

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**“LIBERACIÓN CONTROLADA DE
FÁRMACOS A PARTIR DE HIDROGELES
DE PAAm Y DERIVADOS DE CELULOSA”**

TESIS

Que para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIAS EN
INGENIERÍA QUÍMICA**

Presenta:

M.C. Rocío Zumaya Quiñones

Asesor de Tesis:

Dra. Rocío del Carmen Antonio Cruz

Co-asesor de Tesis:

Dr. José Luis Rivera Armenta

"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Ciudad Madero, Tamps; a 08 de Mayo de 2013.

OFICIO No.: U1.336/13
AREA: DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

C. M.C. ROCÍO ZUMAYA QUIÑONES
PRESENTE

Me es grato comunicarle que después de la revisión realizada por el Jurado designado para su examen de grado de Doctorado en Ciencias en Ingeniería Química, se acordó autorizar la impresión de su tesis titulada:

**"LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS
A PARTIR DE HIDROGELES DE PAA_m Y DERIVADOS DE CELULOSA"**

Es muy satisfactorio para la División de Estudios de Posgrado e Investigación compartir con Usted el logro de esta meta.

Espero que continúe con éxito su desarrollo profesional y dedique su experiencia e inteligencia en beneficio de México.

ATENTAMENTE

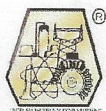
"Por mi patria y por mi bien"

Ma. Yolanda Chávez Cinco
M. P. MARIA YOLANDA CHÁVEZ CINCO
JEFA DE LA DIVISIÓN



c.c.p.- Minuta
Archivo

MYCHC JLR/jar



Abstract

The synthetic polymers are materials with some advantages on materials traditionally used. Due to their versatility these polymers have been used in several areas of medicine. Generally hydrogels are polymers crosslinked chemical or physical in order to form a three-dimensional network. The capacity of swelling plus the ability for catch and give away active compounds have originated hydrogels are being used in systems for controlled drug release.

In this research hydrogels were synthesized with acrilamide (AAm) and cellulose derivatives: carboxymethyl cellulose (CMC) and hidroxyethyl cellulose (HEC) using potassium persulfate (KPS) and clorhydric acid(HCl) like initiator and catalyst at three concentrations of crosslinking agent: N,N´methylenbisacrilamide (NMBA) and glutaraldehyde (GA). Hydrogels were characterized by Differential Scanning Calorimetry (DSC), Fourier Transformed Infrared Spectroscopy (FTIR) and swelling tests. After hydrogels were loaded with 2 drugsmodels: acetaminophen and ibuprofen. Later the amount of drug released was determined in function of time by Ultraviolet Spectroscopy (UV-vis). The release was realized in different mediums (pH 2, 4 & 6.3) at constant temperature (37°C)..

In IR spectra were observed the main characteristics groups of the polyacrylamide (PAAm), CMC and HEC, which proves their presence in the network. On the other hand, by DSC it was gotten one transition glass temperature (T_g) for each hydrogel. Swelling tests were performed at 3 temperatures (25, 30 and 35 ° C) and absorption means (2.4 and 7), these tests showed that with increasing concentration of crosslinking agents, the percentage of swelling decrease. The release tests showed that hydrogels loaded with acetaminophen got a release rate very fast, in about one hour release curve stabilized, while for ibuprofen release rate were slow, making the curve stabilized to about 10 hours after release began. The hydrogels of CMC/ PAAm achieved a larger amount of released drug with respect to the HEC/ PAAm, but they had structures more brittle and difficult to handle once swollen.

Resumen

Los polímeros sintéticos son materiales que presentan ciertas ventajas sobre los materiales tradicionalmente usados en el campo de los biomateriales. Debido a su versatilidad, su uso se ha extendido en varios campos de la medicina. Una clase de biomateriales poliméricos son los hidrogeles. De manera general, los hidrogeles son polímeros entrecruzados química o físicamente para formar una red tridimensional. Por su capacidad de hincharse unida a su habilidad para atrapar y ceder principios activos, los hidrogeles han sido ampliamente utilizados en sistemas de liberación controlada de fármacos.

En esta investigación se prepararon hidrogeles utilizando acrilamida (AAm) y derivados de celulosa: carboximetil celulosa (CMC) e hidroxietilcelulosa (HEC) con persulfato de potasio (KPS) y ácido clorhídrico (HCl) como iniciadores, entrecruzados a 3 concentraciones de N,N' metilenbisacrilamida (NMBA) y glutaraldehído (GA) respectivamente empleados como entrecruzantes. Los hidrogeles obtenidos fueron caracterizados por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR) y pruebas de hinchamiento. Una vez sintetizados los hidrogeles se realizó la carga de dos fármacos modelo: acetaminofen e Ibuprofeno. Posteriormente se determinó la cantidad del principio activo cedido por el hidrogel en función del tiempo mediante Espectroscopia Ultravioleta (UV-vis). La liberación se realizó en diferentes medios (pH 2, 4 y 6.3) a temperatura constante. (37°C).

En los espectros FTIR se observaron los grupos característicos de la poliacrilamida (PAAm) y de los derivados de celulosa: carboximetil celulosa (CMC) e hidroxietilcelulosa (HEC) respectivamente, con lo que se comprobó la presencia de éstos en la red. En cuanto a los análisis de DSC se observó una sola temperatura de transición vítrea (T_g) para cada hidrogel, registrando valores entre 62 y 80°C. Las pruebas de hinchamiento se realizaron a 3 temperaturas (25, 30 y 35°C) y 3 medios de absorción (2,4 y 7); con estas pruebas se observó que a

medida que aumenta la concentración de entrecruzantes disminuye el porcentaje de hinchamiento. El máximo porcentaje de hinchamiento fue de 2200% para el hidrogel de CMC/PAAm y de 1300% para el hidrogel de HEC/PAAm. En las pruebas de liberación se observó que los hidrogeles cargados con acetaminofen presentaron una velocidad de liberación muy rápida ya que en aproximadamente una hora la curva de liberación se estabilizó, mientras que para el Ibuprofeno se obtuvieron velocidades lentas, logrando estabilizarse la curva aproximadamente 10 horas después de iniciar la liberación. Los hidrogeles de CMC/PAAm lograron una mayor cantidad de fármaco liberado con respecto a los de HEC/PAAm, pero presentaron estructuras más quebradizas y difíciles de manejar una vez hinchadas. La liberación que presentaron los hidrogeles de CMC/PAAm fue de 99 mg de Ibuprofeno, mientras que los hidrogeles de HEC/PAAm liberaron hasta 50 mg de acetaminofén y 70 mg de ibuprofeno.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO	4
1.1 Problemática actual.....	4
1.2 Hidrogeles.....	5
1.2.1 Síntesis de hidrogeles.....	8
1.2.2 Clasificación de hidrogeles.....	10
1.2.3 Propiedades de los hidrogeles.....	12
1.3. Hinchamiento.....	13
1.4. Geles sensibles a la temperatura.....	16
1.5. Geles sensibles a los cambios de pH.....	17
1.6. Aplicaciones.....	18
1.7. Sistemas de liberación controlada de fármacos.....	20
1.8. Sistemas controlados por un mecanismo físico.....	24
1.9. Sistemas controlados por vía química.....	26
1.10. Cinética de liberación de fármacos controlada por hinchamiento...	27
1.11. Materias primas.....	29
1.11.1 Eterificación de la celulosa.....	29
1.11.2 Carboximetilcelulosa.....	30
1.11.2.1 Generalidades.....	30
1.11.2.2 Propiedades.....	30
1.11.2.3 Áreas de aplicación.....	31
1.11.3 Hidroxietilcelulosa.....	32
1.11.3.1 Generalidades.....	32
1.11.3.2 Propiedades.....	33
1.11.3.3 Aplicaciones.....	34
1.11.4 Acrilamida.....	34
1.11.4.1 Generalidades.....	34
1.11.4.2 Propiedades.....	35

1.12 Fármacos modelo: acetaminofén e ibuprofeno.....	36
1.12.1 Acetaminofén.....	36
1.12.2 Ibuprofeno.....	38
2. METODOLOGÍA	
2.1 Reactivos y materiales.....	40
2.2 Diseño experimental.....	41
2.3 Síntesis de los xerogeles de DC/PAAm.....	42
2.3.1 Pruebas preliminares.....	42
2.3.2 Soluciones de glutaraldehído y ácido clorhídrico.....	43
2.3.3 Método de preparación para películas de CMC/PAAm.....	43
2.3.4 Método de preparación para películas de HEC/PAAm.....	44
2.4 Caracterización de los xerogeles de DC/PAAm.....	45
2.4.1. Pruebas de hinchamiento.....	45
2.4.2 Espectroscopía de infrarrojo (FTIR).....	46
2.4.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	48
2.5 Liberación de fármacos.....	49
2.5.1 Incorporación de los fármacos al hidrogel.....	49
2.5.2 Liberación de fármacos desde películas de DC/PAAm.....	50
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
3.1 Síntesis de los hidrogeles.....	53
3.1.1 Síntesis del hidrogel de CMC/PAAm.....	53
3.1.2 Síntesis del hidrogel de HEC/PAAm.....	57
3.2 Pruebas de hinchamiento.....	58
3.2.1 Efecto del agente entrecruzante en geles de CMC/PAAm.....	59
3.2.2 Efecto del agente entrecruzante en geles de HEC/PAAm.....	67
3.2.3 Efecto del pH en geles de CMC/PAAm.....	73
3.2.4 Efecto del pH en geles de HEC/PAAm.....	76

3.2.5 Efecto de la temperatura en geles de CMC/PAAm.....	79
3.2.6 Efecto de la temperatura en geles de HEC/PAAm.....	82
3.3 Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier.....	84
3.3.1 FTIR de geles de CMC/PAAm.....	84
3.3.2 FTIR de geles de HEC/PAAm.....	86
3.4 Calorimetría Diferencial de Barrido.....	88
3.4.1 DSC en geles de CMC/PAAm.....	88
3.4.2 DSC en geles de HEC/PAAm.....	90
3.5 Liberación en geles de DC/PAAm.....	94
3.5.1 Calibración del acetaminofén.....	94
3.5.2 Liberación de acetaminofén en pH 6.3.....	94
3.5.3 Liberación de acetaminofén en pH 4.....	97
3.5.4 Liberación de acetaminofén en pH 2.....	100
3.5.5 Calibración de ibuprofeno.....	104
3.5.6 Liberación de ibuprofeno en pH 7.6.....	105
3.6 Análisis estadístico mediante Minitab.....	104
CONCLUSIONES	111
BIBLIOGRAFÍA	114

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

1.1 Estructura de un hidrogel.....	6
1.2 Representación esquemática del gel colapsado a hinchado.....	7
1.3 Estructura de la metilénbisacrilamida (NMBA).....	9
1.4 Estructura del glutaraldehído (GA).....	10
1.5 Perfil hipotético de la concentración de fármaco administrado por dosis múltiples (A_1, A_2, A_3, A_4) comparado con el perfil ideal requerido(B)..	21
1.6 Sistema de liberación controlada con núcleo interno de agente bioactivo.....	25

1.7 Sistema monolítico de liberación controlada.....	25
1.8 Sistema monolítico de liberación controlada por hinchamiento.....	26
1.9 Estructura química de la hidroxietil celulosa.....	32
1.10 Grupo funcional de las amidas.....	34
1.11 Reacción de obtención de acetaminofén.....	36
1.12 Estructura del ibuprofeno.....	38

2. METODOLOGÍA

2.1. Equipo utilizado para la síntesis de xerogeles.....	44
2.2. Espectrofotómetro IR Perkin Elmer Spectrum One.....	46
2.3 Calorímetro Diferencial de Barrido modelo 2010 TA Instruments.....	47
2.4. Secador de geles SGD 2000.....	49
2.5. Sistema para la liberación de fármacos.....	49
2.6. Espectrofotómetro UV-vis Cintra 303.....	50

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Película de CMC/PAAm.....	54
3.2 Reacción propuesta para la formación de la red de poliacrilamida.....	55
3.3 Reacción propuesta para la formación de la red de CMC.....	56
3.4 Película de HEC/PAAm.....	58
3.5 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 7 a 25 °C.....	60
3.6 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 4 a 25 °C.....	61
3.7 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 2 a 25 °C.....	62
3.8 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 7 a 30 °C.....	63
3.9 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una	63

solución pH 4 a 30 °C.....	
3.10 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 2 a 30 °C.....	64
3.11 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 7 a 35 °C.....	65
3.12 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 4 a 35 °C.....	66
3.13 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 2 a 35 °C.....	66
3.14 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 7 a 25 °C.....	67
3.15 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 4 a 25 °C.....	68
3.16 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 2 a 25 °C.....	69
3.17 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 7 a 30 °C.....	70
3.18 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 4 a 30 °C.....	70
3.19 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 2 a 30 °C.....	71
3.20 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 7 a 35 °C.....	72
3.21 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 4 a 35 °C.....	72
3.22 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 2 a 35 °C.....	73
3.23 Efecto del pH en películas de CMC/PAAm con 1% de entrecruzantes a 25°C.....	74
3.24 Efecto del pH en películas de CMC/PAAm con 1% de entrecruzantes a 30°C.....	75

3.25 Efecto del pH en películas de CMC/PAAm con 1% de entrecruzantes a 35°C.....	76
3.26 Efecto del pH en películas de HEC/PAAm con 1% de entrecruzantes a 25°C.....	77
3.27 Efecto del pH en películas de HEC/PAAm con 1% de entrecruzantes a 30°C.....	78
3.28 Efecto del pH en películas de HEC/PAAm con 1% de entrecruzantes a 35°C.....	79
3.29 Efecto de la temperatura en películas de CMC/PAAm con 1.0% de entrecruzantes en un medio pH 2.....	80
3.30 Efecto de la temperatura en películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes en un medio pH 4.....	81
3.31 Efecto de la temperatura en películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes en un medio pH 7.....	82
3.32 Efecto de la temperatura en películas de HEC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes en un medio pH 2.....	83
3.33 Efecto de la temperatura en películas de HEC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes en un medio pH 4.....	83
3.34 Efecto de la temperatura en películas de HEC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes en un medio pH 7.....	84
3.35 Espectro IR de películas de CMC/PAAm con 1.0% de entrecruzantes.....	85
3.36 Espectro IR de películas de CMC/PAAm con 1.5% de entrecruzantes.....	86
3.37 Espectro IR de películas de HEC/PAAm con 0.5% de entrecruzantes.....	87
3.38 Espectro IR de películas de HEC/PAAm con 1.0% de entrecruzantes.....	88
3.39 Termograma DSC de las películas de CMC/PAAm 50/50 con diferentes porcentajes de entrecruzantes.....	89
3.40 Termograma DSC de las películas de HEC/PAAm 50/50 con	

diferentes porcentajes de entrecruzantes.....	91
3.41 Termograma DSC de las películas de HEC/PAAm 70/30 con diferentes porcentajes de entrecruzantes.....	92
3.42 Termograma DSC de las películas de HEC/PAAm 90/10 con diferentes porcentajes de entrecruzantes.....	93
3.43 Calibración del acetaminofen en el UV.....	94
3.44 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en agua destilada en las películas de HEC/PAAm al 0.5 % de entrecruzante.....	95
3.45 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en agua destilada en las películas de HEC/PAAm al 1.5 % de entrecruzante.....	96
3.46 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 4 en las películas de HEC/PAAm al 0.5 % de entrecruzantes...	98
3.47 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 4 en películas de HEC/PAAm al 1.5 % de entrecruzantes.....	99
3.48 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 2 en las películas de HEC/PAAm al 0.5 % de entrecruzantes...	101
3.49 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 2 en películas de HEC/PAAm al 1.5 % de entrecruzantes.....	101
3.50 Concentraciones de acetaminofen liberadas en un medio pH 6.3 desde películas de HEC/PAAm con 0.5% de entrecruzantes.....	103
3.51 Concentraciones de acetaminofen liberadas en un medio pH 4 desde películas de HEC/PAAm con 0.5% de entrecruzantes.....	103
3.52 Concentraciones de acetaminofen liberadas en un medio pH 2 desde películas de HEC/PAAm con 0.5% de entrecruzantes.....	104
3.53 Calibración del ibuprofeno en el UV.....	105
3.54 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 7.6 en películas de HEC/PAAm al 0.5 % de entrecruzantes....	106
3.55 Concentraciones liberadas de ibuprofeno en pH 7.6 desde películas de HEC/PAAm al 0.5 % de entrecruzantes.....	107
3.56 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 2 en películas de CMC/PAAm al 1.0 % de entrecruzantes.....	108

3.57 Concentraciones liberadas de ibuprofeno en pH 7.6 desde películas de CMC/PAAm con 0.5 % de entrecruzantes.....	109
---	-----

ÍNDICE DE TABLAS

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Monómeros usados para la síntesis de hidrogeles.....	8
1.2 Mecanismos de liberación controlada de compuestos bioactivos a partir de polímeros hidrofílicos.....	28
1.3 Capacidad de producción (ton/año) de los éteres de celulosa comercialmente más importantes.....	30
1.4 Límites del DS en la solubilidad de la CMC.....	31
1.5 Áreas de aplicación de la CMC.....	31
1.6 Propiedades de la HEC.....	33
1.7 Propiedades físicas de la acrilamida.....	36

2. METODOLOGÍA

2.1 Total de películas sintetizadas.....	41
2.2 Condiciones para las pruebas de hinchamiento.....	42

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Nomenclatura de las películas realizadas de CMC y PAAm.....	54
3.2 Rendimiento de los hidrogeles de CMC/PAAm.....	55
3.3. Nomenclatura de las películas realizadas de HEC y PAAm.....	57
3.4 Rendimiento de los hidrogeles de HEC/PAAm.....	58
3.5 Valores de Tg para las películas de HEC/PAAm.....	93
3.6 Valores de n y Di para la cinética de liberación de acetaminofen en agua destilada para hidrogeles de HEC/PAAm.....	97
3.7 Valores de n y Di para la cinética de liberación de acetaminofen en pH 4 para hidrogeles de HEC/PAAm.....	100
3.8 Valores de n y Di para la cinética de liberación de acetaminofen en pH 2 para hidrogeles de HEC/PAAm	102

3.9 Valores de n y D_i para la cinética de liberación de Ibuprofeno en pH 7.6 para hidrogeles de HEC/PAAm	106
3.10 Valores de p para los hidrogeles de HEC/PAAm y CMC/PAAm.....	109
3.11 Modelos matemáticos para los hidrogeles de HEC/PAAm y CMC/PAAm a pH 2.....	110
3.12 Modelos matemáticos para los hidrogeles de HEC/PAAm y CMC/PAAm a pH 4.....	110
3.13 Modelos matemáticos para los hidrogeles de HEC/PAAm y CMC/PAAm a pH 7.....	110

INTRODUCCIÓN

Los hidrogeles, es decir, redes poliméricas tridimensionales con capacidad de absorber grandes cantidades de agua, tienen un gran interés en el campo biomédico y farmacéutico (Hoffman, 2002). Debido a su gran versatilidad, su uso se ha extendido rápidamente en numerosos campos de la medicina. Entre todas las propiedades de los hidrogeles, la transición de fase volumétrica ha atraído gran atención desde su descubrimiento. En 1968 Dušek y Patterson sugirieron la posibilidad de un cambio discontinuo en el volumen de un gel. Esta posibilidad fue demostrada experimentalmente por Tanaka en 1978 para un gel de poli(acrilamida) (PAAm) parcialmente ionizado en una mezcla de acetona y agua. Posteriormente se descubrió que la transición podía ser inducida no sólo por cambios en la composición del solvente, sino también por cambios en la temperatura, el pH del medio, la luz, campos eléctricos, etc. (Tanaka y col, 1985).

Por su capacidad de hincharse, unido a su habilidad para atrapar y ceder principios activos desde la red que forman, los hidrogeles han sido ampliamente utilizados en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. En este sentido presenta tres ventajas fundamentales: biocompatibilidad, permeabilidad y posibilidad de controlar la cinética de hinchamiento (Gehrke y Lee, 1990). Su elevado contenido en agua da lugar a una buena compatibilidad, su naturaleza suave y gomosa reduce la irritación mecánica y su elevada hidrofilia minimiza la tensión interfacial. Su permeabilidad a fármacos o a otros solutos puede ser ajustada fácilmente modificando el monómero, el grado de entrecruzamiento o las condiciones de síntesis. Finalmente, el conocimiento de su cinética de hinchamiento permite la liberación de las sustancias terapéuticas de una manera controlada.

La estructura tridimensional de los hidrogeles se describe normalmente como una malla en la que los espacios entre cadenas se rellenan con agua. El transporte de solutos en hidrogeles ocurre principalmente a través de las regiones rellenas de agua entre cadenas de polímero. Cualquier factor que reduzca el tamaño de estos

huecos tendrá un efecto en el movimiento de los solutos. Estos factores incluyen, además de la densidad de entrecruzamiento que es el principal, el tamaño del soluto en relación con el tamaño de los huecos, la movilidad de las cadenas poliméricas, y la existencia de grupos en las cadenas que puedan interactuar con el soluto. En general, la difusividad de un soluto a través de un hidrogel disminuye a medida que aumenta el grado de entrecruzamiento, que el tamaño del soluto aumenta y que la fracción de agua en el hidrogel disminuye (Amsden, 1998).

El principal objetivo de la Tecnología Farmacéutica es el desarrollo de formas para la administración de sustancias farmacológicamente activas que se adapten a sus características y a la vía de administración prevista, con el fin de obtener el máximo aprovechamiento terapéutico. A lo largo de la historia, su evolución ha estado encaminada a obtener formulaciones más seguras y eficaces para el tratamiento de las enfermedades, mediante sistemas de administración tales como comprimidos, supositorios, cremas o inyectables como transportadores de fármacos (Chien, 1992). Por la posible capacidad de los hidrogeles de responder a estímulos presentes en el medio fisiológico, como el pH o la temperatura hace que su aplicación presente un especial interés en el campo farmacéutico.

Idealmente se considera que los sistemas de liberación controlada deben permitir que el agente bioactivo sea continuamente liberado para ser absorbido y así reemplazar la cantidad eliminada mientras que la forma farmacéutica permanece en el organismo. Por ello, el objetivo fundamental, en la mayoría de los sistemas de liberación controlada estudiados y comercializados hoy en día, es conseguir cinéticas de liberación de fármacos de orden cero durante un periodo prolongado de tiempo.

El objetivo fundamental de este trabajo ha sido la preparación y estudio de hidrogeles sensibles a estímulos basados en Poliacrilamida (PAAm) y derivados de celulosa, en este caso, se utilizaron dos éteres de celulosa: Carboximetilcelulosa (CMC) e Hidroxietilcelulosa (HEC). Otro aspecto importante de la investigación fue el estudio detallado del hinchamiento de los polímeros sintetizados en diferentes

condiciones de pH y temperatura. Para tener un mayor conocimiento de los hidrogeles sintetizados se realizó un estudio de la estructura de los mismos, así como de las interacciones moleculares responsables del comportamiento de los hidrogeles, utilizándose la Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR) como herramienta para lograr este propósito. Además se estudió la influencia de la temperatura en los hidrogeles y para esto se determinó la temperatura de transición vítrea (T_g), en la cual se producen cambios en la estructura física de los polímeros. El factor más importante que determina la T_g es la flexibilidad de la cadena polimérica (Diez, 2002). Para determinar este valor se utilizó la técnica de Calorimetría Diferencial de barrido (DSC).

Por último se estudió la posible aplicación de los sistemas sintetizados para la liberación controlada de fármacos de bajo peso molecular, en este caso, se consideraron al acetaminofén y el ibuprofeno como fármacos modelo. El estudio de liberación de estos dos fármacos permitió analizar la interacción con el polímero, y la solubilidad en el medio de la molécula liberada en el perfil de liberación. Debido a que los fármacos elegidos tienen estructura aromática, presentan espectros de ultravioleta-visible característicos que han sido utilizados para analizar el perfil de liberación.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Problemática actual

En la actualidad las técnicas convencionales utilizadas para la administración de fármacos proporcionan, frecuentemente, un control muy pobre de las concentraciones de dichas sustancias en plasma, ya que dan lugar a variaciones en la concentración de producto bioactivo una vez aplicada una dosis determinada. Una vez suministrada la dosis requerida, la concentración de fármaco aumenta rápidamente, para posteriormente disminuir exponencialmente, debido a que el fármaco puede ser eliminado, metabolizado o destruido (Vert, 1986). Si la concentración de fármaco alcanza valores inferiores (subterapéuticos) a los que se requieren para que tenga efectividad, es necesario aplicar dosis mayores para mantener la concentración dentro del nivel óptimo durante el tiempo requerido. Otra alternativa sería la administración de dosis sucesivas. De ambas formas, se puede llegar a sobrepasar el nivel mínimo de toxicidad ocasionando efectos nocivos para el organismo (Urquhart, 1982).

De esta manera, los sistemas convencionales de dosificación pueden dar lugar a periodos de ineficacia o de toxicidad. Estos inconvenientes han exigido el desarrollo de nuevas técnicas de administración de compuestos bioactivos, encaminados a conseguir que con una única dosis la concentración de fármaco en el organismo se mantenga fuera de los límites de ineficacia y toxicidad. En el caso ideal, este objetivo debe conducir a la existencia de una concentración uniforme del fármaco, a la utilización de dosis más pequeñas y a evitar la aparición de efectos secundarios (Langer y Peppas, 1981).

Los primeros intentos para regular la acción de los fármacos implicaron el empleo de revestimientos, recubrimientos que se disolvían lentamente, suspensiones, emulsiones, etc. Estos métodos se consideraron sistemas controladores de la incorporación de agentes bioactivos y servían para prolongar el periodo de tiempo que transcurría desde la administración de la dosis hasta que la

concentración del producto en el lugar de la acción fuera efectiva. Sin embargo, estos métodos no permiten realizar dicho control durante periodos de tiempo prolongados y además están sujetos a variaciones significativas de la velocidad de incorporación del producto por degradación del soporte, la cual depende de las condiciones fisiológicas del organismo (Novoa, 1998).

Las investigaciones iniciadas en la década de los cincuenta por parte de la industria agrícola para liberar de forma controlada fertilizantes y pesticidas de bajo peso molecular (Langer, 1990) fueron aplicadas por primera vez en la década de los sesenta en el campo de la medicina y a mediados de los setenta se diseñaron formulaciones para la liberación controlada de fármacos de peso molecular más elevado (Langer y Folkman, 1976). Desde entonces, han sido numerosos los avances científicos llevados a cabo en estos campos. Un gran número de sistemas de liberación controlada de fármacos se basan en polímeros sintéticos.

1.2 Hidrogeles

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales, hidrofílicas, capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. Los hidrogeles parecen tejidos vivos naturales más que cualquier otra clase de biomateriales sintéticos y estas peculiaridades son consecuencia de diferentes factores:

- a) Su capacidad de absorción de agua se debe a la presencia de grupos hidrofílicos, como $-OH$, $-COOH$, $-CONH$, $-SO_3H$.
- b) La insolubilidad en agua del hidrogel es originada por la existencia de una red o malla tridimensional en su estructura.
- c) Su tacto suave y consistencia elástica se debe al alto contenido de agua y a la baja densidad de entrecruzamiento del polímero (Ratner y Hoffman, 1976).
- d) El estado hinchado es el resultado del balance entre las fuerzas dispersivas y las cohesivas intermoleculares que actúan en las cadenas hidratadas. Las fuerzas cohesivas son principalmente debidas a entrecruzamientos

covalentes, aunque también contribuyen las fuerzas electrostáticas, hidrófobas o interacciones dipolo-dipolo. El grado y la naturaleza del entrecruzamiento, la tacticidad y la cristalinidad del polímero son responsables de las características en el estado hinchado.

De forma general, los hidrogeles poliméricos consisten en monómeros capaces de ser polimerizados en largas cadenas lineales que se entrecruzan química o físicamente para formar una red tridimensional. En el caso de los geles químicos, empleando monómeros bifuncionales en pequeña cantidad, se consigue el entrecruzamiento de las cadenas (Ver fig.1.1). Mientras que en los geles físicos este entrecruzamiento es debido a interacciones secundarias no covalentes.

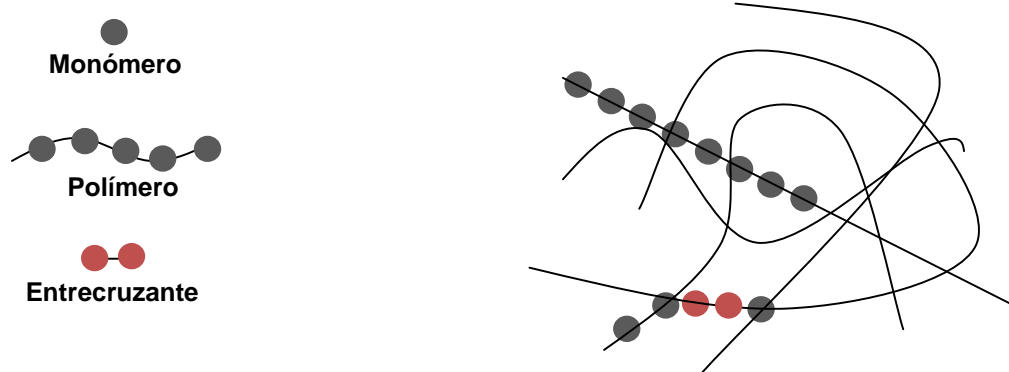


Figura 1.1. Estructura de un hidrogel

Los polímeros en disoluciones concentradas pueden interaccionar consigo mismos mediante fuerzas no covalentes, dependiendo tanto de su propia estructura química como de la calidad del disolvente, dando lugar a los denominados geles físicos. En algunos casos, los enlaces físicos y químicos pueden coexistir y ser cooperativos y esto es lo que da lugar a las transiciones de fase de los hidrogeles. La característica más importante de estas transiciones es que las fuerzas motoras que las controlan son de tipo débil: interacciones de van der Waals, hidrofóbicas, puentes de hidrógeno o electrostáticas. A pesar de su debilidad, estas interacciones son

también muy numerosas, y su contribución a lo largo de toda la cadena polimérica da lugar a comportamientos muy complejos. Debido a que este tipo de interacciones depende de estímulos externos como el pH (Brannon y Peppas, 1989), la fuerza iónica (Siegel y Firestone, 1988), la composición del solvente (Tanaka, 1985) o la temperatura (Freitas y Cussler, 1987) permiten, al contrario de lo que sucede con los enlaces covalentes, gran versatilidad en el comportamiento de los geles inteligentes frente al medio. Las condiciones del entorno, van a ser responsables de que bien, las fuerzas atractivas o las repulsivas predominen, produciéndose el colapso o el hinchamiento del gel (Shibayama y Tanaka, 1993).

Los dos posibles estados de un gel son: el estado colapsado y el hinchado (ver fig. 1.2); en estado seco recibe el nombre de xerogel, pero cuando se añade un disolvente se hincha hasta alcanzar el equilibrio de hinchamiento, de modo que el disolvente queda retenido en su interior (Sáez y col., 2003).

Debido a las características antes mencionadas estos materiales, también llamados “inteligentes” tienen una diversidad de aplicaciones que se mencionarán más adelante.

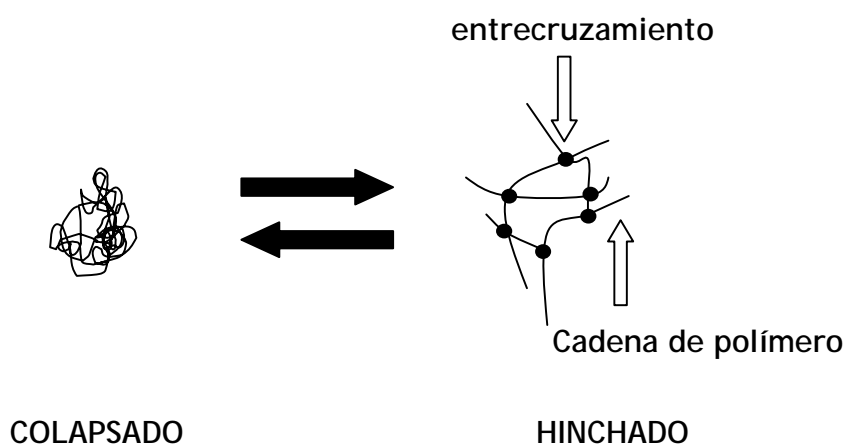


Figura 1.2 Representación esquemática del gel colapsado a hinchado

1.2.1 Síntesis de hidrogeles

Para la síntesis de un gel es necesario un monómero (los monómeros más comúnmente empleados en la preparación de hidrogeles se muestran en la tabla 1.1), un iniciador capaz de originar la reacción de polimerización y un agente entrecruzante cuya función es lograr una estructura reticulada en el polímero.

Tabla 1.1 Monómeros usados para la síntesis de hidrogeles (Peppas y col., 2000)

Abreviatura	Nombre
HEMA	Hidroxietil metacrilato
HEEMA	Hidroxietoxietil metacrilato
HDEEMA	Hidroxidietoxietil metacrilato
MEMA	Metoxietil metacrilato
MEEMA	Metoxietoxietil metacrilato
MDEEMA	Metoxidietoxietil metacrilato
EGDMA	Etilen glicol dimetacrilato
NVP	N-vinil, 2-pirrolidina
NIPAAm	N-isopropil AAm
VAc	Vinil acetato
AA	Ácido acrílico
HPMA	N-(2-hidroxipropil) metacrilamida
EG	Etilenglicol
PEGA	Polietilenglicol acrilato
PEGMA	Polietilenglicol metacrilato
PEGDA	Polietilenglicol diacrilato
PEGDMA	Polietilenglicol dimetacrilato

Un agente entrecruzante es una molécula con dos o más grupos capaces de reaccionar con los grupos funcionales de la cadena polimérica. Las fuerzas cohesivas que producen el entrecruzamiento no son solo de carácter covalente,

también intervienen otras, como por ejemplo, las electrostáticas, hidrofóbicas, interacciones dipolo-dipolo o enlaces de hidrogeno (Ross-Murphy y McEvoy, 1986). En general el grado de entrecruzamiento determina el grado de hinchamiento, el tamaño del poro, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero (Akelah y Moet, 1990).

Existen varios métodos de preparar hidrogeles entrecruzados como son:

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

Los entrecruzantes generalmente son compuestos tetrafuncionales y hexafuncionales. Uno de los más utilizados es la N, N' -metilenbisacrilamida (NMBA) (ver fig. 1.3). Otro entrecruzante ampliamente utilizado es el glutaraldehído, que también fue empleado en esta investigación (ver fig. 1.4).

