

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA



“Comprimidos de poli(ácido metacrililoixi-*o*-benzoico) y su estudio de hidrólisis-liberación responsiva al pH”

TESIS

**para obtener el título de
Químico Farmacobiólogo**

**Por
Hebrón Vázquez Estudillo**

DIRECTOR DE TESIS/ TUTOR:

Dr. Héctor Alfonso Magaña Badilla

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

Tijuana, B.C.

Agosto, 2019

ÍNDICE

CONTENIDO	Página
Hoja de aprobación	I
Índice	1
Lista de figuras	2
Lista de gráficas	2
Agradecimientos	3
1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Antecedentes	7
1.2 Justificación	10
1.3 Objetivo general	12
1.4 Objetivos específicos	12
1.5 Hipótesis	12
2. MARCO TEÓRICO	
2.1 Polimerización por radicales libres	17
2.2 Polímeros Profármacos	18
2.3 Tipos de liberación de fármacos	19
2.4 Ácido salicílico como profármaco	21
3. EXPERIMENTAL	
3.1 Síntesis del ácido metacrililoiloxi- <i>o</i> -benzoico (MAOB)	23
3.2 Caracterización del ácido metacrililoiloxi- <i>o</i> -benzoico	24
3.3 Síntesis del poli(ácido metacrililoiloxi- <i>o</i> -benzoico)	26
3.4 Caracterización del poli(ácido metacrililoiloxi- <i>o</i> -benzoico)	27
3.5 Generación de comprimidos a partir del poli(ácido metacrililoiloxi- <i>o</i> -benzoico)	28
3.6 Preparación de medio fisiológicos simulados	28
3.7 Cuantificación de ácido salicílico por espectrofotometría UV-Vis	29
3.8 Detección del ion molecular por espectrometría de gases-masas	29
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1 Síntesis y caracterización del ácido metacrililoiloxi- <i>o</i> -benzoico	31
4.2 Síntesis y caracterización del poli(ácido metacrililoiloxi- <i>o</i> -benzoico)	34
4.3 Estudio hidrolisis-liberación del polímero profármaco poli(ácido metacrililoiloxi- <i>o</i> -benzoico)	37
4.4 Ion molecular a partir de estudio hidrolisis-liberación del polímero profármaco del poli(ácido metacrililoiloxi- <i>o</i> -benzoico)	38
5. CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS	41
ANEXOS	44

LISTA DE FIGURAS

1. Ejemplos de polímeros lineales (a), entrecruzados (b), ramificados (c) y reticulados (d).
2. Representación de una macro-molécula y sus posibilidades de rotación.
3. Esquema de copolímeros aleatorios (a), alternados (b), en bloques (c) y injertados (d)
4. Polimerización por radicales libres.
5. Comparación entre un tratamiento convencional de dosis sucesivas con un sistema ideal de dosificación controlada.
6. Ruta de síntesis para la obtención de ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico.
7. Ruta de síntesis para la obtención de poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico).
8. Estructura química del ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico.
9. Espectro de FT-IR del ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico.
10. Espectro de RMN del ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico.
11. Estructura química del poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico).
12. Espectro de FT-IR del poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico).
13. Espectro de masas de medio tomado de una liberación a pH 7.4

LISTA DE GRÁFICAS

1. Gráfica de liberaciones de ácido salicílico con desviación estándar.
2. Gráfica de la curva de calibración para cuantificar ácido salicílico a pH 1.2.
3. Gráfica de la curva de calibración para cuantificar ácido salicílico a pH 6.8.
4. Gráfica de la curva de calibración para cuantificar ácido salicílico a pH 7.4.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Autónoma de Baja California y a la Facultad de Ciencias Químicas e Ingenierías y a los profesores que me acompañaron en el camino, el haberme permitido desenvolverme, aprender y culminar mi carrera después de estos muy arduos 4 años de licenciatura.

Agradezco inmensamente a el Dr. Héctor Alfonso Magaña Badilla y a la Dra. Kenia Palomino, por darme la oportunidad de trabajar con ellos, por abrirme las puertas al laboratorio de Biofarmacia, a su hogar y por confiar en mi y en mi potencial como alumno y profesionista. Al Dr. lo admiro y respeto porque desde que lo conozco siempre ha trabajado arduamente, siempre está de arriba para abajo, sacando adelante proyectos, congresos, clases, laboratorios y lo desafíos que le pongan enfrente. Por eso hoy puede decir que no estaría aquí de no haber sido por usted. A la Dra. Le agradezco por todo el tiempo que me invirtió, a pesar de no entrar dentro de sus responsabilidades; por los días que tuvo que llegar tarde a su casa porque trabajábamos hasta tarde, por el apoyo y las buenas platicas; estaré siempre muy agradecido por todo lo que han hecho por mi. Desde que los conozco siempre le han tenido mucho amor a la facultad, a la universidad y a su profesión, es para mi importante destacarlo y darles mi entero reconocimiento.

Quiero agradecer también a mi tutor académico, Dr. José Manuel Cornejo Bravo y a la Dra. Aracely Serrano Medina por permitirme llevar este trabajo a cabo, por abrirme las puertas de su casa y su amistad, al Dr. le agradezco por ser mi tutor académico estos últimos 3 años de carrera y a la Dra. los ánimos para concluir el trabajo en tiempo y forma.

Agradezco al laboratorio de Biofarmacia y a todos los que lo componen, principalmente a mis compañeros de laboratorio y de carrera, Ángel y Hatziri, con ustedes iniciamos este viaje que ya lleva más del año, fueron meses de trabajo, bromas, salidas y hasta congresos. Agradezco su compañía y su ayuda, ya que con ustedes siempre tuve en quien apoyarme cuando necesité manos. Agradezco finalmente a Alondra, fueron buenas pláticas y fuiste de gran ayuda cuando necesitaba solucionar dudas, agradezco tu tiempo y tu interés.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Estaré toda mi vida agradecido con mis padres y mi familia; con mis padres por haberme criado y haberme convertido en quien soy. Por darme lo que tengo, por motivarme cada día a mejorar y seguir el camino que es correcto. Los amo con todo mi ser, nada de lo que he logrado a sido sólo esfuerzo mío, siempre compartiré los créditos con ustedes por ser mi motor y mi guía.

Mi eterno agradecimiento es para ti papá, que gracias a Dios y a la vida te puso a ti para enseñarme lo que es correcto. A ti que con mucho esfuerzo nos sacaste adelante. A ti que siempre nos has puesto por encima de tus necesidades. Por ti es que he logrado tanto, por tu apoyo, por tus palabras de animo y por las altas expectativas que tienes de mi. No hubo día en que no me alegrara cuando me decías que estabas orgulloso de mi por como me iba en la escuela, eso me motivaba aún más y si a alguien puedo adjudicarle todo lo que he obtenido, es a ti, puedo decir que lograste tu meta conmigo también, escribí esto siendo mis últimos días como estudiante de licenciatura y es por ti que lo logré, te amo inmensamente.

A mi hermana menor, agradezco tu compañía, tus palabras de animo, tu interés y por todas las veces que estuviste ahí para mi. A mi hermana mayor, gracias por todo el apoyo logístico, muchos de mis trabajos salieron adelante gracias a tu imaginación y disponibilidad, a las dos gracias por aguantarme tanto en estos años de carrera, por recibir a mis compañeros en la casa y por apoyarme siempre que lo necesite, son lo mejor que me ha pasado en la vida y espero les gusten las palabras que escribí para ustedes. Mi eterno amor y cariño, para ustedes familia.

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-investigadores:

Dr. Héctor Alfonso Magaña Badilla.

Y

Dr. José Manuel Cornejo Bravo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

En los últimos años, los polímeros profármacos han logrado mejorar las propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas de los candidatos a fármacos. Mediante estudios se ha demostrado que superan barreras de la formulación y el suministro de medicamentos, como la escasa solubilidad acuosa, la inestabilidad química, el rápido aclaramiento sistémico, la toxicidad y la orientación de los medicamentos (Rautio et al., 2008). Recientemente, se han sintetizado monómeros de antibióticos como ciprofloxacina y un profármaco de norfloxacina polimerizable (D Das et al., 2018). Este estudio demostró que los enlaces éster fenólicos se hidrolizaron significativamente más rápido (aproximadamente 10 días) que los ésteres alifáticos (> 35 días) (Debohrato Das et al., 2016).

En algunos casos los anestésicos locales causan neurotoxicidad y sus vidas medias cortas limitan significativamente sus aplicaciones clínicas. Para superar esas barreras, se han diseñado varios sistemas de administración de fármacos (DDS, por sus siglas en inglés Drug Delivery System) para encapsular los agentes anestésicos locales, de modo que se puedan liberar grandes dosis lentamente y proporcionar analgesia durante un período de tiempo prolongado. Entre ellas, las plataformas de administración basadas en polímeros son las más exploradas (Wang et al., 2019).

1.1.1 Sistema de administración a base de polímeros para anestésicos.

Los anestésicos más comúnmente estudiados son lidocaína (LID) y bupivacaína (BUP) (Rogobete et al., 2016). En los últimos años se han desarrollado varios sistemas de administración de anestesia local empleando una amplia variedad de materiales que incluyen nanopartículas

lipídicas, nanopartículas basadas en polímeros (por ejemplo, ácido poliláctico (PLA) (Baek, Shin, & Kim, 2017), ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) (McAlvin, Reznor, Shankarappa, Stefanescu, & Kohane, 2013) o quitosano (CS) (Taraballi et al., 2014) o sistema de suministro basado en material inorgánico (por ejemplo, calcio o plata).

1.1.1.1 Sistemas de administración a base de polímeros naturales para anestésicos.

Quitosano

El CS es un polisacárido natural que ha sido empleado en aplicaciones biológicas desde hace varias décadas. Se puede elaborar en diversas formas, como polvos, películas, mallas de fibra, membranas, perlas e hidrogeles, según su futura aplicación (Dash, Chiellini, Ottenbrite, & Chiellini, 2011).

Algunos estudios en base a quitosano cargados con LID, han sido llevados a cabo en el área bucal. En uno de estos fueron preparadas películas de LID con tres pesos moleculares diferentes de CS. Demostrando que la alta concentración y el peso molecular de CS aumentaron significativamente el flujo de LID a través de las películas (varshosaz & Karimzadeh, 2008).

Alginato

El alginato (AG) es un polisacárido lineal soluble en agua y obtenido de algas pardas. Ha sido ampliamente empleado en ingeniería de tejidos para aplicaciones farmacéuticas y biomédicas como sistemas de administración de fármacos debido a su excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad (Draget, Skjåk-Bræk, & Smidsrød, 1997).

1.1.1.2 Sistemas de administración a base de polímeros sintéticos para anestésicos.

Ácido poliláctico

El PLA es polimerizado a partir del ácido láctico, se emplea principalmente en productos biodegradables como bolsas de plástico y macetas para plantar (Oksman, Skrifvars, & Selin, 2003).

Recientemente, se fabricaron matrices de microagujas de ácido polil-L-láctico (PLLA) revestidas con lidocaína basadas en la técnica de micro-moldeo. Permite que la LID se cubra solo en las puntas de las agujas, reduciendo significativamente la pérdida de drogas. La LID recubierta en las matrices se liberó rápidamente en 2 min. Logrando una penetración más eficiente en la piel con arreglos de microagujas PLLA. Estas matrices de microagujas de PLLA podrían liberar rápidamente la LID de forma indolora, lo que es beneficioso para el suministro transdérmico (Baek et al., 2017).

Ácido poli(láctico-co-glicólico)

El PLGA está aprobado por la FDA para varias aplicaciones terapéuticas debido a su excelente biocompatibilidad, biodegradabilidad y propiedades mecánicas (Makadia & Siegel, 2011) y ha sido de los polímeros más aplicados en ingeniería biomédica durante décadas.

