



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

**HIDROGELES DE N-ISOPROPILACRILAMIDA Y ÁCIDO 2-METACRILILOXIBENZOICO**

TESIS

Para obtener el título de  
Químico Farmacobiólogo

Por

ERIKA MONSERRAT RUVALCABA DEL AGUILA

Director de tesis

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

M.C. Kenia Palomino Vizcaíno

Tijuana B.C

Octubre 2017



**Universidad Autónoma de Baja California**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA**  
"2017 Año del 60 Aniversario de la Universidad Autónoma de Baja California"

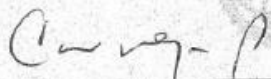
FOLIO No. 20

Tijuana, B. C., a 28 de noviembre de 2017

C. Erika Monserrat Ruvalcaba del Aguila  
Pasante de Químico Farmacobiólogo  
Presente

El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la Opción Tesis  
Es propuesto, por el Dr. José Manuel Cornejo Bravo y La M.C. Kenia Palomino Vizcaino quien será el responsable de la calidad de trabajo que usted presente, referido al tema "Hidrogeles de n-Isopropilacrilamida y acido 2-Metacriloiloxibenzoico", el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- RESUMEN
- II.- INTRODUCCIÓN
- III.- PARTE EXPERIMENTAL
- IV.- DISCUSIÓN Y RESULTADOS
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- REFERENCIAS
- VII. ANEXOS



Dra. José Manuel Cornejo Bravo  
Director de Tesis

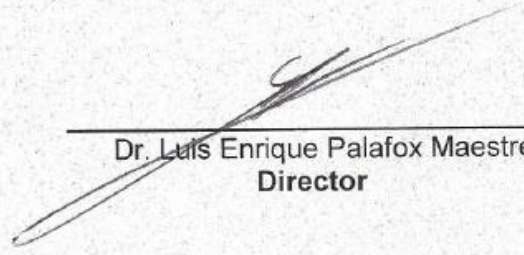


M.C. Kenia Palomino Vizcaino  
Directora de Tesis


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS  
QUÍMICAS E INGENIERÍA



Dr. Luis Enrique Palafox Maestre  
Director



Dr. José Luis González Vázquez  
Subdirector

# ÍNDICE

	Página
Abreviaturas y símbolos	6
Índice de figuras	7
Índice de ecuaciones	7
Índice de tablas	7
Índice de graficas	8
<b>CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN</b>	
I.1. Antecedentes	11
I.2. Justificación	13
I.3. Objetivo General	14
I.4. Objetivos Específicos	14
<b>CAPÍTULO II TEORÍA GENERAL</b>	
II.1. Polímeros	16
II.1.1 Procesos de polimerización	18
II.1.2 Polímeros ramificados y reticulados	19
II.3. Copolímero	21
II.4. Geles	22
II.5. Vías de administración	32
<b>CAPÍTULO III EXPERIMENTAL</b>	
III.1. Purificación de N-isopropilacrilamida	35
III.2. Síntesis de MAOB	35

III.3.	Preparación de hidrogeles NIPAAm/MAOB con diferentes proporciones en porcentaje	37
III.4.	Cinética de hinchamiento	38
III.5.	Cinética de contracción	38
III.6.	Cinética de hinchamiento con temperatura	39
III.7.	Cargado vitamina B <sub>12</sub> en hidrogeles de NIPAAm/MAOB	39
III.8.	Liberación de vitamina B <sub>12</sub> de hidrogeles de NIPAAm/MAOB	39
<b>CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>		
IV.1.	Síntesis de MAOB	41
IV.2.	Preparación de hidrogeles NIPAAm/MAOB con diferentes %	42
IV.3.	Cinética de hinchamiento	43
IV.4.	Cinética de contracción	45
IV.5.	Liberación de Vitamina B <sub>12</sub>	48
<b>CAPÍTULO V CONCLUSIONES</b>		51
<b>CAPÍTULO VI REFERENCIAS</b>		55
<b>CAPÍTULO VII ANEXOS</b>		59

## ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

APS	Persulfato de amonio
NIPAAm	N-isopropilacrilamida
MAOB	Acido 2-metacriloiloxibenzoico
cm	Centímetro
mm	Milímetro
Min	Minutos
pH	Potencial de hidrógeno
Q	Grado de hinchamiento por relación de pesos
Temed	N,N,N,N-tetrametilendiamina
Ttr	Temperatura de transición
Vit B <sub>12</sub>	Vitamina B <sub>12</sub>
Wh	Peso del gel hinchado
Ws	Peso del gel seco
°C	Grados centígrados
DMAP	4-dimetilaminopiridina
TEA	Trietilamina
DCM	Diclorometano
HCl	Ácido clorhídrico
ml	mililitros
IR	Infrarrojo
TLC	Cromatografía en capa fina

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Fig.</b>		<b>Página</b>
<b>1</b>	Polímeros lineales, unidad monómerica y su respectiva unidad repetitiva.	<b>17</b>
<b>2</b>	Tipos de copolímeros.	<b>21</b>
<b>3</b>	Comparación entre un tratamiento convencional de dosis sucesivas con un sistema ideal de dosificación controlada.	<b>26</b>
<b>4</b>	Representación esquemática de liberación controlada de fármaco.	<b>29</b>
<b>5</b>	La liberación de fármacos a partir de hidrogeles (a) implantes o sistemas orales, y (b) sistemas a través de la piel (transdérmicos).	<b>30</b>
<b>6</b>	Procesos de transporte en los sistemas transdérmicos.	<b>31</b>
<b>7</b>	Ruta de síntesis de MAOB.	<b>36</b>
<b>8</b>	Sólido de MAOB.	<b>41</b>
<b>9</b>	Espectro FTIR de MAOB.	<b>42</b>
<b>10</b>	Imagen de hidrogeles NIPAAm/MAOB.	<b>43</b>

## ÍNDICE DE ECUACIONES

<b>1</b>	Grado de hinchamiento	<b>38</b>
----------	-----------------------	-----------

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>1</b>	Clasificación de tipos de gel.	<b>23</b>
<b>2</b>	Hidrogeles NIPAAm/MAOB a diferentes concentraciones y temperaturas.	<b>37</b>
<b>3.</b>	Cargado de vitamina B12.	<b>50</b>

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

<b>1</b>	Cinética de hinchamiento a 25°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 4°C.	<b>44</b>
<b>2</b>	Cinética de hinchamiento a 25°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 35 °C.	<b>44</b>
<b>3</b>	Cinética de hinchamiento a 25°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 45 °C.	<b>45</b>
<b>4</b>	Cinética de contracción a 42°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 4 °C.	<b>46</b>
<b>5</b>	Cinética de contracción a 42°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 35°C.	<b>47</b>
<b>6</b>	Cinética de contracción a 42°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 45°C.	<b>47</b>
<b>7</b>	Liberación de vitamina B <sub>12</sub> hidrogeles NIPAAm/MAOB a 4 °C.	<b>48</b>
<b>8</b>	Liberación de vitamina B <sub>12</sub> hidrogeles NIPAAm/MAOB a 35 °C.	<b>49</b>
<b>9</b>	Liberación de vitamina B <sub>12</sub> hidrogeles NIPAAm/MAOB a 45 °C.	<b>50</b>

## **Agradecimientos**

Le agradezco a Dios por concederme la oportunidad de presentar este trabajo, por darme unos maravillosos papás, esposo e hija que sin duda alguna me apoyaron cada uno de diferente manera, pero sin ellos no podría haber realizado mi carrera y menos esta tesis, gracias a mis asesores de tesis por su paciencia, tolerancia, por transmitirme su conocimiento, sabiduría y por último pero no menos importantes a mis amigos que me apoyaron, alentaron y creyeron en mí.

## **Agradecimientos institucionales**

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California, bajo la dirección de los profesores:

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

y

M.C Kenia Palomino Vizcaíno

CAPÍTULO I  
**INTRODUCCIÓN**

## **I.1. Antecedentes**

El avance creciente en los últimos años sobre hidrogeles con facultades de liberar su carga en su sitio de acción, en tiempo y velocidad deseada es lo que muestra el interés sobre estos sistemas. Esto genera nuevas alternativas para el desarrollo y mejora de sistemas de liberación de fármacos óptimos para tratamientos terapéuticos, reduciendo así las posibles reacciones adversas y/o toxicidad que dichos tratamientos pudiesen generar.

Los hidrogeles son materiales muy apropiados para aplicaciones en medicina dada su buena interacción con tejidos vivos, ya que muestran buenas propiedades de biocompatibilidad, debido principalmente a su consistencia blanda, elástica y contenido de agua. Además su característica de hinchamiento en medio acuoso les aporta la propiedad de absorber, retener y liberar bajo condiciones controladas. En la aplicación como liberadores de medicamentos, los hidrogeles han sido ampliamente usados como productos farmacéuticos, cultivo celular e implantes biomédicos.

El ácido salicílico y sus derivados son bien conocidos por su actividad biológica (1). No es de extrañar, por tanto, que varios derivados del ácido salicílico estaban vinculados a los polímeros y se ensayaron para aplicaciones biomédicas y farmacológicas cuando se prevé el desarrollo de fármacos poliméricos. Algunas de las propiedades del ácido salicílico son antiinflamatorio, antitrombótico, analgésico, y antibiopelícula (2).

El monómero de N-isopropilacrilamida (NIPAAm), es uno de los materiales termosensibles más estudiados en la actualidad para aplicaciones biomédicas debido a que es un monómero sensible a la temperatura, este como hidrogel tiene

termosensibilidad negativa, es decir, que se contrae al aumentar la temperatura (3,4,) cuya transición se encuentra alrededor de 32 °C, cercana a la temperatura corporal (4,5).

Cuando estos hidrogeles de NIPAAm se someten a una temperatura por debajo de 32 °C se comportan como un material hidrófilo, esto provoca su hinchamiento, y por encima de esta se comporta como hidrófobo, originando que la estructura se contrae sobre sí misma, esto origina que el contenido de la estructura tridimensional sea desplazado al exterior (6).

NIPAAm es un monómero muy práctico, ya que es fácil de alterar de sus propiedades al ser copolimerizado con monómeros hidrofílicos o hidrofóbicos, así como con sales o tensoactivos (6). Se han reportado estudios de polímeros, copolímeros y geles preparados a partir de compuestos hidrofóbicos, donde se demuestra su repercusión para obtener liberaciones controladas.

