



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

“ESTUDIO DE POLIMEROS pH SENSIBLES PARA EL  
DESARROLLO DE SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA  
DE ACTIVOS EN CANTIDADES ESPECIFICAS”

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**BRIZA NADYR ZORRAQUIN CORNEJO**

ASESOR: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005

m. 340531



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. U.  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de Exámenes Profesionales

**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO**  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
**P R E S E N T E**

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Estudio de polímeros pH sensibles para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de activos en cantidades específicas".

que presenta 1a pasante: Briza Nadyr Zorrequir Cornejo  
con número de cuenta: 9505495-3 para obtener el título de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**A T E N T A M E N T E**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 8 de Septiembre de 2004

PRESIDENTE MC. Eva Ma. Molina Trinidad

VOCAL MC. Marina L. Morales Galicia

SECRETARIO Dr. David Quintenar Guerrero

PRIMER SUPLENTE QFI. Guadalupe Keizumi Castro

SEGUNDO SUPLENTE MC. Rafael Villalobos García

## AGRADECIMIENTOS

A Dios

A **David Quintanar y Adriana Ganem**;  
Con cariño y admiración, por darme la  
oportunidad de colaborar con ustedes,  
por orientarme siempre que lo necesité,  
gracias por ser una parte vital de esta  
meta.

A la Universidad Autónoma de Baja  
California en especial al **Dr. José Manuel  
Cornejo Bravo**, por las aportaciones que  
hizo a este trabajo.

A **todos mis profesores**; que a  
través de sus conocimientos  
impartidos lograron que tenga las  
bases necesarias para ejercer mi  
carrera. Por inculcarme el amor a la  
carrera.

A **Facultad de Estudios Superiores  
Cuautitlán**; por ser mi Alma Matter.

A **mis compañeros de la FES-C Gen.  
25**; especialmente a *VRT, Raúl, Marino,  
Fer, Alma, Betza, la Güera, César, Taz,  
Anaid, Omar, Lety, Silver, las niñas, etc.*

A la sección de **Microscopía Electrónica  
de Barrido de la FES-C** y al Técnico  
**Rodolfo Robles**, por su asistencia en las  
pruebas de Microscopía Electrónica de  
Barrido.

A **mis sinodales**; por consejos y sugerencias  
hechas al presente trabajo.

A **Dany, Miguis, Ale, Olga, Guido, Alfonso, Ing.  
Morales, Nury, Caro, al Capitán y Rulas** mis  
amiguitos de IMB por todo el apoyo moral, por  
creer en mí, por todos los consejos que me han  
hecho crecer profesionalmente. Gracias.....

## DEDICATORIAS

**A mi mamá Ma. del Pilar Zorraquín;**

Siempre fuiste un apoyo más para mí, por inculcarme a ser una persona trabajadora, por todos los sacrificios que has hecho por darme lo mejor, por eso y más, gracias.

**A mi abuela Ma. Dolores Cornejo;**

Gracias por darme las fuerzas necesarias para brincar los obstáculos que pudieran impedirme lograr esta meta.

**A mis tíos Rico, Pedro, Ely, Betty, Angel, y**

**Fer ;** por que algunos de ustedes fueron como mis hermanos, y otros como mis padres, por ser la fuente de mi inspiración y enseñarme a disfrutar cada día como si fuera el último de mi vida. Por enseñarme a saborear hasta los momentos más amargos ya que sin su apoyo, sus consejos y regaños hoy no sabría quien soy ni hacia donde quiero ir. Ahora si puedo decirles por fin.....

**A Tsurami** por tu cariño y apoyo porque tu eres parte de este trabajo hermana con todo mi cariño TQ.

**A mi tía Lulú** por quererme y creer en mí hasta el último momento.

**A mis hermanos Arturo y Paco** por que compartimos momentos felices y difíciles apoyándonos y cuidándonos siempre. Por que se que siempre contaré con ustedes.

**A mis primos Gaby, Ale, Oscar, Suriel, Josias, Maryfer, Omar, Angelito, Miguelín, Daniel, Carlos y a mi sobrino Axel;** Peques solo les puedo decir espero que ésta realización les sirva como un buen ejemplo y logren lo mismo.

**A mis tíos Vero, Lucy, Claudia, Beatriz, y Miguel;** gracias por compartir este sueño

**A Sergio** por tu apoyo incondicional, por hacerme saber que siempre estarías ahí, por que tú eres parte de todo este logro, pero sobre todo por tu amistad, por enseñarme que no hay meta lejana.

**A mis amibas Marlene, Magos, Sara;** con ustedes aprendí que el estudio en equipo es una experiencia divertida angustiante y extrema, por todo lo compartido, por esos 5 años tan maravillosos.

**A Ivonne Alba, Mara, Mau Alba;** a mis amigos de toda la vida por estar siempre cerca de mí y por todos los momentos imborrables que hemos vivido a lo largo de mi vida.

**A Margarita Ledezma (qpd),** se que donde quiera que te encuentres te sentirías muy contenta por este logro.

Al grupo de Choque Amigos gracias por todas las porras y cariño brindado durante todos estos años. **Roberto, Lupita, Davidcito, César, Gemma, Fadis, Magaly, Mony, Puca, Luis y Miguel.**

Por que con tus consejos y apoyo me has hecho crecer como persona en muchos aspectos. Por que cuando me sentí sola ahí estuviste. Además tú eres testigo de todo lo que he tenido que pasar para ver terminada esta etapa. Gracias...

Con Cariño **Briza**

## INDICE

	Pág.
1. LISTA DE TABLAS	i
2. LISTA DE FIGURAS	iii
3. LISTA DE ABREVIATURAS	vi
4. INTRODUCCIÓN	viii
<b>1.0 MARCO TEÓRICO</b>	
<b>1.1 SISTEMAS HINCHABLES DE LIBERACIÓN CONTROLADA</b>	1
1.1.1 Mecanismo de Liberación de Sistemas Hinchables	1
1.1.2 Formación de la capa gelosa	2
1.1.3 Velocidad de liberación del activo y penetración del agua	3
1.1.4 Hinchamiento del polímero	3
1.1.5 Disolución y difusión del activo	3
<b>1.2 HIDROGELES</b>	
1.2.1 Definición	4
1.2.2 Clasificación	5
1.2.3 Estructura y propiedades de los hidrogeles	7
<b>1.3. SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA</b>	
<b>SENSIBLES AL MEDIO</b>	9
1.3.1 Hidrogeles sensibles al medio de disolución	10
1.3.2 Hidrogeles pH sensibles	13
1.3.3 Hidrogeles sensibles a la temperatura	15
1.3.4 Influencia del agente entrecruzante	16
1.3.5 Aplicación de hidrogeles en sistemas de liberación controlada	18
<b>1.4 MODELOS MATEMÁTICOS</b>	20
1.4.1 Modelo de Peppas	22
1.4.2 Modelo propuesto por Harland R.S.	23
1.4.3 Modelo de Higuchi	24

1.4.4 Mecanismo de Difusión del activo	25
1.4.5 Efecto "burst"	26
<b>2.0 OBJETIVOS</b>	<b>29</b>
<b>3.0 HIPÓTESIS</b>	<b>29</b>
<b>4.0 PARTE EXPERIMENTAL</b>	
4.1 Diagrama de Flujo	30
4.2 Material y Equipo	31
4.3 Síntesis de Hidrogeles	33
4.4 Carga del colorante a los discos de gel	33
4.5 Fotografías de MEB	34
4.6 Calorimetrías Diferenciales	34
4.7 Preparación de soluciones amortiguadoras	35
4.8 Curvas de Calibración	36
4.9 Estudio de liberación de colorante	37
<b>5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>40</b>
<b>6.0 CONCLUSIONES</b>	<b>58</b>
<b>7.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>59</b>
<b>8.0 ANEXOS</b>	
Anexo A	
Anexo B	

## 1. INDICE DE TABLAS

**Tabla I.** Ejemplos de posibles estímulos ambientales y respuestas de los hidrogeles.

**Tabla II.** Factores que influyen en el hinchamiento de un polímero.

**Tabla III.** Grupos más comunes de hidrogeles pH-sensibles.

**Tabla IV.** Ejemplos de sustancias empleadas en liberación controlada e hidrogeles comúnmente empleados para ello.

**Tabla V.** Mecanismo y tipo de liberación de acuerdo al exponente difusional  $n$  del modelo semi-empírico para diferentes formas geométricas

**Tabla VI.** Ventajas y desventajas del efecto “burst”.

**Tabla VII.** Causas del efecto “burst” en hidrogeles.

**Tabla VIII .** Termogramas de Calorimetría diferencial de barrido de: (1) ADCBF (Colorante modelo), (2) p( MMA/MAA) 78/22 0.3% mol de entrecruzamiento sin ADCBF, (3) p(MMA/MAA) 78/22 0.3% mol de entrecruzamiento cargado con ADCBF.

**Tabla IX.** Curvas de Calibración colorante ADCBF.

**Tabla X.** Mecanismo y tipo de liberación de acuerdo al exponente difusional  $n$  del modelo semi-empírico .

**Tabla XI.** Parámetros de regresión y valor de "n" y "k" obtenidos para la liberación de ADCBF a 37°C al tratar los resultados de acuerdo al modelo de Peppas y de Higuchi.

**Tabla XII.** Condiciones de trabajo para el colorante Azul de diclorobromofenol (ADCBF).

## 2. INDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Representación esquemática de un sistema de liberación hinchable en el tiempo. A) Hidrogel; B) Hidrogel hinchado liberando activo.

**Figura 2.** Fenómeno de hinchamiento de un hidrogel en una solución buffer de pH.

**Figura 3.** Ejemplo de una Síntesis y caracterización de Hidrogeles pH-sensibles de D,L- Ácido Láctico y Chitosan <sup>(7)</sup>.

**Figura 4.** Representación esquemática del hinchamiento de una red polimérica.

**Figura 5.** Representación Esquemática de diferentes estímulos responsables del hinchamiento en los hidrogeles.

**Figura 6.** Esquema del hinchamiento pH-sensible. (a) hidrogel aniónico; (b) hidrogel cationico.

**Figura 7.** Efecto del cambio de pH sobre los hidrogeles.<sup>(6)</sup>

**Figura 8.** Relación entre el grado de entrecruzamiento de las cadenas del hidrogel y el grado de hinchamiento de los sistemas.

**Figura 9.** Esquema del efecto “burst” en un sistema de liberación controlado hinchable y uno con una cinética de liberación de orden cero.

**Figura 10** . Diagrama de Flujo de la parte experimental.

**Figura 11** . Sistema de Disolución utilizado para evaluar la formación de la capa gelosa de hinchamiento y la frontera de difusión del colorante.

**Figura 12.** Representación esquemática del comportamiento de un hidrogel con liberación pH sensible.

**Figura 13.** Representación de los resultados de hinchamiento de los hidrogeles: p(MMA/MAA) 78/22 % mol con diferentes porcentajes de entrecruzamiento. (☒) 0.3% y (◇) 0.5 % a pH 1.2, (-) 0.3% y (x) 0.5% a pH 5, (◆) 0.3% y (■) 0.5% a pH 6.8, (▲) 0.3% y (●) 0.5% a pH 7.4. (T= 37 °C).

**Figura 14.** Secuencia de fotografías del hinchamiento de los hidrogeles.

- a) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.3% de entrecruzamiento a pH 1.2,
- b) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.5% de entrecruzamiento a pH 1.2,
- c) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.3% de entrecruzamiento a pH 6.8,
- d) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.5% de entrecruzamiento a pH 6.8,
- e) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.3% de entrecruzamiento a pH 7.4,
- f) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.5% de entrecruzamiento a pH 7.4. (T= 37 °C).

**Figura 15.** Representación de los resultados del avance del grosor de la zona gelosa en los hidrogeles p(MMA/MAA) 78/22 % mol con diferentes porcentajes de entrecruzamiento. (☒) 0.3% y (◇) 0.5 % pH 1.2, (-) 0.3% y (x) 0.5% pH 5 (◆) 0.3% y (■) 0.5% pH 6.8, (▲) 0.3% y (●) 0.5% a pH 7.4. (T= 37 °C). Barras de error más pequeñas que los símbolos.

**Figura 16.** Perfil de liberación de ADCBF en hidrogeles p(MMA/MAA) 78/22 % mol con diferentes porcentajes de entrecruzamiento; (☒) 0.3% y (◇) 0.5 % a pH 1.2, (-) 0.3% y (x) 0.5% a pH 5, (◆) 0.3% y (■) 0.5% a pH 6.8, (▲) 0.3% y (●) 0.5% a pH 7.4. (T= 37 °C).

**Figura 17.** Micrográficas electrónicas de barrido de: (a) cristales de ADCBF (1500X), (b) estructura interna de los hidrogeles 78/22 con entrecruzamiento 0.3 % mol (1500 X), (c) hidrogeles 78/22 con entrecruzamiento 0.3 % mol cargados con ADCBF (750 X), (d) hidrogeles con ADCBF. (1500 X). Los recuadros muestran la presencia de cristales dentro de la matriz.

**Figura 18.** Termogramas por calorimetría diferencial de barrido, de: (1) ADCBF (colorante modelo), (2) p(MMA/MAA) 78/22 0.3% mol, entrecruzamiento sin ADCBF, (3) (MMA/MAA) 78/22 0.3 % mol de entrecruzamiento cargado con ADCBF.

**Figura 19.** Análisis por el modelo de Peppas de los perfiles de liberación de ADCBF contenido en los hidrogeles p(MMA/MAA) 78/22 % con diferentes porcentajes de entrecruzamiento; (◆) 0.3% y (■) 0.5% pH 6.8, (▲) 0.3% y (●) 0.5% pH 7.4. ( $T = 37^{\circ}\text{C}$ ).

**Figura 20.** Análisis por el modelo de Higuchi de los resultados de liberación de ADCBF, para los hidrogeles p(MMA/MAA) 78/22 % mol con diferentes porcentajes de entrecruzamiento; (◆) 0.3% y (■) 0.5% pH 6.8, (▲) 0.3% y (●) 0.5% pH 7.4. ( $T = 37^{\circ}\text{C}$ ).

**Figura 21.** Barrido para el colorante ADCBF, en solución amortiguadora pH 1.2 con un máximo de 435 nm.

**Figura 22.** Barrido para el colorante ADCBF, en solución amortiguadora pH 5 con un máximo a 590 nm.

**Figura 23.** Barrido para el colorante ADCBF, en solución amortiguadora pH 6.8 con un máximo a 590 nm.

**Figura 24.** Curva de Calibración para el ADCBF a 435 nm pH 1.2

**Figura 25.** Curva de Calibración para el ADCBF a 590 nm pH 5

**Figura 26.** Curva de Calibración para el ADCBF a 590 nm pH 6.8

**Figura 27.** Curva de Calibración para el ADCBF a 590 nm pH 7.4

### 3. Lista de Abreviaturas

$A_0$	Área inicial
ADCBF	Azul de diclorobromofenol
AISN	2,2' azo-bisisobutironitrilo
$A_t$	Área a un tiempo
CG	Capa gomosa
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
EDM	Etilendimetacrilato
HEC	Hidroxietilcelulosa
HPC	Hidroxipropilcelulosa
In	Metal Indio
m	Exponente de difusión fickiana
MAA	Ácido metacrílico
MC	Metilcelulosa
MEB	Microscopía Electrónica de Barrido
MMA	Metil-metacrilato
$M_t/M_\infty$	Fracción liberada de fármaco a un tiempo t
n	Exponente difusional
$N_2$	Gas nitrógeno
nm	Nanómetros
p(MMA/MAA)	Poliácido metacrílico-Co-metilmecacrilato
PAA	Poliácido acrílico
PAAm	Poliacrilamida

PEG	Poliétilenglicol
PNIAAm	N-isopropilacrilamida
PVAL	Polivinilalcohol
PVP	Polivinilpirrolidona
SW	Número de hinchamiento
TCMS	Temperatura Crítica Menor de Solución
TGI	Tractogastrointestinal
$\delta(t)$	Espesor de la capa de goma

## 4. INTRODUCCIÓN

Uno de los ejes centrales en la investigación de nuevas formas farmacéuticas es satisfacer los conceptos de distribución temporal y de ubicación espacial <sup>(1,2)</sup>. El primero se refiere a la velocidad de entrega del agente terapéutico la cual debe ser suficiente y mantenida por un tiempo predeterminado. La ubicación espacial considera la idea de ubicar la forma de dosificación en el sitio donde el efecto es requerido <sup>(3)</sup>. En las últimas décadas una extensa investigación ha sido reportada utilizando a los hidrogeles como plataformas de liberación. Los activos terapéuticos son retenidos dentro de los enrejados macromoleculares entrecruzados y son cedidos al medio de disolución por el hinchamiento del sistema al contacto con fluidos biológicos <sup>(4)</sup>. La velocidad y tiempo de liberación puede ser controlado por las relaciones activo/polimero o bien por el grado de entrecruzamiento del polímero. Recientes avances en los métodos de síntesis de hidrogeles han provocado un nuevo ímpetu de estos sistemas para el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas. Principalmente de aquellos hidrogeles que exhiben un comportamiento hinchable dependiente de las condiciones del medio de liberación <sup>(5)</sup>. La habilidad de estos materiales para exhibir rápidos cambios dependientes de factores tales como pH, temperatura o fuerza iónica permite la liberación de activos incluyendo péptidos y proteínas de una forma pulsátil o en una región donde el efecto es requerido, siendo la velocidad de liberación específica y terapéutica. Considerando que las cavidades fisiológicas (p ej. TGI) presentan entornos con pH's diferentes, los hidrogeles con hinchamiento pH-dependiente son muy atractivos para el desarrollo de sistemas de liberación controlada <sup>(6, 7)</sup>. Esta capacidad de respuesta al pH se atribuye a la presencia de grupos colgantes ionizables en el esqueleto del hidrogel. En el caso particular de hidrogeles iónicos que contienen grupos ácidos, el grado de hinchamiento se incrementa en medios de disolución básicos, mientras que para los hidrogeles que contienen grupos básicos, el hinchamiento aumenta en un medio de disolución ácido <sup>(8)</sup>.

