



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**EFFECTO DE PARTÍCULAS MAGNÉTICAS SOBRE  
LAS PROPIEDADES Y CINÉTICA DE LIBERACIÓN  
DEL HIDROGEL POLI (HEMA-CO-EGDMA) CON  
ESTRUCTURA CONTROLADA CARGADO DE  
CIPROFLOXACINO.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

*QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGA*

P R E S E N T A :

**GABRIELA CRUZ PIÑA**

MÉXICO, D.F Agosto de 2013





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Norma Trinidad González Monzón

**VOCAL:** Alma Miriam Novelo Torres

**SECRETARIO:** María Josefa Bernad Bernad

**1er. SUPLENTE:** María Eugenia Ivette Gómez Sánchez

**2do. SUPLENTE:** Iván Alejandro Franco Morales

**SITIO DONDE SE REALIZÓ EL TEMA:**

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 002 del Edificio F del Departamento de Farmacia. Facultad de Química. UNAM.

**ASESORA DEL TEMA:**

---

**Dra. María Josefa Bernad Bernad**

**SUSTENTANTE:**

---

**Gabriela Cruz Piña**

*Esta tesis está dedicada:*

**A MIS PADRES.**

*Por su constante e incondicional apoyo, son mi mayor orgullo y mi razón para levantarme de cada caída, sin ustedes nada de lo que soy sería posible. Gracias por todo el apoyo moral y económico recibido y sobretodo por el amor y compañía que nunca me han faltado. Para ustedes más que para nadie, los amo.*

**A MI HERMANO.**

*Por ser mi compañero, por soportar todos mis juegos, cariños desmesurados y travesuras, lo prometido es deuda. Te amo.*

**A MI OMAR**

*Por mostrarme mi fortaleza en tiempos difíciles y hacerme ver mis alcances aún con mi mente y corazón en otro lado, muy cerca de ti. Por lo que ha sido y lo que nos espera. Te amo mi amor.*

## **AGRADECIMIENTOS.**

### **A MI DOC.**

**Gracias por brindarme su conocimiento, apoyo y amistad incondicionales. Deja una huella en mi memoria y en mi corazón, como pocos profesores han logrado hacerlo. Gracias.**

### **A MI UNAM**

**Por otorgarme un lugar en sus instalaciones llenas de orgullo y conocimiento, permitiéndome crecer en todos los aspectos durante esos maravillosos años de universitaria. Goooya Goooya Cachun Cachun rara!!! Cachun Cahun rara!!! Goooyaaa!!!! Universidad!!!!**

### **A DGAPA**

**Por su apoyo económico al brindarme una beca de licenciatura con cargo al proyecto PAPIIT IT 229311 “Diseño, desarrollo y caracterización de sistemas nanopartícula-cristal líquido y su aplicación en biomedicina”**

### **AL INSTITUTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA DEL D. F**

**Por su apoyo económico al brindarme una beca de licenciatura que me permitió culminar la tesis de licenciatura con cargo al proyecto PICSA11-56 (277/2011): “Hidrogeles de estructura controlada preparados mediante química verde para uso potencial como matriz de suministro controlado de fármacos” (CONRELGEL).**

### **A DR. EDUARDO VIVALDO LIMA**

**Por brindarme la beca con cargo al proyecto del ICYTDF que me permitió culminar la tesis de licenciatura.**

# CONTENIDO

<b>1. RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
<b>3. ANTECEDENTES</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Sistemas de Liberación Modificada (SLM)</b>	<b>13</b>
3.1.1 Clasificación de SLM de acuerdo a su forma de liberación.	17
3.1.2 Plataformas de liberación de fármacos. Polímeros.	19
3.1.2.1 Características generales de los Hidrogeles.	20
3.1.2.1.1 Tipos de Hidrogeles: Físicos y Químicos.	22
<b>3.2 Conjugación Fármaco-Polímero</b>	<b>23</b>
3.2.1 Mecanismo de adsorción de fármaco en una matriz polimérica.	25
3.2.1.1 Tipos de Isotermas	26
<b>3.3 Poli HEMA/EGDMA</b>	<b>29</b>
3.3.1 Síntesis general de hidrogeles.	31
3.3.2 Hidrogeles sintetizados mediante polimerización por Adición, Fragmentación y Transferencia Reversible (RAFT)	33
3.3.2.1 El Mecanismo de RAFT	35
3.3.2.1.1 Control del peso molecular característico de la polimerización RAFT	
3.3.3 Uso de hidrogeles en Sistemas de Liberación modulada.	38
<b>3.4 Mecanismos de liberación.</b>	<b>40</b>
3.4.1 Liberación de fármacos por estímulos externos	44
3.4.1.1 Campo magnético como sistema de liberación modificada	47
<b>3.5 Clorhidrato de ciprofloxacino.</b>	<b>48</b>
3.5.1 Clorhidrato de ciprofloxacino en SLM.	52
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>54</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>55</b>
<b>6. MATERIALES Y METODOLOGÍA.</b>	<b>56</b>
<b>6.1 Reactivos.</b>	<b>56</b>
<b>6.2 Caracterización de materia prima.</b>	<b>56</b>
<b>6.3 Estudios de adsorción.</b>	<b>57</b>
6.3.1 Realización de curva de calibración	57
6.3.2 Cinéticas de adsorción.	57
6.3.3 Isotermas de adsorción.	58
<b>6.4 Fabricación de tabletas.</b>	<b>58</b>
<b>6.5 Estudios de Captación de Agua (IH) para la FF propuesta.</b>	<b>59</b>

<b>6.6 Estudios de Degradación para la FF propuesta.</b>	<b>59</b>
<b>6.7 Estudios de la Liberación <i>in vitro</i>.</b>	<b>60</b>
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	<b>62</b>
<b>7.1 Caracterización de materias primas.</b>	<b>62</b>
7.1.1 IR	63
7.1.2 RX	66
7.1.3 TGA	70
7.1.4 DSC	73
7.1.5 SEM	74
<b>7.2 Cinéticas de adsorción.</b>	<b>78</b>
<b>7.3 Isotermas de adsorción</b>	<b>82</b>
<b>7.4 Índice de Hinchamiento (IH) y Porcentaje de Degradación (%D) para la     formulación propuesta.</b>	<b>88</b>
<b>7.5 Liberación in vitro.</b>	<b>93</b>
<b>8. CONCLUSIONES.</b>	<b>98</b>
<b>9. PERSPECTIVAS.</b>	<b>99</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>100</b>

## 1. RESUMEN

---

En el Distrito Federal, como en muchos otros lugares, existe un serio problema de uso inadecuado de antibióticos. Por un lado, existe el problema de la automedicación (actualmente asunto legislado), pero por otro, aun cuando se utilice receta, la eficiencia de los tratamientos y la consecuente mayor resistencia de las bacterias, se ve mermada por los errores de los pacientes en las tomas del antibiótico.

Conociendo esta problemática relacionada con la resistencia a antibióticos y siendo la dosificación inadecuada por parte del paciente su causal principal, se puede implementar el suministro de fármacos con acción prolongada. Esta modalidad requiere del uso de materiales donde se almacene el fármaco y se libere gradualmente. Un tipo de material que puede usarse para tal fin son los polímeros entrecruzados con estructura de red, en particular hidrogeles.

En este trabajo se plantea la posibilidad de desarrollar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada de un antibiótico modelo: clorhidrato de ciprofloxacino. Mediante la investigación del comportamiento fisicoquímico de hidrogeles sintetizados a partir de monómeros de 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) y etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) (Hidrogeles HEMA/EGDMA) bajo la técnica RAFT, se pretende desarrollar un sistema de liberación modificada que permita administrar una sola dosis terapéutica de la quinolona; un sistema de larga acción que cumplirá la pauta posológica deseada, evitando la intervención del enfermo.



Los hidrogeles en estudio tienen una variable en su composición siendo ésta la presencia o ausencia del Tensoactivo (Krytox). Los polímeros analizados se sometieron a diferentes estudios iniciando con su caracterización física por medio de IR, RX, DSC, TGA y SEM. De la misma manera, se realizaron pruebas de adsorción del fármaco modelo: clorhidrato de ciprofloxacino y se construyeron las isotermas de adsorción para cada polímero analizado. Una vez que se logró cargar el hidrogel con el fármaco, se realizaron estudios de liberación observando que la rapidez de liberación fue muy lenta, por lo que se consideró oportuno usar estímulos externos como la aplicación de un campo magnético externo para controlar la liberación mediante la adición de partículas magnéticas, con el fin de analizar cómo se ve influenciada la liberación del activo.

Mediante los estudios de cinética de adsorción pertinentes, se logró conocer que uno de los lotes analizados (G3L1) adsorbe 2g de clorhidrato de ciprofloxacino por cada gramo de polímero (equivalente a 6mM), mientras que lo demás lotes analizados presentan una adsorción promedio de 586mg (1.5mM), 677mg (1.8mM), 320mg (0.8mM), 381mg (0.97mM), 433mg (1.1mM), de clorhidrato de ciprofloxacino por cada de polímero G315, G316, G317, G318 y G3LN, respectivamente.

El tipo de isoterma que presenta cada polímero es Tipo IV, Tipo V, Tipo III, Tipo II, Tipo VI o escalonada y Tipo V para el polímero G3L1, G3LN, G315, G316, G317 y G318, respectivamente.

Se fabricaron tabletas de cada polímero para facilitar su manipulación, utilizando PVP como excipiente para obtener tabletas más estables al contacto con el agua y realizar de esta forma estudios de degradación e índice de hinchamiento durante una semana. El porcentaje de

degradación en agua fue de 12.5 %, 5.6 %, 7.1 %, 4.1 %, 4.2 % y 8.9 % para los polímeros G315, G316, G317, G318, G3LN y G3L1, respectivamente. Mientras que el índice de hinchamiento promedio reportado fue de 4.3, 3.5, 2.5, 2.4, 2.5 y 3.8 para el polímero G315, G316, G317, G318, G3LN y G3L1, respectivamente.

Al desarrollarse una formulación y técnica de fabricación adecuada para obtener los comprimidos estables al contacto con el agua, se procedió a fabricar un lote de comprimidos del polímero cargado con la quinolona y un lote que además de contener el fármaco, también incluyó partículas magnéticas en su formulación para modular liberación del principio activo por medio de un campo magnético externo de 150 G. De tal manera que al realizar los estudios de cinética de liberación *in vitro*, se observó que la liberación del clorhidrato de ciprofloxacino se ve favorecida en el polímero G3L1 (con 7 mg de nanopartículas magnéticas en su formulación) y para los polímeros G3LN (con 7 mg y 14 mg de nanopartículas magnéticas en su formulación), G316 (con 7 mg y 21 mg de nanopartículas magnéticas en su formulación) y G318 (con 7 mg de nanopartículas magnéticas en su formulación).

Mientras que para los polímeros G315 y G317 la liberación del clorhidrato de ciprofloxacino no se vio afectada con alguna concentración de partículas magnéticas dentro de su formulación, probablemente las fuerzas de cohesión interparticulares en estos polímeros eran muy fuertes y el campo al que se sometieron los comprimidos no fue suficiente para lograr el efecto deseado.

## **2. INTRODUCCIÓN**

---

El concepto de Sistema de Liberación de Fármacos (Drug Delivery Systems) surgió en la década de los 70 y tiene por objeto mejorar las propiedades terapéuticas de los fármacos incorporándolos en un sistema que permita su liberación a la rapidez adecuada y/o en el entorno adecuado del organismo. [1]

Las formas farmacéuticas convencionales proveen una concentración alta de fármaco en el plasma sanguíneo, de modo que los niveles de agente activo crecen rápidamente y luego decaen a medida que el fármaco es metabolizado y excretado; esta concentración se puede prolongar aumentando la cantidad de fármaco administrado, sin embargo; en algunos casos, esto puede generar concentraciones en el plasma sanguíneo superiores a los niveles tóxicos, por lo que ésta no es una solución adecuada al problema. Por ello, se desarrollaron los sistemas de liberación modificada, ya que en estos sistemas se logra dosificar el fármaco en función del tiempo (control temporal) o del espacio (control espacial).[2-3].

En los sistemas de liberación modificada, el fármaco es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios. La rapidez de liberación de la sustancia activa, desde dicho sistema al medio que la rodea, viene determinada por las propiedades del propio polímero, su interacción con el fármaco y en algunos casos de los factores ambientales, como pueden ser el pH, la temperatura y los fluidos del organismo, entre otros. [4] Al incluir un principio activo en un sistema de liberación modificada se mejora su eficacia terapéutica y se aumenta su estabilidad, a la vez que se reducen los efectos secundarios y los trastornos al paciente.

Los hidrogeles son polímeros entrecruzados con estructura de red tridimensional, los cuales son capaces de captar agua hinchándose en su presencia. Su origen puede ser natural o sintético. Se hinchan en contacto con agua, formando materiales blandos y elásticos. Su capacidad de retención de una fracción del agua, sin disolverse, depende de su índice de hinchamiento y éste de las características (estructura) de la red polimérica. Se ha propuesto una definición que establece que un hidrogel es un polímero que puede absorber un 30% o más de su propio peso en agua [5]. Un hidrogel es considerado un sistema de liberación modificada a través de membranas y/o matriz. La liberación puede realizarse por difusión y/o por erosión de la misma.

En la bibliografía existen pocos reportes de sistemas de liberación modificada de quinolonas. Cabe mencionar el uso de derivados de ácido- láctico solo o como copolímero con ácido glicólico en diferentes presentaciones, tales como láminas de PLGA y ciprofloxacino [6] y fleroxacina en gránulos del racémico DL ácido láctico [7, 8]. Estos estudios mostraron resultados que implican largos tiempos de acción. También se generaron implantes biodegradables, pero éstos resultaron muy quebradizos y no pudieron ser usados [9].

Otros trabajos estudian el aumento de permeación de enoxacina con liposomas y /o niosomas, arrojando buenos resultados [10]. También la enrofloxacina fue estudiada en este tipo de vesículas por vía parenteral [11], así como algunas otras quinolonas [12].

Los últimos estudios implican tabletas de ciprofloxacina de 24 h [13] e implantes celulósicos (Chips) de esporfloxacina [14].

En base a lo anterior, es deseable tener una presentación, ya sea por vía oral, parenteral (inyectable) o subcutánea (parche) de acción prolongada de quinolonas, en la que se requiera una sola toma, o pocas tomas. Esto puede ser logrado usando como plataformas de liberación hidrogeles derivados de poliacrilatos.

En este estudio, se propone estudiar la capacidad de un hidrogel sintetizado a partir de los monómeros EGDMA y HEMA, con AIBN como iniciador y un agente de transferencia de cadena, en presencia de krytox como tensoactivo, para adsorber el clorhidrato de ciprofloxacino, de tal forma que pueda ser posible formular una forma farmacéutica que permita la administración unidosis de dicha quinolona y que además, mediante partículas magnéticas y al aplicar un campo magnético, se module su liberación del sistema propuesto.

### **3. ANTECEDENTES.**

---

#### **3.1 SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.**

Un sistema de liberación modificada (SLM) es una formulación o dispositivo diseñado para modificar el sitio o la rapidez de liberación de un fármaco. Los SLM permiten que los medicamentos con una duración de acción corta puedan ser administrados con menor frecuencia. Está generalmente aceptado que, para la mayoría de los pacientes, reducir el número de dosificaciones mejora la adherencia al tratamiento. Sin embargo, esta posología puede tener algunos inconvenientes como: sobredosificación; en donde los pacientes pueden olvidar que han tomado su dosis y repetirla a lo largo del día. O en caso contrario, caer en una infradosificación o pérdida de dosis, esta problemática se presenta particularmente en preparados de administración única semanal o diaria, porque se pueden producir niveles plasmáticos subterapéuticos de forma prolongada.

Los SLM son capaces de disminuir las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, con la reducción de picos plasmáticos elevados puede minimizar los efectos adversos, especialmente en medicamentos de absorción rápida y a su vez con la reducción de los valles, también evitarían los niveles plasmáticos subterapéuticos al final del intervalo posológico con la consiguiente pérdida de eficacia.

Lo más importante es crear una plataforma con la cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo. Para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites que

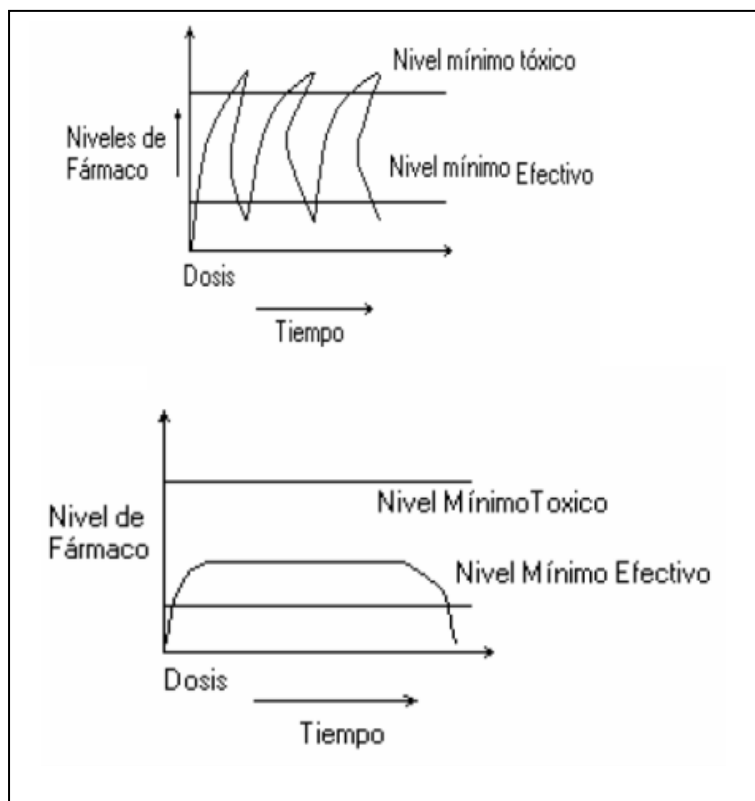
deben estar perfectamente determinadas y que dependen de la propia naturaleza del fármaco y de sus interacciones con el organismo. Estas son: la concentración mínima efectiva, por debajo de la cual las dosis administradas no tiene valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz, y la concentración mínima tóxica, por encima de la cual el fármaco origina la aparición de efectos secundarios, con un resultado tóxico para el organismo. [15] La dosificación de un determinado fármaco debe permanecer entre estos dos límites, de tal manera que se define el índice terapéutico (IT) como la relación entre la concentración mínima tóxica (CMT) y la concentración mínima efectiva (CME):

$$IT = \frac{CMT}{CME} \quad (1)$$

Cuanto más alto sea el valor del índice terapéutico mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación de un fármaco.

Tras un suministro de fármaco de dosis única, la concentración del fármaco aumenta hasta un valor máximo para luego disminuir debido a la excreción y/o conversión metabólica. Para conseguir un nivel efectivo terapéutico durante un amplio período de tiempo se requieren dosis altas, pero la concentración del fármaco ha de permanecer por debajo de la mínima tóxica.

Una aproximación más efectiva a una concentración de fármaco constante puede obtenerse a través de una dosificación periódica de fármaco cada poco tiempo, pero este procedimiento es impracticable en muchos casos (Figura 1, superior).



**Figura 1. Sistemas tradicionales de liberación (figura superior) y sistemas de liberación controlada de fármacos (figura inferior). [16]**

Los SLM ofrecen una atractiva alternativa para conseguir niveles constantes de fármaco en el organismo (parte inferior de la Figura 1) [16].

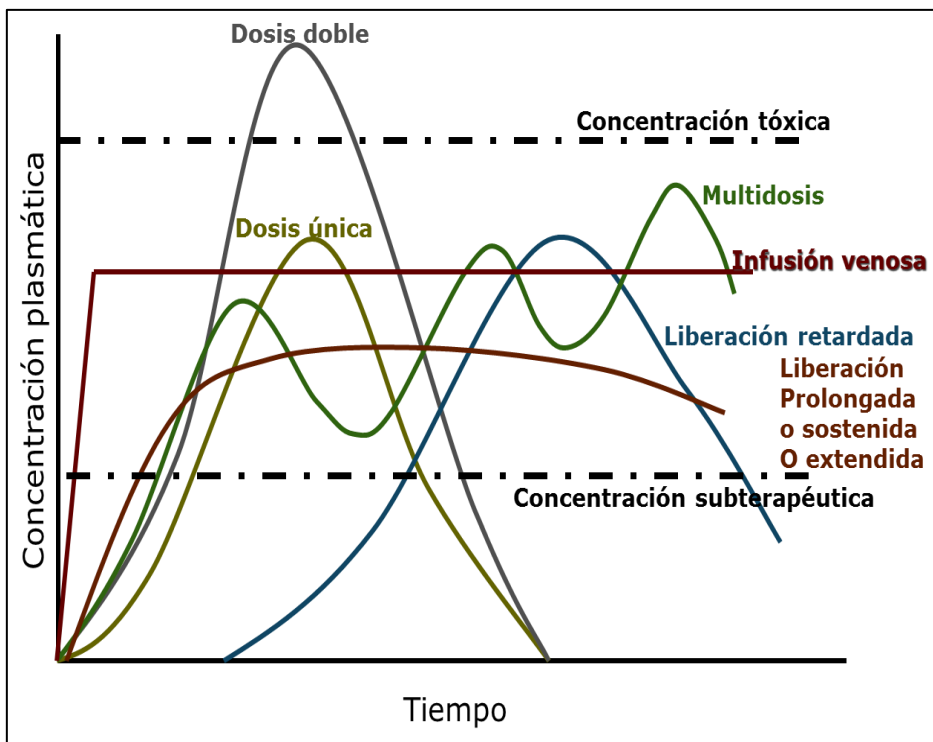
De acuerdo a su liberación, los SLM pueden mantener niveles plasmáticos de un fármaco de manera constante. La Figura 2 ilustra la concentración plasmática que se obtiene tras diferentes formas de dosificación, así puede verse que la infusión venosa es la forma de administración que mantiene niveles plasmáticos constantes durante todo el tiempo de tratamiento, pero requiere condiciones de hospitalización que complica la administración y la limita a ciertos fármacos y condiciones especiales.

Puede observarse que con una dosis única el efecto del fármaco termina rápidamente y si se aplica una dosis doble se corre el riesgo de llegar a condiciones tóxicas que agravan los efectos secundarios que pueda ocasionar el fármaco.



Se ha practicado también la aplicación de multidosis con las cuales se logra mantener niveles plasmáticos constantes, pero este tipo de aplicación resulta complicado porque necesita de varias administraciones en corto tiempo lo que resulta incómodo para el paciente y después de cierto tiempo corre el riesgo de llegar a concentraciones tóxicas.

Finalmente, se tienen formas farmacéuticas capaces de mantener liberaciones sostenidas o prolongadas, esos tipos de liberación mantienen los niveles plasmáticos constantes dentro de la ventana terapéutica por largo tiempo, e incluso las formas farmacéuticas de liberación controlada pueden alcanzar una cinética que asemeja la cinética de la administración por infusión venosa, con la ventaja de que éstas formas farmacéuticas no requieren condiciones de hospitalización. [15]



**Figura 2. Concentraciones plasmáticas en el tiempo debidas a diferentes formas de administración y formas farmacéuticas de liberación modificada. [15]**

### **3.1.1 Clasificación de Sistemas de Liberación Modificada**

Desde el punto de vista tecnológico, los SLM están constituidos por una plataforma o soporte que contiene el o los principios activos que modulan la rapidez o sitio de liberación. Dicha plataforma puede tomar diversas formas y tamaños. De acuerdo a la forma de liberación, pueden clasificarse como:

**a) Sistemas de liberación de fármaco de velocidad pre-programada:** En estos sistemas de SLM, la liberación del fármaco a través del sistema de liberación ha sido pre-programado en un perfil específico de liberación. Esto ocurre mediante el acoplamiento de un sistema que controla la difusión molecular del fármaco a través de una barrera. Se subclasifican en:

1. Permeación a través de membranas poliméricas.
2. Difusión a través de una matriz polimérica.
3. Microreservorios.

**b) Sistemas de liberación de fármacos por activación:** La liberación del fármaco es activado por algún proceso físico, químico o bioquímico y/o activado aplicando un estímulo externo. La tasa de liberación es controlada por la regulación del estímulo aplicado. Basado en la naturaleza del proceso o el tipo de estímulo utilizado, estos sistemas pueden ser clasificados dentro de las siguientes categorías:

- 1.- Estímulos físicos
  - 1.1.- Presión osmótica
  - 1.2.- Presión hidrodinámica
  - 1.3.- Presión de vapor
  - 1.4.- Activados mecánicamente

- 1.5.- Activados magnéticamente
- 1.6.- Activados por sonoforesis
- 1.7.- Activados por iontoforesis
- 1.8.- Activados por hidratación

2.- Estímulos químicos

- 2.1.- Activados por pH
- 2.2.- Activados por iones
- 2.3.- Activados por hidrólisis

3.- Estímulos bioquímicos

- 3.1.- Activados por enzimas

**c) Sistemas de liberación de fármacos por retroalimentación:**

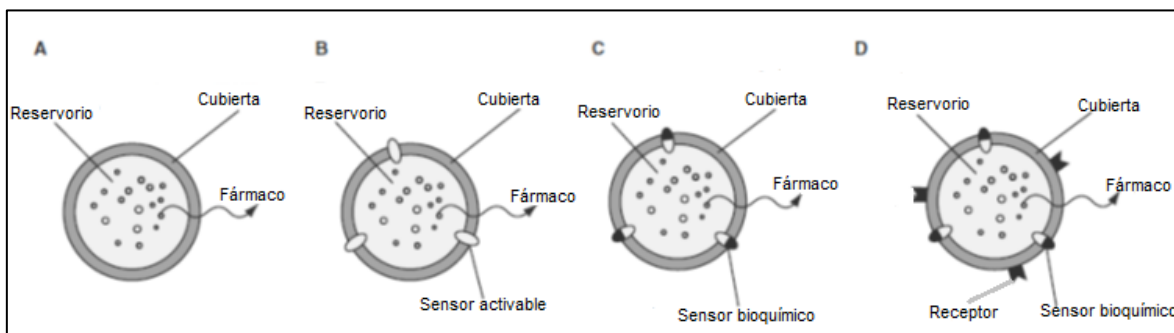
La liberación del fármaco es activada por un agente que desencadena la liberación del fármaco, este agente es una sustancia bioquímica que regula mecanismos de retroalimentación dentro del cuerpo. La tasa de liberación es regulada por la concentración del agente desencadenante, dicha concentración se monitorea mediante un sensor acoplado al sistema de liberación de fármaco. En esta clasificación encontramos a los siguientes sistemas:

- 1. Regulados por bioerosión
- 2. Regulados por biorespuesta
- 3. Autorregulados

**d) Sistemas de liberación de fármacos controlada en el**

**espacio:** Estos sistemas están diseñados para liberar el fármaco cuando se llegue o alcance el lugar de acción, sea un órgano, un tejido o un determinado receptor celular. [17]

La Figura 3. Muestra la representación gráfica de la clasificación general de los sistemas de liberación de fármacos (SLF).



**Figura 3. Clasificación global de los sistemas de liberación modificada: a)SLF de velocidad pre-programada, b)SLF por activación c)SLF por retroalimentación d)SLF controlada en el espacio. [17]**

### **3.1.2 Plataformas de liberación de fármacos. Polímeros.**

El tratamiento clínico de una determinada afección se realiza a través de una dosificación generalizada sobre todo el organismo humano, cuando en muchas ocasiones esta afección está localizada en un determinado órgano. En este sentido podríamos considerar que normalmente se recurre a una invasión desproporcionada del fármaco, cuando solo se necesita una acción local. Este problema es particularmente grave en la terapia del cáncer, ya que los fármacos no distinguen entre las células malignas, y las normales que en estos casos pueden ser fuertemente afectadas por la acción de dichos fármacos provocándole serios daños y hasta su muerte. Los sistemas conjugados polímero fármaco pueden diseñarse para conseguir una vectorización del efecto hacia el órgano o células enfermas. [16]

Desde el punto de vista de los materiales, la tendencia es obtener sistemas inteligentes, [18] cargados con el principio activo del medicamento, que respondan a estímulos del ambiente y puedan liberar su carga en el lugar, el tiempo y a la velocidad deseada. Es así como los polímeros han recibido atención [19-20] para su aplicación en esta área dado que sus propiedades pueden ser diseñadas de

acuerdo a los requerimientos que se deseen para atender las necesidades en la liberación de medicamentos. Entre los polímeros, los hidrogeles han mostrado muy buenas propiedades para ser cargados con medicamentos, por ser biocompatibles [21-22] y presentar propiedades de hinchamiento en medio acuoso [23-24] entre otras características de interés, lo que los perfila como una buena opción para ser usados en la liberación modificada de medicamentos. [25]

### **3.1.2.1 Características generales de los Hidrogeles.**

Un **hidrogel** es una red tridimensional conformada de cadenas flexibles de polímeros que absorben cantidades considerables de agua [23-26]. Estos polímeros tienen unas características bien conocidas, como ser hidrófilos, blandos, elásticos e insolubles en agua además de que se hinchan en presencia de ella, aumentando apreciablemente su volumen mientras mantienen la forma hasta alcanzar el equilibrio. Adicionalmente, pueden tener gran resistencia mecánica [27] según el método con el que se obtengan. Su conformación tridimensional ocurre en soluciones acuosas concentradas cuando el polímero inicial es capaz de gelificar con la consecuente formación de redes espaciales no covalentes y/o covalentes [28]. El carácter hidrófilo se debe a la presencia de grupos funcionales hidrófilos como son: OH, COOH, CONH, entre otros [24,29]. Los hidrogeles son materiales muy apropiados para aplicaciones en medicina dada su buena interacción con los tejidos vivos [30-31], ya que por un lado muestran buenas propiedades de biocompatibilidad, debido principalmente a su consistencia blanda, elástica y contenido de agua [32-34]. Por otro lado, son biocompatibles por lo que las células y proteínas no tienden a pegarse a su superficie [35]. Y además, su característica de hinchamiento en medio líquido les aporta la propiedad de adsorber,

retener y liberar bajo condiciones controladas, algunas soluciones orgánicas [23].