## **I.2. Justificación**

Se sabe que N-isopropilacrilamida es uno de los polímeros mayormente estudiados en estímulo-respuesta ya que se someten a grandes cambios de estado hidrófilo (hinchado y humedecido por el agua) a hidrófobo cuando se calienta por encima de su temperatura de solución crítica inferior que es aproximadamente 32 °C en agua <sup>(7)</sup>. Lo que hace que NIPAAm tenga esa propiedad termosensible es su estructura, ya que son redes lineales hidrófilas que pueden hincharse mediante la adopción de hasta miles de veces su peso en seco en medios acuosos, algunos de los estímulos de respuesta a los que puede ser sometido el gel de NIPAAm es a cambios de pH, temperatura, que son los que se realizaron en este estudio <sup>(8)</sup>.

Por el hecho de tener la propiedad termosensible tiene un gran potencial para ser utilizado como un sistema de liberación, es decir una tecnología farmacéutica que podría utilizarse en el campo de la medicina <sup>(9)</sup>

### **I.3. Objetivo General**

Desarrollar la preparación hidrogeles de NIPAAm copolimerizado con MAOB a diferentes proporciones en porcentajes 3, 5 y 7.5 %, en diferentes condiciones de temperaturas las cuales son 4, 35 y 45 °C, para lograr obtener la mejor formulación, así como su comportamiento ante la temperatura y liberación de Vitamina B<sub>12</sub>.

### **I.4. Objetivos Específicos**

1. Preparar hidrogeles de NIPAAm copolimerizado con MAOB en diferentes proporciones en porcentajes 3, 5 y 7.5 % a diferentes condiciones de temperaturas las cuales son 4, 35 y 45 °C.
2. Estudiar el comportamiento de los hidrogeles NIPAAm/MAOB frente al proceso de hinchamiento y contracción en medio acuoso.
3. Llevar a cabo el proceso de cargado con los diferentes hidrogeles con Vitamina B<sub>12</sub>.
4. Estudiar el comportamiento de los hidrogeles en el proceso de liberación de vitamina B<sub>12</sub> a una temperatura de 37 °C.
5. Determinar cuál de los hidrogeles presenta mejores características respecto a un mejor comportamiento, resistencia y liberación ante las diferentes pruebas.

## CAPÍTULO II

### **TEORIA GENERAL**

## II.1. Polímeros

La palabra polímero se deriva del griego poli y meros, que significan mucho y partes respectivamente. Algunos científicos prefieren usar el término macromolécula, o molécula grande, en lugar de polímero. Los polímeros y macromoléculas son moléculas gigantes con pesos moleculares por lo menos 100 veces mayores que los de moléculas pequeñas como el agua o el metanol <sup>(10)</sup>.

Un polímero es una gran molécula construida por la repetición de pequeñas unidades químicas simples. En algunos casos la repetición es lineal, de forma semejante a como una cadena la forman sus eslabones. En otros casos son ramificadas o interconectadas formando retículos tridimensionales. La unidad repetitiva del polímero es usualmente equivalente o casi equivalente al monómero o material de partida del que se forma el polímero. Así la unidad repetitiva del poli (cloruro de vinilo) es  $-\text{CH}_2\text{CHCl}-$ ; su monómero es cloruro de vinilo,  $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ , como se muestra en la siguiente Figura 1.

La longitud de la cadena del polímero viene especificada por el número de unidades que se repiten en la cadena. Este se llama grado de polimerización. El peso molecular del polímero es el producto del peso molecular de la unidad repetitiva por el grado de polimerización.

El estudio de las propiedades de los polímeros comenzó gradualmente. Casi todos ellos fueron al comienzo llamados anómalos, pues tenían propiedades muy diferentes de los compuestos de bajo peso molecular. Pronto se cayó en cuenta, sin embargo, de que las moléculas de los polímeros son muchas veces mayores que las

de las sustancias ordinarias. Se demostró que las supuestas propiedades anómalas de los polímeros eran normales para tales materiales, al ser incluidas las consecuencias de su tamaño en los tratamientos teóricos de sus propiedades.

Polímero	Monómero	Unidad repetitiva
Polietileno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$
Polietileno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$
Poli(cloruro de vinilo)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCl}$	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{Cl---}$
Poliisobutileno	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---CH}_2\text{---C---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Poliestireno	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\text{---CH}_2\text{---}\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}\text{---}$
Policaprolactama (nylon 6)	$\begin{array}{c} \text{H---N(CH}_2)_5\text{C---OH} \\   \quad \quad \quad    \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$	$\text{---}\begin{array}{c} \text{N(CH}_2)_5\text{C---} \\   \quad \quad \quad    \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{O} \end{array}\text{---}$
Poliisopreno (caucho natural)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{C} \quad \quad \quad \text{C}=\text{CH}_2 \\   \quad \quad \quad \quad   \\ \text{H} \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{---CH}_2\text{CH}=\begin{array}{c} \text{C} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}\text{---CH}_2\text{---}$

Figura 1. Polímeros lineales, unidad monómerica y su respectiva unidad repetitiva.

Los enlaces químicos primarios a lo largo de las cadenas de polímeros se satisfacen por completo. Las únicas fuerzas entre moléculas son fuerzas de enlace secundarias de atracción, que son débiles en relación con las fuerzas de enlace primarias. El alto peso molecular de los polímeros permite que estas fuerzas crezcan lo

bastante para impartir a las sustancias excelente resistencia, estabilidad dimensional y otras propiedades mecánicas.

### **II.1.1. Procesos de polimerización**

Los procesos de polimerización fueron divididos por Flory (1953) y Carothers (Mark 1940) en dos grupos conocidos como polimerización de condensación y de adición o, en una terminología más precisa, polimerización de reacción por etapas y de reacción en cadena <sup>(11)</sup>.

La polimerización de condensación o de reacción por etapas es por completo análoga a la condensación en los compuestos de bajo peso molecular. En la formación del polímero la condensación tiene lugar entre dos moléculas polifuncionales para producir una molécula polifuncional mayor, con la posible eliminación de una molécula pequeña como el agua. La reacción continúa hasta que si la totalidad de uno de los reactivos ha sido utilizada; se establece un equilibrio que puede desplazarse a voluntad a altas temperaturas controlando las cantidades de los reactivos y los productos.

La polimerización de adición o de reacción en cadena implica reacciones en cadena en las que el portador de la cadena puede ser un ion o una sustancia con un electrón desapareado llamado radical libre. Un radical libre se forma usualmente por la descomposición de un material relativamente inestable llamado iniciador. En este caso usamos como persulfato de amonio (APS), el cual activa la formación del gel, si este no se rompe en dos radicales no se formará el gel, se quedaría en estado líquido.

El radical libre es capaz de reaccionar para abrir el doble enlace de un monómero de vinilo y adicionarse a él, quedando un electrón desapareado. En un tiempo muy breve (comúnmente algunos segundos o menos) muchos más monómeros se suman sucesivamente a la cadena que crece. Finalmente, dos radicales libres reaccionan aniquilando recíprocamente su actividad de crecimiento y formando una o más moléculas de polímero.

Con algunas excepciones, los polímeros formados por reacciones en cadena contienen solamente átomos de carbono en la cadena principal (polímeros de homocadena), mientras que los polímeros obtenidos por reacciones escalonadas pueden tener otros átomos, cuyo origen está en los grupos funcionales del monómero, como parte de la cadena (polímeros de heterocadena).

### **II.1.2. Polímeros ramificados y reticulados**

Por contraste con las moléculas de cadena lineal de las que hemos tratado hasta aquí, algunos polímeros tienen cadenas ramificadas, con frecuencia como resultado de reacciones laterales durante la polimerización. El término ramificación significa que las moléculas individuales son todavía discretas; que dan aun otros casos en los que se forman estructuras de enlaces cruzados o reticulares, como en la utilización de monómeros que contienen más de dos grupos reactivos en la polimerización por etapas.

Las diferencias entre los polímeros, incluyendo los plásticos, las fibras y los elastómeros o cauchos, vienen determinadas principalmente por las fuerzas intermoleculares (entre moléculas) e intramoleculares (dentro de cada molécula individual) y por los grupos funcionales presentes. Los termoplásticos son moléculas bidimensionales que pueden ablandarse con el calor y volver a su estado inicial al enfriarse, mientras que los plásticos termoestables son polímeros de red tridimensional que no pueden moldearse por calentamiento (10).

Los primeros desarrollos de la tecnología de polímeros fueron empíricos por falta de conocimientos en la ciencia de los polímeros. Los avances en la tecnología de los polímeros en los años 30 y 40 fueron rápidos debido a las teorías desarrolladas por Staudinger, Carothers, Mark y otros científicos. Hermann Staudinger estableció las bases de la moderna ciencia de polímeros en los años 20 cuando demostró que los polímeros naturales y sintéticos no eran agregados como los coloides o compuestos cíclicos como el ciclohexano, sino moléculas de cadena larga con grupos terminales característicos.

En 1928, Meyer y Mark utilizaron técnicas de rayos X para determinar las dimensiones de las cristalitas en la celulosa y el caucho natural. Al año siguiente Carothers sintetizó y caracterizó los poliésteres alifáticos lineales. Puesto que no eran materiales apropiados para ser usados como fibras, sintetizó las poliamidas que se conocen con el nombre genérico de nilones. Es interesante recalcar que las fibras proteínicas de la seda y la lana naturales también son poliamidas (10).

### II.3. Copolímero

Cuando en un proceso de polimerización se utilizan dos o más monómeros químicamente diferentes, el polímero resultante se denomina copolímero. Los copolímeros son polímeros contruidos por más de un tipo de unidad repetitiva <sup>(12)</sup>. El empleo de varios monómeros en la preparación de un polímero permite una mayor versatilidad a la hora de intentar configurar las propiedades del producto final, pero puede conferirle una complejidad estructural mucho mayor <sup>(13)</sup>.

Los copolímeros se clasifican según la secuencia de los monómeros como copolímeros de bloque, de injerto y al azar, como se muestra en la Figura 2 <sup>(14)</sup>. En un copolímero aleatorio, monómeros diferentes están enlazados en un orden no determinado <sup>(12)</sup>.