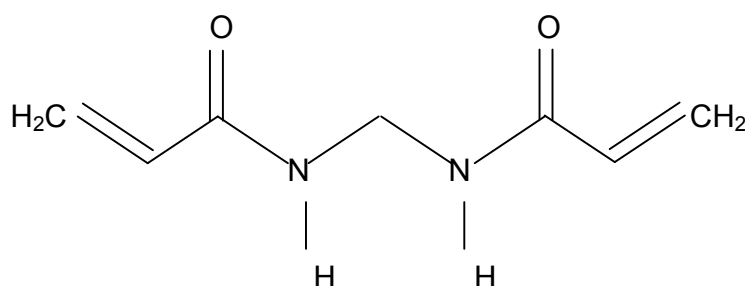


Figura 1.3 Estructura de la metilenbisacrilamida (NMBA).

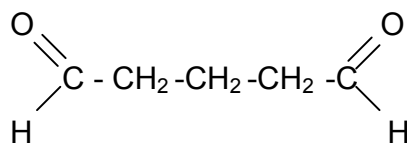


Figura 1.4. Estructura del glutaraldehído (GA)

Existe una relación directa entre las propiedades de un hidrogel y su estructura, de tal forma que ambas características no pueden considerarse de forma aislada, ya que el método de síntesis influye de manera decisiva sobre ellas.

Existen dos métodos de síntesis: el secuencial y el simultáneo. En el primero el monómero I es combinado con un agente reticulante e iniciador para formar la primera red. Después, esta red es hinchada con monómero II más reticulante e iniciador, generándose la polimerización de esta segunda red.

En el segundo los monómeros I y II son polimerizados y reticulados simultáneamente mediante mecanismos que no interfieren entre sí; este método ofrece ventajas con respecto a los otros dos métodos de síntesis por su fácil procesamiento y por tener un alto grado de intermezclado (Chen y Park, 2000).

1.2.2 Clasificación de hidrogeles

Un gel consiste de polímeros entrecruzados formando una red tridimensional y esta red se encuentra sumergida en un líquido, provocando una fuerte dependencia entre ambos; el líquido impide que la red polimérica se colapse, mientras que la red impide que el líquido fluya libremente.

Las propiedades físicas de estos sistemas dependen de numerosos factores: composición (polímeros, agentes entrecruzantes, etc.), medio en el que se encuentran (pH, temperatura, fuerza iónica) y otros factores como la luz (intensidad, longitud de onda); es por ello que ajustando la proporción de los componentes

(monómeros, agentes entrecruzantes, etc.) es posible ajustar la hidrofilia del sistema (Luzardo y col., 2002). Existen diferentes formas de clasificar a los hidrogeles (Bekturov y Bimendia, 1981), aquí presentamos algunas:

De acuerdo a la naturaleza de sus grupos laterales:

- Neutros
- Aniónicos
- Cationicos
- Anfólicicos

De acuerdo a sus características mecánicas y estructurales:

- Redes afines
- Redes fantasma

Con base a la estructura física:

- Amorfas
- Semicristalinos
- Estructuras por enlaces de hidrógeno
- Agregados hidrocoloidales (Peppas y Mikos, 1986)

Según el método de preparación:

- Homopolímeros
- Copolímeros
- Red polimérica interpenetrada

Una forma conveniente de clasificar hidrogeles se basa en la naturaleza de los grupos laterales. La naturaleza química y el número de grupos pendants puede ser controlada por la elección de las entidades químicas usadas en la síntesis del polímero.

1.2.3 Propiedades de los hidrogeles

Las propiedades de los geles determinan la aplicación de los mismos y pueden ser afectadas por variables de formulación, tales como la cantidad del agente entrecruzante, el tipo de plastificante, el tipo de monómero y el tratamiento de post-gelación (Chen y Park, 2000).

La resistencia mecánica representa la capacidad de un material para soportar la acción de una fuerza sin romperse y generalmente se caracteriza por el esfuerzo que induce dicha ruptura.

Los materiales poliméricos poseen la capacidad de sufrir deformaciones temporales cuando se les aplica un esfuerzo externo de intensidad limitada. Dicha deformación desaparece cuando el esfuerzo cesa. A este comportamiento se le denomina elasticidad y está relacionado con la flexibilidad molecular de los polímeros. Cuando el material se encuentra entrecruzado (ya sea mediante enlaces químicos o físicos) formando una malla o red tridimensional, puede resistir esfuerzos mucho mayores sin perder su forma original, puesto que los enlaces intermoleculares evitan el desplazamiento de unas cadenas con respecto a otras (Sáez y col., 2003).

El cambio del grado de entrecruzamiento se utiliza para lograr las propiedades mecánicas deseadas; el incremento de éste origina un hidrogel más fuerte. Sin embargo un alto grado de entrecruzamiento origina una estructura más quebradiza. Por lo tanto existe un grado óptimo de entrecruzante con el cual se obtienen hidrogeles relativamente fuertes y elásticos (Peppas y col., 2000).

Otra propiedad muy importante es la biocompatibilidad; en el campo de los polímeros el término biocompatibilidad se refiere a dos aspectos diferentes pero que se encuentran muy relacionados:

- ❖ La tolerancia de los tejidos a un agente extraño (cuando el polímero va a ser implantado).
- ❖ La estabilidad química y física del polímero durante el tiempo que se encuentra en contacto con el organismo.

Desde que los hidrogeles se introdujeron en el campo de la medicina, ha quedado demostrado que poseen un gran potencial como biomateriales, debido a su buena biocompatibilidad, esto es debido a que sus propiedades físicas son similares a las de los tejidos vivos (alto contenido en agua, consistencia blanda y elástica, baja tensión superficial) (Sáez y col., 2003).

1.3 Hinchamiento

La propiedad más característica de los hidrogeles y que los hace adecuados para cualquiera de sus aplicaciones es su capacidad de hinchamiento. Una red polimérica tridimensional puede absorber una gran cantidad de agua o fluido con el que se ponga en contacto. La fuerza que impulsa a un líquido a incorporarse en la red polimérica es de origen termodinámico, y se debe al menor potencial químico que posee el disolvente dentro de la red polimérica si se compara con la del disolvente puro. Durante el hinchamiento las cadenas que conforman la red asumen una configuración elongada y esta dilatación va acompañada de la aparición de una fuerza retráctil en oposición al proceso de hinchamiento, que actúa como una presión que las cadenas de la malla ejercen sobre el disolvente contenido en ella. A medida que la malla se hincha con el disolvente aumenta dicha presión elástica y el hinchamiento alcanza su valor máximo cuando se obtiene un balance entre ambas fuerzas (Sáez y col., 2003).

El comportamiento de un polímero en un medio determinado, refleja el balance de interacciones entre los propios segmentos de sus cadenas y las moléculas que los rodean. En las disoluciones acuosas, las interacciones agua-agua son especialmente fuertes, como indica su estructura parcialmente ordenada. Al

introducir el gel en un medio acuoso, las interacciones agua-polímero compiten con las de agua-agua. El balance de estas interacciones está condicionado por cambios infinitesimales del entorno, como pH, temperatura, fuerza iónica, radiación, adición de un segundo componente al medio. Esta influencia es debida a que las interacciones que se establecen son de tipo no covalente. De forma similar aun fluido de van der Waals, los geles poliméricos puedan sufrir una transición volumétrica de fase (Díez, 2002).

Los factores que afectan el hinchamiento de los geles son varios y pueden dividirse en dos grupos, según favorezcan o perjudiquen la entrada del disolvente en la red. Al poner en contacto un polímero con agua, una fuerza de naturaleza entrópica causará la entrada de agua libre. Las interacciones entre grupos polares sobre el polímero y el agua aumentarán, por lo que aparecerá una fuerza que conduce al hinchamiento. Este efecto obligará a las cadenas macromoleculares a adoptar una conformación extendida, menos favorable desde el punto de vista entrópico que la configuración al azar que dichas cadenas poseían antes de la entrada del disolvente en la red. En otras palabras, a la fuerza osmótica favorable al hinchamiento, de naturaleza entálpica, se opone otra fuerza desfavorable, producto de las tensiones en las macromoléculas, de naturaleza entrópica. El equilibrio se alcanza cuando ambas fuerzas se igualan.

La relación de entrecruzamiento es uno de los factores más importantes que afecta el hinchamiento de los hidrogeles y es definido como la relación de moles del agente entrecruzante con los moles del monómero. Entre mayor sea la densidad de entrecruzamiento, más corta es la distancia entre los puntos entrecruzados, lo que provoca dos efectos: por un lado aumenta la resistencia a la elongación y por otro disminuye el tamaño del poro. Lo primero lleva consigo una reducción en la cantidad de disolvente que el gel puede retener, mientras que lo segundo afecta fundamentalmente a la velocidad con la que el disolvente penetra en la red polimérica.

Si la flexibilidad del polímero es alta, aumentará la cantidad de agua retenida ya que puede estirarse más la red. Si, por el contrario, el polímero es rígido, disminuirá el hinchamiento debido a la mayor resistencia de la malla frente a la deformación que acompaña a la entrada de disolvente (Novoa, 1998).

La estructura química del polímero también afecta la relación de hinchamiento de los hidrogeles. Los hidrogeles que contienen grupos hidrofílicos se hinchan más que aquellos que contienen grupos hidrofóbicos. Los grupos hidrofóbicos se colapsan en presencia de agua.

Otro factor importante es el volumen libre que rodea a la cadena polimérica; cuanto mayor sea éste más fácilmente penetrará el disolvente en el interior de la red. El contenido de agua en equilibrio es una característica fundamental en los hidrogeles que controla gran número de sus propiedades. La cantidad de agua retenida dentro del hidrogel en el equilibrio puede expresarse de varias formas:

Porcentaje de agua en peso:

$$W_p = \left(\frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso húmedo}} \right) * 100 \dots\dots\dots \text{Ecn. 1.1}$$

Porcentaje de hidratación o índice de hinchamiento en peso:

$$H_p = \left(\frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso seco}} \right) * 100 \dots\dots\dots \text{Ecn. 1.2}$$

Grado de hinchamiento en peso:

$$D_h = \left(\frac{\text{peso húmedo}}{\text{peso seco}} \right) \dots\dots\dots \text{Ecn. 1.3}$$

Esta propiedad (hinchamiento) es de las de mayor importancia para esta investigación, en donde cada uno de los polímeros empleados aportará características diferentes al material obtenido.

1.4 Geles sensibles a la temperatura

La temperatura es uno de los parámetros más significativos que afectan el comportamiento de fases de los geles. Numerosos investigadores han estudiado las aplicaciones de estos hidrogeles, entre las que se encuentran: reguladores para la liberación de fármacos, biosensores y platos inteligentes para cultivos celulares (Kikuchi y Okano, 1998). Los hidrogeles sensibles a la temperatura son probablemente los materiales más estudiados en liberación de fármacos. Muchos polímeros manifiestan una temperatura responsable de las transiciones de fase en los geles (Park y Qiu, 2001). La característica común de polímeros termosensibles es la presencia de grupos hidrofóbicos tales como: grupos metil, etil y propil. El uso de ciertos polímeros se debe a que su temperatura crítica de miscibilidad inferior (LCST) es cercana a la temperatura del cuerpo humano, tal es el caso de la poli(N-isopropil acrilamida). Con el uso de otros monómeros se puede alterar la LCST.

Muchos polímeros aumentan su hinchamiento en agua cuando la temperatura se incrementa. Los polímeros con LCST sin embargo, disminuyen su hinchamiento cuando la temperatura aumenta. Los hidrogeles hechos con polímeros con LCST se colapsan cuando la temperatura supera la LCST. Este tipo de comportamiento recibe el nombre de dependencia a la temperatura inversa o negativa. Ciertos polímeros pueden hincharse enormemente en agua a temperatura ambiente y colapsar a la LCST.

La LCST puede cambiar ajustando la relación entre las cadenas hidofílicas e hidrofóbicas del polímero.

Los hidrogeles termosensibles pueden ser sintetizados utilizando agentes entrecruzantes sensibles a la temperatura. Los geles sensibles a la temperatura se clasifican en termosensibles positivos, negativos y geles reversibles térmicamente.

1.5 Geles sensibles a los cambios de pH

Si un hidrogel posee grupos funcionales ionizables entonces es muy probable que sea sensible a los cambios de pH del medio. Por el contrario, si el hidrogel no posee ningún grupo funcional ionizable, el pH no tiene ningún efecto sobre su hinchamiento. Existen grupos funcionales que son sensibles a los cambios de pH del medio. Por ejemplo: $-\text{COO}^-$, $-\text{OPO}_3^-$, $-\text{OSO}_3^-$, $-\text{N}^+$, $-\text{NH}^+$, $-\text{NH}_2^+$, etc. Dependiendo de la existencia y número de estos grupos en la estructura molecular de los monómeros que componen el hidrogel, se observará un mayor o menor hinchamiento del mismo.

Todos los polímeros sensibles a los cambios de pH contienen en sus estructuras grupos ácidos (por ejemplo: carboxílicos y sulfónicos) o básicos (por ejemplo: sales de amonio) que liberan o aceptan protones en respuesta a cambios en el pH del ambiente. La presencia de grupos ionizables provoca un hinchamiento mayor que el de hidrogeles no electrolitos. El hinchamiento y la respuesta a los cambios de pH de los geles electrolitos pueden ser ajustados agregando monómeros neutros.

Los geles sensibles al pH han sido ampliamente utilizados para la liberación controlada de fármacos vía oral. El pH del estómago (< 3) es muy diferente al del intestino, esta diferencia es suficiente para obtener una respuesta en los geles sensibles al pH.

Para los geles catiónicos el hinchamiento es mínimo en pH neutro, esta propiedad ha sido utilizada para evitar liberar fármacos en la boca (pH neutro) y lograr la liberación en el estómago.

Por otra parte los geles aniónicos pueden ser utilizados para liberar fármacos en ambientes neutros. Por ejemplo: hidrogeles sintetizados a base de ácido acrílico entrecruzados con compuestos azo-aromáticos se utilizan para liberación en el colon (Katime, 2003).

1.6 Aplicaciones

El consumo de hidrogeles superabsorbentes ha ido aumentando, en 1998 era de más de 350 000 toneladas (Katime, 2003). No obstante, las aplicaciones de este tipo de material no se restringe únicamente al área de la higiene personal, como ya se había mencionado, sino que también se han encontrado otras muchas e interesantes aplicaciones como por ejemplo, en la agricultura y la horticultura, juegos para niños, comunicaciones, sellantes, desecantes industriales, aparatos de aire acondicionado, nieve artificial, aplicaciones biomédicas (liberadores de fármacos, biosensores, músculos artificiales) etc. Los hidrogeles superabsorbentes de interés comercial son generalmente sales sódicas del poli (ácido acrílico) entrecruzado y copolímeros injerto de este ácido con almidón. El costo de fabricación no es muy elevado pero si lo son la tecnología y el procesado de estos compuestos.

Por otra parte los hidrogeles superabsorbentes están actualmente sustituyendo a los desecantes convencionales como por ejemplo el gel de sílice, debido a sus mejores prestaciones en la eliminación de la humedad ambiental. Además el empleo de hidrogeles superabsorbentes ha hecho posible la fabricación de pañales cada vez más delgados y ligeros.

Se espera que en el futuro las redes de comunicaciones compuestas por fibras ópticas sean capaces de proveer al usuario un servicio de alta calidad. Sin embargo existen algunos problemas relacionados con esta tecnología ya que las fibras ópticas pueden estar expuestas al agua durante periodos prolongados, por lo que se han desarrollado sensores sensibles al agua que utilizan hidrogeles superabsorbentes.

En la actualidad, los músculos artificiales están diseñados de materiales poliméricos que cambian de volumen (más de 1 000 veces) cuando se les aplica una corriente eléctrica de bajo voltaje (entre 0 y 1 volt.). Así se relajan o contraen de modo más o menos similar a como lo hacen los músculos naturales.

Actualmente es posible, utilizando hidrogeles, lograr cambios de volumen muy elevados y convertir energía química o eléctrica en trabajo mecánico aproximadamente iguales a los del músculo humano (fuerzas de 100 N/cm^2). Por sus múltiples aplicaciones prácticas ésta es una de las áreas de investigación de mayor crecimiento relativo (Suzuki, 1991).

Los hidrogeles también se han usado en agricultura para realizar estudios de crecimiento de plantas en el laboratorio, para el transplante en terrenos “sin tierra” y también para analizar su efecto sobre el consumo de agua y nutrientes en suelos cuidadosamente mantenidos, en esta última aplicación se han empleado para analizar el efecto de la frecuencia de riego y el suministro de nutrientes (Henderson y Hensley, 1986). El empleo de estos materiales en agricultura y horticultura es una de las aplicaciones más importantes, ya que proporciona la oportunidad de transformar áreas desertizadas en tierras fértiles. En este tipo de aplicación es muy importante controlar el tamaño de las partículas del hidrogel. El diámetro de las partículas de hidrogel que se emplean en aplicaciones higiénicas es del orden de $300 \mu\text{m}$, aunque en este caso es más útil emplear partículas mayores, con diámetros que oscilen entre 1 y 3 mm y pueden aplicarse en forma seca o hinchados.

En cuanto a la fabricación de nieve artificial, ésta se prepara hinchando un hidrogel con una cantidad de agua (100 a 200 veces su masa) y congelándolo “in situ”. La capa de gel congelada se trata para darle un aspecto real, similar al obtenido con la nieve en polvo. Una de las ventajas de emplear hidrogeles es que se puede mantener el edificio a temperaturas relativamente altas ($\sim 15 \text{ }^\circ\text{C}$), mientras que con los sistemas convencionales esto no es posible.

Recientemente se están utilizando hidrogeles para fabricar materiales compuestos para su aplicación en la construcción. Básicamente este tipo de material se prepara mezclando un hidrogel superabsorbente con un elastómero; y se emplea en las uniones de los bloques de hormigón de los túneles que se encuentran bajo el agua, de forma que cuando el material se hincha se sellan perfectamente los bloques

e impide la filtración del agua hacia el interior de los túneles, y se han utilizado en la construcción de túneles de metro y autopistas de diversos países de Europa.

Por otro lado Katime ha investigado la posibilidad de eliminación de cationes metálicos presentes en las aguas residuales empleando hidrogeles con un alto contenido de grupos hidrófilos (Katime, 2003).

1.7 Sistemas de liberación controlada de fármacos

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

El fármaco alcanza una concentración plasmática máxima que a continuación empieza a decaer, en función de sus parámetros fármaco-cinéticos. Mediante la administración de dosis repetidas se producen fluctuaciones en los niveles sanguíneos que suelen situarse por debajo o incluso por encima de los niveles terapéuticos (Robinson y Lee, 1987) (ver fig.1.5). Además, especialmente en el caso de la administración por vía oral, las características de algunos principios activos hacen que la liberación pueda producirse en zonas no adecuadas con lo que puede tener lugar una degradación o una baja absorción del principio activo disminuyendo en gran medida la eficacia terapéutica de la formulación.

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

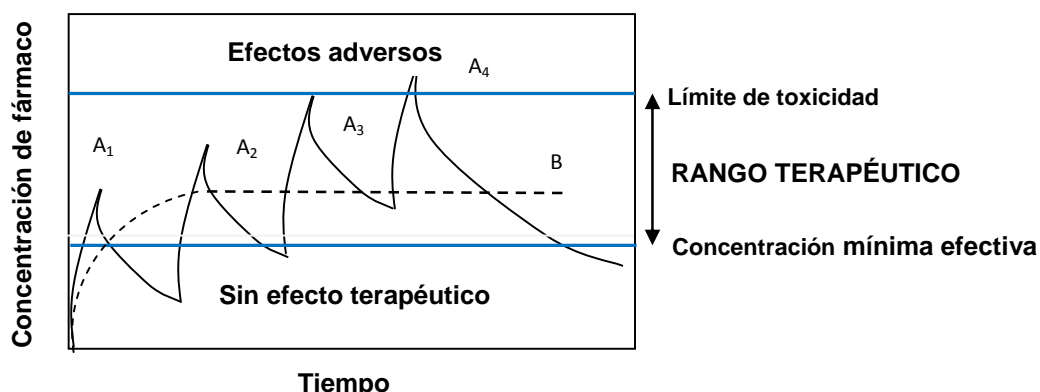


Figura 1.5. Perfil hipotético de la concentración de fármaco administrado por dosis múltiples (A_1 , A_2 , A_3 , A_4) comparado con el perfil ideal requerido B (Robinson y Lee, 1987).

La naturaleza espacial se refiere a controlar el lugar donde se produce la liberación del principio activo. Por un lado, el objetivo puede ser que el principio activo se libere tan sólo donde debe ejercer su acción con el fin de minimizar las manifestaciones secundarias consecuencia de la distribución sistémica del principio activo. Por otra parte, el control espacial también puede ejercerse de forma que la liberación tenga lugar en sitios específicos convenientes para la estabilidad del fármaco o que mejoren su absorción. El control temporal de la liberación significa controlar la velocidad de liberación del principio activo del sistema con el fin de prolongar los efectos del mismo sin que se produzcan fluctuaciones en sus niveles plasmáticos.

Por ello, el objetivo fundamental, en la mayoría de los sistemas de liberación controlada estudiados y comercializados hoy en día, es conseguir cinéticas de liberación de fármacos de orden cero durante un periodo prolongado de tiempo. El desarrollo de sistemas capaces de liberar un fármaco en respuesta a las necesidades fisiológicas es una tendencia muy reciente en el campo de la Tecnología Farmacéutica. Con este fin, los hidrogeles sensibles a estímulos está atrayendo gran atención en los últimos años (Díez, 2002).

Las principales ventajas de los sistemas de liberación controlada, considerados desde el punto de vista farmacológico son (Langer y Peppas, 1981):

1. Los niveles de fármaco en plasma se mantienen de forma continua en el intervalo terapéutico deseado.
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 polímero/fármaco.
3. Los fármacos que presentan “in vivo” unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse a la degradación.
4. El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por tanto, el costo es inferior.

Sin embargo, estas ventajas deben evaluarse junto con las posibles desventajas que se pueden presentar en cualquier aplicación clínica específica (Lyman y Rowland, 1985):

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

La geometría del polímero, en cuanto a su forma y tamaño, es un factor fundamental cuando va ser aplicado a implantes, puesto que las condiciones creadas por el implante en los tejidos adyacentes son directamente dependientes de estos parámetros (Lyman y Rowland, 1985).

Los requisitos de tipo biológico dependen de la aplicación específica del sistema de liberación. Los materiales poliméricos a utilizar no deben inducir fenómenos cancerígenos, tóxicos o nocivos en general (Bauser y Chmiel, 1983). La toxicidad se encuentra relacionada con la liberación (migración) de pequeñas cantidades de monómeros residuales u otros aditivos. Además, no deben inducir reacciones inflamatorias al contacto con los tejidos y deben tener capacidad de esterilización (Bruck y Mueller, 1988).

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

Los primeros polímeros sintéticos que se utilizaron, tenían originalmente otras finalidades no biomédicas y fueron seleccionados por sus propiedades físicas como por ejemplo los poliuretanos por su elasticidad, las siliconas por su capacidad aislante, el polimetacrilato de metilo por su rigidez y transparencia, etc. (Branon-Peppas, 1997). El uso de los polímeros en el área de liberación controlada empezó en 1966, cuando Long y Folkman utilizaron un transportador de polisilano para la liberación controlada de drogas y otros agentes bioactivos (Long y Folkman, 1966). Algunos de los materiales que se emplean en la actualidad o están siendo estudiados para la liberación de fármacos son polímeros naturales como el dextrano, la gelatina, la amilosa, la celulosa, el quitosano, la fibrina, el colágeno o los alginatos y derivados de cualquiera de los anteriores obtenidos mediante modificación química (Gehrke y Lee, 1990). Sin embargo y a pesar del bajo coste de los productos naturales, hoy en día los materiales sintéticos se usan con mayor frecuencia en los sistemas de liberación controlada debido a su gran versatilidad y reproducibilidad. Los polímeros sintéticos más empleados en la actualidad son el poli(2-hidroxietil

metacrilato) (PHEMA), la poli(N-vinil pirrolidona) (PVP), el alcohol polivinílico (PVA), el ácido poliacrílico (PAA), la poliacrilamida (PAAm), el poli(etileno-co-acetato de vinilo) (EVA), el poli(etilenglicol) (PEG) o el ácido poli(metacrílico) (PMAA). Hay que mencionar otros polímeros sintéticos que han sido diseñados específicamente para aplicaciones biomédicas como los ácidos polilácticos (PLA) y poliglicólicos (PGA) y sus copolímeros, los polianhídridos y los poliortoésteres, que se degradan en el medio fisiológico (Díez, 2002).

1.8 Sistemas controlados por un mecanismo físico

Existen mecanismos primarios por los que los principios activos pueden ser liberados del sistema, a continuación se mencionan:

1. **Sistemas controlados por difusión:** la cantidad de producto bioactivo que llega a una zona determinada de aplicación, se controla mediante un fenómeno de difusión del compuesto directamente a través de la estructura molecular del polímero o a través de macro o microporos. Sin embargo, el caso más frecuente es una combinación de ambos mecanismos. Estos sistemas pueden presentarse en dos formas bien diferenciadas:
 - ❖ **Sistemas con un núcleo interno que contiene el fármaco:** estos sistemas están constituidos por un núcleo central de fármaco rodeado por una membrana de polímero, la cual puede hincharse o no en el medio biológico donde se aplica (Korsmeyer y Peppas, 1981). El transporte del fármaco al exterior se da por la disolución del soluto en la interfase soluto/polímero y la difusión al exterior a través de los segmentos macromoleculares, bajo la influencia de un gradiente de concentración que sigue la primera ley de Fick (Langer y Peppas, 1983). Teóricamente, estos sistemas pueden ser capaces de liberar el agente bioactivo a velocidad constante (Ver fig. 1.6). No obstante, en la práctica existen factores que pueden dar lugar a desviaciones importantes de este comportamiento (Heller, 1983).

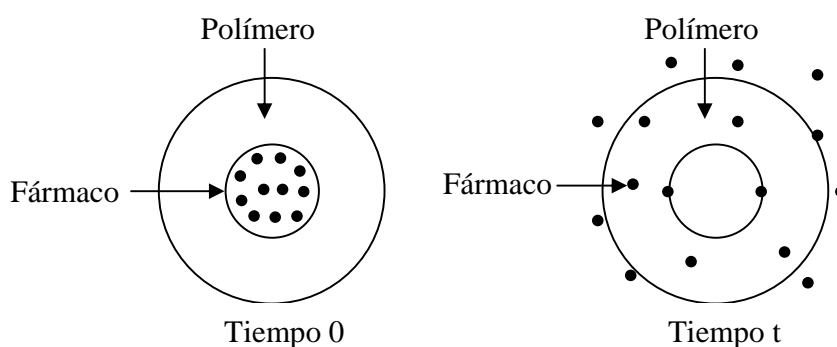


Figura 1.6. Sistema de liberación controlada con núcleo interno de agente bioactivo.

- ❖ **Dispositivos monolíticos:** en estos sistemas el compuesto bioactivo se encuentra uniformemente distribuido en un soporte de polímero sólido. El fármaco puede encontrarse disuelto en la matriz polimérica o disperso si su contenido es mayor que el límite de solubilidad. La migración del fármaco al medio se produce por difusión molecular a través del soporte o por difusión a través de microporos existentes en la matriz polimérica (ver fig. 1.7). En este caso, la interpretación del fenómeno de difusión puede realizarse utilizando la segunda ley de Fick. En cualquier caso, se produce una disminución de la velocidad de migración del fármaco con el tiempo, debido principalmente a que el recorrido de difusión aumenta de forma continua (Cobby y col., 1974).

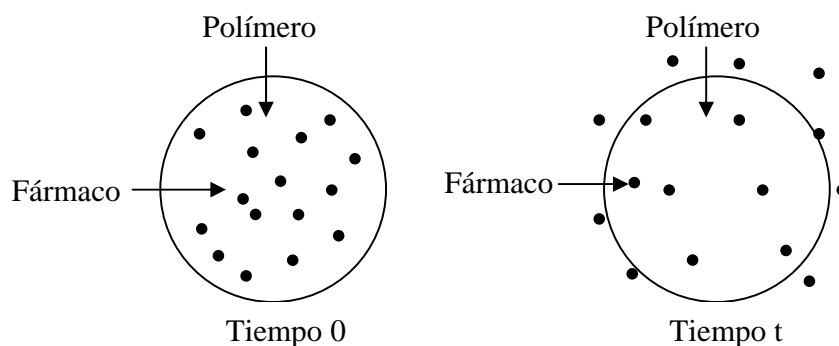


Figura 1.7 Sistema monolítico de liberación controlada.

2. Sistemas controlados por hinchamiento: Son sistemas monolíticos en los que el compuesto activo se encuentra disuelto o disperso en un soporte de polímero hidrófilo, entrecruzado o no, el cual se hincha sin disolverse cuando se pone en contacto con un medio acuoso (ver fig. 1.8).

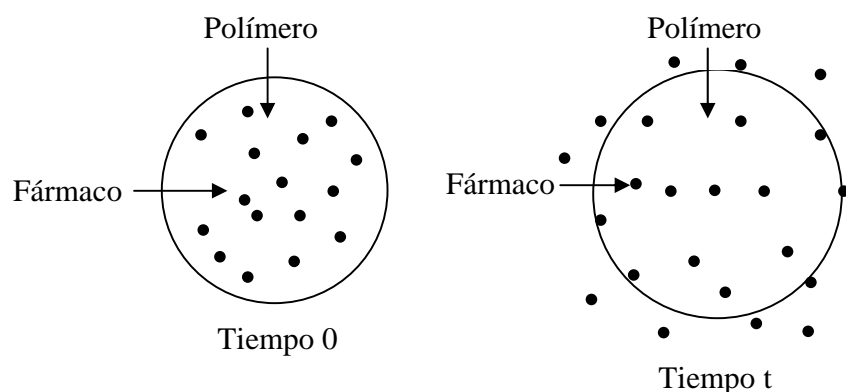


Figura 1.8. Sistema monolítico de liberación controlada por hinchamiento.

1.9 Sistemas controlados por vía química

Sistemas bioerosionables: El compuesto activo se halla disperso en un material polimérico, el cual se va erosionando con el tiempo, permitiendo la liberación del fármaco. En este tipo de sistemas no es necesaria una eliminación quirúrgica, puesto que los polímeros biodegradables son gradualmente absorbidos por el organismo. Sin embargo, los productos resultantes pueden ser tóxicos, inmunogénicos o cancerígenos (Heller y col., 1978).

Sistemas con cadenas laterales: El fármaco se encuentra unido químicamente a una cadena de polímero y se libera por ruptura hidrolítica o enzimática (Levenfeld y col., 1991). La velocidad de liberación del fármaco puede modificarse si la hidrólisis del enlace es catalizada por enzimas (Kopecek y col., 1981).

1.10 Cinética de liberación de fármacos controlada por hinchamiento

Uno de los problemas más importantes en la tecnología de liberación controlada es el desarrollo de formulaciones poliméricas capaces de liberar fármacos a velocidad constante durante un periodo de tiempo determinado. Es necesario considerar el comportamiento de difusión de Fick de un soluto a través de un polímero, descrito por la ecuación 1.4 y examinar las soluciones matemáticas de dicha ecuación con condiciones límite apropiadas (Korsmeyer y Peppas, 1983).

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \dots\dots\dots \text{Ecn. 1.4}$$

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

Los datos de liberación de fármaco desde una pastilla polimérica originalmente en estado vítreo bajo difusión a contracorriente de un agente de hinchamiento pueden ajustarse a la siguiente ecuación:

$$\frac{M_i}{M_\infty} = kt^n \dots\dots\dots \text{Ecn. 1.5}$$

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

Cuando el fármaco liberado difunde por mecanismos que siguen la ley de Fick, caso en el que n vale 0.5 y k puede expresarse como:

$$k = 4 \left(\frac{D_i}{\pi \delta^2} \right)^{1/2} \dots\dots\dots \text{Ecn. 1.6}$$

Donde D_i es el coeficiente de difusión el fármaco desde el polímero y δ el grosor de la pastilla polimérica. Esta es una aproximación para periodos cortos de tiempo de la ley de Fick, si se supone una difusión unidimensional e isoterma (Peppas, 1983).

Para valores de $n > 0.5$, se observa una difusión anómala (no-Fickiana). En el caso especial en que $n = 1$, el mecanismo de transporte es conocido con el nombre de tipo II, y es particularmente interesante debido a que la migración del soluto se realiza a velocidad constante. En la tabla 1.2 se muestran los posibles mecanismos que se pueden observar en la liberación controlada de un compuesto bioactivo utilizando una matriz hidrofílica como sistema regulador.

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

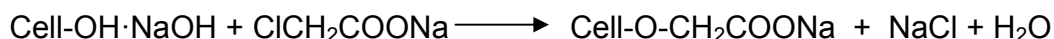
Mecanismo de Transporte del soluto	Número de interfase de hinchamiento S_w	n	Velocidad de liberación del soluto
Transporte tipo II	$S_w \ll 1$	1	Independiente de t
Difusión anómala	$S_w = 1$	0.5 < $n < 1$	$f(t^{n-1})$
Difusión fickiana	$S_w \gg 1$	0.5	$F(t^{-0.5})$

1.11 Materias primas

1.11.1 Eterificación de la celulosa

La eterificación de la celulosa es una rama muy importante de los derivados comerciales de celulosa que inició considerablemente después de la conversión del polímero a éster. La preparación de un éter de celulosa fue reportado por primera vez en 1905 por Suida (Klemm y col., 1998), quien hizo reaccionar al polímero con dimetil sulfato para obtener la metilcelulosa; en 1920 se realizaron otras síntesis de éteres importantes como la carboximetilcelulosa, la benzil celulosa y la hidroxietil celulosa. La producción industrial inició en las dos décadas entre 1920 y 1940, empezando con la carboximetilcelulosa (CMC) a principios de 1920 en Alemania. Las

propiedades más importantes de los éteres de celulosa son su solubilidad combinada con su estabilidad química y su no-toxicidad. En principio, la carboximetilación de la celulosa se lleva a cabo a través de la misma ruta que la metilación, por ejemplo, por la eterificación de Williamsom del álcali de celulosa con cloro acetato de sodio en un sistema acuoso o acuoso-alcohólico de acuerdo a la siguiente reacción:



Exactamente como en la metilación de la celulosa, una cantidad considerable del agente de eterificación (cloro acetato de sodio) por ejemplo, arriba del 30 %, es consumido con el NaOH acuoso, formando predominantemente glicolato de sodio por hidrólisis del cloro acetato (Feddersen y Thorp, 1993). Mientras que la preparación de la CMC con un grado de sustitución mayor que 1 o ligeramente mayor no causa problemas, las muestras altamente sustituidas con un grado de sustitución (DS) alrededor de 2 son más difíciles de obtener (Klemm y col., 1998).