En la aplicación como liberadores de medicamentos, los hidrogeles han sido ampliamente usados como portadores inteligentes de sustancias activas [37-38], y sus características físicas y químicas tales como capacidad de hinchamiento, cinética de liberación, respuesta al ambiente o biodegradabilidad, han sido trabajadas hasta niveles moleculares con el fin de lograr su optimización [39]. La capacidad de absorción de agua, determinada por el estado de equilibrio hinchado, se debe al balance que ocurre entre las fuerzas osmóticas, debidas al agua que entra en la red, y las fuerzas que ejercen las cadenas poliméricas en oposición a esa expansión [23]. El proceso de obtención del hidrogel determina la capacidad de hinchamiento que este tendrá, dado que los espacios que se establezcan entre las redes poliméricas flexibles que se formen en dicho proceso determinara la cantidad de agua que el hidrogel pueda albergar. Esta flexibilidad a su vez se ha mostrado que es función de: el peso molecular, el grado de pureza del polímero y de su concentración en solución acuosa [28], además de factores propios del método físico o químico de síntesis.

Por ejemplo, para el método físico de congelamiento/descongelamiento (c/d) estos factores son: la temperatura y el tiempo de congelamiento, la tasa de descongelamiento y el número de ciclos c/d y para el método químico: el entrecruzante y la fuerza de los enlaces que se generan, entre otros [23].

La cinética de liberación del fármaco, incluida la rapidez de difusión, depende de las propiedades físicas del mismo, especialmente de su peso molecular y de su solubilidad en agua y en el hidrogel [35,41-42], además del área superficial, la geometría y la densidad de la membrana del hidrogel [23].

Como es de esperarse, en el proceso de liberación de fármacos disueltos o encapsulados en un polímero hacia el medio externo, éstos deben atravesar la barrera que supone la superficie del hidrogel, por lo cual las condiciones de estructura y forma de la superficie son un factor importante en la liberación. Este factor también se puede controlar desde la síntesis de la red polimérica e incluye el control del tamaño del poro [43]. La formación de los poros depende, nuevamente, tanto del peso molecular como de la concentración inicial en la solución del polímero y en el caso de los geles físicos, de las condiciones de congelamiento/descongelamiento [28] (razón de descongelamiento y número de ciclos). Todas las consideraciones anteriores determinan las propiedades físicas y químicas del hidrogel resultante y deben ser tenidas en cuenta en el diseño, la síntesis y la aplicación de los sistemas poliméricos de liberación de sustancias activas. Tener en cuenta estos aspectos es lo que permitirá impulsar otras aplicaciones de esta nueva generación de biomateriales [39] en las áreas médica, farmacéutica o biológica.

### **3.1.2.1.1 Tipos de Hidrogeles: Físicos y Químicos.**

Los hidrogeles se pueden clasificar en dos tipos, esto en función de la naturaleza de las uniones de la red tridimensional que los constituyen:

1) Hidrogeles físicos. Presentan una red tridimensional formada por uniones que no son completamente estables a ciertos cambios físicos (pH, temperatura, etc.), sino que están asociadas a una formación y disociación de enlace, que se puede dar en los dos sentidos. Generalmente, las uniones son del tipo de Van der Waals y puentes de hidrógeno, estos tipos de uniones son mucho más débiles que las uniones covalentes.

2) Hidrogeles químicos: Son aquellos en los que la red está formada a través de enlaces covalentes. Este tipo de enlace es muy fuerte y su ruptura conduce a la degradación del hidrogel. Por este motivo se dice que los hidrogeles químicos no son reversibles con la temperatura, una vez rotos los enlaces no se pueden volver a formar. [44]

### **3.2 CONJUGACIÓN FÁRMACO-POLÍMERO.**

Los sistemas poliméricos con actividad farmacológica pueden presentar una estructura química muy variada, aunque esencialmente existen dos concepciones [45-48] genéricamente diferentes:

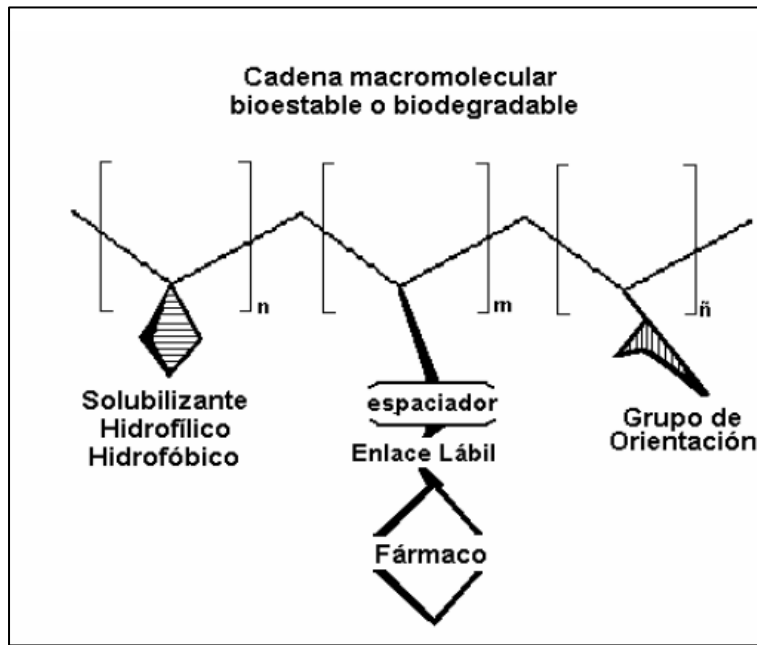
**1.** Una de ellas está basada en la unión física de los compuestos farmacológicamente activos a matrices poliméricas de naturaleza hidrófila o hidrófoba, que pueden ser macromoléculas lineales, ramificadas o entrecruzadas. En este tipo de formulaciones, podemos considerar que el fármaco se encuentra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

**2.** La segunda variante consiste en la preparación y utilización de sistemas en los que el principio farmacológicamente activo es la propia macromolécula, o está unido a ella químicamente. En este caso, es necesario que la unión covalente entre el fármaco y la matriz polimérica o entre las diferentes unidades del principio activo polimerizado, sea fácilmente hidrolizable permitiendo la fácil ruptura del enlace covalente.

Desde el punto de vista químico, los sistemas de dosificación modificada ofrecen la posibilidad de reunir en la matriz polimérica diferentes grupos funcionales, que pueden controlar los procesos fisiológicos y bioquímicos a los que estará sometido el sistema una vez



introducido en el organismo. En este sentido, uno de los modelos de sistemas de dosificación modificada aceptado hoy día, es el propuesto por Ringsdorf [49-50]. Este modelo propone el sistema constituido por varios componentes fundamentales, incorporados a una matriz polimérica bioestable o biodegradable, como se representa en el esquema de la Figura 4.



**Figura 4. Modelo del sistema de dosificación controlada de naturaleza macromolecular propuesto por Ringsdorf. [2]**

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

- ✓ Fármaco.
- ✓ Grupo espaciador o separador.
- ✓ Un sistema de transporte y orientación.
- ✓ Grupos solubles.

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

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

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

Los grupos solubilizantes, tales como carboxilatos, aminas cuaternarias y sulfonatos son añadidos para incrementar la hidrofilia y solubilidad del sistema macromolecular en medio acuoso. Los grupos alquílicos de cadenas largas ajustan la hidrofobia y solubilidad en regiones grasas. [2]

### **3.2.1 Mecanismo de adsorción de fármaco en una matriz polimérica.**

El proceso de adsorción se presenta cuando una especie química (adsorbato) se une a una superficie (adsorbente) mediante diferentes interacciones, de acuerdo al tipo de interacciones entre el adsorbato y el adsorbente, existen dos clases de adsorción: la primera, cuando las interacciones son débiles (por ejemplo fuerzas de Van der Waals) la adsorción se considera física o fisisorción, y cuando las interacciones son fuertes (covalentes) la adsorción es química o quimisorción. Este fenómeno generalmente es descrito mediante isotermas, donde la cantidad de la especie que se adsorbe (B) está en función de la

concentración inicial del adsorbato (C) (o de la presión cuando es gas) a una temperatura constante. La expresión general es:

$$B=Ck$$

Donde k es una constante de adsorción. Cuando la isoterma no es lineal existen otras aproximaciones para describir el fenómeno; las más utilizadas son la de Langmuir y Freundlich.

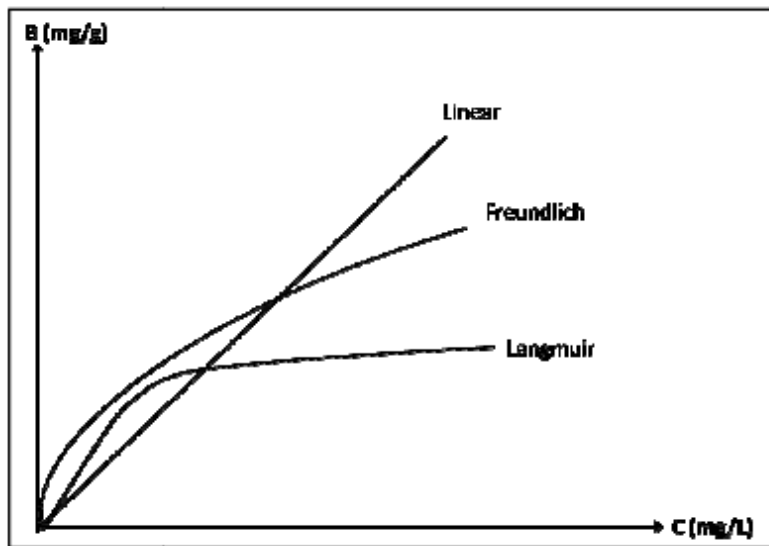
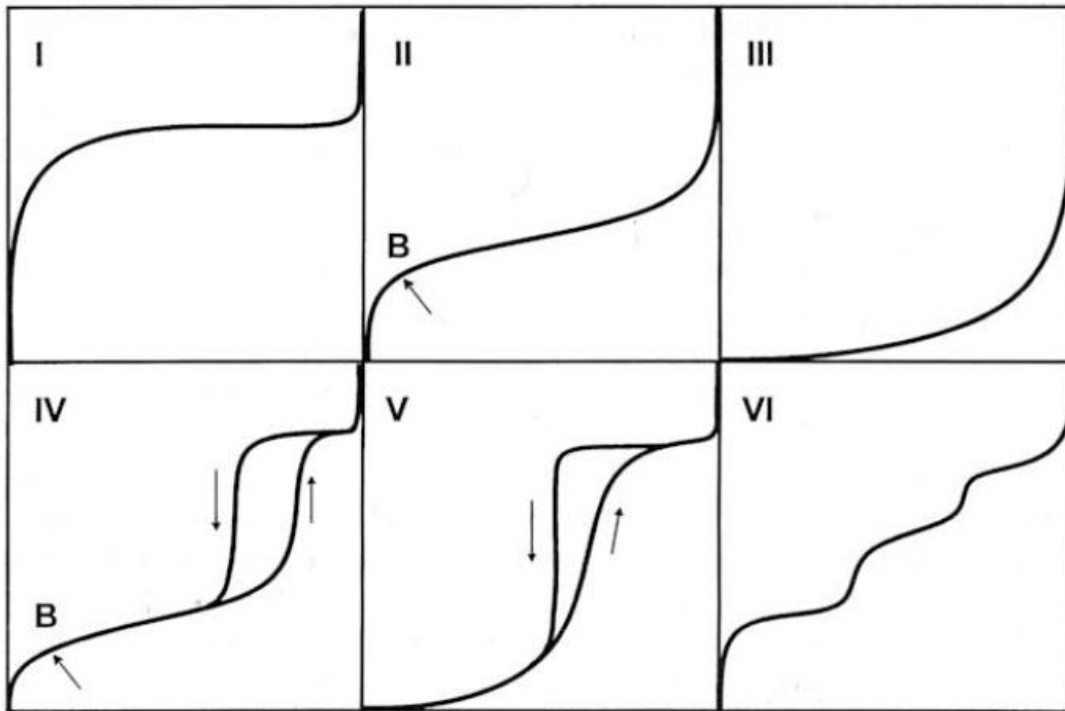


Figura 5. Isotermas de adsorción Langmuir y Freundlich

### 3.2.1.1 Tipos de Isotermas.

En la literatura del área podemos encontrar miles de isotermas de adsorción medidas sobre una amplia variedad de sólidos porosos. A pesar de tal diversidad la mayoría de estas isotermas, las cuales son el resultado de una adsorción física, pueden ser agrupadas convenientemente en seis clases según la clasificación de la IUPAC (Figura 6). Los primeros cinco tipos de la clasificación (I a V) fueron propuesto originalmente por Brunauer S., Deming L. S., Deming W. S. y Teller E. y es conocida como la clasificación BDDT3, también referenciada como clasificación de Brunauer. La isoterma del Tipo VI

es más reciente y se la conoce como isoterma escalonada, es una clase poco común pero es interesante desde el punto de vista teórico.



**Figura 6. Tipos de isothermas según la IUPAC.**

- Tipo I: Se caracteriza porque la adsorción se produce a presiones o concentraciones relativas baja. Característica de los sólidos microporosos. Una vez que se ha completado toda la superficie de los microporos la isoterma permanece en un valor casi constante sobre un amplio rango de presiones.
- Tipo II: Puede ser interpretada como la formación de una capa adsorbida cuyo espesor es incrementado progresivamente a medida que aumenta la presión. Si la rodilla de la isoterma es pronunciada, se asume que en el punto B (el punto donde comienza la sección cuasilineal de la isoterma) se ha completado la formación de la capa monomolecular (monocapa.) y empieza la formación de las capas multimoleculares (multicapas). La ordenada del punto B nos da una estimación de la cantidad de adsorbato requerido para cubrir por unidad de masa, la superficie del sólido con una capa monomolecular.

(capacidad de monocapa) . Esta clase de isoterma es característica de sólidos no-porosos o de adsorbentes macroporosos. La total reversibilidad de la isoterma de adsorción-desorción, es decir, la ausencia del lazo de histéresis, es una condición que se cumple en este tipo de sistemas.

- Tipo III: Esta característica es indicativa de interacciones débiles entre el adsorbato y el adsorbente. En la práctica no es común encontrarse con este tipo de isotermas.

- Tipo IV: Es característica de sólidos mesoporosos. Presenta un incremento de la cantidad adsorbida importante a presiones relativas intermedias, y ocurre mediante un mecanismo de llenado en multicapas.

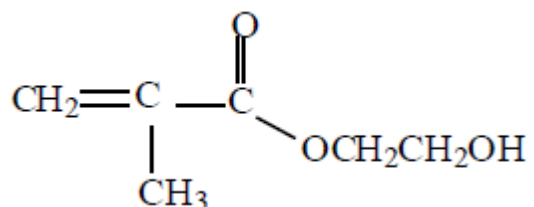
- Tipo V: Al igual que la isoterma tipo III, es característica de interacciones adsorbato-adsorbente débiles, la presencia del lazo de histéresis está asociado con el mecanismo de llenado y vaciado de los poros.

- Tipo VI es poco frecuente. Este tipo de adsorción en escalones ocurre sólo para sólidos con una superficie no porosa muy uniforme. Se la asocia con la adsorción capa por capa sobre superficies que son altamente homogéneas respecto del adsorbato. La forma del escalón depende de la temperatura y de los detalles del sistema.

### 3.3 Poli HEMA/EGDMA.

#### HEMA

##### Estructura



**Fórmula condensada:** C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>

**Nombre químico:** 1,2 -Etanodiol mono (2-metilpropenoato) glicol metacrilato. (*1,2-Ethanediol mono(2-methylpropenoate) Glycol methacrylate*)

**CAS:** 868-77-9

**Descripción:** Líquido incoloro con olor a éster.

##### **Propiedades:**

- Punto de fusión <-60°C
- Punto de ebullición 67°C a 3.5mmHg/l
- Presión de vapor: 0.1mmHg a 20°C
- Densidad: 1.073g/mL a 25°C

##### **Usos.**

Es usado como emulsionante para resinas acuosas y no acuosas, aprovechando sus propiedades hidrofílica y entrecruzantes. El HEMA es un material compatible con varios compuestos orgánicos e inorgánicos, por lo que se utiliza en reacciones de adición. Dentro del área de la salud, se ha utilizado como resina dental, material de

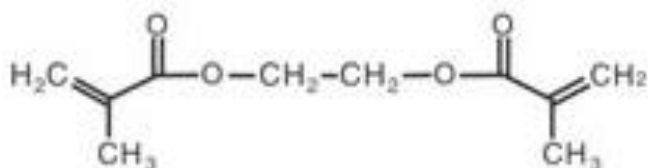
oftalmología e incluso como prótesis o implantes para sustituir tejidos dañados. [51]

## **EGDMA**

El etilen glicol dimetacrilato es un diéster. Comúnmente, las industrias combinan esta sustancia con otras formulaciones química para hacer plásticos o gomas. Numerosos fabricantes usan el etilen glicol dimetacrilato (EGDMA) sobretodo para construir materiales con aplicaciones médicas e investigaciones de laboratorio. Generalmente, los científicos combinan este componente con otras sustancias poliméricas para crear superficies de copolímeros que pueden servir como injertos de tejido.

### **Estructura y síntesis.**

La unión de ácido metacrílico con un etilenglicol produce etilenglicol dimetacrilato líquido. Cuando se combina con otros componentes polimerizantes que incluyen metilmetacrilatos, el peso molecular se incrementa y el EGDMA se convierte en un gel.



**Fórmula condensada:** C<sub>10</sub>-H<sub>14</sub>-O<sub>4</sub>

**Nombre químico:** Etilen glicol dimetacrilato.

**CAS:** 97905

**Descripción:**

El EGDMA es un líquido ligeramente amarillo e inoloro

## **Propiedades.**

El EGDMA es un polímero soluble en agua y otros solventes, no es irritante, volátil ni tóxico.

Densidad: 1.051g/ml a 20°C

Punto de ebullición: 240°C a 1013.25mbar

Punto de solidificación: -20°C

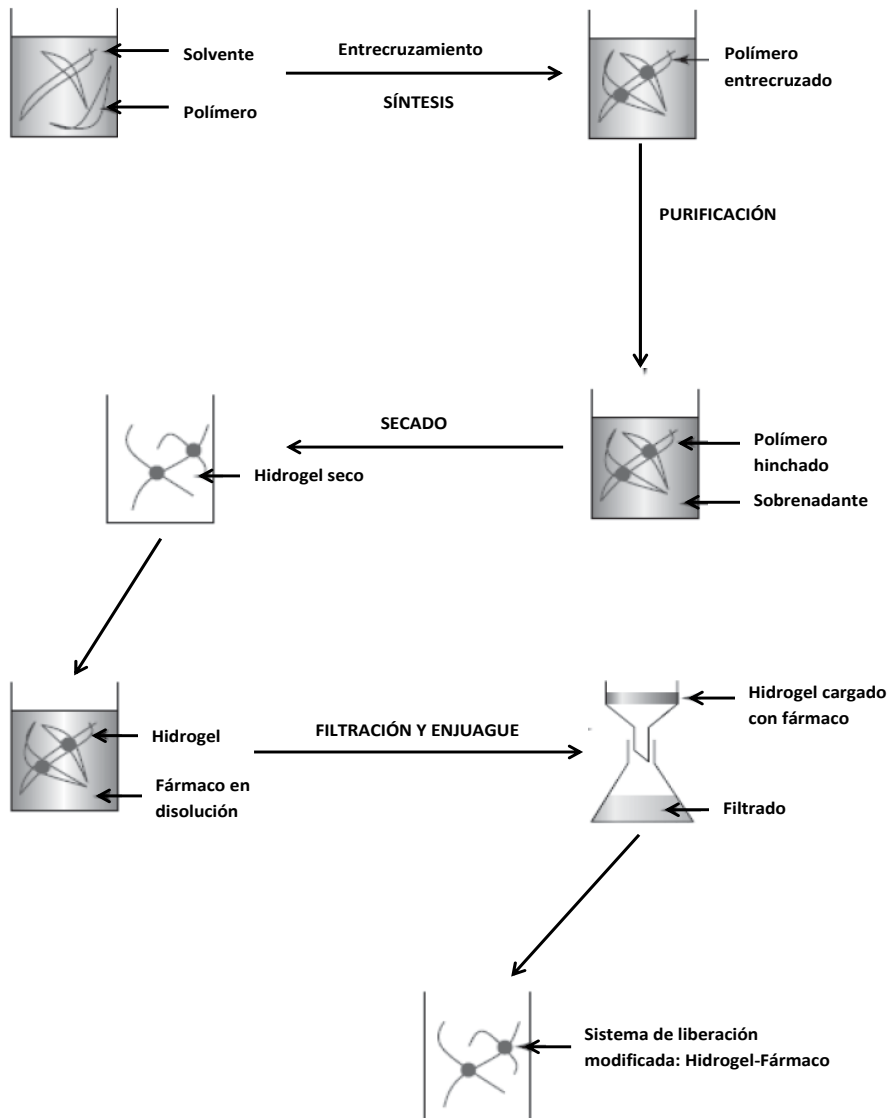
## **Usos.**

El etilen glicol dimetacrilato adiciona a los polímeros con los que se combina una mayor rigidez, resistencia al calor, a la humedad y otros solventes. El EGDMA puede ser usado en material de ortodoncia, preservativos, fabricación de papel, sellos de goma, adhesivos, tinta para imprimir, agente entrecruzante y polímero de uso en la clínica óptica. [52]

### **3.3.1 Síntesis general de hidrogeles.**

Los hidrogeles se han reconocido como matrices poliméricas de elevada biocompatibilidad y atractiva capacidad de hinchamiento en medio acuoso, lo cual facilita la liberación de medicamentos de manera modificada. El procedimiento para la preparación de un hidrogel como liberador de medicamentos, se ilustra en la Figura 7. Este esquema, muestra un proceso general para obtener un sistema fármaco-hidrogel por medio de la unión física de ambos, es decir, el fármaco en disolución es atrapado en la matriz polimérica, por su propiedad hidrofílica, la cual actúa como soporte de almacenamiento y dosificación. Sin embargo, otro sistema fármaco-hidrogel puede ser obtenido cuando el principio farmacológicamente activo está unido químicamente a la matriz polimérica.





**Figura 7. Esquema de la obtención de un hidrogel para la obtención de medicamentos. [25]**

Independientemente del sistema de liberación elegido, este debe ser capaz de administrar la sustancia de interés de manera continua y a los niveles de concentración necesarios. Para ello, la concentración debe alcanzar y mantener un nivel óptimo de eficacia durante el tiempo que se requiera su acción terapéutica. El nivel óptimo será una cantidad de fármaco en el organismo que está por debajo del nivel tóxico y por encima del mínimo de eficacia. [25]

### **3.3.2 Hidrogeles sintetizados mediante polimerización por adición, fragmentación y transferencia reversible (RAFT)**

En 1956, *Szwarc* propuso por primera vez la idea de polimerización viviente con respecto a la polimerización aniónica [53]. Con la desaparición de la terminación por desproporción y acoplamiento radical, el polímero debería "vivir", especialmente en la ausencia de transferencia de cadena. Como consecuencia, los grupos terminales, todavía activos, permitirán el incremento del peso molecular al agregar más monómero o la preparación de copolímeros bloque al adicionar un monómero diferente (comonómero). Posteriormente, *Webster* se basó en los estudios de *Szwarc*, para elaborar las ideas y principios de la polimerización "viviente". Sus esfuerzos combinados llevarían a los siguientes requerimientos para plantear una polimerización viviente [54]:

- a) La polimerización debe conducir hacia la conversión cuantitativa permitiendo la extensión de la cadena por la adición de nuevo monómero.
- b) El peso molecular promedio en número,  $M_n$ , debe aumentar linealmente con la conversión.
- c) La concentración de cadenas poliméricas debe permanecer constante durante la reacción de polimerización.
- d) El peso molecular se controla por la estequiometría de la reacción.
- e) La dispersión de pesos moleculares, PDI, debe permanecer baja.
- f) Se obtienen polímeros funcionales al final de la cadena cuantitativamente.

*Szwarc* obtuvo poliestireno con baja dispersión y comprobó el carácter viviente de la cadena con la adición de más estireno

produciendo un homopolímero de mayor peso molecular, y la obtención de un copolímero al adicionar un segundo monómero como isopreno [54]. Desde entonces, ha existido un gran interés en la polimerización viviente. Se han investigado muchos mecanismos no radicales, incluyendo aniónicos [55,56], catiónicos [57], apertura de anillo catiónico [58] y reacciones de transferencia de grupo [59]. Todas esas técnicas de polimerización cumplen con los requisitos expuestos por *Webster* [54] para obtener una polimerización viviente; sin embargo, muchos requieren condiciones exigentes como remoción de impurezas, bajas temperaturas de reacción y alta sequedad.

La forma más reciente de Polimerización Radical Controlada ((CRP) que ha aparecido es el proceso RAFT, que fue reportado por el grupo de Rizzardo, Moad, y Thang en 1998 [60]. Esta primera publicación en la técnica RAFT demostró la efectividad y versatilidad de la introducción de un proceso de transferencia de cadena degenerativo. Esta transferencia degenerativa (DT) con tioesteres dio forma al acrónimo más común, RAFT, para muchas reacciones vivientes utilizando un agente de transferencia de cadena (CTA) que contiene grupos funcionales tioester.

### 3.3.2.1 El mecanismo de RAFT.

La fuente de iniciación, típicamente es un compuesto azo, o un material peróxido. La adición del monómero al radical es rápida, creando cadenas oligoméricas radicales **(13)**. Al principio de la polimerización, la adición de los radicales propagadores se da sobre el agente de transferencia de cadena **(14)** con una constante de rapidez,  $k_{add}$  generando una especie radical intermedia **(15)**. Las especies radicales intermedias se pueden fragmentar, generando bien sea los materiales iniciales por la constante de rapidez  $k_{-add}$ , o por la constante de rapidez  $k_{\beta}$  dando la nueva especie durmiente CTA **(16)** y también una nueva especie radical ( $R\cdot$ ) **(17)**. Las nuevas especies radicales pueden reaccionar con el nuevo macro CTA durmiente **(16)** con una constante  $k_{-\beta}$  o reiniciar la polimerización por adición de monómero formando las especies propagadoras **(18)**.

La secuencia de reacciones descrita en la Figura 8 es típicamente considerada como parte del proceso de pre-equilibrio el cual continúa hasta que todos los CTAs son activados. Por ello, la probabilidad que la transferencia de cadena ocurra eficientemente, puede ser descrita por la razón entre las constantes  $k_{\beta}/(k_{\beta}+k_{-add})$  y el tiempo de duración del pre-equilibrio depende de las magnitudes relativas de  $k_{add}$ ,  $k_{-add}$ ,  $k_{\beta}$  y  $k_{-\beta}$ .

La formación de un rápido pre-equilibrio es esencial para asegurar el crecimiento de las cadenas propagadoras por un corto periodo antes de ser convertido al estado durmiente. Además, la rápida formación de los nuevos radicales ( $R\cdot$ ) asegura que la mayoría de las cadenas sean iniciadas casi simultáneamente, permitiendo la preparación de polímeros con distribuciones de peso molecular bajas. El número de radicales iniciadores derivados es significativamente más pequeño que

el número de CTAs en solución (controlado por la razón  $[CTA]/[I]$ ), causando que muchas de las cadenas poliméricas sean iniciadas por los fragmentos  $R\cdot$ .

La propagación en la polimerización RAFT ocurre de una manera similar al mecanismo de radicales libres tradicional por adición rápida de  $R\cdot$  al monómero generando las especies propagadoras,  $P_m\cdot$  **(18)**.

Las especies propagadoras, sin embargo, no sufren un evento de terminación sino más bien una reacción de transferencia de cadena reversible con un CTA durmiente **(14)** o un macro CTA **(16)**. Una vez que el CTA es convertido a macro CTA, el pre-equilibrio se completa, llevando al estado de equilibrio principal. Durante el equilibrio principal, un intercambio rápido de los grupos-finales ditioester ocurre entre las especies intermediarias durmientes **(14, 16)** y las especies propagadoras **(13, 18)** impartiendo una característica viviente en la reacción de polimerización.

Por ello, bajo las condiciones de equilibrio, la fragmentación de las especies radicales intermedias **(19)** a cualquiera de los lados de la ecuación, resulta en la producción de especies poliméricas idénticas. Como sucede con todas las técnicas CRP los eventos de terminación no pueden ser enteramente suprimidos.

Los dos eventos de terminación que están presentes en mayor grado en la polimerización por radicales libres, acoplamiento radical y la desproporción, son también parte de la polimerización RAFT.

El número de cadenas poliméricas muertas está directamente relacionado al número de radicales iniciadores derivados.

Si cada cadena terminada se deriva de un acoplamiento radical, entonces el número de cadenas muertas es igual a un medio del número de radicales iniciadores derivados [60].



### **3.3.2.1.1 Control del peso molecular característico de la polimerización RAFT.**

En la polimerización RAFT, así como en otras técnicas de polimerización CRP, el peso molecular del polímero se puede predeterminar con base en la estequiometría de la reacción. Para que esto sea posible, se deben cumplir muchas condiciones para establecer un buen control sobre la reacción. Estas condiciones incluyen una razón elevada de  $[CTA]:[I]$  y la elección adecuada del CTA. El número total de cadenas poliméricas, como lo indica el mecanismo RAFT, es igual a la suma de las cadenas derivadas del CTA y del iniciador. Bajo condiciones apropiadas, como por ejemplo una elevada razón de  $[CTA]:[I]$  y un proceso de transferencia de cadena eficiente, se puede asumir que el número de cadenas derivadas del CTA está en un gran exceso con respecto al número de cadenas derivadas del iniciador.

