

# **UNIVERSIDAD DE SONORA**

**DIVISIÓN DE INGENIERÍA**

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA Y  
METALURGIA**

“Modelo Cinético de Liberación de Teofilina en Sistemas  
de Redes Interpenetradas de Poli(acrilamida) y  
Poli(ácido- $\gamma$ -glutámico)”

**TESIS**

Que para obtener el título de:

**INGENIERO QUÍMICO**

Presenta:

**Diana Patricia Terán Valdez**

Hermosillo, Sonora.

Marzo de 2011

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## DEDICATORIA

Primeramente agradezco a *Dios* por haberme permitido llegar a concluir mi carrera profesional y este trabajo Tesis.

A mi Mamá *Elsa Valdez* con todo mi amor, por estar siempre a mi lado apoyándome incondicionalmente y todo mi esfuerzo es para ella.

Gracias a mis abuelos *José Gpe. Valdez y Mercedes Domínguez* por siempre preocuparse por mí y estar siempre conmigo, también a mis hermanos *Karla, Lorena y Luis*, porque todos ellos forman parte de éste logro y los que están por venir.

A la Familia *Valdez Domínguez* por todos sus consejos y su gran apoyo y amor.

A un gran amigo *Manuel Solís* por haber sido una parte importante de mi vida y por todos los momentos divertidos. Y al *Rial Madri* por ser los mejores amigos, estando siempre junto a mí dándome todo su apoyo y cariño.

*Gracias a todas las personas que me acompañaron en esta etapa de mi vida.*

*Diana Patricia Terán Valdez*

## AGRADECIMIENTOS

Al Programa de Mejoramiento del Profesorado (PROMEP) por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

Al *Departamento de Ingeniería Química y Metalurgia* de la Universidad de Sonora, por formar parte importante de mi carrera profesional.

También *Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales* de la Universidad de Sonora, por prestarme sus instalaciones para realizar todo el trabajo experimental.

A mi directora *Dr. Dora Evelia Rodríguez* por su asesoría y dedicarme el tiempo necesario en la realización de este presente trabajo.

Al *Dr. Manuel Pérez Tello* por su asesoría y recomendaciones de la revisión de ésta Tesis.

A mis sinodales el *Dr. Fco. Arturo Montoy Norzagaray* y *Mc. Arturo Ruiz Manríquez* por sus recomendaciones y colaboración en la revisión de este trabajo.

Y a todos mis maestros de la carrera por su ayuda y proporcionarme todos los conocimientos necesarios para formarme como todo un profesionalista.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

INDICE DE CONTENIDO	1
INDICE DE FIGURAS	3
INDICE DE TABLAS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCION	7
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS PARTICULARES	10
ANTECEDENTES	11
1. Geles	11
1.1 Transición de fase	13
1.2 Geles sensibles al medio	17
1.2.1 Geles sensibles al pH	19
1.2.2 Geles sensibles a la temperatura	21
1.2.3 Geles sensibles a otros estímulos	23
2. Hidrogeles	24
2.1 Síntesis de hidrogeles	26
2.2 Aplicaciones biomédicas	28
3. Hidrogeles de redes interpenetradas	29
4. Poliacrilamida	30
5. Poli(ácido- $\gamma$ -glutámico)	32
6. Liberación controlada de fármacos	33
6.1 Hidrogeles utilizados en sistemas de liberación controlada	36
6.2 Efecto del medio ambiente sobre la liberación controlada	37
6.3 Mecanismo de la liberación controlada	41
7. Teofilina	46
METODOLOGÍA	49
Síntesis de redes interpenetradas de poli(acrilamida)/poli(ácido- $\gamma$ -glutámico)	49

Incorporación de teofilina en hidrogeles de IPNs	51
Cinética de liberación de teofilina	53
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
Efecto del pH sobre la liberación de teofilina	55
Efecto de la temperatura sobre la liberación de teofilina	59
Modelo matemático para la liberación controlada de teofilina	61
Conclusiones	79
Bibliografía	81

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	a) Gel químico con enlaces covalentes cruzados entre diferentes cadenas de polímeros. b) Gel físico, no entrelazado químicamente, pero que tiene propiedades semejantes por entrecruzamiento físico de polímeros.	12
Figura 2.	Estados colapsado e hinchado de un gel.	14
Figura 3.	Representación esquemática de las cuatro interacciones moleculares fundamentales.	16
Figura 4.	Representación esquemática del efecto del pH en un hidrogel conteniendo un fármaco.	19
Figura 5.	Red polimérica interpenetrada (IPN): --- polímero I, — polímero II.	29
Figura 6.	Gel de acrilamida. Reacción de polimerización.	31
Figura 7.	Estructura química del $\gamma$ -PGA.	32
Figura 8.	Concentración del fármaco tras la absorción de agente terapéutico en función del tiempo. Dosis segura (—), dosis inseguras (— —), dosis de liberación controlada (— · —).	35
Figura 9.	(a) El depósito y (b) hinchamiento de la matriz unido a la liberación controlada de fármaco.	38
Figura 10.	Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco en el tiempo.	43
Figura 11.	La liberación de fármacos a partir de hidrogeles (a) implantables o sistemas orales, y (b) sistemas a través de la piel (transdérmicos).	44
Figura 12.	Estructura química de la teofilina.	47
Figura 13.	Esquema de la síntesis de hidrogeles de IPNs de PAAm/ $\gamma$ -PGA.	50
Figura 14.	Curva de Calibración de teofilina en solución acuosa.	53
Figura 15.	Cinética de liberación de Teofilina a temperatura de 25 °C y diferente pH: a) pH 7.4 y b) pH 3.	57
Figura 16.	Porcentaje de liberación de teofilina en el equilibrio con respecto al contenido en % de $\gamma$ -PGA a temperatura ambiente con pH 7.4 y 3.	58

Figura 17.	Cinética de liberación de Teofilina a pH 7.4 y diferente temperatura: a) 25 °C, b) 37 °C y c) 45 °C.	60
Figura 18.	Hidrogel con geometría cilíndrica de radio R y espesor L. Liberación del fármaco por difusión en dirección axial y radial, A.	63
Figura 19.	Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 3: a) 95/5, b) 90/10 y c) 85/15.	67
Figura 20.	Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 3: a) 80/20 y b) 75/25.	68
Figura 21.	Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 25 °C: a) 95/5, b) 90/10 y c) 85/15.	69
Figura 22.	Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 25 °C: a) 80/20 y b) 75/25.	70
Figura 23.	Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 37 °C: a) 95/5, b) 90/10 y c) 85/15.	71
Figura 24.	Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 37 °C: a) 80/20 y b) 75/25.	72
Figura 25.	Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 45 °C: a) 95/5, b) 90/10 y c) 85/15.	73
Figura 26.	Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 45 °C: a) 80/20, b) 75/25.	74
Figura 27.	a) Difusividad y b) % de liberación de liberación súbita dependientes del % $\gamma$ -PGA en el hidrogel a pH 3 y pH 7.4.	76
Figura 28.	a) Difusividad y b) % de liberación de liberación súbita dependientes del % $\gamma$ -PGA en el hidrogel a temperatura de 25°C, 37°C y 45°C.	78



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Ejemplos de posibles estímulos ambientales y respuestas de los biomateriales poliméricos (especialmente hidrogeles).	18
Tabla 2.	Grupos sensibles a los cambios de pH.	20
Tabla 3.	Factores que influyen en el hinchamiento de los polímeros.	39
Tabla 4.	Cantidades empleadas en la preparación de IPNs.	50
Tabla 5.	Cantidad en miligramos de teofilina absorbida por los hidrogeles utilizados en el estudio de liberación a pH 3 y 7.4.	51
Tabla 6.	Cantidad en miligramos de teofilina absorbida por los hidrogeles utilizados en el estudio de liberación a temperatura de 25, 37 y 45°C.	52
Tabla 7.	Valores de difusividad ( $D_A$ ), % de liberación súbita ( $F_0$ ) y el factor de correlación ( $r^2$ ) en soluciones de pH 3 y pH 7.4 a 25 °C, con diferente contenido de PAAM/ $\gamma$ -PGA.	75
Tabla 8.	Valores de difusividad ( $D_A$ ), % de liberación súbita ( $F_0$ ) y el factor de correlación ( $r^2$ ) en soluciones de 25 °C, 37 °C y 45 °C a pH 7.4, con diferente contenido de PAAM/ $\gamma$ -PGA.	77

## RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo fue estudiar la cinética de liberación de teofilina a partir de hidrogeles de redes interpenetradas formadas de poli(acrilamida) y poli(ácido- $\gamma$ -glutámico), con variación en la temperatura y pH del medio de liberación. Con la finalidad de analizar su uso potencial como sistema de liberación controlada de teofilina, durante períodos prolongados de tiempo.

Se sintetizaron hidrogeles con diferentes contenidos de PAAm/ $\gamma$ -PGA que fueron cargados con teofilina. Se determinó la cinética de liberación del fármaco a partir de estos hidrogeles utilizando como medio de liberación, soluciones buffer con pH 3 y 7.4 a 25, 37 y 45 °C.

Se determinó el modelo matemático que se ajustó mejor a los datos experimentales, con el propósito de determinar el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación de teofilina. La figura geométrica de los hidrogeles usados son cilindros finitos con un mecanismo de difusión de teofilina en dos dimensiones, radial ( $r$ ) y axial ( $z$ ), de acuerdo al modelo *Rigter y Peppas*. Los parámetros principales de la segunda Ley de Fick del modelo fueron la difusividad ( $D_A$ ) y la liberación inicial súbita ( $F_0$ ) de teofilina. Los cuales se determinaron sus valores mostraron que  $D_A$  tiene valores alrededor de  $1.96 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{seg}$  a  $2.34 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{seg}$ , con una  $F_0$  de 17.82 a 34.50%.

Los valores calculados de fracción de teofilina liberada a cualquier tiempo,  $M_t/M_\infty$ , presentaron un muy buen comportamiento al de los valores experimentales, tomando esto en consideración el modelo matemático desarrollado es confiable para hidrogeles de IPNs con PAAm/ $\gamma$ -PGA

## INTRODUCCIÓN

El reciente interés en el desarrollo de nuevos hidrogeles sintéticos con propiedades de biocompatibilidad, permeabilidad e hidrofilia, es una de las investigaciones de mayor relevancia en la actualidad<sup>1</sup>. De igual forma el estudio teórico y tecnológico de fármacos de liberación controlada que muestran sus comienzos en la década de los 80s presenta un interés constante, como lo muestra el gran número de trabajos publicados en diferentes revistas. El estudio teórico está relacionado a la comprensión de los fenómenos de liberación, como por ejemplo el transporte de masa a través de la matriz polimérica. Se han presentado, y se continúan desarrollando en la actualidad, modelos que interpretan el fenómeno antes mencionado<sup>2</sup>.

En los últimos 30 años ha habido un interés significativo en el desarrollo y análisis de hidrogeles sensibles hacia cambios ambientales o fisiológicos. Los materiales sensibles al medio ambiente muestran cambios drásticos en su razón de hinchamiento debido a cambios en su pH externo, temperatura, fuerza iónica, naturaleza y composición del agente de hinchamiento, reacción enzimática o química, y estímulos eléctricos o magnéticos<sup>3</sup>.

Muchos tipos de polímeros son ampliamente usados en dispositivos biomédicos que incluyen ortopédicos, dentales, tejido suave e implantes cardiovasculares. Los polímeros representan la clase más grande de biomateriales<sup>3</sup>.

Los hidrogeles son capaces de captar grandes cantidades de agua, manteniendo su estructura tridimensional, en cantidades que dependen de la hidrofilia de los polímeros constituyentes. Este proceso además es reversible y dependiente de las condiciones ambientales<sup>4</sup>. Desde que fueron introducidos en el campo de la Biomedicina, han demostrado tener muy buenas características de biocompatibilidad, debido a sus propiedades físicas, que los hacen semejantes a los

tejidos vivos, especialmente por su alto contenido en agua, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión interfacial<sup>5</sup>.

Un concepto de Redes Poliméricas Interpenetradas (IPNs), es la combinación de dos polímeros, en forma de red, de las cuales al menos uno de ellos es sintetizado y/o entrecruzado en presencia del otro sin ningún tipo de enlace covalente entre ellos. Las IPNs, se originan cuando dos polímeros que son incompatibles se entrelazan en condiciones en las que sí son compatibles de manera que un polímero lineal o entrecruzado queda atrapado en la red de otro polímero<sup>6</sup>.

La IPNs de poli(acrilamida)–poli(ácido- $\gamma$ -glutámico), (PAAm/ $\gamma$ -PGA), es un material donde se combinan las propiedades hidrofílicas de la PAAm con la biocompatibilidad del  $\gamma$ -PGA, con la combinación de estos polímeros se espera tener las condiciones óptimas para la liberación controlada de teofilina<sup>6</sup>.

Actualmente uno de los principales objetivos de la investigación en el campo de las ciencias farmacéuticas consiste en disminuir o eliminar efectos secundarios de los medicamentos. La farmacoterapia convencional consiste en la administración de formas farmacéuticas sólidas (de liberación inmediata) en las que los niveles plasmáticos terapéuticamente activos solo se alcanzan durante intervalos de tiempo relativamente cortos y en donde solo la administración repetida de varias dosis, permiten mantener la concentración del fármaco dentro de la ventana terapéutica. Pero a pesar de esta administración repetida, la farmacoterapia convencional suele presentar problemas<sup>7</sup>.

En este sentido en la actualidad se ha prestado especial interés en el desarrollo de las formas de liberación dosificada basadas en hidrogeles para modificar la bio-disponibilidad de los fármacos, al ser incorporadas en matrices poliméricas hidrófilas, permitiendo que su liberación sea continua durante períodos más prolongados posibilitando de tal modo el empleo de dosis menores y la eliminación de efectos colaterales indeseables<sup>8</sup>.

El objetivo principal de este trabajo de investigación ha sido determinar el modelo teórico de la cinética de liberación de teofilina a partir de hidrogeles de redes interpenetradas formados por PAAm y  $\gamma$ -PGA. Considerando la influencia de la composición del hidrogel, temperatura y pH sobre la liberación de este fármaco.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Desarrollar un modelo matemático para describir la cinética de liberación de teofilina usando un sistema de hidrogeles de redes interpenetradas formadas por Poli(acrilamida) y Poli(ácido- $\gamma$ -glutámico)

### **Objetivos Particulares:**

- Sintetizar hidrogeles de IPNs con diferente contenido de poli(acrilamida) y poli(ácido- $\gamma$ -glutámico)
- Desarrollar un modelo matemático fundamental de la cinética de liberación del fármaco a partir del hidrogel en presencia de una solución buffer.
- Resolver numéricamente el modelo matemático y verificar sus predicciones comparando con los datos experimentales.
- Obtener el valor de la difusividad efectiva del medicamento en la matriz de hidrogel.

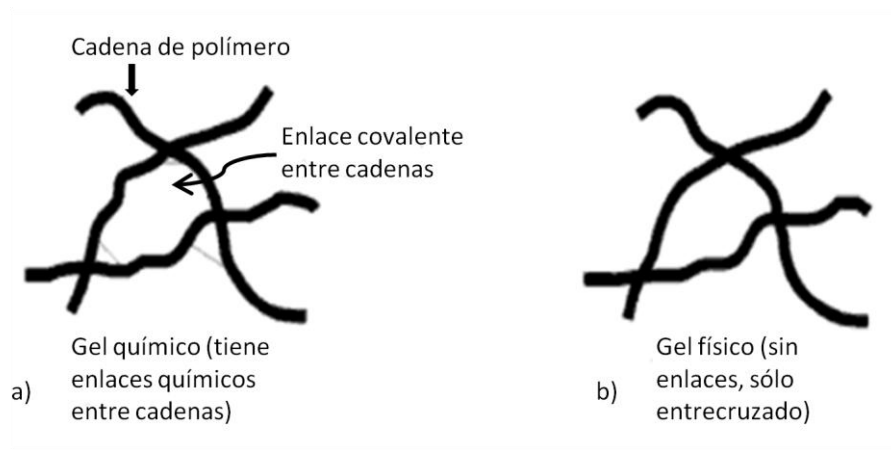
## ANTECEDENTES

### 1. Geles

Los sólidos poliméricos son especialmente aptos para formar geles gracias a su estructura de largas cadenas. La flexibilidad de estas cadenas hace posible que se deformen para permitir la entrada de moléculas de disolvente dentro de su estructura tridimensional<sup>9</sup>.

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

- Los *geles químicos*: son aquellos en los que la red está formada a través de enlaces covalentes. Este tipo de enlace es muy fuerte y su ruptura conduce a la degradación del gel. Por este motivo, se dice que los geles químicos no son reversibles con la temperatura, una vez rotos los enlaces no se pueden volver a formar. Este tipo de enlaces da lugar a un proceso de gelificación fuerte<sup>9</sup>, Figura 1a.
- Los *geles físicos*: presentan una red tridimensional formada por uniones que no son completamente estables, sino que están asociadas a una reacción de enlace  $\leftrightarrow$  no enlace, que se puede dar en los dos sentidos. Generalmente, las uniones son del tipo de van der Waals, muchos más débiles que las uniones covalentes<sup>9</sup>, Figura 1b.



**Figura 1. a) Gel químico con enlaces covalentes cruzados entre diferentes cadenas de polímeros. b) Gel físico, no entrelazado químicamente, pero que tiene propiedades semejantes por entrecruzamiento físico de polímeros<sup>10</sup>.**

En lo que respecta al hinchamiento, la diferencia esencial entre los polímeros entrecruzados y no-entrecruzados radica en que, en los primeros la entrada de disolvente no es capaz de separar las cadenas macromoleculares que forman el gel por estar covalentemente unidas, mientras que en los geles físicos el mecanismo de solvatación puede desenredar y separar unas de las otras a medida que progresa la entrada de disolvente en la red macromolecular. Esta entrada alcanza un límite o grado máximo de hinchamiento ya que la estructura covalente no puede deformarse indefinidamente<sup>11</sup>.

La apariencia externa que tiene un gel depende de su proporción líquido/sólido. En el caso de los polímeros entrecruzados, los geles mantienen su aspecto de sólidos elásticos. Pero en el caso de polímeros no entrecruzados, a medida que aumenta la proporción de líquido se va pasando desde dicho aspecto de sólido elástico al de líquido viscoso<sup>9</sup>.

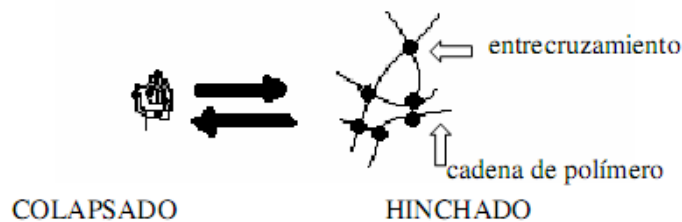


## 1.1 Transición de fase de volumen

Los geles son materiales muy interesantes debido a que presentan propiedades de los líquidos y los sólidos. Una de las propiedades más interesantes de los geles, es la transición de fase de volumen. Este es uno de los fenómenos que más ha atraído la atención, no solo de los científicos sino también de los ingenieros, por sus aplicaciones teóricas y prácticas<sup>11</sup>.

El estudio de la transición de fase de volumen fue iniciado por la predicción teórica de *Dusek* y *Patterson*, en 1968. Estos investigadores sugirieron la posibilidad de un cambio discontinuo en el volumen de un gel basándose en la analogía de la transición “ovillo – glóbulo” que experimentan los polímeros en solución, predicha por *Ptitsyn* y *Eizner* (1965) y más tarde puesta en evidencia por numerosos investigadores<sup>11</sup>.

Las propiedades típicas de líquidos se deben a que el mayor constituyente de los geles es generalmente un líquido, por ejemplo, el agua. Por otro lado, los geles tienden a mantener su forma debido a que se encuentran entrecruzados formando una red, este aspecto representa la naturaleza sólida de los geles. Además de estos aspectos característicos de líquidos y sólidos, un gel puede cambiar su estado drásticamente, de modo similar a como un gas cambia su volumen. La Figura 2 muestra esquemáticamente los dos posibles estados de un gel, el estado colapsado y el hinchado, que corresponden a los estados líquido y gaseoso de los fluidos respectivamente<sup>9</sup>.



