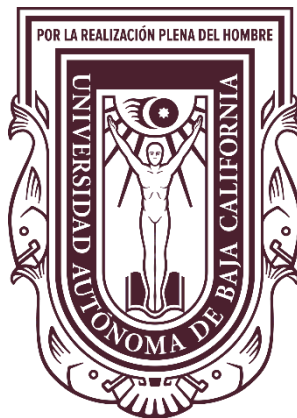


Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE INGENIERÍA, ARQUITECTURA Y DISEÑO
Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería



**Síntesis y caracterización de membranas de PVA-PVP
para liberación de glucosa como tratamiento a
hipoglucemias**

T E S I S

Como requisito para obtener el grado de:

MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA

José Martín GUTIÉRREZ VIEZCAS

DIRECTOR

Dr. Priscy Alfredo Luque Morales

CO-DIRECTORA

Dra. Amanda Carrillo Castillo

Ensenada, Baja California, México, Junio 2019

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE INGENIERÍA, ARQUITECTURA Y DISEÑO
Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería

**Síntesis y caracterización de membranas de PVA-PVP para
liberación de glucosa como tratamiento a hipoglucemias**

T E S I S

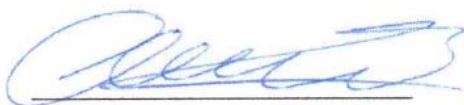
Que para obtener el grado de **MAESTRO EN INGENIERÍA** presenta:

José Martín Gutiérrez Viezcas

Aprobada por:



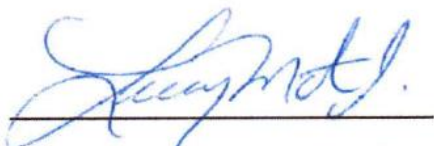
Dr. Priscy Alfredo Luque Morales



Dra. Amanda Carrillo Castillo



Dr. Rubén Cesar Villarreal Sánchez



Dra. María de la Luz Mota González

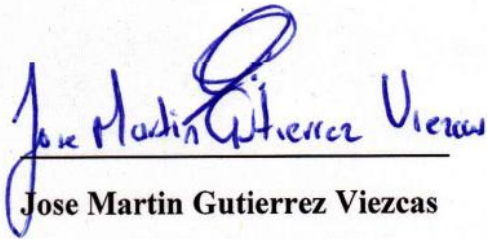


Dra. Claudia Mariana Gómez Gutiérrez

Ensenada, Baja California, México, Junio 2019

Declaración de Originalidad

Yo, **JOSÉ MARTÍN GUTIÉRREZ VIEZCAS**, declaro que el contenido presentado en este documento es original y no ha sido copiado o utilizado de manera ilícita o con malas intenciones; así mismo, tampoco ha sido utilizado en alguna otra institución de educación superior para obtener algún reconocimiento, diplomado o título.



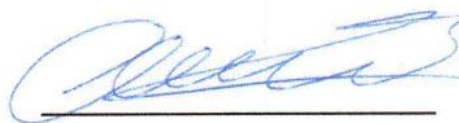
Jose Martin Gutierrez Viezcas

RESUMEN de la tesis de **JOSÉ MARTÍN GUTIÉRREZ VIEZCAS** presentada como requisito parcial para la obtención del grado de MAESTRO EN INGENIERÍA del programa de Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California, Ensenada, Baja California, México, Junio 2019

Síntesis y caracterización de membranas de PVA-PVP para liberación de glucosa como tratamiento a hipoglucemias

Aprobada por:


Dr. Priscy Alfredo Luque Morales


Dra. Amanda Carrillo Castillo

Resumen

Se diseñó un sistema para liberación de glucosa basado en dos polímeros: alcohol polivinílico (PVA) y polivinilpirilidona (PVP), ambos se combinaron para formar una matriz copolimérica con la capacidad de soportar el fármaco y ser utilizados como sistema de liberación. Utilizando el fundamento de la tecnología de la tira oral (OST), se prepararon soluciones al 1 %, 4 % y 10 % de cada uno de los dos polímeros. A continuación, en un reactor con agitación magnética se colocaron diferentes concentraciones de glucosa con un volumen específico para cada uno de los polímeros que completan una membrana de 5 mL. Después de cargar las membranas con glucosa (GLU) se congelaron a -21 °C y como tratamiento final las membranas se liofilizaron. El proceso de carga de la GLU, congelador y liofilizador, fue de 24 horas para cada etapa. Para estudiar el sistema de liberación de GLU se preparó saliva simulada (SS) que se colocó en el interior de un reactor con las siguientes condiciones: 30 mL de saliva simulada a una temperatura de 37 °C con agitación. La toma de muestras se realizó cada minuto durante los primeros diez minutos y después cada cinco minutos hasta completar los 30 minutos. La concentración de GLU liberada en la SS se determinó mediante Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FT-IR) tomando el área bajo la curva donde se obtuvieron porcentajes de liberación y esta información se representó en gráficos. También, se utilizó la microscopia electrónica de barrido (SEM) donde se pudo observar la morfología de las matrices copoliméricas. En conclusión, se prepararon soluciones poliméricas a diferentes concentraciones y el sistema PVA/PVP con las mejores propiedades de entrega y desintegración fue la que mantuvo constante la cantidad de PVP (600 mg) que corresponde al 3 % con variaciones de PVA (100 y 200 mg) asociadas al 0.5 % y 1 %, además de demostrar que puede ser utilizado como medio de transporte para la entrega de medicamentos de forma rápida y también con una disponibilidad eficiente para pacientes hipoglucémicos.

*“Primero PIENSA, segundo CREE, tercero SUEÑA y
por último ATRÉVETE”*

-Walt Disney

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por permitir realizar esta investigación.

A la Universidad Autónoma de Baja California, por todo el conocimiento e infraestructura que permitió explotar mis habilidades y así desarrollar este proyecto.

Esto es dedicado para la mujer que me ha dado todo, me ha educado, me ha regañado, me ha dado un hogar, me ha alimentado, pero sobre todo me ha amado. A ti que entregaste todo por mí Gracias Ma...

Índice

Capítulo I Introducción.....	18
1.1 Antecedentes.....	20
1.2 Planteamiento del problema.....	23
1.3 Objetivos.....	24
1.3.1 Objetivo general.....	24
1.3.2 Objetivos específicos.....	24
1.4 Alcances y delimitaciones.....	24
1.5 Justificación.....	25
1.6 Metodología.....	26
Capítulo II Marco Teórico.....	27
2.1 Diabetes.....	28
2.2 Complicaciones a causa de una enfermedad mortal: Diabetes.....	29
2.3 Servicios de emergencia y tratamientos para estabilización de hipoglucemias.....	30
2.4 Glucosa: su importancia en el cuerpo humano.....	31
2.5 Farmacología general.....	32
2.6 Rutas de administración de fármacos.....	30
2.7 Anatomía de la boca.....	35
2.8 Biomateriales.....	37
2.9 Biomateriales utilizados para liberación de fármacos.....	37
2.9.1 Quitosano.....	38
2.9.2 Alginato de sodio.....	38
2.9.3 Almidón.....	39
2.9.4 Poliéteres.....	39
2.9.5 Copolímeros.....	39
2.9.6 Polivinil alcohol (PVA).....	40
2.9.7 Polivinilpirilidona (PVP).....	41
2.10 Oral strip technology OST: tecnología de tiras orales.....	42
2.10.1 Consideraciones para la formulación.....	43
2.10.2 Polímeros formadores de OST.....	43
2.10.3 Plastificantes e ingredientes activos.....	44
2.10.4 Agentes edulcorantes y estimulantes de saliva.....	44
2.11 Usos y aplicaciones actuales de la OST.....	44
2.12 Mecanismo de interacción glucosa-PVA/PVP.....	45
2.13 Sistema de liberación <i>in vitro</i>	47
2.14 Técnicas y fundamentos.....	48
2.14.1 Fundamento del liofilizador.....	48
2.14.2 Fundamento de la Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier.....	49
2.14.3 Microscopio electrónico de barrido (SEM).....	49
Capítulo III Desarrollo experimental.....	54
3.1 Materiales.....	55

3.1.1	Reactivos implementados para la síntesis de membranas copoliméricas y saliva simulada (SS)	55
3.2	Equipo de laboratorio.....	56
3.3	Preparación de las muestras.....	56
3.3.1	Preparación de las soluciones stock.....	56
3.3.2	Síntesis de la membrana copolimérica.....	57
3.3.3	Congelación y liofilizado.....	58
3.4	Pruebas de liberación <i>in vitro</i>	58
3.5	Caracterización por FT-IR.....	58
3.6	Caracterización por SEM.....	59
Capítulo IV Discusión y resultados.....		63
4.1	Polímeros PVA/PVP al 1 %.....	63
4.2	Polímeros PVA/PVP al 4 %.....	66
4.3	Polímeros PVA/PVP al 10 %.....	69
4.4	Preparación de un sistema modificado.....	71
4.4.1	Variación del PVP.....	71
4.4.2	Variación del PVA.....	74
Capítulo V Conclusiones y trabajo a futuro.....		80
5.1	Conclusiones.....	81
5.2	Recomendaciones.....	82
Bibliografía.....		83

Índice de figuras

Figura 1.1	Se presenta el esquema general de la metodología implementada	24
Figura 2.1	Conversión del glucagón a glucosa	31
Figura 2.2	Estructura de la glucosa	31
Figura 2.3	Representación y diferenciación entre los agentes activos, fármacos, drogas de abuso y drogas con efecto medicinal	33
Figura 2.4	Estructuras anatómicas de la vía aérea	36
Figura 2.5	Estructura química del PVA	41
Figura 2.6	Estructura química del PVP	42
Figura 2.7	Esquema general de las cadenas de PVP y PVA con glucosa	47
Figura 2.8	Parte interna de un espectrofotómetro	51
Figura 2.9	Ilustración representativa de la emisión de electrones, rayos X y fotones por la interacción de un haz incidente de electrones con la muestra	52
Figura 4.1	En la figura de la izquierda se observa los FT-IR del blanco utilizado, así como la glucosa la cual presenta una banda en 1040 cm ⁻¹	61
Figura 4.2	Se muestran los FT-IR de los polímeros utilizados a diferentes concentraciones: PVP 1 %, 4 % y 10 % así como PVA 1 %, 4 % y 10 %	61
Figura 4.3	Barrido a diferentes concentraciones de glucosa	62
Figura 4.4	Espectros de FT-IR variando la cantidad de glucosa del sistema PVA/PVP 1 %	64
Figura 4.5	Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica PVA/PVP 1 %	65
Figura 4.6	Espectros de FT-IR variando la cantidad de glucosa del sistema PVA/PVP 4 %.	67
Figura 4.7	Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica PVA/PVP 4 %	68
Figura 4.8	Espectros de FT-IR variando la cantidad de glucosa del sistema PVA/PVP 10 %	69
Figura 4.9	Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica PVA/PVP 10 %	71
Figura 4.10	Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica modificando la concentración de PVP, manteniendo constante GLU y PVA 1 %	72
Figura 4.11	Figura 4.10 Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica modificando la concentración de PVP, manteniendo constante GLU y PVA 1 %	74
Figura 4.12	Espectros de FT-IR en donde se muestra el porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo manteniendo constante el PVP al 3 % y variando la cantidad de PVA para cada membrana copolimérica: A) 0.5 %, B) 1 %, C) 2 %, D) 3 % y E) 4 %.	75
Figura 4.13	Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica variando la concentración de PVP, manteniendo constante GLU y PVA 1 %. Inciso B) Se muestran los puntos en donde se aprecia un aumento de la concentración de GLU con línea de tendencia.	77
Figura 4.14	Micrografías de SEM con diferencias significativas en comparación con el resto de los sistemas sintetizados	78
Figura 4.15	Micrografías de matrices copoliméricas PVA/PVP con glucosa	79

Índice de tablas

Tabla 1.1	Tratamientos optados por familiares para aumentar la glucosa en sangre a través de distintas formas de ingesta oral	19
Tabla 1.2	Se muestra algunos artículos relacionados a la forma de medición de la glucosa	21
Tabla 1.3	Se muestra algunos artículos relacionados a la forma de medición de la glucosa	21
Tabla 2.1	Estadísticas de la diabetes en México por la OMS para el año 2016	28
Tabla 2.2	Diferentes vías de administración de medicamentos: ventajas y desventajas	33
Tabla 2.3	Concentrado de los productos en el mercado actual	45
Tabla 3.1	Listado de los reactivos con su marca y pureza	55
Tabla 3.2	Equipos con sus especificaciones	56
Tabla 3.3	Muestra la relación y el contenido desglosado por membrana copolimérica	57
Tabla 3.4	Muestra la relación y el contenido desglosado por membrana copolimérica	57
Tabla 4.1	Se muestran las membranas propuesta con su cantidad exacta de PVA y PVP aforada con glucosa para un volumen final de 5 ml.	63
Tabla 4.2	Áreas bajo la curva polímeros PVA/PVP 1%	64
Tabla 4.3	Calculo de porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica PVA/PVP 1%	65
Tabla 4.4	Áreas bajo la curva polímeros PVA/PVP 1 %	67
Tabla 4.5	Calculo de porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica PVA/PVP 4 %	68
Tabla 4.6	Área bajo la curva polímeros PVA/PVP 10 %	70
Tabla 4.7	Porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica PVA/PVP 10 %	70
Tabla 4.8	Área bajo de los sistemas con variación en la cantidad de PVP	73
Tabla 4.9	Porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica de los sistemas con variación en la concentración de PVP, cantidad de GLU y PVA 1% constante	73
Tabla 4.10	Área bajo de los sistemas con variación en la cantidad de PVA	76
Tabla 4.11	Porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica de los sistemas con variación en la concentración de PVA, cantidad de GLU y PVP 600 mg (3 %) constante	76

Glosario de siglas

SS	Saliva simulada
GLU	Glucosa
ATP	Adenosin trifosfato
OST	Oral strip technology
PVA	Polivinil alcohol
PVP	Polivinilpirilidona
FT-IR	Espectroscopia infrarroja por Transformada de Fourier
ATR	Reflectancia total atenuada
UV-Vis	Ultravioleta visible
TEM	Microscopia electrónica de Transmisión
OMS	Organización Mundial de la Salud
GPC	Guías de práctica clínica
EAC	Enfermedades de arterias coronarias
EVC	Enfermedades cerebrovasculares
EVP	Enfermedades vasculares periféricas
PM	Peso molecular
D50%	Dextrosa al 50 %
IV	Intravenoso
SNC	Sistema nervioso central
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
FDA	Food and Drug Administration, Administración de Medicamentos y Alimentos
PEG	Polietilenglicol
TDO	Tabletas de dosificación oral
EDS	Espectroscopia de energía dispersa
SEM	Microscopia electrónica de barrido

CAPÍTULO I

Introducción

En años recientes el incremento exponencial de distintas enfermedades ha dado inicio a búsqueda de soluciones que puedan brindar respuestas alternativas a los tratamientos convencionales. Esto implica, buscar disminuir los costos de producción, costos energéticos y procesos más amigables con el medio ambiente.

Una de las áreas de estudio en los últimos años es la tecnología en materiales, mismos que con el paso de los años han ido mejorando e innovando. Los biomateriales se catalogan en cuatro generaciones mostradas en la tabla 1.1. Algunos de estos materiales, son objeto de estudio con la finalidad de mejorar y potencializar su respuesta para la cual son diseñados.

Tabla 1.1 Evolución y generaciones de los biomateriales

Generaciones de los biomateriales			
Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
Bioinertes: Metales y aleaciones Cerámicas inertes	Bioactivos o bioreabsorbibles: Hidroxiapatita, biovidrio Polímeros biodegradables	Bioactivos y bioreabsorbibles: Fosfato tricálcico Materiales compuestos orgánico/inorgánico	Biomiméticos: Hidroxiapatita nanoestructurada Materiales nanocompuestos Andamios combinados con moléculas biológicas y/o células madre

Algunos polímeros como el metil metacrilato, alcohol polivinílico, polietilenglicol, trietilenglicol, quitosano, entre otros, han sido candidatos para diversas aplicaciones como lentes de contacto o soportes para cirugías estéticas y correctivas como lo son las rinoplastias [1], [2]. Otros usos también han sido cementos dentales, cementos para cirugías ortopédicas aplicados a fracturas o recubrimientos de prótesis al momento de sustituir alguna estructura anatómica del cuerpo [3], [4], [5], [6]. Asimismo, debido a la alta biocompatibilidad y baja toxicidad de los biopolímeros, han sido implementados como en el área regeneración de tisular, brindando soportes para el cultivo de tejidos así como la reparación de tejidos dañados incluyendo cartílagos, piel y músculos [7-11].

El área de interés de este proyecto, implica el uso de biopolímeros para aplicaciones como lo son liberación de fármacos controlada. Esto debido a que son capaces de responder ante estímulos externos; a esta característica se le conoce como biomateriales “inteligentes”, los cuales al estar en contacto con un medio ambiente óptimo, responden ante el estímulo. Estos estímulos pueden ser

cambios en el pH, luz, ultrasonido, radiación y campos magnéticos, enzimas metabólicas para una controlar la liberación y asegurar la precisión del sistema [12].

Con relación al alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, ambos, son polímeros los cuales presentan propiedades idóneas para ser aplicados al área de liberación de fármacos controlados, mismas que se describirán más adelante, volviéndolos candidatos recomendables para el area de liberación de fármacos.

El alcohol polivinílico ha sido aplicado a soportes para la liberación de fármacos como el sulindaco, en parches transdérmicos [13], así como en hidrogeles para la liberación de oxiplatino, un antineoplásico utilizado terapias quimioterapias. En otro ámbito, también se han utilizado en la biología molecular en la inmovilización de inhibidores antimicrobianos [14].

Por otra parte, la polivinilpirilidona, tiene propiedades de rápida desintegración por lo que ha sido utilizado para el diseño de matrices contenedoras de antibióticos [15], en el tratamiento para de aftas orales como parches bucoadhesivos en la liberación de betametasona [16], así como también en el control de infecciones en ingeniería de tejidos [17].

Esto ha traído como resultado la combinación de polímeros para mejorar los usos actuales de lo ya reportado, esto a través del entrecruzamiento de polímeros o membranas copoliméricas.

En este proyecto se desarrolla es estudio de membranas copoliméricas soportadas con glucosa a diferentes relaciones las cuales se pretenden implementar como transporte para la liberación de glucosa. Se realizaron pruebas *in vitro* en saliva simulada para posteriormente caracterizarse química y microestructuralmente, donde se obtuvo el área bajo la curva para determinar el porcentaje de glucosa liberada en la saliva.

1.1 Antecedentes

Los pacientes con estados de hipoglucemias es sumamente frecuente en las salas de emergencias. Asociado a esta misma enfermedad se encuentran los problemas metabólicos debido a múltiples fallas en organismo. Dentro de las cuales se encuentra la ceguera, insuficiencia renal, derrames cerebrales, insuficiencia cardiaca, amputaciones parciales o totales e incluso la muerte. Dejando de lado las complicaciones, el control de la glicemia en sangre es uno de los pilares

fundamentales dentro del tratamiento de la diabetes para evitar daños como los mencionados anteriormente.

El rango de concentración en sangre de glucosa oscila entre 70 mg/dL a 110 mg/dL. Una hipoglucemia se define como la afección en la que el nivel de glucosa en plasma de un individuo disminuye por debajo de este límite. Debido a que este es el umbral correspondiente para que se active una respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia [18].

Algunos de los tratamientos más comunes se muestran en la tabla 1.1:

Tabla 1.2 Tratamientos optados por familiares para aumentar la glucosa en sangre a través de distintas formas de ingesta oral [18]

Opciones de tratamientos caseros para reestablecer las hipoglucemias	
1	15 g de glucosa (3 tabletas de 5 g o equivalente)
2	Dos o tres cucharadas de azúcar de postre disueltas en agua
3	175 ml de jugo fresco o refresco
4	15 ml (1 cucharada de miel)
5	Un vaso de leche
6	Un pedazo de fruta
7	3 galletas

La glucosa (GLU) es fuente esencial de energía para todo el cuerpo y para el cerebro. En condiciones aerobicas se da inicio a una serie de reacciones metabólicas para obtener adenosin trifosfato (ATP). El cerebro solo puede almacenar glucosa durante 2 minutos, por lo que dicho órgano requiere de suministros, tanto de oxígeno como de glucosa, constantemente [19].

Algunos de los productos utilizados tanto en el ambiente prehospitario como en el ambiente hospitalario implican que sean ingeridos de manera oral, como se muestra en la tabla 1.2, o administración de soluciones por vía intravenosa.

Por otra parte, tecnología actual apunta al diseño de dispositivos para medir niveles de glucosa a través de la piel, diseño de glucómetros los cuales pueden ser enzimáticos o no enzimáticos incluso la construcción de bombas de insulina para disminuir los niveles de glucosa según los niveles glicémicos del paciente. Sin embargo, la investigación apunta hacia el control de esta enfermedad en niveles altos de glucosa y no hacia el lado contrario cuando la glucosa está en niveles inferiores y requiere aumentar la glucosa disponible, estos ejemplos se compilan en la tabla 1.3 siguiente:

Tabla 1.3 Se muestra algunos artículos relacionados a la forma de medición de la glucosa

Manejo de los niveles de glucosa a través de distintos métodos				
1	Enzymatic glucose biosensor based on manganese dioxide nanoparticles decorated on graphene nanoribbons	Vukojević, V., Djurdjić, S., Ognjanović, M., Fabian, M., Samphao, A., Kalcher, K., & Stanković, D. M.	2018	Enzimático
2	Monitoring of glucose and ethanol during wine fermentation by bienzymatic biosensor	Zhao, W. W., Xu, J. J., & Chen, H. Y.	2018	
3	Photoelectrochemical enzymatic biosensors	Samphao, A., Butmee, P., Saejueng, P., Pukahuta, C., Švorc, L., & Kalcher, K.	2017	
4	Dual functional rhodium oxide nanocorals enabled sensor for both non-enzymatic glucose and solid-state pH sensing	Dong, Q., Huang, Y., Song, D., Wu, H., Cao, F., & Lei, Y.	2018	
5	Recent advances in electrochemical non-enzymatic glucose sensors—a review	Hwang, D. W., Lee, S., Seo, M., & Chung, T. D.	2018	No Enzimático
6	Three-dimensional hybrid graphene/nickel electrodes on zinc oxide nanorod arrays as non-enzymatic glucose biosensors	Mazaheri, M., Aashuri, H., & Simchi, A	2017	
7	New ZnO nanostructures as non-enzymatic glucose biosensors	Tarlani, A., Fallah, M., Lotfi, B., Khazraei, A., Golsanamlou, S., Muzart, J., & Mirza-Aghayan, M.	2015	
8	Non-enzymatic electrochemical detection of glucose with a disposable paper-based sensor using a cobalt phthalocyanine-ionic liquid-graphene composite	Chaiyo, S., Mehmeti, E., Siangproh, W., Hoang, T. L., Nguyen, H. P., Chailapakul, O., & Kalcher, K.	2018	
9	A facile route for the syntheses of Ni (OH) 2 and NiO nanostructures as potential candidates for non-enzymatic glucose sensor	Pal, N., Banerjee, S., & Bhaumik, A.	2018	Insulina
10	Wearable/disposable sweat-based glucose monitoring device with multistage transdermal drug delivery module	Lee, H., Song, C., Hong, Y. S., Kim, M. S., Cho, H. R., Kang, T., ... & Kim, D. H.	2017	
11	Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas	Renard, E., Place, J., Cantwell, M., Chevassus, H., & Palerm, C. C.	2010	
12	Technical risks with subcutaneous insulin infusion	Guilhem, I., Leguerrier, A. M., Lecordier, F., Poirier, J. Y., & Maugendre, D.	2006	
13	Method and system for management of diabetes with a glucose monitor and infusion pump to provide feedback on bolus dosing	Chovanda, S., & Morales, C. O.	2018	

1 4	The dawn of automated insulin delivery: a new clinical framework to conceptualize insulin administration	Messer, L. H., Forlenza, G. P., Wadwa, R. P., Weinzimer, S. A., Sherr, J. L., Hood, K. K., ... & Maahs, D. M.	2018	
--------	--	---	------	--

Por otra parte, la ciencia de los materiales ha contribuido con aportes científicos, dentro de los cuales los biomateriales han tenido aplicaciones como sustitución o reemplazo de alguna parte del cuerpo que se encuentre ausente o dañado. Además de interactuar dentro del organismo sin traer efectos secundarios o de rechazo.

Los sistemas de administración de fármacos son utilizados para lograr un efecto terapéutico mayor los cuales llegan al sitio enfermo específico con un efecto toxicológico mínimo. Los biopolímeros que son diseñados para sistemas de liberación de fármacos aseguran que la biocompatibilidad, biodegradabilidad y baja inmunogenicidad sean bien aceptados por el organismo [20].

Por lo cual, la tecnología de tiras orales o “oral strip technology” por sus siglas en inglés OST, ha captado la atención en las últimas décadas para su aplicación en liberación de fármacos de manera rápida, así como también sistemas bucoadhesivos para liberación prolongada [21].