### **3.3.3 Uso de hidrogeles en SLM.**

Los primeros polímeros que se utilizaron en los sistemas de liberación controlada fueron:

- Poliuretanos.
- Poli(metacrilato de metilo).
- Poli(etileno).
- Poli(vinil pirrolidona). (PVP)

Sus usos fueron condicionados por algunas de sus características, las cuales se deseaban obtener en el sistema final. Por ejemplo, los poliuretanos les proporcionaron elasticidad a la matriz, el poli(metacrilato de metilo) proporcionó a las muestras fuerza física y transparencia, el poli(etileno) brindó dureza y poca hidrofilia a las matrices y la poli(vinil pirrolidona) es muy utilizada en procesos de

suspensión por sus cualidades. El PVP es soluble en agua y otros solventes polares. Una vez seco es un polvo escamoso claro, que absorbe fácilmente hasta un 40% de su peso en agua de la atmósfera. En solución tiene excelentes propiedades humectantes y forma fácilmente películas.

El polímero PVP fue utilizado como expansor del plasma sanguíneo para las víctimas de trauma. Durante la Segunda Guerra Mundial y la Guerra de Corea, el plasma sanguíneo (que escaseaba) fue diluido con polivinilpirrolidona, de modo que más heridos pudieron ser tratados con las cantidades limitadas de plasma sanguíneo. Su propiedad aglutinante facilita que se utilice en muchos comprimidos farmacéuticos.

El PVP también se utiliza en productos de cuidado personal, tales como champús y cremas dentales, en pinturas y adhesivos que deben ser humedecidos, como sellos y sobres. También se ha usado en soluciones para lentes de contacto y en soluciones de enfriamiento para acero. [61]

Las estructuras que se emplean con más frecuencia en la actualidad son:

- Poli(metacrilato de 2-hidroxietilo).
- Poli(N-vinil pirrolidona).
- Poli(vinil alcohol).
- Poli(ácido acrílico).
- Poli(acrilamida).
- Polietilenglicol.
- Ácido Poli(metacrílico).

Por otra parte, existe un grupo de polímeros, en su mayoría biodegradable, que empezaron a utilizarse en el campo de los



sistemas de liberación modificada en las últimas décadas. Aquí podemos mencionar a:

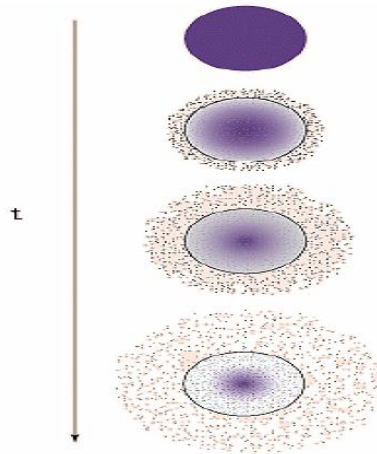
- Ácido poliláctico (PLA).
- Ácido poliglicólico (PGA).
- Poli(láctico-co-glicólico) (PLGA).
- Polianhídridos.
- Poliésteres.

Originalmente, se usaron los ácidos polilácticos y poliglicólicos como materiales para suturas internas, porque estos después de cumplir su función son metabolizados por procesos normales en el organismo. Sin embargo, los materiales biodegradables producen derivados de degradación que deben tolerarse con pequeña o ninguna reacción adversa dentro del ambiente biológico. Por esta razón es importante verificar la tolerancia del organismo humano no sólo de las matrices poliméricas sino también de sus productos de degradación. [2]

### **3.4 MECANISMOS DE LIBERACIÓN.**

Existen varios mecanismos por los cuales pueden liberarse diferentes principios activos a partir de matrices poliméricas. Uno de ellos es sin duda la difusión, la cual ocurre cuando un agente activo atraviesa el polímero que forma el dispositivo de liberación.

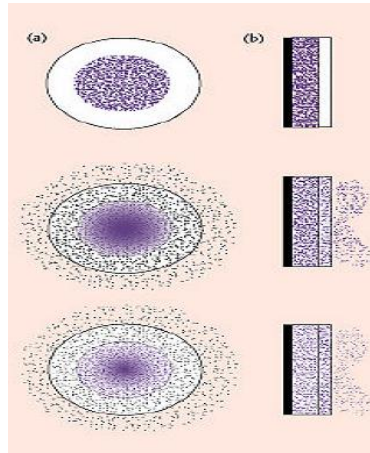
La Figura 9, ilustra la mezcla de los polímeros y el agente activo formando un sistema homogéneo. La liberación del agente activo se produce por simple difusión a través de la matriz polimérica y hacia un ambiente externo. Si el proceso de liberación es continuo, la cantidad de fármaco dentro de la matriz polimérica normalmente disminuye en el tiempo. [2]



**Figura 9. Representación esquemática de un sistema de liberación modificada de fármaco en el tiempo. [9]**

En el sistema de liberación mostrado en las Figuras 10a y 10b, la liberación del fármaco puede permanecer constante. En este caso el hidrogel-fármaco sólido, hidrogel solución diluida o solución concentrada dentro del polímero es rodeada por una película o membrana del material de liberación controlada. La única estructura que limita la liberación del fármaco eficazmente es la capa del polímero y ésta mientras cubra mejor el fármaco en todas sus dimensiones, el intervalo de difusión del agente activo puede ser bastante estable a lo largo de la vida del sistema de liberación controlada.

El sistema mostrado en la Figura 10a es representativo de sistemas de liberación implantables y orales. El sistema mostrado en la Figura 10b ilustra un sistema de liberación en el que sólo un lado del dispositivo estará entregando el fármaco realmente. Este es el caso de los sistemas transdérmicos, en los que una vez que el principio activo se ha liberado al medio ambiente, la penetración del fármaco por la piel se realiza a través de una serie de pasos de difusión y de transporte activo. [2]

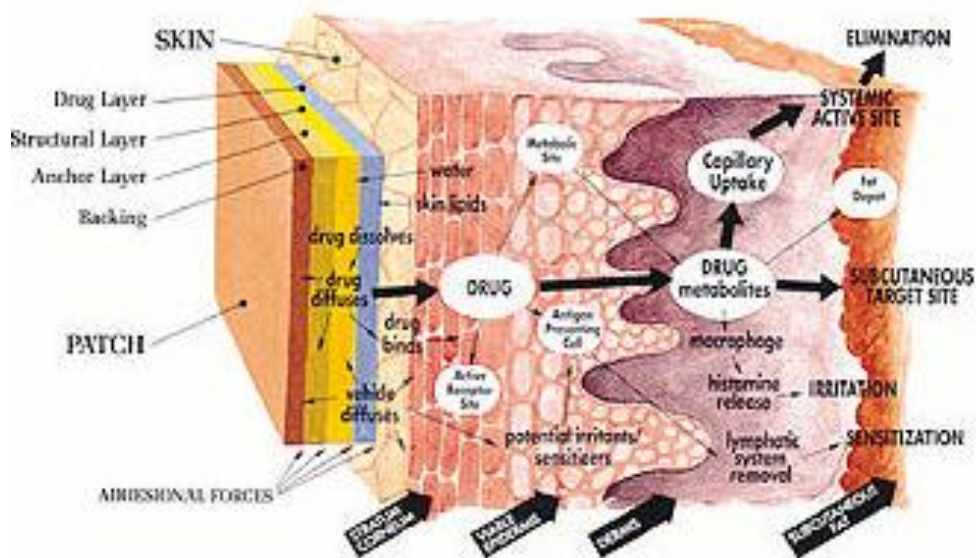


**Figura 10. La liberación de fármacos a partir de hidrogeles (a) implantables o sistemas orales, y (b) sistemas a través de la piel (transdérmicos). [2]**

En los sistemas controlados por difusión, el dispositivo de entrega del fármaco es fundamentalmente estable en el ambiente biológico y no cambia su tamaño a través del hinchamiento. En estos sistemas, las combinaciones escogidas de matrices poliméricas y agentes bioactivos deben permitir la difusión controlada del fármaco dentro del organismo humano y sin producir cambios en el polímero.

En la Figura 11 se representa esquemáticamente un sistema transdérmico, donde una vez que el principio activo se ha liberado al medio ambiente, la penetración del fármaco por la piel se realiza a través de una serie de pasos de difusión y de transporte activo.

En los sistemas difusión-controlados el dispositivo de entrega de fármaco es fundamentalmente estable en el ambiente biológico y no cambia su tamaño a través del hinchamiento o degradación. En estos sistemas, las combinaciones de matrices poliméricas y agentes bioactivos escogidos deben permitir la difusión del fármaco a través de los poros o macromoléculas del polímero en la introducción del sistema de liberación controlada dentro del ambiente biológico sin producir cambio en el propio polímero. [2]

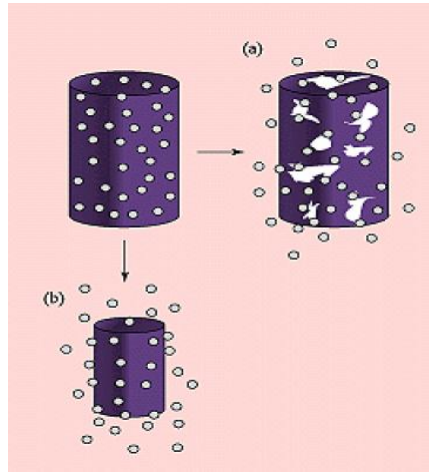


**Figura 11. Procesos de transporte en los sistemas transdérmicos. [2]**

Todos los sistemas previamente descritos son basados en polímeros que no cambian su estructura química más allá de lo que ocurre en el hinchamiento. Algunos de estos materiales se degradan dentro del organismo humano como resultado de procesos biológicos naturales y eliminan la necesidad de quitar un sistema de entrega de droga después que la liberación del agente activo se ha completado.

La mayoría de los polímeros biodegradables son diseñados para degradarse como resultado de la hidrólisis (Figura 12a) de las cadenas poliméricas biológicamente aceptable.

En algunos casos los polímeros se degradan a ácido láctico y ácido glicólico, los cuales entran en el ciclo de Krebs, y son convertidos en dióxido de carbono y agua siendo excretados a través de procesos normales en el organismo. Para algunos polímeros degradables (los más notables son los Polianhídridos y polioroésteres), la degradación sólo ocurre en la superficie del polímero y produce un intervalo de liberación que es proporcional al área de la superficie del sistema de liberación del fármaco (Figura 12b). [2]

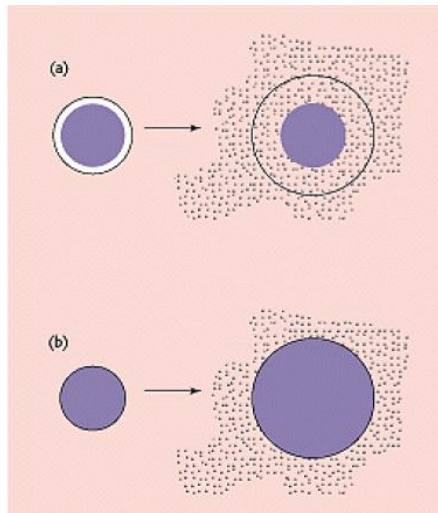


**Figura 12. La liberación de fármaco a) volumen-erosión y b) superficie-erosión de sistemas biodegradables. [2]**

### **3.4.1 Liberación de fármacos por estímulos externos.**

Es posible diseñar sistemas de liberación modificada que no liberen agentes activos hasta que haya un ambiente biológico apropiado.

Algunos sistemas de liberación modificada están inicialmente secos y cuando se introducen en el cuerpo humano, absorberá agua u otros fluidos del cuerpo con la posibilidad de hincharse. El hinchamiento aumenta el volumen acuoso dentro del hidrogel así como su tamaño tridimensional permitiéndole al fármaco difundir a través de la red. A continuación se muestran ejemplos de estos tipos de dispositivos en las Figuras 13a y 13b para el sistema de depósito y sistemas de matrices, respectivamente. Muchos de los materiales usados en sistemas de liberación modificada son basados en hidrogeles poliméricos que se hincharán sin disolverse cuando se ponen en contacto con el agua u otros fluidos biológicos. [2]



**Figura 13. (a) el depósito y (b) hinchamiento de la matriz unido a la liberación controlada de fármaco. [2]**

Uno de los rasgos más notables y útiles de algunos polímeros es que están relacionados con la habilidad de que el hinchamiento puede ser activado por un cambio en el ambiente que rodea el sistema de liberación. Dependiendo del polímero el cambio en el medio ambiente puede ser producido por la variación de diferentes factores, por ejemplo: el pH, la temperatura, la fuerza iónica, etc. Varios hidrogeles sensibles a cambios en el medio ambiente se enlistan en la Tabla 1. Para la mayoría de estos polímeros, los cambios estructurales son reversibles. [2]

<b>FACTORES</b>	<b>HIDROGELES</b>	<b>MECANISMO</b>
<b>Temperatura</b>	Hidrogeles termosensibles como, por ejemplo, la poli(Nisopropilacrilamida)	Cuando hay cambios en la temperatura, se producen cambios en la interacción polímero-polímero, polímero-solución y polímero-fármaco provocando de esta manera variaciones en el hinchamiento de los hidrogeles y en la liberación de los fármacos.

<b>pH</b>	Hidrogeles ácido o básico	Cuando hay cambios en el pH del medio ocurren variaciones en el hinchamiento del polímero y en la liberación del fármaco. Un gran número de los polímeros sensibles al pH se hinchan a altos valores de pH (medios básicos) y se deshinchán a valores bajos de pH (medios ácidos), además que estos sistemas tienen la característica de proteger el fármaco de la acción de las enzimas y fluidos gástricos que son muy ácidos (pH = 1) y básicos en el intestino (pH = 8,5).
<b>Fuerza iónica</b>	Hidrogeles iónicos	Cuando hay cambios en la fuerza iónica se producen cambios en la concentración de iones dentro del gel, en el hinchamiento y en la liberación del fármaco.
<b>Especies Químicas</b>	Hidrogeles con grupos electroceptores	Los compuestos electroceptores forman complejos de transferencia de carga produciendo cambios en el hinchamiento y en la liberación del fármaco.
<b>Magnético</b>	Partículas magnéticas en forma de micro o nanopartículas dispersas en una matriz polimérica.	Cuando se aplica un campo magnético, cambia la porosidad del gel, así como el hinchamiento y liberación del fármaco.

**Tabla 1. Factores que influyen en el hinchamiento de los polímeros.**

### **3.4.1.1 Campo magnético como sistema de liberación modulada.**

El uso de un campo magnético para modular la tasa de liberación de fármaco de una matriz polimérica, fue una de las primeras metodologías investigadas para lograr un sistema de liberación modificada externamente.

Recientemente, las aplicaciones biomedicas de las nanopartículas magnéticas han sufrido un incremento importante, debido al hecho de que pueden ser activadas sin una fuerza de contacto. Las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPIONs) caracterizadas por su alta magnetización y buena compatibilidad tienen una atractiva y significativa atención como acarreadores específicos (target) magnéticos de fármaco.[62] Los nanocompuestos magnéticos son materiales altamente versátiles y pueden ser usados en aplicaciones biomedicas, incluyendo sistemas de liberación de fármaco sitio-específicos (targeting) y tecnología de liberación modificada. La eficacia en numerosas aplicaciones médicas depende de la naturaleza y la distribución de tamaño de la partícula, además de la morfología del sistema polimero/nanopartícula y los grupos químicos en la superficie.

Típicamente, el fármaco deseado y el componente magnéticamente activo son combinados dentro de una formulación farmacéutica estable [63], por ejemplo una matriz polimérica, entre ellos los hidrogeles.

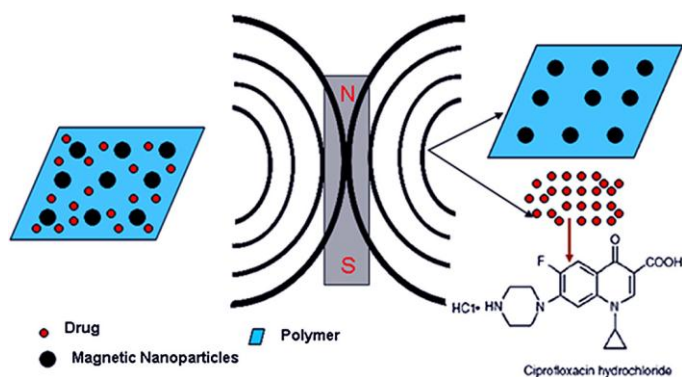
Los polímeros sensibles al campo magnético se denominan polímeros magnetoactivos, se basan generalmente en geles poliméricos preparados mediante dispersión coloidal de partículas magnéticas en una red polimérica entrecruzada químicamente. Si las partículas



magnéticas, ya sean en forma de polvo o dispersadas en un fluido magnético se introducen en un gel, el sistema se vuelve sensible a campos magnéticos externos y el material resultante se denomina ferrogel.

El gel sensible al campo magnético o ferrogel presenta una importante deformación frente a un campo magnético no uniforme, debido al acoplamiento de las propiedades magnéticas y elásticas. La magnetoelasticidad característica de los ferrogeles tiene un interés inherente aunque sea sólo por la singularidad de tener una gran respuesta elástica a la polarización magnética.[64]

Un campo externo, como se muestra en la Figura 14, puede ser usado para liberar el fármaco en el sitio de acción donde sea necesario.



**Figura 14. Mecanismo de liberación modulada por la presencia de un campo magnético. [63]**

### **3.5 CLORHIDRATO DE CIPROFLOXACINO.**

El ciprofloxacino es un principio activo del grupo de las quinolonas. Estos compuestos se conocen también con el nombre de la girasa. Es un agente antibacteriano de acción bactericida y de efecto rápido, que no presenta resistencia cruzada con las penicilinas, tetraciclinas, aminoglucósidos. Generalmente, los organismos resistentes a estos antibióticos son sensibles al ciprofloxacino, se ha demostrado que cuando se combina con otros agentes antibacterianos se presentan

efectos aditivos. Mecanismo de acción: El ciprofloxacino inhibe la lectura a partir del cromosoma de la información necesaria para el metabolismo normal de la bacteria. De esta manera se reduce rápidamente la capacidad reproductora de las mismas. Actúa intracelularmente por inhibición de la DNA girasa, un tipo II de topoisomerasa que es esencial para el enrollamiento del ATP dependiente del ADN bacteriano; posibilitando que se replique y que forme parte de ambas células hijas; el ciprofloxacino inhibe la relajación del DNA enrollado y promueve el rompimiento del DNA de doble cadena.

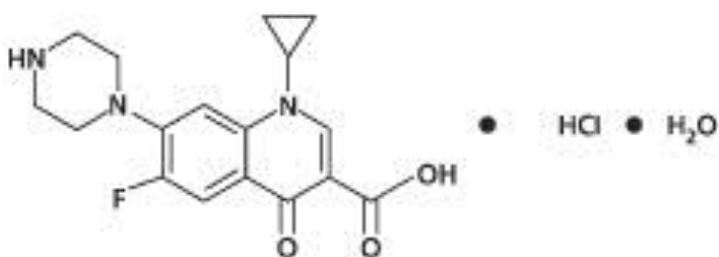


Figura 15. Estructura química del clorhidrato de ciprofloxacino.

**Fórmula condensada:**  $C_{11}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

**Nombre químico:** Monoclorhidrato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)quinolino-3-carboxílico monohidratado

**Número CAS:** 86393-32-0

**Solubilidad:** Soluble en agua, ligeramente soluble en metanol, muy ligeramente soluble en etanol, casi insoluble en acetona, acetato de etilo y cloruro de metileno.

**Descripción:** Polvo cristalino, amarillo claro. [64]

**Indicaciones terapéuticas.**

- Infecciones otorrinolaringológicas: Otitis media, sinusitis, etc.
- Infecciones respiratorias: Bronconeumonía, neumonía lobar, bronquitis aguda, agudización de bronquitis crónica, bronquiectasia y empiema.

- Infecciones genitourinarias: Uretritis complicadas y no complicadas, cistitis, anexitis, pielonefritis, prostatitis, epididimitis y gonorrea.
- Infecciones gastrointestinales: Enteritis.
- Infecciones osteoarticulares: Osteomielitis, artritis séptica.
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos: Úlceras infectadas y quemaduras infectadas.
- Infecciones sistémicas graves: Septicemia, bacteriemia, peritonitis.
- Infecciones de las vías biliares: Colangitis, colecistitis, empiema de vesícula biliar.
- Infecciones intraabdominales: Peritonitis, abscesos intraabdominales.
- Infecciones pélvicas: Salpingitis, endometritis.

### **Dosis y vía de administración.**

- Oral.

La mayor parte de las infecciones responden a una dosis de 250 mg cada 12 horas. En casos de infecciones graves, emplear dosis de hasta 750 mg cada 12 horas, al ceder el cuadro infeccioso administrar dosis normal durante mínimo siete días.

- Inyectable.

Se administra en infusión intravenosa a pasar en 30 a 60 minutos. Infecciones osteoarticulares, neumonías, infecciones de tejidos blandos y otras infecciones, 400 mg dos veces al día por vía intravenosa.

Infecciones del tracto urinario: 200 a 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse por lo menos 48 a 72 horas después de la desaparición de los síntomas. Para la mayoría de las infecciones, la

duración del tratamiento recomendable es de 7 a 14 días y de 2 meses para la osteomielitis.

La bibliografía reporta el uso de clorhidrato de ciprofloxacino incluido en beta-ciclodextrinas en forma de implantes como un agente antibacterial local contra la gingivitis y periodontitis. [66-69]

Además de los implantes, se reportan geles [70] y películas dentales [71] como agentes antibacteriales para tratar casos de periodontitis.

El clorhidrato de ciprofloxacino también se utiliza como agente de monitoreo cuando se acopla a marcadores de Tecnecio 99 al evaluar la actividad bacterial en el mal de Pott (tuberculosis vertebral). [72]

### **Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia.**

- Categoría de riesgo C: Los estudios sobre animales de experimentación no han registrado efectos teratógenos, aunque se ha observado artropatía en animales inmaduros. El clorhidrato de ciprofloxacino atraviesa la placenta humana. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Su uso sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.
- Lactancia: Éste fármaco se excreta con la leche materna. No se han registrado efectos adversos en el lactante, no obstante, existe el riesgo de artropatía y otros efectos tóxicos importantes en el lactante. Se recomienda suspender la lactancia y reanudarla 48 horas después de terminado el tratamiento o evitar la administración del mismo.

### **Reacciones secundarias y adversas.**

El clorhidrato de ciprofloxacino es generalmente bien tolerado, los efectos secundarios más frecuentes son: náuseas, diarrea, vómito,

molestias abdominales, cefalea, nerviosismo y erupciones exantemáticas.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.

No produce efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad.

### **Recomendaciones sobre almacenamiento.**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. [65]

### **Presentación o presentaciones.**

Denominación genérica	Forma farmacéutica	Presentación	Laboratorio
CIPROFLOXACINO	Tabletas	250 mg Envase frasco con 8 tabletas	ALPHARMA
CIPROFLOXACINO	Tabletas	500 mg Envase con 10 tabletas	ALPHARMA
CIPROFLOXACINO	Tabletas	250 mg Envase frasco con 8 tabletas	APOTEX
CIPROFLOXACINO	Tabletas	500 mg Envase frasco con 6 tabletas	APOTEX
CIPROFLOXACINO	Tabletas	250 mg Envase caja con 8 tabletas	ARLEX
CIPROFLOXACINO	Tabletas	500 mg Envase con 8 tabletas	FARMACIAS DEL AHORRO
CIPROFLOXACINO	Tabletas	250 mg caja con 12 tabletas	FARMACIAS DEL AHORRO
CIPROFLOXACINO	Solución inyectable	200 mg/100 ml Envase con 1 ampula	KENDRICK
CIPROFLOXACINO	Tabletas	250 mg Envase con 8 tabletas	KENDRICK
CIPROFLOXACINO	Tabletas	500 mg Envase con 12 tabletas	KENDRICK
CIPROFLOXACINO	Tabletas	500 mg Envase con 8 tabletas	KENDRICK
CIPROFLOXACINO	Solución inyectable, I.V.	2 mg/ ml Envase con un frasco ampula con 100 ml	PISA
CIPROFLOXACINO	Solución inyectable	200 mg/100 ml Envase con frasco ampula con 100 ml	TECNOFARMA

**Fuente:** S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007. Con el objeto de demostrar la intercambiabilidad a que se refiere el artículo 75 del reglamento de insumos para la Salud, los medicamentos que integran el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables han sido comparados, siguiendo los lineamientos indicados por la NOM-177SSA1-1996, contra los productos innovadores o de referencia enlistados en las págs. 11 a 22 donde usted lo podrá consultar.

### **3.5.1 Clorhidrato de Ciprofloxacino en SLM.**

Como se ha expuesto en los puntos anteriores, el clorhidrato de ciprofloxacino es un fármaco ampliamente utilizado en el campo de la medicina, es por esta razón que la tecnología de SLM ha buscado la forma de implementar esta quinolona dentro de un sistema polimérico con el propósito de facilitar su administración procurando la comodidad y apego al tratamiento del paciente.

Se reportan insertos oculares para tratar la conjuntivitis mediante plataformas poliméricas de metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y Eudragit RS100 obteniendo resultados exitosos [73]. Así como geles y liposomas a base de poli(vinil alcohol) y derivados de ácido polimetacrílico [74] para tratar la conjuntivitis.

El clorhidrato de ciprofloxacino es un antibiótico utilizado para tratar la osteomielitis, de tal forma que se han desarrollado sistemas de liberación modificada usando polimetilmetacrilato como plataforma de liberación obteniéndose resultados satisfactorios [76]. Dentro del campo de la ortopedia, el clorhidrato de ciprofloxacino se utiliza como antibiótico para tratar infecciones relacionadas con implantes de titanio, y también como agente preventivo de las mismas al formularse en nanopartículas de quitosan [77].

## **4. HIPÓTESIS.**

---

**4.1** Si los poli-HEMA EGDMA son capaces de captar clorhidrato de ciprofloxacino y desorberla lentamente, entonces éstos podrán funcionar como plataforma para sistemas de liberación modificada.

**4.2** Si las nanopartículas son superparamagnéticas, entonces un campo externo puede lograr la manipulación de la liberación.

## **5. OBJETIVOS**

---

### **5.1 Objetivo general.**

Desarrollar y caracterizar un sistema de liberación modificada de ciprofloxacina, usando un polímero de estructura controlada a base de poli HEMA-co-EGDMA como soporte, con o sin nanopartículas magnéticas.

### **5.2 Objetivos particulares.**

- 1.- Caracterizar los polímeros HEMA-EGDMA y del principio activo
- 2.- Estudiar el proceso de adsorción, la cinética y el comportamiento al equilibrio (isotermas)
- 3.- Estudiar el comportamiento de degradación e hinchamiento de los polímeros
- 4.- Estudiar la liberación de la ciprofloxacina desde las plataformas poliméricas con o sin nanopartículas magnéticas y en presencia de un campo magnético alterno.



## **6. MATERIALES Y METODOLOGÍA**

---

### **6.1 Reactivos.**

El Clorhidrato de ciprofloxacino fue amablemente donado por ADYFARMA. Mientras que el polímero de prueba HEMA/EGDMA fue sintetizado y proporcionado por el grupo de trabajo del Dr. Eduardo Vivaldo Lima (Departamento de Ingeniería Química, Conjunto E. Facultad de Química, UNAM).

El agua utilizada para la realización de las curvas de calibración y los estudios de adsorción y liberación realizados se obtuvo con el equipo de destilación Nanopure Branstead, MERIT W4000.

Para la estabilización de las tabletas fabricadas con el polímero estudiado, se utilizó PVP-40 grado farmacéutico marca SIGMA.

Se utilizaron nanopartículas de magnetita sintetizadas por el método de coprecipitación. [75]

### **6.2 Caracterización de materia prima.**

Los diferentes lotes de polímero poli- HEMA-co-EGDMA y el clorhidrato de ciprofloxacino se caracterizaron por medio de IR, Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Rayos X y SEM.

Los estudios de IR se realizaron mediante transformadas de Fourier en el equipo Spectrum 400 de Perkin mediante la técnica ATR (reflectancia total atenuada) en pastilla de KBr.

Los estudios de Rayos X se realizaron en un equipo Siemens D500 a  $\lambda = 1.5406$  Amstrongs en una escala de  $0.02^\circ$  por segundo.

El análisis térmico diferencial de barrido (DSC) se hizo en un calorímetro de modelo Shimadzu DSC 60 calibrado con estándar de indio.

Los polímeros se analizaron realizando un barrido con recubrimiento de oro en un microscopio electrónico JEOL JSM-5900 LV.

### **6.3 Estudios de adsorción.**

#### **6.3.1 Realización de curva de calibración.**

La curva de calibración se realizó a partir de una solución stock de concentración conveniente en cada caso ( $5e^{-3}M$  y  $2e^{-2}M$ ) utilizando agua como disolvente y a partir de esta disolución, se prepararon disoluciones de diferente concentración molar mediante diluciones realizadas con agua. Las absorbencias fueron determinadas en un espectrofotómetro de UV-Visible.

