

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE VILLAHERMOSA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

**“DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DEL ACETAMINOFÉN A PARTIR DEL GEL DE
CARBOXIMETILCELULOSA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:

YATZIL GARCÍA CHIÑAS

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ROCÍO DEL CARMEN ANTONIO CRUZ

VILLAHERMOSA, TAB.

DICIEMBRE 2018



Dependencia: Div. De Estudios De Posgrado.
Oficio No.: DEP/ 546/2018.
Asunto: Autorización de impresión
Fecha: 03 Diciembre de 2018.

C. Yatzil García Chiñas

Estudiante de la Maestría en Ingeniería
PRESENTE.

De acuerdo al fallo emitido por la comisión Revisora integrada por los CC. DRA. ROCÍO DEL CARMEN ANTONIO CRUZ, M.C NORA ALICIA PURATA PÉREZ, DR. JUAN MANUEL URRIETA SALTIJERAL, M.I ALICIA SOSA MEDINA y considerando que cubre con todos los requisitos del Reglamento de Titulación en vigor, damos a usted nuestra Autorización para que proceda a imprimir su Trabajo Profesional Titulado:

"DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE LA LIBERACIÓN CONTROLADA DEL ACETAMINOFÉN A PARTIR DEL GEL DE CARBOXIMETILCELULOSA".

Hago de su conocimiento lo anterior para los efectos y fines correspondientes.

ATENTAMENTE

Tierra, Tiempo, Trabajo y Tecnología.

M.T.I. MAXIMILIANO SANTIAGO PÉREZ,
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



C.C.P: Archivo
A'MSP/RGD



DEDICATORIA

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño.

A ti Dios por bendecirme la vida, por guiarme a lo largo de mi existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y debilidad.

Con mucho cariño principalmente a mi familia por haber sido mi apoyo durante todo este tiempo.

De manera especial a mis asesores de tesis, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de esta investigación haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores.

Al Instituto Tecnológico de Villahermosa, por haberme brindado tantas oportunidades y enriquecerme en conocimiento.

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE VILLAHERMOSA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TESIS

**“DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DEL ACETAMINOFÉN A PARTIR DEL GEL DE
CARBOXIMETILCELULOSA”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA**

PRESENTA:

IQ. Yatzil Garcia Chiñas

ASESORES:

Dra. Rocío del Carmen Antonio Cruz

M.C Nora Alicia Purata Pérez

Dr. Juan Manuel Urrieta Saltijeral

RESUMEN

Actualmente el uso de hidrogeles es una alternativa interesante para lograr la administración en tiempo, cantidad y lugar requerido de fármaco, ya que con los métodos tradicionales no se obtiene un control eficaz de este proceso y causan efectos metabólicos. Teniendo en cuenta esto, en esta investigación se prepararon hidrogeles donde se utilizó un derivado de celulosa, como es la carboximetilcelulosa (CMC), se usó ácido clorhídrico como catalizador y como agente de entrecruzamiento glutaraldehído (GA). Los hidrogeles obtenidos fueron caracterizados por Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR), Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) y pruebas de hinchamiento. Una vez sintetizados los hidrogeles se realizó la carga del fármaco de acetaminofén y se determinó la cantidad del principio activo cedido por el hidrogel en función del tiempo mediante Espectroscopia Ultravioleta (UV-vis). Posteriormente se realizó la liberación del acetaminofén en un medio de pH 7 y temperatura de 37°C.

Los análisis de FTIR mostraron los grupos característicos de la celulosa, carboximetilcelulosa y el gel de carboximetilcelulosa y se comprobó la presencia característica de cada material sintetizado. Mientras que la morfología de dichos materiales se estudiaron mediante microscopía electrónica de barrido donde fue posible apreciar la morfología de la celulosa, carboximetilcelulosa, el hidrogel de CMC y la impregnación del fármaco (acetaminofén) en el gel.

Las pruebas de hinchamiento se realizaron a una temperatura de 37 °C y con pH de 7, se presentó un máximo porcentaje de hinchamiento de 1230 % en un tiempo de 6 h.

Para determinar las concentraciones del acetaminofen se realizó una curva de calibración con el acetaminofen con una longitud de 257 nm. Se preparó una disolución de HCl a 0.1 N y metanol con concentraciones conocidas. Obteniendo un factor de correlación de 99 % por lo que se considera fiable.

En las pruebas de liberación del acetaminofén se observó que el comportamiento del hidrogel de CMC es de tipo Fickiano, ya que el valor de n encuentra cercano a 0.5. En donde la liberación solo es controlada por el fenómeno de difusión.

El hidrogel de carboximetilcelulosa llega a liberar hasta 51 mg de fármaco/g de polímero utilizando como fármaco acetaminofen.

ABSTRACT

Currently, the use of hydrogels is an interesting alternative to achieve the administration over time, the amount and place that are required for the drug, and that with traditional methods is not an effective control of this process and the metabolic effects. Taking this into account, in this investigation, hydrogels were prepared where a cellulose derivative was obtained, such as carboxymethylcellulose (CMC), hydrochloric acid was used as agent and as a cross-linking agent glutaraldehyde (GA). Hydrograms are characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy (SEM) and swelling tests. Once the hydrogels were synthesized, the loading of the drug acetaminophen was carried out and the amount of the active principle released by the hydrogel as a function of time was determined by ultraviolet spectroscopy (UV-vis). Subsequently, acetaminophen was released in a medium of pH 7 and a temperature of 37 ° C.

The FTIR analysis includes the groups of characteristics of the cellulose gel, carboxymethylcellulose and carboxymethylcellulose and the presence of synthesized material is verified. While the morphology of these materials is studied by scanning electron microscopy, the morphology of cellulose, carboxymethylcellulose, CMC hydrogel and impregnation of the drug (paracetamol) in the gel can be seen.

The swelling tests were carried out at a temperature of 37 ° C and with a pH of 7, presenting a maximum swelling percentage of 1230% in a time of 6 h.

To determine the amount of paracetamol, a calibration curve was made with paracetamol with a length of 257 nm. A solution of 0.1 N HCl and methanol with the same known ones was prepared. Obtaining a correlation factor of 99% for what is considered reliable.

In paracetamol release tests it is observed that the behavior of the CMC hydrograph is of the Fickian type and that the value of n is close to 0.5. Where liberation is only controlled by the phenomenon of diffusion.

The carboxymethyl cellulose hydrogel manages to release up to 51 mg of drug / g of polymer used as a paracetamol drug.

.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO GENERAL.....	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
1. MARCO TEÓRICO.....	6
1.1 Celulosa	6
1.2 Carboximetilcelulosa	7
1.3 Acetaminofén	8
1.4 Hidrogeles.....	9
1.4.1 Clasificación de los hidrogeles.....	13
1.4.2 Síntesis de hidrogel	14
1.4.3 Entrecruzamiento e Hinchamiento	17
1.4.4 Aplicación	18
1.5 Sistema de liberación controlada	20
1.5.1 Fármaco.....	20
1.5.2 Tecnología de liberación controlada	22
1.5.3 Liberación Transdermal	26
1.6 Cinética de liberación de fármacos controlada.....	27
2. METODOLOGÍA.....	31
2.1 Reactivos y/o sustancias utilizadas.....	31
2.2 Síntesis de la celulosa.....	31
2.3 Síntesis de la carboximetilcelulosa.....	32
2.4 Síntesis de los hidrogeles	33
2.5 Carga de fármaco acetaminofén en los hidrogeles.....	34
2.6 Liberación del Fármaco.....	35
2.7 Técnicas de caracterización.....	35
2.7.1 Pruebas de Hinchamiento.....	36
2.7.2 Espectroscopia de Infrarrojo (FTIR).....	37
2.7.3 Microscopia electrónica de barrido (SEM)	38
2.7.4 Espectroscopia Ultravioleta Visible (UV-vis).....	39
2.8 Modelos Cinéticos.....	40
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
3.1 Síntesis de la celulosa.....	43
3.2 Síntesis de carboximetilcelulosa	43
3.3 Síntesis de hidrogeles.....	44

3.4 Pruebas de hinchamiento.....	45
3.5 Espectroscopía de Infrarrojo	47
3.6 Microscopia Electrónica de Barrido SEM	51
3.7 Pruebas de liberación.....	54
3.7.1 Curva de calibración	54
3.7.2 Liberación del fármaco.....	55
3.7.3. Cinética de liberación.....	57
4. CONCLUSIONES.....	62
BIBLIOGRAFÍA	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Estructura lineal de la celulosa.....	6
Figura 1.2 Estructura lineal de carboximetilcelulosa.....	7
Figura 1.3 Reacción obtenido del acetaminofén.....	9
Figura 1.4 Estructura de un hidrogel	12
Figura 1.5 Representación esquemática del gel colapsado e hinchado.....	13
Figura 1.6 Estructura del Glutaraldehido (GA).....	15
Figura 1.7 Perfil hipotético de la concentración de fármaco administrado por dosis múltiples (A ₁ ,A ₂ .A ₃ ,A ₄ ,)	21
Figura 2.1 Equipos utilizados para la síntesis de la celulosa: (a) Reactor para proceso de deslignificación y (b) Equipo Soxhlet	32
Figura 2.2 Equipo utilizado para la síntesis de la CMC	33
Figura 2.3 Equipo utilizado para la síntesis de del gel de CMC.....	33
Figura 2.4 Adición de la solución de KTP a los xerogeles de CMC para realizar la carga del fármaco por hinchamiento	34
Figura. 2.5 Espectroscopia Uv-vis Genesys 10S.....	35
Figura. 2.6 Baño a temperatura constante LabTech.....	36
Figura 2.7 Espectrofotómetro IR Varian 640-IR.....	37
Figura 2.8 Microscopio electrónico de barrido marca JEOL JSM-6610.....	38
Figura 2.9 Espectroscopia Uv-vis Genesys 10S.....	40
Figura 3.1 Síntesis de la celulosa.....	43
Figura 3.2 Síntesis de carboximetilcelulosa.....	44
Figura 3.3 Xerogeles CMC en forma de película.....	45
Figura 3.4 Porcentajes de hinchamiento presentados por el gel CMC.....	46
Figura 3.5 Espectro IR de la celulosa.....	48
Figura 3.6 Espectro IR de la carboximetilcelulosa.....	49
Figura 3.7 Espectro IR de los hidrogeles de CMC.....	50
Figura 3.8 Espectro IR de los hidrogeles de CMC cargado con acetaminofen.....	51
Figura 3.9 Micrografía de la celulosa 500 y 1000x	52
Figura 3.10 Micrografía de la CMC 500 y 1000 x	52

Figura 3.11 Micrografía del gel de CMC 500 y 1000X	53
Figura 3.12 Micrografía de la CMC cargado con acetaminofén 500X y 1000X.....	53
Figura 3.13 Curva de calibración del acetaminofén.....	55
Figura 3.14 Liberación del acetaminofén en geles de CMC	56
Figura 3.15 Efecto del tiempo contra la fracción del acetaminofén liberado.....	57
Figura 3.16 Valores de n y k para la cinética de liberación de acetaminofen de los hidrogeles de CMC.....	58
Figura 3.17 Concentraciones de acetaminofen liberadas del gel de CMC.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1 Ejemplos de posibles estímulos ambientales y respuestas de biomateriales poliméricos (especialmente hidrogeles)	17
Tabla 1.2 Mecanismo de liberación de compuestos bioactivos a partir de polímeros hidrofílicos	29
Tabla 3.1 Porcentaje de hinchamiento	46
Tabla 3.2 Curva de calibración para el acetaminofen.....	54
Tabla 3.3 Liberación de acetaminofén e geles de cmc	56
Tabla 3.4 Valores de n, k y Di para la cinética de liberación de acetaminofén de los hidrogeles de cmc	58

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de liberación farmacológica son administrados principalmente por vía oral o intravenosa, esto conlleva a producir complicaciones secundarias como efectos metabólicos, imposibilidad de eliminar la sustancia activa del individuo instantáneamente y no ser de acción prolongada.

Los sistemas convencionales de liberación de medicamentos, en muchos casos, son poco efectivos ya que tienen poco control sobre los niveles del fármaco en el organismo. Esta dificultad provoca que los tratamientos, para muchas enfermedades que requieren dosificaciones sistémicas, sean ineficaces o tóxicos. Ambas situaciones son muy delicadas y pueden llegar a poner en peligro la vida de un paciente (Arredondo y col., 2009).

En los últimos años, los sistemas de administración de fármacos que emplean polímeros se han convertido en un área ampliamente estudiada en ciencia y tecnología farmacéutica (Bermúdez y col., 2012).

Los sistemas de control de fármacos basados en hidrogeles, han demostrado que tienen capacidades que los avalan como sistemas inteligentes que pueden ser sintetizados de muy diversas formas y aplicados como liberadores de medicamentos altamente biocompatibles (Arredondo y col., 2009).

Zumaya (2013) sintetizó un hidrogel de hidroxietilcelulosa y poliacrilamida (HEC/PAAm), llega a liberar hasta 50 mg de fármaco/g de polímero para el acetaminofén, mientras que el hidrogel de carboximetilcelulosa y poliacrilamida (CMC/PAAm) libera hasta 99 mg de Ibuprofeno/g de polímero.

El tratamiento de todo tipo de enfermedades requiere de diferentes clases de fármacos que se administran principalmente por vía oral o intravenosa. Dicha administración conlleva varios inconvenientes como son el poco control de los niveles necesarios del medicamento en el plasma. El estudio de la liberación controlada de sustancias activas en los sistemas vivos se presenta como una

alternativa de solución a la anterior situación y por lo tanto ha concentrado gran atención en las últimas dos décadas (Serra, 2008). De acuerdo con la Real Farmacopea Española, las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM) son aquéllas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas son diferente a la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía. En ellas se introducen modificaciones en la formulación o en el proceso de producción con el fin de alterar la velocidad, el tiempo o el lugar de liberación del fármaco. De esta forma se pueden alcanzar los niveles terapéuticos del fármaco en el lugar de acción y mantenerlos a lo largo del tiempo (Langer, 2006).

En las últimas décadas los polímeros han recibido mucha atención para su aplicación en esta área dado que sus propiedades pueden ser diseñadas de acuerdo a los requerimientos que se deseen para atender las necesidades en la liberación de medicamentos. Entre los polímeros, los hidrogeles han mostrado tener muy buenas propiedades para poder incorporar cualquier fármaco, por ser biocompatibles y presentar propiedades de hinchamiento en medio acuoso entre otras características de interés, lo que los perfila como una buena opción para ser usados en la liberación controlada de medicamentos (Arredondo, 2009).

La forma farmacéutica ideal debe liberar el principio activo en el lugar de acción, con una velocidad y durante un periodo de tiempo adecuados a la necesidad del paciente. La velocidad y el tiempo son dos parámetros fundamentales en la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica. Las modificaciones consisten en cambios en la formulación y/o en el método de fabricación. Se continúan desarrollando en la actualidad modelos que interpreten este fenómeno antes mencionado.

También han desarrollado numerosas formas farmacéuticas de liberación modificada capaces de un control temporal de la liberación, mientras que el control del lugar de liberación permanece aún por resolver de manera efectiva en la mayoría de los casos (Sánchez y col., 2010).

Respecto a los modelos matemáticos, se deberán elegir aquellos que representen mejor los mecanismos de liberación que se estudiarán (Sánchez y col., 2010).

Primeramente se deben evaluar varios modelos matemáticos que describan diferentes procesos de liberación, para luego proceder a interpretar las diferentes variables o constantes que se describen en estos modelos (Aragon y col., 2009).

Aragón y col., (2009) estudiaron la cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto, para demostrar que puede ser utilizado como un sistema de liberación controlada, durante periodos de tiempos prolongados. Demostró que el modelo propuesto por Peppas y Sahlin en el 1989 fue el que mejor ajuste presentó, ya que tiene en cuenta el fenómeno de difusión de tipo Fickiano y el fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas.

Andreetta (2009) resumieron y agruparon los diferentes estudios realizados hasta el presente por distintos autores, con el fin de interpretar y comprender los mecanismos de liberación controlada de los fármacos. Estos fármacos se caracterizan por poseer un núcleo (que puede ser de naturaleza inerte como los utilizados en ciertos tipos de micro partículas), que contiene la droga y el cual está formado por una capa externa de un polímero que tiene propiedades de gelificar frente al agua o solventes biológicos a temperaturas de 37 °C. Esta matriz puede contener una capa más externa soluble o insoluble, pudiendo esta última modificar las propiedades del polímero gelificante.