En el presente estudio se sintetizaron discos de hidrogel poliácido metacrílico-Co-metil metacrilato (MMA/MAA) 78/22 % mol con diferentes porcentajes de entrecruzamiento. Dichos sistemas fueron cargados con un colorante marcador por la técnica de hinchamiento-secado con el objeto de determinar su mecanismo y tipo de liberación a diferentes valores de pH. Los discos fueron también evaluados por calorimetría (DSC) y microscopia electrónica de barrido con el objeto de conocer el estado de dispersión del marcador en el hidrogel y la estructura interna del disco. La idea fundamental del estudio es mostrar la potencialidad que tienen estos hidrogeles para el diseño de sistemas poliméricos modulados para la liberación de activos terapéuticos con propiedades de entrega controlada y pulsátil.

## 1.0 MARCO TEÓRICO

### 1.1 SISTEMAS HINCHABLES DE LIBERACIÓN CONTROLADA<sup>(1)</sup>.

La mayoría de los sistemas de liberación de fármacos orales son matrices hinchables, o sistemas monolíticos preparados por compactación de mezclas pulverizadas de un polímero hidrofílico y un activo. El desarrollo de sistemas de liberación depende estrictamente de la selección apropiada de un acarreador que sea capaz de controlar la liberación de un activo.

Cuando estos sistemas se ponen en contacto con agua, la difusión de ésta ocurre dentro del polímero y es observada dependiendo de las interacciones termodinámicas entre el polímero y solvente.

En el proceso dinámico del hinchamiento se presenta una expansión considerable de volumen original. En general se distinguen dos interfases características:

1. *La interfase hinchable*; que separa el estado gomoso (hinchado) del estado vítreo.
2. *La interfase de polímero*; la cual separa el estado gomoso del medio.

En estos sistemas, la liberación del activo es controlada por la velocidad de penetración del solvente ya que la difusión del activo a través del polímero es insignificante.

#### 1.1.1 Mecanismo de liberación en sistemas hinchables

La cinética de liberación depende del gradiente de difusión del activo en la capa gelosa. Y el espesor de la capa gelosa está controlado por la contribución relativa de penetración de solvente.

El mecanismo de liberación de un polímero hinchable se puede resumir en 4 pasos<sup>(2)</sup>: (Fig. 1).

- i. Formación de la capa gelosa (CG)
- ii. Velocidad de liberación del activo y penetración del agua
- iii. Hinchamiento del polímero
- iv. Disolución y difusión del activo

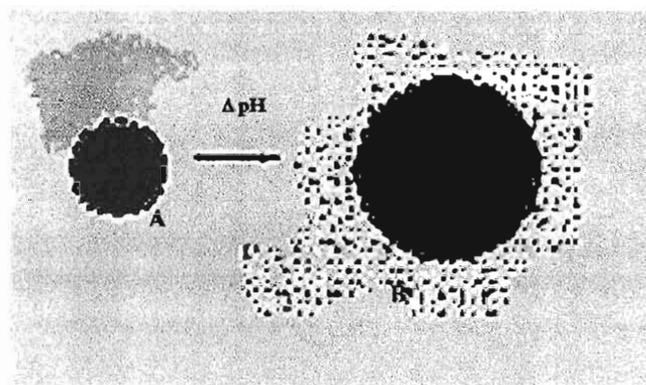


Figura 1. Representación esquemática de un sistema de liberación hinchable en el tiempo<sup>(5)</sup>. A) Hidrogel; B) Hidrogel hinchado liberando activo.

### 1.1.2 Formación de la capa gelosa<sup>(2,5)</sup>

La liberación del activo es controlada por las características de agente hinchable y depende de la temperatura y de las interacciones termodinámicas del polímero y el solvente.

Los hidrogeles hidrofílicos tienen un comportamiento que se caracteriza por la formación de una capa de gel externa sobre la superficie del hidrogel. Durante la liberación del activo la capa gelosa es expuesta a continuos cambios estructurales y de espesor, siendo esta una barrera que controla la penetración del agua así como la difusión del activo. La capa gelosa progresivamente se hidrata y cuando tiene suficiente agua acumulada, las cadenas se desenredan y se disuelven.

### **1.1.3 Velocidad de liberación del activo y penetración del agua <sup>(2,5)</sup>**

El grado de penetración de agua es limitado por la porosidad del hidrogel. Esta etapa ocupa del 60 al 70 % del proceso, ya que el fluido se encuentra continuamente penetrando el sistema, al mismo tiempo que se está expandiendo. Durante esta fase la liberación es controlada por la difusión y no por disolución del principio activo y penetración del agua.

### **1.1.4 Hinchamiento del polímero <sup>(2,5)</sup>**

El hinchamiento es una parte integral del comportamiento físico de los hidrogeles. Una vez que el medio de disolución (agua, sol. salina, fluidos biológicos) penetra, al polímero este empieza a hincharse permaneciendo insoluble y sin perder la forma original. La conservación de su forma es el resultado de un balance entre las fuerzas intermoleculares y cohesivas (dentro de las cuales se incluye la absorción del disolvente).

### **1.1.5 Disolución y difusión del activo <sup>(2,5)</sup>**

Al alcanzar el proceso de hinchamiento, la difusión del principio activo no será únicamente a través de los poros que se encuentran llenos de agua sino a través de las cadenas de polímero, dependiendo ésta última de su estructura física, densidad reticular así como de las interacciones polímero-soluto. Generalmente la difusión de solutos desde este tipo de sistemas en equilibrio de hinchamiento es de tipo fickiano. Sin embargo en sistemas en los cuales no existe equilibrio, la difusión puede ser o no tipo fickiano (Fig. 2).

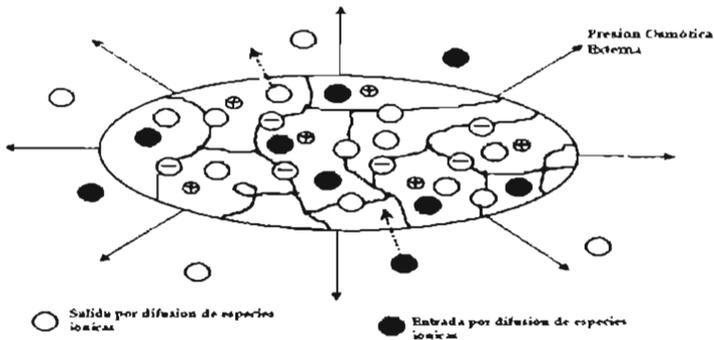


Figura 2. Fenómeno de hinchamiento de un hidrogel en una solución buffer de pH.

## 1.2 HIDROGELES

### 1.2.1 Definición

Algunos autores utilizan el término hidrogel para describir sistemas formados por un polímero y un disolvente en el cual el polímero puede hincharse e inducir una transición líquido - gel <sup>(3)</sup>. Usualmente se refieren como materiales poliméricos entrecruzados en forma de red tridimensional de origen natural o sintético, que al contacto con el agua o diferentes fluidos se hinchan formando materiales blandos y elásticos, que retienen una fracción significativa de la misma en su estructura sin disolverse <sup>(4,5,6)</sup> (fig 3).



Figura 3. Ejemplo de una Síntesis y caracterización de Hidrogeles pH-sensibles de D,L-Ácido Láctico y Chitosan (7).

### 1.2.2 Clasificación:

Existen varias clasificaciones para los hidrogeles dependiendo de que características y propiedades particulares se tomen como referencia. En función de la naturaleza de las uniones de la red tridimensional se agrupan en geles físicos y químicos (5).

- a) *Los Geles físicos* presentan una red tridimensional formada por uniones que no son completamente estables, sino que están asociadas a una reacción enlace - no enlace, que se puede dar en ambos sentidos.

- b) *Los Geles químicos* son aquellos en los que la red está formada por enlaces covalentes. Este tipo de enlaces son muy fuertes y su ruptura conduce a la degradación del gel. No son reversibles con la temperatura, esto es, una vez rotos no se pueden volver a formar.

Con base a la naturaleza de los grupos laterales; los hidrogeles se clasifican en neutros o iónicos (aniónicos, catiónicos y anfóteros), de acuerdo a características mecánicas y estructurales; en redes afines o redes fantasma.<sup>(6)</sup> Si se considera el método por el cual se lleve a cabo su preparación en homopolímeros, copolímeros, multipoliméricos, o redes multipoliméricas interpenetradas.<sup>(6,6B)</sup> y basándose en la estructura física de la red en hidrogeles amorfos, semicristalinos, estructuras supermoleculares (estructuras por enlaces de hidrógeno), estructuras de hidrogel-adheribles y en agregados hidrocoloidales.

Trabajos recientes<sup>(9)</sup> sugieren otra clasificación para los hidrogeles, la cual depende del sitio en el que se formen:

- a) **Hidrogeles formados *in situ***: Este tipo de sistemas tienen la cualidad de cambiar su viscosidad al contacto con medio, dificultando su remoción. Este cambio en la viscosidad se puede deber a cambios fisicoquímicos inherentes al medio como son la temperatura, el pH o la concentración de los electrolitos.
- b) **Hidrogeles preformados**: los polímeros usados para estos sistemas pueden ser de origen natural (semejantes a los tejidos vivos), sintético o semisintético e incluyen derivados de la celulosa, polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, hialuronato de sodio y carbómeros. Entre los derivados de la celulosa tenemos: la metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), entre otros.<sup>(6,9)</sup>

### 1.2.3. Estructura y propiedades de los Hidrogeles.

Los hidrogeles presentan una serie de características particulares como son:

- a. Insolubles en agua debido a la existencia de una red polimérica tridimensional en su estructura <sup>(6)</sup>.
- b. Carácter hidrofílico por la presencia de grupos solubles en agua como: -OH, -COOH, CONH<sub>2</sub>, -CONH, SO<sub>3</sub>H <sup>(4)</sup>.
- c. Presentan una consistencia suave y elástica la cual está determinada por el monómero hidrófilo de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero.<sup>(5,6)</sup>
- d. Se hinchan en agua aumentando considerablemente su volumen hasta alcanzar un equilibrio químico-físico, pero sin perder su forma. El hinchamiento es el resultado del balance entre las fuerzas dispersivas y las cohesivas intermoleculares que actúan en las cadenas hidratadas. Las fuerzas cohesivas son principalmente atribuidas a entrecruzamientos covalentes, aunque también contribuyen las fuerzas electrostáticas, hidrófobas o interacciones dipolo-dipolo. El grado y la naturaleza del entrecruzamiento y la cristalinidad del polímero son responsables de las características en el estado hinchado.
- e. El porcentaje en el cual se encuentra el entrecruzamiento del polímero comúnmente cambia las propiedades tanto físicas como químicas de estos sistemas.
- f. La forma no hidratada se denomina *xerogel*.<sup>(5,6)</sup>
- g. La evaluación de la viabilidad de un hidrogel es determinar el mecanismo por el cual se desea que libere el fármaco; siendo importante el conocer la estructura del polímero con el que se pretende trabajar. La apariencia externa que tiene un gel depende de su proporción líquido/ sólido.
- h. La diferencia fundamental entre polímeros entrecruzados y no entrecruzados reside en que, en los primeros la entrada de líquido no puede

separar las cadenas por estar covalentemente unidas mientras que en los segundos la entrada de líquido puede desenmarañar las cadenas, separándolas, debido a que las fuerzas que las mantienen unidas son de origen físico. La estructura entrecruzada es insoluble mientras que la no entrecruzada puede disolverse.

- i. Un alto grado de entrecruzamiento retarda la capacidad de hinchamiento del sistema y mantiene su integridad física durante tiempos prolongados, un entrecruzamiento bajo provoca un rápido hinchamiento seguido de una rápida disolución del polímero. Por lo que una óptima cantidad de agente entrecruzante mantiene un equilibrio entre hinchamiento y disolución del polímero. (Fig. 4).<sup>(11)</sup>

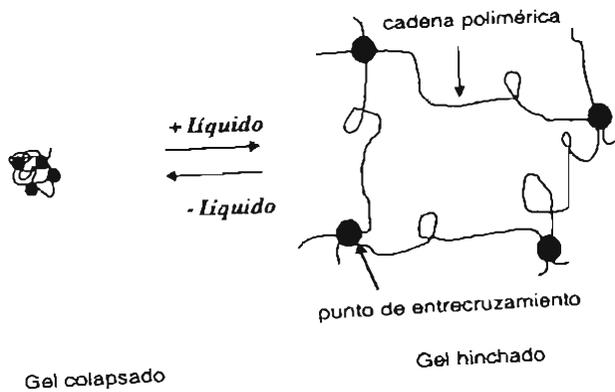


Figura 4. Representación esquemática del hinchamiento de una red polimérica <sup>(1)</sup>.

La fracción del polímero cuando se ha hinchado y la capacidad de formar la capa gelosa es un indicativo de la fluidez que presenta el hidrogel <sup>(9)</sup>.

### 1.3 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA SENSIBLES AL MEDIO<sup>(7)</sup>.

En la actualidad se pueden diseñar sistemas de liberación controlada que no liberen agentes activos hasta que se tenga un medio biológico apropiado. Los sistemas de liberación controlados están inicialmente secos y cuando se introducen en el medio, absorbe agua u otros fluidos hasta hincharse. El hinchamiento aumenta el volumen acuoso dentro del hidrogel así como su tamaño tridimensional permitiéndole al fármaco difundir a través de la red.

La mayoría de los materiales usados en sistemas de liberación controlada están basados en hidrogeles poliméricos que se hinchan sin disolverse cuando se pone en contacto con el agua u otros fluidos biológicos. Los hidrogeles pueden absorber muchos fluidos y llegar al estado de equilibrio, de un 60-90% de fluido y sólo 10-30% del polímero.

Una de las características más notables y útiles de los polímeros es que el hinchamiento puede ser activado por un cambio en el ambiente que rodea al sistema de liberación. Dependiendo del cambio del medio ambiente el polímero puede ser activado por diferentes factores como son: pH, temperatura, fuerza iónica, etc. Para la mayoría de estos polímeros, los cambios estructurales son reversibles (fig. 5).



Figura 5. Representación Esquemática de diferentes estímulos responsables del hinchamiento en los hidrogeles <sup>(21)</sup>

### 1.3.1 Hidrogeles sensibles al medio de disolución.

Los hidrogeles a veces sufren cambios de volumen en respuesta a cambios en las condiciones externas <sup>(12)</sup>. Los hidrogeles únicamente presentan hinchamiento dependiendo del medio de disolución en el que se encuentren.