#### **6.3.2 Cinéticas de adsorción**

Se preparó una disolución de clorhidrato de ciprofloxacino 0.02M. Para construir las cinéticas de adsorción y conocer el equilibrio del sistema propuesto, se pesaron 15 mg de cada uno de los polímeros de tamaño...y cada muestra se puso en contacto con 5 mL de la disolución de clorhidrato de ciprofloxacino en viales de la misma capacidad. Las muestras se mantuvieron en agitación y temperatura constante a 700 rpm y 25 ° C respectivamente, muestreándose durante diferentes tiempos hasta llegar a un tiempo final de 2 hrs, el sistema alcanzó el equilibrio en los primeros tiempos de muestreo.

Al término de cada tiempo, se determinó la concentración de antibiótico remanente en el medio de reacción. Construyéndose de esta forma la cinética de adsorción mediante el gráfico de concentración de ciprofloxacino remanente en el medio contra tiempo de muestreo.

Para cuantificar la concentración de fármaco en cada muestra se empleó un espectrofotómetro UV-Visible Ocean Optics. Inc S-2000

acoplado con el programa de computadora OOIBase32, a tres longitudes de onda diferentes: 277.62 nm, 322.81 nm y 336.14 nm.

### **6.3.3 Isotermas de adsorción.**

Se prepararon disoluciones de diferentes concentraciones de fármaco (entre paréntesis cuales). Para determinar la capacidad de retención de los polímeros sintetizados, se realizaron isotermas de unión, para esto se pesaron muestras de 15 mg de cada uno de los polímeros, cada muestra se puso en contacto con 5 mL de la disolución correspondiente en viales de 10 mL. Las muestras se mantuvieron en agitación y temperatura constante de 700 rpm y 25 °C respectivamente, durante 30 min, con el fin de que el sistema de adsorción de antibiótico alcanzara el equilibrio.

Al término de este periodo, se determinó la concentración de antibiótico en cada muestra y la cantidad de antibiótico adsorbida en la muestra de polímero; es decir la capacidad de retención (mg de antibiótico/g de polímero). Para realizar la curva isoterma se graficó la capacidad de retención contra la concentración de antibiótico utilizada. La cuantificación de la concentración en cada muestra se determinó mediante el empleo de un espectrofotómetro de UV Ocean Optics. Inc acoplado con el programa de computadora OOIBase32, a tres longitudes de onda diferentes: 277.62 nm, 322.81 nm y 336.14 nm.

### **6.4 Fabricación de Tabletas.**

Se planteó fabricar tabletas de 50 mg y 100 mg de cada polímero en estudio, de acuerdo a disponibilidad del polímero. Para evitar la desintegración inmediata de las tabletas, se agregó PVP en un porcentaje de 5%. En el caso de las tabletas utilizadas para los estudios de liberación, cuya formulación incluía partículas magnéticas; se agregó, sobre la masa total, 7mg, 14 mg, 21 mg y 28 mg de partículas magnéticas según fuera el caso.

Una vez que se pesaron las cantidades señaladas, se realizó una dispersión en etanol a modo de que el polímero en estudio y el polímero aglutinante (PVP) se incorporaran en su totalidad e interactuaran con las partículas magnéticas, en el caso donde estarían incluidas, para posteriormente ser sometidas a un proceso de liofilizado. Después del proceso de secado, se comprimió para fabricar las tabletas correspondientes, para dicho proceso de tableteado, se utilizó un punzón Carver proporcionándose una "fuerza de compresión" de 2 toneladas mediante una prensa hidráulica CARVER, sosteniendo dicha fuerza durante 30 segundos.

### **6.5 Estudios de Captación de agua (IH) para la FF propuesta.**

Se registró la masa inicial de las tabletas fabricadas (W1) y se colocaron en cajas Petri plásticas de 5 cm de diámetro, previamente pesadas (C). Posteriormente, se agregó agua suficiente para mantener las tabletas humectadas (alrededor de 1 mL) y se dejaron en reposo durante el tiempo de muestreo establecido. Una vez transcurrido el tiempo planteado, se procedió a retirar el exceso de agua que no fue captada por el polímero y se registró la masa de la tableta (W2) dentro de la caja de Petri.

Mediante la siguiente fórmula, se calculó el índice de hinchamiento (IH) para cada polímero:

$$IH=(W2-C)/(W1-C)$$

Con los valores obtenidos se construyó una gráfica de IH vs Tiempo. Dicho estudio se siguió durante 7 días realizándose por triplicado para cada polímero estudiado.

### **6.6 Estudios de Degradación para la FF propuesta.**

Se registró la masa inicial de las tabletas fabricadas (W1) y se colocaron en cajas Petri plásticas de 5 cm de diámetro, previamente pesadas (C). Posteriormente, se agregó agua suficiente para mantener

las tabletas humectadas (alrededor de 1 mL) y se dejaron en reposo durante el tiempo de muestreo establecido.

Una vez transcurrido el tiempo planteado, se procedió a liofilizar la muestra para eliminar el agua adsorbida por el hidrogel y se registró su masa final (W2).

Mediante la siguiente fórmula, se calculó el porcentaje de degradación (%D) para cada polímero:

$$\%D = \frac{(W2 - C)}{(W1 - C)} \times 100$$

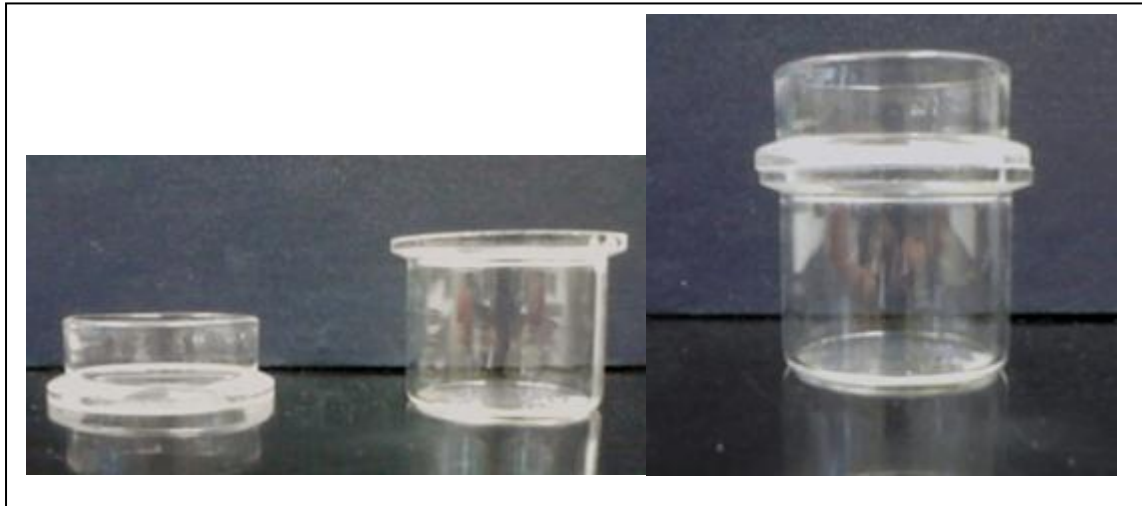
Con los valores obtenidos se construyó una gráfica de %D vs Tiempo. Dicho estudio se siguió durante 7 días realizándose por triplicado para cada polímero estudiado.

### **6.7 Estudios de liberación *in vitro* [63]**

Estos estudios se realizaron para las tabletas cargadas con fármaco pero sin partículas magnéticas y para las tabletas cuya formulación incluía dichas partículas. Las liberaciones se realizaron en celdas de vidrio verticales utilizando una membrana de difusión a temperatura ambiente.

Se colocó la tableta correspondiente en el lado donador de la celda y se le añadió agua suficiente para mantener inmersa la tableta en el líquido, procediendo a llenar con agua el lado receptor. La liberación del clorhidrato de ciprofloxacino, se intentó modular por un campo magnético alterno de 150 G obtenido por medio de un sistema solenoide acoplado de dos bobinas de alambre magneto alimentadas con una corriente directa de 5 Amp. En cada tiempo se tomó una muestra, remplazándose el volumen de la celda receptora con la misma cantidad de muestra tomada previamente. Cada muestra fue evaluada para determinar la cantidad de antibiótico liberado en cada

tiempo correspondiente, mediante espectroscopia UV visible y la curva patrón previamente hecha.



**Figura 16. Celda vertical utilizada para realizar los estudios de liberación de fármaco.**

Para construir la cinética de liberación, se graficó el porcentaje de fármaco liberado a la celda receptora contra el tiempo de muestreo y se comparó el comportamiento de dicha cinética para cada formulación propuesta.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

**7.1 Caracterización de materias primas.** Las formulaciones de cada sistema, así como sus características de síntesis y composición, se resumen a continuación en la Tabla 2. Cada lote de polímero recibe una clave, conservándola para todos los resultados y la discusión que se presentan.

Clave de polímero	Tensoactivo	Características Físicas	Solubilidad	Formación de película
G3L1	Krytox 5% peso respecto HEMA	Polvo fino blanco. Compresible	Insoluble en agua, cloroformo, DMSO, dioxano, diclorometano, Heptano, THF, metanol, etanol y acetona.	NO
G3LN	NINGUNO	Polvo fino blanco. Compresible	Insoluble en agua, cloroformo, DMSO, dioxano, diclorometano, Heptano, THF, metanol, etanol y acetona.	NO
G315	Krytox 5% peso respecto HEMA	Cristales grandes con coloración amarilla. Compresible.	Insoluble en agua, cloroformo, DMSO, dioxano, diclorometano, Heptano, THF, metanol, etanol y acetona.	NO
G316	NINGUNO	Polvo blanco. Compresible	Insoluble en agua, cloroformo, DMSO, dioxano, diclorometano, Heptano, THF, metanol, etanol y acetona.	NO
G317	Krytox 5% peso respecto HEMA	Polvo fino de color blanco. Compresible	Insoluble en agua, cloroformo, DMSO, dioxano, diclorometano, Heptano, THF, metanol, etanol y acetona.	NO
G318	NINGUNO	Polvo muy fino (apariencia de talco) de color blanco. Compresible	Insoluble en agua, cloroformo, DMSO, dioxano, diclorometano, Heptano, THF, metanol, etanol y acetona.	NO

**Tabla 2. Características generales de los polímeros en estudio.**

\*La composición de los polímeros es: HEMA 25 mmol/EGDMA 1.25 mmol AIBN 0.1 mmol, con controlador CTA1 en una concentración de 0.05 mmol. Teniendo como condiciones de reacción una atmósfera de CO<sub>2</sub> supercrítico a 70 °C y 2500 lb/pg2 de presión durante 16 horas de reacción.

La variable en la síntesis de los polímeros estudiados es la presencia o ausencia de Tensoactivo (Krytox). Las pruebas de solubilidad se realizaron con la intención de observar si con alguno de estos disolventes se lograba formar una película y el tiempo de secado de dicha manufactura no fuera tan largo al utilizar solventes volátiles. Como se muestra en la Tabla 2, se observó que los polímeros no son solubles y tampoco forman película en ninguno de los disolventes probados, por lo que se consideró fabricar comprimidos para los estudios posteriores.

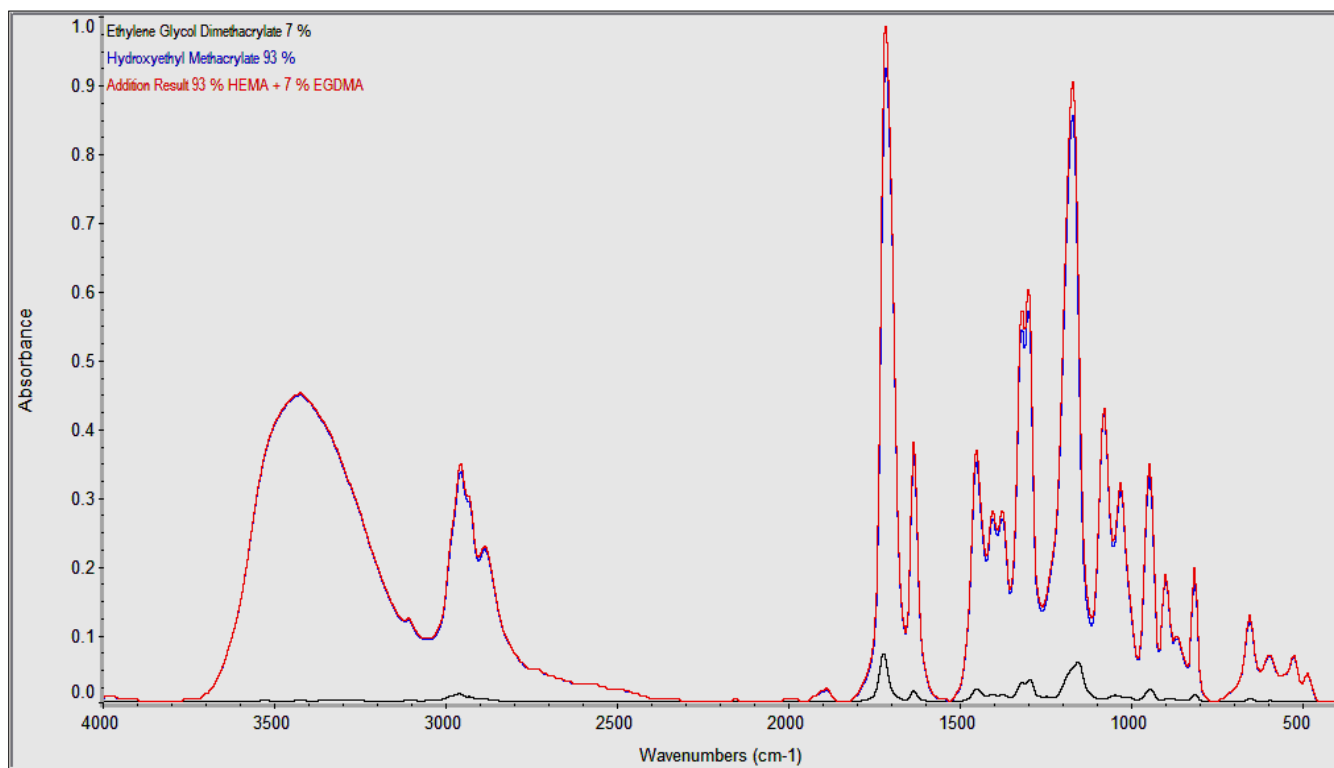
Cada uno de los polímeros se sometieron a caracterización por medio de IR, RX, TGA, DSC y SEM, los resultados son los siguientes:

### **7.1.1 IR**

La finalidad de este estudio fue comparar los espectros IR de los materiales en estudio con los espectros IR encontrados en la bibliografía.

Siendo el EGDMA el componente minoritario de los polímeros estudiados (7% en peso) y HEMA el componente presente en mayor proporción (93% en peso), se realizó una matemática espectral de modo que la adición de los espectros resulta en uno muy similar al del monómero HEMA, dicho evento hace posible deducir que en el espectro no se notará la presencia exclusivamente del EDGMA. (Figura 17)



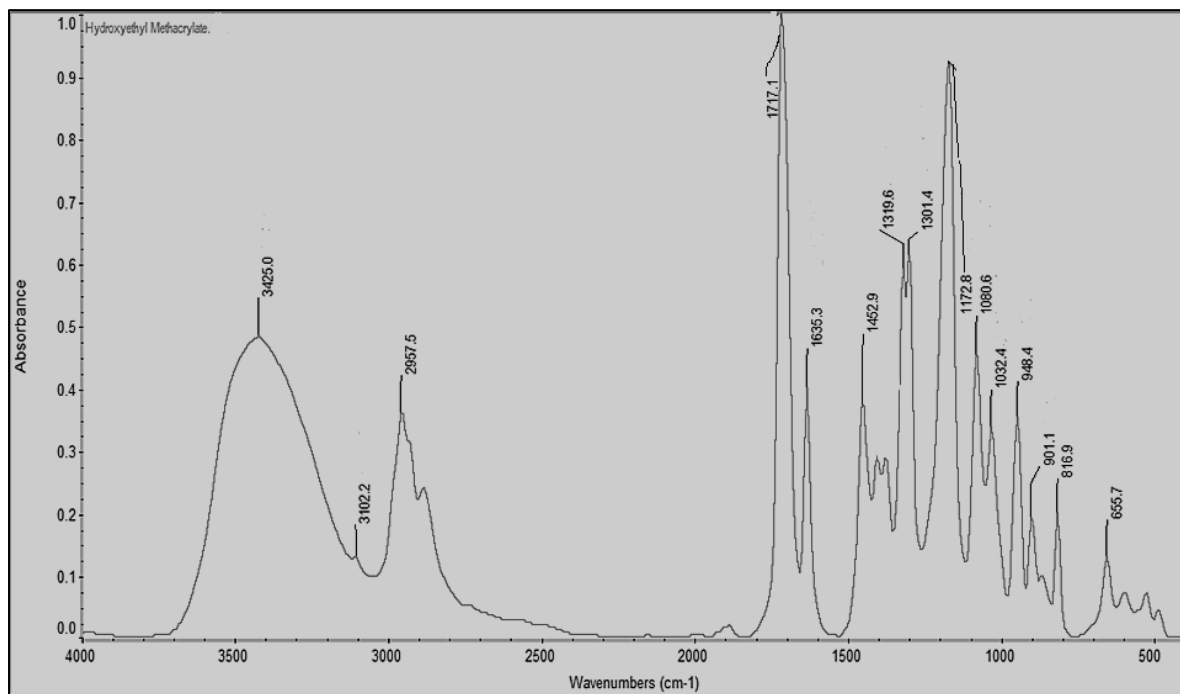


**Figura 17. MATEMÁTICA ESPECTRAL.** (Hummel Polymer Sample Library. Copyright 1988,2004 Thermo Electron Corporation for Nicolet FT-IR)

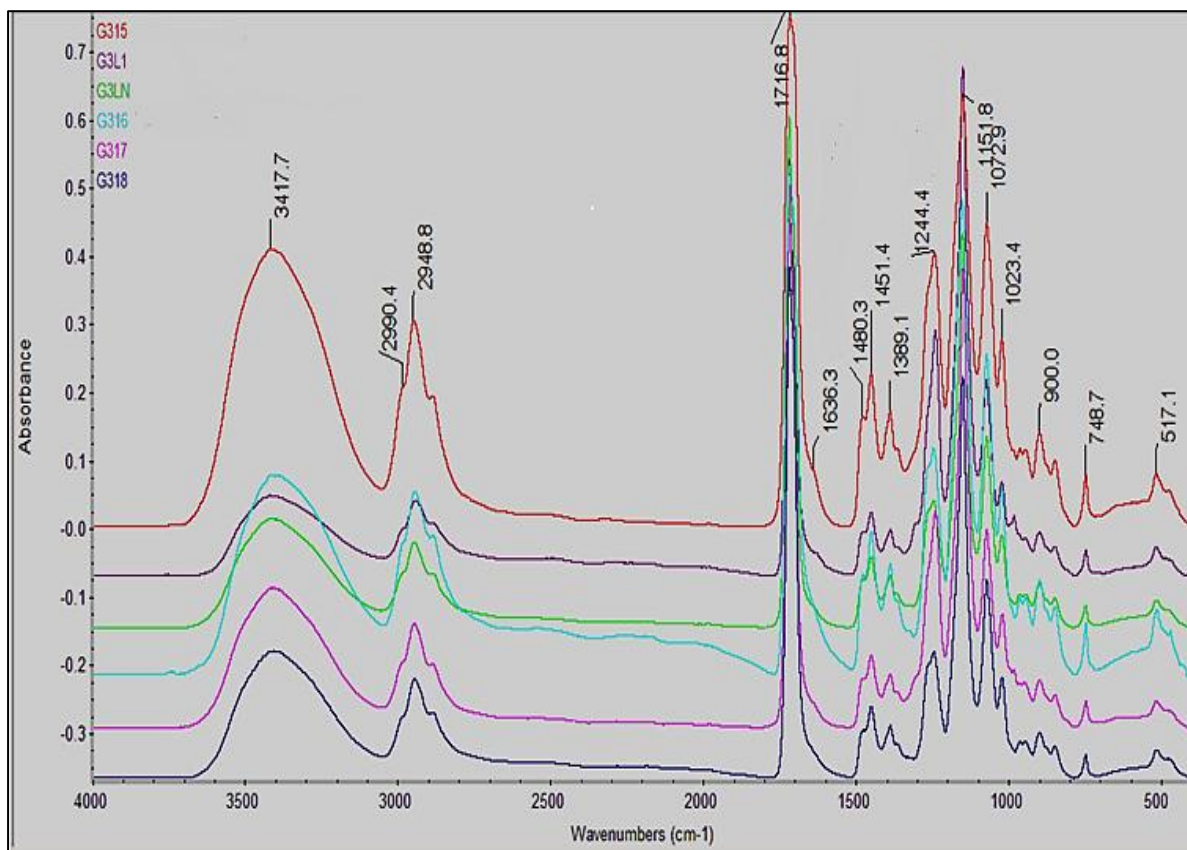
Bajo la especificación antes descrita, se procedió a etiquetar cada banda característica encontrada en los espectros de los polímeros, guiándonos por la Tabla 3. donde se resumen dichas bandas.

Longitud de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Caracterización.
Alrededor de 3420	OH- hidroxilo terminal del HEMA.
Alrededor de 2990	CH- de la polimerización del HEMA y EGDMA.
Alrededor de 2950	CH <sub>2</sub> -alifático del HEMA y del EGDMA.
Alrededor de 1717	-C=O carbonilo del HEMA y del EGDMA.
Alrededor de 1636	-C=CH <sub>2</sub> vinilo del HEMA y del EGDMA.
Alrededor de 1450	CH- de la polimerización del HEMA y del EGDMA
Alrededor de 1300-1320	-C-O- del éster del HEMA y del EGDMA
Alrededor de 1170	-C-O- del éster carbonilo
Alrededor de 1030-1080	-C-O del -OH del HEMA
Alrededor de 900-950	-C=CH <sub>2</sub> del vinilo de HEMA y EGDMA

**Tabla 3. Bandas características encontradas en los espectros IR.** (Pretsch, E. *Structure Determination of Organic Compounds*. Ed. Springer, 2000)



**Figura 18. Espectro IR de HEMA** (Hummel Polymer Sample Library. Copyright 1988,2004 Thermo Electron Corporation for Nicolet FT-IR)



**Figura 19. Espectros IR de los polímeros estudiados.**

En la Figura 18 podemos observar el pico característico de los grupos vinilos del HEMA y del EGDMA en la longitud de onda de  $1635\text{cm}^{-1}$  y  $900\text{cm}^{-1}$ , al observar la Figura 19, nótese que dichos picos se atenúan, dando indicios de que la polimerización se llevó a cabo, recordando que la polimerización se lleva a cabo en estas dobles ligaduras, sin embargo al no desaparecer indica que la polimerización no se ha completado.

En cuanto al resto del espectro, se puede observar las bandas características recopiladas en la Tabla 3, al repetirse dicho patrón en todos los espectros, podemos concluir que los polímeros, al menos, tienen los mismos componentes, aclarando que se desfasan con la intención de facilitar el análisis de sus bandas.

### 7.1.2 RX.

Todos los hidrogeles fueron sometidos a estudios de RX, de tal manera que se constató que los polímeros poseen una estructura sólida amorfa.

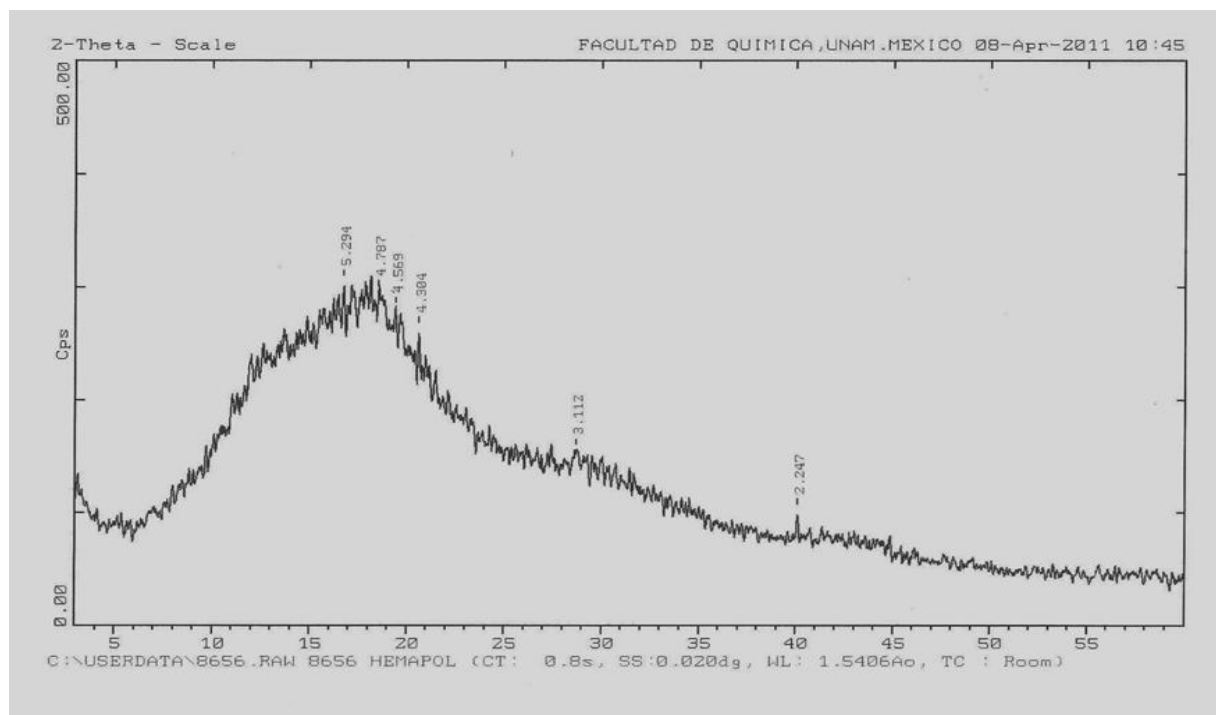
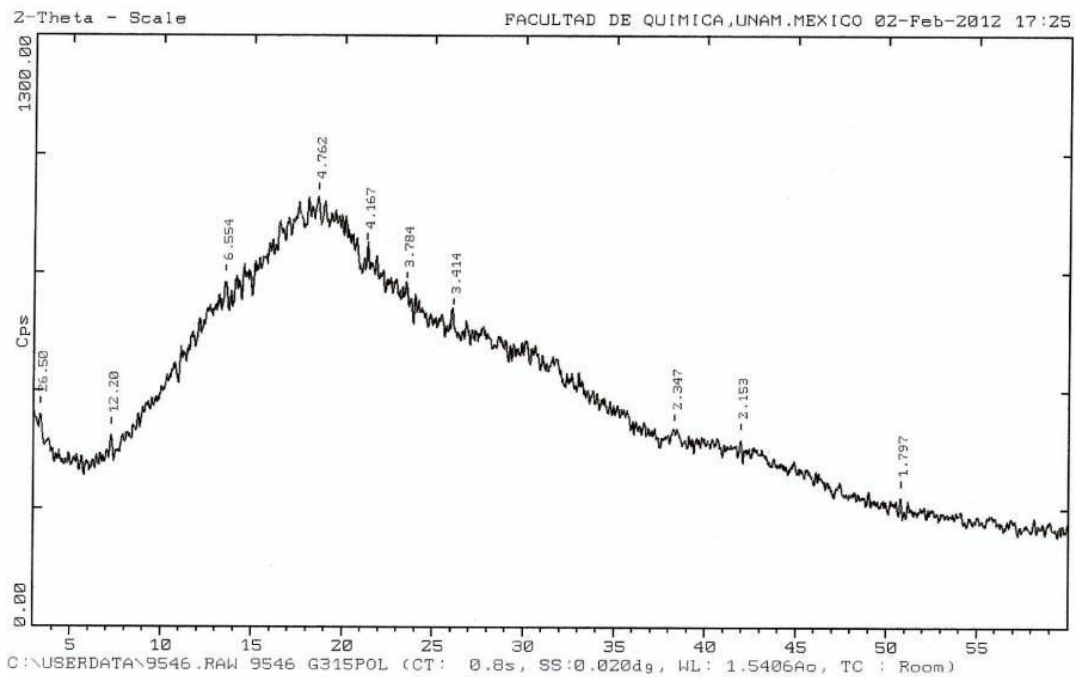
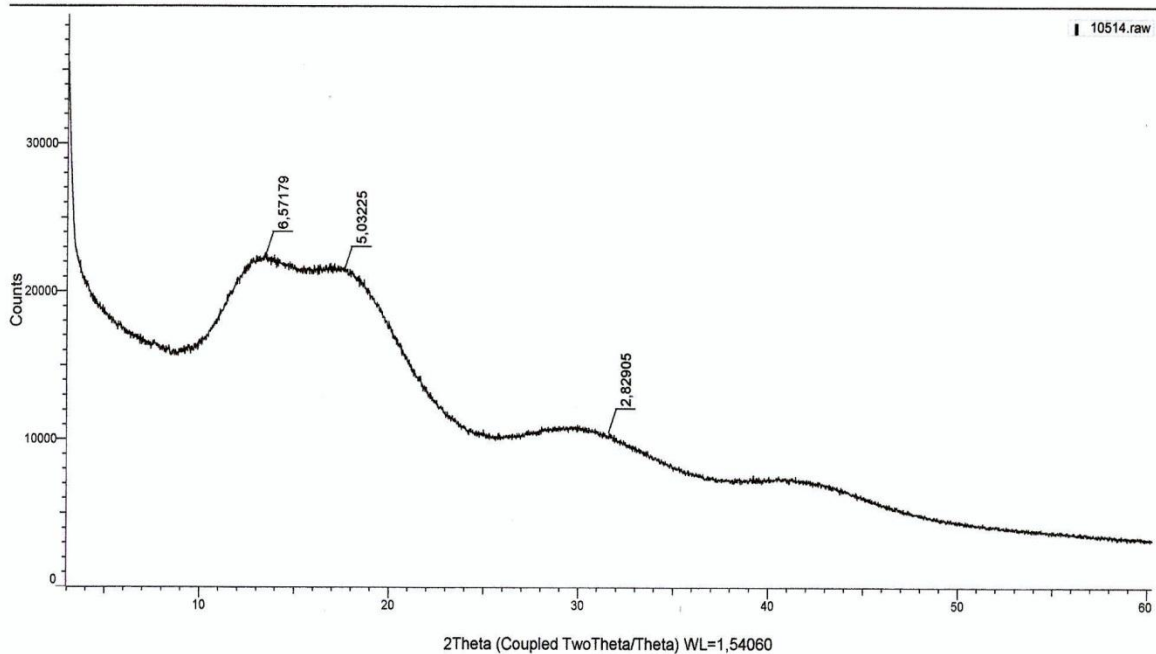


Figura 20. Espectro de Rayos X. Polímero G3L1



**Figura 21. Espectro de Rayos X. Polímero G315**

Facultad de Química, USAI, UNAM México  
G317 (Coupled TwoTheta/Theta)



**Figura 22. Espectro de Rayos X. Polímero G317**

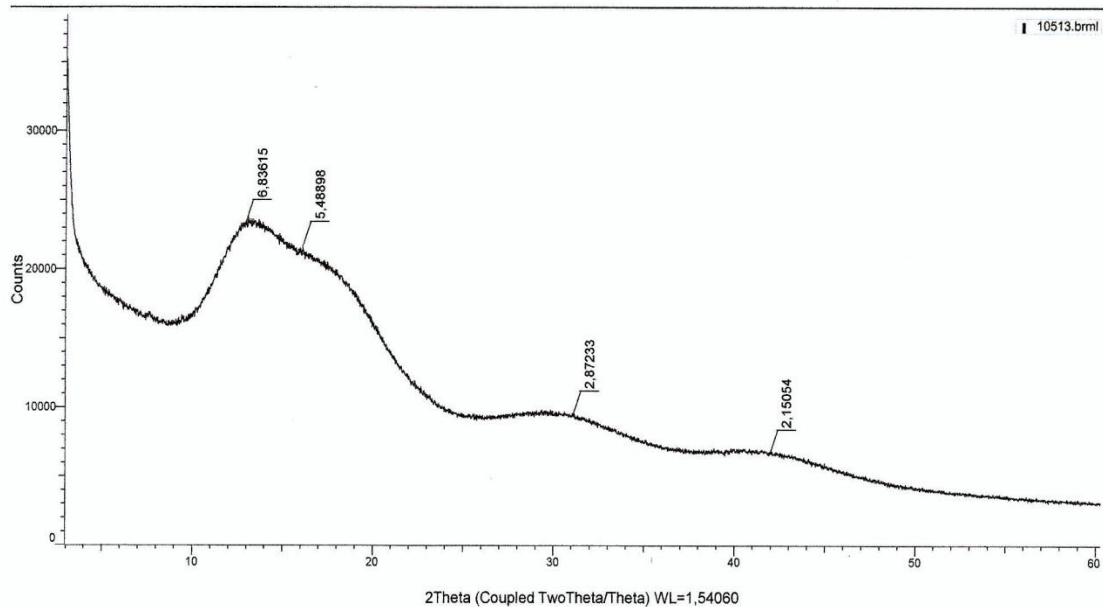


Figura 23. Espectro de Rayos X. Polímero G3LN.