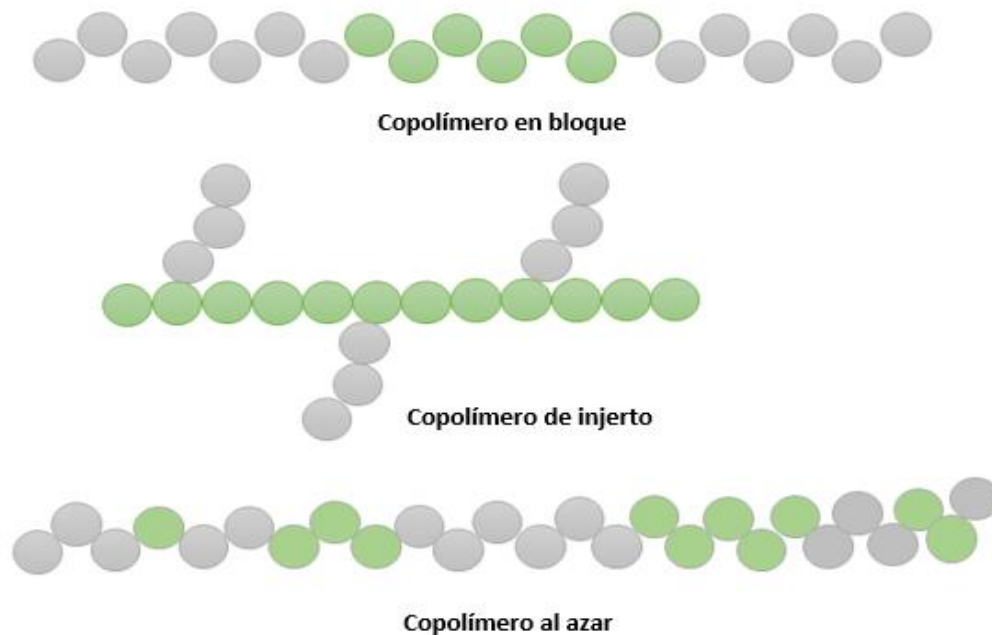


Figura 2. Tipos de copolímeros.

## II.4. Geles

Los geles son estructuras semisólidos, transparentes u opacos, que contienen un alto porcentaje de disolvente frente al de agente gelificante. La relación de tamaño de las partículas dispersas puede variar dentro de las medidas coloidales hasta cuerpos reconocibles con luz óptica, macromoléculas, cristales iónicos o moleculares. Estas partículas sólidas están unidas entre si y forman un armazón especial (Pena L, 1990).

En los geles no puede distinguirse una fase externa y otra interna. La coherencia de la fase solida produce la estructura flexible semisólida típica de los geles. Si la deformación de un gel provocada por la aplicación de una fuerza mecánica es reversible, al finalizar la acción de la fuerza, el gel recupera de nuevo su forma primitiva. A este comportamiento físico se denomina elástico. En los excipientes de pomadas resulta poco deseable un comportamiento elástico; en cambio, es conveniente una deformabilidad de tipo plástico. La plasticidad o elasticidad de un gel depende en gran medida de la concentración y naturaleza de los componentes del coloide Paulisch M, 1981.

Cuando un agente gelificante se dispersa en un disolvente apropiado se unen o entrelazan hasta formar una estructura coloidal de red tridimensional. Esta red limita el flujo del fluido por captura e inmovilización de las moléculas del disolvente. La estructura de la red es también responsable de la resistencia del gel a la deformación y, por tanto, de sus propiedades de viscoelasticidad <sup>(15)</sup>.

Para explicar la estructura reticular de los geles se han propuesto varios modelos:

- Estructura enrollada: es poco ordenada y se asocia con polímeros sintéticos tales como resinas y derivados de la celulosa.
- Hélice: es una estructura más ordenada formada por el entrelazado de dos cadenas de polímero. Goma xantica y almidón son dos ejemplos típicos.
- Micelas de flecos: tiene lugar como consecuencia de la formación de puentes entre dos cadenas de polímero mediante cationes divalentes.
- Estructura de naipes: es característica de los geles formados por partículas coloidales como la bentonita y el veegum <sup>(15)</sup>.

Los geles son sistemas dispersos, por lo general transparentes o traslucidos, formados por líquidos (hidrófilos o hidrófobos) a los que se adicionan sustancias de naturaleza coloidal capaces de formar una estructura continua, cuya naturaleza y características definen las propiedades reológicas del conjunto, estos se clasifican de diferentes formas como se muestra en la Tabla 1 .

**Tabla 1. Clasificación de tipos de geles.**

<b>Criterio de clasificación</b>	<b>Tipo de gel (denominación)</b>
<b>Según su comportamiento frente al agua</b>	Geles hidrófobos u oleogeles
	Geles hidrófilos
<b>Según el número de fases que estén constituidos</b>	Geles monofásicos
	Geles bifásicos

- Geles hidrófobos u oleogeles: Son aceites gelificados mediante la incorporación de aditivos reológicos lipófilos. Se caracterizan por tener una mejor termoestabilidad y extensibilidad que los respectivos lípidos constituyentes, en cuyo seno se ha dispersado finalmente el gelificante lipofílico, por lo general, derivados de sílice pirogénica de bentonita lipofílica, que a proporciones del 2-5%, transforman un aceite en una masa pastosa y transparente. No presentan un especial interés a nivel cosmético, aunque pueden representar una posible opción para la formulación de sticks <sup>(16)</sup>.
- Geles hidrófilos o hidrogeles: Constituidos por agua, glicerina, propilenglicol gelificados con sustancias orgánicas, como goma, almidón, derivados de la celulosa y polímero carboxílicos o inorgánicas, como los silicatos de magnesio y aluminio <sup>(17)</sup>.
- Geles monofásicos: El medio líquido formado por una sola fase o líquidos miscibles; agua-alcohol, solución hidroalcohólica, aceite, etc <sup>(18)</sup>.
- Geles bifásicos: Dos fases líquidas inmiscibles, formando una estructura transparente con propiedades de semisólido <sup>(18)</sup>.

Una de las características de las redes poliméricas tridimensionales es que pueden absorber una gran cantidad de agua o fluido al que se les ponga en contacto.

Durante el hinchamiento, las cadenas que conforman al hidrogel se abren para dar paso al medio que lo contenga causando estiramiento a su máxima capacidad, alcanzando su equilibrio. Estos a su vez mantienen su forma definida al regresar a su estado original.

El interés por los hidrogeles sensibles al pH se ha incrementado debido a sus múltiples aplicaciones biomédicas, agrícolas y remediaciones industriales.

Uno de los factores que afectan al hinchamiento es la cantidad de entrecruzante que usaremos para realizar el hidrogel, entre más entrecruzante menos capacidad de hinchamiento tendrá el hidrogel, este punto es el limitante para la capacidad de cargado de fármaco.

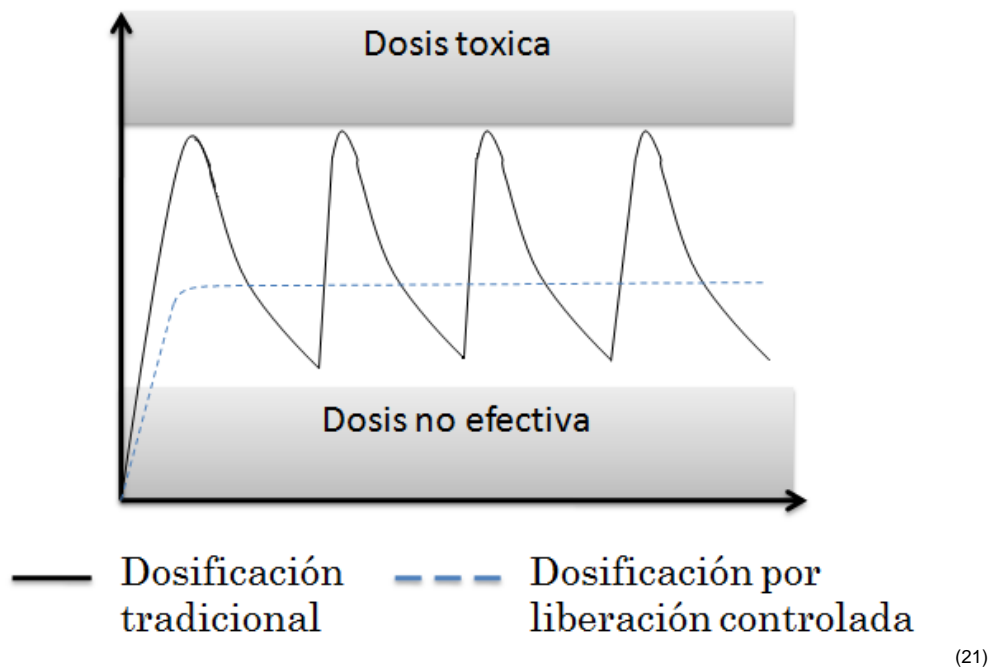
Otro de los factores que afectan al hinchamiento es el grupo funcional al que pertenece el hidrogel, por ejemplo, aquellos hidrogeles que contienen grupos hidrófilos en su estructura se hinchan a mayor grado que aquellos que contienen grupos hidrófobos, ya que los grupos hidrófobos cierran sus cadenas impidiendo la interacción con el medio <sup>(19)</sup>.

En los últimos años en el estudio de los hidrogeles sea visto que tienen la capacidad de cargar el principio activo, por ser algunos biocompatibles en sangre, tejidos, etc, en el cuerpo, haciendo que su liberación sea de una manera controlada, en el lugar, tiempo y velocidad deseada, lo que los hace atractivos para tratamientos terapéuticos más efectivos y cómodos para el paciente <sup>(20)</sup>.

Los hidrogeles se pueden obtener de los polímeros así mismo las propiedades de dichos polímeros, y al hacer copolimerización se suman dichas propiedades que le dan un incremento y mejoramiento al hidrogel.

En este caso la copolimerización de NIPAAm/MAOB se obtiene un hidrogel con propiedades de ambos polímeros las cuales son estabilidad a diferentes temperaturas y diferentes pH respectivamente.

Las formas farmacéuticas más comunes para la administración de fármacos son capsulas, tabletas, parches, inyectables, gotas, supositorios y spray tienen una baja concentración en plasma, lo que genera administraciones continuas, pudiendo causar molestia u olvido en los pacientes, en cambio una forma farmacéutica de liberación controlada no requeriría administraciones repetidas y se mantendría en concentraciones adecuadas en el plasma, tal como lo muestra la Figura 3 (21).