1.11.2 Carboximetilcelulosa

1.11.2.1 Generalidades

La producción anual aproximada de CMC es de 300 000 toneladas y es el éter de celulosa comercialmente más importante (ver Tabla 1.3). La química básica de carboximetilación es muy simple y ha sido ampliamente conocida; esfuerzos recientes se dirigen principalmente hacia la optimización y racionalización de ésta. El progreso científico se ha encaminado hacia la modificación química de la CMC, su caracterización analítica como un derivado de la celulosa parcialmente sustituido, y el entendimiento de su naturaleza como un polielectrólito aniónico, especialmente en solución acuosa.

Tabla 1.3 Capacidad de producción (ton/año) de los éteres de celulosa comercialmente más importantes (Brandt y col, 1986).

Éter	Capacidad de producción (ton/año)
Carboximetilcelulosa	300 000
Metilcelulosa	70 000
Hidroxietilcelulosa	54 000

1.11.2.2 Propiedades

Todos los grados de CMC son blancos, inoloros y no tóxicos. La solubilidad de la CMC es la propiedad más relevante y depende del grado de sustitución (DS), como se muestra en la tabla 1.4, pero también es influido por el grado de polimerización y el procedimiento de preparación.

Tabla 1.4 Límites del DS en la solubilidad de la CMC

Solvente	Límite de DS
4-8 % NaOH acuoso	> 0.15
Agua Fría	0.3-0.6

1.11.2.3 Áreas de aplicación

La CMC producida comercialmente presenta un DS de 0.3 a 0.9 y un gran número difieren en la viscosidad de la solución y en otras propiedades reológicas. La CMC es generalmente aplicada en soluciones acuosas como un espesante y como agente estabilizante de dispersión en muchas áreas de la industria y de la vida doméstica. La no-toxicidad y biocompatibilidad de la CMC le permite ser usada en productos alimenticios y farmacéuticos.

La CMC es un polímero muy versátil y tiene una variedad de aplicaciones; las principales áreas de aplicación comercial de la CMC son:

- Productos alimenticios
- Farmacéuticos
- Cosméticos
- Productos de papel
- Adhesivos
- Detergentes
- Textiles

La CMC purificada se utiliza en productos lácteos, aderezos, gelatinas, jarabes, bebidas y otros productos. Además se permite el contacto con alimentos y en aplicaciones de envasado (Just y col., 1985).

Se han propuesto otros usos de la CMC en combinación con otros materiales, por ejemplo la aplicación de CMC conteniendo complejos de polielectrólito para la estabilización del suelo, o el uso de un complejo CMC-Pt en un catalizador para hidrogenación de aromáticos (Tang y col., 1996).

1.11.3 Hidroxietilcelulosa

1.11.3.1 Generalidades

La hidroxietilcelulosa (HEC) (ver figura 1.9) es un típico polímero no iónico preparado por la hidroxialquilación de la celulosa, es decir, la reacción de la celulosa con óxido de etileno. Se emplean dos criterios para caracterizar las moléculas de HEC, que son: el grado de sustitución (DS) que denota el número promedio de grupos hidroxicelulósicos por unidades anhídrido glucosas (AGU) involucradas en la reacción y la sustitución molecular (MS) que expresa el número promedio de alquilenos agregados por AGU (Klemm y col., 1998).

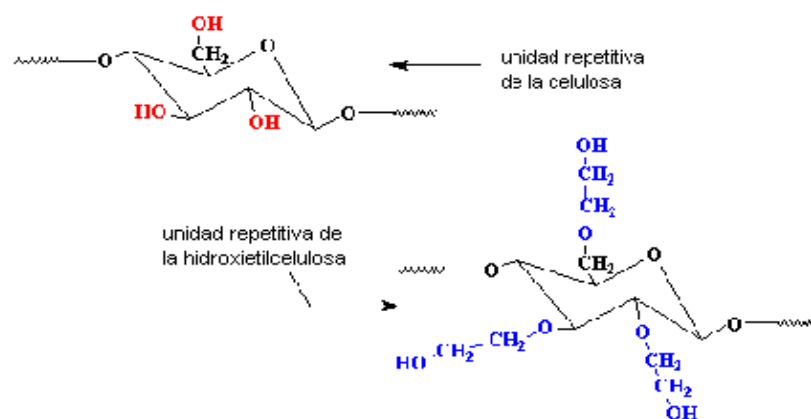


Figura 1.9. Estructura química de la hidroxietil celulosa.

1.11.3.2 Propiedades

La HEC es un polvo blanco, incoloro y fisiológicamente inerte, cuya solubilidad depende en gran medida de la clase de sustituyentes y el tipo de sustitución. La biodegradabilidad de la HEC decrece con el incremento del DS, mientras que la longitud de las cadenas es menos relevante para el ataque enzimático. La HEC se descompone en una solución acuosa alrededor de los 100°C. Es soluble en agua fría así como en agua caliente, con un MS arriba de 1.0 y llega a ser soluble a altos valores de MS, también en mezclas de agua con algún compuesto orgánico polar como los alcoholes de bajo peso molecular. La apariencia viscosa de una solución acuosa de HEC depende del grado de polimerización (DP), la concentración del polímero y de la velocidad de corte de la solución. En la tabla 1.5 se presentan propiedades generales de la HEC (Kroschwitz, 1990).

Tabla 1.5 Propiedades de la HEC.

Propiedad	Valor
Sólido	
Cenizas, como Na ₂ SO ₄ , %	3.5
Humedad, max %	5.0
Efecto del calor, rango de ablandamiento, °C	135-140
Peso, Kg/L	1.39
Solución, 2%	
Sp gr, g/ml	1.0033
Índice de refracción	1.336
pH	7
En forma de película	
Índice de refracción	1.51
Sp gr a 50% rh, g/ml	1.34
Contenido de humedad (equilibrio) a 23°C, 50%	6

El primer lugar de producción de hidroxialquilcelulosa lo tiene la HEC con una producción anual de 54,000 toneladas por año (Brandt, 1986). La HEC presenta una excelente compatibilidad con las sales y puede ser convertido a películas transparentes de soluciones acuosas.

1.11.3.3 Aplicaciones

Las principales áreas de aplicación de la HEC son:

- Dispersión de pinturas
- Recubrimiento de cerámica
- Adhesivo
- Explotación de petróleo
- Hojas de papel
- Polimerización en emulsión
- Portador de pigmentos

En sistemas de pinturas, permiten regular la viscosidad de la pintura, incrementar su adherencia, estabilizar los pigmentos y los tapaporos.

1.11.4 Acrilamida

1.11.4.1 Generalidades

La acrilamida es un compuesto orgánico del tipo amida, las cuales presentan un grupo funcional del tipo que se presenta en la figura 1.10, siendo CO un carbonilo, N un átomo de nitrógeno y R, R' y R'' radicales orgánicos o átomos de hidrógeno.

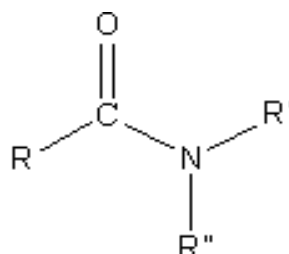


Figura 1.10 Grupo funcional de las amidas.

Se emplea fundamentalmente como floculante en el tratamiento de aguas, en la fabricación de papel, industria textil y obtención de colorantes. Sin embargo existe un gran número de otras posibles aplicaciones, como aditivos en cosméticos, acondicionadores de suelos y procesado de minerales. La acrilamida es un producto químico intermedio (un monómero) que genera polímeros lineales de muy alto peso molecular los cuales presentan fuertes enlaces de hidrógeno.

1.11.4.2 Propiedades

La acrilamida son cristales blancos, de olor característico, soluble en agua, etanol, metanol, dimetil éter y acetona; no es soluble en heptano ni benceno. Se polimeriza rápidamente al alcanzar el punto de fusión o al ser expuesto a la luz UV.

La acrilamida contiene dos centros reactivos. El grupo amida sufre las reacciones características de una amida alifática. Presenta propiedades débilmente ácidas y básicas. Es fácilmente hidrolizable para producir iones acrilatos. El doble enlace de la acrilamida es deficiente de electrones. La reactividad del grupo amida puede ser utilizado en reacciones de entrecruzamiento. En la tabla 1.6 se presentan las propiedades físicas de la acrilamida (http://training.itcilo.it/actrav_cdrom2/es/osh/ic/79061.htm).

Tabla 1.6 Propiedades físicas de la acrilamida.

Propiedad	Valor
Peso molecular	71.08
Punto de ebullición	175 - 300°C
Punto de fusión	84.5 – 87.5°C
Punto de inflamación	138°C
Densidad relativa (agua = 1)	1.04
Densidad relativa de vapor (aire = 1)	2.45
Solubilidad en agua, g/100 ml a 30°C	215
Presión de vapor, Pa a 20°C	1
Temperatura de autoignición	424°C

1.11.4.3 Aplicaciones

La acrilamida es utilizada en la elaboración de la poli(acrilamida), un polímero con un amplio espectro de usos industriales. Se emplea fundamentalmente como floculante en el tratamiento del agua de suministro y en el procesado de la pulpa de papel. Se emplea también para retirar sólidos en suspensión de aguas residuales industriales antes de su vertido, reutilización o eliminación. Además existe un gran número de aplicaciones, como aditivo en cosméticos, acondicionadores de suelos, espesante, emulsificante, procesado de minerales, fabricación de lentes de contacto y en la formulación de agentes selladores para diques, túneles o alcantarillados (<http://www.uprm.edu/biology/profs/velez/acrilamida.htm>).

1.12 Fármacos modelo: acetaminofén e ibuprofeno

1.12.1 Acetaminofén

El acetaminofén es uno de los fármacos más populares, posee efectos analgésicos y antipiréticos sin efectos antiinflamatorios. Los nombres *paracetamol* y acetaminofén pertenecen a la historia de este compuesto y provienen de la nomenclatura tradicional de la química orgánica, N-acetil-para-aminofenol y para-acetil-aminofenol.

El hecho de que el acetaminofén no posea actividad antiinflamatoria puede atribuirse a que es un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en las lesiones inflamatorias; a diferencia de ello su efecto antipirético puede explicarse por su capacidad de inhibir la ciclooxigenasa en el encéfalo (Hardman y col., 2001). El acetaminofén está disponible en diferentes formas tales como tabletas, cápsulas, suspensiones, soluciones y supositorios. Las formas de dosificación y sus combinaciones con otros fármacos se encuentran listadas en varias farmacopeas (Levent, 2002). Además es un ingrediente frecuente de una serie de productos contra el resfriado común y la gripe. La reacción del p-aminofenol con anhídrido acético, produce la acetilación del primero, obteniéndose como productos el paracetamol y ácido acético (ver fig. 1.11)

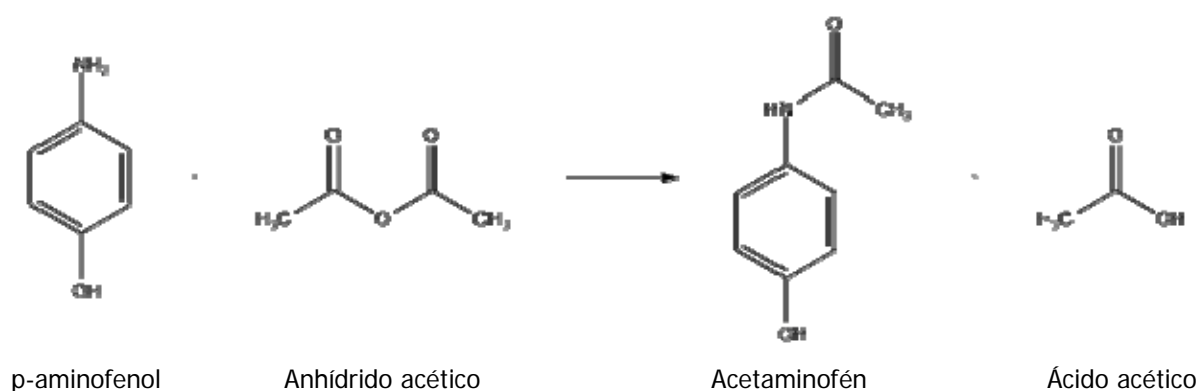


Figura 1.11. Reacción de obtención del acetaminofén.

El mecanismo de acción del paracetamol no está determinado totalmente. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) especialmente en el tálamo y bloqueando la generación de los impulsos dolorosos a nivel periférico (García, 2001).

A dosis terapéuticas el acetaminofén es una excelente droga, pero fuera de rango es peligrosa. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por acetaminofén pueden variar significativamente, dependiendo de la dosis, el tiempo de presentación. Si son resultado de una intoxicación aguda o crónica las manifestaciones en la valoración temprana incluyen síntomas menores como náuseas, vómito, y letargia (Brent y col., 2005).

En adultos, quizás aparezca hepatotoxicidad después de ingerir una sola dosis de 10 a 15 g de acetaminofén (150 a 250 mg/7 kg); dosis de 20 a 25 g o más pueden ser letales (Hardman y col., 2001).

1.12.2 Ibuprofeno

El Ibuprofeno es un fármaco anti-inflamatorio, no esteroideo (AINE) posee propiedades analgésicas, anti-inflamatorias y antipiréticas. Su nombre químico es 2(p-isobutil fenil) ácido propiónico. Se utiliza frecuentemente para el alivio del dolor de cabeza, dolor dental, dolor muscular, molestias de la menstruación, síndrome febril y dolor tras la cirugía. También alivia el dolor de artritis reumatoide y osteoartritis (Hossain y col., 2004).

El efecto analgésico se debe a una acción periférica mediante bloqueo de la síntesis de prostaglandinas y disminución de la actividad de mediadores en los receptores del dolor, bloqueando la generación de impulsos dolorosos. Su efecto antipirético deriva de la acción a nivel central, en el centro termorregulador hipotalámico, produciendo pérdida de calor bajo dilatación periférica y sudoración. Mediante innumerables estudios clínicos se ha comprobado la eficacia del ibuprofeno

para el alivio del dolor y la inflamación que acompaña a las afecciones del sistema musculoesquelético, así como odontalgia, cefalea y otalgia. Por su acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas, alivia la sintomatología que acompaña a la dismenorrea primaria.

Después de la administración oral, el ibuprofeno se absorbe completamente; una parte de la dosis es absorbida en el estómago y el resto se absorbe posteriormente en el intestino delgado. Después de su metabolismo en el hígado, los metabolitos inactivos farmacológicamente son eliminados por completo, principalmente por el hígado y en la bilis. La vida media de eliminación en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades hepáticas o renales es de 1.8 a 3.5 horas. La concentración máxima en plasma se alcanza en un periodo de 1 a 2 horas (<http://www.libreriamedica8a.com/productos/2590.htm>).

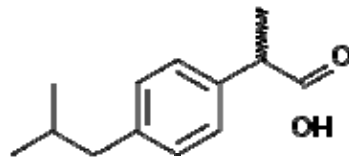


Figura 1.12. Estructura del ibuprofeno.

2. METODOLOGÍA

2.1 Reactivos y materiales

Para la elaboración de los hidrogeles de CMC/AAm e HEC/AAm se utilizaron los siguientes reactivos:

- Acrilamida (AAm): 2-Propenamida (C_3H_6NO) de la familia de las amidas. Tiene una presentación en forma de cristales blancos de la marca Aldrich, con 97 % de pureza y peso molecular de 71.08, punto de fusión de 83-85 °C. Es altamente hidrofílico y tóxico; peligroso al ponerse en contacto con la piel ya que causa irritación.
- Carboximetilcelulosa (CMC): Sal de sodio ($C_{28}H_{30}Na_8O_{27}$), derivado de la celulosa. Es un polvo blanco de la marca Aldrich, con un peso molecular de 90000, un grado de sustitución de 0.7 y un punto de fusión de 270 °C, no causa irritación al contacto con la piel.
- Hidroxietilcelulosa (HEC): Derivado de la celulosa, marca Aldrich, con un peso molecular de 250 000, un grado de sustitución de 1.0 y un punto de fusión de 288-290 °C.
- Dialdehído glutárico ($C_5H_8O_2$) de la familia de los aldehídos alifáticos. Es el glutaraldehído (GA) de la marca Merck-Schuchardt al 25 % wt en agua, de olor desagradable.
- N,N, metilenbisacrilamida ($H_2C=CHCONH)_2CH_2$): Es un polvo blanco de la marca Aldrich, con un punto de fusión de 300 °C.
- Ácido clorhídrico (HCl): De la marca Productos Químicos Monterrey S.A. y con un peso molecular de 36.46.
- Persulfato de potasio (KPS): Peróxi bisulfato de potasio ($K_2S_2O_8$) Tiene una presentación de cristales blancos de la marca Fischer-Chemical. Utilizado ampliamente como iniciador en las reacciones de polimerización por radicales libres.

Para la liberación de fármacos se utilizaron:

- Solución Buffer pH $2 \pm 0,02$ (20°C) de la marca Panreac Quimica S.A.
- Solución buffer pH 4 (20°C) de la marca Merck.
- Metanol (CH₃OH) de la marca Panreac Síntesis con un peso molecular de 32,04 y 99,5 % de pureza.
- Acetaminofen (C₈H₉NO₂): Es un polvo blanco con un peso molecular de 151.17 y una temperatura de fusión de 167°C de la marca Sigma Aldrich.
- Ibuprofeno (s-(+)-2-(4-Isobutil fenil)-ácido propiónico): Es un polvo blanco de olor de la marca Fluka con una pureza mayor de 99%.

2.2 Diseño experimental

Se estudiaron las concentraciones de monómero (acrilamida), polímero (carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa), iniciador (KPS), catalizador (HCl) y agentes entrecruzantes (NMBA y GA) (ver Tabla 2.1).

Tabla 2.1 Relación de películas sintetizadas

Hidrogeles	Relaciones (w)	% entrecruzantes e iniciadores		
PAAm/CMC	50/50	1.0	1.5	2.0
PAAm/HEC		0.5	1.0	1.5
PAAm/CMC	60/40	1.0	1.5	2.0
PAAm/HEC		0.5	1.0	1.5
PAAm/CMC	70/30	1.0	1.5	2.0
PAAm/HEC		0.5	1.0	1.5
PAAm/CMC	80/20	1.0	1.5	2.0
PAAm/HEC		0.5	1.0	1.5
PAAm/CMC	90/10	1.0	1.5	2.0
PAAm/HEC		0.5	1.0	1.5

Para las pruebas de hinchamiento que más adelante se describirán, se utilizaron 3 temperaturas y 3 medios de liberación para observar el comportamiento de las películas (ver Tabla 2.2).

Tabla 2.2 Condiciones para las pruebas de hinchamiento.

Hidrogeles	Temperatura (°C)	pH
PAAm/CMC PAAm/HEC	25	2
		4
		7
PAAm/CMC PAAm/HEC	30	2
		4
		7
PAAm/CMC PAAm/HEC	35	2
		4
		7

2.3 Síntesis de los xerogeles de DC/PAAm

Los hidrogeles de DC/PAAm se sintetizaron utilizando el método descrito por Park y col. (2000) con ciertas modificaciones en cuanto al diseño experimental. Fue necesario preparar soluciones de glutaraldehído y ácido clorhídrico.

2.3.1 Soluciones de glutaraldehído y ácido clorhídrico

La concentración que se utilizó para la solución de glutaraldehído fue de $2.5 \cdot 10^{-6}$ mol/mL, mientras que para la solución de HCl fue de $1 \cdot 10^{-5}$ mol/mL (Park y col., 2000). En investigaciones previas se emplearon una concentración superior y otra inferior de GA y HCl demostrando que con las ya mencionadas se obtuvieron los mejores resultados (Rivas, 2003). Las cantidades que se utilizaron fueron de 0.5, 1.0 y 1.5 % para observar la influencia sobre la película de DC/PAAm.

2.3.2 Método de preparación para películas de CMC/PAAm

Estas películas se sintetizaron de la siguiente manera: para liberar la posible humedad la CMC se secó durante 24 hrs. en una estufa a 40 °C. Se preparó una solución al 5 % en peso de muestra total (monómero/polímero) en agua bidestilada y se calentó hasta alcanzar una temperatura de 60 °C con agitación constante. Las relaciones de los polímeros se muestran en la siguiente tabla.

El tiempo de mezclado fue de 30 minutos, después de esto se agregaron el iniciador, los entrecruzantes y el catalizador para comenzar la reacción; ésta se llevó a cabo a una temperatura constante de 60 °C y con agitación magnética durante 2 hrs. Una vez terminada la reacción la muestra se retiró del matraz y se colocó en charolas de plástico para llevar a cabo la gelación en una estufa a 40 °C. Para la obtención del xerogel se requieren 48 hrs.

2.3.3 Método de preparación para películas de HEC/PAAm

Para la preparación de las películas de HEC/PAAm se realizó lo siguiente: Inicialmente el derivado de celulosa (HEC) se colocó en una estufa a 40°C por un tiempo de 24 hrs con la finalidad de eliminar la humedad. En un reactor de vidrio se preparó una solución polimérica, al 5% en peso de muestra total en agua bidestilada. Las condiciones fueron una temperatura de 80 °C y agitación constante durante 30 minutos. Después de este tiempo se agregaron el iniciador de la reacción de polimerización (KPS), los entrecruzantes de la PAAm (NMBA) y de la HEC(GA) y el catalizador (HCl). Se dejó reaccionar por un intervalo de 2 hrs. a temperatura (80 °C) y agitación constantes.

Después de la reacción, la muestra se retiró y se colocó en una charola de plástico (que evita su adhesión) y se dejó reposar durante 48 hrs. a 45 °C en una estufa para la obtención del xerogel.

Para la síntesis de ambas películas el equipo utilizado consistió en una parrilla con agitación magnética, un baño de etilenglicol para conservar la temperatura deseada, un matraz y una trampa, la cual tuvo la función de impedir la volatilización de la solución. La figura 2.1 muestra el sistema de reacción.



Figura 2.1. Equipo utilizado para la síntesis de xerogeles.

2.4 Caracterización de los hidrogeles de DC/PAAm

Se procedió a caracterizar los hidrogeles mediante pruebas de hinchamiento, Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) para evaluar las propiedades de estos materiales.

2.4.1. Pruebas de hinchamiento

Las pruebas de hinchamiento se realizaron de acuerdo a la norma ASTM-D570-81. Fue necesario cortar las películas con las siguientes dimensiones 1cm x 1cm x el espesor de la misma; después se colocaron en una estufa a 45 °C durante

24 hrs. para eliminar cualquier traza de humedad. Transcurrido éste tiempo se registró el peso de los hidrogeles y se colocaron en recipientes con exceso de solución, a los 20 min. de estar inmersos se retiraron, se eliminó el exceso con papel filtro y se registró el peso del hidrogel, después se volvieron a colocar en el recipiente y se siguieron registrando los pesos cada 20 min. El porcentaje de hinchamiento se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$W_C = \left(\frac{W_S - W_D}{W_D} \right) \quad \text{Ecn. 2.1}$$

Donde:

W_C es el agua absorbida por gramo de película del hidrogel.

W_D y W_S son los pesos de la película del hidrogel antes y después del hinchamiento, respectivamente (Park y col., 2000).

Estas pruebas se realizaron a 3 temperaturas (25, 30 y 35 °C) y 3 valores de pH (2,4 y 7).

2.4.2 Espectroscopía de infrarrojo (FTIR).

La espectroscopía de infrarrojo es una técnica que se utiliza para el análisis cualitativo de polímeros e involucra el examen de los modos vibracionales y rotacionales de torsión y flexión de los átomos en una molécula. En la interacción con la radiación infrarroja, parte de la radiación incidente es absorbida a longitudes de ondas específicas; la multiplicidad de vibraciones que ocurren simultáneamente produce un espectro de absorción muy complejo que es característico solamente de los grupos funcionales que están presentes en la molécula y de la configuración global de la misma (Willard y col., 1998).

La región espectral más utilizada es la región del infrarrojo intermedio, que cubre frecuencias de 4000 a 400 cm^{-1} (2.5 a 50 μm). El espectro infrarrojo

de un compuesto es esencialmente la superposición de bandas de absorción de sus grupos funcionales específicos, aunque las interacciones débiles con los átomos circundantes de la molécula le confieren un sello de individualidad al espectro de cada compuesto. Uno de los mejores aspectos de un espectro de infrarrojo es que la absorción, en regiones específicas de frecuencia, puede correlacionarse con movimientos específicos de estiramiento o de flexión y en algunos casos, con la relación de estos grupos y el resto de la molécula. Entonces, cuando se interpreta un espectro, es posible establecer que ciertos grupos funcionales se encuentran presentes en el material en tanto que otros están ausentes. La muestra puede ser una película delgada sin soporte, una película por evaporación sobre un sustrato no absorbente como el NaCl, una solución en una celda de material no absorbente (a menudo de NaCl), una oblea prensada clara del material mezclado con polvo de KBr o una suspensión del material en aceite de parafina pesado que se sostiene entre placas de NaCl. También se usan como sustratos otros haluros alcalinos o alcalinotérreos. Para esta investigación se utilizó un espectrómetro por Transformada de Fourier marca Perkin Elmer modelo Spectrum One (ver figura 2.2) acoplado con un ATR de Selenuro de Zinc con una resolución de 4 cm^{-1} y 16 barridos.



Figura 2.2. Espectrofotómetro IR Perkin Elmer Spectrum One

2.4.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido es una técnica que se emplea para estudiar qué ocurre cuando un polímero es calentado es decir para analizar lo que llamamos las *transiciones térmicas* del polímero. En esta técnica la muestra y un material de referencia están sujetos a un cambio de temperatura programado con precisión. Cuando ocurre una transición térmica (un cambio que da lugar a una emisión o absorción de calor) en la muestra se adiciona energía térmica con el objeto de mantener a ambas a la misma temperatura (Angulo, 1994).

Mediante un análisis de DSC se pueden determinar: calor de transición, calor de reacción, pureza de la muestra, diagrama de fase, calor específico, identificación de la muestra, porcentaje de incorporación de la muestra, velocidad de reacción, velocidad de fusión y cristalización, retención de solvente y energía de activación (Seymour, 1992).

Para el análisis de calorimetría diferencial de barrido se utilizó un equipo TA Instruments modelo 2010 (Fig. 2.3) y la cantidad de muestra utilizada fue de aproximadamente 10 mg; utilizando una rampa de calentamiento de 30 °C/min y un solo barrido en un rango de -30 °C hasta 150 °C empleando un flujo de nitrógeno de 50 mL/min.



Figura 2.3 Calorímetro Diferencial de Barrido modelo 2010 TA Instruments.

2.5 Liberación de fármacos

2.5.1 Incorporación de los fármacos al hidrogel

La incorporación de sustancias biológicamente activas dentro del hidrogel puede llevarse a cabo de dos formas diferentes. La primera de ellas consiste en la inclusión de dichas sustancia por métodos puramente físicos: introduciendo el gel en soluciones concentradas de la sustancia deseada (Korsmeyer y Peppas, 1984) o incluyendo el fármaco en la mezcla inicial de polimerización (Song y col., 1981). Este primer método nos permite obtener sistemas más inertes, debido a la posibilidad de purificación del hidrogel de todos los componentes que no han reaccionado durante la síntesis. Además las estructuras químicas de la gran mayoría de los fármacos, con gran multitud de grupos activos podrían interaccionar e incluso reaccionar con alguno de los componentes durante la síntesis.

La segunda forma de inclusión de una sustancia en un hidrogel emplea mecanismos químicos consistentes en la inmovilización de la sustancia en la matriz del hidrogel mediante la formación de determinados enlaces químicos (ésteres, anhídridos, amidas, etc.) aprovechando posteriormente la hidrólisis de los mismos en medio acuoso para conseguir una liberación altamente controlada de la sustancia activa (Mill y Mabey, 1985).

Para esta investigación las películas se cargaron introduciéndolas en una disolución acuosa del fármaco con una concentración de 5 mg/mL, tanto para el acetaminofen como para el ibuprofeno, en ausencia de luz, para evitar la degradación de los mismos, durante 48 hrs, tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio. Transcurrido este tiempo las películas se retiraron de la disolución, se les quitó el exceso con papel filtro y se colocaron en un secador de geles SGD 2000 Thermo Savant a 46 °C durante 48 horas (ver fig. 2.4) después de este tiempo las películas cargadas con el fármaco estuvieron listas para la liberación.

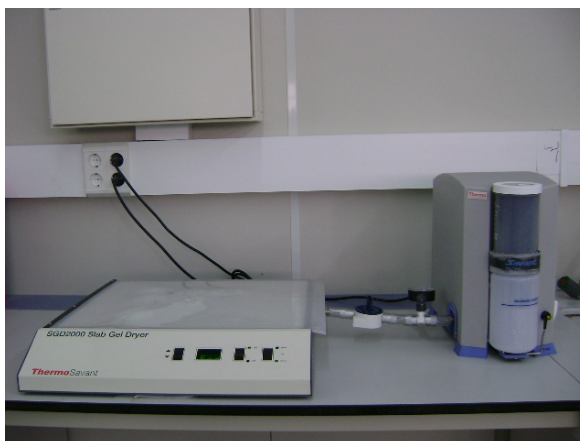


Figura 2.4. Secador de geles SGD 2000.

2.5.2 Liberación de fármacos desde películas de DC/PAAm

Todos los experimentos de liberación se llevaron a cabo a 37 °C en un recipiente termostatzado con 30 ml de tampón bajo agitación constante. En la figura se muestra el sistema utilizado. El soporte de vidrio sobre el cual se colocó la película permite que en todos los experimentos, éstas ocupen la misma posición, además de lograr la liberación por ambas caras del hidrogel (ver fig. 2.5).



Figura 2.5. Sistema para la liberación de fármacos

Para medir la liberación de los fármacos se utilizó un Espectrofotómetro UV-vis Cintra 303 adaptado con un suplemento de celda termostatizada con efecto Peltier (ver fig. 2.6). Las longitudes de onda que se utilizaron fueron 254 y 220 nm, para el acetaminofen y el ibuprofeno, de acuerdo a los valores reportados por Ghosh (1992) y comprobados mediante experimentación. Las lecturas de las absorbancias se registraron cada 5 minutos durante la primera hora y cada hora durante las siguientes 10 horas, hasta que la liberación fue constante.

La liberación de acetaminofen fue realizada a 3 valores de pH que fueron 2, 4 y 6.3. Para estos medios se utilizaron soluciones tampón de fosfatos con pH 2 y pH 4; para el experimento con pH 6.3 se utilizó agua destilada. Para realizar la liberación de ibuprofeno se empleó como medio una solución de metanol/agua (50:50) con un pH de 7.5, ya que el ibuprofeno no es soluble en medios con pH < 7.

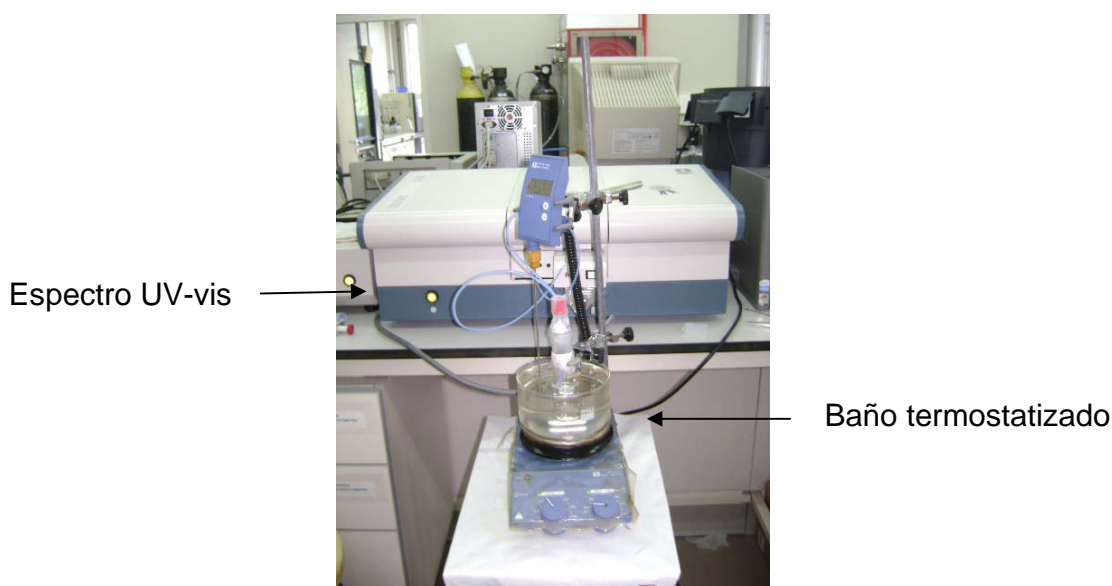


Figura 2.6 Espectrofotómetro UV-vis Cintra 303 con baño termostatizado utilizado en la liberación de fármacos.

2.5 Análisis estadístico usando Minitab

La estadística juega un papel fundamental casi en todas las áreas. Cada vez son más las herramientas para la interpretación y el análisis de datos. Existen varios programas que calculan una diversidad de valores estadísticos, uno de ellos el Minitab. Por otra parte, el análisis de la varianza tiene como objetivo primordial, señalar cuales son las variables independientes dentro del conjunto de variables y al mismo tiempo señalar como actúan ellas y en que forma son afectadas las respuestas. El uso de paquetes estadísticos como Minitab resulta fundamental para realizar este tipo de análisis. En esta investigación se hizo un análisis de varianza para los resultados de hinchamiento de los diferentes hidrogeles a diversas temperaturas, valores de pH y porcentaje en peso; de dónde se obtuvo el valor de "P" y mediante regresión lineal el modelo matemático para las pruebas de hinchamiento.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Síntesis de los hidrogeles

3.1.1 Síntesis del hidrogel de CMC/PAAm

Fue necesario realizar algunas pruebas preliminares para encontrar las condiciones óptimas para la formación de los geles. Se varió el tiempo de mezclado del derivado de celulosa y el monómero (AAm) desde 30 min hasta 90 min. El tiempo de reacción fue de 2 horas en base a la actividad del iniciador empleado y para la formación del hidrogel se observó la influencia de la temperatura en el tiempo de gelado.

En la síntesis de hidrogeles de CMC/PAAm se varió la relación en peso de los polímeros desde 50/50 hasta 90/10. En las relaciones con mayor porcentaje de PAAm fue difícil la formación de las películas, por esta razón solo se trabajó con las relaciones antes mencionadas. Se empleó como iniciador el persulfato de potasio (KPS) para provocar la formación de radicales libres e iniciar la polimerización de la acrilamida; se agregaron glutaraldehído y N,N–metilenbis acrilamida para lograr la estructura reticulada de la CMC y la PAAm respectivamente. Además se utilizó una solución de HCl como catalizador.

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio a 60 °C y las condiciones fueron las siguientes: tiempo de mezclado: 2 hrs, tiempo de reacción: 2 hrs y tiempo de curado: 48 hrs a una temperatura de 40 °C. Es importante mencionar que antes de comenzar la reacción, la CMC había sido previamente disuelta en agua, debido a que la solubilización de la misma se lleva a cabo de una manera muy lenta.