**Figura 2. Estados colapsado e hinchado de un gel.**

*Tanaka* observó por primera vez, en 1978, la existencia de la transición de fase en geles de poliacrilamida parcialmente ionizada y entrecruzados con N,N'-metilenbisacrilamida en mezclas binarias de acetona-agua. Cuando la calidad termodinámica de la mezcla binaria acetona-agua disminuye al aumentar la composición de acetona se observa un deshinchamiento del gel. Esto se debe a que la acetona es un disolvente termodinámicamente pobre que hace que los segmentos de la red polimérica prefieran interactuar entre sí que con las moléculas de la mezcla binaria. La importancia de este hecho radica en que a veces un cambio infinitesimal de una variable intensiva del sistema puede producir un gran cambio en las propiedades extensivas del gel como por, ejemplo el volumen, originándose una transición de fase en el sistema. Esta transición de fase de volumen se observa no sólo cuando se modifica la composición de la mezcla sino también la temperatura, la concentración de iones, el pH y el campo eléctrico<sup>11</sup>.

Existen cinco interacciones moleculares fundamentales que hacen posible la transición de fase: las fuerzas de van der Waals, las interacciones hidrófobas, los enlaces de hidrógeno, las electrostáticas y las transferencias de carga<sup>9</sup>. A continuación se describen algunas de ellas.

- *Fuerzas de van der Waals.* El grupo de *Tanaka* encontró que un gel de acrilamida, parcialmente ionizado, sufre una transición de fase en volumen en mezclas de agua/acetona. La principal afinidad polímero-

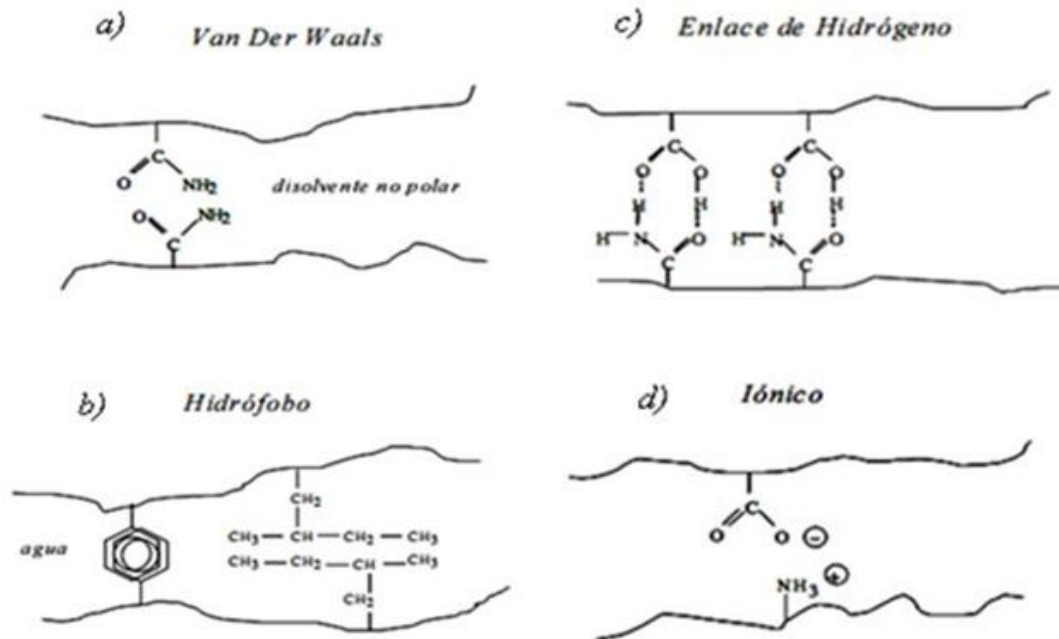
polímero es debida a las fuerzas de van der Waals. La acetona se agrega al agua para incrementar las interacciones atractivas entre los polímeros en las redes. La transición fue también observada al variar la temperatura mientras la composición del disolvente permanecía constante: el gel se hinchaba a temperaturas altas y se deshinchaba a temperaturas bajas<sup>9</sup>. (Figura 3a)

- *Interacción hidrófoba.* Las moléculas de agua en la vecindad de las cadenas hidrófobas de polímero tienen muchos enlaces de hidrógeno y forman unas estructuras ordenadas, llamadas icebergs, las cuales son similares a la estructura de las moléculas de agua en el hielo. Después de la formación del iceberg, disminuyen tanto la entalpía como la entropía de mezcla, siendo este proceso exotérmico. Aunque la energía de la interacción hidrófoba es muy pequeña, juega un papel muy importante en la estabilización de la configuración de los biopolímeros<sup>9</sup>. (Figura 3b)
- *Enlace de Hidrógeno.* Cuando un átomo de hidrógeno está localizado entre dos átomos próximos con una alta electronegatividad, tales como oxígeno y nitrógeno, se puede formar un enlace de hidrógeno. La energía de este enlace es muy pequeña comparada con la de un enlace covalente y juega un papel muy importante en las propiedades físicas y químicas de los biopolímeros.

Una transición de fase en volumen, fue demostrada para una red de polímero interpenetrada (IPN), formada por dos redes o mallas independientes entremezcladas. Una de ellas correspondía al poli(ácido acrílico) y la otra a la poli(acrilamida). El gel fue sintetizado por Okano y colaboradores, quienes encontraron que el hidrogel se deshinchaba a bajas temperaturas mientras que su volumen incrementaba a medida que lo hacía la temperatura<sup>9</sup>. (Figura 3c)

- *Interacción electrostática.* Esta interacción es inversamente proporcional a la constante dieléctrica del medio. En los polímeros sintéticos se pueden introducir cargas en la cadena mediante procesos de copolimerización o de ionización parcial, lo que origina una fuerte repulsión en el sistema. Como las cargas no pueden desplazarse al estar unidas a la cadena, los contraiones tienden a estar localizados cerca de ellas para mantener la electroneutralidad del sistema. Como resultado, se crea un potencial de *Donan* entre el interior y el exterior del gel, prevaleciendo la presión osmótica interna, por lo que el hidrogel se hincha. Observaron que a pH neutro se deshinchaban, mientras que a pHs diferentes se hinchan<sup>9</sup>. (Figura 3d)

Dichas interacciones se ilustran en la siguiente Figura 3.



**Figura 3. Representación esquemática de las cuatro interacciones moleculares fundamentales.**

## **1.2 Geles sensibles al medio.**

Desde hace muchos años es bien conocido que la conformación de los polímeros gobiernan sus propiedades físico-químicas<sup>11</sup>. Los hidrogeles a veces sufren cambios de volumen en respuesta a cambios en las condiciones externas. La red polimérica puede cambiar su volumen en respuesta a un cambio en el medio como la temperatura, composición del disolvente, tensión mecánica, campo eléctrico, luz, pH, presión, etc. Este fenómeno ha abierto las puertas a una amplia variedad de aplicaciones tecnológicas en química, medicina, medio ambiente, agricultura y en otros muchos campos de la industria<sup>9</sup>.

En particular la mayoría de los trabajos de investigación han estado centrados en el efecto del pH y la temperatura debido a la importancia de estas variables en sistemas fisiológicos, biológicos y químicos, Tabla 1. La dependencia del grado de hinchamiento de polímeros entrecruzados con estas variables ha permitido su uso como materiales para diversas aplicaciones como son: en membranas de separación sensibles al pH, purificación y recuperación de productos farmacéuticos de una disolución o en la liberación de fármacos<sup>9</sup>.

**Tabla 1. Ejemplos de posibles estímulos ambientales y respuestas de los biomateriales poliméricos (especialmente hidrogeles).**

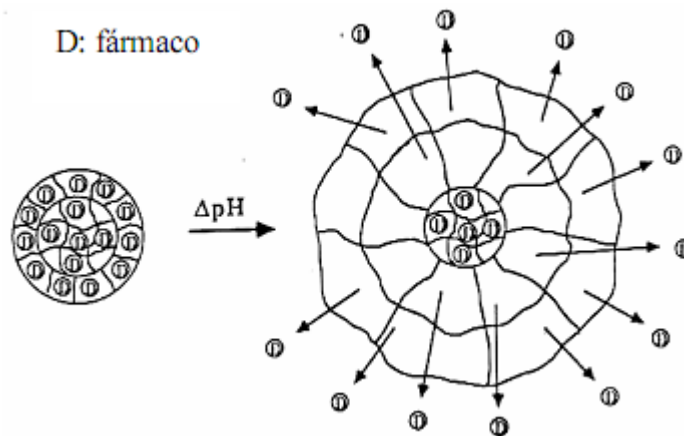
Estímulos	Respuesta
$\Delta(\text{pH})$ $\Delta(\text{temperatura})$	- Química/bioquímica (estimula e inhibe las reacciones o los procesos de reconocimiento).
$\Delta(\text{agentes químicos o bioquímicos})$ $\Delta(\text{disolventes o sales})$	- Separación de fase (precipitación). - Forma (hinchamiento o deshinchamiento).
$\Delta(\text{campo eléctrico})$ $\Delta(\text{radiación EM})$ $\Delta(\text{tensión mecánica})$	- Superficie (se vuelve hidrófobo). - Permeabilidad (aumenta o disminuye acusadamente). - Propiedades mecánicas (se endurece o reblandece). - Óptica (se hace más transparente o más opaco, se colorea). - Eléctrica (genera señales, ocurre una reacción electroquímica).

El volumen de los hidrogeles depende del balance entre interacciones específicas repulsivas y atractivas que existen en la red. La combinación de interacciones moleculares tales como fuerzas de van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas, determinan el grado de hinchamiento del hidrogel en el equilibrio<sup>9</sup>.

### 1.2.1 Geles sensibles al pH.

Si un hidrogel posee grupos funcionales ionizables entonces es muy probable que sea sensible a los cambios del pH del medio. Por el contrario, si el hidrogel no posee ningún grupo funcional ionizable, el pH del medio no tiene ningún efecto sobre su hinchamiento<sup>11</sup>.

Este comportamiento se muestra en la Figura 4 en donde, como puede verse, una determinada variación del pH del medio hace que el hidrogel se hinche, lo que conlleva un aumento del tamaño de los poros de la red polimérica, facilitando la migración de las moléculas del fármaco hacia el exterior del hidrogel<sup>11</sup>.



**Figura 4. Representación esquemática del efecto del pH en un hidrogel conteniendo un fármaco.**

Los geles típicos sensibles al pH son ácidos o bases débiles donde la ionización o neutralización de los grupos ácidos o básicos involucra una reacción que consume un par de protones, tal como la reacción del ión hidrógeno con hidroxilo para formar el agua. En la Tabla 2 se muestran algunos de los grupos funcionales que son sensibles a los cambios en el pH del medio<sup>11</sup>.

**Tabla 2. Grupos sensibles a los cambios de pH<sup>11</sup>.**

<b>Grupos catiónicos</b>	<b>Grupos aniónicos</b>
-N <sup>+</sup> -	-COO <sup>-</sup>
-NH <sup>+</sup>	OPO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-NRNH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-OCS <sub>2</sub> <sup>-</sup>
-NR <sub>2</sub> H <sup>+</sup>	-OPO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
-NR <sub>3</sub> <sup>+</sup>	-PO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
-S <sup>+</sup>	PO <sub>2</sub> <sup>2-</sup>
-P <sup>+</sup> -	-SiO <sub>2</sub> <sup>2-</sup>

Las redes poliméricas que contienen estos grupos ionizables experimentan un cambio brusco o gradual en la dinámica y en el comportamiento de hinchamiento como resultado del cambio en el pH del medio. En materiales con grupos carboxilo unidos a las cadenas poliméricas 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 tanto, un mayor hinchamiento del material<sup>9</sup>.

Por el contrario, los materiales que contienen grupos funcionales como aminas unidas a la red se ionizan a pH por debajo del valor del pK<sub>b</sub> de las especies ionizables. Así, cuando el pH del medio disminuye, se incrementa la ionización del gel y, por tanto, el hinchamiento<sup>9</sup>.



El primer trabajo sobre el hinchamiento dinámico de redes sensibles al pH fue realizado por Katchalsky, en 1995, quién estableció que el colapso y la expansión de los geles de poli(ácido metacrilico) ocurre reversiblemente ajustando el pH del medio<sup>9</sup>.

Se han desarrollado un gran número de investigaciones sobre hidrogeles que responden a cambios iónicos y de pH. Estas investigaciones han potenciado las aplicaciones médicas de este tipo de compuestos<sup>9</sup>.

### **1.2.2. Geles sensibles a la temperatura**

La temperatura es uno de los parámetros que más afectan el comportamiento de fase de los geles. La transición de fase en volumen de un gel termosensible fue publicada por primera vez por *Hirokawa* y *Tanaka* para geles de NIPA (poli-N-isopropilacrilamida) en agua<sup>9</sup>.

El biofísico americano de origen japonés Toyoichi Tanaka, profesor de Massachusetts Institute of Technology (MIT), creó los denominados geles inteligentes, que se expanden y se contraen o cambian de color cuando son expuestos a pequeñas variaciones de temperatura, luz, campo magnético o eléctrico. En concreto, descubrió un gel de poli(acrilamida) que respondía a estímulos, como cambio de temperatura. La expansión y la contracción de los geles permiten que la energía eléctrica o química sea transformada en trabajo mecánico<sup>33</sup>. Posteriormente, numerosos investigadores han estudiado las aplicaciones de estos hidrogeles, entre las que se encuentran: reguladores para la liberación de fármacos, biosensores y placas inteligentes para cultivos celulares<sup>9</sup>.

Un tipo de gel inteligente consiste en polímeros no cargados, siendo capaz de formar enlaces de hidrogeno con moléculas de agua, cuando existe perturbaciones

sobre los enlaces de hidrogeno se produce una separación de fase o contracciones en el gel, por el incremento de la temperatura. Ejemplos de este grupo son: poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM), poli(N-vinilpiperidina), poli(N-vinilcaprolactama), etc<sup>33</sup>.

Los hidrogeles sensibles a la temperatura pueden ser clasificados como hidrogeles negativamente termosensible, positivamente termosensible, y reversibles térmicamente. Los hidrogeles negativamente termosensibles son los que muestran menor una temperatura crítica de miscibilidad inferior (LCST: “lower critical solution temperature”) mientras que los positivamente termosensibles presentan una temperatura crítica de miscibilidad superior (UCST: “upper critical solution temperature”). Los polímeros LCST exhiben una transición hidrofílica-hidrofóbica con el incremento de la temperatura, mientras que los sistemas UCST presentan la transición opuesta. Los hidrogeles térmicamente reversibles experimentan transiciones de fase cíclica (transición sol-gel), tales como poloxámeros, gelatina y otros<sup>29</sup>.

La mayoría de los materiales se expanden cuando se aumenta la temperatura. Sin embargo, algunos polímeros presentan un comportamiento opuesto a éste. Los hidrogeles sensibles a los cambios de temperatura se caracterizan por poseer una LCST del polímero o copolímero en disolución acuosa. En esencia, de ciertos polímeros con una composición y densidad de entrecruzamiento apropiadas pueden hincharse enormemente en agua a temperatura ambiente y colapsar a la LCST. Los hidrogeles que contienen unidades de N-isopropilacrilamida (NIPA) están dentro de los materiales de este tipo. La transición en estos geles se debe al cambio en el balance entre los diversos tipos de interacciones que existen en el sistema, pero especialmente los enlaces de hidrógeno e interacciones hidrófobas. En general, los hidrogeles que presentan una UCST se expanden a medida que aumenta la temperatura, mientras que los que tienen la LCST se contraen. La temperatura crítica de miscibilidad superior se puede explicar fácilmente en función de las fuerzas moleculares del sistema<sup>11</sup>.

El hecho de que la pol(N-isopropilacrilamida) y sus copolímeros muestren propiedades hidrófilas por debajo de su LCST y una naturaleza hidrófoba por encima de ella, ha servido en su aplicación para sistemas de cultivo celular<sup>11</sup>. Otra aplicación de los geles termosensibles es la liberación controlada de fármacos<sup>9</sup>.

### **1.2.3 Geles sensibles a otros estímulos.**

Diversos estímulos además del pH y la temperatura pueden influenciar en el comportamiento de los hidrogeles<sup>9</sup>.

- *Geles sensibles a la luz.*
- *Geles sensibles al campo eléctrico.*
- *Geles sensibles a reacciones bioquímicas.*

## 2. Hidrogeles

Los hidrogeles se pueden definir como materiales poliméricos entrecruzados en forma de red tridimensional de origen natural o sintético, que se hinchan en contacto con el agua formando materiales blandos y elásticos, y que retienen una fracción significativa de la misma en su estructura sin disolverse<sup>12</sup>.

Estos hidrogeles se obtienen mediante polimerización y entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros mono o polifuncionales<sup>13</sup>.

Los hidrogeles presentan una serie de características particulares como son:

- Carácter hidrófilo: debido a la presencia en la estructura de grupos solubles en agua (-OH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CONH, -SO<sub>3</sub>H).
- Insolubles en agua: debido a la existencia de una red polimérica tridimensional en su estructura.
- Presentan una consistencia suave y elástica la cual está determinada por el monómero hidrófilo de partida y la baja densidad de entrecruzamiento del polímero.
- Se hinchan en agua aumentando considerablemente su volumen hasta alcanzar un equilibrio físico-químico, pero sin perder su forma. El estado hinchado es el resultado del balance entre las fuerzas dispersivas y las cohesivas intermoleculares que actúan en las cadenas hidratadas<sup>9</sup>.

Los grupos -OH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, y -SO<sub>3</sub>H, que contienen los hidrogeles le dan el carácter hidrófilo; la red tridimensional que forman la estructura polimérica, con uniones por enlaces de van der Waals, puente de hidrógeno, covalentes e iónicos, le confiere su carácter elástico, proviene de una baja densidad de entrecruzamiento y, finalmente, se alcanza un equilibrio entre las fuerzas osmóticas que propician la

incorporación del agua dentro de la malla tridimensional y las fuerzas de cohesión entre las cadenas, que tienden a impedir la entrada de agua al dificultar la expansión<sup>14</sup>. Algunos de los factores que afectan al hinchamiento de este tipo de hidrogeles incluyen el pH, fuerza iónica, temperatura y radiación electromagnética<sup>9</sup>.

Los hidrogeles son materiales muy apropiados para aplicaciones médicas dada su buena interacción con los tejidos vivos, ya que por un lado muestran buenas propiedades de biocompatibilidad, debido principalmente a su consistencia blanda, elástica y contenido de agua. Por otro lado, son materiales inertes por lo que las células y proteínas no tienden a pegarse a su superficie. Y además, su característica de hinchamiento en medio líquido les aporta la propiedad de absorber, retener y liberar bajo condiciones controladas, algunas soluciones orgánicas<sup>28</sup>.

Los hidrogeles constituyen un grupo muy importante dentro de la nueva generación de biomateriales<sup>28</sup>. La propiedad de éstos es absorber agua convirtiéndolos en materiales de enorme interés, sobre todo en la medicina como sistemas de liberación controlada y/o sostenida de principios activos, dispositivos para diagnóstico, substrato para el cultivo de células, geles para electroforesis, desintoxicantes sanguíneos, membranas para hemodiálisis, sistemas terapéuticos biodegradables, lentes de contacto e implantes<sup>13</sup>. Además, los hidrogeles hechos de polímeros sencillos sólo se han utilizado ampliamente en los estudios de administración de fármacos. Sin embargo, en muchos casos un solo polímero por sí sola no puede satisfacer las demandas divergentes en la liberación controlada de fármacos en términos de propiedades y rendimiento<sup>16</sup>.

La cinética de liberación del fármaco, incluida la velocidad de difusión, depende de las propiedades físicas del mismo, especialmente de su peso molecular y de su solubilidad en agua y en el hidrogel, además del área superficial, la geometría y la densidad de la membrana del hidrogel<sup>15</sup>.

## 2.1. Síntesis de hidrogeles

El método de reacción química es un tipo de síntesis en donde se presenta una reacción de copolimerización y entrecruzamiento entre uno o más monómeros y un monómero multifuncional el cual está presente en muy pequeñas cantidades, este último se denomina agente entrecruzante y presenta una masa molecular pequeña, se une a cadenas de peso molecular grande a través de sus grupos multifuncionales<sup>9</sup>.

En la síntesis de un hidrogel, además de un monómero, se precisa de un sistema iniciador, que será el responsable de la formación de los radicales libres monoméricos que van a permitir el crecimiento de las cadenas macromoleculares, y un agente entrecruzante, ya que una característica de cualquier hidrogel es su estructura reticulada, la cual se consigue con la ayuda de dicho agente<sup>11</sup>.

La elección del agente entrecruzante y de otros monómeros modificadores de propiedades, depende del tipo de monómero base elegido y es fundamental para optimizar las propiedades del hidrogel a sintetizar. El grado de entrecruzamiento determina la solubilidad, el grado de hinchamiento, el tamaño de poro del material, el área total superficial y la resistencia mecánica del polímero<sup>9</sup>.

