



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

T E S I S

**“EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES Y CINÉTICA DE  
LIBERACIÓN DEL HIDROGEL POLI (HEMA-co-EGDMA)  
CON ESTRUCTURA NO CONTROLADA CARGADO DE  
CIPROFLOXACINO”**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

***QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA***

P R E S E N T A :

**NAYELI GÓMEZ LÓPEZ**



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Norma Trinidad González Monzón  
**VOCAL:** Liliana Aguilar Contreras  
**SECRETARIO:** María Josefa Bernad Bernad  
**1er. SUPLENTE:** María Guadalupe Lemus Barajas  
**2° SUPLENTE:** Ernestina Hernández García

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 001 del Edificio F del Departamento de Farmacia. Facultad de Química. UNAM.

## **ASESORA DEL TEMA:**

---

**Dra. María Josefa Bernad Bernad**

## **SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

**M en I. Alberto Rosas Aburto**

## **SUSTENTANTE:**

---

**Nayeli Gómez López**

## SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

**ABC<sub>0-t</sub>**: Área bajo la curva de concentración del fármaco al tiempo t.

**AIBN**: Azobisisobutironitrilo.

**ALT**: Alanina aminotransferasa.

**AST**: Aspartato aminotransferasa.

**B. conj.**: Bilirrubina conjugada.

**B. no conj.**: Bilirrubina no conjugada.

**B. Tot**: Bilirrubina total.

**cbp**: Cuanto basta para.

**C<sub>max</sub>**: Concentración máxima del fármaco en plasma.

**C<sub>MI</sub>**: Concentración mínima inhibitoria.

**CO<sub>2</sub>**: Dióxido de carbono.

**C<sub>p</sub>**: Concentración del fármaco en plasma.

**C<sub>pn</sub>**: Concentración del fármaco en plasma al tiempo n.

**CRP**: Polimerización radical controlada.

**CTA**: Transferencia de cadena.

**DMSO**: Dimetil sulfóxido.

**DSC**: Calorimetría diferencial de barrido.

**EDTA**: Ácido etilendiaminotetraácético.

**EGDMA**: Etilenglicol dimetacrilato.

**FA**: Fosfatasa alcalina.

**FF**: Forma Farmacéutica.

**FFLM**: Forma farmacéutica de liberación modificada.

**G311, G312, G313 y G314**: Nombre asignado para cada uno de los hidrogeles en estudio.

**HCl**: Ácido clorhídrico.

**HEMA**: 2-hidroxietil metacrilato.

**HF**: Heat Flow (flujo de calor).

**HPMC:** Hidroxipropilmetilcelulosa.

**IH:** Índice de hinchamiento.

**IR:** Infrarrojo.

**Lb/pg<sup>2</sup>:** Unidad de presión, libras sobre pulgada cuadrada.

**M1, M2 y M3:** Muestra uno, dos y tres respectivamente.

**MEB:** Microscopía electrónica de barrido.

**PDI:** Polidispersidad.

**R1:** Réplica 1.

**R2:** Réplica 2.

**R3:** Réplica 3.

**RAFT:** Polimerización por transferencia de adición-fragmentación reversible.

**RMN:** Resonancia magnética nuclear.

**rpm:** Revoluciones por minuto.

**SLM:** Sistema de Liberación Modificada.

**t:** Tiempo.

**Tg:** Temperatura de transición vítrea.

**XY:** Ejemplar de rata macho.

## CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS .....	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	x
1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. ANTECEDENTES.....	5
3.1    Sistemas de liberación modificada. ....	5
3.1.1    Clasificación de los sistemas de liberación modificada de acuerdo a la liberación del fármaco.....	7
3.2    Biomateriales.....	11
3.3    Hidrogeles. ....	12
3.3.1    Hidrogeles en la tecnología de la liberación modificada. ....	13
3.3.2    Propiedades de los hidrogeles que afectan la liberación de los fármacos. ....	17
3.3.2.1    Coeficiente de difusión.....	17
3.3.2.2    Solubilidad.....	19
3.3.2.3    Consideraciones estructurales. ....	20
3.4    Mecanismo de adsorción de fármaco en una matriz polimérica.....	20
3.4.1    Tipos de Isotermas. ....	21
3.5    Proceso general de síntesis de hidrogeles.....	24
3.5    Mecanismo de reacción para la obtención de hidrogeles mediante radicalica libre. ....	26
3.6    Materias primas usadas en la síntesis de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) .....	29
3.6.1    Monómero HEMA .....	29
3.6.2    Entrecruzante: EGDMA .....	30
3.6.3    Krytox 157FSL [36]. ....	31
3.7    Antibióticos.....	34
3.7.1    Clorhidrato de Ciprofloxacino.....	34
3.7.1.1    Mecanismo de acción.....	34
3.7.1.2    Farmacocinética .....	35
3.7.1.3    Indicaciones terapéuticas.....	36
3.7.1.4    Dosis y vía de administración.....	36

3.8	Clorhidrato de Ciprofloxacino en SLM.....	37
4.	HIPÓTESIS.....	41
5.	OBJETIVOS.....	42
5.1	Objetivo general. ....	42
5.2	Objetivos particulares. ....	42
6.	METODOLOGÍA .....	43
6.1	Instrumentación y reactivos.....	43
6.2	Caracterización de materia prima.....	44
6.3	Estudio de Captación de agua (IH) .....	44
6.4	Estudios de adsorción. ....	45
6.4.1	Realización de recta de calibración. ....	45
6.4.2	Cinéticas de adsorción.....	45
6.4.3	Isotermas de adsorción.....	47
6.5	Estudios de liberación “ <i>in vitro</i> ” .....	48
6.6	Fabricación de implante. ....	49
6.7	Cinética de liberación “ <i>in vivo</i> ”.....	50
6.8	Estudios de toxicidad .....	51
7.	RESULTADOS y DISCUSIÓN.....	53
7.1	Caracterización de materias primas. ....	53
7.1.1	RMN del Clorhidrato de Ciprofloxacino.....	55
7.1.2	Caracterización por Infrarrojo para Ciprofloxacino.....	58
7.1.3	Caracterización por Infrarrojo. ....	61
7.1.4	Caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). ....	72
7.1.5	Caracterización por Microscopía Electrónica de Barrido (MEB). ....	84
7.2	Estudios de Captación de agua (IH).....	88
7.3	Recta de calibrado. ....	89
7.4	Cinéticas de Adsorción.....	90
7.5	Isotermas de Adsorción.....	96
7.6	Cinética de Liberación “ <i>in vitro</i> ” .....	101
7.7	Cinética de Liberación “ <i>in vivo</i> ” .....	106
7.7.1	Cálculo de área bajo la curva. ....	110
7.8	Estudios de Toxicidad. ....	113

7.8.1	Evaluación de la función hepática y renal.....	113
7.8.2	Análisis Histopatológico: Riñón, Hígado y Piel. ....	116
7.8.2.1	Hígado.....	116
7.8.2.2	Piel .....	118
7.8.2.3	Riñón.....	119
8.	CONCLUSIONES .....	120
9.	PERSPECTIVAS .....	121
10.	ANEXO 1.....	122
11.	ANEXO 2.....	123
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	124



## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Concentración plasmática de fármacos obtenida con diferentes formas de administración.</i> .....	6
<i>Figura 2. Tipos de SLM: (A) Sistemas de velocidad pre-programada, (B) Sistemas activables, (C) Sistemas retroalimentados y (D) Sistemas diana (adaptado de Chien y Lin, 2006).</i> .....	9
<i>Figura 3. Isotermas de adsorción Langmuir y Freundlich.</i> .....	21
<i>Figura 4. Tipos de Isotermas de adsorción [24].</i> .....	23
<i>Figura 5. Componentes para la obtención de un hidrogel.</i> .....	25
<i>Figura 6. Ejemplos de arquitecturas poliméricas controladas, que se pueden sintetizar por técnicas de polimerización radicalica viviente.</i> .....	26
<i>Figura 7. Mecanismo de reacción para la obtención de hidrogeles mediante radicalica libre.</i> .....	27
<i>Figura 8. Estructura química del 2-hidroxiethyl metacrilato.</i> .....	29
<i>Figura 9. Estructura química del etilenglicol dimetacrilato.</i> .....	30
<i>Figura 10. Estructura química del Clorhidrato de Ciprofloxacino.</i> .....	35
<i>Figura 11. Hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) con estructura no controlada empleados para este estudio.</i> .....	43
<i>Figura 12. Proceso de síntesis y cargado de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).</i> .....	46
<i>Figura 13. Sistema de liberación in vitro utilizando celdas de Franz.</i> .....	48
<i>Figura 14. Implantes de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) cargados de Ciprofloxacino.</i> .....	49
<i>Figura 15. Diagrama que ejemplifica la construcción de la cinética de liberación in vivo para un grupo de estudio.</i> .....	51
<i>Figura 16. Cámara de éter.</i> .....	52
<i>Figura 17. Espectro experimental de RMN-1H de Ciprofloxacino.</i> .....	55
<i>Figura 18. Espectro simulado de RMN-1H de Ciprofloxacino.</i> .....	56
<i>Figura 19. Espectro FTIR experimental de Clorhidrato de Ciprofloxacino.</i> .....	58
<i>Figura 20. Espectro de FTIR de referencia para Ciprofloxacino.</i> .....	59
<i>Figura 21. Espectro FTIR de HEMA (Hummel Polymer Sample Library. Copyright 1988, 2004 Thermo Electron Corporation for Nicolet FT-IR).</i> .....	62
<i>Figura 22. Espectro de FTIR EGDMA (Hummel Polymer Sample Library. Copyright 1988, 2004 Thermo Electron Corporation for Nicolet FT-IR).</i> .....	62
<i>Figura 23. Matemática espectral para los hidrogeles HEMA-co-EGDMMA. (Hummel Polymer Sample Library. Copyright 1988,2004 Thermo Electron Corporation for Nicolet FT-IR)</i> .....	64
<i>Figura 24. Comparación de espectros FTIR del hidrogel G311 vacío (negro) y el hidrogel G311 cargado de Ciprofloxacino (rojo).</i> .....	66
<i>Figura 25. Comparación de espectros FTIR del hidrogel G312 vacío (negro) y el hidrogel G312 cargado de Ciprofloxacino (rojo).</i> .....	67

Figura 26. Comparación de espectros FTIR del hidrogel G313 vacío (negro) y el hidrogel G313 cargado de Ciprofloxacino (rojo).	68
Figura 27. Comparación de espectros FTIR del hidrogel G314 vacío (negro) y el hidrogel G314 cargado de Ciprofloxacino (rojo).	69
Figura 28. Comparación de espectros FTIR de los hidrogeles vacíos G311, G312, G313 y G314.	70
Figura 29. Equipo DSC.	72
Figura 30. DSC para el hidrogel G311.	74
Figura 31. DSC para el hidrogel G311 cargado de Ciprofloxacino.	75
Figura 32. DSC para el hidrogel G312.	76
Figura 33. DSC para el hidrogel G312 cargado de Ciprofloxacino.	77
Figura 34. DSC para el hidrogel G313.	78
Figura 35. DSC para el hidrogel G313 cargado de Ciprofloxacino.	79
Figura 36. DSC para el hidrogel G314.	80
Figura 37. DSC para el hidrogel G314 cargado de Ciprofloxacino.	81
Figura 38. Micrografías electrónicas de barrido para los hidrogeles no cargados poli (HEMA-co-EGDMA). Barra = 5 ( $\mu\text{m}$ )	85
Figura 39. Micrografías electrónicas de barrido para los hidrogeles cargados poli (HEMA-co-EGDMA). Barra = 10 ( $\mu\text{m}$ )	86
Figura 40. Recta de calibrado de Clorhidrato de Ciprofloxacino.	89
Figura 41. Cinética de adsorción para el Hidrogel G311.	90
Figura 42. Cinética de adsorción para el Hidrogel G312.	90
Figura 43. Cinética de adsorción para el Hidrogel G313.	91
Figura 44. Cinética de adsorción para el hidrogel G314.	91
Figura 45. Promedio de Concentración remanente para los cuatro hidrogeles estudiados.	93
Figura 46. Isotermas de Adsorción para el hidrogel G311.	96
Figura 47. Isotermas de Adsorción para el hidrogel G312.	96
Figura 48. Isotermas de Adsorción para el hidrogel G313.	97
Figura 49. Isotermas de Adsorción para el hidrogel G314.	97
Figura 50. Comparativo entre las Isotermas de adsorción de Ciprofloxacino obtenidas de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).	99
Figura 51. Liberación in vitro para el hidrogel G311 cargado de Ciprofloxacino.	101
Figura 52. Liberación in vitro para el hidrogel G312 cargado de Ciprofloxacino.	101
Figura 53. Liberación in vitro para el hidrogel G313 cargado de Ciprofloxacino.	102
Figura 54. Liberación in vitro para el hidrogel G314 cargado de Ciprofloxacino.	102
Figura 55. Liberación in vitro promedio para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) cargados de Ciprofloxacino.	104
Figura 56. Concentración plasmática de Ciprofloxacino monitoreada a diferentes tiempos después de la administración de implante del hidrogel G313 cargado de Ciprofloxacino.	107

<i>Figura 57. Concentración plasmática de Ciprofloxacino monitoreada a diferentes tiempos después de la administración de implante del hidrogel G314 cargado de Ciprofloxacino.....</i>	<i>109</i>
<i>Figura 58. Comparativo de liberación in vivo entre un hidrogel sintetizado con Krytox (G313) y uno sin Krytox (G314).....</i>	<i>111</i>
<i>Figura 59. Comparativo de la función renal y hepática entre el grupo control y los grupos implantados con los hidrogeles G313, G314 y Krytox. ....</i>	<i>114</i>
<i>Figura 60. Micrografías de cortes de hígado para los grupos sometidos al estudio de toxicidad. ....</i>	<i>117</i>
<i>Figura 61. Micrografías de cortes de piel para los grupos sometidos al estudio de toxicidad. ....</i>	<i>118</i>
<i>Figura 62. Vista de la zona de aplicación para el implante de Krytox.....</i>	<i>118</i>
<i>Figura 63. Micrografías de cortes de riñón para los grupos sometidos al estudio de toxicidad. ....</i>	<i>119</i>

## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Tipos de sistemas de liberación modificada de fármacos según Chien y Lin..</i>	10
<i>Tabla 2. Factores que modifican el coeficiente de difusión. ....</i>	18
<i>Tabla 3. Coeficientes de difusión de diferentes solutos en distintos polímeros. ....</i>	19
<i>Tabla 4. Formas farmacéuticas comercializadas de Ciprofloxacino actualmente según el Catálogo de Medicamentos Genéricos. ....</i>	40
<i>Tabla 5. Características generales de los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA). ....</i>	53
<i>Tabla 6. Comparativo de desplazamientos químicos entre el Ciprofloxacino de referencia [45] y Ciprofloxacino muestra. ....</i>	57
<i>Tabla 7. Comparativo de picos característicos entre el espectro de FTIR de Ciprofloxacino muestra y Ciprofloxacino de referencia. ....</i>	60
<i>Tabla 8. Asignación de Bandas para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA). ....</i>	63
<i>Tabla 9. Cálculo del porcentaje de conversión de grupo vinilo para cada hidrogel en estudio. ....</i>	71
<i>Tabla 10. Análisis Calorimétrico para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA). ....</i>	82
<i>Tabla 11. Tamaño de partícula determinado mediante MEB para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA). ....</i>	86
<i>Tabla 12. Índice de hinchamiento para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA). ....</i>	88
<i>Tabla 13. Valores de absorbancia registradas en UV correspondientes a cada concentración para generar la recta de calibrado de Clorhidrato de Ciprofloxacino. ....</i>	89
<i>Tabla 14. Concentraciones remanentes para las cinéticas de adsorción de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA). ....</i>	92
<i>Tabla 15. Promedio de concentración remanente tras 24 horas de reacción en las cinéticas de adsorción para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA). ....</i>	94
<i>Tabla 16. Gramos de Ciprofloxacino adsorbidos por gramo de hidrogel. ....</i>	98
<i>Tabla 17. Porcentaje liberado de Ciprofloxacino para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA). ....</i>	103
<i>Tabla 18. Concentración plasmática de Ciprofloxacino registrada de cada corrida para cada muestra del hidrogel G313. ....</i>	106
<i>Tabla 19. Promedio de Concentración plasmática de Ciprofloxacino para las tres corridas de cada muestra correspondiente al implante del hidrogel G313. ....</i>	106
<i>Tabla 20. Concentración plasmática de Ciprofloxacino registrada de cada corrida para cada muestra del hidrogel G314. ....</i>	108
<i>Tabla 21. Promedio de Concentración plasmática de Ciprofloxacino para las tres corridas de cada muestra correspondiente al implante del hidrogel G314. ....</i>	108
<i>Tabla 22. Cálculo del ABC para la cinética de liberación de Ciprofloxacino cargado en el hidrogel G313. ....</i>	110
<i>Tabla 23. Cálculo del ABC para la cinética de liberación de Ciprofloxacino cargado en el hidrogel G314. ....</i>	110

*Tabla 24. Evaluación de la función hepática y renal en suero de rata tras 21 días de la administración del implante. .... 113*

## 1. RESUMEN

En el Distrito Federal existe un serio problema de uso inadecuado de antibióticos a pesar de las recientes regulaciones. Por un lado, existe la situación de la automedicación, o bien, aún cuando se acuda al médico y se emita una receta, la eficacia de los tratamientos se ve mermada, debido a que el paciente no se apega al mismo, omitiendo las tomas indicadas por dicho profesionista. Esto representa la principal causa de resistencia de las bacterias a los antibióticos. Sería deseable tener una forma farmacéutica en la que se requiera una sola toma, o bien, disminuirlas al máximo para que el paciente se apegue al tratamiento.

Conociendo esta problemática relacionada con la resistencia a antibióticos se ha implementado el suministro de medicamentos con acción prolongada. Esta modalidad requiere del uso de materiales donde se almacene el fármaco y se libere gradualmente, con una rapidez de liberación modificada. Para tal fin se emplean polímeros, en especial hidrogeles entrecruzados, los cuales al tener una estructura de red, les permite contener moléculas más pequeñas las cuales pueden ir liberándose paulatinamente.

En este trabajo se plantea la posibilidad de emplear hidrogeles como formas farmacéuticas de liberación modificada (o bien como una matriz acarreadora para ser empleada como un sistema de liberación modificada en caso de requerir otros excipientes para formular la forma farmacéutica) de un antibiótico modelo: Clorhidrato de Ciprofloxacino.

Lo anterior se logró mediante el estudio del comportamiento fisicoquímico de hidrogeles sintetizados a partir de monómeros de 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) y etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) (polímero HEMA-co-EGDMA) por la técnica radicalica libre, usando como medio de dispersión el dióxido de carbono supercrítico, al ser radicalica libre se asume que la red generada por estos monómeros es heterogénea. Se pretende desarrollar un sistema que se administre mediante dosis unitaria de la quinolona; un sistema de larga acción que cumplirá la pauta posológica deseada.

Los hidrogeles estudiados tienen una variante en su composición siendo ésta la presencia o ausencia de Krytox. Los hidrogeles en estudio tanto los cargados con Clorhidrato de Ciprofloxacino como los vacíos, (G311, G312, G313 y G314) se caracterizaron utilizando las técnicas de IR (Infrarrojo), DSC (Colorimetría diferencial de barrido) y MEB (Microscopía electrónica de barrido).

Para los hidrogeles vacíos se realizaron cinéticas e isotermas de adsorción del fármaco. Una vez cargados, se evaluó la liberación del Clorhidrato de Ciprofloxacino “*in vitro*” e “*in vivo*”.

Se efectuaron estudios de toxicidad para observar el efecto de Krytox utilizado para la síntesis de los hidrogeles G311 y G313 ya que éste no se reporta ni se recomienda para consumo humano.

Los hidrogeles presentan la siguiente tendencia de mayor a menor grado de conversión respectivamente, de monómero a polímero según la técnica de IR,  $G311 > G314 > G313 > G312$ . Para el análisis de DSC la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) determinada a los hidrogeles vacíos y cargados se incrementó entre una y dos unidades, esto indica que los hidrogeles se vuelven menos flexibles cuando se cargan con el fármaco. El hidrogel G313 presenta mayor tamaño de partícula de acuerdo a la técnica de MEB.

Mediante los estudios de cinética de adsorción pertinentes, se logró conocer la capacidad de retención de cada hidrogel estudiado, el hidrogel G314 presentó mayor capacidad de retención de fármaco, con un valor de 0.4530 g de fármaco/g de hidrogel, ésta puede ser asociada a que presenta el mayor índice de hinchamiento, en cuanto al resto de los hidrogeles adsorben 0.4264 g, 0.3969 g, 0.4022 g de Clorhidrato de Ciprofloxacino por cada gramo de hidrogel G311, G312 y G313 respectivamente.

Los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) presentan isotermas de adsorción tipo I o Langmuir.

El índice de hinchamiento promedio fue de 2, 3, 3.4 y 4.6 para los hidrogeles G311, G312, G313 y G314 respectivamente.

Para la liberación *in vitro*, los datos obtenidos para los diferentes hidrogeles fueron: 79.02%, 85.03%, 85.03% y 17.07% para G311, G312, G313 y G314 respectivamente.

El hidrogel G313 presentó las características deseadas para ser empleado como un sistema de liberación modificada (SLM) para Clorhidrato de Ciprofloxacino ya que cumplió con los parámetros farmacocinéticos de una  $ABC/CMI > 125$  y una  $C_{max}/CMI > 8$  establecidos para las fluoroquinolonas en la liberación *in vivo*.

Aunado a esto, se evaluó en paralelo la toxicidad de los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) obteniendo que ninguno de sus componentes incluyendo al Krytox a las concentraciones en las que se encuentran no causa toxicidad alguna en ratas tras 21 días de administración del sistema de liberación modificada.



## 2. INTRODUCCIÓN

Desde tiempos muy remotos, los polímeros naturales han sido utilizados por los seres humanos para promover la salud y la curación. Por ejemplo, los antiguos egipcios usaban fibras textiles para suturar heridas. En el siglo XX, el rápido avance de la investigación biomédica llevó a muchas aplicaciones creativas para los polímeros. Como la medicina moderna discierne más mecanismos tanto de la fisiología y de la fisiopatología, el enfoque de la curación es imitar o, si es posible, volver a crear la fisiología del funcionamiento saludable. Si bien el desarrollo de medicamentos nuevos y más poderosos continúa, se está prestando cada vez más atención a los métodos para la administración de estas sustancias activas. En la administración de fármacos convencionales, la concentración de éste en la sangre se eleva cuando se toma el medicamento, originando los picos y caídas de la concentración plasmática del mismo, llevando así a niveles de toxicidad o ineficacia de la FF administrada.

El mantenimiento del fármaco en el intervalo terapéutico deseado con una sola dosis y la focalización del fármaco en un área específica (la reducción del nivel de fármaco sistémico), son los objetivos que se han cumplido exitosamente con dispositivos de liberación modificada disponibles comercialmente. Sin embargo, hay muchas situaciones clínicas en las que el enfoque de una tasa constante de administración del fármaco requerido es insuficiente, tales como la administración de antibióticos, la insulina para pacientes con diabetes mellitus, antiarrítmicos para aquellos con trastornos del ritmo cardíaco, inhibidores de ácido gástrico para el control de la úlcera, nitratos para los que presentan angina de pecho, el reemplazo hormonal, la inmunización y la quimioterapia del cáncer en general [1].

Polímeros sintéticos y sus derivados se utilizan comúnmente en la medicina y la farmacia, entre otras áreas. El progreso significativo logrado en la química y la tecnología de polímeros ha impulsado el desarrollo dinámico de la ingeniería médica. Recientemente, los científicos han mostrado interés por desarrollar sistemas de administración de fármacos empleando matrices poliméricas, ya que los polímeros especialmente diseñados son capaces de suministrar el fármaco en el sitio de acción, los tejidos enfermos y por el tiempo necesario para obtener la pauta posológica deseada para el paciente, según farmacocinética específica controlada.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 Sistemas de liberación modificada.

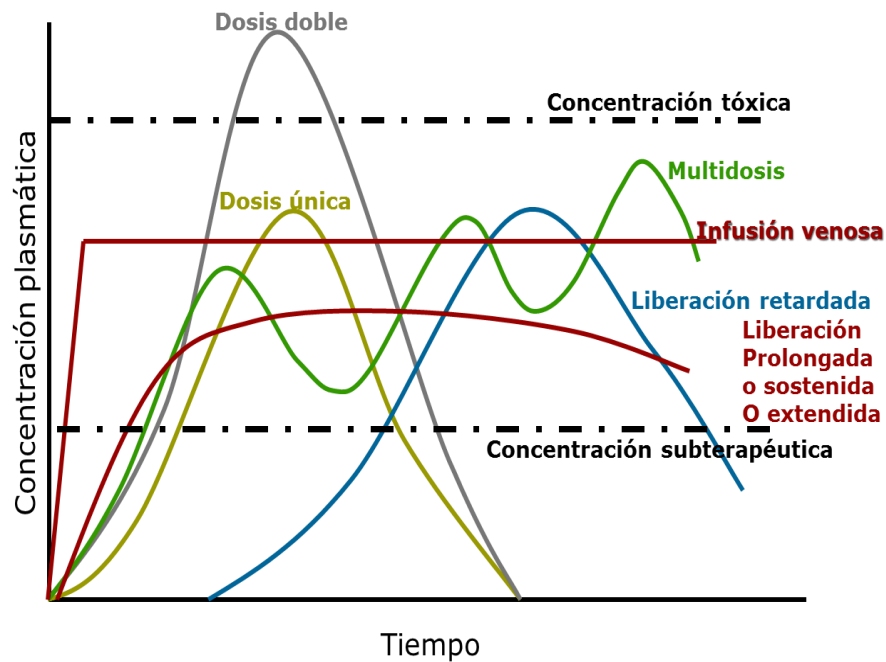
Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas diseñadas de tal manera que se cambia la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo.

La terminología empleada para estos sistemas no es lo bastante precisa y todavía no existe armonización. Debido a su costo, su uso no está justificado a menos que ofrezcan ventajas sobre las formas de liberación inmediata. Un medicamento formulado como forma farmacéutica de liberación modificada debe demostrar en ensayos clínicos controlados una eficacia similar y/o superior, o bien, un perfil de seguridad/tolerabilidad más favorable o igualdad de eficacia, comparado con la forma de liberación inmediata.

El término “liberación modificada” es el que emplean las farmacopeas europea y americana como alternativa a la expresión convencional *formas retard*. Estrictamente la denominación de *formas retard* sólo debería utilizarse para las formas de liberación retardada [3].

Los sistemas de liberación modificada 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, evitarían los niveles plasmáticos subterapéuticos al final del intervalo posológico con la consiguiente pérdida de eficacia. De acuerdo a su liberación, los SLM pueden mantener niveles plasmáticos de un fármaco de manera constante. La Figura 1 ilustra la concentración plasmática que se obtiene tras diferentes formas de administración.

Puede observarse que con una dosis única el efecto del fármaco pasa 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.



**Figura 1.** Concentración plasmática de fármacos obtenida con diferentes formas de administración.

Se ha practicado también la aplicación de multidosis con las cuales se logra mantener niveles plasmáticos constantes, pero este tipo de aplicación resulta engorroso 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 prolongada pueden alcanzar una cinética que asemeja la cinética de la administración por infusión venosa, con la ventaja de que estas formas farmacéuticas no requieren condiciones de hospitalización.

### 3.1.1 Clasificación de los sistemas de liberación modificada de acuerdo a la liberación del fármaco.

Desde mediados del siglo pasado se han desarrollado numerosas formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM), capaces de un control temporal de la liberación. En consecuencia, las farmacopeas reconocen actualmente FFLM destinadas al control temporal de la liberación, distinguiendo formas farmacéuticas de liberación prolongada, de liberación retardada y de liberación pulsátil [8,4]. A éstas habría que añadir las formas farmacéuticas capaces de un control espacial específico de la liberación (sitio-específico y sistemas diana). Por último, destacar el desarrollo reciente de FFLM de rápida disgregación (“fast dissolving”), capaces de disolver o disgregarse en la cavidad oral [5].

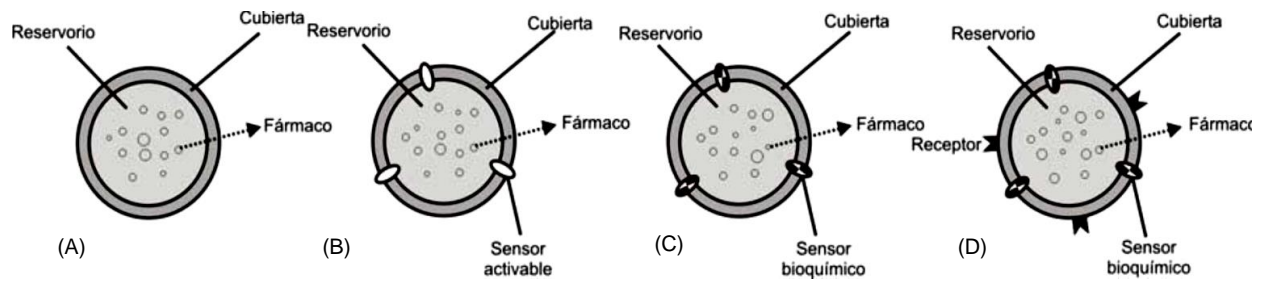
- *Formas farmacéuticas de liberación prolongada o ampliada:* modificadas para garantizar una liberación más lenta de la sustancia(s) activa(s) que la de una forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. Los cuales corresponden con los términos “extended-release” [10] y “prolonged release” [4]. Los términos “liberación sostenida”, “acción prolongada” y “acción repetida” son usados en ocasiones como sinónimos de liberación prolongada o ampliada. Por último, el término “controlled release” se ha usado como equivalente de “extended release” [7] pero también como sinónimo de “modified release” [9, 5].
- *Formas farmacéuticas de liberación retardada:* modificadas para retrasar la liberación de la sustancia(s) activa(s). Incluyen las formas farmacéuticas gastrorresistentes (preparadas de manera que resistan el jugo gástrico y liberen su principio(s) activo(s) en el fluido intestinal).
- *Formas farmacéuticas de liberación pulsátil:* modificadas para garantizar una liberación secuencial de la sustancia(s) activa(s).

- *Formas farmacéuticas de liberación con control espacial*: modificadas para liberar la sustancia(s) activa(s) cuando la forma farmacéutica alcance el lugar de acción, sea un órgano o tejido o un determinado receptor celular.

Resulta interesante plantearse una clasificación de los métodos o sistemas que permiten modificar la liberación en una FFLM. En este sentido, Ding y colaboradores proponen una clasificación de los Sistemas de Liberación Modificada (SLM) usando como primer criterio que el control de la liberación sea temporal o espacial, y para cada una de estas categorías, los sistemas y mecanismos que han sido desarrollados para alcanzar dicha modificación [5].

Algunos sistemas de control temporal permiten una cierta manipulación espacial, por ejemplo, asegurando que la liberación tenga lugar alcanzado un cierto lugar del tracto gastrointestinal. Por otra parte, Chien y Lin agrupan los sistemas usados para conseguir modificar la liberación en cuatro grandes categorías [6], ver Figura 2: Tipos de SLM: (A) Sistemas de velocidad pre-programada, (B) Sistemas activables, (C) Sistemas retroalimentados y (D) Sistemas diana (adaptado de Chien y Lin, 2006).

- Sistemas de velocidad pre-programada (“Rate-preprogrammed drug delivery systems”). Son aquellos que liberan el fármaco mediante la permeación a través de membranas poliméricas, difusión a través de una matriz polimérica o bien microreservorios.
- Sistemas activables (“Activation-modulated drug delivery systems”). Se activan mediante estímulos físicos, químicos o bioquímicos.
- Sistemas retroalimentados (“Feedback-regulated drug delivery systems”). Son regulados por una biorespuesta.
- Sistemas diana (“Site-targeting drug delivery systems”). Liberan el fármaco tras el reconocimiento de receptores celulares.



**Figura 2.** Tipos de SLM: (A) Sistemas de velocidad pre-programada, (B) Sistemas activables, (C) Sistemas retroalimentados y (D) Sistemas diana (adaptado de Chien y Lin, 2006).

Dentro de cada categoría es posible distinguir diferentes SLM, las cuales se resumen en la Tabla 1. Tipos de sistemas de liberación modificada de fármacos según Chien y Lin.

**Tabla 1.** Tipos de sistemas de liberación modificada de fármacos según Chien y Lin.

<b>Categoría</b>	<b>Sistemas de liberación</b>	<b>Mecanismo de control</b>	<b>Ejemplos</b>
Sistemas de velocidad pre-programada	Reservorios con cubierta polimérica	Difusión del fármaco a través de la cubierta	Progestasert, Norplant, Ocusert.
	Matrices poliméricas	Difusión del fármaco en el seno de la matriz	Nitro-Dur, Testoderm, Deponit.
	Matrices con cubierta polimérica	Combinación de los dos anteriores	Catapres-TTS, TransdermScop.
	Micro-reservorios	Disolución/ Difusión del fármaco	Nitrodisc. Syncro-Mate-C implant.
Sistemas activables	Activación física	Presión osmótica	Alzet, Acutrim.
		Presión hidrodinámica	Michaels, 1979.
		Presión de vapor	Infusaid
		Fuerza mecánica	Chien, 1985.
		Fuerza magnética	Hsieh y Langer, 1983
		Sonoforesis	Kost, 1993; y Agrawala, 1989.
		Iontoforesis	Phoresor
		Hidratación	Syncro-Male-B
	Activación química	pH	Gupta et al.2001a.b
		Fuerza iónica	Tussionex
		Hidrólisis	Lupron-Depot, Zoladex
	Activación bioquímica	Enzimas	Morimoto y Fujimoto, 1985; Sezaki y Hashida, 1984; Heller y Pengburn, 1986.
Bio-erosionables		Heller y Trescony, 1979	
Sistemas retroalimentados	De respuesta a un estímulo bioquímico	Retro-regulación	liorbett et al., 1984
	Autorregulados (de respuesta a una necesidad fisiológica)		Kim et al., 1983; Jeong et al., 1984
Sistemas dirigidos a dianas celulares	Reconocimiento y activación por receptores celulares	Unión específica a receptores de membrana	Ringsdorf, 1978.

### 3.2 Biomateriales.

Los investigadores que se encargan del estudio de los biomateriales deben afrontar un obstáculo fundamental: para que una sustancia constituya un biomaterial apto, no sólo debe resultar mecánicamente satisfactorio, sino también biocompatible, es decir, debe interactuar con el receptor de forma no tóxica, controlable y predecible. Inicialmente las investigaciones se centraron en el desarrollo de materiales poco reactivos con los tejidos.

En las últimas décadas se han sintetizado un gran número de polímeros y se ha evaluado su comportamiento en contacto con biomoléculas, virus, bacterias, fluidos corporales, células y organismos. Estos estudios son una parte de la tendencia creciente de diseñar *polímeros inteligentes*. Existen principalmente tres tipos fundamentales de polímeros empleados en entornos biológicos [13]:

A. Polímeros usados como biomateriales en el reemplazamiento de órganos y cirugía ósea. Deben ser biocompatibles y no deben tener ningún efecto adverso sobre el sistema biológico al que están expuestos. También han de ser bioestables y/o biodegradables [20, 21, 22].

B. Polímeros que actúen como matrices que permitan la liberación controlada de una sustancia activa. Este principio activo puede ser liberado de la matriz intacta o bien por medio de la bioerosión o biodegradación (enzimática) del polímero [18]. En resumen, el polímero y sus subproductos de degradación no deben tener ningún efecto biológico adverso, es decir, han de ser biocompatibles [13].

C. Polímeros sintéticos solubles, que por sí mismos desarrollan actividad biológica. Estos pueden ser activos en función de su carga, microestructura, conformación., [15,19]. Por otro lado, pueden ser utilizados como transportadores de moléculas que se unan a sus sitios activos, como son aditivos para alimentos, pesticidas, insecticidas o sustancias farmacológicamente activas.



### **3.3 Hidrogeles.**

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales e hidrófilas capaces de hincharse en agua o en fluidos biológicos y retener una gran cantidad de fluidos o moléculas del principio activo, en estado hinchado.

La utilidad de los hidrogeles como biomateriales radica en la similitud de sus propiedades físicas con las de los tejidos, esta semejanza se basa en su contenido de agua, lo que los hace de consistencia blanda y elástica y que disminuyen la tensión interfacial con el agua o los fluidos biológicos. El contenido de agua, en el hidrogel, afecta sus diferentes propiedades como permeabilidad, propiedades mecánicas, propiedades de superficie en su capacidad de retención.

La capacidad de retención de una fracción del agua en los hidrogeles, 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% [50] o más de su propio peso en agua.

Los hidrogeles se pueden preparar a partir de una amplia variedad de materiales de origen natural, obtenidos a partir de plantas y animales, así como de materiales preparados por la modificación de las estructuras naturales mencionadas anteriormente y de materiales poliméricos sintéticos. Se utilizan entre los polímeros naturales, proteínas tales como el colágeno y polisacáridos tales como el quitosán o ácido hialurónico. Los polímeros sintéticos debido a las propiedades singulares que los caracterizan, como consecuencia de su gran versatilidad estructural, son los materiales que se han estudiado y desarrollado en mayor proporción en términos de sus aplicaciones prácticas, en comparación a los polímeros naturales.

