



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

**SÍNTESIS DE POLI (CARBOXILALQUILMETACRILAMIDAS) Y
SU APLICACIÓN A LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE
PROPRANOLOL.**

TESIS

Para obtener el título de
Químico Farmacobiólogo

Presenta:

HÉCTOR ALFONSO MAGAÑA BADILLA

Tijuana, B.C.

JUNIO 2012.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

Tijuana, Baja California
Mayo /12

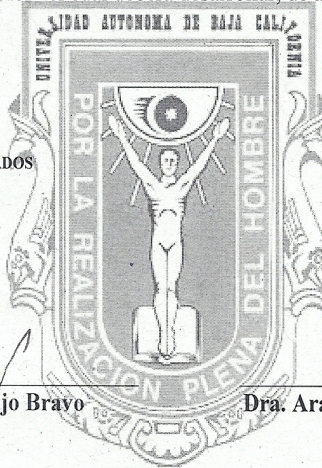
C. HECTOR ALFONSO MAGAÑA BADILLA
Pasante de Químico Farmacobiólogo
Presente

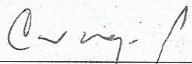
El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en Opción: TESIS

es propuesto por el **DR. JOSE MANUEL CORNEJO BRAVO** y **DRA. ARACELY SERRANO MEDINA**


quién será responsable de la calidad de trabajo que usted presenta, referido al tema:
"Síntesis de Poli (Carboxilalquilmetacrilamidas) y su Aplicación a la liberación controlada de Propranolol" el cual deberá desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- INTRODUCCION
- II.- ANTECEDENTES
- III.- PARTE EXPERIMENTAL
- IV.- DISCUSION DE RESULTADOS
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA




Dr. Jose Manuel Cornejo Bravo
Asesor


Dra. Aracely Serrano Medina
Co- Asesor


Q. Noemi Hernández Hernández
Sub- Director


Dr. Luis Enrique Palafox Maestre
Director

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO		Página
Hoja de aprobación		II
Lista de figuras		V
Lista de cuadros		VI
Agradecimientos		VII
Justificación		IX
Objetivos		X
CAPÍTULO I	RESUMEN	2
CAPÍTULO II	INTRODUCCIÓN	5
II.1	Antecedentes	6
II.1.1	Resinas de intercambio iónico.	6
II.1.2	Formación de complejos Fármaco-Resina.	7
II.2	Sistemas de liberación controlada.	10
II.2.1	Ventajas y desventajas potenciales de la farmacoterapia.	14
II.3	Mecanismo de liberación en formas farmacéuticas orales.	15
II.3.1	Sistemas de difusión.	15
II.3.2	Sistemas de disolución.	16
II.3.3	Productos de la erosión.	18
II.3.4	Los sistemas osmóticos de la bomba.	18
II.3.5	Resinas de intercambio iónico.	19
III.4	Propiedades para elaboración de sistemas de liberación controlada.	20
II.4.1	Propiedades fisicoquímicas de fármacos.	20
II.4.2	Factores biológicos de los fármacos.	23
II.5	Monómeros tipo n-metacrilamido- ω -aminoácidos	26
II.5.1	ω -aminoácidos	26
II.5.2	Sustitución nucleofílica acílica	28
II.5.3	Reacción de Schotten-Baumann	29
II.6	Marco teórico	30

CAPÍTULO III	EXPERIMENTAL	
III.1	Aparatos y reactivos.	33
III.2	Obtención del monómero y polímero correspondiente.	35
III.2.1	Síntesis de monómeros.	35
III.2.2	Síntesis de polímeros.	38
III.2.3	Formación de sal de polímero.	41
III.3	Formación de complejo (polímero-propranolol HCl)	43
III.4	Caracterización del complejo.	45
III.4.1.	Determinación del contenido de propranolol.	45
III.4.2.	Análisis de infrarrojo.	45
III. 5	Elaboración de tabletas.	45
III.6	Pruebas de liberación de complejos en medios simulado.	46
III.6.1	Preparación de los medios de disolución de acuerdo con la FEUM.	47
III.6.1.1	Fluido gástrico simulado (sin enzimas).	47
III.6.1.2.	Fluido intestinal simulado (sin enzimas).	47
CAPÍTULO IV	RESULTADOS	49
CAPÍTULO V	CONCLUSIONES	58
CAPÍTULO VI	ANEXOS Y REFERENCIAS	61

LISTA DE FIGURAS

CONTENIDO	Página
Figura 1. Representación de los diferentes sistemas de liberación.	13
Figura 2. Sustitución nucleofílica acílica.	28
Figura 3. Mecanismo de la reacción de Schotten-Baumann.	29
Figura 4. Reacción de síntesis para los monómeros.	35
Figura 5. Ácido N-metacrilamido-6-Hexanóico. (NMAHe).	37
Figura 6. Ácido N-metacrilamido-8-octanóico (NMAOc).	37
Figura 7. Ácido N-metacrilamido-11-undecanóico (NMAUn).	37
Figura 8. Reacción para obtención de polímeros.	39
Figura 9. Estructura de Poli- N-metacrilamido-6-hexanóico. P(NMAHe) n=5	39
Figura 10. Estructura de Poli- N-metacrilamido-8-octanóico. P(NMAOc) n= 7	40
Figura 11. Estructura de Poli- N-metacrilamido-11-undecanóico. P(NMAUn) n=10	40
Figura 12. Reacción para obtención de sal potásica de los polímeros.	41
Figura 13. Estructura sal potásica de Poli- N-metacrilamido-6-hexanóico.	42
Figura 14. Estructura sal potásica de Poli- N-metacrilamido-8-octanóico.	42
Figura 15. Estructura sal potásica de Poli- N-metacrilamido-11 undecanóico.	42
Figura 16. Reacción para obtención de complejos.	43
Figura 17. Estructura complejo, propranolol - P(NMAHe) n=5	44
Figura 18. Estructura complejo, propranolol - P(NMAOc) n=7	44
Figura 19. Estructura complejo, Propranolol - P(NMAUn) n=10	44
Figura 20. Esquema del sistema empleado para los estudios de disolución	46
Figura 21. Estructura general de monómeros tipo N-metacrilamido- ω - aminoácidos	49
Figura 22. Espectro de infrarrojo de complejo Propranolol - P(NMAHe) n=5	50
Figura 23. Espectro de infrarrojo de complejo Propranolol - P(NMAOc) n=7	51
Figura 24. Espectro de infrarrojo de complejo Propranolol - P(NMAUn) n=10	51
Figura 25. Cinética de liberación en medio gástrico simulado pH =1.2	53
Figura 26. Cinética de liberación en medio intestinal simulado pH = 6.8.	54

Figura 27.	Cinética de liberación en medio intestinal simulado pH = 7.4	55
Figura 28.	Cinética de liberación en medios intestinales simulados.	56
Figura 29.	Curva estándar propranolol pH=1.2	62
Figura 30.	Curva estándar propranolol pH=6.8	62
Figura 31.	Curva estándar propranolol pH=7.4	63

LISTA DE TABLAS

CONTENIDO	Página
Cuadro 1. Ejemplos de ω -aminoácidos encontrados en fuentes biológicas	27
Cuadro 2. Datos espectroscópicos de FT-IR (cm^{-1}).	52

AGRADECIMIENTOS

El éxito de cualquier objetivo o proyecto, radica en la visión y la tenacidad de un individuo, en lo cual son cualidades adquiridas con el tiempo y con la familia. El más grande agradecimiento se lo puedo dar a mis padres Héctor y Beatriz, que a pesar de la adversidad en mi carrera profesional y personal, siempre me han brindado soporte, la fuerza y la voluntad para guiarme por el camino correcto.

Se agradece de manera infinita al Dr. José Manuel Cornejo Bravo, por su confianza, el tiempo, tanto apoyo y la gran calidad humana para tratar a las personas, y su imprescindible amistad.

Agradezco a todos mis compañeros Kenia, Ariana, Ana, Karla, Andrés, Raúl, Adrian, Alberto, Felipe, Vincent, Héctor y Mariela los cuales se convirtieron en mi familia a través de estos 4 años en mi licenciatura en Tijuana.

Gracias al gran grupo de Biofarmacia, Víctor, Karla, Dalia, Claudia y Aracely los cuales me han asistido y ayudado en todo momento para finalizar esta meta. A los tantos profesores, que me dejaron algo positivo, para enfrentar los retos de la vida diaria. Y finalmente a la UABC, que ha sido mi hogar a través de estos años, contribuyendo a mi formación profesional.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California, bajo la dirección del profesor – investigador: Dr. Jose Manuel Cornejo Bravo y la profesora Dra. Aracely Serrano Medina.

Este trabajo fué apoyado por **SEP-CONACYT(CB2010-1-157173)**.