En cambio, se ha buscado la combinación de la Oral Strip Technology (OST) y biopolímeros, en conjunto con la ingeniería de materiales, para el diseño de un transportador de glucosa el cual tenga la capacidad de retener/soportar dentro de su matriz algún fármaco o sustancia para ser liberada. Los polímeros con propiedades adaptables al diseño propuesto los cuales se describen a continuación:

Un biofilm compuesto de 2 polímeros que proporcione una liberación rápida del agente a cargar para una disponibilidad inmediata hacia el paciente. En donde, haciendo uso de polímeros como polivinil alcohol (PVA) y polivinilpirilidona (PVP) se varié la cantidad de ambos polímeros al igual que la cantidad de glucosa. Ambos polímeros muestran propiedades beneficiosas hacia la aplicación que se pretende desarrollar [22].

1.2 Planteamiento del problema

Existen pacientes con múltiples enfermedades, dentro de los cuales de acuerdo con la organización mundial de la salud, 442 millones de personas alrededor del mundo son diabéticos, estas cifras reportadas hasta 2014 [23], al mismo tiempo, otra afectación de relevancia es el desequilibrio metabólico por el que un paciente pasa cuando tiene cualquier tipo de enfermedad

trayendo consigo complicaciones a su estado de salud. Para el caso de pacientes diagnosticados con diabetes, una hiperglicemia o alta de glucosa en la sangre puede provocar lo que se le conoce como cetoacidosis diabética, falla renal aguda o incluso ceguera; en cambio una hipoglucemia puede complicarse al grado de llegar a la muerte [24]. Actualmente la población por no sabe de qué manera actuar al enfrentarse con una emergencia diabética o que pasos realizar al tratar con un paciente con niveles bajos de glucosa, incluso han sucedido situaciones en donde les administran insulina teniendo en mente que eso beneficiará al afectado cuando en realidad trae consigo complicaciones que ponen en riesgo la vida [25]. Dado que no existe algo con que actuar, algún fármaco o producto que se encuentre a la disposición de los familiares, la respuesta de los servicios de emergencia es “administre miel de abeja” y esperar a ser tratado por el servicio médico de emergencia o que sea trasladado por sus propios medios en algún vehículo particular; sin embargo, implementar este método resulta ineficiente y en su mayoría conlleva complicaciones graves en la vía aérea del paciente provocando incluso la muerte [26].

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Sintetizar membranas copoliméricas delgadas de PVA-PVP con glucosa a diferentes concentraciones para su aplicación como sistema de liberación rápida de forma oral.

1.3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar membranas a diferentes concentraciones de PVA y PVP : 1 %, 4 % y 10 %
- Sintetizar una membrana copolimérica a base de PVA-PVP
- Cargar la glucosa para cada uno de los polímeros de manera individual y a las membranas copoliméricas
- Realizar pruebas de liberación del fármaco *in vitro*
- Caracterizar química y microestructuralmente las membranas obtenidas

1.4 Alcances y delimitaciones

En este proyecto se realizará la síntesis y se estudiarán las matrices poliméricas variando el porcentaje de las soluciones madre y la cantidad de los diferentes polímeros y a su vez reemplazar un volumen del total con diferentes cantidades de glucosa. Se realizarán pruebas de caracterización química en espectroscopia infrarroja por Transformada de Fourier (FT-IR) y microscopia electrónica de barrido (SEM). Una vez caracterizadas las diferentes muestras se realizarán pruebas de liberación *in vitro* acorde a la forma de liberación propuesta para determinar si el sistema propuesto cumple con las características de ser un transportador para el área de liberación de fármacos.

Cabe recalcar que este trabajo únicamente abarcará el diseño y las pruebas *in vitro* de una matriz copolimérica la cual sea capaz de responder ante un estímulo y condiciones externas óptimas para liberar la glucosa.

1.5 Justificación

Actualmente existen productos comerciales como el Glutose 15® o glucosa en gel, la desventaja de estos productos es que en primera instancia se debe de administrar en su totalidad el contenido del tubo al paciente, tiene un sabor desagradable y comúnmente causa náuseas de manera inmediata al paciente, además de que el paciente debe de estar consciente o capacidad para deglutir. En la mayoría de los casos los pacientes con hipoglucemia severa, se encuentran inconscientes y sin reflejo de deglución, por lo que hace imposible su administración de este medicamento.

Las personas cercanas al paciente no tienen ninguna posibilidad a su alcance de ayudar al paciente en estado crítico, provocando mal uso de productos caseros o complicando aún más la situación de emergencia. Productos en forma de gel, spray o tabletas se venden comercialmente y son utilizados en el medio hospitalario y prehospitalario pero para cada uno de estos tiene la contraindicación del estado de consciencia del paciente debido a que existe el riesgo de broncoaspiración con sus mismas secreciones debido a una producción excesiva de saliva y por parte de las tabletas pueden ser masticadas y la glucosa podrá ser liberada siempre y cuando el paciente se encuentre con capacidad para hacerlo.

Por lo anterior, se propone el desarrollo de una membrana delgada que almacene glucosa en altas concentraciones para aumentar los niveles en sangre y a su vez que sea absorbida a través de las

membranas de la cavidad oral usando la tecnología Oral Strip Technology (OST) por sus siglas en ingles [27]. En donde se propone diseñar un transportador de una membrana copolimérica mejorando y potencializando las propiedades individuales de PVA y PVP.

1.6 Metodología

La metodología implementada se clasificó en cinco etapas:

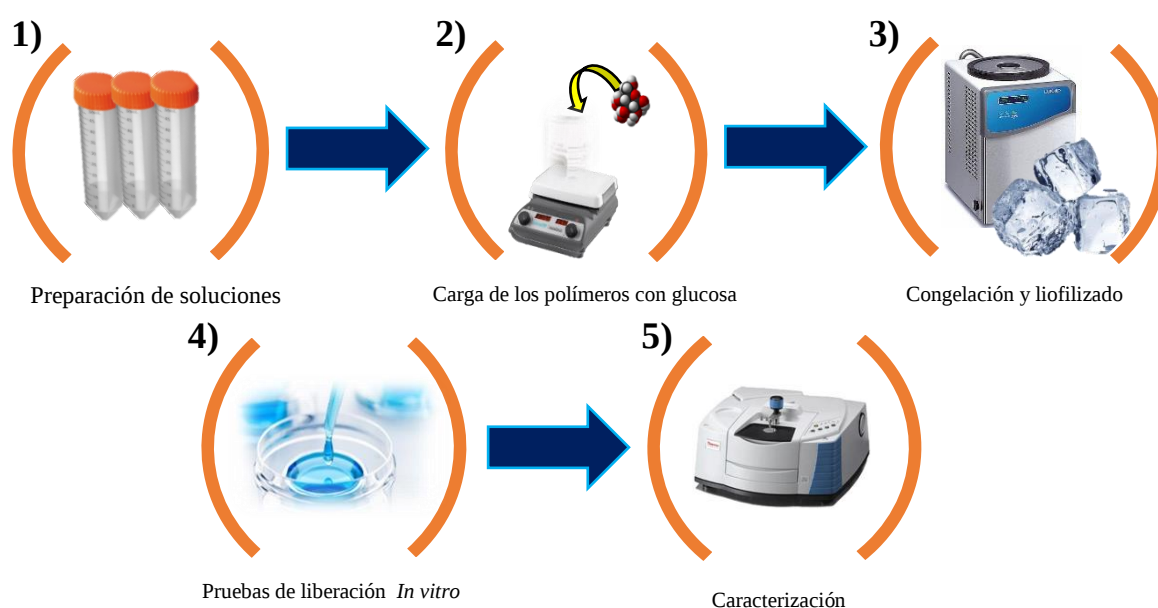


Figura 1.1 Se presenta el esquema general de la metodología implementada

- 1) Preparación de soluciones a diferentes concentraciones de PVA y PVP
- 2) Colocación de los reactores para la síntesis de las membranas cargadas con diferentes concentraciones de glucosa y variación de la relación PVA-PVP y PVP-PVA
- 3) Proceso y etapa de liofilización para la deshidratación de la membrana copolimérica sintetizada
- 4) Preparación de la saliva simulada para las pruebas de liberación *in vitro* y evaluación de sistemas a diferentes concentraciones
- 5) Caracterización química y microestructuralmente para determinar la funcionabilidad y características del sistema de membranas copoliméricas

CAPÍTULO II

Marco Teórico

2.1 Diabetes

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas produce muy poca o no produce ningún tipo de insulina. Existen dos tipos de diabetes: diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, en la mayoría de los casos reportados a nivel mundial, se trata de insulina de mala calidad o ineficaz a lo que se le denomina diabetes tipo 2. Por otra parte, la diabetes tipo 1 es cuando el cuerpo no sintetiza insulina y comúnmente se presenta en edades tempranas afectando a infantes y personas jóvenes. Los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 1 se les denomina “insulinodependientes” dado que no producen esta hormona y requiere ser administrada de manera exógena diariamente.

Por otra parte, esta enfermedad ha llamado la atención de las autoridades a nivel mundial ya que ha presentado un aumento drástico en las últimas décadas. En donde, en adultos considerados mayores de edad ha aumentado del 4.7% en la década de los 80's hasta un 8.5% en 2014. Esto se traduce en 108 millones de personas en 1980 a 422 millones de personas diagnosticadas con esta enfermedad en 2014.

Es una cifra alarmante ya que la prevalencia de diabetes se ha visto incrementada en los países de ingresos medianos y bajos.

A esta enfermedad hasta el año 2015 se le han atribuido 1.6 millones de muertes por diferentes complicaciones, mientras que otros 2.2 millones de muertes fueron atribuidas a desbalances metabólicos como la hiperglucemia. Por consiguiente, se estima que para el 2030, la diabetes sea la séptima causa de muerte a nivel mundial a consecuencia de hiperglucemias.

En México, la tasa de mortalidad para el año 2016 se muestra en la tabla 2.1, en donde se divide en dos categorías: muertes por diabetes en general y muertes provocadas por hiperglucemias [23].

Tabla 2.1 Estadísticas de la diabetes en México por la OMS para el año 2016 [18]

Mortalidad en México 2016				
	Número de muertes por Diabetes		Muertes atribuidas a hiperglucemia	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
30 – 69 años	23,100	22, 000	28,100	25,400
70 años o más	17,600	24,300	24,400	32,800

Actualmente, el control de esta enfermedad va en función de disminuir los niveles de glucosa en sangre en dónde, según los valores establecidos en las guías de prácticas clínicas (GPC) para México la glucosa anormal en ayuno en sangre es por arriba del valor normal (≥ 100 mg/dL), pero por debajo del valor necesario para diagnosticar la diabetes (<126 mg/dL) [7].

2.2 Complicaciones a causa de una enfermedad mortal: Diabetes

La diabetes es una enfermedad a la cual no se le ha encontrado cura alguna. Sin embargo, es una enfermedad que puede ser controlada para mejorar el estilo de vida de los pacientes. A pesar de esto, al no ser detectada a tiempo, un mal cuidado y manejo puede traer consigo discapacidades así como una mala calidad de vida e incluso la muerte.

Las complicaciones de la diabetes afectan a los diferentes sistemas. Puede tratarse de complicaciones microvasculares como la neuropatía, nefropatía y retinopatía. También, complicaciones macrovasculares como: enfermedades de arterias coronarias (EAC), enfermedades cerebrovasculares (EVC) y enfermedades vasculares periféricas (EVP).

Algunas de estas complicaciones al no ser atendidas provocan la amputación de miembros inferiores y daños renales agudos trayendo consigo que los pacientes con este tipo de problemas mueran por complicaciones vasculares.

Además, al ser diagnosticado con esta enfermedad, implica una serie de gastos económicos para la familia del paciente y para los sistemas de salud, ya que los costos por gastos médicos directos o indirectos ascienden a una alta suma. A nivel mundial se estima que la carga económica por la diabetes y sus complicaciones superan los \$825 mil millones de dólares [25].

A lo largo de este capítulo se habló de complicaciones debido a la alta cantidad de glucosa en sangre. Por lo contrario, los niveles de glucosa bajos denominado hipoglucemias, requieren de igual manera atención en sus cuidados. Estos episodios de hipoglucemias son situaciones donde los pacientes diabéticos con mal manejo y cuidado de su enfermedad provoca que la glucosa disponible en sangre disminuya drásticamente, trayendo consigo pérdida de la consciencia o en el peor de los escenarios una muerte silenciosa mientras duerme.

Estas situaciones suceden debido a una deficiencia del consumo de alimentos ingestados o a consecuencia de un mal manejo al momento de administrar sus medicamentos. Por otra parte, la principal función de la glucosa en el cuerpo es proporcionar energía para llevar a cabo las funciones metabólicas y procesos fisiológicos que se están llevando a cabo en todo momento. Si la glucosa en sangre disminuye a niveles de: menor o igual a 30 mg/dL, puede provocar apnea o una parada cardiorrespiratoria. A esto se le llama “hipoglucemia, muerte de cama” [26], [27].

2.3 Servicios de emergencia y tratamientos para estabilización de hipoglucemias

En la actualidad los servicios de emergencia son comúnmente solicitados para auxiliar a enfermos y personas accidentadas de toda índole. Una situación en específico, son los eventos donde se presentan episodios de hipoglucemias. Al igual que se mencionaba anteriormente, la atención de emergencia de pacientes con hipoglucemias implica gastos.

Con anterioridad, el tratamiento para estabilización de hipoglucemias implicaba la administración de glucagón. Esta hormona, es un polipéptido de una sola cadena de 29 residuos y de peso molecular (PM) de 3500. Es secretado por las células alpha de los islotes de Langerhans del páncreas. La glucosa y el glucagón tienen efectos contrarios, es decir que altos contenidos de glucosa en sangre inhiben la secreción de glucagón. En otras palabras se opone a las acciones de la insulina debido a la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas [28], [29].

Los tratamientos con glucagón dejaron de utilizarse cuando se comprobó la eficiencia de su administración, ya que este tenía un efecto retardado al momento de la estabilización de pacientes con hipoglucemias severas en comparación de la dextrosa al 50% [30].

El tratamiento para la hipoglucemia significativa incluye la administración de dextrosa al 50% (D50%) por vía intravenosa (IV). Sin embargo, la extravasación de la D50% puede llevar a complicaciones, como lesiones en la piel y tejidos blandos incluyendo la pérdida de una extremidad o muerte. La D50% al ser una solución IV hipertónica, suele causar complicaciones al ingresar al torrente sanguíneo, tales como edema o molestias en donde fue colocado el acceso IV. Por otra parte, un paciente que acude al servicio médico de emergencias por complicaciones metabólicas a causa de su diabetes, ingresa presentando los siguientes síntomas: diaforesis, temblores, mareos, letárgicos, estados de deshidratación avanzados e incluso inconscientes. Por lo que al arribar a una zona hospitalaria en un estado crítico e inestable es aún más complicado asegurar una línea IV para administrar el tratamiento necesario el cual consiste en D50%, por lo que se tiene que recurrir a métodos alternos mayormente invasivos como un catéter venoso central.

Para llevar a cabo estas intervenciones se requiere de personal entrenado y calificado, en donde en algunas situaciones el personal de enfermería puede realizar este tipo de procedimientos, sin embargo, en otros casos es necesario la presencia de un médico para realizar la destreza de tratamientos invasivos [30], [31].

2.4 Glucosa: Su importancia en el cuerpo humano

Los hidratos de carbono constituyen el grupo de biomoléculas más abundantes en la naturaleza dentro de los cuales de mayor relevancia metabólica es la glucosa, que es la fuente de energía de todas las células. La glucosa es el producto final de la hidrólisis del almidón y de la celulosa. La glucosa es la fuente principal de energía para los organismos vivos y se encuentra en cantidades del 0.08 a 0.1 % del contenido sanguíneo. La glucosa obtenida a partir de los alimentos es almacenada en el hígado en forma de glucógeno y posteriormente se libera según requiera el organismo. En la figura 2.1 se representa el mecanismo para convertir glucógeno a glucosa [32].

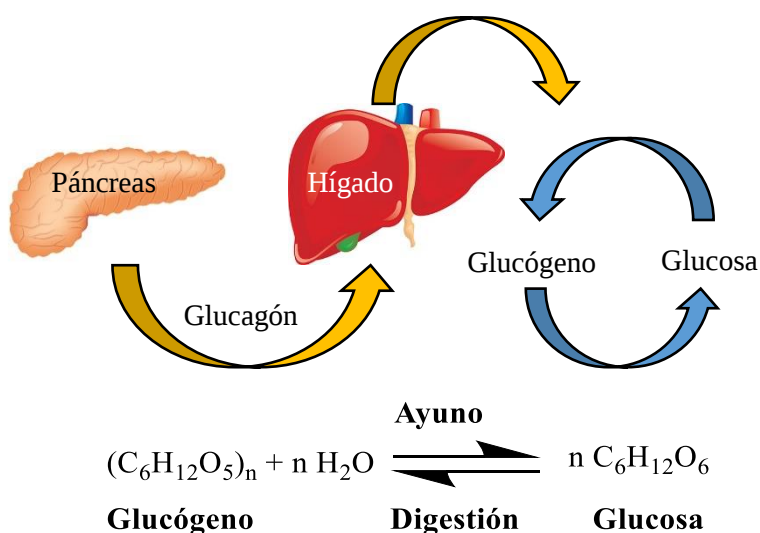


Figura 2.1 Conversión del glucagón a glucosa [32]

La fórmula de la glucosa establecida después del análisis elemental es $C_6H_{12}O_6$, en donde contiene 6 átomos de carbono denominado hexosa o “hidrato de carbono”. Los grupos químicos y la ubicación de los mismos fueron obtenidos por medio de reacciones químicas para demostrar su posicionamiento en las moléculas de glucosa. La estructura de la glucosa se muestra a continuación en la figura 2.2

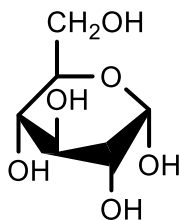


Figura 2.2 Estructura de la glucosa

Los diferentes carbohidratos, almidones y la celulosa muestran variantes con respecto a la estructura representada en la figura 2.2, pero poseen estructuras características comunes: un esqueleto que se conforma por átomos de carbono al cual se encuentran unidos numerosos grupos hidroxilo, -OH, y un grupo carbonilo C=O [33].

A pesar de que la glucosa se transforma en energía, en la diabetes, cuando existe un exceso de esta molécula el cuerpo no puede utilizarla y a su vez esta se fermenta convirtiéndose en ácido láctico y alcohol trayendo consigo problemas al cuerpo donde crea un ambiente bajo en oxígeno provocando la muerte de miles de células y deterioro a largo plazo [34].

2.5 Farmacología general

La farmacología, estudia a los fármacos en su sentido más amplio: su historia, propiedades fisicoquímicas, interacciones con organismos vivos y mecanismos de acción (farmacodinamia), administración, distribución y eliminación en el organismo (farmacocinética). Es una ciencia multidisciplinaria que se comenzó estudiando como una rama de la fisiología experimental, posteriormente con el tiempo paso a ser una ciencia independiente dentro de la medicina.

La palabra fármaco proviene del griego *pharmako* que en la antigua Grecia se le daba el significado de remedio, calmante o remedio médico, lo que ahora se conoce como medicamentos.

Los primeros efectos terapéuticos utilizados eran provenientes de las plantas, donde al inicio se creía que la planta contenía una especie de magia que era beneficiosa para el cuerpo humano. Fue entonces hasta que el principio activo de la morfina fue aislado de una fuente vegetal y se demostró que no eran fuerzas mágicas, si no sustancias químicas que producían un efecto en el organismo vivo. Continuaron aislándose principios activos de las plantas durante el siglo XIX y a esto se le denominaron fármacos o drogas.

La ciencia de la farmacología ha avanzado y con ello mejorado por lo que se han establecido conceptos o definiciones más sólidas. Un medicamento proviene de la raíz latina *medicamentum* que significa medicina; en nuestros días, este término se refiere a la forma farmacéutica que contiene uno o varios principios activos usados con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico. Sin embargo, pocos de ellos cumplen con los requisitos y pasan las pruebas rigurosas establecidas, ya que consta de varias fases y es regulado por instancias nacionales e internacionales.

Es importante señalar que existen medicamentos que no tienen un fin terapéutico y en algunos casos han sido retirados del mercado por los efectos adversos que pueden provocar. Existe una línea delgada

entre fármaco y droga, donde droga se define como un grupo de sustancias que causan efectos en el sistema nervioso central (SNC) las cuales producen placer pero a su vez el abuso de estas sustancias pueden provocar “farmacodependencia o drogadicción”. Algunos medicamentos como la morfina se utiliza con fines terapéuticos, causando un efecto analgésico, sin embargo, este medicamento puede causar una adicción cuando se abusa de su consumo. En la figura 2.3 se muestra un diagrama en el cual se representa las sustancias activas de los medicamentos, los que se utilizan por su mecanismo inespecíficos y las drogas [35].

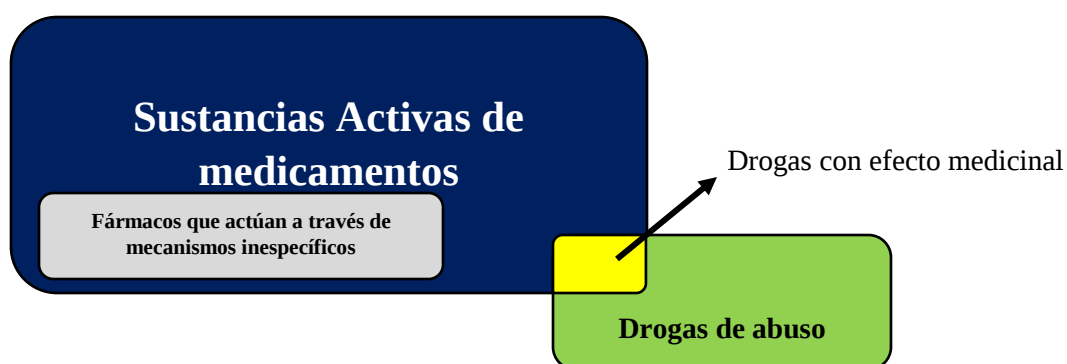


Figura 2.3 Representación y diferenciación entre los agentes activos, fármacos, drogas de abuso y drogas con efecto medicinal [35]

2.6 Rutas de administración de fármacos

En la tabla 2.2 que se muestra continuación se describen las ventajas y desventajas de los diferentes tipos de administración de fármacos [35].

Tabla 2.2 Diferentes vías de administración de medicamentos: ventajas y desventajas

Características de las formas de administración: Ventajas y desventajas				
Vías de administración		Ventajas	Desventajas	Forma farmacéutica disponible
Enteral	Oral con deglución	- El paciente puede autoadministrarse. - No requiere de procedimientos asépticos - Se pueden administrar hasta 2 litros de solución o 0.5 kg de sólido macerado. - Se puede detener su absorción o redistribución - Se pueden administrar profármacos que deben ser bioactivados.	- El paciente debe de cooperar. - El contenido y tránsito gastrointestinal hacen impredecible la velocidad y tasa de absorción. - El fármaco administrado pasa primero por el hígado donde es biotransformado.	Tableta comprimido; tableta efervescente; tableta con capa entérica; cápsula; granulado; jarabe; emulsión; suspensión; infusión;

				perla; colutorio.
	Oral sin deglución	- El paciente puede autoadministrarse. - No requiere procedimientos asépticos. - No hay efecto del primer paso	- El paciente debe cooperar. - El fármaco se absorbe en el plexo bucal e ingresa a la circulación venosa sistémica y linfática.	Comprimido; perla.
	Rectal	- Muy útil para pacientes debilitados, pediátricos o geriátricos. - Muy útil para pacientes con tos o vómito.	- El paciente requiere ayuda para su administración. - La velocidad y tasa de absorción es variable.	Supositorios; enema; gas.
Parenteral	Intravenosa	- Usado para pacientes inconscientes y severamente enfermos - Se alcanza un efecto rápido. - Permite un ajuste más preciso de la dosis. - No hay efecto de primer paso. - Se pueden inyectar soluciones acuosas.	- Requiere asistencia técnica y aséptica. - No puede administrarse volumen grande. - Hay riesgo elevado de efectos adversos. - Sólo pueden usarse soluciones acuosas estériles e isotónicas. - Se administra lentamente.	Frasco ampula; ampolleta.
	Intramuscular	- Muy útil para pacientes inconscientes y debilitados. - Se pueden inyectar soluciones acuosas u oleosas y suspensiones. - Las soluciones acuosas se absorben más rápido.	- Requiere asistencia técnica y aséptica. - No se puede administrar volumen grande - No se puede utilizar en pacientes que reciben anticoagulantes	Frasco ampula; ampolleta; implante.
	Subcutánea	- Útil para pacientes inconscientes o debilitados. - Se pueden inyectar soluciones acuosas u oleosas, suspensiones o implantes sólidos. - Las soluciones acuosas se absorben más rápido.	- Sólo pueden usarse soluciones estériles. - Dolor en el sitio de la inyección. - Puede haber necrosis en el sitio de inyección con sustancias irritantes.	
	Intradérmica	Muy útil para pacientes debilitados, pediátricos o geriátricos	El fármaco puede ser retenido en la circulación pulmonar.	
	Intraarterial	- Útil para pacientes severamente enfermos. - Evita el atrapamiento del fármaco en el lecho pulmonar.	- Requiere asistencia técnica y aséptica. - No se puede administrar volumen grande	Frasco ampula; ampolleta.
	Intrarectal	Útil para procedimientos quirúrgicos y crónicos.	Sólo se pueden usar soluciones acuosas estériles e isotónicas.	
	Subdural	Útil para procedimientos quirúrgicos y crónicos.		
Otras	Tópica	- El paciente puede autoadministrarse. - Útil para tratamientos locales por que el estrato	La piel lesionada o inflamada permite la absorción sistemática.	Frasco ampula; atomizador; spray; ampolla; pomada; ungüento; pasta; gotas; tintura; parche.
	Vaginal	- Muy útil para pacientes debilitados, pediátricos y geriátricos. - No hay efecto de primer paso	- Requiere educación del paciente. - La velocidad y tasa de absorción es afectada por la vida sexual activa.	Ovulo; ducha; implante.