La red polimérica puede cambiar su volumen en respuesta a un cambio en el medio como la temperatura a la cual se encuentre <sup>(13)</sup>, composición del disolvente, tensión mecánica, campo eléctrico, luz, pH, etc <sup>(13,9)</sup> (tabla I). Se dice entonces que son hidrogeles fisiológicamente sensibles.

Tabla I. Ejemplos de posibles estímulos ambientales y respuestas de los hidrogeles <sup>(2)</sup>

Estímulo aplicado al hidrogel.	Respuesta al estímulo.
$\Delta$ pH	Química/ bioquímica (estimula o inhibe las reacciones o los procesos de reconocimiento)
$\Delta$ Temperatura	Separación de fases presentándose una precipitación del polímero.
$\Delta$ Agentes químicos o bioquímicos	Forma (hinchamiento o deshinchamiento)
$\Delta$ Disolvente o sales	Superficie ( se vuelve hidrófobo)
$\Delta$ Campo eléctrico	Permeabilidad ( aumenta o disminuye)
$\Delta$ Radiación Electromagnética	Óptica ( se hace más transparente o más opaco, se colorea)
$\Delta$ Tensión mecánica	Propiedades mecánicas ( se endurece o reblandece)

La mayoría de los trabajos de investigación se han centrado en el efecto del pH y la temperatura debido a la importancia de estas variables en sistemas fisiológicos, biológicos y químicos. (Tabla II).

El hinchamiento de los hidrogeles depende del balance entre las interacciones específicas repulsivas y atractivas que existen en la red. La combinación de interacciones moleculares tales como las fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas, determinan el equilibrio en el hidrogel <sup>(2)</sup>.

Tabla II. Factores que influyen en el hinchamiento de un polímero.

Factores	Hidrogeles	Mecanismo
Temperatura	Hidrogeles termosensibles como por ejemplo, la poli (N-isopropilacrilamida)	Cuando hay cambios en la temperatura del medio, se producen cambios en la interacción polímero-polímero y polímero solvente provocando variaciones en el hinchamiento y en la liberación de los fármacos
pH	Hidrogeles ácido o básico	Cuando hay un cambio en el pH del medio ocurren variaciones en el hinchamiento por ionización del polímero y en la liberación del fármaco.
Fuerza iónica	Hidrogeles iónicos	Cuando hay cambios en la fuerza iónica se producen cambios en la concentración de iones dentro del gel, en el hinchamiento y la liberación.
Especies Químicas	Hidrogeles con grupos electroceptores	Los compuestos electroceptores forman complejos de carga de transferencia que producen cambios en el hinchamiento.
Magnético	Partículas dispersas de alginato en forma de microesferas	Cuando se aplica un campo magnético cambia la porosidad del gel, así como el hinchamiento y la liberación.

En los hidrogeles iónicos que contienen grupos ácidos dependientes del pH, el grado de hinchamiento aumenta mientras que el pH del medio de disolución se hace más alcalino. Para los hidrogeles que contienen grupos básicos dependientes, el hinchamiento aumenta mientras que el pH es más ácido.

### 1.3.2 Hidrogeles pH sensibles.

Uno de los tipos de hidrogeles que más han sido estudiados físicamente son los hidrogeles pH- sensibles.

Los cuales pueden sintetizarse por copolimerización con electrolitos débilmente ionizados. La variación del pH del medio de hinchamiento induce cambios en el grado de ionización de los electrolitos y por tanto, un cambio en el grado de hinchamiento del hidrogel (Fig. 6) (5, 13,14,21).

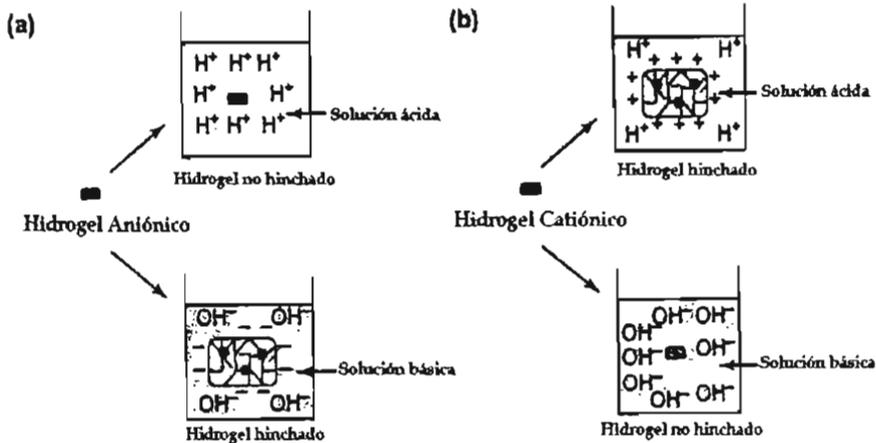


Figura 6. Esquema del hinchamiento pH-sensible. (a) hidrogel aniónico; (b) hidrogel catiónico (21).

Estos hidrogeles se hinchan en sistemas iónicos ya que cuentan con grupos que dependen de si el medio es ácido o básico (tabla III).

En medios acuosos apropiados, los grupos dependientes pueden ionizarse desarrollando cambios fijos, permitiendo la formación del gel iónico. Existen muchas ventajas al utilizar estos materiales iónicos sobre los sistemas neutrales. Una de ellas es que presentan fuerzas de hinchamiento que se desarrollan por los cambios que sufren los grupos dependientes (fig. 7) <sup>(5)</sup>.

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

Aniónicos	-COO <sup>-</sup>	-OP <sub>3</sub> <sup>-</sup>		
Catiónicos	-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	-NRH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-NR <sub>2</sub> H <sup>+</sup>	-NR <sub>3</sub> <sup>+</sup>

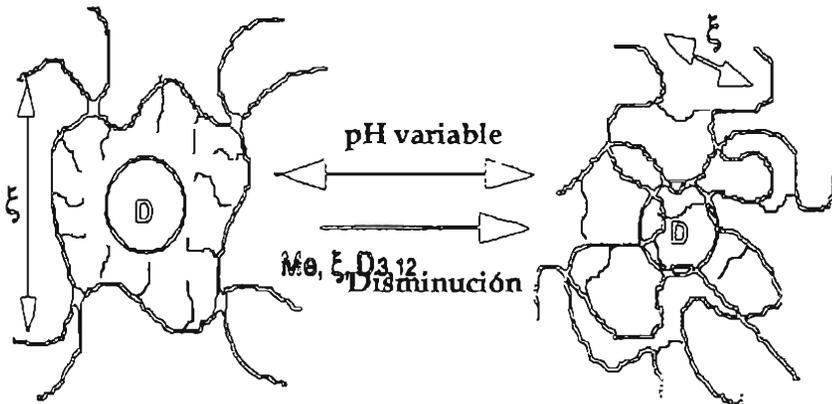


Figura 7. Efecto del cambio de pH sobre los hidrogeles <sup>(18,29)</sup>.

Se han desarrollado un gran número de investigaciones sobre hidrogeles que responden a cambios iónicos y de pH, estas investigaciones han incrementado las aplicaciones farmacéuticas <sup>(15)</sup>.

### 1.3.3 Hidrogeles sensibles a la temperatura <sup>(13, 17,30)</sup>.

Los hidrogeles sensibles a la temperatura son probablemente los que más han sido estudiados para ser utilizados en las investigaciones de sistemas de liberación controlada.

Estos hidrogeles son capaces de presentar el fenómeno de hinchamiento/deshinchamiento como resultado a los cambios térmicos en el medio de disolución. Algunos polímeros presentan separación de fases cuando la temperatura es elevada hasta un valor crítico llamado *Temperatura Crítica Menor de Solución* (TCMS). Este proceso está dado por la entropía e involucra la pérdida de agua estructurada unida a grupos hidrófobos a lo largo del esqueleto del polímero, cuando estos grupos interactúan unos con otros en la separación de fase.

Los hidrogeles de TCMS pueden liberar los activos por diferentes vías clasificándose en: termosensibles positivos, termosensibles negativos y termosensibles reversibles.

- i. **Hidrogeles sensibles a temperaturas negativas;** En este tipo de sistemas los hidrogeles no presentan hinchamiento o liberación del fármaco a altas temperaturas por arriba de TCMS únicamente en temperaturas por debajo. Este tipo de sistemas principalmente son utilizados para la liberación de proteínas o bien de liposomas ya que en ambos casos se pueden ver afectados por la presencia de temperaturas altas en el medio. Ejemplos de este tipo de sistemas son los copolímeros de N-isopropilacrilamida (PNIAAm).
- ii. **Hidrogeles sensibles a temperaturas positivas:** En estos sistemas la liberación se da cuando el medio de solución tiene una temperatura por arriba de la TCMS.

El activo es liberado dado que las cadenas del gel se colapsan estos sistemas tienen una temperatura crítica superior a la del medio de disolución, estos sistemas presentan dependencia del hidrogel a la temperatura para presentar hinchamiento. Como consecuencia la difusión fickiana se convierte en el mecanismo predominante de la liberación. Dentro de los más utilizados encontramos a los geles de poli ácido acrílico (PAA) y poliacrilamida (PAAm) o poliacrilamida-co-butiril metacrilato).

- iii. **Geles termosensibles reversibles;** este tipo de polímeros pueden presentar un hinchamiento y una liberación del activo bajo condiciones normales de temperatura corporal, tales sistemas son fáciles de administrar en cualquier cavidad deseada del cuerpo, incluso este tipo de hidrogeles en ocasiones son utilizados para combinarse con polímeros que presenten alta dependencia del pH para diseñar novedosas formas de dosificación de activos. Ejemplos: derivados de Pluronic, Tetronics, etc.

### 1.3.4 Influencia del agente entrecruzante <sup>(16)</sup>.

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

Los entrecruzamientos y los puntos de ramificación, son uniones reales de conexión entre dos o más segmentos de la misma cadena o de diferentes cadenas.

La red tridimensional del polímero se estabiliza por el agente entrecruzante el cual puede presentar enlaces covalentes, cargas complejas, enlaces de hidrógeno, Van der Waals o interacciones hidrófobas. El grado de entrecruzamiento de un hidrogel determina sus propiedades de hinchamiento y por tanto su aplicabilidad. El entrecruzamiento dificulta la movilidad de las cadenas de polímero, disminuyendo así el hinchamiento (Fig.8).

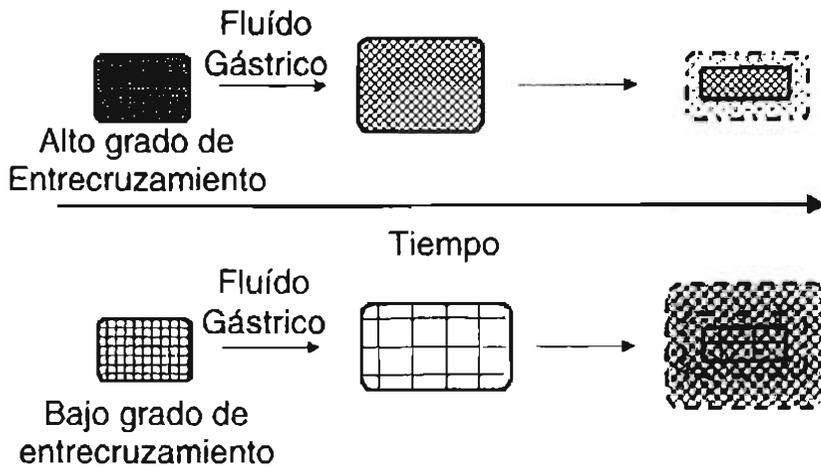


Figura 8. Relación entre el grado de entrecruzamiento de las cadenas del hidrogel y el grado de hinchamiento de los sistemas <sup>(30)</sup>.

### 1.3.5 Aplicación de los hidrogeles en sistemas de liberación controlada.

Los hidrogeles son materiales con un excelente potencial para ser utilizados como sistemas de liberación controlada, debido a sus características físicas como son: grado de hidratación, porosidad, densidad de entrecruzamiento, resistencia mecánica solo por mencionar algunas, pueden alterarse y controlarse fácilmente, con el único fin de modificar la velocidad de liberación de un fármaco determinado (6,13).

Estos materiales han sido utilizados como vehículos para inmovilizar, encapsular y liberar de manera controlada un gran número de sustancias con actividad fisiológica, tales como: antibióticos, anticoagulantes, antineoplásicos, anticuerpos, anticonceptivos, etc. (8).

Muchos de los estudios con hidrogeles se han centrado en la liberación de especies de peso molecular relativamente bajo (14). En los últimos años ha aumentado el interés por componentes macromoleculares como proteínas (15). La incorporación de sustancias dentro de los hidrogeles puede llevarse a cabo de dos formas: por inclusión o por polimerización directa.

- a. **Método de inclusión:** Puede ser físico o químico. El físico, consiste en introducir el xerogel (hidrogel sin hidratar) en soluciones concentradas de la sustancia deseada, seguido de la evaporación del disolvente cuando el hidrogel ha alcanzado el equilibrio de hinchamiento. En el químico, se inmoviliza el activo en la matriz del hidrogel mediante la formación de enlaces de tipo éster, anhídrido, amida, etc., aprovechando posteriormente su hidrólisis en medio acuoso.
- b. **Método de polimerización:** En el caso de que el activo sea lo suficientemente estable en las condiciones de síntesis requeridas, el activo se adiciona en la mezcla inicial de polimerización obteniéndose así

directamente el hidrogel cargado con el activo. Esta técnica aún presenta muchos problemas <sup>(16)</sup>.

Desde su desarrollo como sistemas de liberación controlada de sustancias bioactivas, los hidrogeles poliméricos y copoliméricos han sido utilizados para liberar una gran variedad de sustancias. Sus usos fueron condicionados por algunas de sus características, las cuales se deseaban obtener en el sistema final <sup>(1)</sup> (tabla IV).

Tabla IV. Ejemplos de sustancias empleadas en liberación controlada e hidrogeles comúnmente empleados para ello. <sup>(6,16)</sup>

HIDROGEL	FÁRMACO
Poli (metacrilato de 2-hidroxietilo) PHEMA	Ácido salicílico, Citarabina, 5-Fluracilo, fosfatasa ácida, Insulina, Progesterona, Teofilina
Polivinil alcohol (PVAL)	Albúmina, Atenolol, Heparina, Indometacina, Proxifilina, Teofilina
Polietilenglicol (PEG)	Eritromicina, Proxifilina, Clorfenamina.
Poli(etilenglicol-Co-butilentereftalato) (PEG-BT)	Albúmina
Poli(acrilamida-co-monoalquilitaconato)	Citarabina, 5-Fluracilo
Poli (metacrilato-co-etilenglicol)	Insulina
Poli ácido acrílico (PAA)	Estradiol, Insulina
Poli (1-vinil-2-pirrolidona) PVP	Maleato de clorfenamina, Salicilato sódico
Poli(N-isopropil acrilamida) PNIPA	Vitamina B <sub>12</sub>
Polímero de poliéster PE	Cis-platino
Poli(metacrilato de hidroxietilo-co-dimetilmetacrilato) P (HEMA-co-DMM)	Procainamida

Los primeros polímeros que se utilizaron en los sistemas de liberación controlada fueron: poliuretanos, el polimetacrilato de metilo, el polietileno y la polivinil pirrolidona.

Las estructuras que se emplean con más frecuencia en la actualidad son: el polimetacrilato de 2-hidroxietilo, poli(N-vinilpirrolidona), polivinil alcohol, poliácido acrílico, poliacrilamida, el polietilenglicol, y el ácido polimetacrílico (7).

### 1.4. MODELOS MATEMÁTICOS

La liberación de activos a partir de matrices poliméricas, bajo difusión a contracorriente en un acarreador hinchable, pueden ser explicados mediante la siguiente ecuación:

$$M_t / M_\infty = kt^n \dots\dots\dots (1)$$

Donde  $M_t / M_\infty$  es la fracción liberada de un activo en un tiempo  $t$ ,  $k$  y  $n$  (exponente difusional) son constantes características de la matriz polimérica y del medio de disolución. El exponente difusional "n" es dependiente de la geometría del dispositivo, así como del mecanismo físico de la liberación. (tabla V) (2,17,18,19).

