmente. Se produce en grandes cantidades, en grados comerciales crudos sin ningún refinamiento para emplearlo en detergentes, fluidos de perforación y en la industria papelera. En grados de pureza más alto se emplea como aditivo alimenticio (Brandt, 1986).

Su carácter hidrofílico, buenas propiedades para formar películas, alta viscosidad, comportamiento adhesivo, entre algunas otras características, la CMC tiene una amplia variedad de aplicaciones, las se listan en la tabla 1.5 (Barba, 2002).

Las aplicaciones más innovadoras de la CMC se encuentran en el ramo de la medicina. Las soluciones de CMC para formar geles son utilizadas en cirugías del corazón, torácicos y de córnea. En las operaciones del tórax, los pulmones son engrapados y después cubiertos con una solución de CMC para evitar fugas de aire y entrada de fluidos. En la rama de la ortopedia, las soluciones de CMC se utilizan en la lubricación de las uniones de los huesos, la mayoría de las veces en muñecas, tobillos y cadera. El fluido se inyecta en estas uniones para evitar la erosión, inflamación y la posible destrucción del cartílago de los huesos.

Tabla 1.5. Aplicaciones de la CMC.

Industria	Aplicación
Construcción.	Actúa como agente estabilizador y agente hidrofílico. Mejora la dispersión de la arena en el cemento.
Detergentes.	Actúa como inhibidor de la redeposición de grasa en las telas.
Papelera.	Promueve la hidratación de las fibras para mejorar las propiedades mecánicas.
Agrícola	Actúa como agente suspensor en pesticidas y sprays.
Adhesivos	Para fabricar adhesivos que permitan unir madera con madera.
Cosméticos	Como espesante, estabilizador, agente suspensor y formador de películas, cremas, lociones, champús
Pinturas.	Actúa como espesante y suspensor de los pigmentos en el fluido.
Petróleo.	Como coloide espesante en los lodos de perforación
Plásticos.	Ayuda a incrementar la viscosidad.
Cerámica.	Unir piezas de porcelana.
Textil.	Como agente anideformante en telas.
Farmacéutica.	Para recubrimientos de tabletas. Formador de geles, portador de medicamento, desintegrador de la tableta
Alimentos.	Aditivo interno alimenticio en la Unión Europea y Estados Unidos. El ADI (consumo diario aceptado) es de 25 mg/kg de la persona.

La CMC también es utilizada en la fabricación de pañales y productos sanitarios de este tipo. Por su carácter hidrofílico, la CMC ayuda a que los líquidos se gelatinicen y se favorezca su retención.

1.4.3. Ketoprofeno.

Para el estudio de liberación del hidrogel de AA/CMC se escogió el fármaco ketoprofeno.

El ketoprofeno (KTP) ó ácido 2-(3-benzoilfenil) propanóico (figura 1.8) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, el cual es una sustancia química con efecto antiinflamatorio, 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 causado por artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, ataques agudos de gota, dolor dental, traumatismos, etc.

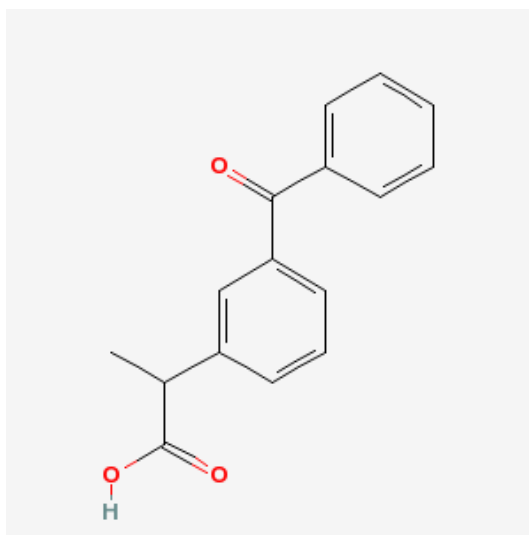


Figura 1.8. Estructura del ketoprofeno.

El principal mecanismo de acción del KTP es la inhibición de la ciclooxigenasa lo cual conduce a un bloqueo de la biosíntesis de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Este mecanismo explica las propiedades del KTP como

actividad analgésica antiinflamatoria y antipirética. Otras acciones contribuyen a reforzar estos efectos como el antagonismo de la bradicinina de la agregación plaquetaria así como la estabilización de las membranas lisosomales.

A nivel periférico el KTP actúa sobre el dolor mediante un potente efecto antiinflamatorio relacionado con la inhibición de la ciclooxigenasa y por lo tanto la biosíntesis de las prostaglandinas. Éstas en particular las PGE₂ no generan dolor por sí mismas pero sensibilizan los nociceptores de las terminaciones nerviosas a la acción de las sustancias alógenas como la bradicinina que se vuelven susceptibles de desencadenar sensaciones dolorosas a partir de estímulos dolorosos o no.

A nivel central el KTP actúa sobre el dolor porque atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica gracias a su liposolubilidad además de que sugiere un efecto central directamente a nivel espinal o bien a nivel suprasegmentario.

Sin embargo el efecto analgésico del KTP no es tan sólo por una acción inhibidora de las prostaglandinas centrales o periféricas. Actúa también sobre la síntesis y la actividad de otras sustancias neuroactivas que se supone tienen un papel fundamental en la aparición del influjo nociceptivo en el asta posterior de la médula.

El KTP estimula la actividad de una enzima hepática (la triptófano 2,3-dioxigenasa). Las variaciones de esta enzima poseen un efecto directo sobre la formación del ácido quinurénico a nivel del sistema nervioso central; este ácido es un antagonista del receptor NMDA (ácido N-metil-D-aspartato). Así el KTP parece mediante esta acción poseer la capacidad de bloquear específicamente los receptores NMDA evitando la despolarización de los canales iónicos; y aliviando el dolor.

El KTP 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 KTP se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en una proporción de 99%. La vida media del KTP 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 KTP 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.

Entre sus contraindicaciones están la hipersensibilidad a los componentes de la fórmula; rinitis, urticaria, asma o antecedente de reacciones alérgicas a otros antiinflamatorios no esteroideos. Al igual que todos los antiinflamatorios no esteroideos, ketoprofeno inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado, acciones que pueden ser más graves en pacientes con alguna coagulopatía concomitante.

Capítulo 2.
Metodología

2. METODOLOGÍA

2.1 Reactivos.

Se sintetizaron hidrogeles de AA y CMC, las características de éstos materiales así como del solvente, catalizadores y entrecruzantes se listan a continuación:

- **Ácido acrílico (AA).** Acrylic acid, 99%, 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.** Solvente para la reacción. Fórmula H_2O . Líquido incoloro, inoloro e insípido. Peso molecular 18.016 g/gmol; punto de ebullición 100°C y de fusión 0°C; densidad de 1 g/mL a 4°C.
- **Carboximetilcelulosa (CMC).** Carboxymethyl cellulose, sodium salt; Marca SIGMA-ALDRICH. CAS 9004-32-4 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Na}_8\text{O}_{27}$; grado de sustitución de 0.7; constituyente del gel. La CMC es un polvo fino de color blanco en hojuelas de olor parecido al azúcar. Peso molecular de la URC es de 803.94 g/gmol; punto de fusión 270°C, Mw 90,000.

-
-
- **Glutaraldehído (GA).** Glutardialdehyd; 1-pentanodial, entrecruzante para la carboximetilcelulosa, marca Merck-Schuchardt al 25% en agua. 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 (MBAm).** N,N'-Methylenbisacrylamide, pureza 99% marca ALDRICH 110-26-9, entrecruzante para el poli(ácido acrílico). Sólido blanco altamente higroscópico, inoloro de estructura cristalina. Fórmula $(H_2C=CHCONH)_2CH_2$; peso molecular 154.17g/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).** Potassium persulfate; marca 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 $60^\circ C$.

Para el estudio de liberación de fármacos se empleo el fármaco ketoprofeno, e cual se describe a continuación:

- **Ketoprofeno.** (S)-(+)-Ketoprofen 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.
- **Soluciones Buffer pH 4, 7 y 10.** Marca T.J. Baker.

2.2. Síntesis de los hidrogeles de PAA/CMC.

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

La síntesis de los hidrogeles se realizó en un reactor de 3 bocas con agitación magnética, se le agregó calor mediante una parrilla de calentamiento, la temperatura se controló mediante un termómetro, el sistema de reacción se conectó a un tanque de nitrógeno, ya que la reacción se realiza en atmósfera inerte (ver figura 2.1).

Se preparó una solución al 5% en peso de los reactivos en agua desionizada, primero se agregaron 95 gramos de agua y la carboximetilcelulosa (CMC) de acuerdo a la relación ácido acrílico (AA) / CMC, las cuales se muestran en la tabla 2.1; a temperatura ambiente y con agitación constante hasta lograr la solubilidad total de la CMC; se calentó la mezcla hasta los 80°C con agitación magnética constante durante 25 minutos. Se conectó el flujo de nitrógeno para mantener una atmósfera inerte. Posteriormente se agregó el AA y se mezcló durante 5 ó 10 minutos.

Transcurrido el tiempo de mezclado se inyectaron los entrecruzantes, 1% en peso de glutaraldehído (GA) como primer agente entrecruzante, 1% en peso de N,N-Metilenbisacrilamida (MBA) como segundo agente entrecruzante. Ahora se inyectaron los catalizadores 1% en peso de HCl como catalizador y el 1% en peso de persulfato de potasio (KPS) como iniciador. La mezcla se dejó reaccionar por un tiempo de 3 horas a una temperatura de 80°C bajo atmósfera inerte.

Al término de la reacción, la mezcla se colocó en un cristizador de vidrio y se dejó reposar. Finalmente se secaron los hidrogeles a una temperatura de 60°C

hasta peso constante; se extrajeron en forma de película y se lavaron con agua desionizada para eliminar los residuos de material no reaccionado y se volvieron a secar hasta peso constante.

Tabla 2.1 Relaciones AA/CMC utilizadas en la síntesis del hidrogel.

Relación AA/CMC	AA (g)	CMC (g)	Hidrogel obtenido
25/75	1.25	3.75	AA25 / CMC75
50/50	2.5	2.5	AA50 / CMC50
75/25	3.75	1.25	AA75 / CMC25

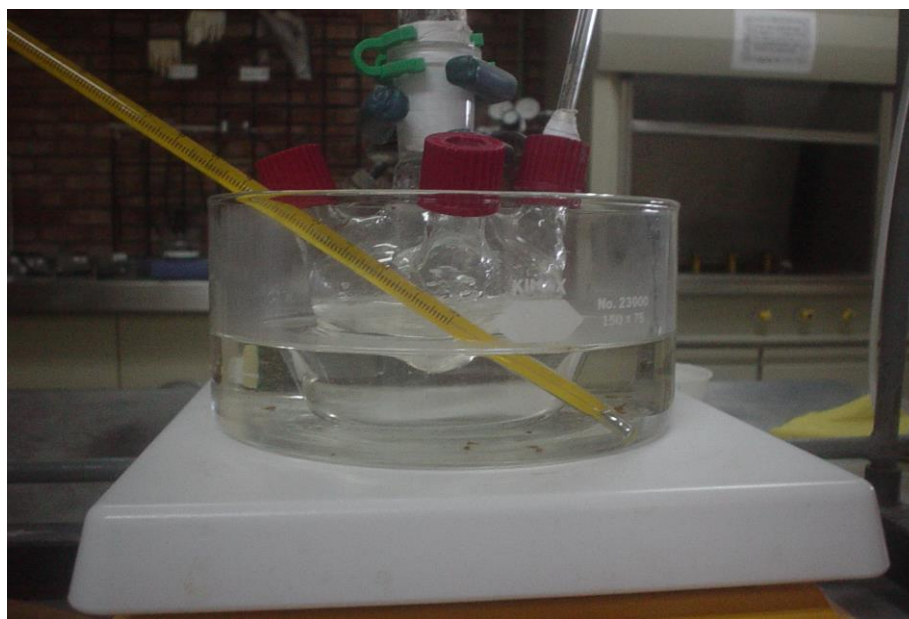


Figura 2.1. Equipo utilizado para la síntesis de los hidrogeles AA/CMC.

2.3. Carga de fármaco KTP en los hidrogeles.

La carga de fármaco a los hidrogeles de acuerdo a lo reportado por Kenawy y col. (1962), se realiza por dos métodos, en el primero el fármaco se agrega durante la síntesis del hidrogel, en el segundo la carga del fármaco se realiza por hinchamiento de los hidrogeles en una solución del fármaco.

De acuerdo a los resultados reportados por Rivas (2008), donde realiza pruebas preliminares a los hidrogeles de AA/AC, AA/CMC, AA/, cargándolos con el fármaco KTP; por tal motivo, en este estudio se trabaja con el mismo fármaco: el ketoprofeno para tener un estudio mas detallado del comportamiento de los hidrogeles.

2.3.1. Carga del fármaco en la polimerización.

El KTP al 5% en peso relativo a los reactivos (0.125 g) (Luo y col. 2000), se disolvió en 5 mL de una solución de alcohol etílico/agua desionizada 50:50 v/v, esta solución se agitó magnéticamente por 10 minutos y se agregó a la síntesis de los hidrogeles de AA/CMC descrita en 2.2 justo antes de que se agregaran los entrecruzantes, posteriormente se sigue la metodología descrita.

2.3.2. Carga del fármaco por hinchamiento del hidrogel.

Se preparó una solución de KTP conteniendo 50 mg/mL de solución, primero el KTP se agregó a una solución de alcohol etílico/agua desionizada 50:50 v/v, se agitó magnéticamente por 10 minutos; se cortaron cuadritos de los hidrogeles secos (xerogeles) de aproximadamente 0.2 gramos y a cada gel se le agregó 1 mL de la solución de KTP, se mantuvieron en la solución con agitación magnética constante y a temperatura ambiente por 48 horas (ver figura 2.2), al término de

este tiempo se retiraron los geles, se les quitó el exceso de solución presionándolos suavemente en papel filtro y se pesaron. Posteriormente se congelaron a -10°C durante 48 horas, después se dejaron reposar a temperatura ambiente hasta peso constante (Risbud y col., 2000).



Figura 2.2. Carga de fármaco a los hidrogeles por hinchamiento.

La cantidad de fármaco cargado (mg/muestra) se calculó de dos formas: en la primera a partir de la diferencia de pesos entre la muestra seca después de habersele cargado el fármaco y la muestra seca antes de la carga del fármaco (Makino y col., 2001). En la segunda por la cantidad máxima de solución absorbida por el hidrogel, se calcula la cantidad de KTP teóricamente absorbido.

2.4. Caracterización de los geles por Espectroscopia Infrarroja (FTIR).

La espectroscopia de infrarrojo es una herramienta para investigar la orientación tanto de los componentes de cadenas alifáticas como de otros grupos funcionales presentes en una muestra. El análisis por FTIR se realizó con el propósito de identificar los diferentes grupos característicos de la CMC y del poliácido acrílico (PAA), que conforman a las muestras de hidrogeles, además de corroborar que el fármaco se encuentre dentro del hidrogel.