En un estudio realizado por Moraes et al. prepararon nanoesferas de PLGA cargadas con ropivacaína y encontraron que el DDS PLGA redujo efectivamente la toxicidad de la formulación. Luego, aplicaron este sistema de administración de PLGA para encapsular otros anestésicos como BUP, LID y benzocaína (BZC), permitiendo la posibilidad de un efecto anestésico prolongado y una toxicidad reducida (Ning et al., 2019).

1.1.1.3 Sistemas de administración a base de polímeros profármacos para el ácido salicílico.

Poli aspirina

El ácido salicílico o aspirina es un analgésico antiinflamatorio y antipirético con una vida media de 2 a 3 h en dosis bajas y 20 h en dosis más altas (Levy, 1981). La incorporación de este compuesto en un esqueleto de polímero puede producir un polímero profármaco con potencial para una variedad de tratamientos médicos, ya que es biocompatible y biodegradable in vivo (Brem et al., 1995).

En un estudio realizado Nakamura et al., se reparó el conjugado de ácido salicílico-1-alanina y el naproxeno acoplados a través de ácido láctico a una proteína de bajo peso molecular, prolongando significativamente la vida útil del fármaco en la sangre con respecto al fármaco libre (Nakamura, Tagami, Nishida, & Sasaki, 1992).

Un factor importante que debe tomarse en cuenta al desarrollar polímeros profármacos es la cantidad de fármaco unido al polímero. Por ejemplo, cuando el ibuprofeno se une covalentemente a través de cadenas laterales a un esqueleto de polímero metacrílico, este profármaco polimérico tiene un máximo de 55% en peso de fármaco unido (Liso, Rebuelta, San Román, Gallardo, & Villar, 1996). Con la mayoría de los sistemas de profármacos de polímeros, el esqueleto del polímero es soluble en agua pero no se degrada, lo que puede ser un inconveniente para algunas aplicaciones.

1.2 Justificación

La búsqueda por seguir obteniendo nuevos recubrimientos o polímeros que puedan prolongar la liberación de activos por vía oral, sigue siendo un reto en el área de la tecnología farmacéutica (Palena, García, Manzo, & Jimenez-Kairuz, 2015). Por lo cual el diseño de sistemas

inteligentes o sensibles a factores externos como el pH, calor o luz ha tenido un gran auge en los últimos años (Magaña et al., 2016).

En los últimos años, el uso de moléculas de fármacos basados en polímeros profármacos ha estado atrayendo una atención significativa. Las principales razones son que estos sistemas proporcionan muchas ventajas potenciales, como la liberación selectiva de fármacos en tejidos o células diana; mejoran la solubilidad en agua de los fármacos hidrófobos; evitan la liberación prematura de medicamentos y previenen la degradación y/o desactivación de medicamentos en el proceso de entrega, prolongando el tiempo de circulación de la sangre (Pan et al., 2019).

Los polímeros profármacos se han convertido en una alternativa para el suministro de fármacos terapéuticos. Los polímeros profármacos se consideran un agente farmacéutico latente y un tipo especial de DDS, que sufren degradación química o enzimática para liberar los fármacos activos en el organismo (Azori, 1987). El ejemplo pionero de polímeros profármacos fue demostrado por Uhrich et al., quienes desarrollaron poliaspirina, en el que el ácido salicílico se incorpora covalentemente en el esqueleto del polianhídrido biodegradable. Permitiendo un alto contenido (62% en peso) de fármaco que podría liberarse durante la hidrólisis de los enlaces de anhídrido en el esqueleto del polímero (Erdmann & Uhrich, 2000).

Teniendo en cuenta las ventajas potenciales ya mencionadas y destacando que los polímeros profármacos tienen la capacidad para liberar el fármaco de manera controlada, el desarrollo de este trabajo permite una orientación específica del ácido salicílico en el sitio de interés y efectos secundarios reducidos en los que se puede incurrir si el medicamento se libera inmediatamente (Franssen, Moolenaar, de Zeeuw, & Meijer, 1993).

1.3 Objetivo general

Síntesis del monómero ácido metacriloiloxi-*o*-benzoico (MAOB) y su respectivo polímero poli(ácido metacriloiloxi-*o*-benzoico), su caracterización, y la evaluación de su comportamiento como comprimidos, para su estudio en relación a cinéticas de hidrólisis-liberación de activo a diferentes pH's fisiológicos.

1.4 Objetivos específicos

- 1.4.1 Obtención del monómero ácido metacriloiloxi-*o*-benzoico mediante un proceso de esterificación y su caracterización por FTIR-ATR, RMN-¹H y punto de fusión.
- 1.4.2 Obtención de poli(ácido metacriloiloxi-*o*-benzoico) y su caracterización por FTIR-ATR y punto de fusión.
- 1.4.3 Generación de comprimidos en base al polímero sintetizado.
- 1.4.4 Estudio de la cinética de hidrólisis-liberación del ácido salicílico por UV-Vis a pH = 1.2, 6.8 y 7.4. y caracterización por Cromatografía de Gases-Espectroscopía de Masas.

1.5 Hipótesis

La hipótesis de esta tesis radica en que el poli(MAOB), podría actuar como un polímero profármaco en una forma farmacéutica como comprimidos, ya que el mecanismo de liberación del ácido salicílico podría llevarse a cabo mediante un proceso de hidrólisis de los grupos colgantes de las cadenas poliméricas; confiriéndole una alta respuesta al pH del medio y por lo tanto una liberación controlada a pH's fisiológicos.

2. MARCO TEÓRICO

Los polímeros naturales o sintéticos han sido parte de la vida de nuestros antepasados, sabiendo o no lo que eran; han sido utilizados de muchas maneras a través de la historia desde refugios prehistóricos hechos de madera y paja resistencia atribuida a la celulosa, un biopolímero de la glucosa, ropa hecha de cuero y pelo de animales fuerte y flexible debido a las proteínas, las cuales son biopolímeros de los aminoácidos, hasta la actualidad en la que ya se han descubierto innumerables polímeros y su respectivo monómero o monómeros y se les han dado diversos usos en muchas áreas de la ciencia como la medicina y la industria química-farmacéutica; dando como resultado una gran cantidad de biomateriales empleados en prótesis, en vehículos farmacéuticos, para elaboración de recipientes, etc.

El vocablo polímero significa una molécula constituida por la repetición de una unidad más simple “monómeros” unidas entre sí, que son pequeñas moléculas [Del griego:(πολύ) poli = muchos; (μέρος) meros= parte, mono =uno] (Ravve, 2013).

En la actualidad cuando hablamos de polímeros, generalmente nos referimos a polímeros orgánicos sintéticos en vez de a biopolímeros orgánicos naturales como el ADN, la celulosa y una proteína, o polímeros inorgánicos como el vidrio y el concreto (L. J. Wade, 2012).

Dependiendo de su estructura molecular, los polímeros puede ser clasificados como lineales, ramificados o entrecruzados como se muestra en la **Figura 1** (Young & Lovell, 2011).

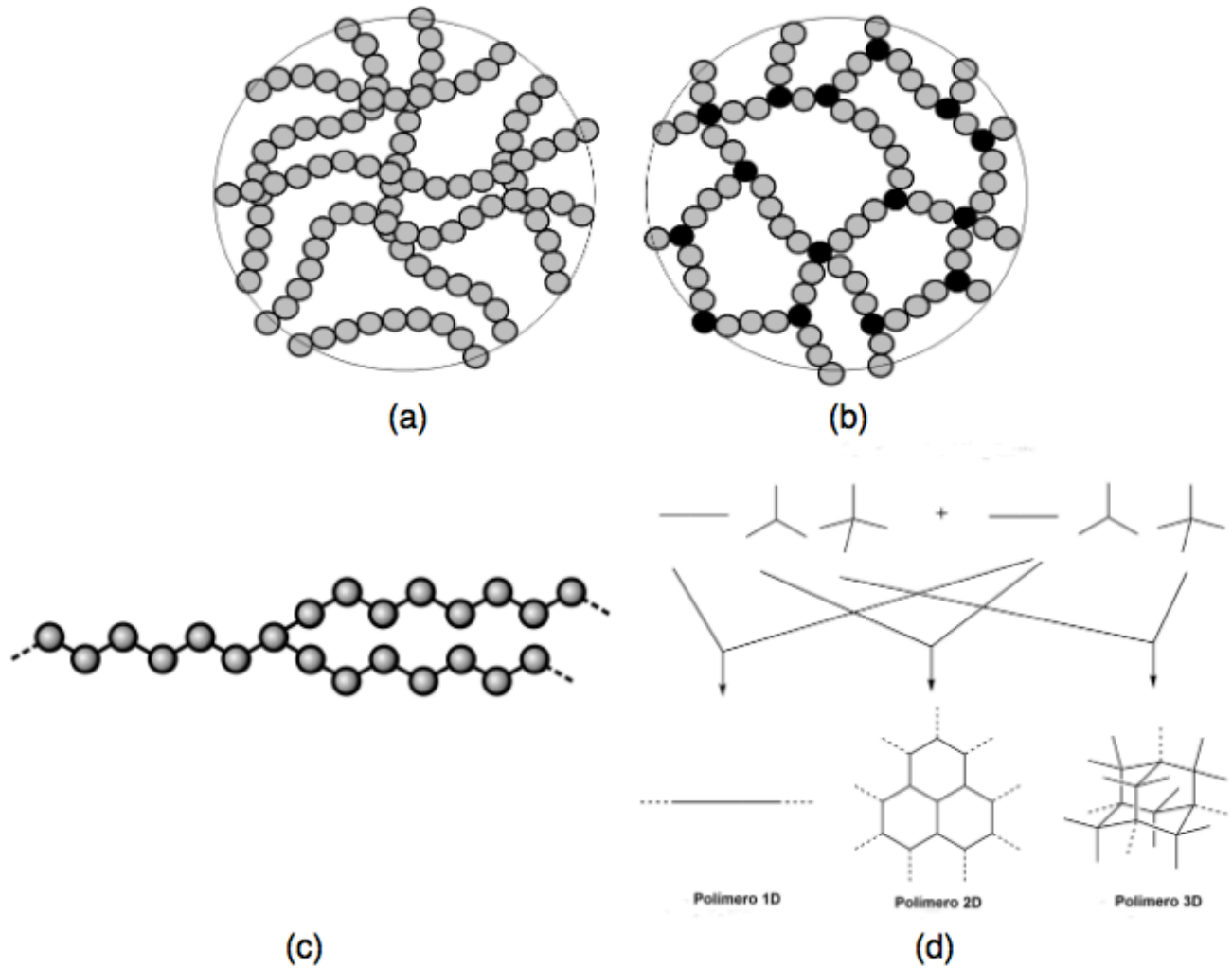


Figura 1. Ejemplos de polímeros lineales (a), entrecruzados (b), ramificados (c) y reticulados (d) (Lopez-Serrano & Mendizabal, 2015).

La conformación más simple es la lineal (**Figura 1a**), basada en la polimerización por adición de grupos vinilo (CH_2); Debido a que la mayoría de los enlaces presentan un ángulo y debido a que existe rotación libre alrededor de cada uno de estos enlaces, la cadena completa puede presentar diferentes conformaciones, desde estar enrollada o superpuesta sobre sí misma, o estar entrelazada con otras moléculas como se muestra en la **Figura 2**. Los polímeros lineales son muy

flexibles debido a que solo existen fuerzas de Van der Waals o fuerzas eléctricas, asociadas con los grupos polares (Lopez-Serrano & Mendizabal, 2015).