El porcentaje de liberación del activo por unidad de área  $dH/Adt$  puede ser calculado fácilmente, a partir de la ecuación (2):

$$\frac{dM_t}{Adt} = nCokt^{n-1} \dots\dots\dots (2)$$

La ecuación 1 es una generalización de la observación de la sobreposición de dos mecanismos aparentemente independientes de transporte del activo, una difusión fickiana y un transporte del caso II, que describe en muchos casos un hinchamiento dinámico y la liberación del fármaco desde polímeros vítreos.

Cuando el exponente "n" toma el valor de uno, el porcentaje de liberación del activo es independiente del tiempo y constante. Este caso corresponde al transporte del caso II <sup>(2)</sup>.

Se ha explicado que la ecuación puede ser utilizada para analizar el 60% de la liberación de la curva, independientemente de la forma geométrica del dispositivo; además se ha demostrado que la competencia entre los mecanismos de liberación fickiana y la liberación debida al fenómeno de relajación son las limitantes del fenómeno <sup>2,20)</sup>.

**Tabla V.** Mecanismo y tipo de liberación de acuerdo al exponente difusional *n* del modelo semi-empírico para diferentes formas geométricas <sup>(2,20)</sup>.

Valor de <i>n</i> Películas	Valor de <i>n</i> Cilindro	Valor de <i>n</i> Esfera	Mecanismo de Transporte	Tipo de Liberación
0.5	0.45	0.43	Difusión fickiana	Dependiente del Tiempo $f(t^{-1/2})$
$0.5 < n < 1$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Transporte no fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$
1	0.89	0.85	Transporte Caso II	Independiente del tiempo (Orden cero)
$n > 1$	$n > 0.89$	$n > 0.85$	Transporte Súper Caso II	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$

La liberación fickiana es debida a la difusión molecular de fármaco ocasionada por gradiente. Y la liberación debida al fenómeno de relajación, en el mecanismo de transporte, es asociada con la tensión y con el estado de transición en un polímero hidrofílico vítro que se hincha en agua o en fluidos biológicos.

1.4.1 Modelo de Peppas N.A y Jahlín J.J. (2, 24).

En el caso de transporte de solvente en el polímero, el fenómeno que controla la liberación puede ser considerado aditivo.

De esta forma puede ser descrito como:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \dots\dots\dots(3)$$

Donde el primer término es la contribución fickiana y el segundo término es la contribución del fenómeno de relajación. El coeficiente (m), es el exponente de la difusión fickiana para un dispositivo de cualquier forma geométrica que posee una liberación sostenida.

El porcentaje de activo liberado asociado a un mecanismo fickiano es calculado como sigue:

$$F = \frac{1}{1 + K_2 t^{2m} / K_1} \dots\dots\dots(4)$$

que conduce a la relajación de las contribuciones fickiana y al fenómeno de relajación como:

$$\frac{R}{F} = K_2 t^{2m} / K_1 \dots\dots\dots(5)$$

De esta forma el soluto liberado por cualquier mecanismo independiente de su forma geométrica, puede ser descrito en términos de una contribución fickiana y una contribución asociada al fenómeno de relajación. La contribución fickiana puede ser expresada como una función de t y la contribución asociada al fenómeno de relajación, puede ser expresada como una función de t<sup>2m</sup>.

Por comparación de las ecuaciones 1 y 2 se concluye que  $m = n$  cuando el mecanismo de relajación es despreciable.

**1.4.2 Modelo propuesto por Harland R.S.(2).**

El fenómeno de hinchamiento, originado por la transición vítreo - elástica y la disolución del polímero en su estado hidratado, condiciona el proceso de liberación del principio activo a partir del sistema de liberación sostenida.

Este modelo es importante en los procesos de hinchamiento y disolución. Ya que involucra dos mecanismos de liberación: uno difusional (dependiente del  $t^{1/2}$  y otro relacionado con el proceso de disolución del polímero (dependiente del  $t$ ); no obstante cuando se llega a la región de sincronización de las interfases generadas, el término difusional llega a ser despreciable.

Este proceso de disolución puede ser obstaculizado por la generación de puentes de hidrógeno o por otras barreras, en el estado final la capa disminuirá con el tiempo. Este tipo de comportamiento ya había sido descrito por Colombo et al (1990), como un proceso de sincronización. El modelo es utilizado para explicar la liberación de activos con una cinética de liberación de orden cero. Las desviaciones de este comportamiento pueden ser debidas a las interacciones activo-polímero.

$$\frac{Mt}{M\alpha} = K_1 t^{1/2} + K_2 t \dots\dots\dots (6)$$

### 1.4.3 Modelo de Higuchi

En 1963 Higuchi presentó el primer modelo matemático conceptual para diseños de liberación controlada con un activo suspendido en una matriz homogénea insoluble. Donde reconocía que la concentración de dentro hacia fuera de la interfase era generalmente menor que el gradiente de concentración del medio hacia adentro y que el gradiente de concentración de dentro hacia fuera estaba determinado por la proporción del material difundido en sentido opuesto a la interfase bajo perfectas condiciones sink (dilución infinita). Haciendo una aproximación en la cual el gradiente de concentración de dentro hacia fuera de la interfase era lineal y se encontraba en un pseudos estado constante o interrumpido. Este modelo proponía dos mecanismos de liberación para los sistemas de liberación controlada <sup>(31,32)</sup>:

- a) Extracción del fármaco por un proceso difusional simple a través y desde la envoltura de la matriz homogénea.
- b) Lixiviación del fármaco por el fluido del medio en el cual es capaz de entrar a la fase matriz- fármaco, a través de poros, rupturas y espacios intragranulares.

En un sistema que utiliza matrices homogéneas, se establece que la cantidad de fármaco liberado, después de un tiempo por unidad de área expuesta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

Este modelo es aplicable para ungüentos y sistemas matriciales sin cambio de volumen y sin cambio de área, en sistemas no erosionables, y/o degradables.

La ecuación 7 representa al modelo de Higuchi que estudia la liberación de fármaco a partir de sistemas matriciales, donde la cantidad de fármaco liberado por unidad de área ( $Q = Mt/A$ ) está en función de la raíz cuadrada del tiempo <sup>(20,22)</sup>.

$$Q = K t^{1/2} \dots\dots\dots(7)$$

#### 1.4.4 Mecanismo de Difusión: Activo

La movilidad relativa del soluto difundible (activo), con respecto a la penetración del medio de disolución, es el factor controlador en el mecanismo de liberación del activo. Para este propósito, es conveniente definir un número adimensional como el número de interfase de hinchamiento  $Sw$ , de acuerdo a:

$$Sw = \frac{v\delta(t)}{D_i} \dots\dots\dots(8)$$

El número  $Sw$  se compara con la velocidad de la interfase de hinchamiento con el coeficiente de difusión del activo. El parámetro  $\delta(t)$  es el espesor de la capa de goma (gel) dependiente del tiempo.

La importancia de este número en la liberación del activo fue reconocida independientemente por Hopfenberg et al (1981)<sup>(2)</sup>, quienes usaron el recíproco del número de hinchamiento  $Sw$  para establecer las regiones de liberación de orden cero.

Cuando la velocidad de transporte del soluto a través de la región solvatada es más rápida que la velocidad a la cual el frente vítreo/ goma, avanza el número de interfase de hinchamiento  $Sw$  es más pequeño que 1 y la cinética de liberación del fármaco es de orden cero. Valores de  $Sw \gg 1$  designan el caso donde el frente de hinchamiento avanza más rápido que la liberación del activo.

En este caso, la difusión ocurre mediante un equilibrio aparente del gel hinchado, se observa la liberación fickiana. Para valores de  $Sw= 1$ , se observa liberación no fickiana y diferente de orden cero <sup>(17)</sup>.

1.4.4 Efecto "burst" (25,26,27).

El significado del efecto "burst" en sistemas de liberación controlada no ha sido ignorado por completo, aunque las teorías que describen este fenómeno no han tenido éxito.

Este efecto, se observa cuando al poner en contacto el hidrogel con el medio de disolución se presentan niveles iniciales altos de activo (Fig 9). Ya que la descarga sucede en un tiempo muy corto comparado al proceso completo de liberación, este fenómeno no se ha investigado específicamente en la mayoría de los trabajos publicados. A pesar del hecho de la rápida liberación del activo un fenómeno como éste es utilizado con el único fin de asegurar la administración de algunos activos.

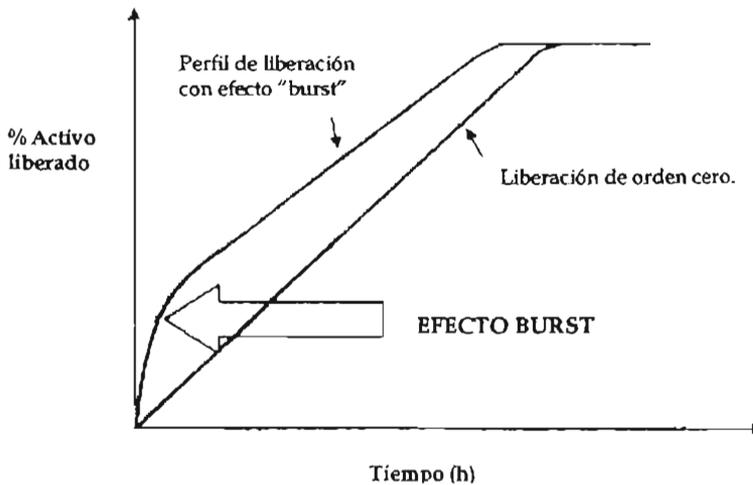


Figura 9. Esquema del efecto "burst" en un sistema de liberación controlado hinchable y uno con una cinética de liberación de orden cero.

Al tener una liberación de altas dosis después de la administración inicial en un tiempo muy corto se puede ver a partir de dos perspectivas: primero como una consecuencia no deseable al crear los sistemas de liberación controlada, o, en ciertas situaciones, liberaciones rápidas que pueden ser deseables (tabla VI).

Tabla VI. Ventajas y desventajas del efecto "burst".

Situaciones donde el efecto "burst" es favorable	Situaciones donde el efecto "burst" es negativo.
Tratamientos en heridas (donde se observa un efecto "burst" seguido por una necesidad de disminución del fármaco)	Intoxicación local o sistémica (por altas concentraciones de fármaco).
Encapsulamiento del sabor	Tiempos de vida cortos del fármaco <i>in vivo</i> (pérdida rápida de la actividad).
Liberaciones dirigidas (targeting)	Económica y terapéuticamente no es conveniente en el uso de algunos fármacos.
Fármacos para tratamiento del corazón.	Sus perfiles de liberación cortos; requieren frecuentes dosificaciones.

Los investigadores han comenzado a centrarse en el estudio de su mecanismo debido a que en algunas situaciones este efecto es favorable.

Algunas de las causas potenciales que pueden conducir a este tipo de liberaciones se enumeran en la tabla VII. Dicho efecto se ha atribuido a una variedad de factores tanto físicos, químicos y de procesamiento de parámetros, pero para la mayor parte, no ha demostrado ningún dato sustancial para entender este comportamiento en sistemas como los hidrogeles.

**Tabla VII.** Causas del efecto "burst" en hidrogeles.

Las condiciones de proceso (elaboración del hidrogel).
Morfología geométrica del material así como las interacciones.
Adsorción superficial (del activo).
Estructura porosa del material (xerogel).

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general:**

Determinar el tipo de cinética y variables determinantes en la liberación de un colorante modelo a partir de discos del gel poli(ácido metacrílico-co- metil metacrilato) sintetizados con diferentes porcentajes de entrecruzamiento para el desarrollo de sistemas de liberación controlada.

### **2.2 Objetivos específicos:**

- a. Determinar el efecto del pH sobre el hinchamiento de los discos de gel poli(ácido metacrílico-co-metil metacrilato) 78/22% con diferentes porcentajes de entrecruzamiento.
- b. Evaluar el mecanismo, tipo y cinética de liberación que presentan este tipo de hidrogeles de poli(ácido metacrílico-co- metil metacrilato) 78/22% con diferentes porcentajes de entrecruzamiento.
- c. Determinar el porcentaje de hinchamiento mediante un método fotográfico.

## **3.0 HIPÓTESIS**

Si los hidrogeles utilizados en este trabajo son sensibles a estímulos externos como pH y temperatura entonces pueden ser utilizados para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de activos de una manera pulsátil dependiente de las condiciones del medio circundante.

## 4.0 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Diagrama de flujo

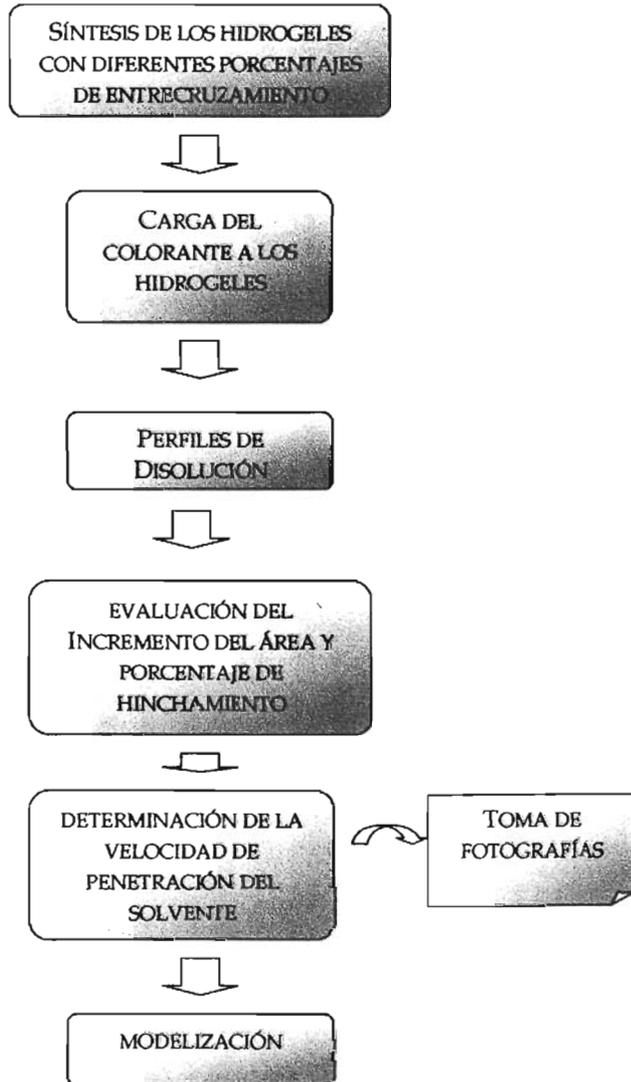


Figura 10 . Diagrama de Flujo de la parte experimental.

## 4.2 MATERIALES Y EQUIPO

### a) Materiales

- Matraces volumétricos de 10 ml (Pyrex).
- Matraces volumétrico de 100 ml (Pyrex).
- Matraces volumétrico de 250 ml (Pyrex).
- Matraces volumétrico de 500 ml (Pyrex).
- Matraces volumétrico de 1000 ml (Pyrex).
- Probeta de 100 ml (Pyrex).
- Viales de 5 ml.
- Micropipeta con capacidad de 500  $\mu$ l.
- Pipetas volumétricas de 1 ml.
- Puntas de plástico.
- Espátula.
- Piseta.
- Portamuestra (Structure, USA).

### b) Reactivos

- Los discos de gel poli(ácido metacrílico-co-metil metacrilato) 78/22% con diferentes porcentajes de entrecruzamiento. Fueron preparados por el equipo de investigación del Dr. José Manuel Cornejo Bravo de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California.
- Hidróxido de Sodio ( J.T. Baker NJ. USA)
- Fosfato monobásico de potasio ( Merck - México, S.A. México)
- Biftalato de Potasio ( J.T. Baker N.J. USA).
- Agua destilada (Milli-Q Millipore, USA)
- Metanol (Jt. Baker NJ USA)
- Azul de diclorobromofenol (Marcador), ( Merck - México, S.A. México)
- Cloruro de sodio ( Productos Químicos Monterrey, S.A., México)
- Ácido Clorhídrico ( Merck - México, S.A. México)

**c) Equipo**

- Espectrofotómetro UV - Vis. Mod.Cary 50 ( Varian, Australia).
- Balanza analítica (BBC 32 BOECO, Alemania).
- Hexadisolutor model DL1 (Optimal Control, USA).
- pH metro modelo 430 (CORNING, USA).
- Estufa ( Modelo 16 THELCO, CGA/Precision Scientific, , USA).
- Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC Q10, TA Instruments, USA).
- Microscopio Electrónico de Barrido ( JSM-25 SII, EOL, Japón).
- Cámara de Video HANDYCAM (SONY, USA).