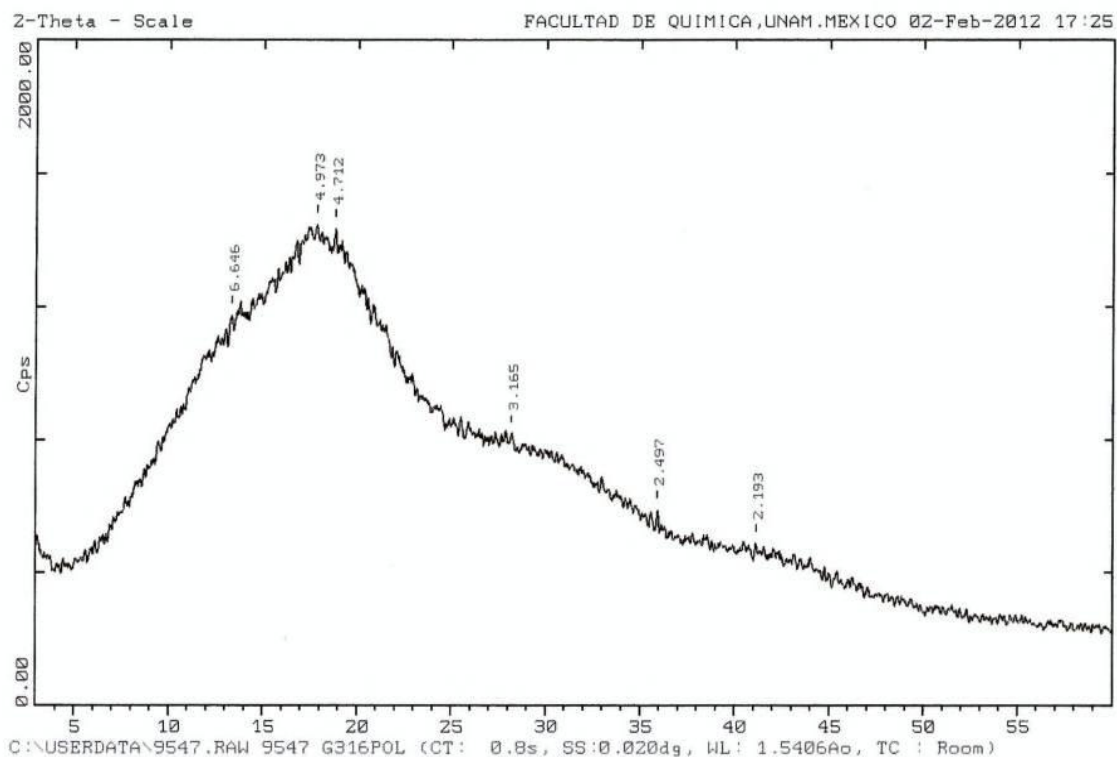


Figura 24. Espectro de Rayos X. Polímero G316

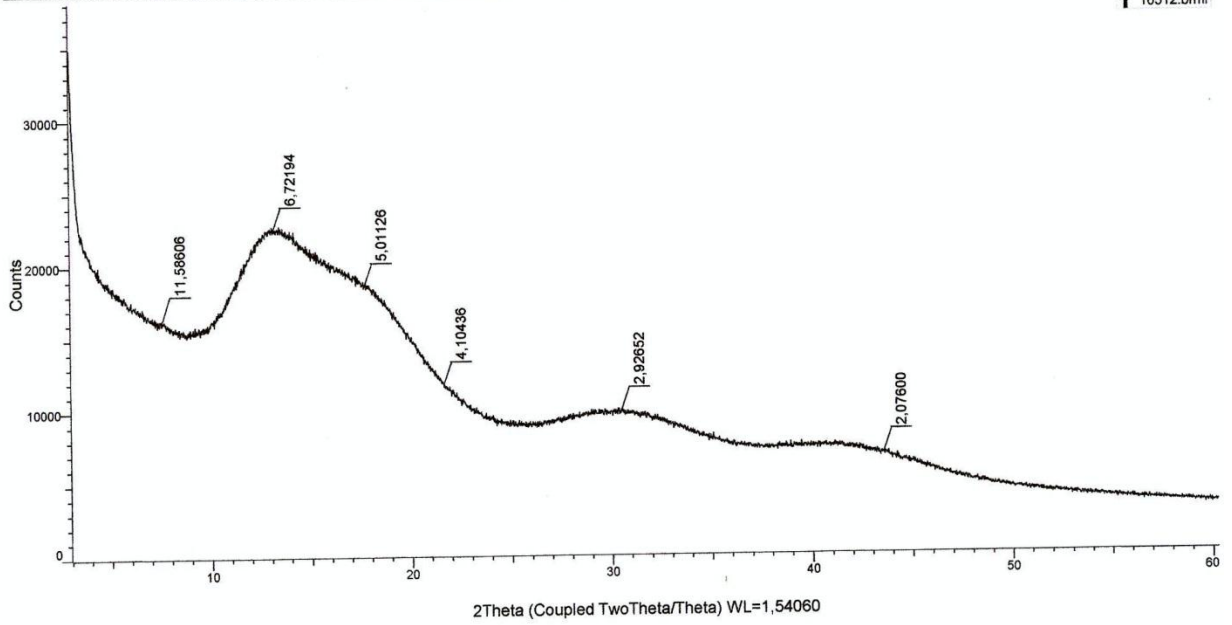


Figura 25. Espectro de Rayos X. Polímero G318.

### 7.1.3 TGA

Los polímeros fueron sometidos a estudios de TGA observando que los polímeros resisten temperaturas superiores a 220 °C antes de que comience su descomposición, de la misma forma, los termogramas arrojaron evidencias que los polímeros se encontraban húmedos al momento de su estudio, de tal forma que esta condición podría afectar los estudios de índice de hinchamiento posteriores.

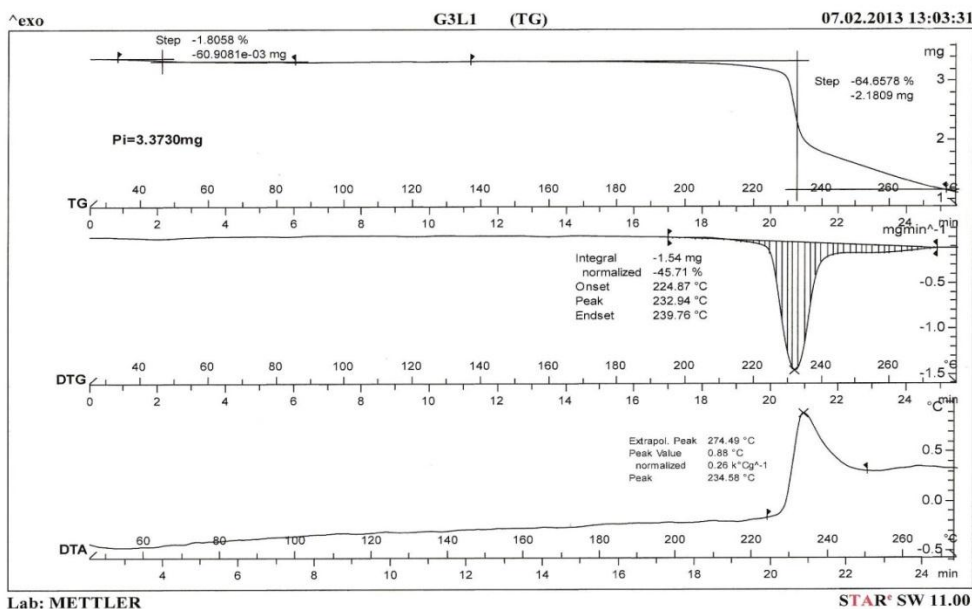


Figura 26. Espectro de Rayos X. Polímero G3L1.

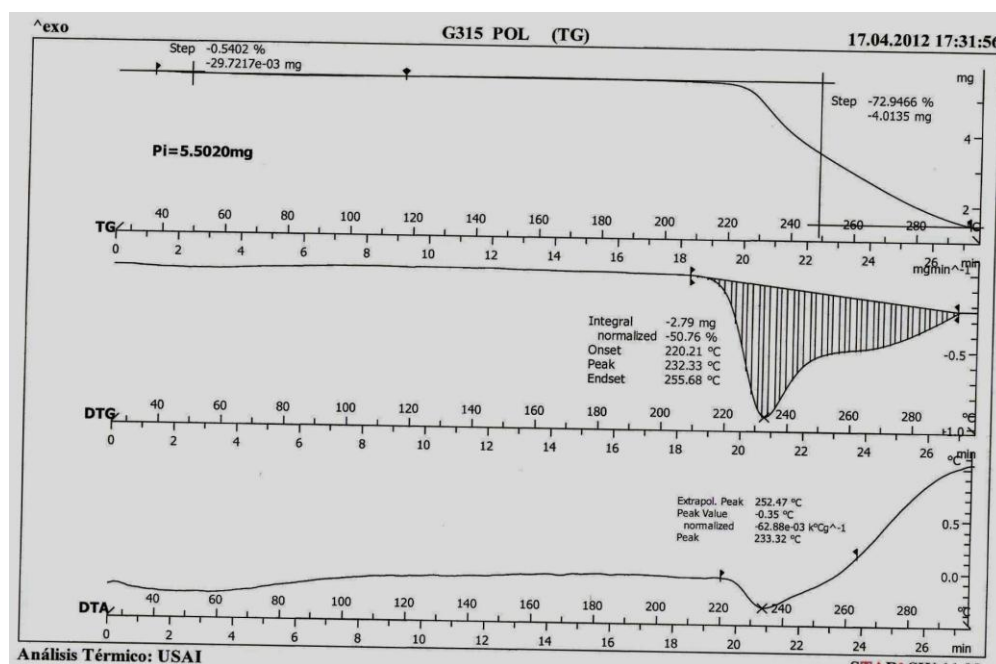


Figura 27. TGA polímero G315



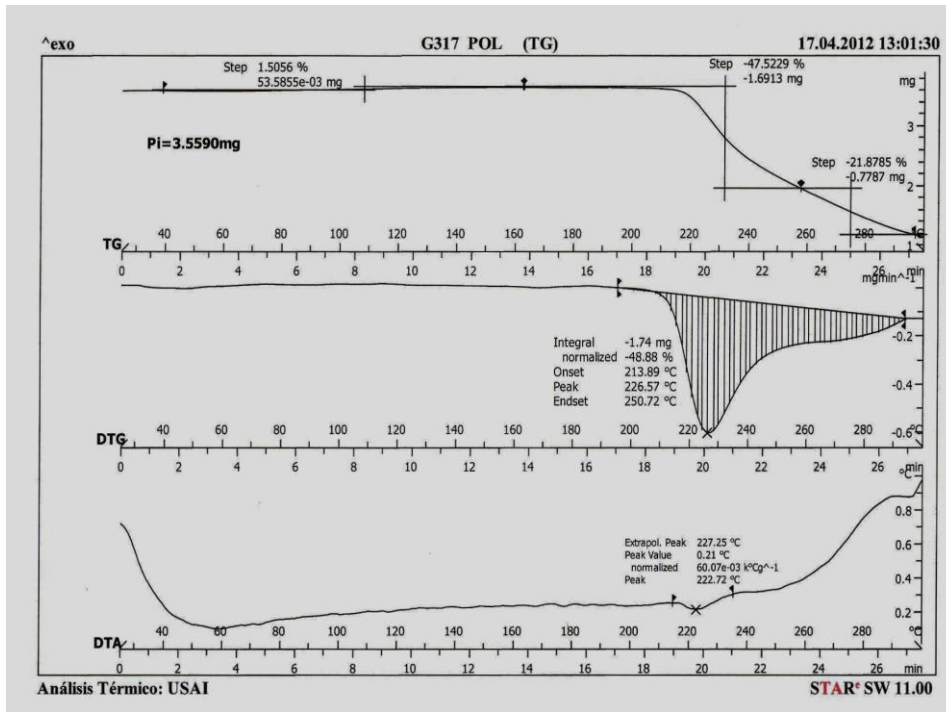


Figura 28. TGA polímero G317

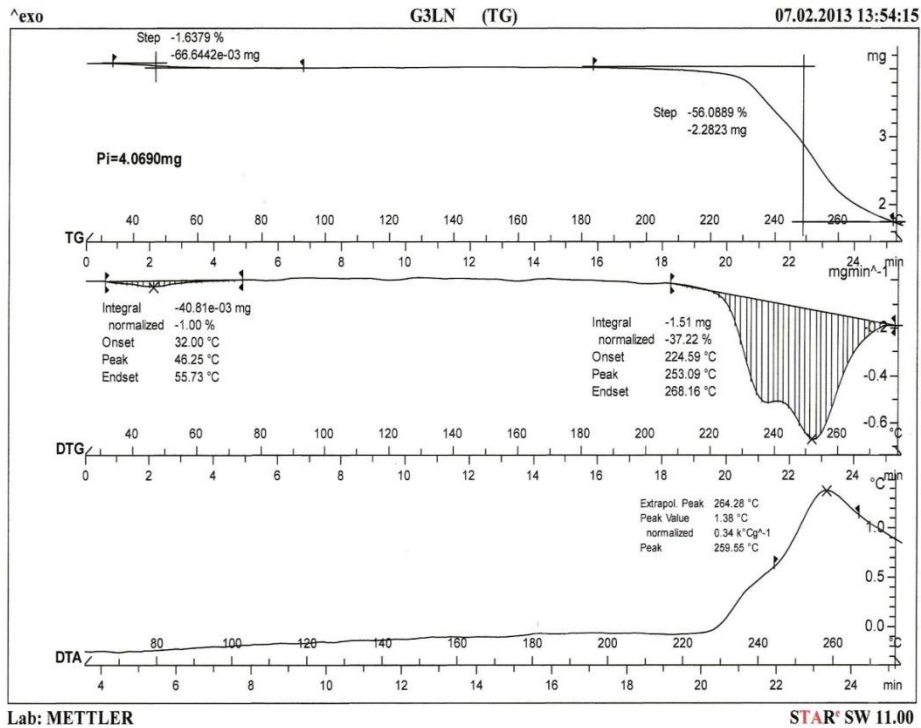


Figura 29. TGA polímero G3LN



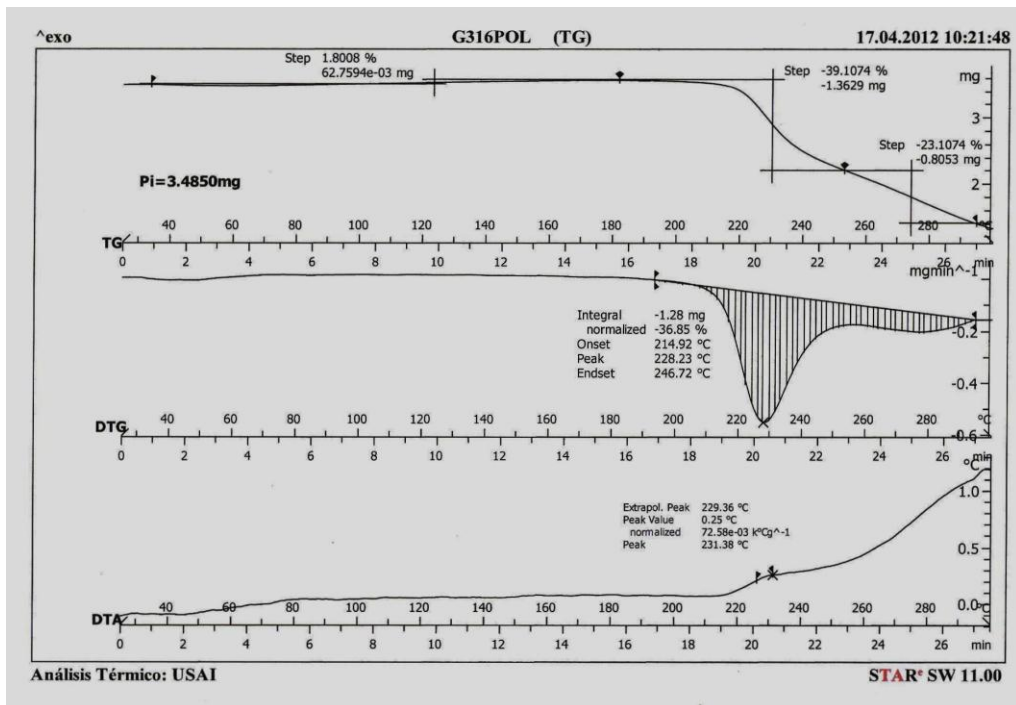


Figura 30. TGA polímero G316

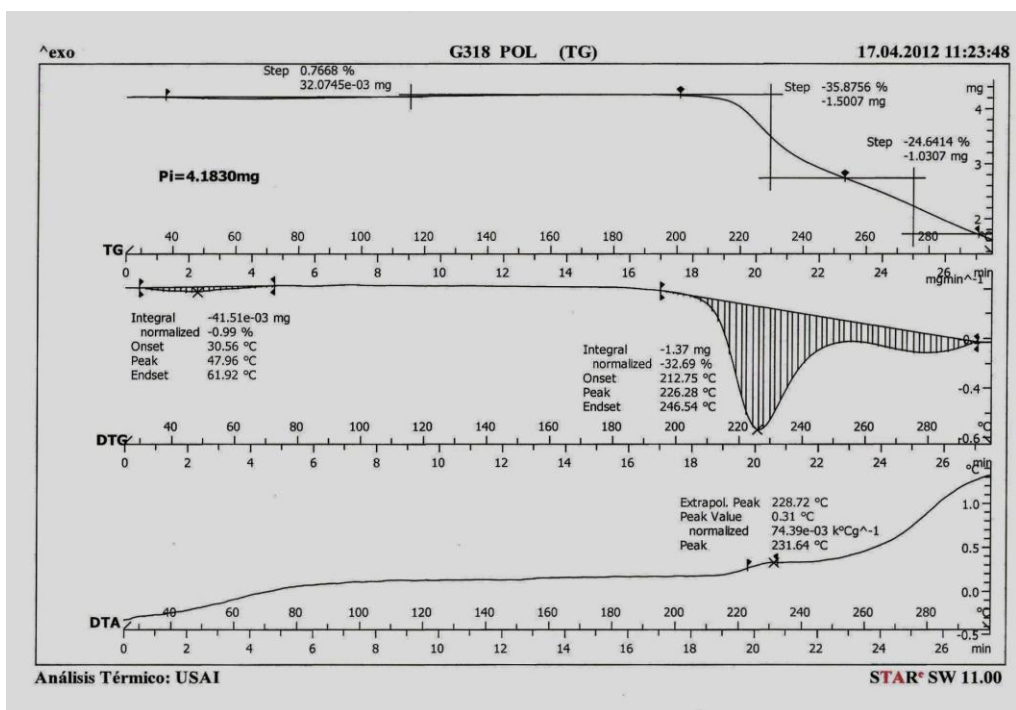
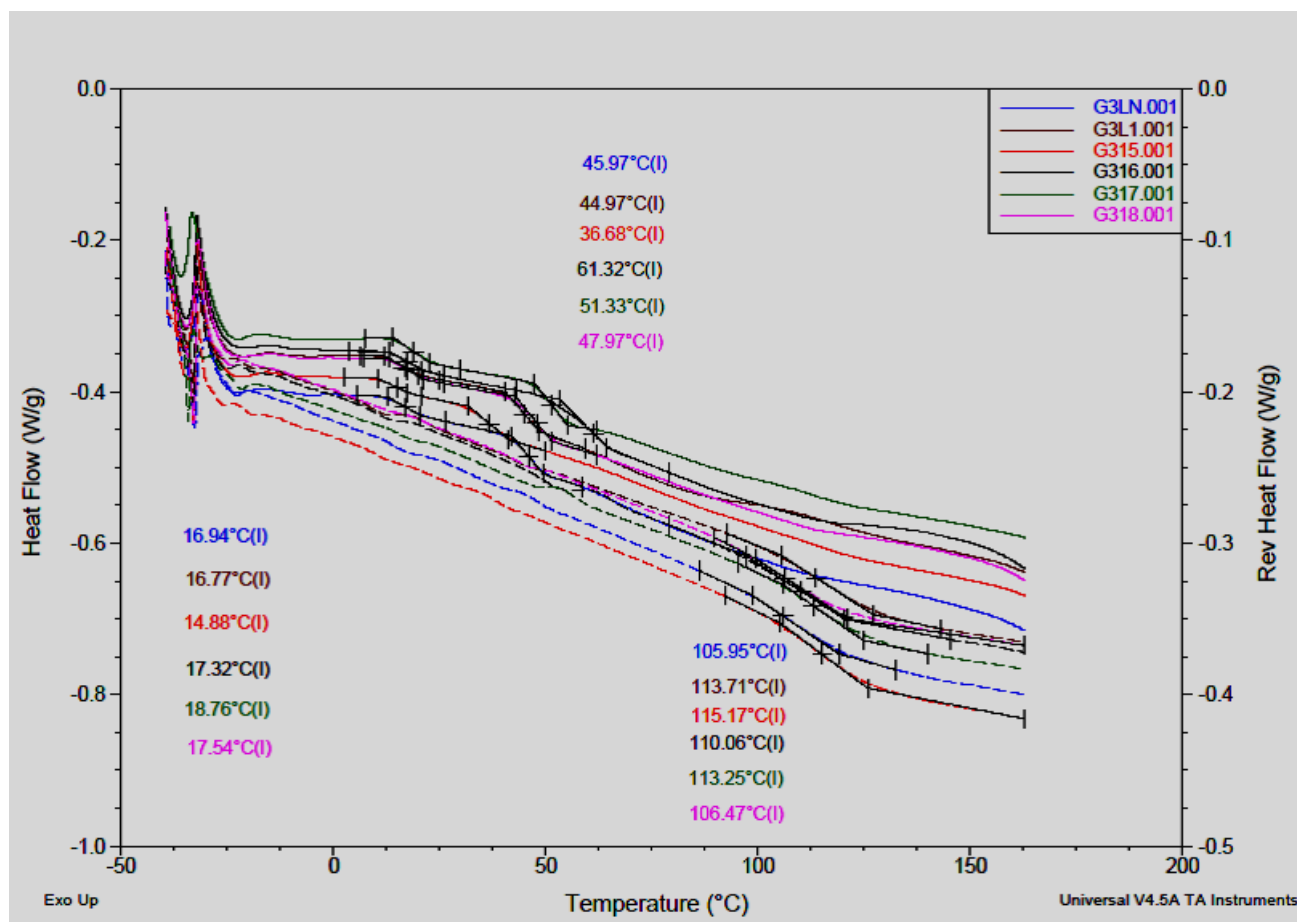


Figura 31. TGA polímero G318

### 7.1.4 DSC

En cada estudio de DSC, se aplicó flujo normal y flujo reverso de temperatura, de tal forma que se evidenciaron las temperaturas de Tg correspondientes a cada hidrogel. Se presenta el perfil de todos los polímeros en esta prueba (Figura 32)



**Figura 32. DSC de polímeros.**

Las líneas punteadas representan los termogramas obtenidos en flujo reverso, mientras que las líneas continuas corresponden al flujo normal de corrida.

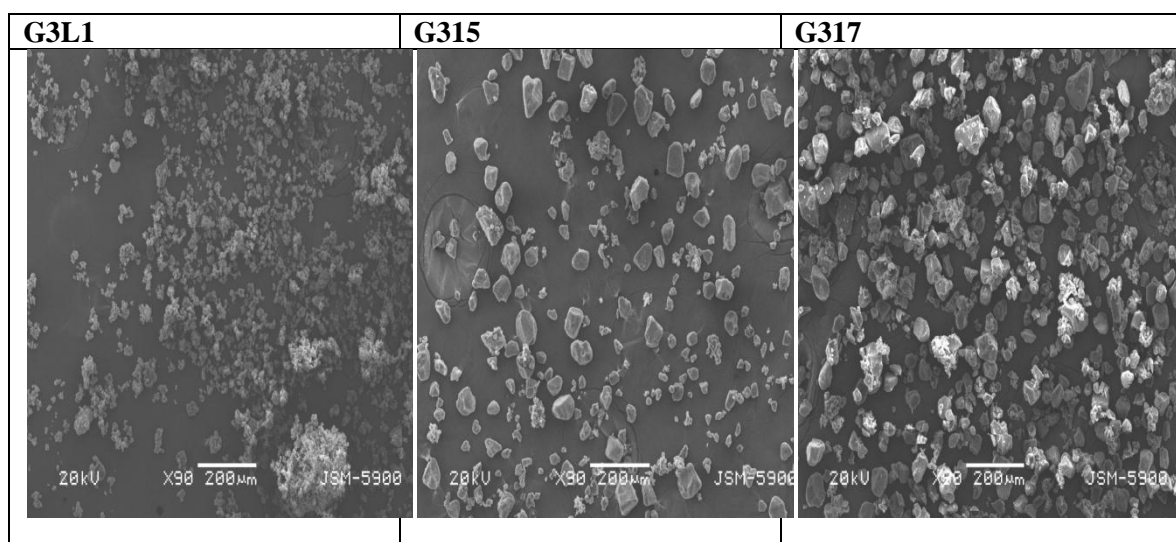
Cada cambio en el termograma, se marca en la imagen, respetando el orden de las etiquetas mostrado en la parte superior derecha de la imagen.