JUSTIFICACIÓN

En la respectiva Área de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California, se han estado realizando investigaciones sobre la síntesis y propiedades de polímeros, así como geles derivados de monómeros acrílicos y metacrílicos. En este sentido, se han estudiado la síntesis de diferentes polímeros y/o copolímeros, preparados a partir de monómeros hidrofóbicos con grupos ácido carboxílico terminal, grupos metoxi-protegidos o grupos carboxilatos de litio etc. con el fin de analizar la influencia de la hidrofobicidad sobre las propiedades de los materiales y su aplicación en liberaciones controladas.^{[1][2]}

En el presente trabajo se atendió a la síntesis de monómeros tipo metacrílamida con cadenas alifáticas alquílicas (de carácter hidrofóbico) y grupos ionizables ácido carboxílico terminal, su posterior polimerización para la formación de complejos entre los respectivos polímeros con el fármaco propranolol, para determinar los estudios de liberación *in vitro* así mismo las cinética de liberación a diferentes pH intestinales y gastrointestinales simulados. La preparación de estos complejos, y todas sus fases de análisis e interpretación de sus propiedades, nos permitirán ampliar el conocimiento sobre la relación entre estructura química y su comportamiento frente a cambios del medio externo, ya que tiene un gran impacto en la actualidad en relación al área de farmacéutica, para su aplicación en el campo de liberación controlada de fármacos.

OBJETIVOS GENERALES

-Obtención de complejos por medios de la formulación entre polímeros derivados de ω -aminoácidos que contienen extensores hidrofóbicos (n= 5, 7, y 10) y el fármaco selecto para este trabajo que fue propranolol.

-Estudiar las diferentes cinéticas de liberación que presentan los complejos, bajo condiciones fisiológicas de pH y temperatura para la determinación si son aptos para la utilización como sistemas de liberación prolongada.

OBJETIVOS PARTICULARES

- a. Sintetizar una serie de monómeros tipo metacrilamida (N-metacrilamido- ω -aminoácidos) con grupos espaciadores alifáticos de diferente número de metilenos (n=5 7 y 10) y con grupo ácido carboxílico terminal.
- b. Sintetizar polímeros en base con los monómeros obtenidos.
- c. Formación de complejos con los polímeros obtenidos y propranolol, para generar una unión de interacción iónica.
- d. Determinar la cinética de liberación *in vitro* en condiciones fisiológicas de pH= 1.2, 6.8 y 7.4, de distintos complejos a temperatura controlada.

CAPÍTULO I
RESUMEN

“SÍNTESIS DE POLI (CARBOXILALQUILMETACRILAMIDAS) Y SU APLICACIÓN A LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE PROPRANOLOL.”

Por

Héctor Alfonso Magaña Badilla

Para obtener el título de
Químico Farmacobiólogo

Universidad Autónoma de Baja California, junio 2012.

Profesor Dr. José Manuel Cornejo bravo

Director

En este trabajo de tesis logró reportar la preparación y caracterización de complejos con el fármaco propranolol con tres poli(carboxilalquilmecrilamidas), con el objetivo de determinar las cinéticas de liberación y comportamiento frente a diferentes medios externos y su aplicación en estudios de liberación *in vitro*, bajo condiciones fisiológicas de pH y temperatura.

A partir de la síntesis y caracterización por FT-IR de una serie de monómeros tipo metacrílamida ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CO-NH-(CH}_2)_n\text{-COOH}$), obtenidos de tres ω -aminoácidos con cadenas alifáticas de diferente número de metilenos ($n=$, 5, 7 y 10) y cloruro de metacrililoilo por el método de Schotten-Baumann, referido a la formación de amidas por acilación de aminas primarias en medio acuoso de NaOH. Posteriormente, partiendo de

estos monómeros, la formación de polímeros. En todos los casos, se utilizó tetrahidrofurano (THF) como solvente, azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador vía radicales libres al 1%, temperatura de 60 °C y agitación constante, realizando un proceso de burbujeo antes de la reacción de polimerización con argón, siguiendo con un congelamiento de la solución por medio de hielo seco y cetona a temperatura de -20 °C, y finalizar con vacío, todo esto para evitar variaciones y eliminar el oxígeno que interfiere con la reacción de polimerización. Obteniendo así una variedad de polímeros con los cuales se encontró una diversidad en sus propiedades físicas, dando como resultado polímeros gelatinosos o gomosos difíciles de trabajar por sus mismas consistencias, con los cuales se optó para la formación de sales de potasio del mismo polímero, debido a que los polímeros son insoluble en agua y una vez obteniendo su sal se logra solubilizar de manera adecuada. Se finalizó con la formación de complejos entre fármaco – polímero. Obtenidos los complejos se generaron tabletas de 200 mg, realizadas en una prensa CARVER con una matriz de 13 mm a una presión de 3000 Kg, con el propósito de lograr observar la cinética de liberación, exponiendo las tabletas a distintos medios intestinales y gastrointestinales simulados a pH = 1.2, 6.8 y 7.4, así mismo a temperatura de 37 °C, y agitación de 100 rpm.

Por lo que se estuvo realizando la disolución de las tableta en un periodo de 24 horas, en vasos de 1 litros con chaquetas de recirculación de agua, y el volumen expuesto de las tabletas fue de 800 mililitros, en la cual la primera hora se tomó una alícuota cada 15 minutos y en las siguientes horas una alícuota cada hora, hasta las 12 horas.

Posteriormente tomando una única alícuota a las 24 horas. Una vez teniendo todas las muestras a los diferentes tiempos se uso el Espectrofotómetro UV para sus lecturas en una absorbancia de 288 nm, que es la indicada para propranolol dada por la farmacopea.

Se logró calcular el % de fármaco en cada una de las tabletas, y una vez realizadas las disoluciones, los resultados indicaron que la velocidad de liberación decrece, a medida que aumenta el tamaño de la cadena alquílica en los complejos,

Indicando que dos de los polímeros preparados son buenos candidatos para sistemas de liberación sostenida y el otro para liberación inmediata de fármacos por intercambio iónico.

CAPÍTULO II
INTRODUCCIÓN

II.1 ANTECEDENTES

En los últimos años la investigación farmacéutica se ha enfocado en el desarrollo de nuevos y sofisticados sistemas de liberación controlada de fármacos, específicamente al diseño y síntesis de materiales inteligentes por su capacidad de responder ante cambios del medio externo. La ciencia de los biomateriales ha experimentado un espectacular desarrollo gracias a la disponibilidad de productos fabricados a partir de polímeros que permiten a su vez la obtención de materiales con aplicaciones avanzadas, surgiendo una generación cada día más extensa de dispositivos que ofrecen enormes posibilidades de un mayor desarrollo en la esfera biotecnológica. ^{[3][4]}

Las propiedades y posibilidades de obtención de redes de diversas formas y tamaños hacen que los hidrogeles y especialmente los complejos polielectrolitos sean altamente utilizables en diversos campos encontrándose el mayor desarrollo en el campo biomédico, donde la ingeniería de tejido y el diseño de sistemas de liberación sostenida alcanzan los máximos niveles a escala internacional. ^[5]

II.1.1 RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO

Las resinas de intercambio iónico (RII) han sido utilizadas en distintos campos de la tecnología farmacéutica; una de las aplicaciones más importantes es su empleo como matrices para prolongar la liberación de fármacos, de manera que resulta un método atractivo, pues las características de liberación dependen principalmente de la fuerza iónica del medio que rodea a los complejos fármaco-resina. Los principios del intercambio

iónico han sido utilizados en métodos de purificación, análisis químico, tratamiento de agua y otras aplicaciones, a escala industrial y de laboratorio, lo que unido al amplio surtido y diversidad de resinas disponibles, permite ofrecer soluciones a muchos problemas científico-técnicos del campo farmacéutico y sanitario. ^[6]

II.1.2 FORMACIÓN DEL COMPLEJO FÁRMACO-RESINA

Un complejo es una especie estequiométrica formada por la asociación de dos o más moléculas o iones interactuantes o sustrato-ligando definida que puede formarse en un proceso de equilibrio en solución y también puede existir en estado sólido. ^[6]

Inicialmente se requiere seleccionar una RII adecuada para el fármaco propuesto, para lo que deben tenerse en cuenta aspectos como:

Capacidad de intercambio iónico de la RII.

Está determinada por la cantidad de grupos funcionales existentes en la estructura polimérica. El rendimiento con que se incorpora el fármaco en las reacciones de formación de los complejos está muy relacionado con la capacidad de intercambio.

Carácter ácido o básico y fortaleza de los grupos funcionales de la resina.

Condiciona la velocidad a que transcurre el intercambio iónico, así las resinas fuertes, cuya interacción con los iones enlazados es más fuerte, liberan el medicamento mucho más lentamente que las resinas débiles, por eso estas últimas no son usadas para prolongar la cesión de los medicamentos.

Grado de entrecruzamiento o reticulación.

Determina la porosidad de la resina y su capacidad de hinchamiento. Los valores de reticulación más usados oscilan entre 2 y 12 % y están muy relacionados con la velocidad del proceso de formación del complejo y de liberación del fármaco a partir de este.

Talla y forma de las partículas de la RII. :

El tamaño de las partículas de las RII en pocos casos afecta la velocidad de liberación, tiene mayor influencia en la velocidad con que se alcanza el equilibrio. El tamaño debe ser lo más uniforme posible (isometría) para la mayor parte de las aplicaciones galénicas, especialmente para su uso como portadores revestidos, donde la uniformidad del recubrimiento estará relacionada con la uniformidad en talla, por lo que es conveniente el uso de partículas esféricas y de superficie lisa. ^[6]

II.1.3 LIBERACIÓN DEL FÁRMACO A PARTIR DE LOS RESINATOS

Se ha podido, sin embargo, identificar un grupo de los factores que más afectan la liberación del fármaco contenido en los complejos con las RII:

Grado de reticulación de la resina.