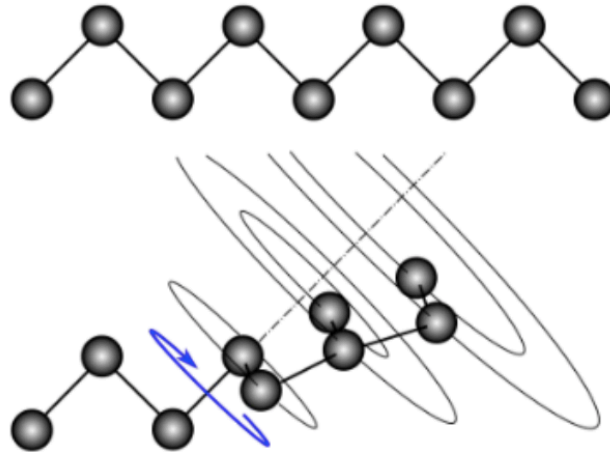


Figura 2. Representación de una macro-molécula y sus posibilidades de rotación (Lopez-Serrano & Mendizabal, 2015).

A los polímeros entrecruzados (**Figura 1b**) que no fluyen con la acción del calor se les llama termofijos. Esto sucede debido a que en los polímeros entrecruzados la energía térmica no conduce a una extensa movilidad de las cadenas. Por lo tanto, el polímero no se suaviza con el calor (G. Odian, 2004).

Los polímeros ramificados (**Figura 1c**) poseen una menor flexibilidad que los de tipo lineal debido a los grupos voluminosos o cadenas cortas adheridos a la cadena principal. Debido a esto generalmente tendrán una temperatura de fusión mayor. A los polímeros que pueden fundirse se les llama termoplásticos, es decir que fluyen con el calor (G. Odian, 2004).

Los polímeros, dependiendo de como estén compuestos, pueden ser homopolímeros o copolímeros. Los homopolímeros están compuestos de un solo tipo de unidad repetitiva (ej. AAAAA), mientras que los copolímeros están compuestos de dos o más unidades monoméricas

diferentes, las cuales reaccionaron para formar la cadena polimérica (ej. AAABBABABBB) (Saldívar-Guerra & Vivaldo-Lima, 2013).

Existen distintos tipos de sistemas copoliméricos. En los copolímeros aleatorios los monómeros se encuentran enlazados al azar (sin ningún orden) a lo largo de la cadena (**Figura 3a**), mientras que en los copolímeros alternantes se encuentran en un orden definido (**Figura 3b**). En los copolímeros en bloques la cadena está compuesta por bloques de dos o más unidades monoméricas a lo largo de ésta (**Figura 3c**). También existen los denominados copolímeros injertados o colgantes (grafted) en los cuales cuelgan cadenas de otro polímero a lo largo de una cadena principal homopolimérica (**Figura 3d**) (Lopez-Serrano & Mendizabal, 2015).

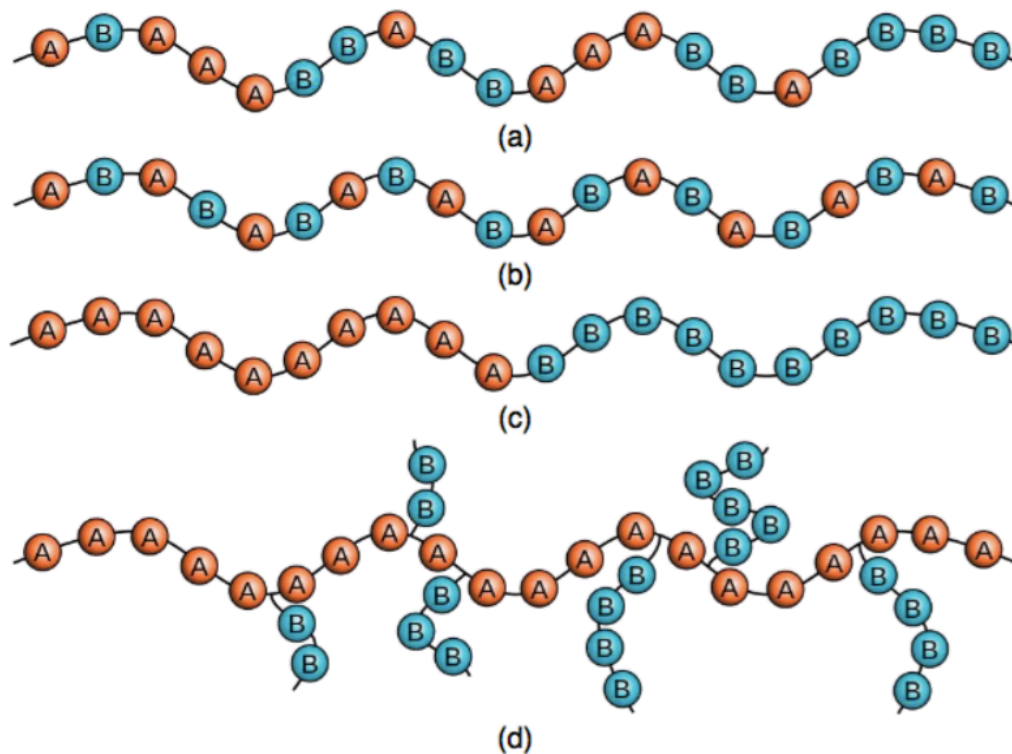
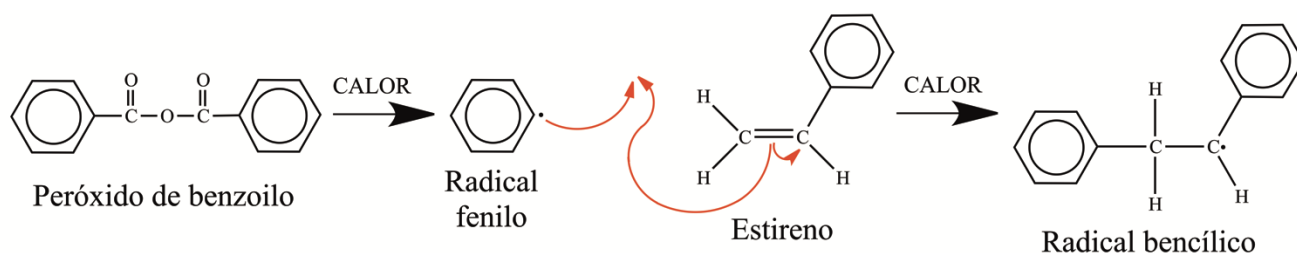


Figura 3. Esquema de copolímeros aleatorios (a), alternados (b), en bloques (c) y injertados (d) (Lopez-Serrano & Mendizabal, 2015).

2.1 Polimerización por radicales libres

La polimerización por radicales libres ocurre cuando un alqueno ideal y de interés se calienta con un iniciador de radicales. Por ejemplo, el estireno se polimeriza a poliestireno cuando se calienta a 100 °C en presencia de peróxido de benzoilo (**Figura 4**). Esta polimerización por crecimiento de cadena es una reacción en cadena de los radicales libres. El peróxido de benzoilo se rompe cuando se calienta para formar dos radicales carboxilo, los cuales se descarboxilan rápidamente para formar los radicales fenilo (L. J. Wade, 2012).

Paso de iniciación: el iniciador forma un radical que reacciona con el monómero para iniciar la cadena.



Paso de propagación: se adiciona a la cadena otra molécula de monómero.

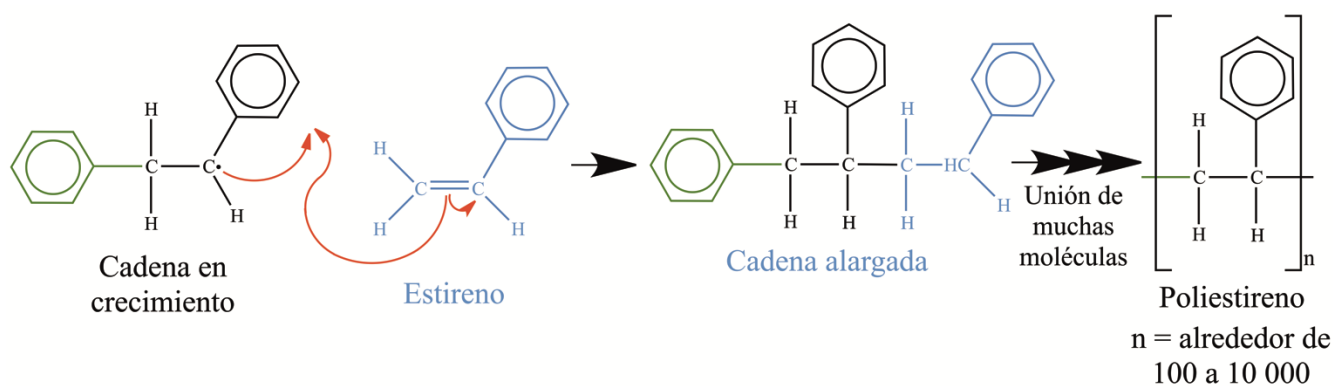


Figura 4. Polimerización por radicales libres (L. J. Wade, 2012).

Se adiciona un radical fenilo al estireno para formar un radical bencílico que se estabiliza por resonancia. Esta reacción comienza el crecimiento de la cadena de polímero. Cada paso de

propagación adiciona otra molécula de estireno a la cadena en crecimiento. Esta adición se lleva a cabo con una orientación en la que se forma otro radical bencílico estabilizado por resonancia.

El crecimiento de la cadena puede continuarse con la adición de varios cientos o varios miles de unidades de estireno. Con el tiempo, la reacción en cadena se detiene por el acoplamiento de dos cadenas o por la reacción con una impureza (como el oxígeno), o simplemente porque se acaba el monómero (L. J. Wade, 2012).

2.2 Polímeros Profármacos

En los últimos años, los profármacos se han convertido en sistemas para mejorar las propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas de los candidatos a ser fármacos. Se ha demostrado que los profármacos superan las barreras en la formulación y el suministro de fármacos, como la escasa solubilidad acuosa, la inestabilidad química, el rápido aclaramiento sistémico, la toxicidad y la orientación de fármacos (Rautio et al., 2008). Recientemente, se han sintetizado monómeros de ciprofloxacina y profármaco de norfloxacina polimerizables, obviando la necesidad de reacciones de conjugación post polimerización (D Das et al., 2018; Debobrato Das et al., 2017; Su et al., 2018). Se demostró que los enlaces éster fenólicos se hidrolizaron significativamente más rápido (~ 10 días) que los ésteres alifáticos (> 35 días) (Debobrato Das et al., 2016). Ambos estudios demostraron la eficacia antibacteriana in vitro y la liberación de fármacos. Estos resultados iniciales brindan un espacio emocionante para la funcionalidad adicional de profármacos poliméricos, la importancia y todo el nuevo horizonte que abren estos avances en tecnología farmacéutica.

2.3 Tipos de liberación de fármacos

Los dispositivos tradicionales de administración de fármacos que generalmente tienen un control muy deficiente sobre las concentraciones de estas sustancias en el plasma y que por lo tanto dan como resultado tratamientos sean poco eficaces son las cápsulas, tabletas, parches, inyectables, gotas supositorios y spray (Escobar J.L., García D.M., Zaldivar D., 2002).

En los tratamientos convencionales los niveles de concentración varían como se muestra en la **Figura 5**. Se alcanzan concentraciones elevadas inicialmente, para luego disminuir rápidamente acercándose a valores ineficaces. Esto se trata de evitar administrando dosis sucesivas para mantenerse más o menos cerca del nivel óptimo de eficacia. Sin embargo los sistemas que controlan adecuadamente la liberación de medicamentos no requiere de dosis repetidas y mantienen concentraciones en el rango efectivo y no tóxico (Sáez V., Hernández E., 2004).



Figura 5. Comparación entre un tratamiento convencional de dosis sucesivas con un sistema ideal de dosificación controlada(I.P., 2006).

Sistemas de liberación sostenida: son formas farmacéuticas que liberan rápidamente la dosis de fármaco necesaria para obtener la acción terapéutica, posterior a esto liberarán solo la

cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción sea igual a la de eliminación durante un tiempo prolongado (10 a 24 h normalmente). Por lo que estas formas farmacéuticas poseen una cinética de liberación de fármaco de orden cero, manteniendo así la concentración del fármaco en sangre constante (Suñé & Bel, 2002).