**Figura 3. Comparación entre un tratamiento convencional de dosis sucesivas con un sistema ideal de dosificación controlada.**

La lista de fármacos descubiertos es muy extensa, pero cabe mencionar algunos que aun utilizamos hoy en día. En 1835 Frederic Gerhardt, a través del extracto de sauce blanco obtuvo un análogo del ácido salicílico, cuyo efecto secundario era la

dolorosa irritación de las paredes del estómago, el cual no pudo eliminar por falta de tiempo. En 1895, Felix Hoffman decidió modificar el ácido salicílico, simplificando los métodos de Gerhardt y obtuvo el ácido acetilsalicílico. Descubrió que además de calmar el dolor, bajaba la fiebre y la inflamación.

En 1899, Hoffman y Dreser inventaron el nombre: "Aspirina", la "a" de acetyl, "spir" procedente de la Spirea, familia a la que pertenece la planta, e "ina", para completar el nombre. Al año siguiente, la firma Bayer patentó este invento, los compuestos intermedios y todo el equipo para su fabricación y comenzó a producir en enormes cantidades lo que se convirtió en su producto de mejor venta en todo el mundo (22).

Entre 1912 y 1940 se descubrieron todas las vitaminas que conocemos hoy y se lograron sintetizar artificialmente para administración a seres humanos.

La vitamina B fue aislada en forma pura por el bioquímico holandés Barend Coenrad Petrus Jansen (1884–1962) y su colega W.F. Donath, en 1925. La denominaron tiamina. Fue la primera vitamina que se logró obtener en forma pura (23).

Sistema de liberación controlada: el término, tiene similitud con otras definiciones; sistemas inteligentes, sistemas dirigidos, liberación programa, liberación sostenida, entre otros.

El objetivo de este sistema es controlar la liberación del activo en forma planeada, prolongar el efecto terapéutico, controlar la concentración del principio activo, así como reducir y de ser posible eliminar los efectos secundarios y al suministrar la

cantidad de concentración del fármaco al sitio apropiado del organismo y que se mantenga constante en el organismo <sup>(24)</sup> <sup>(25)</sup>.

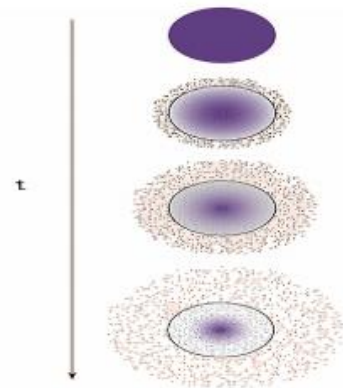
**Liberación Temporal:** se refiere a la velocidad con la cual, el sistema libera el activo, el cual debe ser suficiente para alcanzar y mantener el efecto deseado por un lapso determinado.

**Ubicación espacial:** intenta proveer la localización del principio activo en la región óptima, es decir, localizar en el organismo, el sistema en donde es requerido o donde pueda tener mayores efectos terapéuticos <sup>(26)</sup>.

La tecnología de la liberación controlada surgió durante la década de los ochenta como una alternativa de los sistemas de liberación tradicionales. 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.

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

En la Figura 4, 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.



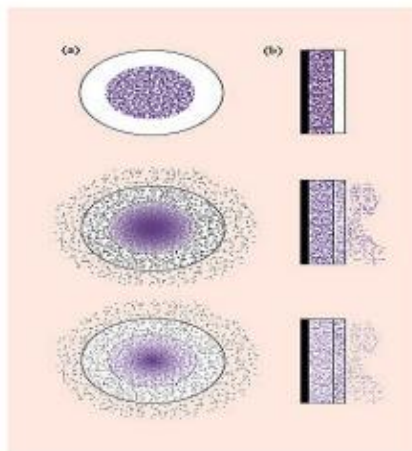
**Figura 4. Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco en relación a tiempo.**

En el sistema de liberación mostrado en las Figuras 5a y 5b, 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 5a es representativo de sistemas de liberación implantables y orales.

El sistema mostrado en la Figura 5b 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.



**Figura 5. La liberación de fármacos a partir de hidrogel (a) implantes 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.

En la Figura 6 se representa esquemáticamente un sistema transdérmico, donde una vez que el principio activo se ha liberado al medio ambiente, la penetración del fármaco por la piel se realiza a través de una serie de pasos de difusión y de transporte activo.



## II.5. Vías de administración

Las rutas más comunes para la liberación de fármacos a través de hidrogeles en las rutas fisiológicas son:

- Ruta transdermal tiene como principal ventaja evitar el efecto del metabolismo hepático y el paso por el tracto gastrointestinal, otras ventajas son: mayor tiempo de acción terapéutica, disminución de dosis y acción controlada. Sus desventajas serían: bajo número de fármacos capaces de permear la piel, generación de reacciones alérgicas locales y problemas de acumulación del medicamento que podrían causar toxicidad. Los polímeros que se deben utilizar en esta ruta son: biodegradables, sintéticos o naturales como los derivados del D, L-láctico, poli ( $\epsilon$ -coprolactona) o los sistemas reabsorbibles basados en poli (ácido acrílico) o poli (vinil pirrolidona).
- Ruta peroral es la administración a través del tracto gastrointestinal, es la más común por la facilidad para ingerir sustancias de muy diversa naturaleza. Sin embargo, presenta desventajas como son las condiciones variables de pH, movilidad intestinal y de las superficies de absorción. Los hidrogeles preparados para administrarse por esta ruta se han conformado en formas esféricas, cilíndricas y en discos.
- Ruta oral, se refiere a la administración a través de las mucosas de la cavidad oral. Esta ruta permite el rápido acceso del dispositivo de administración y también se ha facilitado su empleo para la administración en terapias sistémicas.

CAPÍTULO III  
**EXPERIMENTAL**

## Reactivos, Material y Equipo

### Reactivos:

- N-isopropilacrilamida
- Hexano
- Ácido salicílico
- DMAP (dimetilaminopiridina)
- Trietilamina
- Diclometano
- Anhidridometacrílico
- HCl
- Solución de MAOB

### Materiales y Equipo:

- Agitador magnético
- Mosca
- Vasos de precipitado
- potenciómetro
- Éter etílico
- Agua destilada
- Sulfato de magnesio
- Embudo de separación
- Soporte universal
- Anillo de hierro
- Bomba de vacío
- Matraz kitazato
- Espátula
- Embudo buckner
- Papel filtro
- Baño de agua
- Matraz Erlenmeyer
- Termómetro
- Matraz bola
- Cánula
- Bomba de jeringa
- Jeringa
- Pinzas extensión
- Septum (tapón)
- Hielo
- Infrarojo
- Espectrofotómetro UV-Vis
- Baño de temperatura
- Termociclador

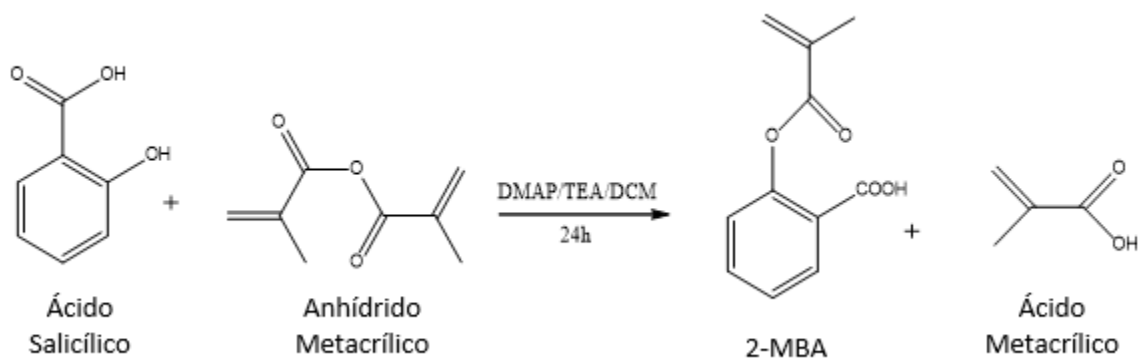
### **III.1. Purificación de N-isopropilacrilamida (NIPAAm)**

Preparar un baño de agua a 45 °C, en un matraz Erlenmeyer colocar 200ml de hexano, colocarlo en el baño de agua tapado y medir la temperatura hasta que el hexano llegue a 45 °C, añadir 25 g de NIPAAm y disolver por completo. Ya disuelto filtrar en caliente para eliminar cualquier impureza. Deja que se llegue a temperatura ambiente y se cristalice. Una vez cristalizando, filtrar a vacío y dar lavados con hexano frío. Dejar los cristales secando en campana.

Nota: los cristales deben tener un color blanco, si estos se observan amarillentos se debe proceder con más lavados de hexano frío, o se vuelve a purificar.

### **III.2. Síntesis de MAOB**

Se pesan todos los reactivos a utilizarse, se monta el soporte con pinzas, el matraz bola en el baño maría con hielo, agregándole al matraz los reactivos (Ac. Salicílico, DMAP, trietilamina, diclorometano) y la mosca, se pone en agitación. Una vez que se llega a temperatura 0 °C, se le inyecta el anhídrido metacrílico a goteo con la bomba de inyección a 0.2, una vez q se termina la adición se deja en el recrystalizador reposando tapado una noche.



**Figura 7. Ruta de síntesis de MAOB.**

Se recolecta todo lo depositado en el recrystalizador que se generó de la síntesis de MAOB, se colocó en un vaso de precipitado con agitación constante, se adiciono gota a gota HCl hasta llevarlo a pH 3.

En un embudo de separación se realiza la extracción de fase orgánica con éter etílico, una vez obtenida se coloca una cucharada de sulfato de magnesio se procede a filtrar a vacío, el líquido se coloca en recrystalizador.

Finalmente se procede a la purificación dando lavados con agua destilada con cambios de temperatura 25 y 40 °C por 4 series, el sólido obtenido se coloca en la estufa a 30 °C para su secado y posterior caracterización.

### III.3. Preparación de hidrogeles NIPAAm/MAOB con diferentes proporciones en porcentaje

Para la preparación de los hidrogeles estos son elaborados mediante un sistema sencillo compuesto de un soporte universal, pinzas de tres dedos, un baño de aceite, una parrilla eléctrica, termómetro, matraz bola y mosca.