En la tabla 3.1 se muestran el total de películas sintetizadas con el porcentaje de entrecruzantes, iniciador y catalizador y la nomenclatura que se utilizó para cada uno de los hidrogeles.

Tabla 3.1. Nomenclatura de los hidrogeles sintetizados a partir de de CMC y PAAm.

CMC/PAAm	% Entrecruzantes, iniciador y catalizador		
	1.0	1.5	2.0
50/50	A11	A21	A31
60/40	A12	A22	A32
70/30	A13	A23	A33
80/20	A14	A24	A34
90/10	A15	A25	A35

Los hidrogeles obtenidos presentaban transparencia y cierta flexibilidad. Se observó que cuando se aumentaba la cantidad de CMC, estos se volvían más flexibles, pero menos transparentes. Se puede observar un hidrogel de CMC/PAAm en la figura 3.1.

**Figura 3.1** Película de CMC/PAAm 50/50.

Una vez sintetizadas las películas se registró el peso de éstas para determinar las pérdidas del material por gravimetría (estas pérdidas se deben a que parte del material gelificó antes de tiempo y pudo quedarse adherido a las paredes del matraz). Con los resultados obtenidos se calcularon los rendimientos para cada hidrogel; estos se pueden observar en la tabla 3.2 en donde se observan rendimientos superiores al 90 %, por lo tanto la totalidad de los materiales se encuentran en el hidrogel y solo una cantidad mínima se perdió durante la reacción.

Tabla 3.2 Rendimiento de los hidrogeles de CMC/PAAm.

Muestra	% Rendimiento	Muestra	% Rendimiento	Muestra	% Rendimiento
A11	91	A21	97	A31	96
A12	95	A22	94	A32	99
A13	98	A23	98	A33	95
A14	97	A24	96	A34	97
A15	97	A25	94	A35	97

A continuación se muestra el mecanismo propuesto de reacción. La primera reacción representa la iniciación de la polimerización originada por la formación de radicales peroxi que provocan el rompimiento del doble enlace de la acrilamida y su polimerización. La molécula de N, N' metilenbisacrilamida forma enlaces covalentes entre las cadenas de PAAm con lo que se forma el gel.

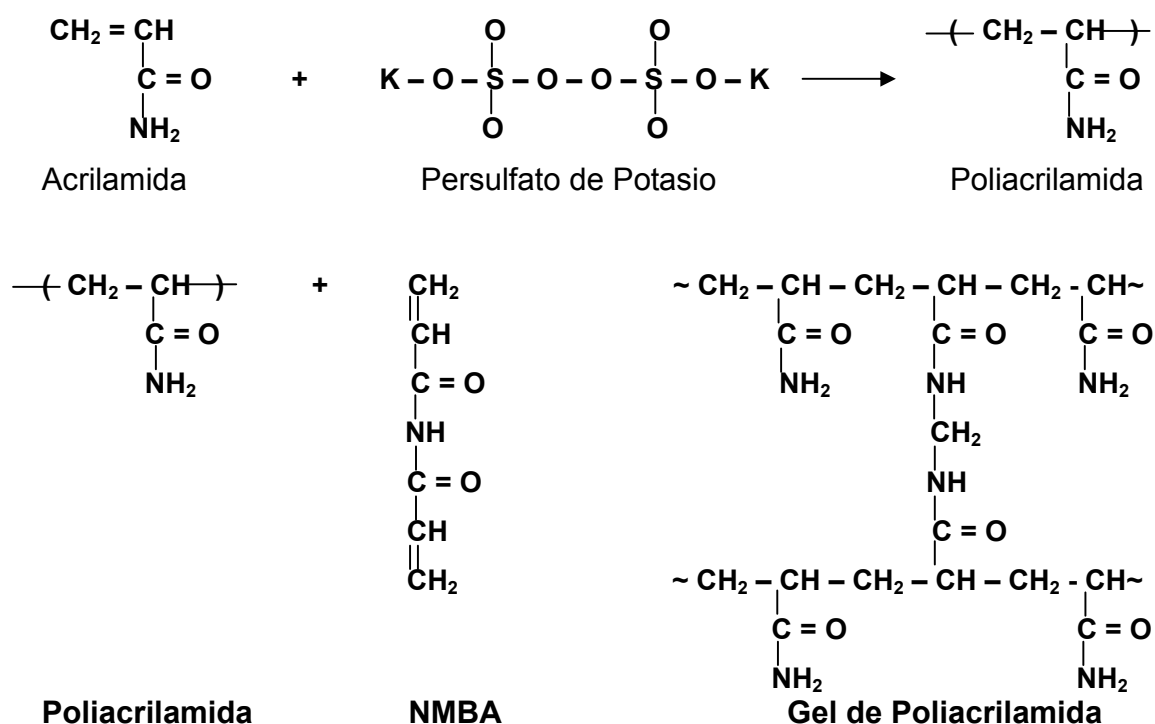


Figura 3.2 Reacción propuesta para la formación de la red de poliacrilamida

La CMC se va a entrecruzar con el glutaraldehído. Los aldehídos reaccionan con los grupos hidroxilo en presencia de un catalizador ácido para producir acetales, el oxígeno del carbonilo (nucleófilo) se protona, y el compuesto protonado es mucho mas reactivo (Mc Murry, 1994).

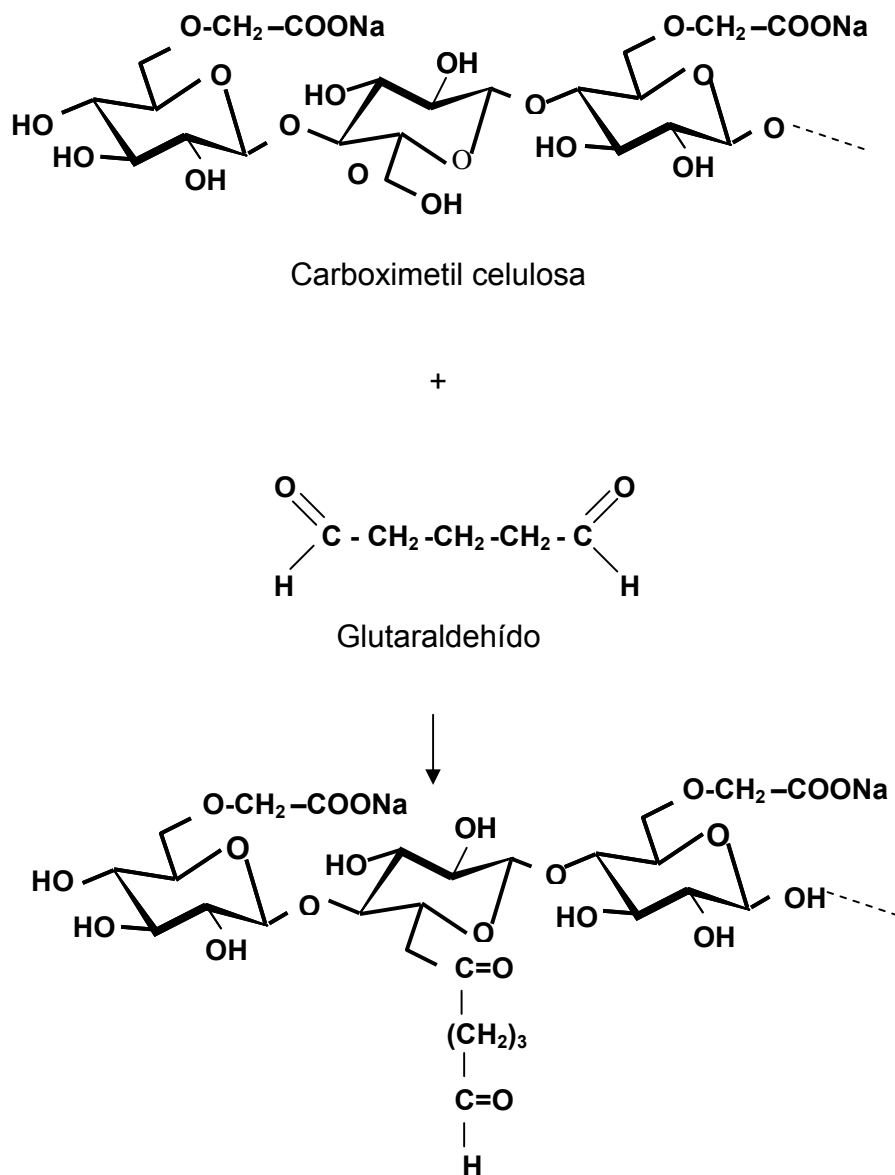


Figura 3.3 Reacción propuesta para la formación de la red de CMC

3.1.2 Síntesis del hidrogel de HEC/PAAm

La síntesis de estas películas se realizó con las mismas concentraciones que las películas de CMC/PAAm. Las condiciones de reacción fueron las siguientes: temperatura de reacción: 60 °C, tiempo de mezclado: 30 min., tiempo de reacción: 2 hrs. y tiempo de curado: 48 hrs. a una temperatura de 40 °C.

En la tabla 3.3 se presenta el total de películas sintetizadas con el porcentaje de entrecruzantes, iniciador y catalizador y la nomenclatura que se utilizó para cada uno de los hidrogeles.

Tabla 3.3. Nomenclatura de los hidrogeles sintetizados a partir de HEC y PAAm

HEC/PAAm	% Entrecruzantes, iniciador y catalizador		
	0.5	1.0	1.5
50/50	B11	B21	B31
60/40	B12	B22	B32
70/30	B13	B23	B33
80/20	B14	B24	B34
90/10	B15	B25	B35

Las películas obtenidas presentaban transparencia y mayor flexibilidad con respecto a las películas anteriores (ver figura 3.2) Al igual que los materiales anteriores una vez obtenidas las películas se registró el peso y por gravimetría fue posible obtener el rendimiento. Los resultados se muestran en la tabla 3.4 donde se muestran rendimientos superiores al 93 % lo que nos indica que existen pérdidas mínimas de los materiales.



Figura 3.4 Película de HEC/PAAm 50/50.

Tabla 3.4 Rendimiento de los hidrogeles de HEC/PAAm.

Muestra	% Rendimiento	Muestra	% Rendimiento	Muestra	% Rendimiento
B11	94	B21	94	B31	96
B12	95	B22	97	B32	99
B13	93	B23	98	B33	95
B14	96	B24	96	B34	95
B15	97	B25	95	B35	97

3.2 Pruebas de hinchamiento

Como ya se mencionó anteriormente, la propiedad más relevante en un gel es su capacidad para absorber agua o fluidos biológicos, ya que ésta va a determinar la aplicación del material. Esta propiedad depende de la hidrofilia de los polímeros presentes en la red. Este proceso es reversible y dependiente de las condiciones del ambiente (Luzardo y col, 2003). En esta investigación se estudió el efecto de algunas variables del ambiente como la temperatura y el pH, además de observar el efecto de variables de formulación como la cantidad de agente entrecruzante y la concentración de los polímeros en el material. Para determinar el porcentaje de absorción se utilizó la técnica ASTM D 570-81.

3.2.1 Efecto del agente entrecruzante en geles de CMC/PAAm

En la figura 3.5 se muestran los grados de hinchamiento de cada uno de los hidrogeles de CMC/PAAm a diferentes concentraciones de entrecruzantes en un medio acuoso con pH 7. En la figura es claro como para los hidrogeles con la misma composición de polímeros pero con un incremento en la cantidad de agentes entrecruzantes, el porcentaje de hinchamiento decrece; este comportamiento era de esperarse ya que al existir una mayor densidad de reticulación, el movimiento de las moléculas del fluido hacia la red es más difícil. Por otra parte si comparamos las diferentes composiciones de los polímeros con la misma cantidad de agentes entrecruzantes podemos observar que conforme se aumenta la cantidad de CMC el porcentaje de hinchamiento disminuye, esto se debe al fuerte carácter hidrófilo de la PAAm; existe una excepción con el hidrogel con 90% de CMC y 10% de PAAm, en el que su comportamiento puede atribuirse al mayor porcentaje de CMC, en donde, este polímero determina el porcentaje de absorción y no como en los casos anteriores donde existe una relación entre los polímeros presentes en el hidrogel.

Además se observan porcentajes de hinchamiento de hasta 1600%, lo cual es una propiedad deseable en lo que respecta a hidrogeles, pero consecuentemente entre mayor porcentaje de hinchamiento exhibían estos materiales, presentaban estructuras más quebradizas, lo que ocasionó ciertas dificultades para realizar las pruebas de aplicación.

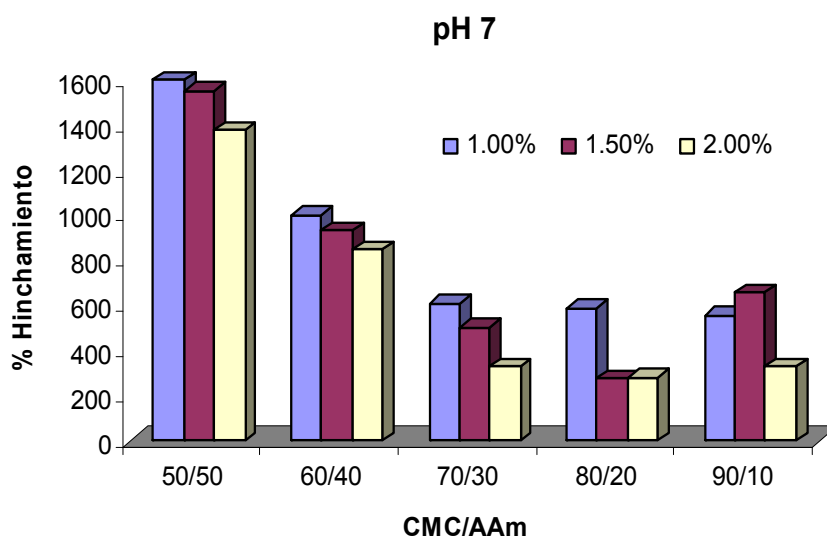


Figura 3.5 Efecto del agente entrecruzante en el porcentaje de hinchamiento en hidrogeles de CMC/PAAm en una solución pH 7 a 25 °C.

En la figura 3.6 se muestran los resultados de hinchamiento obtenidos en los hidrogeles de CMC/PAAm en un medio pH 4. Como se observa, el comportamiento es el mismo que en la figura anterior, es decir, el efecto del cambio de la cantidad de entrecruzantes no se ve afectado por el medio ligeramente ácido en el que se realizó el experimento y los hidrogeles con menor cantidad de agentes entrecruzantes son los que presentan un mayor porcentaje de hinchamiento. También se puede observar que las relaciones 70/30, 80/20 y 90/10 presentan menor porcentaje de hinchamiento respecto a las otras dos relaciones, esto se debe a la influencia de las cantidades de polímeros presentes en el hidrogel, ya que las relaciones 50/50 y 60/40 tienen mayor cantidad de PAAm que se refleja en un mayor porcentaje de hinchamiento. Este comportamiento se debe a los grupos aminos ($-\text{NH}_2$) y carbonilo ($-\text{C}=\text{O}$) de la PAAm que son fuertemente hidrófilos.

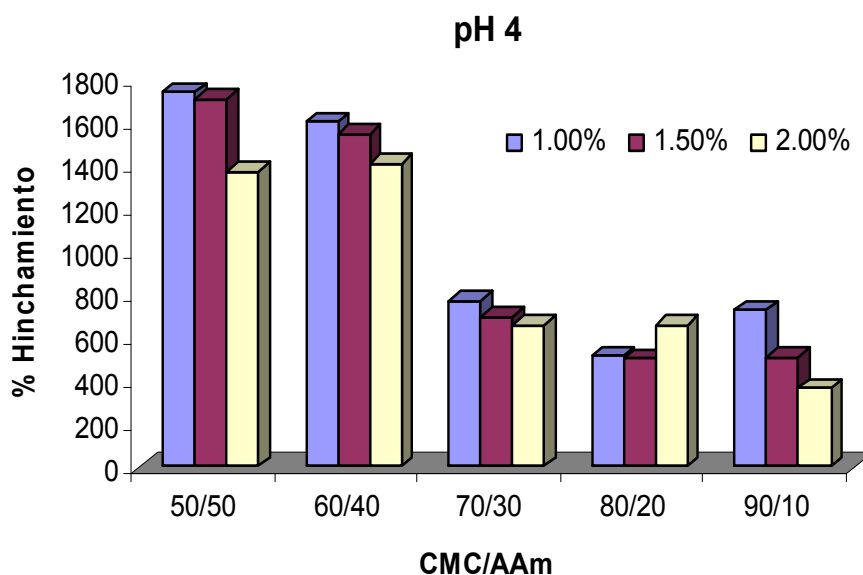


Figura 3.6 Efecto del agente entrecruzante en el porcentaje de hinchamiento en hidrogeles de CMC/PAAm en una solución pH 4 a 25 °C.

En la figura 3.7 se observan los resultados de hinchamiento obtenidos a los mismos hidrogeles en un medio ácido (pH 2); la tendencia es la misma, es claro como para los hidrogeles con la misma composición de polímeros pero con un incremento en la cantidad de agentes entrecruzantes, el porcentaje de hinchamiento disminuye; este comportamiento era de esperarse ya que al existir una mayor densidad de reticulación, es más difícil que las moléculas del medio de absorción fluyan hacia el interior de la red. Además de que en todas las figuras es posible notar como a medida de que disminuye la cantidad de PAAm decrece también el porcentaje de absorción de fluido, esto también era de esperarse debido al carácter hidrófilo de la PAAm. En todos los casos las películas con 50 y 40 % de PAAm son las que presentan un mayor hinchamiento. La presencia de los grupos amino ($-NH_2$) y carbonilo ($-C=O$) en la estructura de la PAAm es la responsable de esta tendencia.

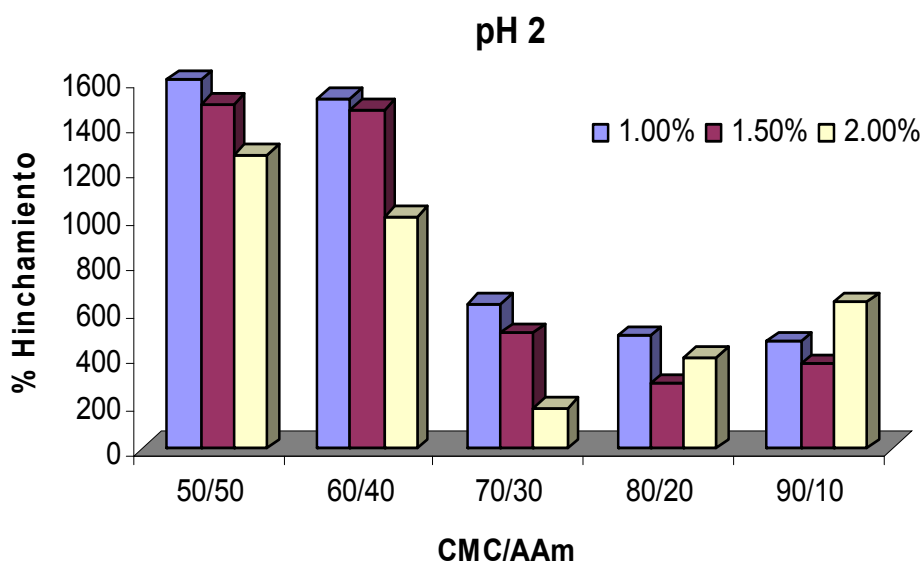


Figura 3.7 Efecto del agente entrecruzante en el porcentaje de hinchamiento en hidrogeles de CMC/PAAm en una solución pH 2 a 25 °C.

Las pruebas de hinchamiento se realizaron a 30°C y a los 3 valores de pH para observar el comportamiento de los hidrogeles. En la figura 3.8 se muestran los resultados obtenidos con los hidrogeles a 30 °C y en un medio pH 7; el hidrogel con 50% de PAAm y 50% de CMC con 1.0 % de NMBA y GA alcanza 2430 %, en la figura se observa como para todas las relaciones de CMC/PAAm, los hidrogeles con mayor porcentaje de absorción son los que contienen un 1.0 % de NMBA y GA; esto concuerda con lo reportado por Rojas y col. (2010) quienes sintetizaron hidrogeles de acrilamida y ácido acrílico y observaron que el mayor grado de hidratación se obtenía al disminuir la cantidad de NMBA. Esto se debe a que conforme se aumenta el porcentaje de entrecruzamiento en un material polimérico se hace más difícil la penetración del solvente en el interior de la red y esto trae como consecuencia que el proceso de relajación de las cadenas del polímero sea más difícil. La figura 3.9 muestra los resultados de hinchamiento en hidrogeles a 30°C en un medio más ácido que el anterior (pH 4); se observa que las tendencias son similares a las pruebas anteriores con una disminución en todos los casos, obteniendo el hinchamiento más alto el hidrogel con 50 % PAAm, 50 % CMC y con 1.0 % con 2100 % de absorción.

Se puede ver como el cambio del medio de absorción con respecto al grado de entrecruzantes no tiene efecto alguno, ya que en todos los casos los hidrogeles de la serie de menor porcentaje de NMBA y GA son los que presentan mayor cantidad de líquido absorbido.

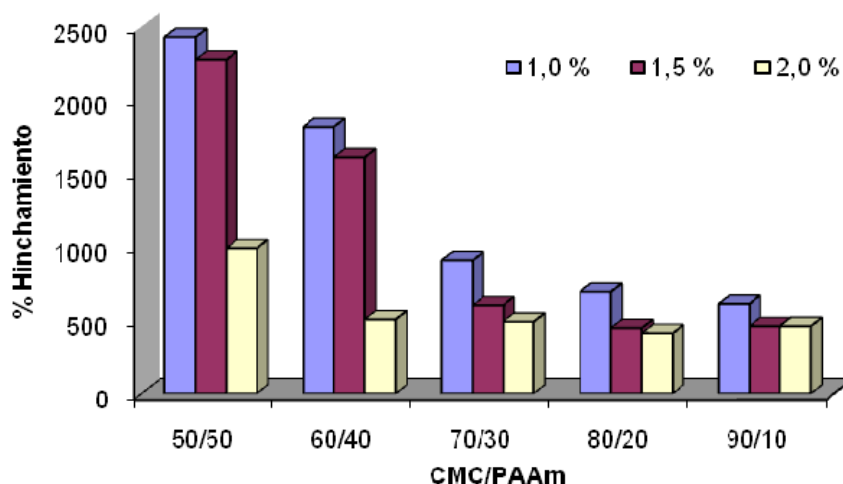


Figura 3.8 Efecto del agente entrecruzante en el porcentaje de hinchamiento en hidrogeles de CMC/PAAm en una solución pH 7 a 30 °C.

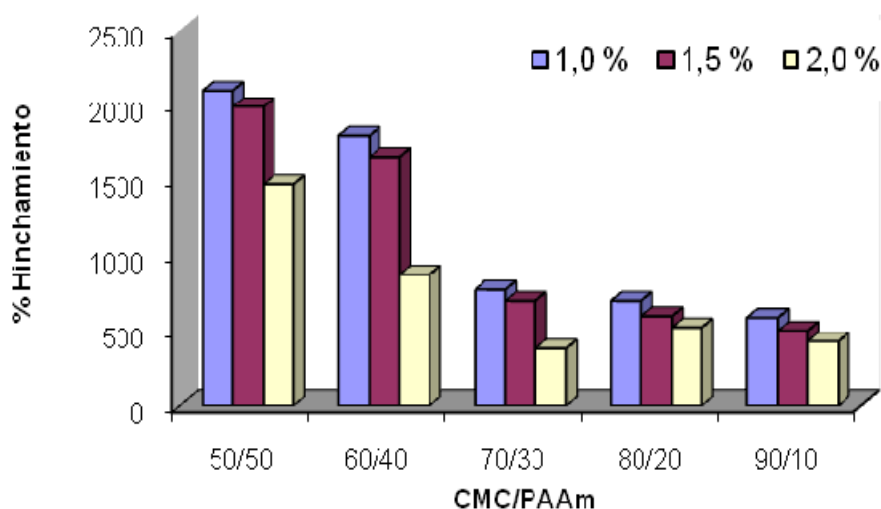


Figura 3.9 Efecto del agente entrecruzante en el porcentaje de hinchamiento en hidrogeles de CMC/PAAm en una solución pH 4 a 30 °C.

En la figura 3.10 se observa el porcentaje de hinchamiento obtenido en los hidrogeles de CMC/PAAm en un medio ácido (pH 2) y manteniendo la temperatura de 30°C, las diferentes relaciones de polímeros reflejan el efecto de la cantidad de NMBA y GA; el hidrogel con 50% de CMC y 50% de PAAm con 1.0% de entrecruzantes presenta el mayor porcentaje de hinchamiento, siendo de 1699%. Además, se muestra también que conforme se aumenta la cantidad de derivado de celulosa, el porcentaje de hinchamiento disminuye, esta es una tendencia presentada en la mayoría de las pruebas realizadas, en donde los hidrogeles con menor porcentaje de CMC tienen una mayor capacidad de absorción de fluidos; esto puede ser explicado en base a la estructura química de la red, en donde al aumentar la cantidad de derivado, se presenta un mayor impedimento estérico alrededor de los grupos carboxilos (COO-) impidiendo la asociación del par electrónico de moléculas de agua. Mientras que al aumentar la cantidad de PAAm, los grupos metilos alrededor del grupo amida son más pequeños y generan un menor impedimento para la asociación de moléculas de agua. Cabe mencionar que el porcentaje de hinchamiento de un hidrogel depende de diversos factores, uno de ellos es la estructura molecular del polímero.

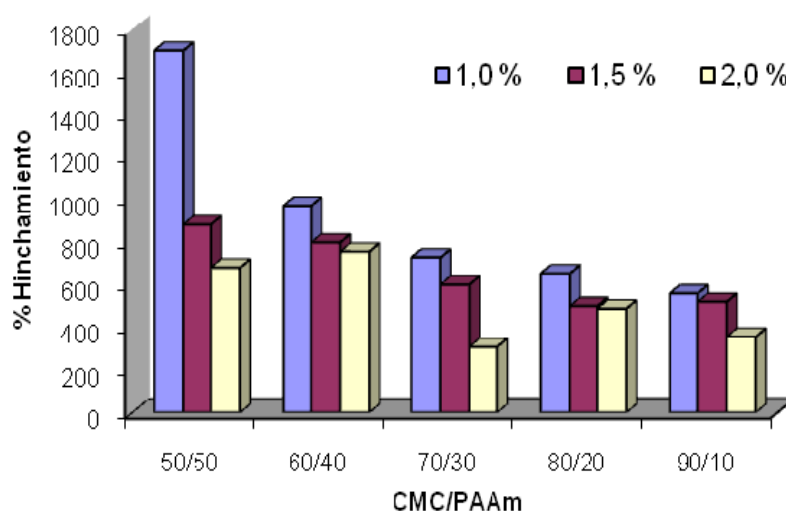


Figura 3.10 Efecto del agente entrecruzante en el porcentaje de hinchamiento de hidrogeles de CMC/PAAm en una solución pH 2 a 30 °C.

En las figura 3.11, 3.12 y 3.13 se presentan los porcentajes de hinchamiento en los hidrogeles de CMC/PAAm a 35°C y a los diferentes valores de pH. En estas pruebas se pueden corroborar los resultados anteriores, ya que el aumento de temperatura no ocasiona cambios en el efecto de la cantidad de entrecruzantes sobre el hinchamiento. El hidrogel con 50% de CMC y 50% de PAAm y 1.0% de NMBA y GA alcanza 1852% de absorción seguido por el hidrogel con la misma relación de polímeros pero con 1.5% de entrecruzantes que presenta 1615% de hinchamiento. Este efecto es más notorio cuando se incrementa a 2.0% de entrecruzantes, serie que en todos los casos presenta los menores porcentajes de absorción.

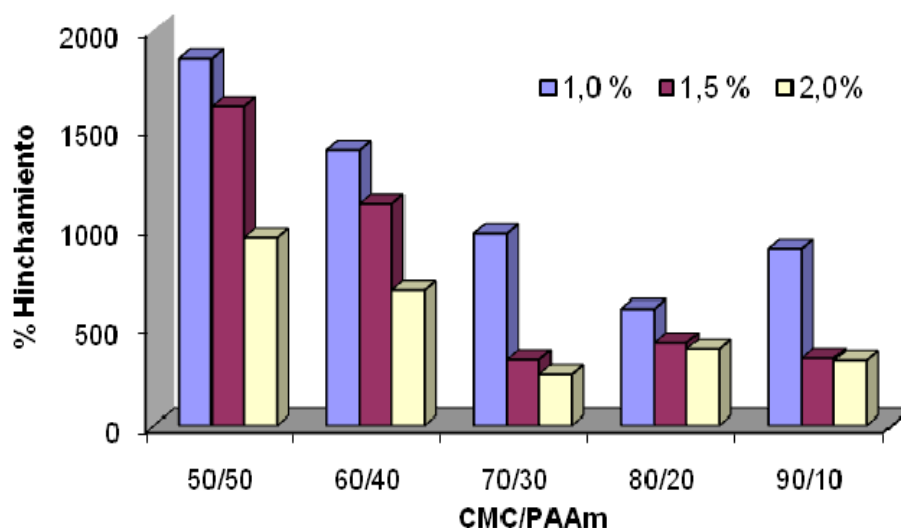


Figura 3.11 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 7 a 35 °C.

En la figura 3.12 se muestran los porcentajes de hinchamiento a 35°C y en un medio pH4. El hidrogel que presenta el mayor porcentaje de absorción es el que contiene 50% de CMC y 50% PAAm y 1.0% de entrecruzantes, que llega hasta 1689% seguido por el hidrogel con 60% en peso de CMC y 40% de PAAm con el mismo porcentaje de NMBA y GA con 1100 % de hinchamiento.

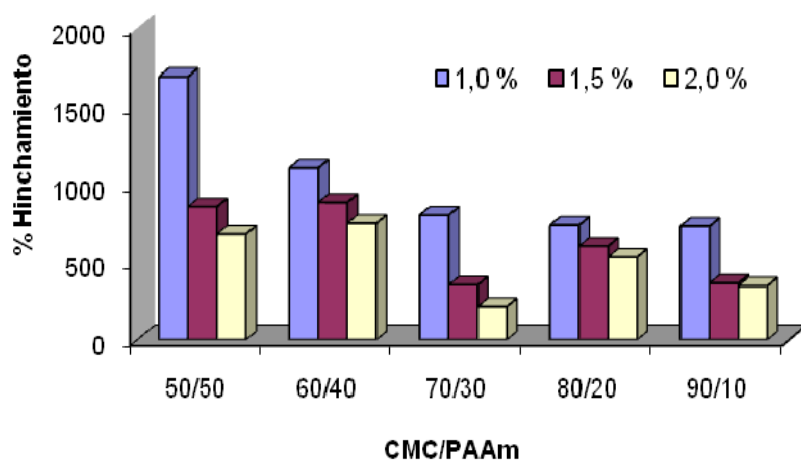


Figura 3.12 Efecto del agente entrecruzante en el porcentaje de hinchamiento en hidrogeles de CMC/PAAm en una solución pH 4 a 35 °C.

En la figura 3.13 se muestran los porcentajes de hinchamiento realizados al pH más ácido y a la temperatura más alta de los experimentos realizados, puede observarse que los resultados presentan la misma tendencia que en las pruebas anteriores. Estos resultados concuerdan con los reportados por Bajpai (2008) quien preparó hidrogeles de CMC y observó que al incrementar la cantidad de éste, el porcentaje de hinchamiento disminuía y lo atribuye al aumento de densidad de carga de la red que permite un menor número de moléculas de agua en el hidrogel.

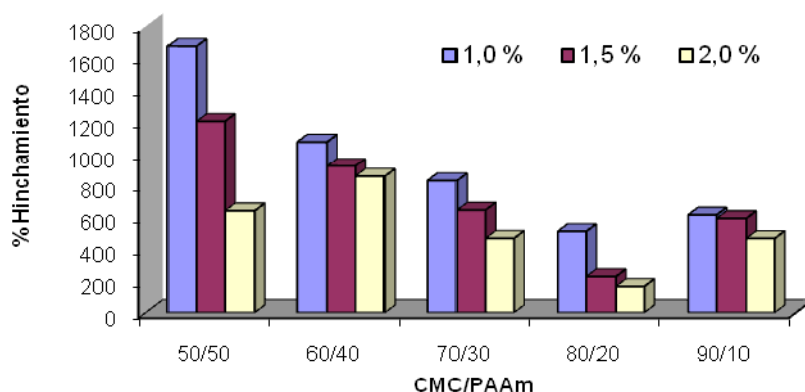


Figura 3.13 Efecto del agente entrecruzante en películas de CMC/PAAm en una solución pH 2 a 35 °C.

3.2.2 Efecto del agente entrecruzante en geles de HEC/PAAm

En la figura 3.14 se muestra el efecto de la cantidad de agente entrecruzante en todas las relaciones de HEC/PAAm, en un medio de pH 7 y una temperatura de 25 °C. En el gráfico se observa claramente como disminuye el porcentaje de absorción a medida que aumenta la cantidad de agente entrecruzante, esto se debe a que con un mayor porcentaje de entrecruzantes se presenta una estructura más cerrada por lo que hay una menor disponibilidad de espacios entre las cadenas de los polímeros impidiendo el flujo del fluido.

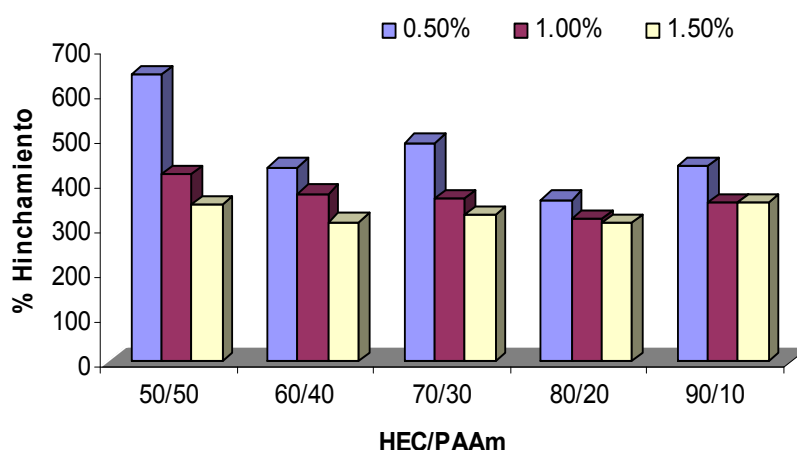


Figura 3.14 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 7 a 25 °C.