### **4.3 SÍNTESIS DE LOS DISCOS DE GEL POLIÁCIDO METACRÍLICO-CO-METIL METACRILATO (MMA/MAA) 78/22 % MOLAR.**

Los hidrogeles poliácido metacrílico-co-metil metacrilato (MMA/MAA) 78/22 % molar con dos porcentajes de entrecruzamiento (0.3 y 0.5%) de etilendimetacrilato (EDM), fueron sintetizados por el método descrito por Siegel et al. [5] y Cornejo Bravo et al [1]. Donde el metil-metacrilato (MMA) (Polysciences USA.), ácido metacrílico (MAA) (Polysciences, USA.), etilendimetacrilato EDM (Polysciences USA.) y el radical libre iniciador 2,2' azo-bisisobutironitrilo (0.5% w/w / AISP, Polysciences USA.) fueron mezclados en proporciones adecuadas. Esta mezcla fue desgasificada a vacío y colocada en moldes de vidrio previamente silanizados (2% v/v diclorometil silano en tolueno) a un grosor de 0.4 mm. La polimerización se realizó a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de varias horas el hidrogel formado se removió y se cortó en discos de 1 cm de diámetro. Los discos se colapsaron en una mezcla agua/metanol 50:50 (v/v) y se secaron durante 24 horas a temperatura ambiente y con vacío 6 horas a 60 °C.

### **4.4 CARGA DEL COLORANTE A LOS DISCOS DE GEL.**

Los discos se cargaron por el método de hinchamiento-secado con colorante azul de diclorobromofenol (ADCBF marcador). Los discos se sumergieron en una solución de metanol saturada con el colorante ( $\cong 2$  mg/ml) durante 12 horas y posteriormente fueron secados a temperatura ambiente por 6 horas, por último se colocaron a 40 °C por 12 hr. El exceso de colorante en la superficie de los discos se removió sumergiéndolos en agua destilada por 2 min, repitiendo el proceso de secado.

#### 4.5 ANÁLISIS DE LA ESTRUCTURA POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO.

Una muestra del colorante se secó a 20 °C durante 12 horas y fue colocada sobre un cilindro portamuestra con cinta carbón de doble lado, los hidrogeles se fracturaron por la mitad aplicando presión con ayuda de un suaje y colocándolos de canto en el cilindro portamuestras, se recubrieron con una capa de oro de un grosor ( $\cong$  20 nm) para observarlos al microscopio electrónico de barrido.

#### 4.6 ESTUDIO DE CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).

El Calorímetro Diferencial de Barrido, se calibró para entalpía y temperatura con el metal indio (In) como estándar. El colorante fue secado a 20°C durante 12 horas y homogenizado con ayuda de un mortero. Los hidrogeles con diferentes porcentajes molares de entrecruzamiento fueron también pulverizados.

Se pesaron  $\cong$  3 - 5 mg de cada muestra en charolas de aluminio no herméticas y se analizaron bajo las siguientes condiciones: incrementó de temperatura de 5 °C/min en un rango de 35 a 274 °C y un flujo de gas (N<sub>2</sub>) de 50 ml/min (Tabla VIII).

Tabla VIII. Termogramas de Calorimetría diferencial de barrido de: (1) ADCBF (Colorante modelo), (2) P( MMA/MAA) 78/22 0.3% mol de entrecruzamiento sin ADCBF, (3) P(MMA/MAA) 78/22 0.3% mol de entrecruzamiento cargado con ADCBF.

COMPONENTE	CARACTERÍSTICAS	CHAROLA
ADCBF	Materia Prima (polvo)	Aluminio no hermética
poliácidos (MMA/MAA) 78/22 0.3%	Disco sin cargar	Aluminio no hermética
poliácidos (MMA/MAA) 78/22 0.5%	Disco sin cargar	Aluminio no hermética
poliácidos (MMA/MAA) 78/22 0.3%	Disco cargado	Aluminio no hermética
poliácidos (MMA/MAA) 78/22 0.5%	Disco cargado	Aluminio no hermética

#### 4.7 PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES.

La preparación de los medios de disolución se hizo de acuerdo a la USP 24 (2000).

##### 4.7.1 Preparación del fluido gástrico simulado.

Se disolvieron 2.0 g de cloruro de sodio en 7.0 ml de ácido clorhídrico en suficiente agua, para llevar a un volumen de 1000 ml. Ajustar el pH a  $1.2 \pm 0.1$ .

#### 4.7.2 Preparación de solución amortiguadora de biftalato de potasio pH= 5.0.

Se colocaron 50 ml de biftalato de potasio ( $K_6C_8H_5O_2$ ) en solución en un matraz de 1000 ml y se le adicionaron 22.6 ml de NaOH 0.2 N, después se llevó a un volumen constante de 1 l con agua.

#### 4.7.3 Preparación del fluido intestinal simulado.

Se disolvieron 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 250ml de agua. Se adicionaron 77 ml de NaOH 0.2 N en 500 ml de agua. Por último se ajustó la solución con NaOH 0.2 N o con HCl 0.2 N a un pH de  $6.8 \pm 0.1$ . Adicionando agua hasta un volumen de 1000 ml.

#### 4.7.4 Preparación de fluido intestinal simulado.

Se disolvieron 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 ml de agua, adicionándoles 190 ml de NaOH 0.2 N en 500 ml de agua. La solución anterior se ajustó con NaOH 0.2 N o con HCl 0.2 N a un pH de  $7.4 \pm 0.1$ . Con agua destilada se ajustó a un volumen de 1000 ml.

### 4.8 CURVAS DE CALIBRACIÓN

Cada curva de calibración de ADCBF se preparó por triplicado. Y con el sistema 8 el cual contenía la concentración más alta de colorante se llevó a cabo el barrido, para localizar la longitud de onda a la cual tiene su máximo de absorción del colorante ADCBF (Anexo A).

La curva de calibración para cada pH se preparó de la siguiente manera:

1. Se disolvió 20 mg del colorante ADCBF en 100 ml de solución amortiguadora según fuera el caso (Solución stock). Estos pasos se realizaron para todos los sistemas de pH 1.2, 5.0, 6.8 y 7.4.

2. A partir de una solución stock de concentración 0.2 mg /ml de colorante ADCBF se prepararon una serie de soluciones de acuerdo a la tabla IX (Anexo A).

Tabla IX. Curvas de Calibración colorante ADCBF

Sistema	Vol. Sol stock (ml)	Vol total (ml)	Concentración (mg/ml)
1	0.1	100	0.2
2	0.2	100	0.4
3	0.3	100	0.6
4	0.1	10	2
5	0.2	10	4
6	0.3	10	6
7	0.4	10	8
8	0.5	10	10

#### 4.9 ESTUDIO DE LIBERACIÓN DEL COLORANTE

La liberación del colorante (ADCBF) se evaluó empleando el aparato II de la USP 24 NF19 (2000), utilizando como medio de disolución 500 ml de fluido intestinal simulado, pH 6.8 y pH 7.4, así como fluido gástrico simulado pH = 1.2 y una solución amortiguadora de biftalato de sodio pH = 5.0. La cantidad de colorante liberado se siguió durante 2 meses tomando muestras el primer día cada 3 horas y después cada 24 horas y leyéndolas en el espectrofotómetro (Varian, Mod.Cary 50, Australia) a 590 nm para los de pH's 5, 6.8 y 7.4 y a 434.9 nm para pH 1.2. A estos mismos tiempos los sistemas fueron fotografiados, sobre una malla # 10 de

referencia (1 mm) con el objeto de evaluar el hinchamiento, la formación de la capa gomosa de hinchamiento y la frontera de difusión del colorante (Fig. 11).

El porcentaje de hinchamiento se determinó a través de la obtención del incremento del diámetro del hidrogel y con la ecuación.

$$\% \text{ hinchamiento} = \frac{d_t}{d_0} - \frac{d_0}{d_0} * 100 \dots\dots\dots (8)$$

Donde:  $d_t$  es el diámetro al tiempo  $t$ .

$d_0$  es el diámetro al tiempo 0.

El cambio del área se determinó de manera radial, esto es, el incremento de la circunferencia.

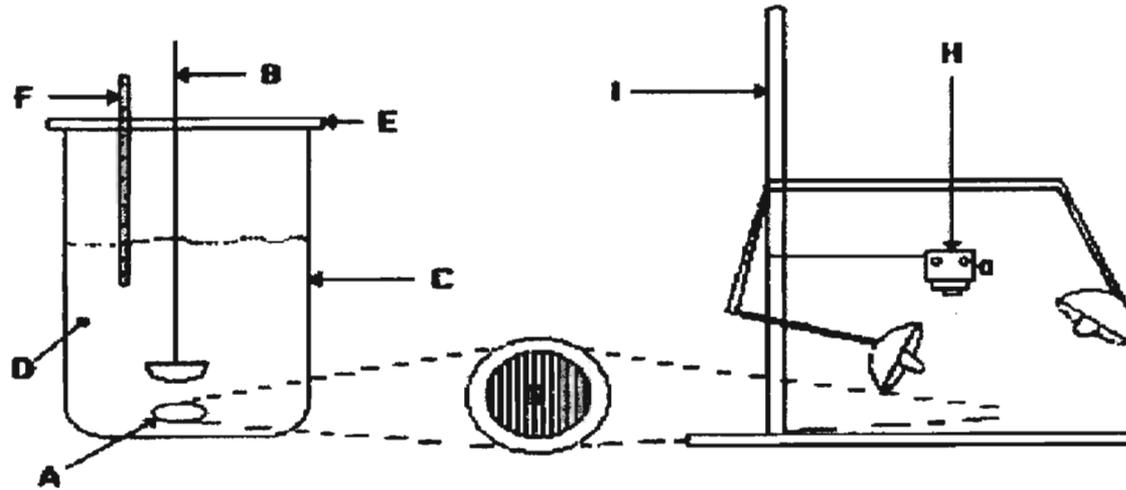


Figura 11. Sistema de Disolución utilizado para evaluar la formación de la capa gomosa de hinchamiento y la frontera de difusión del colorante. A. Hidrogel poliácido (MMA/MAA); B. Propela; C. Vaso; D. Medio de Disolución; E. Tapa Hermética; F. Termómetro; G. Malla # 10; H. Cámara de vídeo;

## 5.0 Resultados y Discusión

### Resultados

Como ha sido previamente reportado <sup>(28)</sup>, los polímeros derivados del ácido metacrílico se comportan como sistemas hidrófilicos. Cuando estos son entrecruzados se vuelven insolubles pero son capaces de provocar hinchamiento el cual es debido a la ionización/desionización de los grupos carboxílicos. A un bajo pH ( $pka > pH$ ), los grupos carboxilo se encuentran no ionizados por lo que el enrejado se encuentra en un estado colapsado. A valores altos de pH ( $pka < pH$ ), los grupos carboxilo se repelen entre sí provocándose el hinchamiento del sistema (Fig. 12).

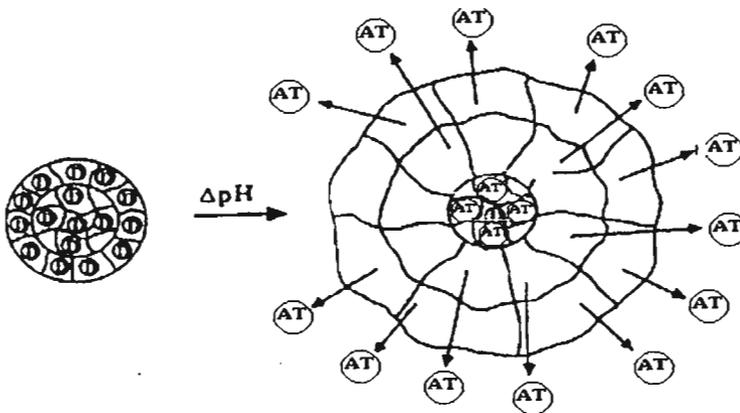


Figura 12. Representación esquemática del comportamiento de un hidrogel con liberación pH sensible. AT representa moléculas del activo terapéutico atrapados en el sistema <sup>(1)</sup>.

El fenómeno también podría encontrar explicación en el efecto Donan <sup>(33)</sup> propuesto para el equilibrio de membranas. El polímero cargado es capaz de atraer contraiones provocando un gradiente de potencial químico. Como consecuencia de la diferencia de concentración de contraiones, la presión

osmótica dentro del dominio del polímero excede la de la solución externa y por lo tanto el polímero es capaz de hincharse.

La figura 13 muestra el aumento del porcentaje de hinchamiento ( $S_w$ ), expresado como la relación del área del hidrogel a un tiempo  $t$  entre el área inicial ( $\% S_w = (A_t/A_0) \times 100$ ) contra tiempo para los hidrogeles preparados. Como se puede observar existe una relación entre el incremento del área observada con el pH y el grado de entrecruzamiento.

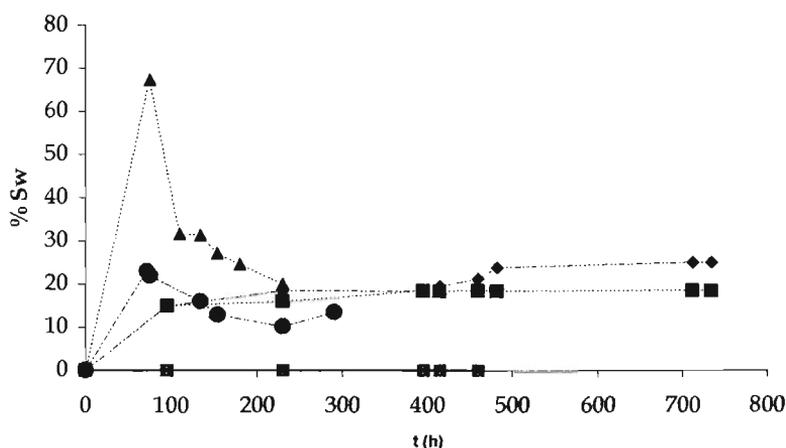


Figura 13. Representación de los resultados de hinchamiento de los hidrogeles: p(MMA/MAA) 78/22 % mol con diferentes porcentajes de entrecruzamiento. (⊠) 0.3% y (◇) 0.5 % a pH 1.2, (-) 0.3% y (x) 0.5% a pH 5, (◆) 0.3% y (■) 0.5% a pH 6.8, (▲) 0.3% y (·) 0.5% a pH 7.4. (T= 37 °C).

A pH's ácidos (pH = 1.0 y pH = 5.0), no se observa hinchamiento alguno inclusive a 1600 h de exposición al medio (Fig 14, a-b), con lo que se evidencia que el polímero a estas condiciones se comporta como un material lipófilico.

A pH's básicos (6.8 y 7.4) con ambos entrecruzamientos (0.3% y 0.5%) zonas de hinchamiento son observadas (Fig 14 c, d, e y f), indicativo de la existencia de una relajación de las cadenas de polímero debida a la repulsión electrostática presentada por los grupos carboxílicos. Este incremento en el hinchamiento del hidrogel fue evidenciado por el aumento de peso (absorción y retención de agua del sistema).