Se monta el sistema para disolver en agua destilada los reactivos previamente pesados que son los monómeros N-isopropilacrilamida (NIPAAm), 2-metacrililoiloxibenzoico (MAOB), como entrecruzante se utilizó N-metilenbisacrilamida, una vez disueltos se les agrega como iniciador APS y Temed como catalizador; posteriormente se pasa a la placa de vidrio con cuidado y de prisa para someterlo a diferentes temperaturas y así gelifique, en una placa de vidrio la cual tiene las dimensiones de 10 x 10 cm y un espaciador de silicón de 1 mm, al que se le agregara la solución de NIPAAm/MAOB. En la cual se llevará a diferentes temperaturas para que gelifique.

**Tabla 2. Hidrogeles NIPAAm/MAOB a diferentes concentraciones y temperaturas.**

<b>Temperatura (°C)</b>	<b>% MAOB</b>	<b>%NIPAAm</b>
<b>4</b>	3	97
	5	95
	7.5	92.5
<b>35</b>	3	97
	5	95
	7.5	92.5
<b>45</b>	3	97
	5	95
	7.5	92.5

Los hidrogeles están compuestos por diferentes proporciones en porcentaje siendo estos 3, 5 y 7.5% preparados a 3 diferentes temperaturas 4, 35 y 42 °C, los cuales contienen la misma cantidad de entrecruzante, iniciador y catalizador.

#### **III.4. Cinética de hinchamiento**

Se pesan en seco los hidrogeles a analizar, posteriormente se tiene un vial para cada hidrogel al cual se le agregan 10 ml de agua destilada. Se colocan a en 25 °C que es la temperatura de estudio en el cual se procede al estudio de estos, a los cuales se toman, se elimina el exceso de agua y se pesan, esto a diferentes tiempos siendo 20, 40, 60, 120, 180, 240, 300 y 1440 minutos. Estos datos son analizados mediante la ecuación 1 nos muestra el grado de hinchamiento.

$$Q = \frac{W_h - W_s}{W_s} \times 100$$

**Ecuación 1. Grado de hinchamiento  $Q$  siendo  $W_h$  = peso hinchado y  $W_s$  = peso seco.**

#### **III.5. Cinética de contracción**

Se colocó el gel en un vial que contenía 10ml de agua estos son colocados en hinchamiento a 25 °C por 24 horas para que se encuentren en equilibrio, se coloca el recirculador a 42 °C temperatura seleccionada para proceder a la fase de contracción, se colocan los hidrogeles a la temperatura y es pesado eliminando el exceso de agua cada 10 minutos durante 100 minutos. Estos pesos son analizados por la Ecuación 1.

### **III.6. Cinética de hinchamiento con temperatura**

Se peso en seco los geles, se colocaron a diferentes temperaturas variando cada 2 °C de 20 a 50 °C, se pusieron en soluciones acuosas. Estos se pesan cuando los hidrogeles logran su equilibrio en cada temperatura, para con ello obtener su grado de hinchamiento por la Ecuación 1.

### **III.7. Cargado de vitamina B<sub>12</sub> en hidrogeles de NIPPAm/MAOB**

El cargado de los hidrogeles se realiza con Vitamina B<sub>12</sub> la cual se encuentra a una concentración de 10 mg/ml, de esta se colocan 2.5 ml en un vial para cada gel. Los geles son pesados en su estado seco y se colocan en la solución de cargado a 4 °C por 48 horas.

### **III.8. Liberación de vitamina B<sub>12</sub>**

Lo hidrogeles se extraen de la solución de cargado y se pesa, el proceso de liberación inicia colocando en un vial una mosca con 3 ml de buffer de fosfatos pH 7.4 en el recirculador a 42 °C, una vez atemperado se colocó el gel en el vial, se realizó el muestreo cada 15 minutos por 1 hora y cada 30 minutos hasta que el gel liberara el total del fármaco (el cual se nota al perder su coloración rojizo) tomando 1 ml del vial y remplazándolo con nuevo. Este se coloca en un eppendorf para su posterior análisis.

CAPÍTULO IV

**RESULTADOS Y DISCUSIONES**

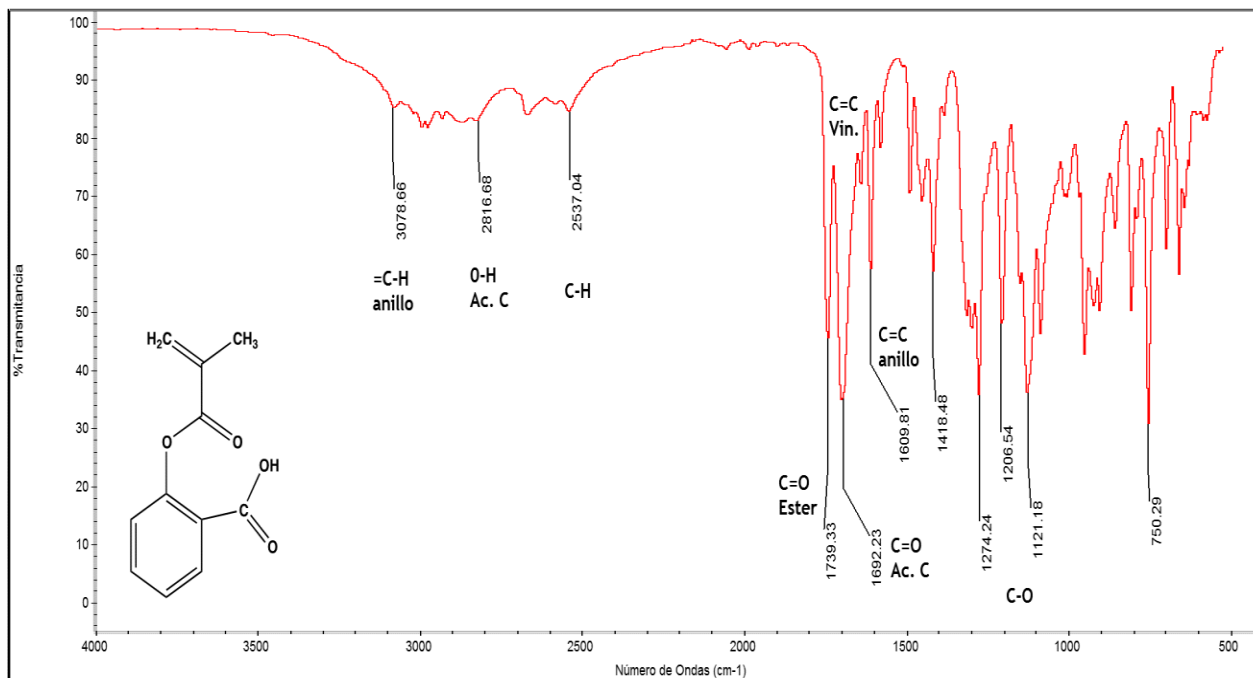
#### IV.1. Síntesis de MAOB

Se llevó a cabo la síntesis la cual nos arrojó un sólido blanco Figura 8. Se realizó TLC como prueba primaria de pureza de la síntesis de MAOB. Este proceso obtuvo un rendimiento del 80%, el cual fue analizado por infrarrojo Figura 9.



**Figura 8. Sólido de MAOB.**

Con el espectro del infrarrojo podemos corroborar que aparecen las bandas indicativas de nuestra estructura, tenemos a 1739 un éster, en la banda 3070 tenemos un anillo aromático, en 1692 tenemos un ácido carboxílico, además los monómeros siempre tienen en su estructura un enlace C=C vinilo y cuando se forma en polímero pierde ese doble enlace.



**Figura 9. Espectro FTIR de MAOB.**

## IV.2. Preparación de hidrogeles de NIPAAm/MAOB con diferentes proporciones en porcentaje

Se obtienen hidrogeles en placa los cuales son cortados con un diámetro de 1 cm, estos son débiles estando humectados, pero conforme se secan obtienen una consistencia dura. Los hidrogeles más resistentes a las diferentes pruebas que se realizaron fueron los de temperatura a 35 °C y 4 °C, en sus diferentes concentraciones 3, 5 y 7.5%. En cambio, los de temperatura a 45 °C muestran mayor dificultad de elaboración dando geles más débiles en específico los de concentración 7.5% se fracturaban a la hora de cargar con el fármaco.

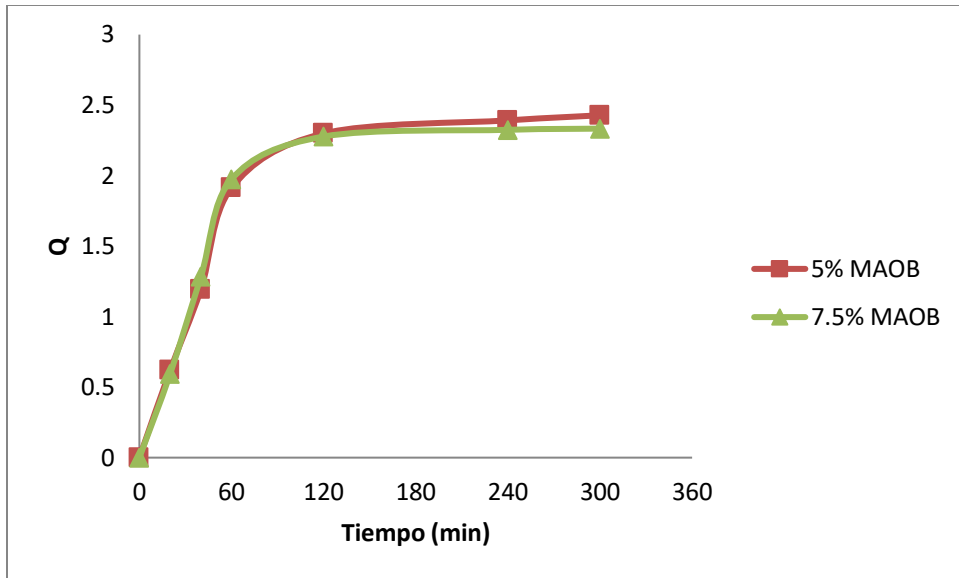


**Figura 10. Imagen de hidrogeles NIPAAm/MAOB 7.5%.**

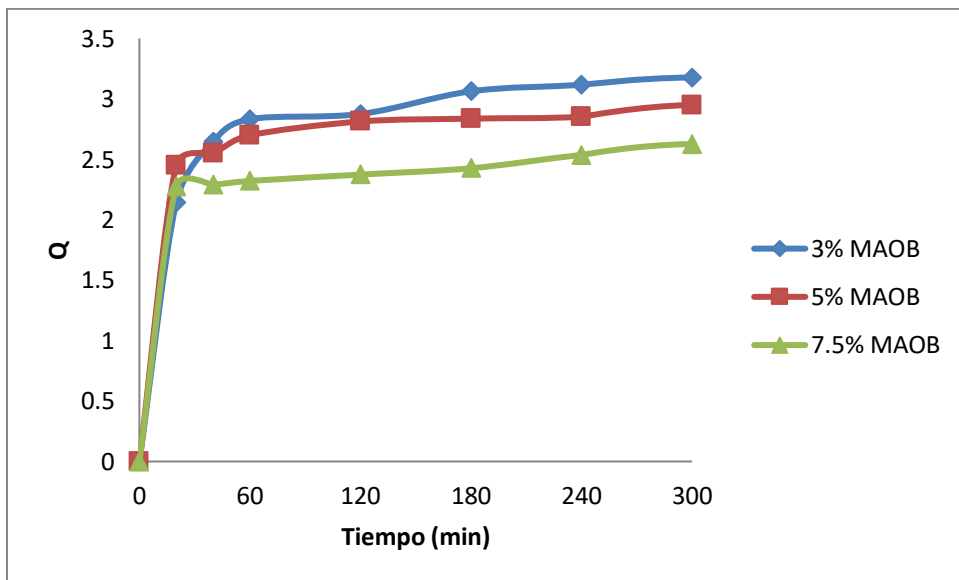
### **IV.3. Cinética de hinchamiento**

Este estudio se llevó a cabo por triplicado obteniendo el grado de hinchamiento, los datos graficados son del promedio, estos se realizaron en medio acuoso a 25 °C. Los resultados obtenidos se observan en las siguientes gráficas.