El primer hidrogel sensible fue sintetizado por *Katchalsky* en 1941. Este hidrogel se preparó mediante entrecruzamiento de un polielectrolito soluble, el cual se hinchaba y se contraía en respuesta a los cambios del pH, la temperatura y la fuerza iónica. Por otro lado *Dusek y Patterson* en 1968 postularon la posible existencia de una transición de fase discontinua en el volumen hinchado del hidrogel, indicando que en éste pueden coexistir el estado hinchado y el estado contraído<sup>17</sup>.

En 1978, *Tanaka* observó precisamente tal transición de fase en polielectrolitos de derivados de poli(acrilamida) tales como: N-isopropilacrilamida, dietilacrilamida entre otros. Desde entonces, *Tanaka* y colaboradores han demostrado este comportamiento en geles ionizados de poli(acrilamida) a una

concentración específica de acetona en agua. También interpretaron los cambios de volumen de hidrogeles termosensibles a partir de modelos cinéticos teóricos que obedecen a la ley de *Fick* a la difusión, excepto en los casos donde hay una desviación de dicho comportamiento<sup>17</sup>.

## 2.2 Aplicaciones Biomédicas

Las propiedades físicas de los hidrogeles los hacen atractivos para una variedad de aplicaciones biomédicas y farmacéuticas. Su biocompatibilidad les permite ser considerados para aplicaciones médicas, mientras que su hidrofiliidad puede impartir características deseables de liberación a las formulaciones de liberación controlada y sostenida<sup>3</sup>.

Los hidrogeles exhiben propiedades que los convierten en candidatos deseables para biomateriales biocompatibles y compatibles con sangre. Los hidrogeles no-iónicos para aplicaciones en contacto con la sangre se han preparado a partir de poli(alcohol vinílico), poliacrilamidas, PNVP, PHEMA, y poli(óxido de etileno). Los hidrogeles de polímero heparinizado también son prometedores como materiales para aplicaciones compatibles con la sangre<sup>3</sup>.

Una de las primeras aplicaciones biomédicas de los hidrogeles fueron los lentes de contacto debido a su estabilidad mecánica relativamente buena, el índice de refracción favorable, y la alta permeabilidad de oxígeno<sup>3</sup>.

Otras posibles aplicaciones de los hidrogeles incluyen tendón de materiales artificiales, bioadhesivos que sanan heridas, membranas artificiales del riñón, el cartílago articular, piel artificial, materiales para la reconstrucción de órganos maxilofacial y sexuales, y materiales de reemplazo de cuerdas vocales<sup>3</sup>.



### 3. Hidrogeles de Redes Interpenetradas

Las redes poliméricas interpenetradas (IPNs) son una nueva clase de materiales constituidos por mezclas de polímeros en forma de redes, unidas física o químicamente<sup>19</sup>.

Un concepto de IPNs, es la combinación de dos polímeros, en forma de red, de las cuales al menos uno de ellos es sintetizado y/o entrecruzado en presencia del otro sin ningún tipo de enlace covalente entre ellos. Las IPNs se originan cuando dos polímeros que son incompatibles se entrelazan en condiciones en las que sí son compatibles de manera que un polímero lineal queda atrapado en la red de otro polímero<sup>20</sup>.

El método secuencial del que se desprenden las IPNs secuenciales, se define como la formación de una primera red de polímero y posteriormente se procede a la síntesis de la segunda en la presencia de la primera<sup>20</sup>.

En la Figura 5 se puede apreciar la interacción de IPNs, donde el polímero I reacciona únicamente con moléculas del polímero I, de forma similar sucede para el polímero II<sup>25</sup>.

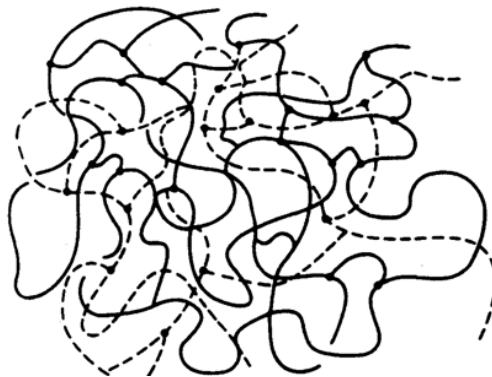


Figura 5. Red polimérica interpenetrada (IPN): - - polímero I, — polímero II

#### 4. Poliacrilamida

El gel de poliacrilamida (PAAm) se obtiene a partir de la polimerización de monómeros de acrilamida. Éstos forman cadenas largas que a su vez se unen por medios de moléculas bifuncionales como el N,N'-metilén-bis-acrilamida, que forman enlaces cruzados entre las diferentes cadenas. Para iniciar la reacción de polimerización se utilizan catalizadores como el persulfato de amonio. El resultado final es una red tridimensional cuya estructura aparece en la Figura 6<sup>22</sup>.

La concentración de acrilamida y la proporción de N,N'-metilén-bis-acrilamida determina la longitud de las cadenas del polímero y el número de enlaces cruzados que se forman entre ellas, respectivamente. Ambos factores son importantes a la hora de determinar las principales propiedades físicas del gel (densidad, elasticidad y tamaño de poros). Los geles de poliacrilamida son medios selectivos. Sus principales ventajas son la alta resolución, la ausencia de electroendósmosis y la posibilidad de obtener geles con la misma composición que garantizan la reproducibilidad de los resultados en diferentes desarrollos electroforéticos<sup>22</sup>.

El principal inconveniente de los geles de poliacrilamida es la toxicidad de sus componentes (acrilamida, N,N'-metilén-bis-acrilamida y persulfato de amonio), que pueden penetrar a través de la piel o por inhalación produciendo irritación de la piel y alteraciones del sistema nervioso central. Los geles, una vez formados, son relativamente poco tóxicos, aunque es conveniente tomar las precauciones adecuadas durante su manipulación<sup>22</sup>.

El hinchamiento discontinuo en geles de poliacrilamida parcialmente hidrolizada ha sido estudiado por Gehrke et al. (1986). Además de HEMA y acrilamidas, N-vinil-2-pirrolidona (NVP), ácido metacrílico (MAA), metacrilato de metilo (MMA), y anhídrido maleico (MAH) han demostrado su utilidad como monómeros para hidrogeles en aplicaciones biomédicas. Por ejemplo, el PNVP

reticulado se utiliza en lentes de contacto blandos. Pequeñas cantidades de MAA como comonómero se han demostrado que incrementan dramáticamente el hinchamiento de los polímeros de PHEMA. Debido a la naturaleza hidrofóbica de MMA, los copolímeros de MMA y HEMA tienen un menor grado de hinchamiento que el PHEMA puro. Todos estos materiales tienen un uso potencial en aplicaciones de tecnología avanzada, incluyendo las separaciones biomédica y dispositivos biomédicos y farmacéuticos<sup>3</sup>.

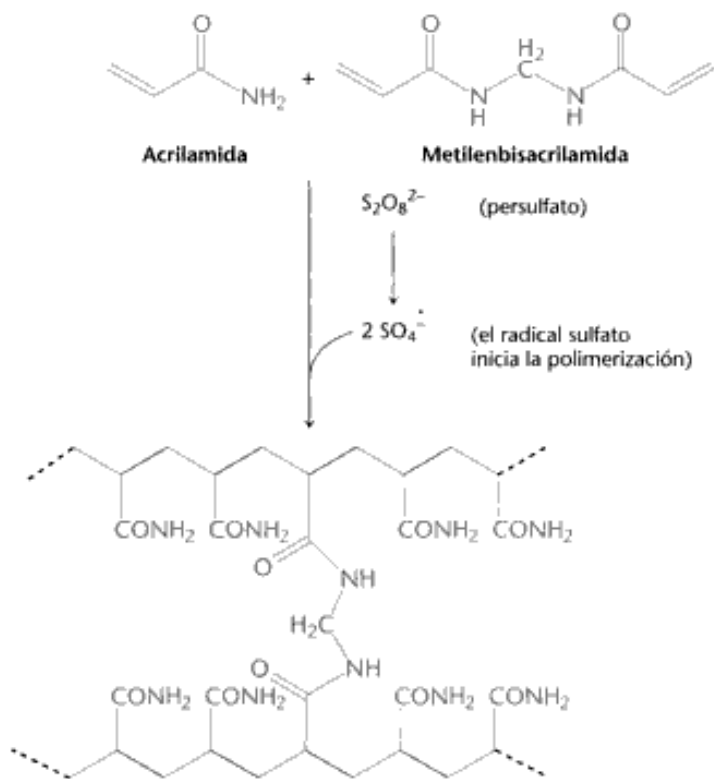


Figura 6. Gel de acrilamida. Reacción de polimerización<sup>21</sup>.

## 5. Poli (ácido- $\gamma$ -glutámico)

El ácido poli- $\gamma$ -glutámico o  $\gamma$ -PGA es una poliamida soluble en agua y de origen natural<sup>23</sup> obtenido mediante procesos biotecnológicos, tales como la fermentación. Es un componente de la pared celular de ciertas bacterias, especialmente las del género *Bacillus*<sup>24</sup>, como lo son los microorganismos de *Bacillus subtilis* y *Bacillus licheniformis*<sup>23</sup>. Este biopolímero consiste en unidades repetitivas de ácido glutámico que son unidas mediante el grupo  $\alpha$ -amino y el grupo funcional  $\gamma$ -ácido carboxílico, Figura 7<sup>25</sup>.

El  $\gamma$ -PGA se ha estudiado para ser aplicado en sistemas de liberación controlada de fármacos, terapia génica, componente cosmético de alta hidratación, secuestrante de metales, aditivo dietético<sup>24</sup>, agentes espesantes, crioprotectores, adhesivos, suturas, biodegradables, hidrogeles con gran capacidad de absorción de agua y aditivos de alimentos<sup>23</sup>.

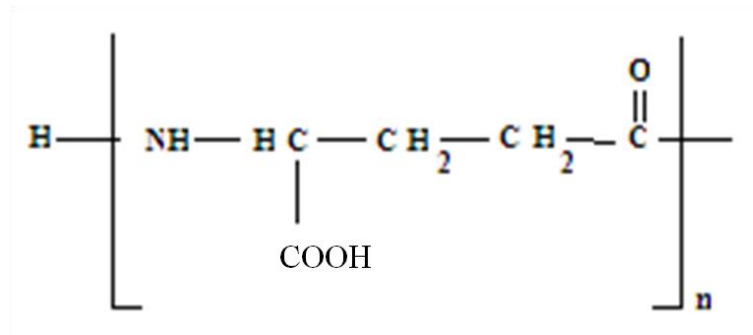


Figura 7. Estructura química del  $\gamma$ -PGA.

## 6. Liberación controlada de fármacos

En los últimos años, se han dedicado grandes esfuerzos hacia el uso potencial de dispositivos farmacéuticos, tales como nuevos sistemas de liberación de fármacos (DDS), debido a que propone un medio adecuado para la liberación controlada del agente terapéutico en el sitio y el tiempo adecuado. Entre los diversos tipos de sistemas poliméricos que han sido utilizados como matrices para fármacos o barreras para controlar la velocidad de liberación, hidrogeles han ganado considerable interés<sup>29</sup>.

Los sistemas de liberación basados en polímero han tenido un impacto enorme en las terapias de fármacos. No solo pueden transportar moléculas del fármaco de forma efectiva en los sistemas de liberación, sino que pueden mejorar el cumplimiento del paciente, ofrece mayor comodidad al paciente. El desarrollo de una avanzada liberación puede ser facilitada mediante el modelado matemático de sistemas de liberación controlada. El modelado matemático permite predecir las velocidades de liberación del fármaco y el comportamiento de difusión desde estos sistemas mediante la solución de un modelo apropiado, además reduce el número de experimentos necesarios. Esto ayuda para entender los fenómenos físicos de transporte de un fármaco en particular; facilitando así el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos<sup>26</sup>.

Lo más importante es crear un medio en el cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo<sup>13</sup>. Usando una administración de una dosis única, el tiempo durante el cual la concentración del fármaco está por arriba del nivel mínimo efectivo puede ser extendido incrementando el tamaño de la dosis. Sin embargo, cuando esto es hecho, las concentraciones en plasma sanguíneo se extienden dentro de la región de respuesta tóxica, una situación indeseable. También se puede administrar dosis seguras a intervalos periódicos para mantener un nivel de concentración de fármaco

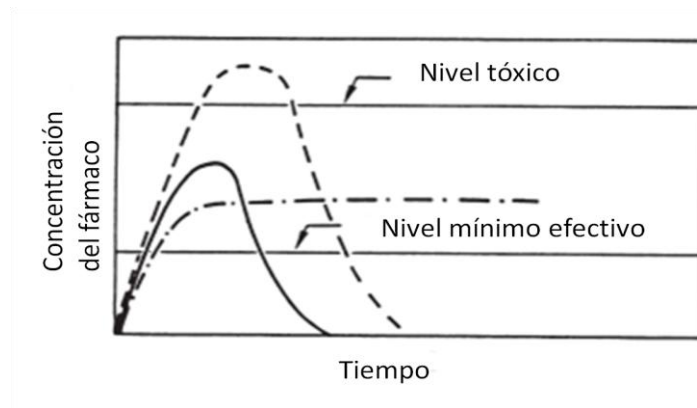
deseado, sin embargo, esto no es conveniente, y el cumplimiento del paciente es frecuentemente pobre. Por estas razones, ha sido de gran interés el desarrollo de formulaciones de liberación controlada y dispositivos que puedan mantener un nivel deseado de plasma sanguíneo durante largos periodos de tiempo sin alcanzar un nivel tóxico o caer por debajo del nivel efectivo mínimo. Estos DDS (Sistemas de Liberación Controlada) son llamados "sistemas de orden cero", debido a que liberan el fármaco a una velocidad constante<sup>3</sup>.

La dosificación de un determinado fármaco debe estar siempre entre estos dos límites, de tal manera que se define el índice terapéutico, *IT*, como la relación entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima efectiva:

$$IT = \frac{\text{Concentración mínima tóxica}}{\text{Concentración mínima efectiva}} \quad (1)$$

Cuanto más alto sea el valor del índice terapéutico mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación de un fármaco<sup>6</sup>.

La principal ventaja del desarrollo de sistemas que liberan fármacos de manera controlada pueden ser apreciados examinando la Figura 8, la cual ilustra cambios en los niveles de plasma sanguíneo siguiendo una administración de una sola dosis de un agente terapéutico. Como se muestra, el nivel en plasma sanguíneo se alcanza rápidamente y entonces cae exponencialmente cuando el fármaco es metabolizado y/o eliminado desde el cuerpo. La Figura 8 también muestra las concentraciones de fármaco arriba de las cuales el fármaco provoca efectos secundarios indeseables y abajo del cual este no es terapéuticamente efectivo. La diferencia entre estos dos niveles cual es usualmente usado en la mediana del 50% de una población<sup>3</sup>.



**Figura 8. Concentración del fármaco tras la absorción de agente terapéutico en función del tiempo. Dosis segura (—), dosis inseguras (---), dosis de liberación controlada (- · -).**

En general, se considera ideal una cinética de liberación de orden cero, para cualquier sistema de liberación. Sin embargo, existen sistemas de dosificación de primer orden o dependientes de la raíz cuadrada del tiempo, que son muy efectivos. Volviendo a las cinéticas de orden cero, se debe tener en cuenta que cinéticas que in vitro son de orden cero, no resultan necesariamente en absorciones in vivo de orden cero. Esto sólo ocurrirá si el tracto gastrointestinal (GI) se comporta como un modelo de compartimento único, que significa que todos los segmentos a lo largo del tracto GI son homogéneos respecto a la absorción y que la liberación del fármaco es la etapa limitante de la velocidad en el proceso de absorción<sup>5</sup>.

Los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden ser localizados virtualmente en cualquier cavidad corporal, de modo que estos soportes de fármacos pueden situarse en el organismo en, o cerca de la zona enferma, pueden ser implantados, o pueden ser adheridos externamente a la piel, gracias a ello han aparecido nuevas rutas posibles de administración de fármacos. Se ha investigado la administración sistémica de medicamentos a través de las membranas nasales (ruta nasal), de las membranas mucosas de la boca (ruta oral), del ojo (ruta oftálmica), de la piel (ruta transdermal), entre otras<sup>17</sup>.

## 6.1 Hidrogeles utilizados para sistemas de liberación controlada

Los polímeros que se emplean con más frecuencia en la actualidad en sistemas de liberación controlada son<sup>13</sup>:

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

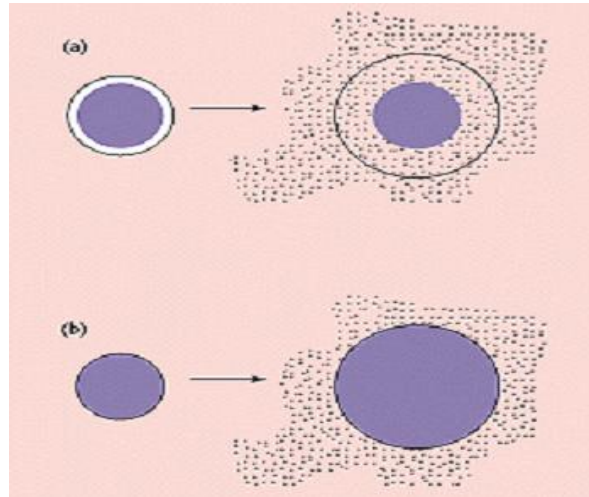
-



## **6.2. Efecto del medio ambiente sobre la liberación controlada**

### **Sistemas sensibles al medio ambiente**

Es posible diseñar sistemas de liberación controlada que no liberen agentes activos hasta que haya un ambiente biológico apropiado. Los sistemas de liberación controlada están inicialmente secos y cuando se introduce en el cuerpo humano, absorberá agua u otros fluidos del cuerpo hasta hincharse. El hinchamiento aumenta el volumen acuoso dentro del hidrogel así como su tamaño tridimensional permitiéndole al fármaco difundir a través de la red hinchando al medio externo. A continuación se muestran ejemplos de estos tipos de dispositivos en las Figuras 9 a y 9 b para el sistema de depósito y sistemas de matrices, respectivamente. La mayoría de los materiales usados en sistemas de liberación controlada son basados en hidrogeles poliméricos que se hincharán sin disolverse cuando se ponen en contacto con el agua u otros fluidos biológicos. Estos hidrogeles pueden absorber muchos fluidos y llegar al estado de equilibrio, y comprende de un 60-90% de fluido y sólo 10-30% del polímero<sup>13</sup>.



**Figura 9. (a) El depósito y (b) hinchamiento de la matriz unido a la liberación controlada de fármaco.**

Uno de los rasgos más notables y útiles de los polímeros es que están relacionados con la habilidad que se manifiesta cuando el hinchamiento puede ser activado por un cambio en el ambiente que rodea el sistema de liberación. Dependiendo del polímero el cambio medio ambiental puede ser producto a la variación de diferentes factores como por ejemplo: el pH, temperatura, fuerza iónica, etc. Varios de éstos medios ambientales a los que son sensibles los hidrogeles se enlistan en la Tabla 3. Para la mayoría de estos polímeros, los cambios estructurales son reversibles<sup>13</sup>.

**Tabla 3. Factores que influyen en el hinchamiento de los polímeros.**

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

## **Sistemas de liberación por vía oral.**

Entre las primeras aplicaciones de los sistemas de liberación controlada de fármacos por encapsulación están los medicamentos suministrados por vía oral. Una vez más, para este tipo de sistema, la liberación está íntimamente relacionada con el hinchamiento de los sistemas poliméricos. Un gran número de los polímeros sensibles al pH se hinchan a altos valores de pH y se deshinchán a valores bajos de pH, además que estos sistemas tienen la característica de proteger el fármaco de la acción de las enzimas y fluidos gástricos que son muy ácidos ( $\text{pH} = 1$ ) y básicos en el intestino ( $\text{pH} = 8,5$ ). Además muchos dispositivos orales son diseñados para que se desintegren y se disuelvan después de pasar por el intestino<sup>13</sup>.

Son muchas las variables que afectan la proporción del fármaco liberado, tales como, el tamaño de la tableta y la concentración del fármaco, el tamaño de poro de la matriz inerte y la solubilidad intrínseca del fármaco en medio acuoso<sup>13</sup>.