	Inhalada	▪ Muy útil para pacientes debilitados, pediátricos y geriátricos. ▪ Es la ruta más corta para el tracto respiratorio.	▪ Requiere educación del paciente. ▪ Utiliza equipos especiales. ▪ Hasta el 90% de la dosis administrada ingresa al tracto gastrointestinal.	Nebulizador; spray; gotas.
	Ótica	▪ El paciente puede autoadministrarse.	▪ Requiere educación del paciente.	Gotas
	Oftálmica	▪ El paciente puede autoadministrarse.	▪ Requiere educación del paciente. ▪ Solo pueden aplicarse soluciones estériles isotónicas. ▪ El fármaco puede absorberse a través del canal nasolacrimal.	Gotas; colirio; ungüento; pomada.

Por otra parte, la farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia el paso de las drogas/medicamentos a través del organismo en función del tiempo y la dosis administrada. Mientras que la farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción para efectuarlos.

Cuando un fármaco penetra y se libera en el organismo ocurren secuencialmente las etapas de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción (proceso ADME).

La primera etapa es la liberación en donde el fármaco se encuentra disponible para el paciente y posteriormente se definirá cada una de las etapas del ADME:

Absorción: La absorción de un fármaco y la biodisponibilidad en el organismo depende en gran medida de la vía de administración, por lo cual se define como el paso de las moléculas del medicamento al torrente sanguíneo.

Distribución: Luego de estar disponible en la sangre, una parte del medicamento se une a proteínas y el resto circula libremente en la sangre, parte de esta fracción llega al sitio de acción donde producirá el efecto farmacológico deseado.

Metabolismo (biotransformación): Para que el cuerpo elimine los fármacos, deben de ser transformados en compuestos más polares e hidrosolubles (metabolitos), lo que facilita su eliminación por los riñones, bilis o pulmones. La mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado, aunque pueden hacerlo en otros órganos como pulmones, riñones y piel.

Excreción: Las drogas o medicamentos son eliminados del organismo en forma inalterada o en la mayoría de los casos, como metabolitos activos o inactivos. El riñón es el órgano principal excretor de fármacos y estos se excretan por filtración glomerular y por secreción tubular activa [36].

2.7 Anatomía de la boca

La boca es una cavidad de dimensiones variables según el estado de sus paredes y los movimientos de la mandíbula, comunica con el exterior por el orificio de la boca y hacia atrás con la cavidad faríngea. Contiene a los dientes en dos arcos dentales (superior e inferior) y a la lengua, un órgano muscular y sensorial. El vestíbulo bucal comprende desde los labios, las mejillas laterales y arcos dentales; es semicircular, cóncavo hacia atrás y comunica la cavidad bucal desde los intersticios interdentes y por un espacio situado por detrás de los últimos molares. La cara posterior o mucosa, se relaciona con el vestíbulo y con la cara anterior de los arcos dentales y las encías, la mucosa es particularmente delgada.

La mucosa constituye la pared lateral del vestíbulo bucal, al relajarse sobre las encías forma los recesos mucosos superiores e inferior de este vestíbulo. En el receso, frente al segundo molar, se ve un orificio del conducto parotídeo por donde sale la secreción de la glándula parótida: la saliva [37].

La entrada de alimento es a través de la boca, donde se produce un flujo reflejo de saliva. Esta cascada de señalización se produce por medio de la estimulación de los terminales nerviosos del gusto el cual transmite hacia el cerebro, y desde ahí, nuevamente se vuelve a transmitir hacia los nervios que controlan la secreción de la saliva la cual es una mezcla de la secreción de tres glándulas [38].

Con lo antes mencionado, la región bucal es un blanco atractivo para la administración de medicamentos. Su revestimiento mucoso ricamente vascularizado ofrece ventajas claras de mayor acceso para la administración de fármacos. Adicionalmente, la administración de fármacos vía bucal tiene una alta aceptación por parte del paciente en comparación con otras vías no orales [39]. En la

figura 2.4, se muestra la anatomía de la boca con sus estructuras circundantes.

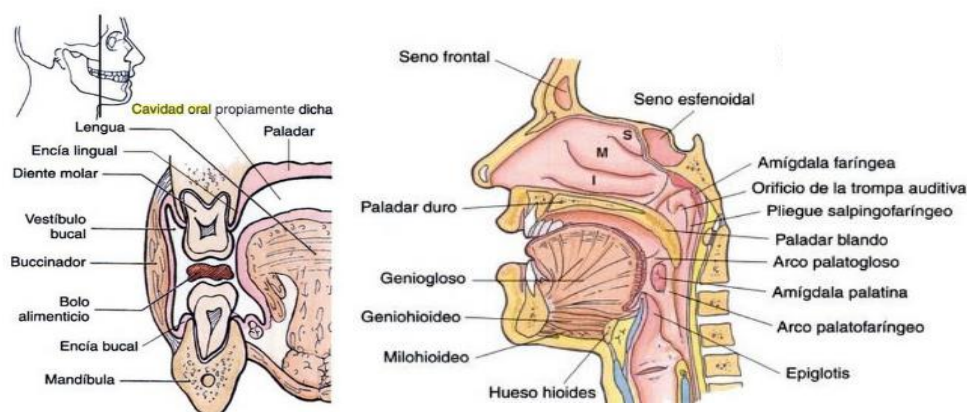


Figura 2.4 Estructuras anatómicas de la vía aérea [34]

2.8 Biomateriales

Según Andrews (2013), los biomateriales se relacionan con el estudio de aquellos que presentan biocompatibilidad y se aplican en el área biomédica. Algunos de estos materiales pueden ser metales, polímeros, cerámicos y composites [40].

Estos materiales pueden ser provenientes de fuentes biológicas o sintéticas, utilizados para ser aplicados en terapias en el cuerpo humano. El diseño, fabricación, pruebas y desempeño son relevantes al momento de llevarlos a una aplicación final, como puede ser en implantes, dispositivos y equipos que tienen contacto con sistemas biológicos [41].

El campo de los biomateriales tiene aproximadamente 80 años y han tomado relevancia debido a sus múltiples aplicaciones. Algunas de ellas en el área cardiovascular como válvulas cardíacas, prótesis para el área dental y ortopédica, suturas quirúrgicas, bucoadhesivos y dispositivos para liberación de fármacos. Miles de vidas han sido salvadas debido a la implementación de estas nuevas tecnológicas.

Desde 1940, principios de los 50's, el ámbito de los biomateriales ha tenido gran avance y crecimiento. Desde la autorización de estos para aplicarlos como un material sustituto dentro del cuerpo humano, han ganado popularidad dentro del ámbito científico por desafiar los retos de la medicina y con esto, brindar soluciones y tratamientos a enfermedades médicas que no eran tratables.

La ciencia de los biomateriales comprende de ciencias básicas como lo son la biología, química, física, ingeniería y medicina. Su importancia clínica depende de: El diseño de ingeniería, las pruebas

in vitro en animales y humanos, resultados clínicos y el ambiente industrial que permitan que un producto sea tanto desarrollado como comercializado [42].

2.9 Biomateriales usados para la liberación de fármacos

Un biomaterial es cualquier sustancia (diferente de las drogas), natural o sintética, que trata, aumenta o reemplaza cualquier función de los tejidos, órganos y el cuerpo. La selección de los materiales es el desafío más grande debido a factores y requisitos de biocompatibilidad. Debido a esto, el estudio de los biomateriales ha sido un punto focal en los últimos años. Los biopolímeros naturales son algunos de ellos, los cuales han presentado una alta biocompatibilidad, buena versatilidad, baja toxicidad y buena susceptibilidad, algunos de ellos buena degradación por enzimas humanas. Estas cualidades le han dado lugar a ser ampliamente utilizados en campo biomédico y farmacéutico, incluyendo los sistemas de liberación de fármacos [43]. A continuación se describirán las características de algunos de los polímeros más utilizados en la industria de la liberación de fármacos:

2.9.1 Quitosano

El quitosano es un polisacárido estable, seguro, biocompatible, bioactivo y biodegradable que consiste en glucosamina y N-acetilglucosamina que se prepara por desacetilación de la quitina natural. Tiene una naturaleza catiónica y con propiedades mucoadhesivas que son útiles para mejorar la biodisponibilidad oral de los fármacos [44]. Además, el quitosano posee excelente capacidad para formar estructuras porosas. Se puede moldear en diversas formas como membranas porosas, bloques, tubos y perlas incluso películas delgadas. Sin embargo estas propiedades son débiles en comparación con otros polímeros [43].

El quitosano, es un polímero natural que tiene aplicaciones en la industria biomédica, agrícola y alimentarias sin embargo, sus propiedades mecánicas no son lo suficientemente buenas para cumplir con los requisitos industriales por lo que se ha tenido que recurrir a reforzar estas propiedades por medio de acoplamiento en su estructura [45].

2.9.2 Alginato de sodio

El alginato de sodio es un polisacárido aniónico natural. Se encuentra en las algas marinas y está compuesto por unidades de ácido D-manurónico y ácido α -L-gulurónico unidas en β (1-4). Estos se encuentran a lo largo de su cadena polimérica en relación 1:1. El principal uso que se le ha dado a este polímero es en la biomedicina como hidrogel por dos razones: buena compatibilidad celular y por su capacidad para formar fuertes hidrogeles en presencia de cationes divalentes como el Ca^{2+} o el Ba^{2+} , mismos que interactúan con los grupos carboxílicos presentes en el esqueleto del alginato para formar enlaces cruzados iónicos [46].

Sin embargo, estos geles han demostrado ser un problema al momento de escalarlo a procesos industriales, por sus características de formar enlaces fuertes hace que sus características físicas sean robustas por lo tanto su uso como liberador de fármacos sea una respuesta de prolongada [47].

2.9.3 Almidón

Se ha utilizado ampliamente en la investigación farmacéutica debido a sus características fisicoquímicas y funcionales, además de poder ser aislado de alimentos como el arroz, trigo, el maíz y la papa. Debido a sus propiedades morfológicas, mecánicas, solubilidad y fácil digestibilidad son algunos de los factores claves para la elección del almidón en el área de liberación de fármacos [48].

2.9.4 Poliéteres

El término de poliéter describe a polímeros que contienen el grupo funcional éter en su cadena principal. Hay poliéteres aprobados por la administración de drogas y alimentos de Estados Unidos (FDA), por sus siglas en inglés, sin embargo, estos no presentan propiedades de biodegradabilidad. Uno de los poliéteres más conocidos es el poli (etilenglicol) (PEG) también llamado poli óxido de etileno, actualmente es uno de los más utilizados por la industria farmacéutica. El PEG es soluble en agua, incluso en masas molares superiores, no iónico, no tóxico y biocompatible. Además, fue aprobado para su aplicación en uso de cosméticos, en aplicaciones para la industria alimentaria y productos farmacéuticos.

El PEG tuvo una gran influencia en el área biomédica por la PEGilación que es la unión covalente a moléculas bioactivas [49].

2.9.5 Copolímeros

Los copolímeros son materiales poliméricos con dos o más tipos de monómeros en la misma cadena. Un copolímero que se encuentra compuesto por dos tipos de monómeros se conoce como bipolímero y uno que está formado por tres grupos se llama terpolímero. Dependiendo de cómo se dispongan los diferentes monómeros en la cadena se van a distinguir entre copolímeros aleatorios, alternos, de bloques o de injerto [50].

Al sintetizar un copolímero se espera obtener propiedades de ambos componentes, a su vez, se puede esperar que las propiedades varíen de manera continua al variar la relación entre los polímeros precursores con los cuales se esté haciendo la copolimerización [51].

A diferencia de un homopolímero que es aquel donde solo se utiliza un monómero, hay que hacer énfasis en la diferencia entre los copolímeros verdaderos y la mezcla de polímeros. Los copolímeros tienen ambos tipos de monómeros dentro de una cadena de polímero los cuales ocurren durante la síntesis, mientras que las mezclas de polímeros ocurren mediante técnicas de mezclado y esto es comúnmente después de que los materiales fueron sintetizados.

De igual manera, la copolimerización implica que estos dos monómeros diferentes formen una sola cadena de polímero. Con ello da lugar a que se integren las propiedades de ambos. No todos los polímeros pueden llegar a esta etapa, por lo que con anterioridad se debe tener claro que se espera formar durante el proceso y así ser capaces de comprender el resultado de la síntesis [52].

2.9.6 Polivinil alcohol (PVA)

El PVA fue descubierto en 1915 por F. Klatt. El PVA tiene la apariencia similar a una gelatina. Ha sido ampliamente estudiado en el ámbito medicinal debido a la alta capacidad de tolerancia por parte del organismo. En condiciones de temperatura y presiones normales se encuentra en forma de polvo blanco proveniente de la hidrólisis alcalina de acetato de polivinilo [53]. Es un polímero sintético con hidrofiliidad OH y presenta buena respuesta para la inmovilización de proteínas o enzimas, encapsulamiento celular de andamios en hidrogel [54].

En 1959 Hueper publicó un informe acerca de la biocompatibilidad del PVA en donde también se hicieron estudios de la toxicidad oral concluyendo que es un polímero seguro al ser administrado de manera oral, mostrando bajo nivel de toxicidad, ausencia de actividad mutagénica en la prueba de Ames, baja absorbancia en el tracto intestinal así como ausencia de aglomeración en el cuerpo.

La biodegradación de los materiales es un factor importante principalmente en el área de biomateriales. Al ser un polímero de vinilo y tener una cadena que se compone de enlaces carbono-carbono, el PVA se conoce por ser no biodegradable. Posteriormente, se demostró que algunas especies de bacterias, hongos y levaduras utilizan el PVA como fuente de carbono por lo que se logran biodegradar.

En términos de afinidad del polímero al agua, el PVA es soluble en agua dependiendo del grado de hidrólisis así como la longitud de la cadena, por lo que el PVA que es altamente hidrolizado requiere de temperaturas muy altas para disolverlo y durante tiempos prolongados. Esto para provocar que los enlaces de hidrógeno fuertes se rompan.

Otras propiedades interesantes del PVA son: fácil preparación, excelente capacidad de formación de película, propiedades adhesivas, buena estabilidad mecánica, excelente resistencia química e inodoro.

Por si solo el PVA tiene características fascinantes, pero al estar en contacto con tejidos corporales presenta reacción leve. Es por eso, que se ha buscado la mezcla con otros polímeros. Debido a los grupos hidroxilos dispuestos a lo largo de las cadenas se requiere de otro que tenga sitios fuertes para el receptor de protones para mejorar las interacciones heteropolímeras. El PVP tiene grupos amida terciaria y de oxígeno electronegativo, lo que lo convierte en aceptor de protones [55]. En la figura 2.5 se muestra la estructura del PVA.

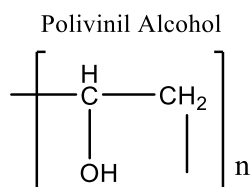


Figura 2.5 Estructura química del PVA

2.9.7 Polivinilpirilidona PVP

El PVP es un polímero de vinilo con bio y hemocompatibilidad, biodegradabilidad, citotoxicidad extremadamente baja, alta resistencia química y térmica, afinidad compleja con sustancias hidrófilas como hidrófobas y buena solubilidad en agua. Es aprobado por la FDA como un polímero seguro para experimentación biológica y para las áreas de investigación de campos farmacéuticos y

biomédicos. Es un polímero que debido a su bajo peso molecular puede ser excretado a través de los riñones cuando es ingerido por vía oral [55].

La PVP es soluble en agua y otros disolventes polares. Cuando está seco, es un polvo ligero y escamoso, que absorbe fácilmente hasta el 40% de su peso en agua atmosférica. En solución, tiene excelentes propiedades humectantes y forma fácilmente películas. A su vez, el PVP es un polímero ramificado, lo que significa que su estructura es más complicada que un polímero lineal, aunque también se encuentra en un plano bidimensional [56]. En solución, tiene excelentes propiedades humectantes y forma con facilidad películas. Es fisiológicamente compatible, esencialmente inerte químicamente, resistente a la temperatura con pH estable e incoloro. Al usarse solo da lugar a materiales con poca resistencia mecánica, son películas quebradizas, además de tener la desventaja de liberar en un lapso de 60 segundos por lo que estas características no son favorables para el área de liberación de fármacos controlada [57]. En la figura 2.6 se muestra la estructura del PVP.

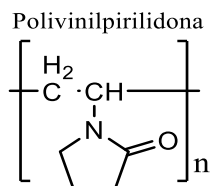


Figura 2.6 Estructura química del PVP

2.10 Oral strip technology OST: Tecnología de tiras orales

Muchas de las empresas farmacéuticas actuales han invertido gran cantidad de dinero y tiempo en la investigación para cambiar las presentaciones de sus medicamentos y con ello lograr un mejor efecto, una eficiencia más rápida y enfocándose principalmente mejorar la forma de dosificación.

Usando polímeros hidrófilos, las tiras orales, son una nueva forma de administración de medicamentos las cuales son colocadas en la cavidad bucal o la lengua disolviéndose rápidamente.

La cavidad oral, comprende de un epitelio escamoso estratificado y la submucosa por una membrana basal ondulada. La permeabilidad de la boca, en comparación con la de la piel, es 4-4000 veces mayor, pero continua siendo menor que la del intestino. Por lo tanto, la administración de medicamentos bucal sirve por su rapidez de absorción de cualquier sustancia.

Los medicamentos que son bucoadhesivos son aquellos que se adhieren al sitio de unión y que liberan durante pocas horas. Estos no causan ninguna irritación, ni inconveniente al para el paciente, no interfiere con las funciones normales como hablar, beber, etc. Y proporciona liberación de fármaco unidireccional hacia la mucosa. Otros tipos de administración de medicamentos también podrían ser la dosificación gingival.

Las técnicas actuales para el suministro de medicamentos ha sido a través de tabletas de desintegración oral (TDO), estas se definen como “una forma de dosificación sólida que contiene principios activos que actúan en cuestión de segundos cuando se colocan sobre la lengua”. Estas tabletas se desintegran en 30 segundos aproximadamente o menos, cuando se basan en el método de prueba de desintegración de la farmacopea de los Estados Unidos.

Sin embargo este tipo de dosificación de medicamentos o agentes activos requiere de educación por parte de las industrias para la administración correcta del producto entre los cuales implica dar indicaciones de “no tragar” o “no masticar”.

Algunas de las características y ventajas de las OST sobre otras formulaciones se enlistan a continuación:

1. Disponibilidad de superficie de mayor área que conduce a una rápida desintegración y disolución en la cavidad oral
2. Una desventaja es que físicamente son muy quebradizas y frágiles, por lo cual el empaquetamiento es un punto clave para la protección y el almacenamiento de las mismas
3. Si se comparan las presentaciones comunes como lo son el jarabe o la presentación en gotas, es poco confiable la dosis que se está administrando. En cambio, en las tiras orales puede ser garantizada la administración precisa de una dosis establecida
4. En pacientes con capacidad reducida para deglutir, ha sido bien aceptado, debido a que no se necesita agua ni la necesidad de tragar
5. La mucosa oral o cavidad bucal está muy vascularizada, por lo que los fármacos pueden absorberse rápida y directamente para entrar a la circulación sistémica sin entrar al sistema hepático
6. Para pacientes con emesis repetida, mareos, disfagia y trastornos mentales, este tipo de dosificación se vuelve un buen candidato al no tener que ser ingerido con agua

2.10.1 Consideraciones para la formulación

Al realizar las tiras orales, se ven involucrados algunos aspectos de importancia. Entre ellos, las características estéticas, enmascaramiento del sabor, disolución rápida, sensación de la boca. Algunas de estos puntos se explican más detalladamente a continuación:

2.10.2 Polímeros formadores de OST

Una gran variedad de polímeros se encuentran disponibles para la preparación de las OST, algunos de ellos mencionados y descritos anteriormente. Las OST deben de combinarse en conjunto con polímeros que den como resultado una membrana suficientemente resistente y con buena robustez. Sin embargo, se debe de tener en cuenta que la membrana debe ser desintegrada en segundos cuando se coloca en la boca para obtener una administración de medicamento de forma instantánea.

2.10.3 Plastificantes e ingredientes activos

Los plastificantes son un ingrediente vital, estos ayudan a mejorar la flexibilidad de la tira y reduce la fragilidad de la misma. El uso del plastificante mejorará considerablemente las características de resistencia del polímero empleado. Así mismo, si se usa en exceso puede causar agrietamientos así como afectar la tasa de absorción en el polímero del fármaco a cargar.

Uno de los factores importantes es el tamaño de la forma que adopte esta membrana, debido a que se ve limitado con una tasa de carga, ya que a altas concentraciones es más difícil incorporarlas en las tiras orales.

2.10.4 Agentes edulcorantes y estimulantes de saliva

Los edulcorantes son de importancia dependiendo del mercado al cual se pretende lanzar. En el sabor dulce es importante para la población pediátrica, a su vez, estos mejoran la palatabilidad de las formulaciones para disolverse en la boca. La desventaja es el sabor que permanece después, sin embargo puede ser eliminado al combinarse con edulcorantes naturales y artificiales.

Mientras que el propósito de usar agentes estimulantes de la saliva es aumentar la tasa de producción con la misma, estimulando de manera indirecta las glándulas salivales. En algunos casos llegan a ser ácidos usados en la preparación de alimentos como: ácido, ácido málico, ácido láctico, ácido ascórbico y ácido tartárico dentro de los cuales el ácido cítrico es el más usado [58].

2.11 Usos y aplicaciones actuales de las OST

Hoy en día las aplicaciones de las tiras orales son versátiles en cualquiera de los ámbitos. Pueden ser encontrados en el area de liberación de fármacos así como también en el area de salud bucal.

En la tabla 2.3 se describen a continuación algunos los productos disponibles en el mercado.

Tabla 2.3 Concentrado de los productos en el mercado actual

Productos disponibles en el mercado		
1	Tiras para blanqueamiento dental: Es una tira flexible que cuando se aplica en la dentadura, esta es hidratada con la saliva y el agente activo para blanqueamiento dental comienza a hacer efecto. Es una matriz polimérica de óxido de etileno hidratable con un agente blanqueador de peróxido sólido, por lo cual al aplicarse sobre las manchas dentales e hidratarse el peróxido se solubiliza con la saliva activando el blanqueamiento.	[59]
2	Tiras para higiene dental: Una tira preparada para el cuidado bucal, compuesta de agentes tensoactivos, agentes aromatizantes en conjunto con aditivos para formar la película.	[60]
3	Fármacos pediátricos: La población pediátrica es difícil, por lo que se buscan alternativas para la administración de medicamentos. Cuando las tabletas no funcionan, se opta por cambiar a forma líquida de administración como por ejemplo jarabes. Algunas de las aplicaciones han sido la dosificación de desloratadina, un derivado de la loratadina que es de la segunda generación de antihistamínicos.	[61]
4	Antiácidos: Películas cargadas con antiácidos para de larga duración. Estos al entrar en contacto con la saliva forman una pasta acuosa para inhibir la irritación de la mucosa en el esófago provocada por el exceso de ácido gástrico.	[62]
5	Laminillas de Listerine®: Se diseñaron laminillas de Listerine® para el cuidado dental.	[63]

2.12 Mecanismo de interacción Glucosa-PVA/PVP

Las propiedades y reacciones de muchos compuestos orgánicos se deben a la presencia de grupos de átomos característicos conocidos como grupos funcionales. Las moléculas orgánicas se componen de dos partes: el esqueleto y el grupo funcional.