El espectro infrarrojo es una de las propiedades de un compuesto que más información da sobre su estructura. La espectroscopia infrarroja es el estudio de las interacciones de la luz o radiación electromagnética de la región con átomos o moléculas, por lo tanto es el resultado de la absorción de energía infrarroja por átomos o moléculas, lo cual será posible cuando exista un cambio en el momento bipolar durante la vibración normal. Se obtiene un espectro de absorción colocando una muestra en el paso de un rayo de luz y midiendo la opacidad de las muestras como una función de la frecuencia de luz.

Los polímeros presentan fuertes absorciones al momento de los análisis y esto se debe a sus momentos bipolares. Aunque los fotones IR no tienen suficiente energía para provocar transiciones electrónicas, pueden hacer que vibren grupos de átomos con respecto a los enlaces que los unen y al igual que las transiciones electrónicas estas transiciones vibratorias corresponden a energías específicas, así como las moléculas solo absorben radiación infrarroja a ciertas longitudes de onda y frecuencias. La posición de una banda de absorción infrarroja se especifica por su longitud de onda. El número de onda (en cm^{-1}) es el más común para especificar las absorciones IR y es proporcional a la frecuencia de onda, por lo tanto también es proporcional a la energía de un fotón con esta frecuencia.

Se utilizó un espectrómetro por Transformadas de Fourier marca Perkin Elmer modelo Spectrum One mediante la técnica de pastilla KBr con 12 barridos y un intervalo de frecuencia de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$. En este intervalo se esperan ver los grupos funcionales principales de cada polímero para identificar si realmente existen dentro de las muestras y verificar que no se estén llevando a cabo reacciones secundarias. En la tabla 2.2. se muestra una relación de los principales grupos funcionales presentes en las materias primas utilizadas en la preparación de los hidrogeles (AA y AMC) así como del fármaco utilizado; los cuales deben presentarse en los espectros de IR (Pretsch y col., 1996).

Tabla 2.2. Relación de grupos funcionales propuestos para los hidrogeles de AA/CMC y su posición en el infrarrojo.

Grupo funcional	cm⁻¹	Observaciones
- CH ₂ -	1475-1450	Media
- C-H	3000-2840	Intensa variable, varias bandas
- OH	3500-3200	Ancha, polímero
- C=O	1800-1650	Intensa, ácido carboxílico
- CH	3020	Para anillos
C-O-C	1100-815	Para éter cíclico
- COO ⁻ Na	1595	Éster de la CMC.
Ar-CO -Ar	1665-1600	Intensa (diarilcetona)
H-Ar	900, 770-730, 710-690	Cuatro bandas intensas para anillos monosustituídos
H-Ar	900-860, 865- 810, 810-750, 725-680	Dos bandas intensas y un doblete para anillos m-disustituídos.

2.5. Liberación del fármaco.

Las películas de hidrogel secas (xerogeles) cargadas con el fármaco KTP (de aproximadamente 0.2 gramos) se colocaron dentro de viales, se les agregó 3 mililitros de solución buffer al pH requerido (pH 4, 7 y 10) y se colocaron en un baño a temperatura constante (30 y 40°C) durante 6 a 8 horas. La liberación de KTP de la solución fue monitoreada tomando una alícuota de 0.25 mililitros de cada solución a diferentes intervalos de tiempo y la concentración se detectó por Espectroscopía de UV-Visible en un Spectronic Genesys 2PC (ver figura 2.3). En total se realizaron 22 estudios de liberación.

Para la detección del KTP en el espectrofotómetro de UV-Visible primero se realizaron barridos en el rango de 200 a 600 nanómetros, para siete

concentraciones conocidas de KTP en alcohol etílico/agua desionizada 50:50 v/v, se encontró que éste se absorbía a una longitud de 332 nanómetros. Posteriormente se realizó una curva de calibración del KTP para lo cual se prepararon 5 concentraciones conocidas de KTP en una solución de alcohol etílico/agua desionizada 50:50 v/v, esta curva se realizó por duplicado.

Cada muestra de la liberación de KTP se colocó en un tubo de ensaye y se le agregó 1 mililitro de agua destilada, la dilución se colocó en una celda de cuarzo y se realizó la lectura de absorbancia, este resultado se comparó con la curva de calibración y se reportó en mg/mL. Se analizaron en total 134 lecturas de absorbancia a las soluciones de liberación de KTP.



Figura 2.3. Espectrofotómetro de UV-Visible.

2.6. 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, para ello se optó por utilizar la espectroscopía de UV-visible, la cual se describe brevemente a continuación.

El principio de la espectroscopía de ultravioleta-visible involucra la absorción de radiación ultravioleta-visible por una molécula, causando la promoción de un electrón de un estado basal a un estado excitado, liberándose el exceso de energía en forma de calor. La longitud de onda comprende entre 190 y 800 nm.

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 ($A=-\log T$) esta relacionada linealmente con la concentración de la especie absorbente.

Capítulo 3.

Resultados y Discusión

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Características de los hidrogeles de AA/CMC.

Los hidrogeles de PAA/CMC se obtuvieron en forma de películas, presentando una semitransparencia, y conforme se aumentó el contenido de CMC en la muestra, se fue opacando tomando un color ligeramente amarillo y menos flexibles, esto es atribuido a que la CMC provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le infiere el GA. Las películas se adhirieron fuertemente al cristalizador de vidrio que las contenían, entonces fue un poco difícil su extracción en una película de una sola pieza, tal como lo reporta Rivas (2007). Se realizaron nueve síntesis, tres para cada relación de AA/CMC.

3.2. Carga de fármaco a los hidrogeles.

Como ya se describió, se prepararon hidrogeles agregando el fármaco en el momento de la polimerización. Las películas obtenidas presentan características similares a las películas sin fármaco, solamente que son más opacas. En la figura 3.1 se muestran las películas de los hidrogeles a tres diferentes relaciones con fármaco, observándose pequeñas partículas de color blanco sobre la superficie de las películas, estas partículas corresponden al KTP, lo cual nos indica que no existe la incorporación del fármaco en las películas a simple vista, más sin embargo esto se pudo corroborar con los análisis de FTIR y pruebas de liberación.

Las películas de hidrogel cargados por hinchamiento también presentan características similares a las películas sin fármaco, también son más opacas que las originales, estas diferencias se pueden observar en la figura 3.2.

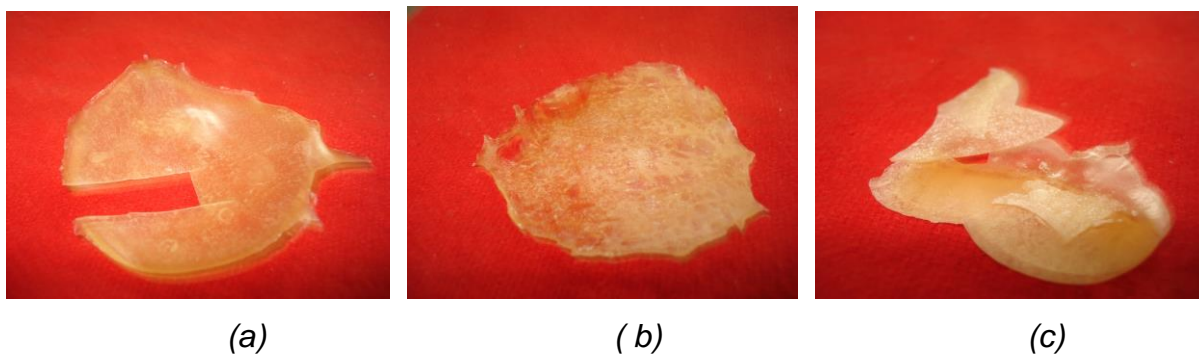


Figura 3.1. Películas cargadas con KTP en la polimerización de a) AA25/CMC75, b) AA50/CMC50 y c) AA75/CMC25

En la figura 3.2 se muestra el hidrogel con una relación 50PAA/50CMC sin la incorporación del Ketoprofeno (a) y con el Ketoprofeno incorporado por el método de hinchamiento (b), observándose una clara diferencia entre ambas, la figura 3.2 (a) presenta una superficie homogénea y semitransparente, mientras que la figura 3.2 (b) presenta también una superficie homogénea, pero la coloración cambio de semitransparente a opaca, pero sin ninguna partícula en la superficie a diferencias de la incorporación del KTP por el método de polimerización. Por otro lado, podemos decir que coincidimos con los resultados obtenidos por Rivas y col., 2007 donde indican que el mejor método para la incorporación del KTP fue por hinchamiento.

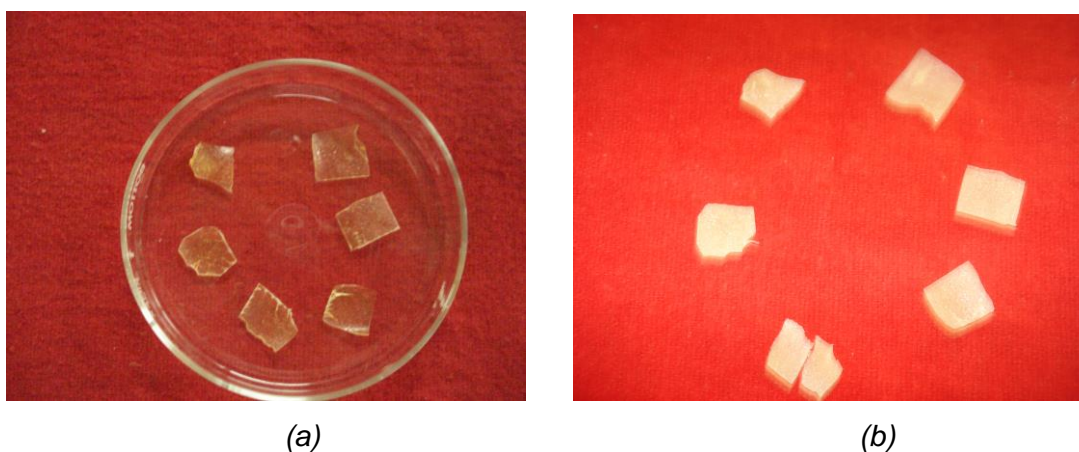


Figura 3.2. Hidrogeles de AA50 / CMC50, a) antes de cargarles el fármaco; b) cargados con el fármaco KTP.

En la figura 3.3. (a) se pueden observar a detalle las características y el tamaño del hidrogel de AA50/CMC50 cargados por hinchamiento. El hidrogel AA75/CMC25 presenta un mayor grado de hinchamiento que los otros hidrogeles con valores mayores del 800% de acuerdo a lo que reporta Rivas (2007), este hidrogel 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; esto se aprecia muy bien en la figura 3.3. (b), además se pueden ver claramente las diferencias físicas de éstos dos hidrogeles.

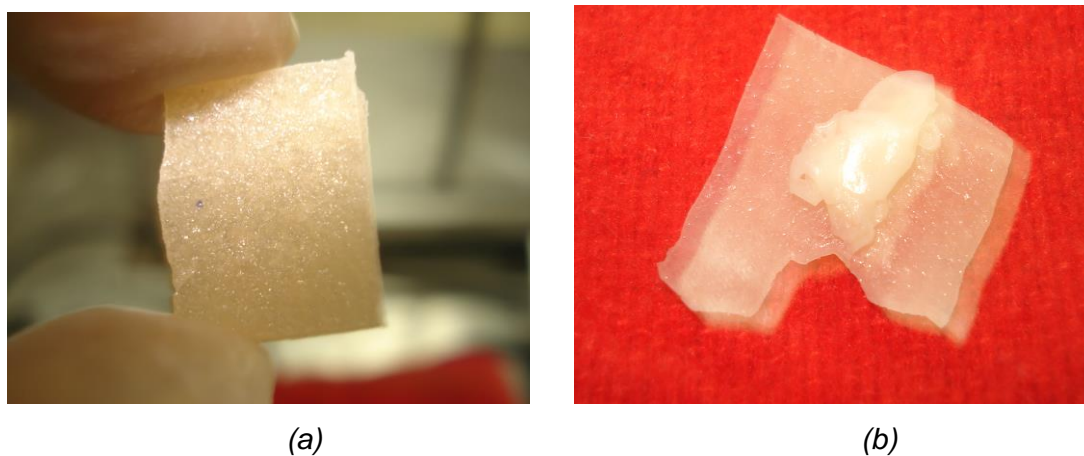


Figura 3.3. Hidrogeles cargados con KTP por hinchamiento (de aproximadamente 0.2 gramos a) AA50/CMC50; b) AA75/ CMC25.

3.2.3 Cantidad de fármaco cargado a los hidrogeles de AA/CMC.

Los hidrogeles cargados en la polimerización deberían contener un 5% de KTP que corresponde a la cantidad agregada del KTP en la reacción.

En la tabla 3.1 se muestran los valores utilizados para el cálculo de la cantidad de KTP cargado por hinchamiento a los hidrogeles AA25/CMC75, en la columna dos se tienen los pesos de la muestra del hidrogel utilizada para cargar el fármaco, en la columna tres se tiene el peso de la muestra del hidrogel húmeda, medido

posterior al retiro del hidrogel de la solución de KTP, con esta medición se calculó la cantidad de solución absorbida por el hidrogel, 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 hidrogel, la cual se presenta en la columna cuatro, y por último se calculó el porcentaje de KTP absorbido en el hidrogel, se calculó el promedio de 5.5%. Cabe aclarar que estos cálculos son hipotéticos de acuerdo al % de hinchamiento de los hidrogeles.

Tabla 3.1. Pesos correspondientes al hidrogel AA25/CMC75 cargados con KTP por hinchamiento (teórico).

Numero	muestra seca (g)	Muestra húmeda + KTP	KTP fijado (mg)	% KTP en el hidrogel
1	0.1966	0.3358	7	5.2
2	0.2135	0.4103	11	5.6
3	0.204	0.3928	10	5.7
4	0.1888	0.365	10	5.8
5	0.2132	0.4076	11	5.6
6	0.2025	0.3969	11	5.9

Simultáneamente se calculó la concentración del KTP fijado en el hidrogel por la diferencia de pesos entre el hidrogel seco después de habersele cargado el fármaco y el hidrogel sin fármaco, estos valores se muestran en la tabla 3.2, en la columna uno se presenta la cantidad de muestra utilizada, en la columna tres el peso de la muestra seca después de habersele cargado el fármaco, en la cuarta columna se calcula la cantidad de fármaco presente en el hidrogel por diferencia de peso y en la última columna el porcentaje de fármaco presente en el hidrogel, realizando un promedio de éstos valores se tiene que los hidrogeles de AA25/CMC75 contienen un 5.8% de KTP, este valor es similar al calculado teóricamente, tomando éste ultimo valor como convencionalmente verdadero se puede calcular el porcentaje de error si se toma únicamente el valor teórico

calculado, el cual sería del 7%, que podría considerarse para posteriores trabajos relacionados a la carga de fármaco.

Tabla 3.2. Pesos correspondientes al hidrogel AA25/CMC75 cargados con KTP por hinchamiento (real).