### 6.3. Mecanismo de la liberación controlada

El estudio de la cinética de liberación de un fármaco que se encuentra atrapado dentro de un sistema de liberación compuesto es de considerable importancia en el desarrollo de estos sistemas, ya que permite calcular constantes que brindan una información muy útil, relacionada con el mecanismo mediante el cual ocurre el proceso de liberación<sup>27</sup>.

Los mecanismos cinéticos más importantes que regulan la velocidad de liberación controlada de un fármaco son la difusión, el hinchamiento y la erosión<sup>2</sup>. La difusión ocurre cuando un fármaco atraviesa el polímero que forma el sistema de liberación, estimulado por el gradiente de concentración que existe entre el sistema de liberación compuesto y el medio circundante. Cuando el proceso de liberación de fármacos ocurre mediante un proceso controlado por el hinchamiento de un polímero, la matriz polimérica que inicialmente se encuentra en estado cristalino, sufre una transición vítrea y se forma un hidrogel. Este proceso está relacionado con la difusión de un fármaco desde y a través de dicho polímero, bajo difusión a contracorriente de agua o fluido biológico hacia el interior del polímero. En ambos casos los perfiles de liberación de estos sistemas se caracterizan por presentar una disminución de la velocidad de liberación con el tiempo, que se relaciona con la mayor distancia que tiene que recorrer el fármaco dentro de la matriz<sup>27</sup>. Por lo tanto la difusividad del fármaco será función del fluido ingresante y de las características de hinchamiento del polímero. Por lo tanto la aplicación de la segunda ley de *Fick* es más realista<sup>2</sup>.

Los mecanismos de difusión pueden ser descritos utilizando la segunda ley de *Fick*. Y si bien existen distintas formas de aplicar esta ecuación, las consideraciones geométricas de la matriz son importantes<sup>2</sup>.

El otro tema a considerar es la difusividad del sistema, es decir si la constante de difusión depende o no de la concentración del polímero. En aquellos casos que la matriz tiene poca interacción con el fluido ingresante, se expande muy poco, la difusión de la droga dependerá del fluido entrante al sistema. Para esos casos una buena aproximación es considerar que el fenómeno principal que afecta a la velocidad de liberación es el gradiente de concentración y considerar a la constante de difusión independiente de la concentración del polímero (primera ley de *Fick*)<sup>2</sup>.

Una aproximación que también se utiliza con frecuencia para el análisis de liberación de medicamentos es la ecuación propuesta por *Korsmeyer* en 1983 y *Peppas* en 1985. Esta ecuación nace del intento de explicar mecanismos de liberación de medicamentos donde se presenta erosión o disolución de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de *Higuchi* que se expresa como<sup>27</sup>:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n \quad (2)$$

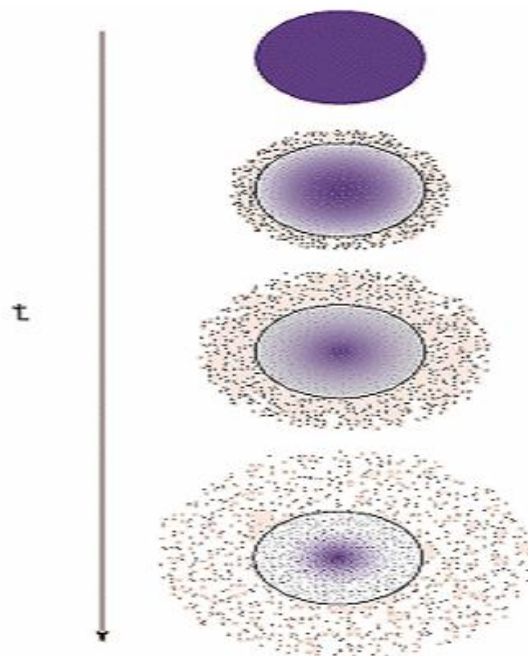
Donde  $M_t/M_\infty$  es la fracción de soluto que se ha liberado con el tiempo  $t$ ,  $k$  es la constante de velocidad de liberación en donde se incorporan las características estructurales y geométricas del sistema de liberación y  $n$  es el exponente que indica el mecanismo de liberación del medicamento<sup>27</sup>.

Cuando el valor de  $n$  es 0.50 la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión de tipo *Fickian* o transporte *Caso I*. Una difusión anómala o no *Fickian* se produce cuando los valores de  $n$  son mayores que 0,50 y menores de 1<sup>27</sup>.

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

independientemente del mecanismo molecular específico de transporte del medicamento<sup>27</sup>.

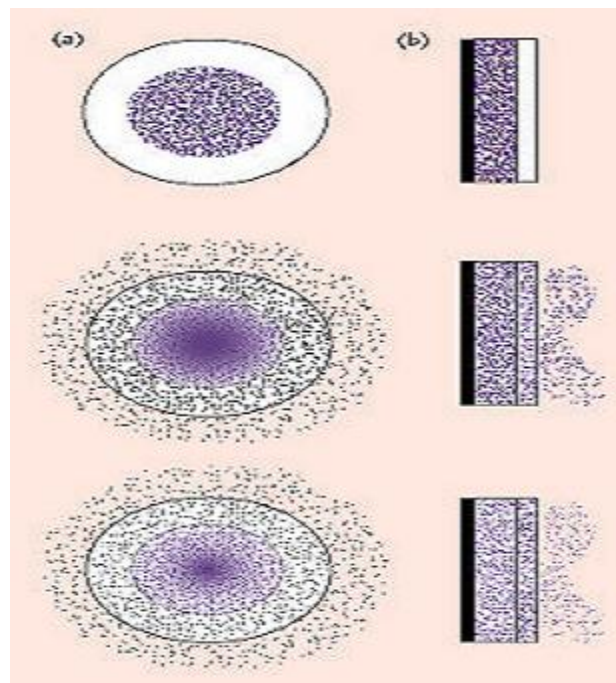
En la Figura 10, se han mezclado los monómeros y el agente activo formando un sistema homogéneo. La liberación del agente activo se produce por simple difusión a través de la matriz polimérica hinchada y hacia un ambiente externo. Si el proceso de liberación es continuo, la cantidad de fármaco dentro de la matriz polimérica normalmente disminuye en el tiempo<sup>13</sup>.



**Figura 10. Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco en el tiempo.**

En el sistema de liberación mostrado en las Figuras 11 *a* y 11 *b*, la liberación del fármaco puede permanecer constante. En este caso el hidrogel-fármaco sólido, hidrogel-solución diluida o solución concentrada dentro del polímero es rodeada por

una película o membrana del material de liberación controlada. La única estructura que limita la liberación del fármaco eficazmente es la capa del polímero y ésta mientras cubra mejor el fármaco en todas sus dimensiones, el intervalo de difusión del agente activo puede ser bastante estable a lo largo de la vida del sistema de liberación controlada. El sistema mostrado en la Figura 11 *a* es representativo de sistemas de liberación implantables y orales. El sistema mostrado en la Figura 11 *b* ilustra un sistema de liberación en el que sólo un lado del dispositivo estará entregando el fármaco realmente. Este es el caso de los sistemas transdérmicos, en los que una vez que el principio activo se ha liberado al medio ambiente, la penetración del fármaco por la piel se realiza a través de una serie de pasos de difusión y de transporte activo<sup>13</sup>.



**Figura 11.** La liberación de fármacos a partir de hidrogel (*a*) implantables o sistemas orales, y (*b*) sistemas a través de la piel (transdérmicos).



En los sistemas controlados por difusión el dispositivo de entrega del fármaco es fundamentalmente estable en el ambiente biológico y no cambia su tamaño a través del hinchamiento. En estos sistemas, las combinaciones escogidas de matrices poliméricas y agentes bioactivos deben permitir la difusión controlada del fármaco dentro del organismo humano y sin producir cambios en el polímero<sup>13</sup>.

## 7. Teofilina

La teofilina es un medicamento que se ha manejado en el asma por más de 50 años, es uno de los medicamentos más ampliamente estudiados y utilizados para el tratamiento del asma<sup>30</sup>.

La teofilina es una xantina dimetilada poco soluble, es similar a la cafeína<sup>31</sup>. Proviene de la planta *Thea sinesia* y es considerada como una xantina metilada 1,3 dimetilxantina, de peso molecular 198 Daltons. La siguiente Figura 12 muestra la estructura química de la teofilina. Son conocidos sus efectos como medicamento broncodilatador, de inotropismo en el músculo diafragmático y como antiinflamatorio por el uso de la teofilina en el tratamiento del asma, por un mejor conocimiento de su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador<sup>30</sup>.

El principal uso de la teofilina se inicia en 1970, con estudios que demostraron su eficacia como monoterapia preventiva en asma crónica, subsecuentemente mayor conocimiento en la farmacodinamia y farmacocinética proporcionó información que permitió mayor seguridad y efectividad en su uso. Estos estudios guiaron al desarrollo de formulas de liberación prolongada y al desarrollo de determinaciones rápidas de concentraciones séricas del medicamento, que hicieron posible la disponibilidad del monitoreo terapéutico. En 1980 la teofilina de liberación sostenida vino a guiar la medicación para asma. Para 1991 con la publicación de las guías de manejo para asma, las cuales incluían a teofilina como parte del tratamiento farmacológico en niños, dio un nuevo auge para el desarrollo de múltiples estudios enfocados a valorar su eficacia. El reciente conocimiento de teofilina como medicamento antiinflamatorio e inmunomodulador lo establece como medicamento potencial de primera línea antiinflamatoria en el manejo del asma, lo cual requiere para este uso más estudios<sup>30</sup>.



**Figura 12. Estructura química de la teofilina.**

La teofilina es poco activa por inhalación, y se administra preferentemente por la vía oral<sup>32</sup>. La teofilina anhidra es bien absorbida en tracto gastrointestinal y generalmente 100% biodisponible. El rango de absorción depende de la desintegración y solubilidad característica de cada fórmula individual. Existe variabilidad interpaciente. Las tabletas se absorben aproximadamente en dos horas<sup>30</sup>. Debido a su corta duración de acción, se han formulado varias preparaciones de liberación lenta y acción sostenida para prolongar su acción<sup>32</sup>, donde las fórmulas de liberación sostenida son absorbidas dentro de 4 a 6 horas<sup>30</sup>.

En sí la teofilina produce efectos en diferentes órganos y sistemas, los cuales están directamente relacionados con las concentraciones séricas en sangre. En el Sistema Nervioso Central (SNC) produce estimulación, causando efectos como son: nerviosismo, inquietud, insomnio, temblores, hiperestesia, convulsiones focales o generalizadas. También estimula los centros respiratorios bulbares produciendo acciones estimuladoras al CO<sub>2</sub>, con un incremento en el volumen respiratorio minuto<sup>30</sup>.

La vida media de la teofilina es de 20 a 36 horas. Su metabolismo tiene una cinética limitada por capacidad; esto es, el aclaramiento es más rápido a bajas concentraciones que a mayores debido a que el sistema enzimático se satura y se frena. Los niños metabolizan la teofilina más rápido que los adultos, por lo que debe

ajustarse la dosis por kilogramo de peso. Dado que la maduración hepática ocurre en el primer año de vida. La teofilina se elimina por biotransformación hepática debido a que es sometida a hidroxilación, a N-desmetilación y a oxidación<sup>31</sup>.

La variabilidad individual en el aclaramiento y la estrecha ventana terapéutica favorecen la toxicidad. Los factores adversos ocurren con concentraciones mayores de 20 mg/L. Los signos tempranos de intoxicación son: náusea, vómito por estimulación del sistema nervioso central, deshidratación, dolor abdominal, agitación, taquicardia, incremento en la secreción gástrica, reflujo gastroesofágico y poliuria. A altas concentraciones ocurren: arritmias cardíacas, encefalopatía, hipertermia, convulsiones resistentes, daño cerebral y muerte. En intoxicación aguda es prioritario el mantenimiento de la oxigenación y del soporte respiratorio. Hay que dar carbón activado (1 g/kg hasta 30 g) o emético y catárticos en fórmulas de liberación lenta<sup>31</sup>.

## METODOLOGÍA

### Síntesis de redes interpenetradas PAAm/ $\gamma$ -PGA

Las redes poliméricas interpenetradas (IPNs) fueron sintetizadas utilizando un método secuencial. Primero, el hidrogel de  $\gamma$ -PGA fue sintetizado basándonos en el método propuesto por D. González et al., 0.4g de  $\gamma$ -PGA (Mw150000 g/mol) se disolvió en 1.6 ml de dimetil sulfóxido (DMSO) mediante agitación magnética y luego se añadió 0.05 ml de 1,5-dibromopentano para que se llevará a cabo el entrecruzamiento del polímero, después la solución resultante se mantuvo a 80°C durante 4 horas. Los hidrogeles se lavaron primeramente con una solución buffer de fosfato pH = 7.2 durante 48 horas y después con agua deionizada por 24 horas. Los hidrogeles  $\gamma$ -PGA se secaron por liofilización liofilizado utilizando un liofilizador *Labconco Freezone 4.5* (vacío 0.5 mBar y -46°C en el colector).

La síntesis de la segunda red polimérica se realizó hinchando el hidrogel seco (Xerogel) de  $\gamma$ -PGA en una solución de acrilamida (29 g AAm y 1 g MBAAm en 100ml de agua deionizada), se usó metilen-bis-acrilamida MBAAm como entrecruzador, después se añadió persulfato de amonio (APS) (2.5 mg/ml) como iniciador y tetraetilmetilendiamina TEMED (3.7  $\mu$ l/ml) como catalizador, la reacción se llevó a cabo en un baño de hielo para permitir que la absorción de la solución en hidrogel de  $\gamma$ -PGA fuera completa, lo cual se llevó a cabo en alrededor de 10 min, Figura 13. Los hidrogeles de IPNs compuestos por PAAm/ $\gamma$ -PGA se prepararon en relaciones molares de 95/5, 90/10, 85/15, 80/20 y 75/25. Estas relaciones molares se obtuvieron usando volumen diferente de la solución acrilamida a continuación se muestra la Tabla 4 con las cantidades empleadas para la preparación de IPNs.

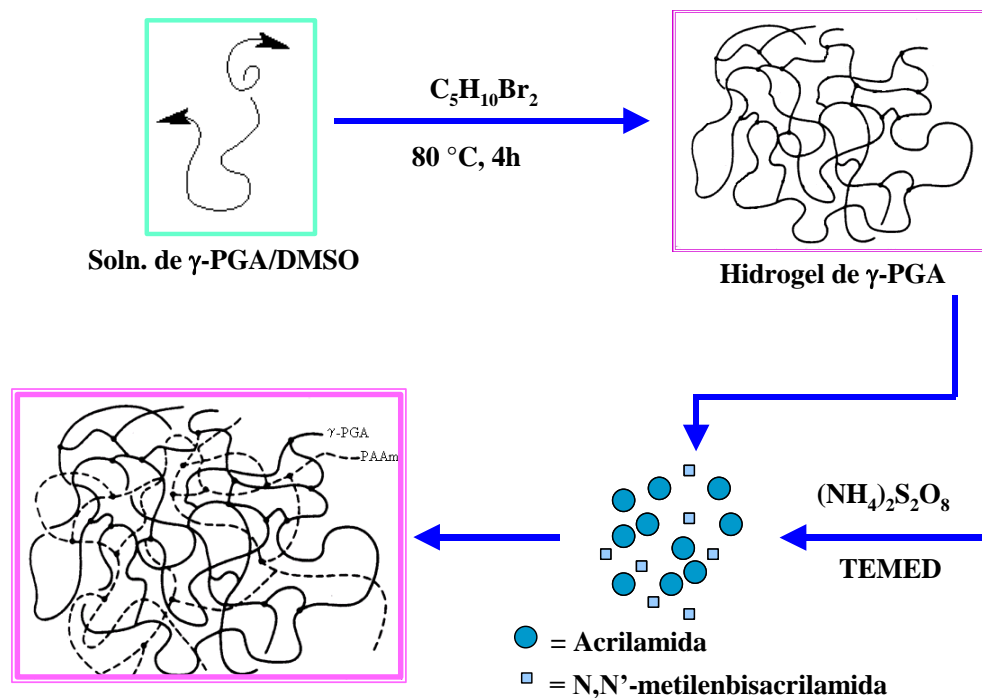


Figura 13. Esquema de la síntesis de hidrogeles de IPNs de PAAm/ $\gamma$ -PGA

Tabla 4. Cantidades empleadas en la preparación de IPNs.

PAAm/ $\gamma$ -PGA	Solución patrón (mL)	Agua (mL)	PSA (mL)	TEMED (mL)	$\gamma$ -PGA (mL)
100/0	13.9	6.1	0.5	0.075	0
95/5	13.9	6.1	0.5	0.075	4
90/10	6.6	13.4	0.5	0.075	4
85/15	4.2	15.8	0.5	0.075	4
80/20	2.9	17.1	0.5	0.075	4
75/25	2.2	17.8	0.5	0.075	4

## Incorporación de teofilina en hidrogeles de IPNs

Los hidrogeles secos se sumergieron en 20 ml de solución acuosa de teofilina 0.1M durante 4 horas para obtener la absorción completa de la solución, después de haber absorbido por completo la solución, los hidrogeles cargados con teofilina se congelaron y se sometieron a liofilización por un tiempo de 48 horas, para extraer el disolvente.

En la Tabla 5 y 6 se muestra la cantidad de teofilina absorbida por cada hidrogel que se utilizó en los diferentes estudios de liberación, esta cantidad representa el 100 % de teofilina y de acuerdo a este valor se determinó el porcentaje que se fue liberando con el transcurso del tiempo hasta llegar al equilibrio de la reacción, es decir al punto en donde la concentración fuera y dentro del hidrogel era igual. Se decidió utilizar los porcentajes en vez de la cantidad en mg para poder comparar entre cada hidrogel, ya que de acuerdo a las proporciones y la cantidad de  $\gamma$ -PGA en la red es la cantidad de fármaco que podrá absorber el hidrogel.

**Tabla 5. Cantidad en miligramos por mililitro de teofilina absorbida por los hidrogeles utilizados en el estudio de liberación a pH 3 y 7.4.**

<b>PAAm/<math>\gamma</math>-PGA</b>	<b>pH 3 (mg/mL)</b>	<b>pH 7.4 (mg/mL)</b>
95/5	264	274
90/10	360	250
85/25	184	204
80/20	222	187
75/25	200	204

**Tabla 6. Cantidad en miligramos por mililitro de teofilina absorbida por los hidrogeles utilizados en el estudio de liberación a temperatura de 25, 37 y 45°C a pH 7.4.**

<b>PAAm/<math>\gamma</math>-PGA</b>	<b>25°C (mg/mL)</b>	<b>37°C (mg/mL)</b>	<b>45°C (mg/mL)</b>
95/5	274	230	310
90/10	250	360	300
85/25	204	198	170
80/20	187	150	170
75/25	204	206	200



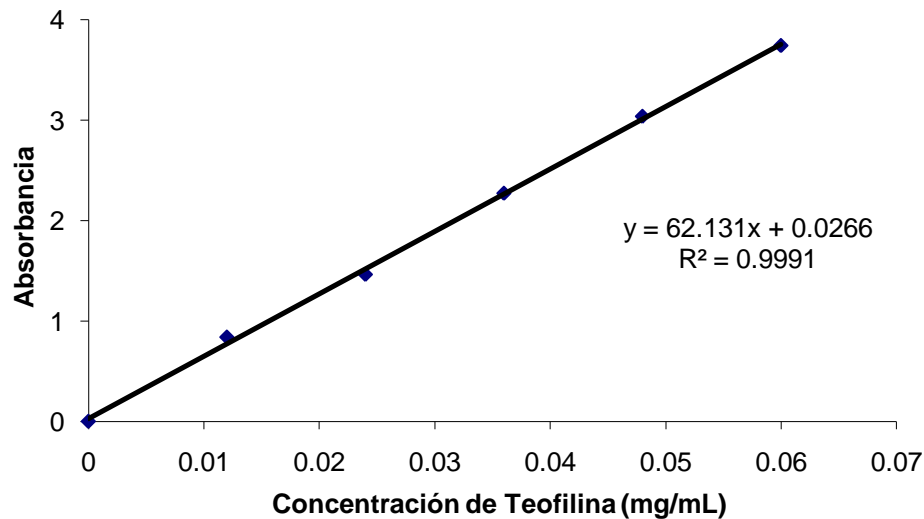
## Cinética de liberación de teofilina

Se usaron muestras de hidrogel de 2.4 cm de diámetro y 0.3 cm de espesor, las cuales se sumergieron en solución buffer con pH de 3 y 7.4 a 25°C. A tiempos de 1, 3, 5, 7 y 10 min y de ahí en adelante a intervalos de 10 min, se tomaron alícuotas de 0.05 mL del medio de liberación y se llevaron a un volumen final de 3 mL para su medición. Posteriormente se midió la concentración de teofilina con el equipo de Espectroscopía UV-Vis tomando como base de absorbancia de 272.54 nm.