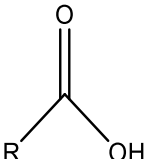
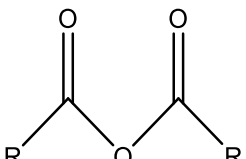
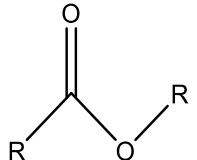
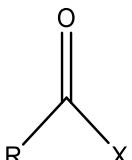
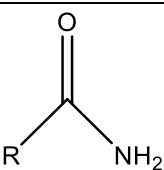
Químicamente un grupo funcional se comporta de una manera parecida en todas las moléculas de las que forma parte, esto permite que se lleve a cabo una ordenación sistemática de los compuestos

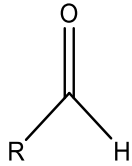
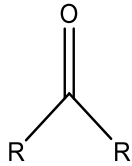
orgánicos con base en sus grupos funcionales presentes. Algunas veces, el análisis de grupos funcionales orgánicos se realiza por métodos físicos, es decir, sin que ocurra una reacción química. En este sentido los métodos espectrofotométricos son detectores de grupos funcionales [64].

Un rasgo predominante es la velocidad de reacción, misma que se puede ser alterada al alterar condiciones como la temperatura, catálisis, solventes. Al igual que la velocidad de reacción, los grupos funcionales presentes tienen prioridades o afinidades al reaccionar, mismas que se muestran en la tabla 2.4, estas reactividades permiten la interacción o protección con otros compuestos lo que permite que al existir interacciones presentes. Cuando un compuesto tiene dos o más grupos funcionales, su nombre base tendrá la terminación del grupo de mayor prioridad y el otro será el sustituyente [65].

Muchos de los materiales sintéticos modernos son polímeros, compuestos en los cuales cadenas o redes pequeñas de unidades repetitivas forman moléculas enormes. Los grupos funcionales presentes en los materiales inician o determinan que reacción se utiliza [66].

Tabla 2.4 Orden y prioridad de reactividad de los grupos funcionales

Ácidos carboxílicos	
Anhídridos de ácido	
Ésteres	
Halogenuros de ácido	
Amidas	
Nitrilos	$R-C\equiv N$

Aldehídos	
Cetonas	
Alcoholes	R-OH
Mercaptanos	R-SH
Aminas	R-NH ₂
Éteres	R-O-R
Sulfuros	R-S-R
Alquenos	R-CH=CH-R
Alquinos	R-C≡C-R
Halogenuros	R-X
Nitro	R-NO ₂
Alcanos	R-H

La miscibilidad de estos polímeros a nivel molecular es posible cuando ocurren interacciones en sus cadenas. Por ejemplo: puentes de hidrogeno, complejos de transferencia de carga, determinando una energía libre mínima de Gibbs y una entalpía negativa de la mezcla. La buena combinación de PVA y PVP se atribuye a las interacciones de hidrogeno que pueden ocurrir entre los grupos hidroxilo de PVA y los grupos carbonilo que aceptan protones en los anillos de pirrolidona. Por lo que al tener el PVA dentro de un reactor y agregar la glucosa, los grupos hidroxilos de la glucosa comienzan a interaccionar con hidroxilos del PVA. Posteriormente al añadir el PVP, el grupo carbonilo al presentar un nivel de reactividad mayor, comienza a desplazar las uniones establecidas entre el PVA/PVP dando lugar a la interacción entre los grupos hidroxilos y los grupos carbonilos de los mismos polímeros (PVA y PVP) atrapando así la glucosa. Estudios publicados demuestran que el PVA y el PVP interactúan a través del enlace de hidrogeno intermolecular entre los grupos hidroxilo del PVA y los grupos carbonilos del PVP, lo que da lugar a mezclas termodinámicamente miscibles [55]. Por otra parte la molécula de la glucosa no interacciona con los polímeros químicamente solo está atrapada entre las cadenas formadas entre el PVA y el PVP. Esto permite que la glucosa se libere rápidamente al momento de la desintegración de los polímeros en las pruebas de liberación. En la figura 2.7 se muestra las cadenas de PVA y PVP así como la molécula de la glucosa.

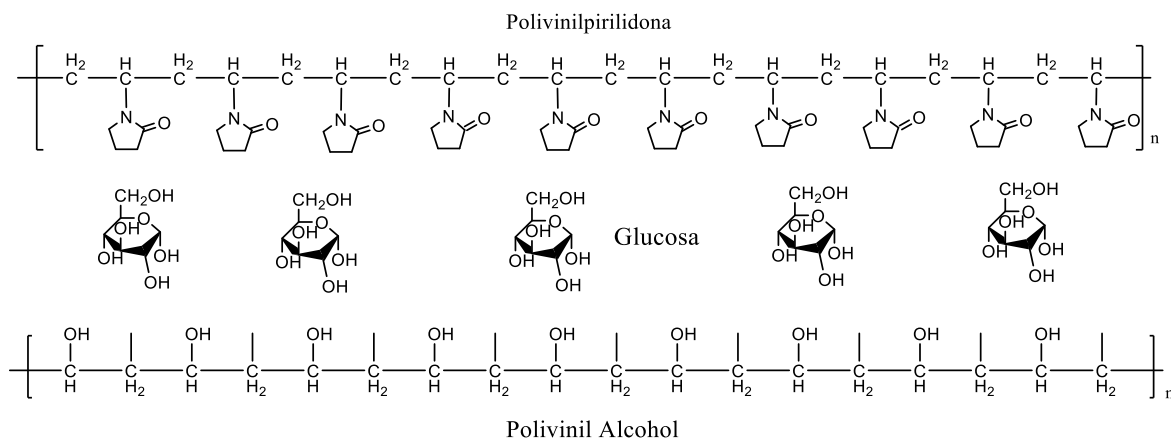


Figura 2.7 Esquema general de las cadenas de PVP y PVA con glucosa

2.13 Sistema para liberación *in vitro*

La investigación de diferentes formas de administración ha captado la atención de ámbitos científicos desde las últimas dos décadas. En donde se ha buscado mejorar la forma de administración de medicamentos, siendo la cavidad oral una de las propuestas más factibles y con mayor potencial. Por ello la administración de medicamentos a través de films o membranas poliméricas ofrece ventajas prometedoras, incluyendo la administración de una dosis conveniente y facilidad para los pacientes. Sin embargo, el desarrollo de una buena película con características favorables requiere de evaluación constante y comprensión de la liberación así como la forma de dosificación para lograr un desarrollo exitoso del producto.

Es un requisito previo que se hagan pruebas de liberación de fármacos de las membranas copoliméricas preparadas, sin embargo hasta el momento no ha sido establecido un método para evaluación de las mismas.

Se han utilizado métodos estándares para evaluar las películas bucales, pero solo se produce liberación de un solo lado, además de que entre los diferentes grupos de investigación varían el medio de disolución. Por lo cual, se optó por llevar estudios en saliva simulada, con un pH entre 6.8 y 7.4, siendo el agua también utilizado como medio de disolución en ciertos estudios [67]. Algunos de las condiciones comúnmente utilizadas son las siguientes: 50-100 ml de fluido, donde puede ser saliva o agua, temperatura de 37 °C para simular las condiciones de la boca, el pH es variable el cual oscila en un rango de 6.8 a 7.4, dependiendo del medio de disolución y la agitación [68] [69].

2.14 Técnicas y fundamentos

2.14.1 Fundamento del liofilizador

El proceso de liofilizado se desarrolló con intenciones de superar la pérdida de los compuestos responsables que brindan aroma a los alimentos, ya que estos se perdían en los métodos convencionales de secado. Este proceso consiste básicamente en dos etapas: 1) el producto se congela, y 2) el producto se seca por sublimación directa del hielo bajo una presión reducida.

Esta técnica fue ampliamente utilizada a principios de la década de 1940 para la producción de plasma seco y productos de sangre. Posteriormente se comenzó a implementar en antibióticos y materiales biológicos.

Se ha demostrado que es un método efectivo para ampliar y preservar la vida media de los alimentos, esto debido a lo siguiente:

1. La ausencia de aire durante el proceso: El control de la atmosfera en el cual se encuentra el producto a liofilizar, es un factor importante debido a que al existir un ambiente con ausencia de aire y a bajas temperaturas, esto previene la oxidación y por consecuencia evita las modificaciones del producto.
2. Secado a temperaturas inferiores: Cuando un producto sufre cambios en su estructura, textura, apariencia y/o aromas, es a consecuencia del uso de altas temperaturas, usar el liofilizador ya que trabaja con alta vacío provocando un daño mínimo en el producto.

Los productos liofilizados pueden volver a su forma y estructura original con la adición de agua. Esto provocado por la estructura esponjosa en la cual se convierte al ser liofilizado, que a su vez esta porosidad permite una rápida rehidratación del mismo, permitiendo así, conservar sus características y frescura.

Tal cual se mencionó anteriormente la liofilización consta de dos etapas: congelación y secado. La etapa de congelación debe de ser muy rápida para que el producto forme cristales de hielo pequeños y en estado amorfo. Algunos de los métodos más implementados para la congelación es el uso de nitrógeno líquido. La etapa de secado es realizada a presiones bajas para permitir la sublimación del hielo [69].

El liofilizador típico consta de tres componentes principales: la cámara de secado, el condensador y el sistema de vacío.

Cámara del liofilizador: Dentro de la cámara del liofilizador se brindan condiciones específicas para mantener el proceso bajo control. Dentro de estas cualidades se mantiene un entorno limpio y en ocasiones estéril, mantiene controlada la temperatura al igual que regula la presión dentro de la cámara para congelar y secar el producto.

El condensador: Su función principal es eliminar los vapores que son condensados antes de que entren a la bomba que está generando el vacío.

Bomba de vacío: Este se encuentra conectado a la cámara del condensador y es el encargado de proporcionar la presión necesaria dentro del sistema. Dado que son dos etapas de secado (primario y secundario), este mantiene las condiciones en todo momento [70] [71].

2.14.2 Fundamento de la Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier

La espectroscopia infrarroja es una técnica basada en las vibraciones de los átomos de una molécula. Este espectro se obtiene cuando la radiación pasa a través de la muestra y determina que fracción de radiación incidente absorbe a una determinada energía particular. Esta energía particular corresponde a una vibración de una parte de la molécula.

Las interacciones de la radiación con la materia se pueden entender en términos de cambios en dipolos moleculares asociados a vibraciones y rotaciones. Los átomos en las moléculas pueden moverse entre sí, es decir, las longitudes de los enlaces pueden variar o un átomo puede moverse fuera de su plano actual. Esta es una descripción de los movimientos de estiramiento y flexión que se denominan vibraciones. Algunos enlaces pueden estirarse en fase o fuera de fase, a lo que se le denomina estiramiento simétrico y estiramiento asimétrico respectivamente.

Los espectrómetros han estado disponibles comercialmente desde la década de 1940, sin embargo los avances en la implementación de la espectroscopia se dieron a partir de la introducción de los espectrómetros con transformada de Fourier. Este instrumento emplea un interferómetro y aplica procesamiento matemático usando la transformada de Fourier. La espectroscopia de transformada de Fourier se basa en la idea de la interferencia de la radiación de dos haces de luz para producir un interferograma. Esta señal de interferograma, es el resultado de una señal producida en función del cambio de longitud de onda en la ruta entre los dos haces donde posteriormente son analizados y procesados por el método matemático de transformada de Fourier.

La radiación que emerge de la fuente pasa a través de un interferómetro a la muestra antes de llegar a un detector. Esta señal amplificada, es filtrada, eliminando así señales de alta frecuencia para después ser convertidas de forma digital mediante el convertidor analógico-digital las cuales serán convertidas por la transformada de Fourier. El interferómetro mayormente utilizado es el interferómetro de Michelson, el cual se compone de dos espejos planos perpendiculares, en donde una película semirreflejante divide en dos planos. Estos espejos tienen que ser de materiales específicos algunos de los más utilizados son el germanio u óxido de hierro para recubrimientos y el bromuro de potasio o yoduro de cesio como divisores de haz para las regiones del medio o cercano al infrarrojo. En la figura 2.8 se muestra las diferentes etapas por las que pasa un haz desde que es emitido hasta que es procesado en la computadora.

El espectro de infrarrojos se divide en tres regiones: la región lejana ($<400\text{ cm}^{-1}$), la región media ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) y la región cercana ($13,000\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$). La región más utilizada para el infrarrojo medio es la de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$, esta se clasifica en las regiones como: de estiramiento ($4000\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$), de triple enlace ($2500\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$), doble enlace ($2000\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$) y la huella dactilar ($1500\text{--}600\text{ cm}^{-1}$) [72].

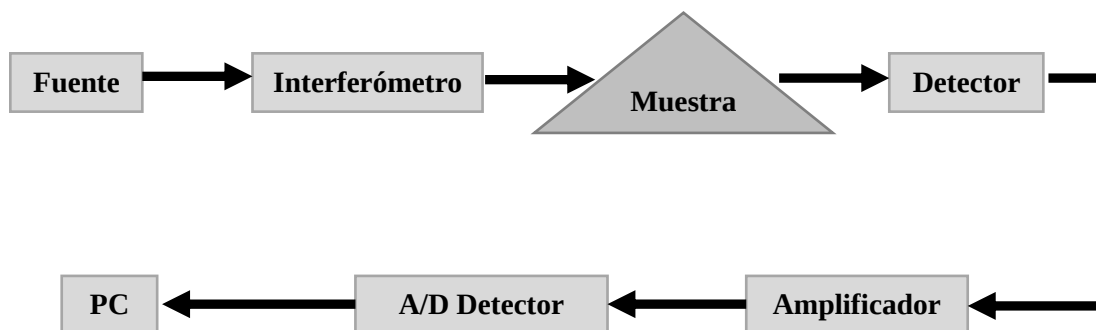


Figura 2.8 Parte interna de un espectrofotómetro

2.14.3 Microscopia electrónica de barrido y Espectroscopia de Energía Dispersa

Son herramientas indispensables para la caracterización microestructura de los materiales. Con este tipo de técnicas se puede observar la morfología de una determinada área de interés.

La idea general del funcionamiento de un Microscopio electrónico de barrido (SEM), se puede describir de la siguiente manera: Un haz de electrones procedente de un filamento es acelerado y focalizado mediante una serie de lentes electromagnéticas hacia la muestra. Al interactuar los electrones con la muestra, se genera una serie de señales que son recopiladas y amplificadas las cuales

se traducen en información acerca de la morfología así como también el SEM permite realizar un microanálisis para determinar la presencia cualitativa y/o cuantitativa de elementos en detalles microscópicos. Esto se describe en la figura 2.9 donde existe una sincronía entre el haz de electrones que barre la superficie con el haz de electrones proveniente del tubo de rayos catódicos, por lo que punto a punto se relaciona con la superficie de la muestra barrida y la del tubo de rayos catódicos [73].

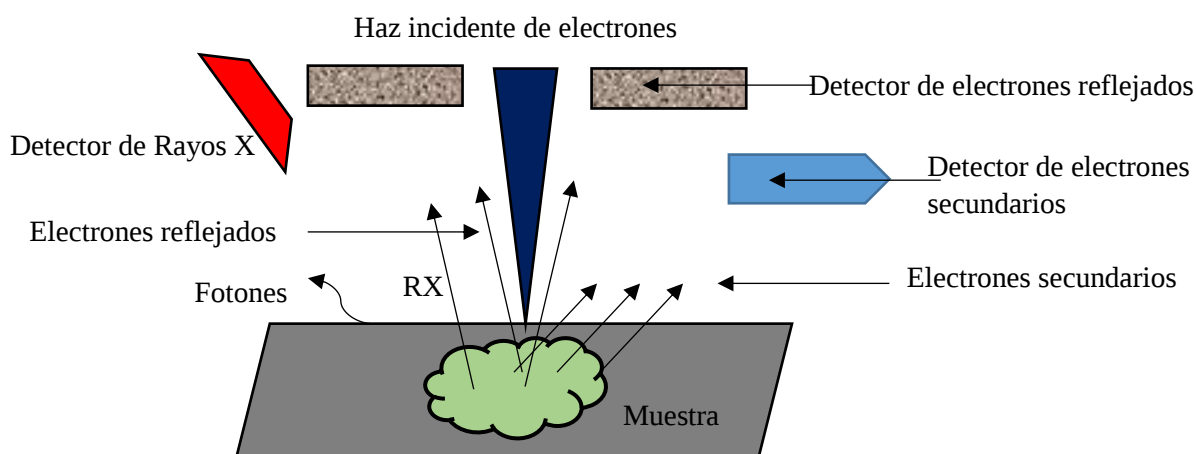


Figura 2.9 Ilustración representativa de la emisión de electrones, rayos X y fotones por la interacción de un haz incidente de electrones con la muestra [74]

Cuando los electrones chocan con la muestra pueden ser de dos tipos: elásticas e inelásticas. Para las llamadas elásticas algunos de los electrones pueden salir de la superficie de la muestra y suelen ser llamados electrones reflejados. Sin embargo, la mayoría de las colisiones son inelásticas las cuales originan emisión de electrones de baja energía conocidos como electrones secundarios.

Estos electrones secundarios son los utilizados para fines topográficos de las superficies debido a que su emisión varía significativamente con la inclinación de una superficie con respecto al haz incidente, lo que permite crear contraste topográfico en la pantalla [74].

Componentes básicos del SEM

1. Cañón de electrones que produce un haz con energía entre 5 KeV y 30 KeV, con un diámetro efectivo que oscila entre 0.1 μm y 10 μm
2. Lentes electromagnéticas condensadoras que reducen el diámetro del haz, de manera que en la superficie de la muestra se tiene un diámetro apropiado al aumento de la imagen

3. Apertura final, la cual controla la divergencia del haz incidente en la muestra
4. Un lente objetivo encargado de enfocar el haz en la superficie de la muestra que se esté analizando
5. Un sistema de barrido el cual permite la construcción de la imagen en la pantalla por medio del barrido del haz sobre la superficie de la muestra
6. Diversos detectores de señales emitidas por la muestra: Electrones secundarios, electrones reflejados, rayos X
7. Tubo de rayos catódico

Por otra parte, los equipos de SEM en su mayoría cuentan con un detector de energía dispersa, la cual permite recolectar rayos X generados por la muestra y con estos realizar análisis de composición química así como también imágenes de distribución de elementos presentes en la muestra. El Espectrómetro de energía dispersa (EDS) está compuesto por: el detector, el procesador electrónico y el analizador multicanal.

Donde se genera un impulso de carga proporcional a la energía del rayo X convirtiendo este pulso en voltaje, posteriormente la señal es amplificada a través de un transistor, se aísla de otros pulsos, nuevamente se amplifica y se identifica electrónicamente como proveniente de un rayo X con una energía específica. Por último, la señal digitalizada se almacena en un canal asignado a esa energía en el analizador multicanal [74].

CAPÍTULO III

Desarrollo Experimental

En este capítulo se explicarán los materiales y procesos con los cuales se llevó a cabo el desarrollo experimental.

Un total de 5 etapas del desarrollo experimental, las cuales fueron las siguientes: I) Preparación de soluciones, II) Carga de los polímeros y de congelación, III) Proceso de liofilización, IV) Pruebas de liberación In vitro, V) Caracterización.

3.1 Materiales

A continuación, se describirán los materiales utilizados para la síntesis de las membranas así como también los equipos de laboratorio empleados necesarios.

3.1.1 Reactivos implementados para la síntesis de membranas copoliméricas y saliva simulada (SS)

La tabla 3.1 muestra el listado de los reactivos implementados para la síntesis de las membranas copoliméricas así como también los reactivos implementados para preparación de la SS acorde lo reportado por Levallois [75].

Tabla 3.1 Listado de los reactivos con su marca y pureza

Nombre del reactivo	Formula química	Marca	Pureza
Polivinil alcohol	$(C_2H_4O)_n$	Aldrich	99%
Polivinilpirilidona	$(C_6H_9NO)_n$	Sigma Aldrich	99%
Cloruro de sodio	NaCl	Karal	99%
Cloruro de potasio	KCl	Jalmek	99%
Tiocionato de potasio	KSCN	Faga Lab	99%
Fosfato monopotásico	KH_2PO_4	Faga Lab	99%
Urea	$CO(NH_2)_2$	Faga Lab	99%
Cloruro de calcio hidratado	$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	J.T. Baker	99%
Sulfato de sodio decahidratado	$Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O$	Sigma Aldrich	99%
Cloruro de amonio	NH_4Cl	Faga Lab	99%
Bicarbonato de sodio	$NaHCO_3$	Jalmek	99%
Agua inyectable estéril	H_2O	PiSA	-

3.2 Equipo de laboratorio

Para llevar a cabo el desarrollo de cada una de las etapas del proceso de síntesis, fueron requeridos equipos de laboratorio los cuales son descritos en la tabla 3.2 donde se mencionan los tipos de equipos implementados, así como la marca y el modelo de cada uno de ellos.

Tabla 3.2 Equipos con sus especificaciones

Equipo	Marca	Modelo
Parrilla de agitación magnética		
Congelador	VWR	Series 2005
Liofilizador	Labconco	Freezone plus 2.5 series
Incubadora	Shiing Oscillator	
FT-IR	Perking Elmer	Spectrum Two
SEM		JEOL JSM-5300

Para el almacenamiento y congelación de las muestras se utilizó el congelador marca VWR series 2005 a -21°C . El liofilizador se trata de un equipo de LabConcon, la única variable es la cantidad de tiempo que se programe.

La incubadora cuenta con la opción para ser programada con los parámetros deseados, donde incluye temperatura y agitación.

3.3 Preparación de las muestras

3.3.1 Preparación de las soluciones stock

En la primera etapa se prepararon soluciones stock en donde fue llevada a cabo con los reactivos mencionados en la tabla 3.1. Se agregaron 20 ml de agua estéril en un tubo Corning y a cada uno de ellos se le agregaron 200 mg, 400 mg y 1000 mg para obtener soluciones al 1 %, 4 % y 10 % de PVA y PVP respectivamente.

Posteriormente, en una segunda etapa, se prepararon soluciones de ambos polímeros a diferentes porcentajes correspondientes al 0.5 %, 6 % y 8 %.

En la tabla 3.3 se muestra una relación entre la cantidad de polímero y miligramos.

Tabla 3.3 Relación porcentaje/miligramos de las soluciones PVA y PVP

Polímero	0.5 %	1 %	4 %	6 %	8 %	10 %
PVA	100 mg	200 mg	400 mg	600 mg	800 mg	1000 mg
PVP	100 mg	200 mg	400 mg	600 mg	800 mg	1000 mg

3.3.2 Síntesis de la membrana copolimérica

Se diseñaron membranas en las cuales existe una variación de glucosa y cantidad de polímero, dichas cantidades de polímero son en mililitros de las soluciones stock que corresponden a: 1 %, 4 % y 10 %. En la tabla 3.4 se encuentra descrito la relación polímero/glucosa así como la cantidad de mililitros a agregar que corresponden para cada sistema.

Tabla 3.4 Muestra la relación y el contenido desglosado por membrana copolimérica

Membrana	GLU	PVA	PVP	Membrana
1	0 ml / 0 mg	2.5 ml	2.5 ml	5 ml
2	1 ml/ 500 mg	2 ml	2 ml	4 ml
3	2 ml/ 1000 mg	1.5 ml	1.5 ml	3 ml
4	3 ml/ 1500 mg	1 ml	1 ml	2 ml
5	4 ml/ 2000 mg	0.5 ml	0.5 ml	1 ml

Se sintetizaron cinco sistemas, 4 de los cuales fueron los utilizados para evaluar su liberación *in vitro*. Para lo cual en un vaso de precipitados fueron colocados diferentes cantidades de mililitros de polímero de PVA y PVP manteniendo ambos la misma relación 1:1, el volumen total de la membrana copolimérica es de 5 ml por lo que el volumen restante fue completado con glucosa (GLU).

Estos sistemas fueron colocados con un agitador magnético y sellados por completo en la superficie para aislarlos del medio ambiente. Esta interacción entre la GLU y los polímeros fue por 24 horas continuas.

Posteriormente, se estudiaron cada uno de los sistemas y se graficaron las áreas bajo la curva de cada uno de los espectros. El sistema que presentó mejores propiedades de liberación, se estableció como constante concentración del polímero utilizado, a su vez, fue realizado diseñado un sistema en donde se varió la concentración a diferentes porcentajes de polímeros, según la tabla 3.3.

3.3.3 Congelación y liofilizado

Después del periodo de carga de la GLU y los polímeros, se aseguró el sellado y aislamiento de cada una de las muestras para ser llevadas a congelación a una temperatura de -21 °C durante 24 horas. Con ello se dio inicio al tratamiento previo a la etapa de liofilizado.

Fue utilizado el liofilizador descrito en la tabla 3.2 con en donde las muestras fueron colocadas en su interior, selladas y con vacío hasta llegar a temperatura de -46 °C y a una presión de 1.030 mBar. Las muestras fueron dejadas en estas condiciones durante 24 horas.

3.4 Pruebas de liberación *in vitro*

Las pruebas en liberación *in vitro* fueron llevadas a cabo en un reactor en donde se colocó la membrana copolimérica sintetizada y 30 ml de SS. Después, este reactor fue puesto dentro de la incubadora la cual se programó para estar en agitación y a una temperatura controlada de 37 °C durante el experimento. Bajo estas condiciones, las muestras fueron obtenidas cada minuto hasta completar los primeros diez minutos, de nuevo, se continuó con el muestreo, pero esta vez en intervalos de cada 5 minutos hasta llegar a un periodo de 30 minutos, obteniendo así un total de 14 muestras por membrana.