Sistemas de liberación prolongada: son formas farmacéuticas que liberan rápidamente la dosis de fármaco necesaria para obtener la acción terapéutica o incluso un exceso no nocivo para el organismo, posterior a esto liberaran fármaco de forma lenta y no necesariamente igualan la velocidad de absorción con la de eliminación. Por lo que estas formas farmacéuticas poseen una cinética de liberación de fármaco con una curva amplia y que varía dentro de la zona terapéutica, por lo tanto es una liberación lenta más no constante (Suñé & Bel, 2002).

Sistemas de liberación repetida: son formas farmacéuticas que liberan una dosis de fármaco simple y posterior a esto liberaran otra dosis similar, pero no existe liberación de fármaco en el intervalo de tiempo entre una dosis y otra. Por lo que estas formas farmacéuticas liberan dos o más dosis de fármaco iguales espaciadas en el tiempo. Se puede diseñar un medicamento de liberación repetida introduciendo tres tipos de minigránulos (“pellets”) del fármaco en una cápsula dura de gelatina, de modo que cada tipo se disgregue a diferentes tiempos una vez que se ha administrado la cápsula (Suñé & Bel, 2002).

Sistemas de liberación retardada: son formas farmacéuticas que liberan una dosis de fármaco después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo tanto no existirán niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica llegue a la zona del tracto digestivo en donde se desea que se libere. Ejemplos de ello lo constituyen los clásicos comprimidos gastrorresistentes y los sistemas colónicos, sistemas de liberación de fármacos en la primera porción del colon (Suñé & Bel, 2002).

2.4 Ácido salicílico como profármaco

El término profármaco se empleó por primera aludiendo a compuestos que son biotransformados a otra molécula antes de producir su efecto terapéutico (Albert, 1987). El uso de profármacos por vía oral tiene como fin aumentar la absorción intestinal y reducir efectos adversos, como la irritación gastrointestinal que provoca este AINE (antiinflamatorio no esteroideo). En el trabajo realizado por Magaña y colaboradores, se sintetizaron películas de PP-g-2MBA, estas al igual que se espera en este trabajo, mostraron una cinética de liberación dependiente del pH. Por lo que la velocidad de liberación del profármaco depende de la sensibilidad al pH para la hidrólisis de enlace éster. Esperan que dispositivos médicos con 20% de injerto proporcionen una liberación controlada de ácido salicílico durante un periodo de varios días en el área en que se implanten sin afectar la viabilidad celular (Magaña et al., 2016).

El efecto terapéutico de el ácido salicílico es dependiente de la dosis, su efecto antiplaquetario se presenta a dosis de 75 a 100 mg, usado a estas dosis para la prevención de trombosis coronaria y con dosis elevadas de 500 a 1000 mg se obtiene el efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Este profármaco se indica también en el tratamiento de reacciones inflamatorias a enfermedades traumáticas y autoinmunes como: el Lupus, la artritis reumatoide y la enfermedad de Kawasaki (Sáez V., Hernández E., 2004).

3. EXPERIMENTAL

Reactivos y solventes

4-dimetilaminopiridina (DMAP) (Sigma-Aldrich Inc.)

Acetato de etilo (Sigma-Aldrich Inc.)

Acetona (Sigma-Aldrich Inc.)

Ácido clorhídrico 38% (HCl) (Sigma-Aldrich Inc.)

Ácido salicílico (grado reactivo, Sigma-Aldrich Inc.)

Agua desionizada

Anhídrido metacrílico (Sigma-Aldrich Inc.)

Azobisisobutironitrilo (AIBN) (Sigma-Aldrich Inc.)

Cloruro de sodio (NaCl) (J.T. Baker)

Diclorometano (DCM) (Sigma-Aldrich Inc.)

p-Dioxano (Sigma-Aldrich Inc.)

Éter de petróleo

Éter etílico (Productos Químicos Monterrey S.A. de C.V.)

Fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4) (Productos Químicos Monterrey S.A. de C.V.)

Fosfato de sodio dibásico anhidro (Na_2HPO_4)

Fosfato de sodio monobásico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)

Hexano (Sigma-Aldrich Inc.)

Hidróxido de sodio (NaOH) (J.T. Baker)

Metanol grado HPLC (Spectrum Chemical Mfg. Corp.)

Metanol (Productos Químicos Monterrey S.A. de C.V.)

Sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4) (Spectrum Chemical Mfg. Corp.)

Trietilamina (TEA)

Gases

Nitrógeno grado alta pureza (INFRA S.A. de C.V.)

3.1 Síntesis del ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico (MAOB)

La síntesis de el monómero MAOB se llevó a cabo agregando 6.91 g de ácido salicílico (a) y 0.49 g de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador a un matraz bola, se disuelve agregando 8.42 mL de trietilamina (TEA) y 20 mL de diclorometano (DCM). La solubilidad de la solución se mejora manteniendo una agitación constante, esta reacción se lleva a cabo a 0 °C en un baño de hielo. Al observarse la incorporación de todos los sólidos, se procedió a adicionar gota a gota por medio de una bomba de adición 7.50 g ($\rho=1.033$ g/mL; 7.26 mL) de anhídrido metacrílico (b) durante un lapso de 3 horas. Al terminó del goteo se mantuvo la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 24 h. En este paso se lleva a cabo un ataque nucleofílico por parte del oxígeno del grupo hidroxilo del ácido salicílico a uno de los carbonilos presentes en el anhídrido metacrílico (**Figura 6**), completando así el proceso de esterificación (Licea-Claverie, A., Rogel-Hernández, E., López-Sanchez, J.A., Castillo-Arámula, L.A., Cornejo-Bravo, 2012)

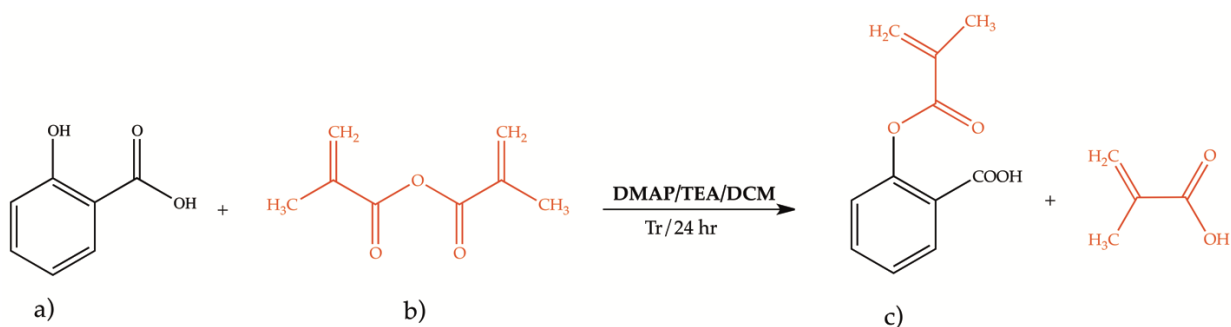


Figura 6. Ruta de síntesis para la obtención de ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico.

Terminadas las 24 h de agitación continua y a temperatura ambiente, la solución se transfirió a un vaso de precipitado a 0 °C y con agitación constante, alcanzando un pH de 3 con

una solución 3 N de HCl, se observó la formación de precipitado. A esta solución con el precipitado se le realizó una extracción en un embudo de separación con 20 mL éter etílico, posterior a esto se realizó un lavado en el mismo embudo de separación con 20 mL de una dilución de HCl y posterior a esto, un lavado final con 20 mL de agua destilada.

A la fase orgánica resultante de la extracción se le agregó MgSO_4 anhidro para eliminar el exceso de agua en la solución que después fue filtrada a vacío con un filtro de número 1 (110 mm) y vertida en un recrystalizador, en el cual duró un día en campana para evaporar el solvente. Al sólido obtenido de la recrystalización se lavó al vacío con un filtro de número 1 (110 mm), primero con 30 mL de agua destilada a temperatura ambiente y después con 30 mL de agua a 40 °C. Se repitió en tres ocasiones el lavado para eliminar impurezas, después de el lavado, el producto se transfirió a un vaso de precipitado y se disolvió en metanol para posteriormente ser vertido en un recrystalizador y dejado un día en campana.

Para la purificación del producto, se raspó del recrystalizador, se procedió a llevar toda la cristalería y embudo, a 60 °C en una estufa y se calentó hexano a 60 °C, se disolvió el monómero en el hexano caliente y se filtró en caliente con un filtro de número 1 (110 mm), se procedió a verter la solución en un recrystalizador y se dejó un día en campana.

Finalmente, el producto fue secado durante 1 día en estufa de vacío a 40 °C, una vez seco fue raspado y pesado.

3.2 Caracterización del ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico

3.2.1 Cromatografía de capa fina

Para evaluar la pureza del producto se realizó una cromatografía de capa fina (TLC). Para lo cual fue necesario realizar dos soluciones, la solución estándar se preparó añadiendo 30 mg de

AS a un eppendorf y fue disuelto con 1 mL de metanol, mientras que la solución muestra fue preparada añadiendo 30 mg de MAOB a un eppendorf y fue disuelto con 1 mL de metanol. Como eluyente fueron empleados 3 mL de una solución 50:50 de acetato de etilo/hexano.

3.2.2 Punto de fusión

Para evaluar el punto de fusión del MAOB se empleó un fusionómetro modelo SMP11 de la marca Stuart, se procedió a sellar capilares por un lado empleando calor y por el otro lado se tomaron pequeñas cantidades del monómero, se procedió a poner el capilar en la ranura central del equipo y se registró su punto de fusión.

3.2.3 Análisis de Infrarrojo

El equipo empleado para el análisis de IR es un equipo ATR Thermo Scientific modelo Nicolet iS5. Para el análisis el detector fue limpiado previamente con acetona, una vez evaporado el solvente, se realizó un blanco mediante un barrido para eliminar la humedad y el CO₂ presente en el ambiente, posterior a esto, con ayuda de una espátula se procedió a poner la cantidad necesaria de MAOB para cubrir el detector y se bajó la punta de diamante hasta el tope, se realizó un barrido de 16 lecturas y se obtuvo el espectro de IR del monómero.

3.2.4 RMN-¹H

El equipo empleado para el análisis de resonancia magnética nuclear de protón es un equipo Spinsolve high 60 MHz. Para la preparación de muestra se procedió a pesar de 20 a 25 mg del monómero y se agregó a un tubo para resonancia magnética, a este mismo se le agregó 0.6 mL de solvente deuterado; para todas las resonancias realizadas fue empleado cloroformo deuterado. Se

empleó solo instrumental de vidrio para tomar el solvente para evitar posibles contaminaciones por la degradación de plástico de puntillas o jeringas.

3.3 Síntesis del poli(ácido metacrililoixi-*o*-benzoico)

La síntesis de el poli(MAOB) se llevó a cabo mezclando 0.5 g de monómero MAOB (2.43 mmol), 4.25×10^{-3} g de azobisisobutironitrilo (AIBN) (1% mol) como iniciador y 3 mL p-dioxano como disolvente en un matraz Schlenck (**Figura 7**). La mezcla se sometió a agitación constante y manteniendo una temperatura de 0 °C para mejorar la solubilidad y homogenizar la solución.