Los valores de absorbancia obtenidos se interpolaron en la curva de calibración de teofilina previamente elaborada para conocer la cantidad de teofilina liberada en los diferentes tiempos analizados, Figura 14.

La curva de calibración para la solución estándar de teofilina se reporta en trabajos anteriores<sup>25</sup>.

Se analizó el efecto de la composición PAAm/ $\gamma$ -PGA sobre cada una de las cinéticas de liberación mencionadas anteriormente.



**Figura 14. Curva de Calibración de teofilina en solución acuosa.**

Los valores experimentales obtenidos en las cinéticas de liberación de teofilina fueron utilizados para obtener un modelo teórico al que se ajustaron estos valores.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Efecto del pH sobre la liberación de teofilina

Los resultados obtenidos experimentalmente en las cinéticas de liberación de teofilina son representados en las Figuras 15 y 16. La liberación de Teofilina se llevó a cabo en solución buffer a pH 3 y pH 7.4, utilizando hidrogeles con diferente composición de PAAm/ $\gamma$ -PGA, a una temperatura ambiente de 25°C, las composiciones utilizadas de PAAm/ $\gamma$ -PGA fueron de 95/5, 90/10, 85/15, 80/20 y 75/25, con el fin de dar una demostración del efecto de la composición del hidrogel sobre la liberación del fármaco en medios de liberación con distinto pH. En este estudio se observó que el hidrogel al entrar en contacto con la solución buffer se hinchó instantáneamente, conforme se incrementó el tiempo de contacto del hidrogel con el medio de liberación, la concentración de fármaco liberado se incrementó hasta llegar al equilibrio, manteniéndose un volumen constante en el hidrogel.

Observando la Figura 15 a) - b) se ve claramente en los dos casos que mientras se va aumentando el contenido de PAAm/ $\gamma$ -PGA en los hidrogeles la cantidad de fármaco liberado aumenta, lo cual se justifica con base en el carácter hidrofílico del PAAm/ $\gamma$ -PGA. En el análisis realizado a pH 7.4 se obtuvo una mayor liberación del fármaco en comparación a los estudios realizados a pH 3. Esto es atribuido a la existencia del grupo carboxilo libre en el PAAm/ $\gamma$ -PGA. Cuando el hidrogel se encuentra en la solución buffer a pH 7.4, los grupos carboxilos (COOH) de las cadenas poliméricas del PAAm/ $\gamma$ -PGA se ionizan y se forman grupos carboxilatos (COO<sup>-</sup>), lo que ocasiona una repulsión entre las cadenas facilitando el transporte del fármaco al exterior del hidrogel. En el caso contrario en la solución a pH 3 el grupo carboxilo se

encuentra no ionizado, es decir, los grupos carboxilos no sufren ningún cambio y de esta manera, no se favorece la repulsión entre las cadenas poliméricas.

En la Figura 16 se representan los valores experimentales de la liberación de teofilina en el equilibrio, en la cual se observa gráficamente que a pH 7.4 el porcentaje de liberación del fármaco es mayor que a pH 3.

Como conclusión parcial, la liberación del fármaco se ve afectada por la ionización de los grupos carboxilos presentes en cadenas del PAAm/ $\gamma$ -PGA y por la composición de hidrogel.

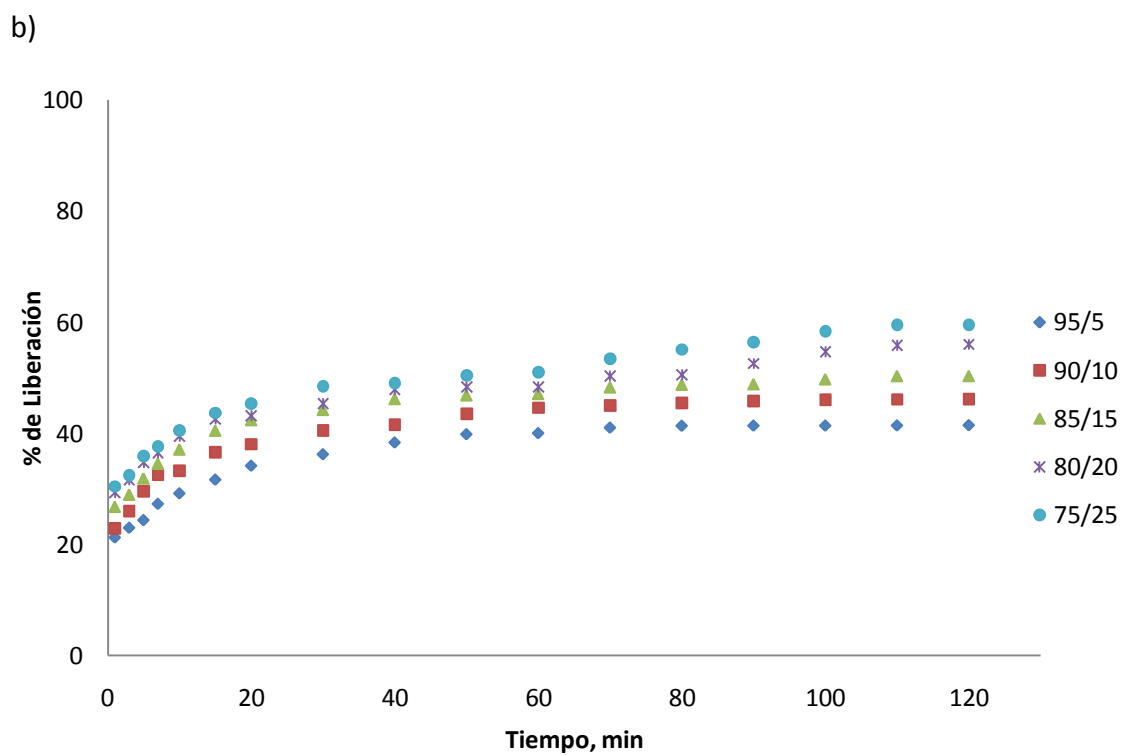
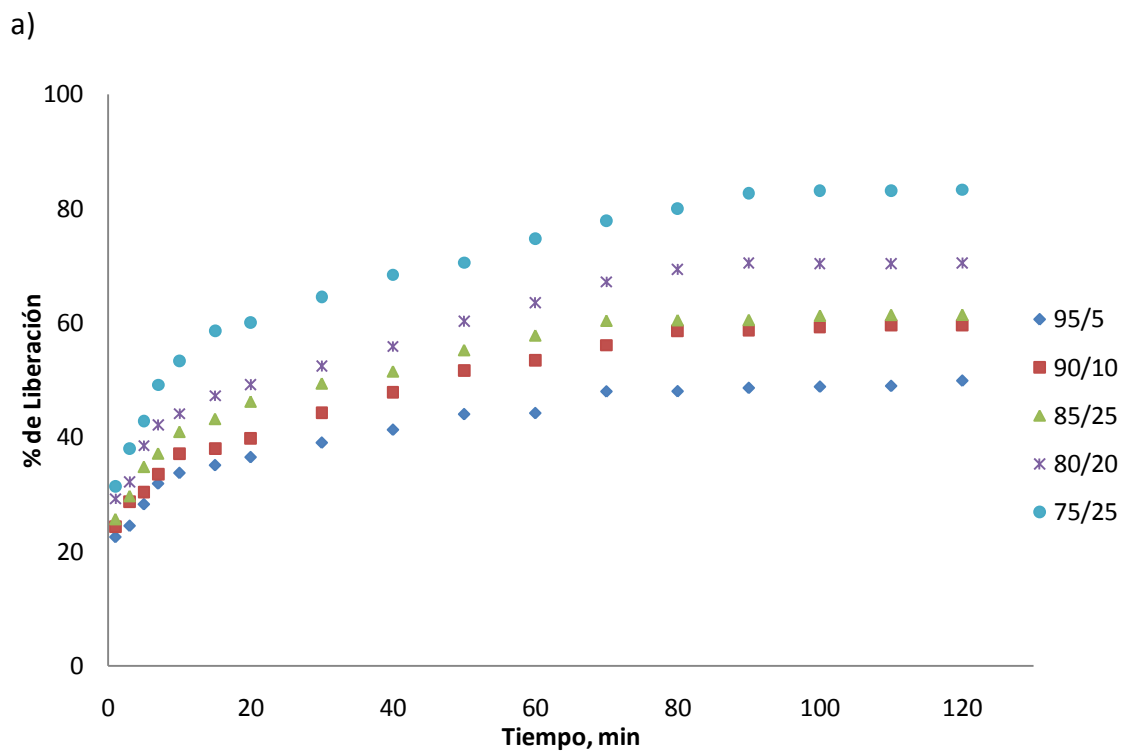
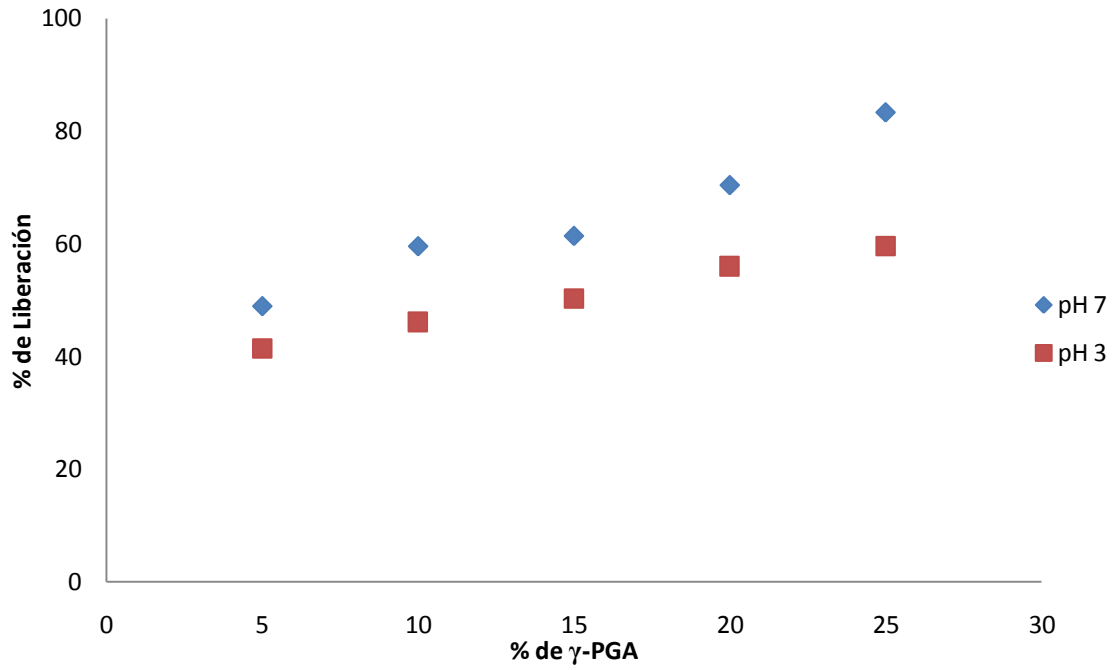


Figura 15. Cinética de liberación de Teofilina a temperatura de 25 °C y diferente pH: a) pH 7.4 y b) pH 3.



**Figura 16. Porcentaje de liberación de teofilina en el equilibrio con respecto al contenido en % de  $\gamma$ -PGA a temperatura ambiente con pH 7.4 y 3.**

## Efecto de la temperatura sobre la liberación de teofilina

Uno más de los objetivos de este trabajo de investigación fue estudiar el efecto que tiene la temperatura en la liberación de teofilina basado en hidrogeles de IPNs con diferente contenido de  $\gamma$ -PGA, con la finalidad de obtener un óptimo resultado en la identificación de la composición del hidrogel que favorece la liberación controlada del fármaco.

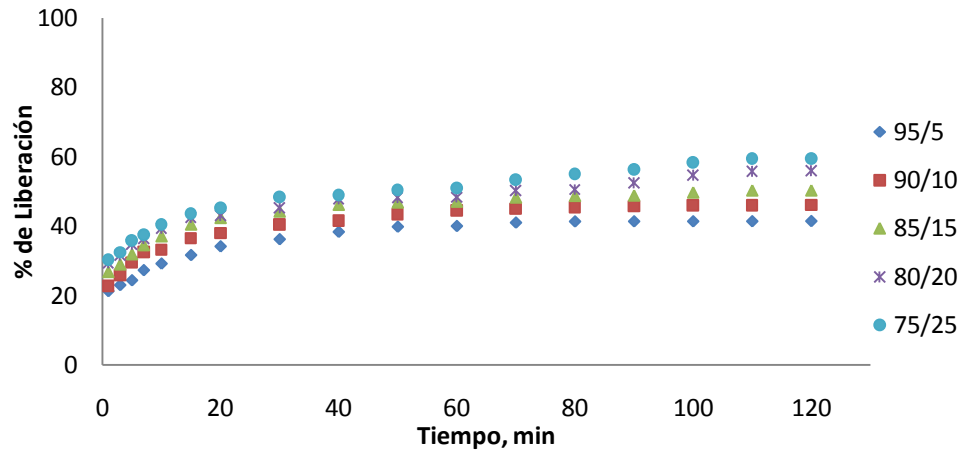
Los hidrogeles de PAAm/ $\gamma$ -PGA usados fueron de 95/5, 90/10, 85/15, 80/20 y 75/25, y las cinéticas de liberación del fármaco fueron estudiados a temperaturas de 25 °C, 37 °C y 45 °C, en una solución buffer a pH 7.4.

De igual manera que en el caso anterior, los hidrogeles al entrar en contacto con la solución se hinchan instantáneamente y a partir de ese momento ya no sufren ningún cambio en su volumen.

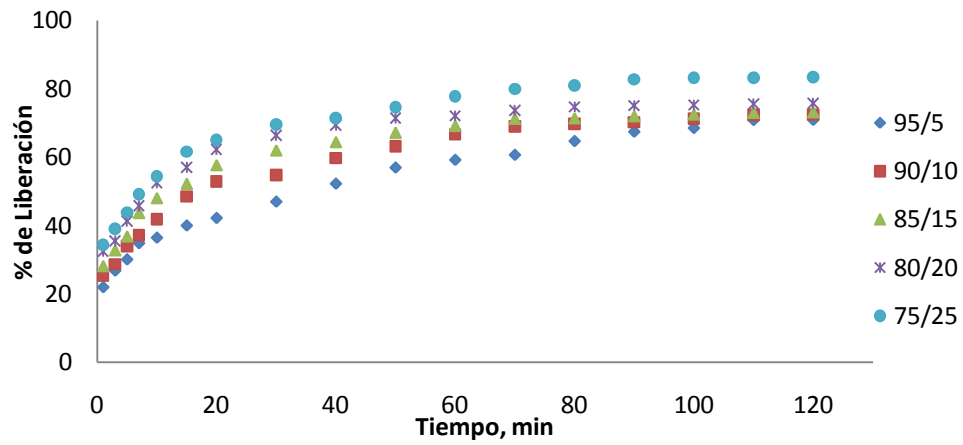
Se observa en la Figura 17 que conforme pasa el tiempo la liberación de teofilina va en aumento hasta llegar a un punto de equilibrio. Claramente se ve que el % de liberación aumenta con el incremento de la temperatura, esto se atribuye al incremento de la energía cinética de las moléculas lo cual favorece la liberación del fármaco, así como a la disociación de puentes de hidrógeno entre las cadenas poliméricas, lo que provoca la separación de las mismas facilitando el transporte del fármaco hacia el medio de liberación.

Podemos concluir que el porcentaje de liberación de teofilina aumenta con la temperatura de esta manera los hidrogeles con composición de 75/25 están liberando un total de el 60, 83 y 91% de teofilina a temperatura de 25, 37 y 45 °C, respectivamente.

a)



b)



c)

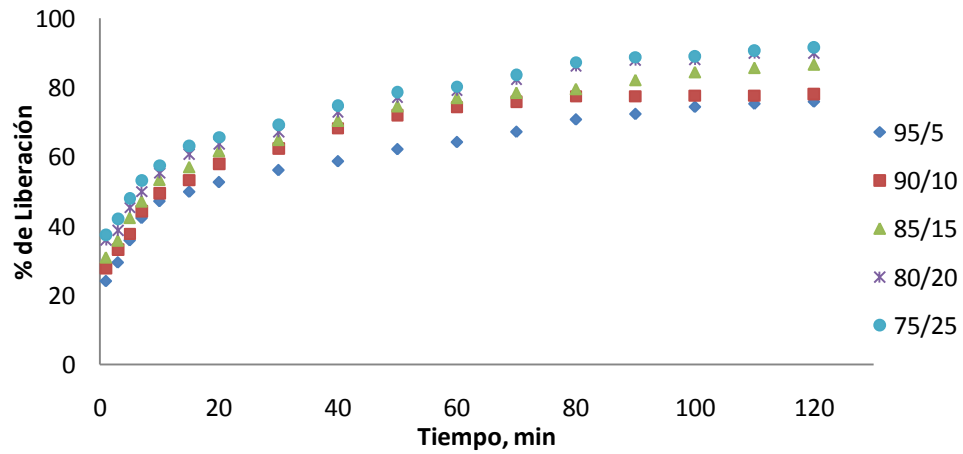


Figura 17. Cinética de liberación de Teofilina a pH 7.4 y diferente temperatura: a) 25 °C, b) 37 °C y c) 45 °C.



## Modelo cinético para la liberación controlada de teofilina

Los hidrogeles de redes interpenetradas de poli(acrilamida) y poli(ácido- $\gamma$ -glutámico) conteniendo teofilina fueron usados con el objetivo de comprender el mecanismo y desarrollar un modelo matemático que defina la liberación controlada del fármaco. Influenciados mayormente por la temperatura y pH del medio de liberación. Con el fin de analizar si pueden ser usados como sistemas de liberación controlada. Partiendo de esta idea se realizó una búsqueda en trabajos de investigación basados en modelos matemáticos que representen la liberación de fármacos a partir de hidrogeles.

El método analítico que describe el mecanismo cinético de liberación del fármaco en este caso tendrá una solución analítica. Para ser desarrollada se parte de la fracción de fármaco liberado en sistemas poliméricos a tiempo  $t$ , representado como  $M_t/M_\infty$ , donde  $M_t$  es la cantidad de moles liberados a un tiempo  $t$ ,  $M_\infty$  es la cantidad de moles liberados a un tiempo infinito. Los valores experimentales se expresaron en términos de  $M_t/M_\infty$ , los cuales serán comparados con los valores del modelo. Para llegar a la solución del modelo es necesario partir de los parámetros de difusividad y liberación inicial súbita proponiendo un valor para cada uno de ellos, tomando en cuenta las características del sistema de liberación.

Los hidrogeles que se utilizaron para la liberación tienen una geometría cilíndrica con un radio de entre 1.0 y 1.25 cm y un espesor entre 0.35 y 0.60 cm. Las dimensiones del hidrogel corresponden a un cilindro finito y además, la difusión del fármaco a través de la red polimérica del hidrogel se presenta en dos direcciones radial y axial, los cuales son criterios tomados por Ritger y Peppas<sup>34</sup>.

Al inicio del método experimental se observa que los hidrogeles al entrar en contacto con la solución del medio presentan una expansión de volumen por hinchamiento, y por consecuencia también dan una liberación súbita a  $t=0$ , mientras

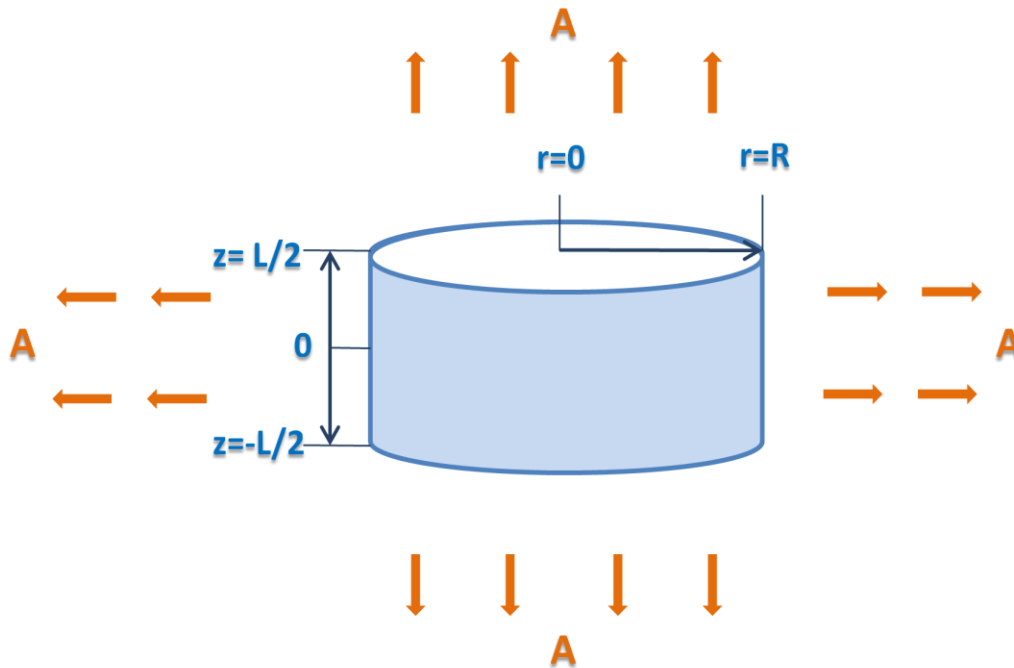
que al transcurrir el tiempo la velocidad de liberación es relativamente constante hasta que se llega al equilibrio. El volumen del hidrogel conservó constante durante todo el proceso de liberación.