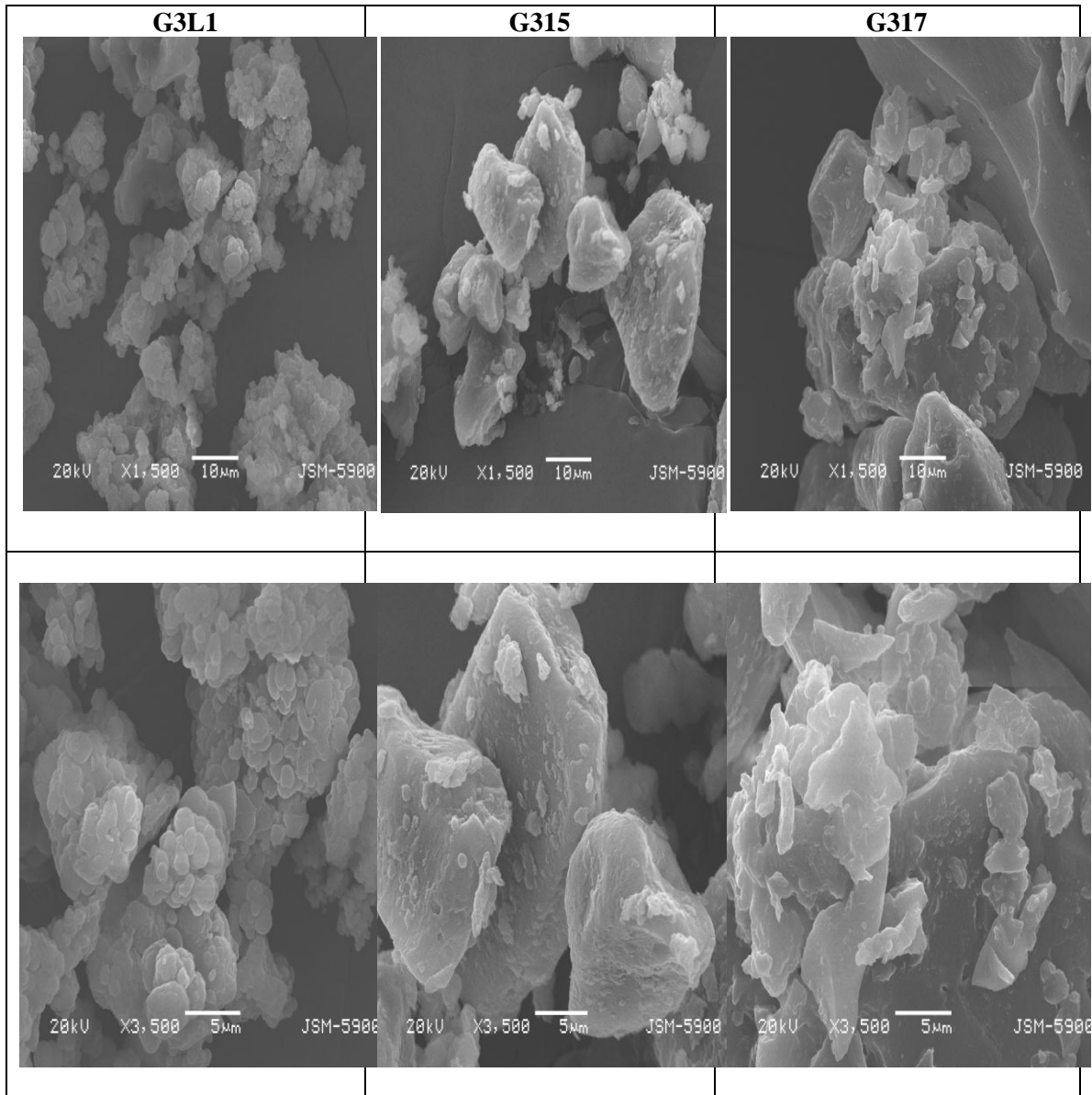
Se puede observar un primer cambio o primera caída que se debe al gancho de inicio de corrida del equipo utilizado. Esta caída se encuentra en el intervalo de 15°C a 19°C. La segunda caída corresponde a la evaporación o liberación de la humedad que pudieran contener los polímeros, correspondientes al intervalo de 45°C a 62°C.

El tercer cambio, corresponde a las temperaturas de transición vítreas (Tg) observándose que son muy parecidas para cada trío de polímeros. Podemos observar que las pendientes de las Tg son de diferente extensión, lo que indica que el tamaño, los pesos de partícula y entrecruzamiento son muy variados respecto a cada lote de polímero.

### 7.1.5 SEM

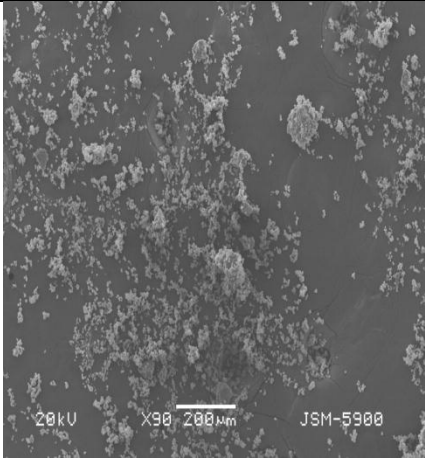
Las siguientes micrografías muestran la apariencia que representan las partículas de cada polímero, manteniendo el mismo código de identificación para cada polímero y se presentan por triplicado de lote sintetizado.



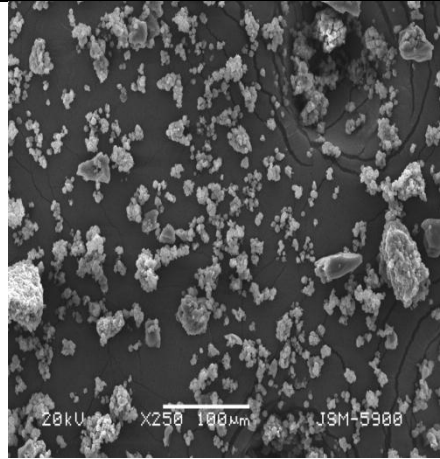




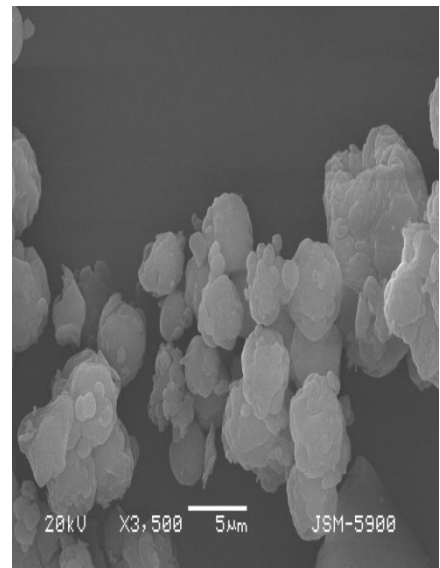
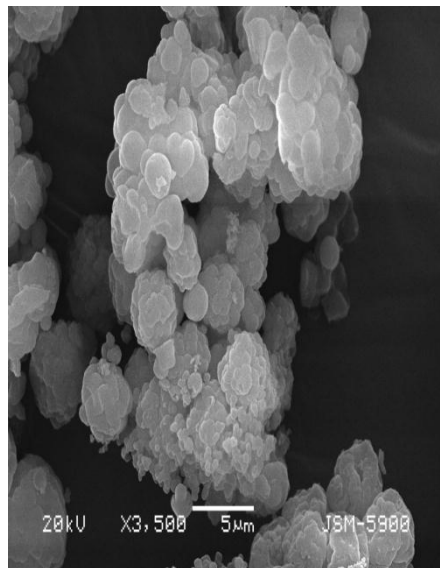
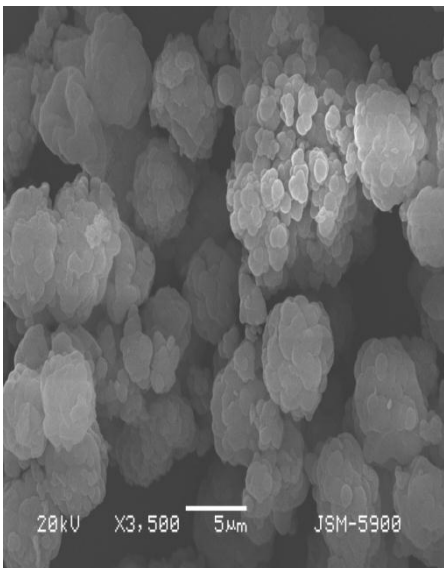
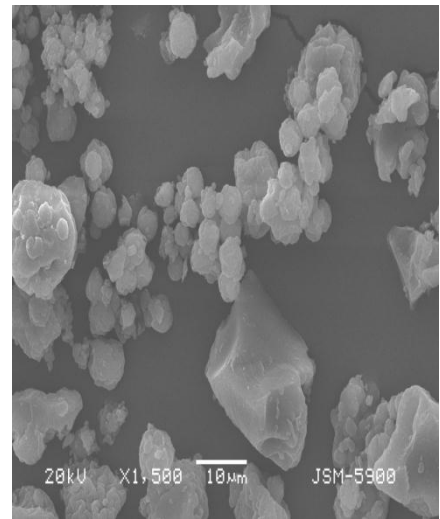
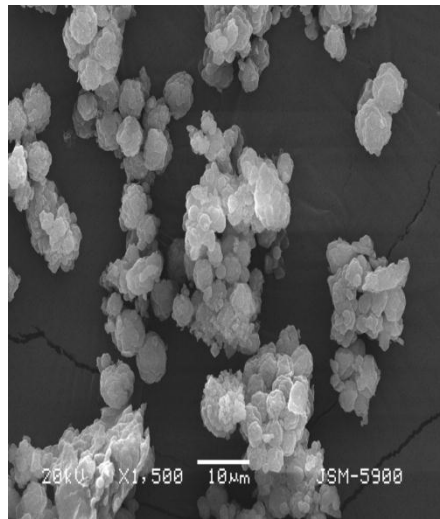
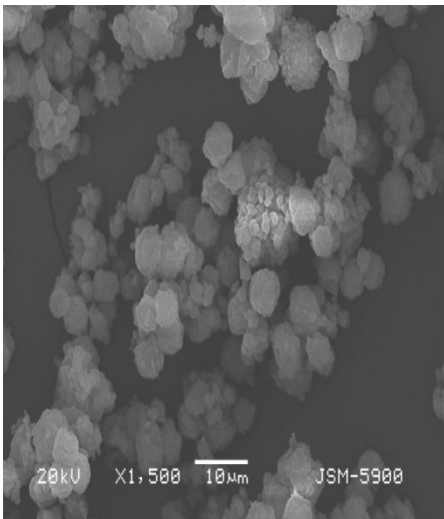
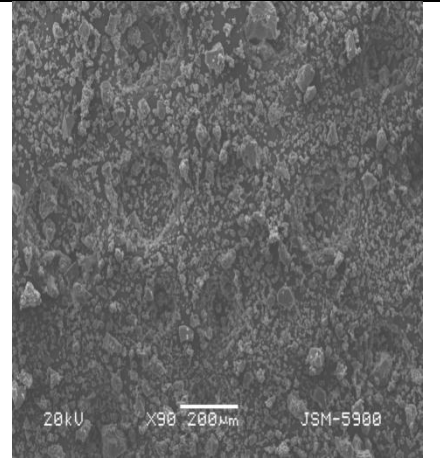
**G3LN**



**G316**



**G318**



Las micrografías se encuentran agrupadas por lotes cuyas características y componentes de síntesis son iguales, podemos observar que las características morfológicas para los Lotes G3L1, G315 y G317 son completamente distintas, el polímero G3L1 presenta una morfología esférica con aglomerados de  $43\ \mu$  aproximadamente mientras que los polímeros G315 y G317 presentan características morfológicas de mayor similitud entre sí al observarse gránulos de un tamaño aproximado de  $21\mu$  a  $45\mu$  para el polímero G315, mientras que el polímero G317 presenta aglomerados de gránulos produciendo partículas de mayor tamaño con valores alrededor de  $250\ \mu$ .

En cuanto a las micrografías de los polímeros G3LN, G316 y G318, se observa una similitud morfológica al presentarse aglomerados de partículas esféricas para los tres lotes.

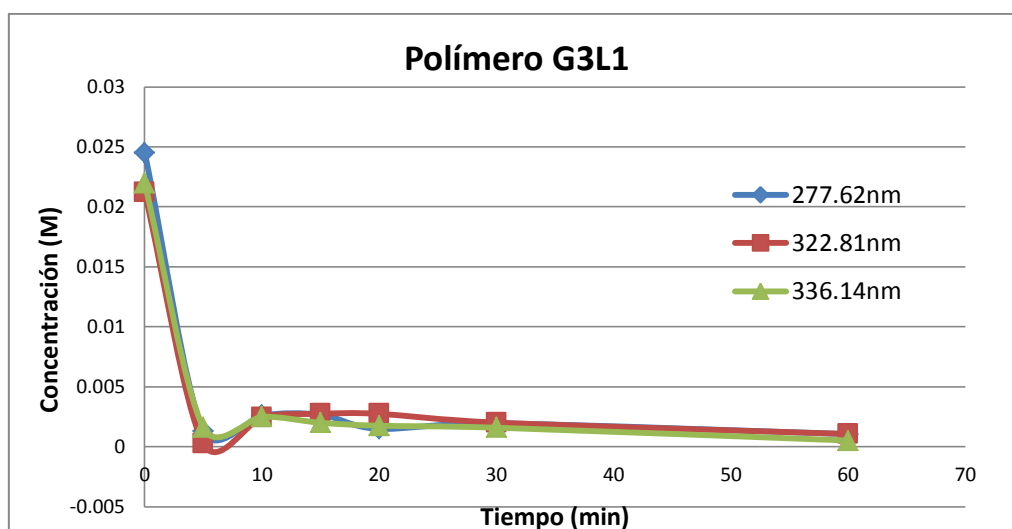
El lote G3LN presenta aglomerados de partículas esféricas con un tamaño entre  $5\ \mu$  y  $20\ \mu$  mientras que los polímeros G316 y G318 presentan estos aglomerados y algunos gránulos de un tamaño aproximado de  $36\ \mu$  a  $60\mu$ , se observó que el polímero G316 los presenta en una mayor cantidad en comparación con el polímero G318. En la micrografía del polímero G316 se observan aglomerados de partículas esféricas con un tamaño entre  $10\ \mu$  y  $20\ \mu$ , las partículas del polímero G318 tienen estas mismas características pero con un tamaño aproximado de  $5\ \mu$  y  $20\ \mu$ . De tal forma que los polímeros G318 y G3LN presentan una mayor similitud morfológica en comparación con el polímero G316.

Posiblemente, los gránulos de mayor tamaño antes mencionados, son alguna impureza de la síntesis. O bien, el tamaño de las partículas y su forma, se debe al proceso de molienda al que fueron sometidos los polímeros. Existe una posibilidad más de que la agitación en el reactor haya sido ineficiente y por lo tanto se viera afectada la

morfología final del polímero sintetizado. Pareciera que la presencia de Krytox (tensoactivo) no tuvo ningún efecto en la morfología del polímero.

## 7.2 Cinéticas de adsorción.

Los datos para construir las cinéticas de adsorción, se leyeron a tres longitudes de onda diferentes, presentándose todas en las gráficas, haciendo notar que cada una presenta comportamiento similar; sin embargo, resultó conveniente tomar las lecturas en esta condiciones porque son los picos máximos característicos para el espectro UV del clorhidrato de ciprofloxacino

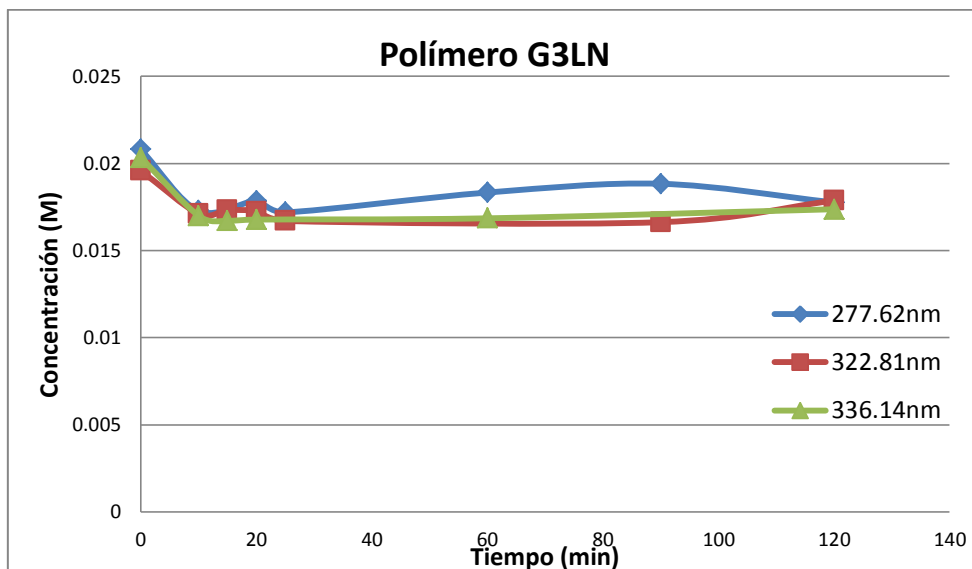


**Gráfica 1. Cinética de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G3L1.**

En la Gráfica 1, se presenta el comportamiento de cinética de adsorción para el polímero G3L1, se observa cómo gradualmente se alcanza un equilibrio de adsorción; es decir, la cantidad máxima de clorhidrato de ciprofloxacino, que en las condiciones de reacción mencionadas en la metodología, puede adsorber el polímero G3L1.

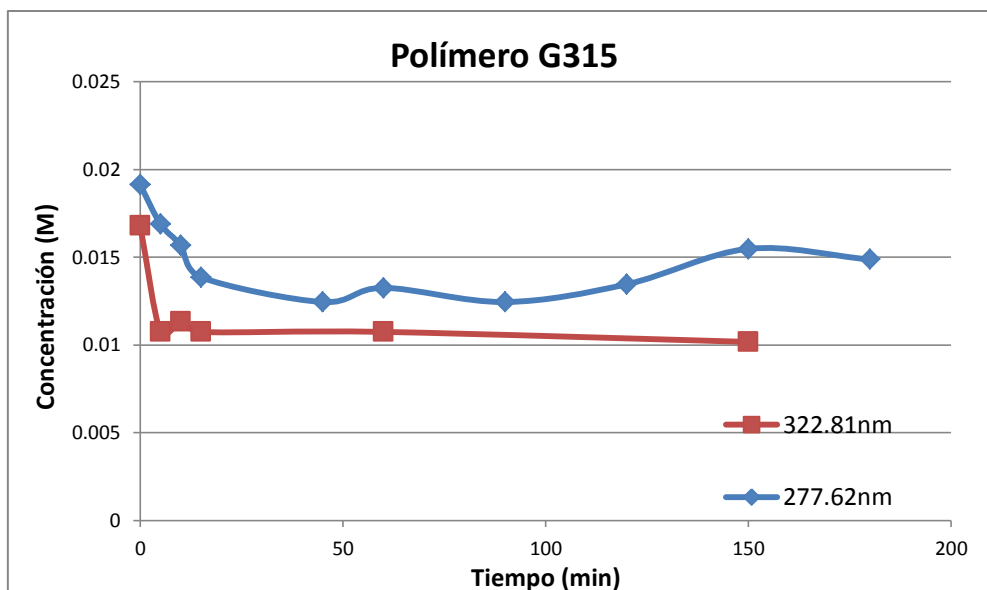
En la gráfica también se observa la cantidad remanente en el medio de reacción, asumiendo que la cantidad faltante de la inicial, es la que ha sido adsorbida por el polímero G3L1.

En este caso, la cantidad promedio adsorbida, fue de 2g de clorhidrato de ciprofloxacino por cada gramo de polímero (6mM).



**Gráfica 2. Cinética de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G3LN.**

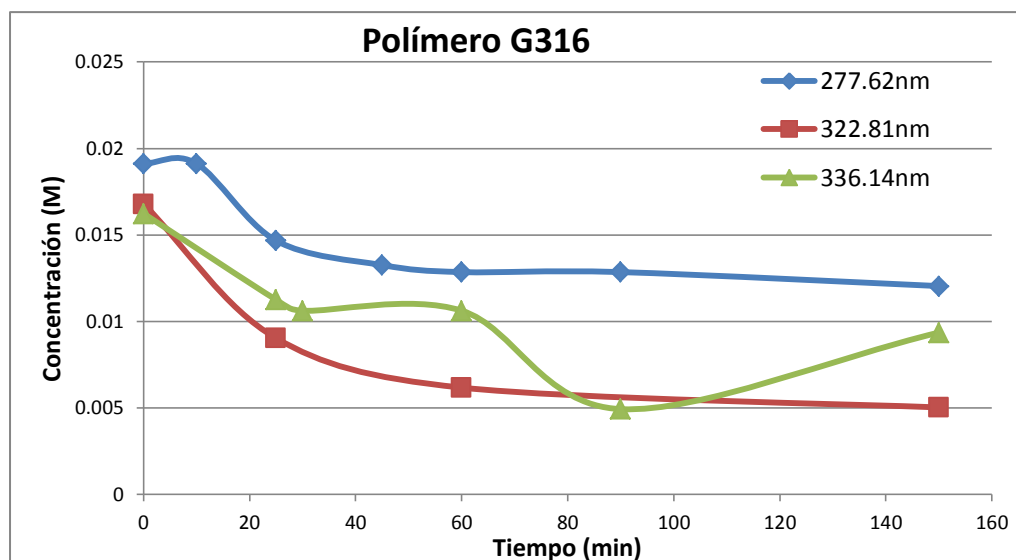
Después de graficar las cantidades remanentes en el medio y llegar al equilibrio de adsorción, como se muestra en la Gráfica 2, se determinó que el polímero G3LN adsorbe en promedio 433 mg de clorhidrato de ciprofloxacino por cada gramo de polímero (1.1 mM)



**Gráfica 3. Cinética de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G315.**

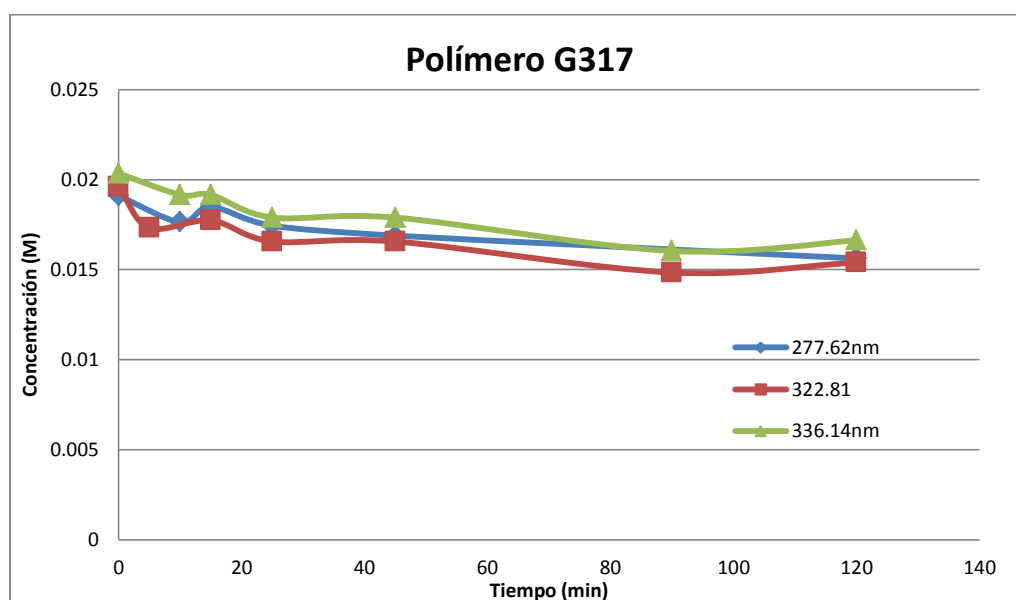


Después de analizar la Gráfica 3, se determinó que el polímero G315 adsorbe en promedio 586 mg de clorhidrato de ciprofloxacino por cada gramo de polímero (1.5 mM).



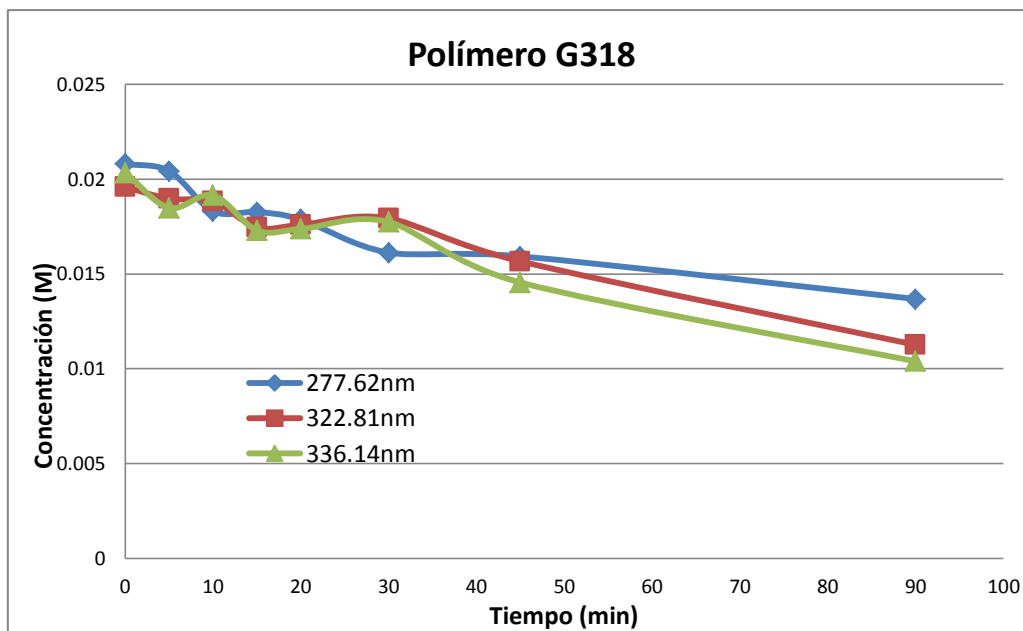
**Gráfica 4. Cinética de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G316.**

A partir de los datos arrojados por la Gráfica 4, se determinó que la cantidad de clorhidrato de ciprofloxacino adsorbido por el polímero G316 fue de 677 mg de clorhidrato de ciprofloxacino por cada gramo de polímero (1.8 mM).



**Gráfica 5. Cinética de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G317.**

Después de alcanzar el equilibrio de adsorción, como se presenta en la Gráfica 5, se calculó que el polímero G317 adsorbe 320 mg de clorhidrato de ciprofloxacino por cada gramo de polímero (0.8 Mm).

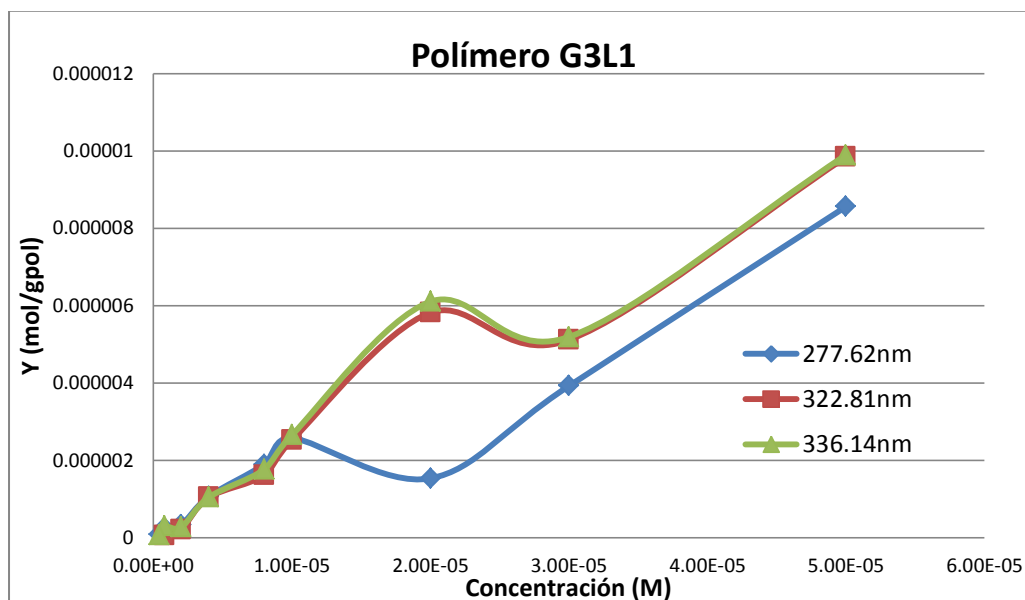


**Gráfica 6. Cinética de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G318.**

En la Grafica 6 se muestra el comportamiento de la cinética de adsorción para el polímero G318, determinando que éste polímero adsorbe 381 mg de clorhidrato de ciprofloxacino por cada gramo de polímero (0.97 mM)

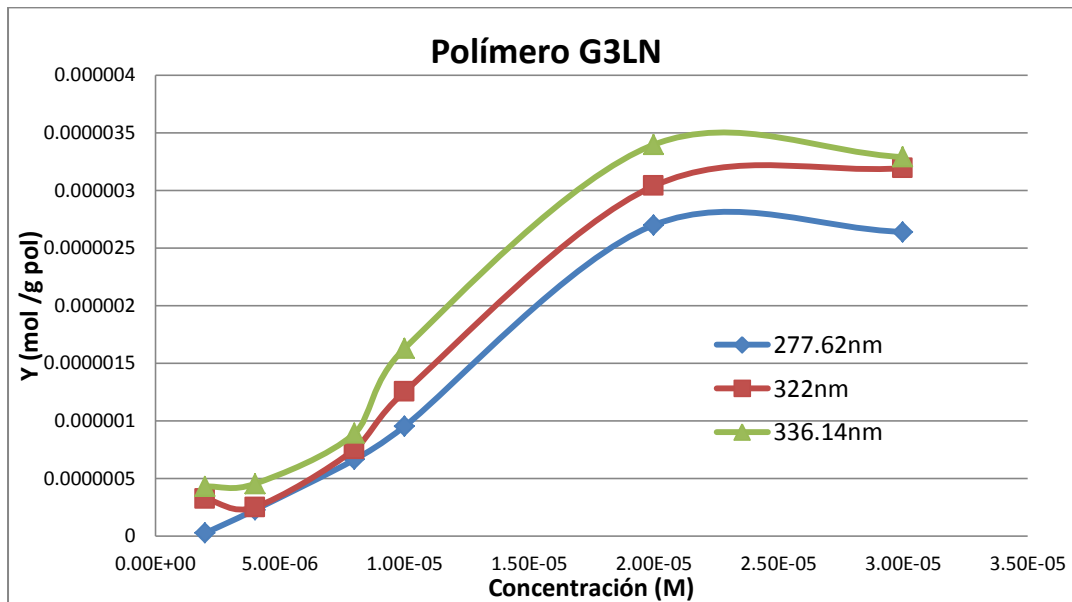
### 7.3 Isotermas de adsorción.