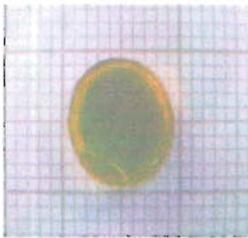
Al analizar los porcentajes de hinchamiento se encontraron muy diferentes comportamientos. Considerando los conceptos fundamentales en la física de polímeros. Era de esperarse que los geles con mayor entrecruzamiento hincharan más lentamente por el impedimento mecánico de las cadenas del polímero. Sin embargo este aspecto no pudo ser apreciado debido a que en algunos casos existía un desprendimiento de material polimérico de la superficie del disco. Lo que provocaba la presencia de cuatro frentes de avance; a) el de penetración de solvente; b) el de hinchamiento; c) el de disgregación superficial y d) el de difusión del colorante. Los cuales se tuvieron en cuenta para analizar la liberación. En los discos de gel con 0.3% de entrecruzamiento a pH 6.8, no se presentó un hinchamiento significativo pero si suficiente para llevar a cabo la liberación del colorante. El hinchamiento máximo fue aproximadamente de un 28% hasta las 482 h siendo de forma radial. A partir de este tiempo y posteriores la liberación fue de tipo puntual. La diferencia entre los discos de gel con 0.5% de entrecruzamiento al mismo pH con respecto al de 0.3%, es un impedimento físico al incrementar el porcentaje de entrecruzamiento, donde el frente de penetración del solvente no es homogéneo. Aparentemente el solvente penetra más intensamente en unas regiones que en otras por lo que no se observó la formación de una capa gomosa radial como tal sino por regiones localizadas dando la apariencia al gel de un "vidrio fracturado" el cual disgrega como consecuencia del crecimiento de estas regiones intragel relajadas.

Este comportamiento sugiere que existe un factor que favorece este tipo de penetración: la tortuosidad que mantiene un balance entre el hinchamiento y la disolución, de lo contrario el sistema perderá eventualmente su integridad debido cambios mecánicos dentro del gel. Es importante señalar que el tipo de liberación para este entrecruzamiento está directamente relacionada a esta forma de penetración relajación/disgregación del sistema haciéndolo aparentemente una matriz con regiones puntuales de fármaco. En los discos de gel con 0.3% de entrecruzamiento a pH 7.4, se observó un rápido hinchamiento presentando un máximo a las 80 h seguido por un fenómeno en el cual el frente de desintegración superficial influye de manera determinante en el porcentaje de hinchamiento y por lo tanto en liberación, ya que después de las 160 h la liberación radial cambia a tipo puntual además de una evidente deformación y fractura del polímero a este tiempo. En los discos de gel 0.5% pH 7.4, su hinchamiento no puede ser contundentemente estimado ya que se observa una rápida disgregación superficial del polímero, presentando un máximo a las 22 h. La disgregación del polímero se debe en gran parte a la oposición mecánica al hinchamiento y a la formación de regiones localizadas. Aparentemente el entrecruzamiento de 0.5%, debido a limitaciones mecánicas, no permite un hinchamiento controlado del sistema y por lo tanto el análisis de la liberación no puede ser interpretado con el hinchamiento del disco.

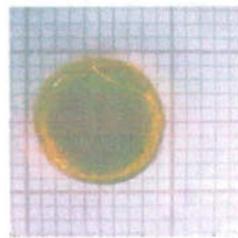
La figura 15 muestra el comportamiento del grosor de la capa gelosa durante la liberación, se puede observar que en medios de disolución básicos la banda de hinchamiento incrementa homogéneamente. Para todos los discos y hasta las 250 h se observó un incremento lineal y creciente de la formación de la capa gelosa. Es importante señalar que este incremento sólo fue seguido hasta la pérdida de la liberación radial del colorante. La formación de esta capa es dependiente del pH y entrecruzamiento. A condiciones más alcalinas y menor grado de entrecruzamiento la capa gelosa se forma más rápidamente. Como ya se había mencionado a mayores entrecruzamientos la oposición física de los discos de gel

obstruye el frente de permeación del solvente evitando así la formación de esta capa.

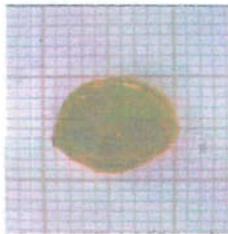
Para estos sistemas se observó que a tiempos cortos ( $< 230$  h) se perdía la forma nucleada de liberación observándose varias zonas irregulares de frente de colorante donde la penetración del solvente no era radial y uniforme, confirmando la influencia del frente de disgregación sobre el comportamiento y liberación de los geles.



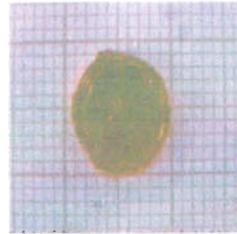
**a = 0 h**



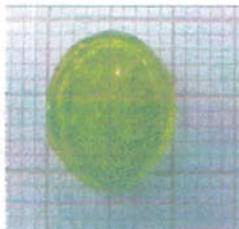
**a = 1600 h**



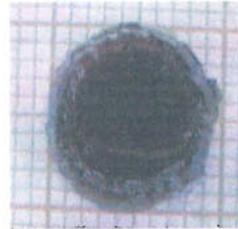
**b = 0 h**



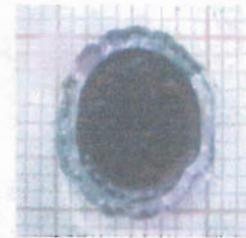
**b = 1600 h**



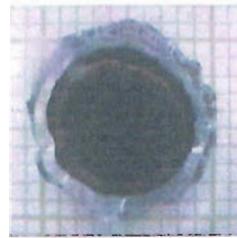
**c = 0 h**



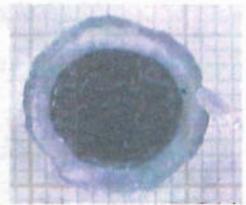
**c = 95 h**



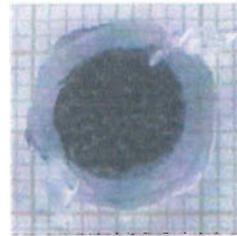
**c = 230 h**



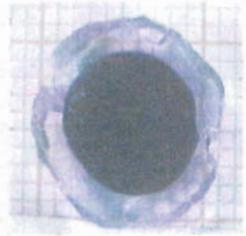
**c = 395 h**



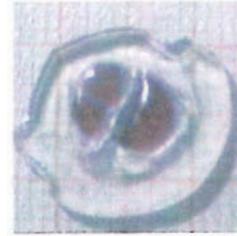
**c = 415 h**



**c = 460 h**



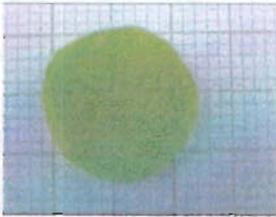
**c = 482 h**



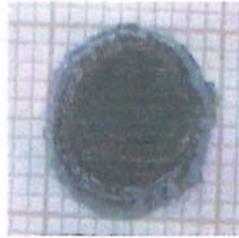
**c = 712 h**



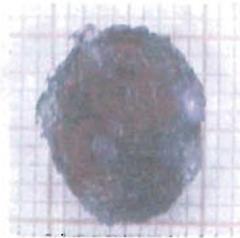
**c = 734 h**



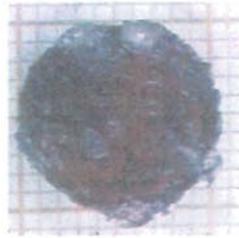
**d = 0 h**



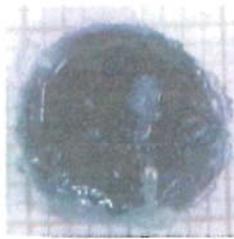
**d = 95 hrs**



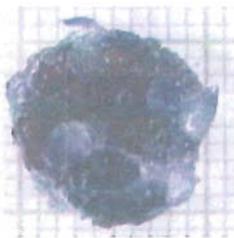
**d = 230 h**



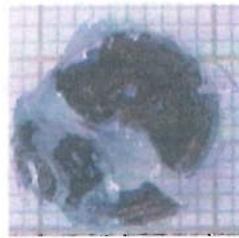
**d = 395 h**



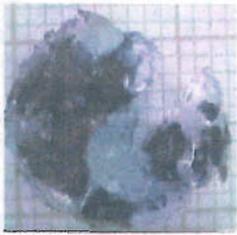
**d = 415 h**



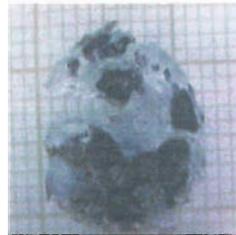
**d = 575 h**



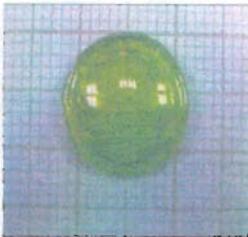
**d = 482 h**



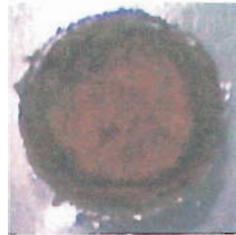
**d = 642 h**



**d = 712 h**



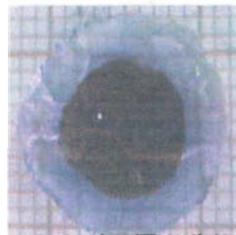
**e = 0 h**



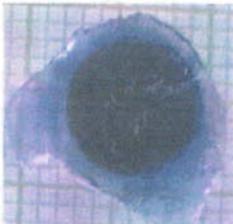
**e = 71 h**



**e = 74 h**



**e = 110**



**e = 154 h**



**e = 180 h**



**e = 230 h**



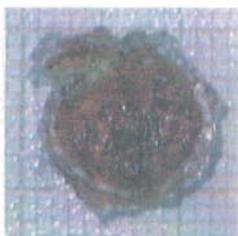
**e = 290 h**



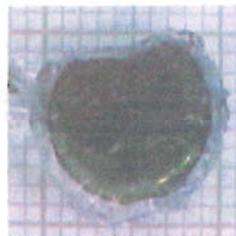
**f = 0 h**



**f = 22 h**



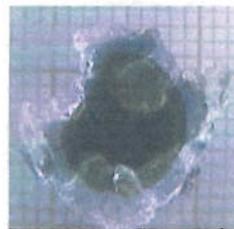
**f = 71 h**



**f = 75 h**

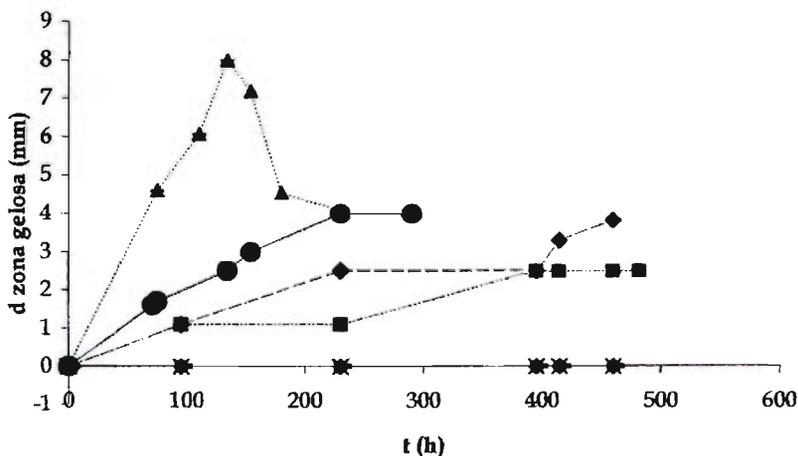


f = 154 h



f = 290 h

**Figura 14.** Secuencia de fotografías del hinchamiento de los hidrogeles. a) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.3% de entrecruzamiento a pH 1.2, b) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.5% de entrecruzamiento a pH 1.2, c) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.3% de entrecruzamiento a pH 6.8, d) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.5% de entrecruzamiento a pH 6.8, e) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.3% de entrecruzamiento a pH 7.4, f) p(MMA/MAA) 78/22 % mol; 0.5% de entrecruzamiento a pH 7.4. ( $T = 37^\circ\text{C}$ ).



**Figura 15.** Representación de los resultados del avance del grosor de la zona gelosa en los hidrogeles p(MMA/MAA) 78/22 % mol con diferentes porcentajes de entrecruzamiento. (⊠) 0.3% y (◇) 0.5 % pH 1.2, (-) 0.3% y (x) 0.5% pH 5 (◆) 0.3% y (■) 0.5% pH 6.8, (▲) 0.3% y (●) 0.5% a pH 7.4. ( $T = 37^\circ\text{C}$ ). Barras de error más pequeñas que los símbolos.

En la Fig. 16 se muestran los resultados obtenidos para la liberación del colorante ADCBF a los diferentes pH's evaluados. En los medios de disolución ácidos los hidrogeles presentaron una mínima liberación de colorante (pH's 1.2 y 5.0). Esta cantidad liberada es atribuida a la fracción de colorante que se encuentra superficialmente y que es posible extraer por la penetración del solvente a través de poros expuestos del disco no hinchado.

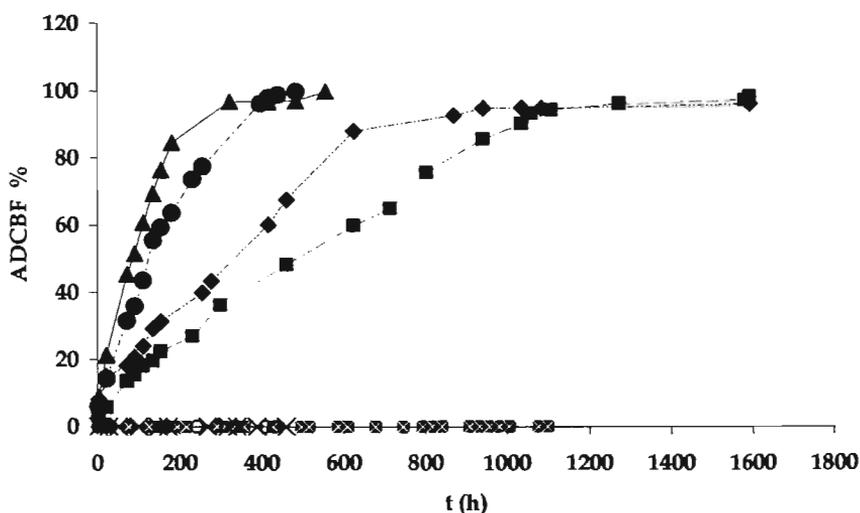
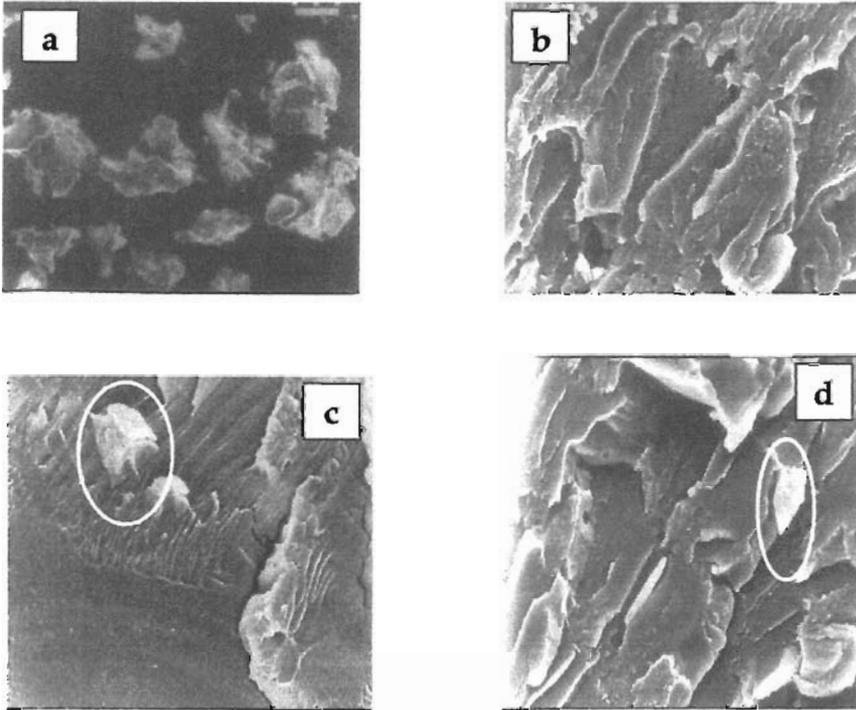


Figura 16. Perfil de liberación de ADCBF en hidrogeles p(MMA/MAA) 78/22 % mol con diferentes porcentajes de entrecruzamiento; (▣) 0.3% y (◇) 0.5 % a pH 1.2, (-) 0.3% y (x) 0.5% a pH 5, (◆) 0.3% y (■) 0.5% a pH 6.8, (▲) 0.3% y (●) 0.5% a pH 7.4. (T= 37 °C).

