



EL SABER DE MIS HIJOS
HARÁ MI GRANDEZA

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA
Y METALURGIA

MODELO BIDIMENSIONAL DE LA LIBERACIÓN DE AMOXICILINA EN HIDROGELES CILINDRICOS

Tesis

Que para obtener el título de:

INGENIERO QUÍMICO

Presenta

Guillermo Antonio Leon Valenzuela

Hermosillo, Sonora

Marzo de 2015

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

DEDICATORIAS

A mis padres, por su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida. Gracias por sus consejos y las palabras de ánimo.

A mi hermano, por estar presente siempre en las buenas y en las malas.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Sonora, por la oportunidad de desarrollar este trabajo.

Al Dr. Manuel Pérez Tello, por su apoyo durante todo el trabajo y su gran entusiasmo.

A la Dra. Dora Rodríguez, por sus valiosas asesorías.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE TABLAS	viii
RESUMEN	ix
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. REVISIÓN DE LITERATURA	4
3.1 Sistemas de liberación de medicamentos	4
3.2 Liberación de amoxicilina de hidrogeles de PAAm y γ -PGA	9
3.3 Modelación matemática de liberación de medicamentos	13
4. METODOLOGÍA	17
4.1 Formulación del modelo matemático	17
4.2 Solución numérica del modelo matemático	25
4.3 Determinación de la difusividad de la amoxicilina en el hidrogel	30
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	32
5.1 Validación del Modelo Matemático	32
5.2 Análisis de la Liberación de Amoxicilina a Partir del Hidrogel	40
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	44
6.1 Conclusiones	44
6.2 Recomendaciones	45
7. BIBLIOGRAFÍA	46

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. a) Sistemas tradicionales de liberación y b) Sistemas de liberación controlada de medicamentos.	6
Figura 2. Red semi-interpenetrada de polímeros en un hidrogel.	10
Figura 3. Sistema de estudio experimental.	12
Figura 4. Sistema de estudio para la liberación de amoxicilina a partir de un hidrogel de PAAm- γ PGA. Se muestra el elemento diferencial donde se realiza el balance de masa para la amoxicilina	19
Figura 5. Equilibrio de interfase hidrogel-solución buffer	20
Figura 6. Discretización numérica utilizada para resolver la Ec. (10).	26
Figura 7. Valores experimentales y calculados de la fracción de amoxicilina liberada en función del tiempo y el contenido de γ -PGA en el hidrogel a 25 °C;(a) pH=3, (b) pH=7.2.	36
Figura 8. Valores experimentales y calculados de la fracción de amoxicilina liberada en función del tiempo y el contenido de γ -PGA en el hidrogel a pH=7.2. (a) 37 °C; (b) 45 °C.	37
Figura 9. Valores de la difusividad de amoxicilina en los hidrogeles a 25°C en función de su contenido de γ -PGA y pH.	39
Figura 10. Valores de la difusividad de amoxicilina en los hidrogeles a pH=7.2 en función de su contenido de γ -PGA y temperatura.	39
Figura 11. Contornos de concentración adimensional de amoxicilina en el hidrogel φ como función del tiempo. Condiciones experimentales: 37 °C, pH=7.2, 20% de γ -PGA. La imagen para t=0 muestra los ejes coordenados; el eje horizontal representa el diámetro del cilindro, el eje vertical representa la altura total del cilindro 2h.	42
Figura 12. Rapidez de liberación de amoxicilina correspondiente a un hidrogel de PAAm/ γ -PGA con contenido de γ -PGA de 20%, en soluciones buffer a pH 7.2 y 37°C.	43

Figura 13. W_{AZ}/W_{Ar} vs tiempo correspondiente a un hidrogel de PAAm/ γ -PGA con contenido de γ -PGA de 20%, en soluciones buffer a pH 7.2 y 37°C.

43

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla I. Valores calculados de difusividad de amoxicilina en hidrogeles de PAAm- γ -PGA	33

RESUMEN

Se presenta un modelo matemático de la liberación de amoxicilina a partir de hidrogeles cilíndricos compuestos de poliacrilamida (PAAm) y poliácido gama glutámico (γ -PGA). El modelo incluye el transporte por difusión de la amoxicilina en la matriz del hidrogel en direcciones axial y radial en régimen no estacionario. El modelo se usó para determinar la difusividad de la amoxicilina en el hidrogel durante su liberación en presencia de una solución buffer a temperaturas de 25, 37 y 45 °C y valores de pH de 3 y 7.2. La composición del hidrogel se varió de 0-20% en peso de γ -PGA. Las predicciones del modelo matemático mostraron buena concordancia con los datos experimentales en términos de la fracción de amoxicilina liberada en función del tiempo. La difusividad de la amoxicilina en el hidrogel aumentó al incrementarse el contenido de γ -PGA, la temperatura y el pH de la solución buffer, lo que se explica en base a los grupos funcionales en el hidrogel y a la naturaleza molecular de la difusión. En base al modelo matemático se calculó la rapidez de liberación instantánea y los contornos de concentración de la amoxicilina en el interior del hidrogel. Los resultados del presente trabajo indican que la liberación de amoxicilina en hidrogeles cilíndricos de PAAm y γ -PGA puede ser representada mediante un modelo matemático de difusión bidimensional.

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los factores importantes en el área de la medicina es la liberación de medicamentos, ya que si el medicamento no se libera apropiadamente y supera el nivel de toxicidad o está por debajo del nivel mínimo de eficiencia, podrían producirse efectos secundarios en los pacientes (Sáez et al, 2003).

La liberación controlada de medicamentos tiene por objetivo mantener una concentración terapéutica estable del fármaco en el organismo de los pacientes y evitar que ésta se incremente hasta valores posiblemente tóxicos. Existen diferentes materiales que se usan para el encapsulamiento y liberación de medicamentos. Una alternativa son los hidrogeles ya que éstos poseen propiedades fisicoquímicas que favorecen la liberación controlada.

Los hidrogeles son materiales poliméricos entrecruzados en forma de red tridimensional de origen natural o sintético, que se expanden en contacto con el agua formando materiales blandos y elásticos, y que retienen una fracción significativa de la misma en su estructura sin disolverse (Wichterle, 1971; Ratner y Hoffman, 1976; Pedley et al, 1980). Este fenómeno de expansión es el que hace que este tipo de material sea utilizado como portador de medicamentos. Cuando las cámaras se expanden permiten la liberación del medicamento desde el interior de los hidrogeles hacia el medio circundante.

El presente trabajo tiene como antecedente inmediato el estudio realizado por Pérez-Martínez (Rodríguez-Felix, 2012) sobre la liberación controlada de amoxicilina en hidrogeles formados de poliacrilamida y poli(ácido- γ -glutámico). La amoxicilina es un antibiótico semisintético derivado de la penicilina que se

emplea a menudo por vía oral como primer remedio en infecciones de diferente gravedad, tanto en medicina humana como en veterinaria.

A partir de los datos experimentales (Perez Martinez, 2010), es de interés caracterizar desde un punto de vista cuantitativo la liberación de amoxicilina de los hidrogeles de poliacrilamida y poli(ácido- γ -glutámico). Para lo anterior, se requiere el desarrollo de un modelo matemático basado en principios de fenómenos de transporte. En particular, es de interés determinar el valor de la difusividad de la amoxicilina en la matriz de los diferentes hidrogeles utilizados en los experimentos. Asimismo se desea determinar la rapidez de liberación de amoxicilina como función del tiempo. A partir de dicho análisis, se pretende finalmente realizar una evaluación global sobre la factibilidad técnica de los hidrogeles como posibles sistemas de liberación controlada de amoxicilina.

2. OBJETIVOS

Caracterizar desde el punto de vista de fenómenos de transporte, la liberación de amoxicilina a partir de hidrogeles de poliacrilamida y poli (ácido- γ -glutámico) en condiciones controladas de laboratorio.

Los objetivos específicos del estudio incluyen:

1. Determinar el valor de la difusividad de la amoxicilina en la matriz de los hidrogeles.
2. Determinar el efecto de la composición del hidrogel, la temperatura y pH sobre la difusividad de la amoxicilina en la matriz del hidrogel.
3. Determinar la rapidez instantánea de liberación de amoxicilina del hidrogel.
4. Evaluar la factibilidad técnica de los hidrogeles como posibles sistemas de liberación controlada de amoxicilina.

3. REVISIÓN DE LITERATURA

3.1 Sistemas de liberación de medicamentos

La tecnología de la liberación controlada de medicamentos surgió durante la década de los ochenta como una alternativa de los sistemas de liberación tradicionales. El objetivo es desarrollar un sistema con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo (Escobar et al, 2002).

El diseño de sistemas de liberación controlada de medicamentos es de especial relevancia para el desarrollo de nuevas formas de medicación. La utilización de materiales poliméricos como soportes de fármacos para regular y dosificar su liberación en aplicaciones específicas es una perspectiva que ha adquirido gran interés en los últimos años (Sáez et al, 2002).

El objetivo principal de la liberación controlada es conseguir la cantidad correcta del agente activo, en el momento adecuado y en el lugar preciso. Este método de liberación se usa habitualmente para prolongar el tiempo que la dosis terapéutica está presente de forma efectiva utilizando una única dosis, y para eliminar o minimizar las concentraciones que exceden los requerimientos terapéuticos (Sáez et al, 2002).

Existen dos concentraciones límite para cualquier sustancia farmacológicamente activa, las cuales deben ser determinadas experimentalmente y dependen de la naturaleza del fármaco y de sus interacciones con el organismo (Escobar et al, 2002):

1. **Concentración mínima efectiva:** Valores inferiores a esta concentración no tienen valor terapéutico y el fármaco es ineficaz.

2. **Concentración mínima tóxica:** Valores superiores a esta concentración originan efectos secundarios tóxicos para el organismo.

La Figura 1 muestra el comportamiento de los sistemas tradicionales de liberación (a) y los sistemas de liberación controlada (b). En los sistemas tradicionales de liberación (a), la concentración del fármaco presenta un comportamiento oscilatorio. Esto se debe a que en estos sistemas al suministrarse una dosis del medicamento, su concentración aumenta rápidamente hasta un valor máximo y luego disminuye debido a la excreción y/o conversión metabólica. Este comportamiento se repite al suministrar dosis sucesivas del medicamento.

Desde el punto de vista médico, es deseable que la concentración del fármaco se mantenga constante por un tiempo prolongado dentro del intervalo de valores definido por la concentración mínima efectiva y la concentración mínima tóxica. Una forma de lograr lo anterior es dosificando periódicamente el fármaco; sin embargo, este procedimiento no siempre es posible realizarlo (Escobar et al, 2002).

En contraste, la Figura 1(b) muestra que en los sistemas de liberación controlada, la concentración del fármaco se mantiene constante por un tiempo prolongado sin riesgos de producir efectos secundarios indeseados en el paciente.

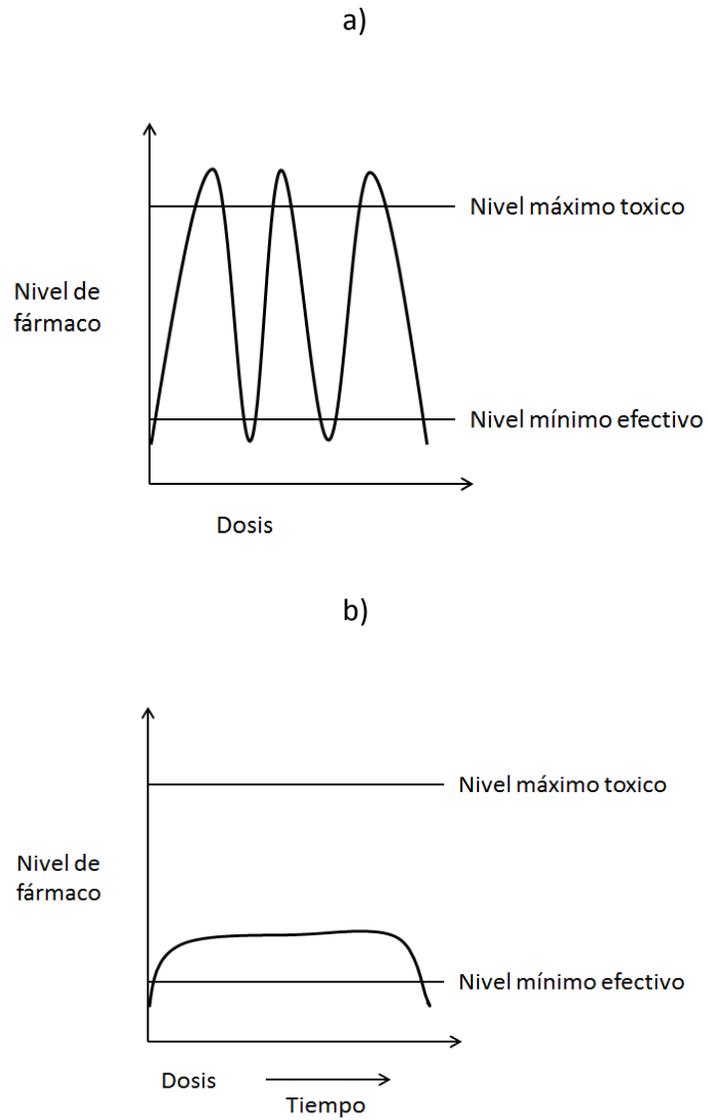


Figura 1. a) Sistemas tradicionales de liberación y b) sistemas de liberación controlada de medicamentos.