Los hidrogeles, que en un estado deshidratado tienen un aspecto cristalino se llaman xerogeles, aparte de su definición inmediata de ser geles que contienen agua, son polímeros o copolímeros con características particulares: son hidrófilos e insolubles en agua, pero se hinchan en su presencia (o en presencia de fluidos acuosos o polares), aumentando su volumen, generalmente son de consistencia suave y elásticos, después de hincharse y liberar su contenido, son capaces de recuperar su forma debido a un proceso de transferencia de masa del principio activo y del fluido en el que está

disperso (proceso de difusión). Estas características son una consecuencia de diversos factores:

- Su naturaleza hidrófila es debido a la presencia de grupos polares a lo largo de las cadenas del polímero, tales como:
  - $-\text{OH}$ ,
  - $-\text{COOH}$ ,
  - $-\text{CONH}_2$ ,
  - $-\text{HSO}_3$ .
- Su insolubilidad en agua es debido a la existencia de una red reticulada tridimensional en su estructura. Esta reticulación puede ser debida a las fuerzas cohesivas débiles (fuerzas tales como Van del Waals y puentes de hidrógeno) o debido a enlaces covalentes o iónicos.
- Su consistencia elástica se determina por el tamaño de las cadenas de monómero hidrófilo usado, la baja densidad de la reticulación del polímero o el contenido de fluido en el hidrogel.
- La recuperación de su forma es el resultado del equilibrio entre las fuerzas originadas por el agua al entrar en el polímero y buscar los grupos polares afines a ella y las fuerzas de cohesión ejercidas por las cadenas poliméricas que se resisten a la expansión, enlaces covalentes o impedimentos estéricos desde y entre las mismas cadenas [11].

### **3.3.1 Hidrogeles en la tecnología de la liberación modificada.**

El diseño y aplicación de sistemas de dosificación modificada de medicamentos y los sistemas de dirección localizada de la actividad de un determinado fármaco es actualmente uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación. La utilización de materiales poliméricos, en especial los hidrogeles, como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés.

El objetivo principal de la liberación modificada es simple: conseguir la cantidad correcta del agente activo en el momento adecuado y en el lugar preciso. Este método de liberación se usa habitualmente para prolongar el tiempo que la dosis terapéutica está presente de forma efectiva utilizando una única dosis, y para eliminar o minimizar las concentraciones que exceden los requerimientos terapéuticos. En un sistema de liberación modificada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que generalmente es un hidrogel [12].

La velocidad de liberación de la sustancia activa desde dicho sistema al medio que la rodea, viene determinada por las propiedades del propio hidrogel y, en menor medida, depende de los factores ambientales como pueden ser el pH, la temperatura y los fluidos del organismo. Por ejemplo, los sistemas de liberación controlada deben ser capaces de permitir la administración de sustancias bioactivas de una forma lenta y continua durante períodos prolongados de tiempo [13].

La eficacia de un fármaco en una aplicación específica requiere la utilización de las concentraciones adecuadas del mismo en unas dosis diarias lo menos frecuentes posibles. Sin embargo, las técnicas convencionales utilizadas en general, proporcionan frecuentemente un control muy pobre de las concentraciones de la sustancia en plasma y el tiempo de residencia sólo se puede aumentar, si se hace lo mismo con la cantidad o la frecuencia de las dosis; ninguno de estos caminos es conveniente porque se puede superar el nivel mínimo de toxicidad, ocasionando con ello efectos nocivos para el organismo [12,15].

Los hidrogeles permiten modificar la liberación de fármacos y también una gran variedad de rutas de administración (oral, parenteral, transdermal, nasal, ocular, etc.). En casos en los que la actividad de los fármacos convencionales se pierde o se ve disminuida en el medio corporal, la combinación con macromoléculas como los hidrogeles, puede mejorar la eficacia de estos fármacos reduciendo la inactivación biológica del agente terapéutico.

Los sistemas basados en hidrogeles diseñados para aplicaciones médicas tienen en cuenta una serie de factores tales como: la naturaleza de la enfermedad, las

propiedades del fármaco, el tipo de terapia (puntual o crónica), la fisiología del paciente, la ruta de administración, la localización de la terapia y las características del hidrogel empleado, incluyendo el mecanismo de liberación del fármaco. Los hidrogeles que se usan en medicina incluyen polímeros sintéticos que imitan a los naturales con modificaciones químicas, éstas modificaciones se hacen para mejorar la biocompatibilidad, degradabilidad o para introducir otras propiedades deseadas. También se suelen conjugar químicamente con los fármacos modificando eficazmente las características bioquímicas y farmacológicas del medicamento. La permeabilidad de los materiales poliméricos puede ser modificada y controlada, se les puede dar forma fácilmente.

Las principales ventajas de los hidrogeles empleados como sistemas de liberación modificada, considerados desde el punto de vista farmacológico son [13]:

1. Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, pudiendo también ampliarse este período en el cuál la terapia es efectiva para disminuir así el número de dosis.
2. Los efectos no deseables, derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse e incluso eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema hidrogel/fármaco.
3. Los fármacos que presentan "*in vivo*" unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse a la degradación. También pueden protegerse los tejidos corporales sensibles a determinados medicamentos, haciendo a la administración del fármaco menos invasiva.
4. El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por tanto, con un costo inferior. Se puede disminuir la dosis necesaria cuando se trata de un agente activo de alto precio.

Sin embargo, estas ventajas deben evaluarse junto con las posibles desventajas que se pueden presentar en cualquier aplicación clínica específica [15]:

1. Toxicidad o falta de biocompatibilidad del hidrogel usado.

2. Formación de productos secundarios nocivos procedentes del hidrogel, si éste es biodegradable.
3. La necesidad que existe en algunos casos de intervención quirúrgica para implantar el polímero en una localización apropiada.
4. Problemas derivados de la presencia del implante.
5. Alto costo de una determinada formulación hidrogel/fármaco, debido al precio del hidrogel o de su procedimiento de obtención.

En general, y desde el punto de vista ideal, los hidrogeles deben estar libres de aditivos (iniciador, monómeros, entrecruzante), impurezas, estabilizadores y residuos de catalizador. Generalmente, son sintetizados por procesos de polimerización que conducen a elevadas conversiones, son químicamente inertes y esto hace que su uso en medicina sea posible. Pero puede existir la posibilidad de que los hidrogeles estén contaminados con sustancias de bajo peso molecular, por ejemplo, monómero residual, catalizadores., de ser este el caso, los hidrogeles sintetizados no pueden ser empleados como SLM a menos que se purifiquen [15]. Otra característica importante de los hidrogeles a utilizar es que no sean susceptibles de rupturas químicas (por ejemplo hidrólisis), salvo que se pretendan sistemas que actúen por erosión. En este último caso, es fundamental que los productos resultantes no sean tóxicos [13,17].

El adecuado diseño de un dispositivo de liberación de fármacos para una aplicación biomédica, debe tener en cuenta que las propiedades físicas y mecánicas del hidrogel sean las apropiadas, ya que el fallo de estos sistemas a menudo tiene su origen en una inadecuada resistencia mecánica. En este sentido, los parámetros más importantes que han de ser considerados son las propiedades elásticas, el grado de hinchamiento, la resistencia a la tracción y a la compresión, la cizalla bajo cargas estáticas y dinámicas y la resistencia al desgarre.

La degradación térmica no juega un papel tan relevante dentro del organismo, debido a que fluctuaciones de temperatura son relativamente pequeñas en éste [13,15]. Pero si pueden ser cruciales en los procesos de esterilización, por lo que, hay que tomar en cuenta si van a pasar por estos procesos.

Los requisitos de tipo biológico dependen de la aplicación específica del sistema de liberación. Los materiales poliméricos a utilizar para la síntesis del hidrogel no deben inducir fenómenos cancerígenos, tóxicos o nocivos en general [17]. La toxicidad se encuentra relacionada con la liberación (migración) de pequeñas cantidades de monómeros residuales u otros aditivos. Con excepción de los sistemas bioerosionables, las propiedades químicas de los hidrogeles no deben ser modificadas por la acción del medio biológico. Además, no deben inducir reacciones inflamatorias al contacto con los tejidos y deben tener capacidad de esterilización.

### **3.3.2 Propiedades de los hidrogeles que afectan la liberación de los fármacos.**

#### **3.3.2.1 Coeficiente de difusión.**

La velocidad de difusión de un fármaco a través de un hidrogel depende del coeficiente de difusión.

Los coeficientes de difusión son mucho más sensibles al peso molecular de la sustancia difundida en hidrogeles que lo que son en líquidos de baja viscosidad. Los coeficientes de difusión dependen de la movilidad de los segmentos de la cadena polimérica que conforman al hidrogel. En la Tabla 2 puede verse la influencia de diversos factores que modifican el coeficiente de difusión. La difusión de una molécula en un hidrogel requiere el movimiento cooperativo de varios segmentos de cadena del hidrogel. Por eso, las sustancias tienen coeficientes de difusión mayores en hidrogeles que tienen menores fuerzas intermoleculares como es el caso de las siliconas frente al poliestireno. Cuanto más bajo es el peso molecular (el tamaño de la sustancia difundida), menor es el movimiento que se necesita en los segmentos. Por lo tanto, es más fácil para las moléculas pequeñas encontrar suficiente espacio para la difusión. Por la misma razón, un aumento en la cristalinidad del hidrogel disminuirá el coeficiente de difusión de la sustancia, como también lo hará un aumento en el grado de entrecruzamiento.

**Tabla 2.** Factores que modifican el coeficiente de difusión.

Al aumentar	Efecto en el coeficiente de difusión
Fuerzas intermoleculares	disminuye
Movilidad de segmentos	aumenta
Peso molecular	disminuye
Cristalinidad	disminuye
Plastificante	aumenta
Copolimerización	aumenta
Temperatura	aumenta
Temperatura de transición vítrea, $T_g$	disminuye

Los plastificantes o disolventes que aumentan la movilidad de los segmentos conducen a un aumento de los coeficientes de difusión. Si la propia sustancia que difunde es plastificante del hidrogel, su coeficiente de difusión aumentará. Los coeficientes de difusión son siempre mayores por encima de la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) del polímero que por debajo. La energía de activación para la difusión también disminuye por encima de la  $T_g$ . El coeficiente de difusión también puede aumentarse por copolimerización, por ejemplo, insertando grupos que aumenten la flexibilidad o disminuyan la cristalinidad.

**Tabla 3.** Coeficientes de difusión de diferentes solutos en distintos polímeros.

Soluto	Polímero	Coefficiente de difusión
Acetofenona	Polietileno	$3.55 \times 10^{-8}$
Acetato de clormadiona	Elastómero de silicona	$3.03 \times 10^{-7}$
Estriol	Éter de poliuretano	$2 \times 10^{-9}$
Flupenacina	Poli(metacrilato de metilo)	$1.74 \times 10^{-17}$
Hidrocortisona	Policaprolactona	$1.58 \times 10^{-10}$
17 $\alpha$ -hidroxi-progesterona	Elastómero de silicona	$5.65 \times 10^{-7}$
Progesterona	Elastómero de silicona	$5.78 \times 10^{-7}$
Ácido salicílico	Poli(acetato de vinilo)	$4.37 \times 10^{-11}$

Los polímeros hidrófilos, es decir, aquellos que se pueden hinchar en agua y otros disolventes, no están sujetos a las limitaciones de los polímeros densos descritos en la Tabla 3.

### 3.3.2.2 Solubilidad.

La solubilidad de las sustancias en los hidrogeles es muy sensible a pequeños cambios en la molécula como la adición de un sustituyente. La forma más ampliamente utilizada para predecir solubilidades en hidrogeles ha sido el empleo de los parámetros de solubilidad. La similitud del parámetro de solubilidad entre la sustancia activa y el hidrogel puede favorecer la compatibilidad y la solubilidad. Sin embargo, el número de enlaces de hidrógeno y la polaridad también son factores importantes a tener en cuenta [13].



### 3.3.2.3 Consideraciones estructurales.

Cuando un agente activo es dispersado en un polímero la geometría puede jugar un papel importante en la compatibilidad y velocidad de difusión. Cuando los poros de un hidrogel son de sección uniforme pero tortuosos una molécula debe recorrer una mayor distancia que si los poros fueran rectos, el hecho de que los poros estén o no aislados del resto o conectados entre sí también influye, ya que si la porosidad aumenta, los poros estarán más conectados y la difusión del agente activo será mayor.

Los hidrogeles permiten diseñar dispositivos que pueden responder a cambios en el medio, y por ello se pueden usar en sistemas de liberación modificada.

### 3.4 Mecanismo de adsorción de fármaco en una matriz polimérica.

El término *adsorción* parece haber sido introducido por Kaiser en 1881 para connotar la condensación de gases sobre superficies libres, a diferencia de la *absorción* gaseosa en donde las moléculas del gas penetran dentro del sólido. La adsorción (estrictamente, adsorción física) ha sido definida por la IUPAC como el enriquecimiento (es decir, adsorción positiva o simplemente adsorción) o el vaciamiento (adsorción negativa) de uno o más componentes en una interfase. En realidad, en 1909, Mc Bain propuso el término *sorción* para abarcar tres tipos de fenómenos: la adsorción sobre las superficies, la absorción dentro del sólido y la *condensación capilar* que ocurre en el interior de los poros.

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 isothermas, donde la cantidad de la especie que se adsorbe (B) está en función de la concentración 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 que se muestran en la Figura 3 [23].

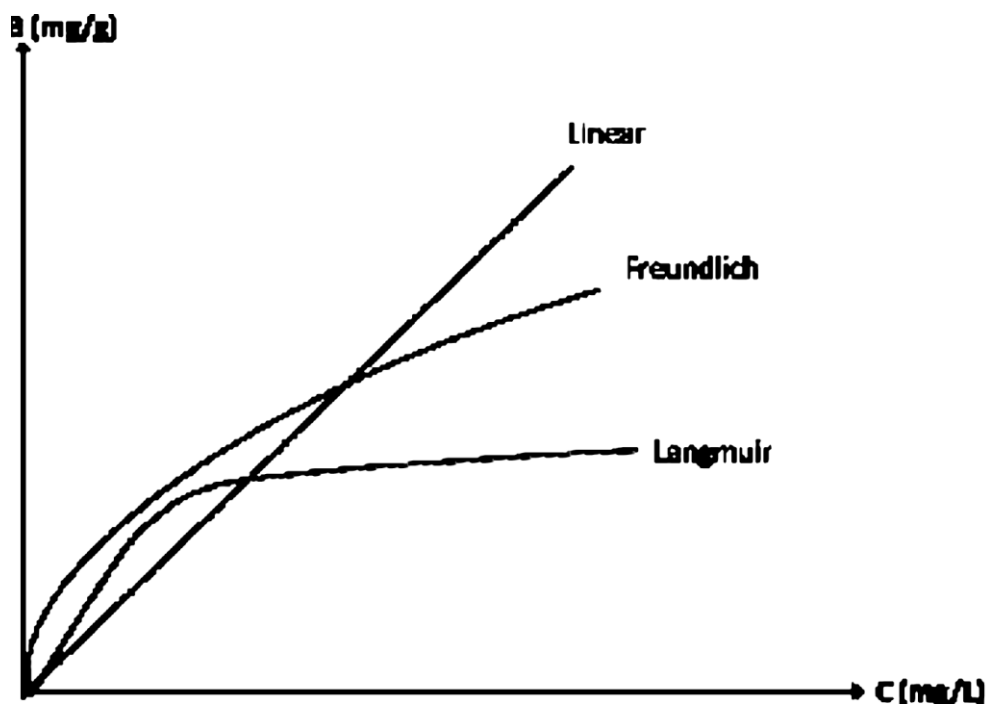


Figura 3. Isotermas de adsorción Langmuir y Freundlich.

### 3.4.1 Tipos de Isotermas.

En la literatura se pueden 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 o tipos según la clasificación de la IUPAC (Figura 4).

Los primeros cinco tipos de la clasificación (I-V) fueron propuestos 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.

La **isoterma tipo I** es característica de los sólidos microporosos. Se reconoce por una rápida subida inicial, en la zona de bajas presiones, debida al llenado de microporos, y una larga plataforma pseudohorizontal en la zona central de la isoterma, que refleja la ausencia de adsorción en multicapas sobre la superficie del sólido.

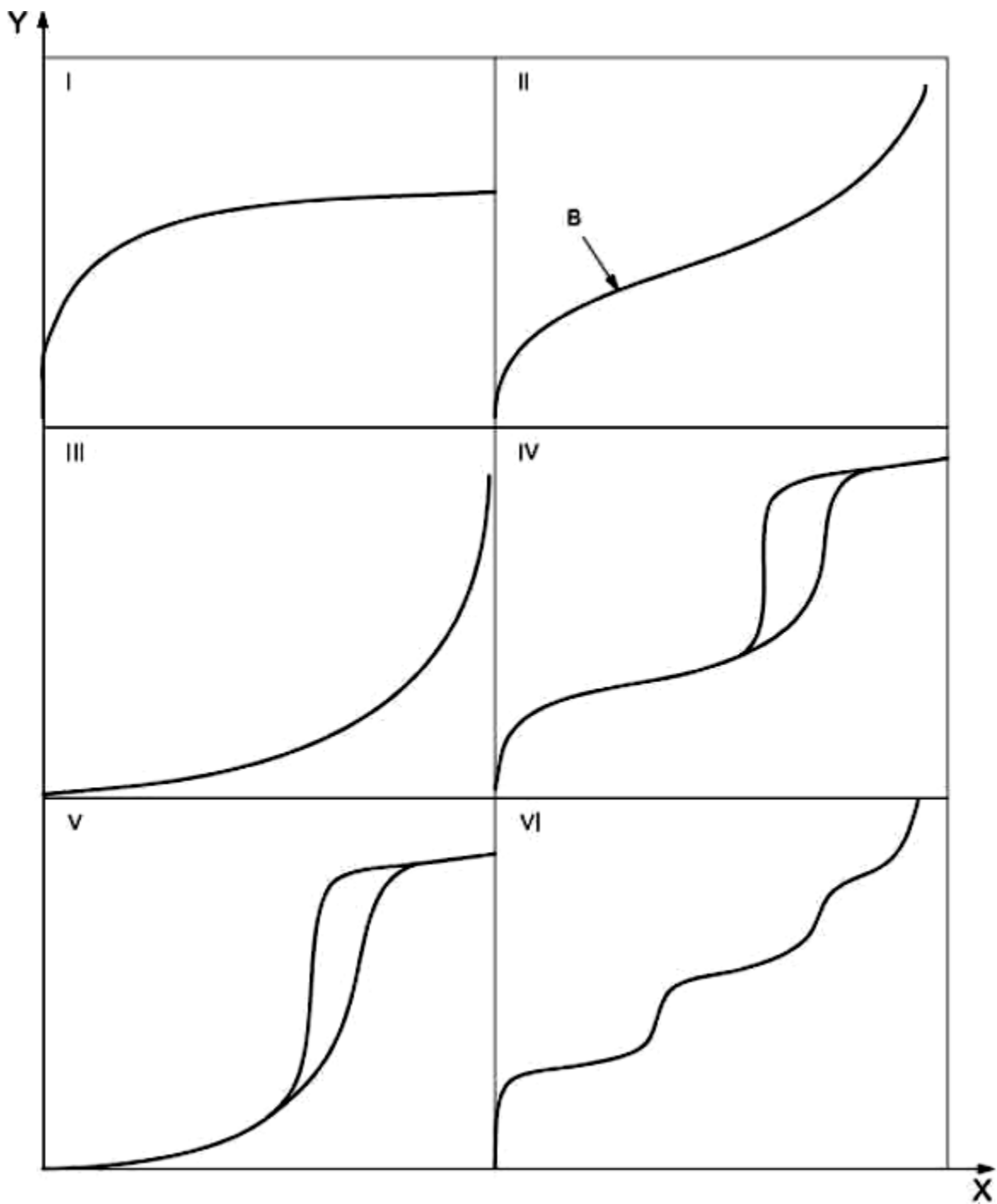
La **isoterma tipo II** es característica de sólidos macroporosos o no porosos. La pendiente ascendente de prácticamente la totalidad de la isoterma es debida a la adsorción en monocapa-multicapa sobre la superficie estable, externa del sólido, sin presencia de microporos ni mesoporos. El punto B, determina el valor de la capacidad de monocapa, a partir de la cual es posible calcular la superficie específica.

La **isoterma tipo III** ocurre cuando la interacción adsorbato-adsorbente es baja, en sólidos no porosos. Es un tipo muy poco frecuente.

La **isoterma tipo IV** es característica de sólidos mesoporosos. Se caracterizan por presentar un ciclo de histéresis debido a las propiedades de su red porosa.

La **isoterma tipo V**, al igual que la isoterma tipo III, es característica de interacciones adsorbato-adsorbente débiles, pero se diferencia de la anterior en que el sólido en este caso es mesoporoso.

La **isoterma tipo VI** es poco frecuente. Este tipo de adsorción en escalones ocurre sólo para sólidos con una superficie no porosa muy uniforme.



**Figura 4.** Tipos de Isothermas de adsorción [24].

B: indicación del punto de finalización de la capacidad de monocapa  
 X: presión relativa  
 Y: cantidad adsorbida

### 3.5 Proceso general de síntesis de hidrogeles.

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

- Los hidrogeles se denominan *físicos o reversibles* cuando las redes se mantienen unidas por enlaces moleculares y/o interacciones fisicoquímicas secundarias como: interacciones hidrófobas, condensación de cargas y enlaces de hidrógeno [28].

A pesar de su debilidad, estas interacciones son muy numerosas y su contribución a lo largo de toda la cadena polimérica da lugar a comportamientos muy complejos. Debido a que dependen de estímulos externos como el pH, la fuerza iónica, la composición del disolvente o la temperatura, permiten gran versatilidad en el comportamiento de los hidrogeles frente al medio, a diferencia de los materiales enlazados covalentemente.

Las condiciones del entorno son las responsables de que predominen las fuerzas atractivas o repulsivas, produciéndose el colapso o el hinchamiento del gel.

- Los hidrogeles se denominan *químicos o permanentes* cuando consisten de redes entrecruzadas covalentemente. Al igual que los hidrogeles físicos, los hidrogeles químicos no son homogéneos. Generalmente contienen regiones de alta densidad de entrecruzamiento y bajo grado de hinchamiento (*clusters*), dispersas en las regiones de baja densidad de entrecruzamiento y alto índice de hinchamiento. La presencia de estos *clusters* se debe a que generalmente, al inicio de la síntesis de los hidrogeles se tiene una alta concentración de agente entrecruzante, el cual polimeriza casi a la par del monómero, pero transcurrido el tiempo el agente entrecruzante empieza a escasear predominando la mayor concentración del monómero y provocando que las uniones entre las cadenas sean más espaciadas. En algunos casos, dependiendo de la composición del disolvente, la temperatura y la concentración de sólidos durante la polimerización, puede ocurrir separación de fases formándose macroporos [28].



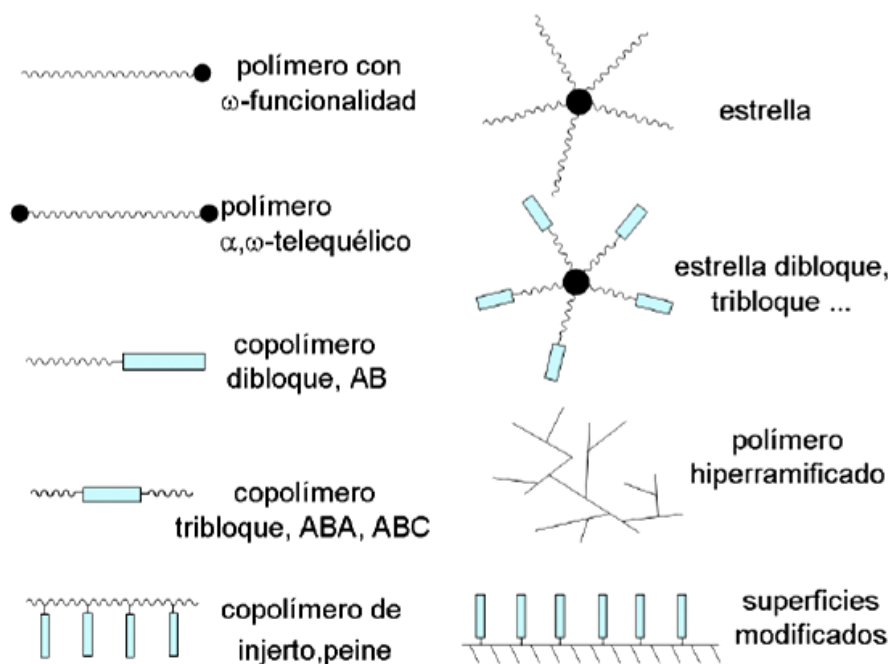
**Figura 5.** Componentes para la obtención de un hidrogel.

En una polimerización radicalica convencional (Figura 5), las distribuciones de peso molecular son relativamente amplias (en general con índices de polidispersidad, PDI >2) y en ausencia de aditivos, de relativamente alto peso molecular. Por eso, la búsqueda del control en la polimerización radicalica, se ha centrado en “diseñar” estos materiales a través de manipular su composición, arquitectura molecular y funcionalidad [25].

En la actualidad se consideran cinco diferentes métodos los que han logrado que la polimerización radicalica llegue a la obtención de moléculas con la arquitectura deseada:

- Polimerización mediada por transferencia catalítica de cadena (CCT, a principios de los 1980s)
- Polimerización mediada por radicales estables tipo nitróxido (NMP, a finales de los 1980s) [26].
- Polimerización radicalica por transferencia de átomo (ATRP, a principios de los 1990s) [27].
- Polimerización por radicales libres con transferencia reversible de cadena o Polimerización por transferencia de adición-fragmentación reversible (RAFT, a finales de los 1990s).
- Actualmente, seleccionando una combinación de técnicas apropiadas, se cuenta con la capacidad de sintetizar polímeros con distribuciones muy estrechas (PDI

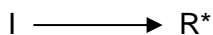
= 1.1 – 1.2), tamaños controlados y arquitecturas complejas, como las que aparecen en la Figura 6, sin la necesidad de utilizar otras vías de polimerización, como la polimerización iónica, ni metodologías complejas en síntesis orgánica.



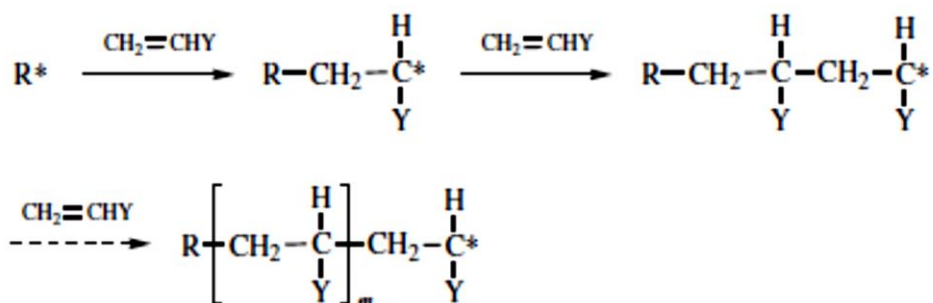
**Figura 6.** Ejemplos de arquitecturas poliméricas controladas, que se pueden sintetizar por técnicas de polimerización radicalica viviente.

### 3.5.1 Mecanismo de reacción para la obtención de hidrogeles mediante radicalica libre.

La polimerización comienza a partir de una especie reactiva  $R^*$ , denominada radical, producida a partir de un compuesto I, denominado iniciador:



Las especies reactivas que pueden ser un radical libre, se suman a una molécula de monómero mediante la apertura de la unión- $\pi$  para formar un nuevo radical. El proceso se repite añadiendo muchas más moléculas de monómero para propagar continuamente el centro reactivo:



**Figura 7.** Mecanismo de reacción para la obtención de hidrogeles mediante radicállica libre.

El crecimiento del polímero se termina en algún momento por la destrucción del centro reactivo, por una reacción apropiada (ya sea por terminación donde dos cadenas se encuentran o por inhibición al agregar un antioxidante o inhibidor) en función del tipo de centro reactivo y las condiciones de reacción particulares como se muestra en la Figura 7.

Lo que difiere este mecanismo de los demás, para la obtención de polímeros, es que el polímero de alto peso molecular se forma inmediatamente. Un centro reactivo radical, aniónico, una vez producido, añade muchas unidades de monómero en una reacción en cadena y crece rápidamente.

La concentración de monómero disminuye a lo largo del transcurso de la reacción y el número de moléculas de polímero aumenta. En cualquier instante la mezcla de reacción contiene monómero, polímero y las cadenas en crecimiento. El peso molecular del polímero se mantiene relativamente sin cambios durante la polimerización, aunque el porcentaje de conversión global de monómero a polímero aumenta con el tiempo de reacción.



Mientras que la polimerización de una amplia variedad de monómeros insaturados es termodinámicamente factible, se requieren a menudo condiciones de reacción muy específicas para lograr viabilidad cinética para llevar a cabo una polimerización [30].

Para llevar a cabo la síntesis de dichos polímeros se emplean fluidos supercríticos como medio de dispersión.

Las innovaciones de proceso actuales deben cumplir los "principios de la química verde", dando lugar a un bajo consumo de energía, la intensificación de procesos y la simplificación, la utilización eficaz de materias primas renovables, menor generación de residuos/productos residuales, y el uso de solventes de manera segura y ambientalmente respetuosa.

El dióxido de carbono y el agua son disolventes prometedores verdes. Sin embargo, son disolventes débiles generales para muchas aplicaciones. El agua líquida es inmisible con la mayoría de las moléculas orgánicas y el dióxido de carbono presenta una solubilidad limitada con hidrocarburos de alto peso molecular. Pero, las propiedades disolventes del agua y dióxido de carbono se pueden modificar sustancialmente cuando se utilizan como disolventes supercríticos.

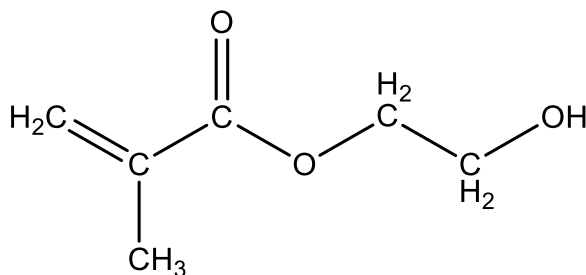
Un fluido supercrítico una sustancia que se encuentre en condiciones de presión y temperatura superiores a su punto crítico que se comporta como "un híbrido entre un líquido y un gas", es decir, puede difundir como un gas (efusión), y disolver sustancias como un líquido (disolvente), se caracterizan por el amplio rango de densidades que pueden adoptar. Por encima de las condiciones críticas, pequeños cambios en la presión y la temperatura producen grandes cambios en la densidad [32].

### 3.6 Materias primas usadas en la síntesis de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).

A continuación se mencionan las propiedades principales de las materias primas empleadas para fabricar el sistema de liberación modificada.

#### 3.6.1 Monómero HEMA.

Estructura



**Figura 8.** Estructura química del 2-hidroxietil metacrilato.

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

Nombre químico: 1,2-Etanodiol mono (2-metilpropenoato) glicol metacrilato.

Descripción: Líquido incoloro con olor a éster.

Propiedades:

Punto de fusión: < - 60°C.

Punto de ebullición: 67°C a 3.5mmHg/L.

Densidad: 1.073 g/mL a 25°C.

Usos:

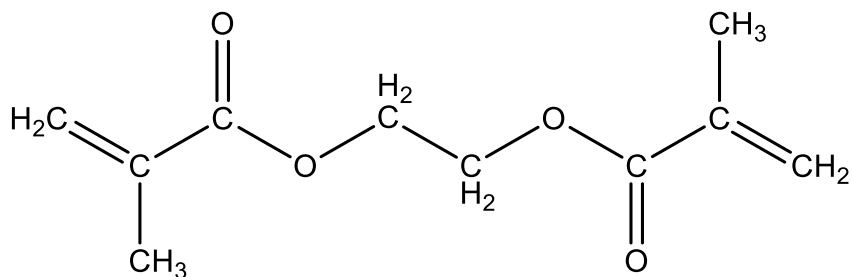
Es usado como emulsionante para resinas acuosas y no acuosas, aprovechando sus propiedades hidrofílicas y entrecruzantes. El HEMA es un material compatible con varios compuestos orgánicos e inorgánicos, por lo que se utiliza en reacciones de adición. Dentro del área de la salud, se ha utilizado como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

### 3.6.2 Entrecruzante: EGDMA.

El etilenglicol dimetacrilato es un diéster. Comúnmente, las industrias combinan esta sustancia con otras formulaciones químicas para hacer plásticos o gomas. Numerosos fabricantes usan el etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) sobre todo 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.



**Figura 9.** Estructura química del etilenglicol dimetacrilato.

Fórmula condensada:  $C_{10}H_{14}O_4$

Nombre químico: Etilenglicol dimetacrilato.

Descripción: El EGDMA es un líquido ligeramente amarillo e inodoro.

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 1013.25 mbar.

Punto de solidificación: -20°C.

Usos:

El etilenglicol 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.

### **3.6.3 Krytox 157FSL [36].**

Uso:

Lubricante (en la síntesis de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) con estructura no controlada se utilizó como dispersante)

Descomposición térmica: 170 - 200° C.

Peligro de incendio y explosión: En caso de incendio, pueden formarse productos de descomposición tóxicos.

Propiedades físicas y químicas:

Forma: líquido viscoso.

Color: transparente, ámbar a gris.

Olor: ninguno.

pH: ácido.

Peso específico: 1.9 N/m<sup>3</sup>.

Solubilidad en agua: insoluble.

Estabilidad y reactividad:

Estabilidad: estable bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas.

Condiciones a evitar: Temperatura > 350° C.

Descomposición a productos peligrosos: compuestos fluorados.

Información toxicológica:

DL<sub>50</sub> cutánea: > 5000 mg/kg en rata.

DL<sub>50</sub> Oral: > 5000 mg/kg en rata.

DL<sub>50</sub> Oral: > 5000 mg/kg en ratón.

Irritación de la piel: Irritación leve en conejo.

Irritación de los ojos: Irritación ocular leve en conejo.

Sensibilización de la piel: Produce sensibilización en ratón.

Toxicidad: Oral – sonda en rata.

No se encontraron efectos toxicológicamente significativos.

Mutagenicidad: ensayos sobre cultivos en células bacterianas de mamífero no mostró efectos mutagénicos.

Restricciones de uso: no utilizar materiales de DuPont en aplicaciones médicas que requieran la implantación en el cuerpo humano ni el contacto con fluidos o tejidos corporales internos a menos que el material haya sido proporcionado por DuPont bajo un contrato escrito que sea coherente con la política de DuPont con respecto a las aplicaciones médicas y reconoce expresamente el uso contemplado.

- Efectos potenciales sobre la salud:

- Piel.

Puede causar irritación de la piel.

Puede provocar una reacción alérgica en la piel, puede causar picazón, enrojecimiento, erupción e hinchazón.

- Ojos.

Puede causar irritación en los ojos.

Podría causar: lagrimeo, enrojecimiento o malestar.

Sin embargo, en la bibliografía no se ha encontrado investigación alguna que reporte estudios de biocompatibilidad y toxicidad de ningún tipo, es por ello que en el presente trabajo se realizó este estudio para marcar la pauta si hidrogeles sintetizados con Krytox pueden ser empleados como plataformas para SLM.

El CO<sub>2</sub> se utilizó como medio de dispersión para la síntesis de los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA), siendo éste un fluido supercrítico al someterlo a la temperatura y presión requeridas en el reactor de síntesis, transcurrido el tiempo de reacción y liberar la presión del reactor adquiere su estado de agregación gaseoso a presión y temperatura ambiente lo cual también tiene la ventaja que arrastra consigo remanentes de monómero que quedaron sin polimerizar durante la síntesis, si es que existieran, al mismo tiempo el polímero sintetizado queda libre de disolvente, para este caso CO<sub>2</sub>.

### **3.7 Antibióticos.**

Un antibiótico (del griego *αντί-anti*, "en contra" + *βιοτικός - biotikos*, "dado a la vida" ) es una sustancia química producida por un ser vivo o un derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles, generalmente bacterias. Los antibióticos se utilizan en medicina humana, animal y horticultura para tratar infecciones provocadas por bacterias. Normalmente los antibióticos presentan toxicidad selectiva, siendo muy superior para los organismos invasores que para los animales o los seres humanos que los hospedan [47].

#### **3.7.1 Clorhidrato de Ciprofloxacino.**

El Ciprofloxacino es un fármaco antimicrobiano de la clase de las fluoroquinolonas. Es activo frente a un amplio espectro de bacterias gram-negativas aerobias, incluyendo patógenos entéricos, *Pseudomonas* y *Serratia marcescens*, aunque ya han empezado a aparecer cepas de *Pseudomonas* y *Serratia* resistentes. Igualmente es activo frente a gérmenes gram-positivos, aunque también se han detectado resistencias en algunas cepas de *Staphylococcus aureus* y pneumococos. No es activo frente a microorganismos anaerobios. Se utiliza ocasionalmente, en combinación con otros antibióticos, en el tratamiento de las infecciones por micobacterias (*M. tuberculosis*).