En la Gráfica 1 nos muestra que el grado de hinchamiento de los hidrogeles ocurre de manera lenta ya que ocurre en la primera hora y alcanzando su máximo a las dos horas, sin embargo, se puede decir que no existe una diferencia significativa entre las diferentes proporciones en porcentaje de MAOB que contiene el hidrogel ya que estos se comportan de la misma manera.

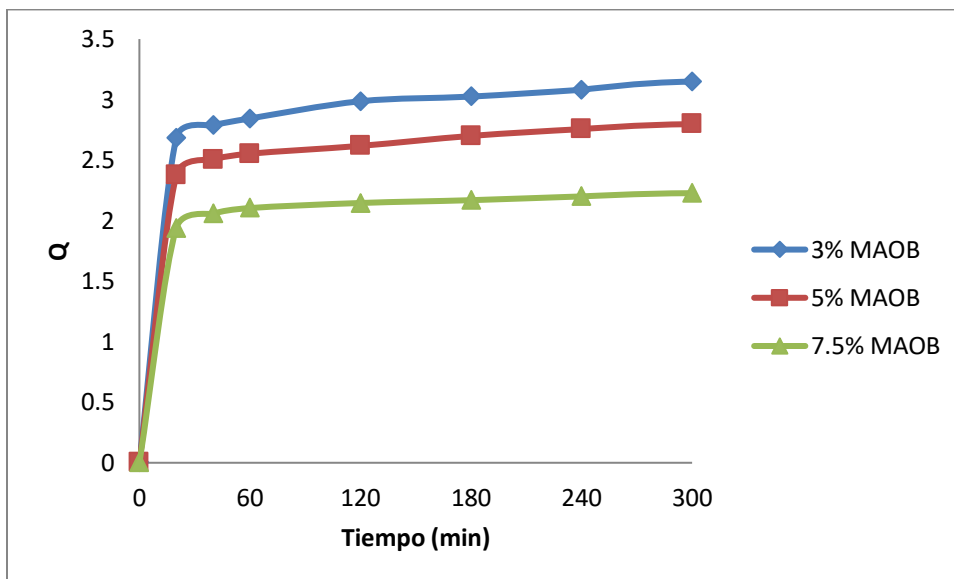


Gráfica 1. Cinética de hinchamiento a 25°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 4°C.



Gráfica 2. Cinética de hinchamiento a 25°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 35°C.

En la Gráfica 2 se observa que el hinchamiento es casi instantáneo y existe una similitud en las proporciones en porcentajes 3 y 5% se mantienen constantes, en cambio el 7.5% decrece un poco en comparación con los anteriores porcentajes.



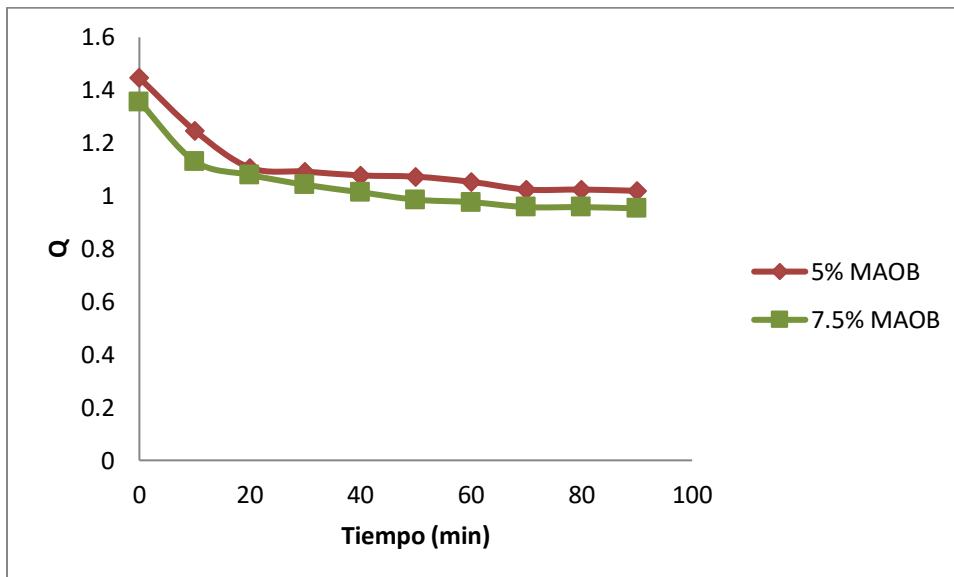
**Gráfica 3. Cinética de hinchamiento a 25 °C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 45 °C.**

En la Gráfica 3 observamos que obtuvimos diferentes grados de hinchamiento, la proporción en porcentaje con mayor rapidez de hinchamiento fue el 3%, le continúa el 5 y el 7.5% tuvo un menor grado de hinchamiento.

#### **IV.4. Cinética de contracción**

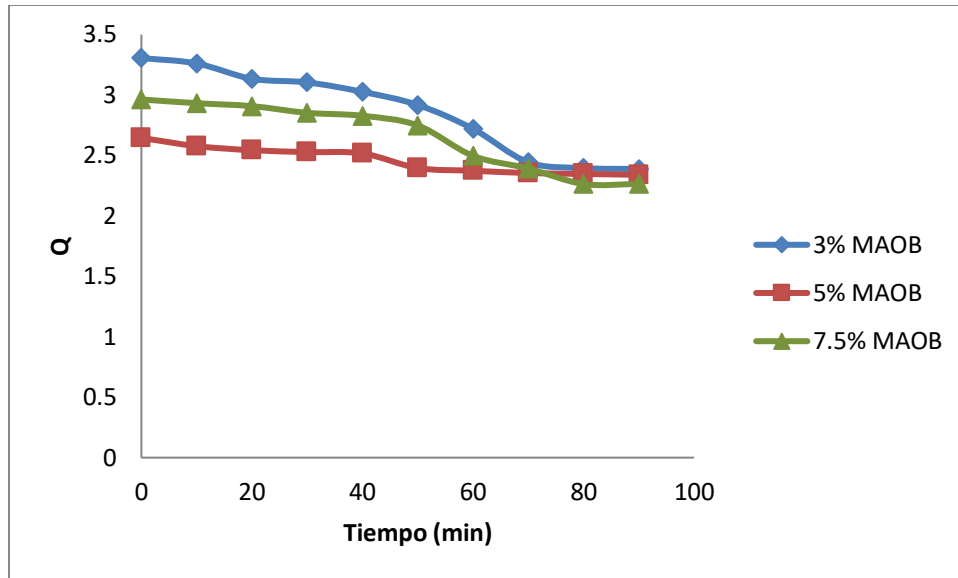
Este estudio se llevó a cabo a 42 °C donde los hidrogeles se colocan en equilibrio antes de iniciar este procedimiento, los datos obtenidos son analizados por

medio del grado de hinchamiento. En la Gráfica 4 podemos apreciar que a pesar de tener diferentes concentraciones de MAOB, tienen un comportamiento muy similar en el minuto 20 comenzaron a contraerse.



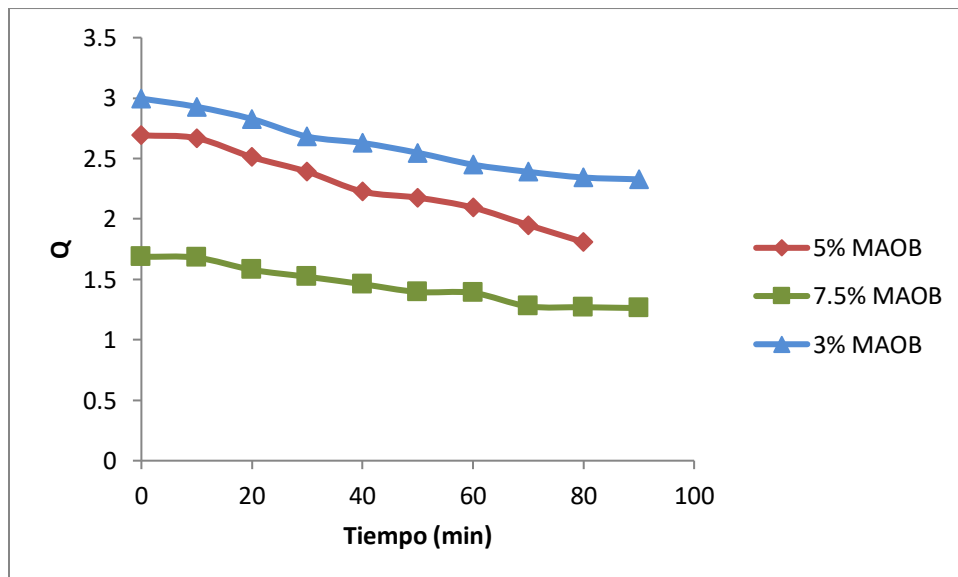
**Gráfica 4. Cinética de contracción a 42°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 4°C.**

En la Gráfica 5 observamos un comportamiento diferente, ya que estos hidrogeles dependiendo del porcentaje en que se encuentra el MAOB es su grado de contracción sin embargo observamos que estos se contraen hasta los 60 minutos lo cual nos muestra una lenta capacidad de respuesta al estímulo de la temperatura, la magnitud de contracción final muestra que un menor porcentaje de comonómeros mayor es su capacidad de contraerse.