Numero	muestra seca (g)	Muestra seca + KTP	KTP fijado (mg)	% KTP hidrogel
1	0.1966	0.2089	12	5.9
2	0.2135	0.2267	13	5.8
3	0.204	0.2161	12	5.6
4	0.1888	0.199	10	5.1
5	0.2132	0.2267	14	6
6	0.2025	0.2158	13	6.1

Realizando cálculos similares para los otros hidrogeles se obtienen los porcentajes del fármaco KTP cargado, los cuales se presentan en la tabla 3.3.

Tabla 3.3. Cantidad de fármaco KTP cargado por hinchamiento a los hidrogeles AA/CMC.

Hidrogel	% KTP hidrogel
AA25/CMC75	5.5
AA50/CMC50	5.4
AA75/CMC25	5.6

3.3. Caracterización mediante FTIR.

Las películas de hidrogel obtenidas de la polimerización se analizaron antes y después de cargarles el fármaco con la finalidad de corroborar la presencia o no del fármaco dentro de la red del hidrogel.

3.3.1. FTIR de los hidrogeles de AA/CMC.

Por medio de este análisis se identificaron los diferentes grupos funcionales característicos de los componentes de los hidrogeles: la carboximetilcelulosa y el poliácido acrílico.

En la figura 3.4 se muestra el espectro de IR del hidrogel AA25/CMC75. A 3431 cm^{-1} se observa una banda ancha y pronunciada perteneciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA, la presencia de un estiramiento simétrico del grupo C=O del grupo pendiente del PAA a 1621 cm^{-1} , a 1582 cm^{-1} se observa una banda intensa que se debe a una vibración simétrica y asimétrica respectivamente, o estiramiento COO⁻ del grupo funcional (CH₂COO⁻ +Na) presente en la estructura de la CMC.

El grupo -CH₂ de la estructura lineal del polímero de PAA se presenta con una banda a 1451 cm^{-1} y el mismo grupo -CH₂ pero de la estructura de la CMC (CH₂COO⁻ +Na) se presenta con una banda a 1410 cm^{-1} . Por último a 986 cm^{-1} se presenta una banda desdoblada perteneciente a los grupos éter de la CMC.

En la figura 3.5 se presenta el espectro de IR del hidrogel AA50/CMC50. Se pueden apreciar las bandas características de los grupos que conforman las estructuras del PAA y la CMC presentes en el hidrogel. A 3430 cm^{-1} se observa la banda ancha y pronunciada perteneciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA, el estiramiento simétrico C=O del grupo pendiente del PAA a 1621 cm^{-1} , a 1589 cm^{-1} la banda que se debe a una vibración simétrica y asimétrica respectivamente, o estiramiento COO⁻ del grupo funcional (CH₂COO⁻ +Na) presente en la estructura de la CMC.

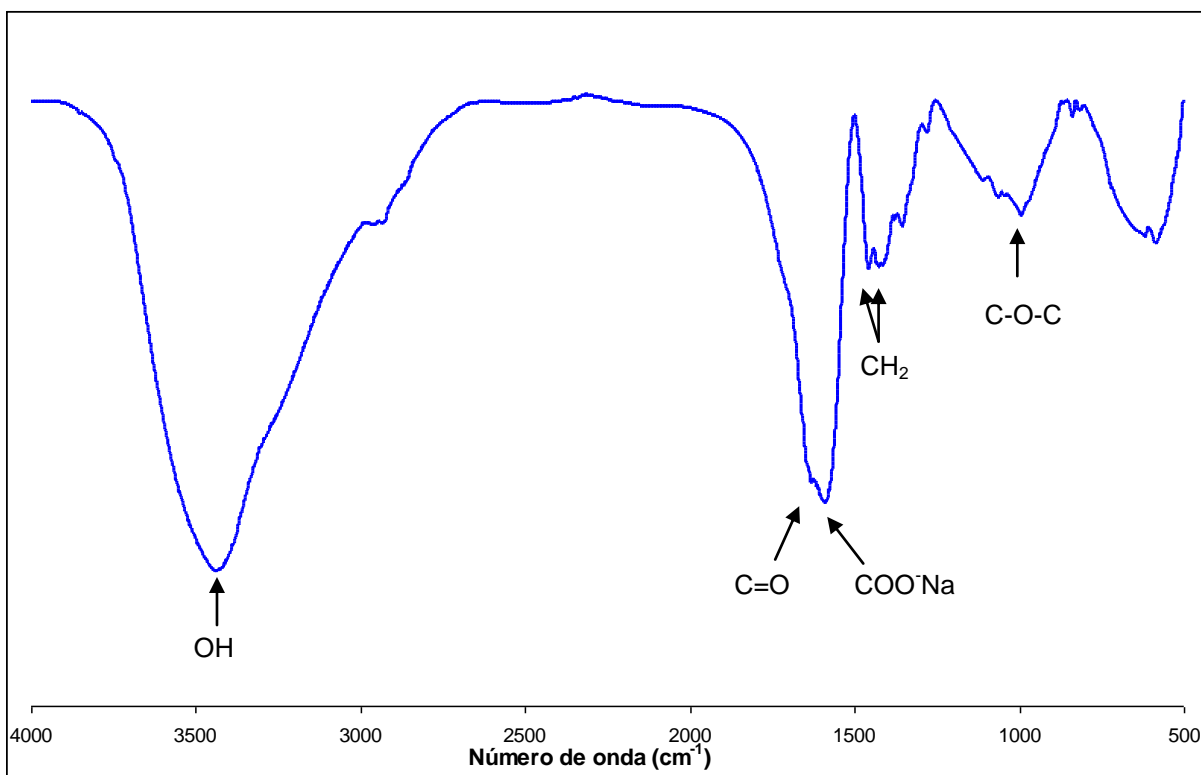


Figura 3.4. Espectro IR del hidrogel AA25/CMC75.

La banda del grupo $-\text{CH}_2$ de la estructura lineal del polímero de PAA y el grupo $-\text{CH}_2$ de la estructura de la CMC ($\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{Na}$) a 1415 cm^{-1} . Por último a 986 cm^{-1} se presenta una banda desdoblada perteneciente a los grupos éter de la CMC.

En esta figura se aprecia la separación de las bandas correspondientes a los grupos $\text{C}=\text{O}$ a 1717 cm^{-1} perteneciente a grupo pendiente del PAA, y a 1617 cm^{-1} el grupo COO^- presente en la estructura de la CMC ($\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{Na}$). También observamos una notable disminución en la banda característica del grupo éter presente en la CMC la cuál para el hidrogel AA25/CMC75 se presentó a 986 cm^{-1} .

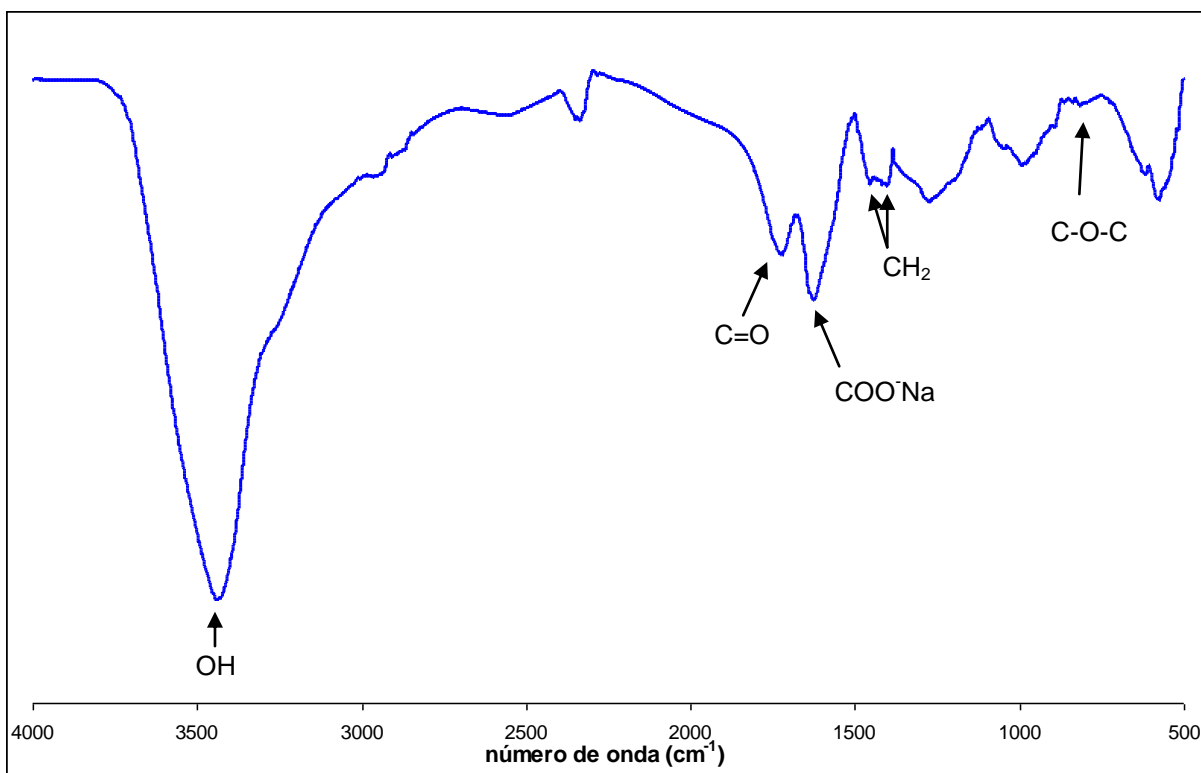


Figura 3.5. Espectro IR del hidrogel AA50/CMC50.

Si comparamos las figuras 3.4 y 3.5 observamos una disminución en la intensidad de la banda correspondiente al grupo COO^- presente en la estructura de la CMC, esto es debido a la disminución en la concentración de la cantidad de CMC en el hidrogel AA50/CMC50.

En la figura 3.6 se presenta el espectro de IR del hidrogel sintetizado con la relación AA75/CMC25. Se pueden apreciar de igual forma las bandas características de las estructuras del PAA y la CMC presentes en el hidrogel. A 3430 cm^{-1} se observa la banda pronunciada perteneciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA, el estiramiento simétrico del grupo C=O del grupo pendiente del PAA a 1713 cm^{-1} , a 1631 cm^{-1} la banda que se debe a una vibración simétrica y asimétrica respectivamente, o estiramiento COO^- del grupo funcional ($\text{CH}_2\text{COO}^- \oplus \text{Na}$) presente en la estructura de la CMC.

La banda del grupo $-\text{CH}_2$ de la estructura lineal del polímero de PAA a 1456 cm^{-1} y el mismo grupo $-\text{CH}_2$ pero de la estructura de la CMC ($\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{Na}$) se presenta a 1415 cm^{-1} . También observamos una notable disminución en la banda característica del grupo éter presente en la CMC la cuál para el hidrogel AA25/CMC75 se presentó a 986 cm^{-1} .

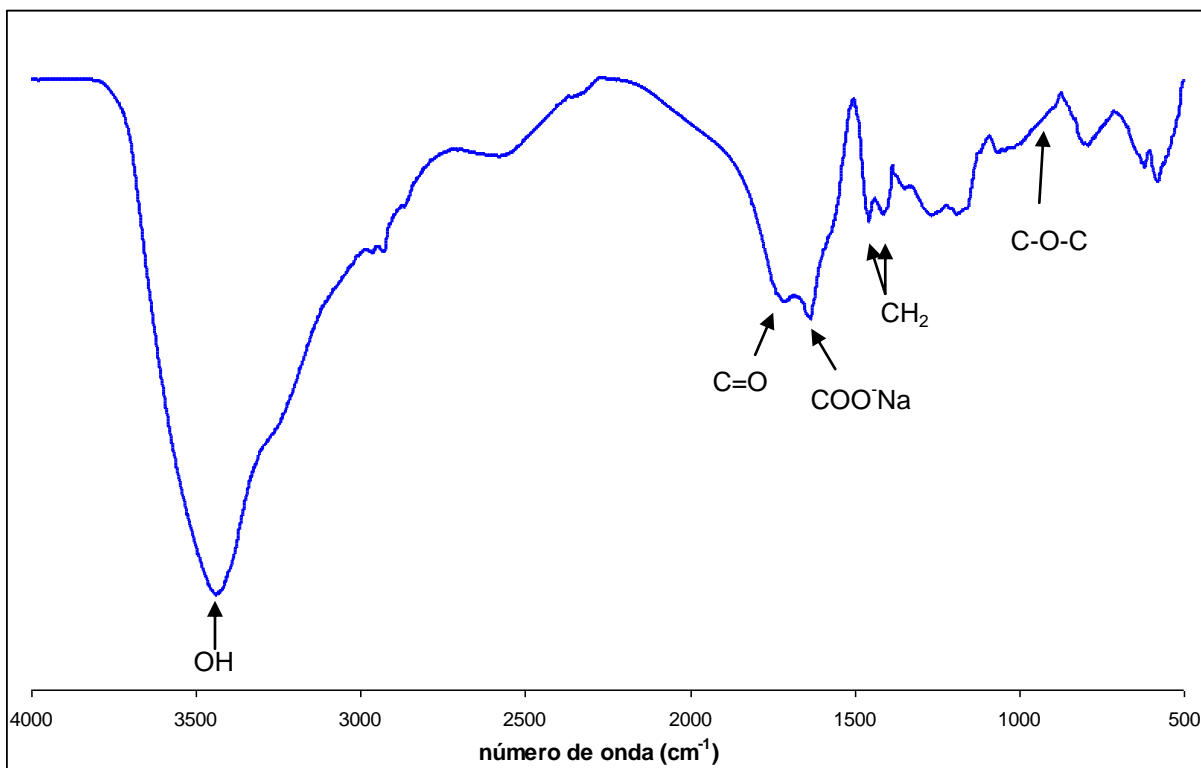


Figura 3.6. Espectro IR de los hidrogeles AA75/CMC25.

En los espectros anteriores se observa que aparecen las bandas características del PAA y de la CMA, la intensidad de las bandas depende de la relación de las materias primas utilizadas para su preparación, lo que indica que ambos grupos están presentes en el gel.

3.3.2. FTIR de los hidrogeles de AA/CMC cargados con el fármaco KTP.

Para comprobar si el fármaco se incorporó en la matriz de los geles de AA/CMC se realizaron pruebas a las películas cargadas con el fármaco ketoprofeno por medio de la técnica de FTIR.

En la figura 3.7 se presenta el espectro de IR del ketoprofeno (ácido 2-(3-benzoilfenil) propanóico). A 1700 cm^{-1} se presenta una banda ancha e intensa debida al grupo C=O del ácido carboxílico asociada a un grupo cetónico C=O, a 1588 cm^{-1} una banda correspondiente a una diarilcetona presente en la estructura del KTP. A 3734 cm^{-1} se presenta ligeramente una banda debida a un estiramiento OH del grupo COOH. A 2983 cm^{-1} se presenta un estiramiento del grupo CH y a 1447 cm^{-1} se presenta una banda intensa correspondiente al grupo CH_3 .