Este trabajo tiene como finalidad determinar la cinética de liberación a partir de un gel de carboximetilcelulosa (obtenida del bagazo de la piña), incorporándole un fármaco (Acetaminofén) para realizar un estudio de liberación mediante la espectroscopia UV-vis, con el objetivo de aplicarlo como sistema de liberación controlada por vía transdermal, que actúe lentamente y de manera continua.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar un modelo matemático para determinar la cinética de liberación del acetaminofén en un gel de carboximetilcelulosa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar el gel de carboximetilcelulosa (CMC).
- Caracterizar el gel de CMC mediante espectroscopia de infrarrojo (FTIR).
- Determinar el porcentaje de hinchamiento del gel de CMC.
- Incorporar el acetaminofén en el gel de CMC.
- Evaluar los diferentes modelos matemáticos que describan mejor la liberación del fármaco mediante espectroscopia de UV-vis.
- Determinar el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación

CAPÍTULO 1

MARCO

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Celulosa

La celulosa es un hidrato de carbono polimérico que se encuentra en las células de las plantas, puede ser obtenida de la madera, el algodón, el lino, el yute, el cáñamo, la paja y de plantas de crecimiento rápido. Se separa fácilmente de los demás componentes de las plantas y es insoluble en disolventes comunes. Tiene una estructura lineal o fibrosa, en la que se establecen múltiples puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de distintas cadenas de glucosa, haciéndolas impenetrables al agua, lo que le produce insolubilidad (Aldana., 2012).

Proveniente de la hidrólisis de la glucosa, la celulosa se forma por la unión de monómeros de β -glucosa, formando una larga cadena polimérica de peso molecular variable, con fórmula empírica $(C_6H_{10}O_5)_n$, con un valor mínimo de $n=200$. La figura 1.1 muestra la estructura lineal de la celulosa la cual es una de las más simples en el área de los polisacáridos. (Paz., 2008).

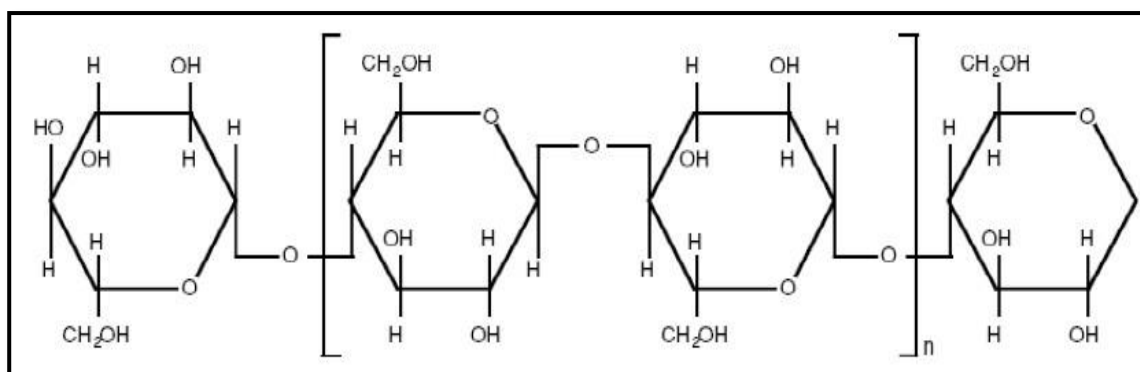


Figura 1.1 Estructura lineal de la celulosa.

La modificación de la celulosa mediante la introducción de grupos funcionales para obtener éteres de celulosa, constituye una de las transformaciones más versátiles al proveer productos nuevos útiles con sus propiedades diferentes como la hemicelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, entre otros (Paz., 2008).

1.2 Carboximetilcelulosa

La carboximetilcelulosa (CMC), es un derivado de la celulosa con grupos carboximetil (-CH₂-COOH) muy conocido por sus propiedades súper absorbentes, su estructura se muestra en la figura 1.2. Es un polímero aniónico soluble en agua que se produce al hacer reaccionar álcali celulosa con un agente esterificante conocido como monocloroacetato de sodio. Su producción es más simple que la de los éteres de celulosa debido a que todos los reactivos son sólidos o líquidos y permiten trabajar a presión atmosférica. Es soluble en agua y es muy útil por su característica súper absorbente.

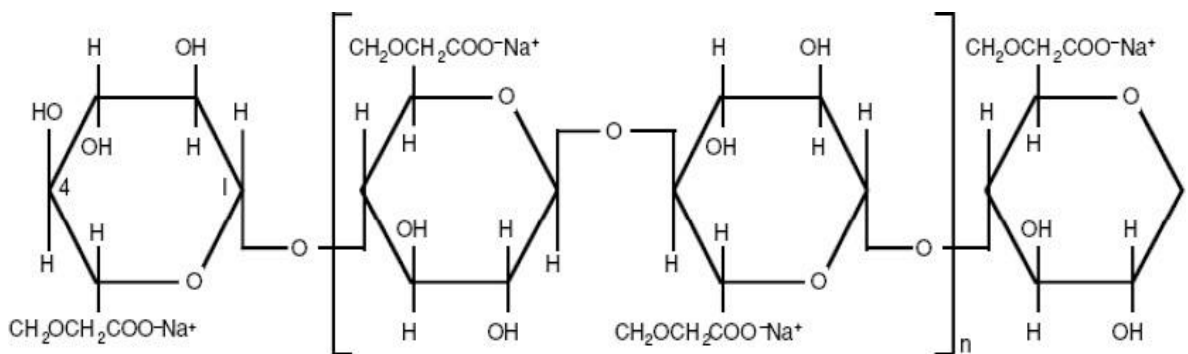


Figura 1.2 Estructura lineal de carboximetilcelulosa.

Todos los grados de la CMC son blancos, inoloro y no tóxicos. Su dispersión y disolución acuosa no son complicadas, sin embargo, por ser un polímero tiene tendencia a aglomerarse y formar grumos cuando es humectada, para lo cual es necesario dispersar y disolverla en el agua, adicionándola muy lentamente y con una vigorosa agitación.

Dentro de las propiedades físicas más importantes se encuentran su carácter hidrofílicos, alta viscosidad en soluciones diluidas, capacidad para formar películas, inocuidad, capacidad para actuar como agente retenedor de agua, nula toxicidad, biocompatibilidad y excelente comportamiento como coloide, protector y adhesivo, hacen que la CMC pueda ser sumamente utilizada en la industria farmacéutica para recubrimientos de tabletas (al ser insoluble en el ambiente ácido del estómago pero

soluble en el medio básico del intestino), como formador de geles portadores de medicamentos, desintegrador de la tableta y estabilizador para suspensiones, emulsiones, aerosoles y bioadhesivos en tabletas que se adhieren internamente a la mucosidad de alguna parte del cuerpo, entre otros.

1.3 Acetaminofén

El acetaminofén es uno de los analgésicos de más amplio uso en el mundo. Su buen perfil de seguridad, eficacia y el hecho de ser de un medicamento de venta libre, hacen que la formulación y la utilización de este fármaco sea muy común, tanto en la población adulta como en la pediátrica. Los cuadros de intoxicación por acetaminofén son causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias; por tal razón, los médicos de estas áreas deben tener un claro conocimiento sobre la fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. (Mancipe y col., 2010).

Este medicamento fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 1960, como tableta de liberación inmediata de 325 mg. Las cápsulas y tabletas de 500 mg fueron aprobadas en 1973 y 1975 respectivamente, basados en la literatura disponible, la FDA en Estados Unidos ha determinado que el acetaminofén es seguro y efectivo a una dosis máxima diaria de 4 g en 24 h (Larson., 2007).

El acetaminofén, un fármaco derivado de la fenacetina, tiene una excelente biodisponibilidad; el pico de concentración plasmática se presenta después de 30 a 60 minutos de su administración por vía oral y su vida media es de dos horas. (Brunton y col., 2008). En la figura 1.3 se presenta la estructura del acetaminofén, el cual es un producto de la reacción del p-amino fenol con anhídrido acético, y también se obtiene como subproducto el ácido acético.

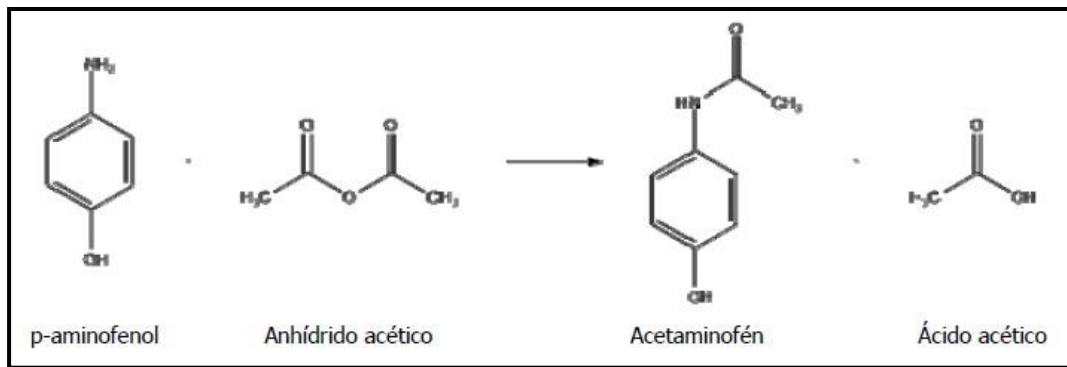


Figura. 1.3 Reacción obtenida del acetaminofén.

El mecanismo de acción del paracetamol no está determinado totalmente, actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) especialmente en el tálamo y bloqueando la generación de los impulsos dolorosos a nivel periférico (García., 2001). A dosis terapéuticas el acetaminofén es una excelente droga, pero fuera de rango es peligrosa. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por acetaminofén pueden variar significativamente, dependiendo de la dosis, el tiempo de presentación. Si son resultado de una intoxicación aguda o crónica las manifestaciones en la valoración temprana incluyen síntomas menores como náuseas, vómito, y letargia (Brent y col., 2005).

1.4 Hidrogeles

Un hidrogel es una red tridimensional conformada de cadenas flexibles de polímeros que absorben cantidades considerables de agua. Estos polímeros tienen unas características bien conocidas, como ser hidrófilos, blandos, elásticos e insolubles en agua además de que se hinchan en presencia de ella, aumentando apreciablemente su volumen mientras mantienen la forma hasta alcanzar el equilibrio físico químico. Adicionalmente, pueden tener gran resistencia mecánica según el método con el que se obtengan. Su conformación tridimensional ocurre en soluciones acuosas concentradas cuando el polímero inicial es capaz de gelificar con la consecuente formación de redes espaciales no covalentes. El carácter hidrófilo se debe a la presencia de grupos funcionales hidrófilos como son: OH, COOH, CONH, entre otros. (Arredondo y col, 2009).

Puesto que los hidrogeles son muy frágiles, es necesario mejorar sus propiedades mecánicas en estado de hinchado (Baek y Kim, 2003). Debido a lo anterior, se han realizado investigaciones acerca de hidrogeles de redes poliméricas semi-interpenetradas basados en poliacrilamida (PAAm) entrecruzada y teniendo en su interior poli N-isopropilacrilamida (PNIPAAm), presentando cualitativamente buenas propiedades mecánicas, aun en estado de hinchamiento (Muñoz, 2001).

Los materiales poliméricos poseen la capacidad de sufrir deformaciones temporales cuando se les aplica un esfuerzo externo de intensidades limitadas. Dicha deformación desaparece cuando el esfuerzo cesa. A éste comportamiento se le denomina elasticidad y está relacionado con la flexibilidad molecular de los polímeros cuando el material se encuentra entrecruzado (ya sea mediante enlaces químicos o físicos) formando una malla, y puede resistir esfuerzos mucho mayores sin perder su forma original, puesto que los enlaces intermoleculares evitan el desplazamiento de unas cadenas con respecto a otras (Zumaya, 2013).

Los polímeros en la actualidad pertenecen al grupo más amplio de los biomateriales debido a su gran versatilidad y a la amplia gama de propiedades que ofrecen, las cuales han mostrado gran biocompatibilidad en sangre, tejidos, células etc., en el cuerpo humano.

Algunos derivados de polímeros naturales como la goma de xantana o la celulosa (metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa) y de ciertos copolímeros sintéticos, la gelificación se produce como consecuencia de un cambio de temperatura. Los derivados de la celulosa pueden entrecruzarse químicamente formando un red hidrófila tridimensional a través de enlaces covalentes intermoleculares entre las moléculas del polímero. La metilcelulosa (MC) ha sido químicamente entrecruzada con un dialdehído (GA) en presencia de un ácido fuerte (HCl) para generar un hidrogel (Park y col., 2000).

En la aplicación como liberadores de medicamentos, los hidrogeles han sido ampliamente usados como portadores inteligentes de sustancias activas, y sus

características físicas y químicas tales como capacidad de hinchamiento, cinética de liberación, han sido trabajadas por la ingeniería hasta niveles moleculares con el fin de lograr su optimización (Peppas y col., 2006).

Debido a su amplio campo de aplicaciones los hidrogeles tienen una gran importancia tecnológica y económica. Dentro de las de mayor relevancia en la actualidad es el campo de la biomedicina, donde se requiere que el material con el que se fabrica el hidrogel tenga una buena compatibilidad con los tejidos con los que esté en contacto, inalterabilidad frente a procesos degenerativos y que, además, posea propiedades mecánicas adecuadas para cada uso. La presencia del agua es benéfica para la biocompatibilidad de los hidrogeles, pero causa una disminución en las propiedades mecánicas, por lo que se requiere desarrollarlos con gran capacidad de absorción, manteniendo al mismo tiempo buenas propiedades mecánicas.

Una de las aplicaciones potencialmente más importantes es el sistema de liberación controlada de drogas atrapadas dentro del medio receptor. Aunque una gran variedad de polímeros naturales tales como la celulosa, gelatina, colágeno y quitosan son empleados como cargadores de fármacos. Los sistemas sintéticos macromoleculares también ofrecen ciertas ventajas ya que tienen amplios rangos para la manipulación química en el hidrogel, así como muy buenas propiedades mecánicas (Bajpai y col, 2001).

Normalmente existen dos métodos para cargar un hidrogel con un medicamento. El primero método consiste en mezclar el monómero del hidrogel con el medicamento, iniciador y un agente entrecruzante para la polimerización, por lo que la droga es atrapada dentro de la estructura de la red, en el segundo método, el hidrogel ya sintetizado es hinchado en una solución que contenga el medicamento entonces, el hidrogel ya cargado con la droga es secado.

De forma general, los hidrogeles poliméricos son capaces de ser polimerizados en largas cadenas lineales que se entrecruzan química o físicamente para formar una red tridimensional. En el caso de los geles químicos, empleando monómeros

bifuncionales en pequeña cantidad, se consigue el entrecruzamiento de las cadenas (Figura 1.4), mientras que en los geles físicos este entrecruzamiento es debido a interacciones secundarias no covalentes (Zuluaga., 2006).

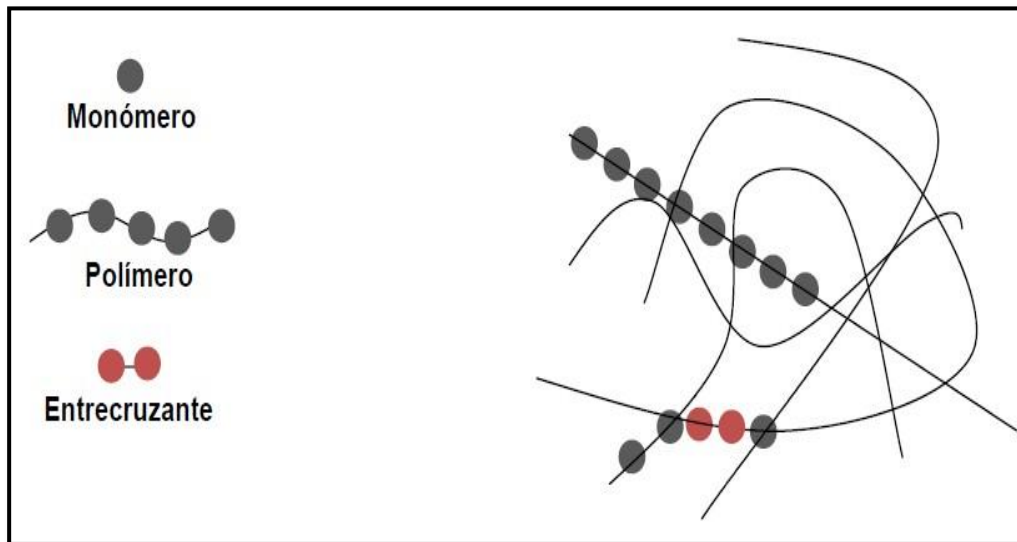


Figura. 1.4 Estructura de un hidrogel.