Este es un factor de máxima importancia por su influencia en la cinética del complejo. Según crece el entrecruzamiento, disminuye la porosidad y poder de hinchamiento de los resinatos, con lo que se producen disminuciones significativas de la velocidad de erosión y también de la fracción de medicamento que es efectivamente liberado, ambos a consecuencia de los impedimentos estéricos al tránsito de los iones y la difusión, por el enrejado interior más tupido en las partículas de la resina.

Tamaño de partículas de la resina.

A medida que aumenta la talla de partícula, se alarga el recorrido a transitar por los iones para alcanzar los sitios de intercambio, con lo que se hace más lento el proceso de cesión. La superficie específica es inversamente proporcional al diámetro de las partículas, una menor talla de estas favorece adicionalmente el aumento de la velocidad de liberación por la vía del aumento de la superficie útil de difusión de los iones hacia el medio externo.

Fuerza iónica del medio.

El aumento de la fuerza iónica del medio en que se libera el fármaco, produce incrementos en la velocidad de liberación, ya que la disponibilidad aumentada de iones intercambiables lo hace más fácil. Es importante tener en cuenta que la afinidad de las resinas por diferentes iones, establece ordenamientos de selectividad que pueden variar la velocidad de intercambio en función de la abundancia relativa de iones en el medio.

Estructura y tamaño molecular del medicamento.

La masa y las dimensiones moleculares de los iones de principio activo afectan el intercambio con las resinas tanto en velocidad como magnitud. ^[6]

II.2 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Los sistemas de suministros de fármacos por liberación modificada o controlada pueden dividirse en cuatro categorías:

1. Liberación retardada
2. Liberación sostenida
3. Liberación en el sitio específico blanco
4. Liberación en el receptor blanco.

El objetivo de cualquier sistema de liberación de fármacos consiste en suministrar una cantidad terapéutica de fármaco al sitio apropiado del organismo, con lo que se alcance rápidamente la concentración de fármaco deseada y luego sea mantenida. Es decir, el sistema de liberación de fármacos debería suministrar fármaco a una velocidad determinada por las necesidades del organismo en un periodo estipulado de tratamiento. Este objetivo ideal apunta a los dos aspectos más importantes en la liberación de fármacos, especialmente, la ubicación espacial y la liberación temporal de un fármaco.

- **La Liberación espacial** se refiere a la orientación de un fármaco hacia un órgano o tejido específico.

-**Liberación temporal** se refiere al control de la velocidad de liberación controlada de fármacos hacia el tejido blanco.

Un sistema de liberación controlada de fármaco apropiadamente diseñado puede ser una gran contribución para resolver estos dos problemas. ^[7] Las formas de **liberación controlada** permiten la prolongación del tiempo de cesión del principio activo, a partir de la forma de dosificación, como sucede en la concepción clásica (prolongada o sostenida) y, además, controlan su liberación para que ésta se realice de acuerdo con una cinética preestablecida y reproducible.

En otras palabras, consigue una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación del principio activo perfectamente definida y reproducible. ^[8] Así surgieron las formas farmacéuticas:

Liberación prolongada (time-release forms). Tras la liberación inmediata de una dosis inicial de principio activo continúa liberando cantidades que aseguran niveles plasmáticos terapéuticos durante al menos 6-8 horas ^[8]

Liberación retardada (delayed-release forms). El fármaco se libera en un momento posterior después de la administración. La acción retardada se logra mediante la incorporación de una capa especial, tal como recubrimiento entérico, u otras barreras de tiempo tales como el tratamiento con formaldehído de cápsulas de gelatina blandas y duras. Los efectos de tales preparaciones son para prevenir los efectos secundarios relacionados con la presencia de fármacos en el estómago, proteger el medicamento de la degradación en el pH altamente ácido del jugo gástrico. ^[9]

Liberación sostenida (sustained-release forms). Los sistemas de liberación sostenida involucra a cualquier sistema de suministro de fármacos con el que se obtenga una liberación lenta del fármaco en un periodo extenso. ^[9] Después de la cesión inicial de fármaco la liberación se prolonga durante un tiempo relativamente largo, normalmente 24 horas. ^[8]

Liberación repetida (repeated-release forms): Una dosis del fármaco inicialmente se libera inmediatamente después de la administración, que es generalmente equivalente a una dosis única de la formulación del fármaco convencional. Después de un cierto período de tiempo, una dosis única segunda se libera. En un poco de preparación, una dosis única tercera se libera después de un cierto período de tiempo, tras la segunda dosis. La principal ventaja es que proporciona la oportunidad de suministrar dosis adicional (s) sin la necesidad de re-administración. Ejemplo de estos sistemas son los microgránulos o pellets encapsulados, con diferentes velocidades de liberación del activo en función del tipo de recubrimiento que tengan. ^[9]

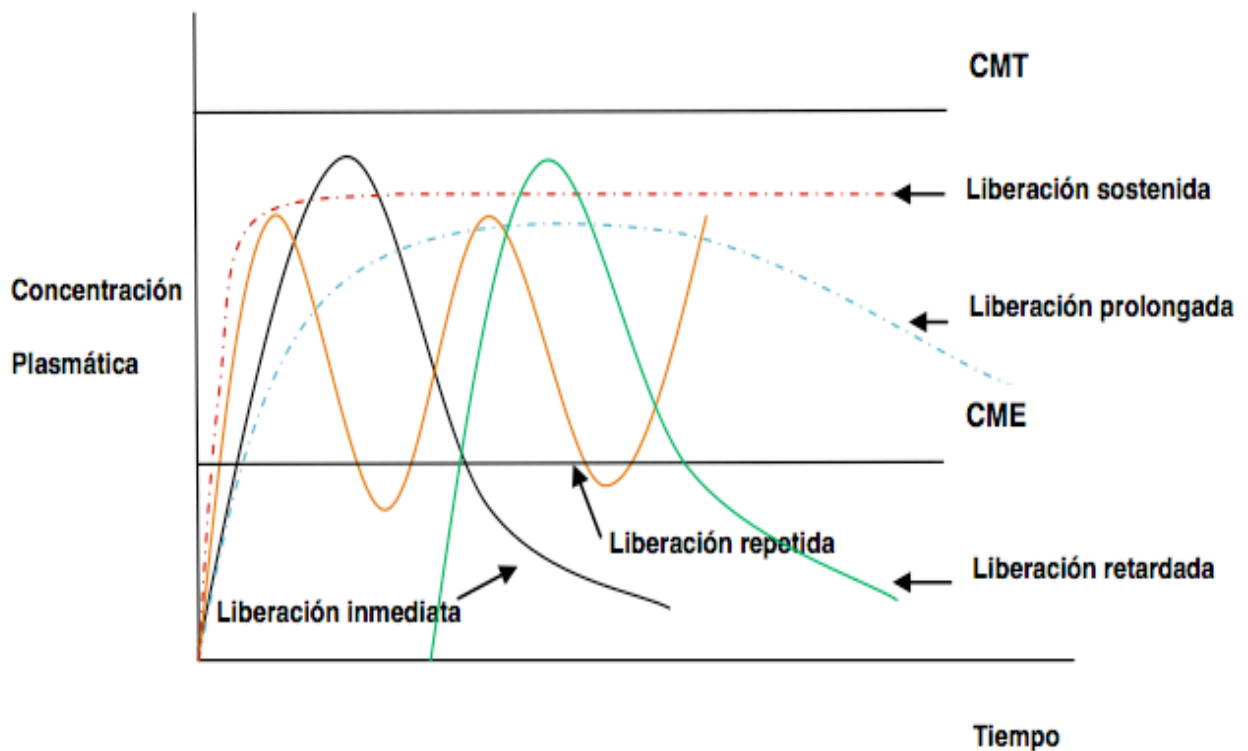


Figura 1. Representación de los diferentes sistemas de liberación.

II.2.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS POTENCIALES DE LA FARMACOTERAPIA

CONTROLADA.

Ventajas:

- Minimizar o eliminar los efectos adversos locales y sistémicos.
- Reducir la frecuencia de administración y la fluctuación de la concentración plasmática terapéutica.
- Reducir al mínimo la acumulación del fármaco con la administración crónica.
- Mejora la eficiencia en el tratamiento terapéutico o condiciones de control más rápidamente.
- Mejora la biodisponibilidad de algunos fármacos.
- Economía.

Desventajas:

- Vaciado de la dosis (dumping).
- La toxicidad puede ocurrir si el sistema falla.
- Se reduce la posibilidad de ajustes de dosis exactas.
- Necesidad de la educación adicional del paciente.
- No permite la terminación inmediata de la terapia con medicamentos.
- No se puede ejercer ningún control una vez que la forma de dosificación se administra.^[9]

II.3. MECANISMOS DE LIBERACIÓN EN FORMAS FARMACUTICAS ORALES.

Basado en el mecanismo de liberación éstos se clasifican como:

1. Sistemas de difusión
2. Sistemas de disolución
3. Productos de la erosión.
4. Los sistemas osmóticos de la bomba.
5. Resinas de intercambio iónico.