El modelo matemático se desarrolló tomando en cuenta las observaciones anteriores, de esta manera a continuación se enlistan las suposiciones establecidas:

### **Suposiciones para el desarrollo del modelo**

- A  $t=0$  cuando el hidrogel entra contacto con la solución se da un hinchamiento súbito, en el cual hay liberación instantánea del fármaco.
- La teofilina es muy diluida en el medio de liberación.
- El sistema se encuentra en agitación magnética constante, por lo que en toda la solución se tiene la misma concentración de teofilina.
- El sistema se encuentra a temperatura constante durante toda la liberación.
- El volumen del sistema de liberación se mantiene constante.
- El volumen del hidrogel cargado con fármaco se mantiene constante.
- La difusión del fármaco se da en dos direcciones radial y axial.

En seguida se muestra un esquemáticamente la difusión del la teofilina y las dimensiones del cilindro. Figura 18.



**Figura 18. Hidrogel con geometría cilíndrica de radio R y espesor L. Liberación del fármaco A por difusión en dirección axial y radial.**

Para entender el comportamiento del fármaco cuando atraviesa el polímero se considera una difusión fickiana, esta descrita por la ecuación (3), tomándose en cuenta las condiciones iniciales y de frontera apropiadas para llegar a una solución matemática. Los valores de difusividad en relación a los líquidos tienen valores entre  $1 \times 10^{-5}$  y  $1 \times 10^{-6}$   $\text{cm}^2/\text{seg}$ .

El balance de masa para la teofilina en un hidrogel se rige por la segunda Ley de Fick:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D_A \left[ \frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_A}{\partial r} + \frac{\partial^2 C_A}{\partial z^2} \right] \quad (3)$$

La condición inicial y frontera para la solución de la ecuación (3) son las siguientes:

CI	$t = 0$	$0 < r < R,$	$-\frac{L}{2} < z < \frac{L}{2}$	$C_A = C_{A0}$
CF1	$t > 0$	$r = 0,$	$-\frac{L}{2} < z < \frac{L}{2}$	$\frac{\partial C_A}{\partial r} = 0$
CF2	$t > 0$	$r = R,$	$0 < z < L$	$C_A = C_{AR}$
CF3	$t > 0$	$0 < r < R,$	$z = 0$	$\frac{\partial C_A}{\partial z} = 0$
CF4	$t > 0$	$0 < r < R,$	$z = \pm \frac{L}{2}$	$C_A = C_{AR}$

Donde  $C_A$  es la concentración de teofilina en el hidrogel en  $\text{mol}/\text{mm}^3$ ,  $D_A$  es el coeficiente de difusión  $\text{cm}^2/\text{s}$ , en dos direcciones  $r$  y  $z$ ,  $t$  es el tiempo en  $\text{min}$ .

La condición inicial (CI) nos indica que a  $t=0$ , después de la liberación súbita, la concentración de teofilina  $C_{A0}$  es uniforme en el hidrogel. Las condiciones frontera CF1 y CF3 expresan que el hidrogel se representa como un cilindro finito y una solución homogénea en el medio de liberación, donde debe cumplirse que la concentración del teofilina en el hidrogel presenta una simetría con respecto a el centro del cilindro. Las condiciones frontera CF2 y CF4 nos expresa que partiendo de la suposición de que la concentración de teofilina en la fase líquida se encuentra muy diluida y homogénea, teniéndose una concentración de equilibrio en la geometría cilíndrica del hidrogel es  $C_{AR}$ , que no cambia significativamente en el transcurso del experimento.

Para el análisis de hidrogeles a periodos cortos la liberación fraccional puede ser escrita como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[ \frac{D_A t}{\pi a^2} \right]^{1/2} - \pi \left[ \frac{D_A t}{\pi a^2} \right] - \frac{\pi}{3} \left[ \frac{D_A t}{\pi a^2} \right]^{3/2} + 4 \left[ \frac{D_A t}{\pi l^2} \right]^{1/2} - \frac{2a}{l} \left[ 8 \left( \frac{D_A t}{\pi a^2} \right) - 2\pi \left( \frac{D_A t}{\pi a^2} \right)^{3/2} - \frac{2\pi}{3} \left( \frac{D_A t}{\pi a^2} \right)^2 \right] + F_0 \quad (4)$$

Donde  $F_0$  es la fracción liberada de teofilina cuando entra en contacto con el medio de liberación a  $t=0$ ,  $D_A$  es el coeficiente de difusión de la teofilina en  $cm^2/seg$ ,  $t$  es el tiempo de liberación en  $min$ ,  $a$  diámetro y  $l$  espesor del hidrogel en  $cm$ .

La liberación fraccional de teofilina experimental  $(M_t/M_\infty)_{exp}$  a cualquier tiempo, se obtuvo tomando en cuenta como constantes el radio ( $a$ ), el espesor ( $l$ ), la fracción liberada de teofilina a  $t=0$  ( $F_0$ ) del hidrogel y el coeficiente de difusión de la teofilina ( $D_A$ ). Haciendo uso de la herramienta *Solver* de Excel, se manipularon dos parámetros de la ecuación (4),  $D_A$  y  $F_0$ , nos ayudó a calcular la fracción de teofilina liberada y así saber con el factor de correlación si este modelo se ajusta satisfactoriamente a los datos experimentales.

El factor de correlación ( $r^2$ ), está representado por la siguiente ecuación donde  $F_{i,exp}$  es la fracción liberada de teofilina experimental  $(M_t/M_\infty)_{exp}$ ,  $F_{i,calc}$  es la fracción liberada de teofilina calculada  $(M_t/M_\infty)_{calc}$ , y  $\bar{F}_i$  es el promedio de la fracción liberada de teofilina experimental.

$$r^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (F_{i,exp} - F_{i,calc})^2}{\sum_{i=1}^n (F_{i,exp} - \bar{F}_i)^2} \quad (5)$$

Los valores de fracción liberada de fármaco que fueron obtenidos del modelo matemático comparados con los experimentales son muy similares tomándose en cuenta un factor de correlación promedio ( $\bar{r}^2$ ); donde a pH 3 es 0.93, a pH 7.4 y T= 25 °C es 0.96, a T= 37 °C es 0.94 y a T= 45 °C es 0.96. Analizando estos valores se puede decir que el modelo es congruente para representar la liberación de teofilina para hidrogeles de PAAm/ $\gamma$ -PGA.

Las Figuras 19 a 26 nos muestran que el modelo matemático se ajusta muy bien a los datos experimentales.

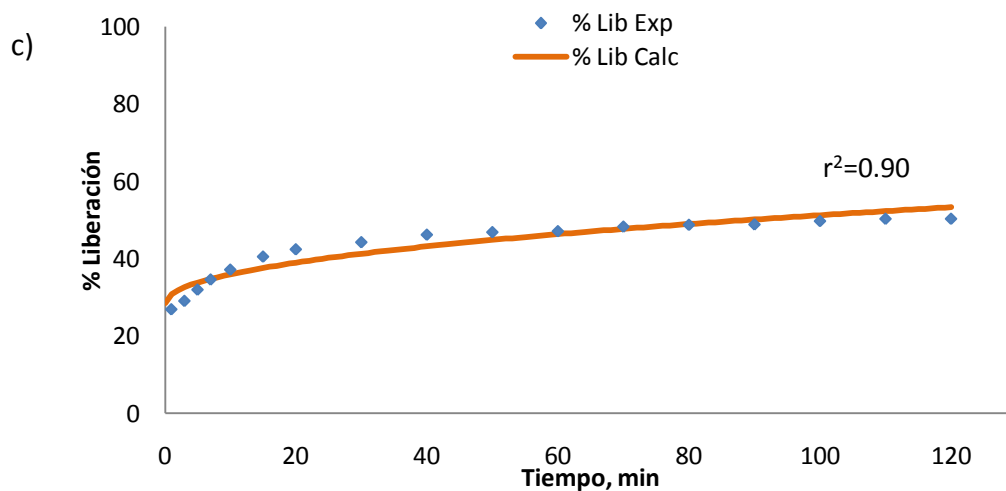
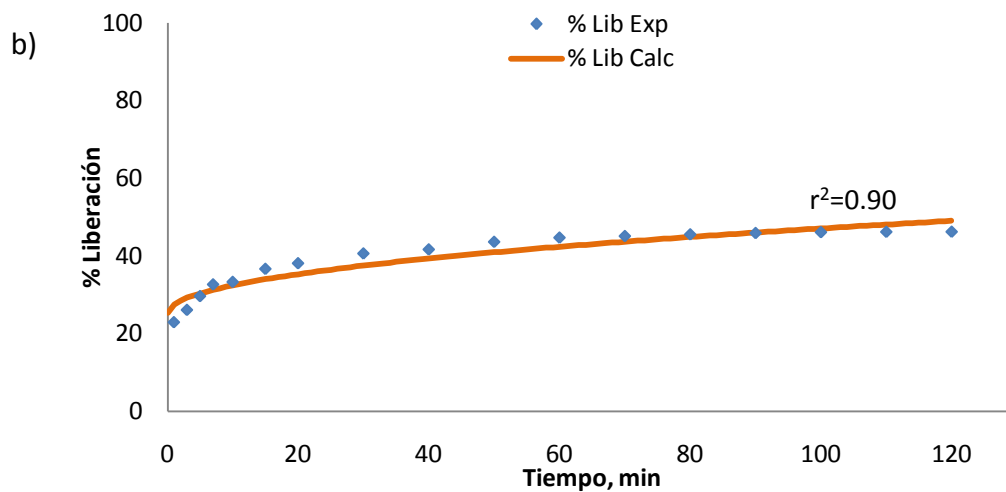
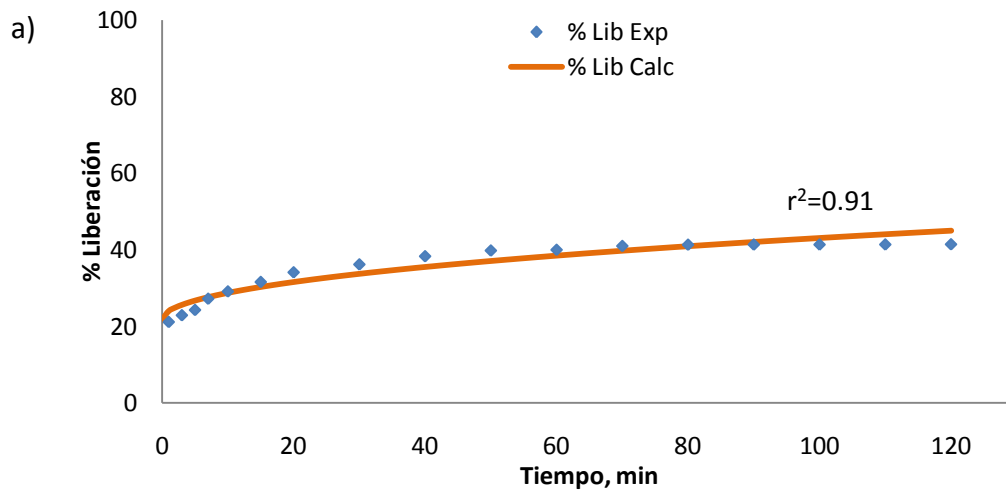
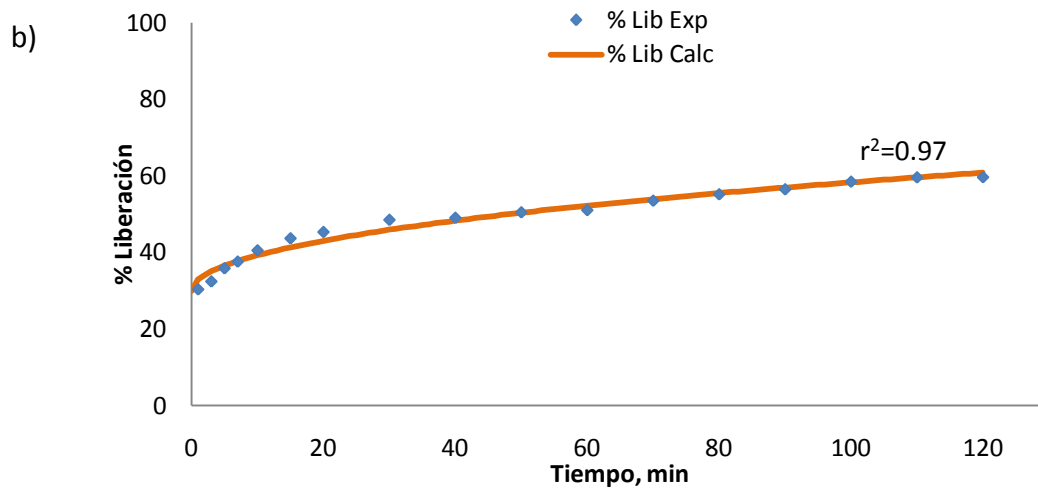
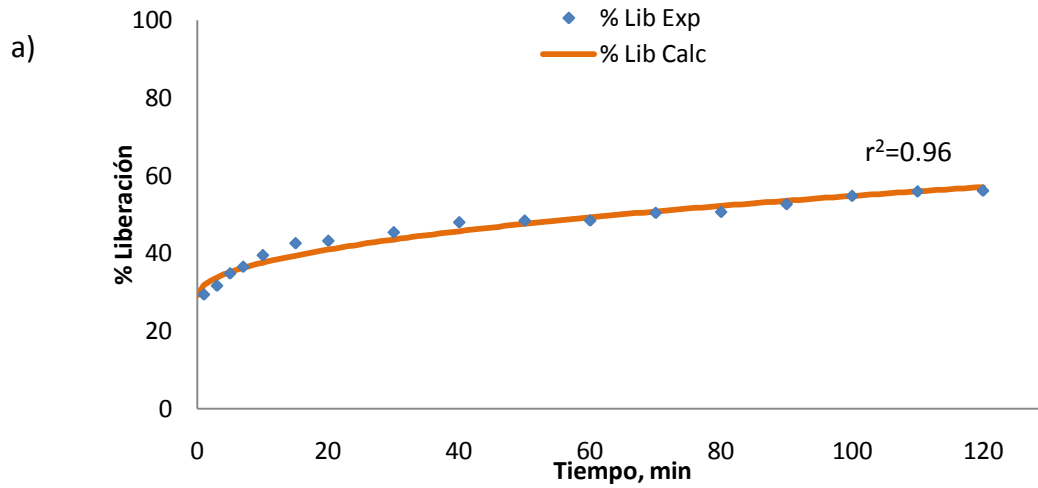


Figura 19. Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 3: a) 95/5, b) 90/10 y c) 85/15.