Los polímeros en disoluciones concentradas pueden interactuar consigo mismos mediante fuerzas no covalentes, dependiendo tanto de su propia estructura química como de la calidad del disolvente, dando lugar a los denominados geles físicos. En algunos casos, los enlaces físicos y químicos pueden coexistir y ser cooperativos y esto es lo que da lugar a las transiciones de fase de los hidrogeles. La característica más importante de estas transiciones es que las fuerzas motoras que las controlan son de tipo débil: interacciones de van der Waals, hidrofóbicas, puentes de hidrógeno o electrostáticas. A pesar de su debilidad, estas interacciones son también muy numerosas, y su contribución a lo largo de toda la cadena polimérica da lugar a comportamientos muy complejos. Debido a que este tipo de interacciones depende de estímulos externos como el pH (Brando.,1997) la fuerza iónica la composición del solvente o la temperatura permiten, al contrario de lo que sucede con los enlaces covalentes, gran versatilidad en el comportamiento de los geles inteligentes frente al medio Las condiciones del entorno, van a ser responsables de que bien, las fuerzas atractivas o las repulsivas predominen,

produciéndose el colapso o el hinchamiento del gel (Shibayama y Tanaka, 1993). Los dos posibles estados de un gel son: el estado colapsado y el hinchado (Figura 1.5); en estado seco recibe el nombre de xerogel, pero cuando se añade un disolvente se hincha hasta alcanzar el equilibrio de hinchamiento, de modo que el disolvente queda retenido en su interior (Sáez y col., 2003).

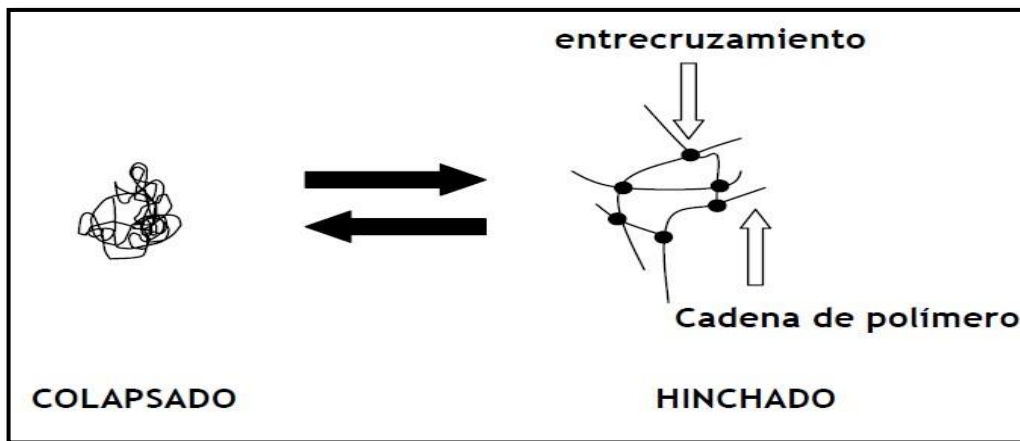


Figura 1.5 Representación esquemática del gel colapsado e hinchado.

1.4.1 Clasificación de los hidrogeles

Los hidrogeles pueden clasificarse de varias formas dependiendo sus características y propiedades (Peppas y col., 2004).

1) De acuerdo a su forma de preparación:

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

2) Según su estructura:

- Amorfos.- Arreglo aleatorio de las cadenas

- Semicristalino.- Regiones densas que tienen algunos arreglos macromoleculares lineales.

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

- Físicos.- Presentan una red formada por uniones que no son completamente estables generalmente del tipo Vander Waals, mucho más débiles que las covalentes. El gel no alcanza a tomar una forma semicristalina.
- Químico.- La red está formada a través de enlaces covalentes muy fuertes, el xerogel toma una forma semicristalina que puede romperse y degradarlo.

1.4.2 Síntesis de hidrogel

Para la síntesis de un gel es necesario un monómero, un iniciador o catalizador capaz de originar una reacción de polimerización y un agente entrecruzante cuya función es lograr una estructura reticulada en el polímero. Además, 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.

Un agente entrecruzante es una molécula con dos o más grupos capaces de reaccionar con los grupos funcionales de la cadena polimérica. Las fuerzas cohesivas que producen el entrecruzamiento no son solo de carácter covalente, también intervienen otras, como por ejemplo, las electrostáticas, hidrofóbicas, interacciones dipolo-dipolo o enlaces de hidrogeno (Ross-Murphy y col., 1986). En general el grado de entrecruzamiento determina el grado de hinchamiento, el tamaño del poro, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero (Akelah y Moet, 1990).

Existen dos métodos para preparar hidrogeles entrecruzados, los cuales se describen a continuación:

- 1) Entrecruzamiento por radiación: esta reacción utiliza la emisión de electrones, rayos γ , rayos X o luz ultravioleta y produce una estructura entrecruzada.
- 2) Reacción química: este método es una reacción de copolimerización y entrecruzamiento entre uno o más monómeros en presencia de un agente entrecruzante el cual tiene una masa molecular pequeña y se va a unir a cadenas de peso molecular grande a través de sus grupos funcionales.

Los entrecruzantes generalmente son compuestos tetrafuncionales y hexafuncionales. Uno de los más utilizados es la N, N'-metilbisacrilamida (NMBA). Sin embargo, existe un entrecruzante ampliamente utilizado que es el glutaraldehído, el cual se utilizó en esta investigación (Figura 1.6)

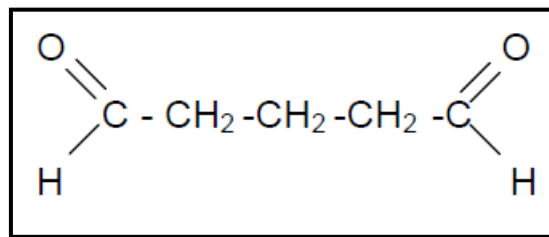


Figura. 1.6 Estructura del glutaraldehído (GA).

1.4.2 Propiedades de los hidrogeles

Existe una relación directa entre las propiedades de un hidrogel y su estructura, de tal forma que varias 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.

Dentro de las propiedades que hacen útiles a los hidrogeles se encuentran su capacidad de absorción, cinética de hinchamiento, su permeabilidad para disolver solutos, propiedades superficiales, por ejemplo adhesividad, características mecánicas y ópticas. Una de las propiedades más importantes de los hidrogeles

es el grado de hinchamiento 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 hidrofílico 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 refracciones 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.

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

Tabla 1.1 Estímulos ambientales y respuestas de los biomateriales poliméricos (especialmente hidrogeles).

ESTIMULO	RESPUESTA
<i>pH</i>	Química/bioquímica, estimula o inhibe las reacciones de reconocimiento.
<i>Temperatura</i>	Separación de fases, precipitación.
<i>Agentes químicos o bioquímicos</i>	Forma, hinchamiento o deshinchamiento
<i>Disolventes o sales</i>	Superficie, se vuelve hidrófobo
<i>Campo eléctrico</i>	Permeabilidad, aumenta o disminuye adecuadamente
<i>Radiación EM</i>	Óptica, se hace más transparente o más opaco, se colorea.
<i>Tensión mecánica</i>	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 hidrogeno o interacciones electrostáticas, determinan el grado de hinchamiento del hidrogel en el equilibrio.

1.4.3 Entrecruzamiento e Hinchamiento

Las propiedades mecánicas de los hidrogeles son muy importantes para las aplicaciones farmacéuticas, por lo que el grado de entrecruzamiento ha sido un recurso utilizado para manipular las propiedades mecánicas de los hidrogeles.

Incrementando el grado de entrecruzamiento del sistema resultará un hidrogel más fuerte, sin embargo un alto grado de entrecruzamiento creará estructuras quebradizas.

El grado de entrecruzamiento se define como la relación entre los moles del agente entrecruzante y las unidades repetitivas del monómero. Un agente entrecruzante posee varios grupos reactivos en su estructura, la elección la cantidad del mismo es fundamental para optimizar las propiedades pues afecta la solubilidad, el tamaño de poro del material, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero.

La resistencia mecánica representa la capacidad de un material para soportar la acción de una fuerza que se opone al proceso de ruptura del gel, pudiendo oscilar entre comportamiento viscoso o elástico, es decir, algunos materiales (xerogeles) pueden sufrir deformaciones temporales cuando son sometidos a un esfuerzo extremo de intensidad limitada (Baker, 1980).

Algunos hidrogeles que contienen grupos hidrófilos en su estructura se hinchan en mayor grado que los que contienen grupos hidrófobos, los cuales se colapsan en presencia de agua, minimizando su interacción con las moléculas. Un alto grado de entrecruzamiento origina un hidrogel más fuerte pero una estructura más quebradiza, por lo que resulta necesario buscar un grado óptimo de este con el cual se obtengan hidrogeles fuertes y elásticos. Los factores anteriores son determinantes para predecir el grado de hinchamiento del gel (Katime, 2008). La propiedad de absorción y desorción reversible de grandes cantidades de solventes, se emplea para controlar la liberación de fármacos y es por ello que los hidrogeles se consideran como sistemas eficientes de liberación controlada (Luzardo y col., 2003).

1.4.4 Aplicación

Hay una gran diversidad de campos de aplicación para los hidrogeles como: membranas, recubrimientos, micro cápsulas, 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.

Katime (2003) ha investigado la posibilidad de eliminación de cationes metálicos presentes en las aguas residuales empleando hidrogeles con un alto contenido de grupos hidrófilos. Debido a todas las posibilidades comerciales que presentan estos compuestos, se han desarrollado un importante trabajo de investigación sobre estos materiales, lo que ha ocasionado la obtención de polímeros súper adsorbentes usados en nuevas y muy diversas aplicaciones. Dentro de las áreas que han incursionado se encuentran los siguientes:

1.- Higiene personal. Se están fabricando productos con estos polímeros que ya forman parte de nuestra vida cotidiana, que van desde pañales hasta compresas femeninas.

2.- Medicina. Estudios sobre hidrogeles naturales y sintéticos han establecido que el potencial de estos polímeros se han incrementado para varias aplicaciones biomédicas, tales usos de los hidrogeles como biomateriales son: Lentes de contacto suaves, prótesis de tejidos blandos, revestimiento de suturas, corrección de problemas oculares, hemodiálisis, biosensores, implantes y liberación controlada de medicamentos, un número de formas han sido propuestas para lograr sistemas de liberación de drogas para terapias eficientes. Entre ellas se encuentran los hidrogeles, los cuales han atraído considerablemente la atención. Los dispositivos de liberación basados en hidrogeles pueden ser usados por aplicación oral, rectal, ocular, epidérmica y subcutánea (Peppas y col., 2006).

3.- Agricultura y horticultura. Otra aplicación de estos compuestos, que están cobrando un enorme interés, es su empleo en la agricultura. Desde hace unos años se están realizando ensayos que muestran que el uso extensivo de hidrogeles mejora la capacidad de retención de agua del suelo, favoreciendo por tanto el desarrollo de las plantas. Al mezclarse el polímero se consigue, por otro lado, aprovechar mejor el agua de lluvia o riego al perderse menos cantidad de agua por

filtración y por otro lado, se consigue disminuir la evaporación de la misma. Estos dos factores son suficiente para mejorar la actividad biológica y aumentar la producción del suelo. Así, el uso de este tipo de polímeros permitirá la recuperación de zonas semiáridas o terrenos poco fértiles cuando se emplea en forma extensiva (www.psrc.usm.edu/inddex.html., 2018).

4.- Protección ambiental. Pueden utilizarse para controlar escapes y vertidos de productos tóxicos. Este tipo de técnicas se han aplicado con éxito para el control de derrames de muchas sustancias químicas, incluyendo ácidos y bases fuertes. Se han desarrollado también polímeros capaces de absorber aceites y otros productos derivados del petróleo. (www.psrc.usm.edu/inddex.html., 2018).

5.-Ingeniería eléctrica y telecomunicaciones. Esta clase de polímeros se están empezando a emplear en los materiales de recubrimiento de cables eléctricos, cable telefónicos y fibras ópticas, creando una capa aislante que, en caso de rotura en el cable, impide los daños que podría producir el agua, evitando así, problemas como corto circuito o cortes en las telecomunicaciones (Olea Vega. [Http: //www.encuentros.uma.es/encuentros76/polimeros.htm](http://www.encuentros.uma.es/encuentros76/polimeros.htm)., 2018).

1.5 Sistema de liberación controlada.

1.5.1 Fármaco

Los fármacos son sustancias activas que actúan en el metabolismo del individuo realizando una acción farmacológica específica, al ser introducido en el organismo sufren diversos procesos como absorción, 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 encuentren fuera de sus intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que se acción fuera indeseada o nociva, y por tanto, con efectos secundarios negativos.

Con las formas de dosificación clásicas en las que el fármaco se libera de forma prácticamente inmediata, no es posible lograr un adecuado control del efecto del principio activo. Después de la administración de una dosis de fármaco se produce una distribución sistémica por todo el organismo y no sólo en el tejido u órgano dañado, lo que puede dar lugar a toxicidad y efectos secundarios.

En la figura 1.7 se muestra la administración de fármacos, donde el fármaco alcanza una concentración plasmática máxima que a continuación empieza a decaer, en función de sus parámetros fármaco-cinéticos. Mediante la administración de dosis repetidas se producen fluctuaciones en los niveles sanguíneos que suelen situarse por debajo o incluso por encima de los niveles terapéuticos (Robinson y Lee., 1987).

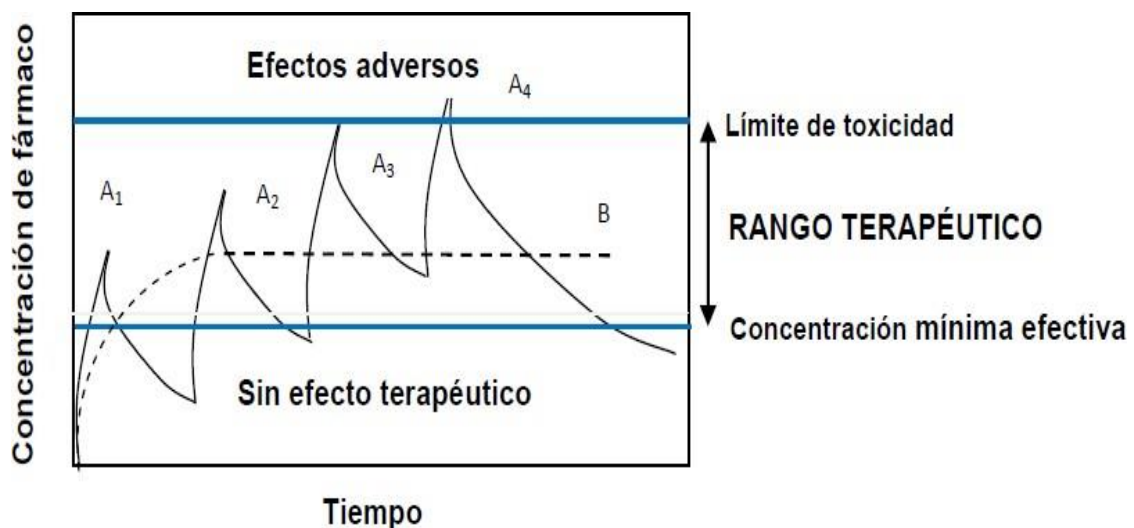


Figura 1.7 Perfil hipotético de la concentración de fármaco administrado por dosis múltiples (A₁, A₂, A₃, A₄).

Actualmente existen dos métodos para mejorar la acción de los fármacos (Saenz y col., 2003). La primera es la 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 suele existir cambios en las concentraciones del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las

dosificaciones convencionales. Y la segunda la 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.

Además, especialmente en el caso de la administración por vía oral, las características de algunos principios activos hacen que la liberación pueda producirse en zonas no adecuadas con lo que puede tener lugar una degradación o una baja absorción del principio activo disminuyendo en gran medida la eficacia terapéutica de la formulación.

Todos estos problemas han llevado al desarrollo de nuevos métodos para el transporte de fármacos, conocidos como sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos. Éstos se definen como aquellos sistemas en los que se puede lograr algún control en la liberación del principio activo bien sea de naturaleza espacial, temporal, o de ambas.

1.5.2 Tecnología de liberación controlada

La tecnología de liberación controlada surgió durante la década de los ochenta como una alternativa de los sistemas de liberación tradicional. Lo más importante es crear un medio en el cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficiencia prolongada en el organismo. Como su nombre lo indica, los sistemas de liberación controlada tienen dos funciones. La primera, la liberación del fármaco, involucra el transporte del fármaco a una parte en 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 cual el fármaco se hace presente en el cuerpo desde que es liberado (Vogelson., 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 (Escobar y col., 2002):

1. La concentración mínima, por debajo de la cual las dosis administradas no tienen valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz, y
2. La concentración mínima tóxica, por encima de la cual el fármaco origina la aparición de efectos secundarios resultando tóxico para el organismo.

La meta de los sistemas de liberación controlada es alcanzar un perfil de liberación que cumpla con la cantidad terapéutica requerida sobre un periodo de tiempo prolongado y el objetivo fundamental, en la mayoría de los sistemas de liberación controlada estudiados y comercializados hoy en día, es conseguir cinéticas de liberación de fármacos de orden cero durante un periodo prolongado de tiempo.