II.3.1. Sistemas de difusión:

En estos sistemas, la liberación del fármaco es determinada por una difusión a través de un polímero insoluble en agua, que controla el flujo de agua y la subsiguiente liberación de fármaco disuelto a partir de la forma de dosificación. La difusión se produce cuando un fármaco pasa a través del polímero que forma el dispositivo de liberación controlada. La difusión puede ocurrir a través de poros en la matriz del polímero o pasando entre las cadenas poliméricas. Estos se dividen en dos categorías:

A) Dispositivos de Reservorio

En este sistema un material polimérico insoluble encierra un núcleo con fármaco. Los fármacos se dividirán en la membrana y el intercambio con el fluido que rodea las partículas (o) la tableta. El agente activo se libera al medio ambiente circundante por proceso de difusión a través de la membrana limitante de la velocidad.

B) Dispositivos de Matriz

En los dispositivos de matriz, el fármaco activo se dispersa en la matriz del polímero para formar un sistema homogéneo conocido como un sistema de matriz. La difusión se produce cuando el fármaco pasa desde la matriz del polímero en el medio ambiente externo. A medida que la liberación continua, su tasa normalmente disminuye con este tipo de sistema, ya que el agente activo tiene una distancia progresivamente más largo para viajar y por tanto requiere un tiempo de difusión más para liberar.

II.3.2. SISTEMAS DE DISOLUCIÓN:

En estos productos, la velocidad de disolución del fármaco está controlada lentamente por polímeros solubles o por micro encapsulación. Una vez que el recubrimiento se disuelve, el medicamento está disponible para la disolución. Al variar el espesor de la capa y su composición, la tasa de liberación del fármaco puede controlarse. La mayor parte de los productos corresponde a dos categorías:

- A. Sistema de disolución encapsulado.
- B. Sistemas de disolución de matriz.

A. Sistema de disolución encapsulado.

En estos sistemas implica recubrimiento de las partículas individuales o gránulos del medicamento con un material de lenta disolución. Las partículas recubiertas se puede comprimir directamente en tabletas o colocadas en cápsulas. La velocidad de disolución del medicamento, se controla mediante microencapsulación. Una vez que el recubrimiento se disuelve, el medicamento está disponible para la disolución. Al variar el espesor de la capa y su composición, la tasa de liberación del fármaco puede controlarse.

Estos productos no deben ser masticados porque el recubrimiento puede ser dañado. Una de las ventajas de los productos en forma de pellets y encapsulados, es que el inicio de la absorción es menos sensible al vaciado del estómago.

B. Sistemas de disolución de matriz.

En este sistema un enfoque alternativo consiste en comprimir el fármaco con un vehículo de disolución lenta. Aquí, la tasa de liberación del fármaco está controlada por la tasa de penetración del fluido de disolución en la matriz, la porosidad, la presencia de aditivos hidrofóbicos y la capacidad de mojado de sistema, así como la superficie de la partícula.

II.3.3. SISTEMAS DE EROSIÓN:

En este sistema los fármacos o agentes activos se mezclan con polímeros biodegradables. Estos materiales se degradan en el cuerpo como resultado de los procesos biológicos naturales y la liberación del fármaco se produce a una velocidad constante. Entre polímeros biodegradables la mayoría están diseñados para degradarse como resultado de la hidrólisis de las cadenas de polímero en compuestos biológicamente aceptables y más pequeño progresivamente. La liberación del fármaco a partir de estos productos es controlada por la velocidad de erosión de una matriz de soporte. La velocidad de liberación se determina por la velocidad de erosión.

II.3.4. SISTEMAS OSMÓTICOS:

Los sistemas de bomba osmóticos son similares a un dispositivo de depósito, ya que contiene un agente osmótico (por ejemplo, el principio activo en forma de sal) que actúa para absorber agua del medio circundante a través de una membrana semi-permeable. La presión se genera dentro del dispositivo que obliga al principio activo fuera del dispositivo a través de un orificio (de un tamaño diseñado para minimizar la difusión de solutos, mientras que la prevención de la acumulación de una carga de presión hidrostática que tiene el efecto de disminuir la presión osmótica y cambiando las dimensiones. La ventaja de este tipo de productos es que la liberación constante es inalterada por el medio ambiente del tracto gastrointestinal y se basa simplemente en el paso del agua en la forma de dosificación. La velocidad de liberación se puede modificar mediante la alteración del agente osmótico y el tamaño del agujero.

II.3.5. RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO:

Las resinas de intercambio iónico son polímeros con enlaces entrecruzados insolubles en agua que contienen grupos formadores de sal en posición repetidas en la cadena de polímeros. El fármaco se une mezclando una dispersión de la resina, con una solución del fármaco; después el fármaco-resina se lava para eliminar los iones contaminantes y se seca para formar partículas o glóbulos.

La liberación a partir del complejo fármacos-resina depende del ambiente iónico, es decir, del pH y de la concentración de electrolitos dentro del tracto GI, así como de las propiedades de la resina.

Las moléculas del fármaco fijadas a las resina se liberan por intercambio con iones con la carga apropiada del tracto gastrointestinal, seguido de difusión de la moléculas de fármaco libre hacia el exterior de la resina. La velocidad de difusión es controlada por la superficie, la distancia de difusión y la cantidad de enlaces entrecruzados en la resina.

Esta técnica es aplicable a ciertos fármacos que tienen características particulares en cuanto a su relativamente afinidad para los polímeros utilizados.^[9]

II.4 PROPIEDADES PARA ELABORACION DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

La creación de sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada se ve sujeta a diversas variables de considerable importancia. Estas incluyen la vía de administración del fármaco, el tipo de sistema de liberación, la enfermedad a la que está siendo tratada, el paciente, la duración de la terapia y las propiedades del fármaco.

Es conveniente conocer las propiedades del fármaco para una buena selección en la elaboración del sistema, así como de polímeros retardantes junto con los excipientes de relleno, que tendrán un impacto sobre el mecanismo, liberación, propiedades fisicoquímicas como biológicas del fármaco. ^[9]

II.4.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS

1. Solubilidad acuosa y pKa

Un fármaco con buena solubilidad acuosa sirve como un buen candidato para formas de dosificación controlada de liberación. Los compuestos con solubilidad en agua muy baja por lo general sufren problemas de biodisponibilidad oral debido a las limitaciones de tiempo de tránsito gastrointestinal de las partículas no disueltas de fármaco y la solubilidad limitada en el sitio de absorción.

Con el pKa, sabemos que muchos fármacos son electrolitos débiles, lo que significa que se ionizan a distintos valores de pH. El porcentaje de ionización depende del valor del pKa, y puede ser descrito por la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

2. Coeficiente de partición

Entre el tiempo en que un fármaco se administra y el tiempo que se elimina del organismo, este debe difundirse a través de una variedad de membranas biológicas que actúan como barreras lipídicas. Un criterio importante en la evaluación de la capacidad de un fármaco para penetrar estas membranas lipídicas es su coeficiente de partición, aparente aceite / agua definida como:

$$K = C_o / C_w$$

Donde, C_o es la concentración en equilibrio de todas las formas del fármaco por ejemplo ionizadas y no ionizadas, en la fase orgánica del equilibrio, y C_w = concentración en el equilibrio de todas las formas en la fase acuosa.

Los fármacos con un **Coeficiente de partición** que son extremadamente altos o muy bajos, en general son más pobres candidatos para la formulación en formas de dosificación de liberación modificada.

3. Estabilidad de los fármacos.

La estabilidad es otra de las propiedades fisicoquímicas a considerar en el diseño de sistemas de liberación sostenida. La pérdida del fármaco a través de la hidrólisis ácida o en el metabolismo en el tracto GI es de importancia en el caso de las formas farmacéuticas orales. Formas farmacéuticas en estado sólido sufren degradación a velocidad mucho más lenta que un fármaco en solución o una suspensión, es posible mejorar de manera significativa la biodisponibilidad relativa de un fármaco que es inestable en el tracto gastrointestinal colocándola en una forma de liberación controlada de disponibilidad lenta. En el caso de estos fármacos que son inestables en el estómago lo más apropiado sería una unidad que libera su contenido sólo en el intestino.

En fármacos inestables expuestos a medios intestinales sucede a la inversa, lo más apropiado es que la unidad libere su contenido sólo en el estómago.

4. Unión a proteínas

El complejo fármaco-proteína puede servir como un reservorio o almacén en el espacio vascular para la liberación controlada de fármaco hacia los tejidos extravasculares, pero sólo en el caso de los fármacos que exhiben un alto grado de unión. Las principales fuerzas de atracción responsable de la unión son las fuerzas Van der Waals, enlaces de hidrógeno y fuerzas electrostáticas.

5. Tamaño molecular y la difusividad

Además de difusión a través de estas membranas biológicas, en muchos sistemas de liberación sostenida deben difundirse a través de una membrana polimérica o matriz que se utiliza para controlar su cinética de liberación. La capacidad de un fármaco para difundirse a través de la membrana polimérica o matriz que se utiliza para controlar sus membranas de liberación cinética es una función de su difusividad (coeficiente de difusión), en función de su tamaño molecular (o peso molecular).^[9]

II.4.2. FACTORES BIÓLOGICOS DE LOS FÁRMACOS

1. Absorción

La velocidad, la extensión y la uniformidad de la absorción de un fármaco, son factores importantes cuando se considera su formulación en un sistema de liberación controlada. Puesto que el paso limitante en la administración de fármacos a partir de un sistema de liberación controlada es la forma farmacéutica, y no de la absorción. Una rápida velocidad de absorción del fármaco es requerida para un buen control de la concentración plasmática. La extensión y la uniformidad de la absorción de un fármaco que se ve reflejada en su biodisponibilidad y en la fracción de la dosis total absorbida pueden ser bastante bajas por una variedad de razones, tales como la variabilidad en la permeabilidad a lo largo del tracto gastrointestinal.