En los sistemas de liberación controlada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios

(Baker, 1987). La rapidez de liberación de la sustancia activa está determinada por las propiedades del polímero y, en menor medida, por el pH, la temperatura y los fluidos del organismo, es decir del medio que los rodea (Gehrke y Cussler, 1989; Kwon et al, 1991). Por ello, los sistemas de liberación controlada deben ser capaces de permitir la administración de sustancias bioactivas de una forma lenta y continua durante períodos prolongados de tiempo (Wood et al, 1982) (Kou et al, 1988).

Entre los diversos polímeros, los hidrogeles han sido materiales de interés como sistemas de liberación controlada. Esto es debido a su biocompatibilidad y capacidad para absorber agua y diferentes fluidos. La hidrofilia de estos geles es debido a grupos como: OH⁻, -COOH, -CONH₂, y -SO₃H (Escobar et al, 2002). Aunque no existe una definición precisa para el término hidrogel, se puede definir como un material polimérico entrecruzado en forma de una red tridimensional, que puede ser de origen natural o sintético, el cual en contacto con el agua o fluidos biológicos, se hincha formando un material blando y elástico (Sáez et al, 2003).

Los hidrogeles pueden expandirse y aumentar su volumen considerablemente sin cambiar su forma hasta alcanzar el equilibrio fisicoquímico. Adicionalmente pueden tener una gran resistencia mecánica según el método por el cual se produzcan (Peñaranda y López, 2009). El estado expandido es el resultado del balance entre las fuerzas dispersivas y las cohesivas intermoleculares que actúan en las cadenas del hidrogel.

La capacidad de hinchamiento de un hidrogel depende del proceso mediante el cual se obtuvo, ya que los espacios que se establezcan entre las redes poliméricas flexibles que se forman en dicho proceso determinan la cantidad de agua que este puede albergar. Esta flexibilidad se ha mostrado que está en función del peso molecular, el grado de pureza del polímero, su concentración en solución

acuosa, además de factores propios del método físico o químico de síntesis (Peñaranda y López, 2009).

Los hidrogeles se obtienen mediante polimerización y entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros poli funcionales. En la mayoría de los casos, un solo monómero no proporciona, al mismo tiempo, buenas propiedades mecánicas y de retención de agua y, por ello, es necesario recurrir a la copolimerización para obtener un mejor desempeño de estas propiedades. Dependiendo de sus propiedades, los hidrogeles se pueden clasificar de diversas formas (Perez Martinez, 2010).

1. **En base a la naturaleza de sus grupos laterales:** neutros o iónicos (aniónicos, catiónicos, anfólicos).
2. **En base a sus características mecánicas y estructurales:** se clasifican como redes afines o redes fantasmas.
3. **Dependiendo del método de preparación:** pueden ser redes homopoliméricas, copoliméricas, multipoliméricas, o redes poliméricas interpenetradas (IPN) ó semi-interpenetradas (semi-IPN).
4. **En base a la estructura física de la red en hidrogeles amorfos:** estos pueden ser: semicristalinos, estructuras por enlaces de hidrógeno y agregados hidrocoloidales.
5. **Hidrogeles fisiológicamente sensibles,** en esta categoría se incluye a los hidrogeles que presenten un comportamiento dependiente del medio externo, alguno de estos factores externos que afectan el hinchamiento pueden ser el pH, la temperatura, las fuerzas iónicas, y la radiación electromagnética.

Algunos hidrogeles reaccionan a cambios en ciertos factores externos y liberan el agente activo hasta que se encuentren en un ambiente biológico apropiado. Los sistemas de liberación controlada están inicialmente secos y cuando se introducen en el cuerpo humano, absorben agua u otros fluidos del cuerpo hasta hincharse (Escobar et al, 2002). Una de las ventajas de utilizar redes poliméricas para la liberación controlada de fármacos es que éstas pueden cambiar su volumen en respuesta a un cambio de las condiciones externas, por ejemplo un cambio en el medio como la temperatura, la composición del disolvente, fuerza iónica, el campo eléctrico, luz, y pH, etc. Para la mayoría de los polímeros estos cambios estructurales son reversibles (Perez Martinez, 2010). La mayoría de los trabajos de investigación se enfocan al efecto de la temperatura y el pH debido a la importancia de estas variables en sistemas fisiológicos, biológicos y químicos.

Existen diferentes polímeros que se han usado como sistemas de liberación controlada. Los primeros fueron: poliuretanos, poli (metacrilato de metilo), polietileno y poli (vinil pirrolidona). Sus usos fueron condicionados por algunas de sus características, las cuales se deseaban obtener en el sistema final. Las estructuras que se emplean con más frecuencia son: poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(N-vinil pirrolidona). Poli(vinil alcohol), poli(ácido acrílico), poli(acrilamida), polietilenglicol y ácido poli(metacrílico). También existe otro grupo de polímeros, la mayoría biodegradables, que han sido ampliamente usados para sistemas de liberación controlada, tales como: ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), poli (láctico-co-glicólico) (PLGA), polianhídridos y poliésteres.

3.2 Liberación de amoxicilina de hidrogeles de PAAm y γ -PGA

Los hidrogeles de redes interpenetradas (IPNs) se definen como la combinación de dos redes poliméricas coexistentes químicamente diferentes, de las cuales al menos una de ellas es sintetizada y/o entrecruzada en presencia de la otra, sin

ningún tipo de enlace covalente entre las mismas. Con la combinación química y física de dos o más polímeros con estructuras diferentes es posible modificar las propiedades de los polímeros originales y de esta manera lograr satisfacer ciertas necesidades específicas, creando un material compuesto con mejores características, ampliando así su gama de aplicaciones. Adicionalmente la formación de este tipo de redes representa un método conveniente para superar los problemas que se presentan al mezclar polímeros que son químicamente incompatibles (Perez Martinez, 2010).

Un tipo especial de IPNs son las denominadas redes semi-interpenetradas (Semi-IPN). En este caso, uno de los polímeros no se entrecruza químicamente, solo se encuentra en forma de cadenas lineales que interpenetran la red formada por el otro polímero. En la Figura 2 se muestra el esquema de este tipo de redes (Perez Martinez, 2010). Debido al cambio drástico que sufren en sus propiedades en respuesta a estímulos ambientales, las redes semi-interpenetradas pueden usarse como dispositivos de liberación controlada (Rodriguez-Felix, 2012). Las propiedades físicas de las redes interpenetradas, dependerán en gran parte de las propiedades de los polímeros individuales que las forman.

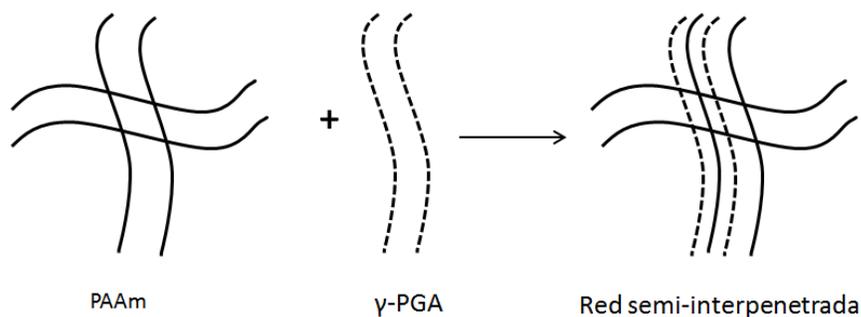


Figura 2. Red semi-interpenetrada de polímeros en un hidrogel.

Los hidrogeles estudiados en este trabajo están formados por poli (acrilamida) y poli (ácido- γ -glutámico). La poli (acrilamida) ha sido muy estudiada debido a su gran capacidad de hinchamiento, sin embargo, sus propiedades mecánicas no son las adecuadas para aplicaciones farmacéuticas. Es por esto que la PAAm se mezcla con otros componentes para obtener dispositivos de liberación de medicamentos con mejores características.

El poli (ácido- γ -glutámico) es un polímero producido por la bacteria *Bacillus licheniformis* que es encontrada comúnmente en la tierra y en las plumas de aves. Este polímero es biodegradable y biocompatible lo que lo hace muy adecuado para su uso en la liberación controlada de medicamentos. Adicionalmente el γ -PGA es un polímero sensible a los cambios de pH.

En el estudio de Pérez Martínez (Perez Martinez, 2010) se sintetizaron hidrogeles cilíndricos utilizando diferentes proporciones de ambos componentes (0 a 20% de γ -PGA). Los hidrogeles se cargaron con amoxicilina y posteriormente se realizaron pruebas de liberación en soluciones buffer previamente acondicionadas. Los experimentos de liberación se realizaron a temperaturas de 25, 37 y 45 °C y valores de pH de 3 y 7.2. Conforme se llevaron a cabo los experimentos, cada 10 min se extrajo una alícuota de 3 ml de la solución buffer, la concentración de amoxicilina en la fase acuosa se midió en función del tiempo utilizando espectroscopia ultravioleta visible a una longitud de onda de 274 nm, utilizando una curva patrón previamente obtenida. El sistema de estudio se muestra en la Figura 3.

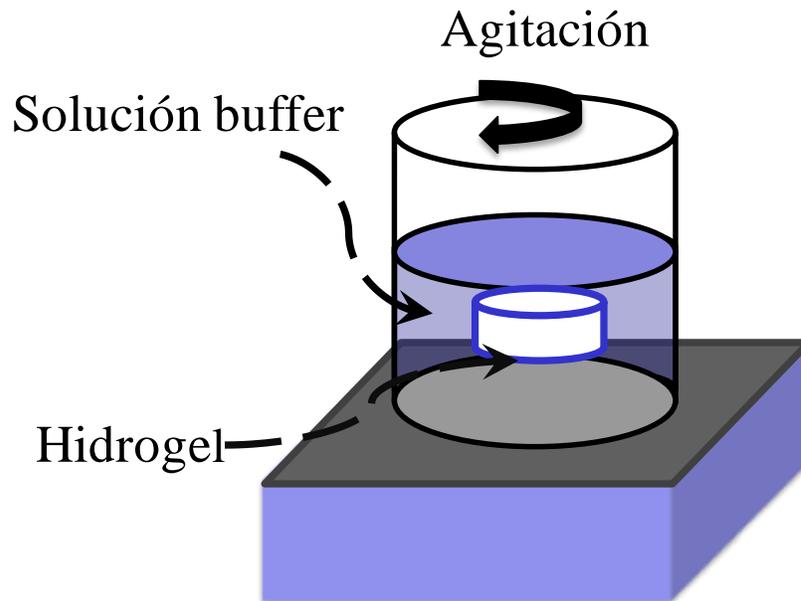


Figura 3. Sistema de estudio experimental.

En base a dichas mediciones se utilizó el siguiente modelo empírico para representar la cinética de liberación de la amoxicilina: $F_A = kt^n$, donde F_A es la fracción de amoxicilina liberada hasta el tiempo t , k y n son parámetros del modelo que dependen de las condiciones experimentales: composición del hidrogel, temperatura y pH. Este modelo es ampliamente utilizado en la literatura de liberación controlada. Sin embargo, se hace notar que solo tiene significado físico para ciertas geometrías de dispositivos de liberación y condiciones específicas (Ritger y Peppas, 1987). Los diversos modelos de liberación reportados en la literatura se discuten en la siguiente sección.