En la figura 3.15 se observan los porcentajes de hinchamiento que presentaron cada una de las relaciones de HEC/PAAm, en un medio de pH 4 y una temperatura de 25 °C. En esta figura podemos apreciar la misma tendencia que en el anterior, a pesar de que el medio cambió a uno ligeramente ácido (pH 4), el comportamiento es el mismo.

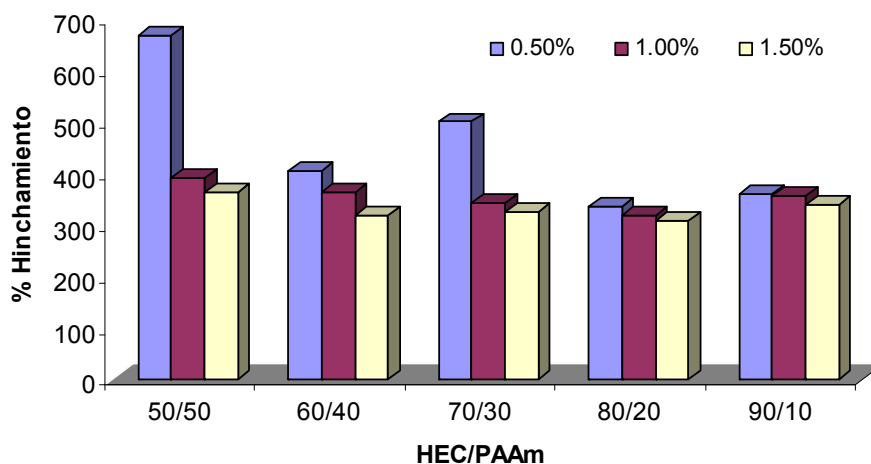


Figura 3.15 Efecto del agente entrecruzante en el porcentaje de hinchamiento de hidrogeles de HEC/PAAm en una solución pH 4 a 25 °C.

En la figura 3.16 se muestran los resultados del efecto del GA en las pruebas de absorción realizadas en un medio de pH 2 y una temperatura de 25°C. Se observa también que la relación de 50/50 con 0.5% de entrecruzantes (GA y NMBA) es la que presenta mayor porcentaje de absorción (624%), disminuyendo hasta 412% cuando se aumenta a 1.0% de entrecruzante y 332% cuando se tiene la concentración de 1.5%. Estos resultados concuerdan con los reportados por Guzmán (2005) y Alonso (2005) en cuyos trabajos reportan que la relación con un mayor grado de absorción es la de 50/50. Es decir, la absorción disminuye en tanto que disminuye la cantidad de PAAm, esto se debe al fuerte carácter hidrofílico de este polímero. El aumento del derivado de celulosa en la red, al tener una estructura más compleja, provoca impedimento estérico que evita una buena reticulación y por consiguiente la absorción del fluido. Es importante señalar que no existe una tendencia con respecto a las relaciones en peso de los polímeros, esto puede ser ocasionado porque las diferencias entre cada una de las relaciones son muy pequeñas.

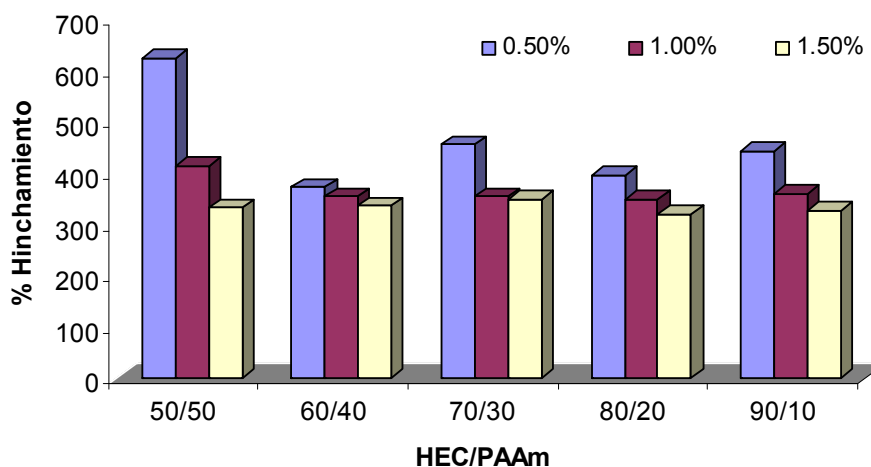


Figura 3.16 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 2 a 25 °C

En las figuras 3.17, 3.18 y 3.19 se muestran los resultados de los porcentajes de hinchamiento realizados a una temperatura de 30°C y a los 3 diferentes valores de pH. En la figura 3.17 se presenta una tendencia con respecto a la composición en peso de los polímeros presentes en la red, donde se observa como a medida que se aumenta la cantidad de derivado disminuye el porcentaje de hinchamiento. Esto como se mencionaba anteriormente se debe al fuerte carácter hidrofílico de la PAAm, comparado con el de la HEC, que ocasiona una mayor absorción en los hidrogeles con mayor porcentaje de ésta. La relación 50/50 con 0.5 % de NMBA y GA alcanza 907 % de hinchamiento seguido por el hidrogel con 60 % de HEC y 40 % de PAAm con el mismo porcentaje de entrecruzantes que obtuvo 701%. En esta figura también es posible observar que no existe una gran diferencia entre las series con 1.0% y 1.5 % de entrecruzantes.

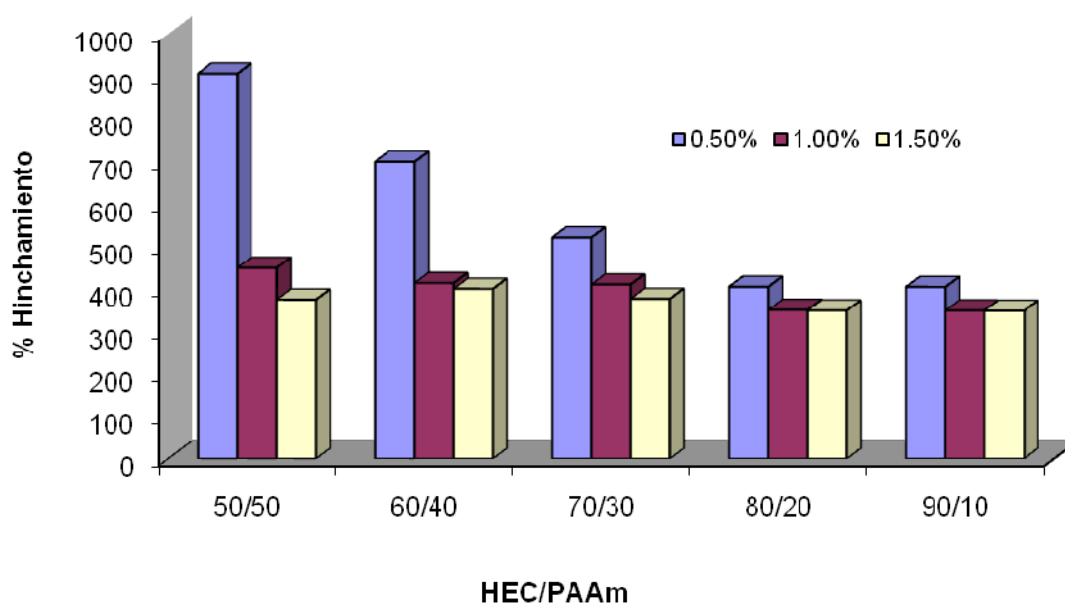


Figura 3.17 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 7 a 30 °C

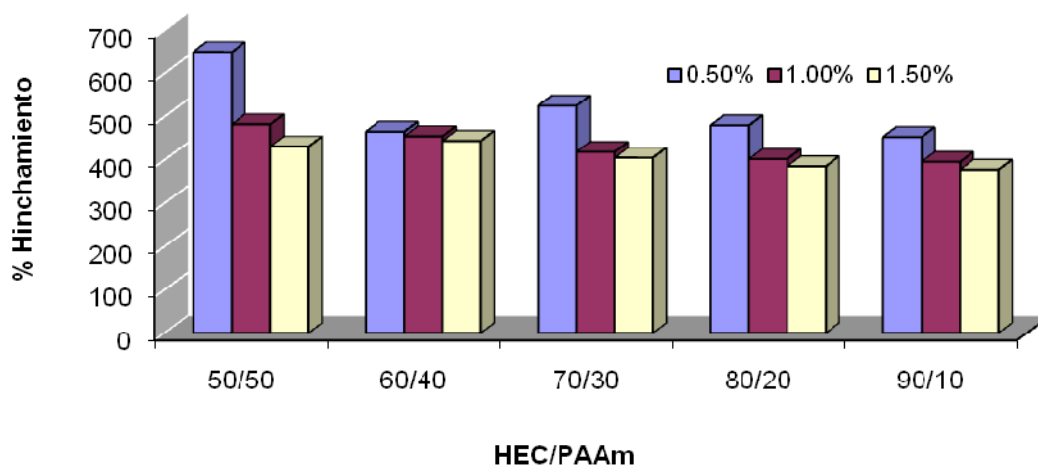


Figura 3.18 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 4 a 30 °C.

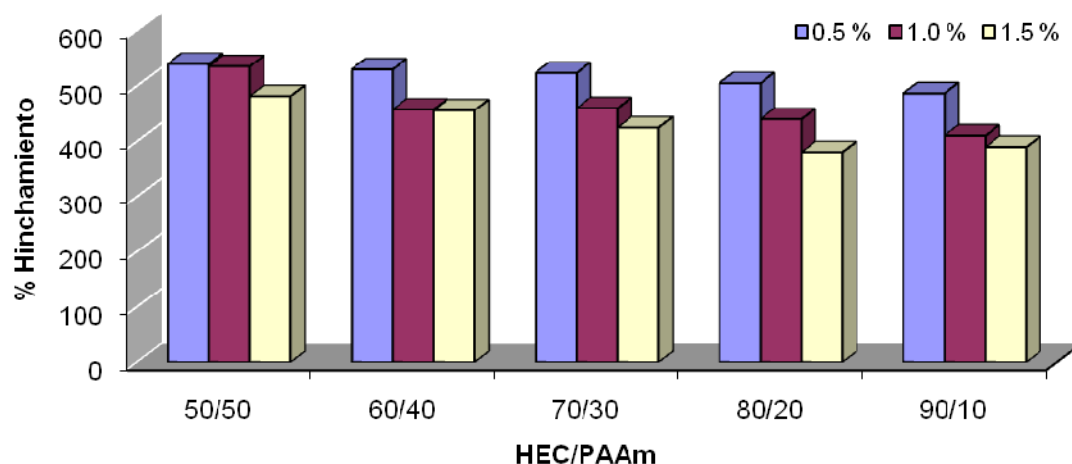


Figura 3.19 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 2 a 30 °C.

De las figuras anteriores es notorio que al aumentar la cantidad de reticulante del gel es más difícil que las moléculas de agua fluyan al interior de las cadenas. El aumento de nudos (puntos de entrecruzamiento) también provoca una menor flexibilidad de las películas ya que la distancia que existe entre un punto a otro es más corta y el material se torna rígido pero quebradizo. Es decir, cuando existe un menor número de nudos, el material se vuelve más absorbente y más flexible.

Estas pruebas se realizaron también a una temperatura de 35°C y a los 3 diferentes valores de pH. Como era de esperarse, el grado de hinchamiento depende fuertemente del grado de entrecruzamiento. En la figura 3.20 aparecen los resultados de los porcentajes de hinchamiento en un medio pH 7 y a 35 °C. Es claro que los hidrogeles con mayor porcentaje de hinchamiento son los de la serie con 0.5 % de entrecruzantes, esto, como ya se había mencionado se debe a que cualquier factor que reduce el tamaño de los huecos que hay entre las cadenas poliméricas, afecta al grado de hinchamiento; uno de estos factores es el grado de entrecruzamiento, cuanto más entrecruzado está el hidrogel, menores serán los huecos entre cadenas y menor grado de hinchamiento alcanzará.

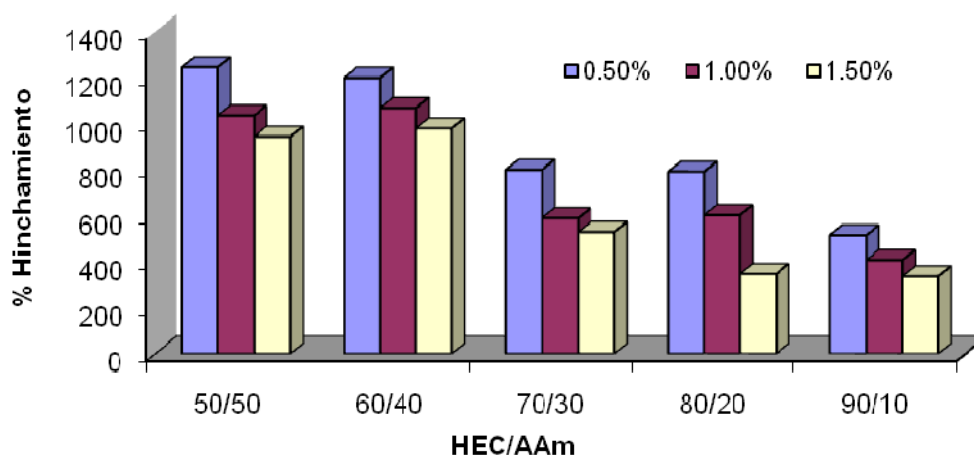


Figura 3.20 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 7 a 35 °C.

En la figura 3.21 se observan los resultados de las pruebas realizadas a los hidrogeles de HEC/PAAm en un medio de absorción pH 4 y a una temperatura de 35 °C. El comportamiento es muy similar al de la figura 3.20; se observa además una disminución de los porcentajes de hinchamiento en estas pruebas comparado con el registrado en un medio neutro.

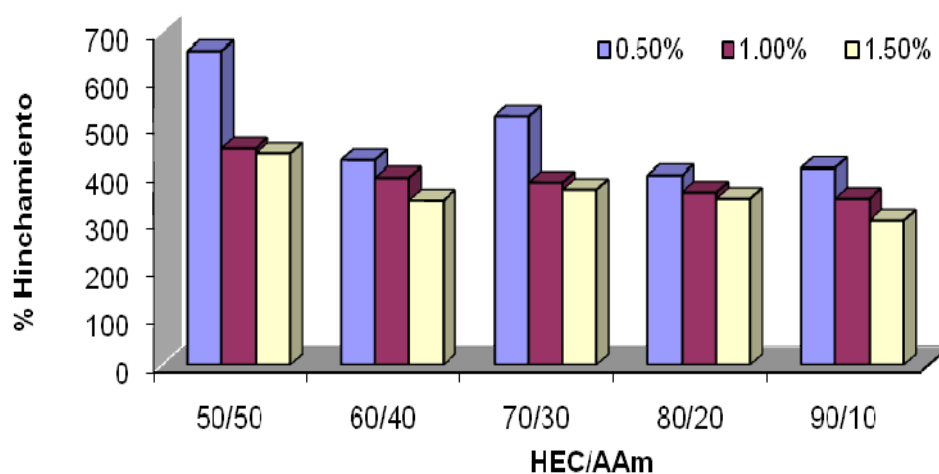


Figura 3.21 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 4 a 35 °C.

Finalmente, en la figura 3.22 se observan los resultados de las pruebas de hinchamiento realizadas a los hidrogeles HEC/PAAm en un medio pH 2 y a una temperatura de 35 °C. Al igual que en las pruebas anteriores el hidrogel que presenta el mayor porcentaje de hinchamiento es el que contiene mayor cantidad de PAAm (50/50). Además, se observa también que existe una ligera diferencia en cuanto a los porcentajes de hinchamiento, esto puede deberse a que el medio de absorción es un pH muy ácido, lo cual está afectando la cantidad de fluido que el hidrogel pueda absorber.

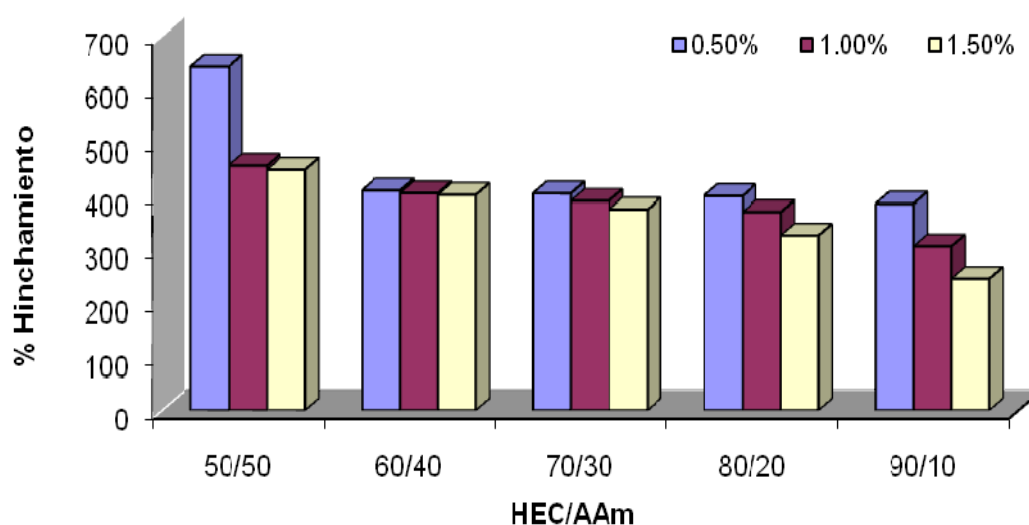


Figura 3.22 Efecto del agente entrecruzante en películas de HEC/PAAm en una solución pH 2 a 35 °C.

3.2.3 Efecto del pH en geles de CMC/PAAm

El comportamiento de un polímero en un medio determinado refleja el balance de interacciones entre los propios segmentos de sus cadenas y las moléculas de agua que los rodean. El balance de estas interacciones está condicionado por cambios infinitesimales del entorno como pH, temperatura, fuerza iónica, etc. En esta sección se analizará el efecto del pH del medio sobre el porcentaje de hinchamiento de estos materiales. En la figura 3.23 aparecen los resultados de las pruebas de hinchamiento realizadas a los hidrogeles de CMC/PAAm con 1% de entrecruzantes a

25 °C y diferentes medios de absorción. Es posible ver que conforme el medio se vuelve más básico, es decir cuando existe un cambio de pH, de 2 a 4, el hinchamiento aumenta; esto era de esperarse ya que en geles con grupos ionizables como ácidos carboxílicos, como es el caso, al aumentar el grado de ionización (al aumentar el pH) el número de cargas fijadas a la red también lo hace provocando un incremento de las repulsiones electrostáticas entre las cadenas, esto produce un aumento de la hidrofilia de la red y por lo tanto un mayor hinchamiento. Sin embargo, cuando el medio en el que se encuentra el material es neutro, todas las cargas están ionizadas y se atraen unas a otras provocando una disminución en el hinchamiento del hidrogel. Es importante resaltar como en el caso de hidrogeles cargados hay que tener en cuenta la contribución de los grupos iónicos a la estructura polimérica. Estos atraen iones hidratados de signo contrario que tienden a expandir el hidrogel. A este hecho se debe el carácter superabsorbente de hidrogeles polielectrólitos.

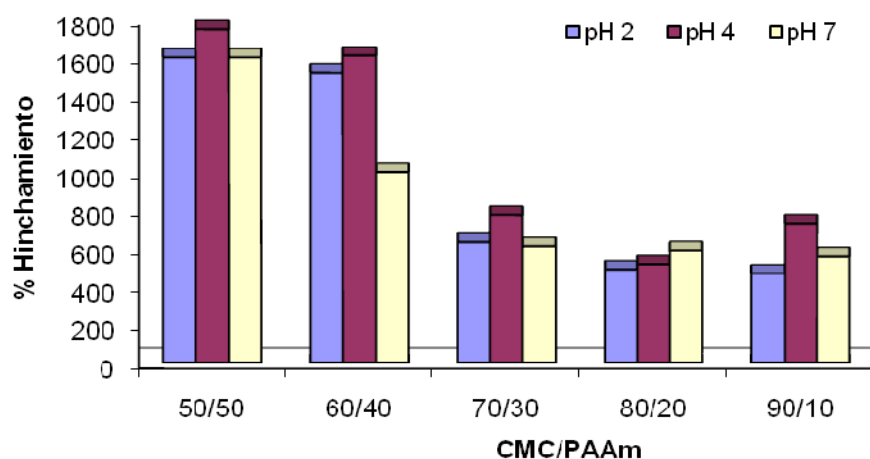


Figura 3.23 Efecto del pH en películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes a 25°C.

En la figura 3.24 se muestran los resultados de las pruebas de hinchamiento realizadas a hidrogeles de CMC/PAAm con 1.5 % de NMBA y GA a 30 °C y en diferentes medios de absorción. Se observa como en este caso la tendencia es que conforme se aumenta el pH del medio, se logra un mayor porcentaje de hinchamiento y esto se debe al aumento de iones Na^+ disociados de los grupos

carboxilos COO⁻ con el aumento de pH; que producen una mayor repulsión electrostática y con esto un mayor hinchamiento.

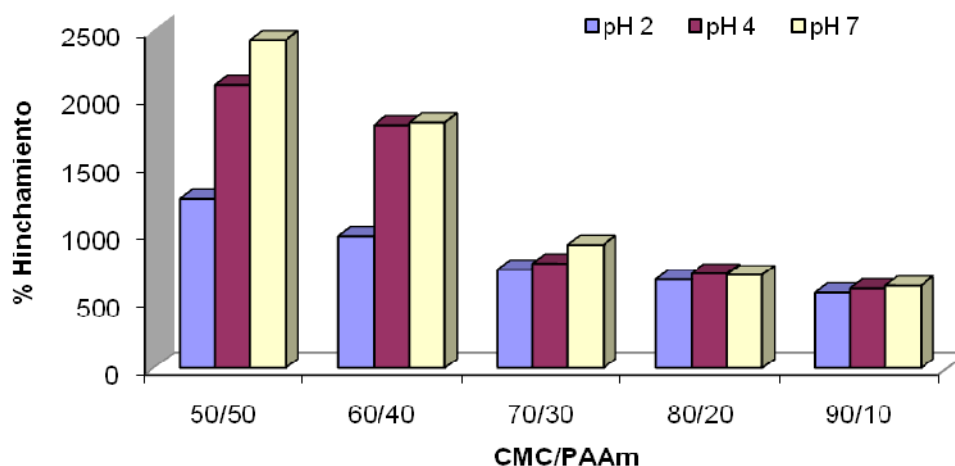


Figura 3.24 Efecto del pH en películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes a 30°C.

En la figura 3.25 se observan los resultados de las pruebas de hinchamiento de los hidrogeles de CMC/PAAm con 1.0% de agentes entrecruzantes a una temperatura de 35 °C, en donde se muestra que todas las relaciones de CMC/PAAm exhiben un mayor porcentaje de absorción conforme se aumenta el pH del medio, lo cual concuerda con los resultados anteriores. Esto coincide con lo reportado por Garzón y col. (2009) quienes dicen que el grado de disociación de la CMC, al ser este un polielectrolito aniónico, varía con el pH del medio, aumentando conforme se incrementa el valor del pH. Sin embargo, también reportan que entre mas cercano se este a la electroneutralidad, probablemente se incrementan las uniones intermoleculares mostrando una estructura menos relajada, en la cual la interacción entre las cadenas poliméricas es mayor. Este comportamiento también ha sido sugerido por Bonferoni y col. (1995) en estudios anteriores, lo que parece indicar que la principal interacción en las cadenas de la CMC la constituyen los grupos hidroxilos formadores de puentes de hidrógeno, más abundantes que los grupos carboxilos.

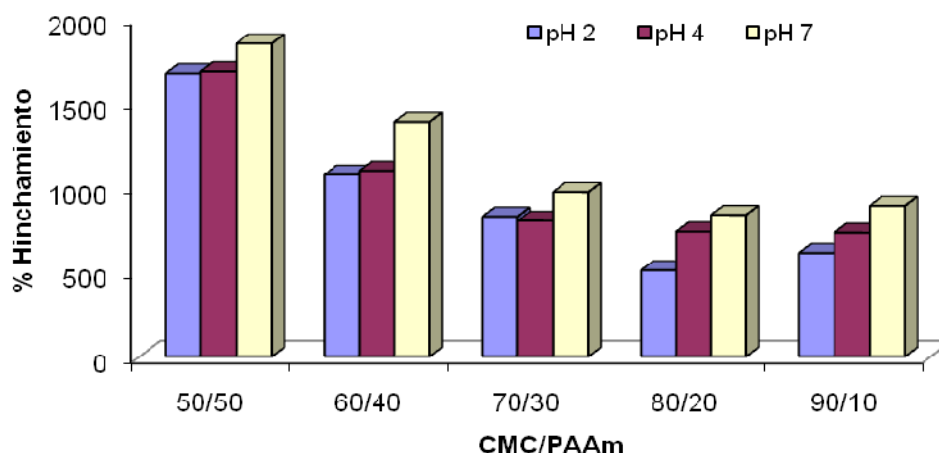


Figura 3.25 Efecto del pH en películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes a 35°C.

3.2.4 Efecto del pH en geles de HEC/PAAm

En la figura 3.26 se pueden observar los resultados de los porcentajes de hinchamiento de las películas de HEC/PAAm de la serie de 0.5 % en diferentes medios (pH 2, 4 y 7) a una temperatura de 25°C. En la figura se ve como el porcentaje de absorción aumenta conforme el medio cambia de ácido a neutro, esto se debe a que en su estructura se encuentran grupos ionizables como el $-NH_2^+$ de la PAAm y aniones OH^- de la HEC. Estos últimos en mayor cantidad y el exceso de grupos OH^- provoca que la estructura se encuentre ionizada conforme el medio se vuelve más básico, aumentando con esto la repulsión entre cargas y facilitando el hinchamiento. Es notorio como en todas las relaciones de polímeros, la mayor absorción se presenta cuando el medio de hinchamiento es neutro. En la figura 3.27 se muestra la serie de hidrogeles de HEC/PAAm con 0.5 % de entrecruzantes utilizando como medios de absorción pH's ácidos y uno neutro (2, 4 y 7) a una temperatura de 30 °C.

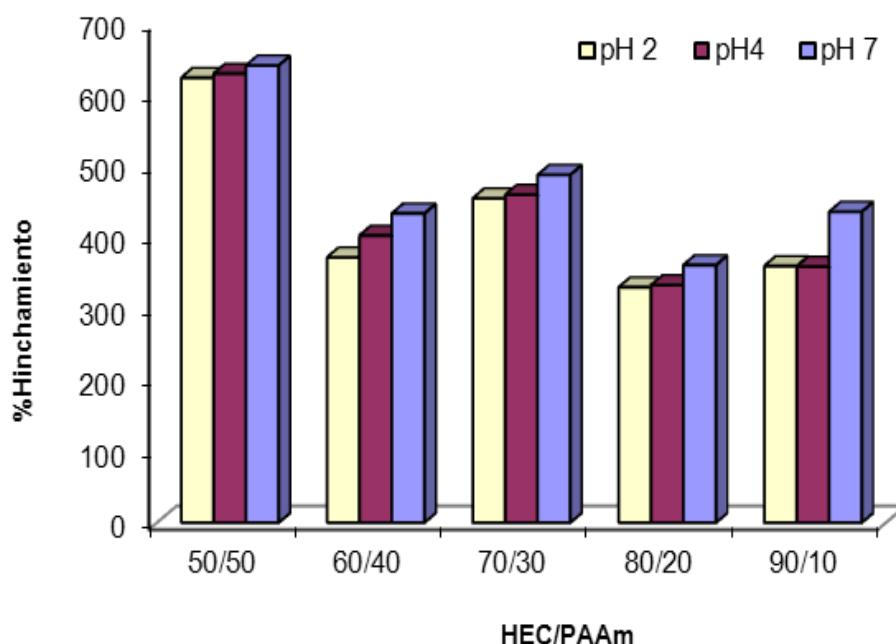


Figura 3.26 Efecto del pH en películas de HEC/PAAm con 0,5 % de entrecruzantes a 25°C.

En la figura 3.27 se observa como la diferencia en porcentajes de absorción es más notoria en las películas con menor cantidad de derivado, es decir, cuando el porcentaje de HEC aumenta a 80 y 90 % el factor que domina el proceso de hinchamiento es la concentración de polímeros en la red, en este caso, la presencia de HEC, que como se mencionó anteriormente la estructura de estas redes manifiesta un mayor impedimento estérico lo que ocasiona un menor porcentaje de absorción. La relación 50/50 de HEC/PAAm alcanza hasta aproximadamente 900 % en un medio neutro, mientras que a pH ácido (pH 4) solo llega a aproximadamente 650 % y en el pH más ácido (pH 2) solo presenta 500 % de absorción, esta comportamiento es el mismo que el que se presentó en las pruebas realizadas a un temperatura de 25 °C donde también el medio más favorecedor al proceso de hinchamiento es el neutro.

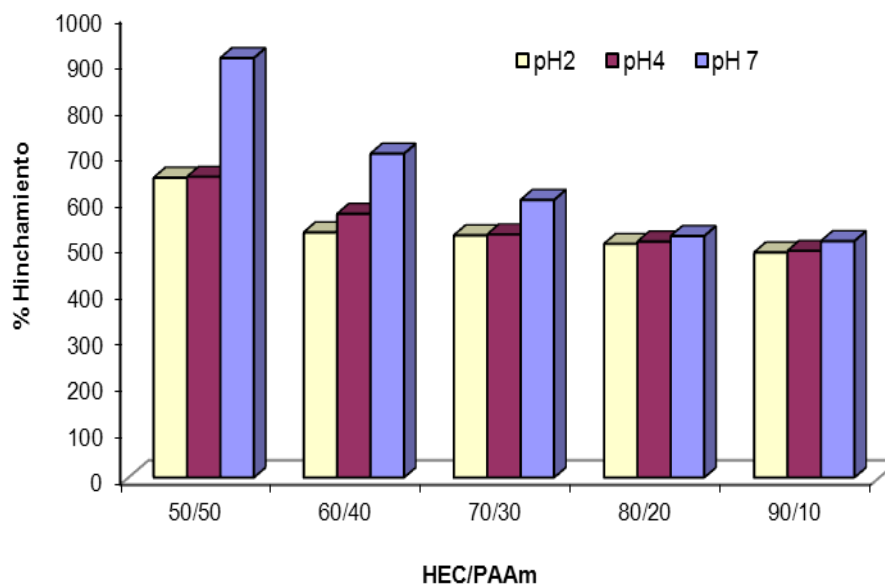


Figura 3.27 Efecto del pH en películas de HEC/PAAm con 0,5 % de entrecruzantes a 30°C.

En la figura 3.28 se muestran los resultados de absorción de los hidrogeles con concentración de 0.5 % de entrecruzantes e iniciador a diferentes valores de pH (2,4 y 7) y una temperatura de 35°C. Al analizar el efecto del pH en la absorción de los hidrogeles se observa que para todas las relaciones de polímeros se presenta un comportamiento similar al de las figuras anteriores, predominando la tendencia a absorber mayor cantidad de fluido cuando los hidrogeles se encuentran en un medio neutro. También se observa la disminución de la absorción si el medio cambia a ácido. De las figuras 3.26, 3.27 y 3.28 es claro que los hidrogeles manifiestan comportamientos diferentes en cuanto a absorción si son sometidos a diversos medios (pH's ácidos y neutro) y esto es debido a las diferencias en la composición química de los mismos. La respuesta que estos hidrogeles pueden tener a los cambios del medio en que se encuentran es lo que los hace tan atractivos para aplicaciones como la liberación controlada de fármacos. Adel y col. (2010) prepararon hidrogeles de CMC y observaron que el hinchamiento dependía del pH del medio y que este aumentaba conforme se incrementaba el pH.

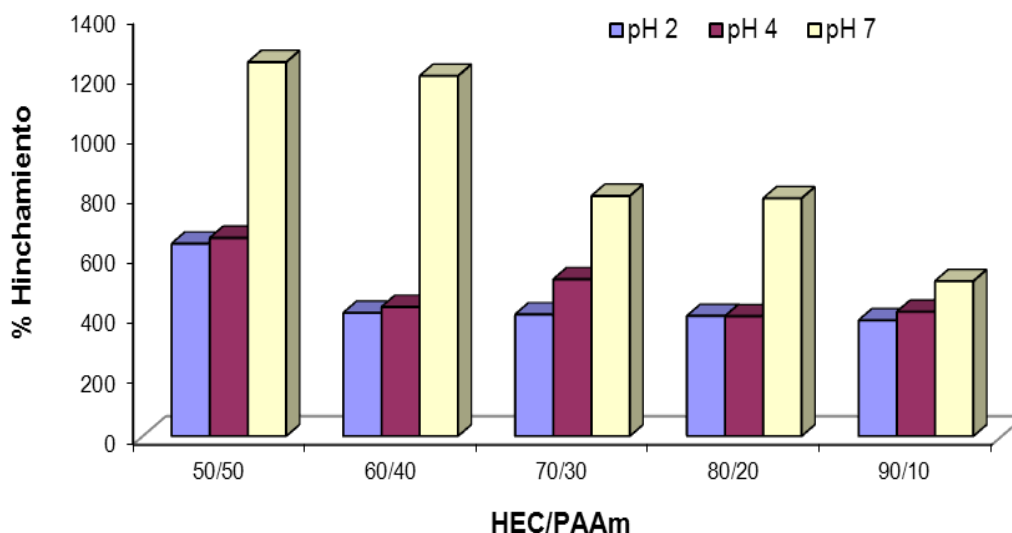


Figura 3.28 Efecto del pH en películas de HEC/PAAm con 0,5 % de entrecruzantes a 35°C.

3.2.5 Efecto de la temperatura en geles de CMC/PAAm

Los hidrogeles sensibles a los cambios de temperatura se caracterizan por tener una LCST (temperatura crítica de miscibilidad inferior), en general, los geles que presentan una UCST (temperatura crítica de miscibilidad superior) se expanden a medida que aumenta la temperatura, mientras que los que poseen una LCST se contraen.

En la figura 3.29 se pueden ver los resultados de hinchamiento obtenidos para las películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes a diferentes temperaturas en un medio pH 2, en donde se observa como a medida que aumenta la temperatura, el hinchamiento disminuye, siendo la temperatura de 25 °C la óptima para este experimento. Este comportamiento puede ser originado por la existencia de la LCST que provoca una contracción de la red impidiendo el paso de las moléculas de fluido al interior de la red.