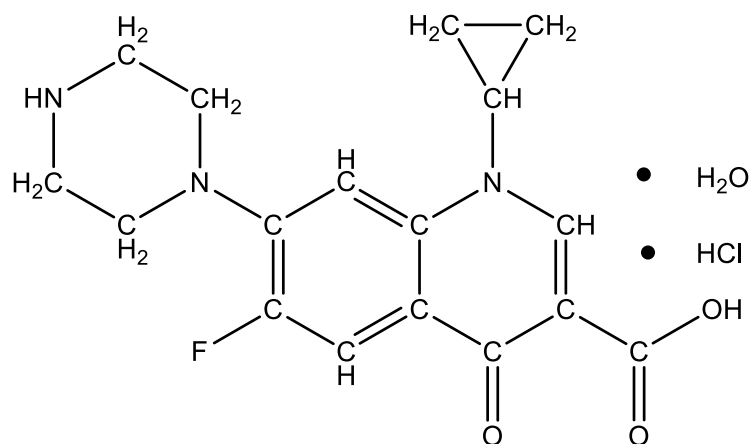
##### **3.7.1.1 Mecanismo de acción.**

Los efectos antibacterianos del Ciprofloxacino se deben a la inhibición de la topoisomerasa IV y la DNA-girasa bacterianas. Estas topoisomerasas alteran el DNA introduciendo pliegues super helicoidales en el DNA de doble cadena, facilitando el desenrollado de las mismas. La DNA-girasa tiene dos subunidades codificadas por el gen *gyrA* y actúan rompiendo las cadenas del cromosoma bacteriano y luego uniéndolas una vez que se ha formado la superhélice. Las quinolonas inhiben estas subunidades impidiendo la replicación y la transcripción del DNA bacteriano. Las células humanas y de los mamíferos contienen una topoisomerasa que actúa de una forma parecida a la DNA-girasa bacteriana, pero esta enzima no es afectada por las concentraciones bactericidas del Ciprofloxacino.

### 3.7.1.2 Farmacocinética.

El Ciprofloxacino se administra por vía oral e intravenosa. Después de una dosis oral, el Ciprofloxacino se absorbe rápidamente en el tracto digestivo, experimentando un mínimo metabolismo de primer paso. En voluntarios en ayunas se absorbe el 70% de la dosis, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas en 0.5 a 2.5 horas. Cuando el fármaco se administra con la comida, se retrasan las concentraciones máximas, pero la absorción global no queda afectada. Después de una dosis oral de 500 mg, las concentraciones plasmáticas son de 1.6-2.9 µg/mL. Después de una dosis intravenosa de 400 mg, las concentraciones son de 4.6 µg/mL. Las concentraciones plasmáticas se mantienen durante 12 horas por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias para la mayoría de las bacterias.

El Ciprofloxacino se distribuye ampliamente por todo el organismo, siendo mínima su unión a las proteínas del plasma. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es mínima cuando las meninges no están inflamadas. Se alcanzan concentraciones superiores a las plasmáticas en la bilis, los pulmones, los riñones, el hígado, la vejiga, el útero, el tejido prostático, el endometrio, las trompas de Falopio y los ovarios. El 50% de la dosis oral de Ciprofloxacino es excretada por vía renal como fármaco sin alterar. En los pacientes con función renal normal la semi-vida de eliminación es de 3-5 horas, pero puede aumentar a 12 horas en sujetos con insuficiencia renal. La excreción fecal alcanza el 20-40% de la dosis.



**Figura 10.** 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, ligeramente amarillo.

### **3.7.1.3 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 intra-abdominales.

Infecciones pélvicas: salpingitis, endometritis.

### **3.7.1.4 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.

- 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 [33].

Las presentaciones actualmente comercializadas en las que se encuentra el Ciprofloxacino [42] se pueden apreciar en la Tabla 4.

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

En el mercado existen SLM de Clorhidrato de Ciprofloxacino los cuales se mencionan a continuación.

CIPRO<sup>®</sup>XR de laboratorios Bayer, comprimidos de liberación prolongada de 500 mg y 1g.

CIPROXINA<sup>®</sup> XR Tabletas de laboratorios Bayer en presentaciones de 500 mg y 1000 mg

Ahora bien existen SLM de Clorhidrato de Ciprofloxacino en desarrollo, se muestra a continuación un panorama general de estas innovaciones que involucran desde tabletas hasta formulaciones empleando polímeros para controlar la liberación de Ciprofloxacino.

En estas innovaciones se pueden encontrar tabletas que contienen al fármaco en 2 formas, como clorhidrato y como Ciprofloxacino betaína y los comprimidos están constituidos por 2 capas: una de liberación inmediata que contiene el 35% de la dosis y alcanza el plasma y los tejidos luego de 1 a 2 horas de administrado el medicamento y una segunda capa de liberación lenta con el 65% remanente de la dosis, que garantiza el mantenimiento de los niveles de eficacia en plasma y orina durante las 24 horas. Es

una dosis unitaria de 1000 mg durante 7 a 14 días, solo resultó ser eficaz para infecciones graves de tracto urinario [37].

Se han desarrollado lentes de contacto obtenidos mediante el empleo de ácido acético y ácido acrílico los cuales se dosificaron con Ciprofloxacino mediante impresión molecular para el tratamiento de infecciones oculares, la liberación del Ciprofloxacino del lente de contacto varía de 3 a 14 días según la concentración de la solución de cargado [38].

Otra innovación para la liberación de Ciprofloxacino se encuentra en el desarrollo de apósitos fabricados de poli (2-hidroxietilmetacrilato) con variantes en su composición de HEMA y EGDMA, si aumenta la concentración de EGDMA disminuye la difusión de Ciprofloxacino, en cambio sí se emplea poli HEMA (reticulado con 4% EGDMA) sostiene la liberación del fármaco y mantiene la actividad antibacteriana hasta por 12 días [48].

Se han empleado polímeros como el quitosán y copolímeros de HEMA-MMA para controlar la liberación de Ciprofloxacino para su uso a nivel tópico [39].

Comprimidos de liberación controlada de Ciprofloxacino se prepararon por el método de granulación en húmedo utilizando dos polímeros como HPMC K 100 M (polímero hidrofílico) y goma guar (polímero natural). El estudio de liberación *in vitro* mostró que si se aumenta la proporción de polímero, a continuación, la liberación del fármaco se prolonga. HPMC K 100 M muestra una liberación prolongada en comparación con la goma guar [40].

En el año 2011 se formuló una suspensión mucoadhesiva de carbopol 934, que por medio de análisis cualitativo de difracción de rayos X, indicó retrasar la liberación de Ciprofloxacino mejorando la biodisponibilidad y capacidad de penetración de este fármaco [41].

También se han empleado hidrogeles de Acrilamida-co-ésteres del ácido itacónico para la liberación controlada de Clorhidrato de Ciprofloxacino [46].

En este trabajo se presenta una alternativa mejorada para la administración de Ciprofloxacino en un SLM, empleando plataformas poliméricas en específico hidrogeles

poli (HEMA-co-EGDMA) sintetizados en CO<sub>2</sub> supercrítico que cumplen con la pauta posológica deseada para esta fluoroquinolona, teniendo con esto una ventaja ya que se emplea química verde y al mismo tiempo se eliminan impurezas del hidrogel que pudieran provocar toxicidad.

**Tabla 4.** Formas farmacéuticas comercializadas de Ciprofloxacino actualmente según el Catálogo de Medicamentos Genéricos.

<b>Denominación genérica</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Presentación</b>	<b>Laboratorio</b>
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 frasco 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/mL envase con 1 ampula	Kendrik
Ciprofloxacino	Tabletas	250 mg envase con 8 tabletas	Kendrik
Ciprofloxacino	Tabletas	500 mg envase con 12 tabletas	Kendrik
Ciprofloxacino	Tabletas	500 mg envase con 8 tabletas	Kendrik
Ciprofloxacino	Solución inyectable, I.V.	2mg/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

#### **4. HIPÓTESIS**

Si los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) sintetizados en dióxido de carbono supercrítico con estructura no controlada son capaces de captar Ciprofloxacino y desorberlo lentamente, entonces éstos podrán ser empleados como plataformas para sistemas de liberación modificada.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general.

Estudiar hidrogeles poliméricos de poli (HEMA-co-EGDMA) con estructura no controlada como sustratos de Clorhidrato de Ciprofloxacino para lograr un sistema de liberación modificada.

### 5.2 Objetivos particulares.

Cargar hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) sintetizados en dióxido de carbono supercrítico con estructura no controlada, mediante procesos de adsorción con Clorhidrato de Ciprofloxacino.

Realizar cinéticas de liberación "*in vivo*" de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) sintetizados en dióxido de carbono supercrítico con estructura no controlada, cargados de Clorhidrato de Ciprofloxacino, para concluir sobre su conveniencia de uso como SLM.

Evaluar la toxicidad de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) y poli (HEMA-co-EGDMA-Krytox) sintetizados en dióxido de carbono supercrítico con estructura no controlada.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Instrumentación y reactivos.

El Clorhidrato de Ciprofloxacino fue donado por laboratorios ADYFARMA. Mientras que los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) con estructura no controlada, fueron proporcionados por el grupo de trabajo del Dr. Eduardo Vivaldo Lima (Departamento de Ingeniería Química, Conjunto E. Facultad de Química, UNAM). Se les asignó la siguiente nomenclatura: G311, G312, G313 y G314 observados en la Figura 11.



**Figura 11.** Hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) con estructura no controlada empleados para este estudio.

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

A todos los hidrogeles se les realizó un tratamiento previo que consistió en moler el hidrogel (polvo) en un molino coloidal durante 10 minutos y posteriormente hacerlos pasar a través de un tamiz de 50 micras y con éste se trabajó para todas las pruebas que se describen a continuación.



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

Los hidrogeles en estudio se caracterizaron por medio de Infrarrojo (IR), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) esto tanto para los hidrogeles vacíos como para los hidrogeles cargados con Clorhidrato de Ciprofloxacino. 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.

El análisis Térmico Diferencial de Barrido (DSC) se hizo en un calorímetro marca TA Instruments modelo 2920 calibrado con estándar de indio.

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

Mientras que el Clorhidrato de Ciprofloxacino se caracterizó por Resonancia Magnética Nuclear protónica (RMN) e Infrarrojo.

## **6.3 Estudio de Captación de agua (IH)**

Se pesaron 40.0 mg de hidrogel en polvo y se registró la masa inicial (W1), el hidrogel se colocó en un vial de 5 mL de capacidad, previamente pesado (C). Posteriormente se le agregaron 4.0 mL de agua y se dejó en reposo durante 7 días.

Una vez transcurrido el tiempo establecido, se retiró el exceso de agua que no fue captada por el hidrogel y se registró la masa del polímero (W2) dentro del vial.

Para cada hidrogel, se calculó el índice de hinchamiento (IH) con la siguiente fórmula:

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

Dicho procedimiento se llevó a cabo por triplicado para cada hidrogel en estudio.

## **6.4 Estudios de adsorción.**

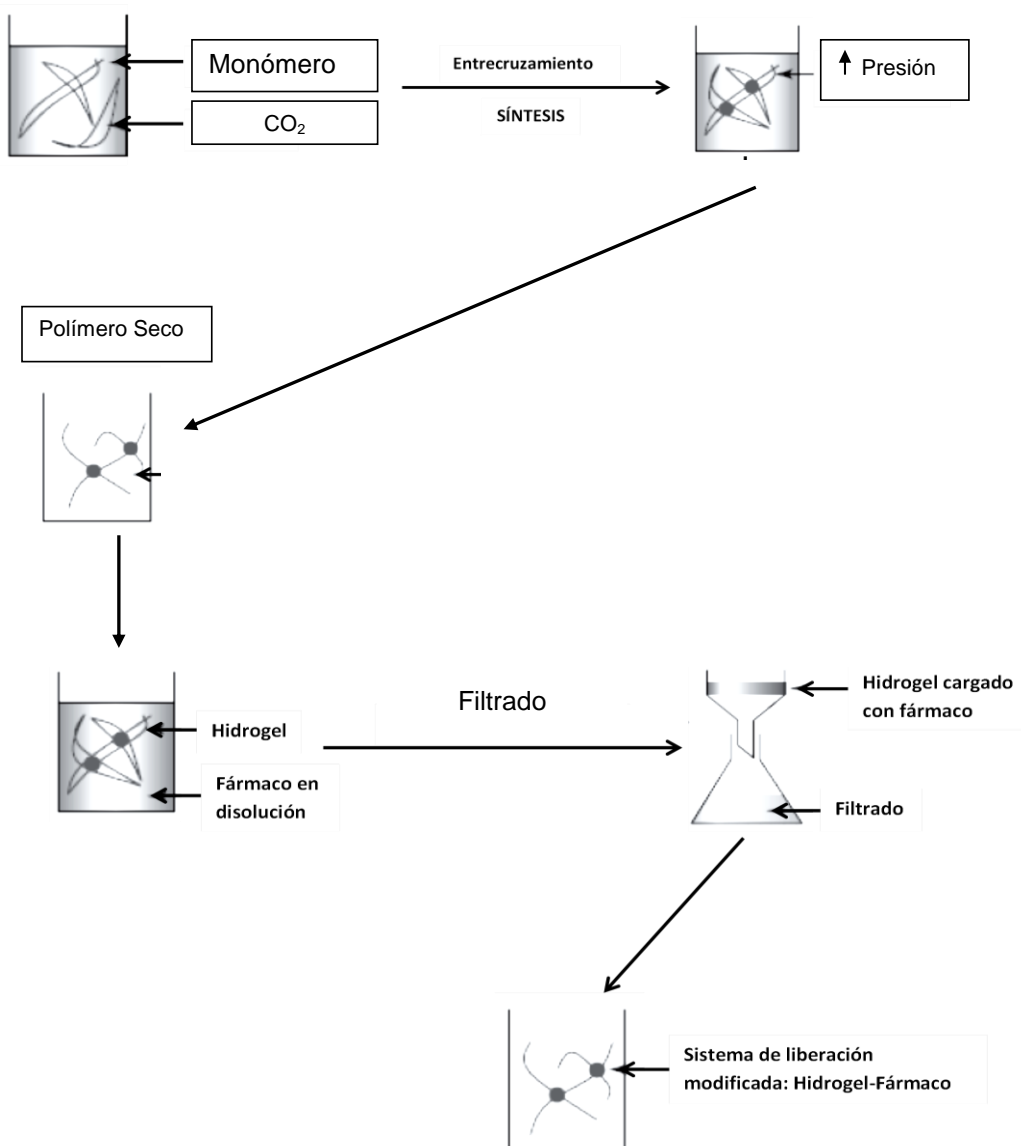
### **6.4.1 Realización de recta de calibración.**

La curva de calibración se realizó a partir de una solución stock de Clorhidrato de Ciprofloxacino de concentración conveniente en cada caso ( $0.02\text{ M}$ ,  $5 \times 10^{-4}\text{ M}$  y  $8 \times 10^{-5}\text{ M}$ ), se prepararon soluciones de diferente concentración molar ( $1 \times 10^{-6}$ ,  $3 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $2 \times 10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ) mediante diluciones realizadas utilizando como disolvente agua deionizada. Las absorbancias fueron determinadas en un espectrofotómetro de UV-visible Ocean Optics. Inc acoplado con el programa OOIBase32, a una longitud de onda de  $276.55\text{ nm}$ .

El procedimiento fue realizado por triplicado, se graficó el promedio de las réplicas obtenidas.

### **6.4.2 Cinéticas de adsorción**

Se preparó una solución de Clorhidrato de Ciprofloxacino  $0.02\text{ M}$ . Para construir las cinéticas de adsorción y conocer el equilibrio del sistema propuesto, se pesaron  $15\text{ mg}$  de cada uno de los hidrogeles en estudio y cada muestra se puso en contacto con  $5.0\text{ mL}$  de la disolución de Clorhidrato de Ciprofloxacino  $0.02\text{ M}$  en viales de  $10\text{ mL}$ . Las muestras se mantuvieron en agitación y temperatura constantes de  $300\text{ rpm}$  y  $25^\circ\text{C}$  respectivamente, tomando muestras durante diferentes tiempos hasta llegar a un tiempo final de  $24\text{ horas}$ . El proceso de adsorción se ilustra en la Figura 12.



**Figura 12.** Proceso de síntesis y cargado de hidrogel poli (HEMA-co-EGDMA).

Al término de cada tiempo de muestreo, se determinó la concentración de antibiótico remanente en el medio. Construyéndose de esta forma la cinética de adsorción al graficar concentración de Ciprofloxacino remanente en el medio contra tiempo de muestreo. Para cuantificar la concentración de fármaco remanente en cada muestra se empleó un espectrofotómetro de UV-visible Ocean Optics. Inc S2000 acoplado con el programa OOIBase32, a una longitud de onda de 276.55 nm que es donde se registró la mayor intensidad de absorbancia. El proceso mencionado anteriormente se realizó por triplicado para cada hidrogel en estudio (G311, G312, G313 y G314).

### **6.4.3 Isotermas de adsorción.**

Se prepararon soluciones de diferentes concentraciones de fármaco ( $5 \times 10^{-6}$  M,  $1 \times 10^{-5}$  M,  $2 \times 10^{-5}$  M,  $3 \times 10^{-5}$  M,  $5 \times 10^{-5}$  M y  $5 \times 10^{-4}$  M). Para determinar la capacidad de retención de los hidrogeles se realizaron isotermas de unión, para esto se pesaron muestras de 15 mg de cada hidrogel, éstas se pusieron en contacto con 5.0 mL de la solución correspondiente en viales de 10 mL. Las muestras se mantuvieron en agitación y temperatura constante a 300 rpm y 25 °C respectivamente durante 24 horas, con el fin de que el sistema de adsorción de antibiótico llegara al equilibrio.

Al término de este periodo de tiempo, se determinó la concentración de antibiótico remanente para cada muestra y la cantidad de antibiótico adsorbida en la muestra de hidrogel, es decir, se determinó la capacidad de retención.

La cuantificación de la concentración remanente en cada muestra se determinó mediante el empleo de un espectrofotómetro de UV-visible Ocean Optics. Inc acoplado con el programa OOIBase32, a una longitud de onda de 276.55 nm que es donde se registró la mayor intensidad de absorbancia.

El procedimiento mencionado anteriormente se realizó por triplicado para cada hidrogel en estudio (G311, G312, G313 y G314).

## 6.5 Estudios de liberación “*in vitro*”.

Una vez obtenidos los hidrogeles cargados con Ciprofloxacino se prosiguió a realizar los estudios de liberación *in vitro*. Las liberaciones se realizaron en celdas de vidrio (celdas de Franz como se muestra en la Figura 13) utilizando una membrana de difusión de 0.45 micras. Las muestras se mantuvieron en agitación y temperatura constante de 300 rpm a 37 °C respectivamente, se tomaron muestras a lo largo de 123 horas para determinar el comportamiento de liberación del fármaco de la matriz polimérica.

Se colocaron 15 mg de hidrogel cargado en el lado donador del sistema y se agregó un total de 6.0 mL de agua deionizada al sistema.

Los hidrogeles contienen 0.4264 g, 0.3969 g, 0.4022 g y 0.4530 g de Ciprofloxacino por g de hidrogel G311, G312, G313 y G314 respectivamente.

A cada tiempo establecido se tomó una muestra del medio del lado donador, se determinó la concentración de Ciprofloxacino liberada mediante espectroscopía UV (espectrofotómetro Ocean Optics. Inc acoplado con el programa OOIBase32) utilizando la recta de calibración, al término de cada cuantificación se regresó la muestra de medio al sistema de liberación. Éste procedimiento se realizó por triplicado para cada hidrogel estudiado.



**Figura 13.** Sistema de liberación *in vitro* utilizando celdas de Franz.

## 6.6 Fabricación de implante.

Para realizar la liberación *in vivo* se elaboraron implantes con los hidrogeles en estudio cargados de Ciprofloxacino, a continuación se menciona el proceso de fabricación de los mismos.

Se mezcló almidón de maíz de Química Barsa con lote: 3RH005 con agua deionizada a punto de ebullición (90 °C), una vez hecho esto se adicionó el hidrogel cargado correspondiente previamente pesado para determinar la cantidad de hidrogel cargado de Ciprofloxacino por peso de implante, en seguida esta mezcla se enfrió a temperatura ambiente para formar la pasta y generar los implantes con ayuda de una jeringa sin aguja, finalmente una vez hechos los implantes se dejaron secar a temperatura ambiente para que se endurecieran como se muestran en la figura 14 y de esta forma poder manipularlos y administrarlos.



**Figura 14.** Implantes de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) cargados de Ciprofloxacino.

## 6.7 Cinética de liberación “*in vivo*”.

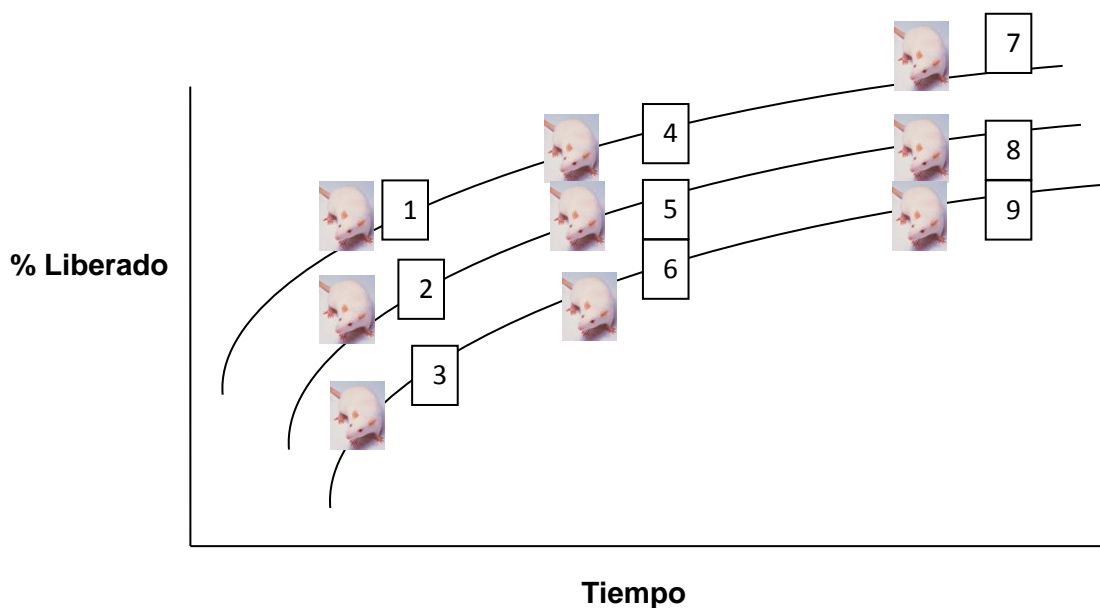
Debido a los resultados obtenidos en la cinética de liberación *in vitro* se decidió realizar la cinética de liberación *in vivo* con los hidrogeles G313 y G314, puesto que el hidrogel G313 contiene Krytox y el hidrogel G314 no contiene Krytox para obtener un comparativo del comportamiento tanto de cinética de liberación *in vivo* y toxicidad de los hidrogeles estudiados.

Esta prueba se realizó con un total de 33 ratas Wistar (XY) de aproximadamente 250 gramos de peso, divididas en 3 grupos de 9 ratas cada uno y un cuarto grupo de 5 ratas el cual se empleó como grupo control. Al grupo 1 se les administraron los implantes elaborados con el hidrogel G313, al grupo 2 se le administraron los implantes fabricados con el hidrogel G314, finalmente al grupo 3 se le administraron los implantes fabricados con Krytox esto con la finalidad de estudiar si genera toxicidad el Krytox por sí solo, la vía de administración fue subcutánea a relación de 5 mg/kg de rata/día de Ciprofloxacino para el caso de los hidrogeles G313 y G314. La administración de los implantes se realizó con una pistola para implantes de chip para uso veterinario.

Se tomaron muestras de sangre del seno ocular con ayuda de un capilar a 3 ratas de cada grupo por tiempo de muestreo, los cuales fueron: 4, 8 y 24 horas y a los días 2, 3, 4, 5 y 7 y se colectaron en tubos con EDTA, cabe mencionar que para cada tiempo de muestreo y para poder construir las gráficas de liberación se fueron rotando las ratas de cada grupo a las que se les tomó muestra de sangre con el fin de no lastimarlas y tener un mayor tiempo de recuperación de las mismas, es por esto que cada grupo estaba conformado por 9 ratas como se muestra en la Figura 15. Las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm para obtener el plasma el cual se mantuvo en refrigeración a una temperatura de 4°C hasta el momento de su procesamiento. Con estas muestras se realizó la cinética de liberación.

Las concentraciones de Ciprofloxacino en plasma se cuantificaron por el método microbiológico propuesto por Bennet *et. al.* el cual se ha demostrado que es tan sensible como el HPLC [53], utilizando una bacteria sensible (*Escherichia coli* ATCC) como microorganismo de prueba. Los resultados obtenidos se graficaron a razón de

porcentaje liberado de Ciprofloxacino contra tiempo y fueron analizados por medio del programa PkAnalist (Micromath corporation) y WinNonline.



**Figura 15.** Diagrama que ejemplifica la construcción de la cinética de liberación *in vivo* para un grupo de estudio.

## 6.8 Estudios de toxicidad.

Para los estudios de toxicidad se emplearon los mismos grupos de ratas utilizadas para evaluar la cinética de liberación, una vez concluido el estudio de liberación, al día 7, se sacrificaron 3 ratas de cada grupo (1, 2 y 3), de las cuales se tomó muestra de hígado, riñón, piel (zona de administración del implante) para análisis histopatológico.

Los tejidos se almacenaron en formol tamponado al 10% a temperatura ambiente hasta el momento de su procesamiento.

El procedimiento descrito anteriormente se realizó a los 7,14 y 21 días, esto con el fin de tener un panorama preliminar acerca de la toxicidad que pudieran generar los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).



Se tomaron muestras de sangre en tubos sin algún aditivo (tapa roja) para la evaluar la función hepática y renal en suero, esto sólo para el día 21 tras la administración del implante, las muestras de sangre se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm separando el suero de los elementos celulares y se mantuvieron en refrigeración a una temperatura de 4°C hasta el momento de su procesamiento.

Tanto para el estudio de cinética de liberación y toxicidad se utilizó una cámara de éter para sedar a las ratas como se muestra en la Figura 16.



**Figura 16.** Cámara de éter.

Los protocolos para los estudios de liberación *in vivo* y toxicidad realizados en este trabajo fueron aprobados por el Comité para el cuidado y uso de los animales de laboratorio (CICUAL) del programa institucional para el cuidado y uso de los animales de laboratorio (PICUAL), Facultad de Química, UNAM.

## 7. RESULTADOS y DISCUSIÓN

### 7.1 Caracterización de materias primas.

En la Tabla 5 se muestran las características generales de los hidrogeles estudiados.

**Tabla 5.** Características generales de los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).

Hidrogel*	Uso de Tensioactivo para síntesis	Características Físicas	Solubilidad	Formación de película
G311	Krytox 5% peso respecto HEMA	Polvo fino blanco.	Insoluble en: Agua, Cloroformo, DMSO, Dioxano, HCl concentrado y Diclorometano.	No Incluso con el uso de tensioactivos
G313	Krytox 5% peso respecto HEMA	Polvo fino blanco.	Insoluble en: Agua, Cloroformo, DMSO, Dioxano, HCl concentrado y Diclorometano.	No Incluso con el uso de tensioactivos
G312	NO	Polvo fino blanco.	Insoluble en: Agua, Cloroformo, DMSO, Dioxano, HCl concentrado y Diclorometano.	Si En agua
G314	NO	Polvo fino blanco.	Insoluble en: Agua, Cloroformo, DMSO, Dioxano, HCl concentrado y Diclorometano.	No Incluso con el uso de tensioactivos

\*La composición de los hidrogeles es: HEMA 25mmol/EGDMA 1.25mmol, AIBN 0.1mmol, sin uso de controlador. Condiciones de reacción: atmósfera de CO<sub>2</sub> supercrítico a 70°C y 2500 lb/pg<sup>2</sup> de presión durante 16 horas de reacción.

Observando los resultados de solubilidad, los hidrogeles no son solubles incluso en ácido clorhídrico concentrado, este dato puede ser considerado para posteriores formulaciones ya que puede ser la pauta para la formulación de una forma farmacéutica gastrorresistente.

Aunado a lo mencionado anteriormente, de acuerdo a los resultados de solubilidad indicados en la Tabla 5, los hidrogeles evaluados pueden ser considerados para formular una forma farmacéutica ya que éstos no son solubles, cualidad que es deseable debido a que esto evita la formación de productos secundarios procedentes del hidrogel que pueden resultar nocivos para el organismo.

Los hidrogeles estudiados al no forman películas, a excepción del hidrogel G312, y esto dificulta su estudio fisicoquímico, así como su posible administración al organismo, en caso de que se requiera la formación de película para fabricar un parche por ejemplo, se puede considerar la posibilidad de mezclarlo con otros excipientes para favorecer este inconveniente.

### 7.1.1 RMN del Clorhidrato de Ciprofloxacino.

En la Figura 17 se muestra el espectro de RMN-1H obtenido para el fármaco empleado durante este estudio.

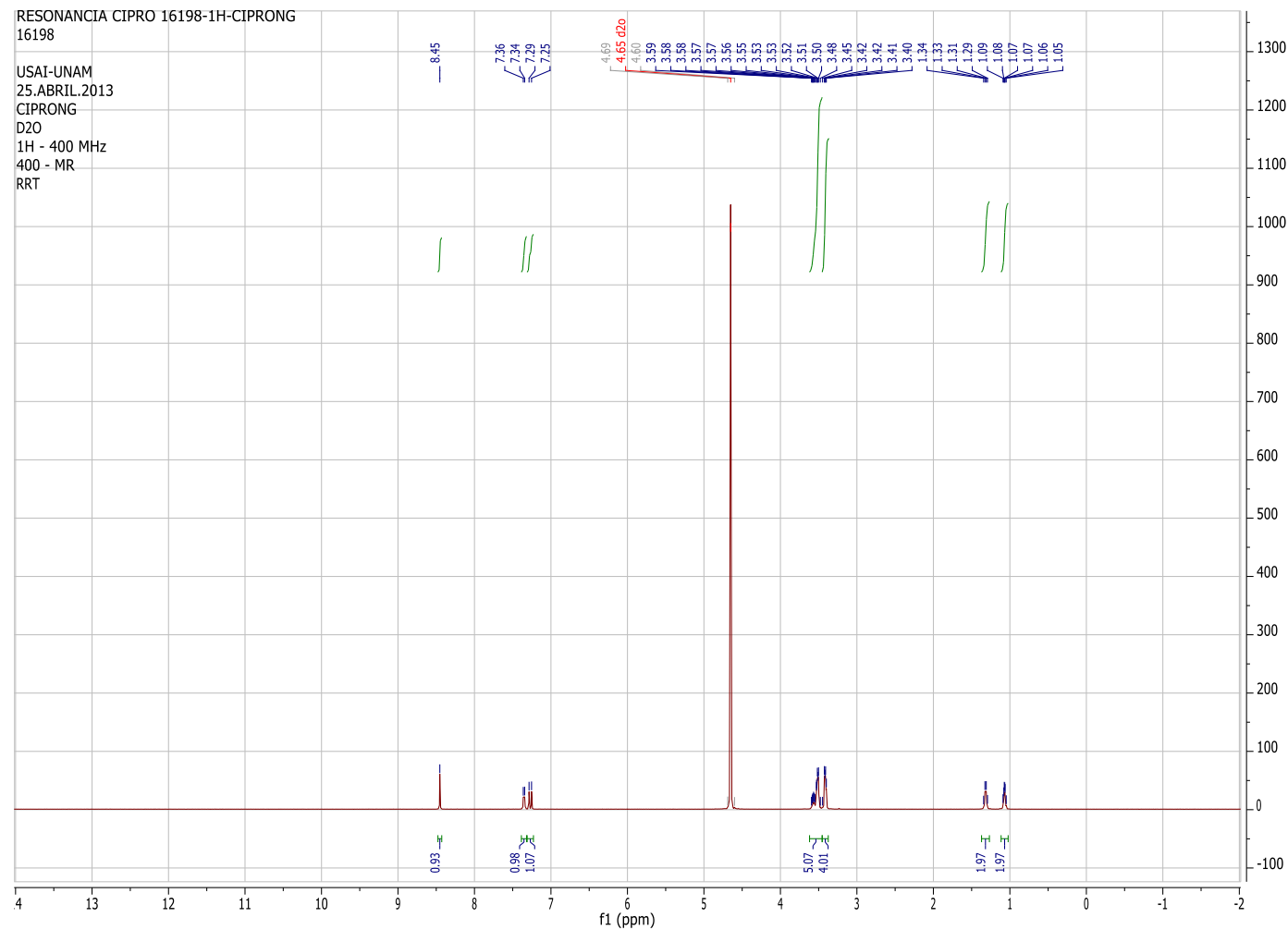
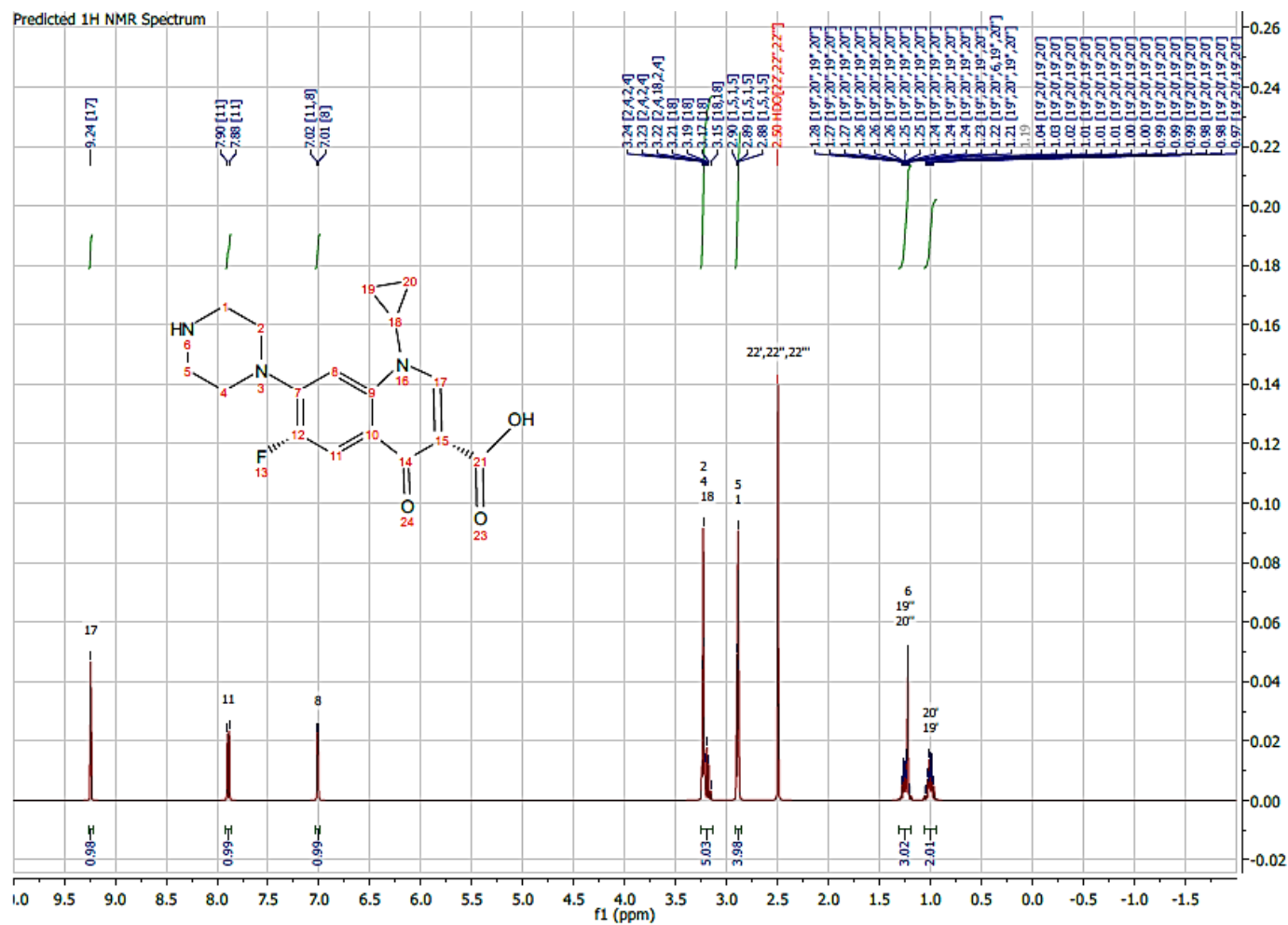


Figura 17. Espectro experimental de RMN-1H de Ciprofloxacino.

En la Figura 18 se muestra el espectro simulado de RMN obtenido para el Ciprofloxacino.



**Figura 18.** Espectro simulado de RMN-1H de Ciprofloxacino.

**Tabla 6.** Comparativo de desplazamientos químicos entre el Ciprofloxacino de referencia [45] y Ciprofloxacino muestra.