En razón de la relación de aspecto: diámetro/altura, los dispositivos de liberación utilizados en el estudio experimental de Pérez Martínez (2010) se clasifican como cilindro finitos. Bajo esta condición, cabe esperar que la rapidez de transporte axial y radial de la amoxicilina en su interior sea de orden de magnitud similares. Consecuentemente, se hace necesario el desarrollo de un modelo matemático

que incluya esta característica a fin de representar razonablemente los fenómenos que ocurren en el interior del hidrogel.

3.3 Modelación matemática de liberación de medicamentos

Los modelos matemáticos en el área de la liberación de medicamentos son de especial importancia ya que permiten cuantificar la rapidez de liberación y predecir el comportamiento de dichos sistemas (Helbling, 2012). Los mecanismos de liberación de medicamentos son complejos y dependen fuertemente de la naturaleza del dispositivo de liberación y del medicamento, así como de las propiedades del medio circundante. Los fenómenos que ocurren durante la liberación de un fármaco en hidrogeles incluyen: (a) imbibición de agua del medio circundante, lo que causa el hinchamiento de la matriz polimérica; (b) difusión interna del medicamento a través de la matriz polimérica, y (c) la transferencia de masa a través de la interfase dispositivo-medio circundante (Rodríguez-Felix 2012).

Uno de los modelos de uso frecuente es la ecuación de Higuchi (1963) la cual describe el proceso de liberación a partir de una de las caras de la matriz en condiciones de sumidero. Higuchi (1963) demostró que la fracción de medicamento liberado hasta el tiempo t puede representarse de la siguiente forma:

$$F_A = Kt^{1/2} \quad (1)$$

Donde F_A es la fracción del soluto que se ha liberado al tiempo t y K es la constante de velocidad de liberación.

En 1983 se propuso (Korsmeyer et al, 1983) una modificación del modelo de Higuchi para describir la liberación de un medicamento en sistemas poliméricos de liberación controlada

$$F_A = kt^n \quad (2)$$

Donde F_A es la fracción de amoxicilina liberada hasta 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 difusional que indica el mecanismo de liberación del medicamento. Cuando el valor de n es 0.50 la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión de acuerdo a la Segunda Ley de Fick o Transporte *Caso I*. Una difusión anómala o no Fickiano se produce cuando los valores de n son mayores que 0.50 y menores de 1.

La Ec. (2) se usa frecuentemente para representar datos experimentales de liberación controlada de medicamentos. Sin embargo, se hace notar que los parámetros k y n solo tienen significado físico cuando se cumplen las siguientes condiciones:

1. La geometría del dispositivo de liberación es una placa plana, cilindro largo o esfera.
2. El soluto no participa en reacción química alguna.
3. La difusividad del soluto en el dispositivo es constante.

4. La fase líquida se comporta como un sumidero perfecto y por lo tanto no se presenta resistencia a la transferencia de masa de interfase.
5. El volumen del dispositivo no aumenta más de 25% de su volumen original después de hincharse.

En 1987 Ritger y Peppas (1987) propusieron una expresión semiempírica para estudiar la cinética de liberación de principios activos a partir de sistemas planos en los que tiene lugar un acoplamiento de los mecanismos fickiano y Caso II:

$$F_A = K_1 t^{1/2} + K_2 t \quad (3)$$

Donde K_1 representa la contribución del mecanismo fickiano y K_2 representa la contribución al mecanismo de relajación de las cadenas poliméricas.

En 1989 Peppas y Sahlin (1989) modificaron la Ec. (3) con el objetivo de generalizarla y determinar la contribución del proceso de difusión fickiana, así como la contribución del proceso de relajación de las cadenas poliméricas. Como resultado propusieron la ecuación biexponencial, que es independiente de la geometría del sistema de liberación.

$$F_A = K_1 t^n + K_2 t^{2n} \quad (4)$$

donde n es el exponente de difusión fickiano para un sistema con cualquier forma geométrica.

En general los modelos descritos anteriormente se utilizan frecuentemente como ecuaciones empíricas para describir el comportamiento de la fracción liberada de medicamentos en función del tiempo.

4. METODOLOGIA

4.1 Formulación del modelo matemático

Las dimensiones de los cilindros de hidrogel utilizados en el estudio experimental realizado por Rodríguez-Félix (2012) antes de ponerse en contacto con la solución buffer son: 16 mm de diametro y 3 mm de espesor, para un volumen inicial de 603 mm³. Sus dimensiones después del contacto con la solución fueron de 17 mm de diametro y 4 mm de espesor, para un volumen final de 908 mm³.

Los valores de la relacion de aspecto (diametro/espesor) antes y despues del hinchamiento fueron 5.3 y 4.2, respectivamente. De acuerdo al criterio establecido por Ritger y Peppas (1987), esto indica que el transporte de la amoxicilina en el interior del hidrogel ocurre en dos dimensiones. Por lo tanto, el sistema no puede ser representado como una placa plana o cilindro largo. Adicionalmente, el incremento en volumen del cilindro despues del hinchamiento fue aproximadamente del 50% del volumen original. Esta cifra es mayor al 25% propuesto para el uso de la Ec. (2). (Ritger y Peppas, 1987).

Debido a las razones ya expuestas, la geometria de los hidrogeles en el estudio experimental de Perez Martinez (2012) se clasifican como cilindros finitos, por lo que puede suponerse que el transporte de amoxicilina en su interior ocurre en dos direcciones: axial y radial. Por lo tanto es necesario el desarrollo de un modelo matematico que incluya esta característica para representar razonablemente los fenomenos que ocurren en el interior del hidrogel.

La Figura 3 muestra un diagrama esquemático del sistema en estudio. Este consiste de un hidrogel de radio R y longitud $2h$. El origen del sistema de coordenadas cilíndricas se ubica en el centro geométrico del cilindro. Se hicieron

las siguientes suposiciones: (a) el hidrogel es no poroso, (b) el sistema es isotérmico, (c) el volumen del hidrogel es constante, (d) la amoxicilina no reacciona químicamente en el interior del hidrogel, y (e) la liberación de amoxicilina ocurre en direcciones radial y axial.

Adicionalmente, en la interfase hidrogel-solución acuosa se supuso equilibrio de fases, por lo que en este punto: $C_A = C_{Aeq}$ (Figura 4). Puesto que el objetivo del presente modelo es predecir la liberación de la amoxicilina antes de alcanzarse el equilibrio, por simplicidad matemática se supuso que la fase líquida se comporta como un sumidero perfecto, en cuyo caso la concentración de amoxicilina en equilibrio en la interfase se supuso igual a cero ($C_{Aeq} = 0$). La inclusión de una condición frontera más realista involucra incrementar sustancialmente el grado de complejidad del modelo matemático, lo cual no se justifica para los propósitos del presente trabajo. De ser necesario, esta suposición puede relajarse en versiones posteriores del modelo.

En virtud de que el mezclado de la solución acuosa durante los experimentos fue uniforme, las condiciones alrededor del cilindro fueron idénticas en todo instante. Por lo tanto, cabe esperar que en el interior del hidrogel se presente simetría del campo de concentración de amoxicilina con respecto al centro de la circunferencia ($r=0$), así como con respecto al plano ubicado en $z=0$.

En base a las anteriores consideraciones, el balance de masa para la amoxicilina (especie A) en un volumen diferencial en el interior del hidrogel (Figura 3) proporciona:

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = D_A \left[\frac{\partial^2 C_A}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_A}{\partial r} + \frac{\partial^2 C_A}{\partial z^2} \right] \quad (5)$$

Con la condición inicial y condiciones frontera:

$$CI: t=0 \quad -h < z < h \quad 0 < r < R \quad C_A = C_{A0}$$

$$CF1: t > 0 \quad \left\{ \begin{array}{l} z = \pm h \quad 0 < r < R \\ -h < z < h \quad r = R \end{array} \right\} \quad C_A = C_{Aeq}$$

$$CF2: t > 0 \quad -h < z < h \quad r = 0 \quad \frac{\partial C_A}{\partial r} = 0$$

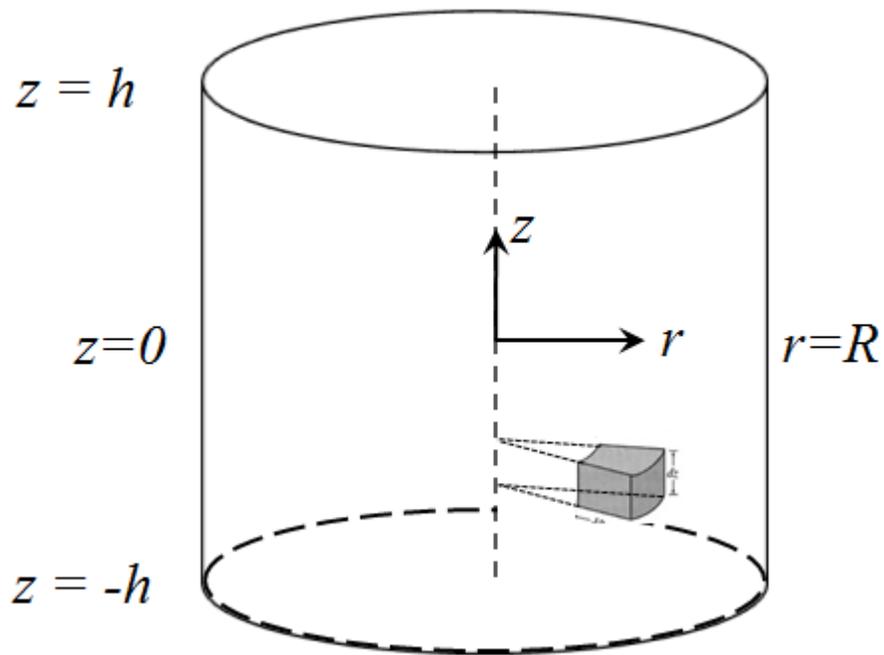


Figura 3. Sistema de estudio para la liberación de amoxicilina a partir de un hidrogel de PAAm y γ PGA. Se muestra el elemento diferencial donde se realiza el balance de masa para la amoxicilina.

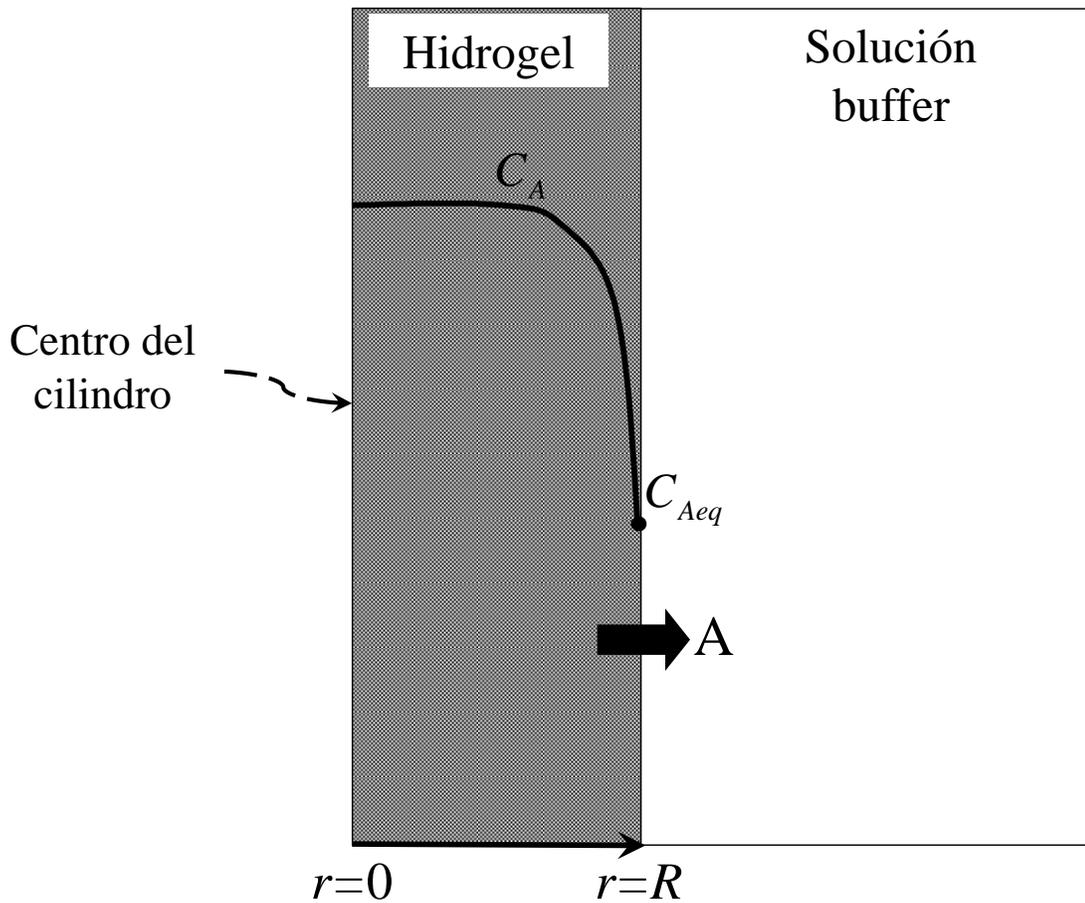


Figura 4. Equilibrio de interfase hidrogel-solución buffer

donde C_A es la concentración de amoxicilina en el hidrogel en mol/cm^3 al tiempo t , D_A es su difusividad de la amoxicilina en cm^2/s , r y z son las direcciones radial y axial, respectivamente; C_{A0} y C_{Aeq} son la concentración inicial de amoxicilina en el hidrogel y en la interfase, respectivamente.