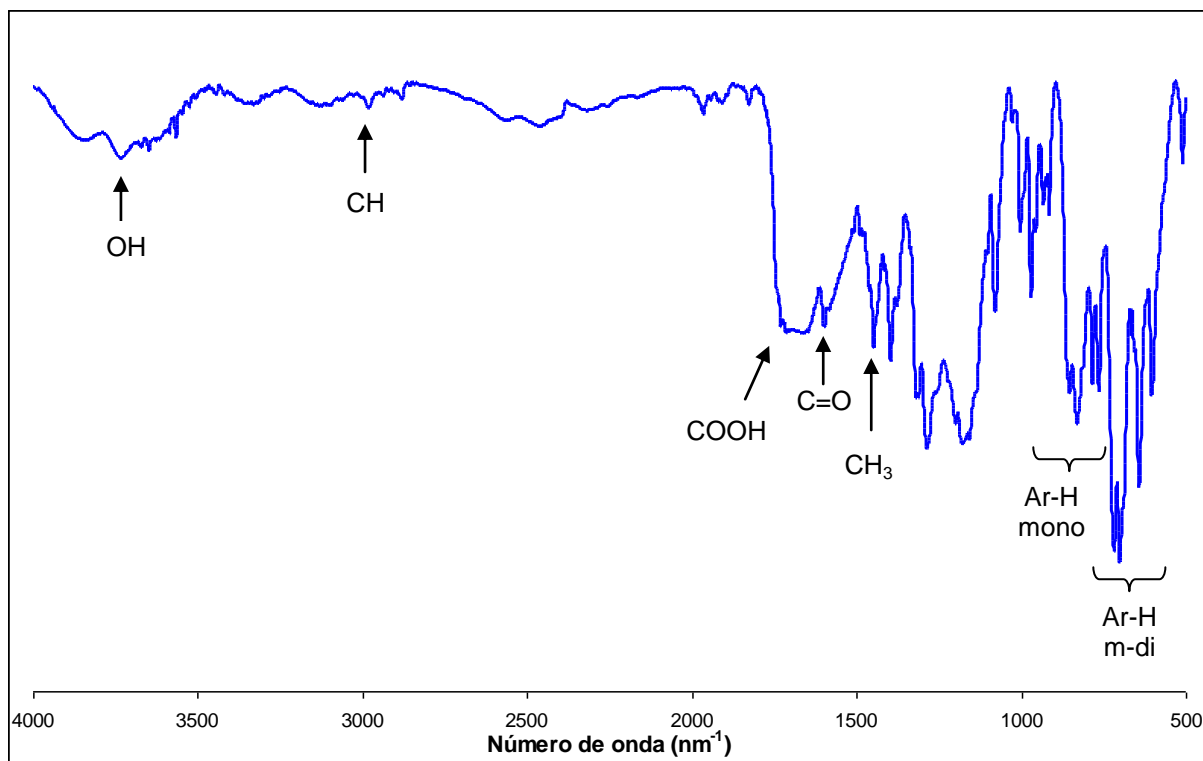


Figura 3.7. Espectro de IR del KTP.

Entre 851 y 762 cm^{-1} se observan cuatro bandas de mediana intensidad atribuibles a los hidrógenos de un compuesto aromático monosustituido y entre 715 y 640 cm^{-1} se presentan dos bandas de mayor intensidad y una banda desdoblada correspondientes a los hidrógenos de un compuesto aromático m-disustituído.

A los hidrogeles de AA/CMC cargados con el fármaco por los dos métodos se les realizó la caracterización por FTIR esperando encontrar además de los grupos característicos del PAA y de la CMC componentes de los geles, los grupos característicos que forman al fármaco KTP utilizado.

En la figura 3.8 se muestran los espectros de IR correspondientes al hidrogel AA25/CMC75. La curva (a) muestra el espectro de IR del hidrogel puro que ya se analizó previamente (figura 3.4).

La curva (b) de la figura 3.8 pertenece al hidrogel AA25/CMC75 cargado con el fármaco KTP por hinchamiento, esta curva muestra las bandas características del PAA y de la CMC como son la banda ancha y pronunciada a 3417 cm^{-1} perteneciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA, el estiramiento simétrico del grupo C=O del grupo pendiente del PAA a 1621 cm^{-1} , a 1594 cm^{-1} la banda intensa de COO⁻ del grupo funcional (CH₂COO⁻ ⊕Na) presente en la estructura de la CMC. El grupo -CH₂ de la estructura lineal del polímero de PAA a 1444 cm^{-1} y el mismo grupo -CH₂ pero de la estructura de la CMC (CH₂COO⁻ +Na) a 1393 cm^{-1} .

Además de los grupos anteriores, la curva (b) de la figura 3.8 muestra bandas correspondientes a los principales grupos característicos del fármaco KTP como son a 1727 cm^{-1} una banda intensa debida al grupo COOH presente en la estructura del KTP asociada a un grupo C=O del mismo, la presencia de pequeñas bandas en el rango de 776 a 683 cm^{-1} se pueden deber a los hidrógenos del anillo m-disustituído de la estructura del KTP. Comparando las curvas (a) y (b) de ésta figura podemos comprobar las marcadas diferencias entre ellas, diferencias que

corresponden con los grupos esperados de la estructura del fármaco KTP, con lo cual se comprueba presencia del fármaco en la estructura del hidrogel.

La curva (c) de la figura 3.8 muestra el espectro de IR del hidrogel cargado con el fármaco KTP durante la polimerización, como se puede observar en la figura, esta gráfica no presenta mucha variación con respecto a la gráfica de IR del hidrogel sin fármaco (a), considerando entonces que el fármaco no se fijó en el hidrogel o se encuentra en muy baja concentración.

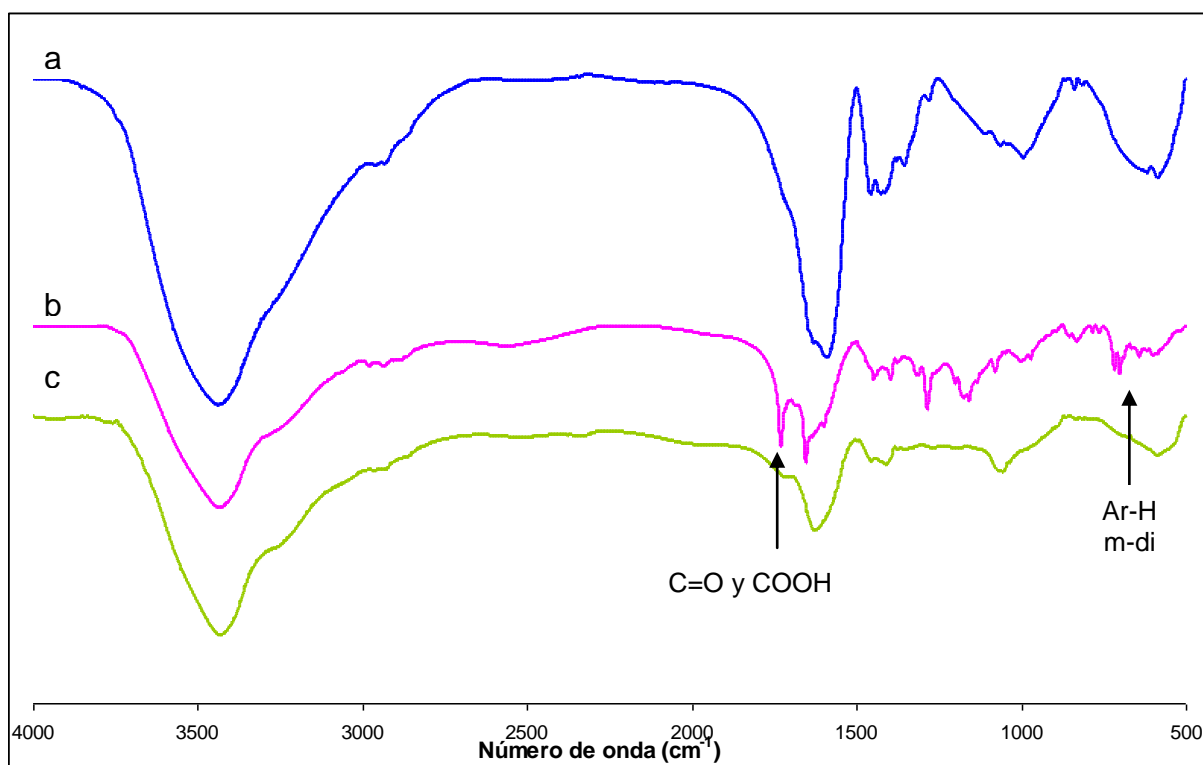


Fig. 3.8. Espectros de IR del hidrogel AA25/CMC75 a) hidrogel puro, b) hidrogel cargado con KTP por hinchamiento e c) hidrogel cargado con KTP en la síntesis.

La figura 3.9 muestra los espectros de IR correspondientes al hidrogel AA50/CMC50. La curva (a) muestra el espectro de IR del hidrogel puro que ya se analizó previamente (figura 3.5).

La curva (b) de la figura 3.9 muestra el espectro del hidrogel AA50/CMC50 cargado con el fármaco KTP por hinchamiento, esta curva muestra las bandas características del PAA y de la CMC como son la banda ancha y pronunciada

pertenciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA a 3417cm^{-1} , el estiramiento simétrico del grupo C=O del grupo pendiente del PAA a 1621cm^{-1} , a 1582cm^{-1} la banda intensa de COO⁻ del grupo funcional (CH₂COO⁻ ⊕Na) presente en la estructura de la CMC. El grupo -CH₂ de la estructura lineal del polímero de PAA a 1451cm^{-1} y el mismo grupo -CH₂ pero de la estructura de la CMC (CH₂COO⁻ +Na) a 1410cm^{-1} .

Además de los grupos anteriores, la curva (b) de la figura 3.9 muestra bandas correspondientes a los principales grupos del fármaco como son a 1728cm^{-1} la banda intensa debida al grupo COOH presente en la estructura del KTP asociada a un grupo C=O del mismo, la presencia de pequeñas bandas en el rango de 776 a 683cm^{-1} se pueden deber a los hidrógenos del anillo m-disustituído de la estructura del KTP, entre 840 y 760cm^{-1} las bandas características de los hidrógenos de un compuesto aromático m-disustituido.

Comparando las curvas (b) de las figuras 3.8 y 3.9, apreciamos que en la curva (b) de la figura 3.9 se presentan más marcadas las bandas características de los grupos del fármaco KTP.

La curva (c) de la figura 3.9 muestra el IR del hidrogel AA50/CMC50 cargado con el fármaco KTP durante la polimerización, esta curva no presenta mucha variación de la curva de los IR del hidrogel sin fármaco. Nuevamente podemos decir que en éste hidrogel la cantidad de fármaco fijada no se encuentra presente en el espectro debido a que no se incorporó.

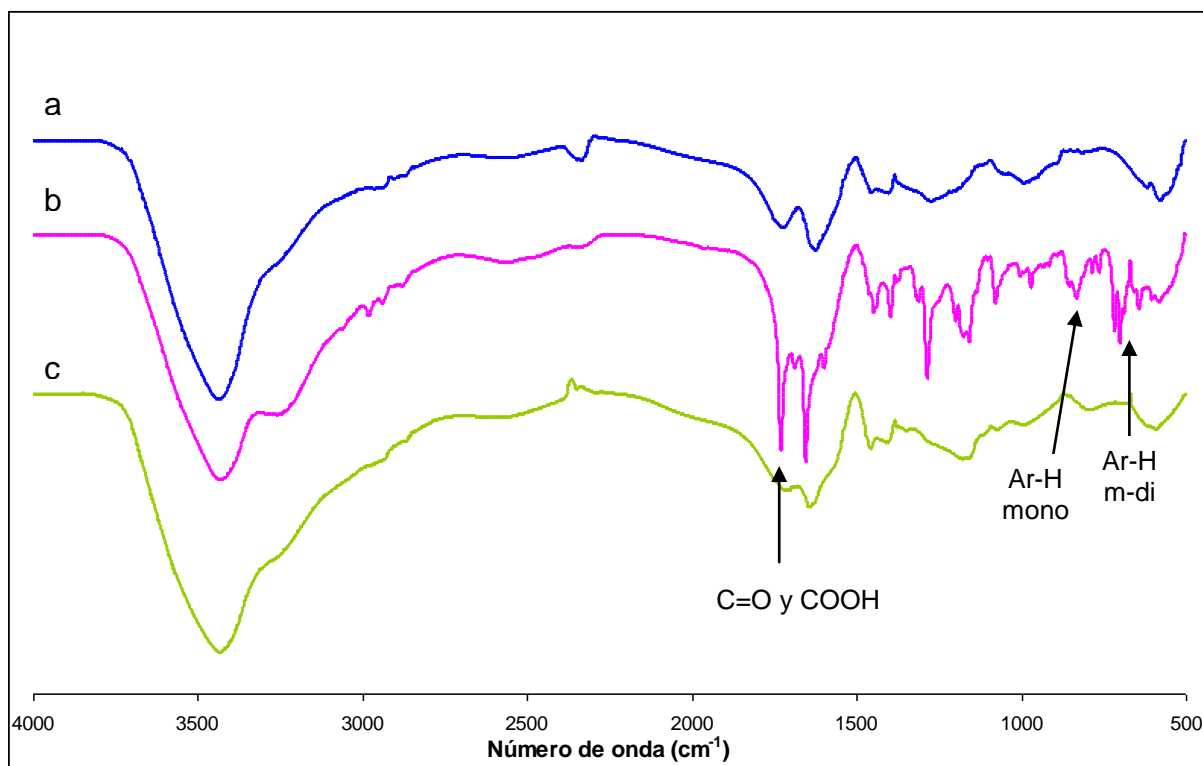


Figura 3.9. Espectros de IR del hidrogel AA50/CMC50 a) hidrogel puro, b) hidrogel cargado con KTP por hinchamiento e c) hidrogel cargado con KTP en la síntesis.

La figura 3.10 muestra los espectros de IR correspondientes al hidrogel AA75/CMC25. La curva (a) muestra el espectro de IR del hidrogel puro que ya se analizó previamente (figura 3.6).

La curva (b) de la figura 3.10 muestra el espectro del hidrogel AA75/CMC25 cargado con el fármaco KTP por hinchamiento, esta curva muestra las bandas características del PAA y de la CMC como son la banda ancha y pronunciada a 3422 cm^{-1} perteneciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA, a 1556 cm^{-1} la banda intensa de COO⁻ del grupo funcional (CH₂COO⁻ +Na) presente en la estructura de la CMC. El grupo -CH₂ de la estructura lineal del polímero de PAA a 1446 cm^{-1} y el mismo grupo -CH₂ pero de la estructura de la CMC (CH₂COO⁻ +Na) a 1392 cm^{-1} .

Además de los grupos anteriores, la curva (b) de la figura 3.10 muestra bandas correspondientes a los principales grupos del fármaco KTP como son a 1726 cm^{-1} la banda intensa debida al grupo COOH presente en la estructura del KTP asociada a un grupo C=O del mismo, la presencia de pequeñas bandas en el rango de $712\text{ a }642\text{ cm}^{-1}$ se pueden deber a los hidrógenos del anillo m-disustituído entre $840\text{ y }760\text{ cm}^{-1}$, las bandas características de los hidrógenos de un compuesto aromático m-disustituído de la estructura del KTP.