3.5 Caracterización por FT-IR

Las muestras obtenidas fueron caracterizadas por medio del equipo de FT-IR en donde los datos fueron graficados en transmitancia. Cada una de las muestras realizadas en cada minuto se colocó en el equipo de FT-IR con el acoplamiento del accesorio de reflectancia total atenuada (ATR), analizadas a una temperatura ambiental de 24 °C y procesados con Software Lab, interfaz del equipo.

Posteriormente una vez adquiridos los datos, se graficaron para su interpretación y análisis con el software OriginPro 9.0.

3.6 Caracterización por SEM

Las muestras se colocaron dentro del microscopio electrónico de barrido con una preparación previa de secado adecuado, mismas fueron colocadas en forma de polvo sobre una cinta de carbono y posteriormente sobre pequeños barriles los cuales se colocaron sobre una superficie dentro del equipo.

Una vez dentro del equipo la bomba de vacío genera un ambiente óptimo para poder analizar las muestras. Posteriormente, se tomaron micrografías de diferentes áreas del materia a 1000X y 2000X en conjunto con el detector de análisis químico por medio de espectroscopia de energía dispersa.

CAPÍTULO IV

Discusión y Resultados

A continuación, se describen los resultados obtenidos de las membranas copoliméricas. Para el análisis de estas membranas se realizaron FT-IR de los polímeros de manera individual con el blanco y la glucosa los cuales se muestran en la figura 4.1. Así mismo, en la figura 4.2 inciso A y B se muestran los FT-IR del PVA y PVP a 1%, 4% y 10%. Posteriormente al identificar las vibraciones características para cada uno de ellos; en la figura 4.3 se realizó un barrido de concentraciones en donde se inició con 50 mg de glucosa hasta 1000 mg de glucosa y así determinar el comportamiento en función de la concentración.

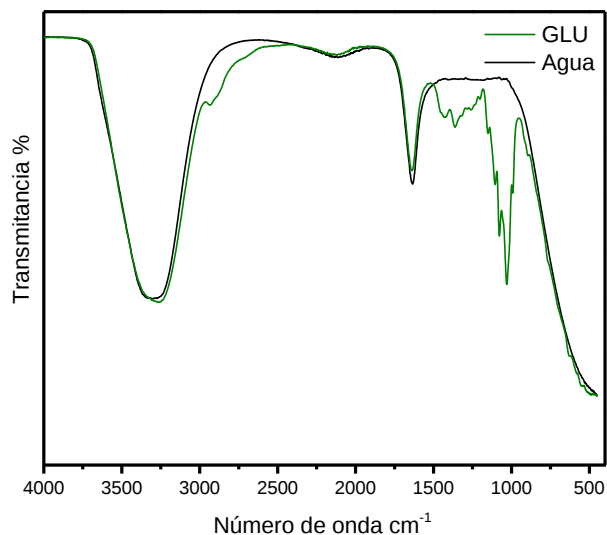


Figura 4.1. En la figura de la izquierda se observa los FT-IR del blanco utilizado, así como el espectro correspondiente a la glucosa.

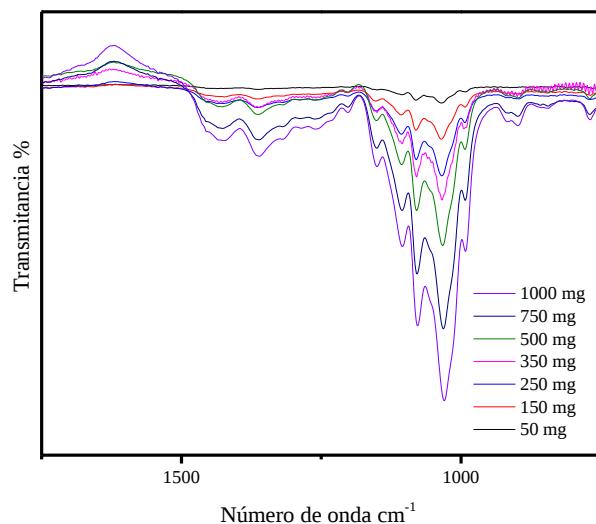


Figura 4.2 Barrido a diferentes concentraciones de glucosa.

En la figura 4.1 se representan los espectros del agua utilizada para la preparación de las soluciones así como la solución de glucosa. Así mismo, en la figura 4.2 se muestran los espectros de IR más a detalle en donde la señal característica de la glucosa aparece en 1040 cm^{-1} correspondiente al borde máximo de absorción de la molécula. Adicionalmente están presente lo siguiente: vibración de estiramiento C-O en 1070 cm^{-1} y 1067 cm^{-1} , deformaciones en 1268 cm^{-1} , 1124 cm^{-1} y 915 cm^{-1} , correspondientes a C-C-H, O-C-H y C-O-H respectivamente. Además, vibraciones de estiramientos asimétricos y simétricos en 1457 cm^{-1} y 1365 cm^{-1} ; deformaciones C-H en 777 cm^{-1} y 915 cm^{-1} [76] [77].

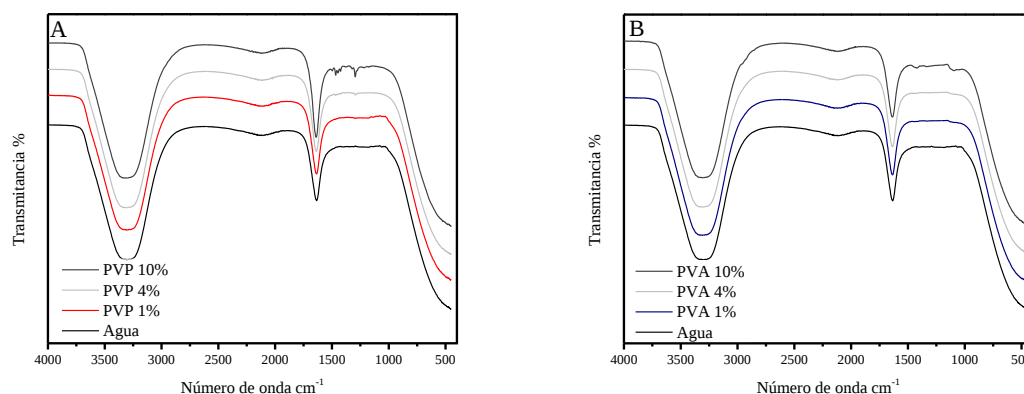


Figura 4.3 Se muestran los FT-IR de los polímeros utilizados a diferentes concentraciones: PVP 1%, 4% y 10% así como PVA 1%, 4% y 10%.

En la figura 4.3 inciso A, se muestran los espectros de FT-IR del PVA donde se aprecian las bandas importantes del PVA se asocian a estiramientos de OH en $3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ y flexiones en $1620\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$, vibraciones de estiramiento asimétrico CH_2 aproximadamente en 2900 cm^{-1} y estiramientos de O en $1100\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$.

En el inciso B, correspondiente al PVP, se presenta una vibración de estiramiento OH en $3300\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$, vibraciones de estiramiento asimétricas CH_2 aproximadamente en 2900 cm^{-1} , otra banda más se asocia al estiramiento del carbonilo en $1650\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$ y una pequeña banda la cual se asigna a la vibración CN del anillo de piridina en 1530 cm^{-1} y flexión de los anillos fuera del plano en 960 cm^{-1} [55]. Con respecto a la figura 4.2, inciso A y B, se observa una tendencia en el incremento de la intensidad de las bandas antes mencionadas en función de la concentración de los polímeros, por lo que mayor concentración de polímeros mayor intensidad.

Posteriormente se diseñó una membrana variando la concentración de polímeros y de glucosa, esta información en la tabla 4.1 en donde se muestran las relaciones propuestas para cada uno de los dos polímeros y la cantidad de glucosa correspondiente para cada sistema sintetizado.

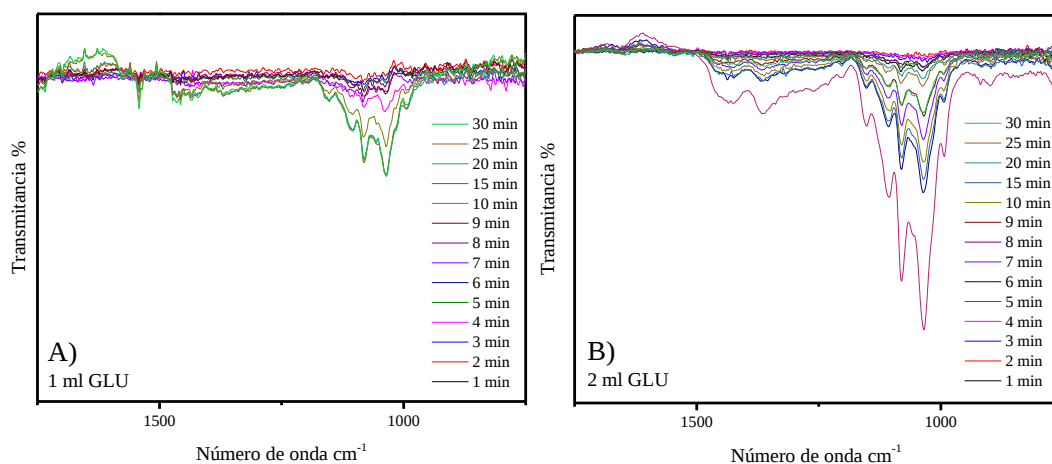
Tabla 4.1. Se muestran la membrana propuesta con su cantidad exacta de PVA y PVP aforada con glucosa para un volumen final de 5 ml.

Membrana PVA-PVP			
GLU	Membrana Copolimérica	PVA	PVP
0 ml	5 ml	2.5 ml	2.5 ml
1 ml	4 ml	2 ml	2 ml
2 ml	3 ml	1.5 ml	1.5 ml
3 ml	2 ml	1 ml	1 ml
4 ml	1 ml	0.5 ml	0.5 ml

4.1 Polímeros PVA/PVP al 1%

Según la relación establecida en la tabla 4.1, se muestran los espectros de FT-IR variando la cantidad de glucosa. Se tomó una muestra cada minuto para los primeros diez minutos. Posteriormente cada cinco minutos. Los gráficos siguientes corresponden a las membranas copoliméricas cargadas con glucosa a concentraciones de: 500, 1000, 1500 y 2000 mg para los incisos A, B, C y D respectivamente.

Los espectros se analizaron en una región de 1750 cm^{-1} a 750 cm^{-1} , en donde la absorbancia máxima de la glucosa esta reportada en 1038 cm^{-1} . Esta banda muestra un aumento de intensidad acorde a lo esperado debido al aumento de la cantidad de miligramos de GLU en cada membrana copolimérica.



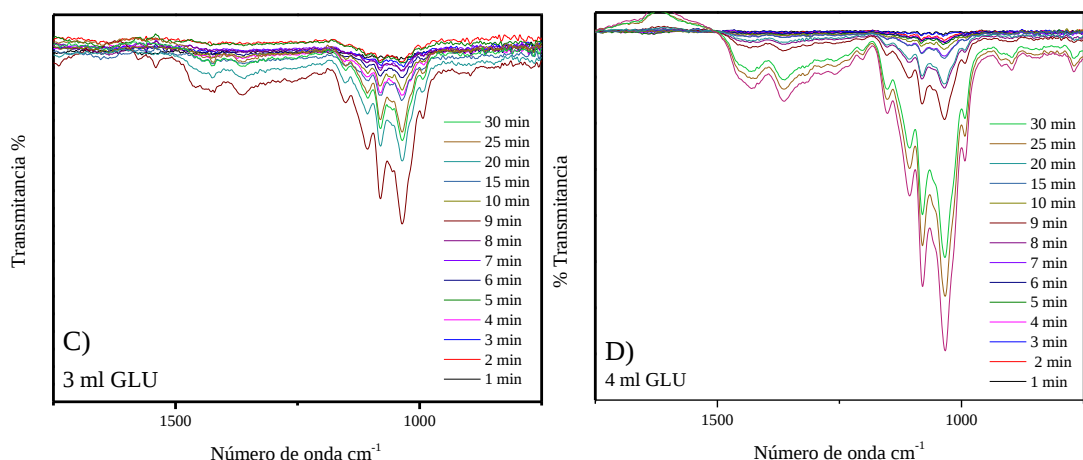


Figura 4.4 Espectros de FT-IR variando la cantidad de glucosa del sistema PVA/PVP 1 %.

En la tabla 4.2 se muestran los resultados obtenidos del área bajo la curva de cada uno de los espectros de las matrices para posteriormente ser interpretados en porcentaje de liberación en función del área obtenida.

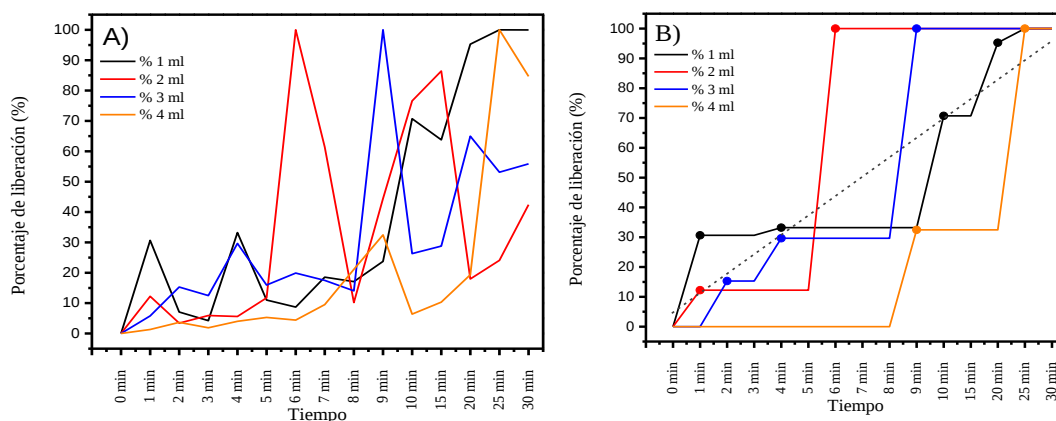
Tabla 4.2 Áreas bajo la curva polímeros PVA/PVP 1%

Áreas bajo la curva polímeros PVA/PVP 1%				
Tiempo	Área bajo la curva	Área bajo la curva	Área bajo la curva	Área bajo la curva
GLU	1 ml de GLU	2 ml de GLU	3 ml de GLU	4 ml de GLU
0 min	0	0	0	0
1 min	38.77	40.00	21.54	15.48
2 min	8.93	11.20	57.01	42.51
3 min	5.34	19.38	46.50	21.85
4 min	42.01	18.37	110.49	46.73
5 min	13.95	38.44	59.42	61.40
6 min	11.00	327.33	74.13	51.30
7 min	23.48	201.01	65.10	110.60
8 min	21.59	33.37	52.36	245.42
9 min	30.02	145.35	372.45	377.49
10 min	89.45	250.76	98.01	74.38
15 min	80.69	282.87	107.17	120.04
20 min	120.53	58.82	241.96	224.86
25 min	126.51	78.83	197.87	1162.72
30 min	126.46	138.79	208.10	984.42

Posteriormente, según el área obtenida bajo la curva se obtuvo el porcentaje para cada uno de los valores descritos en la tabla 4.3 los cuales son graficados en la figura 4.5.

Tabla 4.3 Calculo de porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica PVA/PVP 1%

Porcentajes de liberación con respecto al área bajo la curva				
	% 1 ml	% 2 ml	% 3 ml	% 4 ml
1 min	30.6458	12.22008	5.783327	1.331361
2 min	7.058731	3.421623	15.30675	3.656082
3 min	4.22101	5.920631	12.4849	1.879214
4 min	33.20686	5.612073	29.66573	4.019024
5 min	11.0268	11.7435	15.95382	5.280721
6 min	8.694965	100	19.90334	4.412068
7 min	18.5598	61.40898	17.47886	9.512178
8 min	17.06584	10.1946	14.05826	21.1074
9 min	23.72935	44.40473	100	32.46611
10 min	70.70587	76.6077	26.31494	6.397069
15 min	63.78152	86.41738	28.77433	10.32407
20 min	95.2731	17.96963	64.96442	19.33914
25 min	100	24.08273	53.12659	100
30 min	99.96048	42.40064	55.87327	84.66527



En la figura 4.5 se muestra los resultados asociados a la matriz polimérica en cuestión del porcentaje de glucosa liberada con respecto al tiempo. En donde en la matriz PVA/PVP con 1 ml de glucosa muestra una liberación en el primer minuto del 30.64 %, manteniéndose hasta el minuto 4 donde hay un incremento al 33.20 %. Posteriormente, es hasta el minuto 10 donde hay una liberación del 70.70 %, al minuto 20 el 95.27 % para culminar con su liberación al 100 % en el minuto 25. Por

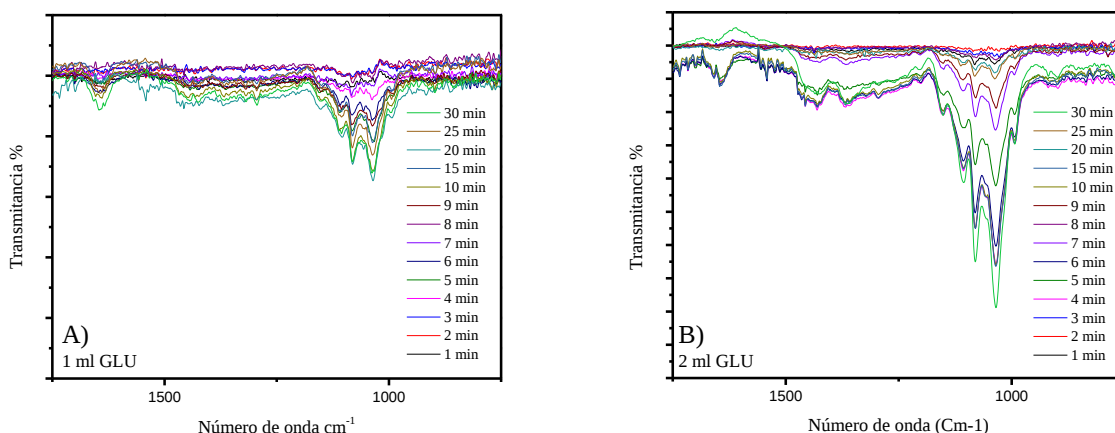
otra parte, el sistema con 2 ml de glucosa comienza con una liberación del 12.22% al minuto 1 y posteriormente con una liberación total del 100 al minuto 6.

La matriz cargada con 3 ml de glucosa, presenta un comportamiento de liberación similar al sistema cargado con 2 ml de glucosa, pero con una diferencia de tiempo de 3 minutos al alcanzar su liberación total. Por último, la matriz cargada con 4 ml de glucosa presenta en sus primeros 7 minutos liberación de glucosa en bajas concentraciones y no es hasta el minuto 25 donde se puede apreciar una liberación total del 100 %.

En el inciso B, se representan únicamente los datos que tuvieron un incremento en la concentración de la GLU. Donde es apreciable poder observar la tendencia de aumento de la GLU en el medio.

4.2 Polímeros PVA/PVP al 4%

Para las matrices copoliméricas al 4 % se graficaron sus espectros de FT-IR, en donde, al igual que en el sistema anterior la banda de la GLU asociada a la absorbancia máxima se identifica en 1038 cm^{-1} . Esta banda, acorde a la matriz copolimérica, muestra un aumento de intensidad asociado a una mayor carga de GLU lo cual se confirma al momento de la liberación de la glucosa en el medio.



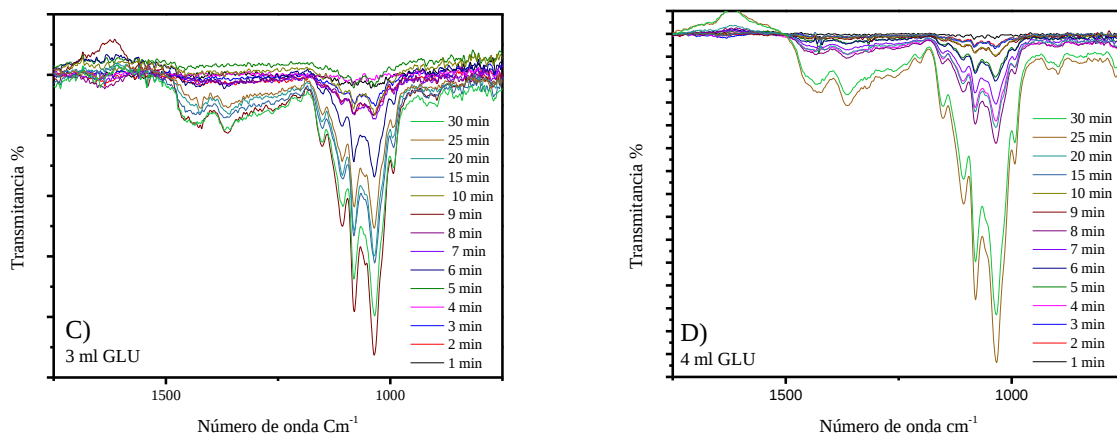


Figura 4.6 Espectros de FT-IR variando la cantidad de glucosa del sistema PVA/PVP 4 %.

Posteriormente se obtuvieron los datos del área bajo la curva que se representan en la tabla 4.4, estos datos representan a las matrices copoliméricas de PVA/PVP 1 %. De igual manera, en la tabla 4.5 acorde al área obtenida se calculó en porcentaje de liberación.

Tabla 4.4 Áreas bajo la curva polímeros PVA/PVP 1 %

Áreas bajo la curva polímeros PVA/PVP 1%				
Tiempo	Área bajo la curva 1 ml de GLU	Área bajo la curva 2 ml de GLU	Área bajo la curva 3 ml de GLU	Área bajo la curva 4 ml de GLU
0 min	0	0	0	0
1 min	18.57	40.00	21.54	15.48
2 min	8.93	11.20	57.01	42.51
3 min	5.34	19.38	46.50	46.73
4 min	40.66	471.95	7.71	291.49
5 min	95.10	287.08	33,23	153.63
6 min	63.20	428.66	146.92	166.57
7 min	23.48	201.01	65.10	245.42
8 min	21.59	33.37	52.36	377.49
9 min	77.22	145.35	372.45	74.38
10 min	130.81	490.19	61.59	82.08
15 min	112.40	488.41	241.79	47.98
20 min	120.53	58.82	241.96	327.06
25 min	129.23	78.83	197.87	1162.72
30 min	134.02	629.97	306.96	984.42

Tabla 4.5 Calculo de porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica PVA/PVP 4 %

Porcentajes de liberación con respecto al área bajo la curva				
	% 1 ml	% 2ml	% 3ml	% 4 ml
1 min	30.6458	12.22008	5.783327	1.331361
2 min	7.058731	3.421623	15.30675	3.656082
3 min	4.22101	5.920631	12.4849	1.879214
4 min	33.20686	5.612073	29.66573	4.019024
5 min	11.0268	11.7435	15.95382	5.280721
6 min	8.694965	100	19.90334	4.412068
7 min	18.5598	61.40898	17.47886	9.512178
8 min	17.06584	10.1946	14.05826	21.1074
9 min	23.72935	44.40473	100	32.46611
10 min	70.70587	76.6077	26.31494	6.397069
15 min	63.78152	86.41738	28.77433	10.32407
20 min	95.2731	17.96963	64.96442	19.33914
25 min	100	24.08273	53.12659	100
30 min	99.96048	42.40064	55.87327	84.66527

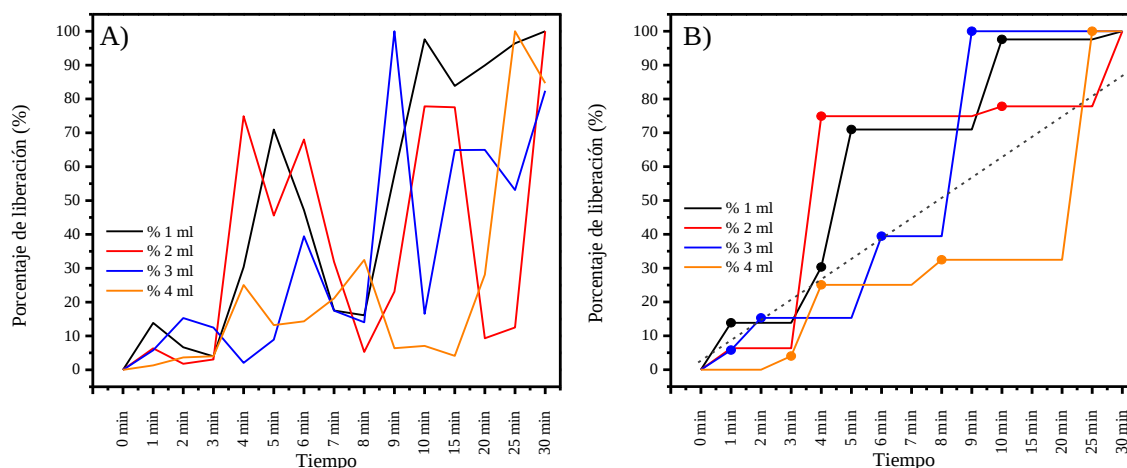


Figura 4.7 A) Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica PVA/PVP 4 %. Inciso B) Se muestran los puntos en donde se aprecia un aumento de la concentración de GLU con línea de tendencia.