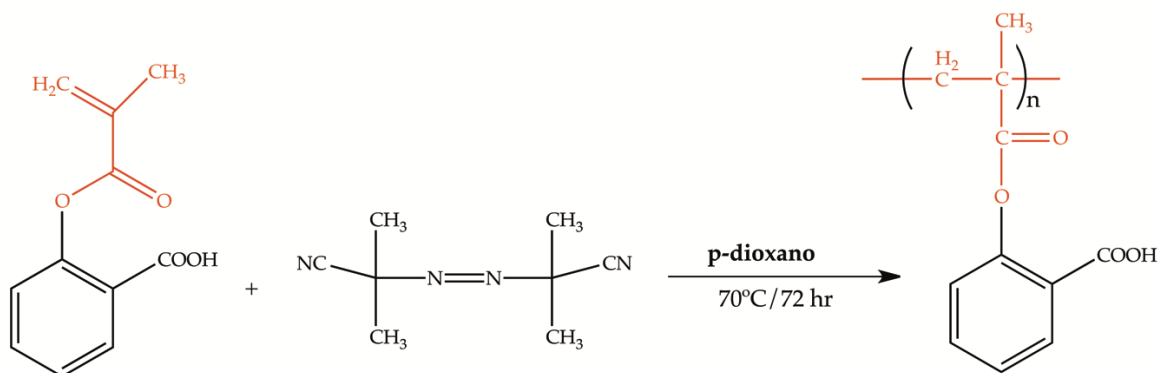


Figura 7. Ruta de síntesis para la obtención de poli(ácido metacrililoixi-*o*-benzoico).

Para mantener la solución en condiciones inertes, sin presencia de oxígeno; el matraz fue desgasificado a -40 °C al menos 5 veces empleando un baño de acetona-hielo seco, manteniendo sellado el matraz con un septum. Como variante de este paso, la desgasificación puede ser llevada a cabo empleando nitrógeno gaseoso en un flujo durante 15 min para desplazar todo el oxígeno fuera del matraz.

Posterior a la desgasificación el matraz fue puesto en un baño de aceite a 70 °C durante 72 horas para asegurar el máximo rendimiento de la reacción de polimerización. Una vez terminada

la reacción la solución del matraz fue vertida en un exceso de éter de petróleo para precipitar el producto y la solución fue decantada conservando el precipitado.

Para la purificación el producto es secado a vacío a 40 °C por 8 horas, posterior a esto es solubilizando en la mínima cantidad de p-dioxano con agitación y filtrado al vacío, la solución filtrada es vertida en éter de petróleo en agitación para mejorar la precipitación, se decantan los solventes y se procedió a re-suspender el polímero en p-dioxano. El paso se repitió en tres ocasiones, al final después de decantar los solventes ya no se resuspende en p-dioxano.

Finalmente, el polímero es secado a vacío a 40 °C por 8 horas y pulverizado con un mortero, el producto es un polvo fino blanco el cual se debe refrigerar hasta su posterior uso y caracterizarlo mediante las técnicas correspondientes.

3.4 Caracterización del poli(ácido metacriloiloxi-*o*-benzoico)

3.4.1 Punto de fusión

Para evaluar el punto de fusión del poli(MAOb) se empleó un fusionómetro modelo SMP11 de la marca Stuart, se procedió a sellar capilares por un lado empleando calor y por el otro lado se tomaron pequeñas cantidades del polímero, se procedió a poner el capilar en la ranura central del equipo y se registró su punto de fusión.

3.4.2 Análisis de Infrarrojo

El equipo empleado para el análisis de IR es un equipo ATR Thermo Scientific modelo Nicolet iS5. Para el análisis el detector fue limpiado previamente con acetona, una vez evaporado el solvente, se realizó un blanco mediante un barrido para eliminar la humedad y el CO₂ presente en el ambiente, posterior a esto, con ayuda de una espátula se procedió a poner la cantidad

necesaria de poli(MAOB) para cubrir el detector y se bajó la punta de diamante hasta el tope, se realizó un barrido de 16 lecturas y se obtuvo el espectro de IR del monómero.

3.5 Generación de comprimidos a partir del poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico)

1. Una vez seco el polímero, se procedió a pulverizarlo y pesar cantidades de 50 mg.
2. Se utilizó compresión directa con una matriz de 13 mm de diámetro, empleando una prensa Carver, con una fuerza de compresión de 3000 Kg.
3. Se formaron 9 tabletas.

3.6 Preparación de medio fisiológicos simulados

3.6.1 Preparación pH = 1.2: Se disolvieron 2 g de NaCl en 750 mL de H₂O desionizada en agitación, posteriormente se agregaron 7 mL de HCl concentrado y finalmente agua suficiente para completar 1 L y se procedió a medir el pH con un potenciómetro. Cuando fue necesario el pH se ajustó a 1.2 con una solución 0.1 N de HCl.

3.6.2 Preparación pH = 6.8: Se disolvieron 6.8 g de NaH₂PO₄ (fosfato monobásico de sodio) en 250 mL de H₂O desionizada, posteriormente se agregaron 77 mL de solución NaOH 0.2 N y finalmente agua suficiente para completar 1 L. Cuando fue necesario el pH se ajustó a 6.8 con una solución 0.1 N de NaOH.

3.6.3 Preparación pH = 7.4: Se disolvieron 6.8 g de NaH₂PO₄ (fosfato monobásico de sodio) en 250 mL de H₂O desionizada, posteriormente se agregaron 190 mL de solución NaOH 0.2 N y

finalmente agua suficiente para completar 1 L. Cuando fue necesario el pH se ajustó a 7.4 con una solución 0.1 N de NaOH.

3.7. Cuantificación de ácido salicílico por espectrofotometría UV-Vis

El primer paso fue obtener el peso inicial de cada comprimido, una vez obtenidos se transfirieron los comprimidos a emplear a membranas de diálisis (por triplicado) que contenían 5 ml de buffer pH 1.2 o buffer de fosfatos pH 6.8 o pH 7.4, dependiendo de la prueba. Las membranas de diálisis se transfirieron a vasos de precipitado, los cuales contenían 295 mL del buffer a emplear.

Las condiciones para la liberación fueron, agitación constante a 40 rpm y temperatura controlada de 37 °C utilizando un oscilador VWR Shel Lab. Para realizar la cuantificación de ácido salicílico durante la liberación se empleó una micropipeta de 1000 µl y puntillas individuales para cada medio, con las que se tomaban 1 mL (1000 µl) durante los tiempos de muestreo (15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 1 h 30 min, 2 h, 2 h 30 min, 3 h, 3 h 30 min, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 48 h, 72 h y 96 h) mezclando previamente para garantizar una concentración homogénea en el medio y se regresaba al vaso inmediatamente después de la medición de la absorbancia a 235 nm.

3.8. Detección del ión molecular por cromatografía de gases espectrometría masas

Para la obtención de los espectros de masas se empleó la técnica de ionización por impacto electrónico, utilizando un cromatógrafo de gases Thermo Scientific modelo TRACE 1310 acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Thermo Scientific modelo ISQ LT.

La temperatura de la línea de transferencia fue de 250 °C y la de la fuente de iones 240 °C. La temperatura del inyector fue de 250 °C. La temperatura del horno fue de 120 °C, comenzando la rampa de calentamiento de la columna manteniendo esta temperatura 1 min, para subir a una velocidad de 40 °C/min hasta 280 °C, y manteniendo esta temperatura 10 min. Se usó helio como gas acarreador con un flujo de 1 mL/min.

Para la muestra se tomaron 5 mL del medio de liberación con pH 7.4 después de haberse realizado las liberaciones y en un vaso de precipitado con agitación constante, se llevó hasta pH 1.2 y posteriormente se extrajo en un embudo de separación con cloroformo. Una vez separado, se dejó en campana un vaso con el cloroformo de la extracción para su evaporación y una vez volatilizado completamente, se procedió a resuspender el precipitado en metanol. Esta solución se filtró empleando un acrodisco de 0.45 µm y se envió 1 mL para colocarlo en cromatógrafo modelo Trace 1310 y el espectrofotómetro de masas modelo ISQ LT, ambos de la marca Thermo Scientific.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis y caracterización del ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico

Se llevó a cabo el proceso acilación para dar paso al monómero (MAOB) aprovechando la alta reactividad como catalizador del 4-dimetilaminopiridina (DMAP), formándose la sal de N-acilpiridinonio como par iónico altamente activo con el metacrilato, durante este paso se forma ácido metacrílico simultáneamente el cual resulta neutralizado por la trietilamina. Finalmente es activado el grupo acilo mediante deslocalización de cargas, esto permite que sea fácilmente atacado por un nucleófilo.

El producto obtenido es un polvo blanco y en su estructura química este monómero como se muestra en la **Figura 8**, tiene en posición orto un ácido carboxílico y un metacrilato en posición ipso del anillo aromático. Observándose en este último grupo la presencia del enlace éster como grupo funcional principal reportado en la literatura e indicativo de que la reacción se llevó a cabo exitosamente.

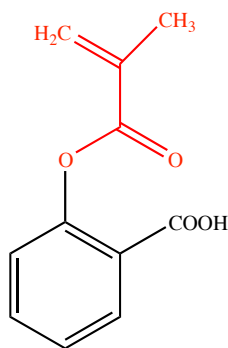


Figura 8. Estructura química del ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico.

La síntesis del MAOB obtuvo un porcentaje de rendimiento del 65% que podría ser mejorado ajustando a un goteo lento y controlando mejor la temperatura a 0 °C del anhídrido metacrílico respectivamente.

4.1.1 Cromatografía de capa fina

El factor de retención de la solución estándar fue de 0.80 mientras que el de la solución muestra a partir del MAOB fue de 0.79.

4.1.2 Punto de fusión

Para el monómero se obtuvo un punto de fusión de 77 °C.

4.1.3 Análisis de Infrarrojo

La estructura química del monómero presentó las siguientes señales en el espectro de infrarrojo (**Figura 9**), una banda ancha de intensidad media a 3049 cm^{-1} debido al estiramiento O-H del grupo carboxilo, una banda de intensidad media a 2964 cm^{-1} debido al estiramiento C-H de tipo alifático, aproximadamente a 1890-2660 cm^{-1} aparecen unas bandas de intensidades muy débiles características de los sobretonos del anillo aromático, una banda de intensidad muy fuerte a 1718 cm^{-1} debido a la vibración del estiramiento C=O del carbonilo del éster, una banda de intensidad muy fuerte a 1672 cm^{-1} debido a la vibración del estiramiento C=O del carboxilo del ácido carboxílico, una banda de intensidad media a 1622 cm^{-1} debido al estiramiento C=C de tipo alifático, bandas entre 1000 y 1300 cm^{-1} debido a las vibraciones C-O y finalmente las bandas de absorción C-H entre 800- 950 cm^{-1} debido a la flexión fuera del plano, características de los anillos substituidos.