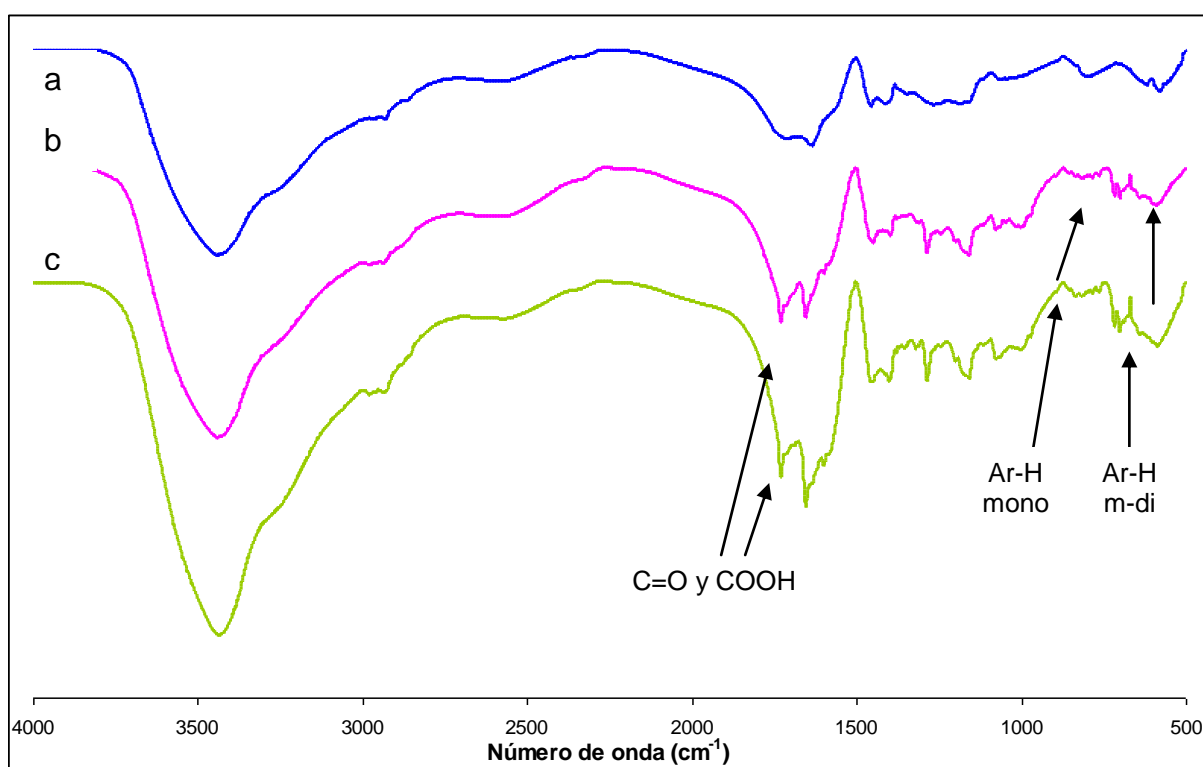


Figura 3.10. Espectros de IR del hidrogel AA75/CMC25 a) hidrogel puro, b) hidrogel cargado con KTP por hinchamiento e c) hidrogel cargado con KTP en la síntesis.

La curva (c) de la figura 3.10 muestra el espectro del hidrogel AA75/CMC25 cargado con el fármaco KTP durante la polimerización, esta curva muestra las bandas características del PAA y de la CMC como son la banda ancha y pronunciada perteneciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA a 3416 cm^{-1} , a 1630 cm^{-1} la banda intensa de COO- del grupo funcional ($\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{Na}$) presente en la estructura de la CMC. El grupo $-\text{CH}_2$ de la

estructura lineal del polímero de PAA a 1444 cm^{-1} y el mismo grupo $-\text{CH}_2$ pero de la estructura de la CMC ($\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{Na}$) a 1394 cm^{-1} .

Además de los grupos anteriores, la curva (c) de la figura 3.10 muestra bandas correspondientes a los principales grupos del fármaco como son a 1727 cm^{-1} la banda intensa debida al grupo COOH asociada a un grupo $\text{C}=\text{O}$ presente en la estructura del KTP, la presencia de pequeñas bandas en el rango de 712 a 660 cm^{-1} se pueden deber a los hidrógenos del anillo m-disustituído de la estructura del KTP, entre 850 y 757 cm^{-1} las bandas características de los hidrógenos de un compuesto aromático m-disustituído.

El hidrogel AA75/CMC25 tuvo un comportamiento diferente al mostrado por los hidrogeles AA25/CMC75 y AA50/CMC50, esto se observa al comparar los espectros de IR del hidrogel cargados con el fármaco KTP por hinchamiento (curva b) y cargando en fármaco KTP en la polimerización (curva c); ya que en ambos espectros el hidrogel AA75/CMC25 presenta los grupos característicos del KTP. Así mismo el hidrogel que presenta más marcados y definidos los grupos característicos del fármaco KTP es el AA50/CMC50 cargado por hinchamiento.

Después de analizar detalladamente los espectros de IR de los hidrogeles sin fármaco y con fármaco, podemos decir que la mejor forma de incorporar el fármaco KTP a estos hidrogeles de AA/CMC es por hinchamiento debido a que esta alternativa de preparación la que presenta más marcados los grupos característicos del KTP. Así mismo el hidrogel AA50/CMC50 con 5.4% de KTP el que presenta mas bandas definidas correspondientes a los grupos funcionales del KTP.

3.4. Liberación del fármaco.

De acuerdo con los resultados de IR mostrados anteriormente, se tomó la decisión de realizar únicamente la liberación de fármaco en los hidrogeles cargados por hinchamiento ya que son éstos los que presentan mejor fijación del fármaco en el hidrogel.

Se realizó la liberación del KTP de los hidrogeles de AA/CMC en soluciones buffer a diferentes pH (4,7 y 10) a dos temperaturas (30 y 40°C).

Antes de realizar las liberaciones 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 3.1 se presentan los valores utilizados; con los resultados obtenidos de absorbancia se graficó para obtener así la curva de calibración, la cual se muestra en la figura 3.11.

Tabla 3.4. Valores utilizados para la curva de calibración del KTP.

Concentración KTP (mg/mL)	Absorbancia nm
0	0
0.2	0.307
0.4	0.508
0.6	0.644
0.8	0.789
1.0	0.965

La medición de las concentraciones de KTP en el estudio de liberación se realizó por espectroscopia de IR como ya se describió en el capítulo anterior. Se tomaron mediciones de la absorbancia de las muestras de liberación cada hora a cada muestra en los diferentes medios y temperaturas, estos valores obtenidos en nm se calcularon en términos de concentración (mg/mL) utilizando los valores de la

curva de calibración del KTP; en la tabla 3.5 se muestran los valores utilizados para el hidrogel AA25/CMC75.

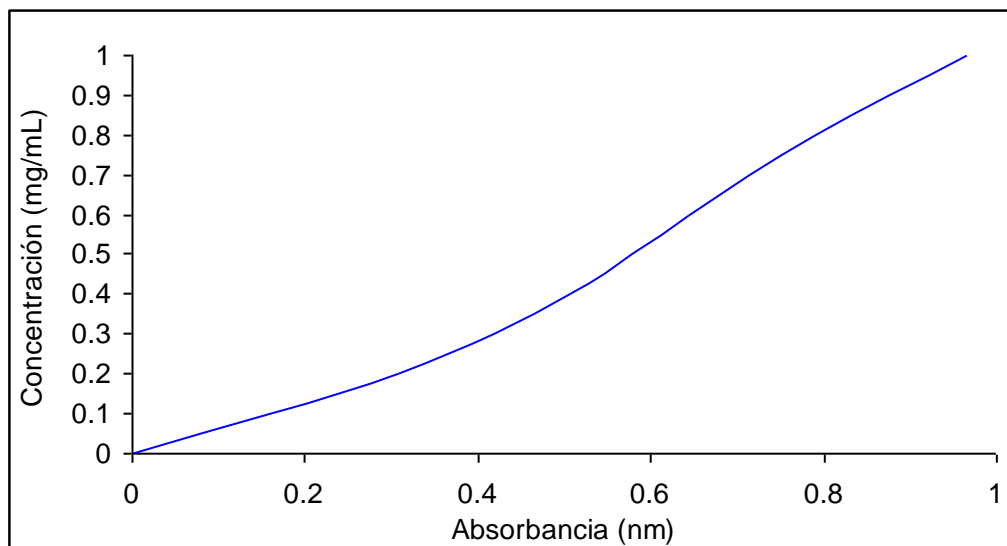


Figura 3.11. Curva de calibración para el KTP.

Tabla 3.5. Valores obtenidos y calculados de la liberación de KTP del hidrogel AA25/CMC75 a 30°C.

tiempo (h)	pH 4		pH 7		pH 10	
	Abs. (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Abs. (nm)	Conc. KTP (mg/mL)	Abs. (nm)	Conc. KTP (mg/mL)
1	0.3107	0.206	0.35372	0.2766	0.3683	0.3002
2	0.3495	0.2697	0.38475	0.312	0.4115	0.3311
3	0.3819	0.3099	0.38918	0.3151	0.4712	0.3737
4	0.4391	0.3508	0.37456	0.3047	0.4558	0.3627
5	0.4617	0.3669	0.38121	0.3094	0.4789	0.3792
6	0.4730	0.375	0.38453	0.31175	0.4904	0.3875

3.4.1 Variación de la cantidad de KTP liberado con el pH.

Para cada relación de AA/CMC se realizó el estudio de liberación del KTP de los hidrogeles a 30 y 40°C variando los pH's de las soluciones. La figura 3.12 muestra la liberación de KTP de los hidrogeles de AA25/CMC75 durante las 6 horas del estudio, a una temperatura de 30°C variando el pH de la solución en 4, 7 y 10, se puede observar que a esta temperatura no existen muy marcadas diferencias en los resultados obtenidos a los diferentes pH's, si bien se obtiene un mejor perfil de liberación a un pH de 10 desde la primer hora donde muestra un valor de 0.3 mg/mL.

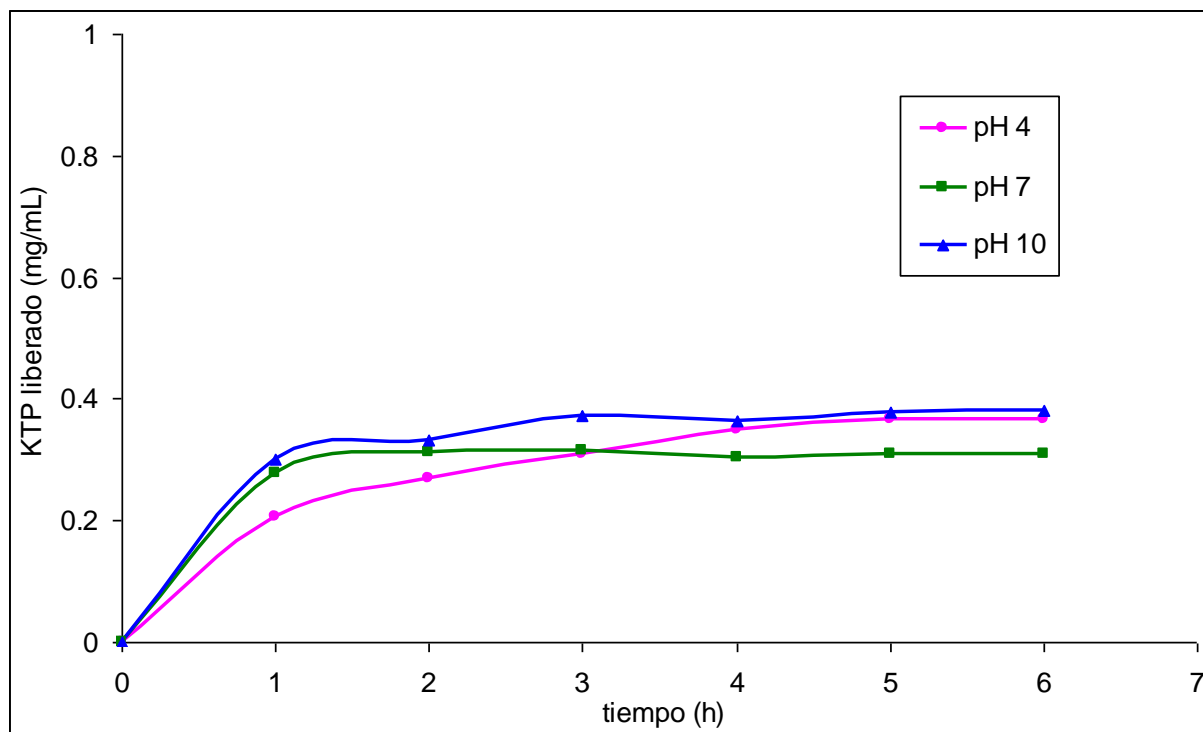


Figura 3.12. Liberación de KTP de hidrogeles de AA25/CMC75 a 30°C.

Para este mismo hidrogel se realizó la liberación del KTP a 40°C variando el pH en 4, 7 y 10, las gráficas se muestran en la figura 3.13, a esta temperatura el hidrogel presenta un mejor perfil de liberación a un pH de 7.0 alcanzando valores de 0.82 mg/mL a la quinta hora, sin embargo la liberación es mas uniforme a un pH de 10.

Si comparamos la liberación de éste hidrogel a 30°C y a 40°C observamos que a 40°C para todos los pH's se presenta una mayor cantidad de KTP liberado que a 30°C, por ejemplo para la liberación a pH de 10, a 30°C fue de 0.3 mg/mL y a 40°C fue de 0.45 mg/mL (aumento del 50%); para la liberación a un pH de 7.0 a 30°C fue de 0.28 mg/mL y a 40°C fue de 0.64 mg/mL (aumento del 120%),

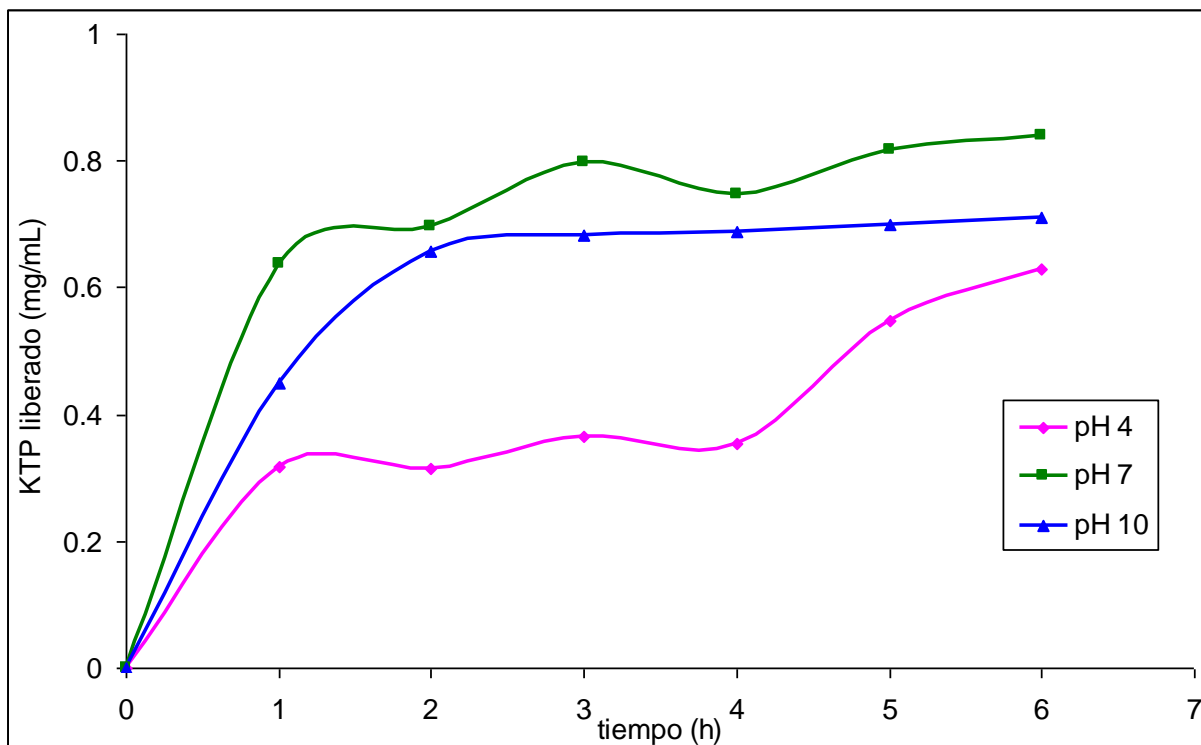


Figura 3.13. Liberación de KTP de hidrogel de AA25/CMC75 a 40°C.