2. Distribución

La distribución de un fármaco en los espacios vasculares y extravasculares del organismo es un factor importante en su cinética de eliminación total. Dos parámetros que se utilizan para describir las características de distribución. El valor del volumen de distribución aparente puede ser utilizado como guía para estudios adicionales y como predicción para saber el régimen de dosificación del fármaco y en consecuencia la necesidad para emplear un sistema de liberación controlada. $V = \text{Dosis} / C_0$

3. Metabolismo

La conversión metabólica de un fármaco a otro producto químico por lo general se puede considerar en el diseño de un sistema de liberación controlada. Mientras se conozca la ubicación, la velocidad, el grado de metabolismo y la constante de velocidad de los procesos no sea demasiado grande se podrá desarrollar un sistema de liberación controlada exitoso.

Existen dos factores asociados con el metabolismo de algunos fármacos. Uno es la capacidad del fármaco para inducir o inhibir la síntesis de la enzimática y el otro es el nivel fluctuante sangre del fármaco debido al metabolismo intestinal (o en otro tejido) a través del efecto de primer paso hepático.

4. Vida media de eliminación.

La velocidad de eliminación de un fármaco se describe cuantitativamente por su vida media biológica ($t_{1/2}$) de un fármaco que está relacionada con su volumen aparente de distribución (V) y su depuración sistémica. Cuando:

$$t_{1/2} = 0,693 V / Cl_s = 0,693 V AUC / \text{dosis}$$

Cl_s = depuración sistémica.

Un medicamento con una vida media corta, requiere una dosificación frecuente, y esto hace que sea un candidato deseable para una formulación de liberación controlada. Por otra parte, un fármaco con una larga vida media se dosifica a intervalos de tiempo mayores, y por lo tanto no hay necesidad de un sistema de liberación controlada.

5. Efectos Adversos

Existen muy pocos fármacos cuyas concentraciones terapéuticas específicas se conozcan. En cambio, se enumera un rango de concentración terapéuticas, con un aumento de los efectos tóxicos esperados por encima de este rango y una caída de la respuesta terapéutica deseada por debajo de ese rango. En el caso de algunos fármacos la incidencia de efectos adversos sumada a la toxicidad se cree que es función de la concentración plasmática.

6. Margen de seguridad

El margen de seguridad de un medicamento utilizado principalmente para medir su índice terapéutico. En señal de liberación controlada se puede considerar para ser terapéuticamente segura y eficaz en el control del fármaco en la terapia. Especialmente para fármacos potentes, cuyo intervalo de concentración terapéutica es estrecha, el valor de índice terapéutico es pequeño. Por ejemplo: glucósidos cardiacos, medicamentos antiarrítmicos, etc. ^[9]

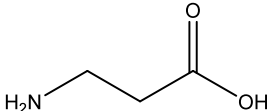
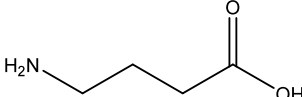
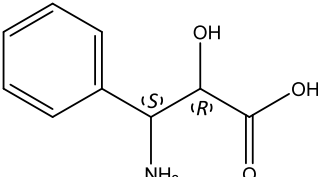
II.5 MONÓMEROS TIPO N-METACRILAMIDO- ω -ÁMINOACIDOS

II.5.1 ω -aminoácidos

Los aminoácidos, son compuestos orgánicos caracterizados por tener en su estructura, un grupo amino y un ácido carboxílico, con la forma general, $H_3N^+-(CR^1R^2)_n-CO_2^-$. Desde el punto de vista de la nomenclatura química, los átomos de carbono que constituyen la cadena unida al grupo ácido carboxílico, se suelen designar del más próximo al más lejano, con las letras griegas, α (alfa), β (beta), γ (gamma) y así sucesivamente. Los aminoácidos en los que el grupo amino sustituye al último carbono se les conoce como omega aminoácidos, (ω -aminoácidos). ^{[10][11]}

Los ω -aminoácidos presentan un carácter hidrofóbico o apolar, que es más marcado, cuanto mayor es la longitud de la cadena hidrocarbonada, (n).^{[10] [11]} Existe un particular interés en esta clase de aminoácidos en el área de síntesis orgánica, e.g. la exploración de nuevas moléculas con actividad biológica, en el área farmacéutica, como la liberación controlada de fármacos, aplicaciones biomédicas, biomateriales, etc.^[12]

Cuadro 1. Ejemplos de ω -aminoácidos encontrados en fuentes biológicas.^{[10][13][14]}

<p><i>β-alanina, (ácido 3-Aminopropanóico):</i> Componente importante del ácido pantoténico (vitamina B₅).</p>	
<p><i>Ácido γ-aminobutírico, (GABA):</i> Principal neurotransmisor inhibitor del SNC.</p>	
<p><i>β-fenilisoerina [(2R,3S) Ácido 3-amino-2-hidroxi-3-fenilpropanóico]:</i> presente en el Taxol, un potente agente anticancerígeno.</p>	

Se ha reportado la utilización de este tipo de aminoácidos en la síntesis de monómeros, principalmente de tipo vinílico, para dar lugar a macromoléculas con propiedades hidrofóbicas. La capacidad de disociación de los grupos ionizables que presentan, posibilita la generación de materiales sensibles al pH, aunque se han estudiado en su mayoría, por proporcionar hidrofobicidad a copolímeros lineales o entrecruzados con monómeros hidrofílicos o monómeros sensibles a la temperatura.^[15]

II. 5.2 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA ACÍLICA

Una sustitución nucleofílica acílica, es una reacción en la cual se da una sustitución nucleofílica en la posición carbonílica de un compuesto acílico ($R-CO^W$) por un nucleófilo. El compuesto acílico, posee un sustituyente enlazado al grupo carbonilo, el cual actúa como grupo saliente. En esta reacción se verifican dos etapas: en la primera, se tiene lugar el ataque del nucleófilo sobre el carbono carbonílico, generando un intermediario tetraédrico compuesto por, el nucleófilo, el grupo saliente y el átomo de oxígeno cargado negativamente, estos unidos al átomo de carbono central. En la segunda etapa, el alcóxido revierte a grupo carbonilo, el grupo saliente es expulsado y el nucleófilo toma la posición ocupada anteriormente por el grupo saliente.^[16] (Figura 2)

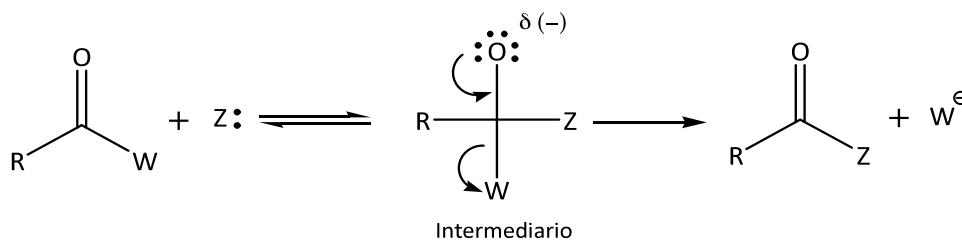


Figura 2. Sustitución nucleofílica acílica (W , es el grupo saliente y Z , es el nucleófilo).^[17]

En este tipo de reacción, son importantes tanto los factores estéricos como los electrónicos. Con respecto a los primeros, los grupos voluminosos podrían llegar a causar un impedimento estérico, oponiéndose a la formación del intermediario tetraédrico; en lo que se refiere al factor electrónico, la reactividad del sustrato viene dada por el grado de deslocalización electrónica, desde el grupo saliente hacia el carbonilo. Mientras mayor sea

el carácter electroceptor del átomo o grupo saliente, más rápida será la reacción, este hecho facilita el ataque del nucleófilo al carbono del carbonilo, el cual se encontrará deficiente de electrones y que además un electroceptor ayuda al acomodo de la carga en el intermediario tetraédrico.^[17]

II.5.3 REACCIÓN DE SCHOTTEN-BAUMANN

La reacción de Schotten-Baumann, es un método desarrollado para la síntesis de amidas a partir de aminas y cloruros de ácido, descrito por C. Schotten y E. Baumann en 1883.^[18] El procedimiento consiste en la adición de un cloruro de ácido en pequeñas cantidades a una solución alcalina de amina; agitando para ello vigorosamente la mezcla, donde a menudo es requerido el enfriamiento. El éxito del método se debe a la elevada nucleofilia de las aminas.^[19] (Figura 3)