El desarrollo de sistemas capaces de liberar un fármaco en respuesta a las necesidades fisiológicas es una tendencia muy reciente en el campo de la Tecnología Farmacéutica. Con este fin, los hidrogeles sensibles a estímulos está atrayendo gran atención en los últimos años (Díez., 2002).

Las principales ventajas de los sistemas de liberación controlada, considerados desde el punto de vista farmacológico y de acuerdo a Langer y Peppas en 1981, son: Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, los efectos no deseables, derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse e incluso eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema polímero/fármaco, los fármacos que presentan "in vivo" unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse a la degradación, y el aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por tanto, el costo es inferior.

Sin embargo, Lyman y Rowman en 1985, mencionan que estas ventajas deben evaluarse junto con las posibles desventajas que se pueden presentar en cualquier aplicación clínica específica como son:

1. Toxicidad o falta de biocompatibilidad del material polimérico usado.
2. Formación de productos secundarios nocivos procedentes del polímero, si éste es biodegradable.
3. La necesidad que existe en algunos casos de intervención quirúrgica para implantar el polímero en una localización apropiada.
4. Problemas derivados de la presencia del implante.
5. Alto costo de una determinada formulación polímero/fármaco, debido al precio del polímero o de su procedimiento de obtención.
6. Garantía de unas características de seguridad adecuadas, de forma que se eliminen fugas u otros factores que conduzcan a un control inadecuado.

La geometría del polímero, en cuanto a su forma y tamaño, es un factor fundamental cuando va ser aplicado a implantes, puesto que las condiciones creadas por el implante en los tejidos adyacentes son directamente dependientes de estos parámetros (Lyman y Rowland, 1985). Los requisitos de tipo biológico dependen de la aplicación específica del sistema de liberación. Los materiales poliméricos a utilizar no deben inducir fenómenos cancerígenos, tóxicos o nocivos en general (Bauser y Chmiel, 1983). La toxicidad se encuentra relacionada con la liberación (migración) de pequeñas cantidades de monómeros residuales u otros aditivos. Además, no deben inducir reacciones inflamatorias al contacto con los tejidos y deben tener capacidad de esterilización (Bruck y Mueller, 1988).

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. Peppas y Khare, en 1993, estudiaron los sistemas de liberación de fármaco, basándose en el mecanismo de liberación del fármaco y los clasificaron de acuerdo:

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

La selección de un material polimérico adecuado es uno de los puntos más importantes a la hora de llevar a cabo el diseño racional de una forma farmacéutica. Para tener éxito en sus funciones de liberación controlada, el material debe ser químicamente inerte y sin impurezas que puedan ser liberadas al medio. Además, debe tener unas propiedades físicas apropiadas y debe ser fácil de procesar (Branon-Peppas, 1997).

Los primeros sintéticos que se utilizaron, tenían originalmente otras finalidades no biomédicas y fueron seleccionados por sus propiedades físicas como por ejemplo los poliuretanos por su elasticidad, las siliconas por su capacidad aislante, el poli metacrilato de metilo por su rigidez y transparencia, etc. (Branon y Peppas, 1997). El uso de los polímeros en el área de liberación controlada empezó en 1966, cuando Long y Folkman utilizaron un transportador de polisilano para la liberación controlada de drogas y otros agentes bioactivos (Long y Folkman, 1966).

Algunos de los materiales que se emplean en la actualidad o están siendo estudiados para la liberación de fármacos son polímeros naturales como el dextrano, la gelatina, la amilosa, la celulosa, el quitosano, la fibrina, el colágeno o los alginatos y derivados de cualquiera de los anteriores obtenidos mediante modificación química (Gehrke y Lee, 1990).

1.5.3 Liberación Transdermal

La liberación transdermal, donde el sistema de liberación se adhiere eternamente 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).

(Saenz y col., 2003) concluyeron que el paso a través de la piel es un proceso complejo, por lo que las sustancias capaces de atravesarlas requieren cumplir ciertas características como son:

1. Bajo peso molecular
2. Adecuada liposolubilidad del fármaco y 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 sistemas, 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., además, 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 compatible 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.

1.6 Cinética de liberación de fármacos controlada

La cinética de liberación del fármaco, incluida la velocidad de difusión, depende de las propiedades físicas del mismo, especialmente de su peso molecular y de su solubilidad en agua y, en el hidrogel, además del área superficial, la geometría y la densidad de la membrana del hidrogel (Katime y col., 2004).

Como es de esperarse, en el proceso de liberación de fármacos disueltos o encapsulados en un polímero hacia el medio externo, éstos deben atravesar la barrera que supone la superficie del hidrogel, por lo cual las condiciones de estructura y forma de la superficie son un factor importante en la liberación. Este factor también se puede controlar desde la síntesis de la red polimérica e incluye el control del tamaño del poro.

Uno de los problemas más importantes en la tecnología de liberación controlada es el desarrollo de formulaciones poliméricas capaces de liberar fármacos a velocidad constante durante un periodo de tiempo determinado. Es necesario considerar el comportamiento de difusión de Fick de un soluto a través de un polímero, descrito por la ecuación 1 y examinar las soluciones matemáticas de dicha ecuación con condiciones límite apropiadas (Korsmeyer y Peppas, 1983).

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \quad \text{-----} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde c_i es la concentración del soluto difundido, D_i es el coeficiente de difusión del soluto independiente de la concentración, t es el tiempo de liberación, y x la posición en el medio.

Los datos de liberación de fármaco desde una pastilla polimérica originalmente en estado vítreo bajo difusión a contracorriente de un agente de hinchamiento pueden ajustarse a la ecuación 2 (Korsmeyer y Peppas., 1984).

$$\frac{M_i}{M_\infty} = kt^n \quad \text{.....} \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde M_i/M_∞ es la fracción de fármaco liberada en el tiempo t , k es una constante característica del sistema polímero/medio de disolución, y n es un exponente característico del modo de transporte del soluto.

Cuando el fármaco liberado difunde por mecanismos que siguen la ley de Fick, caso en el que n vale 0.5 y k puede expresarse mediante la ecuación 3 (Higuchi., 1963).

$$k = 4 \left(\frac{D_i}{\pi \delta^2} \right)^{1/2} \quad \text{.....} \quad \text{Ecuación 3.}$$

Donde D_i es el coeficiente de difusión el fármaco desde el polímero y el grosor de la pastilla polimérica. Esta es una aproximación para periodos cortos de tiempo de la ley de Fick, si se supone una difusión unidimensional e isoterma (Peppas, 1987). Para valores de $n > 0.5$, se observa una difusión anómala (no-Fickiano). En el caso especial en que $n = 1$, el mecanismo de transporte es conocido con el nombre de tipo II, y es particularmente interesante debido a que la migración del soluto se realiza a velocidad constante. En la tabla 1.2 se muestran los posibles mecanismos que se pueden observar en la liberación controlada de un compuesto bioactivo utilizando una matriz hidrofílica como sistema regulador.

Tabla 1.2 Mecanismo de liberación controlada de compuestos bioactivos a partir de polímeros hidrofílicos.

Mecanismo de transporte del soluto	Numero de interfase de hinchamiento S_w	n	Velocidad de liberación del soluto
<i>Transporte tipo II</i>	$S_w \ll 1$	1	Independiente de t
<i>Difusión anómala</i>	$S_w = 1$	$0.5 < n < 1$	$F(t^{n-1})$
<i>Difusión Fickiano</i>	$S_w \gg 1$	0.5	$F(t^{0.5})$

CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA

2. METODOLOGÍA

2.1 Reactivos y/o sustancias utilizadas.

Se sintetizaron hidrogeles de CMC, las características de estos materiales así como solventes, catalizadores y entrecruzante se enlistan a continuación.

- Ácido clorhídrico (HCl). Marca Productos Químicos de Monterrey, con concentración de ensaye 37.2 %, peso molecular de 36.46 g/mol y densidad a 20°C de 1.18 g/ml.
- Agua destilada. Solvente para la reacción. Formula H₂O. Líquido incoloro, inodoro 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.
- Acetaminofén (C₈H₉NO₂): Es un polvo blanco con un peso molecular de 151.17 g/gmol y una temperatura de fusión de 167 °C de la marca Sigma Aldrich.
- Carboximetilcelulosa (CMC). Sal de sodio (C₂₈H₃₀Na₈O₂₇), derivado de la celulosa.
- Glutaraldehído (C₅H₈O₂). Marca Sigma Aldrich, al 25 % peso en agua, peso molecular de 100.12 g/mol y punto de fusión de -6 °C.
- Metanol (CH₄O): Disolvente para la reacción. Incoloro, inflamable y tóxico. Peso molecular 32.04 g/mol y punto de fusión de -97 °C.

2.2 Síntesis de la celulosa.

Se recolectó el bagazo de piña y fue secado a 50 °C durante 24 h en una estufa de vacío, una vez seco, se trituró y molió. En la figura 2.1 (a) muestra el equipo en el que se llevó a cabo la síntesis de la celulosa (proceso de deslignificación) en el cual se tomaron 5 g de este y se colocaron en un reactor de vidrio con 400 ml de 1-octanol y 10 ml de NaOH al 40 % en peso el cual se dejó reaccionar a 160 °C durante 3 h con agitación magnética constante. Transcurrido ese tiempo fue extraída la celulosa del reactor, lavada con agua destilada y filtrada. Una vez filtrada

fue colocada en un cartucho del Equipo Soxhlet donde se realizaron lavados recirculados de agua destilada aproximadamente a 100 °C durante 3 h para eliminar el olor a 1-octanol y purificarla, este proceso es mostrado en la figura 2.1 (b). Posteriormente, la celulosa fue secada en una estufa de vacío a 45 °C durante 24 h (Viera., 2012).

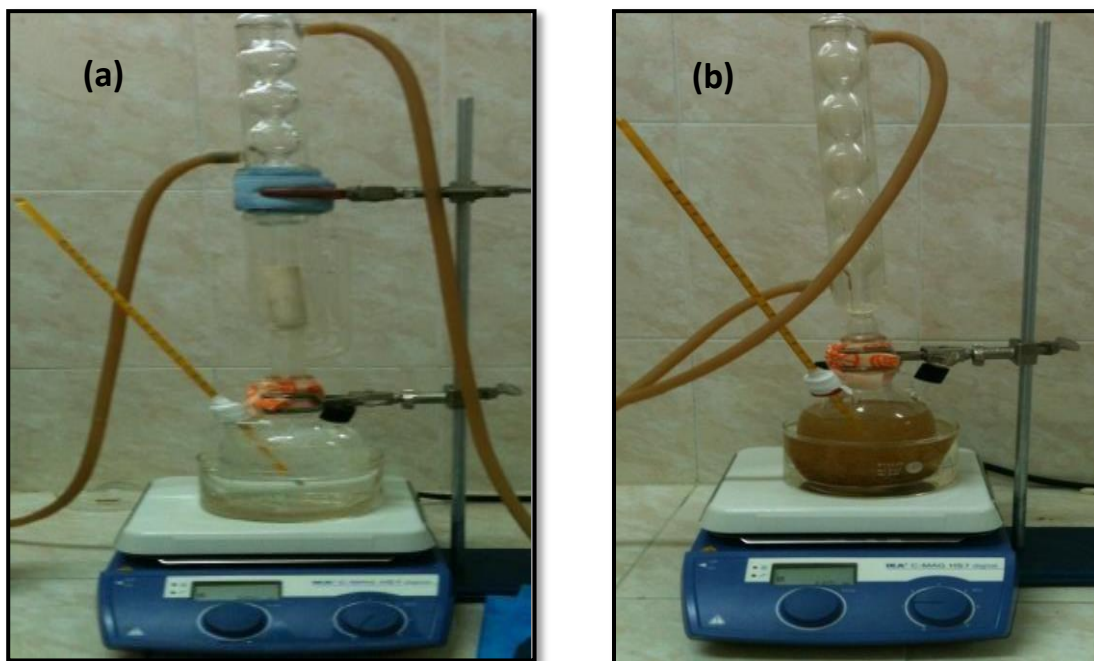


Figura 2.1 Equipos utilizados para la síntesis de la celulosa: (a) Reactor para proceso de designificación y (b) Equipo Soxhlet.

2.3 Síntesis de la carboximetilcelulosa.

La celulosa obtenida se añadió una solución de 30 ml de 2-propanol y 3 ml de NaOH (30% en peso) manteniéndola en agitación por 30 m a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 2.4 g de monocloroacetato de la sal de sodio y se agitó nuevamente por 30 minutos, proceso de síntesis mostrado en la figura 2.2. Después la mezcla se calentó a una temperatura de 55 °C y se agitó nuevamente por 5 h. Una vez transcurrido ese tiempo, fue lavada con una solución acuosa de metanol (80% en volumen) y neutralizada con ácido acético. Enseguida se filtró 3

veces con una solución acuosa de metanol (80 % en peso), para finalmente secarla al vacío a una temperatura de 55 °C por un tiempo de 24 h



Figura 2.2 Equipo utilizado para la síntesis de la CMC.

2.4 Síntesis de los hidrogeles

Los hidrogeles se elaboraron siguiendo el procedimiento propuesto por Rivas (2008). La figura 2.3 muestra el equipo en el que se sintetizó el gel, para el cual se preparó una solución al 5% en peso del reactivo en agua desionizada se agitó por 30 minutos a una temperatura de 80 °C.



Figura 2.3 Equipo utilizado para la síntesis de del gel de CMC.

Posteriormente se adicionó el glutaraldehído (GA) al 0.0025 M como agente entrecruzante y ácido clorhídrico (HCl) al 0.01 M como catalizador, manteniéndose en agitación durante 30 minutos a la misma temperatura. Finalmente, la mezcla se colocó en una caja Petri para obtener la película a base del gel CMC, manteniendo en una estufa para un secado lento a una temperatura de 60 °C durante 1 día. (Rivas., 2008).

2.5 Carga de fármaco acetaminofén en los hidrogeles.

Se cortaron cuadritos del xerogel de CMC de 0.025 g y se adicionaron 25 µL de la solución de acetaminofen (fármaco) con una concentración de 1 mg/ml en ausencia de luz (Figura 2.4), para evitar la degradación de los mismos, durante 48 horas, tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio. Transcurrido ese tiempo las películas fueron retiradas de la disolución y se les quitó el exceso con papel filtro. Posteriormente, se congelaron a -10 °C durante 48 h, para finalmente dejarlas reposar a temperatura ambiente hasta obtener un peso constante (Purata, 2008).



Figura 2.4 Adición de la solución de KTP a los xerogeles de CMC para realizar la carga del fármaco por hinchamiento.

2.6 Liberación del Fármaco.

Todos los experimentos de liberación se llevaron a cabo a 37 °C. Para medir la liberación de los fármacos se utilizó un Espectrofotómetro UV-vis (Figura. 2.5). Las longitudes de onda que se utilizaron fueron de 257 nm, para el acetaminofén, de acuerdo a los valores reportados por Ghosh (1992). Las lecturas de las absorbancias se registraron cada 5 minutos durante la primera hora y cada hora durante las siguientes 4 h.



Figura. 2.5 Espectroscopia Uv-vis Genesy 10S

2.7 Técnicas de caracterización.

La celulosa, la CMC, el xerogel de CMC y el gel cargado con acetaminofén obtenidos en el presente trabajo de investigación se analizaron mediante las técnicas de espectroscopia de infrarrojo y microscopia electrónica de barrido., además, fueron realizadas las pruebas de hinchamiento al xerogel de CMC para evaluar su capacidad de absorción. Finalmente se utilizará la espectroscopia ultravioleta visible durante la liberación del acetaminofén para la determinación de la concentración del fármaco en las soluciones respecto al tiempo. Los principios de las técnicas anteriormente mencionadas, son descritos a continuación.

2.7.1 Pruebas de Hinchamiento.

Esta técnica consiste en evaluar la capacidad de absorción de algún material absorbente como son los geles, manteniendo dos condiciones: temperatura y pH constantes. Las pruebas de hinchamiento se realizaron a una temperatura constante en un baño a temperatura constante (Figura 2.6). Se pesaron 0.025 g con dimensiones de 1 cm² de xerogel y se secaron en una estufa a 45 °C por 24 h para poder eliminar cualquier exceso de agua. Transcurriendo este tiempo de secado se pusieron en viales y se adiciono 25 (µL) de agua destilada cada hora hasta cumplir las primeras 24 h, hasta que el xerogel llegara a su nivel máximo de hinchamiento. La cantidad de agua absorbida por los hidrogeles se determina mediante la ecuación 4 y se expresa en porcentaje (Orozco y col., 2011).

$$\%Hinchamiento = \frac{W - W_0}{W_0} * 100 \quad \text{----- Ecuación 4}$$

Donde:

W es el peso del hidrogel a diferentes tiempos.

W_0 es el peso inicial del xerogel.



Figura. 2.6 Baño a temperatura constante LabTech.