En las matrices copoliméricas para los sistemas: 1 ml, 2 ml, 3 ml y 4 ml al 4 % de polímeros, se presenta un comportamiento similar en los primeros 3 minutos. En donde el porcentaje de liberación oscila entre 1.33 % y 15.30 % como porcentaje máximo liberado al pasar el minuto 3. En cambio, al minuto 4, la disponibilidad de glucosa corresponde según lo siguiente: 30.33 %, 74.91 %, 2.07 % y 25.06 % al minuto 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

Por otra parte, el sistema con 3 ml de glucosa presenta un 100 % de liberación disponible al minuto 9 seguido de la membrana cargada con 1 ml de glucosa que liberó un 97.60 %. A comparación de los sistemas con 2 ml y 4 ml los cuales llegaron a su liberación máxima al transcurrir los 25 y 30 min según corresponde.

4.3 Polímeros PVA/PVP al 10 %

En la figura 4.8 se muestran las matrices copoliméricas correspondientes a una concentración del 10 % de PVA/PVP; mismas que se cargaron con 1 ml, 2 ml, 3 ml y 4 ml de GLU los cuales corresponden a 500, 1000, 1500 y 2000 mg para los incisos A, B, C y D. Este almacenamiento de GLU se confirma debido a la aparición de la banda en 1038 cm^{-1} al momento de llevar a cabo las pruebas de liberación ya que se representa esta banda como la máxima absorción de la GLU en el espectro.

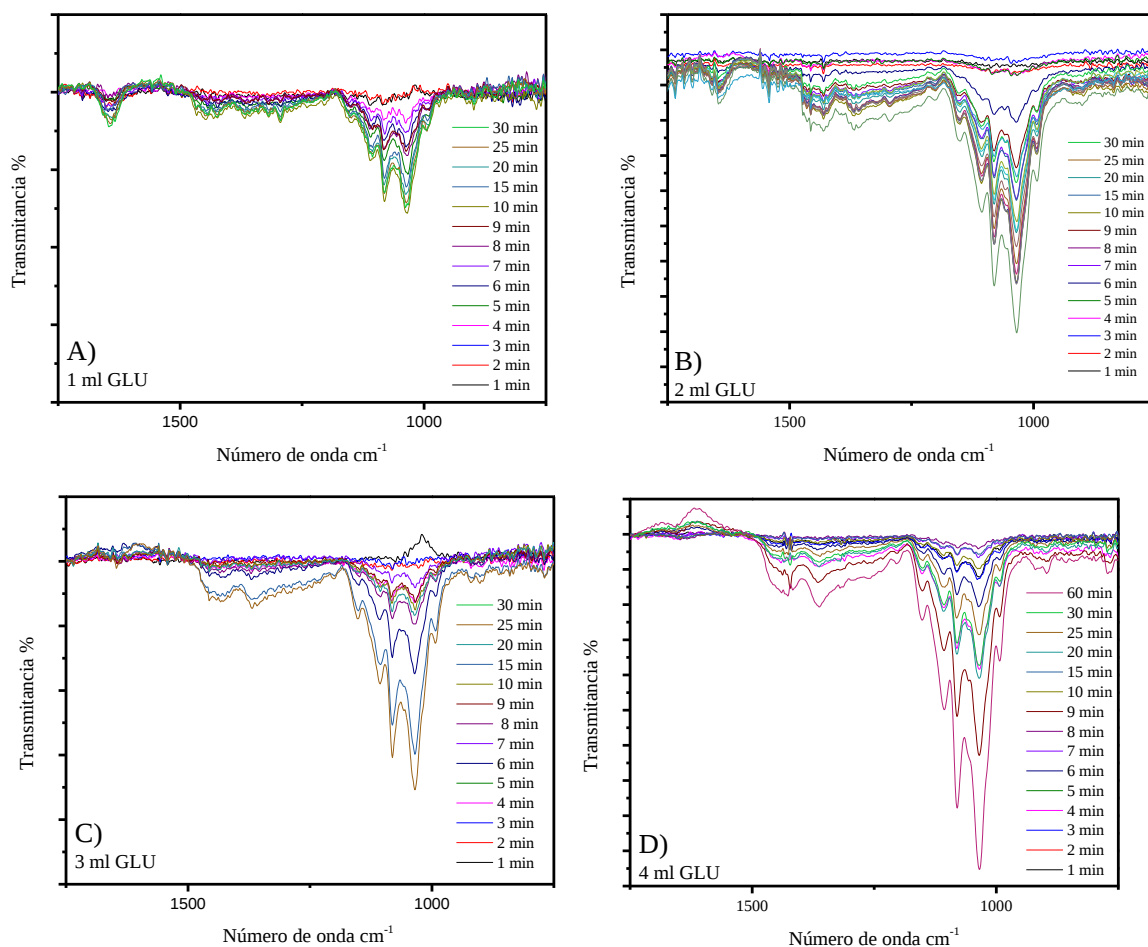


Figura 4.8 Espectros de FT-IR variando la cantidad de glucosa del sistema PVA/PVP 10 %.

En la tabla 4.6 se obtuvieron el área bajo la curva de cada uno de las matrices copoliméricas de los espectros graficados, en donde, con base en los datos del área, se calculó el porcentaje de liberación graficados con respecto al tiempo.

Tabla 4.6 Área bajo la curva polímeros PVA/PVP 10 %

Área bajo la curva polímeros PVA/PVP 10%				
Tiempo	Área bajo la curva	Área bajo la curva	Área bajo la curva	Área bajo la curva
GLU	1 ml de GLU	2 ml de GLU	3 ml de GLU	4 ml de GLU
0 min	0	0	0	0
1 min	18.57	143.01	15.47	92.28
2 min	19.73	236.89	8.05	162.65
3 min	31.05	471.91	7.71	96.98
4 min	40.66	365.08	48.09	291.49
5 min	95.10	268.99	33.23	153.63
6 min	63.20	366.01	146.92	166.57
7 min	58.12	347.97	40.23	53.76
8 min	81.02	390.50	88.93	39.08
9 min	77.22	488.41	50.16	505.27
10 min	130.81	577.80	61.59	82.08
15 min	112.40	-	241.79	47.98
20 min	121.28	-	74.65	327.06
25 min	129.23	-	286.61	229.23
30 min	134.02	-	306.22	298.95

Tabla 4.7 Porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica PVA/PVP 10 %

Porcentajes de liberación con respecto al área bajo la curva				
	% 1 ml	% 2 ml	% 3 ml	% 4 ml
1 min	30.6458	12.22008	5.783327	1.331361
2 min	7.058731	3.421623	15.30675	3.656082
3 min	4.22101	5.920631	12.4849	1.879214
4 min	33.20686	5.612073	29.66573	4.019024
5 min	11.0268	11.7435	15.95382	5.280721
6 min	8.694965	100	19.90334	4.412068
7 min	18.5598	61.40898	17.47886	9.512178
8 min	17.06584	10.1946	14.05826	21.1074
9 min	23.72935	44.40473	100	32.46611
10 min	70.70587	76.6077	26.31494	6.397069
15 min	63.78152	86.41738	28.77433	10.32407
20 min	95.2731	17.96963	64.96442	19.33914
25 min	100	24.08273	53.12659	100
30 min	99.96048	42.40064	55.87327	84.66527

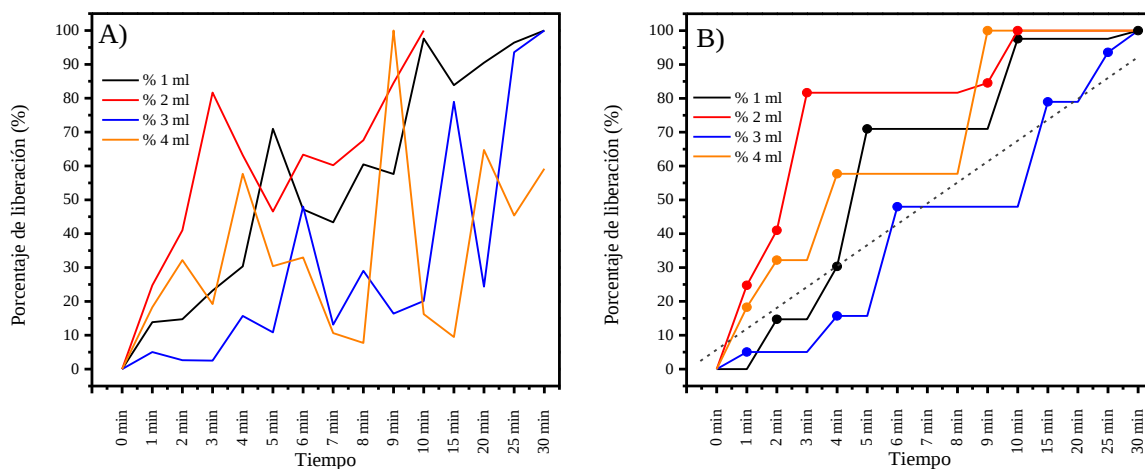


Figura 4.9 A) Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica PVA/PVP 10 %. Inciso B) Se muestran los puntos en donde se aprecia un aumento de la concentración de GLU con línea de tendencia.

En las matrices copoliméricas que corresponden al 10 % se muestra un comportamiento tipo exponencial, en donde hay una liberación de glucosa en aumento más escalonado. En donde el sistema cargado con 2 ml de glucosa alcanza una liberación del 40.99 % al minuto 2, seguido de la muestra con 4 ml de glucosa que liberó un 32.19 %. Por otra parte, al minuto 3, el sistema con 2 ml de glucosa llegó a liberar el 81.67 % que en comparación con el resto se mantuvieron sin cambios significativos. Al minuto 5, el sistema con 1 ml de glucosa liberó el 70.95 % y en conjunto con los otros sistemas se mantuvieron en un promedio del 60% hasta llegar al minuto 9 y 10 en donde las matrices copoliméricas que contienen 4 ml y 1-2 ml, presentaron una liberación del 100 % y 97.60 % - 100 % respectivamente.

4.4 Preparación de un sistema modificado

4.4.1 Variación del PVP

Acorde a los sistemas previamente discutidos, adicionalmente, se planteó un sistema el cual mantuvo constante la concentración de PVA al 1 % así como la cantidad de GLU de 3 ml, variando únicamente la cantidad de PVP iniciando empezando con 100, 200, 400, 600 y 800 mg, mismos que equivalen a 0.5, 1, 2 y 4 % . Por lo cual se tienen cinco membranas copoliméricas diseñadas tomando las mejores características que presento el PVA al 1 % y la mayor cantidad de glucosa soportada.

En la figura 4.9 se presentan los espectros de FT-IR de las nuevas matrices copoliméricas. Se observa nuevamente la banda de la glucosa en 1038 cm^{-1} , la cual presenta un incremento en su intensidad con

el paso del tiempo indicando la liberación de GLU en el medio de SS. También, en la tabla 4.8 se concentran los datos obtenidos del área bajo la curva de los nuevos sistemas de matrices copoliméricas.

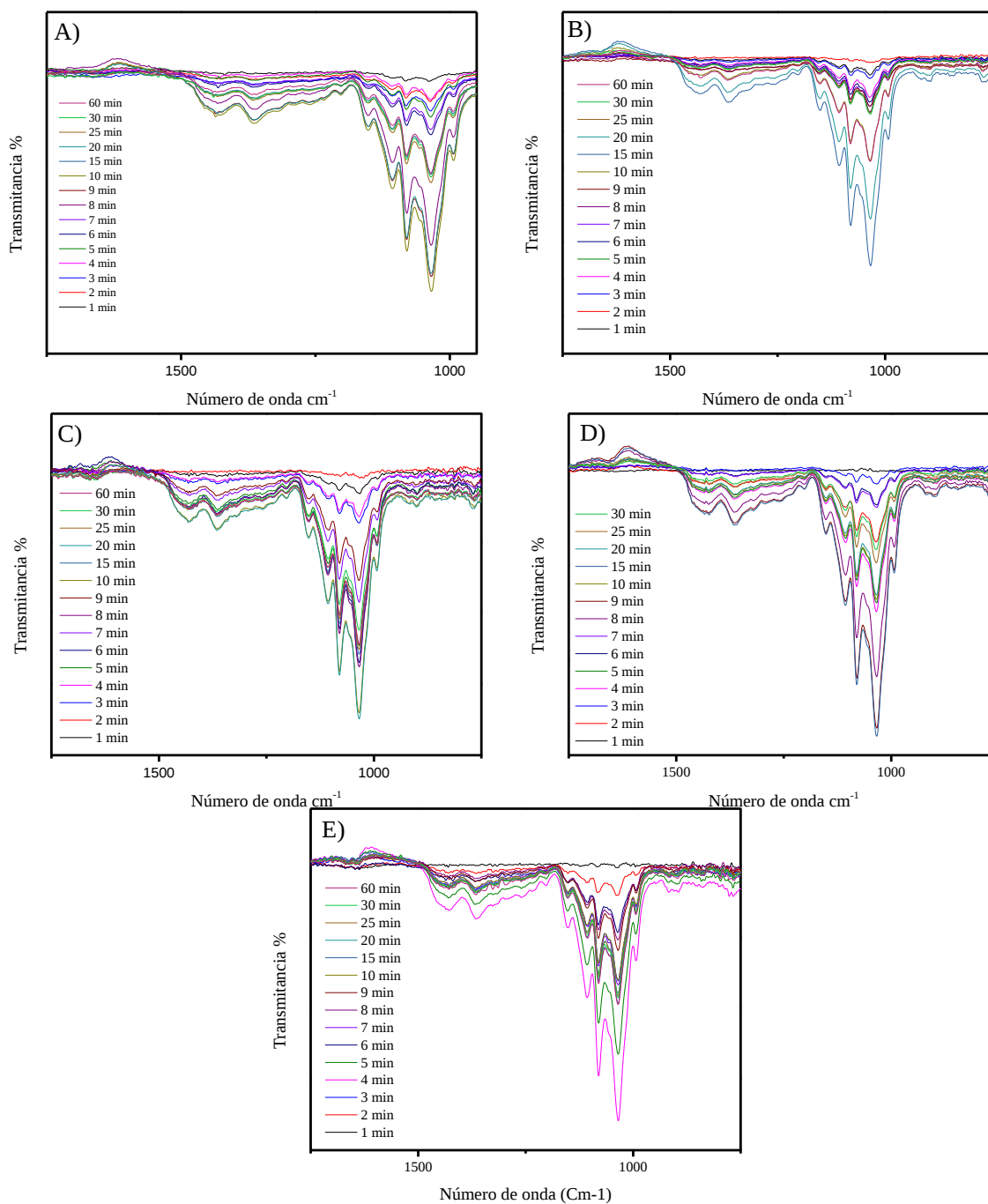


Figura 4.10 Espectros de FT-IR en donde se muestra el porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo manteniendo constante la concentración de PVA al 1% y variando la cantidad de PVP para cada membrana copolimérica: A) 0.5 %, B) 1 %, C) 2 %, D) 3 % y E) 4 %.

Tabla 4.8 Área bajo de los sistemas con variación en la cantidad de PVP

Tiempo	0.5 %	1 %	2 %	3 %	4 %
0 min	0	0	0	0	0
1 min	48.65	92.97	74.80	-	6.47
2 min	122.51	25.07	18.97	294.29	82.33
3 min	148.12	108.08	145.55	68.02	314.57
4 min	123.74	213.17	132.87	600.18	696.25
5 min	199.27	293.97	488.97	569.30	524.18
6 min	263.87	239.11	538.66	156.81	174.44
7 min	247.47	259.35	360.47	167.36	337.21
8 min	735.80	262.21	549.83	887.45	214.94
9 min	851.74	229.95	312.43	1118.95	240.34
10 min	912.67	555.27	670.77	557.68	322.57
15 min	405.39	1139.72	500.04	1147.70	383.69
20 min	836.61	873.61	681.60	541.83	357.53
25 min	447.02	293.84	483.17	398.58	360.73
30 min	422.88	304.60	423.61	345.58	369.26

Tabla 4.9 Porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica de los sistemas con variación en la concentración de PVP, cantidad de GLU y PVA 1% constante.

Área bajo la curva variación del PVP					
Tiempo	0.5 %	1 %	2 %	3 %	4 %
0 min	5.330513767	8.157266697	10.9741784	0	0.929263914
1 min	13.42325265	2.199663075	2.783157277	25.64171822	11.82477558
2 min	16.22930523	9.48303092	21.35416667	5.92663588	45.18061041
3 min	13.55802207	18.7037167	19.49383803	52.29415352	100
4 min	21.83374056	25.79317727	71.73855634	49.60355494	75.28617594
5 min	28.91187395	20.97971432	79.02875587	13.66297813	25.05421903
6 min	27.11494845	22.75558909	52.88585681	14.58220789	48.43231598
7 min	80.62059671	23.00652792	80.66754695	77.32421364	30.87109515
8 min	93.32398348	20.17600814	45.83773474	97.49498998	34.51921005
9 min	100	48.71986102	98.41109155	48.59109523	46.32962298
10 min	44.41802623	100	73.36267606	100	55.10807899
15 min	91.66621013	76.65128277	100	47.21007232	51.3508079
20 min	48.97936823	25.78177096	70.88761737	34.72858761	51.81041293
25 min	46.33438154	26.72586249	62.14935446	30.11065609	53.03554758
30 min	5.330513767	8.157266697	10.9741784	0	0.929263914

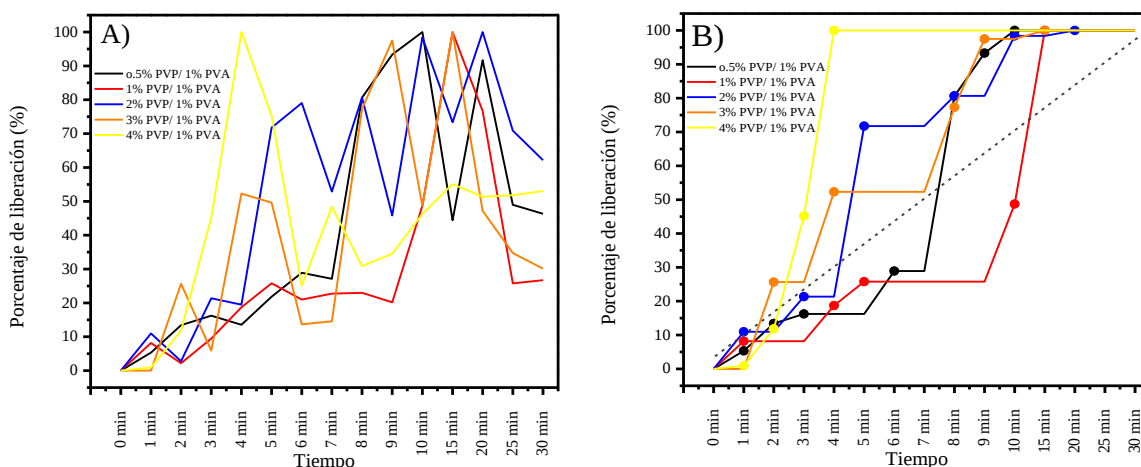


Figura 4.11 A) Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica modificando la concentración de PVP, manteniendo constante GLU y PVA 1 %. Inciso B) Se muestran los puntos en donde se aprecia un aumento de la concentración de GLU con línea de tendencia.

Para este estudio se varió la concentración de PVP manteniendo constante la cantidad de glucosa y el PVA al 1%. En la figura 4.10 se observa que en los primeros 3 minutos, todos los sistemas se mantienen liberando una baja cantidad de glucosa; es hasta el minuto 4 donde las matrices correspondientes a 600 mg PVP y 200 mg PVP, presentan una disponibilidad de glucosa liberada en el medio de 52.29% y 100%.

Por otra parte, es hasta el minuto 6 cuando la membrana copolimérica muestra un 79.02% de liberación de glucosa y hasta el minuto 8 cuando los sistemas de 0.5%, 2% y 3% alcanzan una liberación en promedio del 80%. Hasta el minuto 10, 15 y 20 es cuando se alcanza el 100 % de la liberación en la mayoría de los sistemas presentados. Estos puntos son representados en el inciso B, donde se graficaron y se muestra el aumento con el paso de los minutos, así como la línea de tendencia que nos muestra información acerca del comportamiento del sistema conforme avanza el tiempo.

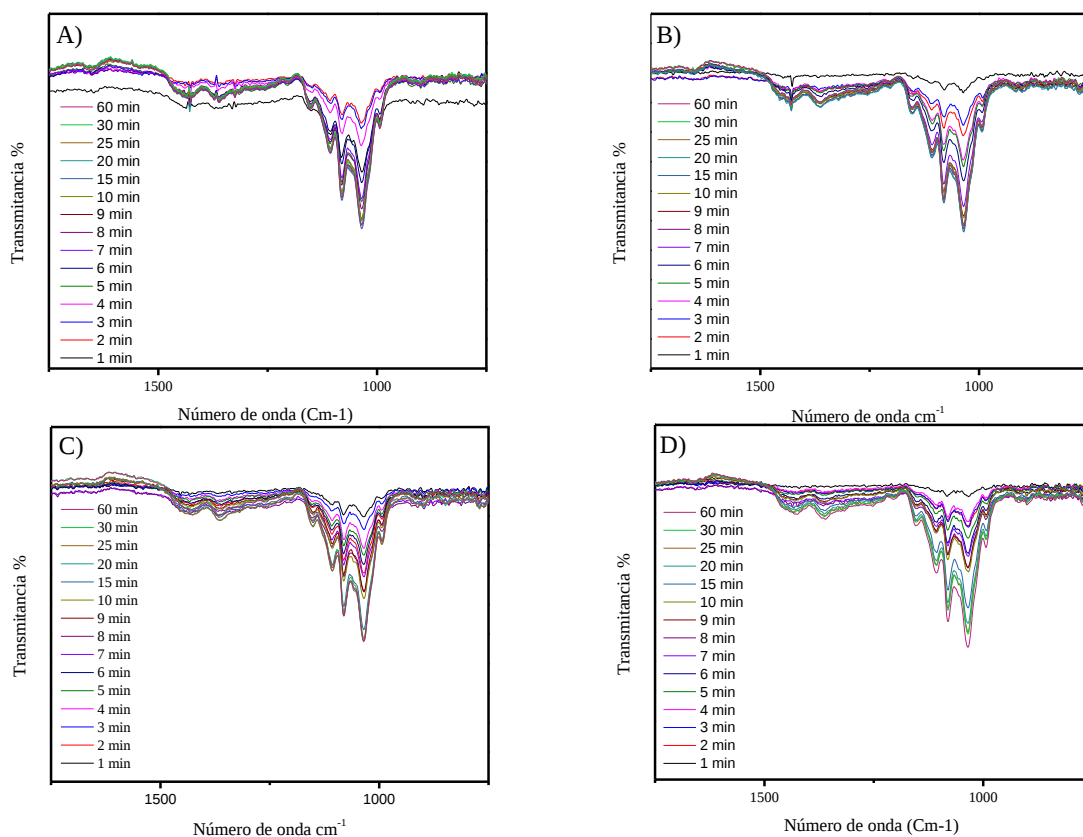
4.4.2 Variación del PVA

Con base en los resultados en el punto 4.4.1 correspondiente a la variación del PVP, se seleccionó el sistema de 600 mg PVP el cual fue el que presentó la mayor liberación de GLU, por lo tanto, para esta etapa se mantuvo constante la cantidad de PVP. Se implementó la misma metodología

en donde se varió la concentración de PVA: 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg, de igual manera manteniendo constante la cantidad de GLU y PVP 600 mg (correspondiente PVP al 3%).

Por otra parte, en la figura 4.10 se muestran los espectros de FT-IR obtenidos con la señal de interés, 1038 cm^{-1} , asociada a la GLU.

En la tabla 4.10 se muestran el área bajo la curva obtenidos de los nuevos sistemas con variación del PVA y así como también en la tabla 4.11 los porcentajes relacionados a la liberación de GLU en el medio.



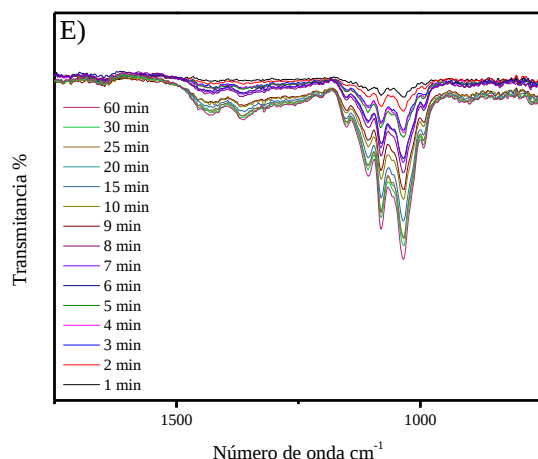


Figura 4.12 Espectros de FT-IR en donde se muestra el porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo manteniendo constante el PVP al 3% y variando la cantidad de PVA para cada membrana copolimérica: A) 0.5 %, B) 1%, C) 2%, D) 3 % y E) 4 %.