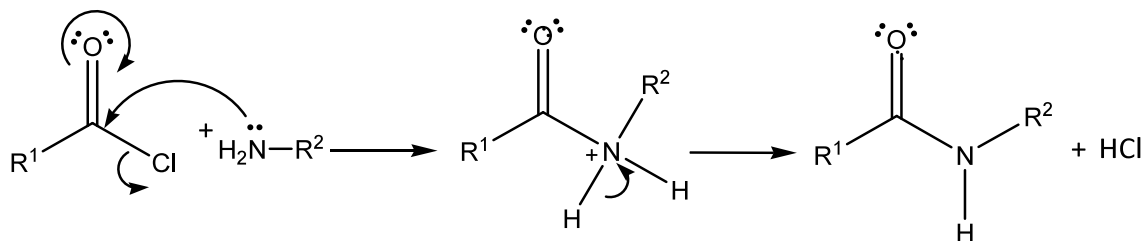
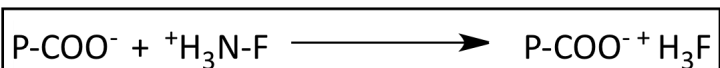


Figura 3. Mecanismo de la reacción de Schotten-Baumann.^[20]

Es frecuente el uso de un sistema de dos fases de disolvente, que implica agua y un solvente orgánico, e.g. diclorometano, éter etílico o tetrahidrofurano; la base en la fase acuosa, neutraliza el ácido generado en la reacción, mientras que los reactivos y productos se mantienen en la fase orgánica, lo que frecuentemente se conoce como condiciones de Schotten-Baumann.^[21]

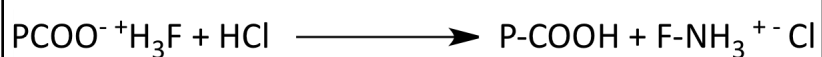
II.6 MARCO TEÓRICO

Los polímeros que contienen grupos ionizables a lo largo de su cadena se conocen como polielectrolitos. Los polielectrolitos con grupo ácidos (aniónicos), pueden formar complejos con fármacos que contienen grupos amino (catiónicos), como la muestra la siguiente esquema:

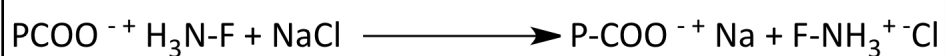


Para que el complejo fármaco – electrolito sea insoluble en agua pura se requiere que el polielectrolito sea hidrofóbico. Cuando estos complejos son administrados vía oral, el fármaco es liberado por un proceso de intercambio iónico como lo muestra el siguiente esquema:

En el estómago:



En el intestino:



Los polielectrolitos lineales (no reticulados), han demostrado cinéticas de liberación de orden cero constantes. Recientemente se sintetizaron una variedad de polímeros los cuales contienen unidades repetitivas hidrofóbicas con grupos ácido carboxílico terminal, en el cual se pudo evaluar la capacidad de estos materiales para formar complejos con el fármaco propranolol.

En el cual en este caso se seleccionó propranolol debido a que ya existen reportes previos de la formación de complejos con poliácidos. De esta forma se evaluó el potencial de los complejos formados para la liberación del fármaco por intercambio iónico. Propranolol representa a una familia de antihipertensivos (bloqueadores beta) con tiempo de vida corto (2 a 3h), por lo que sistemas de liberación prolongada reducen la frecuencia de dosificación, haciéndolos más conveniente para el paciente y optimizando la farmacoterapia.^[22]

CAPÍTULO III
EXPERIMENTAL

III.1.1 APARATOS Y REACTIVOS

Equipos

1. Agitador magnético VWR Dyla-Dual
2. Balanza analítica Denver Instrument M-200
3. Recirculador de agua con temperatura controlada, Cole-Parmer Polystat
4. Destilador de solventes a presión reducida, Haake Buchler
5. Espectrofotómetro UV/Vis Beckman Coulter DU 520, Single Cell module
6. Espectrómetro de Infrarrojo Spectrum One FT-IR
7. Medidor de pH Corning Scholar
8. Ultrasonido Branson

Reactivos

1. Ácido g-aminobutírico, Ácido 6-aminocapróico, Ácido 8-aminocaprílico, Ácido 11-aminoundecanóico (Sigma-Aldrich Inc.)
2. Ácido clorhídrico 38% (HCl) (Sigma-Aldrich Inc.)
3. Benzofenona (Sigma Chemical Co.)
4. Cloruro de metacrililoilo (Sigma-Aldrich Inc.)
5. Cloruro de sodio (NaCl) (J.T. Baker)
6. Fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4) (Productos Químicos Monterrey S.A. de C.V.)
7. Fosfato de sodio dibásico anhidro (NaHPO_4) (Mallincrodt)

- 8 Fosfato de sodio monobásico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (Mallincrodt)
- 9 Hidróxido de sodio (NaOH) (J.T. Baker)
- 10 Sodio metálico (Sigma-Aldrich Inc.)
- 11 Sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4) (Spectrum Chemical Mfg. Corp.)

Disolventes

1. Cloroformo (Productos Químicos Monterrey S.A. de C.V.)
2. Etanol (Productos Químicos Monterrey S.A. de C.V.)
3. Éter etílico (Productos Químicos Monterrey S.A. de C.V.)
4. Metanol (Productos Químicos Monterrey S.A. de C.V.)
5. Tetrahidrofurano grado HPLC (Spectrum Chemical Mfg. Corp.), purificado en reflujo con sodio metálico y benzofenona como indicador.
6. Tolueno (J.T. Baker)

Gases

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

III. 2. OBTENCIÓN DEL MONÓMERO Y POLÍMERO CORRESPONDIENTE

III.2.1 SÍNTESIS DE MONÓMEROS TIPO N-METACRILAMIDO- ω -AMINOÁCIDOS

La síntesis de los monómeros (c), se llevó a cabo por el método de Schotten-Baumann, referido a la formación de amidas por acilación de aminas primarias, ver Figura (4). La reacción de síntesis se realizó a partir de cloruro de metacrililo (b) y tres ω -aminoácidos (a), con diferente número de metilenos (n).

a) NMAHe, sintetizado a partir de ácido 6-aminocaprónico(n=5)

b) NMAOc, sintetizado a partir de ácido 8-aminooctanóico (n=7)

c) NMAUn, sintetizado a partir de ácido 11-aminoundecanóico (n=10)

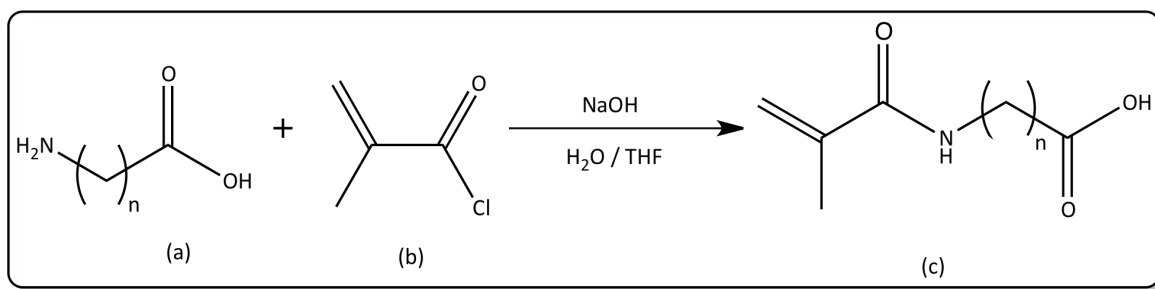


Figura 4. Reacción de síntesis para los monómeros tipo N-metacrilamido- ω -aminoácidos.

La síntesis se realizó de la misma forma con los 3 diferentes ácidos mediante este procedimiento:

1. En un matraz bola de 250 ml se disolvió 5 g de ácido 11-aminoundecanóico (24.8 mmol) en una disolución acuosa de NaOH (1 N)/THF 20 % v/v.
2. La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se mantuvo con agitación constante.
3. Enseguida, se adicionó lentamente 3.9 g de cloruro de metacrililoilo (37.3 mmol) durante 3 h. Después se continuó la agitación por 1 h a 25 °C.
4. Se filtró al vacío y el filtrado se acidificó con HCl (2 N) hasta un pH=3, conservando la mezcla 0 °C y con agitación constante.
5. El precipitado formado, se extrajo con éter etílico.
6. La fase orgánica se lavó con una disolución de HCl diluido y posteriormente con agua destilada.
7. Se secó con MgSO₄ anhidro y se filtró al vacío.

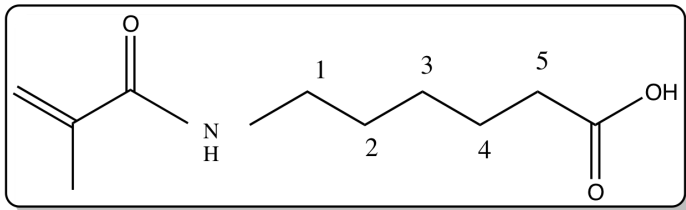


Figura 5. Ácido N-metacrilamido-6-Hexanóico. (NMAHe). Sólido blanco, 55 % rend.

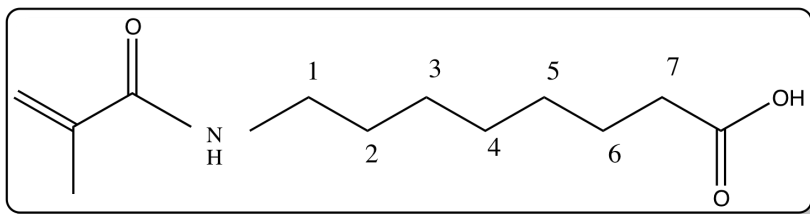


Figura 6. Ácido N-metacrilamido-8-octanóico (NMAOc). Sólido blanco, 57% rend.