Para el hidrogel AA50/CMC50 se realizó la liberación de KTP también a 30°C variando el pH en 4, 7 y 10, los resultados se presentan en la figura 3.14. Nuevamente se presenta una mejor liberación a un pH de 10 donde tiene una concentración de 0.29 mg/mL a la primera hora de liberación, alcanzando una concentración de 0.51 mg/mL a la séptima hora de liberación.

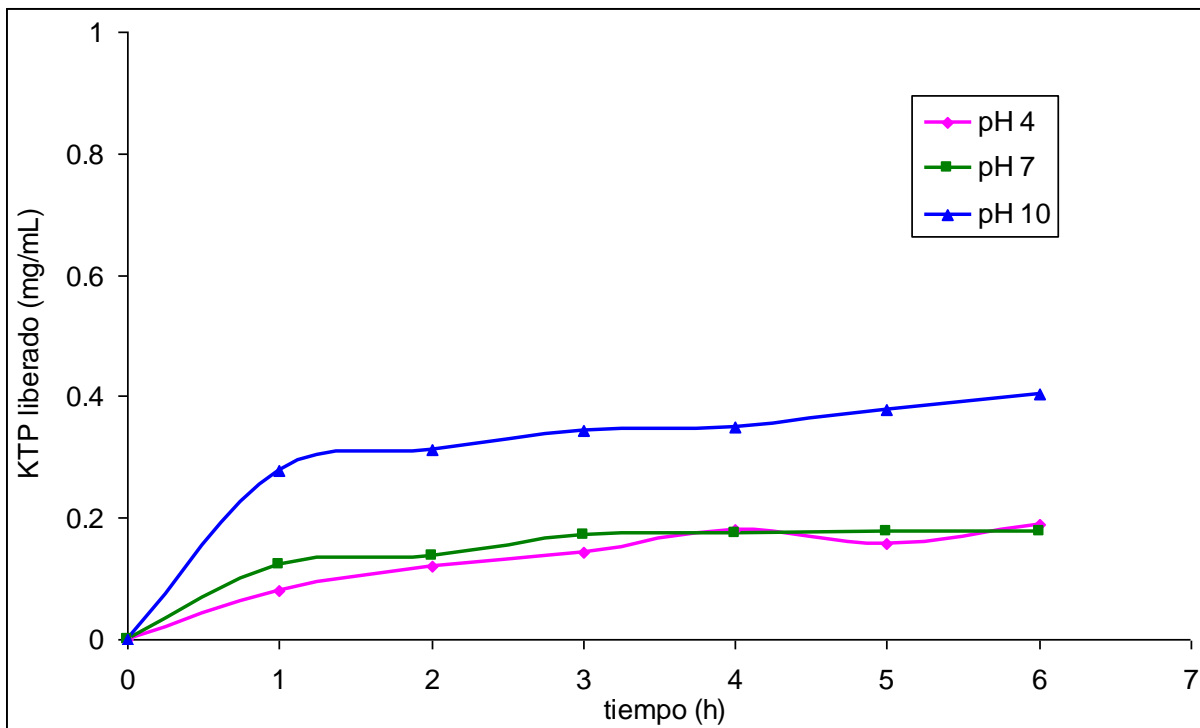


Figura 3.14. Liberación de KTP de hidrogeles de AA50/CMC50 a 30°C.

Para este mismo hidrogel se realizó la liberación de KTP a 40°C variando el pH en 4, 7 y 10 (figura 3.15), otra vez se observa un aumento considerable en la liberación a esta temperatura en relación a la liberación a 30°C, por ejemplo para un pH de 10, a la quinta hora de liberación a 30°C fue de 0.38mg/mL y a 40°C fue de 0.81 mg/mL (aumento del 110%), nuevamente la liberación al pH de 10 presenta los valores mayores de 0.81 mg/mL a la quinta hora de liberación.

La liberación del KTP del hidrogel AA75/CMC25 también se realizó a 30°C se variaron los pH de 4, 7 y 10, los resultados se reportan en la figura 3.16. Se puede observar que para la primera hora la liberación a pH de 7 y 10 presentan valores muy similares de 0.3 y 0.31 mg/mL respectivamente, sin embargo para la séptima hora el valor más alto de 0.53 corresponde a un pH de 7.

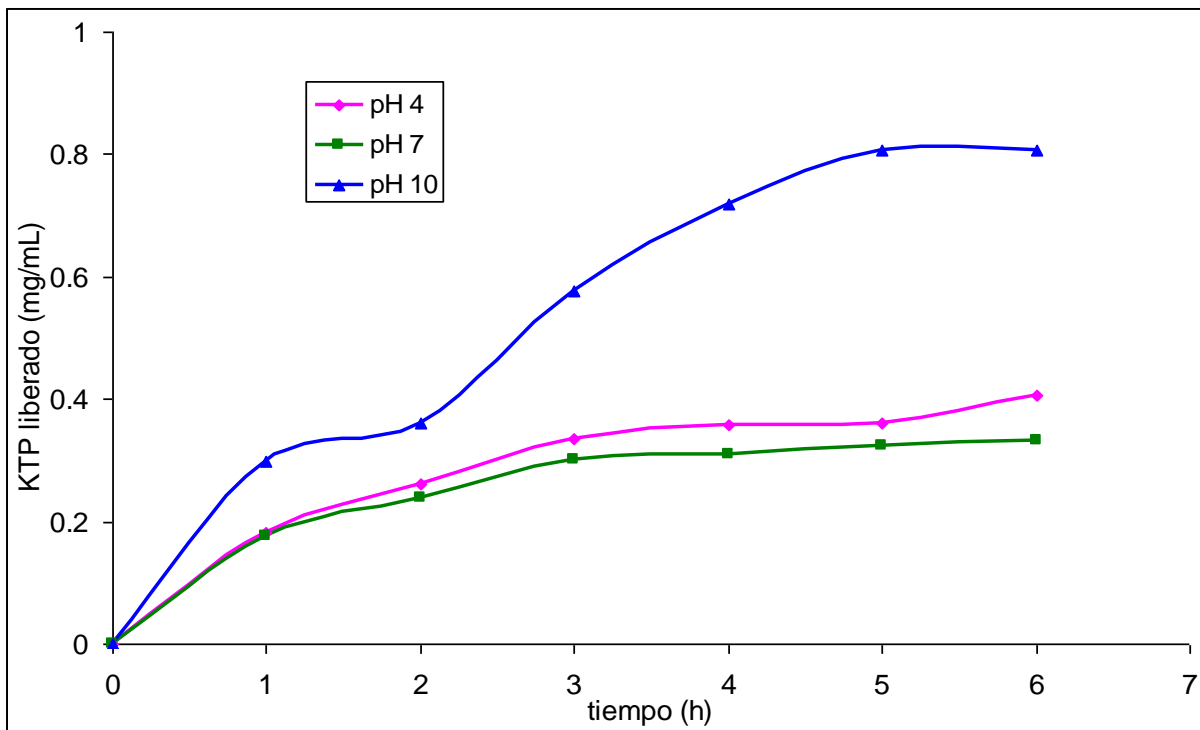


Figura 3.15. Liberación de KTP de hidrogeles de AA50/CMC50 a 40°C.

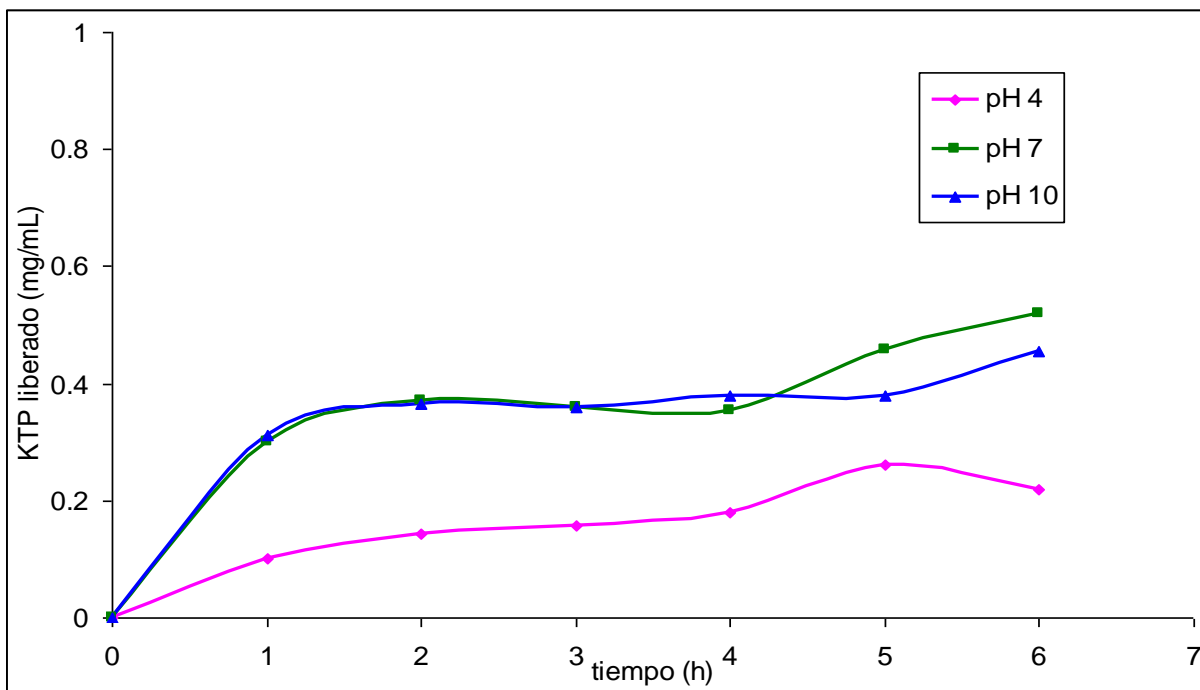


Figura 3.16. Liberación de KTP de hidrogeles de AA75/CMC25 a 30°C.

Para la liberación del KTP del mismo hidrogel a 40°C variando los pH en 4, 7 y 10 (figura 3.17) no se observan incrementos tan notables a la primera hora de liberación, sin embargo a un pH de 10 a la quinta hora a 30°C fue de 0.38 mg/mL y a 40°C fue de 0.59 mg/mL (incremento del 50%). A esta temperatura el valor de liberación más alto es de 0.59 mg/mL y se observa a la quinta hora a un pH de 10.

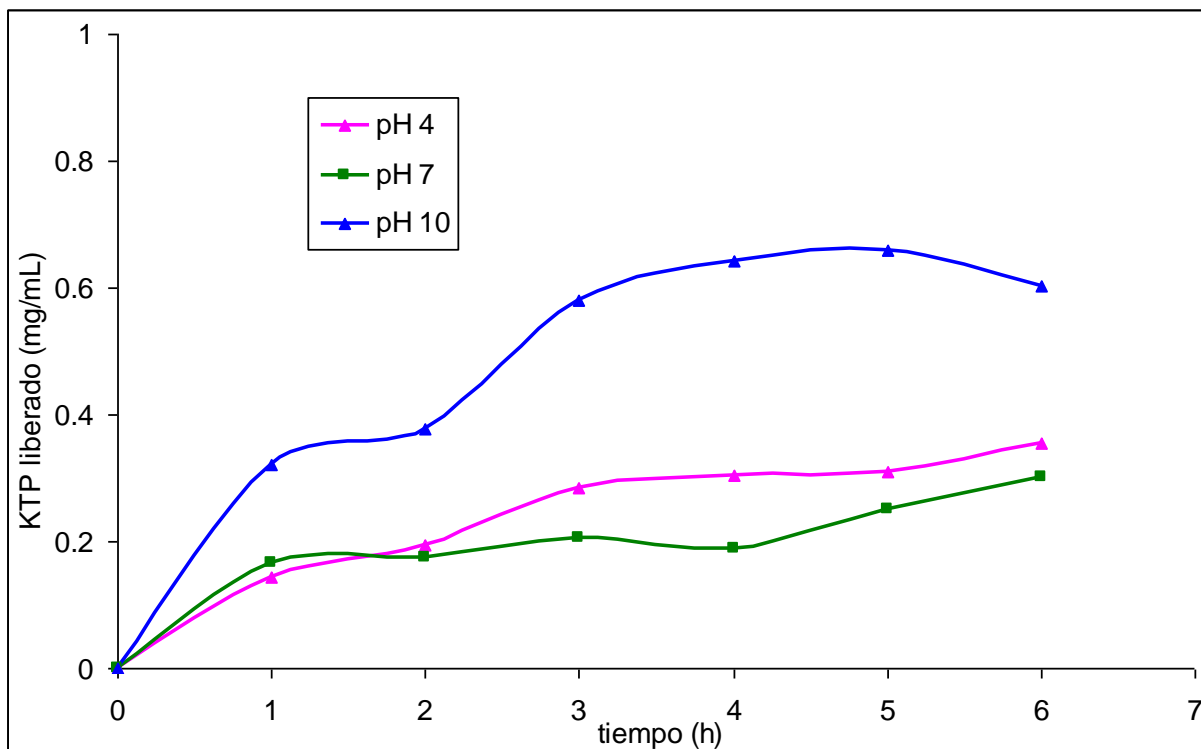


Figura 3.17. Liberación de KTP de hidrogeles de AA75/CMC25 a 40°C.

En general, en base al medio de liberación, para casi todas las pruebas realizadas, se obtuvieron mejores resultados al pH alcalino, esto puede deberse a la acidez del fármaco. No obstante a un pH neutro (7.0) la liberación del fármaco es aceptable, pensando en utilizar estos materiales en liberación controlada de fármacos.