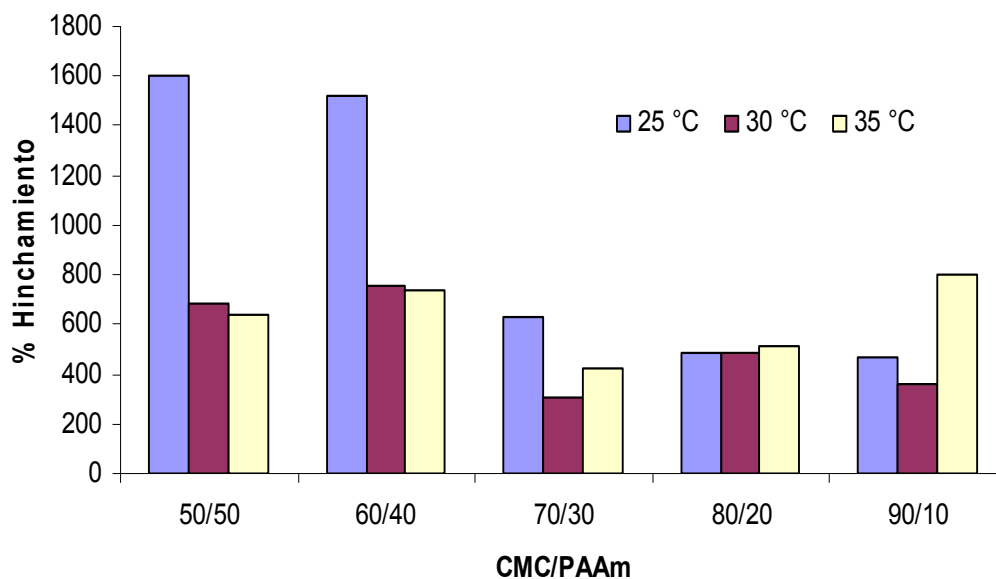


Figura 3.29 Efecto de la temperatura en películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes en un medio pH 2.

En la figura 3.30 se observa el mismo experimento pero en un medio pH 4, en donde se puede ver el mismo comportamiento que el realizado en un medio más ácido. La LCST de un polímero puede variarse copolimerizándolo con monómeros con diferente hidrofilia. Es posible observar una mayor diferencia en las películas con 50 y 60 % de CMC respecto al hinchamiento a las diferentes temperaturas, mientras que en las relaciones con mayor cantidad de derivado de celulosa la diferencia es menor, esto puede ser ocasionado por el aumento de las fuerzas hidrófobas en el material. Ciertos polímeros con una composición y densidad de entrecruzamiento apropiadas pueden hincharse enormemente en agua a temperatura ambiente y colapsar a la LCST.

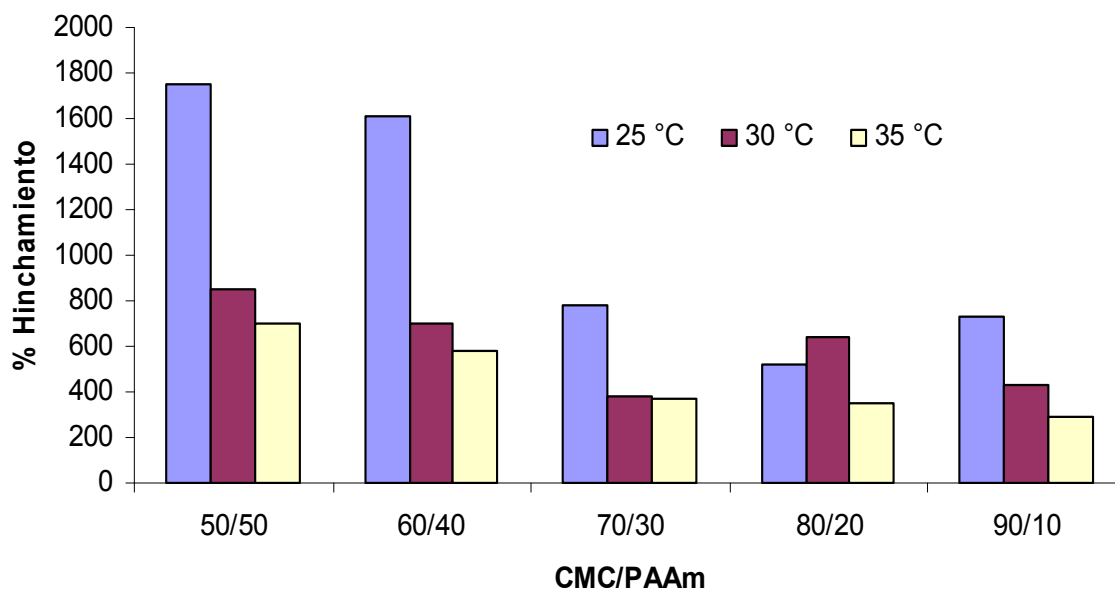


Figura 3.30 Efecto de la temperatura en películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes en un medio pH 4.

En la figura 3.31 se presentan los resultados de las pruebas de absorción realizadas a las mismas películas en un medio neutro, la tendencia del material sigue siendo la presentada en los otros experimentos, además es posible observar como a medida que se aumenta la cantidad de derivado disminuye el porcentaje de absorción, o lo que es lo mismo, el aumento del derivado provoca una disminución en la hidrofilia del sistema. Garzón y col. (2009) estudiaron las propiedades viscoelásticas de la CMC a diferentes valores de pH y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento viscoelástico a pH's 3,5 y 7. Sin embargo, también realizaron mezclas de Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) y CMC y observaron que presentaron mayor hidratación las muestras en donde predominó la HPMC. Este comportamiento lo atribuyeron a la hidratación preferencial de la HPMC causado por un hinchamiento incompleto de la CMC, debido a su alto peso molecular, así como al incremento en la ionización del hidrogel de CMC en la interfase, lo cual controla la difusión del agua. Este comportamiento coincide con el

presentado por los hidrogeles sintetizados en este trabajo, en donde predomina el fuerte carácter hidrofílico de la PAAm.

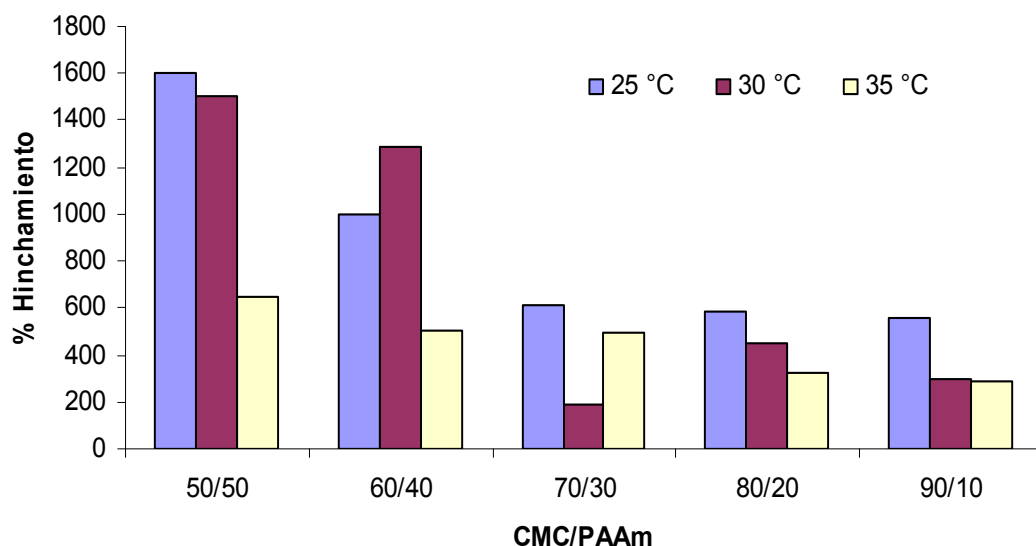


Figura 3.31 Efecto de la temperatura en películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes en un medio pH 7.

3.2.6 Efecto de la temperatura en geles de HEC/PAAm

En la figura 3.32 se muestran las pruebas realizadas a las películas de HEC/PAAm con 0.5 % de entrecruzantes en un medio ácido (pH 2) y a diferentes temperaturas. En el gráfico se observa como en todas las relaciones que cuando la temperatura aumenta de 25 a 30 °C hay un incremento en el hinchamiento del sistema, mientras que al aumentar la temperatura de 30 a 35 °C existe una disminución en la absorción, esto puede ser causado por la existencia de una temperatura óptima para el hinchamiento del material. Como ya se ha mencionado anteriormente, la existencia de la LCST es de gran importancia en el comportamiento de materiales termosensibles. Se ha determinado que existen algunos geles que muestran una naturaleza hidrófila por debajo de su LCST y una naturaleza hidrófoba por encima de ella (Sakai y col., 1996).

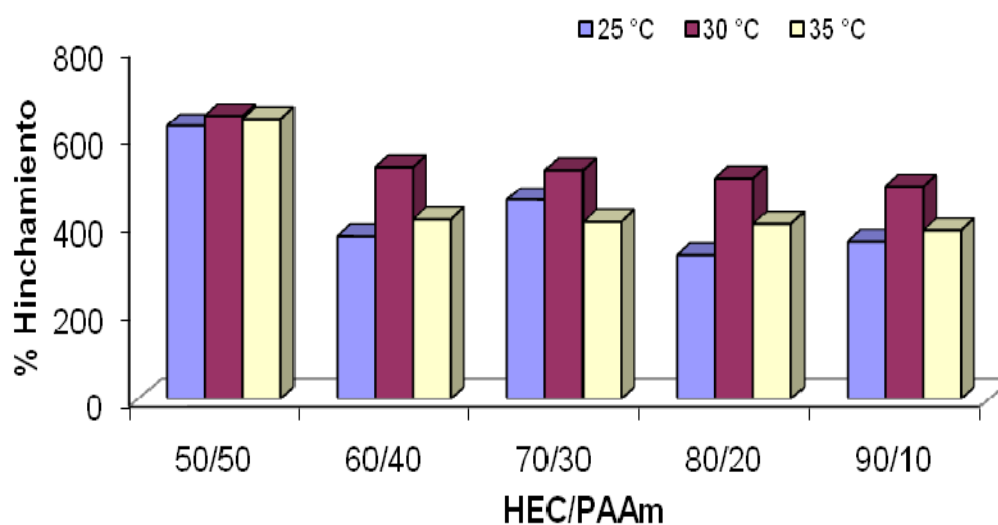


Figura 3.32 Efecto de la temperatura en películas de HEC/PAAm con 0,5 % de entrecruzantes en un medio pH 2.

En la figura 3.33 se muestran las pruebas a las películas de HEC/PAAm con 0.5% de entrecruzantes en un medio pH 4 y diferentes temperaturas. Podemos ver como en todas las relaciones la temperatura óptima para el hinchamiento es la de 30 °C.

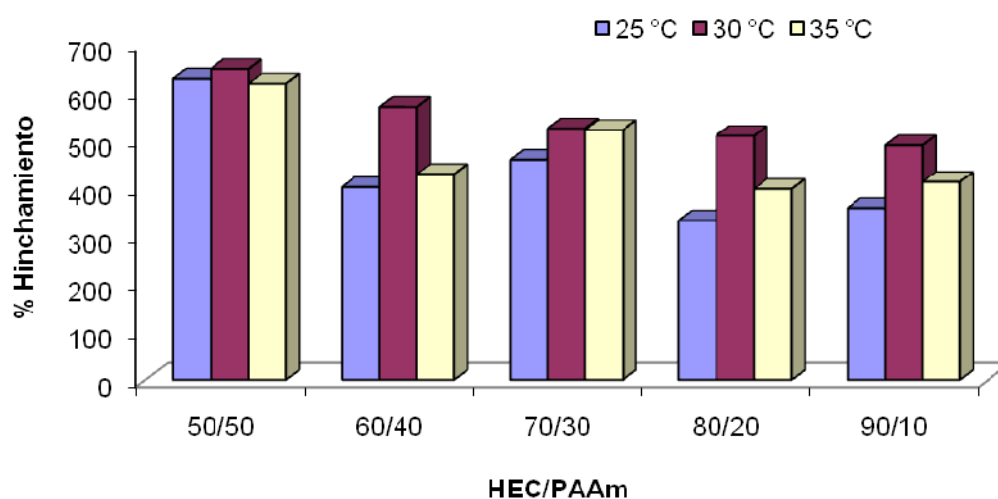


Figura 3.33 Efecto de la temperatura en películas de HEC/PAAm con 0,5 % de entrecruzantes en un medio pH 4.

La figura 3.34 muestra los resultados de absorción de las películas anteriores en un medio neutro a 25, 30 y 35°C. Se observa una diferencia en los niveles de absorción de los hidrogeles con respecto a las pruebas anteriores. Para estas pruebas el mayor porcentaje de hinchamiento se registra cuando la temperatura es de 35°C. Estos resultados concuerdan con los de Bajpai (2007) quien estudió la liberación de ciprofloxacino desde hidrogeles de CMC/PAAm y observó que a mayor temperatura (35°C) se presentaba un mayor porcentaje de hinchamiento y consecuentemente de liberación de fármaco.

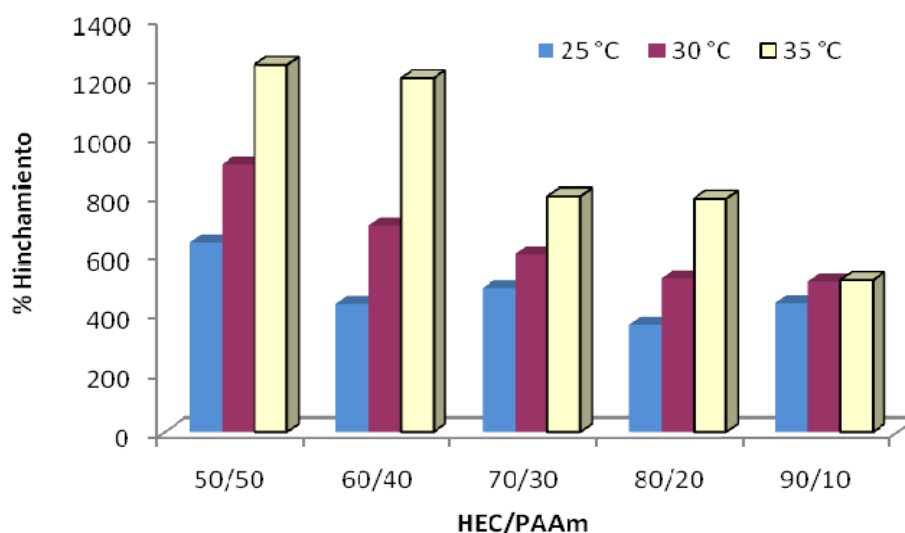


Figura 3.34 Efecto de la temperatura en películas de HEC/PAAm con 0,5 % de entrecruzantes en un medio pH 7.

3.3 Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier

3.3.1 FTIR de geles de CMC/PAAm

La espectroscopia IR fue una herramienta útil para la caracterización química de estos hidrogeles. En la figura 3.35 se muestra el espectro IR de las películas 50/50, 70/30 y 90/10 con 0.5% de agente entrecruzante. A 3348 cm^{-1} aparece en

todas las películas una banda de estiramiento de un -OH de la CMC traslapado con la vibración -NH del grupo amida de la PAAm; en la película 50/50 es notorio la presencia de los dos picos, mientras que en las otras películas el traslape es evidente. A $1660\text{-}1666\text{ cm}^{-1}$ aparece una banda del grupo amida I de la PAAm; a 1592 cm^{-1} aparece una vibración asimétrica del estiramiento del -COO y a 1491 una vibración simétrica del mismo grupo. Estos picos son característicos del derivado de celulosa. Como se observa, las bandas mencionadas aparecen en los tres hidrogeles de CMC/PAAm, con ligeros cambios de área debidos a las diferentes cantidades de polímeros.

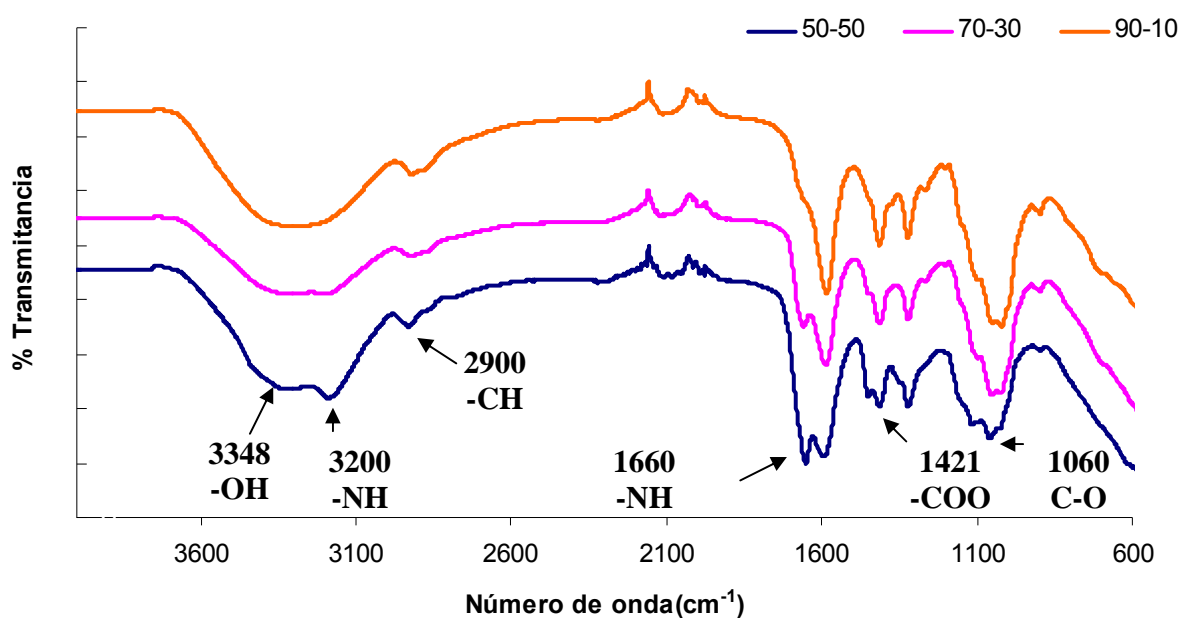


Figura 3.35 Espectros IR de películas de CMC/PAAm 50/50, 70/30 y 90/10 con 1.0 % de entrecruzantes.

En la figura 3.36 básicamente podemos apreciar los mismos grupos característicos de cada polímero. Se observa una banda ancha de absorción a 3448 cm^{-1} debido al traslape del estiramiento OH de la CMC y al estiramiento del -NH del entrecruzante (NMBA) o de la misma PAAm. La banda a 1678 cm^{-1} se debe a la

amida I (estiramiento C=O) de la PAAm. Los picos a 1603 y a 1390 cm^{-1} se deben a los estiramientos asimétrico y simétrico de los grupos COO^- de la CMC. Estos resultados concuerdan con los de Bajpai y Mishra (2008) quienes estudiaron la liberación controlada de ciprofloxacino desde una semi-IPN de Carboximetil celulosa y con los de Biswal y Singh (2004) quienes caracterizaron un copolímero de Carboximetil celulosa y Poliacrilamida por polimerización en solución inducida por el ion cérico.

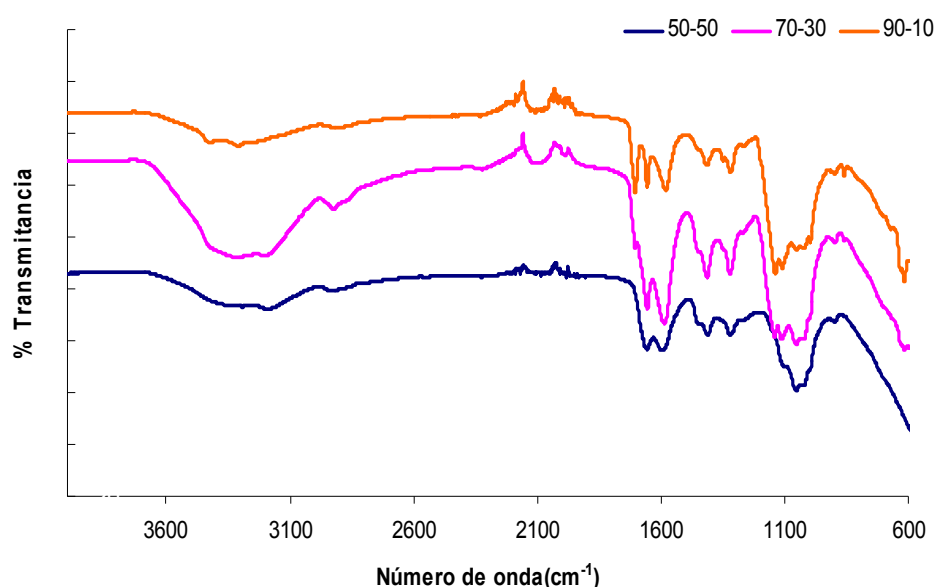


Figura 3.36 Espectros IR de películas de CMC/PAAm 50/50, 70/30 y 90/10 con 1.5% de entrecruzantes.

3.3.2 FTIR de geles de HEC/PAAm

Estos análisis se realizaron con la finalidad de observar los principales grupos funcionales en el hidrogel. En la figura 3.37 se muestran los espectros de los xerogeles de HEC/PAAm con una concentración de 0.5 % de entrecruzantes. A 2923 cm^{-1} aparece un estiramiento de un C-H y a 1455 cm^{-1} una flexión del mismo grupo, estos picos son característicos de la HEC. Se puede observar también a 3363 cm^{-1} una banda ancha provocada por un movimiento de vibración de un $-\text{OH}$ sin sustituir de la HEC, traslapado con una vibración simétrica a 3200 cm^{-1} provocada por un $-\text{OH}$

NH. A 2888 cm^{-1} aparece también una banda de débil intensidad originada por un estiramiento de un C-O. A 1656 cm^{-1} aparece una tensión de un grupo carbonilo de la PAAm y a 1064 cm^{-1} aparece un estiramiento del grupo éter -C-O-C del derivado de celulosa. Estos resultados coinciden con los reportados por Guzmán (2005) y Alonso (2005).

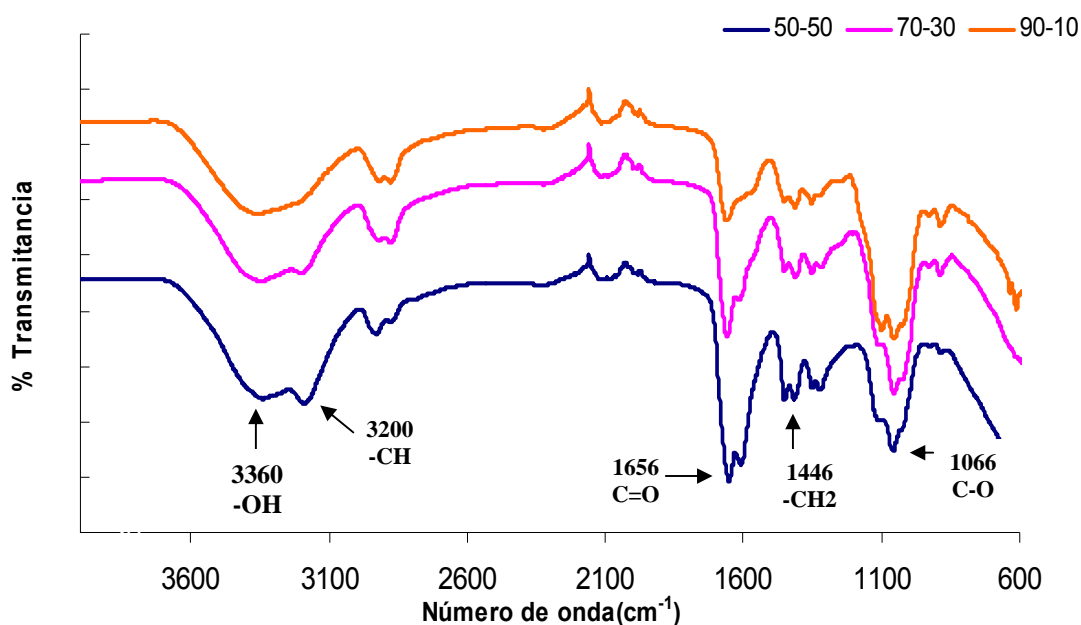


Figura 3.37 Espectro IR de películas de HEC/PAAm con 0.5% de entrecruzantes.

En la figura 3.38 se observa el espectro IR de las películas con 1.0 % de agentes entrecruzantes. A 3300 cm^{-1} se observa una banda ancha originada por la presencia de un -OH traslapado con un estiramiento de un -NH de la PAAm. A 1650 cm^{-1} se observa la banda que corresponde al estiramiento del grupo carbonilo C=O de la PAAm. A 1400 cm^{-1} se observan vibraciones características de los aldehídos, comprobándose la presencia del entrecruzante en la red. Estos resultados concuerdan con los reportados con Guzmán (2005) quien sintetizó un hidrogel con HEC y acrilamida y Alonso (2005) que realizó un estudio sobre el efecto de la temperatura y el pH en el hinchamiento de un hidrogel de HEC-acrilamida; ambos encontraron espectros semejantes para este hidrogel, coincidiendo en los picos característicos de la HEC: el estiramiento C-H entre 2900 y 3200 y la flexión del

mismo grupo aproximadamente a 1450 cm^{-1} , mientras que a 1600 cm^{-1} encuentran un estiramiento de un grupo C=O característico de la PAAm.

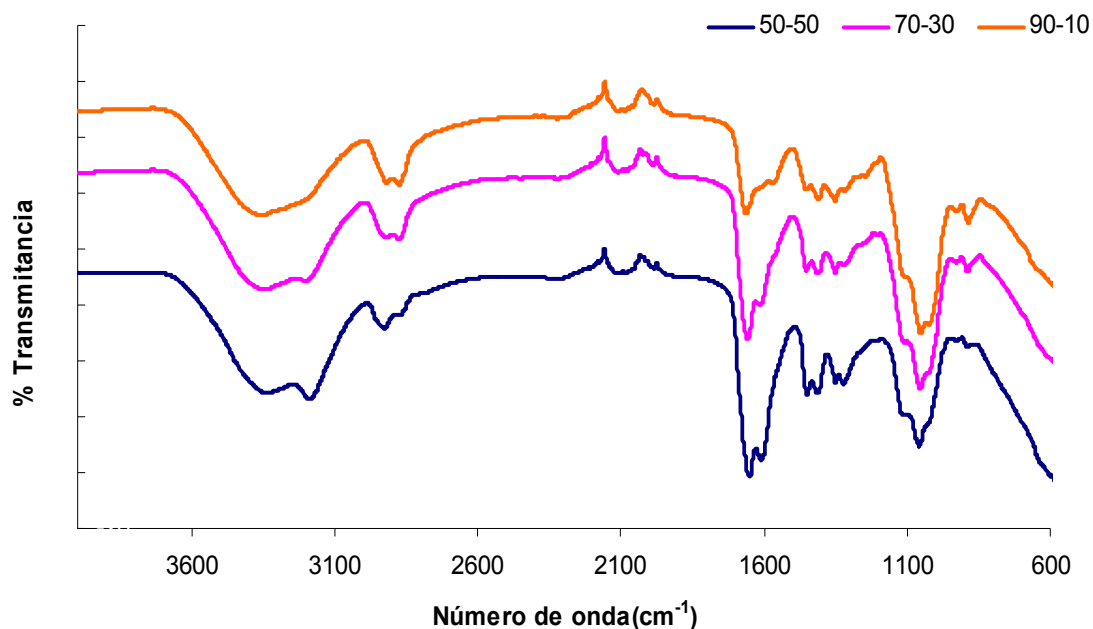


Figura 3.38 Espectro IR de películas de HEC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes.

3.4 Calorimetría Diferencial de Barrido

3.4.1 DSC en geles de CMC/PAAm

Los resultados de los análisis DSC para los hidrogeles de CMC/PAAm se realizaron para observar la T_g . Aunque a diferencia de los hidrogeles HEC/PAAm, únicamente en la serie con 50CMC/50PAAm es posible identificar la T_g , ya que para las otras relaciones no se aprecia esta propiedad. En la figura 3.39 se observa el comportamiento de los hidrogeles con 50% de CMC y 50% de PAAm a diferentes concentraciones de GA y NMBA (1.0, 1.5 y 2.0%). Para estos hidrogeles la T_g aparece entre 50 y 60°C . Para la serie con 1.0% de entrecruzantes la T_g es de 52°C , para la serie con 1.5% es de 58°C , mientras que para la serie con 2.0% es de 57°C . Como se muestra existe cierta diferencia entre los diversos hidrogeles, esto se debe a la diferencia de concentraciones de los entrecruzantes.

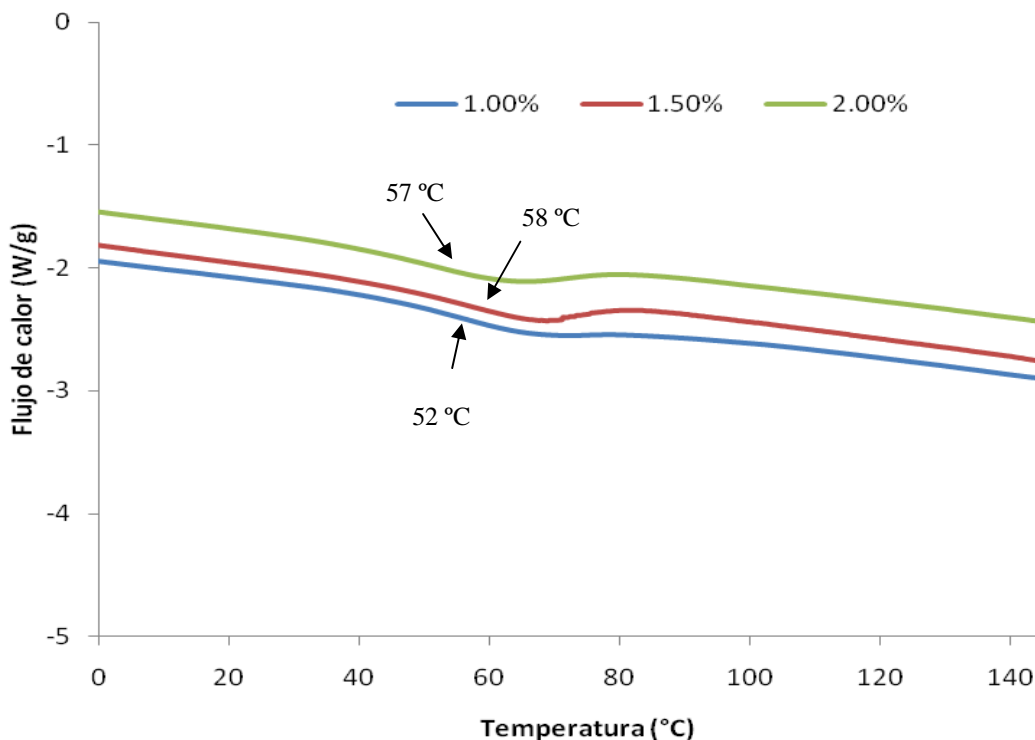


Figura 3.39 Termograma DSC de las películas de CMC/PAAm 50/50 con diferentes porcentajes de entrecruzantes.

Algunos investigadores reportan un aumento en la T_g conforme se incrementa la cantidad de entrecruzante (Ramaraj y Radhakrishnan, 1994) por lo que la naturaleza vítrea de la matriz polimérica no permite la relajación de las cadenas macromoleculares, que se traduce a una absorción inferior de solvente y una cinética de liberación más lenta.

De acuerdo a Bajpai y col. (2002) si la temperatura de transición vítrea está muy por debajo de la temperatura experimental, el polímero estará en el estado elástico y las cadenas poliméricas tendrán una mayor movilidad lo que permitirá una mejor penetración del solvente. Esto se traduce a una difusión Fickiana, la cual se caracteriza por que la velocidad de difusión del solvente es más lenta que la velocidad de relajación del polímero. Por lo contrario, si la temperatura experimental está por debajo de la T_g , las cadenas poliméricas no son lo suficientemente móviles

para permitir la penetración del solvente o la liberación del agente activo del núcleo polimérico. Esto resulta en un proceso de difusión no Fickiana en el que se depende de las velocidades de difusión y relajación de las cadenas poliméricas.

3.4.2 DSC en geles de HEC/PAAm

Los análisis DSC se realizaron para identificar la Tg de los materiales sintetizados. A esta temperatura ocurren cambios esenciales en la estructura de los polímeros. La Tg es una característica de la fase amorfa y tiene gran influencia en el comportamiento y propiedades de los polímeros. La figura 3.40 nos muestra los termogramas de las películas con 50 % de HEC y 50 % de PAAm a diferentes concentraciones de GA y NMBA, en donde es posible ver las Tg de los xerogeles, en todos los casos la temperatura de transición vítrea se encuentra entre 60 y 70 °C, además alrededor de los 150 °C el material se degrada. La presencia de una sola Tg indica la formación de una semi- IPN en donde no hay separación de fases. Los copolímeros al azar muestran una sola Tg, cuyo valor es influido por las interacciones entre los grupos funcionales. Es posible que en estos hidrogeles se establezcan puentes de hidrógeno entre los grupos amida y carboxílicos. La Tg de la película con 0.5 % de entrecruzantes es de 61°C, mientras que para la película de 1.0 % es de 64 °C, esto era de esperarse ya que como la red se encuentra más reticulada es necesaria una mayor cantidad de energía para lograr la transición. En la película de 1.5 % es difícil identificar la Tg ya que en los materiales entrecruzados se complica la obtención de tal temperatura. Esto concuerda con los resultados de Vega-Baudrit y col. (2006) quienes sintetizaron redes de poliuretano y concluyó que para polímeros entrecruzados, el incremento en la temperatura causa que el movimiento molecular sea cada vez mayor hasta que las moléculas del polímero se degradan, sin observar la Tg.

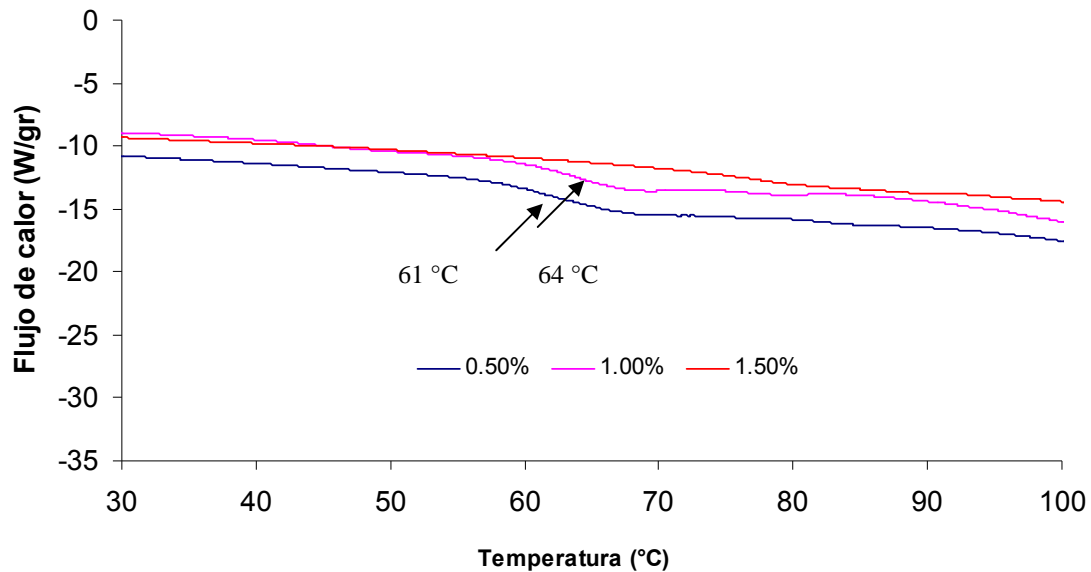


Figura 3.40 Termograma DSC de las películas de HEC/PAAm 50/50 con diferentes porcentajes de entrecruzantes.