Número de carbono	Desplazamiento químicos para Ciprofloxacino simulado (ppm)	Desplazamiento químicos para Ciprofloxacino muestra (ppm)
17	7.8	8.45
11	7.02	7.34
8	6.28	7.25
2	3.15	3.50
4	3.15	3.48
18	3.13	3.45
5	2.9	3.42
1	2.88	3.4
20	1.28	1.34
19	1.23	1.29
20	1.21	1.09

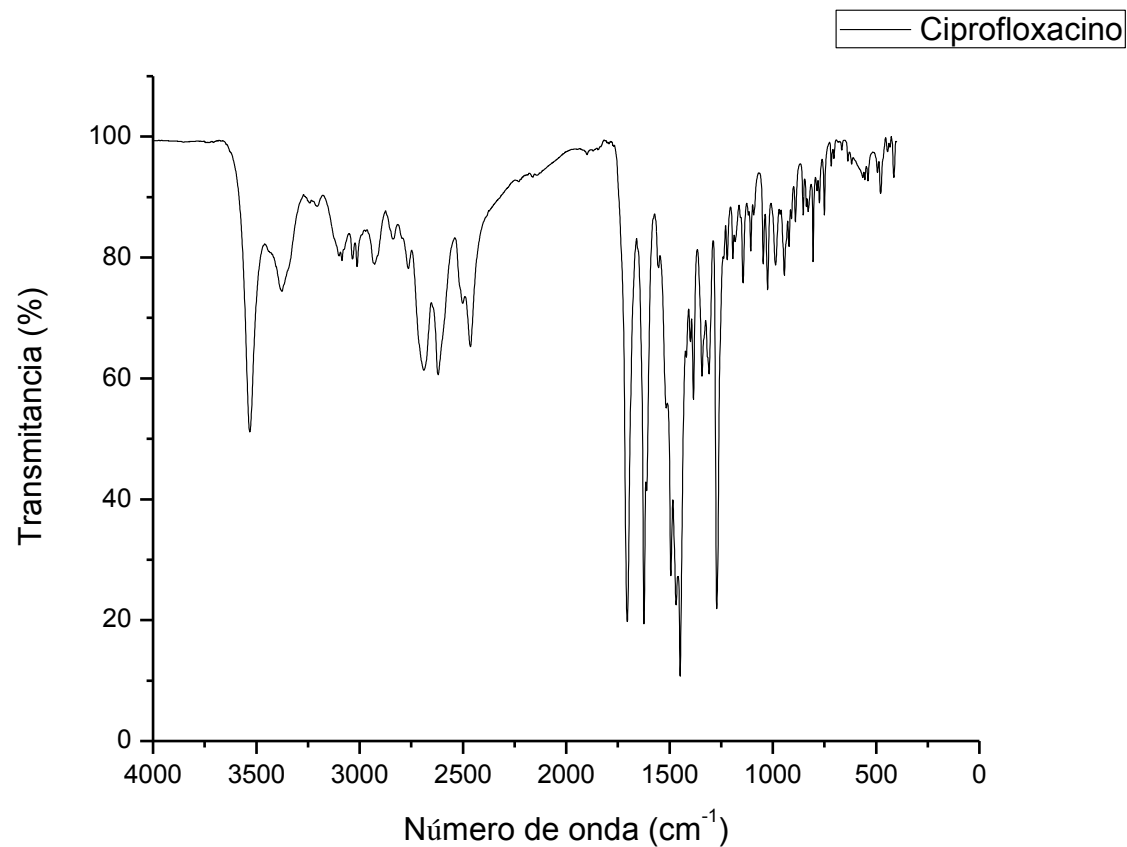
Analizando los espectros de RMN-1H para el Ciprofloxacino se observa que alrededor de 1 ppm se encuentran los CH<sub>2</sub> del ciclopropano, por 3.5 ppm los 8 protones del anillo no aromático con heteroátomos y el -CH del ciclopropano entremetido y no viéndose claramente (esto es normal), entre 7 ppm y 7.5 ppm el C8 y el C11 se encuentran debido a que son aromáticos y por encima de 8 ppm el C17, por estar muy cercano a muchos grupos electronegativos que hacen que aparezca a tan bajo campo.

El -NH y el -OH no aparecen debido a que intercambian su "-H" con el D<sub>2</sub>O, es decir, con el deuterio y por ello no se puede apreciar en el espectro de RMN-H.

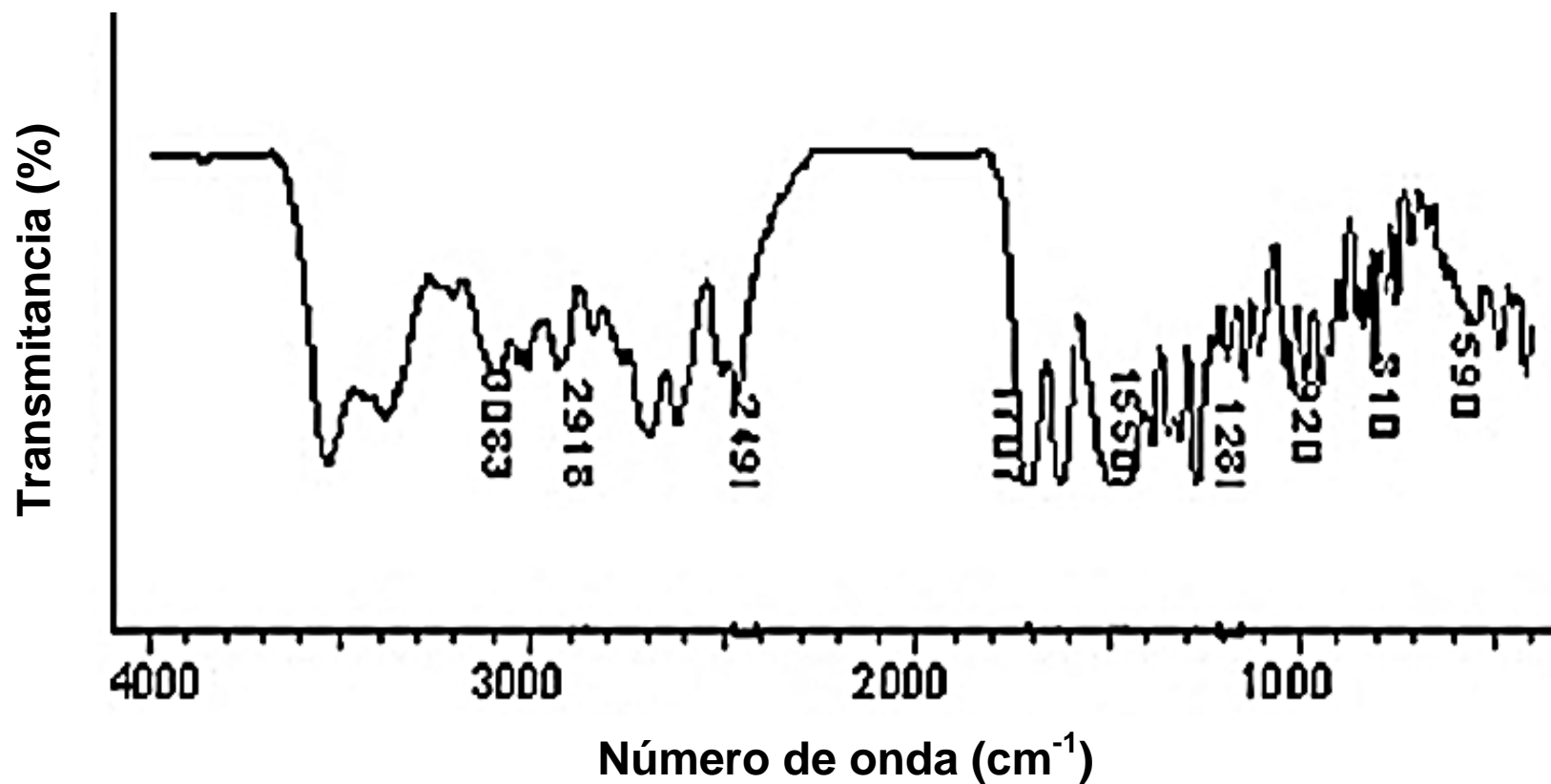
Observando el comparativo de desplazamientos químicos de la Tabla 6 entre el Ciprofloxacino empleado para efectuar este estudio, se comprobó que efectivamente el compuesto utilizado es Ciprofloxacino debido a que los desplazamientos químicos obtenidos para la muestra de Ciprofloxacino corresponden con los valores de referencia para este fármaco.

### 7.1.2 Caracterización por Infrarrojo para Ciprofloxacino.

En las Figuras 19 y 20 se muestran los espectros de FTIR para el Ciprofloxacino experimental y de referencia respectivamente.



**Figura 19.** Espectro FTIR experimental de Clorhidrato de Ciprofloxacino.



**Figura 20.** Espectro FTIR de referencia para Ciprofloxacino.

(Mihaela Silion, M. I. (2008). *New Hybrid Compounds Containing Intercalated*. *Revue Roumaine de Chimie*, 53(9), 827–831.)



**Tabla 7.** Comparativo de picos característicos entre el espectro de FTIR de Ciprofloxacino muestra y Ciprofloxacino de referencia.

Banda (cm <sup>-1</sup> )	Grupos funcionales presentes en el Ciprofloxacino de referencia	Presencia de grupos funcionales para el Ciprofloxacino experimental con respecto al Ciprofloxacino de referencia
3500-3450	Hidroxilo	Presente
3000-2950	Ciclos aromáticos	Presente
2900	Ciclopropil	Presente
1750-1700	-CO del grupo ácido	Presente
1650-1600	Quinolonas	Presente
1450-1400	Carbonilo	Presente
1300-1250	Hidroxilo	Presente
1050-1000	Flúor	Presente

Observando el comparativo de la Tabla 7, entre los grupos funcionales presentes en el Ciprofloxacino de referencia y el Ciprofloxacino empleado para efectuar este estudio, se comprobó que efectivamente el compuesto utilizado es Ciprofloxacino debido a que las bandas presentes en el fármaco empleado corresponden a las bandas características para los grupos funcionales presentes en el Ciprofloxacino de referencia.

### 7.1.3 Caracterización por Infrarrojo.

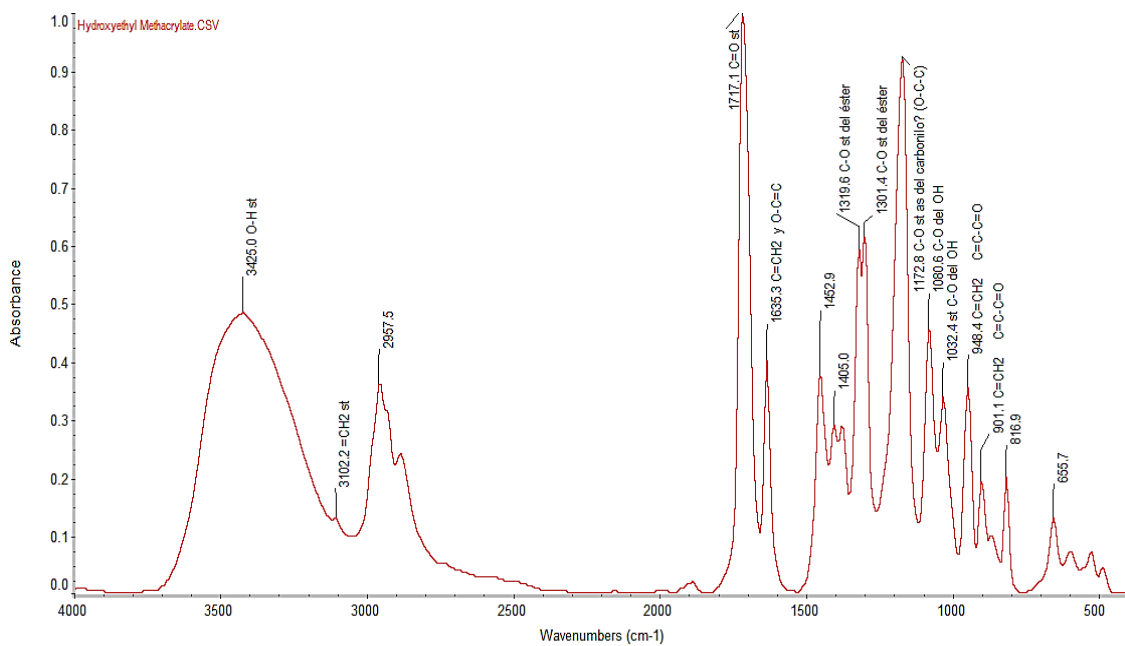
Todos los hidrogeles se caracterizaron por esta técnica, tanto los vacíos como los cargados con Ciprofloxacino, para obtener información sobre la composición y morfología de los hidrogeles sintetizados vía radicalica viviente en CO<sub>2</sub> supercrítico de poli (HEMA-co-EGDMA).

Los espectros obtenidos se compararon y analizaron contra los correspondientes a los monómeros 2-hidroxi etilmetacrilato o HEMA (Figura 21) y el etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) (Figura 22).

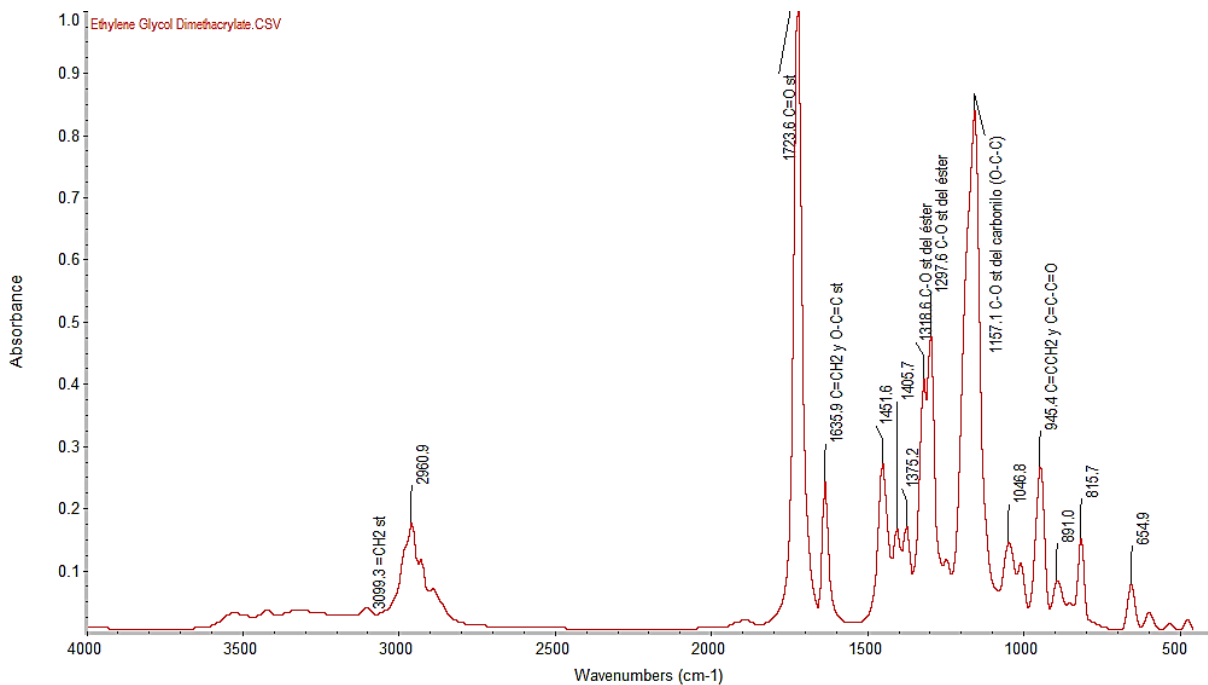
Se realizó un análisis con matemáticas espectrales para demostrar si la presencia del EGDMA a las concentraciones presentes en los hidrogeles modifica significativamente el espectro de infrarrojo del HEMA.

La asignación de las bandas de infrarrojo que se muestran en la Tabla 8, se hicieron al comparar el espectro obtenido, con las tablas de asignación de grupos funcionales encontradas en la referencia descrita [35]. Además se cotejó cada banda asignada con la estructura del compuesto analizado.

También se obtuvieron de una base de datos [34] los espectros de los monómeros.



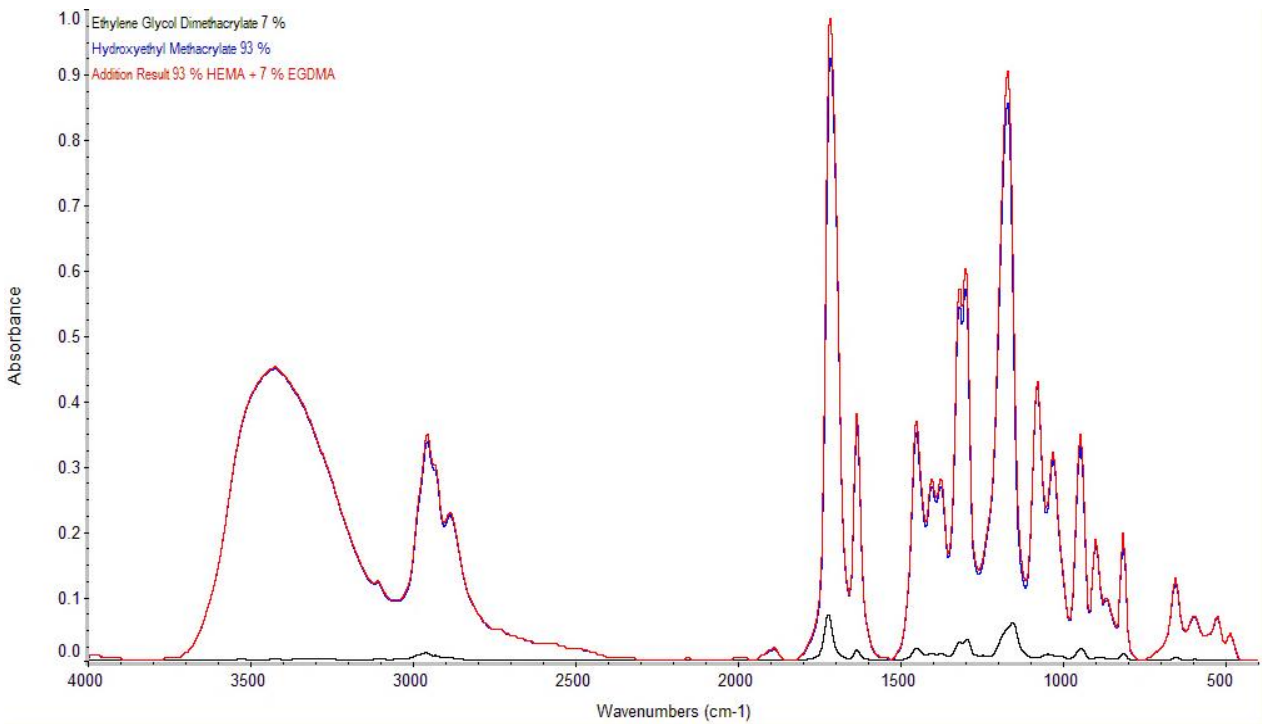
**Figura 21.** Espectro FTIR de HEMA (Hummel Polymer Sample Library. Copyright 1988, 2004 Thermo Electron Corporation for Nicolet FT-IR).



**Figura 22.** Espectro de FTIR EGDMA (Hummel Polymer Sample Library. Copyright 1988, 2004 Thermo Electron Corporation for Nicolet FT-IR).

**Tabla 8.** Asignación de Bandas para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).

<b>Banda (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Grupo funcional</b>
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 1635	-C=CH <sub>2</sub> vinilo del HEMA y del EGDMA (para el monómero y entrecruzante)
Alrededor de 1450	CH- de la polimerización del HEMA y del EGDMA
Alrededor de 1320-1300	-C-O- del éster del HEMA y del EGDMA
Alrededor de 1170	-C-O- del éster carbonilo
Alrededor de 1080-1030	-C-O- del -OH del HEMA
Alrededor de 900-950	-C=CH <sub>2</sub> del vinilo de HEMA y EGDMA (sin polimerizar)



**Figura 23.** Matemática espectral para los hidrogeles HEMA-co-EGDMMA. (Hummel Polymer Sample Library. Copyright 1988, 2004 Thermo Electron Corporation for Nicolet FT-IR).

La composición del EGDMA es del 7% en peso en los hidrogeles sintetizados, y éstos contienen casi el 93% en peso de HEMA.

Dado que los espectros de los monómeros son casi iguales, se lleva a cabo una sencilla operación donde se multiplica el espectro de cada monómero por su composición (espectros azul y negro en la Figura 23), para después sumar estas fracciones. El espectro resultante “la adición” (de color rojo) como se ve es casi idéntico al espectro original del HEMA.

Es así que tampoco en los espectros obtenidos se verá una diferencia que denote al EGDMA.

Al analizar los espectros obtenidos de los hidrogeles sintetizados vía radicálca viviente (Figuras 24-27), se encontró que la banda asignada a las dobles ligaduras, mostrada

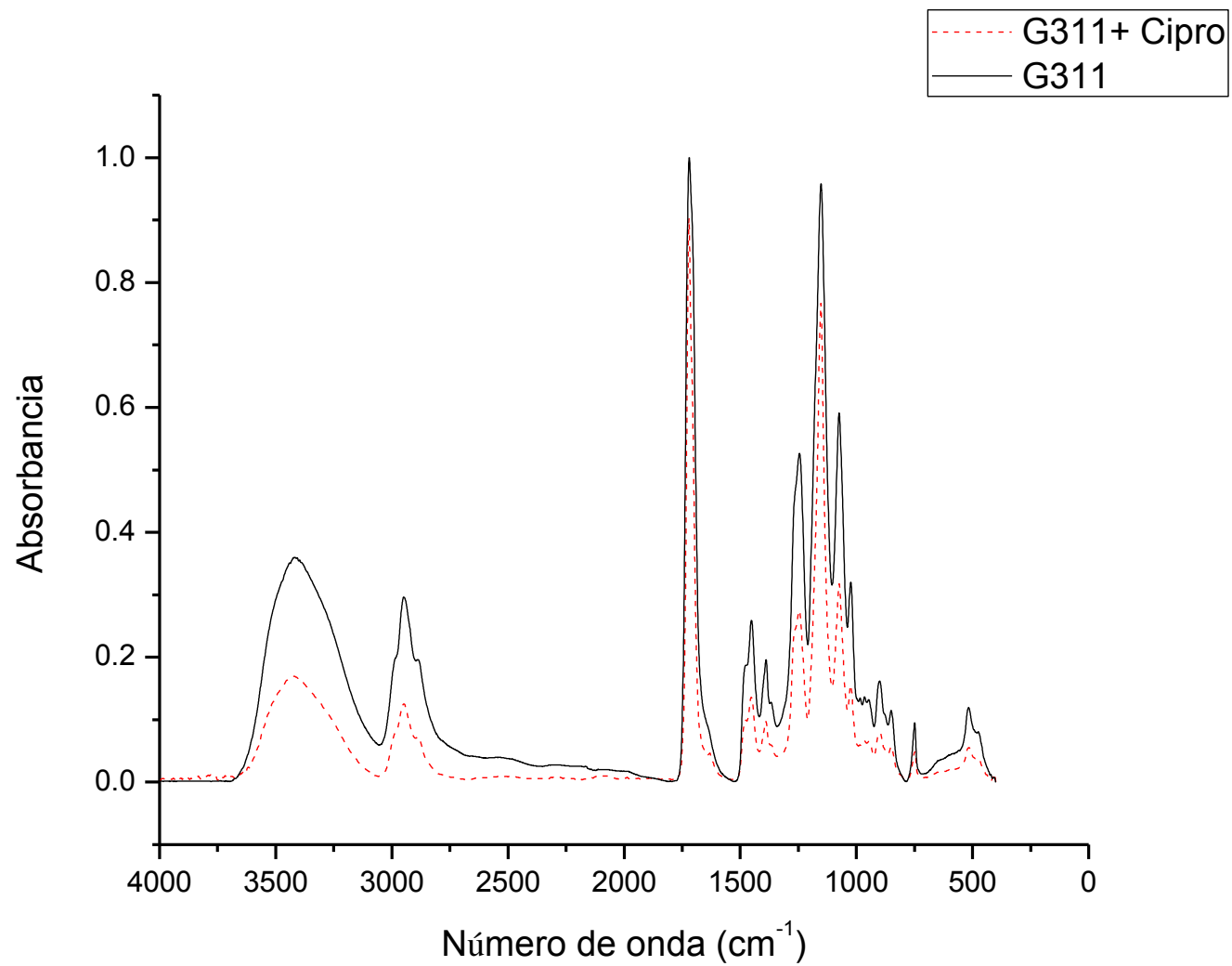
en varios espectros como un hombro alrededor de los  $1635\text{ cm}^{-1}$ , tenía diferente área en cada caso.

Por ello se calculó la conversión de las dobles ligaduras totales (HEMA y EGDMA) al obtener el área de este hombro y establecer un cociente (a manera de estándar interno) con el área de la banda del grupo carbonilo a  $1705\text{ cm}^{-1}$  (que se supone inalterada por los procesos de polimerización).

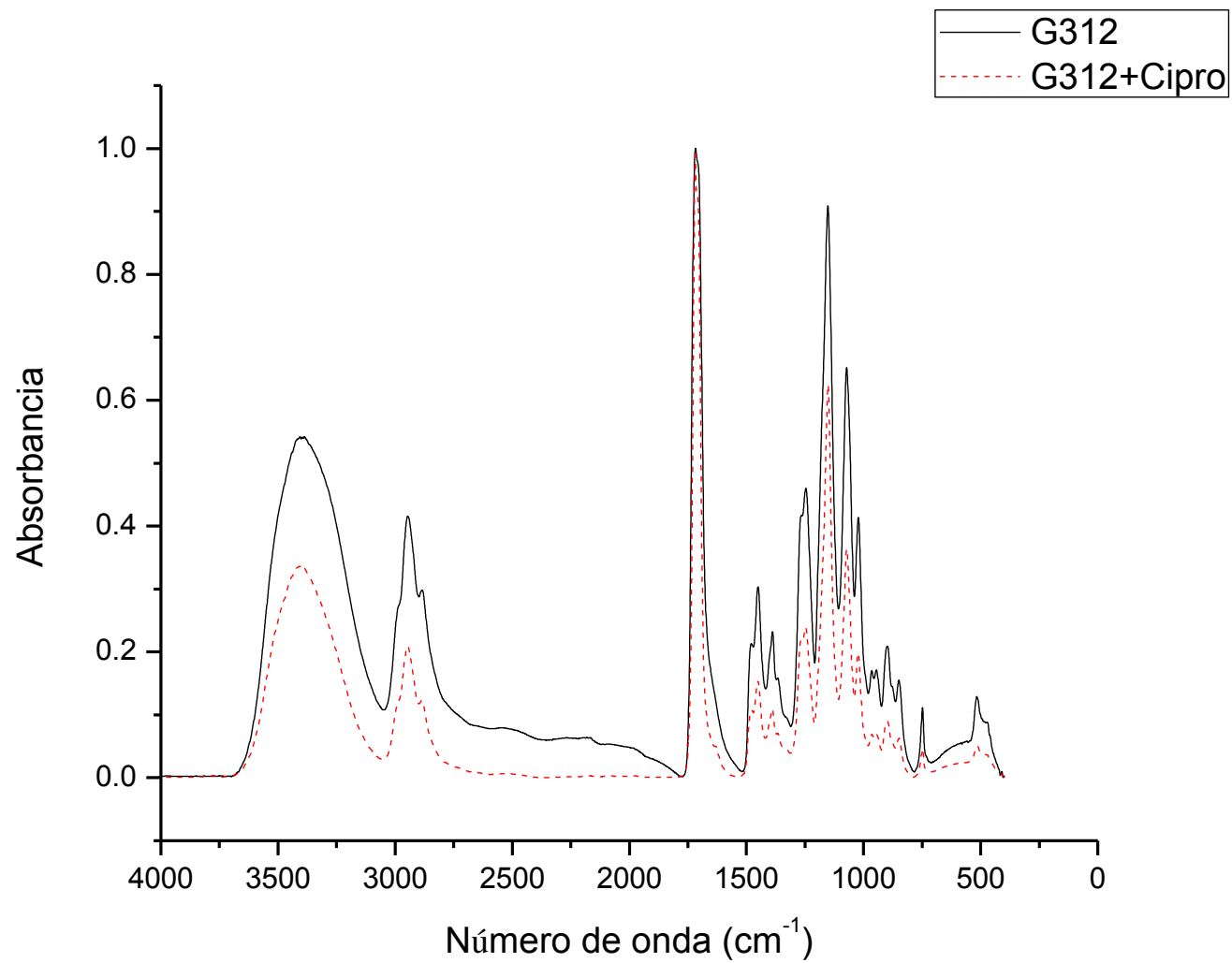
Para el cálculo se parte del cociente de áreas del espectro del HEMA.

Para la integración de ambas áreas de cada banda se establecen los siguientes parámetros:

- Línea base para ambas bandas:  $1805\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$ .
- Integración para carbonilo:  $1805\text{-}1658\text{ cm}^{-1}$ .
- Integración para vinilo:  $1658\text{-}1580\text{ cm}^{-1}$ .

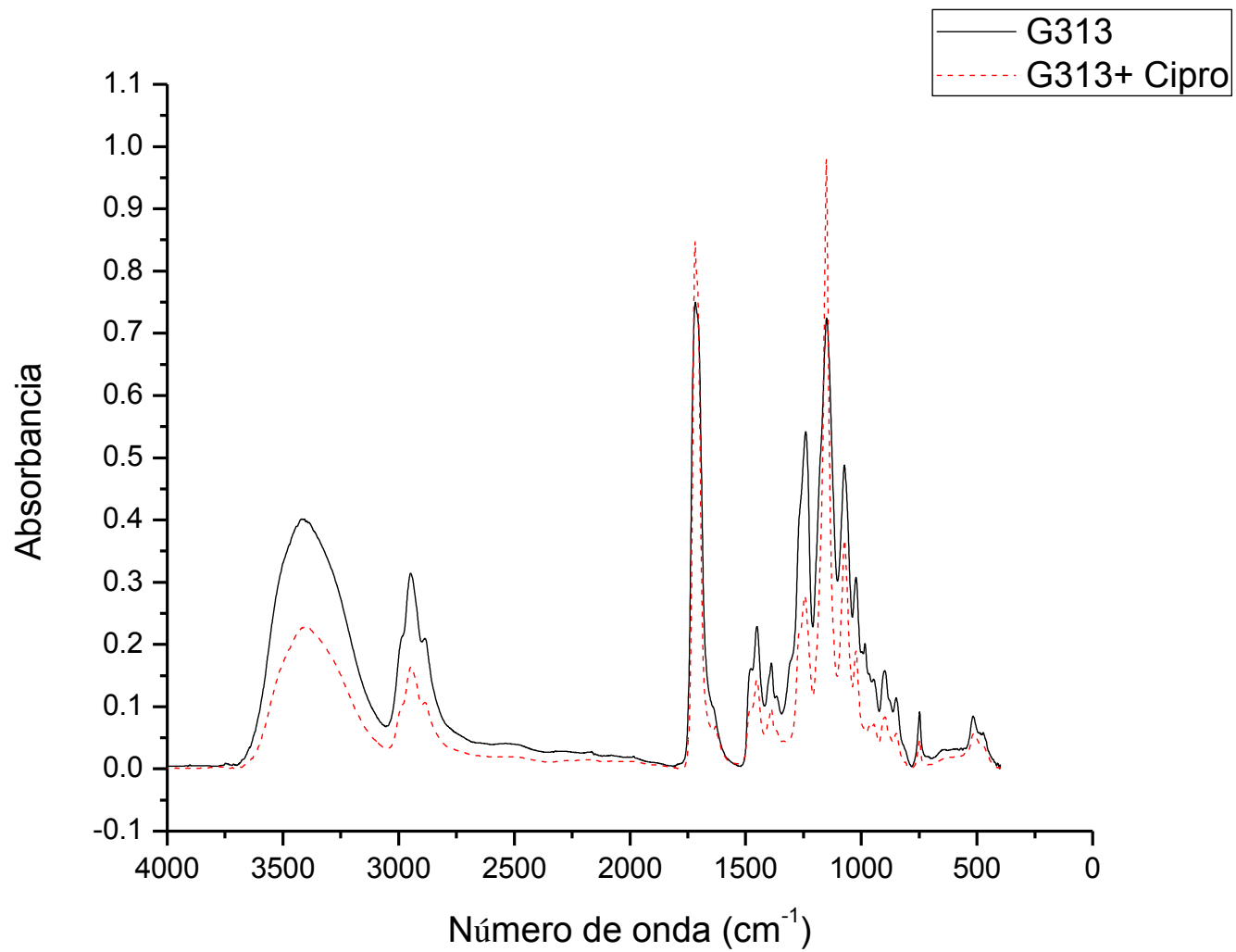


**Figura 24.** Comparación de espectros FTIR del hidrogel G311 vacío (negro) y el hidrogel G311 cargado de Ciprofloxacino (rojo).

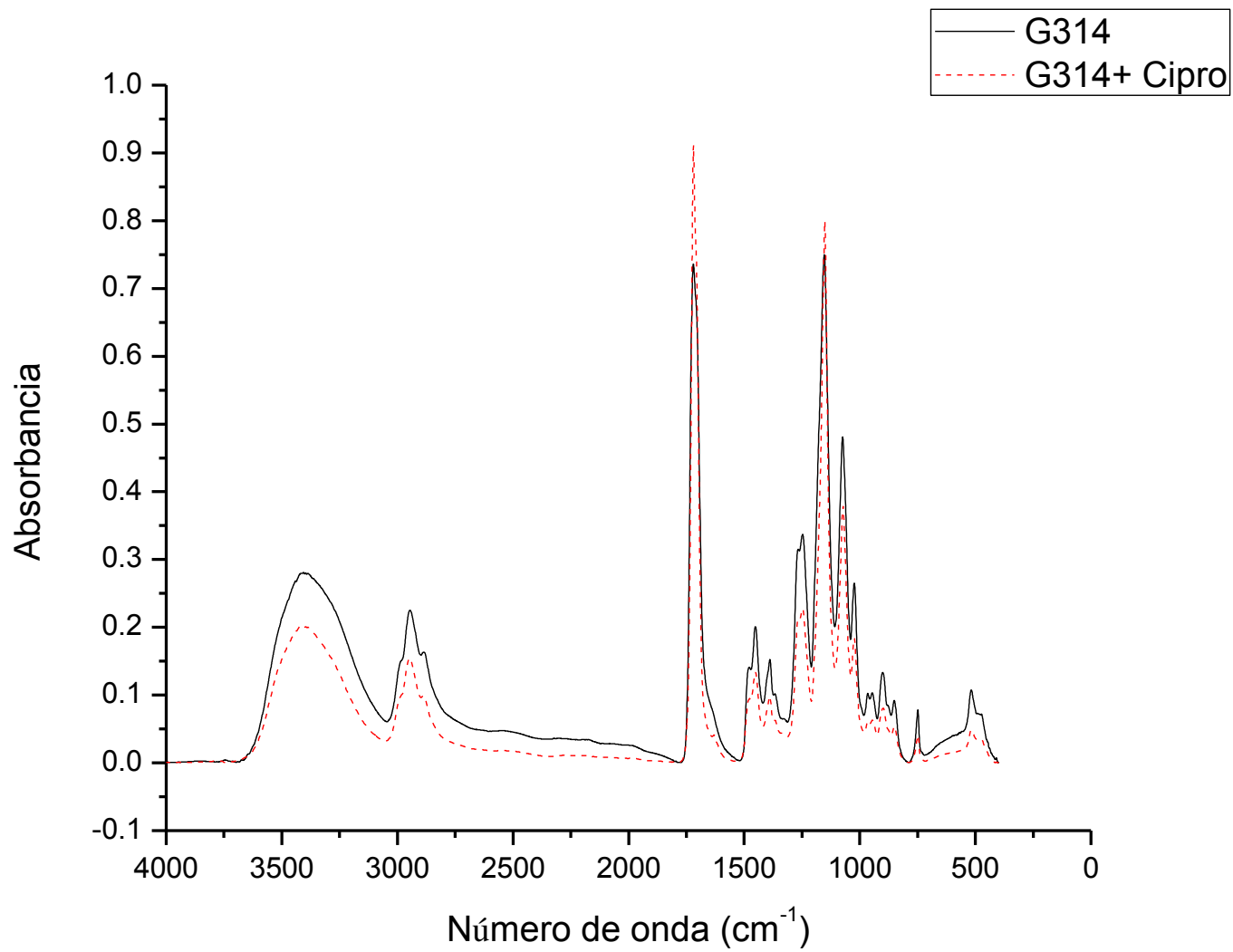


**Figura 25.** Comparación de espectros FTIR del hidrogel G312 vacío (negro) y el hidrogel G312 cargado de Ciprofloxacino (rojo).