**Gráfica 5. Cinética de contracción a 42°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 35°C.**

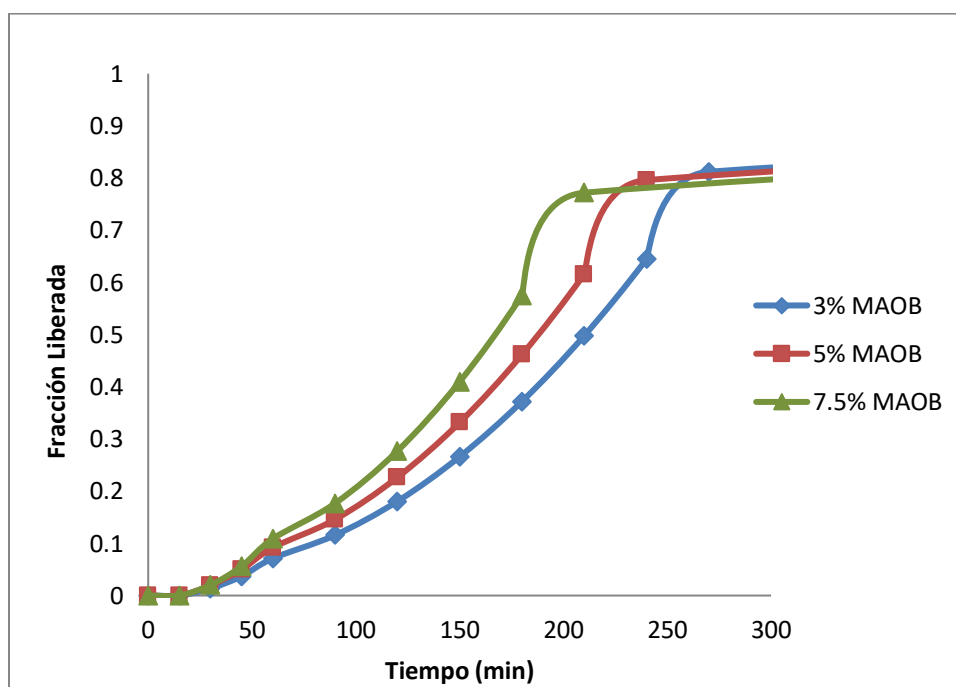
En la Gráfica 6 contemplamos que a diferentes concentraciones los hidrogeles son capaces de contraerse, el hidrogel de concentración al 5% se contrae a los 80 min y los de 3 y 7.5% lo hacen cerca de los 90 min a una temperatura de 45 °C.



**Gráfica 6. Cinética de contracción a 42°C de hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 45 °C.**

#### IV.5. Liberación de Vitamina B<sub>12</sub>

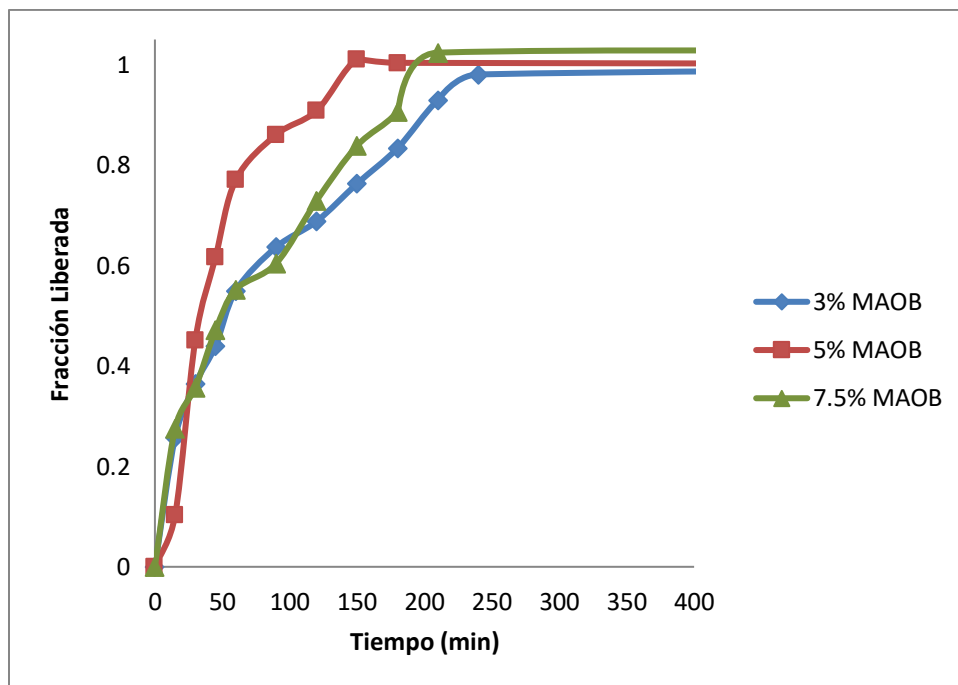
En la Gráfica 7 se muestra los hidrogeles realizados a 4 °C, en la cual la liberación de Vit B<sub>12</sub> en la concentración de 7.5% es más rápida que en los hidrogeles de concentración al 5% y posteriormente al 3%, sin embargo, estos muestran un comportamiento muy similar.



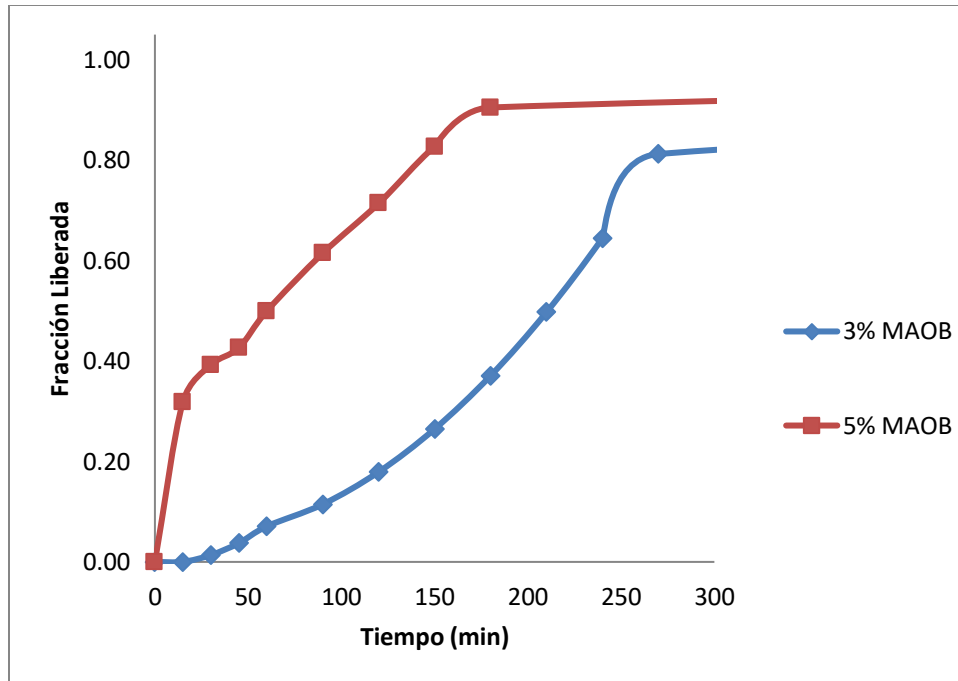
Gráfica 7. Liberación de vitamina B<sub>12</sub> hidrogeles NIPAAm/MAOB a 4 °C.

En la Gráfica 8 nos muestra la liberación de los hidrogeles es muy similar donde el hidrogel al 5 % alcanza con mayor rapidez la liberación al minuto 150 mostrando un comportamiento acelerado en comparación con los otros hidrogeles de 3 y 7.5% los cuales logran al minuto 250 y 200 respectivamente la liberación total.

En la Gráfica 9 se observa que a 45 °C el hidrogel que alcanzo rápidamente la liberación del fármaco fue el de concentración al 5 % al minuto 180 mostrando una liberación rápida en comparación con el hidrogel al 3%, el cual presenta una liberación lenta pero continúa mostrando que la concentración máxima alcanzada por el hidrogel al 3% lo hizo al minuto 270 siendo el más tardado.



**Gráfica 8. Liberación de vitamina B<sub>12</sub> hidrogel NIPAAm/MAOB a 35 °C.**



Gráfica 9. Liberación de vitamina B12 hidrogel NIPAAm/MAOB a 45 °C.

Tabla 3. Cargado de Vitamina B<sub>12</sub>

Temperatura (°C)	% MAOB	Vit. B <sub>12</sub> (mg/g)
4	3	2.02
	5	2.81
	7.5	1.18
35	3	4.91
	5	2.93
	7.5	3.99
45	3	2.80
	5	3.19
	7.5	1.01

CAPÍTULO V  
**CONCLUSIONES**

Se realizó y se obtuvo el monómero de MAOB con un alto porcentaje de rendimiento de un 80%, el cual fue corroborado por medio de espectroscopia de infrarrojo.

De acuerdo con la preparación de los diferentes hidrogeles a diferentes proporciones en porcentajes de comonómero y diferentes condiciones de temperaturas siendo estas 4, 35 y 45 °C, estos fueron obtenidos todos sin problemas y con una buena formación.

En el proceso de hinchamiento de hidrogeles preparados a temperatura de 4 °C se encontraron complicaciones, los hidrogeles de 3% al momento de ponerlos a hinchar no pudieron resistir el estudio y se fracturaron completamente casi al punto de disolverse. Sin embargo, los hidrogeles de concentraciones 5 y 7.5% lograron un conveniente hinchamiento soportando los tiempos asignados que dura el estudio. Los hidrogeles preparados a 35 °C en el estudio de hinchamiento todos lograron un buen hinchamiento soportando los tiempos asignados, así como los hidrogeles preparados a 45 °C, mostraron una mayor dificultad de elaboración dando geles más débiles que las otras formulaciones y en específico la concentración de 7.5% MAOB.