Con el fin de generalizar el modelo y facilitar su solución numérica, se definieron las siguientes variables adimensionales:

$$\varphi = \frac{C_A - C_{Aeq}}{C_{A0} - C_{Aeq}} \quad (6)$$

$$\varepsilon = \frac{r}{R} \quad (7)$$

$$\zeta = \frac{z}{h} \quad (8)$$

$$\tau = \frac{D_A t}{R^2} \quad (9)$$

Sustituyendo las Ecs. (6) a (9) en la Ec. (5) y reorganizando se obtiene:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 \varphi}{\partial \varepsilon^2} + \frac{1}{\varepsilon} \frac{\partial \varphi}{\partial \varepsilon} + \lambda^2 \frac{\partial^2 \varphi}{\partial \zeta^2} \quad (10)$$

donde:

$$\lambda = \frac{R}{h} \quad (11)$$

es la relación de aspecto del cilindro finito. En virtud de que el sistema mostrado en la Figura 3 presenta simetría axial con respecto al plano: $z=0$, se decidió resolver la ecuación (10) solamente en la mitad superior del cilindro comprendida por los planos horizontales: $z=0$ y $z=h$. Las condiciones iniciales y frontera resultantes son:

$$\begin{aligned} CI: \quad & \tau = 0 \quad 0 \leq \varepsilon \leq 1 \quad -1 \leq \zeta \leq 1 \quad \varphi = 1 \\ CF1: \quad & \tau > 0 \quad \varepsilon = 0 \quad -1 \leq \zeta \leq 1 \quad \frac{\partial \varphi}{\partial \varepsilon} = 0 \\ CF2: \quad & \tau > 0 \quad \varepsilon = 1 \quad -1 \leq \zeta \leq 1 \quad \varphi = 0 \\ CF3: \quad & \tau > 0 \quad 0 \leq \varepsilon \leq 1 \quad \zeta = 0 \quad \frac{\partial \varphi}{\partial \zeta} = 0 \\ CF4: \quad & \tau > 0 \quad 0 \leq \varepsilon \leq 1 \quad -1 \leq \zeta \leq 1 \quad \varphi = 0 \end{aligned}$$

donde las condiciones frontera 1 y 3 toman en cuenta la simetría radial y axial del cilindro, respectivamente.

En el presente trabajo, es de interés determinar la rapidez de liberación de amoxicilina a partir del hidrogel, en mol/s. Dicha cantidad se representa por el símbolo W_A y consta de dos contribuciones. La primera contribución es debida a la amoxicilina que abandona el hidrogel a través de la superficie curva del cilindro en dirección radial y se calcula a partir del flux local de amoxicilina que llega a la superficie en dicha dirección:

$$W_{Ar} = 2 \int_0^h \int_0^{2\pi} \left[-D_A \left(\frac{\partial C_A}{\partial r} \right)_{r=R} \right] R d\theta dz \quad (12)$$

donde el número 2 fuera de la integral toma en cuenta la simetría con respecto al plano: $z=0$. Utilizando variables adimensionalizadas y simplificando, la Ec. (12) se reduce a:

$$W_{Ar} = -4\pi D_A h (C_{A0} - C_{Aeq}) \int_0^1 \left(\frac{\partial \phi}{\partial \varepsilon} \right)_{\varepsilon=1} d\varepsilon \quad (13)$$

La segunda contribución a W_A es debida a la amoxicilina que abandona el cilindro a través de las caras circulares y se calcula a partir del flux axial de amoxicilina que llega a la superficie:

$$W_{Az} = 2 \int_0^R \int_0^{2\pi} \left[-D_A \left(\frac{\partial C_A}{\partial z} \right)_{z=h} \right] r d\theta dr \quad (14)$$

donde el número 2 en el lado derecho de la ecuación considera ambas caras circulares del cilindro. Utilizando variables adimensionales y simplificando, la expresión anterior se simplifica a:

$$W_{Az} = \frac{-4\pi D_A R^2 (C_{A0} - C_{Aeq})}{h} \int_0^1 \left(\frac{\partial \varphi}{\partial \zeta} \right)_{\zeta=1} \varepsilon d\varepsilon \quad (15)$$

Finalmente, la rapidez de liberación total de amoxicilina del hidrogel W_{AT} se obtiene sumando las contribuciones radial y axial:

$$W_A = W_{Ar} + W_{Az} \quad (16)$$

De las Ecs. (13) y (15) se observa que la rapidez de liberación de amoxicilina W_A depende de los gradientes locales de concentración de amoxicilina en la superficie del cilindro en las direcciones radial y axial: $(\partial \varphi / \partial \varepsilon)_{\varepsilon=1}$ y $(\partial \varphi / \partial \zeta)_{\zeta=1}$, respectivamente. Puesto que dichos gradientes varían con el tiempo, W_A es asimismo función del tiempo. El valor instantáneo de W_A representa la rapidez de pérdida de amoxicilina contenida en el hidrogel. Si M es la cantidad total de amoxicilina contenida en el volumen del cilindro al tiempo t , se tiene que:

$$\frac{dM}{dt} = -W_A \quad (17)$$

La cantidad total de amoxicilina contenida en el cilindro al tiempo t es por tanto:

$$M = M_0 - \int_0^t W_A dt \quad (18)$$

donde: $M_0 = 2\pi R^2 h C_{A0}$ es la cantidad de amoxicilina contenida en el cilindro al tiempo $t=0$. La fracción de amoxicilina liberada del cilindro hasta el tiempo t está dada por:

$$F_A = \frac{M_0 - M}{M_0} \quad (19)$$

Sustituyendo la Ec. (18) en (19) se obtiene:

$$F_A = \frac{1}{M_0} \int_0^t W_A(t) dt \quad (20)$$

donde se ha usado la notación: $W_A(t)$ para enfatizar que la rapidez de liberación es función del tiempo. La integral mostrada en la Ec. (20) solo puede realizarse hasta conocer la función: $W_A(t)$, la cual está dada por las expresiones (17), (18) y (19). En este trabajo, la función $W_A(t)$ se determinó numéricamente mediante el procedimiento descrito en la siguiente sección.

La Ec. (20) permite calcular el valor de F_A y compararlo con los datos experimentales. Una solución aproximada de la Ec. (20) para tiempos cortos en un cilindro finito de radio R y altura $2h$ fue desarrollada por Ritger & Peppas. (Ritger and Peppas, 1987) La expresión resultante es:

$$F_A \approx 4 \left[\frac{D_A t}{\pi R^2} \right]^{1/2} - \pi \left[\frac{D_A t}{\pi R^2} \right] - \frac{\pi}{3} \left[\frac{D_A t}{\pi R^2} \right]^{3/2} + \left[\frac{D_A t}{\pi h^2} \right] - \frac{R}{h} \left[8 \left(\frac{D_A t}{\pi R^2} \right) - 2\pi \left(\frac{D_A t}{\pi R^2} \right)^{3/2} - \frac{2\pi}{3} \left(\frac{D_A t}{\pi R^2} \right)^2 \right] \quad (21)$$

En este trabajo, los valores de F_A calculados numéricamente mediante las Ecs. (13) y (15) no presentaron diferencias significativas con aquellos calculados mediante la Ec. simplificada (21). Por lo tanto, para propósitos de la

determinación de la difusividad de la amoxicilina en el hidrogel D_A y la correspondiente validación del presente modelo con los datos experimentales discutida en la Sección 5.2, se utilizó la expresión (21) por su simplicidad matemática. Para el resto de los cálculos descritos en el presente trabajo, se utilizó la solución numérica descrita a continuación.

4.2 Solución numérica del modelo matemático

La solución de la Ec. (10) con las condiciones frontera 1 a 4 se llevó a cabo numéricamente utilizando el método de diferencias finitas. Este método consiste en discretizar el dominio de las variables independientes de forma tal que los valores de las variables dependientes son calculados en una cantidad finita de puntos denominados nodos. La Figura 5 muestra la discretización utilizada en el presente trabajo. En esta figura, las coordenadas (i,j) representan la ubicación de un punto arbitrario en el interior del hidrogel en el cual se calcula la concentración adimensional de amoxicilina, φ .

En la presente formulación, todos los puntos ubicados en $i=1$ se encuentran sobre la línea recta vertical que pasa por el centro de la circunferencia del cilindro. Asimismo, todos los puntos en los cuales se cumple que: $i=N$ se ubican en la superficie curva del cilindro. Análogamente, los puntos en los cuales se cumple que: $j=1$ se ubican en el plano horizontal en el centro del cilindro, mientras que aquellos en los cuales se cumple que $j=M$ se ubican sobre la superficie circular superior del cilindro. Los valores continuos de las variables independientes están dadas por:

$$\varepsilon_i = (i-1)\Delta\varepsilon \quad 1 \leq i \leq N$$

$$\zeta_j = (j-1)\Delta\zeta \quad 1 \leq j \leq M$$

$$\tau_n = (n-1)\Delta\tau \quad 1 \leq n \leq \infty$$

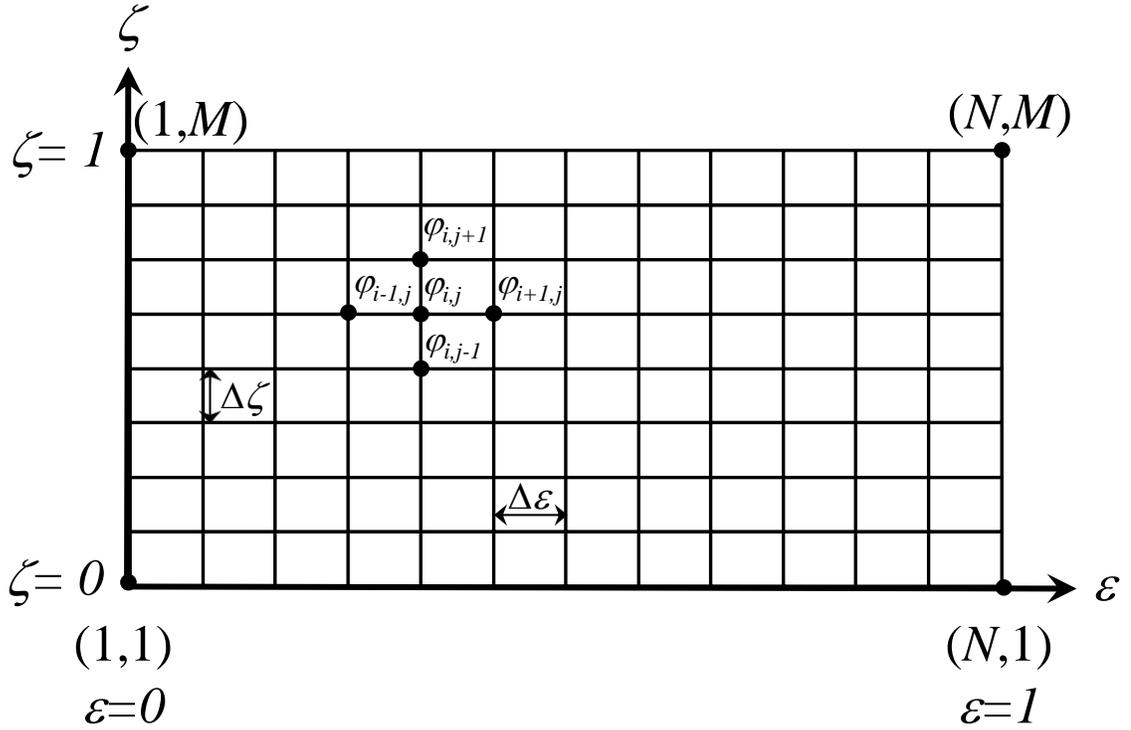


Figura 5. Discretización numérica utilizada para resolver la Ec. (10).