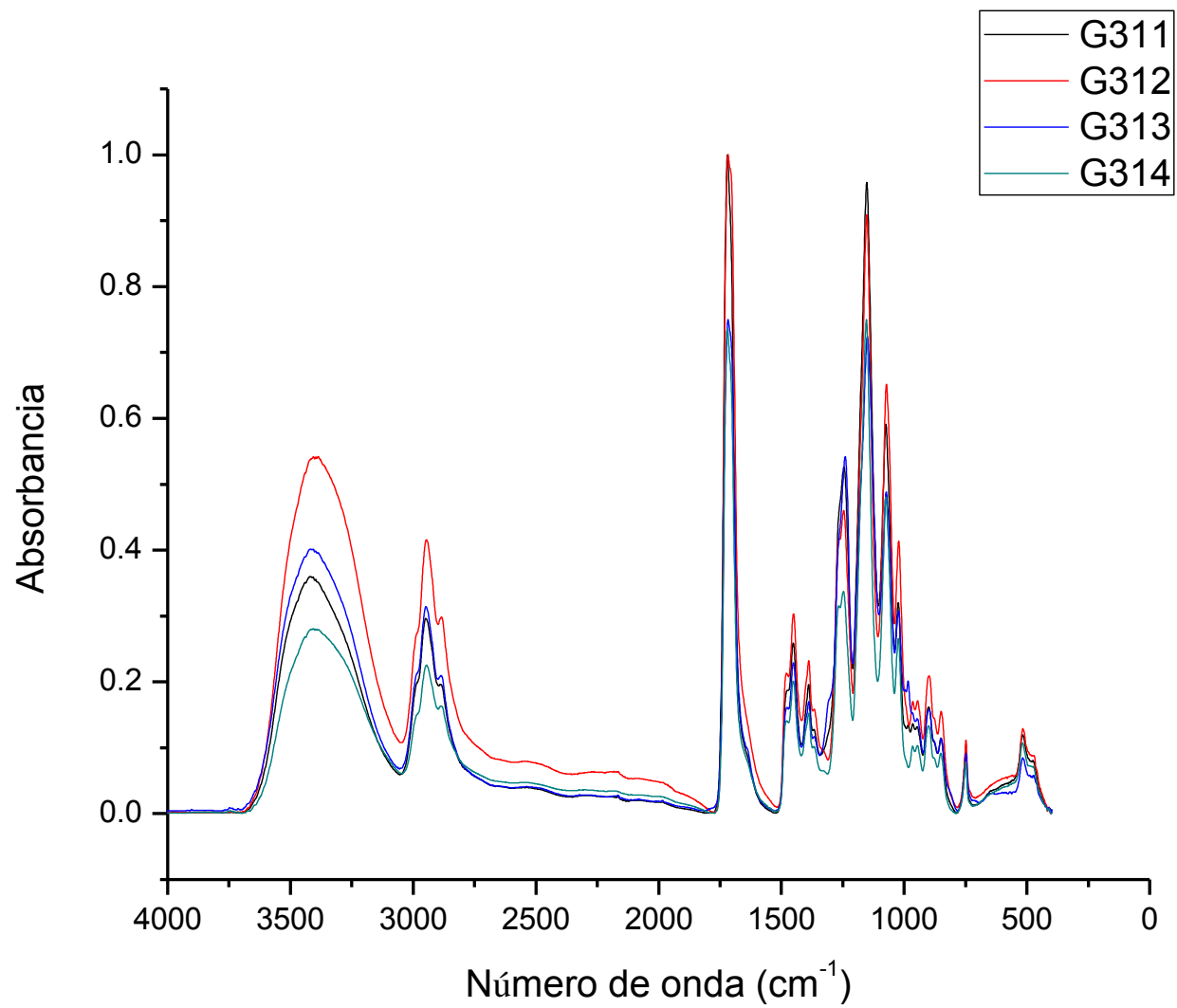




**Figura 26.** Comparación de espectros FTIR del hidrogel G313 vacío (negro) y el hidrogel G313 cargado de Ciprofloxacino (rojo).



**Figura 27.** Comparación de espectros FTIR del hidrogel G314 vacío (negro) y el hidrogel G314 cargado de Ciprofloxacino (rojo).



**Figura 28.** Comparación de espectros FTIR de los hidrogel vacíos G311, G312, G313 y G314.

**Tabla 9.** Cálculo del porcentaje de conversión de grupo vinilo para cada hidrogel en estudio.

Muestra	Área Integrada C=O	Área Integrada C=C	Relación Áreas C=C/C=O	% Conversión C=C
G311	48.662	4.251	0.087357692	64.88%
G312	51.952	6.425	0.123671851	50.28%
G313	53.434	5.890	0.110229442	55.68%
G314	47.482	4.999	0.105282002	57.67%
HEMA	46.718	11.620	0.248726401	0.00%
EGDMA	35.502	5.721	0.161145851	-

Como se puede apreciar en la Tabla 9 y en la Figura 28 el hidrogel que presenta una mayor conversión de monómero a polímero es el hidrogel G311 esto puede indicar un tamaño de poro más pequeño en comparación con los otros hidrogeles en estudio, así pues el hidrogel que presenta una menor conversión de monómero a polímero es el G312 lo que puede indicar que el tamaño de poro en éste sea mayor en comparación con el resto de hidrogeles estudiados.

El decremento en la intensidad de los espectros obtenidos para los hidrogeles cargados puede deberse a la disminución de la concentración de hidrogel debido a que contienen al fármaco.

#### 7.1.4 Caracterización por calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Para la obtención de los termogramas de los hidrogeles estudiados se empleó el equipo que se muestra en la Figura 29.

En cada estudio de DSC, se aplicó flujo normal y flujo reverso de temperatura, de tal forma que se evidenciaron las temperaturas de T<sub>g</sub> correspondientes a cada hidrogel. Se pesaron entre 7 y 10 mg de hidrogel en una charola de aluminio para DSC.

El método es el siguiente:

- Se enfría la muestra hasta -40°C.
- Se calienta con una rampa modulada a 10°C/min hasta 180°C.
- Se enfría la muestra lo más rápido posible hasta -40°C.
- Se calienta con una rampa modulada a 10°C/min hasta 180°C.



**Figura 29.** Equipo DSC.

Los resultados que se reportan en la Tabla 10 se obtuvieron de los termogramas realizados para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA), (Figuras 30-37), son los de calor reversible generados durante la segunda rampa de calentamiento, la Tg derivada del Flujo Total de Calor Reversible y la caída en flujo de calor que ésta representa.

Sample: G311  
Size: 6.8000 mg  
Method: METODO LARGO  
Comment: G311 HEMA-EGDMA

### DSC

File: E:\DSC 06-05-2013\PROCESADOS\G311  
Operator: ARA  
Run Date: 27-Mar-1990 12:48  
Instrument: 2920 MDSC V2.6A

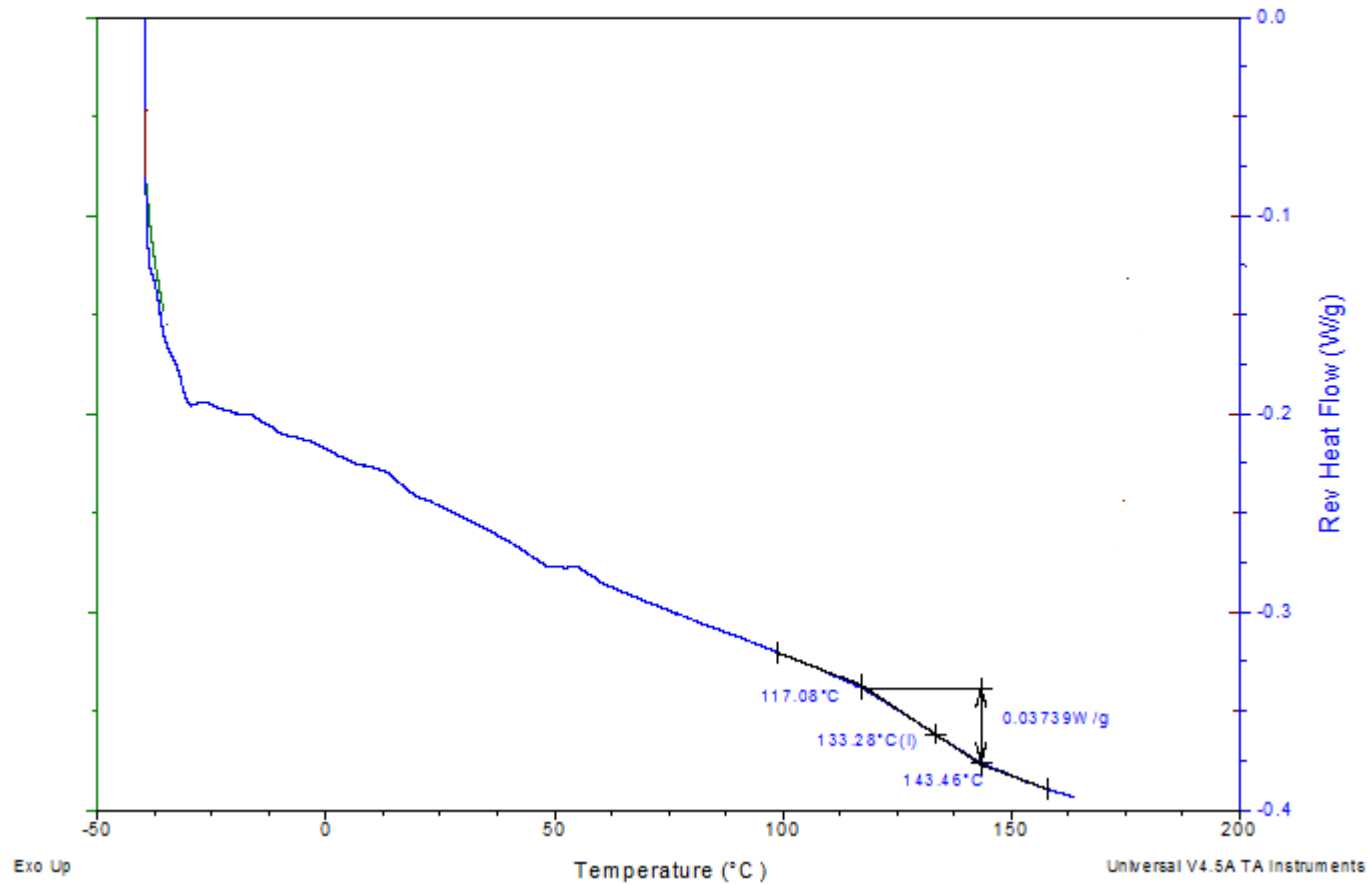
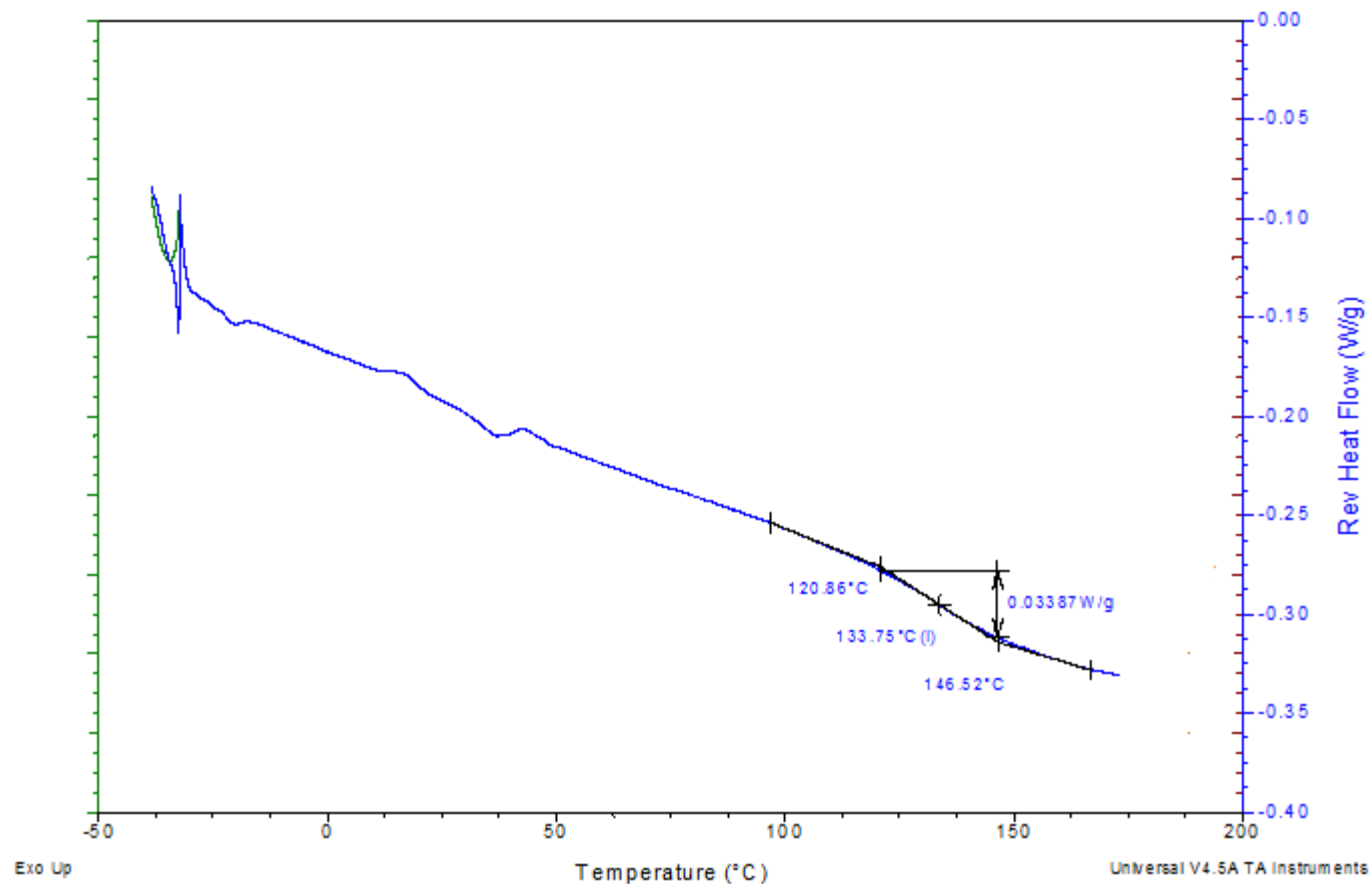


Figura 30. DSC para el hidrogel G311.

Sample: G311-CARGADO  
Size: 7.8000 mg  
Method: METODO LARGO  
Comment: G311-CARGADO CIPROFLOXACINO

### DSC

File: E:\...IG311-CARGADO CIPROFLOXACINO.001  
Operator: NAYELI  
Run Date: 17-Apr-1990 11:14  
Instrument: 2920 MDSC V2.6A



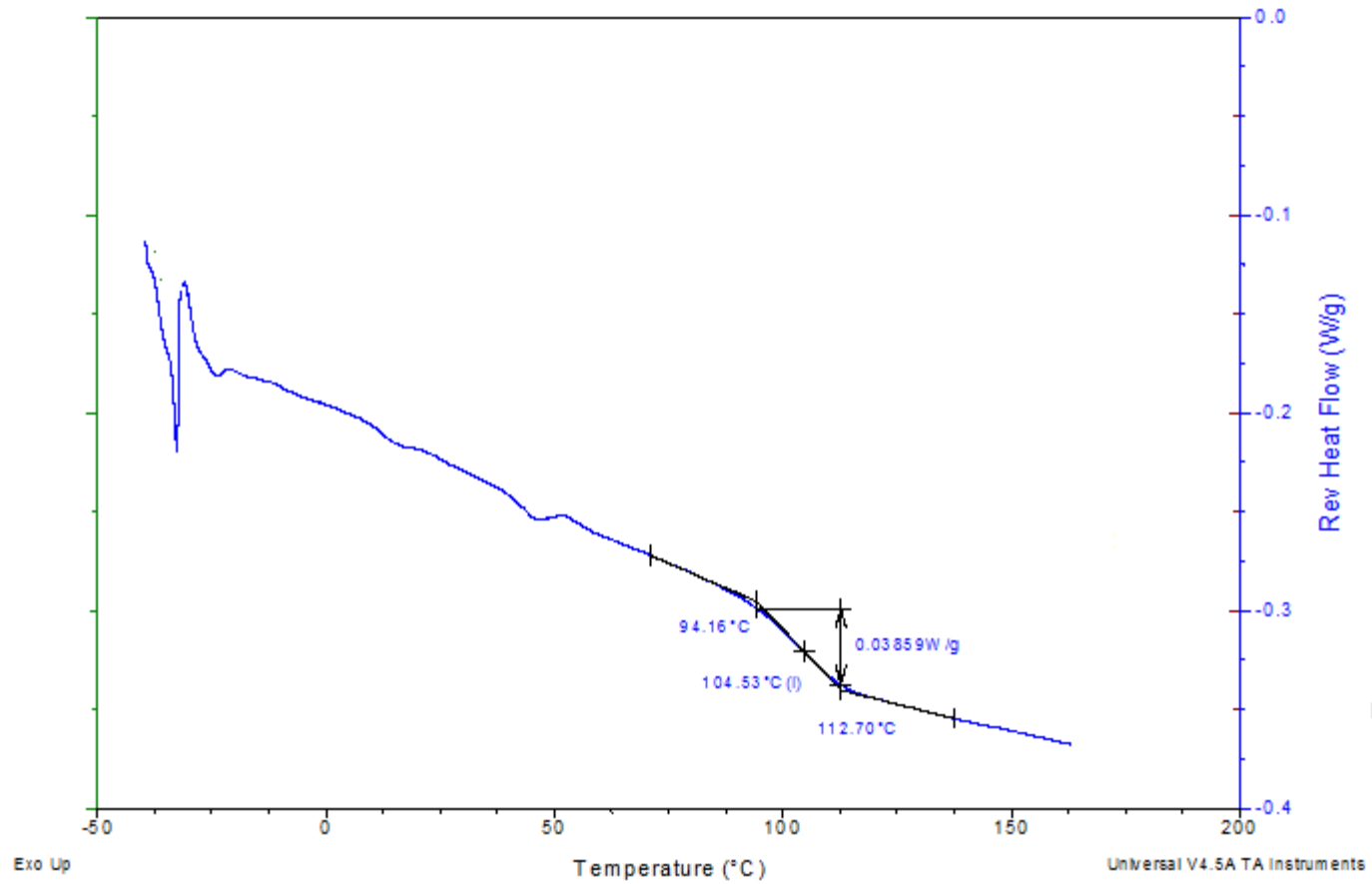
**Figura 31.** DSC para el hidrogel G311 cargado de Ciprofloxacino.



Sample: G312  
Size: 7.4000 mg  
Method: METODO LARGO  
Comment: G312 HEMA-EGDMA

### DSC

File: E:\...DSC 06-05-2013\PROCESADOS\G312  
Operator: ARA  
Run Date: 27-Mar-1990 13:31  
Instrument: 2920 MDSC V2.6A

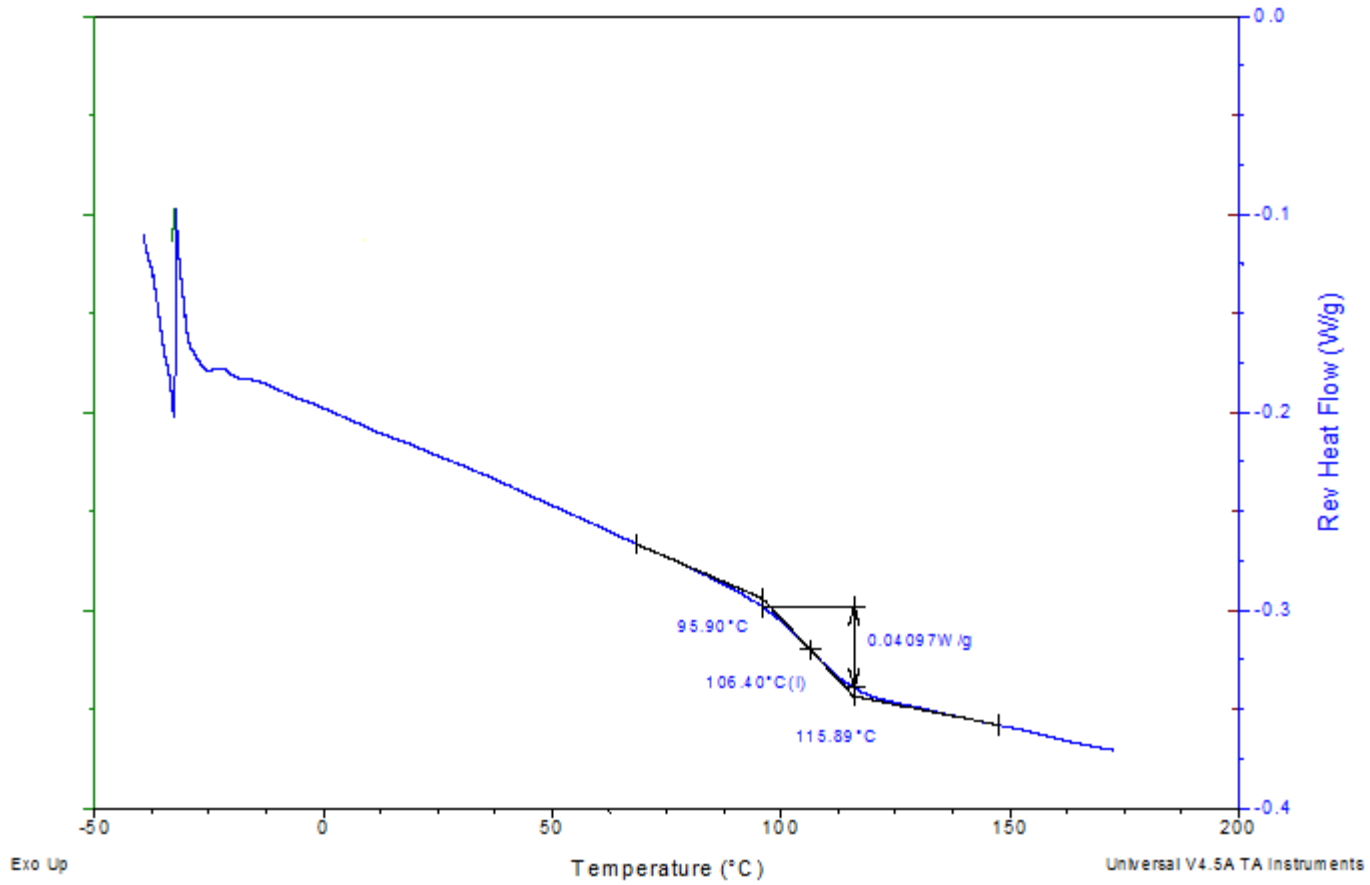


**Figura 32.** DSC para el hidrogel G312.

Sample: G312-CARGADO  
Size: 10.7000 mg  
Method: METODO LARGO  
Comment: G312-CARGADO CIPROFLOXACINO

### DSC

File: E:\...G312-CARGADO CIPROFLOXACINO.001  
Operator: NAYELI  
Run Date: 17-Apr-1990 12:50  
Instrument: 2920 MDSC V2.6A

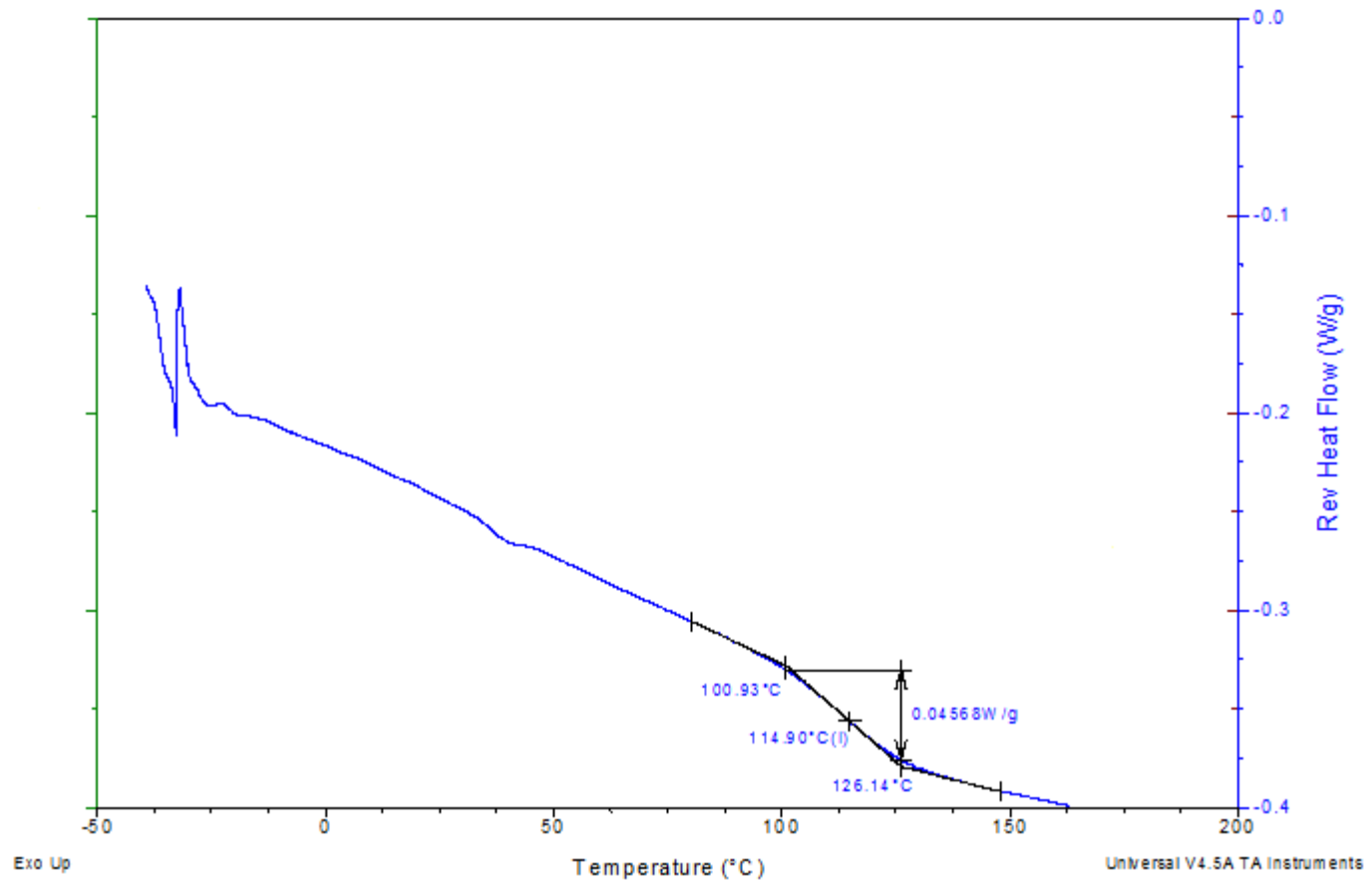


**Figura 33.** DSC para el hidrogel G312 cargado de Ciprofloxacino.

Sample: G313  
Size: 7.8000 mg  
Method: METODO LARGO  
Comment: G313 HEMA-EGDMA

### DSC

File: E:\...DSC 06-05-2013\PROCESADOS\G313  
Operator: ARA  
Run Date: 27-Mar-1990 17:28  
Instrument: 2920 MDSC V2.6A

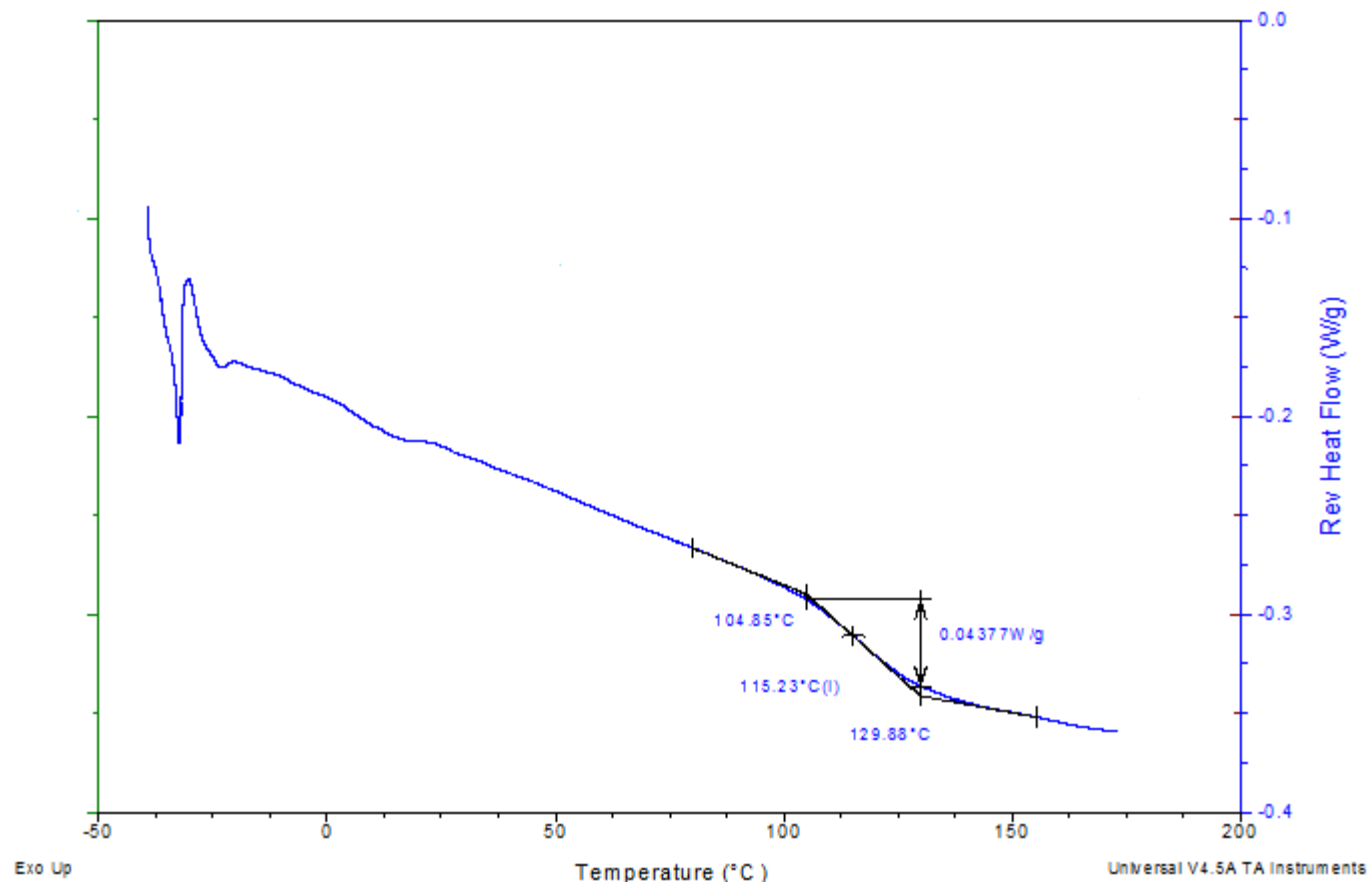


**Figura 34.** DSC para el hidrogel G313.

Sample: G313-CARGADO  
Size: 8.5000 mg  
Method: METODO LARGO  
Comment: G313-CARGADO CIPROFLOXACINO

### DSC

File: E:\...G313-CARGADO CIPROFLOXACINO  
Operator: NAYELI  
Run Date: 17-Apr-1990 14:17  
Instrument: 2920 MDSC V2.6A



**Figura 35.** DSC para el hidrogel G313 cargado de Ciprofloxacino.

Sample: GEL314  
Size: 7.3000 mg  
Method: METODO LARGO  
Comment: SIN CONTROLADOR

DSC

File: E:\DSC 06-05-2013\PROCESADOS\G314  
Operator: ALEJANDRA POZOS  
Run Date: 20-Mar-2003 16:55  
Instrument: 2920 MDSC V2.6A

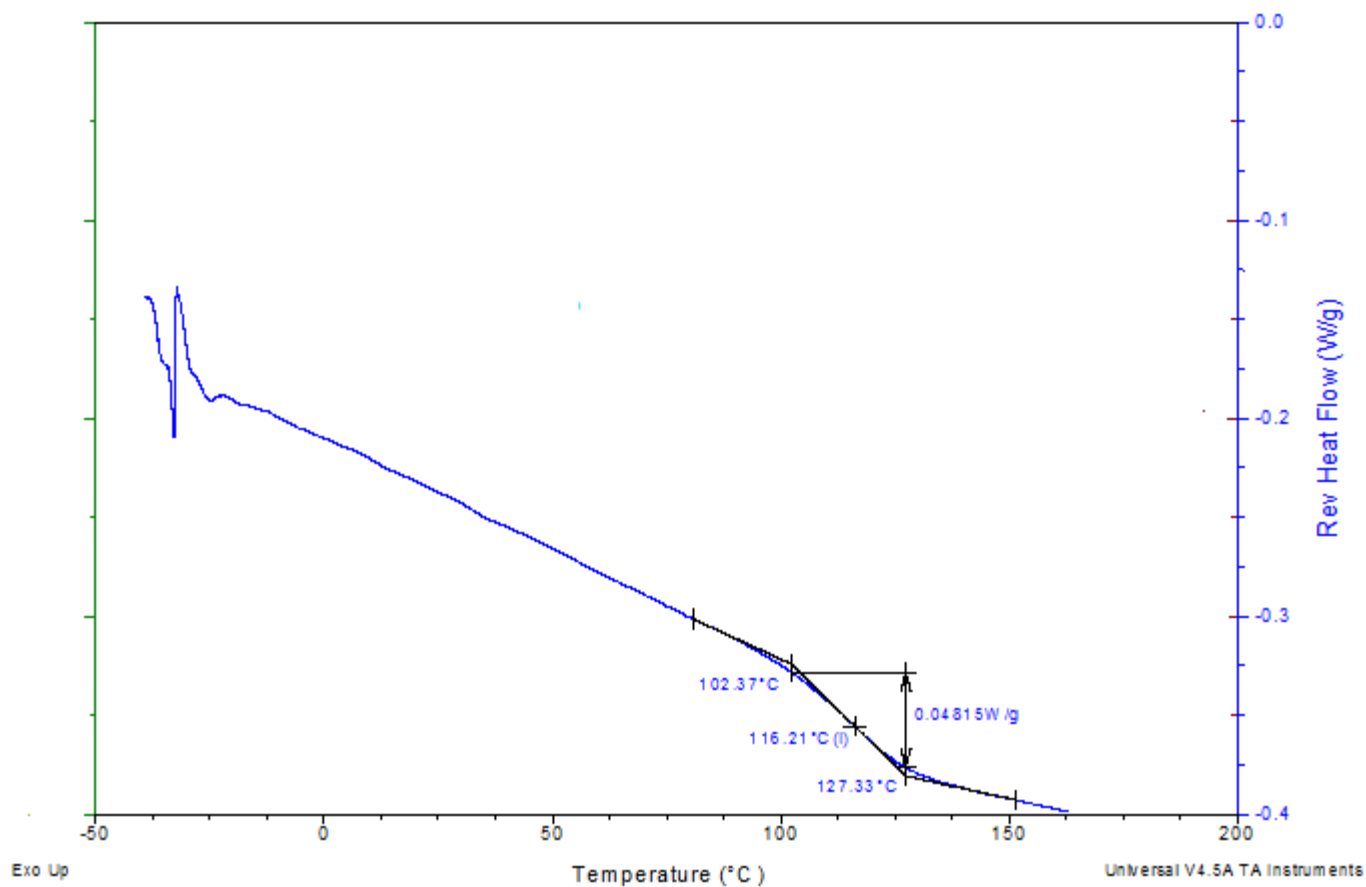


Figura 36. DSC para el hidrogel G314.

Sample: G314-CARGADO  
Size: 8.8000 mg  
Method: METODO LARGO  
Comment: G314-CARGADO CIPROFLOXACINO

DSC

File: E:\...G314-CARGADO CIPROFLOXACINO  
Operator: NAYELI  
Run Date: 17-Apr-1990 18:25  
Instrument: 2920 MDSC V2.6A

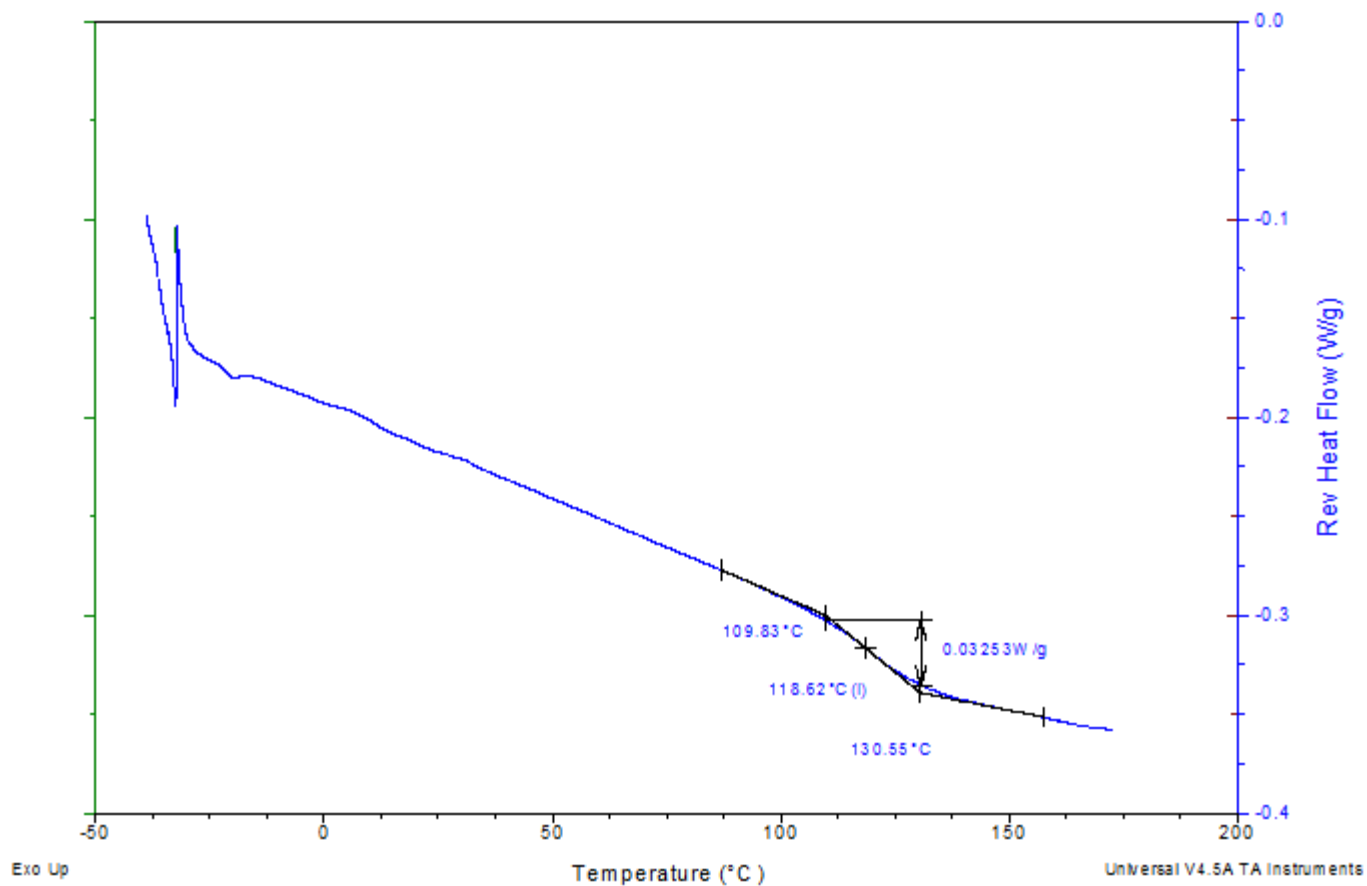


Figura 37. DSC para el hidrogel G314 cargado de Ciprofloxacino.