Ulterior liberación no es observada debido al comportamiento hidrófobo del sistema. Las fotografías de microscopía electrónica de barrido (MEB), Fig. 17, nos permitieron constatar que la estructura interna de los hidrogeles se conforma de superposición de placas de polímero donde se generan poros y canales interconectados.

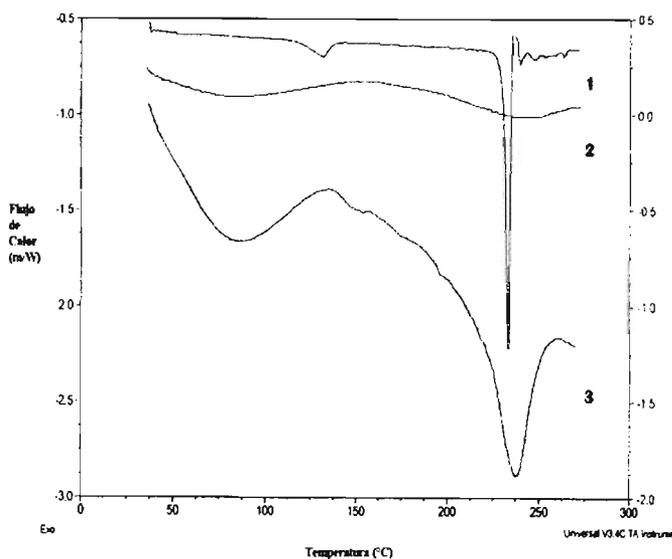
La observación de diferentes campos de las regiones fracturadas de los geles permitieron poner en evidencia la presencia de cristales de ADCBF lo que sugiere que el sistema es una matriz estricta.



**Figura 17.** Micrografías electrónicas de barrido de: (a) cristales de ADCBF (1500X), (b) estructura interna de los hidrogeles 78/22 con entrecruzamiento 0.3 % mol (1500 X), (c) hidrogeles 78/22 con entrecruzamiento 0.3 % mol cargados con ADCBF (750 X), (d) hidrogeles con ADCBF. (1500 X). Los recuadros muestran la presencia de cristales dentro de la matriz.

Con el objetivo de confirmar la presencia del colorante en su forma cristalina diferentes ensayos por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC), fueron realizados, un caso característico es mostrado en la Fig 18. Como se puede observar el colorante (1) presenta dos transiciones características una a  $\cong 130$  °C correspondiente a la presencia de una estructura amorfa y una a  $\cong 237$  °C atribuida al punto de fusión del colorante. El polímero presenta una temperatura de transición vítrea de su zona amorfa a  $\cong 77$  °C seguido de una transición atribuida a la presencia de una mínima porción cristalina a 235 °C. Cuando el gel cargado con el colorante, es analizado se observa la temperatura de transición vítrea del polímero seguida de un pico perfectamente bien definido a la temperatura de fusión del colorante confirmando que este se encuentra dispersado completa o parcialmente dentro de los poros del gel, como había sido propuesto en las observaciones por MEB.

La presencia del ADCBF dispersado de esta manera tiene importantes implicaciones sobre el mecanismo y tipo de liberación ya que existe la necesidad de disolver estos cristales dentro de la matriz a fin de que el proceso de difusión comience por lo que la racionalización del proceso de liberación obliga a un análisis profundo con la idea de distinguir que frente de avance controla la cesión del colorante al medio de disolución.



**Figura 18.** Termogramas por calorimetría diferencial de barrido, de: (1) ADCBF (colorante modelo), (2) p(MMA/MAA) 78/22 0.3% mol, entrecruzamiento sin ADCBF, (3) (MMA/MAA) 78/22 0.3 % mol de entrecruzamiento cargado con ADCBF.

En medios de disolución básicos 6.8 y 7.4 se observa una liberación completa de todo el colorante, se distinguen dos fases en el perfil de liberación, la primera corresponde a una fase lineal previo un efecto "burst" (pronta liberación) atribuido al colorante superficial y a la salida rápida del colorante anterior al establecimiento del hinchamiento de la primera capa.

Algunos autores <sup>(29)</sup>, han reportado liberaciones semejantes para este tipo de polímeros y han atribuido este comportamiento a una sincronización entre el avance del frente del disolvente, la velocidad de hinchamiento y la disgregación y/o disolución del polímero lo que permite tener un grosor de capa gomosa radial y constante que controla la liberación y permite formar un gradiente constante de difusión. Demostrándose que este no es el caso para nuestros sistemas considerando el análisis del proceso de hinchamiento. La segunda fase corresponde a un decaimiento de la velocidad de liberación atribuible al incremento de la capa hidrodinámica de difusión.

Con la idea de discernir los posibles mecanismos y tipos de liberación de los geles estudiados se aplicó el modelo semiempírico propuesto por Peppas <sup>(29,30)</sup>:

$$dM_t/dt = kt^{n-1} \dots \dots \dots \text{(Ec. 1)}$$

Donde  $dM_t/dt$  representa la velocidad de liberación del colorante,  $k$  es la constante de Peppas,  $t$  es el tiempo y  $n$  es el exponente difusional indicativo del mecanismo y tipo de liberación. (tabla X). La ecuación fue transformada en su forma logarítmica (Fig. 19) y de la pendiente fue tomado el valor de  $n$  para cada uno de los sistemas (tabla XI).

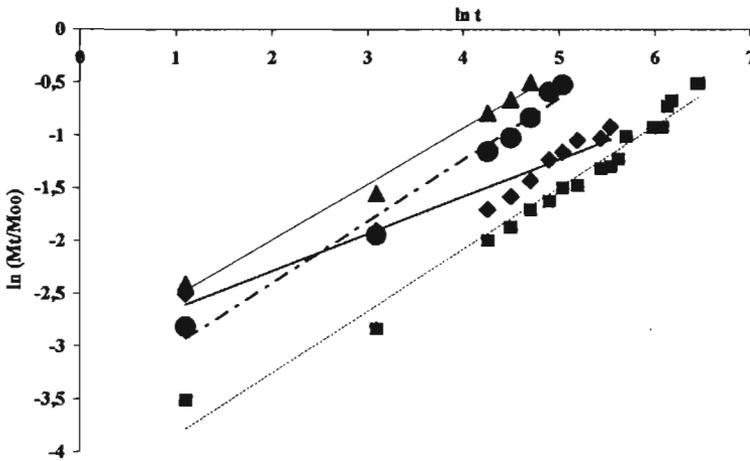


Figura 19. Análisis por el modelo de Peppas de los perfiles de liberación de ADCBF contenido en los hidrogeles p(MMA/MAA) 78/22 % con diferentes porcentajes de entrecruzamiento; (◆) 0.3% y (■) 0.5% pH 6.8, (▲) 0.3% y (●) 0.5% pH 7.4. (T = 37°C).

Tabla X. Mecanismo y tipo de liberación de acuerdo al exponente difusional  $n$  del modelo semi-empírico.

Valor de $n$	Mecanismo de Transporte	Tipo de Liberación
0.5	Difusión fickiana	Dependiente del Tiempo $f(t^{-1/2})$
$0.5 < n < 1$	Transporte no fickiano (anómalo)	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$
1	Transporte Caso II	Independiente del tiempo (Orden cero)
$n > 1$	Transporte Súper Caso II	Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$

Tabla XI. Parámetros de regresión y valor de "n" y "k" obtenidos para la liberación de ADCBF a 37°C al tratar los resultados de acuerdo al modelo de Peppas y de Higuchi en los sistemas.

Sistema	Entrecruzamiento	pH	n	r <sup>2</sup>	k <sub>H</sub>	r <sup>2</sup>
5	0.3	6.8	0.39	0.94	0.0048	0.95
6	0.5	6.8	0.58	0.98	0.0037	0.96
7	0.3	7.4	0.53	0.99	0.0097	0.99
8	0.5	7.4	0.58	0.99	0.0082	0.99

Los resultados obtenidos indican que todos los sistemas calculados a pH 6.8 y 7.4 presentan un tipo de liberación dependiente del tiempo  $f(t^{1/2})$  y un mecanismo de transporte Fickiano ( $n \cong 0.5$ ). A partir de este comportamiento podemos determinar que el sistema se comporta de manera muy semejante a un sistema matricial no erosionable, donde la capa hidrodinámica de difusión aumenta con el tiempo.

Higuchi (28, 29, 30), desarrolló una ecuación para la liberación de un fármaco de un ungüento la cual es extensiva para la difusión de fármacos sólidos dispersos homogéneamente en un sistema de dosificación matricial. La ecuación establece que la liberación de un fármaco por unidad de área de un sistema tipo matriz formado con un polímero homogéneo es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo:

$$(Q = K_H t^{1/2}) \dots \dots \dots (\text{Ec. 2})$$

donde  $K_H$  es la constante de Higuchi expresada como  $(2ADCs)^{1/2}$  donde  $A$  es el área de difusión,  $D$  es el coeficiente de difusión y  $C_s$  es la solubilidad del fármaco en el sistema. Al aplicar la ecuación a nuestros sistemas (Fig. 20) encontramos que todos los sistemas se adecuan ( $r^2 > 0.95$ ) por lo que el modelo explica la forma de cesión del activo de los geles sin involucrar los fenómenos de hinchamiento que aunque como es evidente estos determinan la cinética de salida del activo. Aparentemente el hecho de tener disperso el activo en la matriz y los efectos de disgregación de los geles determinan que el sistema se comporta como una matriz estricta, donde el aumento de la región de hinchamiento es creciente y determinante de la liberación aún en casos donde la liberación no es radial. El avance de este frente es determinante para que la liberación sea dependiente de la raíz cuadrada de tiempo ( $t^{1/2}$ ). Los restantes frentes de disgregación y principalmente el de erosión solamente controlan la intensidad de la liberación.

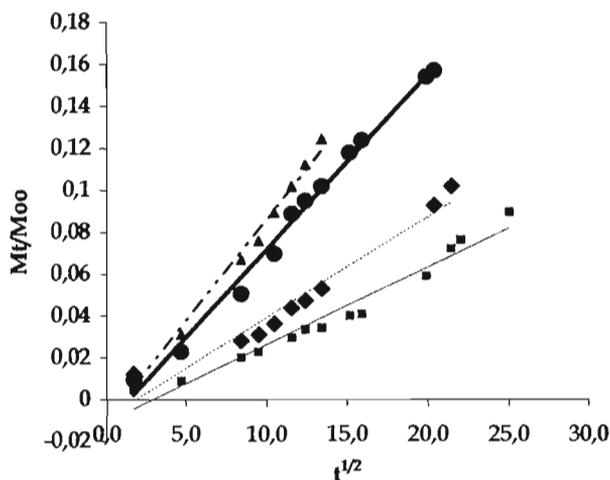


Figura 20. Análisis por el modelo de Higuchi de los resultados de liberación de ADCBF, para los hidrogeles p(MMA/MAA) 78/22 % mol con diferentes porcentajes de entrecruzamiento; (◆) 0.3% y (■) 0.5% pH 6.8, (▲) 0.3% y (●) 0.5% pH 7.4. ( $T = 37^{\circ}\text{C}$ ).

## 6.0 CONCLUSIONES

Los hidrogeles poliácidos son una interesante opción para el diseño de formas farmacéuticas de liberación controlada con respuesta al pH de la cavidad fisiológica donde se administran. Dado que la respuesta en diferentes regiones del organismo será dependiente de su pH este tipo de geles se convierten en sistemas inteligentes con respuesta en el sitio donde el efecto es requerido.

El presente estudio mostró que es posible controlar la liberación de activos por tiempos prolongados modificando el entrecruzamiento del polímero.

Los hidrogeles pH-sensibles preparados presentan una liberación que puede ser descrita como una matriz estricta o como un sistema cuya liberación está influenciada por la formación de la capa gelosa alrededor del hidrogel.

La liberación de activos a partir de geles poliácidos pH-sensibles es dependiente del avance de cuatro frentes involucrados en el proceso: a) penetración del solvente; b) difusión de solvente; c) disgregación superficial y d) difusión del activo. De ellos el hinchamiento es el factor que define el mecanismo y tipo de liberación. Los hidrogeles sintetizados se comportan como sistemas matriciales que se ajustan al modelo de Higuchi ( $t^{1/2}$ ). El entrecruzamiento juega un rol fundamental en el comportamiento físico de los sistemas y en la cinética de disolución.

De acuerdo a las observaciones hechas mediante microscopia electrónica de barrido los hidrogeles preparados presentan una alta porosidad donde el activo es atrapado en forma de cristales.

La liberación del activo para este tipo de sistemas es favorecida en medios básicos, ya que cuando el medio es ácidos, estos hidrogeles tienden a colapsarse, cerrando sus cadenas y evitando la salida del activo.

## 7.0 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Escobar D J.L.; García M.; Zaldivar D.; Katime I.; Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. Rev. Iberoamericana Polímeros, 2002; 3(3); 1-25.
2. Raygoza Trejo; "Estudio de la liberación del Clorhidrato de Pseudoefedrina en Matrices Hidrofílicas de P.V.A. 5222 y su relación con el hinchamiento". Tesis, No. 56, 1995. pp. 100.
3. Peppas N.A.; Klier J.; Controlled release by using poly (metacrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. J.Control Rel. 1991; 16; 203-214.
4. Ratner B.D.; Hoffman A.S.; Hydrogels for medical and related applications, ed. J.D. Andrade, ACS Symposium Series 31, American Chemical Society, Washing, 1976; 1-17.
5. Sáez V.; Hernández E.; Sáenz L.; Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles. Rev. Iberoamericana de Polímeros, 2003; 4(1); 21-91.
6. Peppas N.A.; Bures P.; Leobandung W.; Ichikawa H.; Hydrogels in pharmaceutical formulations. Eur. J. Phar. Biopharm, 2000; 50;27-46
7. Xin, Qu. *et al.* "Synthesis and Characterization of pH sensitive Hydrogel Based on Chitosan and D,L-Lactic Acid" Journal of Applied Polymer Science, 1999; 74 ( 3); 193-320.
8. Ende -M; Bell C.L.; Pepas N.A.; Massimo G.; Colombo P.; Measurement of the swelling force in ionic polymeric networks:II Swelling force and desintegration of controlled release dosage formulations using pH-sensitive components, Int. J. Pharm, 1995;12 ; 33-40.
9. Tamayo E. D.; Mendoza R. L; Villalobos G. R.; Ganem R. A.; Quintanar G. D.; Administración Ocular: Formas Farmacéuticas nuevas y técnicas para su evaluación.Informacéutico, 2002; 9 (5) ; 31-43.
10. Dittgen M.; Durrani M.; Lehmann K.; Acrylic polymers. A review of pharmaceutical applications. S.T.P. Pharma Sciences, 1997; 7 (6); 403-437.