Sean $\varphi_{i,j}^n$ y $\varphi_{i,j}^{n+1}$ las concentraciones adimensionales de amoxicilina en el hidrogel en el nodo i,j al tiempo anterior (n) y al tiempo actual ($n+1$), respectivamente. Si $\Delta\tau$ es el paso de integración con respecto al tiempo adimensional, las derivadas parciales de la Ec. (10) se pueden aproximar mediante las siguientes expresiones:

$$\frac{\partial\varphi}{\partial\tau} \approx \frac{\varphi_{i,j}^{n+1} - \varphi_{i,j}^n}{\Delta\tau} \quad (22)$$

$$\frac{\partial\varphi}{\partial\varepsilon} \approx \frac{\varphi_{i+1,j}^n - \varphi_{i-1,j}^n}{2(\Delta\varepsilon)} \quad (23)$$

$$\frac{\partial^2 \varphi}{\partial \varepsilon^2} \approx \frac{\varphi_{i-1,j}^n - 2\varphi_{i,j}^n + \varphi_{i+1,j}^n}{(\Delta \varepsilon)^2} \quad (24)$$

$$\frac{\partial^2 \varphi}{\partial \zeta^2} \approx \frac{\varphi_{i,j-1}^n - 2\varphi_{i,j}^n + \varphi_{i,j+1}^n}{(\Delta \zeta)^2} \quad (25)$$

Se hace notar que en las Ecs. (22) a (25), las derivadas parciales se evalúan con los valores de la variable dependiente en el tiempo precedente (n). Sustituyendo las Ecs. (22) a (25) en (11) se obtiene:

$$\frac{\varphi_{i,j}^{n+1} - \varphi_{i,j}^n}{\Delta \tau} = \frac{\varphi_{i-1,j}^n - 2\varphi_{i,j}^n + \varphi_{i+1,j}^n}{(\Delta \varepsilon)^2} + \frac{1}{(i-1)(\Delta \varepsilon)} \frac{(\varphi_{i+1,j}^n - \varphi_{i-1,j}^n)}{2(\Delta \varepsilon)} + \lambda^2 \left[\frac{\varphi_{i,j-1}^n - 2\varphi_{i,j}^n + \varphi_{i,j+1}^n}{(\Delta \zeta)^2} \right] \quad (26)$$

Definiendo los parámetros:

$$\sigma = \frac{(\Delta \tau)}{(\Delta \varepsilon)^2} \quad (27)$$

$$\beta = \lambda^2 \frac{(\Delta \tau)}{(\Delta \zeta)^2} \quad (28)$$

Sustituyendo las Ecs. (27) y (28) en (26) y despejando φ_{ij}^{n+1} se obtiene:

$$\varphi_{i,j}^{n+1} = \varphi_{i,j}^n + \sigma(\varphi_{i-1,j}^n - 2\varphi_{i,j}^n + \varphi_{i+1,j}^n) + \frac{\sigma}{2(i-1)}(\varphi_{i+1,j}^n - \varphi_{i-1,j}^n) + \beta(\varphi_{i,j-1}^n - 2\varphi_{i,j}^n + \varphi_{i,j+1}^n) \quad (29)$$

$$2 \leq i \leq N-1, \quad 2 \leq j \leq M-1$$

La Ec. (29) proporciona explícitamente el valor de la concentración adimensional de amoxicilina en el interior del hidrogel al tiempo actual: $\varphi_{i,j}^{n+1}$ a partir de su valor en el tiempo anterior: $\varphi_{i,j}^n$ y los valores anteriores de los puntos vecinos: $\varphi_{i-1,j}^n$, $\varphi_{i+1,j}^n$, $\varphi_{i,j+1}^n$ y $\varphi_{i,j-1}^n$ los cuales son conocidos. La Ec. (29) es la solución numérica de la Ec. (10) para los nodos interiores: $2 \leq i \leq N-1$, $2 \leq j \leq M-1$. Para el esquema de la Figura 5, la condición inicial y condiciones frontera se expresan numéricamente como:

$$\text{CI: } n=1 \quad 1 \leq i \leq N \quad 1 \leq j \leq M \quad \varphi_{i,j}^1 = 1 \quad (30)$$

$$\text{CF1: } n > 1 \quad i=1 \quad 1 \leq j \leq M \quad \varphi_{1,j}^n = \varphi_{2,j}^n \quad (31)$$

$$\text{CF2: } n > 1 \quad i=N \quad 1 \leq j \leq M \quad \varphi_{N,j}^n = 0 \quad (32)$$

$$\text{CF3: } n > 1 \quad 1 \leq i \leq N \quad j=1 \quad \varphi_{i,1}^n = \varphi_{i,2}^n \quad (33)$$

$$\text{CF4: } n > 1 \quad 1 \leq i \leq N \quad j=M \quad \varphi_{i,M}^n = 0 \quad (34)$$

Las Ecs. (30) a (34) representan la solución completa de la Ec. (29), y proporcionan los valores de la concentración de amoxicilina en el cilindro de hidrogel a cualquier tiempo. Una vez que los valores de $\varphi_{i,j}^{n+1}$ son conocidos, la forma numérica de las Ecs. (13) y (15) se utiliza para calcular la rapidez de liberación radial y axial:

$$W_{Ar}^{n+1} = -4\pi D_A h (C_{A0} - C_{Aeq}) \sum_{j=1}^{j=M-1} \frac{1}{2} \left[\frac{(\varphi_{N,j}^{n+1} - \varphi_{N-1,j}^{n+1})}{\Delta \varepsilon} + \frac{(\varphi_{N,j+1}^{n+1} - \varphi_{N-1,j+1}^{n+1})}{\Delta \varepsilon} \right] \Delta \zeta \quad (35)$$

$$W_{Az}^{n+1} = \frac{-4\pi D_A R^2 (C_{A0} - C_{Aeq})}{h} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{2} \left[\varepsilon_i \frac{(\varphi_{i,M}^{n+1} - \varphi_{i,M-1}^{n+1})}{\Delta\zeta} + \varepsilon_{i+1} \frac{(\varphi_{i+1,M}^{n+1} - \varphi_{i+1,M-1}^{n+1})}{\Delta\zeta} \right] \Delta\varepsilon \quad (36)$$

donde las integrales de las Ecs. (13) y (15) han sido reemplazadas por las sumatorias correspondientes utilizando el método de suma de trapezios.

La secuencia de cálculo para la solución numérica de la Ec. (10) incluye los siguientes pasos:

1. Lectura de datos del sistema: C_{A0} , C_{Aeq} , h , R , D_A
2. Lectura de los parámetros numéricos: N , M , $\Delta\tau$, n_{max} y cálculo de parámetros numéricos: σ y β mediante las Ecs. (27) y (28)
3. Asignar condición inicial: $\varphi_{i,j}^1 = 1$ en todos los nodos del dominio
4. Avanzar el paso de integración a $n+1$
5. Calcular $\varphi_{i,j}^{n+1}$ mediante las Ecs. (22) a (28) en los nodos interiores mediante la Ec. (29). Asigna las condiciones frontera mediante las Ecs. (30) a (34).
6. Calcular W_{Ar} , W_{Az} y W_A mediante las Ecs. (35) a (36)
7. Repetir los pasos 4 a 6 hasta alcanzar el tiempo máximo de integración.

El algoritmo anterior fue codificado en lenguaje Fortran 90 y ejecutado en una computadora personal utilizando el compilador Microsoft Developer Studio. Los valores numéricos de: $\varphi_{i,j}^{n+1}$, W_{Ar}^{n+1} , W_{Az}^{n+1} y W_A^{n+1} fueron almacenados en disco a

diferentes valores del tiempo para su posterior análisis gráfico. La visualización del campo de concentración adimensional $\phi_{i,j}^{n+1}$ se realizó mediante el software FIELDVIEW.

4.3 Determinación de la difusividad de la amoxicilina en el hidrogel

La determinación de la difusividad de la amoxicilina en el hidrogel D_A se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito a continuación. Para los datos experimentales de F_A vs tiempo reportados por Pérez-Martínez (2010), se fijó arbitrariamente un valor inicial de la difusividad D_A . Dicho valor se sustituyó en la Ec. (21) para todos los valores del tiempo t en los cuales se midió experimentalmente el valor de la fracción liberada F_A . Enseguida se determinó el factor de correlación r^2 de acuerdo a la siguiente expresión:

$$r^2 = 1 - \frac{\sum_{k=1}^c (F_{Ai}^{\text{exp}} - F_{Ai}^{\text{cal}})^2}{\sum_{k=1}^c (F_{Ai}^{\text{exp}} - \hat{F}_A^{\text{exp}})^2} \quad (37)$$

donde F_{Ai}^{exp} y F_{Ai}^{cal} son las fracciones de amoxicilina liberada experimental y calculada, respectivamente, en el punto experimental i , \hat{F}_A^{exp} es el promedio aritmético de los valores experimentales, y c es el número de datos experimentales. La Ec. (37) indica que la concordancia entre los valores calculados y experimentales se alcanza conforme el valor de r^2 se aproxima a la unidad. Con este fin, el valor de D_A se modificó en sucesivas iteraciones hasta lograr un valor de r^2 lo más cercano a la unidad. Para dichas iteraciones se utilizó la herramienta Solver incluida en la hoja electrónica Excel.

El procedimiento anterior se repitió para cada condición experimental reportada por Pérez-Martínez (2010) en los cuales se varió la temperatura, pH de la solución buffer y composición del hidrogel. Los valores de D_A así determinados se graficaron en función de dichas variables de entrada con el fin de analizar su comportamiento. Una vez obtenidos los valores de D_A mediante el anterior procedimiento, el cálculo del campo de concentración adimensional y los valores de la rapidez de liberación W_{Ar} , W_{Az} y W_A se determinaron para un caso típico mediante el procedimiento numérico descrito en la sección anterior.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Validación del Modelo Matemático

En la tabla I se muestran los valores de la difusividad de amoxicilina en los hidrogeles de PAAm y γ -PGA calculados mediante el procedimiento iterativo descrito previamente para todas las condiciones experimentales reportadas por Rodríguez-Félix (2012). Los valores de D_A se encuentran entre $0.1-3.9 \times 10^{-6}$ cm^2/s , lo que concuerda con el orden de magnitud de difusividades de solutos en líquidos (Hines y Maddox, 1985). Este resultado es razonable en virtud de que más del 90% del peso del hidrogel hidratado es debido al agua. Se hace notar que los valores del coeficiente de correlación r^2 calculados mediante la ecuación 37 variaron entre 0.958-0.990, lo que indica en general una concordancia satisfactoria de las predicciones del modelo con los datos experimentales.

Lo anterior se observa en las Figuras 6 y 7 donde se muestran los valores experimentales y calculados de la fracción de amoxicilina liberada en función del tiempo para todas las condiciones experimentales. Aunque en algunos puntos se observan desviaciones entre los valores calculados y experimentales, en general las predicciones del modelo matemático concuerdan razonablemente con las tendencias observadas en los experimentos hasta algunos minutos antes de alcanzarse el equilibrio.