El estudio realizado de liberación de fármaco (Ketoprofeno) en los hidrogeles de PAA/CMC a diferentes relaciones se ve favorecido en medios alcalinos ($\text{pH}=10$), sobre todo para la relación 75PAA/25CMC analizados a una temperatura de 40°C , esto se debe a la matriz polimérica, ya que al tener más PAA permite una mayor absorción del fármaco y a su vez una mejor liberación, también se tiene que un incremento en la temperatura ayuda a relajar las cadenas del polímero dando como resultado que emigre el KTP hacia la solución alcalina que a su vez es un excelente medio de difusión del KTP. Por otro lado, se obtuvieron valores más altos a un pH de 10 comparándolos con los obtenidos a pH de 7 y de igual manera, se obtienen valores más altos a pH de 7 comparándolos con los valores a pH de 4. No obstante que de los resultados del estudio observamos que los mejores resultados se obtienen a un pH de 10, los resultados a un pH neutro son bastante aceptables, para su posible uso como sistema liberador de fármacos.

3.4.2. Variación de la cantidad de KTP liberado con la composición del hidrogel.

Con la finalidad de analizar para cual de las relaciones de los hidrogeles preparados se obtienen mejores resultados, se compararán los valores obtenidos en función del tipo de hidrogel.

La figura 3.18 se muestra la liberación de KTP para un pH de 4 y una temperatura de 30°C para los tres hidrogeles, a la primer hora del estudio se observa que el hidrogel AA25/CMC75 presenta una concentración de KTP de 0.206 mg/mL valor que corresponde a casi el doble de los otros dos hidrogeles, esta situación se mantiene en todo el tiempo de la liberación, presentando éste hidrogel la mayor cantidad liberada a la quinta hora con un valor de 0.37 mg/mL , para este hidrogel podemos apreciar, además que la pendiente de la curva todo el tiempo es positiva y que la concentración va aumentando con el tiempo transcurrido.

La liberación de KTP a un pH de 7 y una temperatura de 30°C para los tres hidrogeles se presenta en la figura 3.19, los hidrogeles AA25/CMC75 y AA75/CMC25 presentan a la primer hora de liberación valores de casi el doble del valor que presenta el hidrogel AA50/CMC50. El hidrogel AA75/CMC/25 es el que presenta una mayor liberación obteniéndose valores de 0.52 mg/mL a la sexta hora. También se observa que al cambio de pH de 4 a 7 todos los hidrogeles presentan valores mas altos a la primer hora, por ejemplo para el hidrogel AA75 / CMC/25 el aumento es considerable de 0.1 mg/mL a un pH de 4 a 0.3 mg/mL a pH de 7 a la misma temperatura (aumento del 200%) y a la quinta hora para éste mismo hidrogel la liberación fue de 0.26 mg/mL a un pH de 4 y 0.45 mg/mL a un pH de 7.

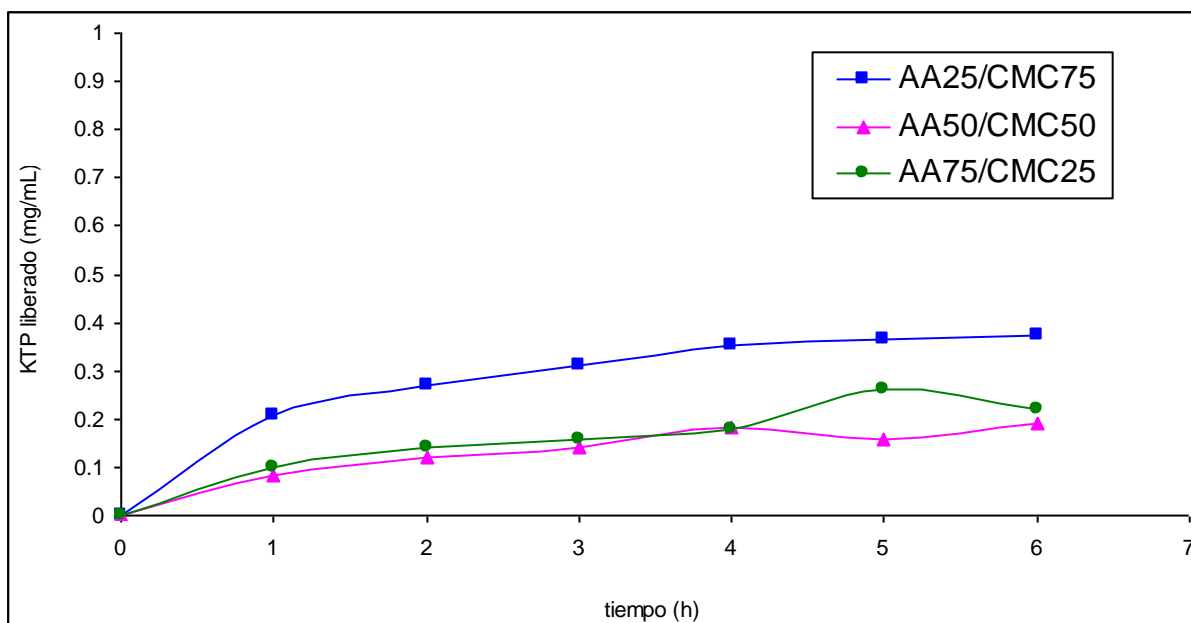


Figura 3.18. Liberación de KTP a 30°C y pH 4.

La figura 3.20 muestra la liberación de KTP para un pH de 10 y una temperatura de 30°C, dónde observamos que todos los hidrogeles presentan una liberación bastante uniforme durante el tiempo del experimento, obteniéndose el valor más alto de 0.46 mg/mL a la sexta hora para el hidrogel AA50/CMC50. Podemos

observar también que para un aumento en el pH de 7 a 10, la cantidad liberada de KTP aumenta para los tres hidrogeles.

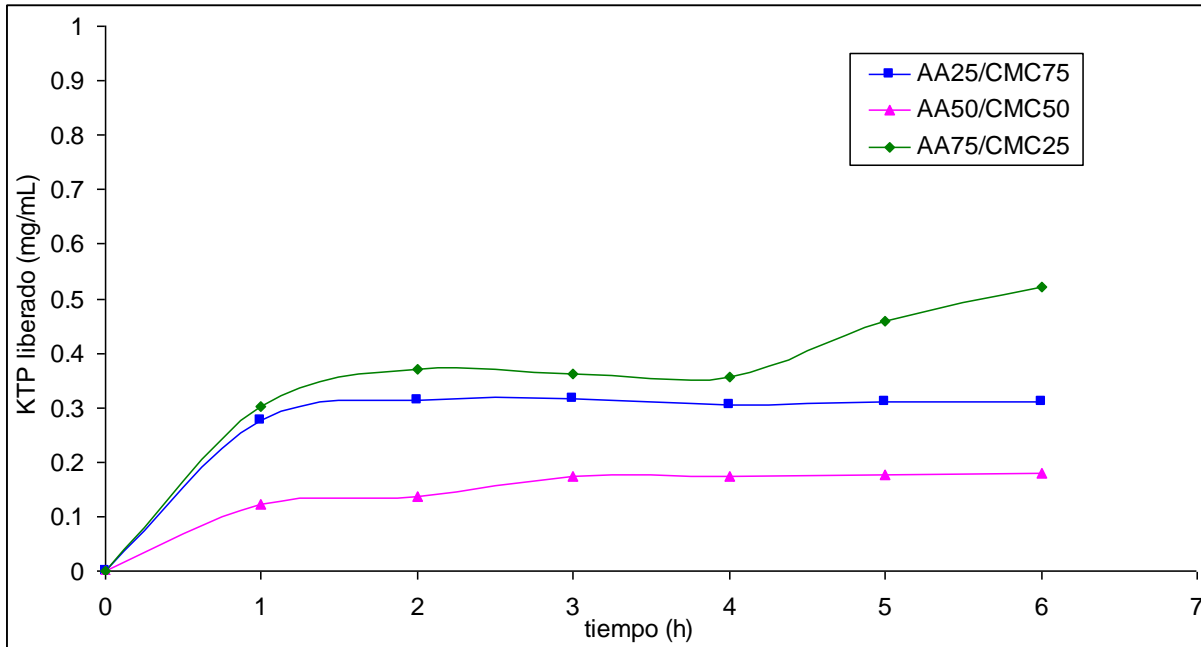


Figura 3.19. Liberación de KTP a 30°C y pH 7.

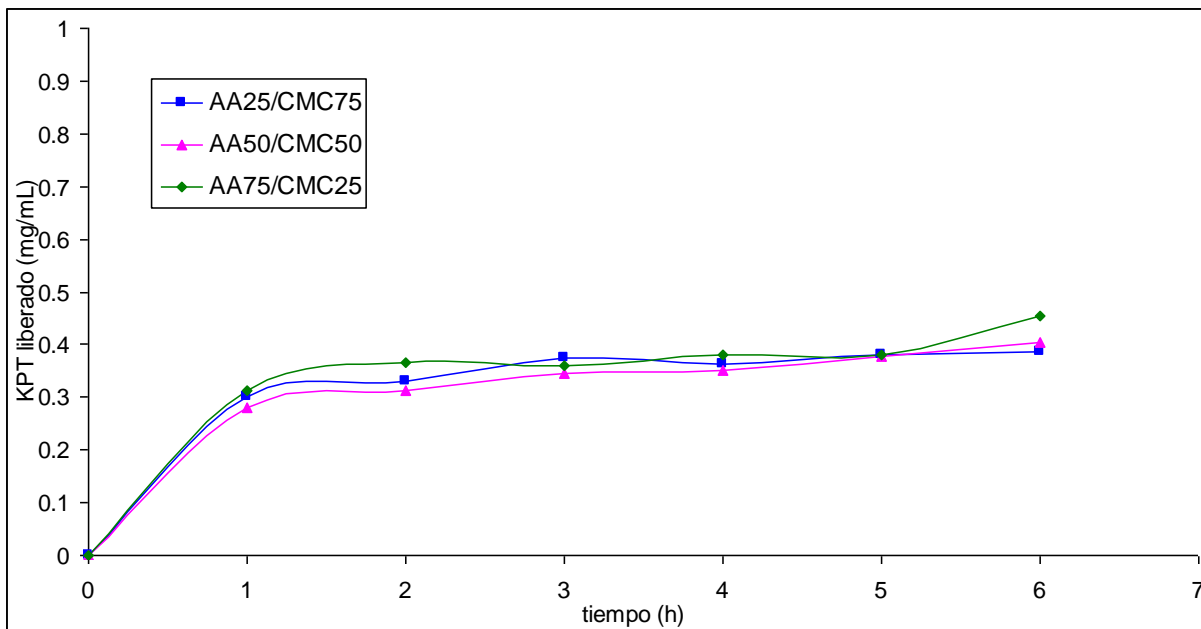


Figura 3.20. Liberación de KTP a 30°C y pH 10.

La figura 3.21 muestra la liberación de KTP para un pH de 4 y una temperatura de 40°C para los tres hidrogeles, a la primer hora se observa que el hidrogel AA25/CMC75 presenta mayor cantidad de KTP liberado con un valor de 0.32 mg/mL, siendo éste hidrogel el que presenta el mejor perfil de liberación y los valores mas altos de hasta 0.63 mg/mL a la sexta hora de liberación.

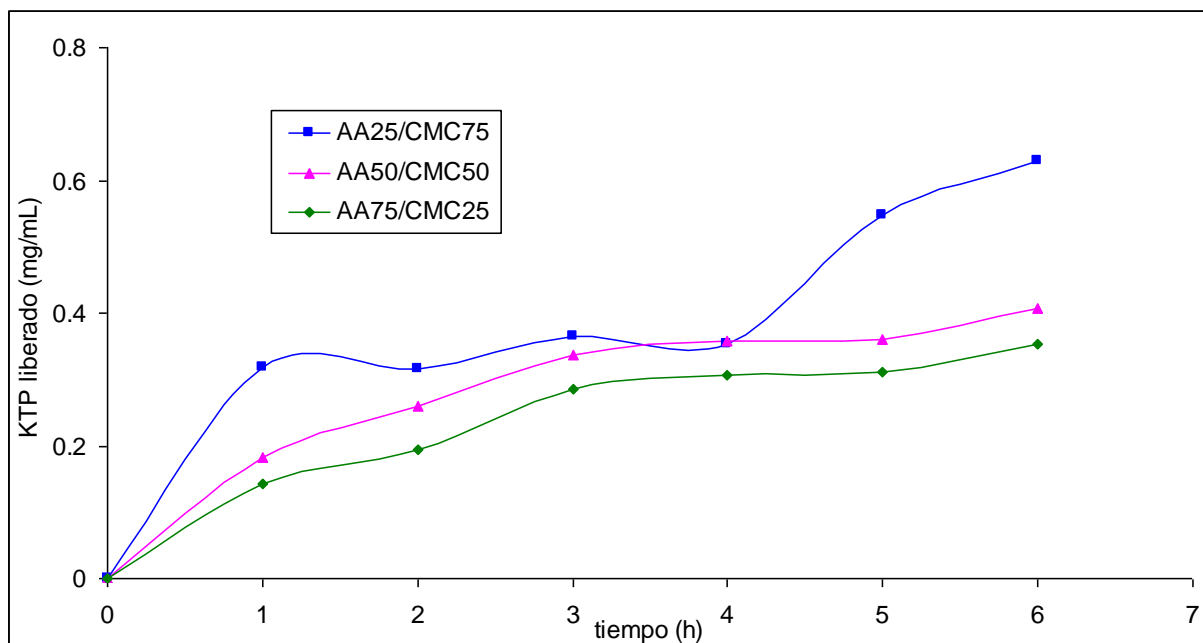


Figura 3.21. Liberación de KTP a 40°C y pH 4.

La figura 3.22 muestra la liberación de KTP a un pH de 7 y una temperatura de 40°C para los tres hidrogeles de estudio. El hidrogel AA25/CMC75 es nuevamente el que presenta mayor cantidad de KTP liberado, a la primer hora con un valor de 0.64 mg/mL y a la quinta hora de 0.84 mg/mL a la sexta hora, cabe señalar que en este experimento se mostró una marcada diferencia entre los hidrogeles ya que los valores obtenidos para el hidrogel AA25/CMC75 son mayores en mas del 100% de los valores obtenidos para los otros hidrogeles.