2.7.2 Espectroscopia de Infrarrojo (FTIR).

De todas las propiedades de un compuesto orgánico, la que da más información acerca de su estructura es su espectro infrarrojo. 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, que conforman a las muestras de hidrogeles, además de corroborar que el fármaco se encuentre dentro del hidrogel.

Se utilizó un espectrofotómetro por Transformadas de Fourier modelo Varian 640-IR (Figura 2.7) mediante la técnica de pastillas de KBr con 12 barridos y un intervalo de frecuencias 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 se estén llevando a cabo reacciones funcionales presentes en las materias primas utilizadas en la preparación de los hidrogeles (CMC) así como del fármaco utilizado; los cuales deben presentarse en los espectros de IR. (Pretsch y col., 1996).



Figura 2.7 Espectrofotómetro IR Varian 640-IR

2.7.3 Microscopia electrónica de barrido (SEM).

Es una de las técnicas más versátiles y relativamente rápidas, para la visualización y análisis de las características microestructurales de muestras sólidas en alta resolución. Se lleva a cabo cuando los electrones son reflejados por la superficie, con estos electrones que barren la superficie se forma una imagen de la superficie barrida. Generalmente es utilizada para examinar las superficies de muestras de alta resolución.

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

Este análisis se realizó para observar la variación en las superficies de la celulosa, la CMC y el gel en forma de película, además de la incorporación del fármaco dentro de esta matriz polimérica. Las muestras se analizaron en un microscopio electrónico de barrido (SEM) marca JEOL modelo JSM-6610LV (Figura 2.8), utilizando una magnitud de 500X y 1000X.

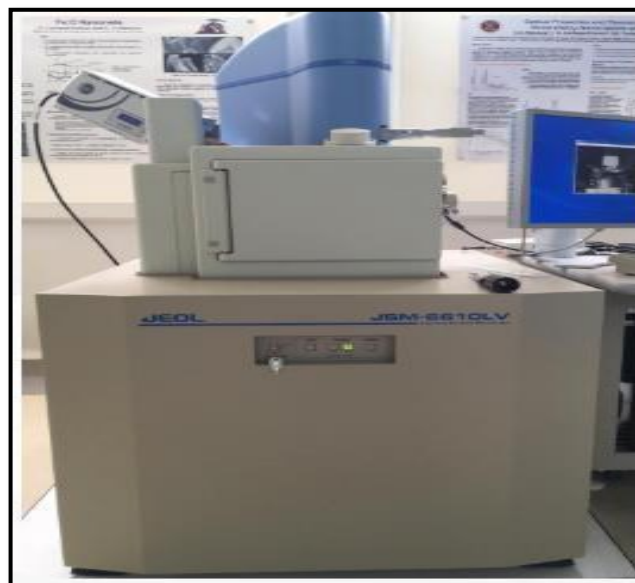


Figura 2.8 Microscopio electrónico de barrido marca JEOL JSM-6610.

2.7.4 Espectroscopia Ultravioleta Visible (UV-vis).

La espectrometría ultravioleta-visible o espectrofotometría UV-Vis implica la espectroscopia de fotones en la región de radiación ultravioleta-visible. Utiliza la luz en los rangos visible y adyacentes (el ultravioleta (UV) cercano y el infrarrojo (IR) cercano. En esta región del espectro electromagnético, las moléculas se someten a transiciones electrónicas. La espectrometría UV/Vis se utiliza habitualmente en la determinación cuantitativa de soluciones de iones metálicos de transición y compuestos orgánicos muy conjugados.

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

La absorbancia es una medida correlacionada con la concentración, por lo que a una unidad conocida de esta última es posible tener cierta medida de la primera. Basándose en este principio, se realizaron mediciones de absorbancia a soluciones de concentración conocidas (generando un patrón conocido como curva de calibración) (Figura 2.9), las cuales fueron útiles para identificar concentraciones desconocidas una vez conocido su valor de absorbancia.



Figura 2.9 Espectroscopia Uv-vis Genesys 10S

2.8 Modelos Cinéticos.

Debido a la elevada complejidad de los fenómenos físicos y químicos involucrados en los procesos de liberación de fármacos en matrices poliméricas, es obvio que no se tiene un mecanismo de liberación universal válido para todos.

Entre los modelos matemáticos más utilizados para analizar y describir el mecanismo mediante el cual ocurre el proceso de liberación se encuentran los propuestos por Higuchi en 1963 y Korsmeyer y Peppas en 1983.

Higuchi (1963) propuso un modelo matemático ampliamente utilizado para describir el proceso empírico de liberación de fármacos, el cual cumple con la Ley de Fick y se representa mediante la ecuación 5.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K.t^{1/2} \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación 5}$$

Donde M_t/M_∞ es la fracción de fármaco liberado en un tiempo t y k es la constante de velocidad de liberación.

Por otro lado, Korsmeyer y Peppas (1985) propusieron un modelo matemático que es generalmente lineal para valores de $M_t/M_\infty < 0.6$. Este modelo intenta explicar mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión y/o disolución de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi en 1963 que se expresa como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación 6}$$

Donde k es la constante de velocidad de liberación que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación y n es el exponente que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación del fármaco, el valor del exponente n brinda información sobre la cinética de liberación del fármaco, por lo que si n es igual a 0.5, la liberación del fármaco tiene lugar a través de un fenómeno de difusión de tipo Fickiano (modelo matemático de Higuchi 1963), si n toma valores entre 0.5 y 1 indica que la liberación del fármaco es debida a un mecanismo de difusión no Fickiano o anómalo y cuando n es igual a 1, el mecanismo de liberación del fármaco depende del proceso de relajación de las cadenas poliméricas (Katime y col., 2004).

En los casos donde el sistema de liberación es un material poroso, la constante n puede tomar valores menores que 0.50, puesto que se combinan los mecanismos de difusión parcial a través de una matriz hinchada y a través de los poros llenos de agua. Además, valores de $n < 0,50$ denotan la existencia de otro proceso simultáneo al proceso de difusión. No obstante, Peppas y Korsmeyer en 1983 sugiere que esta expresión podría aplicarse para el análisis fenomenológico de cualquier mecanismo de liberación, independientemente del mecanismo molecular específico de transporte del medicamento (Korsmeyer y col., 1983).

CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Síntesis de la celulosa.

La celulosa obtenida a partir del bagazo de la piña presenta una tonalidad café muy claro y una consistencia granulada, después de realizar la trituration de la misma en un mortero es posible obtener partículas más pequeñas de consistencia ligeramente plastificada (Figura 3.1).



Figura 3.1 Síntesis de celulosa.

Los resultados obtenidos son similares a los obtenidos por Barbosa (2014), realizó la síntesis de celulosa a partir del bagazo de la piña y obtuvo la misma consistencia y tonalidad de la celulosa.

3.2 Síntesis de carboximetilcelulosa.

La CMC obtenida (Figura 3.2) presentó una tonalidad blanca y una consistencia de gránulos finos, los cuales fueron triturados con facilidad en el mortero, quedando en forma de polvo fino.



Figura. 3.2 Síntesis de carboximetilcelulosa.

Comparando la carboximetilcelulosa obtenida del bagazo de la piña con una CMC comercial, su tonalidad son idénticas por ciertas impurezas que adquiere la CMC sintetizada. Los resultados obtenidos son similares con los reportes de Barboza (2014), que realizó la síntesis de carboximetilcelulosa obtuvo las mismas características antes mencionadas.

3.3 Síntesis de hidrogeles.

Fue necesario realizar pruebas preliminares para encontrar las condiciones óptimas para la formación de geles. Se varió el porcentaje del entrecruzante (GA) de 1.5 %, 3 % y 5 % y se observó que con un 3 % de entrecruzante se obtuvo un porcentaje máximo de hinchamiento de 1200 %, por lo tanto, se tomó como un valor óptimo. El glutaraldehído se utiliza para lograr una estructura reticulada de la CMC y el HCl actúa como catalizador de la reacción. El grado de hinchamiento disminuye a medida que aumentamos las cantidades de agentes entrecruzante debido a que se presenta una mayor reticulación, generando así una estructura más cerrada del hidrogel y por lo tanto menor espacio para la absorción de agua.

Guzmán (2005) sintetizó hidrogel de HEC con 0.5 % de GA y N, N'-metilenbisacrilamida (NMBA), en donde se presenta que el hidrogel obtiene un

hinchamiento de 1141.4 %. Zumaya (2009) obtuvo hidrogeles CMC/PAAM con una relación 90/10 con 1.0 % de entrecruzante obtuvo un porcentaje de hinchamiento de 1600 %.

El xerogel de CMC y presentó una superficie ligeramente rugosa, opaca, amarillenta y poco flexible (Figura 3.3), a pesar que el xerogel presentó cierta adherencia a la caja Petri que las contenía, fue posible realizar la extracción de la misma en una sola pieza, estas características concuerdan con lo reportado por Barboza (2014) realizó la síntesis de hidrogeles de CMC y obtuvo las mismas características. Esto es atribuible a que el compuesto provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le infiere el GA.



Figura 3.3 Xerogel CMC en forma de película.

En la síntesis del hidrogel se presentaron pequeños grumos al agregar la CMC por lo que se tenía que hacer de forma paulatina la incorporación de los reactivos.

3.4 Pruebas de hinchamiento.

Cuando un hidrogel es puesto en contacto con agua, el agua se difunde dentro de la matriz del polímero causando entonces que éste se hinche. Esta propiedad depende de la hidrofilia de los polímeros presentes en la red. Para determinar esta propiedad se realizaron pruebas de hinchamiento a una temperatura de 37 °C y pH

7 a diferentes tiempos de contacto. En la tabla 3.1 se muestran los porcentajes de hinchamientos a cada tiempo estudiado a las mismas condiciones de temperatura y pH. Y en la figura 3.4 se graficaron los porcentajes de hinchamiento de los geles de CMC a 37 °C durante un periodo evaluativo de 4 h, presentándose el máximo hinchamiento de 1230 %.

Tabla 3.1 Hinchamiento presentados por el gel CMC.

Tiempo (h)	CMC (%)
1	590
2	830
3	1035
4	1230

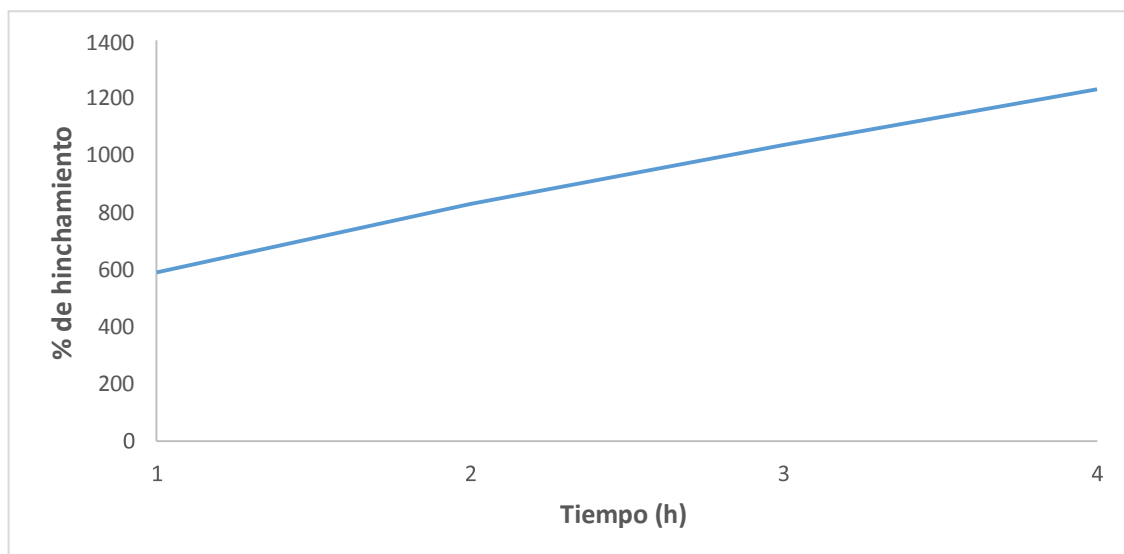


Figura 3.4 Porcentajes de hinchamiento presentados por el gel CMC.

Los resultados obtenidos en las pruebas de hinchamiento, se pudieron observar que el hidrogel de CMC, aun siendo un polímero 100 % natural. Obtuvo un porcentaje muy cercano de hinchamiento a los hidrogeles que son polímeros sintéticos, o tienen combinación de ambos

Los resultados obtenidos en las pruebas de hinchamiento, concuerdan con los datos reportados por Barboza (2014), donde realizó las pruebas de hinchamiento a diferentes intervalos de tiempo con las variaciones de temperatura y pH de cada xerogel de CMC. Y a una temperatura de 37 °C y pH7 obtuvo un porcentaje de hinchamiento máximo de 1503% con una concentración 1.5 % de GA. Zumaya (2013), realizó pruebas de hinchamiento con hidrogeles de CMC/PAAm (60/40) respectivamente con 1.5 % GA a temperaturas de 35 °C presenta una absorción máxima de 1615 %.

3.5 Espectroscopía de Infrarrojo.

Esta técnica fue realizada para la celulosa, la carboximetilcelulosa, el gel de CMC, y el gel de CMC cargado con acetaminofén, en el espectrofotómetro se realizaron barridos a una resolución de 4 cm^{-1} , con la finalidad de identificar los principales grupos funcionales de los materiales mediante el examen de los modos vibracionales y rotaciones de torsión y flexión de los átomos de una molécula. Fue posible la caracterización de dichos materiales por absorción de luz infrarroja dentro de la región del espectro electromagnético de 4000 cm^{-1} a 500 cm^{-1} .

Esta técnica se realizó con la finalidad de identificar los diferentes grupos funcionales característicos de los componentes de los hidrogeles. En la figura 3.5 se presenta el espectro infrarrojo de la celulosa en donde se observó a 3309 cm^{-1} una banda ancha y pronunciada perteneciente al estiramiento de los grupos OH, a 2919 cm^{-1} un estiramiento de los grupos CH saturados, a 1636 cm^{-1} una correspondiente al estiramiento COO-, a 1428 cm^{-1} se definen como deformaciones atribuidas a los grupos OH y CH saturados, finalmente a 1058 y 1112 cm^{-1} se presentan bandas referidas a enlaces C-O-C correspondientes a la anhidro glucosa.

De acuerdo a lo reportado por Gabriela en el 2014, quien realizó la prueba de IR a la celulosa, donde obtuvieron resultados similares. A 3383 cm^{-1} de los grupos OH, a 2900 cm^{-1} los grupos CH saturados, a 1636 cm^{-1} una correspondiente al estiramiento COO a 1432 cm^{-1} los grupos OH y CH saturados, finalmente a 1159

cm^{-1} se presentan bandas referidas a enlaces C-O-C correspondientes a la anhidroglucosa.

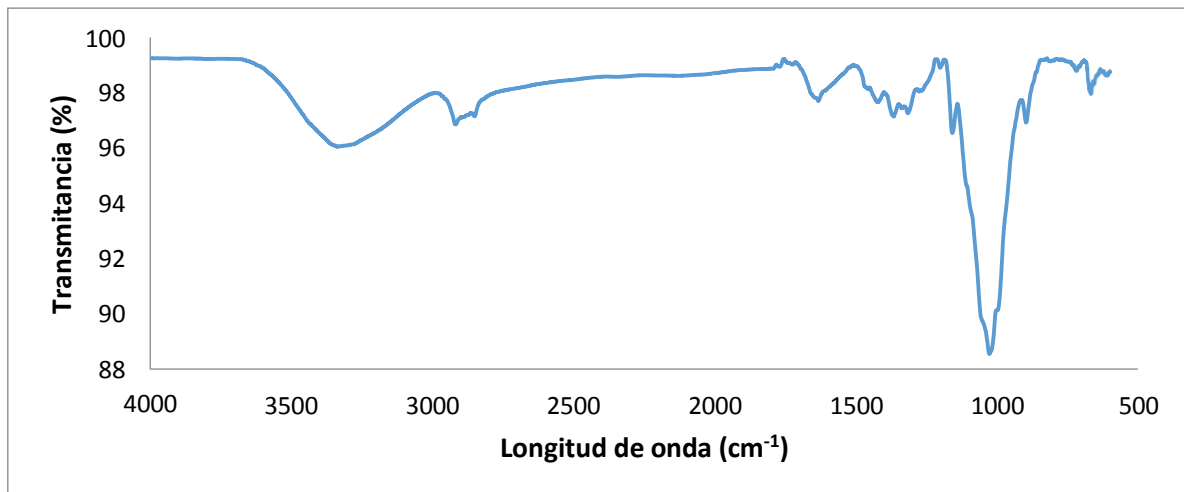


Figura 3.5 Espectro IR de la celulosa.