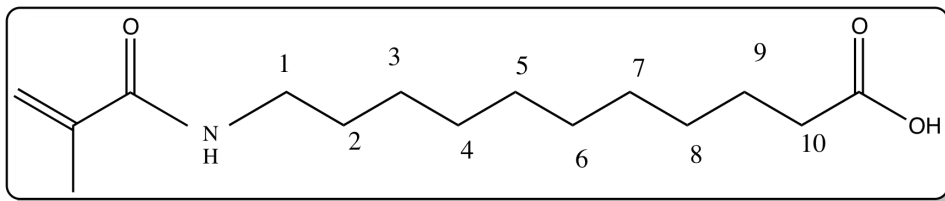


Figura 7. Ácido N-metacrilamido-11-undecanóico (NMAUn). Sólido blanco, 92% rend.

III.2.2. SÍNTESIS DE POLÍMEROS.

A partir de los monómeros NMAHe, NMAOc y NMAUn, se realizó esta metodología cada uno por separado para lograr la polimerización vía radicales libres del monómero:

1. En un matraz Schlenk se preparó una solución 1 M, con el monómero, THF seco y el iniciador AIBN al 5%.

2. Secado de THF:

-El THF utilizado en reacciones anhidras se purificó mediante destilación bajo atmósfera inerte de argón en presencia de sodio metálico y benzofenona como indicador del secado.

-La destilación permaneció hasta que el disolvente adquirió un color azul intenso, característico a la formación del cetilo e indicativo de la condición anhidra y libre de oxígeno del disolvente.

3. Burbujeo de solución:

-El matraz con la solución se desgasificó con argón por un tiempo de 1 minuto y agitación constante.

-Posteriormente se congeló la solución con hielo seco y acetona.

-Se dejó 1 minutos a vacío, hasta que se descongeló la solución.

-Este procedimiento se realizó en 5 ocasiones.

4. El matraz se puso en un baño de aceite a temperatura de 60 °C por 72 horas, con agitación constante.
5. Una vez obtenido el polímero, se purificó con éter de petróleo.
6. El polímero ya purificado, debido a sus propiedades de hidrofobicidad, se secó en una estufa a vacío a temperatura de 120 °C, durante 8 horas.

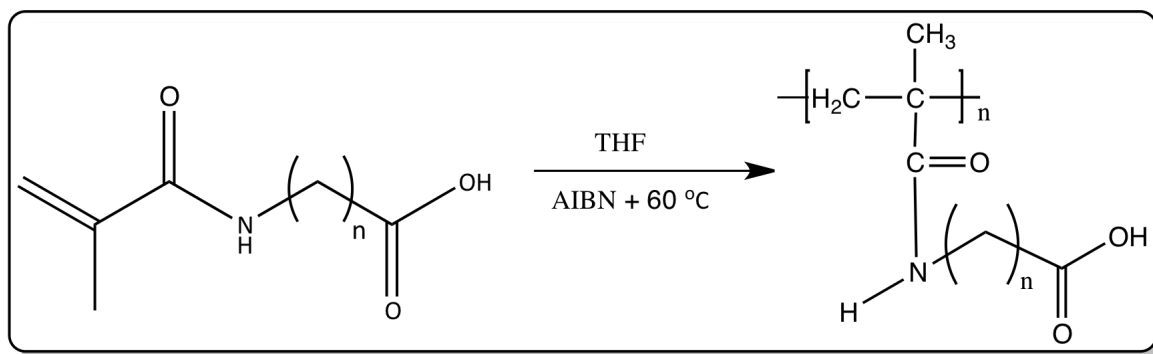


Figura 8. Reacción para obtención de polímeros.

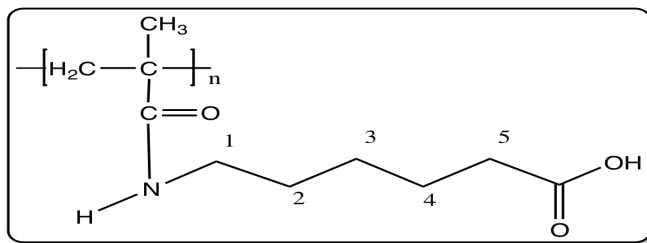


Figura 9. Estructura del Poli (ácido- N-metacrilamido-6-hexanóico). P (NMAHe) n=5

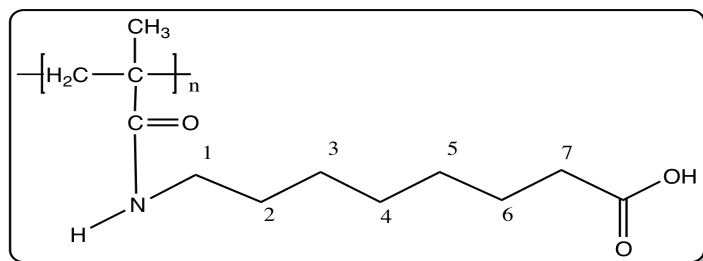


Figura 10. Estructura del Poli (ácido - N-metacrilamido-8-octanóico). P (NMAOc) n= 7



Figura 11. Estructura del Poli (ácido-N-metacrilamido-11-undecanóico). P (NMAUn) n=10

II.2.3 FORMACIÓN DE SAL DEL POLÍMERO.

Debido a la insolubilidad del polímero se optó por trasformarlo a sal de Potasio.

1. Se disolvió polímero en 20 ml de metanol HPLC, se llevó esta solución a 0 °C con baño de hielo.
2. Posteriormente en otro vaso, se disolvió hidróxido de potasio en 20 ml de metanol.
3. Una vez listas ambas soluciones se agregó gota a gota la solución del polímero en la de hidróxido de potasio, en la cual se observó cómo se formaba una solución blanca.
4. Una vez obtenida esta mezcla se precipitó en éter etílico, se dejó que se volatilizara el éter y finalmente se obtuvo un sólido chicloso.

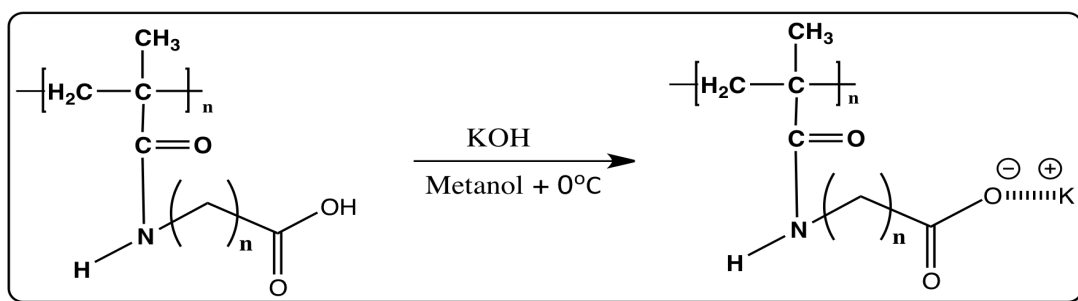


Figura 12. Reacción para la obtención de sal potásica de los polímeros.

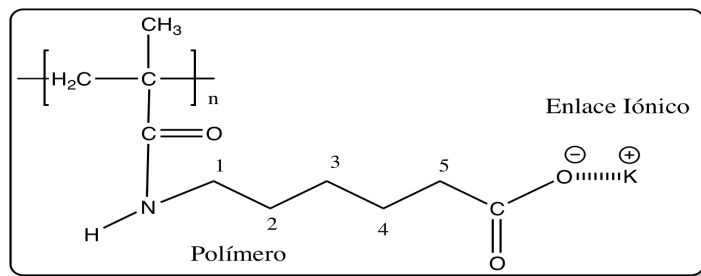


Figura 13. Estructura de la sal potásica de Poli (ácido- N-metacrilamido-6-hexanóico).

P(NMAOc) n=5.

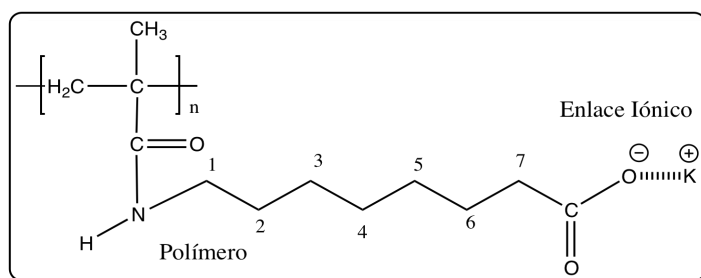


Figura 14. Estructura de la sal potásica de Poli (ácido- N-metacrilamido-8-octanóico).

P(NMAOc) n= 7.

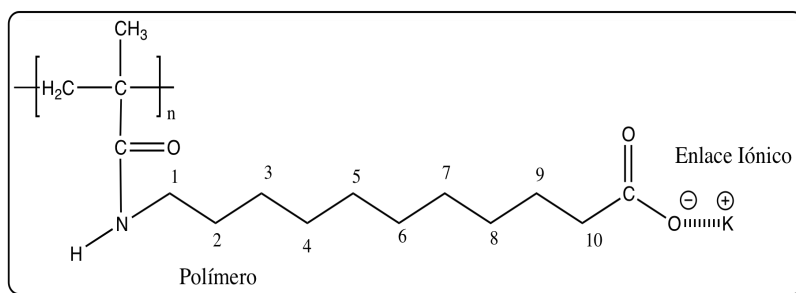


Figura 15. Estructura de la sal potásica de Poli (ácido- N-metacrilamido-11

undecanóico). P(NMAUn) n=10 .