En la figura 3.41 aparecen los termogramas de las películas con 70 % de HEC y 30 % de AAm a distintas concentraciones de entrecruzantes. La película con 0.5 % de entrecruzantes presenta una Tg de 63 °C, al aumentar la concentración de entrecruzantes a 1.0 % la Tg es de 64 °C y para la película con 1.5% la Tg aparece desplazada hacia la derecha a 76 °C. Como se puede observar la diferencia entre los valores de las Tg's se debe a que existe variación en las cantidades de los agentes entrecruzantes. El valor de la Tg se interpreta en términos de relajación molecular, es decir, los hidrogeles que son sometidos a temperaturas mayores al valor de la Tg tienen movimientos moleculares en la cadena principal del polímero, mientras que los que presentan valores menores a la Tg tienen movimientos moleculares en menor escala en grupos pequeños de átomos.

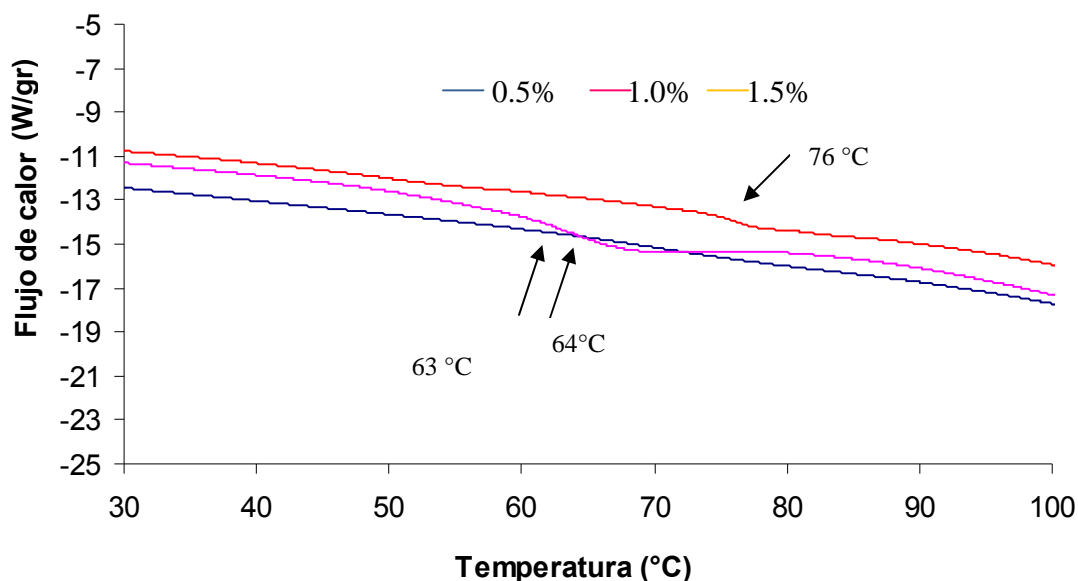


Figura 3.41 Termograma DSC de las películas de HEC/PAAm 70/30 con diferentes porcentajes de entrecruzantes.

En la figura 3.42 se muestran los termogramas de las películas con mayor cantidad de HEC (90 %), como se puede apreciar en el material menos entrecruzado no es posible observar la Tg, En algunos materiales entrecruzados es difícil ver la Tg (Vega-Baudrit y col., 2006). También se observa como en estos xerogeles la Tg no es tan clara como en los casos anteriores, esto se debe al incremento de derivado, ya que este polímero no presenta una Tg muy pronunciada. Estos resultados concuerdan con los de Guzmán (2005) y Alonso (2005) quienes sintetizaron y estudiaron el efecto de la temperatura y pH en el grado de hinchamiento de un hidrogel Hidroxietilcelulosa-Acrilamida.

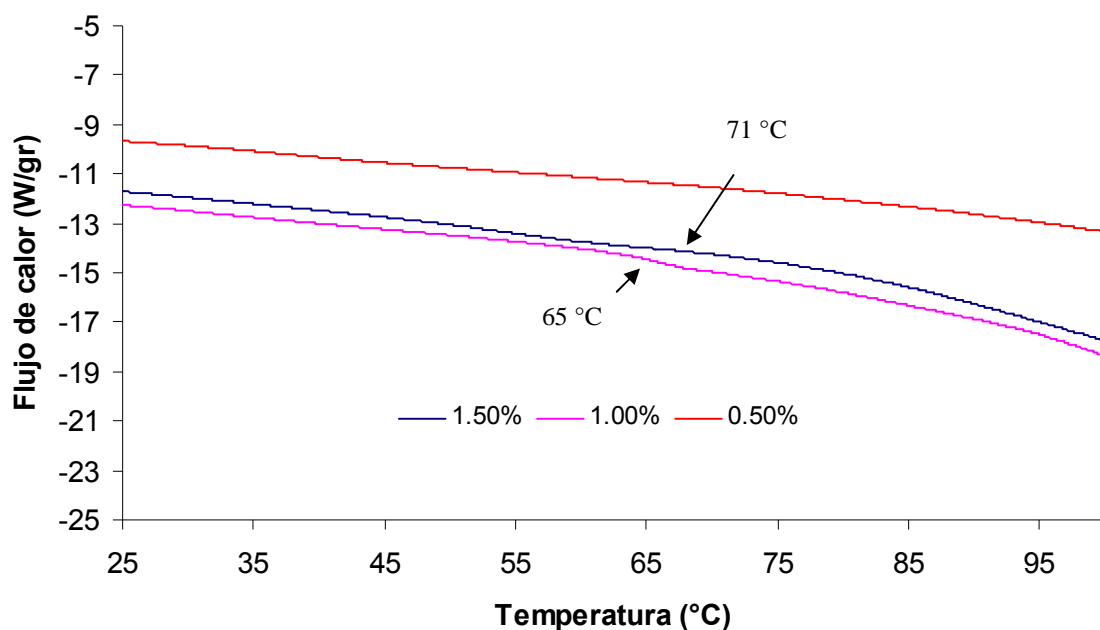


Figura 3.42 Termograma DSC de las películas de HEC/PAAm 90/10 con diferentes porcentajes de entrecruzantes.

En la tabla 3.5 se pueden observar los valores de las Tg obtenidas, en donde vemos como a medida que se aumenta la concentración de agente entrecruzante, la Tg se desplaza hacia la derecha, como se mencionó anteriormente al ser un material más entrecruzado es mayor la cantidad de energía que se requiere para lograr el reacomodo de las moléculas. Como se mencionó anteriormente en los hidrogeles los valores de la Tg dependen fuertemente de las interacciones que se establecen entre los polímeros, como es el caso de la formación de complejos con puentes de hidrógeno.

Tabla 3.5 Valores de Tg para las películas de HEC/PAAm.

HEC/PAAm	% de entrecruzantes		
	0.5	1.0	1.5
50/50	62	64	80
70/30	63	64	76
90/10	---	65	71

3.5 Liberación de fármacos en geles de DC/PAAm

3.5.1 Curva de calibración del acetaminofen

Para determinar las concentraciones de acetaminofen liberadas fue necesario realizar una curva de calibración con estándares de fármaco en un rango de 10 -50 $\mu\text{g/mL}$. Las soluciones estándares de acetaminofen se prepararon partiendo de una solución madre de 1mg/mL de la que se realizaron diluciones para obtener las diferentes concentraciones empleadas. De forma previa se determinó la longitud de onda de máxima absorbancia que se encontraba a 252 nm. Con los datos obtenidos se realizó una representación gráfica de la absorbancia contra la concentración y se encontró la recta de regresión lineal que ajusta los datos obtenidos (ver fig.3.43). La calibración fue realizada por triplicado para disminuir el margen de error. El factor de correlación que se obtuvo fue de 99% por lo que el experimento se considera fiable.

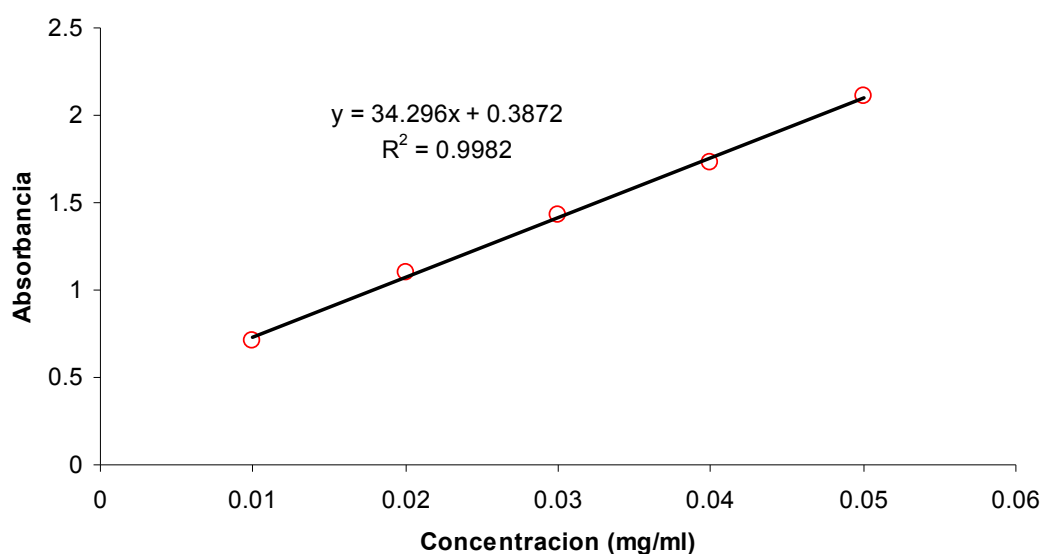


Figura 3.43 Curva de calibración del acetaminofen en el UV.

3.5.2 Liberación de Acetaminofen en pH 6.3 en hidrogeles de HEC/PAAm

El empleo de hidrogeles sensibles se basa en el hecho de que en estado colapsado, las moléculas de fármaco no pueden ser liberadas al medio, puesto que

están atrapadas y solo pueden salir mediante difusión. En el caso de fármacos de bajo peso molecular existe una gran cantidad de factores que pueden afectar el proceso de liberación. Para este experimento la liberación fue monitoreada durante 1 hora. Los resultados se pueden observar en la figura 3.44 que representa el tiempo contra la fracción de fármaco liberada. En la figura se observa el perfil de liberación de las películas de HEC/PAAm sintetizadas con un 0.5% de agente entrecruzante a una temperatura de 37°C. Se puede apreciar claramente cómo la velocidad de liberación depende de la composición del hidrogel, puesto que a mayor cantidad de HEC la velocidad de liberación aumenta, siendo el hidrogel equimolar el que presenta una velocidad más lenta probablemente por el establecimiento de puentes de hidrógeno que dificultan la salida del acetaminofén al exterior. Estos resultados concuerdan con los de Oprea y col. (2010) quienes estudiaron la liberación de acetaminofén desde hidrogeles de celulosa- sulfato de condroitina y observaron que para las relaciones 50/50 y 60/40 (Celulosa/sulfato de condroitina) el fármaco era liberado a una velocidad más lenta comparado con las otras relaciones (70/30, 80/20 y 90/10). Este comportamiento lo atribuyeron al efecto del incremento del sulfato de condroitina, el cual probablemente disminuyó el tamaño del poro.

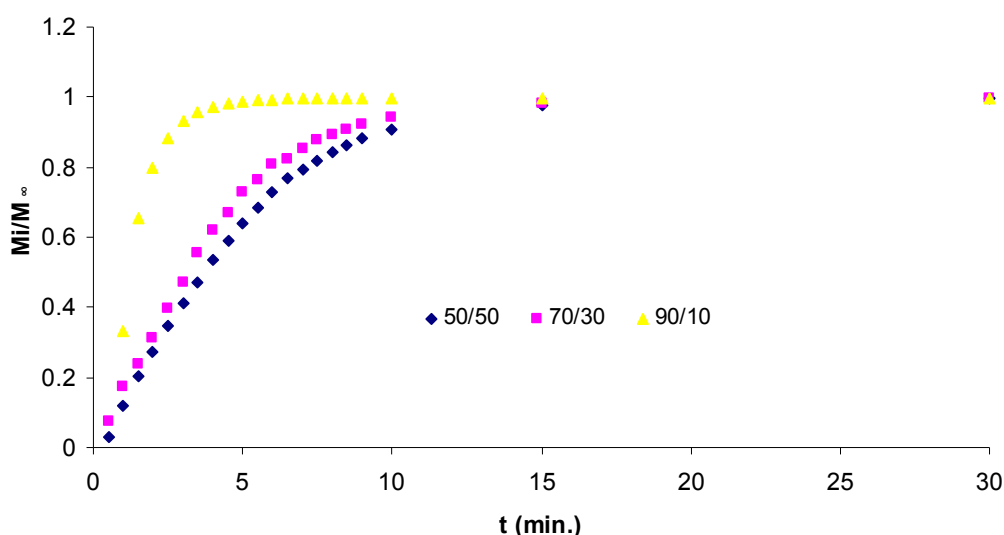


Figura 3.44 Efecto del tiempo contra la fracción de Acetaminofén liberado en agua destilada en las películas de HEC/PAAm al 0.5 % de entrecruzante.

La liberación del fármaco de las películas con 1.5% de entrecruzante se puede ver en la figura 3.45, en donde se observa cómo a medida que la cantidad de PAAm aumenta, la velocidad de liberación es mayor, sin embargo cuando la liberación es estable las velocidades de las diferentes películas son semejantes. En esta figura se comprueba como la velocidad de liberación de los hidrogeles con mayor cantidad de PAAm coincide con el hecho de que su hinchamiento sea mayor, y esto se debe al carácter hidrofílico de la PAAm. De las figuras 3.44 y 3.45 se observa que hay una tendencia diferente, esto se atribuye a que se tiene una composición química distinta por lo que tendrá su propio comportamiento.

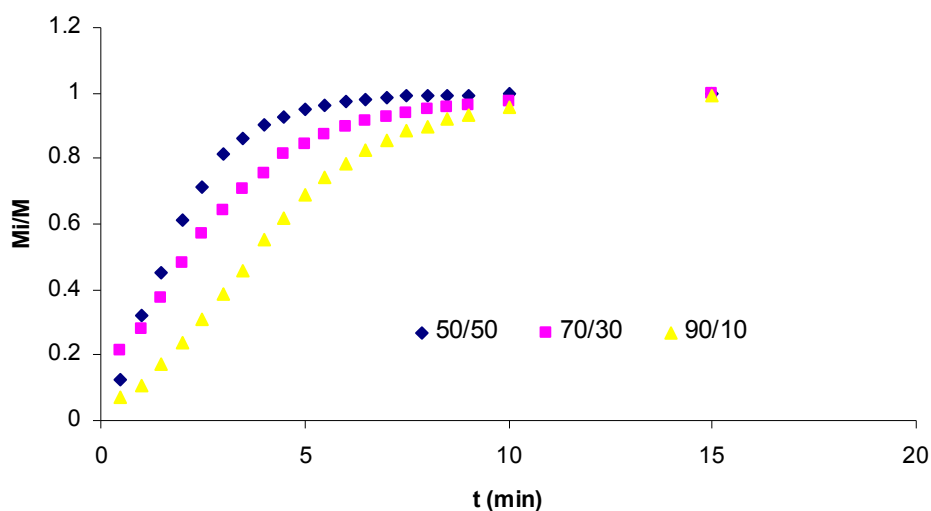


Figura 3.45 Efecto del tiempo contra la fracción de Acetaminofén liberado en agua destilada en las películas de HEC/PAAm al 1.5 % de entrecruzante.

El término “control” aplicado a la liberación de fármacos se refiere a la aplicación de un determinado principio activo en un lugar específico, durante el periodo de tiempo deseado y con un perfil de liberación concreto. En este campo es muy importante poder describir y/o predecir la liberación del agente activo en función del tiempo utilizando modelos físicos y matemáticos. La importancia de estos modelos recae en la utilidad que tienen tanto a la hora de diseñar un sistema como al verificar experimentalmente el mecanismo de liberación.

La cinética de liberación de fármacos está descrita por la ecuación 3.1:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \dots\dots\dots \text{Ecn. 3.1}$$

En donde M_t/M_∞ es la fracción de fármaco liberada en el tiempo t , k es una constante característica del sistema polímero/medio de disolución y n es un exponente característico del modo de transporte del soluto. De esta forma, graficando el Ln de t contra el Ln de M_t/M_∞ es posible obtener los valores de n y k . Los resultados se muestran en la tabla 3.6. Las unidades de D_i y K son $\text{cm}^2/\text{seg.}$ y min^{-1} respectivamente. Los valores de n se encuentran entre 0.5 y 1 por lo tanto se considera un comportamiento anómalo. Esto quiere decir que los procesos de difusión y relajación de tensiones de las cadenas tienen lugar en el mismo orden de tiempos, de tal manera que el predominio de un proceso sobre otro este relacionado en cuanto mayor sea la desviación con respecto al comportamiento Fickiano. Con lo que respecta a los valores de la constante del sistema polímero medio de disolución (K) se observa un aumento conforme se incrementa la cantidad de HEC para la serie de 0.5%, lo que concuerda con los perfiles de liberación de fármaco. Además para la serie de 1.5% los valores de k disminuyen cuando la cantidad de HEC aumenta, lo que coincide con los perfiles de liberación para esta serie.

Tabla 3.6 Valores de n y D_i para la cinética de liberación de acetaminofen en agua destilada para hidrogeles de HEC/PAAm.

HEC/PAAm	% entrecruzantes	n	K	D_i	R
50/50	0.5	1.05	0.12	6.39E-08	0.99
70/30		0.91	0.16	1.05E-07	0.99
90/10		0.71	0.41	6.92E-07	0.92
50/50	1.5	1.02	0.28	3.33E-07	0.98
70/30		0.76	0.27	3.13E-07	0.99
90/10		1	0.12	6.27E-08	0.98

3.5.3 Liberación de acetaminofén en pH 4 en hidrogeles de HEC/PAAm

Se repitió el experimento utilizando como medio de liberación una solución buffer de pH 4. En la figura 3.46 se observa el efecto de tiempo contra las fracciones liberadas de acetaminofén de las películas con 0.5 % de agentes entrecruzantes. Se muestran las relaciones 50/50, 70/30 y 90/10 de HEC/PAAm. Como se observa el comportamiento de liberación es semejante al de la liberación realizada en un medio pH 6.3, siendo el hidrogel con menor cantidad de HEC el que presentó una fracción menor de liberación y el hidrogel con mayor contenido de HEC el que presentó una mayor liberación. Esto se debe a la presencia de un mayor número de grupos hidroxilos en la estructura del hidrogel que aumenta la probabilidad de combinarse con las moléculas del medio mediante asociaciones por puentes de hidrógeno

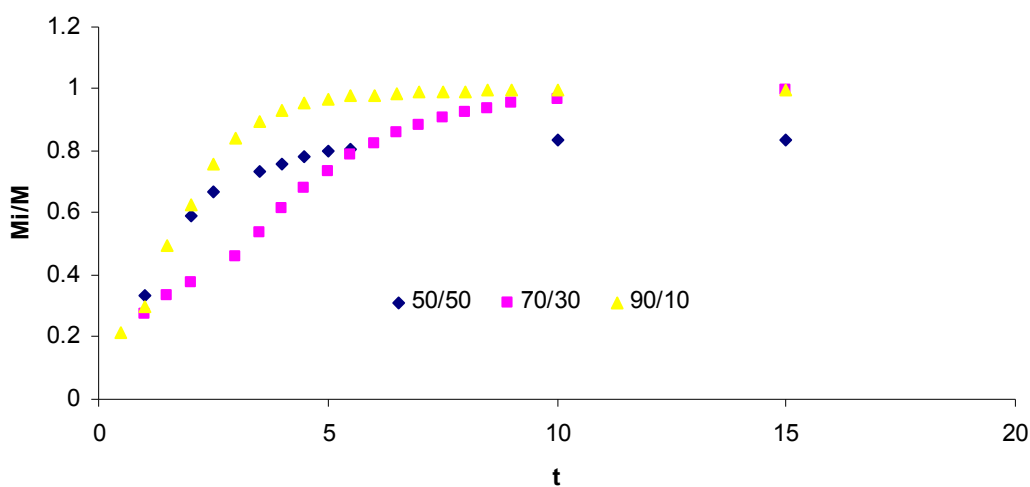


Figura 3.46 Efecto del tiempo contra la fracción de Acetaminofén liberado en un medio pH 4 en las películas de HEC/PAAm al 0.5 % de entrecruzantes.

Las pruebas se realizaron también a películas con 1.5 % de entrecruzantes, los resultados se pueden observar en la figura 3.47. En la figura se observa el efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un pH 4 en películas de HEC/PAAm con 1.5 % de entrecruzantes. Como puede verse para este experimento

las velocidades de las 3 relaciones 50/50, 70/30 y 90/10, son muy parecidas, llegando a estabilizarse después de los 5 minutos en los 3 casos. Y al igual que en los experimentos anteriores la película con menos cantidad de HEC es la que se encuentra ligeramente por debajo de las otras dos, aunque podría decirse que para estas condiciones la diferencia no es significativa.

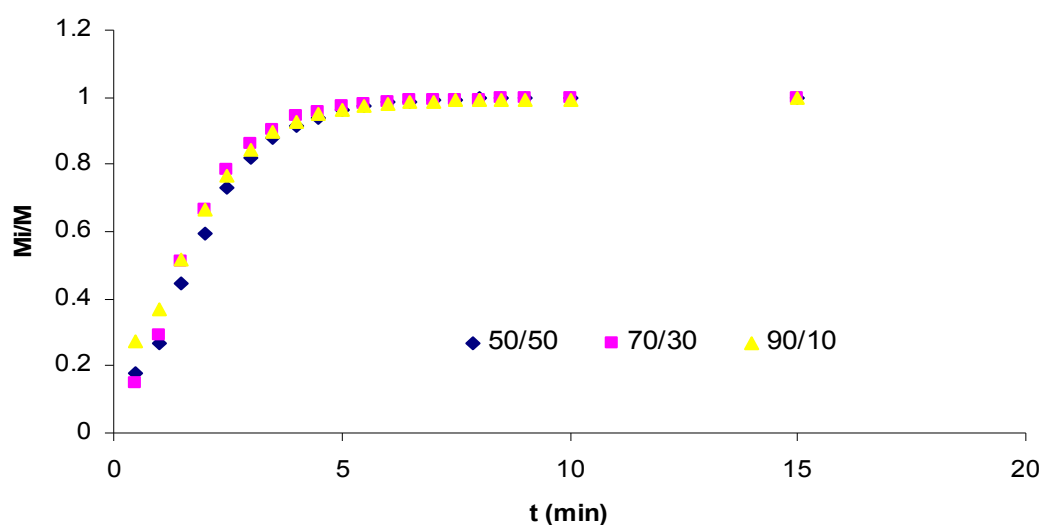


Figura 3.47 Efecto del tiempo contra la fracción de Acetaminofén liberado en un medio pH 4 en películas de HEC/PAAm al 1.5 % de entrecruzantes.

La tabla 3.7 muestra los valores de K y Di para esta serie de hidrogeles, en donde se puede ver como el valor de n va aumentando conforme se incrementa la cantidad de derivado de celulosa, los valores de K y de Di son muy parecidos. Las unidades de K y Di son min^{-1} y cm^2/seg , respectivamente. Los valores de n y k están directamente relacionados, un valor alto de k sugiere una liberación de fármaco que presenta el efecto “burst”, como se puede observar en la tabla, los valores de k son muy pequeños, con lo que se descarta este comportamiento. También podemos observar que los valores de k para la serie de 1.5% son muy parecidos, lo que también se aprecia en la gráfica 3.45. Los valores de n cercanos a 0.5 indican que se

trata de un proceso Fickiano, en donde la liberación solo es controlada por el fenómeno de difusión.

Tabla 3.7 Valores de n y D_i para la cinética de liberación de acetaminofen en pH 4 en hidrogeles de HEC/PAAm

HEC/PAAm	% entrecruzantes	n	K	D_i	R
50/50	0.5	0.49	0.38	1.54E-5	0.95
70/30		0.51	0.27	7.86E-6	0.99
90/10		0.78	0.35	1.32E-5	0.98
50/50	1.5	0.87	0.3	1.02E-05	0.99
70/30		0.96	0.3	1.03E-05	0.99
90/10		0.64	0.4	1.79E-05	0.99

3.5.4 Liberación de Acetaminofen en pH 2 en hidrogeles de HEC/PAAm

Los experimentos se realizaron en un medio pH 2, bajo las mismas condiciones. En la figura 3.48 se observa el efecto del tiempo contra la fracción de acetaminofén liberado en un medio con pH 2 en las películas de HEC/PAAm con 0.5% de entrecruzantes; en donde se muestra que el hidrogel con 90% de HEC y 10% de PAAm es el que presenta la mayor velocidad de liberación. Esto se debe a la estructura de la HEC que genera un mayor impedimento en la red y con esto mayor facilidad en la salida del acetaminofén. En la figura 3.49 se observa el efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio con pH 2 en hidrogeles de HEC/PAAm con 1.5% de entrecruzantes. En la figura se muestra el mismo comportamiento que exhiben los hidrogeles con 0.5%, además se presenta una estabilización de la cantidad de acetaminofén liberada después de 15 minutos; esta rápida liberación puede atribuirse a la afinidad que existe entre el fármaco y el medio de solución.

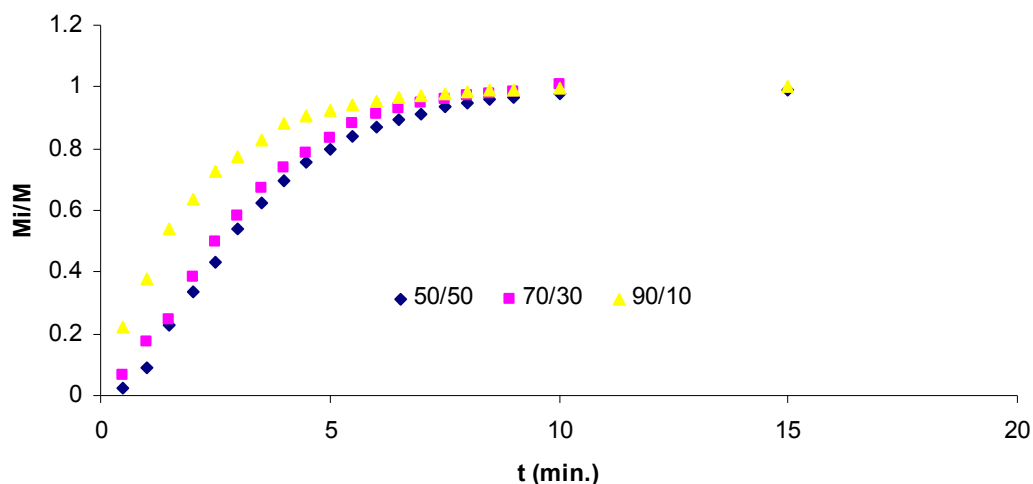


Figura 3.48 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 2 en las películas de HEC/PAAm al 0.5 % de entrecruzantes.

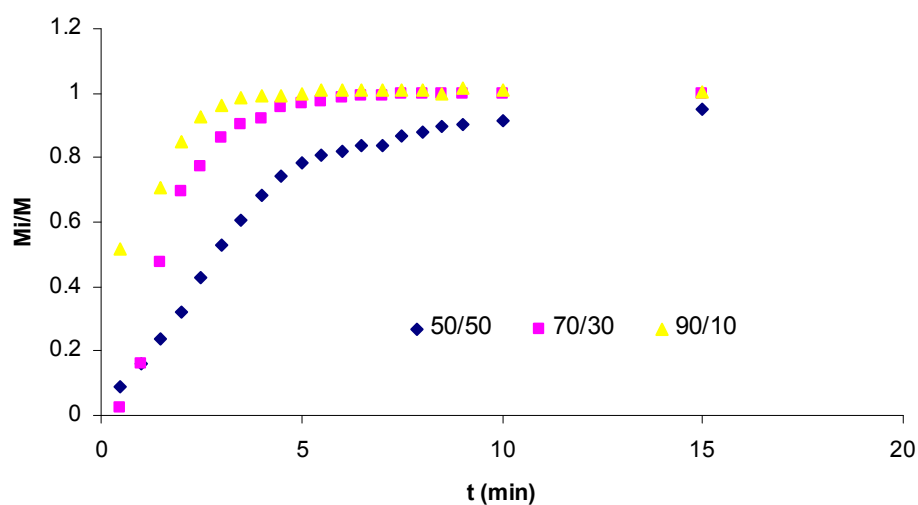


Figura 3.49 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 2 en películas de HEC/PAAm al 1.5 % de entrecruzantes.

En la tabla 3.8 se muestran los valores de n y D_i para la cinética de liberación de acetaminofén en un medio pH 2; en este caso los hidrogeles presentan un mecanismo de difusión no-fickiano ya que $n > 0.5$. Esto indica que el proceso de

liberación está controlado parcialmente por la relajación viscoelástica de la matriz durante la penetración del medio de solución. Entre los posibles mecanismos de difusión de un fármaco desde un hidrogel destacan: difusión por flujo a través de los poros y disolución-difusión. Esto significa que para los hidrogeles que presentan menor hinchamiento tienen mayor posibilidad de que la difusión de fármaco se lleve a cabo por disolución-difusión.

Tabla 3.8 Valores de n y D_i para la cinética de liberación de acetaminofen en pH 2

<i>HEC/PAAm</i>	% entrecruzantes	<i>n</i>	<i>K</i>	<i>D_i</i>	<i>R</i>
50/50	0.5	0.78	0.32	2.83E-07	0.98
70/30		0.95	0.18	9.12E-08	0.98
90/10		0.7	0.38	4.03E-07	0.98
50/50	1.5	0.95	0.17	1.79E-07	0.99
70/30		1	0.18	5.46E-08	0.98
90/10		0.54	0.56	8.31E-07	0.99

Se determinó la cantidad de fármaco en mg por cada g de polímero, los resultados se pueden ver en las figuras 3.50, 3.51 y 3.52, en donde tenemos que los hidrogeles liberan una mayor cantidad de acetaminofen conforme se aumenta el pH del medio, es decir, cuando el medio se vuelve más básico. La película con 90/10 libera hasta 50 mg de acetaminofen por cada gramo de polímero.

En estas figuras se observa también que la liberación de este fármaco es muy rápida, ya que a los 15 minutos comienza a estabilizarse, y en una hora la liberación ha terminado. Esto principalmente se atribuye a la afinidad que existe entre el medio de liberación y el acetaminofén, además del tamaño de la molécula del fármaco que facilita su migración.

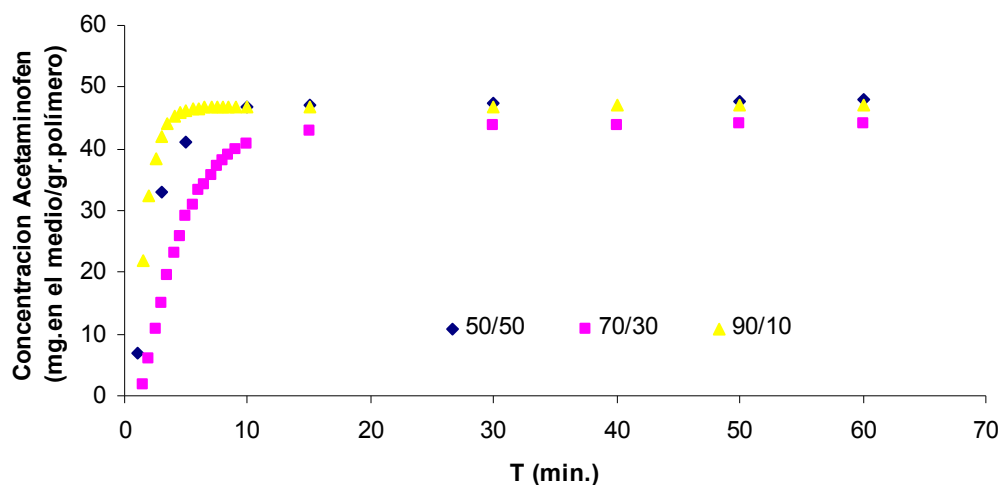


Figura 3.50 Concentraciones de acetaminofén liberadas en un medio pH 6.3 desde películas de HEC/PAAm con 0.5 % de entrecruzantes.

Para la liberación de Acetaminofén, se eligieron únicamente los hidrogeles de HEC/PAAm, ya que presentaron mayor resistencia al tacto a diferencia de los hidrogeles de CMC/PAAm, quienes a pesar de su mayor absorción fueron difíciles de manipular y quebradizos.

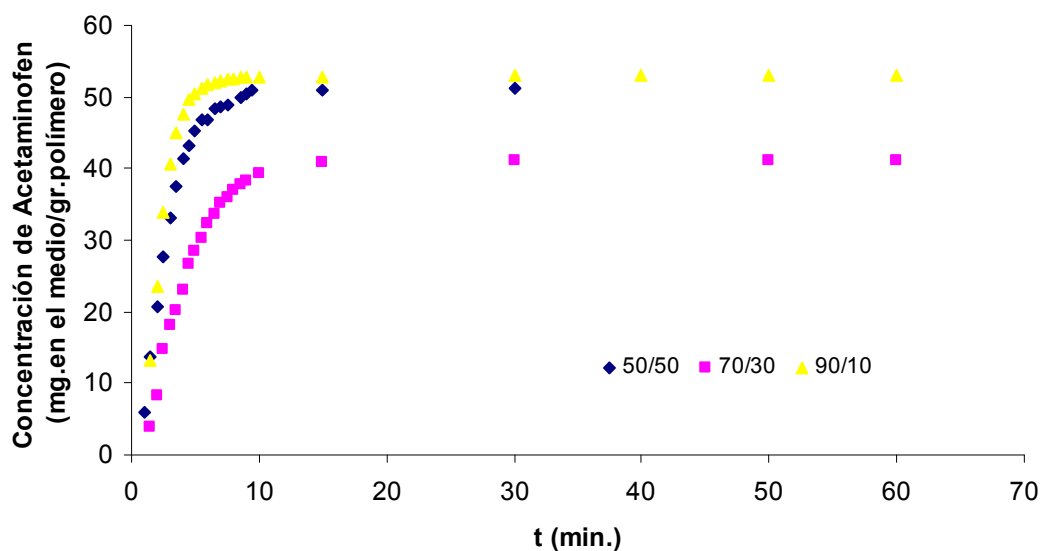


Figura 3.51 Concentraciones de acetaminofén liberadas en un medio pH 4 desde películas de HEC/PAAm con 0.5 % de entrecruzantes.