En la figura 3.6 se muestra el espectro infrarrojo de la CMC, en el cual se aprecian claramente una banda amplia a 3338 cm^{-1} correspondiente al estiramiento OH, a 2912 cm^{-1} otra banda atribuida el estiramiento de los grupos CH saturados, a 1615 cm^{-1} una referida al grupo C=O, a 1340 cm^{-1} la que se debe grupo COONa y finalmente a 1050 cm^{-1} , el estiramiento del grupo C-O-C de la unidad de anhidroglucosa.

Los resultados de Barboza (2014), presenta a 3400 cm^{-1} un estiramiento OH, a 2900 cm^{-1} otra banda atribuida el estiramiento de los grupos CH saturados, a 1640 cm^{-1} al grupo C=O, a 1379 cm^{-1} se debe grupo COONa y finalmente a 1070 cm^{-1} el estiramiento del grupo C-O-C de la unidad de anhidroglucosa.

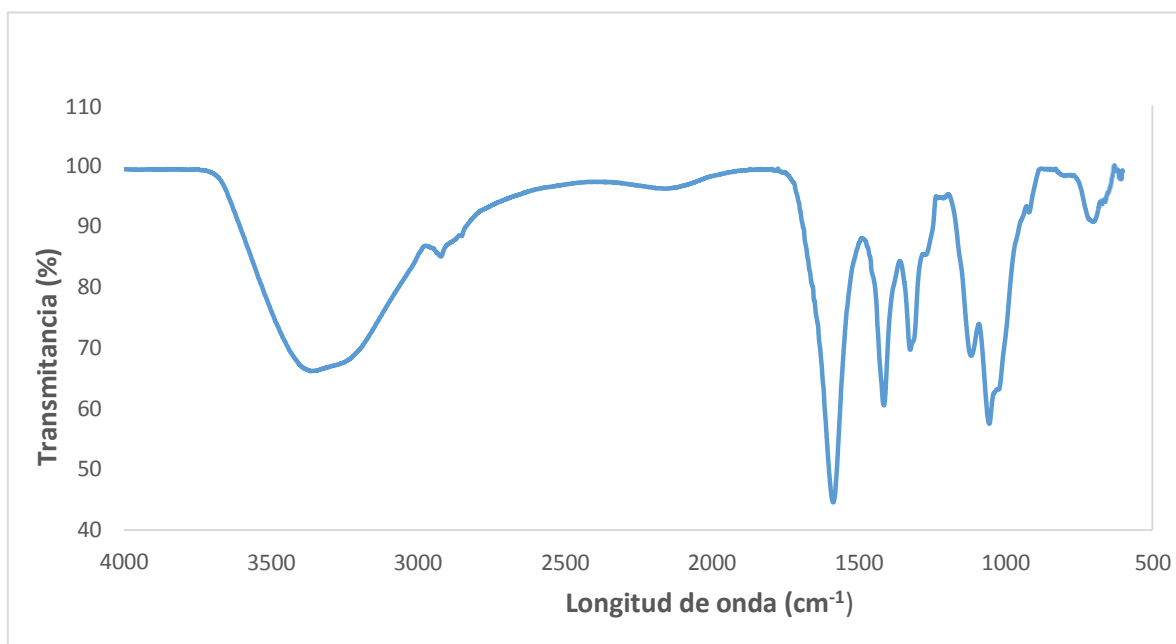


Figura 3.6 Espectro IR de la Carboximetilcelulosa.

En la figura 3.7 se muestra el espectro infrarrojo del gel de CMC con una concentración de 3% de glutaraldehído, este presente a 3390 cm^{-1} una banda debido al estiramiento OH, a $2934\text{-}2868\text{ cm}^{-1}$ los estiramientos de los grupos CH saturados, a 1589 cm^{-1} el correspondiente a un estiramiento asimétricos del grupo C=O, a 1417 cm^{-1} el estiramiento simétrico de los grupos COONa, finalmente 1050 cm^{-1} el estiramiento de los grupos C-O-C de la andriglucosa. Se presentan las mismas bandas características que la figura 3.3 por lo que se atribuye que el agente entrecruzante y el ácido clorhídrico no afecta grupos funcionales de la CMC.

Estos resultados concuerdan con los reportados por Purata en el 2008, quién realizó la identificación de diferentes grupo funcionales característicos de los componente de los hidrogeles: carboximetilcelulosa y poliácido acrílico. A 3431 cm^{-1} se observó una banda ancha y pronunciada perteneciente a una flexión OH de la CMC o bien un grupo COOH del PAA. A 1582 cm^{-1} se observó una banda intensa que se debe a una vibración simétrica y asimétrica respectivamente, o estiramiento COO- del grupo $(\text{CH}_2\text{COO-Na}^+)$ presente en la estructura de la CMC. A 1410 cm^{-1} el grupo $-\text{CH}_2$, por último se presentó una banda desdoblada perteneciente de los grupos éter de la CMC

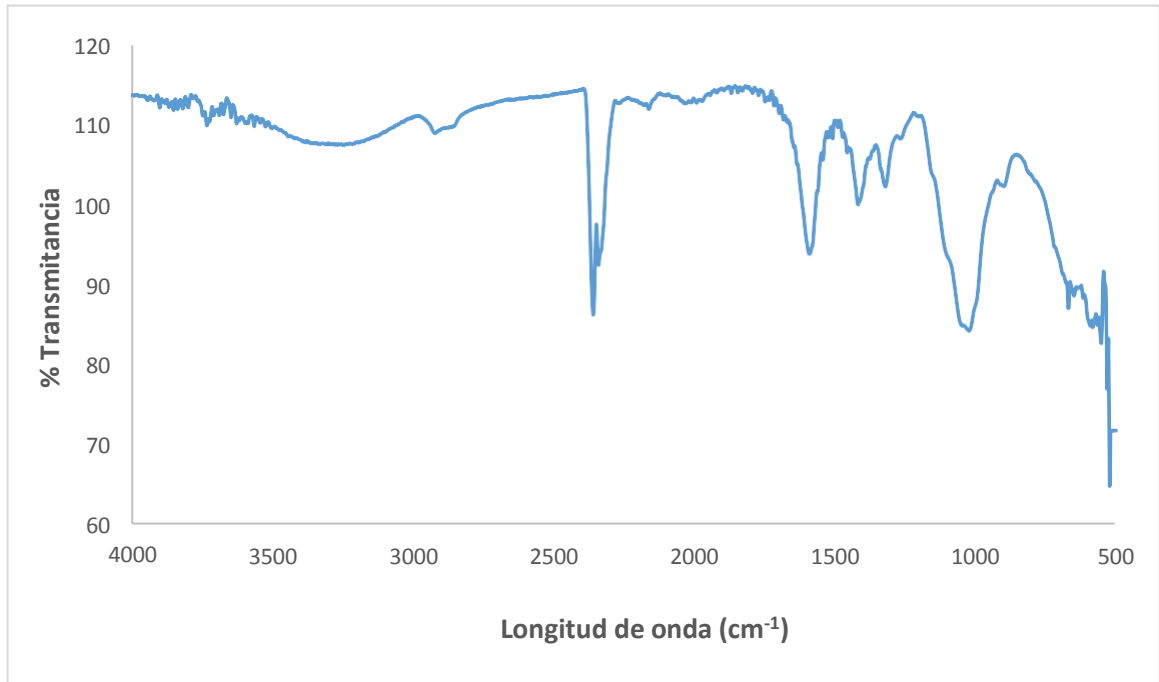


Figura 3.7 Espectro IR de los hidrogeles de CMC.

En la figura 3.8 se observa el espectro infrarrojo del gel CMC cargado con el fármaco de acetaminofén. Referente a la CMC se presenta una banda a 3324 correspondiente al estiramiento OH, a 2927 cm^{-1} los estiramientos de los grupos CH saturados, a 1583 cm^{-1} el estiramiento del grupo C=O, a 1413 cm^{-1} la banda atribuida al estiramiento simétrico de los grupos COONa cm^{-1} y a 1060 cm^{-1} el estiramiento de los grupos C-O-C correspondientes a la anhidro glucosa. Referente al acetaminofén se presenta a 3500 cm^{-1} una banda debido al grupo OH y a 1583 cm^{-1} la banda atribuida al estiramiento del grupo NHCOCH_3 .

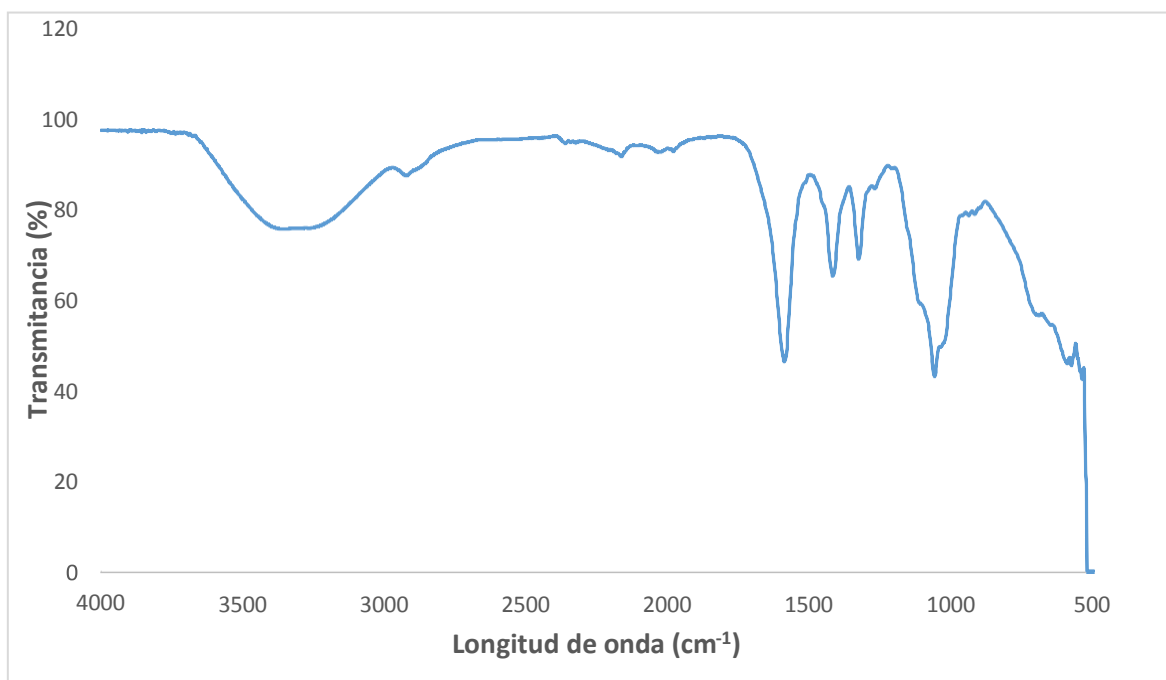


Figura 3.8 Espectro IR de los hidrogeles de CMC cargado con acetaminofén.

3.6 Microscopia Electrónica de Barrido SEM.

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

En la figura 3.9 se muestran las micrografías de la celulosa, presentando una morfología con una superficie rugosa y fibrosa con apariencia de pequeños filamentos laminados, debido a la característica del bagazo de la piña, el cual tiene un alto contenido de fibra y es una característica fundamental de su estructura insoluble en agua.

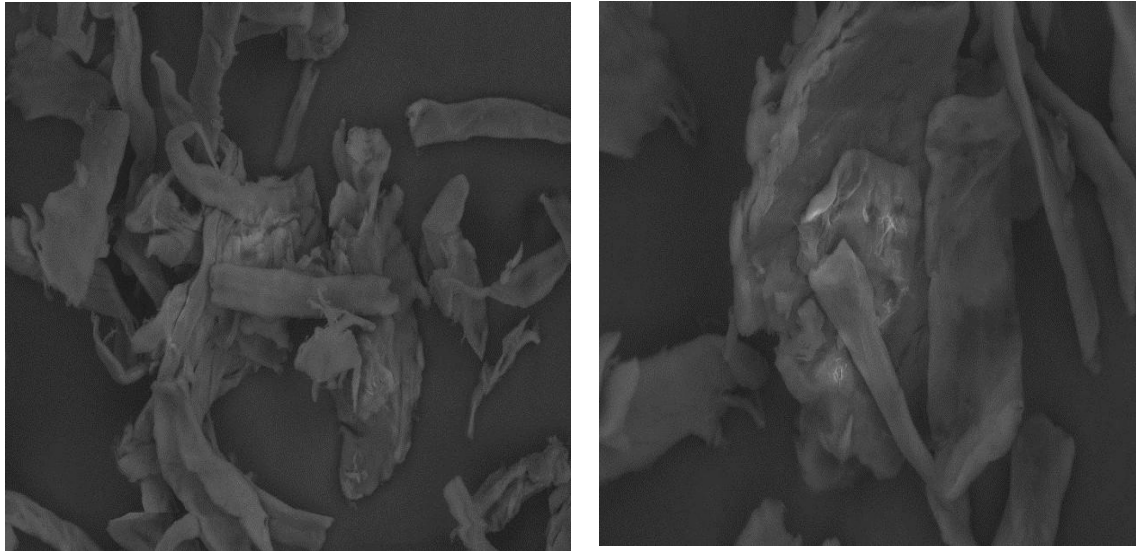


Figura 3.9 Micrografías de la Celulosa 500X y 1000X

En la figura 3.10 se muestran las micrografías de la carboximetilcelulosa sintetizada, a diferencia de la celulosa es posible apreciar el cambio en su estructura al pasar de una superficie fibrosa a un material con una superficie mucho más porosa, esta porosidad es la que permite que gelifique la CMC.

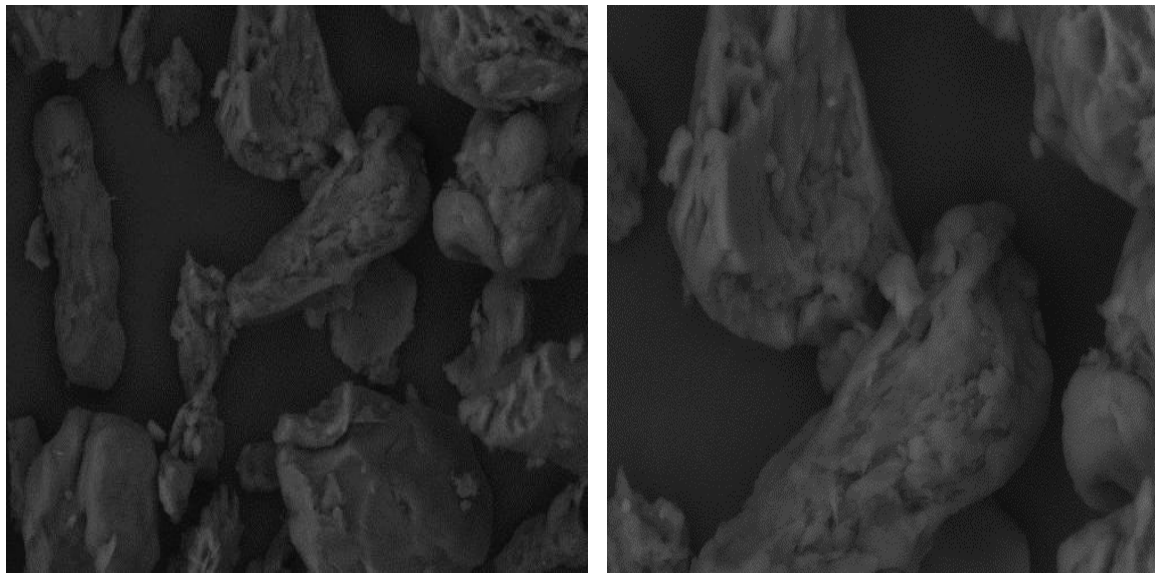


Figura 3.10 Micrografías de la carboximetilcelulosa a 500X y 1000X.

En la figura 3.11 se muestran las micrografías del gel de CMC. Los geles fueron caracterizados en forma de película y es posible apreciar que la superficie es plana con ciertas impurezas debido al catalizador o entrecruzante que no reaccionó.

Barboza (2014), presento resultados de SEM del gel sintetizado de CMC con una concentración de 3 % de GA, representaban gran porosidad del material y el grado de rugosidad del mismo, además se resaltaban unos puntos blancos que fueron atribuidos a la CMC que no logró entrecruzarse en su totalidad.