**Figura 20. Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 3: a) 80/20 y b) 75/25.**



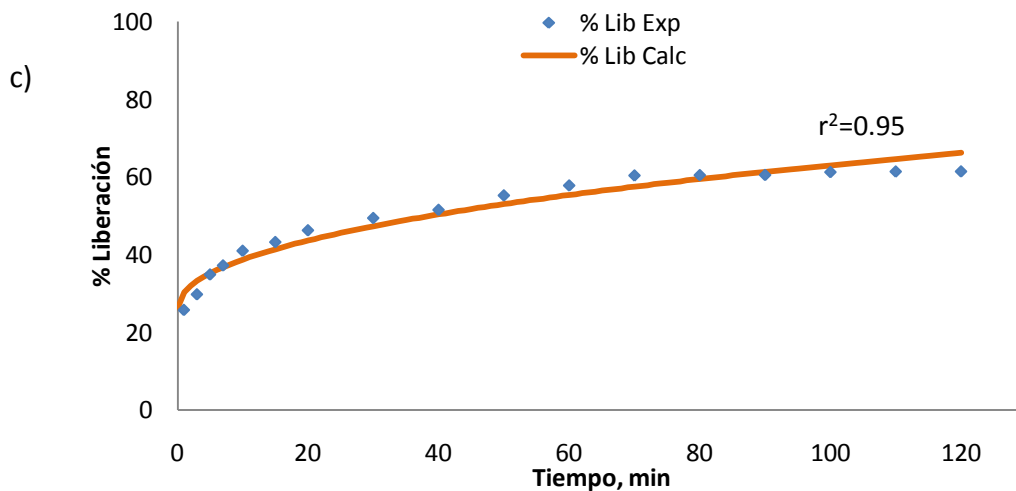
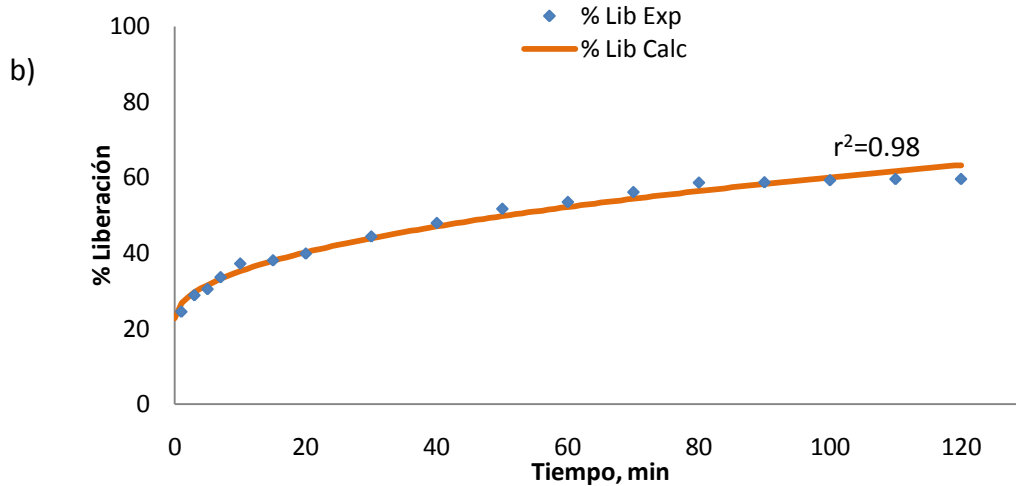
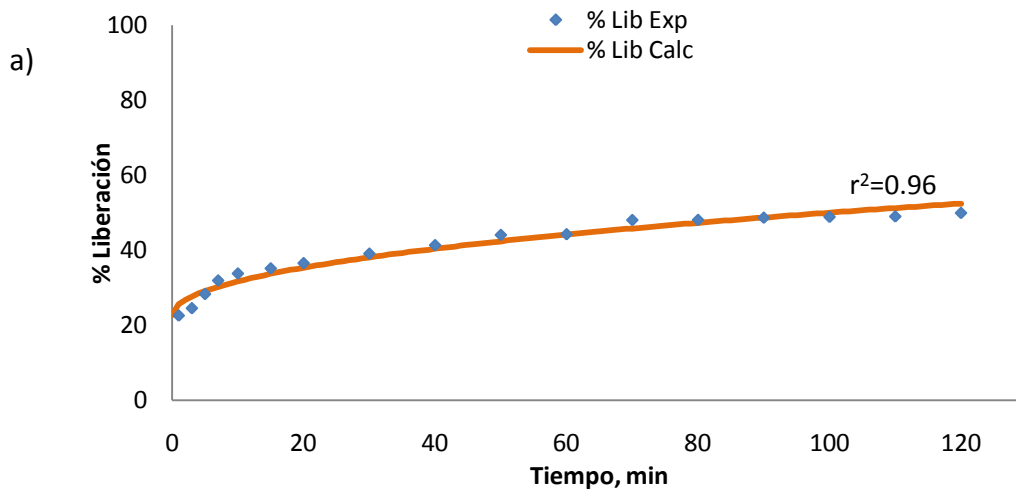
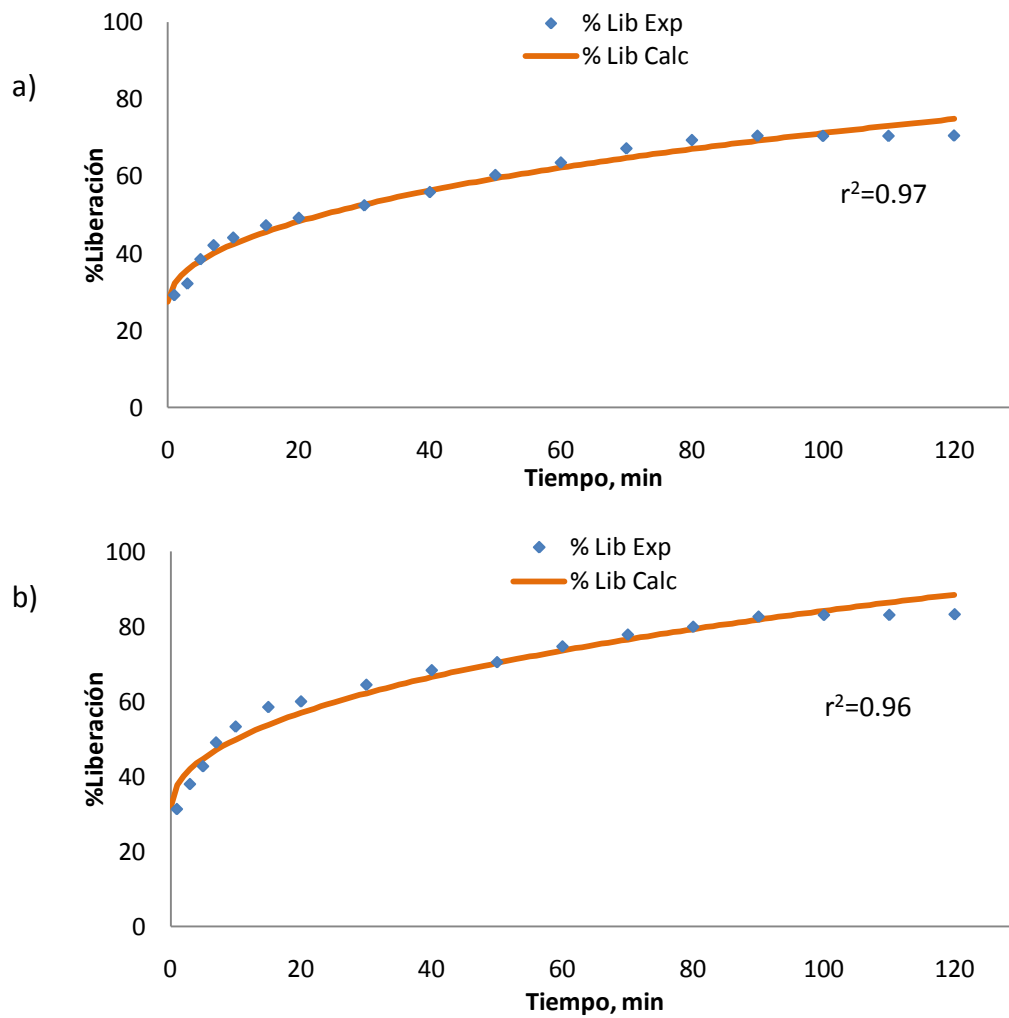
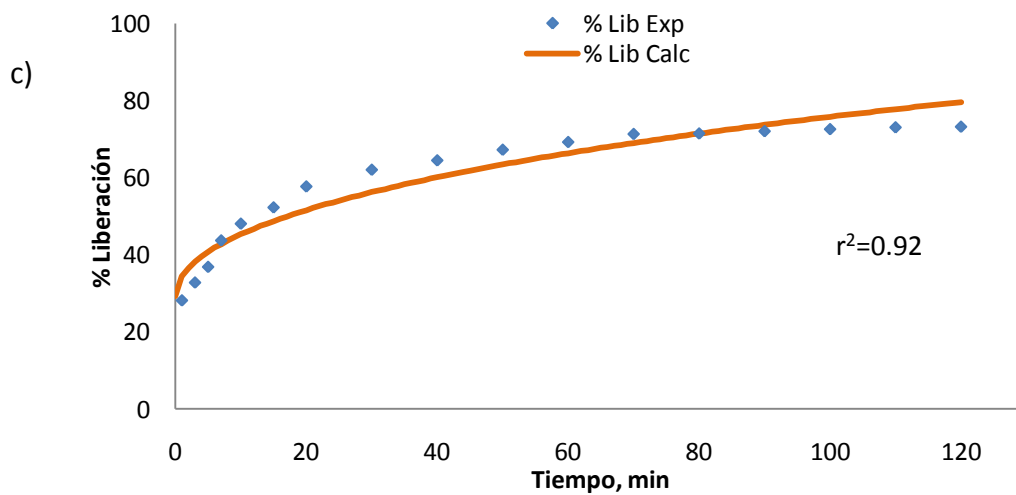
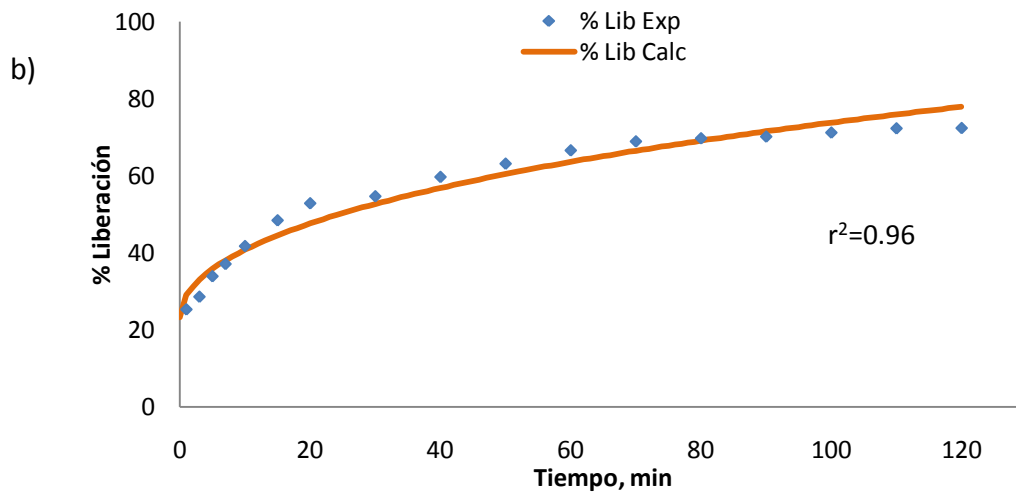
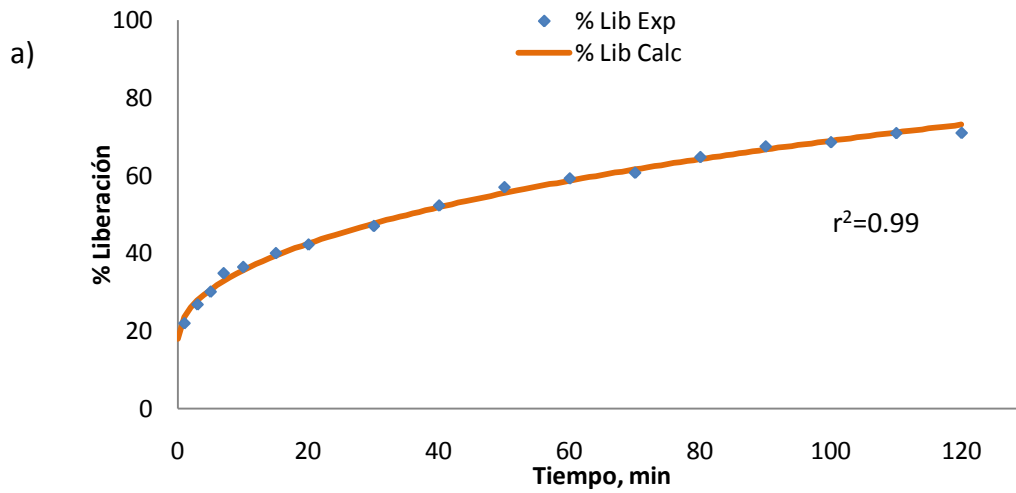


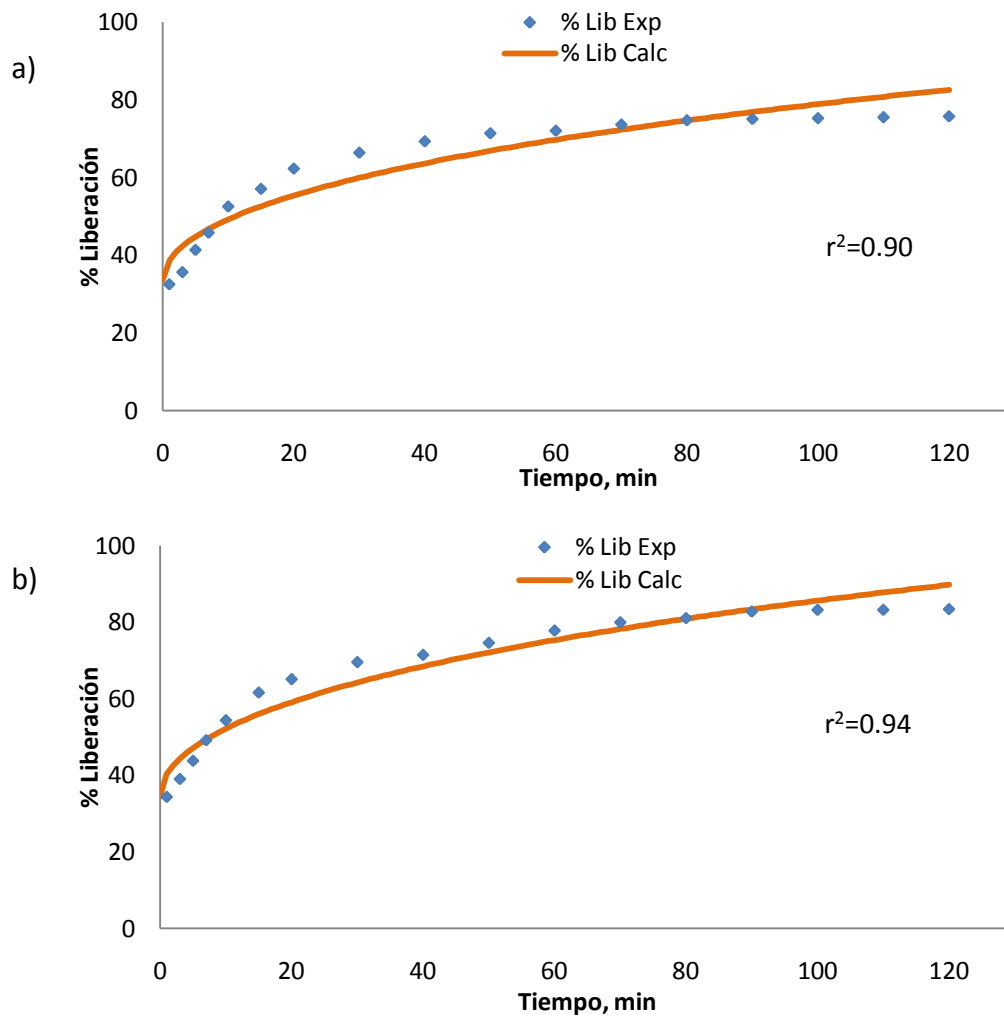
Figura 21. Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 25 °C: a) 95/5, b) 90/10 y c) 85/15.



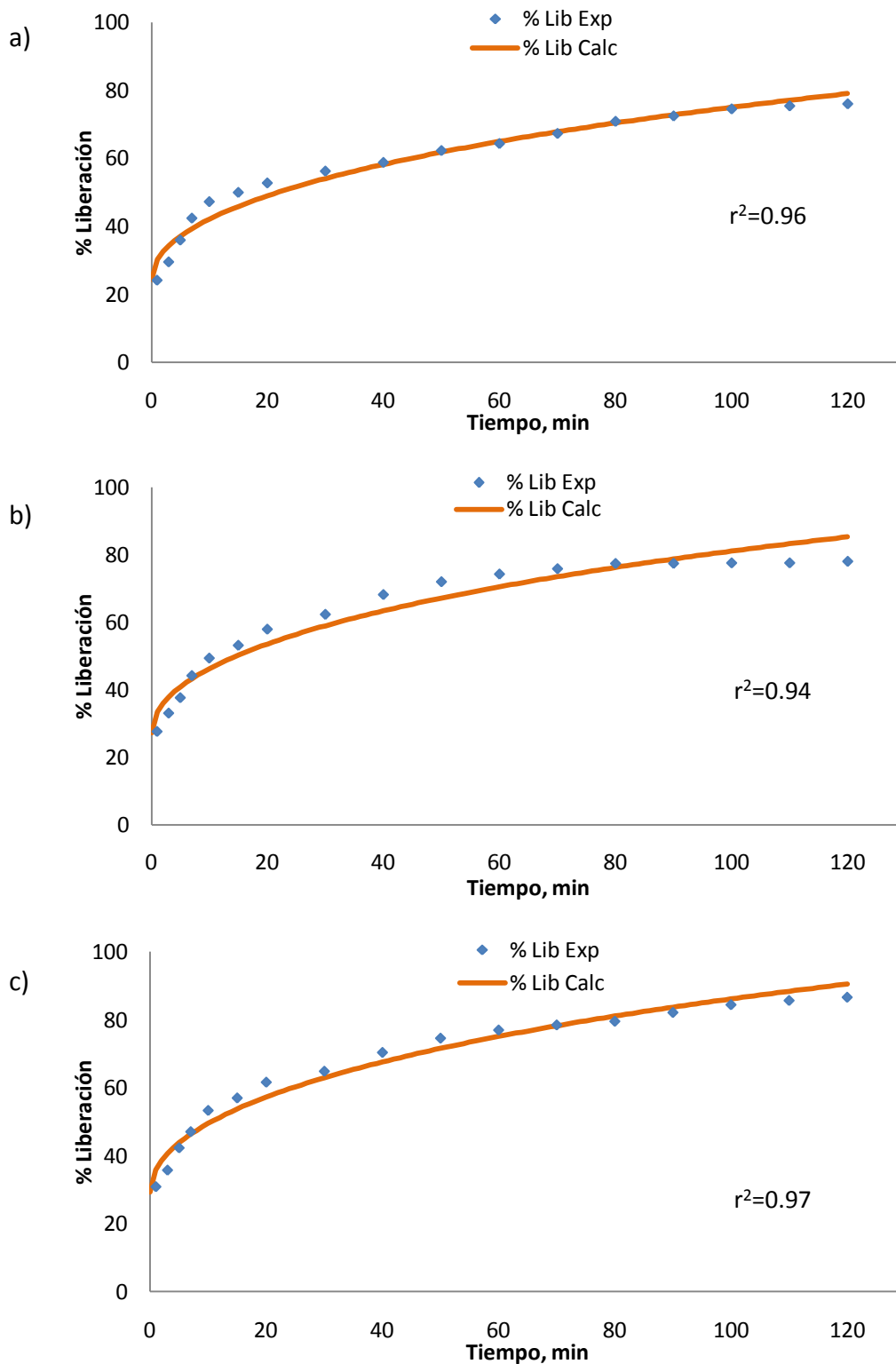
**Figura 22. Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 25 °C: a) 80/20 y b) 75/25.**



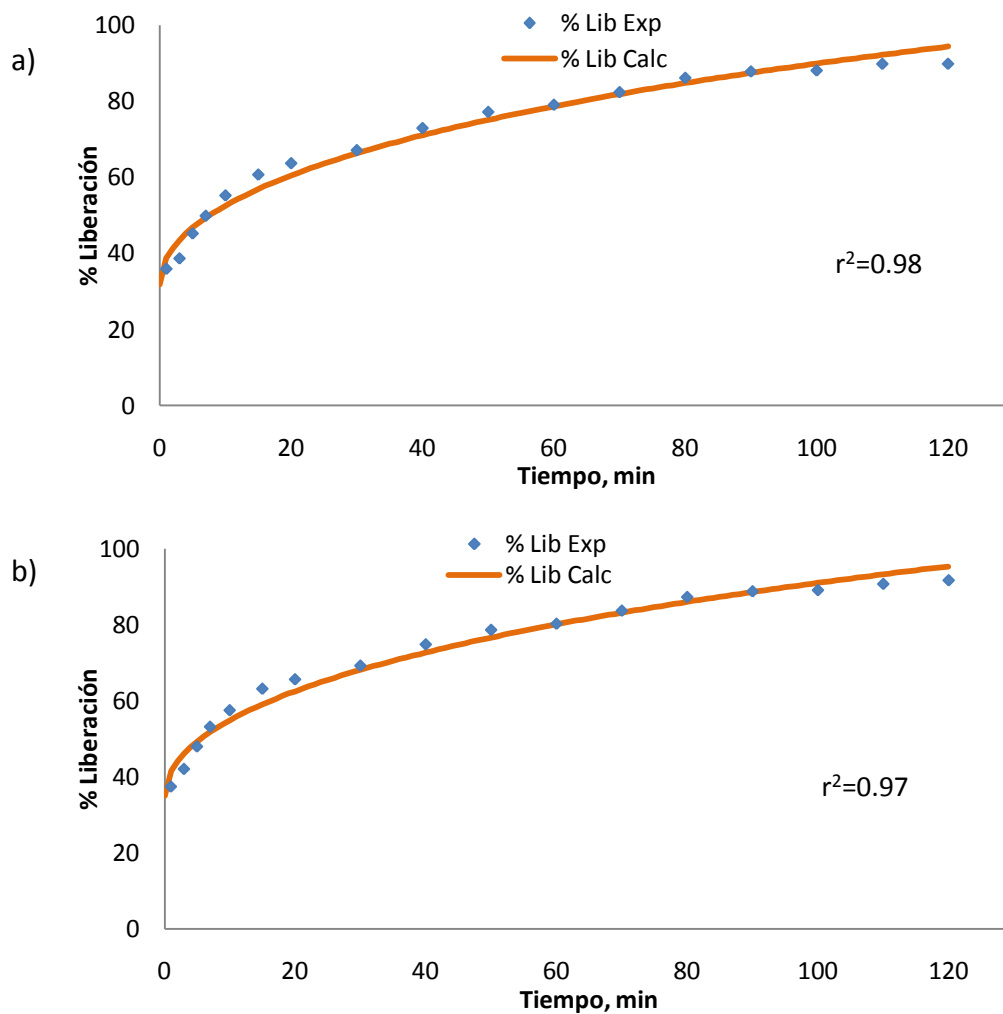
**Figura 23. Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 37 °C: a) 95/5, b) 90/10 y c) 85/15.**