**Tabla 10.** Análisis Calorimétrico para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).

<b>Muestra</b>	<b>Tg °C HF rev</b>	<b>T1 / T2 / DT °C (Tg)</b>	<b>Caída Watts/g HF rev</b>
G311	133.28	117.08 143.46 26.38	0.03739
G311 cargado	133.75	120.86 146.52 25.66	0.03387
G312	104.53	94.16 112.70 18.54	0.03859
G312 cargado	106.40	95.90 115.89 19.99	0.04097
G313	114.90	100.93 126.14 25.21	0.04568
G313 cargado	115.23	129.88 104.85 25.03	0.04377
G314	116.21	102.37 127.33 24.96	0.04815
G314 cargado	118.62	109.83 130.55 20.72	0.03253

Analizando los datos obtenidos de los gráficos de DSC para los hidrogeles estudiados concentrados en la Tabla 10, se observa que al cargarse los hidrogeles del fármaco éstos no presentan un cambio significativo en el valor de la Tg, pero si aumenta un poco. Esto indica que al cargarse el hidrogel de fármaco éste aumenta su rigidez.

Por otro lado, al determinar el diferencial de temperatura (TD), el cual representa la distribución de los pesos moleculares que presentan los diferentes hidrogeles estudiados, se puede apreciar que no hay un cambio acentuado al cargarlos de fármaco.

La caída detectada en los termogramas obtenidos representa el grado de contracción del hidrogel, se puede percibir en los datos que se analizan éste disminuye en la mayoría de los casos cuando se carga el hidrogel de fármaco, esto es coherente ya que la contracción del fármaco aumenta debido a que éste ocupa los espacios existentes en el hidrogel.

En resumen al cargar los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) con estructura no controlada de Ciprofloxacino se incrementa la Tg (aumenta su rigidez), disminuye la caída en el termograma obtenido, es decir, aumenta la contracción del hidrogel y en la mayoría de los casos disminuye DT.



### **7.1.5 Caracterización por Microscopía Electrónica de Barrido (MEB).**

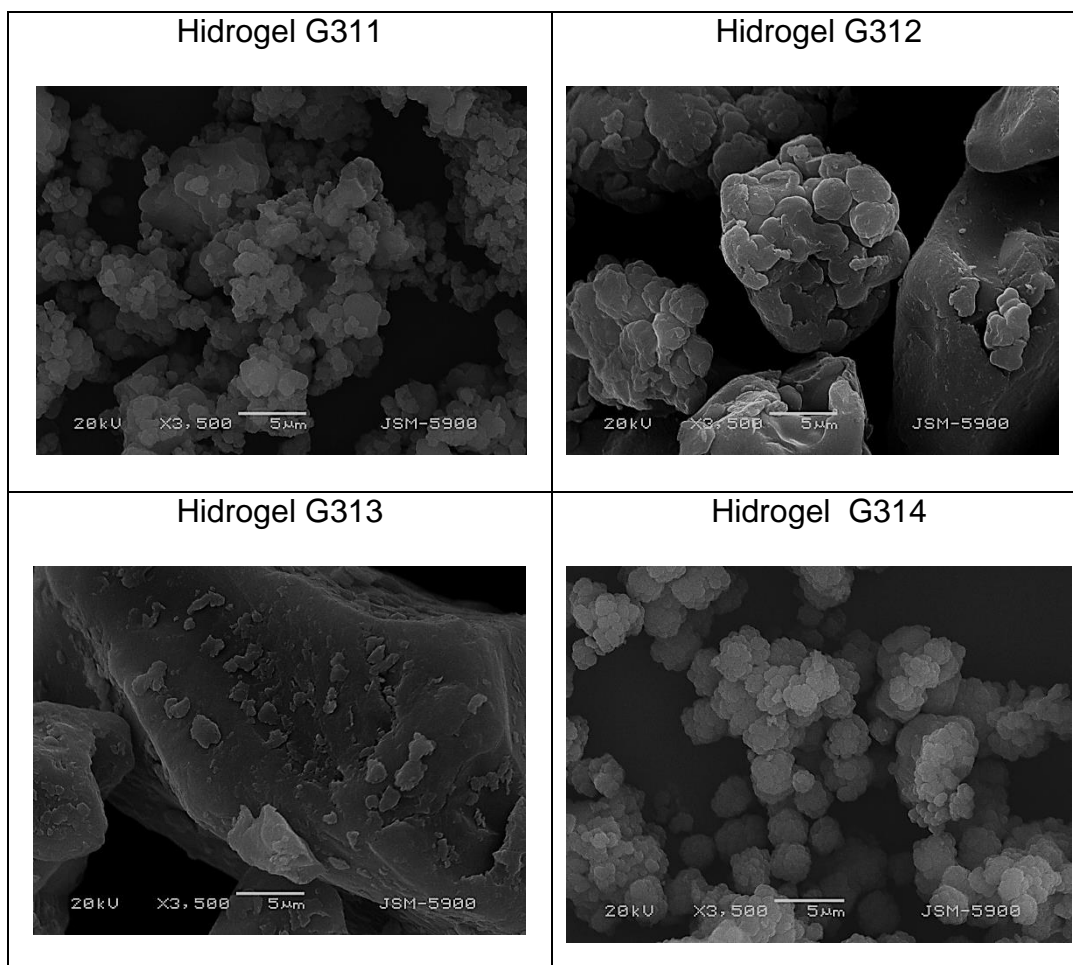
Las muestras se analizaron en forma de polvo (sin previa dispersión en ningún solvente, ni recubrimiento) utilizando un parche de carbono para adherir el polvo.

Se realizó un análisis estadístico utilizando el software Image-Pro Plus para medir la longitud de las partículas sintetizadas y cargadas con el fármaco.

Las características del microscopio empleado se presentan a continuación.

Microscopio electrónico de barrido, modelo jeol 5900-iv  
Voltaje 0.03 a 30 kv                      Resolución: 5nm en lv  
Platina motorizada en 5 ejes        Sistema de bajo vacío  
Sistema de microanálisis eds.

Las micrografías obtenidas para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) se presentan a continuación.



**Figura 38.** Micrografías electrónicas de barrido para los hidrogeles no cargados poli (HEMA-co-EGDMA). Barra = 5 (μm).

La morfología que presentan los hidrogeles estudiados mediante Microscopía Electrónica de Barrido (Figura 38) es heterogénea a pesar de que los hidrogeles G311 y G313 son en composición y en síntesis “iguales” al igual que para los hidrogeles G312 y G314.

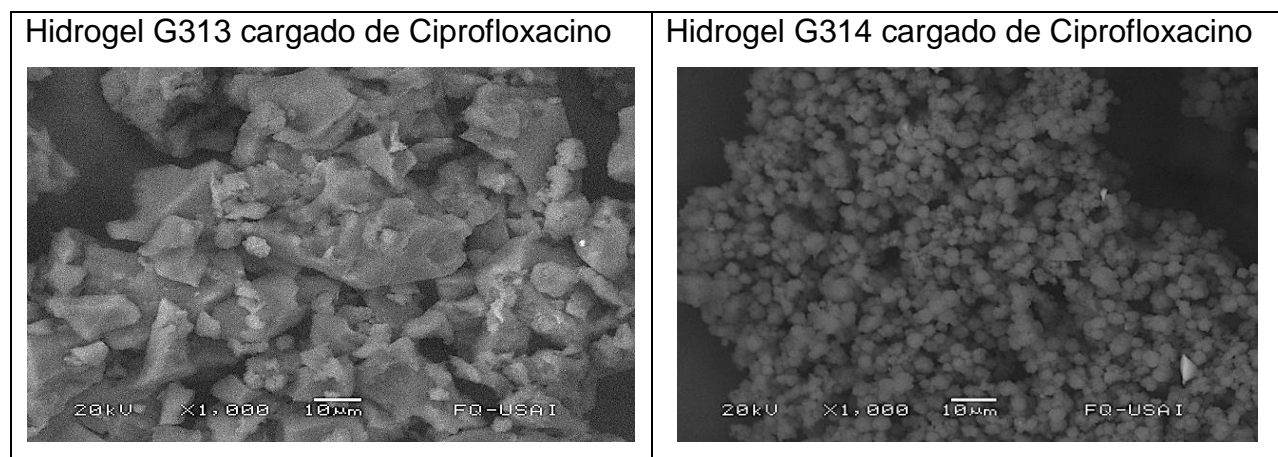
Mediante el análisis estadístico utilizando el software Image-Pro Plus para determinar el tamaño de las partículas de los hidrogeles se obtuvieron los resultados de la Tabla 11, cabe mencionar que solo se realizó el estudio para los hidrogeles cargados de Ciprofloxacino G313 y G314 (ver Figura 39) debido a que presentaron las mejores características para ser empleados como plataformas para SLM que se muestran más adelante.

**Tabla 11.** Tamaño de partícula determinado mediante MEB para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).

Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )				
Hidrogel	Promedio	Máx	Mín	Desvs
G311	1.34	21.46	0.16	2.63
G312	13.63	216.46	1.28	33.26
G313 s/Ciprofloxacino	21.55	69.08	0.64	14.31
G313 c/Ciprofloxacino	23.94	182.70	2.20	34.68
G314 s/Ciprofloxacino	3.17	6.35	1.60	0.71
G314 c/Ciprofloxacino	2.18	6.64	0.51	1.14

Para los hidrogeles G311 y G313, se observa un cambio en la morfología y tamaño de la partícula, teniendo el mayor tamaño de partícula el hidrogel G313. Se observa la misma tendencia para los hidrogeles G312 y G314.

Este diferencial de tamaño de partículas entre hidrogeles “iguales”, es decir, hidrogeles con la misma composición, pudiera deberse a la falta de control en las variables críticas durante el proceso de síntesis como por ejemplo el control de la velocidad de agitación en el reactor.



**Figura 39.** Micrografías electrónicas de barrido para los hidrogeles cargados poli (HEMA-co-EGDMA). Barra = 10 ( $\mu\text{m}$ )

Para los hidrogeles cargados de Ciprofloxacino (Figura 39) se realizó MEB pretendiendo hacer un mapeo evidenciando la presencia del Ciprofloxacino en los hidrogeles. La única manera de rastrearlo fue mediante el mapeo del flúor presente en la molécula de Ciprofloxacino; debido a que el flúor representa un 4% de la masa de Ciprofloxacino y sumando a esto los hidrogeles no cargan suficiente fármaco para poderlo evidenciar no se logró observar el Ciprofloxacino cargado en los hidrogeles mediante esta técnica.

## 7.2 Estudios de Captación de agua (IH).

En la Tabla 12 se observa el índice de hinchamiento en agua característico para los hidrogeles estudiados, este estudio se monitoreó durante siete días.

**Tabla 12.** Índice de hinchamiento para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).

Índice de hinchamiento		Promedio de índice de hinchamiento.
G311		
R1	1.9	2
R2	2	
R3	2	
G312		
R1	3.1	3
R2	3.1	
R3	2.8	
G313		
R1	3.2	3.4
R2	3.6	
R3	3.3	
G314		
R1	4.4	4.6
R2	4.4	
R3	5	

El índice de hinchamiento que presentan los hidrogeles en estudio puede ser relacionado con la capacidad de retención de fármaco, es decir, a mayor índice de hinchamiento mayor cantidad de Ciprofloxacino adsorbido. El hidrogel que presenta un mayor índice de hinchamiento es el G314 (ver Tabla 12), esto es consistente ya que es el hidrogel que adsorbe mayor cantidad de fármaco, por el contrario el hidrogel G312 es uno de los que presenta menor IH y para éste corresponde la menor adsorción de Ciprofloxacino. Los polímeros que pueden ser considerados hidrogeles son los siguientes: G312, G313 y G314, ya que absorben 30% o más de su peso en agua.

### 7.3 Recta de calibrado.

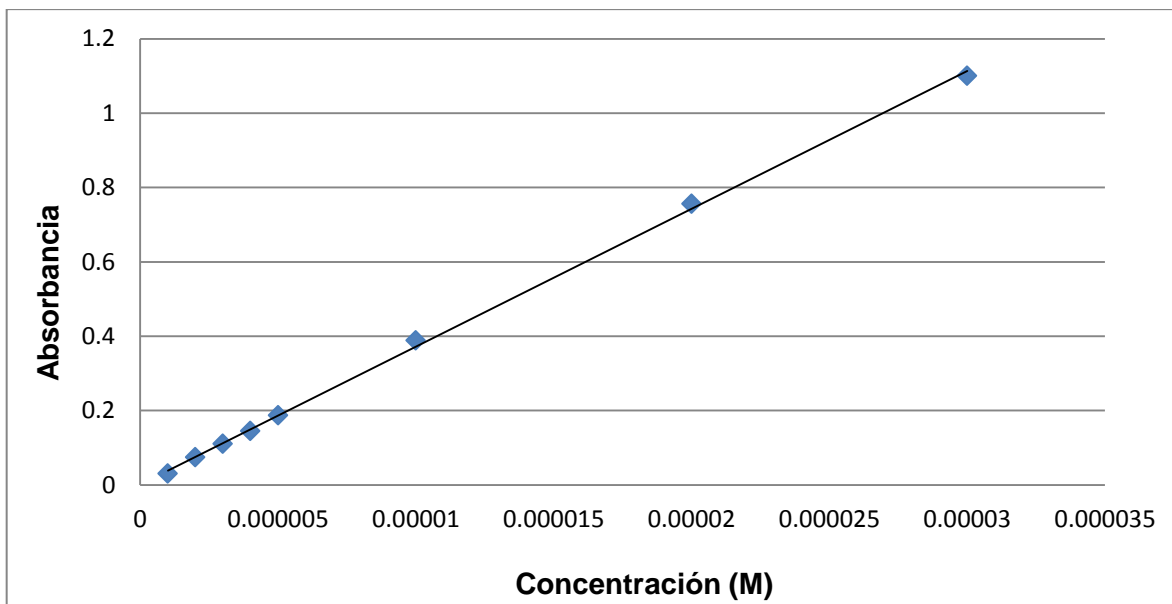
A partir de la Tabla 13 y de la Figura 40 se obtiene la ecuación para la recta de calibrado del Clorhidrato de Ciprofloxacino a 276.55 nm.

Ecuación:  $Y = 37063X + 0.0013$

$R^2 = 0.9993$

**Tabla 13.** Valores de absorbancia registradas en UV correspondientes a cada concentración para generar la recta de calibrado de Clorhidrato de Ciprofloxacino.

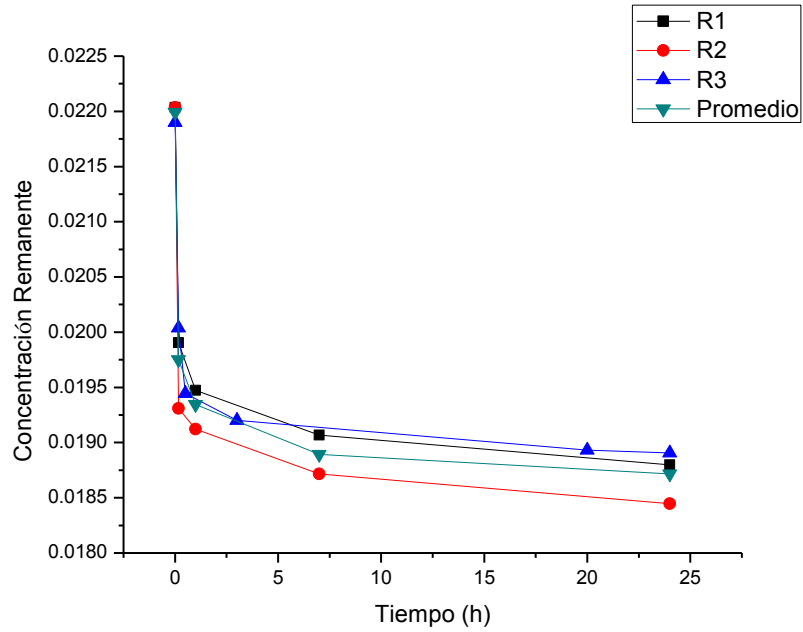
Concentración de Clorhidrato de Ciprofloxacino (M)	Absorbancia
0.000001	0.030
0.000002	0.074
0.000003	0.110
0.000004	0.145
0.000005	0.187
0.000010	0.388
0.000020	0.756
0.000030	1.100



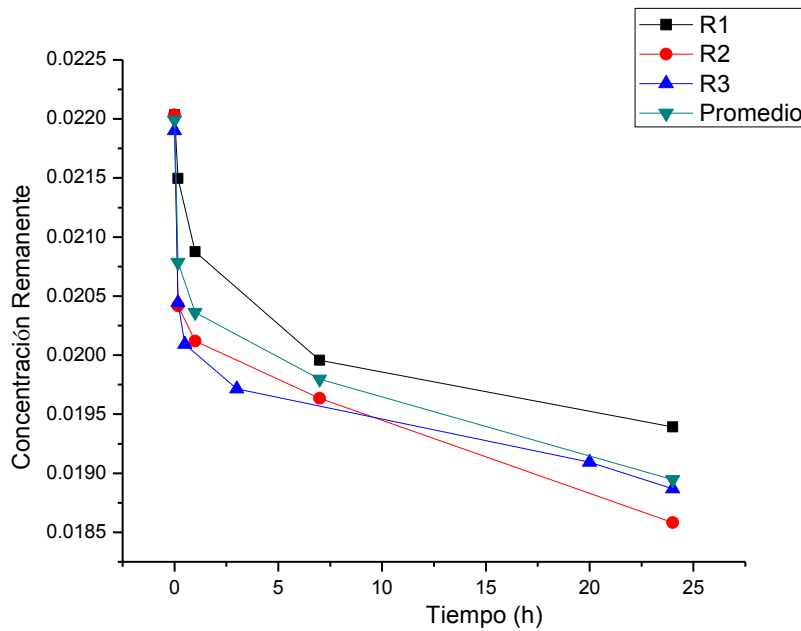
**Figura 40.** Recta de calibrado de Clorhidrato de Ciprofloxacino.

## 7.4 Cinéticas de Adsorción.

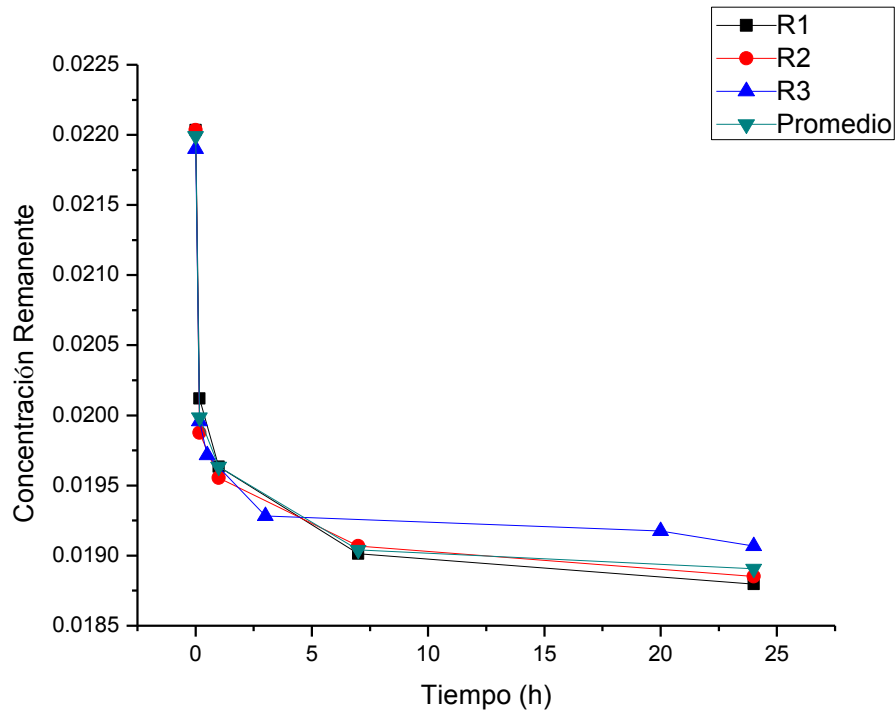
En las Figuras 41-44 se muestran, por triplicado, las cinéticas de adsorción del Clorhidrato de Ciprofloxacino para los cuatro hidrogeles estudiados.



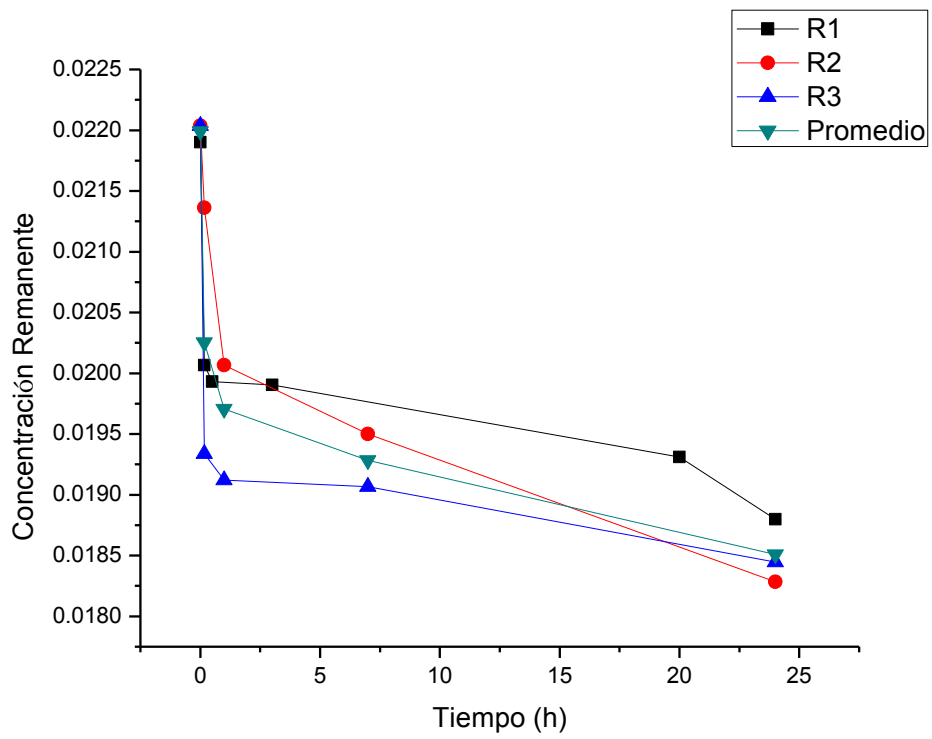
**Figura 41.** Cinética de adsorción para el Hidrogel G311.



**Figura 42.** Cinética de adsorción para el Hidrogel G312.



**Figura 43.** Cinética de adsorción para el Hidrogel G313.



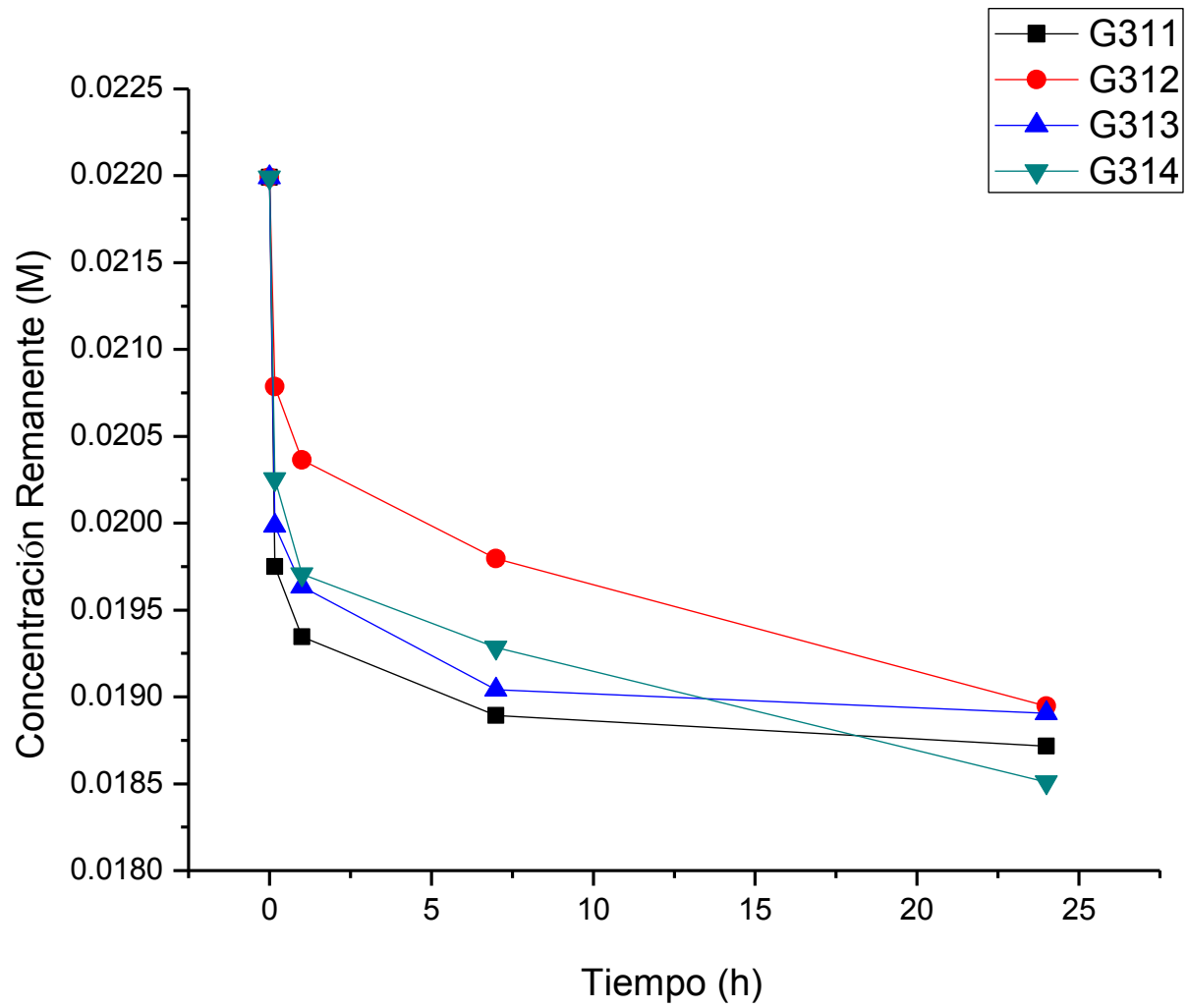
**Figura 44.** Cinética de adsorción para el hidrogel G314.



En la Tabla 14 se observa, en forma numérica, los datos representados en las Figuras anteriores.

**Tabla 14.** Concentraciones remanentes para las cinéticas de adsorción de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).

<b>Polímero</b>	<b>G311</b>	<b>G312</b>	<b>G313</b>	<b>G314</b>
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Concentración Remanente (M)</b>			
	<b>R1</b>			
0	0.0220	0.0220	0.0220	0.0220
0.17	0.0199	0.0215	0.0201	0.0193
1	0.0195	0.0209	0.0196	0.0191
7	0.0191	0.0200	0.0190	0.0191
24	0.0188	0.0194	0.0188	0.0184
<b>Tiempo (h)</b>	<b>R2</b>			
0	0.0220	0.0220	0.0220	0.0220
0.17	0.0193	0.0204	0.0199	0.0214
1	0.0191	0.0201	0.0196	0.0201
7	0.0187	0.0196	0.0191	0.0195
24	0.0184	0.0186	0.0189	0.0183
<b>Tiempo (h)</b>	<b>R3</b>			
0	0.0219	0.0219	0.0219	0.0219
0.17	0.0200	0.0204	0.0200	0.0201
0.5	0.0194	0.0201	0.0197	0.0199
3	0.0192	0.0197	0.0193	0.0199
20	0.0189	0.0191	0.0192	0.0193
24	0.0189	0.0186	0.0191	0.0188



**Figura 45.** Promedio de Concentración remanente para los cuatro hidrogel estudiados.

**Tabla 15.** Promedio de concentración remanente tras 24 horas de reacción en las cinéticas de adsorción para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).

Polímero	Promedio de concentración remanente (M)
G311	0.0187
G312	0.0189
G313	0.0189
G314	0.0185

Observando la Tabla 15 y la Figura 45 se aprecia que el hidrogel que carga más cantidad de Ciprofloxacino es el G314 (0.4530 g de Ciprofloxacino/g de hidrogel), en seguida se encuentra el hidrogel G311 que carga 0.4264 g de Ciprofloxacino/g de hidrogel, finalmente los hidrogeles que cargan menos cantidad de Ciprofloxacino son los G312 y G313, 0.3960 g, 0.4022 g de Ciprofloxacino por cada gramo de hidrogel.

Analizando la Figura 45 se puede apreciar que los hidrogeles G311 y G313 llegan al equilibrio al transcurrir 7 horas indicando que la capacidad de retención para estos hidrogeles en una solución de Ciprofloxacino 0.02 M llega al máximo transcurrido este periodo de tiempo, debido a que para los hidrogeles G311 y G313 se utiliza Krytox como dispersante pudiera ser que este se quede en la superficie de los hidrogeles y esto haga que las interacciones se vean favorecidas (fármaco-hidrogel) o bien que los huecos en la red del hidrogel se encuentren más disponibles para el fármaco.

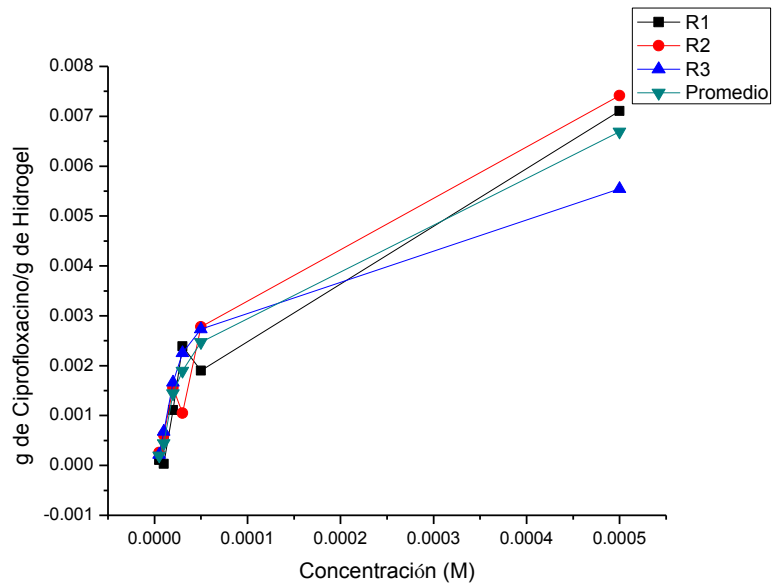
En cambio para los hidrogeles G312 y G314 no se aprecia que lleguen al equilibrio, esto puede indicar que la presencia del Krytox favorece que el proceso de adsorción del fármaco sea más rápido y debido a que en estos hidrogeles no se emplea Krytox para su síntesis no se observa que alcancen el equilibrio transcurrido las 24 horas de estudio, se confirmaría si se sigue el estudio de adsorción por más tiempo.

El estudio de adsorción no se siguió por más tiempo pues este estudio servirá como comparativo para otro estudio el cual se siguió durante 24 horas.

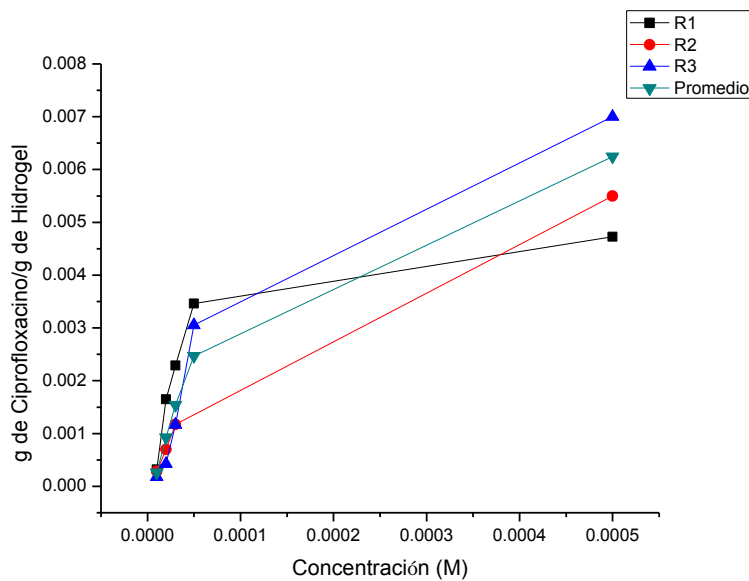
Las variaciones que se presentan entre cada réplica para la construcción de la cinética de adsorción para cada hidrogel estudiado, pueden deberse a que el tamaño de poro o partícula es heterogéneo debido a que en la síntesis de los hidrogeles no se utiliza un controlador o bien porque no se controló la agitación durante el proceso de síntesis, por ello estas variaciones en la adsorción del fármaco.

## 7.5 Isotermas de Adsorción.

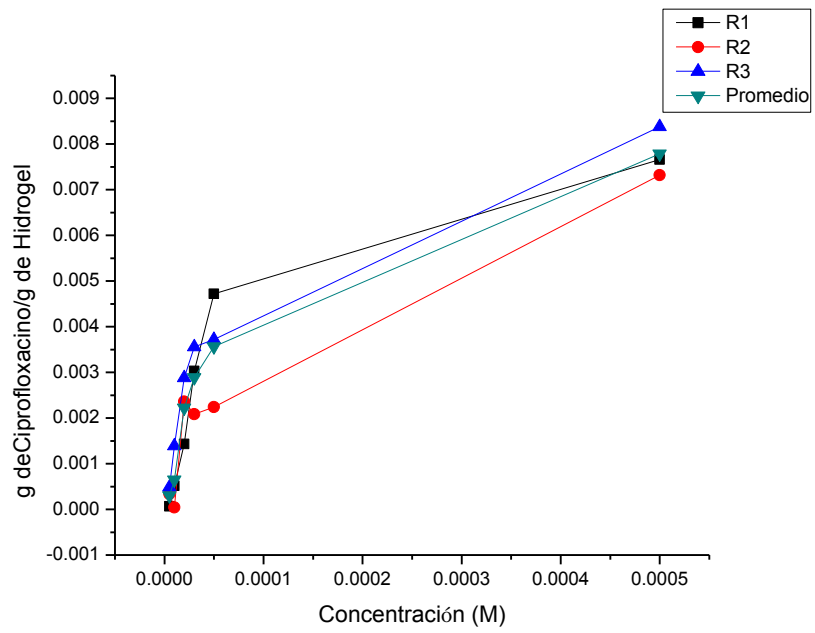
En las Figuras 46-49 y en la Tabla 16 se muestra los resultados obtenidos para las isotermas de adsorción.