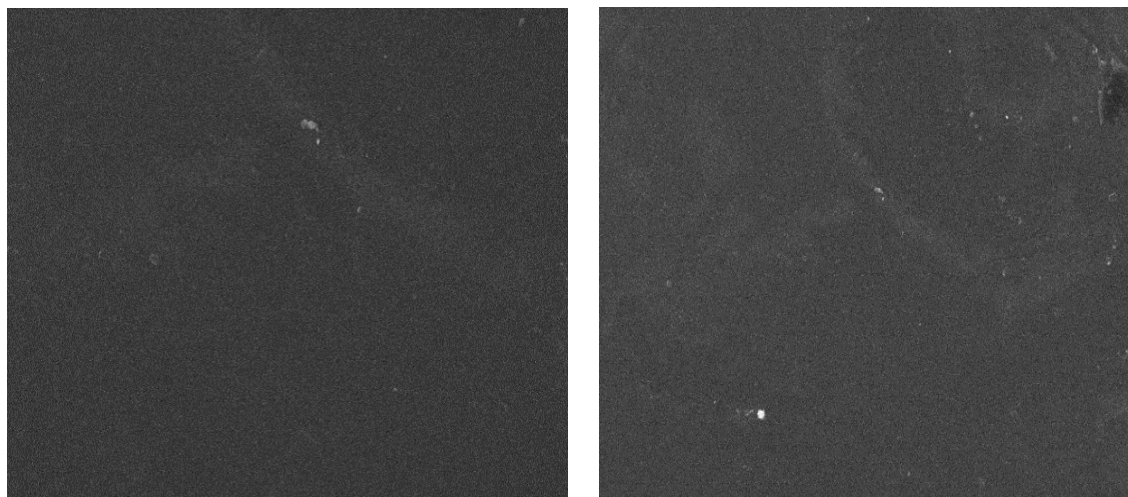


Figura 3.11 Micrografías del gel de carboximetilcelulosa a 500X y 1000X.

En la figura 3.12 se muestran las micrografías del gel de CMC cargado con acetaminofén, en estas imágenes se aprecia la incorporación del fármaco en la mayor parte de la película aun estando a baja concentración. El fármaco se aprecia dentro del gel como pequeñas partículas en forma de hojuelas que cubren casi en su totalidad el área.

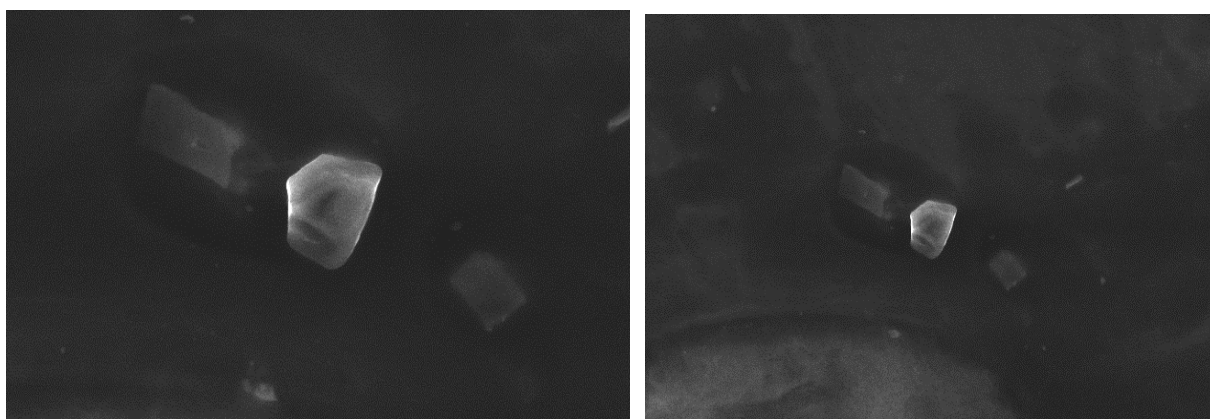


Figura 3.12 Micrografías de la CMC cargado con acetaminofén 500X y 1000X

Barboza (2014), realizó pruebas de SEM en geles de CMC con incorporación de ketoprofeno, presento las mismas características como pequeños cristales dentro del gel.

3.7 Pruebas de liberación

3.7.1 Curva de calibración

Para determinar las concentraciones del acetaminofén liberadas se realizó una curva de calibración con el acetaminofén (fármaco) en una longitud de onda de 257 nm. Esta curva se obtuvo mediante las mediciones de absorbancia de 6 soluciones a diferentes concentraciones conocidas del fármaco, estas soluciones se prepararon con una dilución de HCl a 0.1 N y metanol, utilizando una relación 1/1, en un rango de 2, 4, 8, 16, 31 y 64 µg/ml. En la tabla 3.2 se presentan los valores utilizados de las soluciones con su respectiva absorbancia.

Tabla 3.2 Curva de calibración para el acetaminofén.

Concentración	Absorbancia
(mg/ml)	(nm)
0.002	0.272
0.004	0.390
0.008	0.644
0.016	1.422
0.024	1.932
0.032	2.334

Zumaya (2009), realizó una curva de calibración con estándares de acetaminofén en un rango de 10-50 µg/ml, estas soluciones se prepararon partiendo de una solución madre de 1mg/ml y de esta se realizaron diluciones para obtener diferentes concentraciones, empleando una longitud de onda de 252 nm.

Con los datos de la tabla 3.2, se realizó una representación gráfica de la absorbancia contra la concentración y mediante una regresión lineal se encontró el factor de correlación que se obtuvo fue de 99% por lo que el experimento se considera fiable (Figura 3.12).

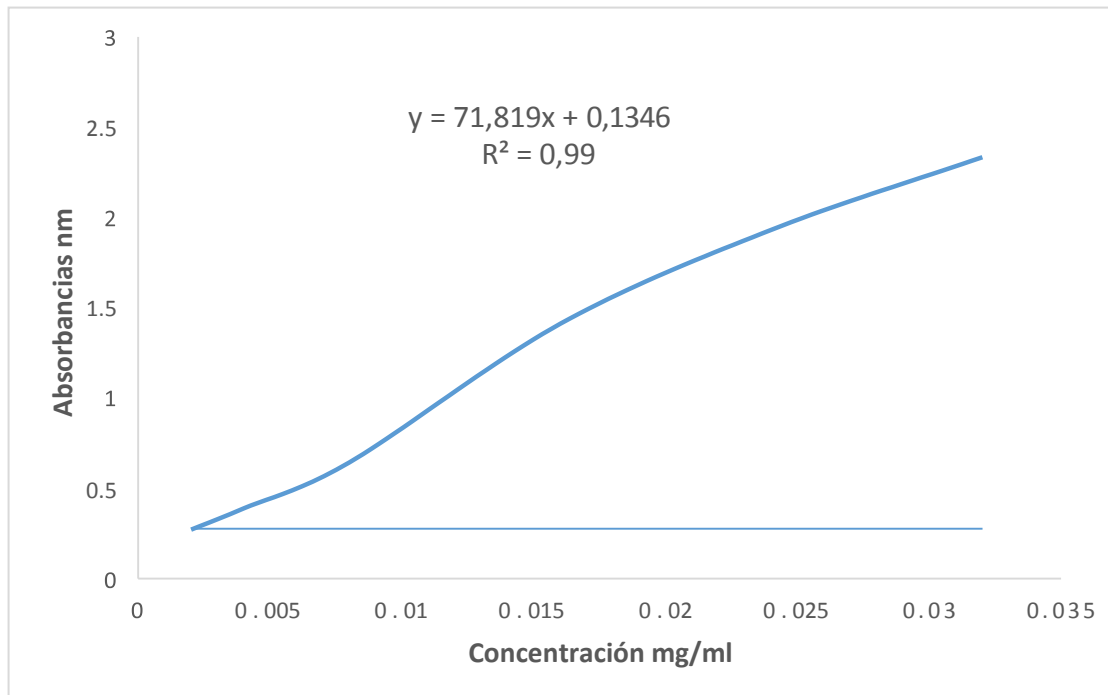


Figura. 3.13 Curva de calibración del acetaminofén.

3.7.2 Liberación del fármaco.

La liberación del acetaminofén se realizó en un hidrogel de CMC con un peso de 0.028 g con dimensiones de 1 cm² y un espesor de 0.25 mm. Se realizaron las mediciones de liberación a diferentes intervalos de tiempo con una temperatura de 37°C y pH 7 del gel de CMC cargado con acetaminofén, obteniendo un valor de absorbancia para cada lectura y utilizando la curva de calibración fue posible obtener la concentración de cada una. Las cuales se muestran en la tabla 3.3. Con estos datos, se realizó una representación gráfica (Figura 3.14) de las concentraciones liberadas de fármaco a diferentes intervalos de tiempo. Es posible observar que a medida que transcurre el tiempo, se incrementa rápidamente la

liberación, logrando liberar hasta 0.00362 mg/ml después de 4 h, que es el tiempo de vida media del acetaminofén.

Tabla 3.3 Liberación de acetaminofén en geles de cmc.

Tiempo (h)	Absorbancia nm	Concentración. mg/ml
1	0,35	0,00299
2	0,368	0,00324
3	0,381	0,00343
4	0,395	0,00362

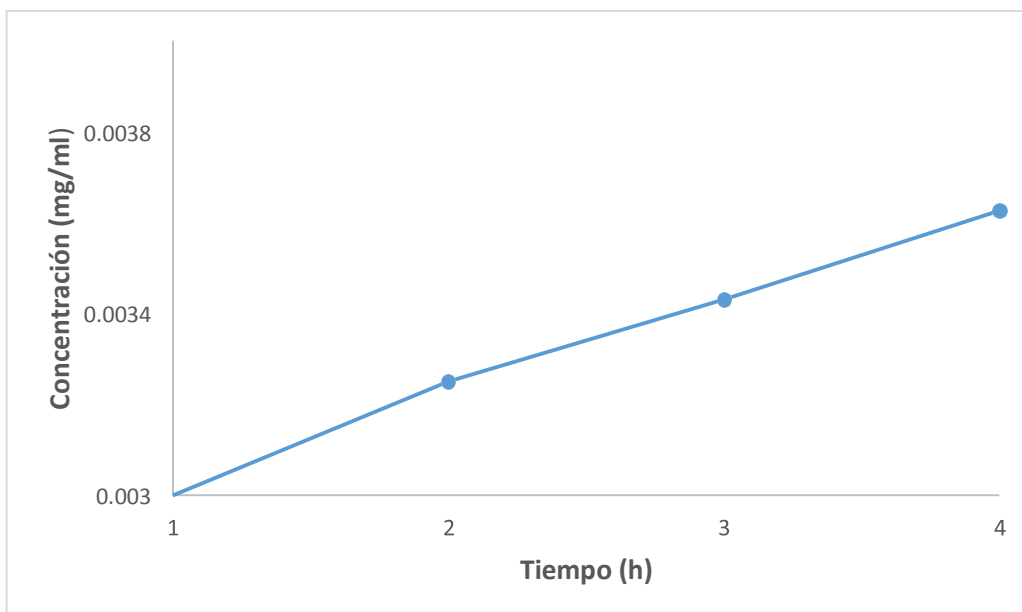


Figura 3.14 Gráfica de la liberación del acetaminofen en geles de CMC.

Barboza (2014) realizó pruebas de liberación utilizando un gel de carboximetilcelulosa con un peso aproximado de 0.1 g adicionando 1 ml de ketoprofeno. Reporta concentraciones de farmaco liberado fue de 0.6436 mg/ml después de 6 h.

Comparando los resultados obtenidos con la liberación de fármaco del acetaminofen con geles de CMC se obtuvo una liberación de 51 mg de acetaminofen por cada gramo de geles de CMC, estos resultados son mayores a los reportados por Barboza (2014) que con geles de CMC grado reactivo con una liberación de 45 mg de ketoprofeno por cada gramo de CMC.

3.7.3. Cinética de liberación.

Para determinar la cinética de liberación del acetaminofén en un hidrogel de carboximetilcelulosa se utiliza la ecuación 6 que se describió en el capítulo 1. La figura 3.15, representa el tiempo contra la fracción de fármaco liberado y se observa que conforme transcurre el tiempo la velocidad de liberación es muy rápida y muestra una tendencia lineal.

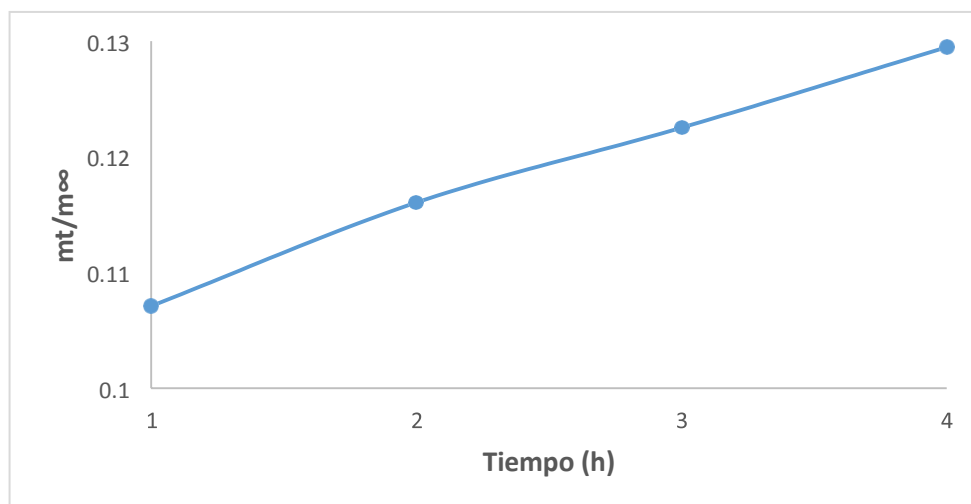


Figura. 3.15 Efecto del tiempo contra la fracción del acetaminofén liberado.

Zumaya (2009), estudio la liberación del acetaminofén con hidrogeles de HEC/PAAm con diferentes relaciones 50/50, 70/30 y 90/10 respectivamente y observo que a medida que aumentaba la cantidad de PAAm, la velocidad de liberación era mayor.

Para determinar la naturaleza de difusión del fármaco, se realiza la representación gráfica del $\ln t$ contra $\ln M_t/m_\infty$ (Figura 3.16). Con estos datos obtenemos ecuación de regresión lineal simple, donde $\ln M_t/m_\infty = n \ln t + \ln k$.

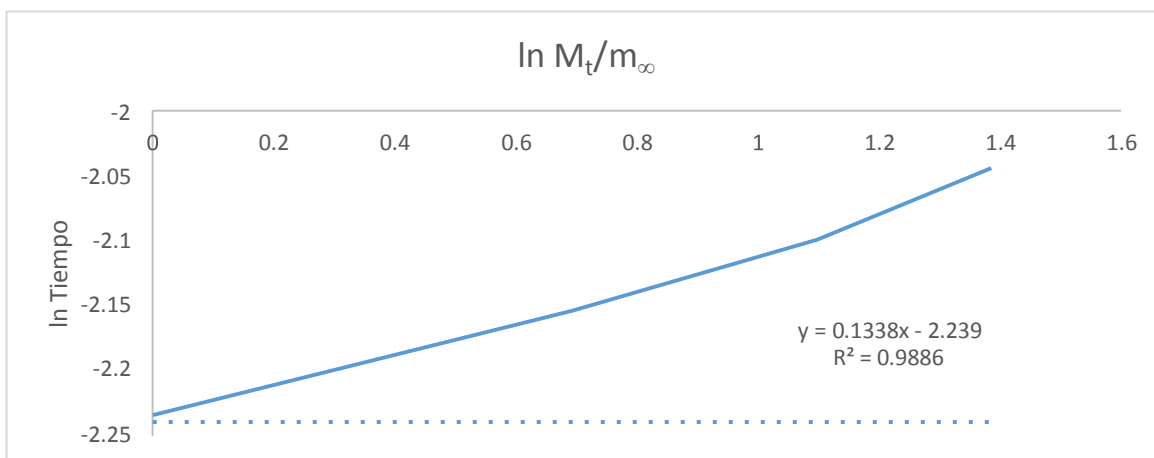


Figura 3.16 Valores de n y k para la cinética de liberación de acetaminofén de los hidrogeles de CMC.

En la tabla 3.4 se muestran los valores de n , k y D_i , donde las unidades de k y D_i son min^{-1} y cm^2/s , respectivamente. Los valores de n y k están directamente relacionados, donde k es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación y n es el exponente que indica el mecanismo de liberación del medicamento. Para obtener el valor del coeficiente de difusión se utilizó la ecuación 3.

Tabla 3.4 Valores de n , k y D_i para la cinética de liberación de acetaminofén de los hidrogeles de CMC.

CMC	Entrecruzante (%)	n	k	D_i	R
100%	3	0.1338	0.1193	6.3617E-5	0.98

Un valor elevado de k explica una liberación inicial rápida, sin control, apoyando la afirmación de un efecto de liberación masiva sin control inicial (Burst effect). El valor de k es muy pequeño, con lo que se descarta este comportamiento.