Tabla 4.10 Área bajo de los sistemas con variación en la cantidad de PVA

Tiempo	0.5 % PVA	1 % PVA	2 % PVA	3 % PVA	4 % PVA
0 min	211.41	54.66	88.29	33.62	51.85
1 min	131.10	152.58	228.88	123.49	81.29
2 min	148.20	121.17	115.08	112.64	131.33
3 min	189.03	239.65	163.91	108.41	139.35
4 min	352.47	252.80	189.55	147.46	143.54
5 min	292.21	295.12	208.20	185.73	201.87
6 min	342.62	364.44	223.15	176.98	211.38
7 min	379.36	421.90	258.68	209.85	232.53
8 min	412.80	396.93	285.82	238.79	257.81
9 min	407.43	399.74	311.74	246.43	287.23
10 min	436.40	428.45	387.87	339.74	342.41
15 min	428.92	417.05	420.47	381.62	382.84
20 min	413.59	428.98	427.80	398.82	380.25
25 min	423.24	424.04	423.01	413.56	402.07
30 min	211.41	54.66	88.29	33.62	51.85

Tabla 4.11 Porcentajes de liberación de glucosa de la membrana copolimérica de los sistemas con variación en la concentración de PVA, cantidad de GLU y PVP 600 mg (3 %) constante.

Área bajo la curva variación del PVA					
Tiempo	0.5 %	1 %	2 %	3 %	4 %
0 min	48.44408799	12.74185277	20.63814867	8.129412903	12.89576442
1 min	30.04124656	35.56809175	53.50163628	29.86023793	20.21787251
2 min	33.95967003	28.24607208	26.90042076	27.23667666	32.66346656
3 min	43.31576535	55.86507529	38.31463301	26.21385047	34.6581441
4 min	80.76764436	58.93048627	44.30808789	35.65625302	35.7002512
5 min	66.95921173	68.79574805	48.66760168	44.91004933	50.20767528
6 min	78.51054079	84.95500956	52.16222534	42.79427411	52.57293506

7 min	86.92942255	98.34957341	60.46750818	50.74233485	57.83321312
8 min	94.59211732	92.52878922	66.8115942	57.74011026	64.1206755
9 min	93.36159487	93.18383141	72.87050023	59.58748428	71.43780934
10 min	100	99.87645112	90.66619916	82.15011123	85.16178775
15 min	98.28597617	97.21898457	98.28658252	92.27681594	95.21725073
20 min	94.7731439	100	100	96.43582552	94.57308429
25 min	96.98441797	98.84843116	98.88031791	100	100
30 min	48.44408799	12.74185277	20.63814867	8.129412903	12.89576442

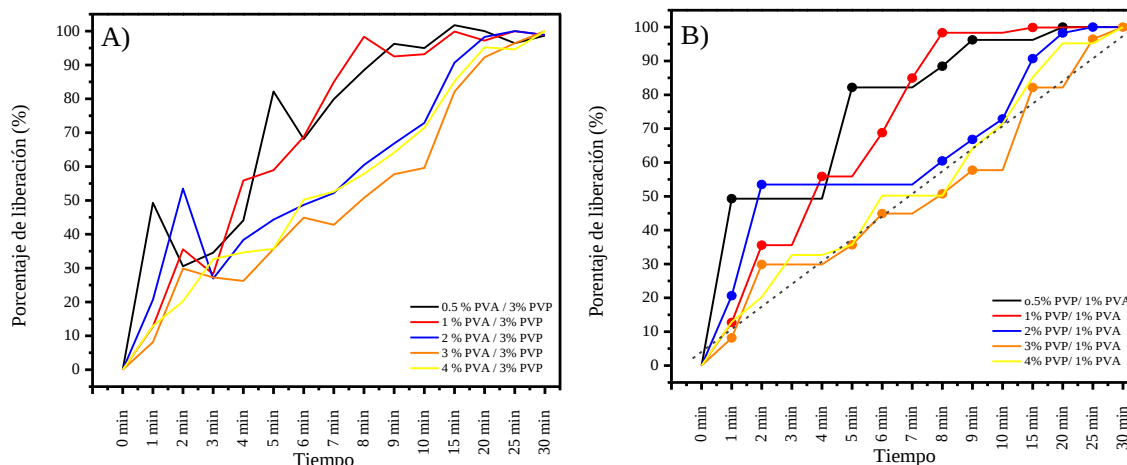


Figura 4.13 A) Porcentaje de liberación de glucosa con respecto al tiempo de la membrana copolimérica variando la concentración de PVP, manteniendo constante GLU y PVA 1 %. Inciso B) Se muestran los puntos en donde se aprecia un aumento de la concentración de GLU con línea de tendencia.

En la literatura la liberación de fármacos, se representan mostrando el aumento de la concentración en el medio con respecto al tiempo. Por lo cual, para este sistema en donde se mantuvo constante la glucosa y el PVP 600 mg (3 %), hay un comportamiento más ordenado. Sin embargo, la disponibilidad de glucosa se ve retardada o disminuida en comparación de los sistemas antes vistos.

A los 5 minutos, los sistemas 0.5 %, 1 %, y 2 % PVP (correspondientes a 100 mg, 200 mg y 400 mg) muestran una liberación de glucosa al 80.76 %, 58.93 %, y 44.30 % que representa casi la mitad de la cantidad de glucosa con las que fueron cargadas. Posteriormente, fueron en aumento hasta que el sistema de PVP 200 mg (1 %) llega al 98.34 %, el sistema de 100 mg (0.5 %) llega al 94.36 % hasta que en el minuto 15 el mismo sistema llega al 100 % de su liberación.

En cambio, los sistemas que llegaron a su liberación máxima al cabo de 25 min fueron los del 200 mg y 400 mg (1 %, 2 % respectivamente) y para los 30 minutos corresponden a los del 600 mg y 800 mg (3 % y 4 % según corresponda).

4.5 Caracterización microestructural

Las micrografías de la microscopía electrónica de barrido que se muestran en la figura 4.14 y la figura 4.15 demuestran la estructura de la mezcla de las membranas copoliméricas PVP/PVA con glucosa, mismas que corresponden a una misma concentración constante de PVP (600 mg) equivalente al 3 % y variando la cantidad de PVA a diferentes porcentajes, los cuales corresponden a los descritos para: A y B: 100 mg (0.5 %), C y D: 200 mg (1 %), E y F: 400 mg (2 %), G y H: 600 mg (3 %) e I y J: 800 mg (4 %).

Las primeras micrografías asociadas a los sistemas con 100 y 200 mg (0.5 y 1 %) de PVA con 600 mg (3 %) de PVP muestran un comportamiento distinto con respecto a su morfología en comparación a las membranas copoliméricas de: 400 mg, 600 mg y 800 mg (2 %, 3 % y 4 % respectivamente), estas diferencias se describen a continuación:

Se considera como resultado la morfología obtenida debido al proceso de congelación y evaporación del agua durante el secado del material. Se observan fragmentos poliméricos, en donde se pueden apreciar en los incisos A y B. Por otra parte, para los incisos C y D al igual que las matrices copoliméricas anteriores, se encontraban hidratadas por lo que al bajar la temperatura a $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$ hubo restricción molecular, estas interacciones entre los polímeros probablemente debido a los enlaces de hidrogeno puede ser el responsable de la producción de pequeños cristales los cuales se pueden observar en las micrografías C y D [78] [79].

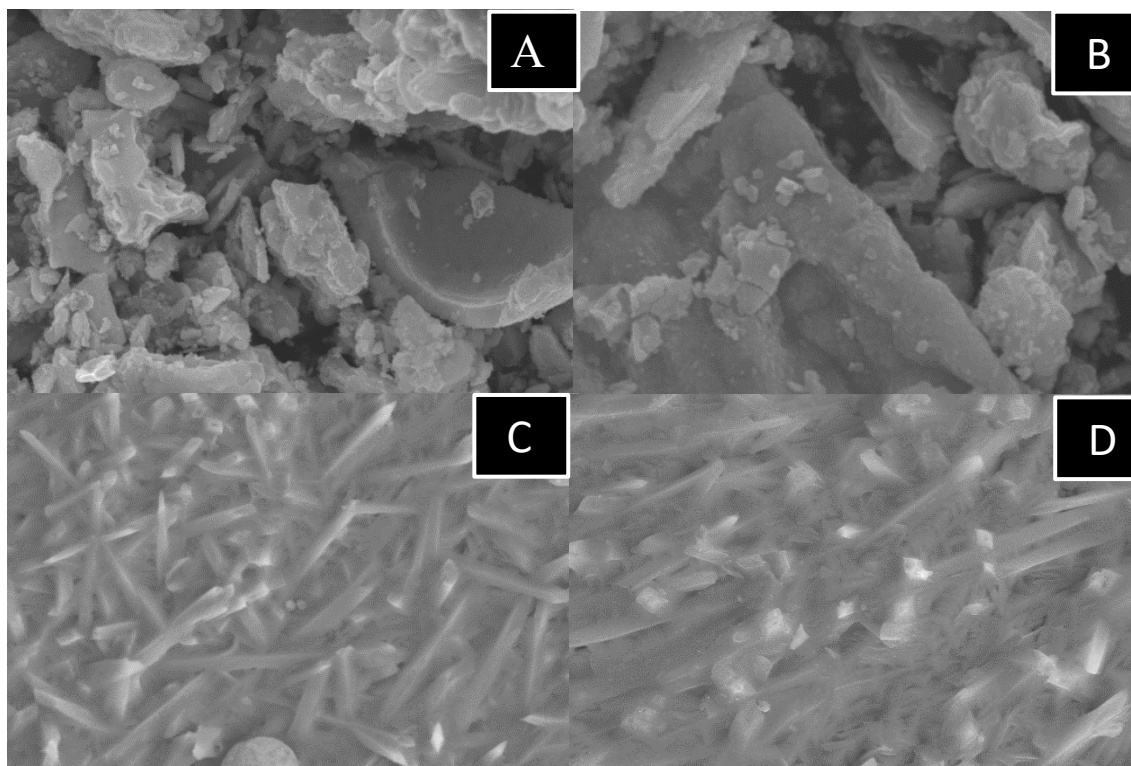


Figura 4.14 Micrografías de SEM con diferencias significativas en comparación con el resto de los sistemas sintetizados

Conforme se aumentó la cantidad de PVP en cada una de las matrices copoliméricas, se observó una tendencia similar en los siguientes sistemas correspondientes a las micrografías E-J. Esto se asocia a que de primera instancia para la síntesis de las membranas copoliméricas se encontraban en medio acuoso, hidratadas, teniendo características similares a las reportadas en la literatura cuando los polímeros están en fase hidrogel, por lo que al someterlas al proceso de secado dichos polímeros fueron deshidratados dejando estos aglomerados sobre la superficie [79].

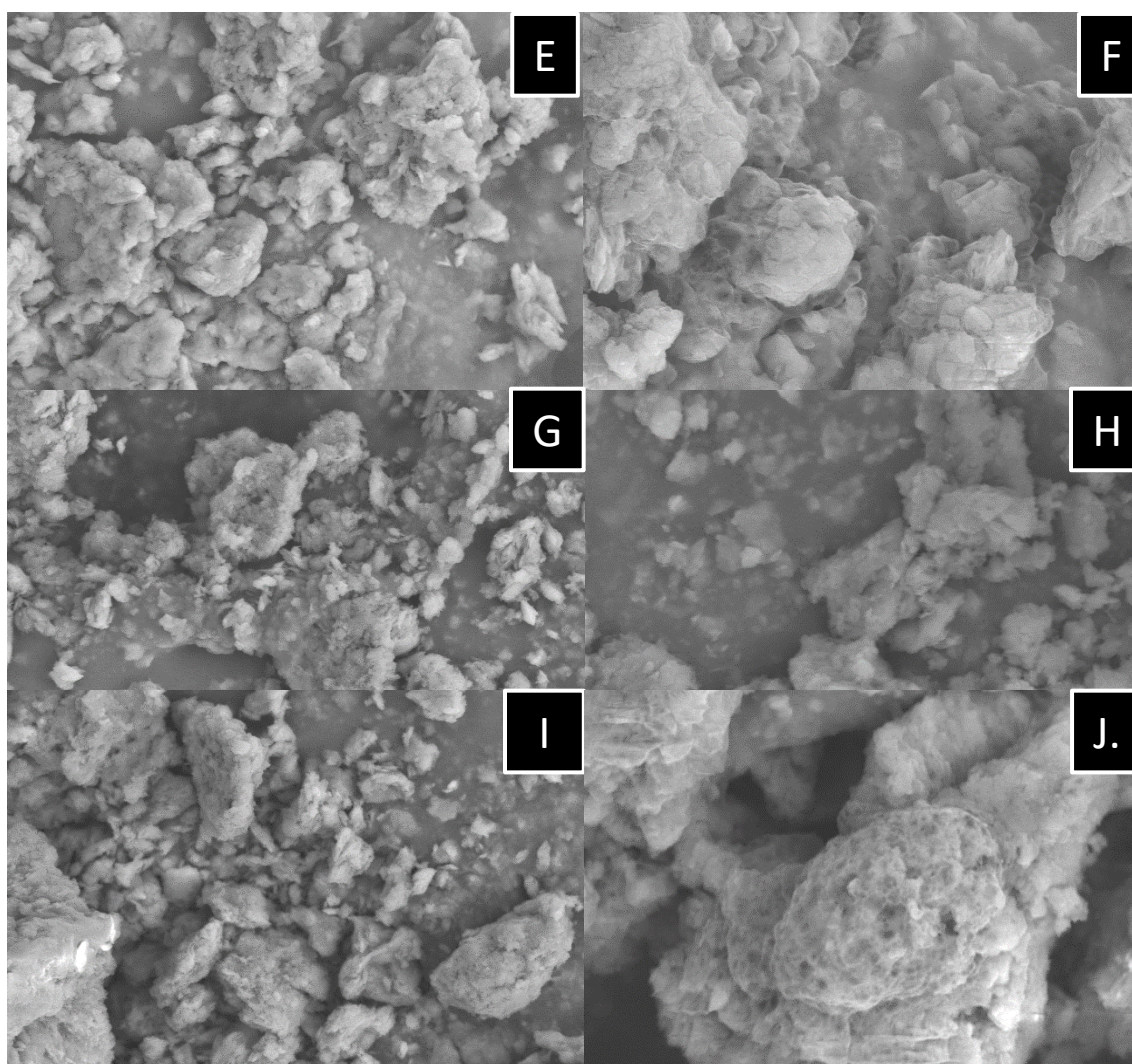


Fig. 4.15 Micrografías de matrices copoliméricas PVA/PVP con glucosa

CAPÍTULO V

Conclusiones y trabajo a futuro

5.1 Conclusiones

- Se logró el diseño y desarrollo de una membrana copolimérica capaz de soportar glucosa para ser implementada como un sistema liberador de fármacos.
- Esto se obtuvo mediante la preparación de soluciones de PVA y PVP a diferentes porcentajes 1 %, 4% y 10 %. Posteriormente se mantuvieron diferentes relaciones de cada polímero al mismo tiempo que se varió la concentración de glucosa para cada uno de los cinco sistemas establecidos. En cuanto a la carga de las membranas de PVA/PVP se llevó a cabo durante 24 horas en donde al término de la carga se observó una consistencia homogénea y uniforme.
- Con respecto a las pruebas de liberación *in vitro*, estas fueron llevadas a cabo en un medio de saliva simulada, de manera que se adoptaran la mayor cantidad de variables con en cuanto a las condiciones que se tienen dentro de la cavidad bucal que es en donde se pretende implementar las membranas copoliméricas, algunos de estos factores fueron: pH, temperatura y agitación.
- Las muestras recolectadas a diferentes intervalos de tiempo fueron caracterizadas por FT-IR en donde se observó una amplitud en la banda característica de la glucosa en 1040 cm^{-1} en función de la concentración de glucosa liberada. Por lo que con el paso del tiempo hay un aumento en la concentración de glucosa en el medio, lo cual se confirma al ir en aumento el area bajo la curva de cada uno de los espectros.
- El sistema que presento mejores propiedades de liberación y desintegración de la membrana al llevar a cabo las pruebas *in vitro* fue el sistema PVA/PVP con mayor concentración de PVP.
- La variación al momento de graficar los porcentajes de liberación de glucosa, se puede observar un incremento y disminución, es decir, es el resultado del tipo de muestreo en un contenedor con agitación.
- Por consiguiente, se puede determinar que una vez que la glucosa esté disponible en el medio, es poco probable que a la toma siguiente de muestro, la concentración de glucosa no se encuentre disponible, sin embargo existe la hipótesis de una posible reabsorción por parte de los polímeros.

- Esta última hipótesis, puede ser rechazada a su vez, debido a que los polímeros se desintegran en su totalidad al estar en contacto con pH, temperatura y agitación.
- Adicionalmente a los objetivos de este estudio, se desarrolló una segunda etapa donde se variaron las concentraciones de PVA manteniendo constante la glucosa y el PVP y viceversa, se mantuvo constante la glucosa y el PVP y se varió la concentración de PVP. Esto para determinar el comportamiento de los sistemas al variar las concentraciones de ambos polímeros.
- Con esto, se determinó que el sistema con mejor comportamiento de liberación fue el sistema con 600 mg de PVP (3%) con 100 mg y 200 mg de PVA (0.5% y 1%).

5.2 Recomendaciones y trabajo a futuro

- Realizar un barrido a diferentes concentraciones de polímeros; variar la cantidad de PVA y PVP en cada solución con la finalidad de tener un estudio complementario.
- Trabajar en el diseño de depósito por goteo o alguno otro y comparar ventajas y desventajas y con ello mejorar el sistema de carga de glucosa.
- Diseño a mayor escala para el diseño de membranas multicapas: incrementar la capacidad de las diferentes membranas copoliméricas. Así, al aumentar el área de la matriz copolimérica, se tendría una mayor capacidad de carga por lo cual se podría aumentar la cantidad de glucosa incorporada en la membrana.
- Mejorar el método de secado con procesos alternativos al liofilizador. En donde sean más eficaces en cuestión de reducción de tiempos, utilización de energías y costos.
- Estudio de las membranas copoliméricas PVA/PVP a diferente pH.
- Implementar diferentes técnicas de caracterización acorde al sistema diseñado, entre ellas realizar UV-Vis para la medición de la degradación de los polímeros con respecto al tiempo.

Bibliografia

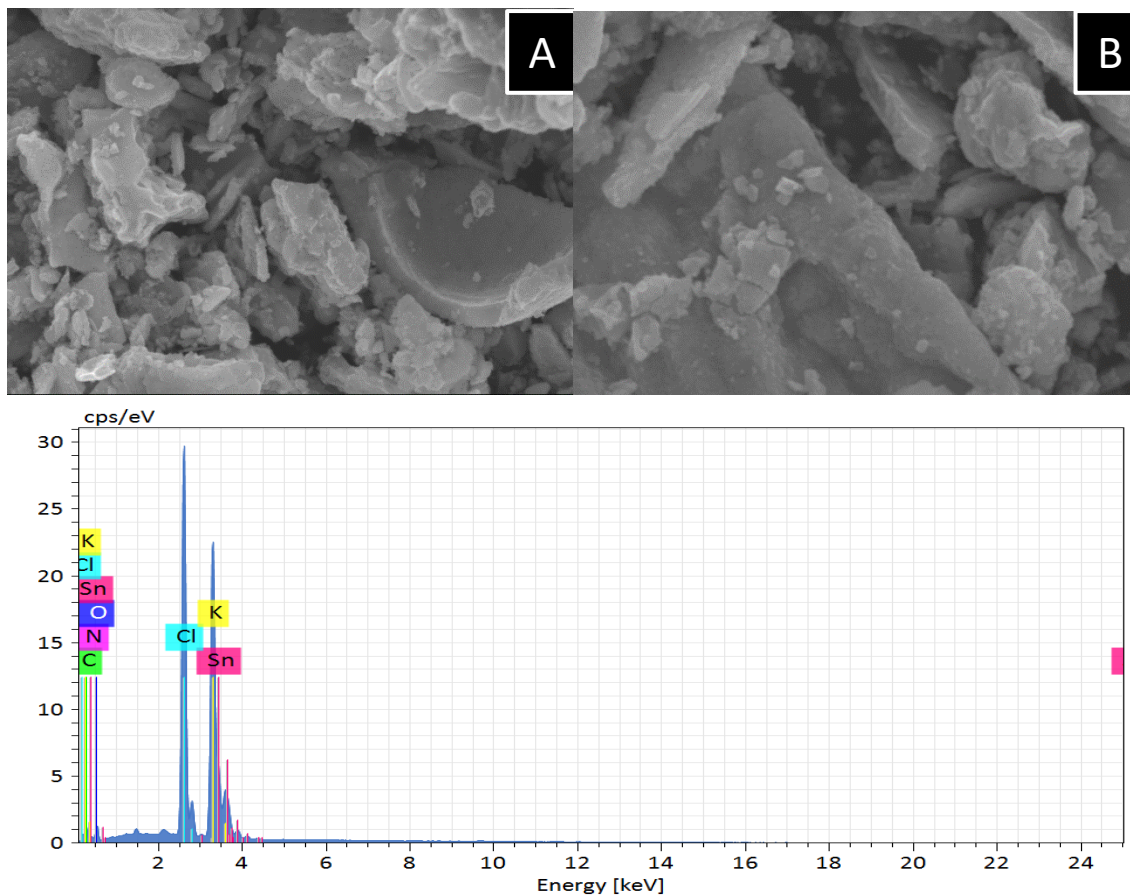
- [1] Yang, J., & Kopeček, J. (2015). Polymeric biomaterials and nanomedicines. *Journal of drug delivery science and technology*, 30, 318-330.
- [2] Li, J., Feng, X., Liu, B., Yu, Y., Sun, L., Liu, T., & Chen, X. (2017). Polymer materials for prevention of postoperative adhesion. *Acta biomaterialia*, 61, 21-40.
- [3] Bose, S., Banerjee, D., & Bandyopadhyay, A. (2017). Introduction to biomaterials and devices for bone disorders. In *Materials for Bone Disorders* (pp. 1-27). Academic Press.
- [4] Hampe, R., Keller, M., Roos, M., Herrero, P., & Stawarczyk, B. (2018). Effect of conditioning agents combined with two adhesive resin cements on Micro-Tensile Bond Strength to polymeric CAD/CAM materials. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 85, 100-105.
- [5] Rokaya, D., Srimaneepong, V., Sapkota, J., Qin, J., Siraleartmukul, K., & Siriwongrungson, V. (2018). Polymeric materials and films in dentistry: An overview. *Journal of advanced research*, 14, 25-34.
- [6] Szaraniec, B., Pielichowska, K., Pac, E., & Menaszek, E. (2018). Multifunctional polymer coatings for titanium implants. *Materials Science and Engineering: C*, 93, 950-957.
- [7] Tang, X., Thankappan, S. K., Lee, P., Fard, S. E., Harmon, M. D., Tran, K., & Yu, X. (2014). Polymeric biomaterials in tissue engineering and regenerative medicine. In *Natural and Synthetic Biomedical Polymers* (pp. 351-371). Elsevier.
- [8] Ghosal, K., Agatemor, C., Špitálský, Z., Thomas, S., & Kny, E. (2018). Electrospinning Tissue Engineering and Wound Dressing Scaffolds from Polymer–Titanium Dioxide Nanocomposites. *Chemical Engineering Journal*.
- [9] Hasnain, M. S., Ahmad, S. A., Chaudhary, N., Hoda, M. N., & Nayak, A. K. (2019). Biodegradable polymer matrix nanocomposites for bone tissue engineering. In *Applications of Nanocomposite Materials in Orthopedics* (pp. 1-37). Woodhead Publishing.
- [10] Coenen, A. M., Bernaerts, K. V., Harings, J. A., Jockenhoevel, S., & Ghazanfari, S. (2018). Elastic materials for tissue engineering applications: Natural, synthetic, and hybrid polymers. *Acta biomaterialia*.
- [11] Vukajlovic, D., Parker, J., Bretcanu, O., & Novakovic, K. (2018). Chitosan based polymer/bioglass composites for tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering: C*.
- [12] Gilmore, B. F., & Carson, L. (2015). Bioactive biomaterials for controlling biofilms. In *Biomaterials and Medical Device-Associated Infections* (pp. 163-184). Woodhead Publishing Cambridge, UK.
- [13] Tak, H. Y., Yun, Y. H., Lee, C. M., & Yoon, S. D. (2019). Sulindac imprinted mungbean starch/PVA biomaterial films as a transdermal drug delivery patch. *Carbohydrate polymers*, 208, 261-268.
- [14] Cruz, M. V., Jacobowski, A. C., Macedo, M. L., Batista, K. A., & Fernandes, K. F. (2019). Immobilization of antimicrobial trypsin inhibitors onto cashew gum polysaccharide/PVA films. *International journal of biological macromolecules*, 127, 433-439.
- [15] Wang, L., Chang, M. W., Ahmad, Z., Zheng, H., & Li, J. S. (2017). Mass and controlled fabrication of aligned PVP fibers for matrix type antibiotic drug delivery systems. *Chemical Engineering Journal*, 307, 661-669.
- [16] Sizílio, R. H., Galvão, J. G., Trindade, G. G. G., Pina, L. T. S., Andrade, L. N., Gonsalves, J. K. M. C., ... & Nunes, R. S. (2018). Chitosan/pvp-based mucoadhesive membranes as a promising delivery system of betamethasone-17-valerate for aphthous stomatitis. *Carbohydrate polymers*, 190, 339-345.
- [17] He, P., Zhong, Q., Ge, Y., Guo, Z., Tian, J., Zhou, Y. & Zhou, C. (2018). Dual drug loaded coaxial electrospun PLGA/PVP fiber for guided tissue regeneration under control of infection. *Materials Science and Engineering: C*, 90, 549-556.
- [18] García, R. R., & Raya, P. M. (2014). How to prevent and treat pharmacological hypoglycemias. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 214(4), 202-208.
- [19] Ebadi, S. A., Darvish, P., Fard, A. J., Lima, B. S., & Ahangar, O. G. (2018). Hypoglycemia and cognitive function in diabetic patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.