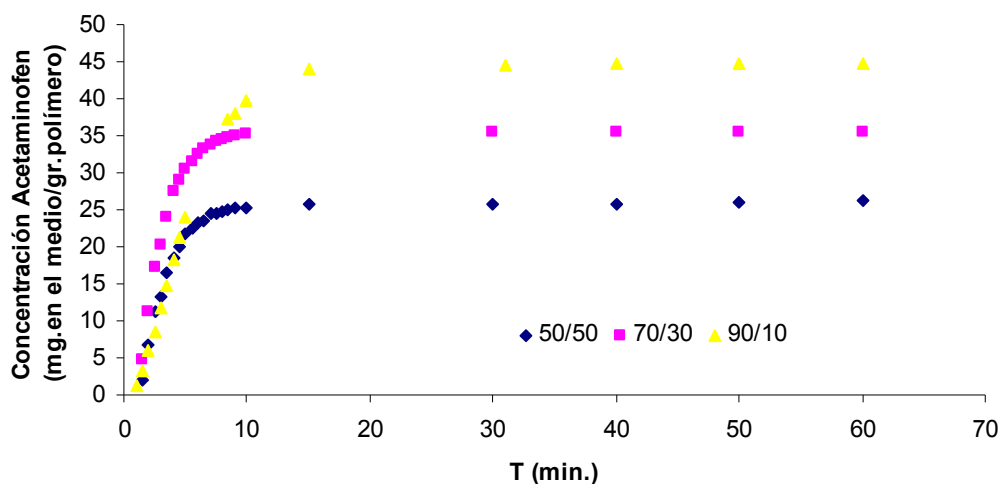


Figura 3.52 Concentraciones de acetaminofen liberadas en un medio pH 2 desde películas de HEC/PAAm con 0.5 % de entrecruzantes.

3.5.5 Calibración de Ibuprofeno

Para la liberación de ibuprofeno también se realizó una curva de calibración en el UV y se utilizó una longitud de onda de 220 nm en un equipo UV-vis. Los datos obtenidos se muestran en la figura 3.53. Se prepararon soluciones estándares de ibuprofeno en un rango de 10-50 $\mu\text{g/ml}$. Para lograr estas concentraciones fue necesario realizar diluciones. Se utilizó una solución metanol-agua con un pH 7.6, ya que el ibuprofeno no es soluble en medios con pH menores a 7. Se verificó la longitud de onda reportada en bibliografía y se realizó la calibración 3 veces para disminuir el margen de error. El factor de correlación que se obtuvo fue de 99% por lo que los valores se consideran correctos.

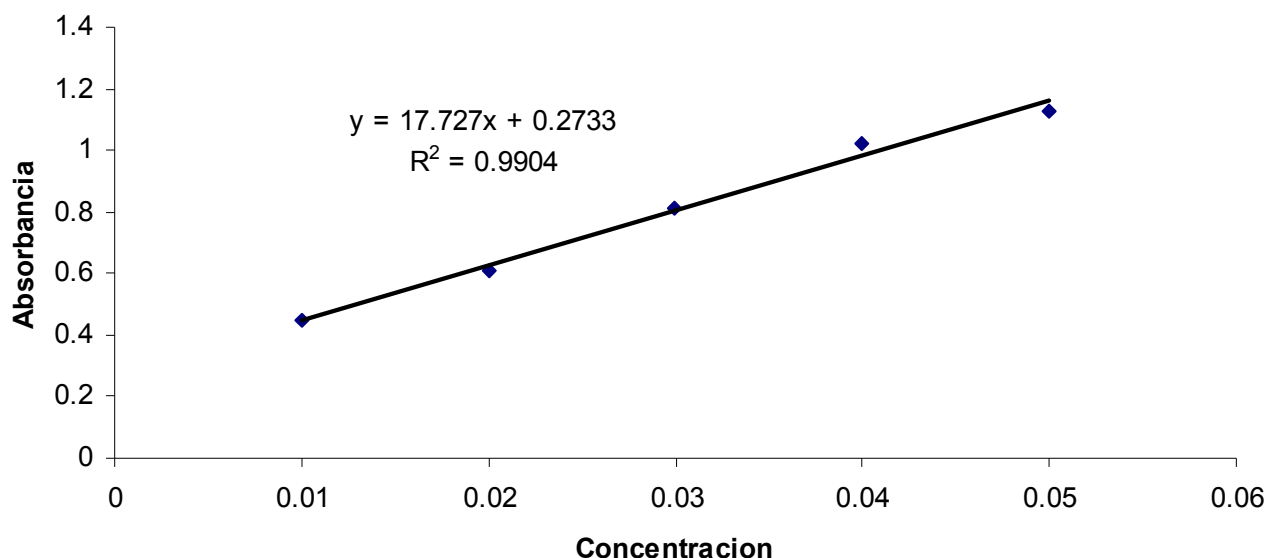


Figura 3.53 Curva de calibración del ibuprofeno en el UV

3.5.6 Liberación de ibuprofeno en pH 7.6

La liberación de ibuprofeno (IBF) se realizó en las hidrogeles de HEC/PAAm con 0.5 % de entrecruzantes a 37°C y como medio de liberación se utilizó una solución metanol/agua 50:50 con un pH de 7.6. Los resultados se presentan en la figura 3.54 en donde es notorio que la velocidad de liberación es muy lenta, ya que en aproximadamente 10 horas se llega al equilibrio. Esto significa que, comparado con el estado hinchado, la difusión de los fármacos está más impedida y se pueden obtener perfiles de una liberación lenta pero sostenida, ya que lo que se busca en sistemas de liberación controlada es que sean capaces de permitir la administración de sustancias bioactivas de una forma lenta y continua durante períodos dilatados de tiempo (Sáez y col, 2003). La eficacia de un fármaco en una aplicación específica requiere la utilización de concentraciones adecuadas del mismo en dosis diarias lo menos frecuentes posibles.

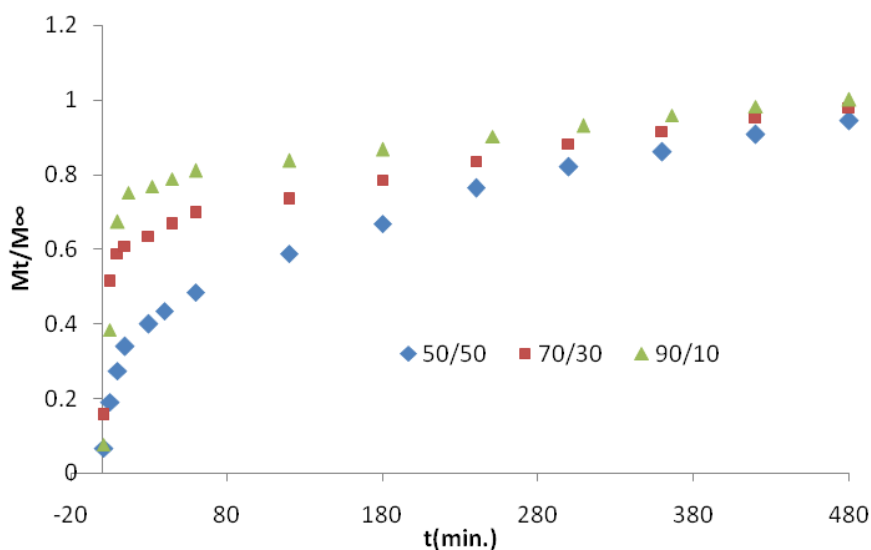


Figura 3.54 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 7.6 en películas de HEC/PAAm con 0,5 % de entrecruzantes.

Tabla 3.9 Valores de n y D_i para la cinética de liberación de Ibuprofeno en pH 7.6

HEC/PAAm	% entrecruzantes	n	K	D_i	R
50/50	0.5	0.54	0.072	2.12E-08	0.98
70/30		0.52	0.17	1.19E-07	0.96
90/10		0.83	0.085	2.91E-08	0.98

En la figura 3.55 se observa que la película con mayor cantidad de derivado de celulosa es la que exhibe una mayor cantidad de IBF liberado, llegando hasta 70 mg de fármaco por cada gramo de polímero. Esto puede ser causado por el carácter hidrófobo del fármaco, que tiene una mayor afinidad con el medio de liberación que con el polímero, además de la naturaleza del polímero y de la estructura del fármaco.

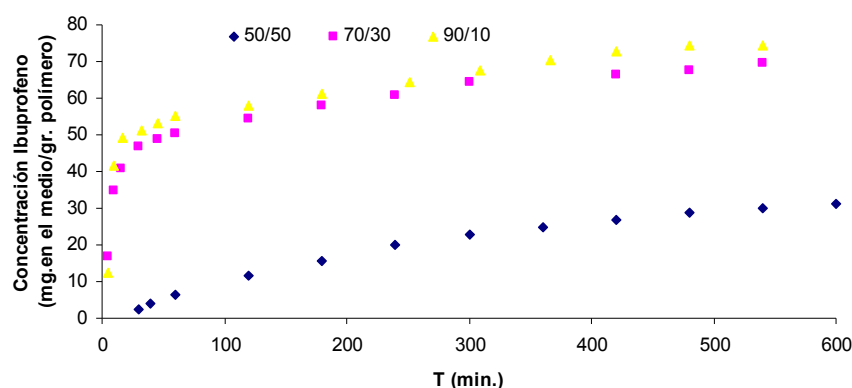


Figura 3.55 Concentraciones liberadas de ibuprofeno en pH 7.6 desde películas de HEC/PAAm con 0.5 % de entrecruzantes.

En la figura 3.56 se observa la fracción de IBF liberada de los hidrogeles de CMC/PAAm con 1.0 % de NMBA y GA; es notorio que no existe una gran diferencia en cuanto a velocidades de liberación y en cuanto llegan al equilibrio las velocidades son muy parecidas; el hidrogel con menor cantidad de CMC presenta una mayor fracción de liberación esto puede deberse a que al incrementarse la fracción de derivado de celulosa, la estructura del hidrogel se vuelve más compleja ocasionando una menor cantidad de moléculas de fluido hacia el interior de la red y una menor velocidad de las moléculas de IBF al exterior de la misma. Estos resultados concuerdan con los de Bajpai y col. (2002), quienes encontraron que en hidrogeles de PAAm-CMC-PVA, el mecanismo de liberación cambió conforme se disminuyó la cantidad de PAAm, es decir, al ser la PAAm un polímero hidrofílico, al disminuir este, también disminuyen las interacciones del agente activo y la PAAm, lo que conduce a una menor relajación de las cadenas y con esto, una menor velocidad de liberación del fármaco.

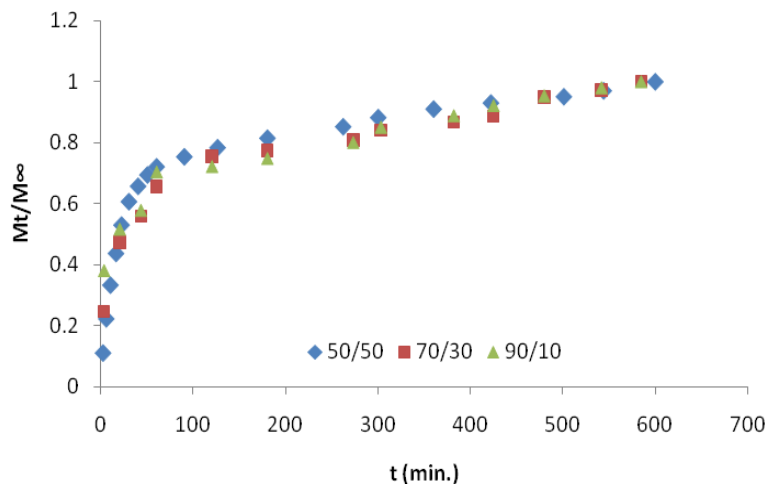


Figura 3.56 Efecto del tiempo contra la fracción de fármaco liberado en un medio pH 7.6 en películas de CMC/PAAm con 0.5 % de entrecruzantes.

En la figura 3.57 se observan las cantidades de IBF liberadas desde los hidrogeles de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes; el hidrogel con 50 % de CMC y 50% de PAAm llega a liberar hasta 99 mg de fármaco/g de polímero; es claro como los hidrogeles de CMC/PAAm liberan una mayor cantidad de IBF comparados con los hidrogeles de HEC/PAAm y esto se debe a la presencia en la estructura de la CMC de iones carboxilos (COO^-) los cuales proporcionan una mayor fuerza de repulsión en las cadenas del hidrogel ocasionando la relajación de las mismas, lo que se ve reflejado en la liberación de fármaco; esto concuerda con los resultados de Bajpai y Mishra (2005) que estudiaron la liberación de tetraciclina desde hidrogeles de CMC y poli-ácido acrílico. Además se observa como existe una ligera disminución de IBF liberado cuando se incrementa la cantidad de CMC, esto puede ser causado por una mayor densidad de carga en la estructura del material lo cual provoca un menor número de moléculas de agua en el interior de la red y con esto una menor cantidad liberada de fármaco.

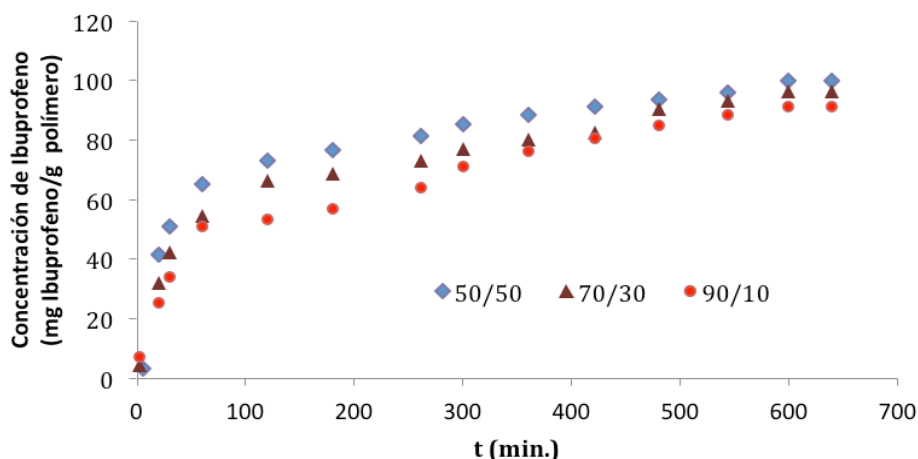


Figura 3.57 Concentraciones liberadas de ibuprofeno en pH 7.6 desde películas de CMC/PAAm con 1.0 % de entrecruzantes.

3.6 Análisis estadístico mediante Minitab

Para comprobar la influencia de la relación de los polímeros en el hidrogel sobre el hinchamiento se realizó un análisis estadístico. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.10, de donde se puede concluir que si existe la influencia de los polímeros en el hidrogel.

Tabla 3.10 Valores de p para los hidrogeles de HEC/PAAm y CMC/PAAm.

Relación	% entrecruzantes	pH 2			pH 4			pH 7		
		25°C	30 °C	35°C	25°C	30 °C	35°C	25°C	30 °C	35°C
HEC/PAAm	0.5	0.137	0.003	0.134	0.090	.016	0.136	0.163	0.018	0.009
	1.5	0.459	0.012	0.003	.045	0.029	0.067	0.937	0.136	0.023
CMC/PAAm	1.0	.029	.041	.029	.048	.023	.046	.045	.015	.032
	2.0	.215	0.154	0.24	0.022	0.070	0.256	0.048	0.127	0.075

En las tablas 3.11, 3.12 y 3.13 se muestran los resultados de los modelos matemáticos obtenidos para cada hidrogel en diferentes medios de absorción.

Tabla 3.11 Modelos matemáticos para los hidrogeles de HEC/PAAm y CMC/PAAm a pH 2

Relación	% entr.	pH 2		
		25°C	30 °C	35°C
HEC/PAAm	0.5	828 - 5.71 % HEC	609 - 1.32 % HEC	813 - 5.21 % HEC
	1.5	353 - 0.297 % HEC	608 - 2.59 % HEC	698 - 4.83 % HEC
CMC/PAAm	1.0	3249 - 33.0 % CMC	2742 - 26.0 % CMC	2827 - 27.0 % CMC
	2.0	2018 - 18.8 % CMC	1162 - 9.18 % CMC	1244 - 10.4 % CMC

Tabla 3.12 Modelos matemáticos para los hidrogeles de HEC/PAAm y CMC/PAAm a pH 4

Relación	% entr.	pH 4		
		25°C	30 °C	35°C
HEC/PAAm	0.5	865 - 6.12 % HEC	815 - 3.80 % HEC	852 - 5.24 % HEC
	1.5	372 - 0.595 % HEC	526 - 1.67 % HEC	555 - 2.75 % HEC
CMC/PAAm	1.0	3270 - 31.3 % CMC	4077 - 41.2 % CMC	2608 - 22.8 % CMC
	2.0	2845 - 27.9 % CMC	2446 - 24.4 % CMC	1127 - 8.91 % CMC

Tabla 3.13 Modelos matemáticos para los hidrogeles de HEC/PAAm y CMC/PAAm a pH 7

Relación	% entr.	pH 7		
		25°C	30 °C	35°C
HEC/PAAm	0.5	810 - 4.83 % HEC	1327 - 9.70 % HEC	2218 - 18.7 % HEC
	1.5	326 + 0.065 % HEC	443 - 1.04 % HEC	1921 - 18.5 % HEC
CMC/PAAm	1.0	2619 - 25.0 % CMC	4631 - 47.7 % CMC	2919 - 24.7 % CMC
	2.0	2491 - 26.5 % CMC	1379 - 11.5 % CMC	1595 - 15.3 % CMC

CONCLUSIONES

Partiendo de los resultados obtenidos se tienen las siguientes conclusiones:

Es posible realizar la síntesis de materiales liberadores de fármacos a partir de acrilamida y derivados de celulosa (hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa) sensibles a la temperatura y al pH del medio.

Físicamente los hidrogeles presentan transparencia en ambos casos y los sintetizados a partir de HEC resultan ser más flexibles que los de CMC, esto se debe al grupo funcional de la CMC (-COONa).

En las pruebas de absorción, en todos los casos los hidrogeles con mayor cantidad de NMBA y GA presentan menor porcentaje de absorción, esto debido a que al existir una mayor densidad de reticulación, el movimiento de las moléculas del fluido al interior de las cadenas del hidrogel es más difícil.

En todos los casos los hidrogeles con menor porcentaje de derivado de celulosa, tanto para los hidrogeles de CMC/PAAm como para los de HEC/PAAm presentan un mayor porcentaje de hinchamiento, esto se debe a que la estructura más compleja de los derivados de celulosa genera un impedimento estérico, que impida el establecimiento por puentes de hidrógeno de moléculas de agua.

Los hidrogeles de CMC presentan un mayor porcentaje de absorción en cuanto el medio en el que se encuentran se vuelve más básico, esto debido a la presencia en su estructura de grupos ionizables como ácidos carboxílicos, los cuales al aumentar el pH, aumentan el grado de ionización y con esto el número de cargas, originando una mayor repulsión electrostática en las cadenas que favorece el hinchamiento. Para las películas de HEC el mayor porcentaje de absorción se presenta cuando el medio en el que se encuentran es neutro, esto se debe a que en su estructura existen grupos ionizables como N^+ , NH^+ , NH_2^+ , OH^- que se ionizan

cuando el pH del medio cambia, en este sentido, predominan los grupos OH⁻ del derivado, que actúa como un grupo aniónico ionizándose cuando el pH del medio se vuelve más básico

La absorción en las películas de CMC se ve favorecida cuando la temperatura disminuye hasta 25 °C esto puede ser originado por la existencia de la LCST que provoca una contracción de la red impidiendo el paso del fluido al interior de la misma. Sin embargo, para las películas de HEC la temperatura óptima de absorción fue de 30°C, esto también es originado por la LCST, que es de gran importancia en materiales termosensibles.

Con el análisis FTIR fue posible observar en los hidrogeles los principales grupos funcionales de cada uno de los polímeros, comprobando la presencia de estos en la red, así como la presencia de los agentes entrecruzantes. Los hidrogeles solo se hinchan y no se disuelven, con lo que se corrobora la existencia del entrecruzamiento químico.

Mediante el análisis DSC fue posible observar una sola T_g en la red, lo que nos indica la formación de un material homogéneo resultado de un entrecruzamiento químico entre ambos polímeros. Además los valores de la T_g se van desplazando hacia una mayor temperatura conforme se va aumentando la cantidad de NMBA y GA, esto se debe a que la red se encuentra más reticulada por lo que es necesaria una mayor cantidad de energía para lograr la transición térmica.

En las pruebas de liberación del fármaco se observa que el comportamiento de estos materiales es de tipo anómalo o no Fickiano, ya que los valores de *n* se encuentran entre 0.5 y 1.0. Además exhiben comportamientos muy diferentes en cuanto se cambia de fármaco, ya que la liberación de acetaminofen es muy rápida, aproximadamente en una hora se lleva a cabo, mientras que para el ibuprofeno la liberación dura hasta 10 horas, esto se debe a que existe una mayor atracción del acetaminofén con el medio de liberación y al establecimiento de interacciones entre

el ibuprofeno y la matriz polimérica, lo que dificulta la migración del fármaco al exterior.

El hidrogel de HEC/PAAm llega a liberar hasta 50 mg de fármaco/g de polímero para el acetaminofen, mientras que para el Ibuprofeno libera hasta 70 mg de fármaco/g de polímero.

El hidrogel de CMC/PAAm libera hasta 99 mg de Ibuprofeno/g de polímero. La mayor capacidad de liberación la tienen estos hidrogeles, esto se debe a que también manifiestan un mayor porcentaje de hinchamiento, con respecto a los hidrogeles de HEC/PAAm.

BIBLIOGRAFIA

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

Adel A.M, Abou-Youssef H, El-Gendy A.A, Nada A.M; Carboxymethylated Cellulose Hydrogel; Sorption Behavior and Characterization; Nature and Science 8(8) p.p 244-256,(2010).

Alonso J., G.; Tesis de Maestría en Ciencias en Ingeniería Química "Efecto de la temperatura y pH en el grado de hinchamiento de un hidrogel Hidroxietilcelulosa-Acrilamida", División de Estudios de Posgrado e Investigación, Instituto Tecnológico de Ciudad Madero, (2005).

Altun M.L; HPLC Method for the analysis of Paracetamol, Caffeine and Dipirone; Turk J. Chem. 26, p. 521-528 (2002).

Amsden, B.; "Solute diffusion within hydrogels: Mechanisms and models"; Macromolecules 31: p. 8382-8395 (1998).

Angulo J. L.; "Caracterización Fisicoquímica de polímeros"; Ed. Limusa-Noriega, 67-96, (1994).

Bajpai A.K., Giri A.; "Swelling dynamics of a macromolecular hydrophilic network and evaluation of its potencial for controlled release of agrochemicals"; Elsevier, Reactive & Functional Polymers 53 pp. 125–141 (2002).

Bajpai A.K., Mishra A.; "Preparation and characterization of tetra-cycline loaded-interpenetrating polymers networks of carboxymethyl cellulose and poly(acrylyz acid: water sorption and drug release study"; Polymer International 54 p.1347-1356 (2005).

Bajpai A.K., Mishra A.; "Carboxymethyl cellulose based semi-IPNs as carriers for controlled release of ciprofloxacin: and in vitro dynamic study"; *J Mater Sci: Mater Med*, 19:2121–2130, (2008).

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

Bekturov E.A., Bimendia L.A.; "Interpolym Complexes"; *Adv. Polym Sci.* 43 p. 100-147 (1981).

Bikales, N.M; Segal, L.; "Cellulose and cellulose derivatives"; New York: Wiley Interscience, Part V, p. 790, (1971).

Biswal D.R y Singh R.P; "Characterisation of carboxymethyl cellulose and polyacrylamide graft copolymer"; Elsevier, 57 p. 379–387 (2004).

Brandt L., Gerhartz W., Yamamoto Y.S., Campbell F.T.; *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 5th Ed. vol. A5. Weinheim, New York: VCH,; pp. 461-488 (1986).

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

Brannon-Peppas L., Peppas N.A.; "Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. IX. The mechanisms of drug release from pH-sensitive swelling-controlled systems"; *Journal of Controlled Release*, 8, 267, (1989).

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

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

Chen J., Park K.; "Synthesis and characterization of superporous hydrogel composites"; *Journal of Controlled release* 65 p. 74(2000).

Chien, Y.W; "Novel Drug Delivery Systems", en la serie "Drugs and the Pharmaceutical Sciences" Editor J.Swarbrick. Marcel Dekker. New York, (1992).

Cobby, J., Mayershon M., Walker G.C.; "Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tables"; *J. Pharm. Sci.* 63; p.725 (1974).

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

Döonges, R.; "Non-ionic cellulose ethers"; *Br Polymer Journal* 23; p. 315-326 (1990).

Dušek K, Patterson D; "Transition in swollen polymer networks induced by intramolecular condensation"; *Journal of Polymer Science, Part A(2)*, vol. 6 p.1209 (1968).

Feddersen, R.L, Thorp, S.N.; *Industrial Gums, "Polysaccharides and their Derivatives"*; BeMiller, J.N.(Eds), San Diego: Academic Press, Harcourt Javanovich, 3era. Edición, 537-573 (1993).

Freitas R.F.S., Cussler E.L.; "Temperature sensitive gels as extraction solvents; *Chemical Engineering Science*, 42, p. 97 (1987).

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

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

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

Guzmán M.A.; Tesis de Maestría en Ciencias en Ingeniería Química "Síntesis y caracterización de un hidrogel a partir de Hidroxietilcelulosa (HEC) con acrilamida (AAm)"; División de Estudios de Posgrado e Investigación, Instituto Tecnológico de Ciudad Madero, (2005).

Hardman, J. G, Limbird L.E, Gilman A.G; "The pharmacological basis of therapeutics"; Goodman & Gilman's. Décima edición, México: McGraw Hill (2001).

Heller J., Baker R.W., Gale R.M., Rodin J.O;"Controlled drug release by polymer dissolution. Partial esters of maleic anhydride copolymers-properties and theory"; J. Appl. Polym. Sci., 22, p.1921 (1978).

Heller, J.; "Biocompatible Polymers, Metals and Composites", Edit. M. Szycher, Technomic Publishind Co., (1983).

Henderson J., Hensley D.;"Efficacy of a hydrophilic gel as a transplant aid"; Hort. Sci. 21(4), p. 991-992, (1986).

Hoffman, A.S; "Hydrogels for biomedical applications"; Advanced Drug Delivery Review 43; p. 3-12 (2002).

Hossain B, Rashid M, Hossain M; "Effect of waxy materials on the release kinetics of ibuprofen from HPMC based sustained release matrix tablet"; Pakistan Journal of Biological Sciences 7(5) p. 772-776 (2004).

Just, E. K., Majewicz, T. G; Cellulose Ethers; Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2nd ed.; Mark, H. F., Bikales, N. M., Overberger, C. G., Menges, G., Kroschwitz, J. I., Eds.; John Wiley & Sons: New York, pp.445-447(1985).

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

Kikuchi, A., Okano, T; "Biorelated Polymers and Gels"; Journal of controlled release 71(3), Academia Press, Boston, p.26-69 (1998).

Klemm D., philipp B.,Heinze T.,Heinze U., Wagenknecht W.; "Comprehensive Cellulose Chemistry"; 1st. Ed. Wiley-VCH (1998).

Kopecek, J., Andersen, J.M., Kim, S.W; "Recent Advances in Drug Delivery Systems", Plenum Press, p. 41(1981).

Korsmeyer R.W., Peppas N.A.; "Solute and penetrant difussion in swellable polymers. III. Drug Release from glassy poly(HEMA-co-NVP) copolymers; Journal of Controlled Release, 1(2), p. 89 (1984).

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

Korsmeyer, R.W., Peppas,N.A.; "Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrixes on the diffusion and release of water soluble drugs"; Journal of Membrane Science 9, p.211 (1981).

Kroschwitz J.I.; "Encyclopedia of polymer science and engineering"; Edit. Wiley, 2a. Ed., (1990).

Langer, R; "Novel drug delivery systems" Chemistry in Britain 26, p. 322 (1990).

Langer, R., Folkman, J.; "Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules"; Nature 263, p. 797 (1976).

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

Langer, R.S., Peppas, N.A.; "Chemical and physical structure of polymers as carriers for controlled release of bioactive agents: a review"; Journal of Macromolecular Science 23, p.61 (1983).

Levenfeld B., San Roman, J., Bunel, C., Vairon, J.P.; "Polymers with farmacological activity, hydrolytical behavior of polymethacrylic hydrogels bearing paracetamol side groups"; Macromolecular Chemistry and physics 192, p. 793 (1991).

Levent A.M.; "HPLC Method for the analysis of paracetamol, Caffeine and dipyrone"; Turk J Chem 26, p. 521 (2002).

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

Luzardo A.A., Otero E.F., Blanco M.J.; "Elaboración de Hidrogeles de ácido Poliacrílico. Estudios preliminares de hinchamiento"; VI Congreso SEFIG y 3ras. Jornadas TF, p. 103-105 (2002).

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

Mc Murry; "Química Orgánica"; Grupo Editorial Iberoamerica, p. 704-706 (1994)

Mill T., Mabey W.; "The handbook of Environmental Chemistry", 2 Part D "Reaction and processes"; Editor O. Hutzinger. Springer Verlag, Berlin (1985).

Novoa, F. R.; Tesis "Liberación controlada de fármacos mediante el empleo de hidrogeles poliméricos"; Universidad del País vasco, Leioa, Diciembre 1998.

Olea Vega F.; "Algunas aplicaciones curiosas de los polímeros superabsorbentes"; Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología No. 1, Enero (2002).

Oprea A. M., Ciolacu D., Neamtu A., Mungiu O., Stoica B., Vasile C.; Cellulose Chemistry and Technology 44 (9), p.p. 369-378 (2010),

Park J.S., Park J.W., E. Ruckenstein, "Thermal and dynamic mechanical analysis of PVA/Mc blend hydrogels", Polymer 42, p. 4271-4273 (2000).

Park J.S., Ruckenstein E., "Viscoelastic properties of plasticized methylcellulose and chemically crosslinked methylcellulose"; Carbohydrate polymers 46(4) p. 373-374 (2000).

Park, K. y Qiu, Y.; "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery"; Advanced Drug Delivery Reviews 53(3), p. 321-339 (2001).

Peppas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H.; "Hydrogels in pharmaceutical formulations"; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 p. 28,31, 35 (2000).

Peppas N.A., A.G. Mikos, "Preparation methods and structure of hydrogels, Hydrogels in Medicine and pharmacy"; edit. N.A. Peppas CRC Press, Boca Raton, FL. Vol. 1, p. 1-27 (1986).

Ratner B.D., Hoffman A.S.; "Hydrogels for medical and related Applications, ed. J.D. Andrade, ACS Symposium Series 31, American Chemical Society, Washington, (1976).

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

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

Rojas de Gáscue B., Ramírez M., Prin J.L., Torres C., Bejarano L., Villarroel H., Rojas L., Murillo M., Katime I.; "Hidrogeles de acrilamida/Ácido acrílico y Acrilamida/Poli (Ácido acrílico): Estudio de su capacidad de remediación en efluentes industriales"; Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales 30(1), pp. 28-39 (2010).

Ross-Murphy, S.B., McEvoy, H.; "Fundamentals of hydrogels and gelation"; British Polymer Journal 18(1) p. 2-7 (1986).

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

Sakai, H., Doi, Y., Okano, T., Yamada, N., Sakurai, Y; "Thermoresponsive Polymer Surfaces for cell cultivate: analisis of the surfaces and control of the cell attachment/detachment"; Advanced Biomaterials in Biomedical Engineering and Drug Delivery Systems, Springer, Tokyo pp. 229-230 (1996).

Seymour R.B., Carraher Jr., C.E; Polymer Chemistry ; Third Edition Marcel Decker Inc., 296-298, 416; (1992).

Shibayama M., Tanaka T; "Volume phase transition and related phenomena of polymer gels"; *Advances in Polymer Science* 109, p. 7 (1993).

Siegel R.A., Firestone B.A.; *Macromolecules*, 21, 3254, (1988).

Song S.Z., Cardinal J.R., Kim S.H., Kim S.W.J.; "Progestin permeation through polymer membranes, V: Progesterone release from monolithic hydrogel devices"; *J. Pharm. Sci.* 70, p. 216 (1981).

Suzuki M.; "Amphoteric polyvinyl alcohol hydrogel and electrohydrodynamic control method for artificial muscles", Ed. DeRossy, *Polymer gels*, Plenum Press, New York, 221, (1991).

Tanaka T; "Encyclopedia of Polymer Science and Technology"; Editores H. F. Mark, J. I. Kroschwitz, Wiley, New York. (1985).

Tanaka T; "Collapse of gels and the critical endpoint"; *Physical Review Letters* 40, p. 820 (1978).

Tang, L., Huang, M., Jiang, Y; "Synthesis and characterization of silica supported carboxymethylcellulose platinum complex and its catalytic behavior for hydrogenation of aromatics"; *Chinese Journal of Polymer Science* 14(3) p.199-205 (1996).

Urquhart, J.; "Rate-controlled drug dosage"; *Drugs*, 23 (3) p. 207 (1982).

Valderruten P. N. E.; Tesis Doctoral "Nuevos materiales polímeros: Hidrogeles termosensibles y su aplicación en la liberación de fármacos", Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, (2001).

Vega-Baudrit, J., Sibaja-Ballesteros M., Hernández-Hernández M.E., Alvarado-Aguilar P.; "Síntesis y caracterización de redes elastoméricas de poliuretano utilizado en la

elaboración de calzado. Estudio de la relación estructura-propiedad"; revista Iberoamericana de Polímeros, Volumen 7(2), p. 109, (2006).

Vert, M; "Polyvalent polymeric drug carriers"; CRC Critical Reviews Therapeutic Drug Carrier Systems 2, p. 291 (1986).

Willard, H., Merrit, L., Dean, J. A., Settle, F. A., "Métodos instrumentales de Análisis", 7ª edición, Grupo Editorial Iberoamérica, (1988).

Sitios consultados en internet:

http://training.itcilo.it/actrav_cdrom2/es/osh/ic/79061.htm

<http://www.uprm.edu/biology/profs/velez/acrilamida.htm>

<http://www.libreriamedica8a.com/productos/2590.htm>