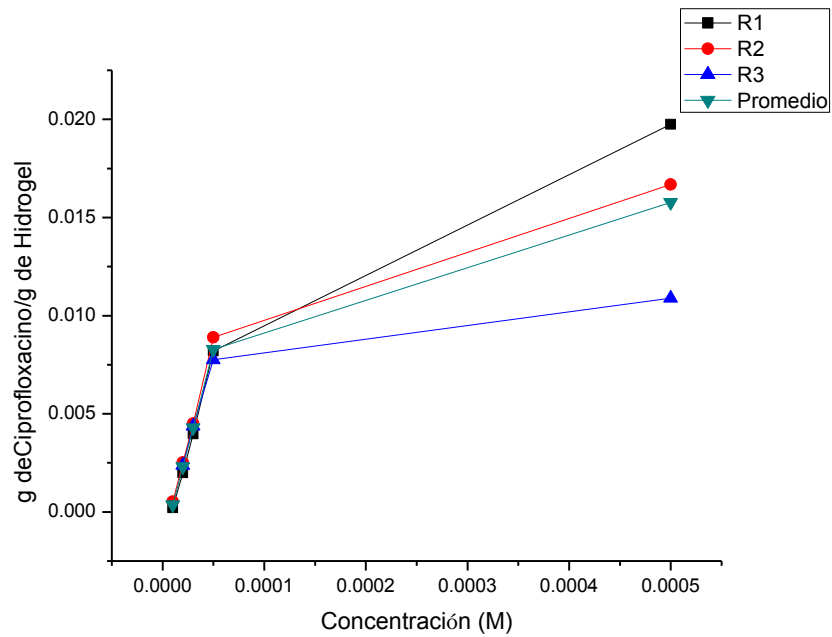
**Figura 46.** Isotermas de Adsorción para el hidrogel G311.



**Figura 47.** Isotermas de Adsorción para el hidrogel G312.



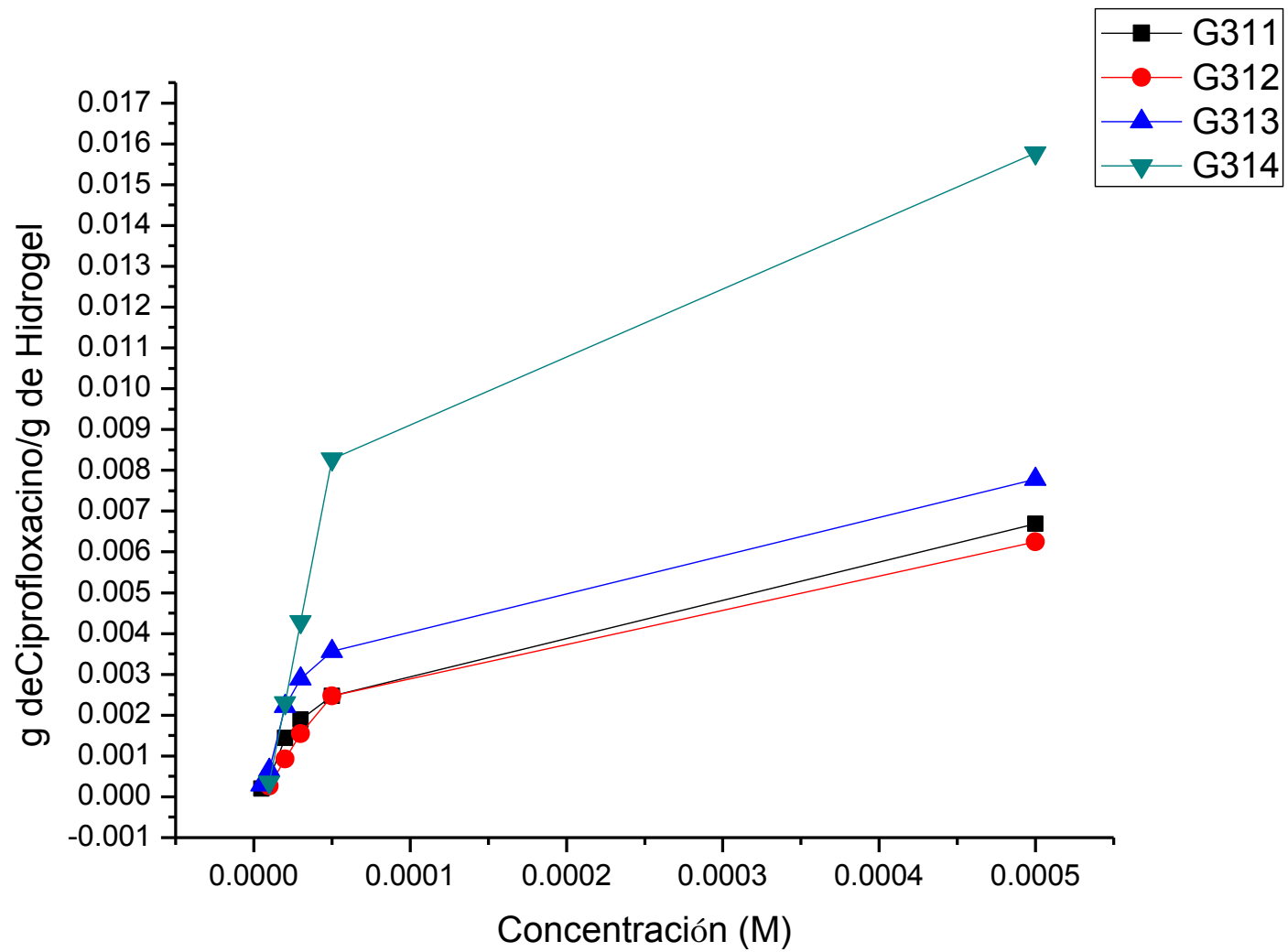
**Figura 48.** Isothermas de Adsorción para el hidrogel G313.



**Figura 49.** Isothermas de Adsorción para el hidrogel G314.

**Tabla 16.** Gramos de Ciprofloxacino adsorbidos por gramo de hidrogel.

Concentración (M)	g de Ciprofloxacino /g de hidrogel	Concentración (M)	g de Ciprofloxacino /g de hidrogel	Concentración (M)	g de Ciprofloxacino /g de hidrogel
R1		R2		R3	
<b>Hidrogel G311</b>					
0.000005	0.000110	0.000005	0.000258	0.000005	0.000217
0.00001	0,00003	0.00001	0.00061	0.00001	0.00068
0.00002	0.00111	0.00002	0.00156	0.00002	0.00167
0.00003	0.00239	0.00003	0.00105	0.00003	0.00226
0.00005	0.00190	0.00005	0.00278	0.00005	0.00273
0.0005	0.0071	0.0005	0.0074	0.0005	0.0055
<b>Hidrogel G312</b>					
0.000005	0.000173	0.00001	0.00029	0.00001	0.00018
0.00001	0.00032	0.00002	0.00070	0.00002	0.00042
0.00002	0.00165	0.00003	0.00117	0.00003	0.00117
0.00003	0.00229	0.0005	0.0055	0.00005	0.00306
0.00005	0.00346	-	-	0.0005	0.0070
0.0005	0.0047	-	-	-	-
<b>Hidrogel G313</b>					
0.000005	0.000065	0.000005	0.000338	0.000005	0.000488
0.00001	0.00052	0.00001	0,00004	0.00001	0.00139
0.00002	0.00143	0.00002	0.00236	0.00002	0.00288
0.00003	0.00303	0.00003	0.00208	0.00003	0.00356
0.00005	0.00472	0.00005	0.00224	0.00005	0.00372
0.0005	0.0077	0.0005	0.00732	0.0005	0.0084
<b>Hidrogel G314</b>					
0.00001	0.00020	0.00001	0.00052	0.00002	0.00238
0.00002	0.00200	0.00002	0.00253	0.00003	0.00438
0.00003	0.00397	0.00003	0.00451	0.00005	0.00775
0.00005	0.00820	0.00005	0.00889	0.0005	0.0109
0.0005	0.0197	0.0005	0.0167	-	-



**Figura 50.** Comparativo entre las Isothermas de adsorción de Ciprofloxacino obtenidas de hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).



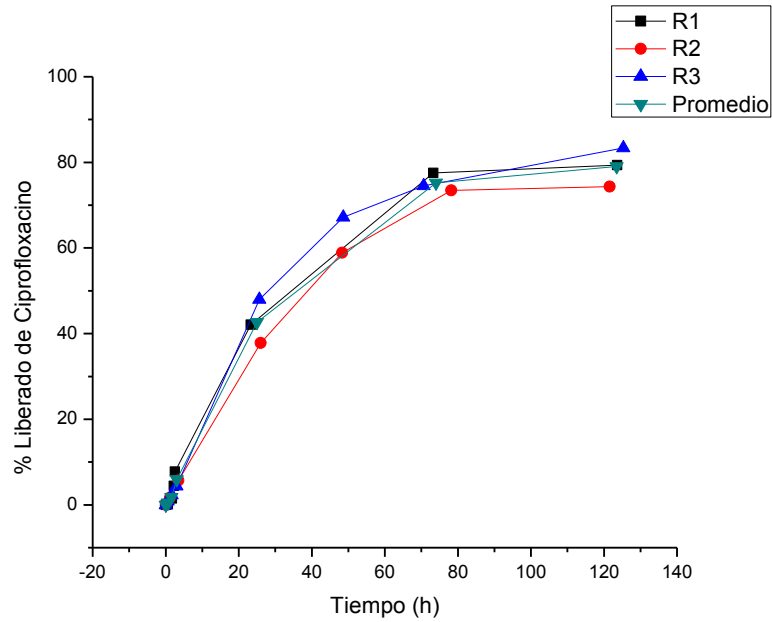
El tipo de isothermas que presentan los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) (ver Figura 50) con estructura no controlada son de tipo I ó Langmuir, corresponde a una adsorción en monocapa. La cantidad adsorbida aumenta con la concentración de Ciprofloxacino hasta alcanzar un valor límite correspondiente al recubrimiento de la superficie por una monocapa, es característica de los sólidos microporosos. Se reconoce por una rápida subida inicial, en la zona de bajas concentraciones de Ciprofloxacino, debida al llenado de microporos, y una larga plataforma pseudohorizontal en la zona central de la isoterma, que refleja la ausencia de adsorción en multicapas sobre la superficie del sólido.

Las variaciones que se presentan entre cada réplica para la construcción de las isothermas de adsorción, para los hidrogeles en estudio pueden deberse a que el tamaño de poro o partícula son heterogéneos debido a que en la síntesis del hidrogel no se utiliza un controlador por ello estas variaciones en la adsorción del fármaco.

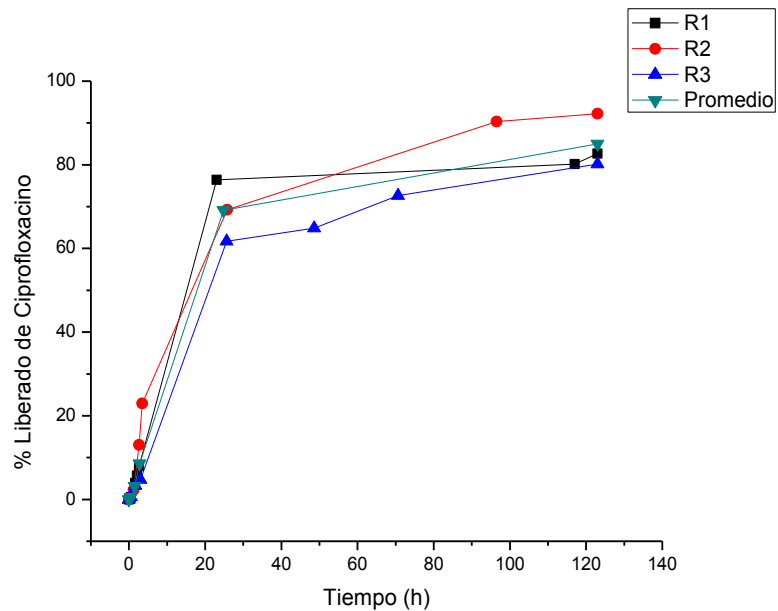
Observando la Figura 50 se aprecia que entre hidrogeles en composición iguales no se obtienen isothermas semejantes, esto puede ser provocado porque para la obtención de los hidrogeles no se emplea un controlador y esto hace que los poros generados en los hidrogeles en composición iguales sean heterogéneos.

## 7.6 Cinética de Liberación “*in vitro*”.

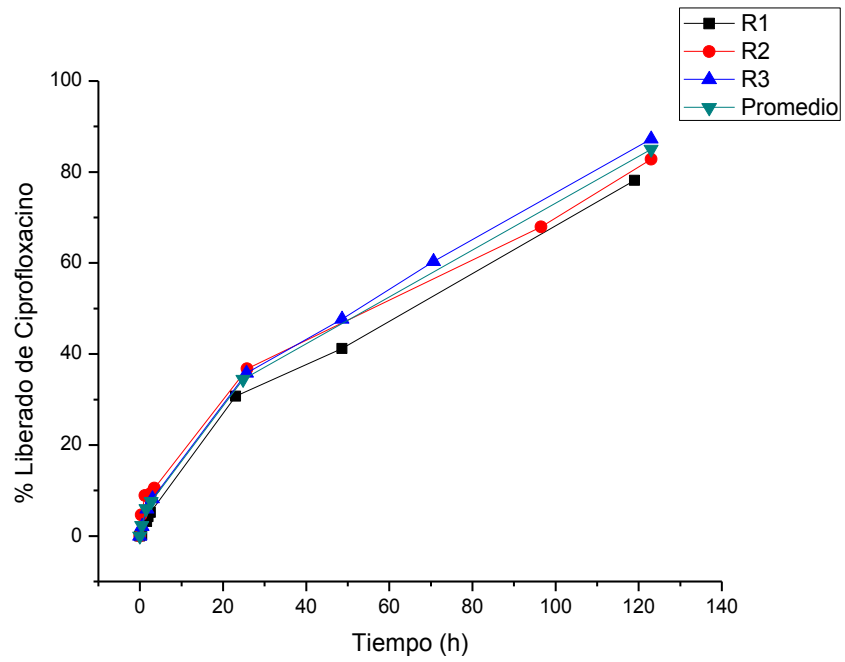
En las Figuras 51-54, así como en la Tabla 17 se muestran los resultados de liberación *in vitro* de Ciprofloxacino desde los hidrogeles.



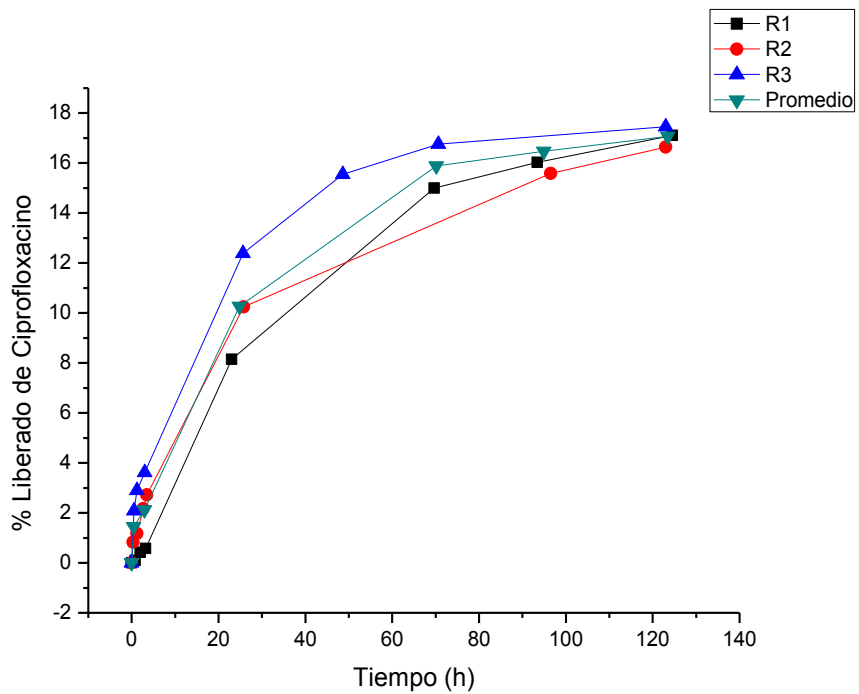
**Figura 51.** Liberación *in vitro* para el hidrogel G311 cargado de Ciprofloxacino.



**Figura 52.** Liberación *in vitro* para el hidrogel G312 cargado de Ciprofloxacino.



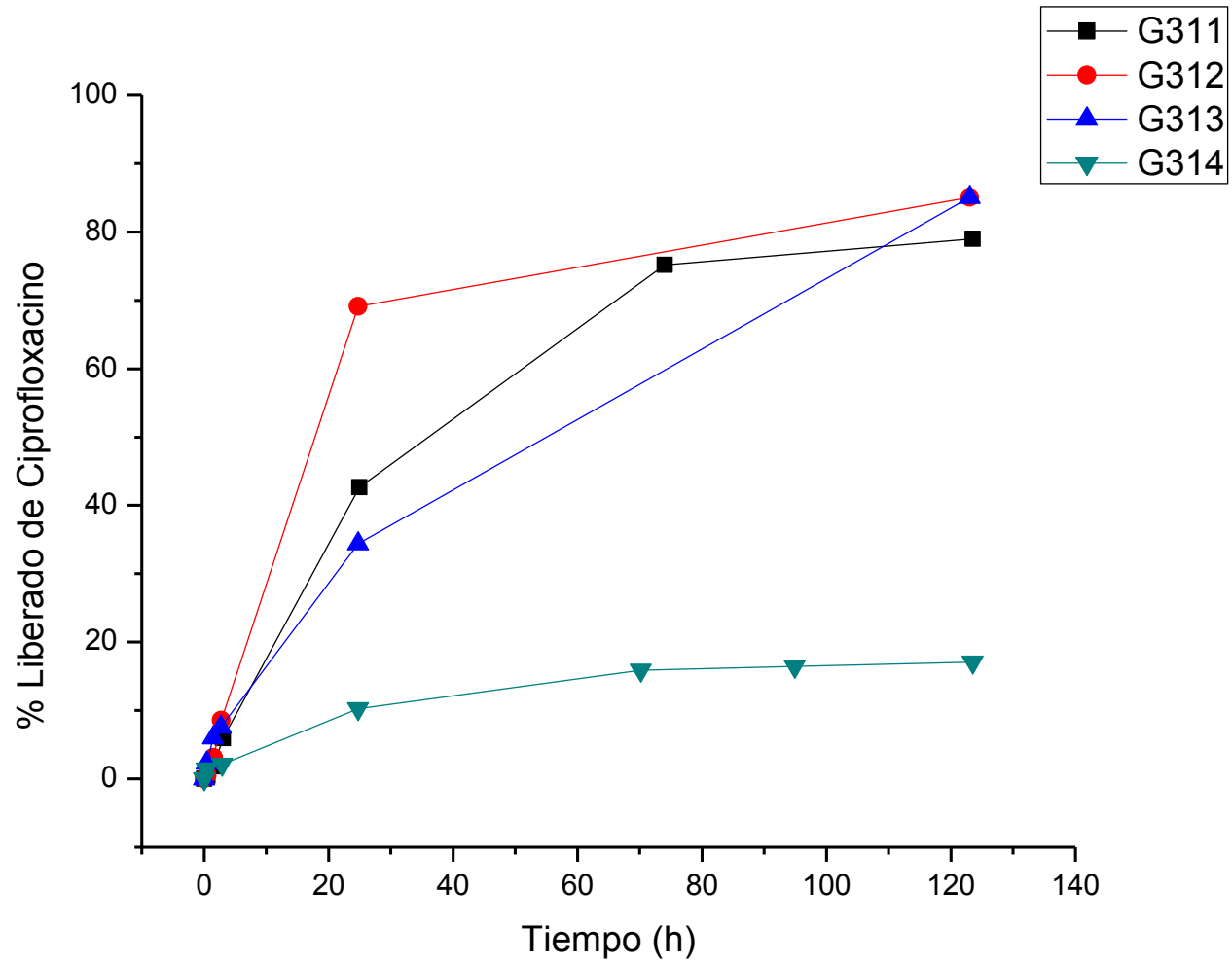
**Figura 53.** Liberación *in vitro* para el hidrogel G313 cargado de Ciprofloxacino.



**Figura 54.** Liberación *in vitro* para el hidrogel G314 cargado de Ciprofloxacino.

**Tabla 17.** Porcentaje liberado de Ciprofloxacino para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA).

Liberación "in vitro" para los hidrogeles							
G311		G312		G313		G314	
Tiempo (h)	% liberado de Ciprofloxacino	Tiempo (h)	% liberado de Ciprofloxacino	Tiempo (h)	% liberado de Ciprofloxacino	Tiempo (h)	% liberado de Ciprofloxacino
<b>R1</b>							
0	0	0	0	0	0	0	0
0.6	0.113	0.5	0.545	0.43	0.258	0.8	0.094
1.75	1.490	1.66	3.959	1.6	3.170	2	0.421
2.217	4.448	2.12	5.717	2	4.230	3.2	0.577
2.55	7.735	2.667	7.976	2.5	5.156	23	8.151
23.3	42.108	23	76.386	23	30.723	69.7	14.999
73.3	77.553	117	80.152	48.64	41.203	93.4	16.026
123.6	79.342	123	82.663	119	78.159	124.5	17.102
<b>R2</b>							
0	0	0	0	0	0	0	0
0.33	0.289	0.33	0.338	0.33	4.590	0.33	0.824
1.23	1.657	1.23	2.210	1.23	8.864	1.23	1.173
3.52	5.672	2.65	13.056	2.65	9.412	2.65	2.174
26	37.832	3.52	22.955	3.52	10.528	3.52	2.719
48.3	58.924	25.75	69.240	25.75	36.735	25.75	10.248
78.2	73.462	96.5	90.334	96.5	67.959	96.5	15.580
121.6	74.365	123	92.241	123	82.825	123	16.641
<b>R3</b>							
0	0	0	0	0	0	0	0
0.55	0.828	0.55	0.596	0.55	2.112	0.55	2.085
1.683	2.288	1.683	3.286	1.683	5.914	1.23	2.903
3	4.369	3	4.749	3	8.202	3	3.623
25.63	48.009	25.63	61.708	25.63	35.790	25.63	12.389
48.64	67.165	48.64	64.852	48.64	47.646	48.64	15.546
70.64	74.553	70.64	72.658	70.64	60.321	70.64	16.763
125.3	83.342	123	80.190	123	87.238	123	17.457



**Figura 55.** Liberación *in vitro* promedio para los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) cargados de Ciprofloxacino.

Para la liberación *in vitro* se aprecia en la Figura 55 que el hidrogel G314 resultó ser el único que prolonga la liberación del fármaco por más tiempo (17.07% de fármaco liberado) en comparación con el resto de los hidrogeles estudiados, este hidrogel puede ser empleado como excipiente para formular una forma farmacéutica de liberación modificada de Ciprofloxacino, aunque también puede presentar cierta desventaja ya que al liberar muy lento el fármaco éste no cumpla con las concentraciones séricas necesarias para cumplir con la posología del fármaco, para el hidrogel G313 (85.03 % de fármaco liberado) tiene una tendencia a seguir liberando el fármaco a través del tiempo este comportamiento difiere de las gráficas obtenidas para los otros hidrogeles estudiados.

El comportamiento para el hidrogel G313 puede ser favorable para el empleo como excipiente en la formulación de una forma farmacéutica de liberación modificada ya que no solo prolonga la liberación sino que lo puede hacer a las concentraciones necesarias para cumplir la pauta posológica para el fármaco empleado.

Los hidrogeles G311 y G312 liberan en promedio 79.02 % y 85.03% respectivamente del fármaco transcurridas 123 horas de liberación.

Observando que los hidrogeles estudiados requieren un periodo de tiempo mayor a 5 días para liberar toda su carga de fármaco, esto puede ser útil en algunas dolencias que necesitan tratamiento con antibiótico por tiempos prolongados, en comparación con Ciprofloxacino administrado directamente en el medio el cual se disuelve a razón de 1 miligramo por segundo que es como se encuentra en FF convencionales para este fármaco.

Debido a que se busca un sistema que libere el Ciprofloxacino para obtener la pauta posológica durante un periodo de 5 a 7 días se emplearon los polímeros G313 y G314 para el estudio de liberación *in vivo*.

## 7.7 Cinética de Liberación “*in vivo*”.

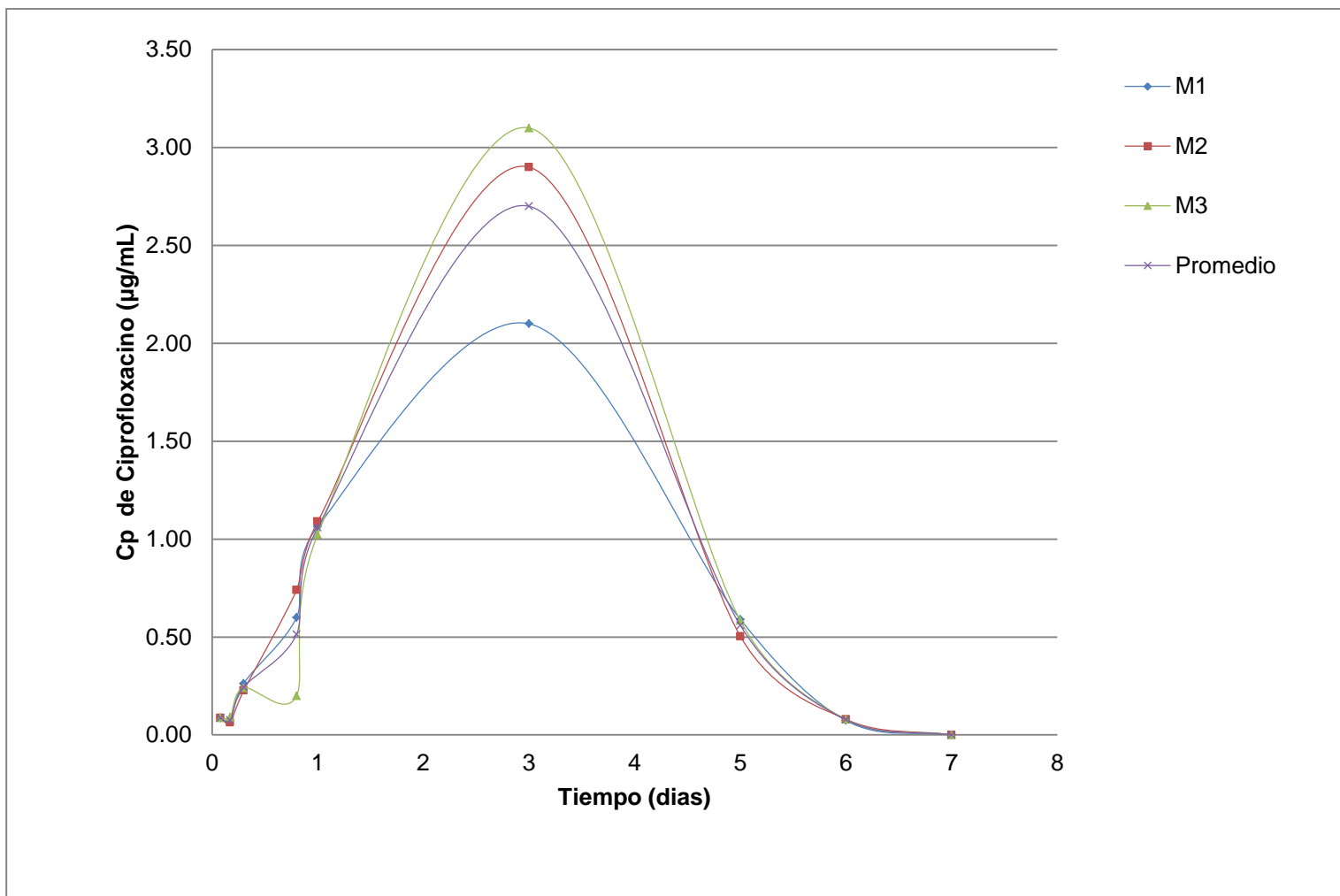
En las Tablas 18-19 y la Figura 56 se muestran los resultados de las cinéticas *in vivo* obtenidos para el hidrogel G313.

**Tabla 18.** Concentración plasmática de Ciprofloxacino registrada de cada corrida para cada muestra del hidrogel G313.

POLÍMERO G313. Cp de Ciprofloxacino ( $\mu\text{g/mL}$ )									
Muestra	M1			M2			M3		
Tiempo (días)	C1	C2	C3	C1	C2	C3	C1	C2	C3
0.08	0.09	0.09	0.08	0.09	0.08	0.09	0.09	0.08	0.09
0.17	0.07	0.07	0.07	0.06	0.07	0.06	0.09	0.09	0.09
0.3	0.26	0.26	0.27	0.23	0.22	0.23	0.24	0.24	0.24
0.8	0.6	0.6	0.6	0.74	0.74	0.74	0.2	0.2	0.2
1	1.06	1.06	1.07	1.09	1.09	1.09	1.02	1.03	1.02
3	2.1	2.1	2.1	2.9	2.9	2.9	3.1	3.1	3.1
5	0.59	0.59	0.59	0.5	0.5	0.51	0.58	0.58	0.59
6	0.07	0.08	0.07	0.09	0.07	0.08	0.08	0.08	0.08
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tabla 19.** Promedio de Concentración plasmática de Ciprofloxacino para las tres corridas de cada muestra correspondiente al implante del hidrogel G313.

Tiempo (días)	Cp ( $\mu\text{g/mL}$ ) M1	Cp ( $\mu\text{g/mL}$ ) M2	Cp ( $\mu\text{g/mL}$ ) M3
0.08	0.09	0.09	0.09
0.17	0.07	0.06	0.09
0.3	0.26	0.23	0.24
0.8	0.60	0.74	0.20
1	1.06	1.09	1.02
3	2.10	2.90	3.10
5	0.59	0.50	0.58
6	0.07	0.08	0.08
7	0.00	0.00	0.00



**Figura 56.** Concentración plasmática de Ciprofloxacino monitoreada a diferentes tiempos después de la administración de implante del hidrogel G313 cargado de Ciprofloxacino.



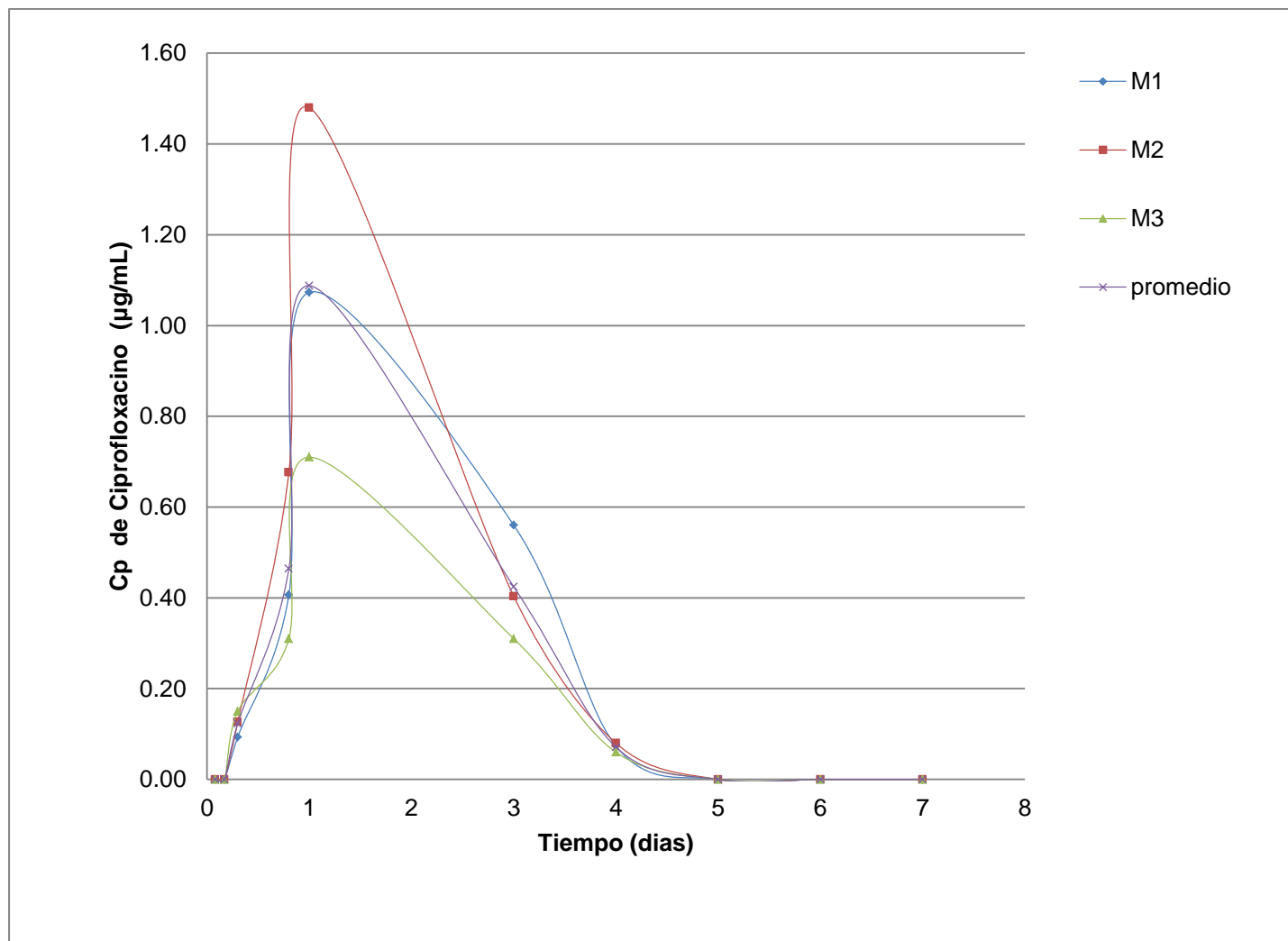
En las Tablas 20-21 y la Figura 57 se muestran los resultados de las cinéticas *in vivo* obtenidos para el hidrogel G314.

**Tabla 20.** Concentración plasmática de Ciprofloxacino registrada de cada corrida para cada muestra del hidrogel G314.

POLÍMERO G314. Cp de Ciprofloxacino ( $\mu\text{g/mL}$ )									
Muestra	M1			M2			M3		
Tiempo (días)	C1	C2	C3	C1	C2	C3	C1	C2	C3
0.08	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.17	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.3	0.09	0.1	0.09	0.13	0.12	0.13	0.15	0.15	0.15
0.8	0.4	0.41	0.41	0.68	0.67	0.68	0.31	0.31	0.31
1	1.08	1.08	1.06	1.48	1.48	1.48	0.71	0.71	0.71
3	0.56	0.56	0.56	0.41	0.39	0.41	0.31	0.31	0.31
4	0.07	0.07	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06	0.06	0.06
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tabla 21.** Promedio de Concentración plasmática de Ciprofloxacino para las tres corridas de cada muestra correspondiente al implante del hidrogel G314.

Tiempo (días)	Cp ( $\mu\text{g/mL}$ ) M1	Cp ( $\mu\text{g/mL}$ ) M2	Cp ( $\mu\text{g/mL}$ ) M3
0.08	0.00	0.00	0.00
0.17	0.00	0.00	0.00
0.3	0.09	0.13	0.15
0.8	0.41	0.68	0.31
1	1.07	1.48	0.71
3	0.56	0.40	0.31
4	0.07	0.08	0.06
5	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00



**Figura 57.** Concentración plasmática de Ciprofloxacino monitoreada a diferentes tiempos después de la administración de implante del hidrogel G314 cargado de Ciprofloxacino.

### 7.7.1 Cálculo de área bajo la curva.

El cálculo del área bajo la curva se obtuvo mediante el método trapezoidal, esto para los dos hidrogeles sometidos a este estudio. Con los datos obtenidos en la Tabla 19 se calculó el ABC para el hidrogel G313.

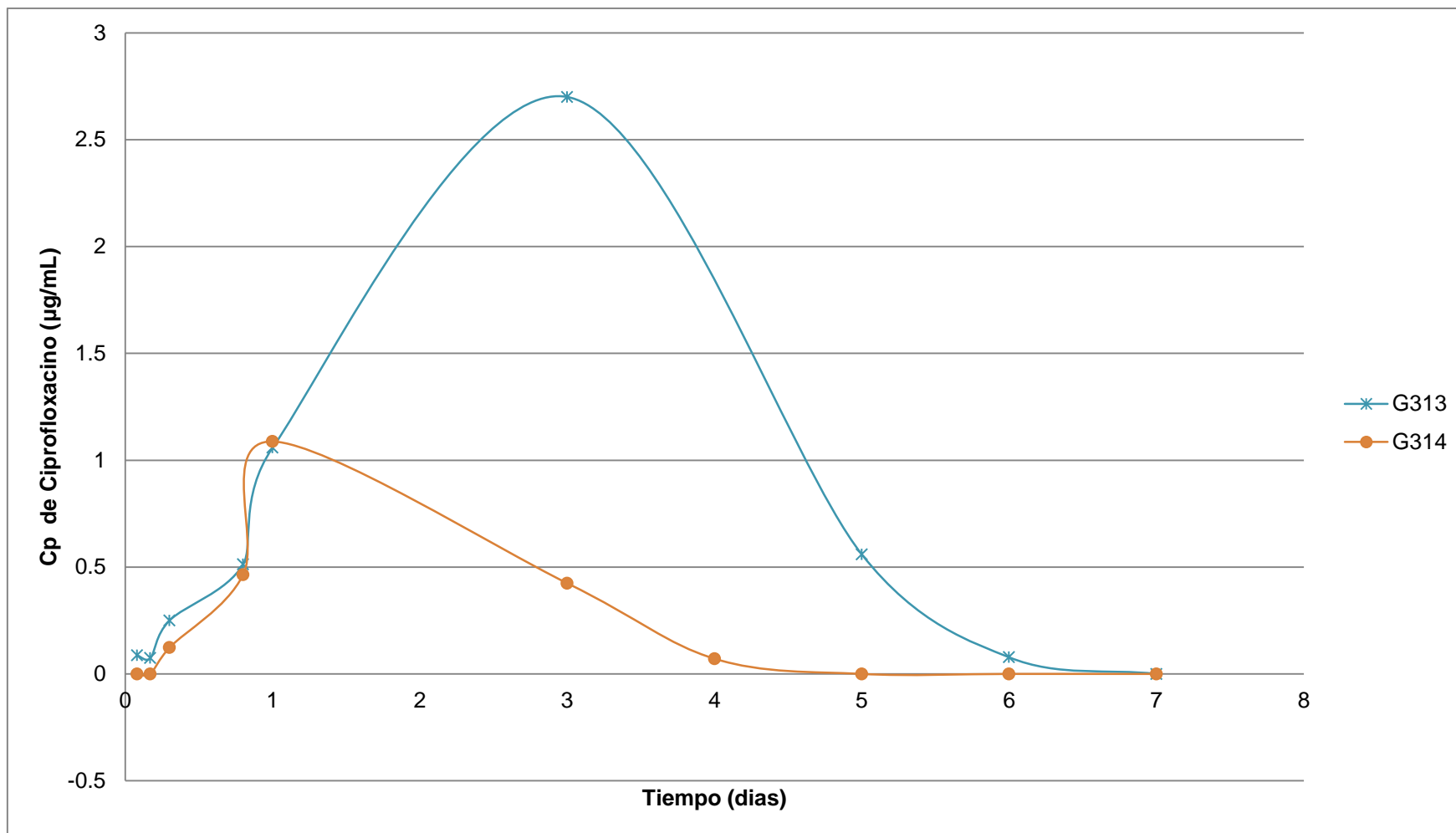
**Tabla 22.** Cálculo del ABC para la cinética de liberación de Ciprofloxacino cargado en el hidrogel G313.