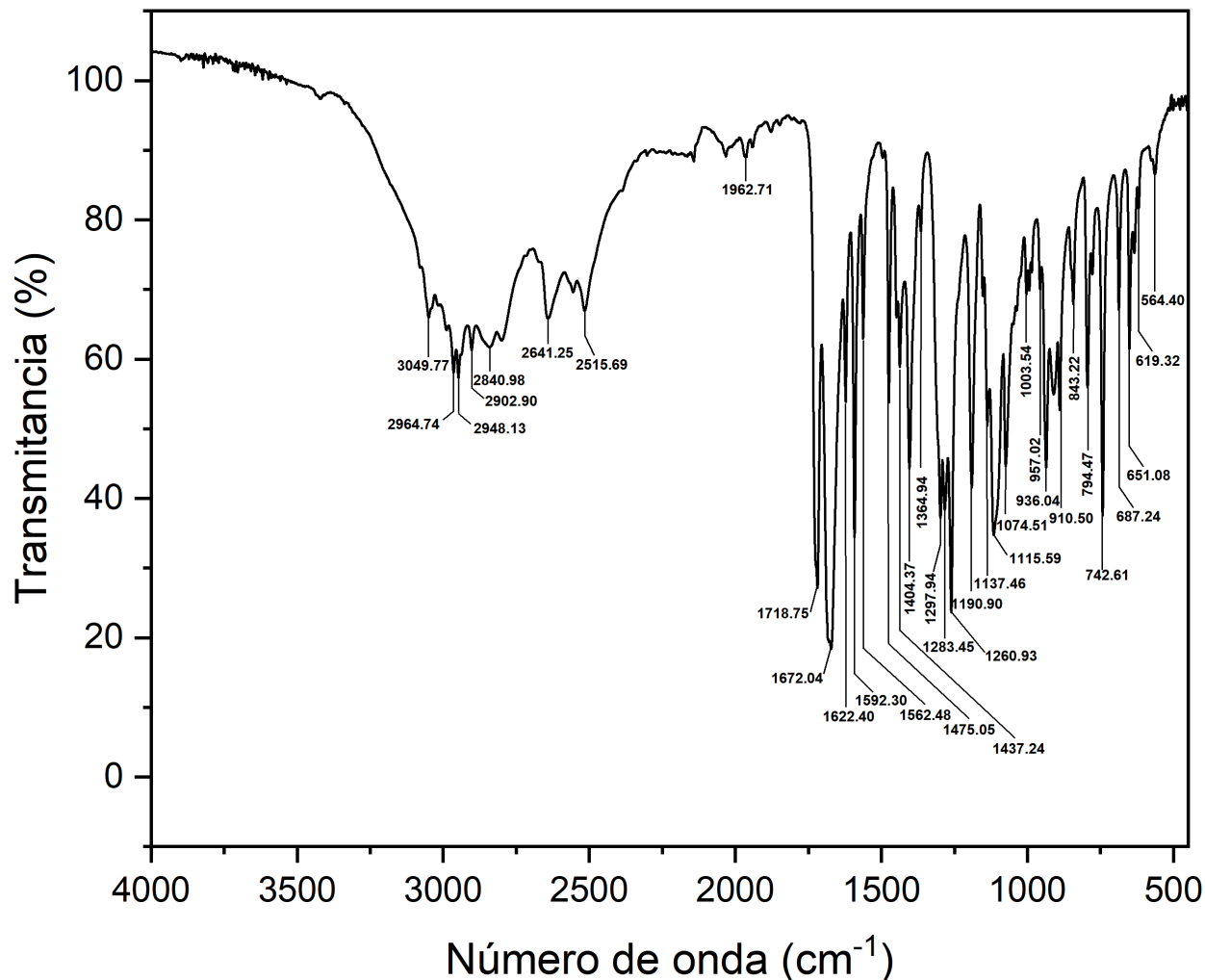


Figura 9. Espectro de FT-IR de ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico.

4.1.4 RMN-¹H

La estructura química del monómero presentó las siguientes señales en el espectro de RMN-¹H (**Figura 10**). A un desplazamiento de 2.14 ppm se observa un singulete, que integra para 3 H, asignados a los protones del metilo (a); a 5.77 ppm un singulete que integra 1 H, el cual es asignado al protón vinílico que se encuentra en posición *cis* con respecto al metilo (b); a 6.41 ppm otro singulete que integra a 1 H, el cual es asignado al otro protón vinílico que se encuentra en posición *trans* con respecto al metilo (c); entre 7.09 y 8.07 ppm una señal múltiple en cuatro

paquetes que integra para 4 H, las cuales se asignaron a los protones de la porción aromática (d, e, f y g) y finalmente a 9.71 ppm un singulete ancho que integra para 1 H, asignado al protón del ácido carboxílico (h). El espectro de resonancia concuerda con el espectro presentado por (Palazzina & Monteroni, 2006) el cual muestra lo siguiente: (CDCl₃) δ (ppm) 7.20-8.20 (m, 4H, protones aromáticos), 5.77-6.40 (m, 2H, =C=CH₂), 2.07 (s, 3H, -CH₃), a pesar de no presentar la señal del protón del ácido carboxílico en su espectro, las demás señales muestran una gran similitud de su espectro con el realizado en este trabajo.

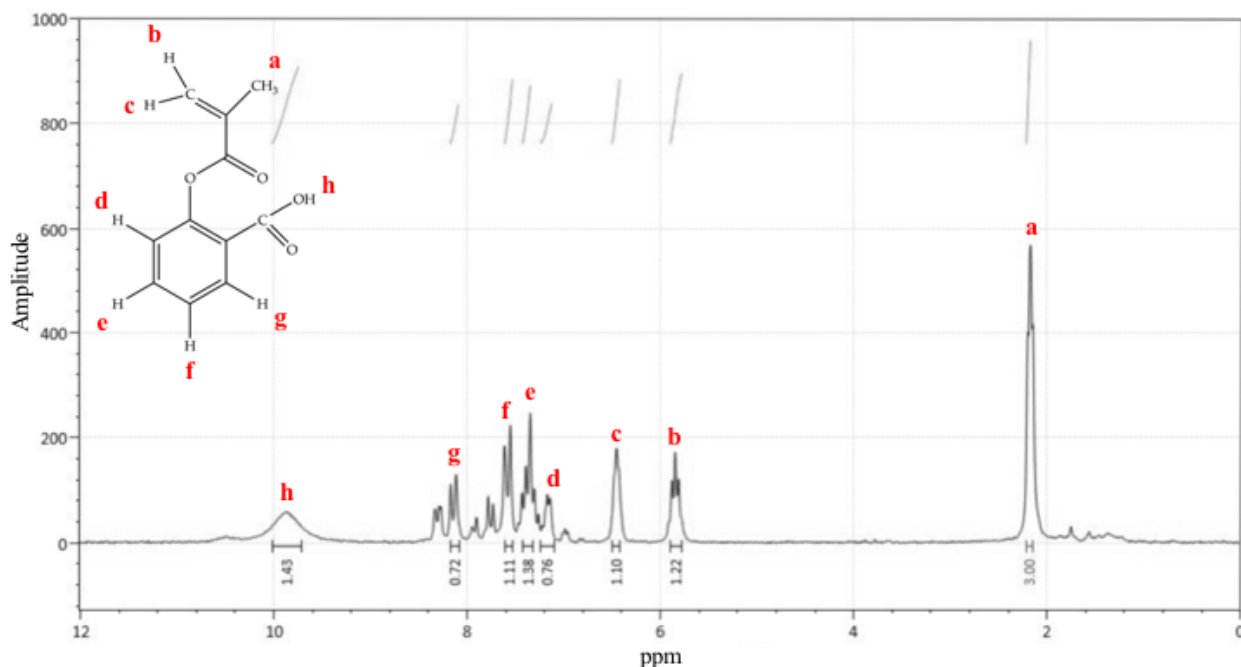


Figura 10. Espectro de RMN del ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico.

4.2 Síntesis y caracterización del poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico)

Se llevó a cabo el proceso de polimerización del MAOB aprovechando la alta reactividad como iniciador del AIBN, formándose el fragmento iniciador altamente activo con el doble enlace carbono-carbono del metacrilato, durante este es cuando inicia la polimerización en cadena

mediada por radicales libres. Finalmente la reacción en cadena se detiene por el acoplamiento de dos cadenas o por la reacción con una impureza (como el oxígeno), o simplemente porque se acaba el monómero (L. J. Wade, 2012).

El producto obtenido es un polvo blanco, con un porcentaje de rendimiento del 92 % y su estructura química final se muestra en la **Figura 11**, mantiene en posición orto un ácido carboxílico y un metacrilato ahora sin el enlace vinílico, ya que los carbonos que lo poseían, forman ahora enlace con los carbonos de otros monómeros que también han perdido su enlace vinílico.

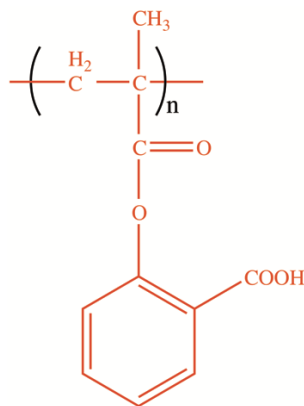


Figura 11. Estructura química del poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico).

4.2.1 Punto de fusión

Para el polímero se obtuvo un punto de fusión de 130 °C.

4.2.2 Análisis de Infrarrojo

La estructura química del polímero presentó las siguientes señales en el espectro de infrarrojo (**Figura 12**); una banda de intensidad media a 2938 cm⁻¹ debido al estiramiento C-H de tipo alifático, aproximadamente a 1801-2600 cm⁻¹ aparecen unas bandas de intensidades muy débiles características de los sobretonos del anillo aromático, una banda de intensidad muy fuerte

a 1748 cm^{-1} debido a la vibración del estiramiento C=O del carbonilo del éster, una banda de intensidad muy fuerte a 1672 cm^{-1} debido a la vibración del estiramiento C=O del carboxilo del ácido carboxílico, desaparece la banda de intensidad media a 1622 cm^{-1} debido al estiramiento C=C de tipo alifático, bandas entre 1000 y 1300 cm^{-1} debido a las vibraciones C-O y finalmente las bandas de absorción C-H entre $748 - 964\text{ cm}^{-1}$ debido a la flexión fuera del plano, características de los anillos sustituidos.