La difusión Fickiana se refiere a la situación donde la rapidez de la penetración del fármaco es inferior a la rapidez de relajación de las cadenas del polímero, cuando la rapidez de penetración del fármaco es mucho más baja que la rapidez de relajación de las cadenas es posible obtener valores de $n < 0.5$. El valor de n obtenido es de 0.1338, aún sigue siendo un proceso Fickiano, tal comportamiento se conoce como “less Fickian behavior”, en donde la liberación solo es controlada por el fenómeno de difusión. Cuando la liberación está controlado por un mecanismo Fickiano se puede determinar el coeficiente de difusión mediante el uso de la ecuación 3 descrita en el capítulo 1

Aragón y col. (2009), estudiaron el mecanismo de liberación de la aspirina desde un biomaterial compuesto, y se ajustó la media de los perfiles de liberación obtenidos en todas las formulaciones, el valor del exponente n osciló entre 0.41 y 0.55, confirmando que el proceso de difusión de cefalexina al cabo de los 10 días es de tipo Fickian y la presencia de poros dentro de las formulaciones provoca valores de n inferiores a 0.5, debido a un proceso de difusión parcial a través de la matriz polimérica hinchada y a través de los poros formados en el biomaterial

Neudys (2012), estudió la cinética de difusión en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida-co-ácido acrílico con turba y almidón via calentamiento convencional y bajo radiación microondas y obtuvo valores de n menores de 0.5 indicando que se trata de un proceso Fickiano (controlado por la difusión).

Zumaya (2013), estudio la liberación de acetaminofén utilizando geles de HEC/PAAm y encontró valores de n cercanos a 0.5 indicando que se trata de un proceso Fickiano, en donde la liberación solo es controlada por el fenómeno de difusión.

Se determinó la cantidad de fármaco (acetaminofén) liberado en mg por cada g de polímero utilizado (gel de CMC), los resultados se pueden ver en la figura 3.16, en donde se observa que los hidrogeles de CMC logran liberan hasta 51 mg de acetaminofén por cada gramo de gel de CMC.

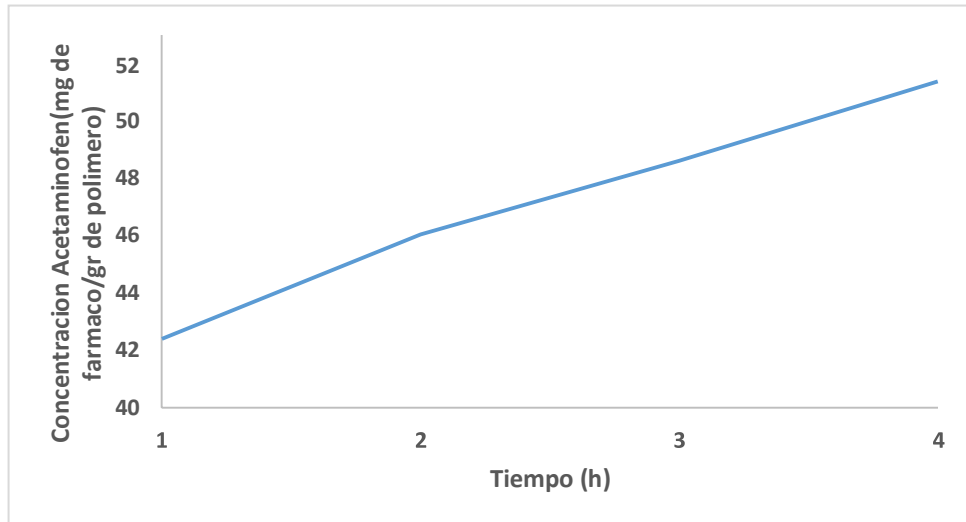


Figura 3.16 Liberación de acetaminofen (mg) por gramo de gel de CMC

Zumaya (2009), determinó la cantidad de acetaminofen liberado en geles de HEC/PAAm con una relación de 90/10 respectivamente en un medio pH 6.3 con 0.5 % de entrecruzante, logrando liberar 50 mg de acetaminofen por cada gramo de gel de HEC/PAAm.

CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES.

Partiendo de los resultados obtenidos se obtienen las siguientes conclusiones:

- Fue posible obtener celulosa y funcionalizarla a CMC a partir del bagazo de piña de forma eficaz y transformarla en un gel, lo que se corroboró mediante un análisis de FTIR, donde se observan los grupos característicos de cada polímero.
- Los hidrogeles de CMC se obtuvieron en forma de películas, presentando una apariencia semitransparente, poco rugosa, opaca y de poca flexibilidad, esto es atribuible a que el compuesto provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le infiere el GA.
- El máximo hinchamiento obtenido en los geles de CMC fue de 1256% a una concentración de 3% de GA, en comparación con los hidrogeles de 5% que se obtuvo un hinchamiento máximo de 800% esto debido a que existe mayor entrecruzamiento de los materiales, por lo tanto, la estructura del hidrogel es más cerrada y existe mayor impedimento para la recepción del agua.
- Las micrográficas realizadas mediante SEM indican una estructura morfológica bien definida de los hidrogeles sin y con acetaminofén (fármaco) y con este análisis se corroboró la presencia del acetaminofén como pequeños cristales.
- Con el análisis FTIR fue posible observar en los hidrogeles los principales grupos funcionales de cada uno de los polímeros, comprobando la presencia de estos en la red, así como la presencia de los agentes entrecruzantes. Los hidrogeles solo se hinchan y no se disuelven, con lo que se corrobora la existencia del entrecruzamiento químico.

- Es posible obtener hidrogeles cargados con acetaminofén por hinchamiento de los xerogeles en una solución del fármaco, además, es posible manejar la cantidad de fármaco que se desea cargar conociendo el peso del mismo.
- En la pruebas de liberación del acetaminofén se observa que el comportamiento del hidrogel de CMC es de tipo Fickiano, ya que el valor se encuentra cercano a 0.5, en donde la liberación solo es controlada por el fenómeno de difusión.
- El hidrogel de carboximetilcelulosa llega a liberar hasta 51 mg de fármaco/g de polímero utilizando como fármaco acetaminofen.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

*Arredondo Peñaranda Alejandro, Londoño López Martha Elena, "Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos". Revista Ingeniería Química. ISSN 1909-9762. Vol (3), numero (5). Escuela de Ingeniería de Antioquia. Página 83-94. (2009).

*Aragón Fernández Javier, Ramón González Santos, Gastón Fuentes Estévez. "Cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. Laboratorio de biomateriales. Departamento de desarrollo, Dirección de química. Centro Nacional de Investigación. Páginas 345-363. (2009).

*Aldana Arreola Juan Daniel." Gel de carboximetil celulosa a partir del bagazo de piña". Tesis de Maestría del Instituto Tecnológico de Ciudad Madero. (2012)

*Akelah, A; Moet, A.;"Functionalized Polymer and their Applications", Edit. Chapman, and Hall, Londres (1990).

*Andreetta A. Héctor. "Farmaco de acción prolongada: Mecanismo de liberación. Uso de distintos modelos". Lat. Am. J.Pharm.22 (4). Páginas 355-364(2003).

*Barboza Moreno Gabriel. "Estudio de liberación de un fármaco (ketoprofeno) en un gel de carboximetil celulosa proveniente del bagazo de piña". Tesis de maestría. Instituto Tecnológico de Ciudad Madero. (2014).

*Bauser H., Chmiel H.; "Polymers in Medicine: Biomedical and Pharmacological Applications"; E. Chiellini, P. Giusti (editores), Plenum Press, Nueva York, p. 297 (1983).

*Bajpai, A. Rajpoot, M. "Release and diffusion of sulfamethoxazole through Acrylamide-based hydrogel" J. Applied Polymer Science, Vol.81 1238-1247. (2001).

*Baker R., Controlled Release of Bioactive Materials, Academic Press, New York (1980).

*Brandon, L. "Biomaterials. Polymer in controlled drug delivery". Med. Plastics and biomats.(1997).<http://www.uweb.engr.washington.edu/research/tutorials/drugdelivery.html>.

*Brannon-Peppas L.; "Polymers in controlled drug delivery"; Medical Plastics and Biomaterials Magazine, 4, 34(1997).

*Brent J., Wallace K.L., Burkhart K.K; "Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient"; Publisher Mosby Editorial Binding-Hardcover (2005).

*Bruck, S. D., Mueller E. P; "Radiation sterilization of polymeric implant materials"; J. Biomed. Mater. Res. 22, p.133 (1988).

*Diez, E; “Desarrollo y caracterización de hidrogeles poliméricos con aplicación en la liberación controlada de fármacos”; Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, (2002).

*Escobar J., Garcia D., Valerino A., Zaldinar D., Katime I., “Hidrogeles, principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de farmacos2. Revista Iberoamericana de Polímeros Vol. 3 (3). (2002).

*García M.E.; Tesis Doctoral Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia; Universidad de Barcelona, (2001).

*García, D. Escobar, 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. 3(3). (2003).

*Gehrke S.H., Lee P.I; “Specialized Drug Delivery Systems, Manufacturing and Production Technology”; Editor P. Tyle. Marcel Decker, New York, (1990).

*Ghosh M. K.; “HPLC Methods on Drug Analysis”; Edit. Springer-Verlag, 1a. Edition, p. 237,349, ISBN 0387538240, (1992).

*Higuchi, T. (1963) Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drug dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 52(12): 1145-1149.

*Katime, I.A.; “Hidrogeles inteligentes”; Revista Iberoamericana de Polímeros, pp.12-18 (2003).

*Katime A. I., Katime T. O., Katime T. D., “Los materiales inteligentes de este milenio: Los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones”, Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco, Vol. 7, 15-20, 121-147, 201-220, (2004).

*Katime I., “Hidrogeles inteligentes”, Grupo de nuevos materiales, Universidad de País Vasco, Departamento de Química Física, Campus Leioa (2008).

*Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A; “Macromolecular and modeling aspects of swelling controlled systems”; Controlled Release Delivery Systems, p.77 (1983).

*Korsmeyer, R. W. & Peppas, N. A. “Swelling-Controlled delivery systems for pharmaceutical application: macromolecular and modeling consideration.

Controlled Release Delivery Systems” (T. J. Roseman y S. Z. Mansdorf Ed.). Marcel Dekker. New York. (1983).

*Langer, R.S., Peppas, N.A.; “Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems”; *Biomaterials* 2, p.201 (1981).

*Long, D.M., Folkman, U.S.; Patent No. 3, 996, (1966).

*Luzardo, A., Otero, F., Blanco, J., “Elaboración de hidrogeles de ácido poliácrico. Estudios preliminares de hinchamiento”. VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Granada. (2003).

*Lyman, D.J., Rowland, S.M.; “Encyclopedia of polymer Science and Engineering. Edit. Willey & Sons, 2a. Edition, Nueva York, p.267, (1985).

*Larson A. (2007).Acetaminophen Hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*.7;11: 525-548.

*Langer, R.P.”Present and future applications or biomaterials in controlled drug delivery systems”. *Biomaterials* 2.201-2014. (2006).

*Mancipe MD Liliana, Fernandez A. Diana y Fernandez Daniel G. Intoxicación acetaminophen poisoning intoxicação pelo. Bogota, Colombia. Vol.2 *Revistas Med*.paginas 221-270(2010)

*Muñoz F. *Rev. Iberoamericana de Polímeros*. 2001, 2, 89.

*Neudys González, José Luis Prin, José Luis Benítez, Arnaldo Ramírez, Alexander García, Marvelis Ramírez, Marcos Sabino y Blanca Rojas de Gáscue.” Estudio de la cinética de difusión en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida-co-ácido acrílico con turba y almidón via calentamiento convencional y bajo radiación microondas”. *Revista Latinoamérica metalúrgica y materiales*. (2012)

*Paz Fong Francisco José. Determinación de la composición química de la madera obtenida del primer clareo en árboles de melina de una plantación proveniente del departamento de Izabal. Tesis de maestría de la Universidad de San Carlos de Guatemala. (2008).

*Park J.S., Park J.W., Ruckenstein E., “Thermal and dynamic mechanical analysis of PVA/MC blend hydrogels”, *Adv.Drug Deliv.Revs* 11, 1-35(2000).

*Peppas, N.,D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen and J.E. Lemons, “Hydrogels in Biomaterials Science: An Introduction to materials in medicine”, second edition, 100-107, Academic Press, New York, NY, 2004.

*Peppas N.A., Hilt J.Z, Khademhosseini A., Langer R. Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. *Advanced Materials*, 18, 1345-1360, (2006).

*Peppas N., Khare A.; "Preparation, structure and difusional behavior of hydrogels in controlled release"; *Adv. Drug Deliv.* Vol. 11, 1-35 (1993).

*Purata Pérez Nora Alicia; "Estudio de liberación de un fármaco en un hidrogel de PAA/CMC"; Tesis de maestría; DEPI; Instituto Tecnológico de Cd. Madero (2008)

*Ross-Murphy, S.M."Fundamentals of hydrogels and gelation". *British Polymer Journal*. Pág 2-7. (1986).

*Rivas O. V.; Tesis de Maestría en Ciencias en Ingeniería Química "Estudio comparativo de un hidrogel a partir de PAAm y TMSC", División de Estudios de Posgrado e Investigación, Instituto Tecnológico de Ciudad Madero, 6-12 (2003).

*Robinson J.R., Lee V.H; "Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Applications", 2ª ed. Editor J. Swarbrick. Marcel Dekker. New York. (1987).

*Sáez V., Hernández E., Sanz A.L.; "Liberación controlada de fármacos"; *Revista Iberoamericana de Polímeros*, Vol. 4 (1) Enero, p.46-47, (2003).

*Sáez Virginia, Hernández Estíbaliz y López Leyre. Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista iberoamericana de polímeros*. Volumen 4(2). Páginas 11-114. (2013).

*Serra Bigas Laura, Doménech José, Peppas Nicholas. "Diseño y síntesis de hidrogeles acrílicos modificados para la liberación controlada de fármacos". Vol. 2. Páginas 111-120. (2008).

*Sánchez R., Damas R., Domínguez P., Cerezo P., Salcedo I., Aguzzi C., Viseras C. "uso de La Hidroxipropilmetilcelulosa (Hpmc) en Liberación Modificada de Fármacos".www.farmaindustrial.com. (2010).

*Schott H, *J. Pharm. Sci.*, 1992. 81(5): 467- 470

*Shibayama M., Tanaka T., "Volume phase transition and related phenomena of polymer gels", *Advanced polymer Science*, vol. 109, 1-62 (1993).

*Volgenson, C.; "Advances in drug delivery systems", *Mod. Drug Deliv.*Vol 4, 49-52(2001).

*Zuluaga Corrales, Fabio; Valderruten, Nora Elena; Muñoz, Franklin. Síntesis y estudio de hidrogeles de acrilamida/ácido metacrilato y su aplicación en la liberación de fármacos. *El Hombre y la Máquina*, núm. 27, pp. 100-107 Universidad Autónoma de Occidente Cali, Colombia (2006)

*Olea Vega. <http://www.encuentros.uma.es/encuentros76/polimeros.htm>., 2018)
www.psrc.usm.edu/inddex.html.(2018).

GLOSARIO.

Amorfo- Que no posee un ordenamiento determinado. Los polímeros son amorfos cuando sus cadenas están entrelazadas de cualquier manera. Los polímeros son no amorfos cuando sus cadenas se encuentran alineadas en cristales ordenados.

Anión- Átomo o molécula con carga eléctrica negativa.

Catión- Átomo o molécula con carga eléctrica positiva.

Complejo- Dos o más moléculas asociadas entre sí por algún tipo de interacción de electrones, distinta al enlace covalente.

Cristal- Masa de moléculas dispuestas de modo prolijo y ordenado. En un cristal polimérico las cadenas se encuentran alineadas correctamente como lápices nuevos en una caja. También se mantienen fuertemente unidas por medio de interacciones secundarias.

Dureza- Medida de la habilidad de una muestra para absorber energía mecánica sin romperse, generalmente definida como el área bajo una curva tensión-estiramiento.

Enlace covalente- Unión de dos átomos cuando ambos comparten un par de electrones.

Enlace por puente de hidrogeno- Fuerte interacción atractiva entre un átomo de hidrogeno unido a un átomo electronegativo generalmente a otro molécula.

Entrecruzamiento- Se produce cuando cadenas poliméricas individuales se unen entre sí por medio de enlaces covalentes, para formar una única molécula gigante.

Estiramiento- Grado de deformación que experimenta una muestra cuando se somete bajo tensión. El estiramiento puede ser elongación, flexión, compresión o cualquier tipo de deformación.

Gel- Polímero entrecruzado que ha absorbido una gran cantidad de solvente. Por lo general los polímeros entrecruzados se hinchan apreciablemente cuando absorben solventes.

Ion- Átomo o molécula con carga eléctrica positiva o negativa.

Monómero- Molécula pequeña que puede reaccionar químicamente para unirse con otras moléculas del mismo tipo, formando una gran molécula llamada polímero.

pH- Medida de la concentración de protones en una solución.

Radicales Libres- Átomo o moléculas que contiene al menos un electrón desapareado.

Temperatura de Transición Vítrea (T_g)- Temperatura a la cual un polímero cambia de un estado rígido y quebradizo a otro blando y maleable.

Xerogel- Es la estructura cristalina que se obtiene cuando un hidrogel se comete a sequedad.