Tiempo (días)	Promedio de Cp de Ciprofloxacino de las tres muestras. ( $\mu\text{g/mL}$ )	$(C_{pn}+C_{p(n+1)})/2$	$t(n+1)-t_n$	ABC
0.08	0.09	0.081	0.09	0.007
0.17	0.07	0.159	0.13	0.021
0.3	0.24	0.378	0.5	0.189
0.8	0.51	0.786	0.2	0.157
1	1.06	1.879	2	3.759
3	2.70	1.629	2	3.259
5	0.56	0.318	1	0.318
6	0.08	0.039	1	0.039
7	0.00	-	-	-
-	-	-	ABC 0-t =	7.75

Con los datos obtenidos en la tabla 21 se calculó el ABC para el hidrogel G314.

**Tabla 23.** Cálculo del ABC para la cinética de liberación de Ciprofloxacino cargado en el hidrogel G314.

Tiempo (días)	Promedio de Cp de Ciprofloxacino de las tres muestras. ( $\mu\text{g/mL}$ )	$(C_{pn}+C_{p(n+1)})/2$	$t(n+1)-t_n$	ABC
0.08	0.00	0	0.09	0
0.17	0.00	0.062	0.13	0.008
0.3	0.12	0.294	0.5	0.147
0.8	0.46	0.776	0.2	0.155
1	1.09	0.756	2	1.512
3	0.42	0.248	1	0.248
4	0.07	0.036	1	0.036
5	0.00	0	1	0
6	0.00	0.00	1	0
7	0.00	-	ABC 0-t =	2.11



**Figura 58.** Comparativo de liberación *in vivo* entre un hidrogel sintetizado con Krytox (G313) y uno sin Krytox (G314).

En la literatura se han descrito dos modelos de acción de los antibióticos: aquellos fármacos cuya eficacia depende de lograr una concentración elevada en plasma y tejidos se denominan “concentración-dependientes” y los fármacos para los cuales es más importante su presencia a una concentración cercana a la mínima inhibitoria, clasificados como “tiempo-dependientes”. Las fluoroquinolonas son dependientes de la concentración.

Las relaciones entre el 125 para ABC/CMI y 10 para Cmax/CMI han sido recomendadas para lograr una alta eficacia de los medicamentos antibióticos dependientes de la concentración.

Para evitar cepas resistentes a los antibióticos dependientes de la concentración la relación ABC/CMI debe ser mayor 100 y obtener una Cmax/CMI mayor a 8 [44].

Para averiguar si alguno de los hidrogeles sometidos al estudio biológico cumple con una ABC/CMI > 125 y una Cmax/CMI mayor a 8, se realizó el siguiente cálculo:

El ABC obtenido experimentalmente (ver Tabla 22) para el hidrogel G313 es de 7.75, tomando en cuenta que la CMI para *Escherichia coli* es 0.06 µg/mL [43] se obtiene:

$$ABC_{G313}/CMI = 7.75/0.06 = 129.17.$$

$$Cmax_{G313}/CMI = 2.7/0.06 = 45.$$

Realizando el mismo cálculo anterior se obtiene para el hidrogel G314 (Ver Tabla 23):

$$ABC_{G314}/CMI = 2.11/0.06 = 35.17.$$

$$Cmax_{G314}/CMI = 1.09/0.06 = 18.17.$$

Observando los resultados anteriormente obtenidos, el hidrogel que satisface con un ABC/CMI > 125 y un Cmax/CMI > 8 es el hidrogel G313 (ver Figura 58), al cumplir con estos cocientes, ya establecidos para las fluoroquinolonas dependientes de la concentración, además de conseguir la pauta posológica deseada, evita la generación de cepas resistentes al antibiótico.

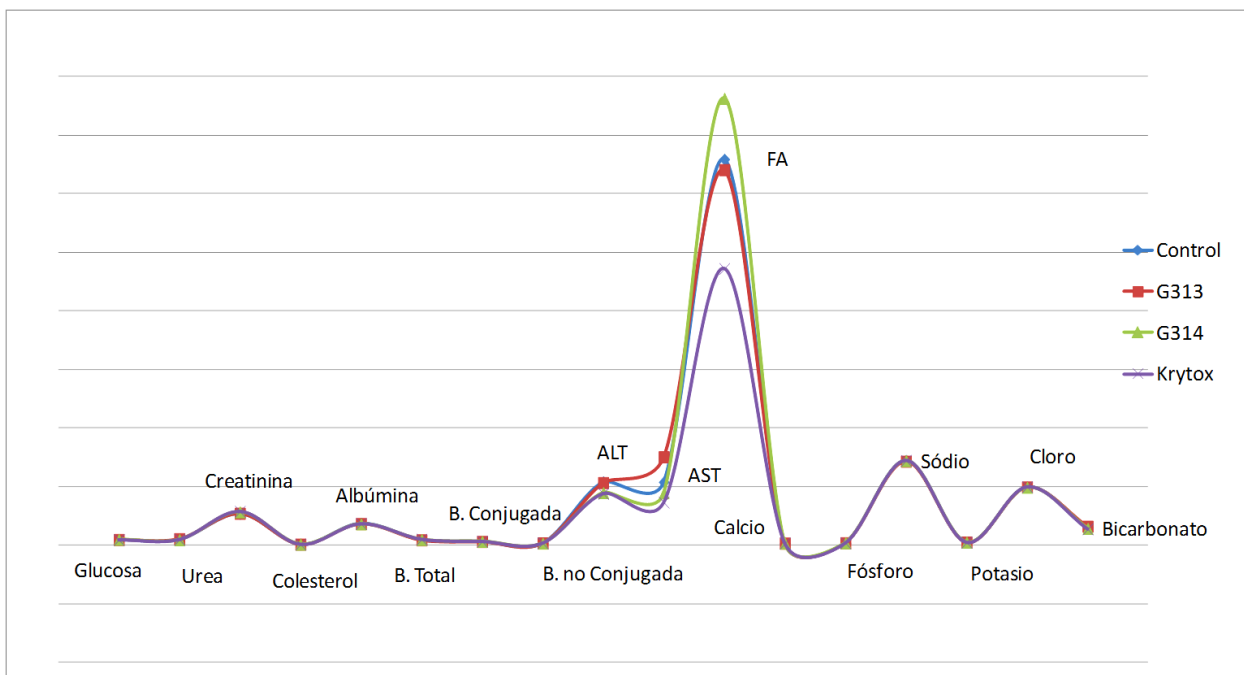
## 7.8 Estudios de Toxicidad.

### 7.8.1 Evaluación de la función hepática y renal.

En la Tabla 24 se muestran los resultados numéricos obtenidos de los analitos estudiados en suero tras la evaluación de la función renal y hepáticas después de 21 días de la administración de los implantes de los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) cargados de Ciprofloxacino en ratas.

**Tabla 24.** Evaluación de la función hepática y renal en suero de rata tras 21 días de la administración del implante.

Identificación	Unidades	Promedio Control	DE Control	Promedio G313	Promedio G314	Promedio Krytox
Glucosa	mmol/L	8.6	0.6	8.9	9.1	8.7
Urea	mmol/L	9.4	0.9	10.3	8.6	9.1
Creatinina	μmmol/L	53	4	54	56	57
Colesterol	mmol/L	0.95	0.08	0.95	1.00	0.98
Albúmina	g/L	37	1	36	36	36
B. Total	mmol/L	8.6	1.3	8.2	9.0	9.5
B. Conjugada	mmol/L	5.7	1.1	5.5	5.8	5.9
B. no Conjugada	mmol/L	3	0.4	3	3	3
ALT	U/L	107	20	106	89	88
AST	U/L	107	61	150	89	73
FA	U/L	658	203	640	762	472
Calcio	mmol/L	2.61	0.06	2.60	2.58	2.70
Fósforo	mmol/L	3.3	0.2	3.4	3.4	3.3
Sódio	mmol/L	144	1	143	144	144
Potasio	mmol/L	4.3	0.3	4.3	4.4	4.3
Cloro	mmol/L	99	2	99	98	99
Bicarbonato	mmol/L	30	3	32	28	27



**Figura 59.** Comparativo de la función renal y hepática entre el grupo control y los grupos implantados con los hidrogeles G313, G314 y Krytox.

Se sometió al estudio de toxicidad el hidrogel G313 el cual no contiene Krytox en su composición, el hidrogel G314 que contiene Krytox en su composición e implantes conteniendo solamente Krytox en una cantidad proporcional a la que contiene el hidrogel G314 esto con la finalidad de comparar si ocasionaban toxicidad alguno de sus componentes, es decir, el hidrogel sólo poli (HEMA-co-EGDMA), el hidrogel con Krytox (HEMA-co-EGDMA-Krytox) o bien sólo el Krytox.

Revisando los datos de la tabla 24 se puede observar que de acuerdo a los valores promedio obtenidos para cada uno de los analitos determinados para evaluar la función renal y hepática normal en ratas del grupo control, la función hepática y renal no se ve afectada tras 21 días de haber administrado los implantes conteniendo el hidrogel G313, G314 y los implantes conteniendo solamente Krytox, debido a que los valores promedio obtenidos para cada grupo de estudio se encuentra dentro de los valores normales obtenidos en el grupo control (ver Figura 59).

Así mismo, se puede concluir que los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) obtenidos con o sin Krytox (a una concentración del 5% peso respecto HEMA) no ocasionan toxicidad renal ni hepática tras 21 días de la administración subcutánea.



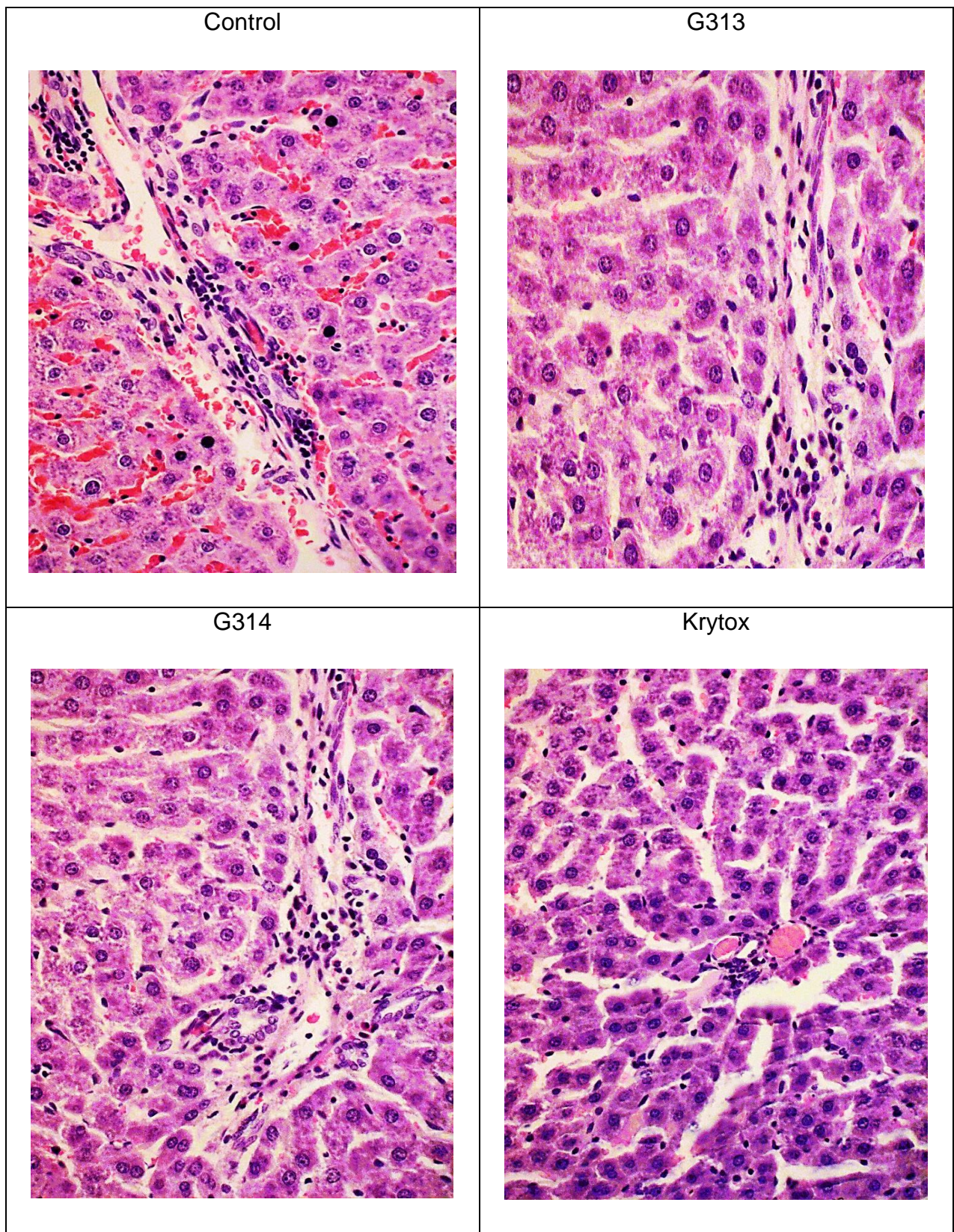
## **7.8.2 Análisis Histopatológico: Riñón, Hígado y Piel.**

Analizando las 9 muestras de tejido para cada grupo sometido a estudio (G313, G314, Krytox) y 5 muestras pertenecientes al grupo control, correspondientes a los 7, 14, 21 días tras la administración del respectivo implante se obtienen los siguientes resultados para todos los grupos analizados con respecto al grupo control:

### **7.8.2.1 Hígado.**

En el parénquima y alrededor de algunos conductos biliares, se aprecian discretos agregados de células inflamatorias compuestas principalmente por linfocitos y células plasmáticas. Los vasos sanguíneos están distendidos por abundantes eritrocitos (congestión).

Los cambios histomorfológicos observados en el hígado (ver Figura 60) son discretos e inespecíficos, además, se encontraron en prácticamente todos los tejidos remitidos incluso en los controles, por lo que no pueden ser atribuidos a ninguno de los tratamientos aplicados.



**Figura 60.** Micrografías de cortes de hígado para los grupos sometidos al estudio de toxicidad.



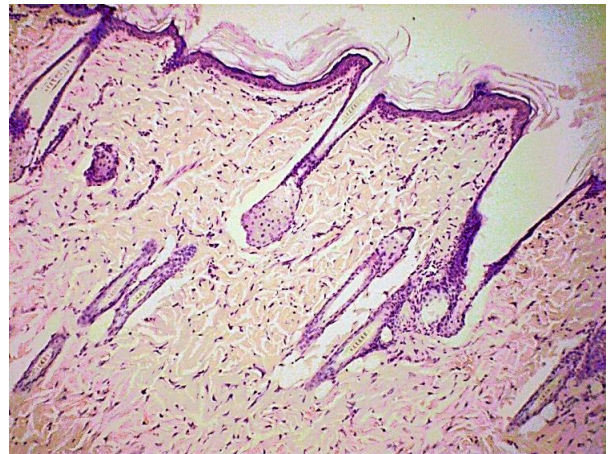
### 7.8.2.2 Piel

Las alteraciones en el tejido subcutáneo (ver Figura 61), en el sitio de aplicación del implante, en todos los casos se relaciona con la irritación inducida por la aplicación de los diferentes implantes y no por el material que conforman éstos.

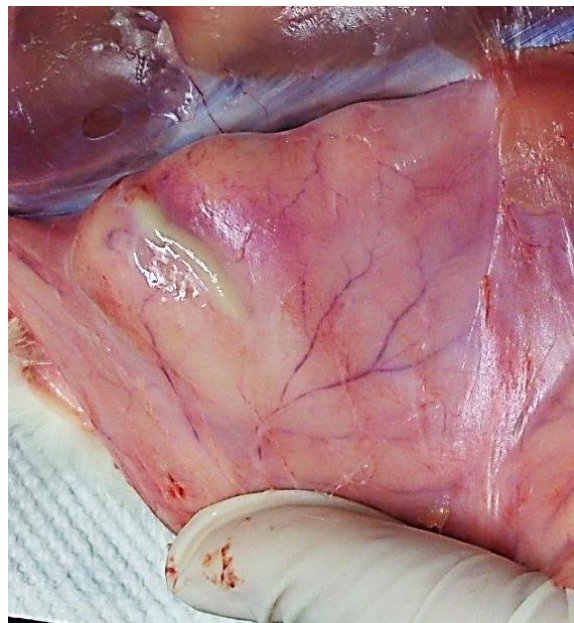
**G313**



**G314**



**Figura 61.** Micrografías de cortes de piel para los grupos sometidos al estudio de toxicidad.

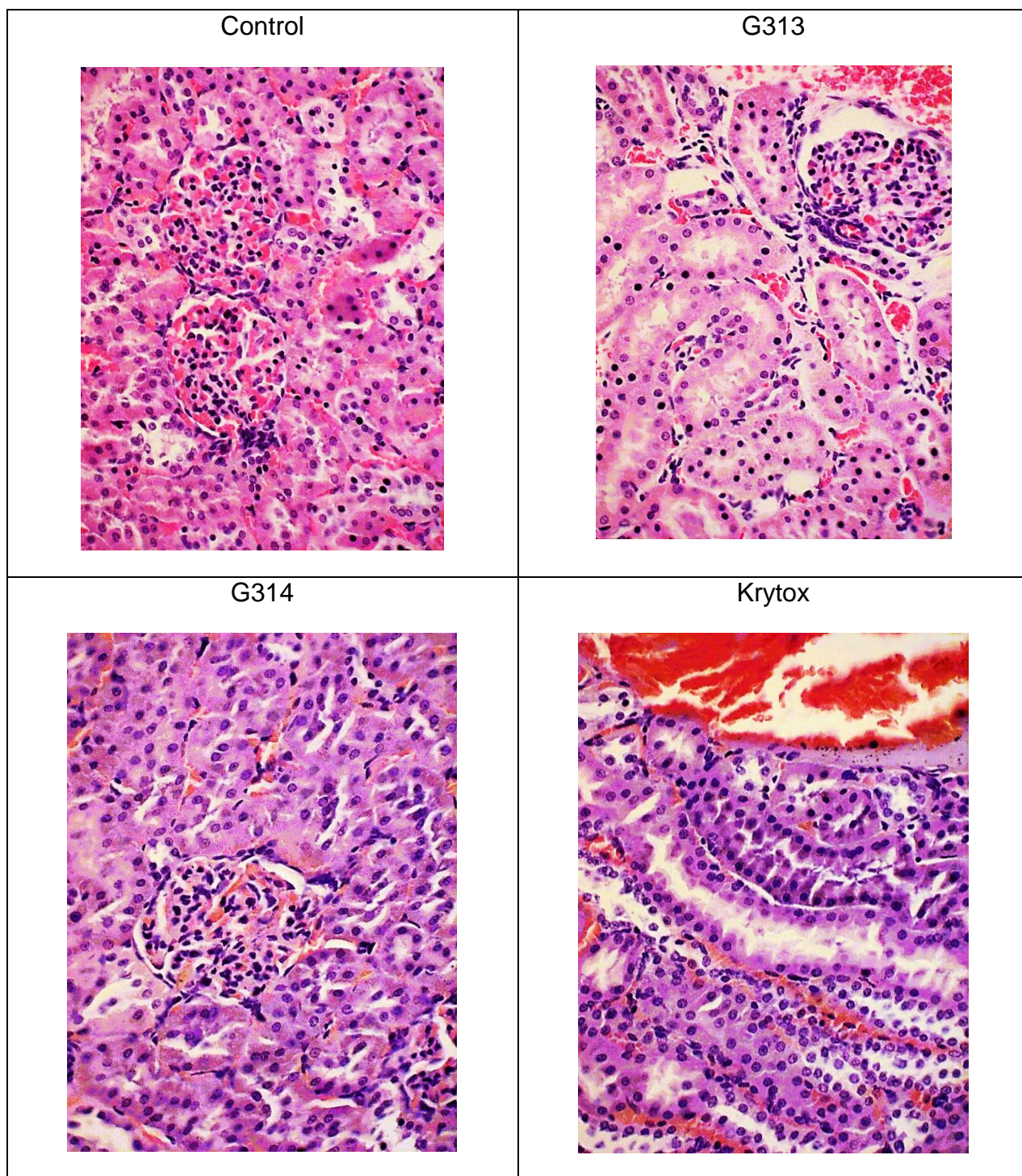


**Figura 62.** Vista de la zona de aplicación para el implante de Krytox.



### 7.8.2.3 Riñón.

Se revisaron también cortes histológicos de riñón, en los que no se encontraron alteraciones histomorfológicas, Figura 63.



**Figura 63.** Micrografías de cortes de riñón para los grupos sometidos al estudio de toxicidad.

## 8. CONCLUSIONES

- a) Los hidrogeles G311, G313 y G312, G314 son diferentes entre sí a pesar de que su composición es la misma respectivamente.
- b) Aunado a que se sometieron a molienda como tratamiento previo a los hidrogeles estudiados, se determinaron tamaños de partícula distintos mediante la técnica de MEB tal vez ocasionado porque no se emplea un controlador en la síntesis esto ocasiona variaciones en los resultados obtenidos.
- c) El hidrogel G314 adsorbe 0.4530 g de Ciprofloxacino por cada gramo de hidrogel, mientras que los demás hidrogeles presentan una adsorción promedio de 0.0.4022 g, 0.3969 g, 0.4264 g de Clorhidrato de Ciprofloxacino por cada gramo de hidrogel G313, G312 y G311, respectivamente.
- d) La presencia del Krytox en los hidrogeles G311 y G313 favorece la interacción entre el fármaco y el hidrogel, por ello en la cinética de adsorción alcanza el equilibrio en menor tiempo en comparación con los hidrogeles que no contienen Krytox.
- e) El tipo de isoterma que presentan los hidrogeles es de tipo I o Langmuir, la cantidad adsorbida aumenta con la concentración de Ciprofloxacino hasta alcanzar un valor límite correspondiente al recubrimiento de la superficie por una monocapa, que es característica de los sólidos microporosos.
- f) El hidrogel G313 presentó las características deseadas para ser empleado como un SLM para Clorhidrato de Ciprofloxacino ya que cumplió con los parámetros farmacocinéticos de una  $ABC/CMI > 125$  y una  $C_{max}/CMI > 8$  establecidos para las fluoroquinolonas en la liberación *in vivo*.
- g) Los hidrogeles poli (HEMA-co-EGDMA) obtenidos con o sin Krytox (a una concentración del 5% peso respecto HEMA) no ocasiona toxicidad tras 21 días de la administración subcutánea.

## 9. PERSPECTIVAS

- a) Establecer los parámetros críticos que afectan la síntesis de los hidrogeles por ejemplo la velocidad de agitación y controlarlos.
- b) Validar el método de obtención (síntesis) de los hidrogeles.
- c) Realizar el estudio de liberación *in vitro* a diferentes pH.
- d) Realizar el estudio de liberación *in vitro* a pH y temperatura biológicos para poder hacer el comparativo *in vivo-in vitro*.
- e) Elaborar el estudio de toxicidad a largo plazo en el caso de que el hidrogel G313 se empleará para formulaciones veterinarias subcutáneas.
- f) Desarrollar formulas y FF factibles con el hidrogel G313 para la administración humana, y que cumpla con la pauta posológica deseada.

## 10. ANEXO 1.

Condiciones de alojamiento de los animales de laboratorio empleados para la realización del estudio de liberación *in vivo* y toxicidad objetivos de esta tesis.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

UNIDAD DE CONSTATACIÓN DE PRODUCTOS  
QUÍMICO-BIOLÓGICOS Y BIOTERIO



Dra. María Josefa Bernad  
Departamento de Farmacia  
Facultad de Química – UNAM  
PRESENTE.

Estimada Dra. Bernad:

Por este medio le informo acerca de las condiciones de alojamiento de las ratas usadas en la tesis "Cinética de liberación y caracterización de hidrogeles poli-HEMA-coEGDMA con estructura no controlada cargados de ciprofloxacina" de la alumna Nayeli Gómez López con número de cuenta 305036720 que se llevó a cabo en las instalaciones de la Unidad de Constatación de Productos Químico-Biológicos y Bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

Los animales usados fueron de raza Wistar reproducidos en la UCPQByB, se emplearon 33 machos con un rango de peso de 250 a 400 g de peso.

Las instalaciones del bioterio cumplen con los requerimientos de la NOM-062-ZOO-1999 "Especificaciones técnicas para la producción, y uso de los animales de laboratorio"; para roedores.

Las condiciones ambientales fueron temperatura en rango de 18 a 26 ° Centígrados, Humedad Relativa del 40 – 70%, con 12 horas de luz y 12 de oscuridad controladas electrónicamente, recambios de aire de 20 a 40 por hora.

Los animales se alojaron en cajas de policarbonato con tapas de acero inoxidable. El agua de bebida fue potable y se administró ad libitum. El alimento de la marca "Rodent Laboratory Chow 5001". Los cambios de material de cama se realizaron los días lunes, miércoles y viernes.

Sin más por el momento, me despido con un cordial saludo.

Atentamente

MVZ Julio César Sánchez Lemus  
Jefe de la UCPQByB

---

Ciudad Universitaria, Coyoacán, CP 04510, México, DF  
F.MVZ, Edificio 16, tel/fax 5622-5947

## 11. ANEXO 2.

Información nutricional de alimento para los animales de laboratorio empleados para la realización de éste estudio.

<b>Rodent Laboratory Chow.</b>	CONTENIDO NETO 22.68 Kg AUTORIZACIÓN SAGARPA A-0207-171 USO VETERINARIO <b>5001</b>
<b>Análisis Garantizado.</b> Humedad: 12.0% MAX. Proteína: 23.0% MIN. Grasa: 4.5% MIN. Fibra: 6.0% MAX. Cenizas: 8.0% MAX.	
<b>Ingredientes.</b> Maiz molido, harina de soya descascarillada, pulpa de remolacha deshidratada, harina de pescado, avena molida, levadura de cerveza deshidratada, melaza de caña, harina de alfafa deshidratada, suero de leche deshidratado, germen de trigo, grasa animal porcina preservada con BHA, harina de carne de cerdo, salvado de trigo, sal, carbonato de calcio, DL-metionina, cloruro de colina, suplemento de vitamina D3, ácido fólico, suplemento de vitamina A, dimetilpirimidinol bisulfito de menadiona (vitamina K), hidrocloreuro de piridoxina (vitamina B6), biotina, mononitrato de tiamina, suplemento de niacina, pantoteonato de calcio, suplemento de vitamina E, suplemento de vitamina B12, suplemento de riboflavina, sulfato ferroso, óxido manganeso, óxido de zinc, carbonato ferroso, sulfato de cobre, sulfato de zinc, iodato de calcio, carbonato de cobalto.	
<b>Indicaciones.</b> Alimento balanceado para ratas, ratones y hámster. Suministrar a libre acceso a ratas, ratones y hámster. De igual forma se deberá proveer agua limpia y fresca.	
<b>Recomendaciones.</b> Mantener el producto en un lugar seco y fresco, lejos del alcance de los insectos y otros roedores. No ofrezca el producto si se enlame, cambia de apariencia o color. Prohibido su uso en alimentación de rumiantes.	
<b>Elaborado por:</b> PMI Nutrition International L.L.C PO Box 19798 Brentwood, MO 63144, USA	



## 12. BIBLIOGRAFÍA.

1. Wise, Donald L. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000. págs. 65-90.
2. Josep-Eladi Baños Díez, Magí Farré Albaladejo. Principios de Farmacología Clínica. Bases Científicas de la Utilización de Medicamentos. Barcelona: Masson, 2002. págs. 24-28.
3. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. ¿Nos aportan algo en la práctica clínica?, Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. N°1, Pamplona, España: Servicio Navarro de Salud, 2005, Vol. 13.
4. Pharmacopoeia, European. Directorate for the Quality of Medicines of the. Sixth Edition. Strasbourg: s.n., 2008.
5. Ding, X., Alani, A.W.G., Robinson, J.R. Extended-release and targeted drug delivery system. 21st Edition (D.B. Troy, Ed.). s.l.: Remington, Lippincott Williams, 2002. cap. 47, págs. 939-964,.
6. Chien, Y.W., Lin, S. Drug delivery: controlled release. En: Encyclopedia of Pharmaceutical. 2006. <http://dx.doi.org/10.1081/E-EPT-100001051>. págs. 1082-1103. Vol. vol.1.
7. FDA. Oral Extended (Controlled) Release Dosage Forms In Vivo Bioequivalence and In Vitro. September 1993.
8. Skelly, J.P., Almidon, W.H., Barr, L.Z., Benet, J.E., Carter, J.R., Robinson, V.P., Shah y Yacobi, A. in vitro and in vivo testing and correlation for oral controlled/modified-release dosage forms. s.l. : Pharm. Res, 1990. págs. 7: 975-982.
9. Real Farmacopea Española. 3º Edición. s.l.: Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia Española, 2005.
10. Unites States Pharmacopoeia 31 and National Formulary 26. Pharmacopoeial Convention. Rockville, USA : s.n., 2008.
11. Swarbrick, James. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Second Edition. New York: Marcel Dekker, 2004. págs. 239-255.
12. Fassih, R.A. y Ritschel, W.A. J. Pharm. s.l.: Sci, 1993. págs. 82, 750.
13. Sistemas de Liberación, Sáez et. N°3, España, Revista Iberoamericana de polímeros, 2002, Vol. 3.
14. Dumitriu, S. Polymeric Biomaterials. Nueva York: Marcel Dekker, Inc, 1994. pág. 41.

15. Ranade, U.V., The Journal of Clinical Pharmacology. págs. 30, 10 ,1990.
16. Akelah, A. y Moet, A. "Functionalized Polymers and Their Applications", Chapman and Hall, Londres, 1990.
17. Jeyanthi, R. y Rao, K. P. Biomaterials. 1990. págs. 11, 238.
18. Jozefonvicz, J. y Jozefowicz, M. Polymeric Biomaterials. Nueva York: Marcel Dekke, 1994. pág. 394.
19. Puisieux, F., Barrat, G., Benita, S., Couarraze, G., Couvreur, P., Devissaguet, J.P., Dubernet, C., Fattal, E., Fessi, H., Vanthier, C. Polymeric Biomaterials. Nueva York : Marcel Dekker, Inc, 1994. pág. 749.
20. Szycher, M., Siciliano, A.A. y Reed, A.M. Polymeric Biomaterials. Nueva York: Marcel Dekker, 1994. pág. 233.
21. Bascones, A., Vega, J.M., Olmo, N., Lizarbe, M.A. y Gavilanes, J.G. Polymeric Biomaterials. Nueva York: Marcel Dekker, 1994. pág. 277.
22. Rastrelli, A. Polymeric Biomaterials. Nueva York: Marcel Dekker, 1994.
23. M. Consuelo Jimenéz, Juan Soto, Luis A. Villaescusa. Química Física para Ingenieros Químicos. Valencia, España: Universidad Politécnica de Valencia, 2006. págs. 161-174.
24. 15901, International Standard ISO. Pore size distribution and porosity of solid materials by mercury porosimetry and gas adsorption. 2006. Part 2: Analysis of mesopores and macropores by gas adsorption.
25. K. Matyjaszewski, T. P Davis. Handbook of Radical Polymerization. New York: Wiley-Interscience, 2002.
26. C. J. Hawker, A. W. Bosman, E. Harth. Chemical Reviews. Washington, D. C.: s.n., 2001.
27. Matyjaszewski, J. Xia. Chemical Reviews. Washington, D. C: s.n., 2001. págs. 101, 2921.
28. Hoare T, Kohane D. Polymer, pág. 49; 2007 y 2008.
29. Polimerización radical. Zuluaga, Grande y. N°6, s.l.: Revista Iberoamericana de Polímeros, Noviembre de 2010, Vol. 11. págs. 339-359.
30. Odian, George. Principles of Polimerization. Staten Island, New York: John Wiley & Sons, Inc. College of Staten Island City University of New York , 2004. Fourth Edition.

31. Hadjichristidis N, Pitsikalis M, Pispas S, Iatrou H, Chemical Review, pag. 101, 3747, 2001.
32. Esteban Alberto Brignole, Selva Pereda. Phase Equilibrium Engineering, Volume 3 (Supercritical Fluid Science and Technology). Oxford, UK: Elsevier B.V, 2013.
33. VADEMECUM. Ciprofloxacino. [En línea] [Citado el: 17 de 08 de 2013.] <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c058.htm>.
34. Hummel. Polymers And Additives. FT-IR Database. s.l.: Nicolet, 1992.
35. Ernö Pretsch, Martin Badertscher, Philippe Bühlmann. Structure Determination Of Organic Compounds. Tables Of Spectral Data. s.l.: Springer-Verlag, 2009.
36. DU PONT, Krytox® 157FS Oils. s.l.: Material Safety Data Sheet, 10/11/2011.
37. Nuove Prospettive di Trattamento delle Infezioni delle Vie Urinarie con Ciprofloxacina a Rilascio Modificato . A., Trinchieri. 78, Italy. : Archivio Italiano di Urologia e Andrologia , Sep 2006, Vols. (3 Supl. 1):1-8.
38. Hui, A., Sheardown, H. y Jones, L. Acetic and Acrylic Acid Molecular Imprinted Model Silicone Hydrogel Materials for Ciprofloxacin-HCl Delivery. Materials 2012, págs. 5, 85-107.
39. <http://eprints.ucm.es/11160/1/T32051.pdf>
40. <http://scholarsresearchlibrary.com/DPL-vol2-iss2/DPL-2010-2-2-237-243.pdf>
41. <http://www.japtr.org/article.asp?issn=22314040;year=2011;volume=2;issue=3;spage=195;epage=204;aulast=Sahoo;type=0>.
42. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Ciprofloxacino%20Tabs.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Ciprofloxacino%20Tabs.htm)
43. <http://www2.udec.cl/~ofem/remedica/VOL2/bacilos/tabla1.htm>
44. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs. Mckellar, Q. A. 27, UK: J. vet. Pharmacol. Therap, 2004, págs. 503–514.
45. <http://www.mycologia.org/content/94/1/1.full>
46. Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. Alejandro Arredondo Peñaranda, Marta Elena Londoño López. 5, Escuela de Ingeniería de Antioquia–Universidad CES, Medellín, Colombia: Revista Ingeniería Biomédica, 2009, Vol. 3. págs. 83-94.
47. Lorezo, Velázquez B. Farmacología básica y Clínica. Madrid, España : Médica Panamericana, 18° ed, 2008.

48. Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) wound dressing containing ciprofloxacin and its drug release studies. Tai-li Tsou, Shang-Tao Tang, Yu-Chuan Huang, Jing-Ran Wu. 16, Taipei, Taiwan, Republic of China: Journal of Materials Science: materials in medicine, 2005. págs. 95-100.
49. <http://www.pslc.ws/spanish/index.htm>
50. Biomaterials: principles and applications, J. B. Park and J. D. Bronzino (Eds.), CRC Press, USA, 2003, pág. 74.
51. Structural Analysis of Ciprofloxacin-Carbopol Polymeric Composites by X-Ray Diffraction and Fourier Transform Infra-Red Spectroscopy. S Sahoo<sup>1</sup>, CK Chakraborti, S Naik, SC Mishra and UN Nanda. s.l. : Tropical Journal of Pharmaceutical Research June 2011; 10 (3), págs. 273-280
52. FTIR and xrd investigations of some fluoroquinolones. Subhashree Sahooa, Chandra Kanti Chakraborti, Subash Chandra Mishra. 3, s.l.: International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 3, 2011.
53. Küng, K., B. R. Hauser, M. Wanner. 1995. Effect of the interval between feeding and drug administration on oral ampicillin absorption in dogs. J Small Anim. Pract. 36: 65-68
54. Bennet, J. V., J. L. Brodie, E. J. Benner, W. M. M., Kirby .1966. Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl. Microbiol 14:170-177