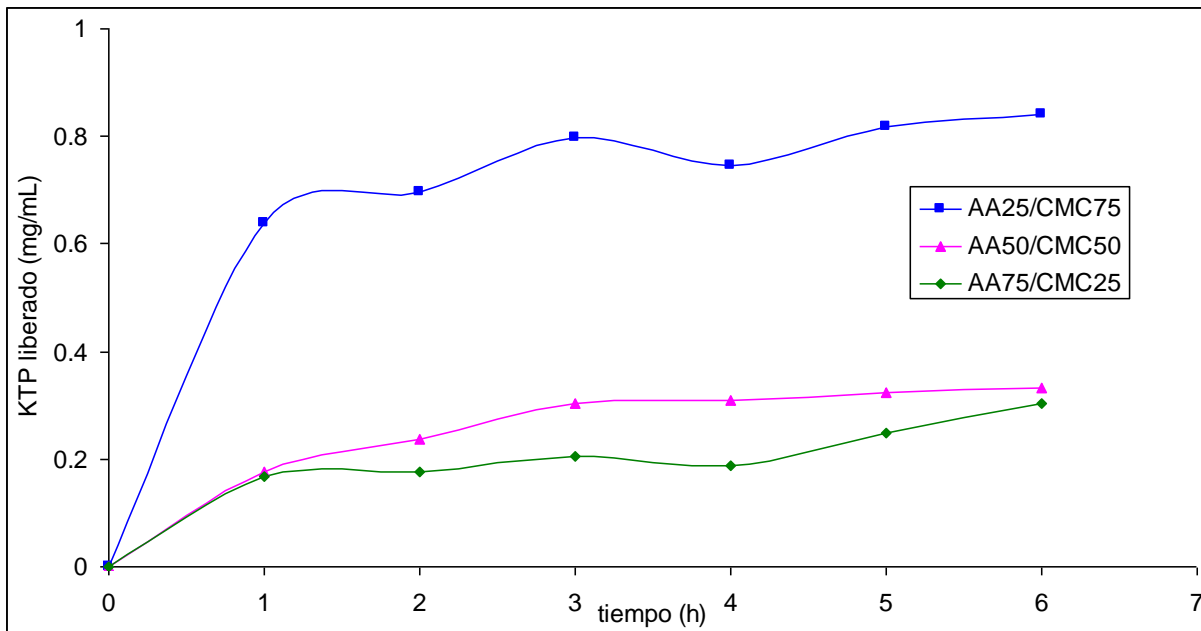


Figura 3.22. Liberación de KTP a 40°C y pH 7.

La figura 3.23 presenta la cantidad de KTP liberada a una temperatura de 40°C y pH de 10 para los tres hidrogeles de estudio. Aquí encontramos que a estas condiciones de liberación se obtienen los mejores resultados. En la primer hora en el hidrogel AA25/CMC75 el que presenta mayor cantidad de KTP liberado con un valor de 0.45 mg/mL y el hidrogel A50 / CMC 50 es el que presenta el valor mayor de KTP liberado 0.81 mg/mL a la quinta hora de liberación. El hidrogel AA50/CMC50 presenta una pendiente uniforme en todo el tiempo del estudio.

De todos los experimentos de liberación realizados se escogieron a aquellos que presentaron los valores más altos de concentración de KTP, éstos se concentran en la tabla 3.7, y se presentan los valores obtenidos tanto a la primera como a la quinta hora de liberación.

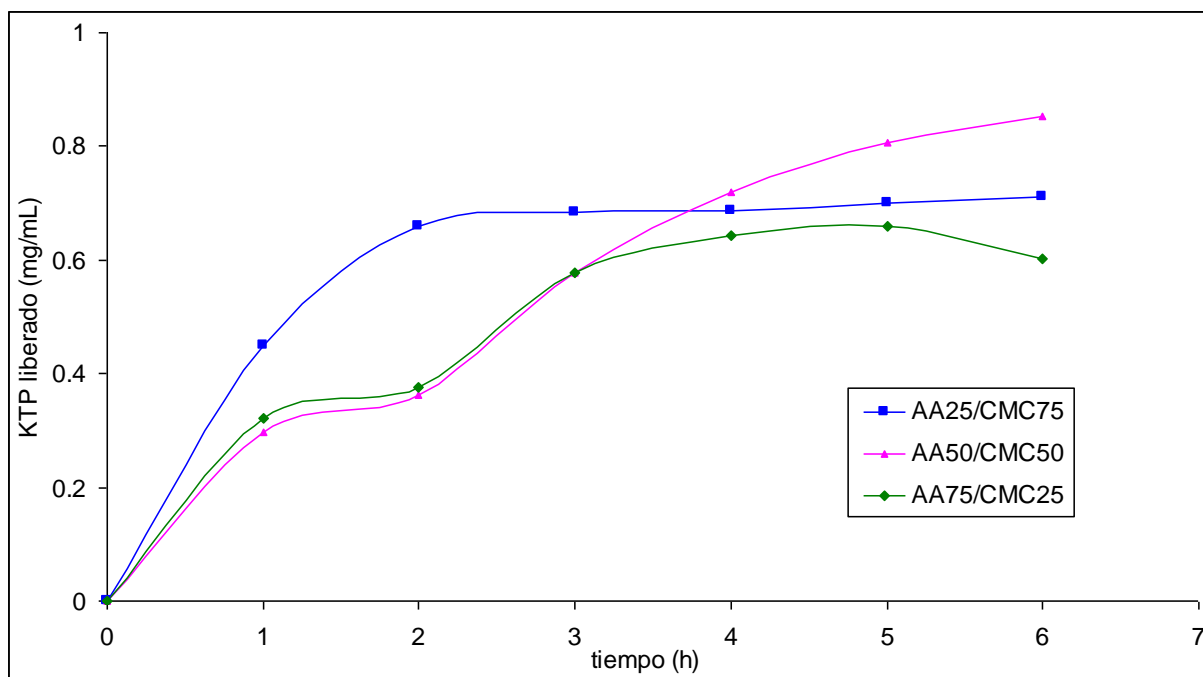


Figura 3.23. Liberación de KTP a 40°C y pH 10.

En la tabla 3.7 se observa que el hidrogel AA25/CMC75 es el que presentó los valores más altos de cantidad de KTP liberada tanto a la primera como a la quinta hora del estudio, con valores de 0.64 mg/mL y 0.81 mg/mL respectivamente para la liberación realizada a un pH de 7 a 40°C; 0.45 mg/mL y 0.7 mg/mL para un pH de 10 y 40°C. Observando los resultados de la tabla 3.7 el hidrogel AA25/CMC75 es el que presenta un mejor comportamiento en la liberación a las condiciones de estudio, esto se debe a que el hidrogel contiene mayor cantidad de AA.

De acuerdo a la cantidad de AA que contienen los hidrogeles y a los resultados observados por el hidrogel AA25/CMC75, se esperaría que al aumentar la cantidad de AA, la cantidad de KTP liberada disminuyera, entonces el hidrogel AA75/CMC25 debería ser el que presentara menor cantidad de fármaco liberada, esto no ocurrió debido a que éste hidrogel presenta 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 hidrogel, esto puede

explicar los resultados obtenidos ya que el hidrogel AA75/CMC25 generó mejores resultados de liberación que el hidrogel AA50/CMC50.

Tabla 3.6. Los mejores resultados de liberación de KTP

HIDROGEL	pH	T	Concentración de KTP (mg/mL)	
			1 hora	5 horas
AA25/CMC75	7	40	0.64	0.81
AA25/CMC75	10	40	0.45	0.7
AA75/CMC25	10	40	0.32	0.66
AA25/CMC75	4	40	0.32	0.55
AA75/CMC25	10	30	0.31	0.3

En relación a la temperatura un incremento de 30 a 40°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 hidrogel y hacia el exterior del mismo.

Conclusiones.

CONCLUSIONES

De acuerdo a las caracterizaciones realizadas a los hidrogeles y al estudio de liberación efectuado se llegó a las siguientes conclusiones:

- Con la síntesis descrita se obtienen hidrogeles de AA/CMC, tal como se demuestra con el análisis de FTIR ya que se encuentran los grupos más representativos del monómero de AA del polímero CMC con los cuales se preparó el hidrogel.
- Al agregar el fármaco KTP en la polimerización, éste no se fija en cantidad considerable en el hidrogel, tal como se demostró con los análisis de FTIR, debido a que no se presentan las bandas características de los hidrogeles.
- Es posible obtener hidrogeles 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 hidrogeles conociendo el % de hinchamiento del hidrogel en la solución del fármaco.
- La mejor manera de cargar el fármaco a éstos hidrogeles fue por hinchamiento de películas de hidrogel en una solución del fármaco.
- Los hidrogeles de AA/CMC cargados con el fármaco KTP lo liberan en soluciones ácidas, básicas y neutras; y al realizar la liberación de KTP en medio básico (pH 10) se obtuvieron mejores resultados que en un medio neutro o ácido debido a la estructura del KTP.
- La liberación del fármaco KTP de los hidrogeles AA/CMC se favorece con la temperatura, al incremento de temperatura de 30 a 40 °C, se aumenta la liberación hasta en un 100%.

-
-
- Los hidrogeles con menor contenido de ácido acrílico (AA25 / CMC75) presentan mejor perfil de liberación debido a que estos hidrogeles contienen menor cantidad de AA y estos presentan menor retención a la difusión del KTP en la matriz del hidrogel. Sin embargo, para relaciones de AA75/CMC25 podemos concluir que también se presenta un perfil de liberación aceptable. Por lo tanto, estos materiales presentan buena afinidad al cuerpo humano el cual tiene un pH básico.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

- Argade, A.; Peppas, N.; “Poly(Acrylic Acid)/Poly(Vinyl Alcohol) Copolymers with Superabsorbent Properties”; J. Appl. Polym. Sci.; 70, 817-829, (1998).
- Bajpai, A.; Rajpoot, M.; “Release and Difussion of Sulfamethoxazole Through Acrylamide-Based Hydrogel ”; J. Applied Polymer Science; Vol. 81 1238-1247, (2001).
- Baumgartner, S.; Kristl, J.; Peppas, N.; “Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and equilibrium”; Pharm. Res.; Vol.19 1084-1090, (2002).
- Barba, C.; “Síntesis de carboximetilcelulosa (CMC) a partir de pastas de plantas anuales”, Tesis Doctoral. Universitat Rovira I Virgili. Tarragona, (2002).
- Brandon, L.; “Biomaterials. Polymer in controlled drug delivery”; Med. Pastics and biomats; (1997).
<http://www.uweb.engr.washington.edu/research/tutorials/drugdelivery.html>.
- Brandt, L.; “Cellulose ethers”, Ullman´s Encyclopedia of Industrial Chemistry; Vol. A5; Gerhatz W.; De VCH, Weneim-New York, 461-487 (1986).
- Castro, C.; “Caracterización de un hidrogel a base de hidroxipropilcelulosa (HPC) y poli(ácido acrílico)”: Tesis de Maestría, DEPI, Instituto Tecnológico de Cd. Madero; (2006).
- Del Angel, R.; “Evaluación del grado de hinchamiento de un hidrogel de hidroximetilcelulosa y poli(alcohol vinílico)”; Tesis de Maestría, DEPI, Instituto Tecnológico de Cd. Madero; (2006).

-
-
- 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 iberoamericana de polímeros, Vol. 4(1), (2003).
 - Escobar, J.; García, D.; Valerino, A.; Zaldivar, D.; Katime, I.; “Influencia de la temperatura y la 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).
 - Jaehwan, K.; Sungryul, Y.; “Discovery of cellulose as a smart material”; Macromolecules; 39(12), (2006),
 - Jeong, B.; Han, Y.; Wan, S.; “Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers”; Journal of controlled release; 63 155-163, (2000).
 - Katime, I.; Katime, O.; Katime, D.; “Los materiales inteligentes de este milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones”; Ed. Universidad del País Vasco; (1976).
 - Khare, A.; Peppas, N.; “Release Behavior of Bioactive Agents from pH-Sensitive Hydrogels”, J. Biomat. Sci., Polym. Ed., 4, 275-289 (1993).
 - Khare, A.; Peppas, N.; “Swelling/deswelling of anionic copolymer gels”; Biomaterials 16, 559-567, (1995).

-
-
- Klattenhoff, D.; Escobar, R.; Aliste, E.; "Synthesis of hydrogels containing indolbutyric acid as rooting auxin"; J. Chil. Chem. Soc., 51 (2), 887-889, (2006).
 - Korsmeyer, R.; Peppas, N.; "Macromolecular and Modeling Aspects of Swelling-Controlled Systems," in "Controlled Release Delivery Systems"; T.J. Roseman and S.Z. Mansdorf, editors, 77-90, New York, N.Y., (1983)
 - Langer, R.; Peppas, N.; "Present and Future Applications of Biomaterials in Controlled Drug Delivery Systems"; Biomaterials 2, 201-214, (1981).
 - Langer, R.; Vima, L.; Tamado, J.; Witermantel, E.; Biomaterials, 11 738 (1990).
 - 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, A.; Otero, F.; Blanco, J.; "Elaboración de hidrogeles de ácido poliacrílico. Estudios preeliminares de hinchamiento"; VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Granada (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).
 - Mayo, M.; Cachafeiro, N.; Concheiro, A.; Álvarez, C.; "Hidrogeles de ácido acrílico y Laurel acrilato sensibles a pH para liberación controlada de fármacos"; VIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica; Vitoria-Gasteiz, (2007).

-
-
- 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).
 - 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.; Khare, A.; “Preparation, structure and difusional behavior of hydrogels in controlled relase”; *Adv. Drug Deliv. Revs* 11, 1-35, (1993).
 - Peppas, N.; Mikos, A.; “Preparation Methods and Structure of Hydrogels” in “Hydrogels in Medicine and Pharmacy”; Vol. 1. Fundamentals, N. A. Peppas ed., 1-25, Fl., (1986)
 - Peppas N., Wright S.; “Drug diffusion and binding in ionizable interpenetrating networks from poli(vinil alcohol) and poli(acrylic acid)”; *Europ. J. Pharmac. and Biopharmac.*; 46 15-29, (1998).
 - Peppas, N.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H.; “Hydrogels in pharmaceutical formulations”; *Europ. J. Pharmac. and Biopharmac.*; 50, 27-46 (2000).

-
-
- Peppas, N.; “Hydrogels” in “Biomaterials Science: An introduction to materials in Medicine”; Ratner B., Hoffman A., Schoen F., Lemons J., eds., second edition, 100-107, Academic Press, New York, N.Y., (2004).
 - Risbud, M.; Hardikar, A.; Bhat, S.; Bhonde, R.; “pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery”; J. of Controlled Release 68, 23-30 (2000).
 - Rivas, V.; “Síntesis y Caracterización de geles a partir de ácido acrílico y derivados de celulosa”; Tesis Doctoral; Instituto Tecnológico de Ciudad Madero (2008).
 - Rigel, E.; Licea, A.; Cornejo, J.; Friedrich, K.; “Preparación de geles anfífilos sensibles a diferentes valores utilizando monómeros de ácidos con espaciadores hidrofóbicos”; Revista de la Sociedad Química de México, Vol. 47, Num. 3 251-257 (2003).
 - Sáenz, V; Hernández, E.; Sanz, L.; “Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles”; Revista Iberoamericana de polímeros; Vol 4(1); Enero 2003.
 - Sáenz, V.; Hernández, E.; López. L.; “Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas”; Revista Iberoamericana de polímeros; Vol 4(1); Abril 2003.
 - Sáenz, V.; Hernández. E.; López, L.; “Mecanismos de liberación controlada de fármacos desde materiales poliméricos”; Revista Iberoamericana de polímeros; Vol (1); (2004).
 - Vogelsson, C.; “Advances in drug delivery systems”; Mod. Drug Deliv. Vol 4, 49-52 (2001).

-
-
- 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>

Curso: Molecular Principles of Biomaterials. Prof. Darrell Irving. Massachusetts institute of technology.

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

Publicaciones de Nicholas A. Peppas