Las curvas de fracción liberada mostradas en las Figuras 6 y 7 muestran un comportamiento similar. A tiempo cero la fracción de amoxicilina liberada es cero; sin embargo, a medida que transcurre el tiempo esta aumenta hasta tender a un valor de equilibrio. La fracción de amoxicilina liberada así como el

Tabla I. Valores calculados de difusividad de amoxicilina en hidrogeles de PAAm y γ -PGA

Experimento No.	Contenido de γ -PGA, % peso	pH	Temperatura, °C	$D_A \times 10^6$ cm ² /s	r^2
1	0	3	25	.107	0.980
2	5	3	25	.161	0.970
3	10	3	25	.213	0.973
4	15	3	25	.265	0.970
5	20	3	25	.34	0.970
6	0	7.2	25	.16	0.952
7	5	7.2	25	.26	0.967
8	10	7.2	25	.41	0.962
9	15	7.2	25	.51	0.978
10	20	7.2	25	.73	0.968
11	0	7.2	37	.77	0.985
12	5	7.2	37	.941	0.982
13	10	7.2	37	1.22	0.959
14	15	7.2	37	1.49	0.958
15	20	7.2	37	1.88	0.972
16	0	7.2	45	1.45	0.967
17	5	7.2	45	2.01	0.977
18	10	7.2	45	2.58	0.990
19	15	7.2	45	3.13	0.990
20	20	7.2	45	3.9	0.985

tiempo en que se alcanza el equilibrio dependen de la temperatura, pH y contenido de γ -PGA en el hidrogel.

Las curvas de fracción liberada mostradas en las Figuras 6 y 7 muestran un comportamiento similar. A tiempo cero la fracción de amoxicilina liberada es cero; sin embargo, a medida que transcurre el tiempo esta aumenta hasta tender a un valor de equilibrio. La fracción de amoxicilina liberada así como el tiempo en que

se alcanza el equilibrio dependen de la temperatura, pH y contenido de γ -PGA en el hidrogel.

Se hace notar que en las Figuras 6 y 7 las predicciones del modelo matemático no incluyen el cálculo del equilibrio en virtud de que el modelo supone que la solución líquida se comporta como un sumidero perfecto. A pesar de lo anterior, las predicciones del modelo concuerdan satisfactoriamente con los datos experimentales hasta minutos antes de alcanzarse el equilibrio, lo cual ocurre alrededor de los 240 minutos para las Figuras 6 y 7(a), y a los 120 minutos en la Figura 7(b)

Por otro lado, en las Figuras 6 y 7 se observa que al aumentar la cantidad de γ -PGA en el hidrogel aumenta la fracción de amoxicilina liberada a un determinado tiempo. Es decir, la rapidez de liberación de amoxicilina aumenta con el contenido de γ -PGA. Este comportamiento se puede explicar en función del carácter hidrofílico de este polímero, el cual posee en su estructura grupos carboxilos los cuales atraen a las moléculas de agua. Esto a su vez produce un mayor grado de hidratación del hidrogel, y por tanto una mayor libertad de movimiento de la amoxicilina a través de las cadenas que forman la red, y una mayor liberación del antibiótico.

Comparando las Figuras 6(a) y 6(b) se observa en general que los valores de la fracción de amoxicilina liberada a $\text{pH}=7.2$ son mayores que los obtenidos a $\text{pH}=3$; es decir, el aumento del pH produce una mayor liberación del medicamento. Nuevamente, este comportamiento puede explicarse en función del carácter iónico del γ -PGA, ya que al aumentar el pH los grupos carboxilos que forman parte de la cadena del γ -PGA se ionizan y cargan negativamente, lo que ocasiona la repulsión electrostática entre las cadenas de γ -PGA, dando como resultado una mayor liberación de amoxicilina (Perez Martinez, 2010).

Finalmente, la comparación de las Figuras 7(a) y 7(b) muestran el efecto de la temperatura a un pH fijo de 7.2. En general, la fracción de amoxicilina liberada a 45°C (Figura 7b) son mayores que los observados a 37°C (Figura 7a). Este es un comportamiento esperado, ya que al aumentar la temperatura se incrementa la energía cinética de las moléculas de amoxicilina y por lo tanto su movilidad en la matriz del hidrogel, lo que a su vez favorece su liberación. Asimismo, el aumento de la temperatura favorece la disociación de los puentes de hidrógeno entre las cadenas poliméricas del hidrogel, lo que provoca la separación de las mismas facilitando el transporte del fármaco hacia la solución circundante. La mayor rapidez de liberación a 45°C permite además que el equilibrio se alcance en un tiempo más corto (120 min) que el tiempo requerido a 37°C (240 min), como se observa en las Figuras 7(a) y 7(b).

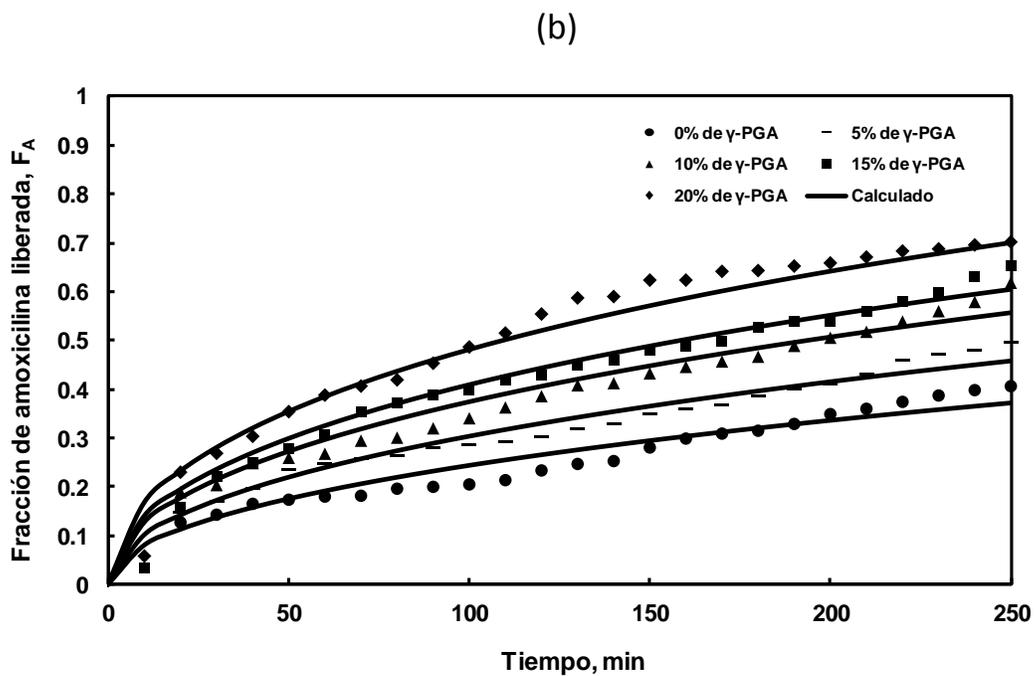
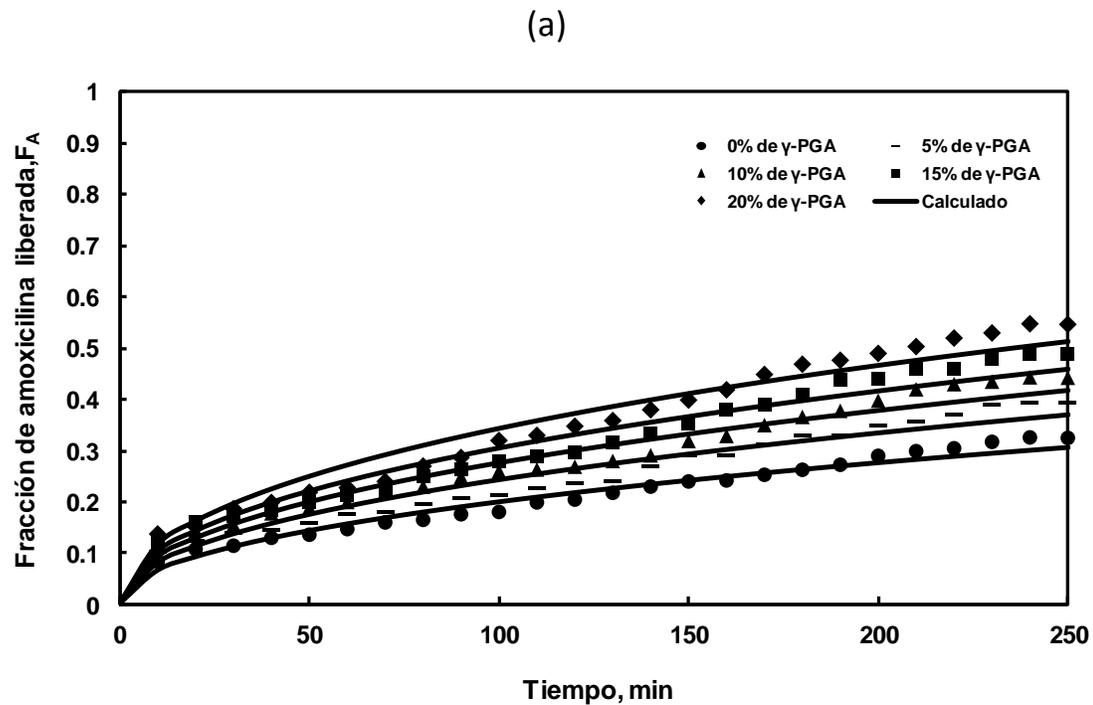


Figura 6. Valores experimentales y calculados de la fracción de amoxicilina

liberada en función del tiempo y el contenido de γ -PGA en el hidrogel a 25 °C;
(a) pH=3, (b) pH=7.2.

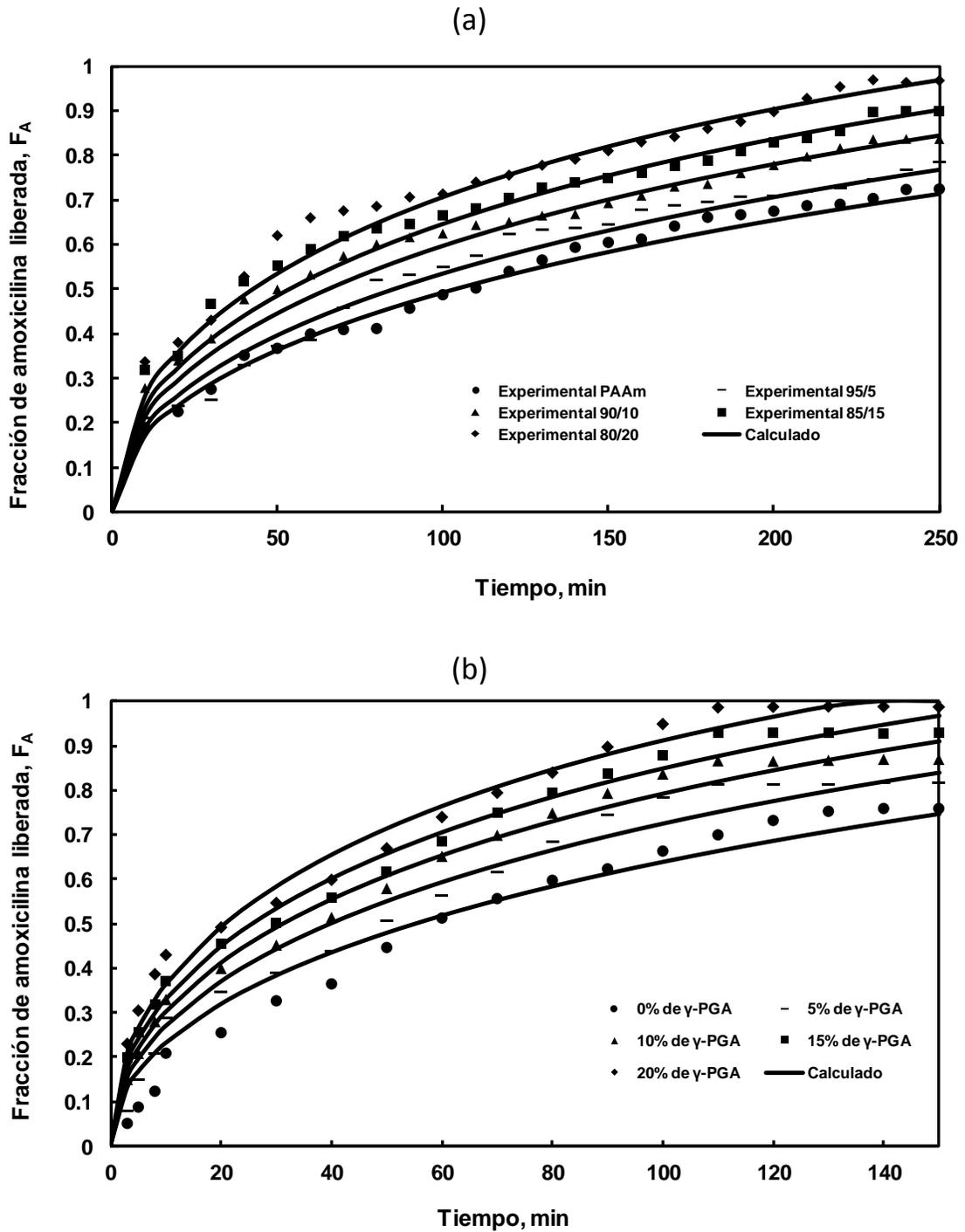


Figura 7. Valores experimentales y calculados de la fracción de amoxicilina

liberada en función del tiempo y el contenido de γ -PGA en el hidrogel a pH=7.2.
(a) 37 °C; (b) 45 °C

A partir de la metodología descrita en el Capítulo 5, se calculó la difusividad de la amoxicilina en el hidrogel D_A para todas las condiciones experimentales mostradas en la Tabla 1. Los valores obtenidos se muestran en las Figuras 8 y 9. Se hace notar que la difusividad D_A representa una medida de la facilidad de la amoxicilina para transportarse a través de la matriz del hidrogel a consecuencia de choques con otras moléculas. Por lo tanto, su valor numérico está directamente relacionado con la rapidez con la que puede alcanzar las paredes del hidrogel y liberarse a la solución circundante en un instante dado.