El proceso en el estudio de contracción los hidrogeles preparados a 4 °C, la concentración a 3% no tolero la contracción a pesar de que no hubo ningún problema en su elaboración y presentaba una resistencia aparente, sufrió rupturas. En cambio, los hidrogeles de 5 y 7.5% se mantuvieron constantes durante toda la prueba de contracción. Los hidrogeles elaborados a 35 y 45 °C en todas sus formulaciones se observaron completos y con una buena capacidad de contraerse en este estudio.

En el proceso de la liberación de vitamina B<sub>12</sub>, los hidrogeles NIPAAm/MAOB a 4 °C el proceso de liberación fue de manera progresiva, pero al minuto 120 comenzó a incrementar significativamente y en el minuto 210 se observa un cambio en el comportamiento del hidrogel a 7.5% va aumentando la rapidez de su liberación en comparación con los hidrogeles de 3 y 5 % que logran alcanzar su máxima liberación al minuto 270. La liberación en los hidrogeles de NIPAAm/MAOB a 35 °C muestran un comportamiento diferente las concentraciones de 3 y 7.5% que comienzan a liberar el fármaco primero que el hidrogel al 5%, no obstante, al minuto 50 se intensifica su liberación, culminando al minuto 150, mientras que los hidrogeles de 3 y 7.5% continúan su liberación de manera controlada finalizando su liberación al minuto 210. Finalizando el estudio de liberación con los hidrogeles NIPAAm/MAOB a 45 °C, en el cual solo se realizó con dos concentraciones de 3% y 5 %, estos mostraron un comportamiento diferente entre sí. El hidrogel de 5% comenzó su liberación antes que el hidrogel de 3% y siguió aumentando llegando a su máxima liberación al minuto 180 mientras que el hidrogel de 3% procedió a una aceleración gradual hasta tener su punto máximo de liberación al minuto 270.

De los resultados obtenidos se considera que los hidrogeles que se formaron a la temperatura de 35 °C presentan un mejor comportamiento debido a que estos cumplen el proceso de hinchamiento, una contracción rápida y una liberación controlada, sin embargo, los hidrogeles preparados a 45 °C muestran buenas condiciones y buena resistencia mecánica.

Los hidrogeles se han utilizado como medios para la liberación de fármacos, sin embargo la modificación de ellos nos lleva a tener mejoras en el tipo de liberación por

cual el sistema propuesto necesita más estudios para evaluar la funcionalidad de la copolimerización, dando una mejora debido a las propiedades de estabilidad en diferentes temperaturas y pH, lo cual son necesarios para la utilización en la liberación de fármacos, en este caso se estudió vitamina B<sub>12</sub>, pero se considera necesarios el estudio con otros fármacos para determinar la aplicación.

CAPÍTULO VI

**REFERENCIAS**

## Referencias

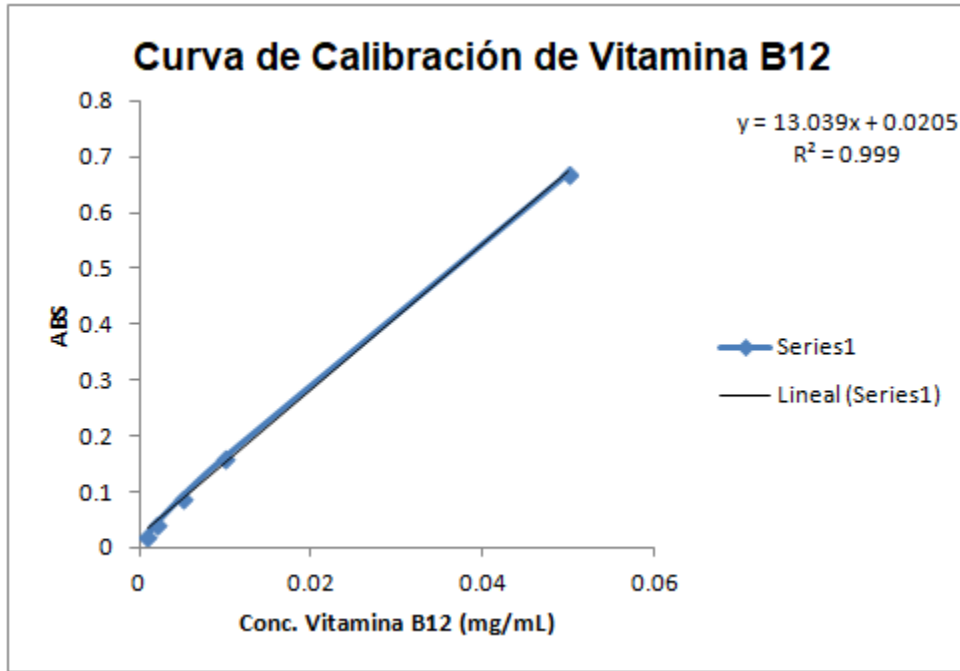
1. H.S. Patel and D. Daniel, J.M.S. Pure Appl. Chem. 20,453 (1983)
2. Rosenberg et al.2008; Griffin et al, Nowatzki et al, 2012; Lee et al., 2016
3. M. Zr̄nyi, Intelligent polymer gels controlled by magnetic Colloid Polym Sci 278:98±103 (2000)
4. Nicholas A. Peppas and William Leobandung, stimuli-sensitive hydrogels: ideal carriers for chronobiology and chronotherapy, J.Biomater. Sci. Polymer End, Vol.15, No.2, pp. 125-144(2004)
5. Si-Xue Cheng, Jian-Tao Zhang, Ren-xi Zhuo Microporous poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels with fast response rates and improved protein release properties
6. Aniket S. Wadajkar AE Bhanuprasanth Koppolu Maham Rahimi Kytai T. Nguyen, Cytotoxic evaluation of isopropylacrylamide monomers and temperature-sensitive poly (N-isopropylacrylamide) nanoparticles Nanopart Res (2009) 11:1375-1382
7. Rapid facile in situ synthesis of the Au/Poly(N-isopropylacrylamide) thermosensitive gels as temperature sensors, Yan-Qin Wang, Ye-Yun Zhang, Xiao-Gang Wu, Xi-Wen He, Wen-You Li, Materials Letters, Elsevier, 2015, volume 143, 326.
8. Synthesis and investigation of poly(N-isopropylacrylamide-co-N-vinylcarbazole) hydrogels morphological, fluorescence and electrical properties, Argun Talat Gökçeören, Esraalveroglu, journal of Molecular Structure, Elsevier, 2015, pagina 2
9. Starch and chitosan oligosaccharides as interpenetrating phases in poly(N-isopropylacrylamide) injectable gels, Materials Science and Engineering, volume 37, pagina 20
10. Introducción a la química de los polímeros, Autor: Raimond B. Seymour, university of southern Mississippi, Charles E. Carraher, Jr., college of Science floridaatlantic university, editorial Reverte, 1995, S.A., paginas 1,2,4,7,12
11. Ciencia de los polímeros, Fred W. Billmeyer, Jr., editorial Reverte, S.A. 1975, reimpresión: octubre del 2004, Paginas 3, 4,5, 6,
12. Principios de química: los caminos del descubrimiento, Peter William Atkins, Loretta Jones,3ra edición, Editorial Medica Panamericana, 2006, Pagina 718,719,
13. Introducción a la química orgánica, Santiago V. Luis Lafuente, Ma. Isabel Burguete Azcarate, Belén Altava Benito, publicaciones de la Universidad Jaume, 1997, página 207

14. Ingeniería Química, Tecnología de polímeros. Procesado y propiedades, Maribel Beltrán, Antonio Marcilla Gomes, publicaciones universidad de alicante, página 25,2012
15. Tesis doctoral, María Muñoz de Benavides, Universidad de Granada 2005, Facultad de Farmacia, departamento de farmacia y tecnología farmacéutica
16. Medicamentos y servicios profesionales, geles en dermofarmacia: conceptos generales y elementos para su formulación, J.juve, A. Viscasillas, A. del pozo, unidad de tecnologías farmacéuticas. Facultad de farmacia, universidad de Barcelona, paginas 58,59. abril 2007
17. MediPharm. Tratado de Medicina Farmacéutica, Gonzalo Hernández Herrero, Alfonso Moreno González, Francisco Zaragoza García, Alberto Porras Chavarino, Editorial Medica Panamericana, página 118
18. Tesis de grado, previa la obtención del título de bioquímico farmacéutico, Elsa Estela Méndez Lema, Escuela superior politécnica de Chimborazo, Facultad de ciencias, Riobamba, Ecuador,2008
19. <http://www.eis.uva.es/~macromol/curso05-06/medicina/hidrogeles.htm>  
Autores: Rebeca Infante Blanco, Alfonso Cebrián Hernández, Agustín Vara Vallejo, Diego Galisteo González
20. Artículo: hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos, Revista Ingeniería Biomédica, ISSN 1909-9762, volumen 3, numero 5, enero-junio 2009, págs. 83-94, Escuela de ingeniería de Antioquia- universidad CES, Medellín, Colombia.  
Autores: Alejandro Arredondo Peñaranda, Marta Elena Londoño López
21. Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos, Alejandro Arredondo Peñaranda, María Elena Londoño López, Revista Ingeniería Biomédica, ISSN 1909-9762, volumen 3 numero 5, enero-junio 2009, págs. 83-94, escuela de ingeniería de Antioquia- universidad CES, Medellín, Colombia
22. Revista médica de la universidad veracruzana / vol. 2 núm. 2, julio-diciembre de 2002. Marco Antonio González Rivera, Centro de especialidades medicas.
23. Revista médica sanitas, articulo de reflexión: notas en medicina, profesor titular de neurología, decano escuela de medicina y ciencias de la salud, universidad del rosario, neurólogo adscrito Colsanitas, volumen 16, no. 3 julio- septiembre de 2013.
24. Aulton, M.E. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. España: Elsevier, 2004. págs. 289-305.
25. I.C. Rodríguez, Cerexo A. Salem. Sistemas de liberación Bioadhesivos.

26. Bernad, M.J.; Ganem, A.; Melgoza, L.M.; Quintanar, D. Sistemas de liberación controlada de activos farmacéuticos. 1ª ed. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 2003.pags.9-28.
27. Hidrogeles, principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos, J.L. Escobar, D.M. García, D. Zaldívar e Issa Katime, Revista Iberoamericana Polímeros, Volumen 3(3) julio 202.

CAPÍTULO VII

**ANEXO**



Anexo 1. Curva de calibración de vitamina B<sub>12</sub>.