Al construir las isotermas de adsorción, fue posible caracterizar el tipo de comportamiento observado para cada polímero, de tal forma que se pudiera establecer el tipo de sólido con el que se está trabajando y el desarrollo del proceso de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para cada polímero.



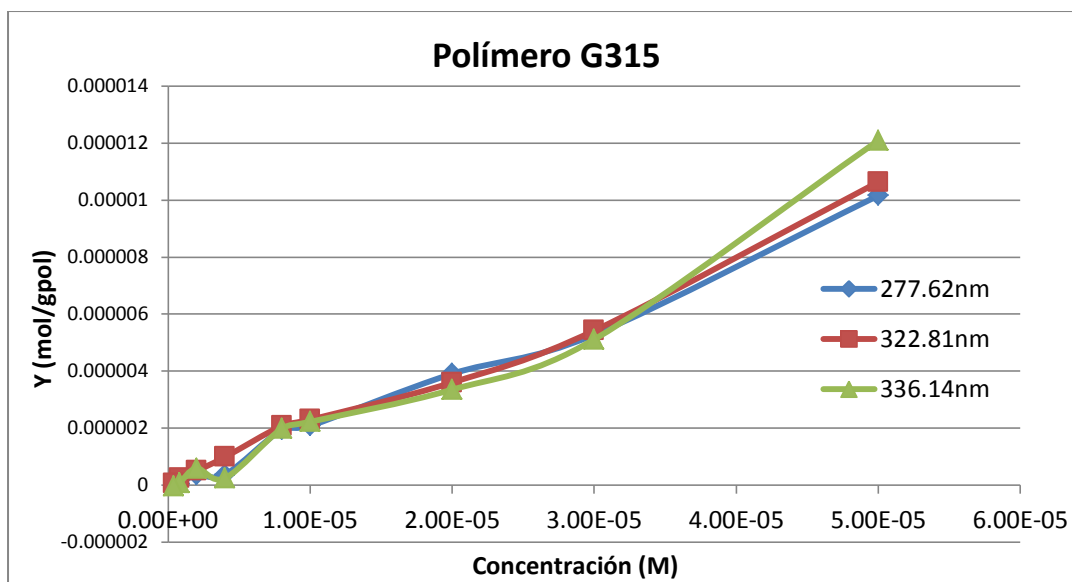
**Gráfica 7. Isotherma de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G3L1**

En la Gráfica 7, se observa que el comportamiento característico, según la clasificación de la IUPAC, para el polímero G3L1 se aproxima al de la isoterma tipo IV propio de un sólido mesoporoso y el fenómeno de adsorción se lleva a cabo mediante un mecanismo de llenado en multicapas.



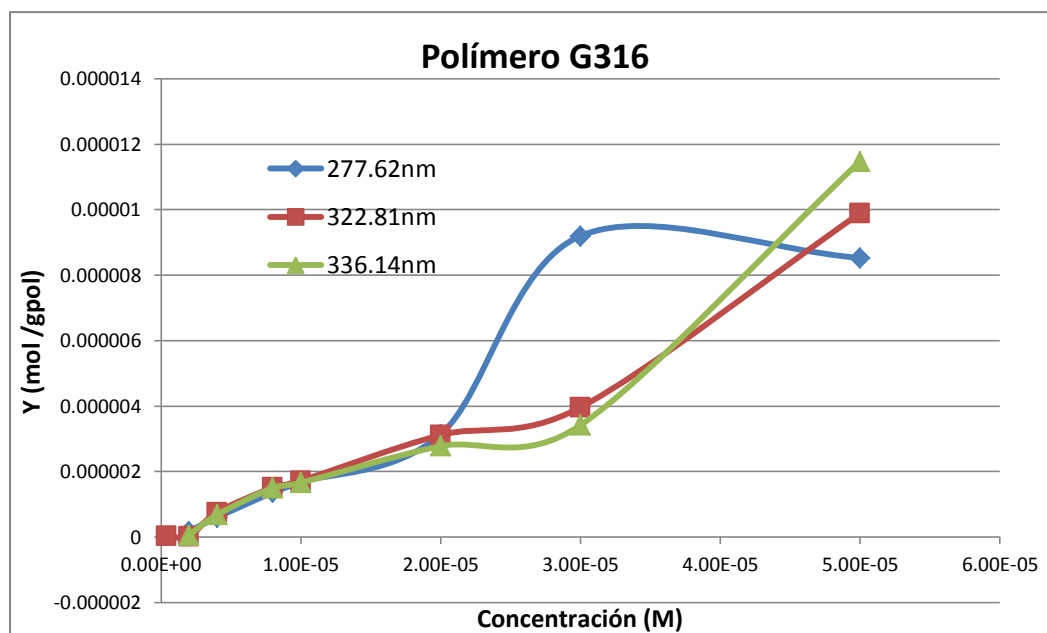
**Gráfica 8. Isotherma de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G3LN.**

La Gráfica 8, presenta un comportamiento de Isotherma tipo V, propio de interacciones adsorbato-adsorbente débiles, correspondiente al polímero G3LN.



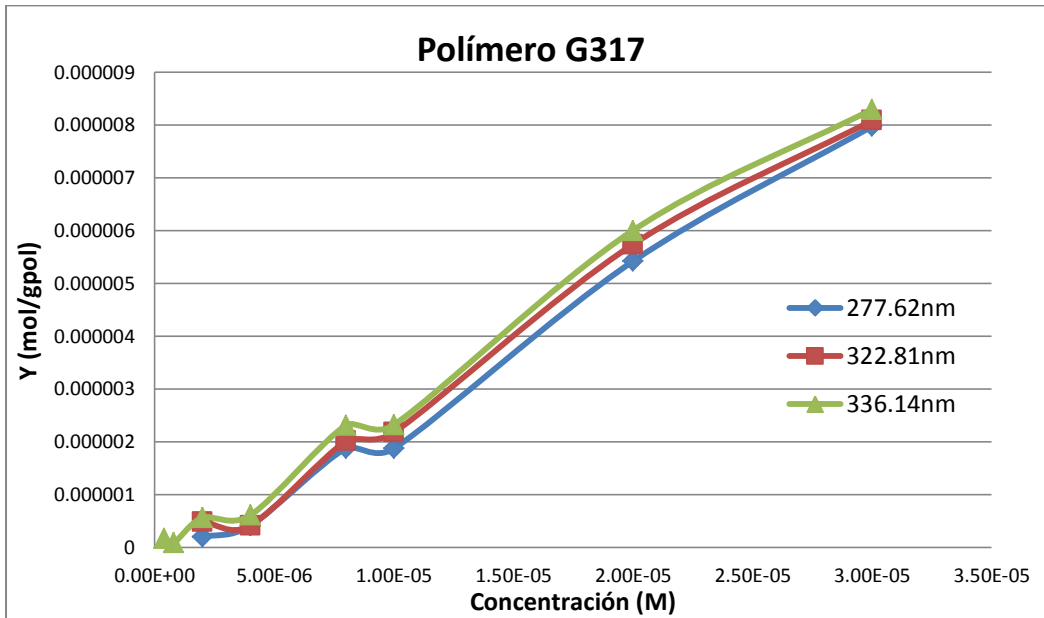
**Gráfica 9. Isotherma de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G315**

En la Gráfica 9, se puede observar que el polímero G315 presenta una isoterma del tipo II o tipo III, propia de sólidos macroporosos o no porosos con interacciones adsorbato-adsorbente bajas.



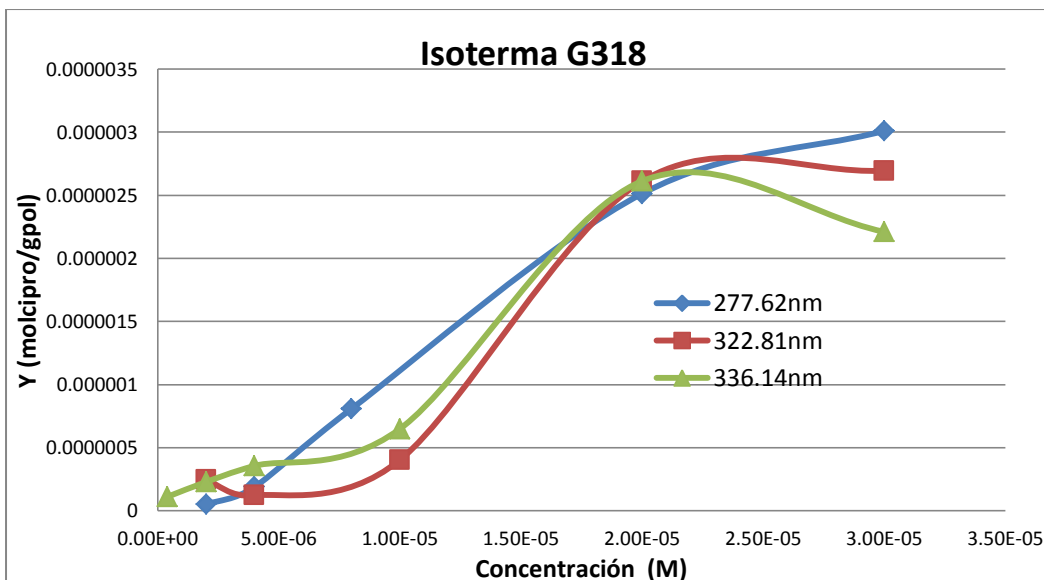
**Gráfica 10. Isotherma de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G316**

El comportamiento observado para el polímero G316 mostrado en la Gráfica 10, es el de una isoterma tipo II característico de un sólido macroporosos o no porosos.



**Gráfica 11. Isoterma de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G317**

El polímero G317 muestra un comportamiento de isoterma tipo VI o en escalones, en este caso, dos escalones. Propia de sólidos con una superficie no porosa y muy uniforme, como puede observarse en la Gráfica 11.



**Gráfica 12. Isoterma de adsorción de clorhidrato de ciprofloxacino para el polímero G318**

La Gráfica 12 muestra un comportamiento de isoterma tipo V característica de un sólido con interacciones adsorbato-adsorbente débiles, para el polímero G318.

La Tabla 4, resume los resultados obtenidos y las características principales de síntesis para cada polímero.

Polímero	Tensoactivo	Clorhidrato de ciprofloxacino adsorbido (mg/g polímero)	Tipo de Isoterma	Características según el tipo de isoterma presentada.
G3L1	Krytox 5 % peso respecto HEMA	2000 (6 mM)	IV	Sólido mesoporoso y el fenómeno de adsorción se lleva a cabo mediante un mecanismo de llenado en multicapas.
G3LN	NINGUNO	433 (1.1 mM)	V	Interacciones adsorbato-adsorbente débiles
G315	Krytox 5 % peso respecto HEMA	586 (1.5 mM)	III	Interacciones adsorbato-adsorbente bajas.
G316	NINGUNO	677 (1.8 mM)	II	Sólidos macroporosos o no porosos. Formación de monocapa seguida de multicapas.
G317	Krytox 5 % peso respecto HEMA	320 (0.8 mM)	VI ó escalonada	Sólidos con una superficie no porosa y muy uniforme. Adsorción capa por capa sobre superficies altamente homogéneas.
G318	NINGUNO	381 (0.97 mM)	V	Interacciones adsorbato-adsorbente débiles

**Tabla 4. Síntesis de resultados obtenidos.**

Como se puede observar en la Tabla 4, el polímero G3L1 adsorbe una gran cantidad de clorhidrato de ciprofloxacino (2g/gpolímero), este comportamiento se puede explicar con la isoterma tipo IV por ser característica de un sólido mesoporoso o altamente poroso, sumando el hecho de que el llenado de cada poro se realiza en multicapas; es decir, una capa de adsorbato sobre otra hasta saturar los poros del adsorbente.

En contraste, podemos observar que los demás polímeros no llegan a adsorber ni siquiera la mitad de la cantidad que adsorbe el polímero G3L1. Dicho comportamiento también puede explicarse al observar las

características del adsorbente descritas por el tipo de isoterma de adsorción que presenta cada uno de ellos.

El polímero G3LN adsorbe 433 mg/gpol. Según el tipo de isoterma, se trata de un sólido con interacciones adsorbato-adsorbente débiles; por lo tanto, la cantidad que se alcanza a adherir a las partículas del adsorbente es inferior a los 500mg, o al menos es la que se alcanza a contabilizar con los cálculos realizados. Talvés, al omitir la agitación mencionada en la metodología, se logre adsorber una mayor cantidad de quinolona; ya que la agitación a éste tipo de interacciones débiles podría facilitar la desorción al romper dichas interacciones. Se observa el mismo caso para el polímero G318.

El polímero G315 presenta un comportamiento característico de sólidos con interacciones adsorbato-adsorbente débiles, lo que explicaría la cantidad de clorhidrato ciprofloxacino que adsorbe (586mg), al ser ésta inferior al polímero G3L1. Al ser un sólido con interacciones adsorbato-adsorbente bajas, se propicia que la adsorción del adsorbato disminuya considerablemente.

El polímero G316 adsorbe 677mg/gpol. Presentando un comportamiento de isoterma tipo II característico de un sólido macroporoso o no poroso, esta condición disminuye los sitios de adsorción y por lo tanto, la cantidad de fármaco adsorbido por el polímero. Dichas interacciones se presentan únicamente en la superficie de las partículas del sólido y puede darse en multicapas, sin haber sido estas suficientes, en este caso, para igualar o aproximarse a la cantidad de fármaco adsorbido por el polímero G3L1.

El polímero G317 presenta un comportamiento de isoterma tipo VI ó escalonada, característica de un sólido con una superficie no porosa y muy uniforme o altamente homogéneas. Este polímero adsorbe sólo 320 mg de fármaco, lo que nos hace pensar en un sólido con las



características antes descritas. Los escalones descritos en la isoterma, se refieren a que la adsorción del fármaco se da capa por capa sobre dichas superficies. Es de recordar, que el objetivo de una síntesis por técnica RAFT, es obtener un polímero de superficie controlada y homogénea, quizá éste polímero sea el único que cumple con dicha meta, aunque la cantidad de fármaco adsorbido por el sólido no representa una cantidad alentadora para los fines de la formulación propuesta.

En resumen, las diferencias mostradas en cuanto a los procesos de adsorción, hacen proponer el refinamiento y control sobre la técnica de síntesis polimérica con el fin de obtener resultados más confiables y reproducibles.

Es de hacer notar que los polímeros se encuentran sintetizados por lotes de réplicas (marcados por colores en la Tabla 4)

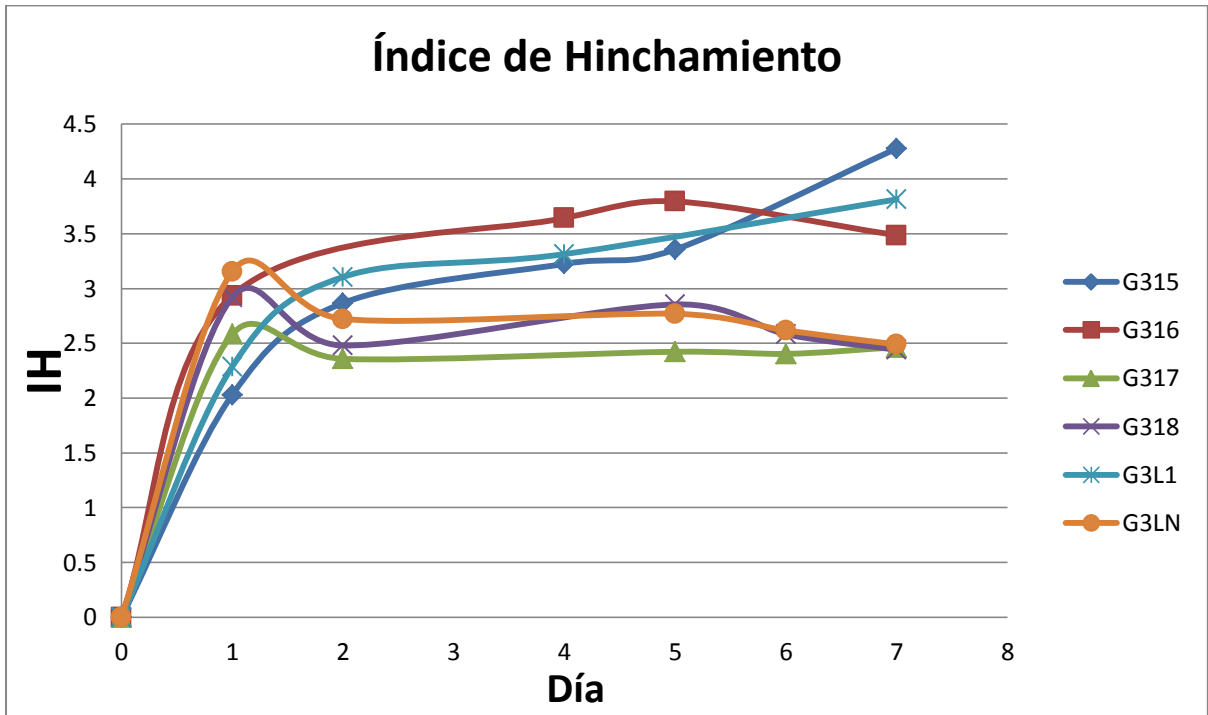
Réplica 1: G3L1, G315, G317

Réplica 2: G3LN, G316 y G318

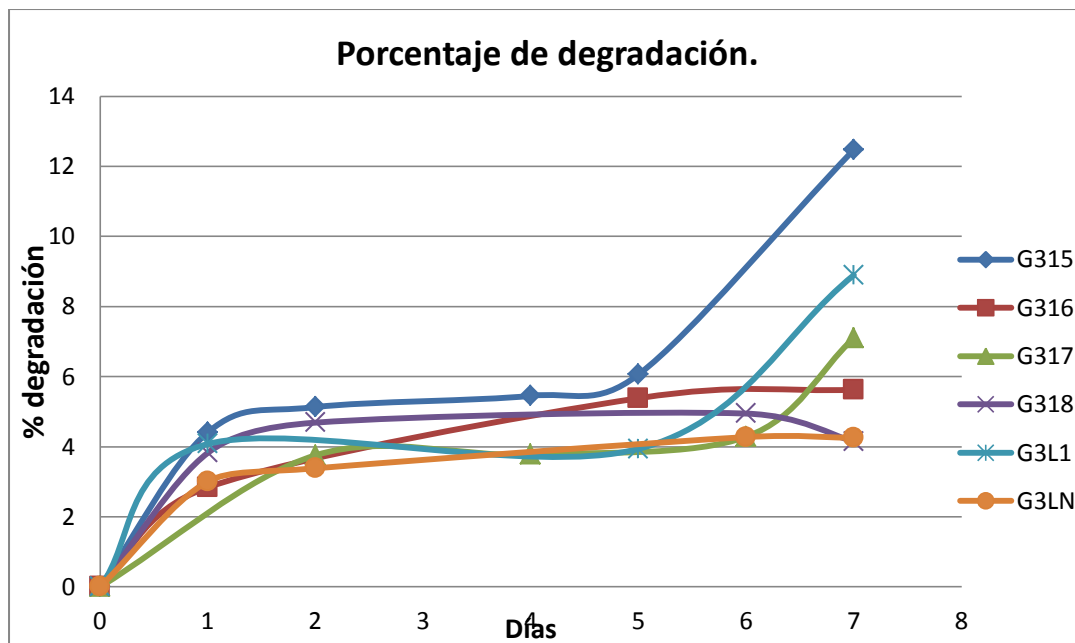
Sin embargo, se observa diferencias entre cada lote, a excepción de los lotes G3LN y G318 que presentan el mismo tipo de Isotherma de adsorción (Tipo V) y adsorben cantidades similares de clorhidrato de ciprofloxacino por cada gramo de polímero 433mg (1.1mM) y 381mg (0.97mM) para el polímero G3LN y G318 respectivamente.

#### **7.4 Índice de hinchamiento (IH) y Porcentaje de Degradación (%D) para formulación propuesta.**

En la Gráfica 13 se observa el índice de hinchamiento en agua característico para los polímeros estudiados, éste estudio se monitoreó durante siete días.



**Gráfica 13. Índice de hinchamiento para los polímeros G3L1, G3LN, G315, G316, G317 y G318 en agua.**



**Gráfica 14. Porcentaje de Degradación (%D) para los polímeros G3L1, G3LN, G315, G316, G317 y G318 en agua.**

El estudio de porcentaje de degradación para los polímeros en agua, se siguió durante siete días, de tal forma que en la Gráfica 14 se

puede observar el porcentaje de degradación característico para cada uno.

En la Tabla 5, se concentran los valores numéricos obtenidos para el índice de hinchamiento, notando que el polímero con un mayor índice de hinchamiento es el polímero G315. Estos índices, nos presentan una idea de la cantidad de agua que el polímero puede adsorber respecto a la masa inicial de la tableta, siendo el mínimo un índice de hinchamiento de uno; es decir, mientras más alejado se encuentre de la unidad, mayor será la cantidad de agua adsorbida por el polímero e indirectamente, se nos proporciona una idea de la hidrofiliidad del polímero y la influencia de la cantidad de entrecruzante en la síntesis del polímero o bien de su grado de entrecruzamiento.

Polímero	IH Promedio	%D Promedio	Tamaño aproximado de partículas	Presencia de sólidos amorfos
G3L1	3.8	8.9	43 $\mu$	No
G3LN	2.5	4.2	5 $\mu$ y 20 $\mu$	No
G315	4.3	12.5	21 $\mu$ a 45 $\mu$	Varios
G316	3.5	5.6	10 $\mu$ a 20 $\mu$	Algunos
G317	2.5	7.1	250 $\mu$	Varios
G318	2.4	4.1	5 $\mu$ a 20 $\mu$	Pocos

**Tabla 5. Índice de Hinchamiento (IH) y Porcentaje de Degradación (%D) en agua después de 7 días**

Como se puede observar en la Tabla 5, todos los polímeros adsorben al menos el doble de su peso en agua (valores de IH), indicando que los polímeros contienen grupos hidrofílicos en su estructura; esta característica resulta importante debido a que los polímeros hidrofílicos presentan interés en aplicaciones biomédicas por su elevado contenido de agua y otras características físicas similares a la de los tejidos vivos que hacen que sean biocompatibles con ellos. Otorgando un punto a favor para el potencial de estos polímeros como biomateriales.

Nótese que el código de colores permanece constante para cada triplicado de lote de polímeros, siguiendo esta línea, se puede observar

que los lotes presentan Índices de Hinchamiento distintos, siendo los únicos similares los del polímero G3LN Y G318. Estas diferencias en el valor para el índice de hinchamiento pueden explicarse sabiendo que el grado de entrecruzamiento es un factor importante que afecta el hinchamiento de los hidrogeles. Los hidrogeles muy entrecruzados tienen una estructura más compacta y se hinchan mucho menos en comparación con un hidrogel de menor entrecruzamiento, debido a que el entrecruzamiento dificulta la movilidad de las cadenas de polímero, disminuyendo así el Índice de Hinchamiento. Lo que hace suponer que durante la síntesis, los únicos lotes que mantuvieron el mismo grado de entrecruzamiento fueron los lotes G3LN y G318; mientras que los restantes quizá presentaron deficiencia o exceso de entrecruzamiento durante la síntesis al no controlar adecuadamente la agitación en el reactor de reacción, lo que afecta directamente su capacidad para adsorber agua y la variación en el valor del Índice de Hinchamiento reportado en la Tabla 5.

En cuanto al Porcentaje de Degradación (%D) podemos observar que en una semana, el polímero que presenta mayor porcentaje de degradación es el lote G315, el que también sea el polímero con un mayor índice de hinchamiento explica dicho comportamiento al pensar que el polímero debe de contener algún componente soluble en agua o quizá restos de impurezas que al solubilizarse hacen que disminuya la masa del polímero y por lo tanto, que el porcentaje de polímero degradado sea mayor que para los demás polímeros; además de que su morfología permite la entrada de agua más fácilmente que aquellos polímeros que presentaron morfologías de aglomerados de partículas esféricas. En cuanto al resto de los lotes, podemos observar nuevamente porcentajes de degradación similares para el polímero G3LN y G318, el grado de entrecruzamiento podría explicar el porqué de las diferencias entre los valores obtenidos para los porcentajes de

degradación en los lotes de hidrogeles de composición similar; ya que si existe un mayor entrecruzamiento en los hidrogeles, la entrada de agua se dificulta y por lo tanto el porcentaje de degradación o solubilización de material polimérico e impurezas tiende a disminuir.

La morfología en aglomerados esféricos dificulta la entrada de agua al polímero, lo que recae directamente en la degradación del polímero, a menor cantidad de agua o medio de degradación que entre en contacto con las partículas del polímero, el porcentaje de material degradado, también será menor que aquellos que presentan una morfología de gránulos. Si se relaciona la presencia de gránulos observados en las micrografías de SEM con el índice de hinchamiento, se puede reforzar la hipótesis de que la morfología de los polímeros tienen una influencia relevante sobre las características de IH y %D de los polímeros; ya que el polímero con un mayor índice de hinchamiento (G315) presenta en sus características morfológicas en gran medida, la presencia de gránulos y la entrada de agua dentro del polímero se facilita en mayor medida que para el polímero G3L1 que no presenta estos gránulos. Siguiendo esta línea, el polímero G317 presenta aglomerados de estos gránulos con un tamaño aproximado de  $250\mu$ ; sin embargo, esta característica disminuye el área de contacto y por lo tanto a pesar de presentar características morfológicas similares a las del polímero G315, provoca que los valores para el índice de hinchamiento y porcentaje de degradación, sean diferentes a los del polímero G315 y que se desvíe de la premisa. Si para el segundo lote se relacionan las mismas características, se puede observar que el polímero G3LN Y G318, que no presentan estos gránulos en el caso del primero y en poca cantidad para el segundo, sus índices de hinchamiento son muy cercanos, mientras que el polímero G316 que presenta en mayor cantidad estos gránulos, en comparación con los dos lotes anteriores, tiende a aumentar su índice

de hinchamiento en una unidad. Al observar los resultados de porcentaje de degradación, se hace notar que los resultados siguen la misma tendencia, con un porcentaje de degradación mayor en aquellos polímeros que presentaron en su morfología estos cristales amorfos. En las siguientes tablas, se agrupan los lotes con las tendencias observadas, con el fin de facilitar al lector el anterior análisis.

Polímero	IH Promedio	%D Promedio	Presencia gránulos	Tamaño de los gránulos ( $\mu$ )
G315	4.3	12.5	Varios	21 a 45
G317	2.5	7.1	Aglomerados grandes	250
G3L1	3.8	8.9	No	-----

Tabla 6. Lotes con características similares de síntesis. Relación de IH y %D con SEM

Polímero	IH Promedio	%D Promedio	Presencia gránulos	Tamaño de los gránulos ( $\mu$ )
G316	3.5	5.6	Algunos	36 a 60
G318	2.4	4.1	Pocos	36 a 60
G3LN	2.5	4.2	No	-----

Tabla 6.1. Lotes con características similares de síntesis. Relación de IH y %D con SEM

### 7.5 Liberación *in vitro*.

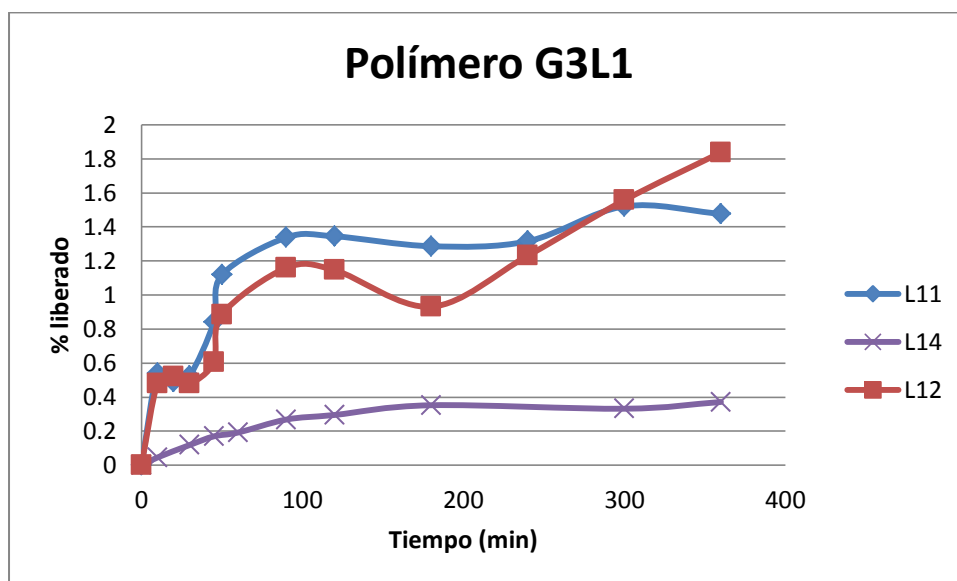
La liberación del clorhidrato de ciprofloxacino fue modulada por medio de un campo magnético de 150G, variando la concentración de partículas magnéticas presentes en cada formulación con el propósito de evaluar si dicho parámetro tiene algún efecto sobre la liberación del principio activo. Cada lote fue etiquetado con el número de lote correspondiente (15,16,17,18, L1, LN) y un dígito del 1 al 5 que indica, en orden creciente, la concentración de partículas magnéticas contenidas en cada formulación, en la siguiente tabla se presentan dichas equivalencias y un ejemplo del etiquetado alfanumérico.