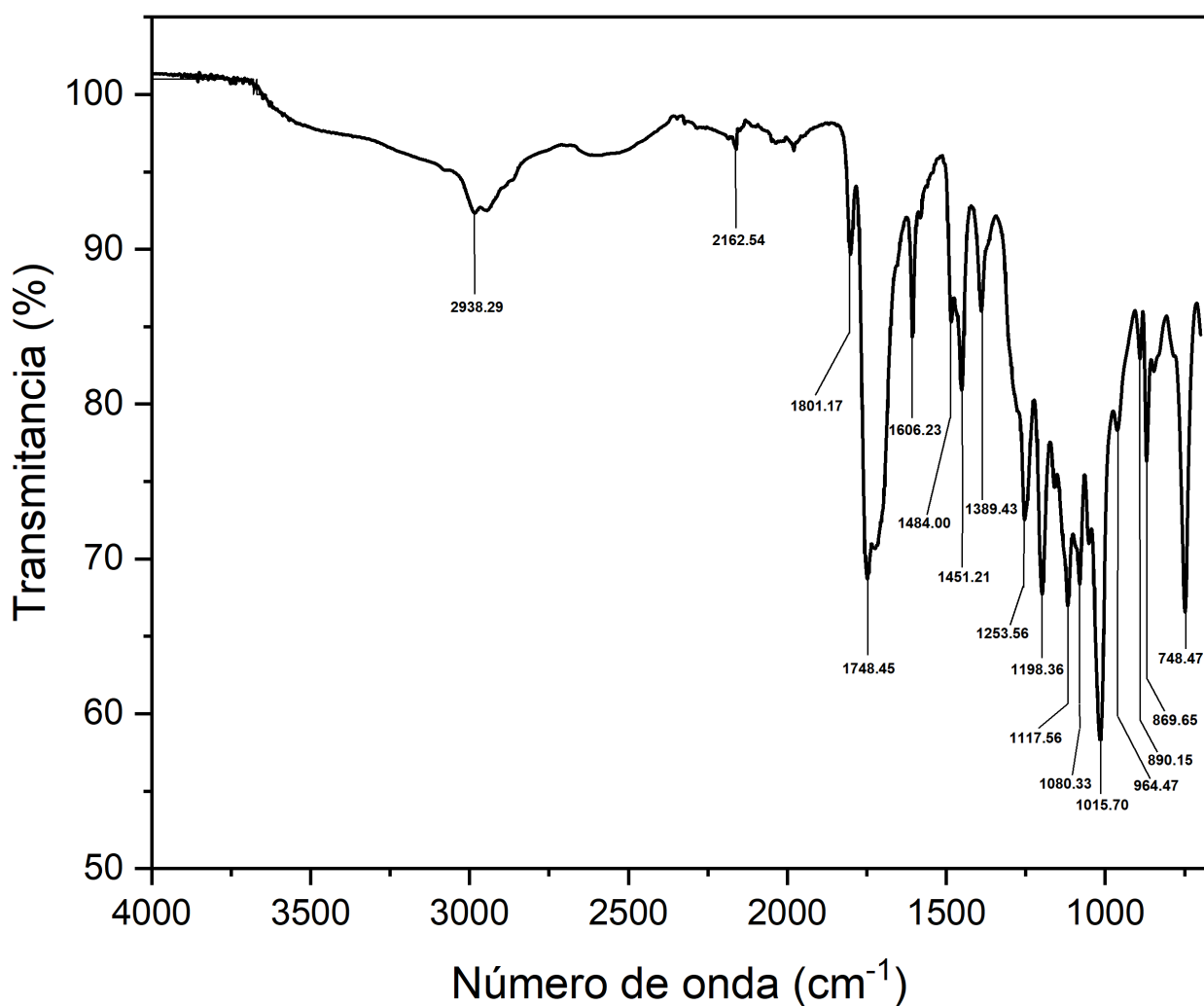
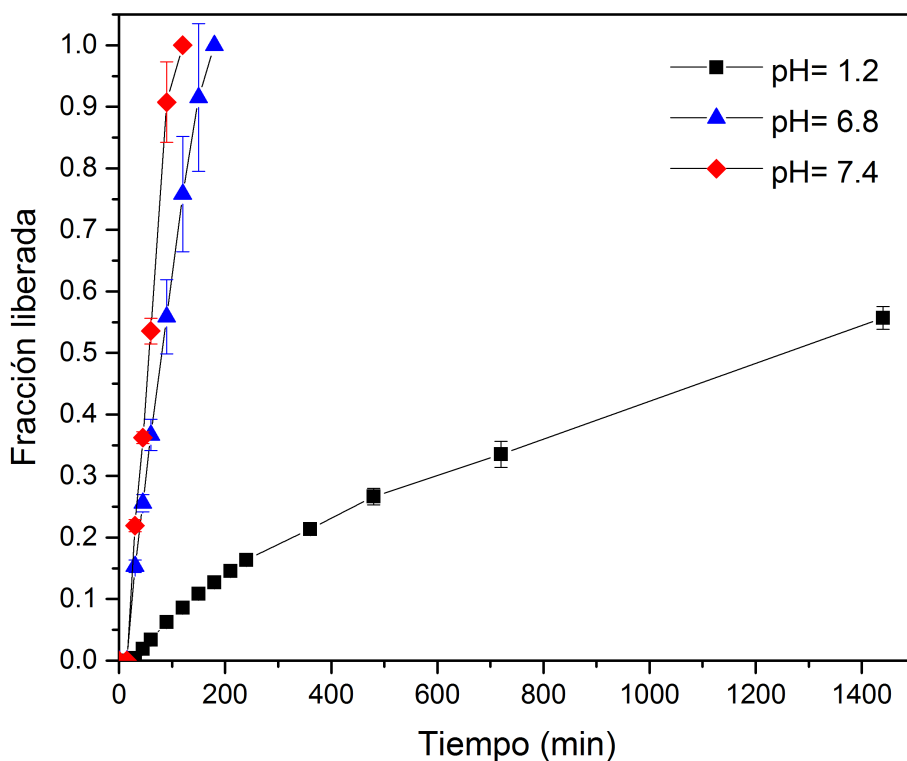


Figura 12. Espectro de FT-IR del poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico).

4.3 Estudio hidrólisis-liberación del polímero profármaco poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico)

En la **Gráfica 1** se representan las tres liberaciones que se realizaron por triplicado para el poli(MAOB), se puede apreciar que en los pH intestinales (6.8 y 7.4) con respecto al pH gástrico hubo una variación significativa en cuanto a la velocidad de liberación y al porcentaje liberado de fármaco, a pH gástrico no se observa la liberación completa lo cual es muy bueno por que significa que el polímero responde muy bien a lo esperado para este pH. A pH's intestinales el polímero liberó un poco más del 95% a pH 6.8 y casi similar a pH 7.4, variando únicamente en el tiempo de la liberación, el cual fue menor a pH 7.4, lo que nos lleva a pensar que existe una dependencia muy marcada del polímero con respecto al pH del medio.



Gráfica 1. Liberaciones de comprimidos de poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico) a diferentes pH's.

Estas pruebas de liberación fueron realizadas con membranas de diálisis; esto con el fin de que en el momento en que se liberaran los grupos colgantes de la cadena polimérica, el esqueleto restante, de gran tamaño, quedara retenido dentro de la membrana y en el medio externo con respecto a la membrana, solo se encontrara presente el ácido salicílico resultante de la hidrólisis.

4.4 Ión molecular a partir de estudio hidrólisis-liberación del polímero profármaco del poli(ácido metacrililoiloxi-*o*-benzoico)

En la **Figura 13** se muestra el espectro de masas realizado a una muestra de medio tomada de una liberación a pH 7.4, la cual presentó la mayor liberación del principio activo.

La importancia de esta prueba fue corroborar la presencia del principio activo en la solución; ya que el ácido salicílico presenta una masa molecular de 138.12 g/mol, el pico que demuestra que se encuentra en solución es el de $m/z = 138.21$ con una abundancia del 20 de abundancia relativa, la diferencia con respecto a la masa molecular puede deberse a la pérdida de protones en el bombardeo que se lleva a cabo durante la fragmentación. El pico base, que es la especie en mayor abundancia, se muestra a $m/z = 39.17$ a aproximadamente 98 de abundancia relativa.

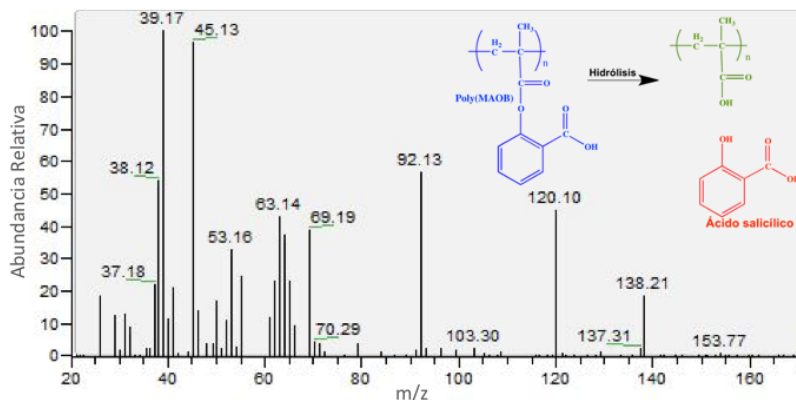


Figura 13. Espectro de masas de medio tomado de una liberación a pH 7.4

5. CONCLUSIONES

5.1. Se realizó con éxito el proceso de esterificación para obtener el monómero MAOB a partir del ácido salicílico y como trabajo a futuro se tiene como objetivo optimizar la síntesis del monómero controlando el goteo del anhídrido metacrílico y el control de la temperatura para obtener un porcentaje de rendimiento mayor.

5.2. Se llevó a cabo exitosamente el proceso de polimerización en cadena mediada por radicales libres del polímero profármaco poli(MAOB).

5.3. La caracterización del MAOB mediante IR mostró señales características del monómero como del carbonilo del éster a 1718 cm^{-1} , como grupo funcional principal reportado en la literatura e indicativo de que la reacción se llevó a cabo exitosamente; mientras que el espectro de resonancia del monómero mostró señales de gran similitud a las reportadas en otros trabajos que sintetizaron el mismo monómero, como el realizado por Palazzina & Monteroni, 2006, por lo que la síntesis del monómero fue realizada exitosamente.

5.4. Por su parte la caracterización del poli(MAOB) mediante IR mostró que desaparece la señal de intensidad media a 1622 cm^{-1} debido al estiramiento C=C de tipo alifático, indicando que se logró la polimerización exitosamente.

5.5. Las liberaciones a pH's fisiológicos, mostraron que la velocidad de liberación del ácido salicílico es dependiente del pH, a mayor pH, mayor liberación y entre más ácido el medio menor.

5.6. Los comprimidos de poli(MAOB), logran tener una liberación sostenida a pH ácido (55 %) a los 48 h y una liberación rápida a 6.8 y 7.4 (por el % para estos).

5.7. La caracterización o identificación del ion molecular por GC-MS de ácido salicílico logró demostrar eficazmente la presencia del principio activo en el medio de liberación.

5.8. Este trabajo de tesis da una plataforma para continuar con el estudio de polímeros profármacos a partir de formas farmacéuticas comerciales y el diseño - estudio de otros polímeros profármacos antiinflamatorio, analgésicos o antibióticos.

REFERENCIAS

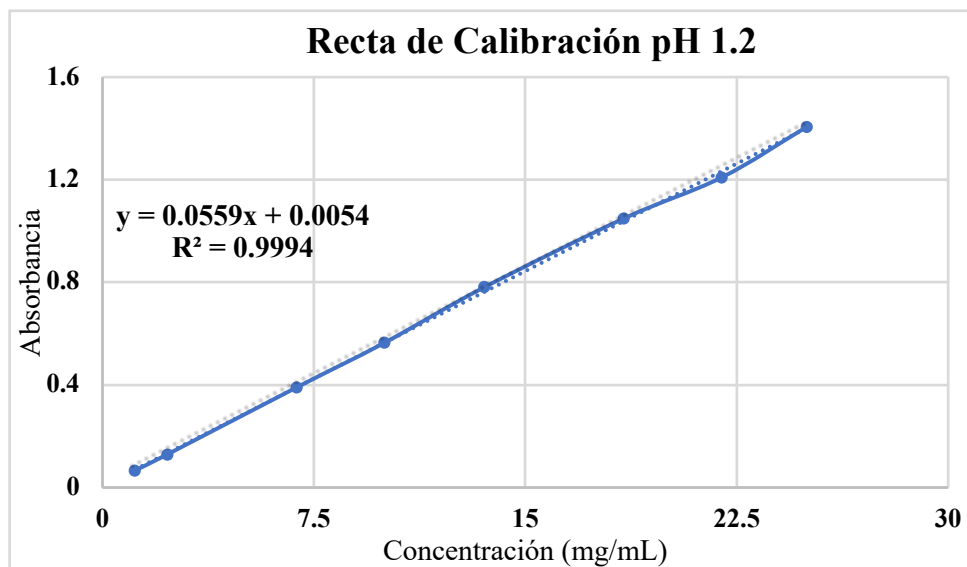
- Albert. (1987). Studies on bioavailability and bioequivalency. *APV Guideline*, 30, 161.
- Azori, M. (1987). Polymeric prodrugs. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 4(1), 39–65. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/3315236>
- Baek, S.-H., Shin, J.-H., & Kim, Y.-C. (2017). Drug-coated microneedles for rapid and painless local anesthesia. *Biomedical Microdevices*, 19(1), 2. <https://doi.org/10.1007/s10544-016-0144-1>
- Brem, H., Piantadosi, S., Burger, P. C., Walker, M., Selker, R., Vick, N. A., ... Schold, S. C. (1995). Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *The Lancet*, 345(8956), 1008–1012. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90755-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90755-6)
- Das, D, Srinivasan, S., Brown, F. D., Su, F. Y., Burrell, A. L., Kollman, J. M., ... Convertine, A. J. (2018). Radiant star nanoparticle prodrugs for the treatment of intracellular alveolar infections. *Polym. Chem.*, 9(16), 2134–2146. <https://doi.org/10.1039/C8PY00202A>
- Das, Debobrato, Chen, J., Srinivasan, S., Kelly, A. M., Lee, B., Son, H.-N., ... Stayton, P. S. (2017). Synthetic Macromolecular Antibiotic Platform for Inhalable Therapy against Aerosolized Intracellular Alveolar Infections. *Molecular Pharmaceutics*, 14(6), 1988–1997. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00093>
- Das, Debobrato, Srinivasan, S., Kelly, A. M., Chiu, D. Y., Daugherty, B. K., Ratner, D. M., ... Convertine, A. J. (2016). RAFT polymerization of ciprofloxacin prodrug monomers for the controlled intracellular delivery of antibiotics. *Polym. Chem.*, 7(4), 826–837. <https://doi.org/10.1039/C5PY01704A>
- Dash, M., Chiellini, F., Ottenbrite, R. M., & Chiellini, E. (2011). Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 36(8), 981–1014. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.02.001>
- Draget, K. I., Skjåk-Bræk, G., & Smidsrød, O. (1997). Alginate based new materials. *International Journal of Biological Macromolecules*, 21(1), 47–55. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0141-8130\(97\)00040-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0141-8130(97)00040-8)
- Erdmann, L., & Urich, K. E. (2000). Synthesis and degradation characteristics of salicylic acid-derived poly(anhydride-esters). *Biomaterials*, 21(19), 1941–1946. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00073-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00073-9)
- Escobar J.L., García D.M., Zaldivar D., K. I. (2002). Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 3, 1–25.
- Franssen, E. J. F., Moolenaar, F., de Zeeuw, D., & Meijer, D. K. F. (1993). Low Molecular Weight Proteins as Carriers for Renal Drug Targeting: Naproxen Coupled to Lysozyme via the Spacer L-Lactic Acid. *Pharmaceutical Research*, 10(7), 963–969. <https://doi.org/10.1023/A:1018946219057>
- G. Odian, G. (2004). In Principles Of Polymerization. In *Principles of Polymerization* (Vol. 4). <https://doi.org/10.1002/047147875X>