En la figura 8 se muestran los valores de D_A a 25 °C en función del contenido de γ -PGA y el pH de la solución. Se observa que el valor de D_A aumenta con el contenido de γ -PGA y el pH de la solución. Estos resultados concuerdan con las observaciones de las Figuras 6 y 7 y son atribuidas a los efectos discutidos anteriormente de hinchamiento debido al carácter hidrofílico y a la ionización, respectivamente, de los grupos carboxilos presentes en la estructura del γ -PGA.

En la Figura 9 se comparan los valores de la difusividad de amoxicilina en el hidrogel calculadas a pH=7.2 en función del contenido de γ -PGA y la temperatura. De las curvas de la figura 9 se puede notar que al aumentar la temperatura, las curvas alcanzan valores mas altos de difusividad, siendo la de 45°C la que alcanza mayores valores de difusividad. Esto es ocasionado especialmente por los enlaces de hidrógeno de las cadenas de γ -PGA, dando paso al hinchamiento a temperaturas elevadas.

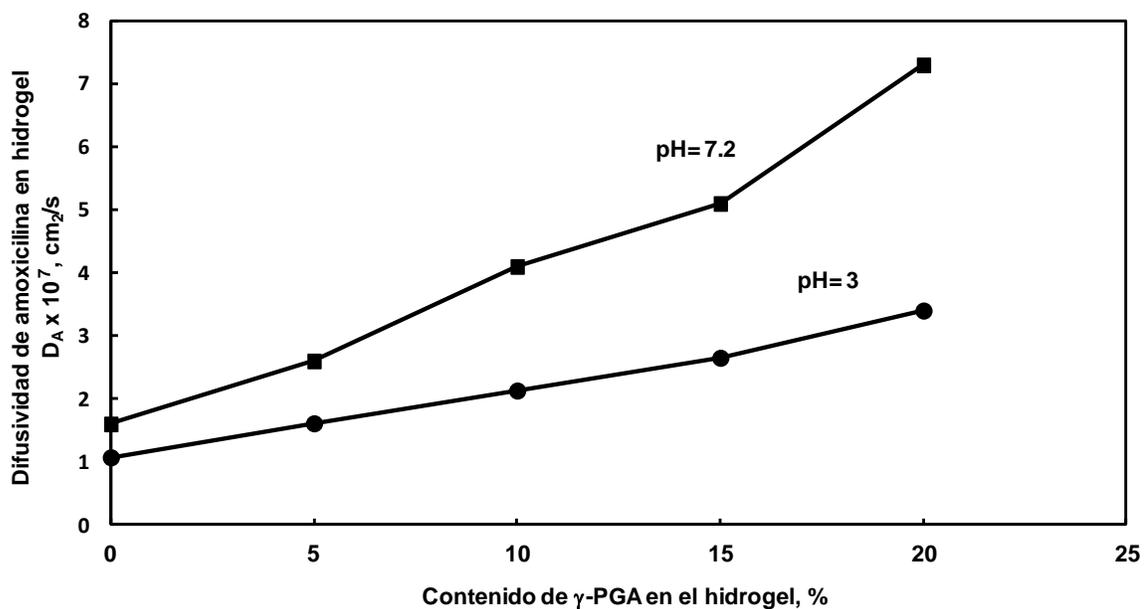


Figura 8. Valores de la difusividad de amoxicilina en los hidrogeles a 25 °C en función de su contenido de γ -PGA y pH.

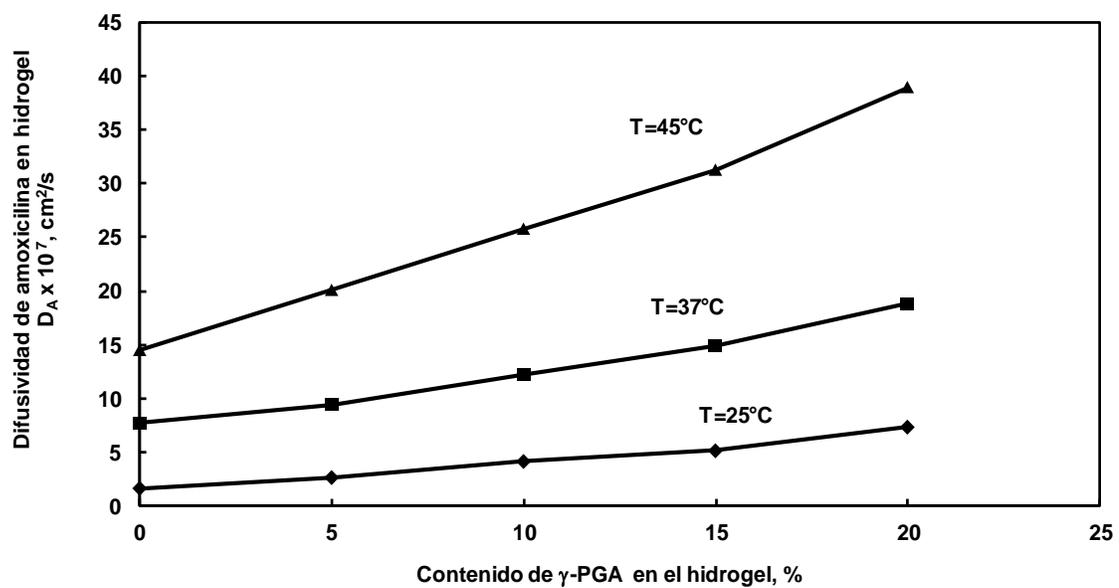


Figura 9. Valores de la difusividad de amoxicilina en los hidrogeles a pH = 7.2 en función de su contenido de γ -PGA y temperatura.

5.2 Análisis de la Liberación de Amoxicilina a Partir del Hidrogel

En virtud de que el modelo matemático representó razonablemente la fracción de amoxicilina liberada en función del tiempo, puede ser utilizado para analizar el comportamiento de la liberación de amoxicilina a partir de los cilindros de hidrogel. Con tal propósito, se llevó a cabo la simulación de un caso típico. Como ejemplo, se seleccionó el caso correspondiente a 37°C, pH=7.2 y contenido de 20% de γ -PGA.

A partir de la solución de la Ec. (29) se obtuvieron los contornos de concentración de amoxicilina adimensional φ en el interior del hidrogel. Los resultados se muestran en la Figura 10 en la cual los valores de φ están representados por la escala de color a la derecha de cada imagen. Se observa que a $t=0$ el hidrogel se encuentra uniformemente cargado de amoxicilina, lo que se indica por el color rojo uniforme. Al ponerse en contacto con la solución buffer, la concentración de amoxicilina en las caras del cilindro se hace cero ya que el líquido actúa como un sumidero perfecto. Esto produce un fuerte gradiente de concentración en las cercanías de las caras del cilindro, lo que se evidencia en la imagen para $t=10$ min.

Los gradientes de concentración en dirección radial y axial producen el transporte de la amoxicilina desde el centro hacia las paredes; es decir, en las direcciones horizontal y vertical en la Figura 10, y finalmente hacia la solución circundante. Conforme pasa el tiempo, la difusión bidimensional de amoxicilina ocasiona una reducción gradual en los gradientes de concentración internos, lo que se evidencia en las imágenes para tiempos de 50 a 240 min. Eventualmente, el sistema tiende al equilibrio, el cual en el presente caso es representado por el color azul.

Un objetivo del presente trabajo fue determinar cuantitativamente la rapidez de liberación de la amoxicilina a partir del hidrogel. Mediante las Ecs. (12) a (16) se

calculó la rapidez de liberación de amoxicilina en dirección radial, axial y total para el caso en cuestión. Los resultados se muestran en la Figura 11. Debido a que los valores de las tres cantidades cambian drásticamente en los primeros 0.2 min (12 s) y posteriormente disminuyen gradualmente, la gráfica se muestra en el intervalo de 0 a 0.2 min.

La Figura 11 muestra que la rapidez de liberación axial es en todo momento mayor que la radial. Esto es debido a las dimensiones del hidrogel, ya que la distancia que debe recorrer la amoxicilina desde el centro hacia las caras circulares (0.2 cm) es menor que hacia la cara lateral (0.85 cm). Consecuentemente, el área interfacial de las caras circulares a través de la cual se libera la amoxicilina (4.5 cm^2) es mayor que el área interfacial correspondiente en la cara lateral del cilindro (2.1 cm^2)

En la Figura 12 se muestra el cociente entre la rapidez de liberación axial y radial contra el tiempo. Este valor disminuye con el tiempo y se vuelve aproximadamente constante en el intervalo de tiempo mostrado. Se observa que la rapidez de liberación axial en tiempos cortos es aproximadamente 9 veces mayor que la radial y desciende a 2.5 conforme transcurre el tiempo. El orden de magnitud de las cantidades mostradas en la Figura 12 confirman que el transporte de la amoxicilina en el interior del hidrogel es bidimensional.

Los resultados del presente trabajo demuestran la factibilidad técnica de los hidrogeles de PAAm y γ -PGA como potenciales sistemas de liberación controlada de amoxicilina.