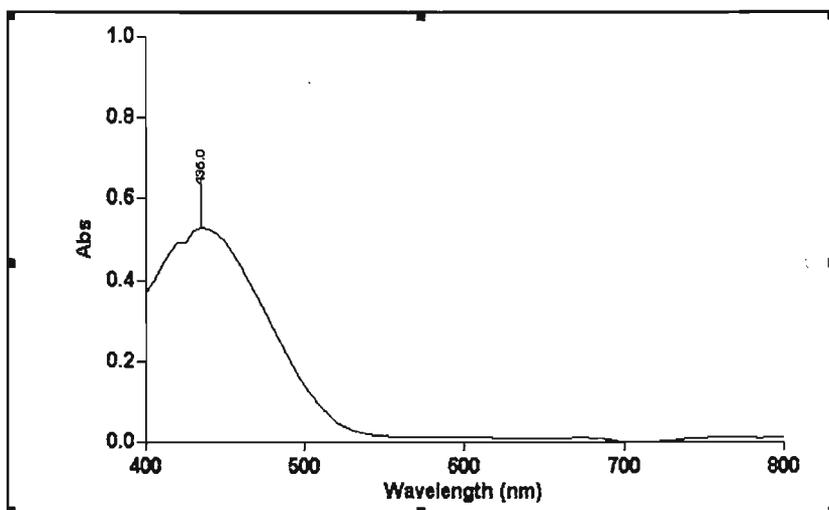
11. Chawla G.; Gupta P.; Koradia V.; Bansal A.; Medio para resolver la variabilidad regional en la absorción intestinal de fármacos. *Pharm. Techn. Esp.* 2003; 1 (4) ;20-29.
12. Siegel R. A.; Falamazarzian M.; Firestone B.A.; Moxley B.; pH -Controlled release from hydrophobic-polyelectrolyte copolymer hidrogels. *J.Control. Rel.* 1988; 21; 3225.
13. Hunglin M.B.; Liu Y.; Velada J.; Thermoreversible swelling behaviour of hydrogels based on N-isopropylacrylamida with acidic monomers, *Polymer*, 1997; 38; 5785-5791.
14. Brazel; Peppas N.A.; Pulsatile local delivery of thrombolytic and antithrombotic agents using poly(N-isopropylacrylamide- co-metacrylic- acid hidrogels, *J. Control Rel.* 1996; 39; 57-64.
15. Korsmeyer R. W.; Peppas N.A.; Solute and penetrant diffusion in swellable polymers.III. Drug release from glassy poly(HEMA-co-NVP) copolymers. *J. Control Rel.* 1984; 189-198.
16. García D.M.; Escobar J.L.; Bocourt M.; Bada N.; Katime I.; Influencia del agente entrecruzante y la composición en hidrogeles de poli(ácido itacónico-co-ácido metacrílico), *Revista Iberoamericana de Polímeros.* 2003; 4; 93-105.
17. Narasimhan B; Mallapragada S.K.; Peppas N.A., in *Encyclopedia of controlled Drug Delivery*, col 2. Mathiowitz, E., Ed. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1999; 921-935.
18. Khare A.; Peppas N.A.; Swelling/deswelling of anionic copolymer gels. *Biomaterials*, 1995; 16; 559-567.
19. Langer R.; Cima L.; Tamada J.; Wintermantel E.; Future directions in biomaterials. *Biomaterials*, 1990; 11; 738-745.
20. Colombo P.; Conte V.; Gazzaniga A.; Maggi L.; Sangalli M.E.; Peppas N.A.; Lamanna A.; *Int J. Of Pharmaceutics*, 1990; 63; 43-48.

21. Grupta P.; Vermani K.; Garg S.; Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*. 2002, 7 (10); 569-579.
22. Chávez F.; Olvera B.; Ganem A.; Quintanar D.; Liberación de sustancias lipofílicas a partir de nanocápsulas poliméricas. *Rev. Soc. Quim. México*. 2002; 46(4); 349-356.
23. Anderson M.; Axelsson A.; Zacchi G.; Swellin kinetics of poly (N-isopropylacrylamide) gel. *J.J.Control Rel.*,1998; 50; 273-281.
24. Patil N.S.; Dordick J.; Rethwisch D.; Macroporous poly(sucrose acrylate) hydrogel for controlled release of macromolecules. *Biomaterials*, 1996; 17; 2343-2350.
25. Vázquez M.J; Pérez M.; Gómez A.J.; Martínez P. R.; Souto C.; Concheiro A.; *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1992; 18 (11-12) ;1355-1375.
26. Peppas N.A.; Sahlin J.J.; *Int. J. of Pharmaceutics*, 57, ( 1989), 169-172.
27. Xiao H.C.; Brazel S.; On the importance and mechanisms of Burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *J.Control Rel.* 2001; 73 ;121-136
28. Peppas N.A; Other biomedical applications of hydrogels, in medicine and pharmacy, *CRC Press*, Boca Raton FL, Artículo SMC, 1986; 1177-1194.
29. Scott R; Ward J.H.; Peppas N; In *Handbook of pharmaceutical controlled release technology*. “ Development of acrylate and methacrylate polymer networks for controlled release by photopolymerization technology”. New York. Marcel Dekker Ind. 2000; 48-63
30. Masteiková R.; Chalupová Z.; Skulubalova Z.; Stimuli-sensitive hydrogels in controlled and sustained drug delivery. *J. Medicine*. 2003; 39 ; 19-24.
31. Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. of Pharmaceutics*, ( 1961), 874-875.
32. Cook N; Chen C; A contribution to a mathematical theory for polymer-Based Controlled Release Devices. *Int. J. Pharm*, 1995;52 ; 1145-1149.
33. Quintanar G.D.; Villalobos G.R.; Alvarez C.E.; Cornejo B.J.M.; *Biomaterials*. 22 (2001), 957-961.

## ANEXO A

**Tabla XII. Condiciones de trabajo para el colorante Azul de diclorobromofenol (ADCBF)**

	Longitud de Onda ( $\lambda$ )
pH = 1.2	435.0 nm
pH = 5.0	590.0 nm
pH = 6.8	590.0 nm
pH = 7.4	590.0 nm



**Gráfico 20.** Barrido para el colorante ADCBF, en solución amortiguadora pH 1.2 con un máximo de 435 nm.

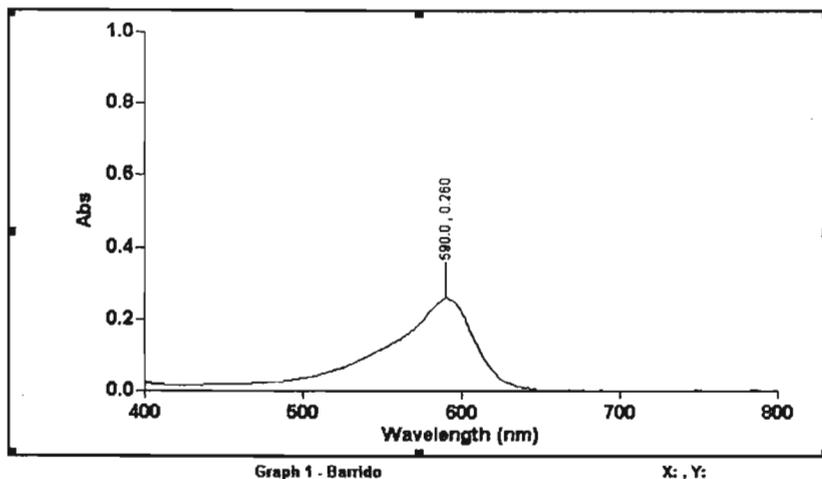


Gráfico 21. Barrido para el colorante ADCBF, en solución amortiguadora pH 5 con un máximo a 590 nm.

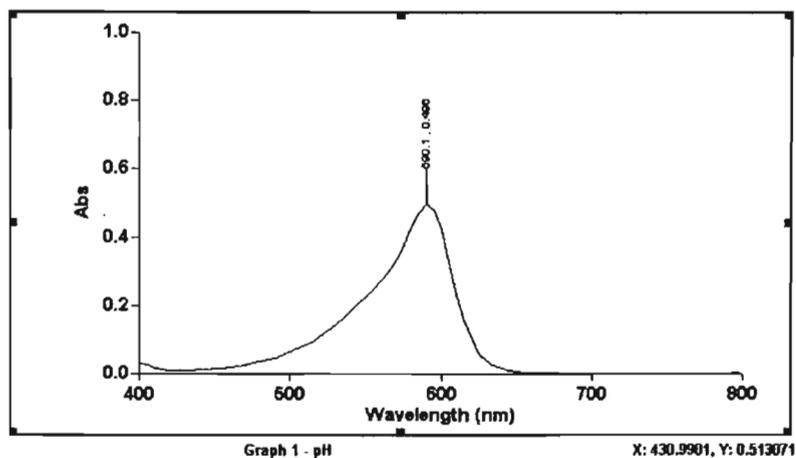


Gráfico 22. Barrido para el colorante ADCBF, en solución amortiguadora pH 6.8 con un máximo a 590 nm.

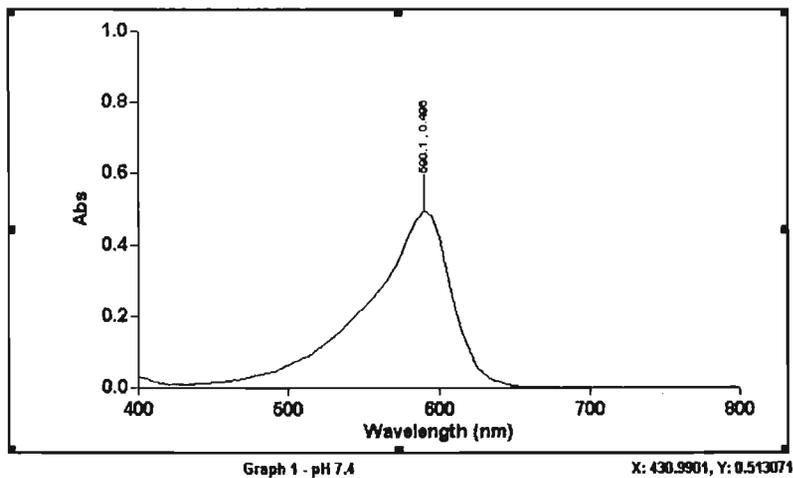


Gráfico 23. Barrido para el colorante ADCBF, en solución amortiguadora pH 6.8 con un máximo a 590 nm.

## CURVAS DE CALIBRACIÓN

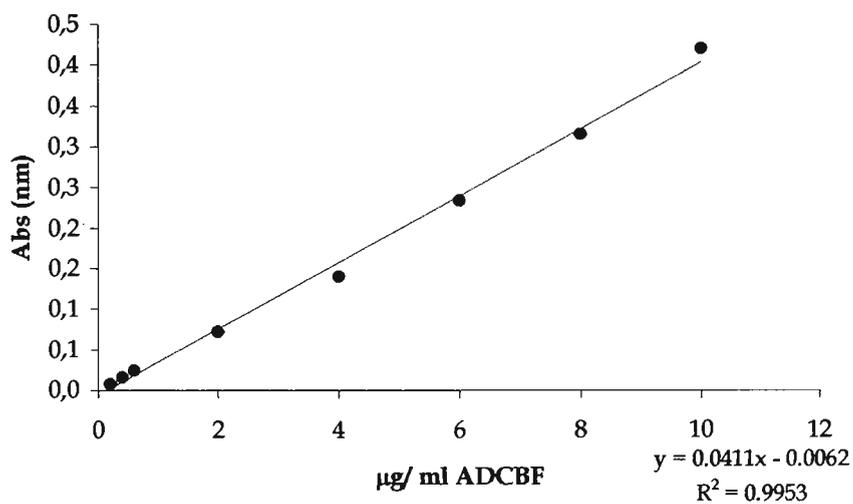


Gráfico 24. Curva de Calibración para el ADCBF a 435 nm pH 1.2.

( $\mu\text{g/ml}$ )	Absorbancia
0.2	0.0079
0.4	0.0158
0.6	0.0249
2	0.0725
4	0.1402
6	0.2343
8	0.3153
10	0.4207

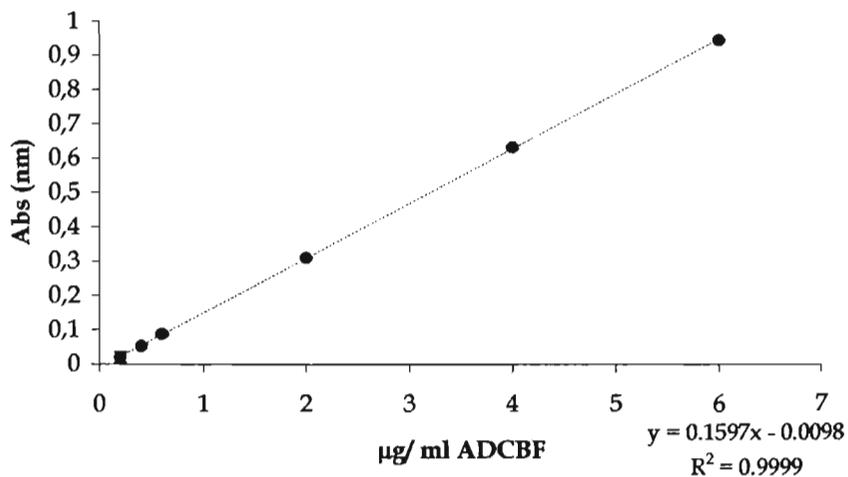


Gráfico 25. Curva de Calibración para el ADCBF a 590 nm pH 5

µg/ml	Absorbancia
0.2	0.0195
0.4	0.05233
0.6	0.0877
2	0.311
4	0.6338
6	0.9446
8	1.2827
10	1.5852

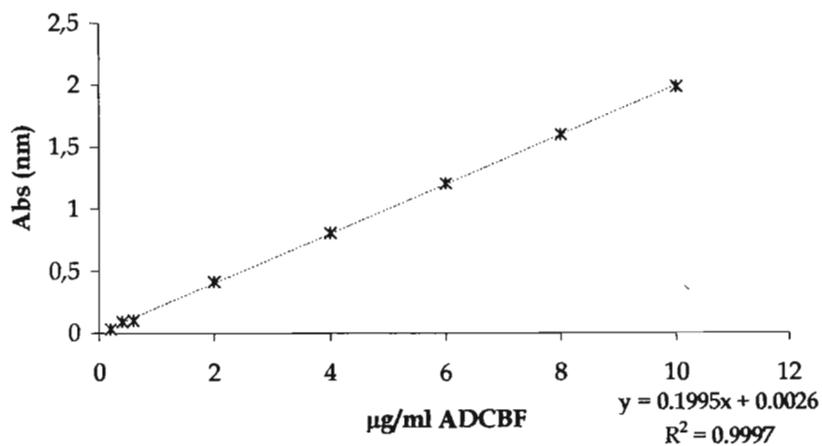


Gráfico 26. Curva de Calibración para el ADCBF a 590 nm pH 6.8

µg/ml	Absorbancia
0.2	0.0352
0.4	0.09143
0.6	0.1006
2	0.41353
4	0.80866
6	1.2091
8	1.6011
10	1.9847

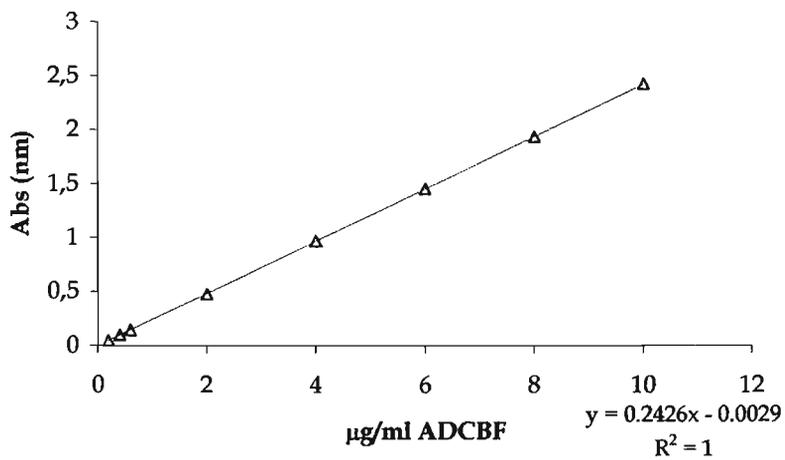
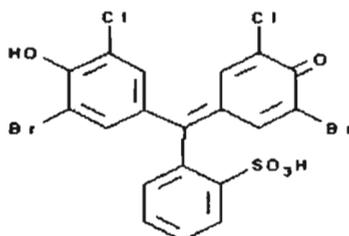


Gráfico 27. Curva de Calibración para el ADCBF a 590 nm pH 7.4

µg/ml	Absorbancia
0.2	0.04616
0.4	0.09673
0.6	0.14176
2	0.4787
4	0.96783
6	1.4549
8	1.9344
10	2.4246

## ANEXO B

## COLORANTE AZUL DE BROMOCLOROFENOL (ABCF)



- PM.= 581,08
- SINONIMOS: 5',5''-Dibromo-3',3''-Diclorofenolsulfonftaleína ·BCPB ·
- DATOS FÍSICOS : Polvo de color crema · Poco soluble en agua. Soluble en alcohol · En Metanol, Etanol, ( 0.4 g/100 ml), benceno y Hidróxido de sodio · pK: 4,0
- INDICADOR: pH = 3.0 amarillo  
pH = 4.6 azul-morado
- $\lambda$  de la Abs máx en NaOH 0.002 mol/l : 588 -590 nm