- I.P., P. (2006). *Sistemas poliméricos inteligentes con entrecruzamiento biodegradable*. Instituto de ciencia y tecnología de polímeros, Universidad Complutense de Madrid.
- L. J. Wade, J. (2012). 26 1222. In *Química orgánica vol. 2* (pp. 1222–1242).
- Levy, G. (1981). Comparative Pharmacokinetics of Aspirin and Acetaminophen. *JAMA Internal Medicine*, 141(3), 279–281. <https://doi.org/10.1001/archinte.1981.00340030011003>
- Licea-Claverie, A., Rogel-Hernández, E., López-Sanchez, J.A., Castillo-Arámula, L.A., Cornejo-Bravo, J. M. (2012). Designed Monomers and Polymers A facile synthesis route for carboxyaryl- methacrylates : a way to obtain aromatic polyelectrolytes A facile synthesis route for carboxyaryl-methacrylates : a way to obtain aromatic polyelectrolytes. *Designed Monomers and Polymers*, 6, 67–80. <https://doi.org/10.1163/156855503321127547>
- Liso, P. A., Rebuelta, M., San Román, J., Gallardo, A., & Villar, A. M. (1996). Polymeric drugs derived from Ibuprofen with improved antiinflammatory profile. *Journal of Biomedical Materials Research*, 32(4), 553–560. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199612\)32:4<553::AID-JBM8>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199612)32:4<553::AID-JBM8>3.0.CO;2-Q)
- Lopez-Serrano, F., & Mendizabal, E. (2015). *Introducción a la ciencia de los polímeros*.
- Magaña, H., Palomino, K., Cornejo-Bravo, J. M., Alvarez-Lorenzo, C., Díaz-Gómez, L., Zavala-Lagunes, E., ... Bucio, E. (2016). Polymeric prodrug-functionalized polypropylene films for sustained release of salicylic acid. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 511, pp. 579–585. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.07.044>
- Makadia, H. K., & Siegel, S. J. (2011). Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers* , Vol. 3. <https://doi.org/10.3390/polym3031377>
- McAlvin, J. B., Reznor, G., Shankarappa, S. A., Stefanescu, C. F., & Kohane, D. S. (2013). Local toxicity from local anesthetic polymeric microparticles. *Anesthesia and Analgesia*, 116(4), 794–803. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31828174a7>
- Nakamura, J., Tagami, C., Nishida, K., & Sasaki, H. (1992). Development of a Prodrug of Salicylic Acid, Salicylic Acid-l-alanine Conjugate, Utilizing Hydrolysis by Rabbit Intestinal Microorganisms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 44(4), 295–299. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1992.tb03609.x>
- Ning, C., Guo, Y., Yan, L., Thawani, J. P., Zhang, W., Fu, C., ... Ding, J. (2019). On-Demand Prolongation of Peripheral Nerve Blockade through Bupivacaine-Loaded Hydrogels with Suitable Residence Periods. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 5(2), 696–709. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b01107>
- Oksman, K., Skrifvars, M., & Selin, J.-F. (2003). Natural fibres as reinforcement in polylactic acid (PLA) composites. *Composites Science and Technology*, 63(9), 1317–1324. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0266-3538\(03\)00103-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0266-3538(03)00103-9)
- Palazzina, M., & Monteroni, V. (2006). *Synthesis of a Molecularly Imprinted Polymer for Dioxin*. 915–924.
- Palena, M. C., García, M. C., Manzo, R. H., & Jimenez-Kairuz, A. F. (2015). Self-organized drug-interpolyelectrolyte nanocomplexes loaded with anionic drugs. Characterization and in vitro release evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.09.014>

- Pan, X., Chen, J., Yang, M., Wu, J., He, G., Yin, Y., ... Zhang, F. (2019). Enzyme/pH dual-responsive polymer prodrug nanoparticles based on 10-hydroxycamptothecin-carboxymethylchitosan for enhanced drug stability and anticancer efficacy. *European Polymer Journal*, *117*, 372–381.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.04.050>
- Rautio, J., Kumpulainen, H., Heimbach, T., Oliyai, R., Oh, D., Järvinen, T., & Savolainen, J. (2008). Prodrugs: design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, *7*, 255.
 Retrieved from <https://doi.org/10.1038/nrd2468>
- Ravve, A. (2013). *Principles of Polymer Chemistry*. Springer US.
- Rogobete, A. F., Dragomirescu, M., Bedreag, O. H., Sandesc, D., Cradigati, C. A., Sarandan, M., ... Preda, G. (2016). New aspects of controlled release systems for local anaesthetics: A review. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, *9*, 27–34.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tacc.2016.06.004>
- Sáez V., Hernáez E., S. A. L. (2004). Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, *5(1)*, 55–70.
- Saldívar-Guerra, E., & Vivaldo-Lima, E. (2013). Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing. In *Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing*. <https://doi.org/10.1002/9781118480793>
- Su, F. Y., Srinivasan, S., Lee, B., Chen, J., Convertine, A. J., West, T. E., ... Stayton, P. S. (2018). Macrophage-targeted drugamers with enzyme-cleavable linkers deliver high intracellular drug dosing and sustained drug pharmacokinetics against alveolar pulmonary infections. *Journal of Controlled Release*. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.08.014>
- Suñé, J. M., & Bel, E. (2002). Nuevas aportaciones galénicas a las formas galénicas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. In *Fundación Promedic*.
- Taraballi, F., Minardi, S., Corradetti, B., Yazdi, I. K., Balliano, M. A., Van Eps, J. L., ... Tasciotti, E. (2014). Potential Avoidance of Adverse Analgesic Effects Using a Biologically “Smart” Hydrogel Capable of Controlled Bupivacaine Release. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *103(11)*, 3724–3732. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.24190>
- varshosaz, J., & Karimzadeh, S. (2008). Development of cross-linked chitosan films for oral mucosal delivery of lidocaine. *Research in Pharmaceutical Sciences; Volume 2, Issue 1*. Retrieved from <http://rps.mui.ac.ir/index.php/jrps/article/view/26>
- Wang, B., Wang, S., Zhang, Q., Deng, Y., Li, X., Peng, L., ... Yu, Y. (2019). Recent advances in polymer-based drug delivery systems for local anesthetics. *Acta Biomaterialia*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.044>
- Young, R. J., & Lovell, P. A. (2011). *Introduction to Polymers* (3rd ed.). In *Polymer Science* (3rd ed.). Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=ImQg2MK8NtkC>

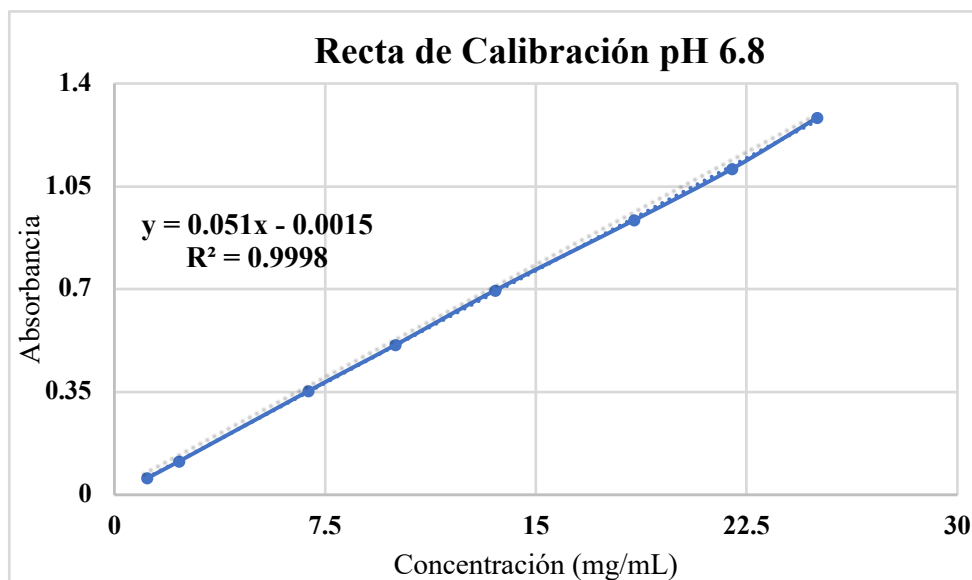
ANÉXOS

Recta de Calibración pH 1.2



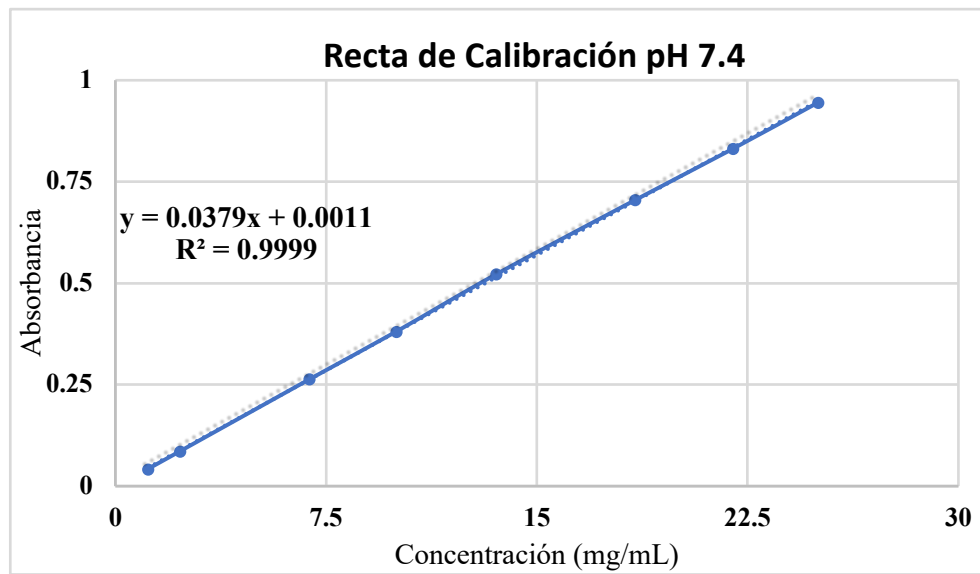
Gráfica 2. Curva de calibración para cuantificar ácido salicílico a pH 1.2.

Recta de Calibración pH 6.8



Gráfica 3. Curva de calibración para cuantificar ácido salicílico a pH 6.8.

Recta de Calibración pH 7.4



Gráfica 4. Curva de calibración para cuantificar ácido salicílico a pH 7.4.