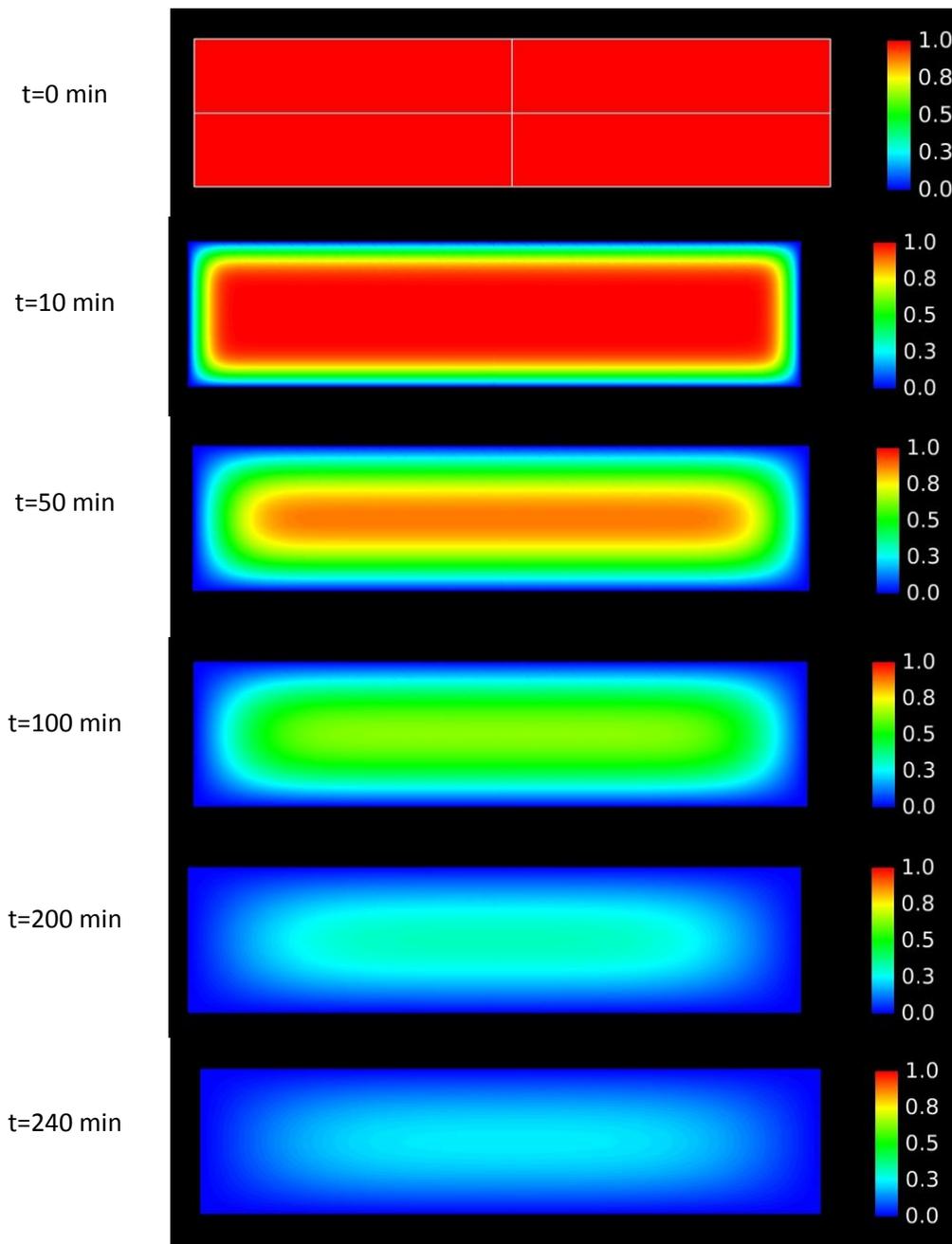


Figura 10. Contornos de concentración adimensional de amoxicilina en el hidrogel ϕ como función del tiempo. Condiciones experimentales: 37 °C, pH=7.2, 20% de γ -PGA. La imagen para t=0 muestra los ejes coordenados; el eje horizontal representa el diámetro del cilindro, el eje vertical representa la altura total del cilindro 2h.

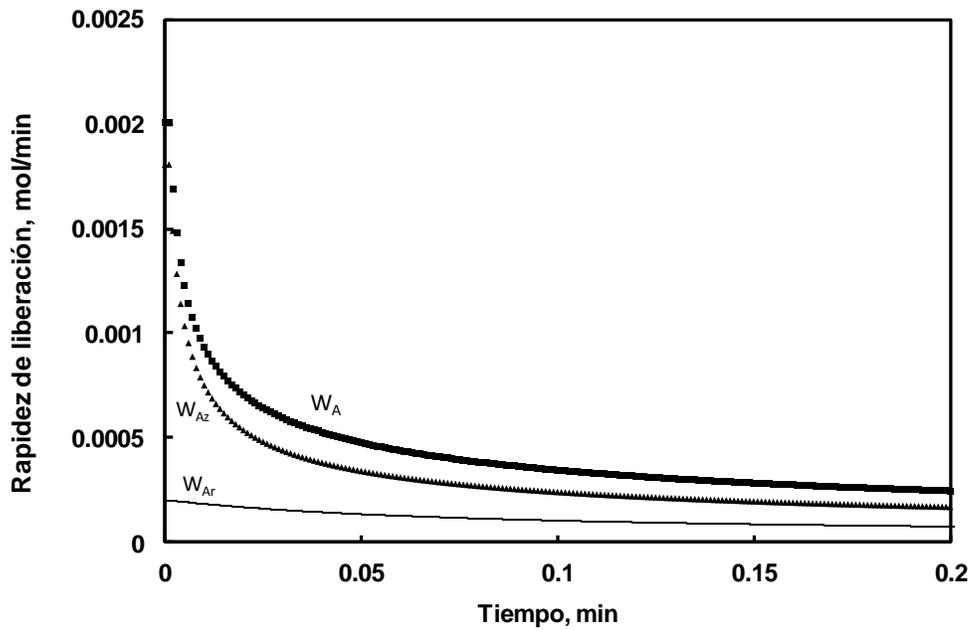


Figura 11. Rapidez de liberación de amoxicilina correspondiente a un hidrogel de PAAm/ γ -PGA con contenido de γ -PGA de 20%, en soluciones buffer a pH 7.2 y 37°C.

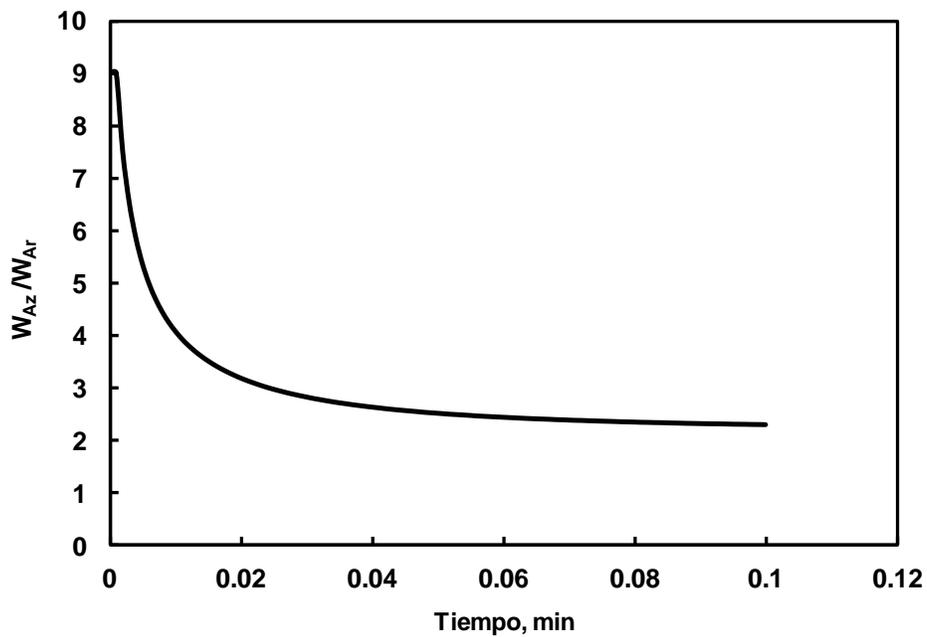


Figura 12. W_{Az}/W_{Ar} vs tiempo correspondiente a un hidrogel de PAAm/ γ -PGA con contenido de γ -PGA de 20%, en soluciones buffer a pH 7.2 y 37°C.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

1. Se desarrolló un modelo bidimensional para representar la liberación de amoxicilina de cilindros de hidrogeles de PAAm- γ -PGA en presencia de una solución buffer de fosfato ácido de sodio, ácido cítrico y agua destilada.
2. Las predicciones del modelo matemático concordaron satisfactoriamente con los datos experimentales en términos de la fracción liberada de amoxicilina como función del tiempo.
3. Los valores de difusividad de amoxicilina calculados mediante el modelo matemático en las condiciones de estudio variaron entre $0.1-3.9 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$, lo que concuerda con el orden de magnitud de difusividades en líquidos.
4. La difusividad de la amoxicilina en los cilindros de hidrogel aumentó con el contenido de γ -PGA en el hidrogel, el pH de la solución buffer y la temperatura. Dichos efectos se explican en base a los grupos funcionales presentes en las cadenas del hidrogel y a la naturaleza molecular de la difusión.
5. Las predicciones del modelo matemático indican que la rapidez de liberación de amoxicilina en dirección axial es 2.5-9 veces mayor

que la radial, lo que confirma que el transporte de amoxicilina en la matriz del hidrogel es bidimensional.

6. Se verificó la factibilidad técnica de los hidrogeles de PAAm y γ -PGA como sistemas de liberación controlada.

6.2 Recomendaciones

Para trabajos posteriores en esta área se hacen las siguientes recomendaciones:

1. Determinar experimentalmente las curvas de equilibrio de fases: hidrogel-solución acuosa a las condiciones experimentales de temperatura y pH del estudio.
2. Estudiar experimentalmente la cinética de expansión del hidrogel a las condiciones del estudio.
3. Incorporar la información de los puntos 1 y 2 al presente modelo matemático con el fin de mejorar sus predicciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

ARAGON FERNANDEZ JAVIER, G. S. R., FUENTES ESTEVES GASTON. **Estudio in vitro de liberacion de farmacos desde un biomaterial compuesto.** Revista CENIC 2010.

BAKER, R. W. Controlled release of biologically active agents. **Controlled release of biologically active agents.**, 1987. ISSN 0471837245.

ESCOBAR, J. et al. Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. **Revista Iberoamericana**, v. 3, p. 3, 2002.

GEHRKE, S. H.; CUSSLER, E. Mass transfer in pH-sensitive hydrogels. **Chemical engineering science**, v. 44, n. 3, p. 559-566, 1989. ISSN 0009-2509.

HELBLING, I. M. **Modelado matemático de la liberación controlada de fármacos desde dispositivos vaginales de tipo matriz monocapa con geometría de toro.** . 2012. Universidad Nacional del Litoral

HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 52, n. 12, p. 1145-1149, 1963. ISSN 1520-6017.

HINES, A.; MADDOX, R. Mass transfer: fundamentals and applications. 1985. **New Jersey: PTR Prentice-Hall Incorporated**, 1985.

KORSMEYER, R. W. et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25-35, 5// 1983. ISSN 0378-5173. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378517383900649> >.

KOU, J. H.; AMIDON, G. L.; LEE, P. I. pH-Dependent Swelling and Solute Diffusion Characteristics of Poly (Hydroxyethyl Methacrylate–CO–Methacrylie Acid) Hydrogels. **Pharmaceutical research**, v. 5, n. 9, p. 592-597, 1988. ISSN 0724-8741.

KWON, I. C.; BAE, Y. H.; KIM, S. W. Electrically credible polymer gel for controlled release of drugs. 1991.

PEDLEY, D. G.; SKELLY, P. J.; TIGHE, B. J. Hydrogels in biomedical applications. **British Polymer Journal**, v. 12, n. 3, p. 99-110, 1980. ISSN 1934-256X.

PEPPAS, N. A.; SAHLIN, J. J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 57, n. 2, p. 169-172, 12/22/ 1989. ISSN 0378-5173. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378517389903062> >.

PEREZ MARTINEZ, C. J. **Estudio de la liberacion controlada de amoxicilina, basada en sistemas de redes semi-interpenetradas formadas por poli(acrilamida) y poli(acido-a-glutamico)**. 2010. Universidad de sonora

PEÑARANDA, A. A.; LÓPEZ, M. E. L. HIDROGELES. POTENCIALES BIOMATERIALES PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTOS-Hydrogels. Potentials biomaterials for controlled drug delivery. **Revista Ingeniería Biomédica**, v. 3, n. 5, p. 83-94, 2009. ISSN 1909-9991.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S. Synthetic hydrogels for biomedical applications. **Hydrogels for Medical and Related Applications, ACS symposium series**, v. 31, p. 1-36, 1976.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **Journal of Controlled Release**, v. 5, n. 1, p. 23-36, 6// 1987. ISSN 0168-3659. Available at: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0168365987900344> >.

RODRIGUEZ-FELIX, D. et al. pH-and temperature-sensitive semi-interpenetrating network hydrogels composed of poly (acrylamide) and poly (γ -glutamic acid) as amoxicillin controlled-release system. **Polymer bulletin**, v. 68, n. 1, p. 197-207, 2012. ISSN 0170-0839.

SÁEZ, V.; HERNÁNDEZ, E.; ANGULO, L. S. Sistemas de liberación controlada de medicamentos. **Rev Iberoam Polím**, v. 3, p. 1-17, 2002.

SÁEZ, V.; HERNÁNDEZ, E.; LÓPEZ, L. Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v. 4, n. 2, p. 111-122, 2003.

SÁEZ, V.; HERNÁNDEZ, E.; SANZ-ANGULO, L. Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v. 4, n. 1, p. 21-91, 2003.

WICHTERLE, O. Hydrogels. **Encyclopedia of polymer science and technology**, v. 15, p. 273-291, 1971.

WOOD, J.; ATTWOOD, D.; COLLETT, J. The influence of gel formulation on the diffusion of salicylic acid in polyHEMA hydrogels. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 34, n. 1, p. 1-4, 1982. ISSN 2042-7158.