**Figura 24. Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 37 °C: a) 80/20 y b) 75/25.**



**Figura 25. Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 45 °C: a) 95/5, b) 90/10 y c) 85/15.**

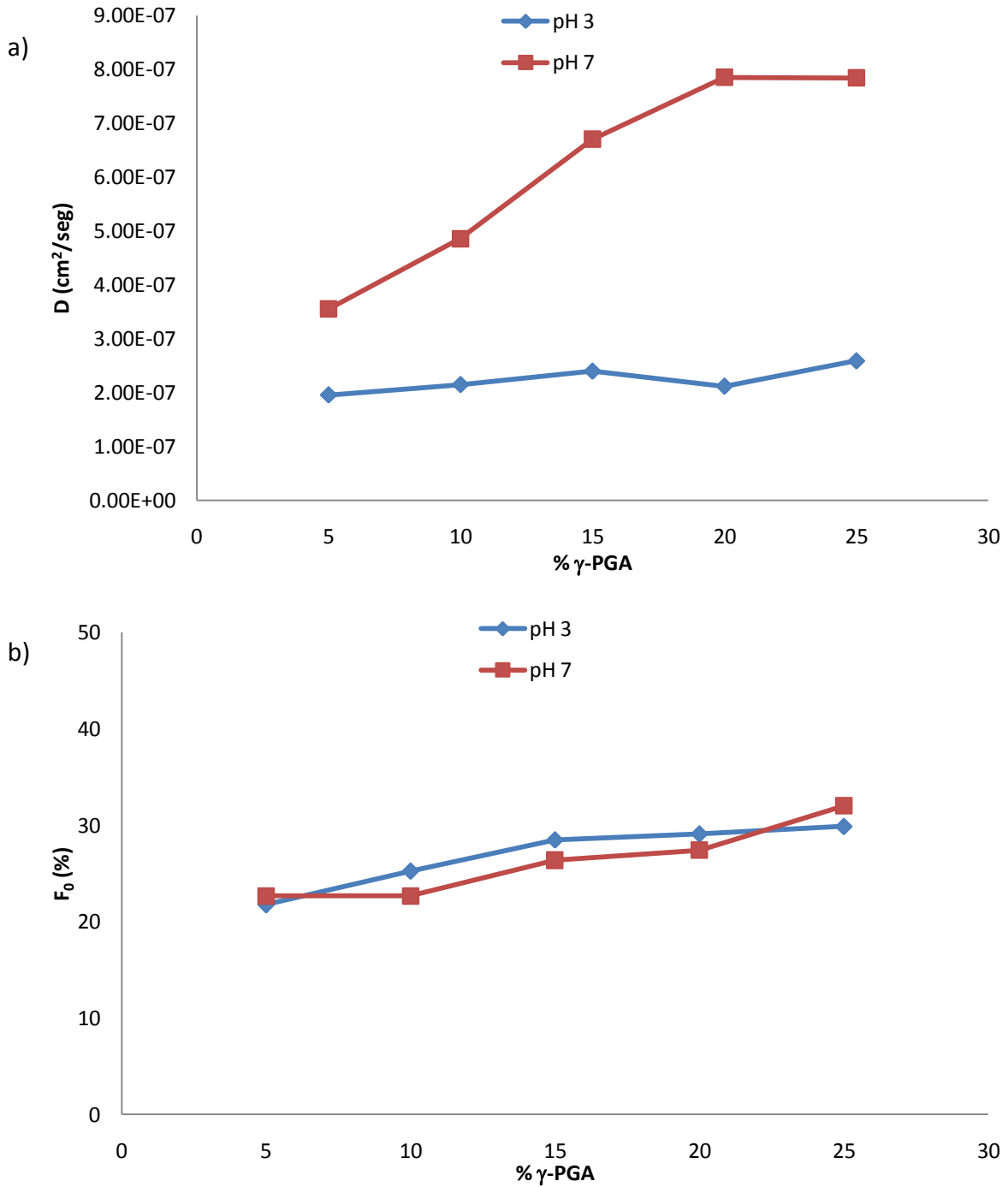


**Figura 26. Comparación de % de Liberación experimental y % de liberación calculado a pH 7.4 y temperatura a 45 °C: a) 80/20, b) 75/25.**

**Tabla 7. Valores de difusividad ( $D_A$ ), % de liberación súbita ( $F_0$ ) y el factor de correlación ( $r^2$ ) en soluciones de pH 3 y pH 7.4 a 25 °C, con diferente contenido de PAAm/ $\gamma$ -PGA.**

PAAm/ $\gamma$ -PGA	pH 3			pH 7.4		
	$D_A$ (cm <sup>2</sup> /seg)	(%) $F_0$	$r^2$	$D_A$ (cm <sup>2</sup> /seg)	(%) $F_0$	$r^2$
95/5	1.96E-07	21.762	0.91	3.55E-07	22.650	0.96
90/10	2.15E-07	25.249	0.90	4.86E-07	22.663	0.98
85/15	2.40E-07	28.483	0.90	6.71E-07	26.361	0.95
80/20	2.12E-07	29.102	0.96	7.85E-07	27.398	0.97
75/25	2.59E-07	29.877	0.97	7.85E-07	31.998	0.96

En la Figura 27 a) se ve claramente que la difusividad y la liberación inicial súbita son función del contenido de  $\gamma$ -PGA y del pH. Comparando el contenido de  $\gamma$ -PGA a 5% la difusividad fue de  $1.96 \times 10^{-7}$  cm<sup>2</sup>/seg y  $3.55 \times 10^{-7}$  cm<sup>2</sup>/seg, y a 25% fue de  $2.59 \times 10^{-7}$  cm<sup>2</sup>/seg y  $7.85 \times 10^{-7}$  cm<sup>2</sup>/seg a pH 3 y pH 7.4, respectivamente. Este fenómeno se da por la ionización de los grupos carboxilos del  $\gamma$ -PGA a pH 7.4, que le causa un mayor hinchamiento del hidrogel facilitándose la liberación del fármaco. También en la Figura 27 b) se observó un ligero cambio entre los valores de liberación súbita a distintos pH, pero en ambos casos hay un incremento más notorio de éstos ha mayor contenido de  $\gamma$ -PGA.



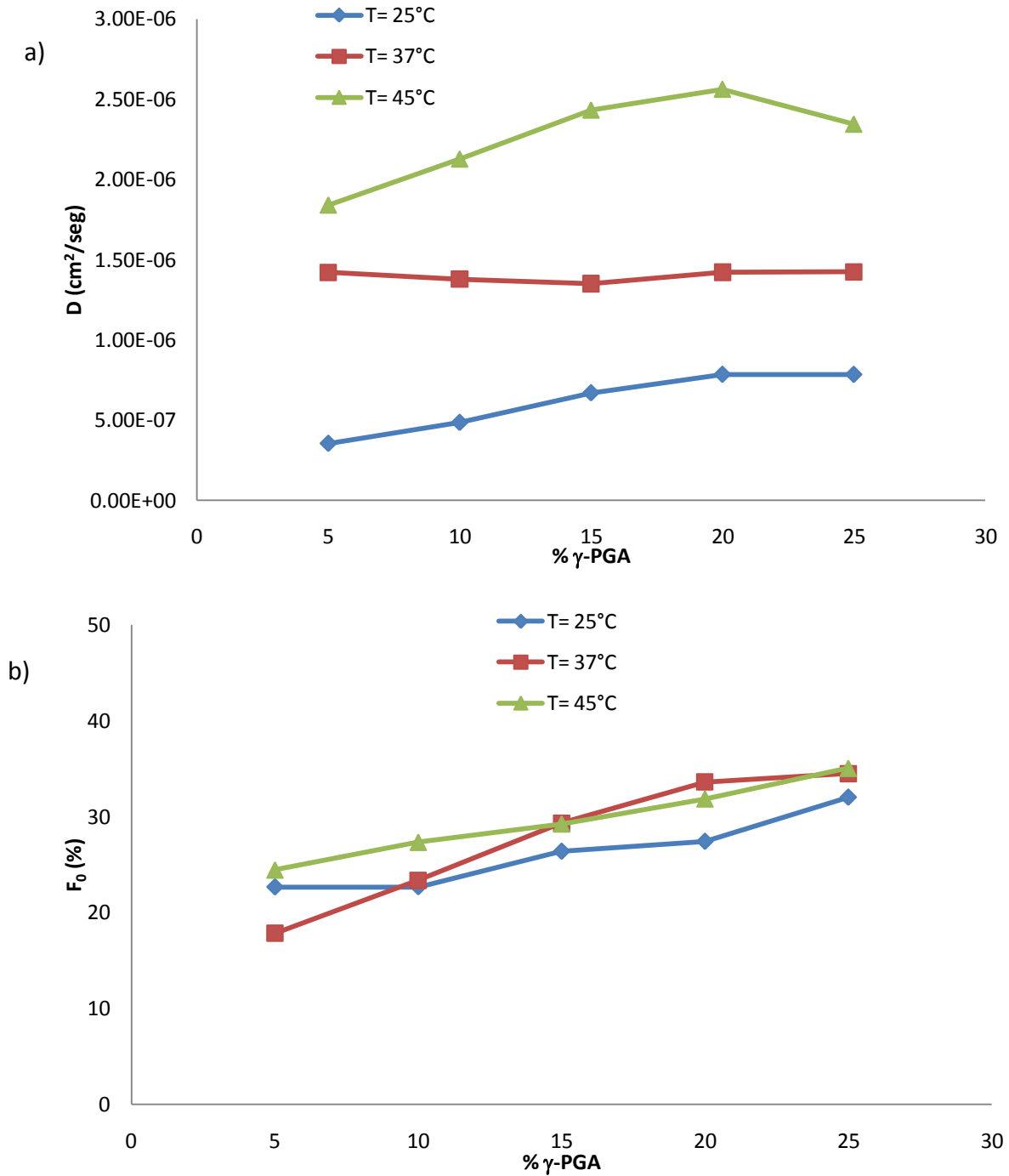
**Figura 27. a) Difusividad y b) % de liberación de liberación súbita dependientes del %  $\gamma$ -PGA en el hidrogel a pH 3 y pH 7.4.**



**Tabla 8. Valores de difusividad ( $D_A$ ), % de liberación súbita ( $F_0$ ) y el factor de correlación ( $r^2$ ) en soluciones de 25 °C, 37 °C y 45 °C a pH 7.4, con diferente contenido de PAAm/ $\gamma$ -PGA.**

PAAm/ $\gamma$ -PGA	T= 25°C			T= 37°C			T= 45°C		
	$D_A$ (cm <sup>2</sup> /seg)	(%) $F_0$	$r^2$	$D_A$ (cm <sup>2</sup> /seg)	(%) $F_0$	$r^2$	$D_A$ (cm <sup>2</sup> /seg)	(%) $F_0$	$r^2$
95/5	3.55E-07	22.650	0.96	1.42E-06	17.826	0.99	1.84E-06	24.451	0.96
90/10	4.86E-07	22.663	0.98	1.38E-06	23.361	0.96	2.13E-06	27.338	0.94
85/15	6.71E-07	26.361	0.95	1.35E-06	29.311	0.92	2.43E-06	29.247	0.97
80/20	7.85E-07	27.398	0.97	1.42E-06	33.597	0.90	2.56E-06	31.857	0.98
75/25	7.85E-07	31.998	0.96	1.42E-06	34.480	0.94	2.34E-06	35.039	0.98

La Figura 28 a) de igual manera los parámetros de difusividad y de liberación súbita forman parte importante como función del contenido de  $\gamma$ -PGA y la temperatura. Haciendo una comparación con el contenido de  $\gamma$ -PGA a 5% la difusividad fue de  $3.55 \times 10^{-7}$  cm<sup>2</sup>/seg,  $1.42 \times 10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/seg y  $1.84 \times 10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/seg y a 25% fue de  $7.85 \times 10^{-7}$  cm<sup>2</sup>/seg,  $1.42 \times 10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/seg y  $2.34 \times 10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/seg a temperatura de 25°C, 37°C y 45°C, respectivamente. Esto es ocasionado especialmente por los enlaces de hidrógeno de las cadenas de  $\gamma$ -PGA, dando paso al hinchamiento a temperaturas elevadas. También la Figura 28 b) se observó una pequeña diferencia entre los valores de liberación súbita a distintas temperaturas, pero en ambos casos hay un incremento más notorio de éstos a mayor contenido de  $\gamma$ -PGA.



**Figura 28. a) Difusividad y b) % de liberación de liberación súbita dependientes del %  $\gamma$ -PGA en el hidrogel a temperatura de 25°C, 37°C y 45°C a pH 7.4.**

## CONCLUSIONES

La liberación de Teofilina se ve afectada directamente por el contenido del biopolímero  $\gamma$ -PGA en el hidrogel, puesto que al aumentar el porcentaje del polímero de 95/05, 90/10, 85/15, 80/20, 75/25 se favorece la liberación controlada del fármaco.

La liberación controlada de teofilina y la difusividad se ven afectados positivamente cuando va en aumento el pH de pH 3 a pH 7.4. Esto es ocasionado porque a un pH 7.4 los grupos carboxilo del  $\gamma$ -PGA se encuentran cargados ( $-\text{COO}^-$ ) lo que ocasiona una repulsión entre las cadenas aumentando el hinchamiento y por consiguiente un aumento en la liberación de teofilina, lo cual no se manifiesta a pH 3.

También se demostró que los valores del % de teofilina liberada y la difusividad a temperaturas altas de 45 y 37 °C, son mayores en comparación a los valores obtenidos a 25 °C. Esto es debido a que en temperaturas elevadas la energía cinética aumenta ocasionando que los puentes de hidrogeno se rompan y las cadenas quedan cargadas dando paso a la separación entre las cadenas.

El mecanismo de liberación de la teofilina es dado por la difusión del fármaco que es ocasionado por el gradiente de concentración del medio.

El modelo matemático nos ayudó a predecir cuantitativamente la cinética de liberación controlada de la teofilina a cualquier tiempo. Este modelo desarrollado expresa satisfactoriamente el comportamiento de liberación controlada de teofilina basado en los valores obtenidos experimentalmente.

La liberación inicial súbita ( $F_0$ ) y la difusividad son los principales parámetros del modelo. La ( $F_0$ ) se llevó a cabo cuando el hidrogel entró en contacto con el medio de liberación, este parámetro fue afectado directamente con el contenido de  $\gamma$ -PGA en el hidrogel, obteniéndose valores de  $F_0$  entre 17.82 y 34.50%. La difusión del

fármaco se presenta inicialmente de manera constante hasta que alcanza el equilibrio, obteniéndose valores de  $D_A$  entre  $1.96 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{seg}$  y  $2.34 \times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{seg}$ , teniendo como resultado que la difusividad se ve afectada por el cambio de la temperatura y el pH.

El factor de correlación obtenido fué de 0.95, el cual nos demuestra que el modelo es confiable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rojas, R. G., Marvelis, R., Issa, K., *Hidrogeles obtenidos a partir de acrilamida, ácido maleico, ácido acrílico y monoitaconato de octilo: síntesis, capacidad absorbente y variaciones de pH en soluciones de sulfato de cobre*. Revista Técnica de la Facultad de Ingeniería Universidad del Zulia, 2007, vol. 30, no. 1, pp. 74 – 84.
2. Andreetta, H. A., *Fármacos de acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos*. Latin american journal of pharmacy. 2003, vol. 22, no. 4, pp. 355 – 364.
3. Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., *Classes of materials used in medicine. Biomaterials Science. An Introduction to materials in medicine*. Ed. 2, 2004, pp. 100 – 649.
4. Luzardo, A., Otero, F. J., Blanco, J., *Elaboración de hidrogeles de ácido poliacrílico. Estudios preliminares de hinchamiento*. Proceedings de VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG) 3ª Jornadas de Tecnología Farmacéutica (AEFI) Tecnología Farmacéutica. Granada, España, 2002, pp. 103 – 105.
5. Sáez, V., Hernáez, E., López, L., *Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas*. Revista iberoamericana de polímeros. 2003, vol. 4, no. 2, pp. 111 – 122.
6. Rangel, N. V., Salgado, R. D, García, E. H., *Estudio cinético de redes interpenetradas a partir de poliuretano/polianilina (PUU/PANI)*. Revista iberoamericana de polímeros. Mayo 2010, vol. 11, no. 3, pp. 178 – 188.
7. Ponce, L. F., Oviedo, L. A., Sandoval, P. A., *Preformulación de tabletas de teofilina al 65% del tipo matriz hidrofílica y evaluación de la cinética de liberación modificada del fármaco*. Revista colombiana de ciencias químico farmacéuticas. 2004, vol. 33, no. 2, pp. 105 – 113.
8. Escobar, J. L., Zaldivar, D., Katime, I., *Liberación de cefazolina sódica a partir de hidrogeles de copolímeros de poli(acrilamida-co-ácido metacrílico)*. Revista iberoamericana de polímeros.
9. Sáez, V., Hernáez, E., Sanz, L., *Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles*. Revista iberoamericana de polímeros. 2003, vol. 4, no. 1, pp. 21 – 91.

10. Harris, D. C., *Métodos cromatográficos y electroforesis capilar*. Análisis químico cuantitativo. Ed. 6, 2003, pp. 672.
11. Katime, I., Katime, O., Katime, D., *Materiales inteligentes: hidrogeles macromoleculares, algunas aplicaciones biomédicas*. Anales de la real sociedad española de química. 2005, no. 4, pp. 35 – 50.
12. Rojas, B., Ramírez, M., Aguilera, R., *Los hidrogeles poliméricos como potenciales reservorios de agua y su aplicación en la germinación de semillas de tomate en diferentes tipos de suelos*. Revista iberoamericana de polímeros. 2006, vol. 7, no. 3, pp. 199 – 210.
13. Escobar, J. L., Zaldivar, D., Katime, I., *Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos*. Revista iberoamericana de polímeros. 2002, vol. 3, no. 3, pp. 1 – 25.
14. Requena, A., Tomás, L., *Tecnologías avanzadas, nanotecnología y futuro*. Triadas. Nuevas lecturas en ciencia y tecnología. Ed. 2, 2008, pp. 196.
15. Serra, L., Doménech, J., Peppas, N., *Diseño y síntesis de hidrogeles acrílicos modificados para la liberación controlada de fármacos*. Barcelona, 2008.
16. Liu, J., Lin, S., Li, L., *Release of theophylline from polymer blend hydrogels*. International journal of pharmaceutics. 2005, pp. 117 – 125.
17. Escobar, J. L., Zaldivar, D., Katime, I., *Influencia de la temperatura y la composición de los copolímeros sobre el proceso de hinchamiento en hidrogeles de poli-(N-isopropilacrilamida-CO-N,N, dimetilacrilamida)*. Revista iberoamericana de polímeros. 2003, vol. 4, no. 4, pp. 1 – 13.
18. Katime, I. A., *Hidrogeles inteligentes*. Grupo de nuevos materiales. Universidad del país vasco.
19. Paredes, M., Galeno, N., Gastón, C., *Evaluación de las características térmicas y de la cinética de hinchamiento de una red polimérica semi-interpenetrada obtenida mediante radiaciones gamma*. Revista cubana de química. 2009, vol. 21, no. 3, pp. 76 – 81.
20. Gómez, M., Rivera, J., Terres, E., *Degradación térmica y enzimática de redes poliméricas interpenetradas*. Revista iberoamericana de polímeros. 2007, vol. 8, no. 5, pp. 363 – 373.

21. Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L., *Investigación en proteínas y proteomas*. Bioquímica. Ed 6, 2008, pp. 71 – 72.
22. Castieiras, M. J., Fuentes, X., Queraltó, J., *Electroforesis*. Bioquímica clínica y patología molecular. Ed. 2, España, 1998, pp. 173.
23. Ledezma, A. S., Romero, J., Arias, E., *Estudio de un nuevo cemento de polialquenoato vítreo preparado con poli(ácido- $\gamma$ -glutámico) de origen microbiano*. Superficies y vacío. Junio 2006, vol. 19, no. 2, pp. 13 – 17.
24. Buescher, J. M., Margaritis, A., *Microbial biosynthesis of polyglutamic acid biopolymer and applications in the biopharmaceutical, biomedical and food industries*. Crit Rev Biotech. 2007, 27, 1.
25. Real, D., *Estudio de hidrogeles de redes interpenetradas formadas por poli(acrilamida) y poli(ácido- $\gamma$ -glutámico) como sistema de liberación controlada de teofilina*. Universidad de sonora. 2008, pp. 112.
26. Khan, M. A., Shefeeq, T., *Role of mathematical modeling in controlled drug delivery*. Journal of scientific research. 2009, vol. 1, no. 3, pp. 539 – 550.
27. Aragón, J., González, R., Fuentes, G., *Cinética de liberación de cefalexiana desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/ $\text{CaCO}_3$* . Anales de la real academia nacional de farmacia. 2009, vol. 75, no. 3, pp. 345 – 363.
28. Arredondo, A., Londoño, M. E., *Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos*. Revista ingeniería bioquímica. 2009, vol. 3, no. 5, pp. 83 – 94.
29. Ganji, F., Vasheghani-Farahani, E., *Hidrogels in controlled drug delivery systems*. Iranian polymer journal. 2009, vol. 18, no. 1, pp. 63 – 88.
30. Covarrubias, G., López, G., *Teofilina en asma*. Alergia, asma e inmunología pediátricas. 1997, vol. 6, no. 4, pp. 144 – 150.
31. Morfín, B. M., Castillo, B. M., *Teofilina, una nueva mirada a un medicamento antiguo*. Revista alergia México. 2010, vol. 57, no. 4, pp. 112 – 122.
32. Arreguín, L. J., Ortiz, I., Meza, A., *Empleo de la teofilina en pediatría*. Revista mexicana de pediatría. 1995, vol. 62, no. 6, pp. 239 – 242.
33. Cano, E., Urbina, M., *Polímeros inteligentes*. Circulo de innovación en materiales, tecnología aeroespacial y nanotecnología. 2008, pp. 4 – 23.

34. Ritger, P., Peppas, N., *A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs.* Journal of controlled release. 1987, vol. 5, pp. 23-36.