Dígito	Partículas magnéticas (mg)	Ejemplo de etiquetado
1	0	151
2	7	152
3	14	153
4	21	154
5	28	155

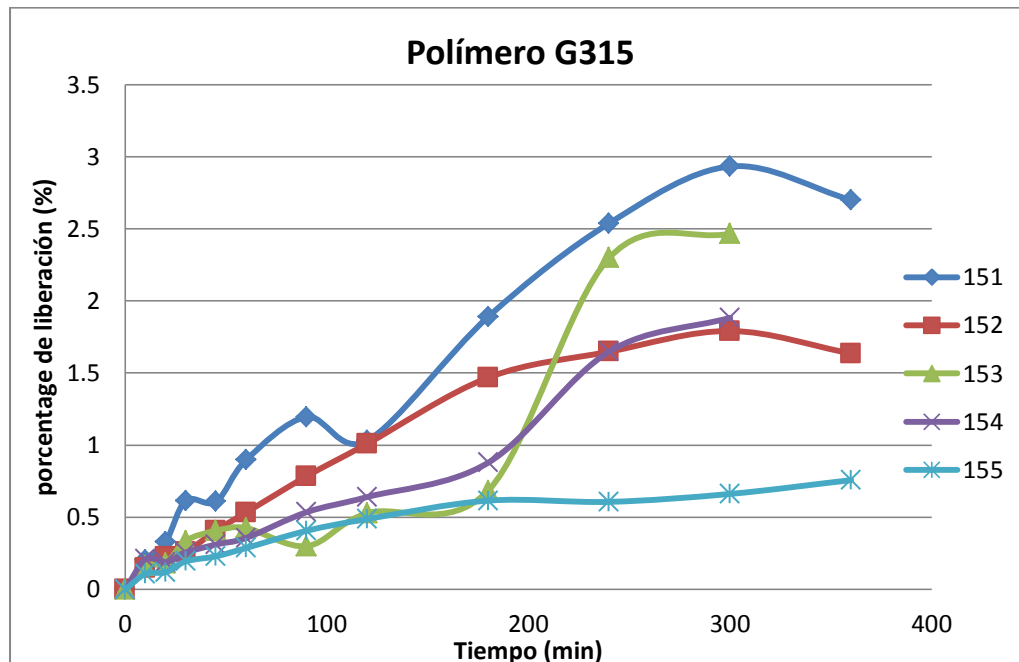
Los ejemplos se refieren a la formulación fabricada con el polímero de lote G315.

Tabla 7. Código alfanumérico para las formulaciones propuestas en las pruebas de liberación.

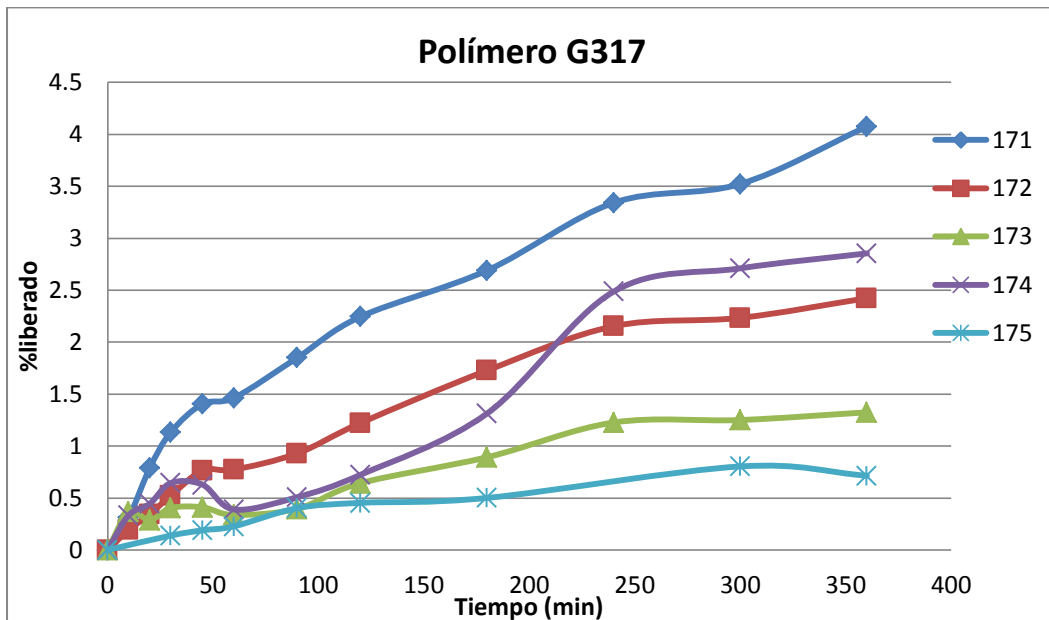
Cada cinética, fue leída en tres longitudes de onda características para el clorhidrato de ciprofloxacino (277.62 nm, 322.81 nm y 336.14 nm). Se decidió presentar los resultados obtenidos a 277.62 nm, con el fin de facilitar el análisis de los resultados obtenidos.



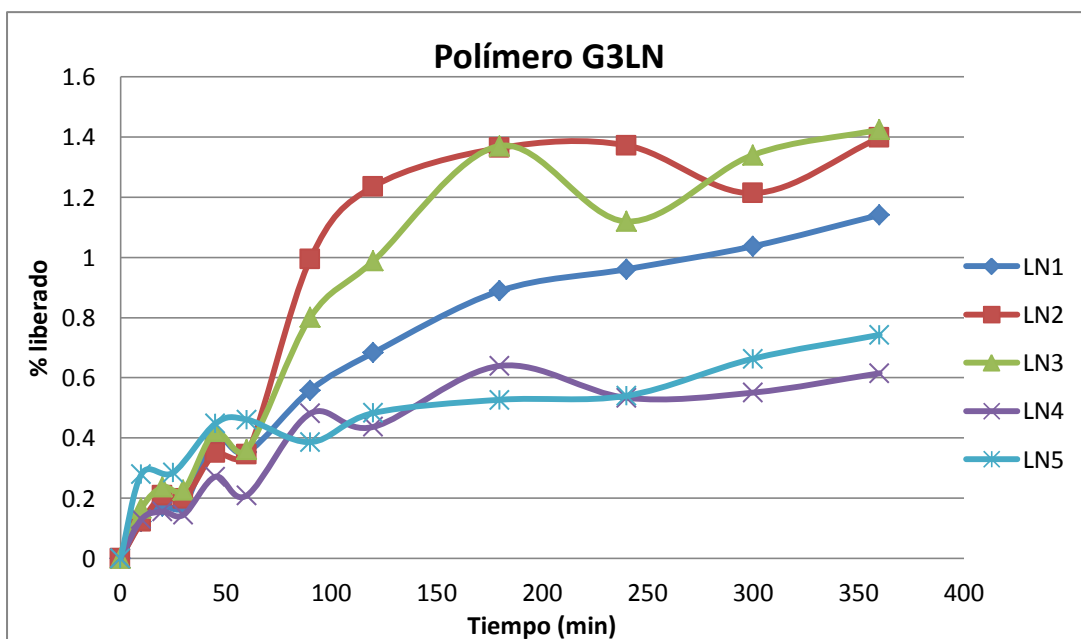
**Gráfica 15. Cinética de liberación para el polímero G3L1.**



**Gráfica 16. Cinética de liberación para el polímero G315.**

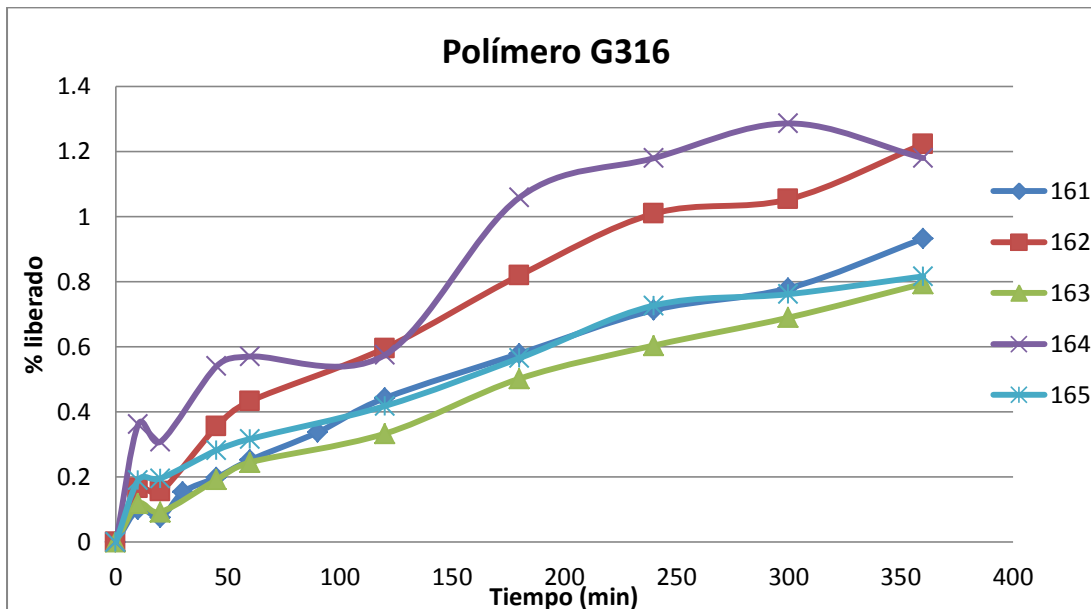


**Gráfica 17. Cinética de liberación para el polímero G317.**

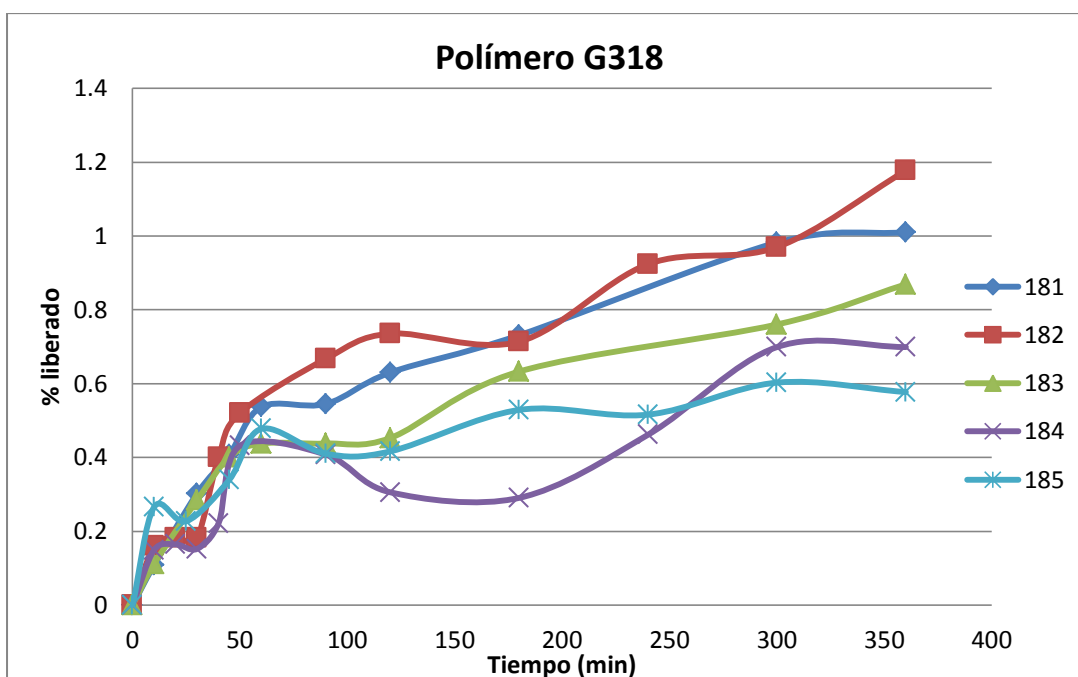


**Gráfica 18. Cinética de liberación para el polímero G3LN.**





**Gráfica 19. Cinética de liberación para el polímero G316.**



**Gráfica 20. Cinética de liberación para el polímero G318.**

Las cinéticas de liberación in vitro, muestran que las nanopartículas magnéticas y el campo magnético externo, inducen la liberación del activo en el caso de los polímeros G3LN, G316 y G318 (Gráficas 18, 19 y 20 respectivamente), cabe recordar que este trío de polímeros fueron sintetizados bajo las mismas condiciones y con la misma variante de ausencia de Krytox en su composición. La cantidad de

nanopartículas constante en los polímeros es de 7 mg de partículas magnéticas en la formulación propuesta.

En cuanto al siguiente trío de polímeros sintetizados, con tensoactivo Krytox en su composición, no se ven favorecidos en la liberación del activo, a excepción del polímero G3L1 (Gráfica 15) cuya liberación de quinolona se ve favorecida con una concentración de 7 mg de nanopartículas magnéticas en la formulación propuesta.

La morfología de los polímeros en aglomerados de partículas esféricas, hace un "cuello de botella" para poder liberar el activo, una concentración superior a 7 mg de partículas magnéticas hace más estrecho dicho cuello de botella desfavoreciendo la liberación del clorhidrato de ciprofloxacino haciendo ineficiente el "estrujamiento" de las cadenas del polímero debido al campo magnético externo que se suministra a la formulación.

## **8. CONCLUSIONES**

---

- a)** Los polímeros G3L1, G315 y G317 son diferentes entre sí.
- b)** Los polímeros G3LN, G316 y G318 son similares entre sí.
- c)** El proceso de molienda de los polímeros, es determinante en su comportamiento, por lo tanto es necesario tener un control en el tamaño de partícula para tratar de homogenizar el tamaño de las partículas, evitando una variable en el proceso de adsorción de fármaco, IH y % D.
- d)** El polímero G3L1 adsorbe 2 g de clorhidrato de ciprofloxacino por cada gramo de polímero (equivalente a 6 mM), mientras que lo demás lotes analizados presentan una adsorción promedio de 586 mg (1.5 mM), 677 mg (1.8 mM), 320 mg (0.8 mM), 381 mg (0.97 mM), 433 mg (1.1 mM), de clorhidrato de ciprofloxacino por cada de polímero G315, G316, G317, G318 y G3LN, respectivamente.
- e)** El tipo de isoterma que presenta cada polímero es Tipo IV, Tipo V, Tipo III, Tipo II, Tipo VI o escalonada y Tipo V para el polímero G3L1, G3LN, G315, G316, G317 y G318, respectivamente.
- f)** El polímero G3L1 vio favorecida la liberación de su activo con 7mg de nanopartículas magnéticas dentro de su formulación.
- g)** Los polímeros G3LN, G316 y G318 vieron favorecida la liberación de su activo en concentraciones de 7 mg, 14 mg y 21mg de nanopartículas en su formulación, siendo la concentración de 7 mg, la concentración de nanopartículas magnéticas favorecedora constante para los tres polímeros en un campo magnético externo de 150 G.

## **9. PERSPECTIVAS**

---

- a) Para asegurar la estructura controlada del polímero, se propone refinar la técnica de síntesis y asegurar el retiro de impurezas del polímero como producto final.
- b) Para maximizar el índice de hinchamiento de los polímeros, se propone probar con diferentes valores de pH en el medio para conocer si dicho factor tiene influencia en el índice de hinchamiento.
- c) Se propone agregar un antiadherente a la formulación para evitar pérdidas significativas de polímero en el fabricado de tabletas.
- d) Realizar estudios in vivo para conocer cómo se comporta en polímero dentro de un organismo vivo y la forma en que se puede ver afectada o beneficiada la liberación del activo bajo un campo magnético externo. Así como los daños que podría causar en el organismo vivo la formulación propuesta.
- e) Aumentar la intensidad del campo magnético en las formulaciones propuestas para modular la liberación del principio activo esperando que la liberación se vea favorecida proporcionalmente a la intensidad del campo magnético.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

---

- 1.** Garcia Salas, C.I., Obtencion de nanoparticulas de poliE-caprolactona (PCL) e Ivermectina modificadas con polietilenglicol (PEG) 6000 y su evaluacion en el proceso de fagocitosis, in FACULTAD DE QUÍMICA. 2007, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO: México, D.F. p. 1-126.
- 2.** J.L. Escobar, D.M.G., D. Zaldivar e Issa Katime HIDROGELES. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS EN EL DISEÑO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS. Revista Iberoamericana Polímeros, 2002.
- 3.** Dra. Concepción Domingo, I.J.F., Dra. M. Alejandra Fanovich, Utilización de la tecnología de fluidos supercríticos para la impregnación de biomateriales con fármacos. 2002.
- 4.** Virginia Sáez, E.H.y.L.S.A., SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTOS. Revista Iberoamericana de Polímeros, 2002. **3**.
- 5.** Biomaterials: principles and applications, J. B. Park and J. D. Bronzino (Eds.), CRC Press, USA, 2003, p. 74
- 6.** Andreopoulos, A. G. Controlled release of newer quinolones from biodegradable systems based on poly(lactic acid). *Journal of Biomaterials Applications* **10** (1995).
- 7.** Dounis, E. *et al.* Sustained release of fleroxacin in vitro from lactic acid polymer. *Bulletin: Hospital for Joint Diseases* **55**, 16-19 (1996).
- 8.** Andreopoulos, A. G., Hatzi, E. C. & Doxastakis, M. Controlled release systems based on poly(lactic acid). An in vitro and in vivo study. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **11**, 393-397 (2000).
- 9.** Mousset, B., Benoit, M. A., Delloye, C., Bouillet, R. & Gillard, J. Biodegradable implants for potential use in bone infection: An in vitro study of antibiotic-loaded calcium sulphate. *International Orthopaedics* **19**, 157-161 (1995).

- 10.** Fang, J. Y., Hong, C. T., Chiu, W. T. & Wang, Y. Y. Effect of liposomes and niosomes on skin permeation of enoxacin. *International Journal of Pharmaceutics* **219**, 61-72 (2001).
- 11.** Elmas, M. *et al.* Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and tissue concentrations of parent drug and ciprofloxacin after intramuscular administrations of free and liposome-encapsulated enrofloxacin in rabbits. *Journal of Veterinary Medicine, Series B* **49**, 507-512 (2002).
- 12.** Drulis-Kawa, Z. & Dorotkiewicz-Jach, A. Liposomes as delivery systems for antibiotics. *International Journal of Pharmaceutics* **387**, 187-198 (2010).
- 13.** Foster, R. H. & Keam, S. J. Prolonged-release ciprofloxacin. *American Journal of Drug Delivery* **4**, 113-120 (2006).
- 14.** Parthasarathy, V., Manavalan, R., Mythili, R., Siby, C. T. & Jeya, M. Ethyl cellulose and polyethylene glycol-based sustained-release sparfloxacin chip: An alternative therapy for advanced periodontitis. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **28**, 849-862 (2002).
- 15.** Navarra, Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? 2005; Vol. 13.
- 16.** J.L. Escobar, D. M. G., D. Zaldivar, Issa Katime (2002). "HIDROGELES. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS EN EL DISEÑO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS." *Revista Iberoamericana Polímeros* **3 (3)**.
- 17.** Yie W. Chien , S. L. (2007). Drug Delivery: Controlled Release. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. I. H. USA.
- 18.** Peppas N.A., Hilt J.Z, Khademhosseini A., Langer R. Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. *Advanced Materials*, 18, 1345-1360, 2006.
- 19.** Langer R., Peppas N.A. Chemical and physical structure of polymers as carriers for controlled release of bioactive agents: a review. *Polymer Reviews*, 23(1), 61-126, 1983.
- 20.** Heller J. Drug Carrier System. The drug carrier system. *CRC Crit Rev Ther.* 1, 39, 1984.
- 21.** Nowak A.P., Breedveld, V., Pakstis, L., Ozbas, B., Pine D.J., Pochan, D., Deming T.J. Rapidly recovering hydrogel scaffolds from self-assembling diblock copolypeptide amphiphiles. *Nature*, 417, 424-4288, May 2002.
- 22.** Miyata T., Uragami T., Nakamae K. Biomolecule-sensitive hydrogels. *Advanced drug delivery reviews*, 54(1), 79-98, 2002.

- 23.** Katime D., Katime O., Katime I.A. Los materiales inteligentes de este milenio: los hidrogeles macromoleculares. Sintesis, propiedades y aplicaciones. Servicio editorial de la Universidad del pais Vasco. 2004. Capítulos 1; 7, 15-20, 121-228.
- 24.** Escobar J.L., Zaldivar D., Aguero L., Fernandez S., Katime I. Liberación de cefazolina sodica a partir de hidrogeles de copolimeros de poli (acrilamida-co-acido metacrilico). *Revista Iberoamericana de Polimeros*, 1-10, 2003.
- 25.** Arredondo A., M. Londoño. Hidrogeles. Biomateriales potenciales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3, enero-junio 2009, págs. 83-94
- 26.** Hamidi M., Azadi A., Rafi ei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 60(15), 1638-1649, 2008.
- 27.** De Queiroz A., Passos D., De Brito Alves, Sdnei., Silva, Gerard S., Higa, Olga Z., Vitolo, Michele. Alginate-Poly(vinyl alcohol) core-shell microspheres for lipase inmovilization. Brasil. 2005. Wiley InterScience. <http://www.interscience.wiley.com>.
- 28.** Lozinski V.I., Plieva F.M. Poly(vinyl alcohol) cryogels employed as matrices for cell immobilization. 3. Overview of recent research and developments. *Enzyme and microbial technology*, 23, 227-242, 1998. Arredondo A., Londono M.E. Hidrogeles para la liberación de medicamentos 93
- 29.** Greenham N.C., Moratti S.C., Bradley D.D.C., Friend R.H., Holmes A.B. Efficient light-emitting diodes based on polymers with high electron affinities. *Nature*, 365(6447), 628-630, 1993.
- 30.** Kost J., Lapidot S.A. Handbook of pharmaceutical controlled release technology, 2000.
- 31.** Hoffman A.S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 54(1), 173-182, 2002.
- 32.** Ratner B.D., Hoffman A.S. Synthetic hydrogels for biomedical applications. Hydrogels for medical and related applications, ACS Symp. 31, 1-35, 1976. [http://books.google.com.co/books?id=l\\_OGMwaGkgQC&printsec=frontcover&source=gb\\_r&cad=0](http://books.google.com.co/books?id=l_OGMwaGkgQC&printsec=frontcover&source=gb_r&cad=0)
- 33.** Jeyanthi R., Rao K.P. In vivo biocompatibility of collagenpoly(hydroxyethylmethacrylate) hydrogels. *Biomaterials*, 11(4), 238-243, May 1990.
- 34.** Smetana K., Sulc J., Krcova Z. Physicochemical aspects of the giant multinucleate cell formation. *Experimental and Molecular Pathology* 47, 271, 1987.

- 35.** Perez I.P. Sistemas polimericos inteligentes con entrecruzamiento biodegradable. Tesis de grado, Instituto de ciencia y tecnologia de polímeros, Universidad Complutense de Madrid, 2006.
- 36.** Wichterle O., Lim D. Hydrofi lic gels for biological use. *Nature*, 185, 117-118, January 1960.
- 37.** Peppas N.A. Hydrogels in medicine and pharmacy. *CRC Press*, 3, 1987.
- 38.** Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 50(1), 27-46, July 2000.
- 39.** Peppas N.A., Hilt J.Z., Khademhosseini A., Langer R. Hydrogels in Biology and Medicine: From Molecular principles to bionanotecnology. *Adv. Materials*. 18, 1345-1360, 2006.
- 40.** Peppas N.A. Gels for drug delivery. *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*. Amsterdam. Elsevier. 2001
- 41.** Reinhart C.T., Korsmeyer R.W., Peppas N.A. Macromolecular network structure and its effects on drug and protein diffusion. *Int. J. Pharm. Tech.* 2,9, 1981.
- 42.** Crank J. The mathematics of diffusion. Oxford, *Oxford Press*, 1975.  
[http://books.google.com.co/books?id=l\\_OGMwaGkgQC&printsec=frontcover&source=gbs\\_r&cad=0](http://books.google.com.co/books?id=l_OGMwaGkgQC&printsec=frontcover&source=gbs_r&cad=0)
- 43.** Matsuyama H., Teramoto M., Urano H. Analysis of solute diffusion in poly(vinyl alcohol) hydrogel membrane. *Journal of membrane science*, 126(1), 151-160, 1997.
- 44.** *Hidrogeles y redes interpenetradas.*
- 45.** A. Hilton y P. Deasy. *J. Pharm. Sci.*, **82**, 737 (1993).
- 46.** M. Huglin, M. Rehab y col., *Macromolecules*, **19**, 2986 (1986)
- 47.** J. Escobar, D. Zaldivar y col., *Revista CNIC Ciencias Químicas*, **31**, 143 (2000)
- 48.** H. Ringsdorf, *J. Polym.. Sci.*, 51, 135 (1975)
- 49.** M. Gaylen, R Zentner y col., *J. C. Release*, 72, 203 (2001)
- 50.** H. Brem y P. Gabikian, *J. C. Release*, 70, 63 (2001)
- 51.** <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/pvp40?lang=es&region=MX>
- 52.** <http://triunion.en.made-in-china.com/offer/zqrxFOJHnPVd/Sell-Ethylene-Glycol-Dimeth-Acrylate-Egdma>.
- 53.** Szwarc M, *Nature*, 178, 1168 (1956)
- 54.** Webster OW, *Science*, 251, 887 (1991). *Revista Iberoamericana de Polímeros Volumen 11(6)*, Noviembre de 2010 Grande y Zuluaga Polimerización radical 357 *Rev. Iberoam. Polim.*, 11(6), 339-359(2010)



55. Hadjichristidis N, Pitsikalis M, Pispas S, Iatrou H, Chem. Rev., 101, 3747 (2001)
56. Desbois P, Fontanille M, Deffieux A, Warzelhan V, Latsch S, Schade C, Macromolecular Chemistry and Physics, 200, 621 (1999)
57. Zsuga M, Kennedy J, Kelen T, Makromolekulare Chemie-Macromolecular Symposia 32, 145 (1990)
58. Matylaszewski K, Kubisa P, Penczek S, J. Polym. Sci. Polym. Chem., 12, 1333 (1974)
59. Webster W, Hertler W, Sogah Y, Farnham W, RajanBabu T, J. Am. Chem. Soc. 105, 5706 (1983)
60. Chiefari J, Chong Y, Ercole F, Krstina J, Jeffery J, Le T, Mayadunne R, Meijs G, Moad L, Moad G, Rizzardo E, Thang S, Macromolecules 31, 5559 (1998)
61. <http://tecnologiadelosplasticos.blogspot.mx/2012/01/polivinilpirrolidona.html>
62. Rashmi Gupta, A. K. B. R. (2011). "Magnetically mediated release of ciprofloxacin from polyvinyl alcohol based superparamagnetic nanocomposites." J Mater Sci: Mater Med **22**: 357-369.
63. Rashmi Gupta , A. K. B. (2011). "Magnetically Guided Release of Ciprofloxacin from Superparamagnetic Polymer Nanocomposites." Journal of Biomaterials Science **22**: 893-918.
64. <http://www.sld.cu/galerias/doc/.../medicamentos/ciprofloxacinotab.doc>.  
FEUM 2008 9NA ED
65. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Ciprofloxacin o%20Tabs](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Ciprofloxacin%20Tabs).
66. Aithal, K. S., N. Udupa, et al. (1995). "Antibacterial activity ciprofloxacin-beta-cyclodextrin complex and its efficacy in dental implants." Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research **6**(4): 123-128.
67. Nagaraju, R. and N. Udupa (1998). "Biodegradable dental implants containing inclusion complexes of ciprofloxacin and norfloxacin with  $\beta$ -cyclodextrin." Indian Drugs **35**(10): 662-664.
68. Nagaraju, R., N. Udupa, et al. (1999). "Biodegradable dental implants of ciprofloxacin  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex in the treatment of periodontitis." Indian Journal of Experimental Biology **37**(3): 305-307.
69. Barnett, F., P. Axelrod, et al. (1988). "Ciprofloxacin treatment of periapical Pseudomonas aeruginosa infection." Endodontics & dental traumatology **4**(3): 132-137.
70. Raghavendra Rao, N. G., K. P. Rao, et al. (2009). "Clinical studies and antimicrobial activity of ciprofloxacin hydrochloride medicated dental

- gels for periodontal infection." Asian Journal of Pharmaceutics **3**(2): 125-134.
- 71.** Umadevi, S., B. Rohini, et al. (2012). "Formulation and evaluation of ciprofloxacin dental films for periodontitis." Journal of Chemical and Pharmaceutical Research **4**(6): 2964-2971.
- 72.** Agrawal, M., V. Bhardwaj, et al. (2012). "Use of Technetium 99m-ciprofloxacin scan in Pott's spine to assess the disease activity." International Orthopaedics **36**(2): 271-276.
- 73.** Attia, M. A., M. Al-Azizi, et al. (2011). "Design and evaluation of ciprofloxacin hydrochloride ocular inserts." International Journal of PharmTech Research **3**(3): 1750-1763.
- 74.** Budai, L., M. Hajdú, et al. (2007). "Gels and liposomes in optimized ocular drug delivery: Studies on ciprofloxacin formulations." International Journal of Pharmaceutics **343**(1-2): 34-40.
- 75.** Salas Ambrosio, J.P., Síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas funcionalizadas con tetraetil ortosilicato y recubiertas con acrilatos para uso como vehículo de doxorruicina. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. 2013, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.
- 76.** Gomes, D., Pereira, M., Bettencourt, A.F. (2013). Osteomyelitis: An overview of antimicrobial therapy. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences **49** (1): 13-27
- 77.** De Giglio, E., Trapani, A., Cafagna. (2012). Ciprofloxacin-loaded chitosan nanoparticles as titanium coatings: A valuable strategy to prevent implant-associated infections. Nano Biomedicine and Engineering **4** (4) , pp. 163-169