- [20] Jacob, J., Haponiuk, J. T., Thomas, S., & Gopi, S. (2018). Biopolymer based nanomaterials in drug delivery systems: A review. *Materials today chemistry*, 9, 43-55.
- [21] Dixit, R. P., & Puthli, S. P. (2009). Oral strip technology: overview and future potential. *Journal of controlled release*, 139(2), 94-107.
- [22] Teodorescu, M., Bercea, M., & Morariu, S. (2018). Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges. *Biotechnology advances*.
- [23] Organización Mundial de la Salud, OMS, 2018. [Online] Disponible en: <https://www.who.int/es>. [Accesado: Enero-2019]
- [24] Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, CENETEC, 2018 [Online]. Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el primer nivel de atención. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718_GPC_Tratamiento_de_diabetes_mellitus_tipo_2_/718GER.pdf
- [25] Ghandour, R., Mikki, N., Rmeileh, N. M. A., Jerdén, L., Norberg, M., Eriksson, J. W., & Husseini, A. (2018). Complications of type 2 diabetes mellitus in Ramallah and al-Bireh: the Palestinian diabetes complications and control study (PDCCS). *Primary care diabetes*, 12(6), 547-557.
- [26] Tanenberg, R., Newton, C., & Drake III, A. (2009). Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocrine practice*, 16(2), 244-248.
- [27] Cryer, P. E. (2004). Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *New England Journal of Medicine*, 350(22), 2272-2279.
- [28] Tripathi, K. D. (2008). *Farmacología en odontología: fundamentos*. Ed. Médica Panamericana.
- [29] Collier, A., Steedman, D. J., Patrick, A. W., Nimmo, G. R., Matthews, D. M., Macintyre, C. C., ... & Clarke, B. F. (1987). Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in an accident and emergency department. *Diabetes Care*, 10(6), 712-715.
- [30] Lawson, S. L., Brady, W., & Mahmoud, A. (2013). Identification of highly concentrated dextrose solution (50% dextrose) extravasation and treatment—a clinical report. *The American journal of emergency medicine*, 31(5), 886-e3.
- [31] Donnelly, L. A., Morris, A. D., Frier, B. M., Ellis, J. D., Donnan, P. T., Durrant, R. & Leese, G. P. (2005). Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetic Medicine*, 22(6), 749-755.
- [32] Vincent, P. (1981). *El cuerpo humano*. Reverté.
- [33] Barrow, G. M. (1975b). *Química General*. Barcelona, España: Reverte.
- [34] Suárez, F. (2015). *Diabetes Sin Problemas. EL Control de la Diabetes con la Ayuda del Poder del Metabolismo*.
- [35] Patiño, N. M. (2008). *Farmacología Médica/Medical Pharmacology*. Ed. Médica Panamericana.
- [36] SAAVEDRA, I., QUIÑONES, L., SAAVEDRA, M., SASSO, J., LEÓN, J., & ROCO, A. (2008). Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Revista chilena de pediatría*, 79(3), 249-258.
- [37] Latarjet, M., & Liard, A. R. (2004). *Anatomía humana (Vol. 2)*. Ed. Médica Panamericana.
- [38] Le Vay, D. (2008). *Anatomía y fisiología humana*. Editorial Paidotribo.
- [39] Moor Keith, L. (2007). *Fundamentos de anatomía con orientación clínica*.
- [40] Ruys, A. J. (Ed.). (2013). *Biomimetic biomaterials: structure and applications*. Elsevier.
- [41] Banoriya, D., Purohit, R., & Dwivedi, R. K. (2017). Advanced Application of Polymer based Biomaterials. *Materials Today: Proceedings*, 4(2), 3534-3541.
- [42] Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., & Lemons, J. E. (2004). *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. Elsevier.
- [43] Safdar, R., Omar, A. A., Arunagiri, A., Regupathi, I., & Thanabalan, M. (2018). Potential of Chitosan and its derivatives for controlled drug release applications—A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.

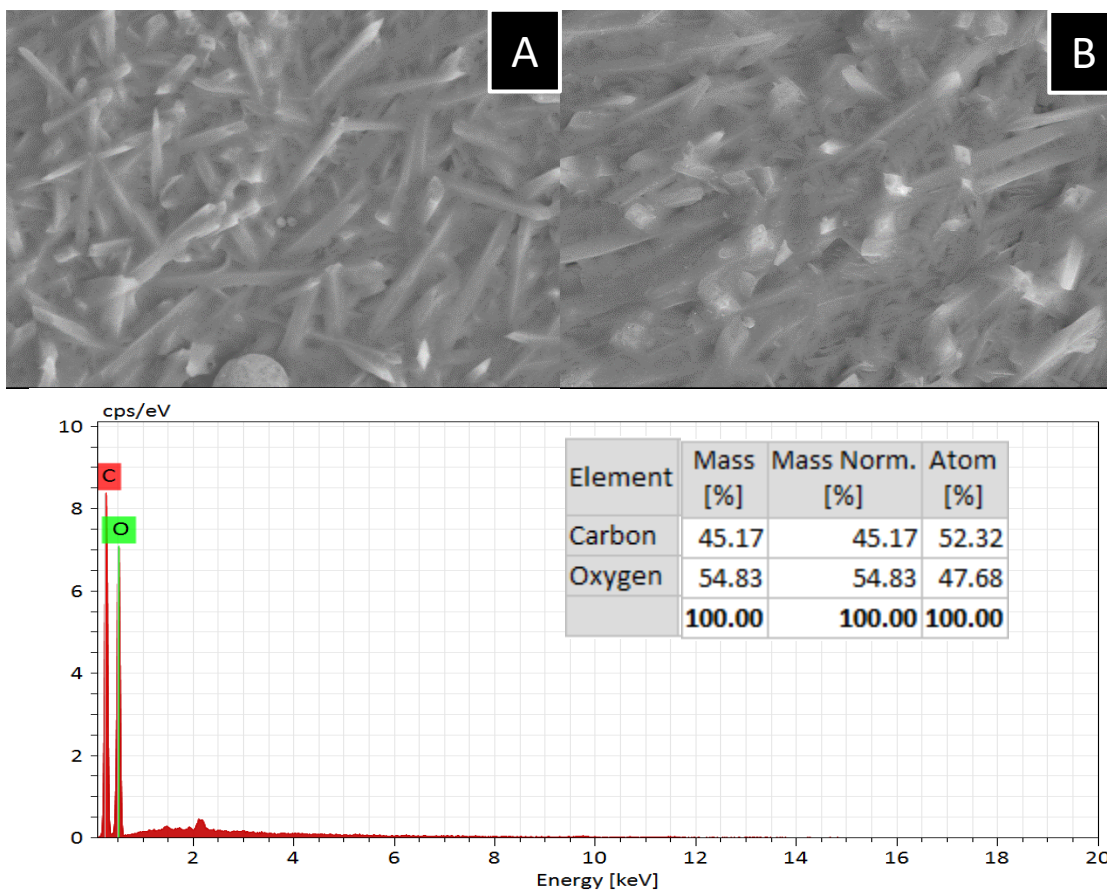
- [44] Rudnik, E. (2013). Compostable Polymer Properties and Packaging Applications. In *Plastic Films in Food Packaging* (pp. 217-248).
- [45] Goh, S. H. (2011). Mechanical properties of polymer–polymer-grafted carbon nanotube composites. In *Polymer–Carbon Nanotube Composites* (pp. 347-375).
- [46] Zhang, Z., Ortiz, O., Goyal, R., & Kohn, J. (2014). Biodegradable polymers. In *Principles of Tissue Engineering (Fourth Edition)*(pp. 441-473).
- [47] Champagne, C. P. (1996). Immobilized cell technology in food processing. In *Progress in Biotechnology* (Vol. 11, pp. 633-640). Elsevier.
- [48] Jacob, J., Haponiuk, J. T., Thomas, S., & Gopi, S. (2018). Biopolymer based nanomaterials in drug delivery systems: A review. *Materials today chemistry*, 9, 43-55.
- [49] Englert, C., Brendel, J. C., Majdanski, T. C., Yildirim, T., Schubert, S., Gottschaldt, M., ... & Schubert, U. S. (2018). Pharmapolymers in the 21st century: Synthetic polymers in drug delivery applications. *Progress in Polymer Science*.
- [50] Cheremisinoff, N. P. (2001). *Condensed encyclopedia of polymer engineering terms*. Butterworth-Heinemann.
- [51] Plieth, W. (2008). *Electrochemistry for materials science*. Elsevier.
- [52] Scott, A.J., Penlidis A. (2017), *Molecular Sciences and Chemical Engineering, Reference Module in Chemistry*, Elsevier.
- [53] Julinová, M., Vaňharová, L., & Jurča, M. (2018). Water-soluble polymeric xenobiotics–Polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone–And potential solutions to environmental issues: A brief review. *Journal of environmental management*, 228, 213-222.
- [54] Chen, W., Hou, Y., Tu, Z., Gao, L., & Haag, R. (2017). pH-degradable PVA-based nanogels via photo-crosslinking of thermo-preinduced nanoaggregates for controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 259, 160-167.
- [55] Teodorescu, M., Bercea, M., & Morariu, S. (2018). Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges. *Biotechnology advances*.
- [56] Pathare, Y. S., Hastak, V. S., & Bajaj, A. N. (2013). Polymers used for fast disintegrating oral films: a review. *Polymer*, 14, 169-178.
- [57] Maheswari, K. M., Devineni, P. K., Deekonda, S., Shaik, S., Uppala, N. P., & Nalluri, B. N. (2014). Development and evaluation of mouth dissolving films of amlodipine besylate for enhanced therapeutic efficacy. *Journal of pharmaceutics*, 2014.
- [58] Dixit, R. P., & Puthli, S. P. (2009). Oral strip technology: overview and future potential. *Journal of controlled release*, 139(2), 94-107.
- [59] Xu, G., & Viscio, D. B. (2003). U.S. Patent No. 6,503,486. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [60] Schmidt, W. (1994). U.S. Patent No. 5,354,551. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [61] Singh, H., Kaur, M., & Verma, H. (2013). Optimization and evaluation of desloratadine oral strip: an innovation in paediatric medication. *The Scientific world journal*, 2013.
- [62] Pardini, A. A. (1999). U.S. Patent No. 5,874,065. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [63] Kulkarni, N., Kumar, L., & Sorg, A. (2003). U.S. Patent Application No. 10/423,398.
- [64] MIRANDA, M. D. P. C. (2008). *Química orgánica*. Editorial UNED.
- [65] Connors, K. A. (1981). *Curso de análisis farmacéutico (Ensayo del medicamento)*. Reverté.
- [66] Atkins, P. W., & Jones, L. (2006). *Principios de química: los caminos del descubrimiento*. Ed. Médica Panamericana.
- [67] Nair, A. B., Kumria, R., Harsha, S., Attimarad, M., Al-Dhubiab, B. E., & Alhaider, I. A. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release*, 166(1), 10-21.
- [68] Lai, K. L., Fang, Y., Han, H., Li, Q., Zhang, S., Li, H. Y., & Lee, W. Y. T. (2018). Orally-dissolving film for sublingual and buccal delivery of ropinirole. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 163, 9-18.

- [69] Patel, V. F., Liu, F., & Brown, M. B. (2012). Modeling the oral cavity: in vitro and in vivo evaluations of buccal drug delivery systems. *Journal of controlled release*, 161(3), 746-756.
- [50] Ibarz, A., & Ribas, A. I. (2005). *Operaciones unitarias en la ingeniería de alimentos*. Mundi-Prensa Libros.
- [70] Ramírez Navas, J. S. (2006) *Liofilización de alimentos*. Edición: Revista ReCiTeIA.
- [71] Bala, R., Pawar, P., Khanna, S., & Arora, S. (2013). Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *International journal of pharmaceutical investigation*, 3(2), 67.
- [72] *Modern Infrared Spectroscopy*, Stuart, George, McIntyre. ACOLE Wiley& Sons.
- [73] Vaamonde, A. J. V., de Damborenea, J. J., & González, J. J. D. (Eds.). (2001). *Ciencia e ingeniería de la superficie de los materiales metálicos* (Vol. 31). Editorial CSIC-CSIC Press.
- [74] Albañil, H. H., & Mora, E. E. (2002). *Mecánica de fractura y análisis de falla* (No. 8). Univ. Nacional de Colombia.
- [75] Levallois, B., Fovet, Y., Lapeyre, L., & Gal, J. Y. (1998). In vitro fluoride release from restorative materials in water versus artificial saliva medium (SAGF). *Dental Materials*, 14(6), 441.
- [76] Romo-Cárdenas, G. S., Sanchez-Lopez, J. D., Nieto-Hipolito, J. I., Cosio-León, M., Luque-Morales, P., & Vazquez-Briseno, M. (2016, September). Proposal for study on IR light and glucose phantom interaction for human glucose quantification applications. In *Reflection, Scattering, and Diffraction from Surfaces V* (Vol. 9961, p. 99610V). International Society for Optics and Photonics.
- [77] Nickless, E. M., Holroyd, S. E., Hamilton, G., Gordon, K. C., & Wargent, J. J. (2016). Analytical method development using FTIR-ATR and FT-Raman spectroscopy to assay fructose, sucrose, glucose and dihydroxyacetone, in *Leptospermum scoparium* nectar. *Vibrational Spectroscopy*, 84, 38-43.
- [78] Kaur, R., Sharma, J. P., & Kumar, P. (2019). Role of binary solvent mixture on luminescence characteristics in highly miscible PVA/PVP polyblends. *Optics & Laser Technology*, 115, 210-214.
- [79] Ma, R., Xiong, D., Miao, F., Zhang, J., & Peng, Y. (2009). Novel PVP/PVA hydrogels for articular cartilage replacement. *Materials Science and Engineering: C*, 29(6), 1979-1983.

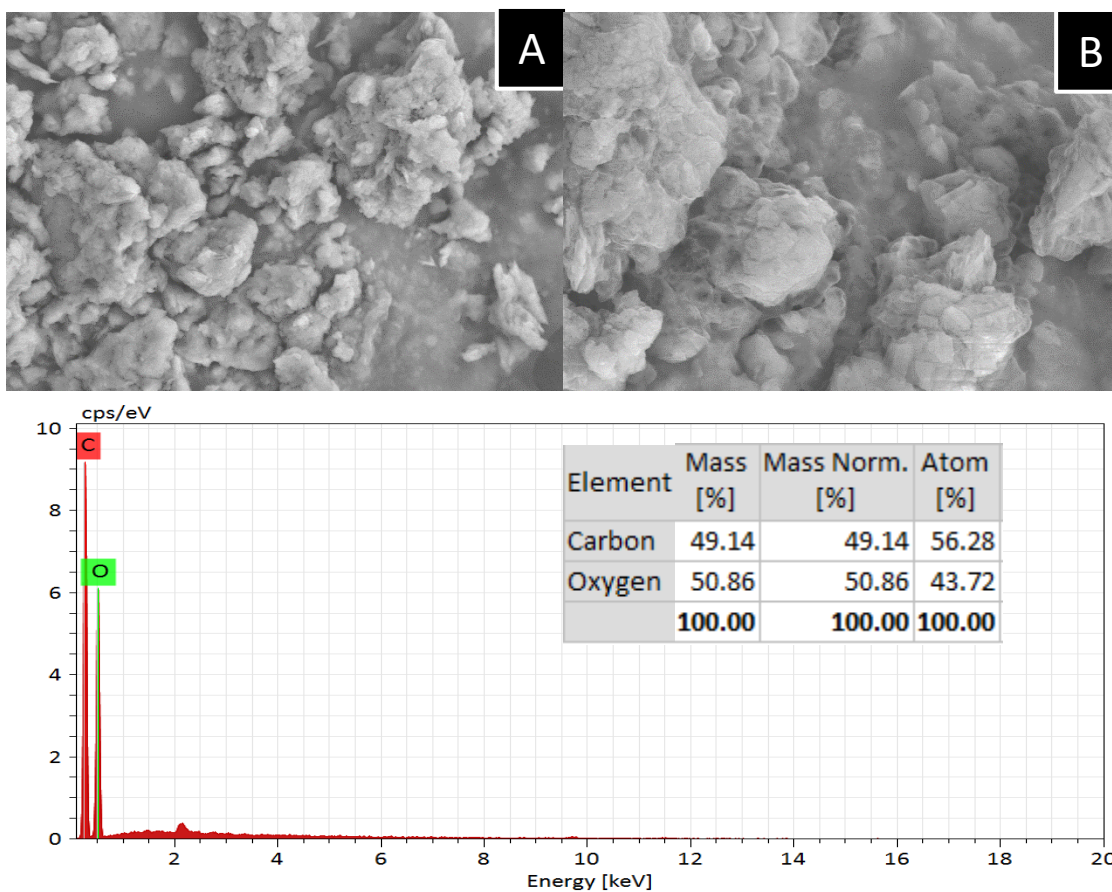
ANEXOS



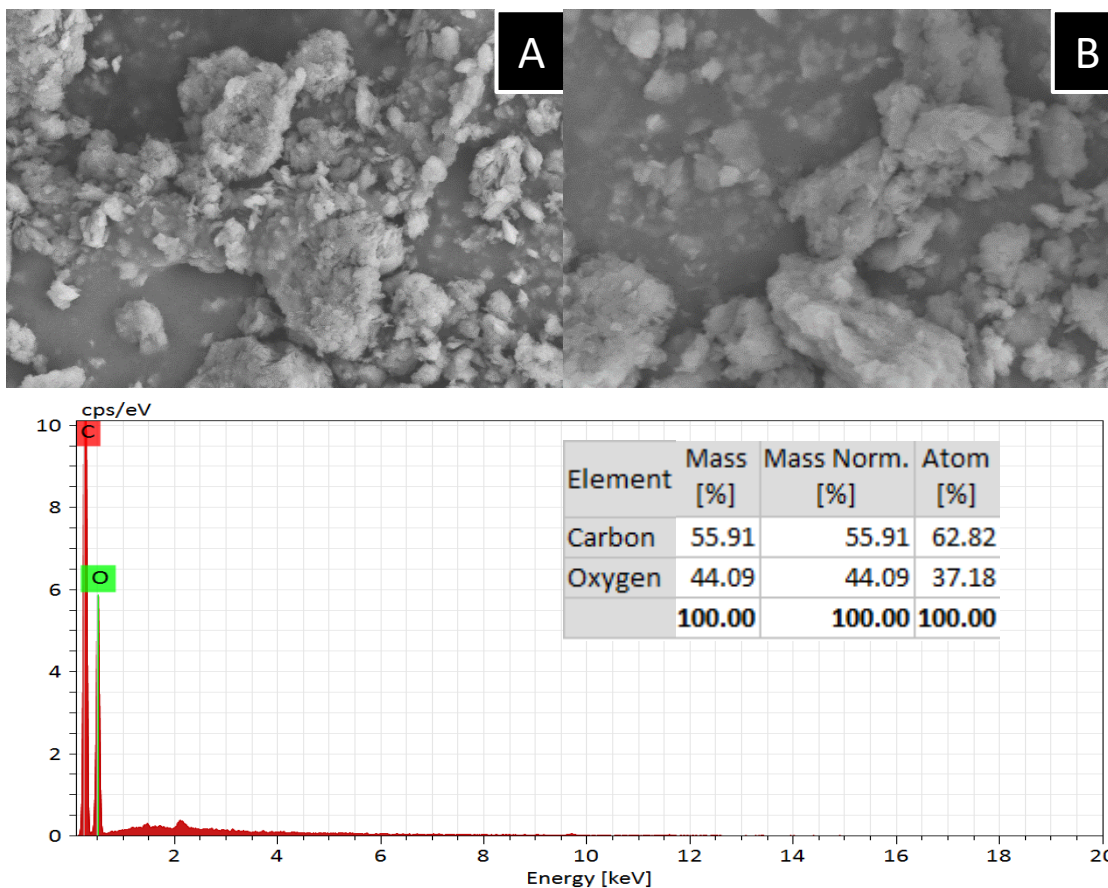
Micrografías de SEM y EDS correspondiente a la membrana copolimérica PVP/PVA con glucosa relación 600 mg PVP (3 %)/ 100 mg PVA (0.5 %) y 3 ml de glucosa.



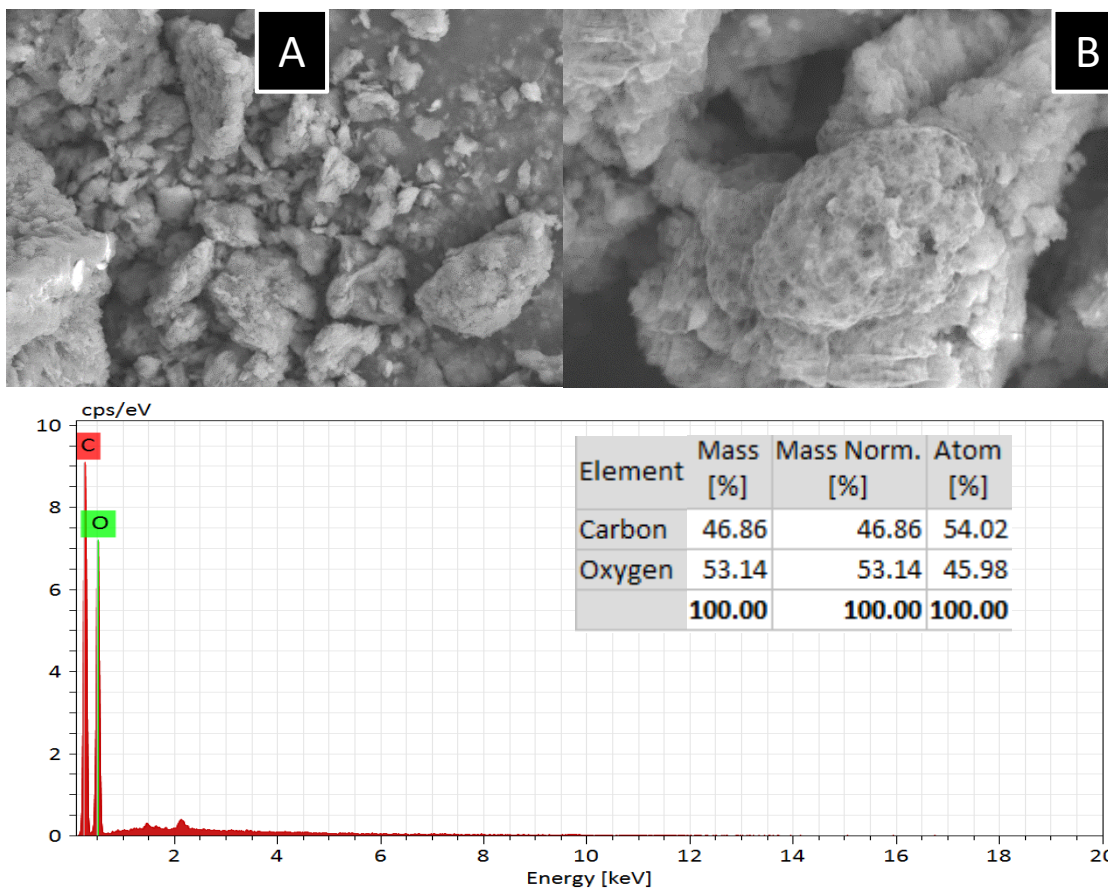
Micrografías de SEM y EDS correspondiente a la membrana copolimérica PVP/PVA con glucosa relación 600 mg PVP (3 %)/ 200 mg PVA (1 %) y 3 ml de glucosa.



Micrografías de SEM y EDS correspondiente a la membrana copolimérica PVP/PVA con glucosa relación 600 mg PVP (3 %)/ 400 mg PVA (2 %) y 3 ml de glucosa.



Micrografías de SEM y EDS correspondiente a la membrana copolimérica PVP/PVA con glucosa relación 600 mg PVP (3 %)/ 600 mg PVA (3 %) y 3 ml de glucosa.



Micrografías de SEM y EDS correspondiente a la membrana copolimérica PVP/PVA con glucosa relación 600 mg PVP (3 %)/ 800 mg PVA (4 %) y 3 ml de glucosa.