III.3 FORMACIÓN DEL COMPLEJO (POLÍMERO – PROPRANOLOL • HCl).

El complejo polielectrolito – propranolol se preparó de la siguiente forma:

1. En un vaso de precipitado se disolvió la sal del polímero adecuadamente en 20 ml de agua destilada.
2. En otro vaso se disolvió propranolol • HCl, también en un volumen 20 ml de agua destilada, se ajustó la solución a un pH de 7.4 mediante una solución de NaOH 1M.
3. Una vez formadas las soluciones, se mezcló agregando gota por gota la solución de la sal del polímero a la del propranolol con agitación constante a 37°C, en la cual se observó adecuadamente un precipitado blanco.
4. Se filtró a vacío la solución y se rescató un precipitado blanco con consistencia chiclosa.
5. El producto se lavó con agua destilada y posteriormente se secó a 40 °C por 1 día a presión reducida.

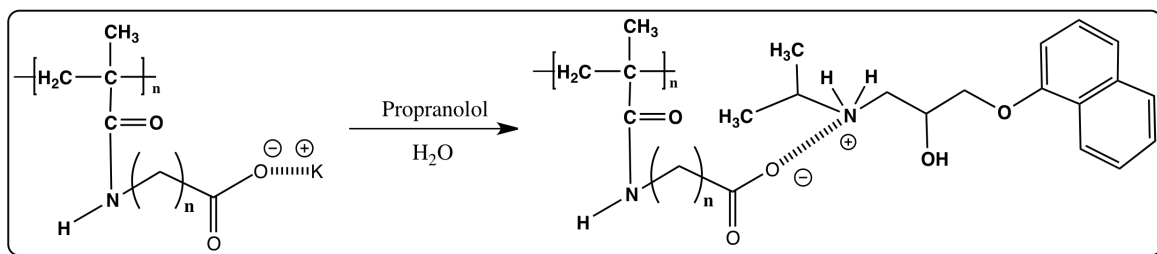


Figura 16. Reacción para la obtención de complejos

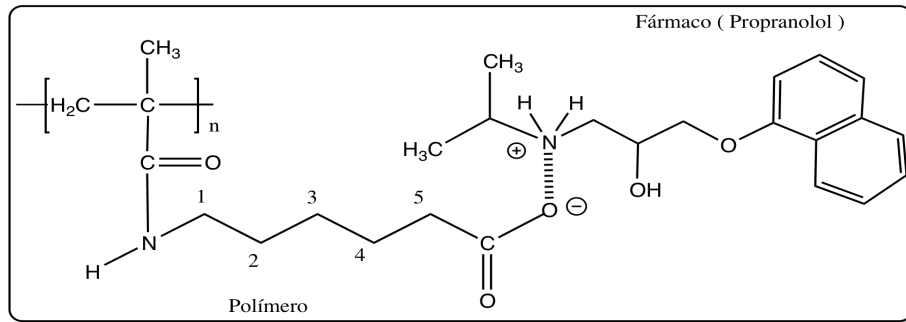


Figura 17. Estructura del complejo propranolol - P(NMAHe) n=5

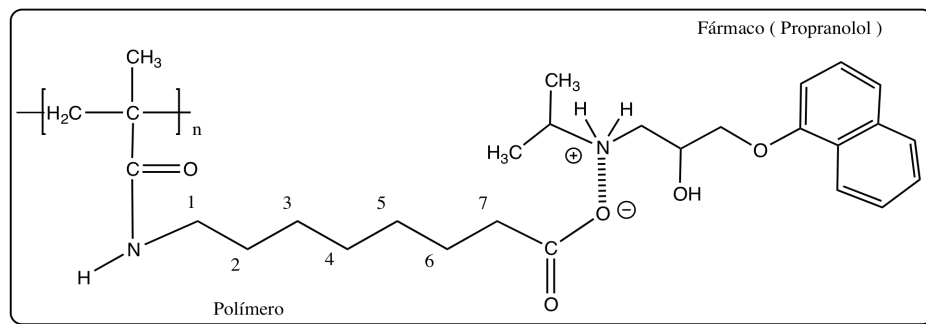


Figura 18. Estructura del complejo propranolol - P(NMAOc) n=7

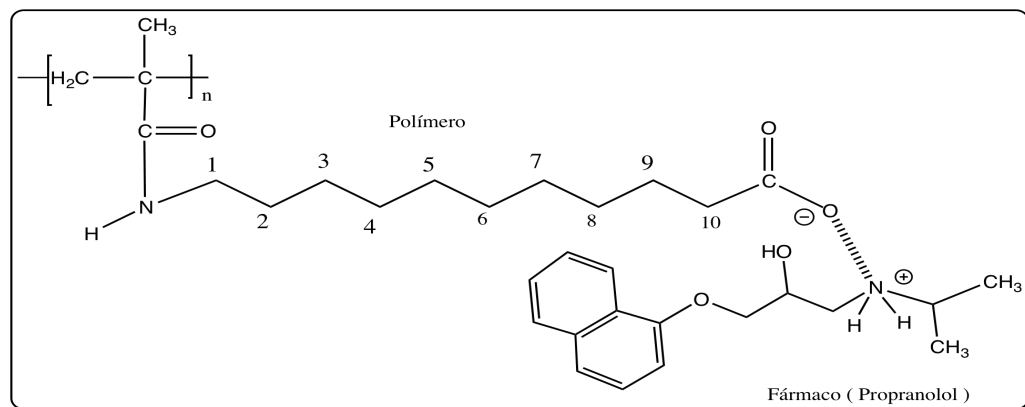


Figura 19. Estructura del complejo propranolol - P(NMAUn) n=10

III.4 CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO.

III.4.1. Determinación del contenido de propranolol en el complejo.

1. Se tomó 10 mg del complejo y se disolvió en / 100 ml de solución amortiguadora pH = 8 por 24 hrs.
2. Al terminar la disolución, se filtró la solución en micro filtros.
3. El contenido de propranolol se determinó por espectrofotometría en la región de ultravioleta a una longitud de 288 nm. Utilizando las diferentes curvas estándar de propranolol, se aplicó la fórmula $X = \frac{ABS \cdot b}{m}$. (Anexo 1)

III.4.2. ANÁLISIS POR INFRARROJO.

Se obtuvo el espectro de infrarrojo de los diferentes complejos por método de pastilla de KBr.

III. 5 ELABORACIÓN DE TABLETAS.

1. Se utilizó 200 mg de complejo.
2. Se utilizó compresión directa con una matriz de 13 mm de diámetro, prensa Carver, con una fuerza de compresión de 3000 Kg
3. Para cada complejo se formaron 3 tabletas.

III.6 PRUEBAS DE LIBERACIÓN DE TABLETAS DE COMPLEJO EN MEDIO GÁSTRICO

E INTESTINAL SIMULADO.

Una vez obtenidos los tres comprimidos de cada uno de los tres distintos polímeros que se usaron, se optó por utilizar vasos de precipitados enchaquetados (Sistema batch) con una adecuada recirculación para mantener una temperatura y volúmen constante.

1. Se utilizaron medios simulados intestinales y gastrointestinales sin enzimas a pH 1.2 , 6.8 y 7.4
2. Temperatura de 37 °C.
3. Volumen: 800 ml por vaso.
4. Volumen de alícuota 1ml.
5. Tiempos de muestreo 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720, 1440 minutos y se finalizó con un muestreo hasta las 24 horas.
6. Una vez obtenidas las distintas alícuotas de todas nuestras muestras, se uso un espectrofotómetro UV visible con una absorbancia de 288nm.

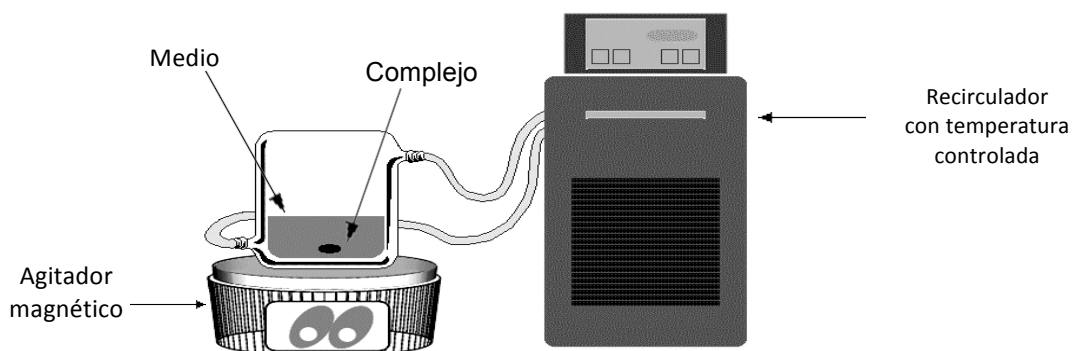


Figura 20. Esquema del sistema empleado para los estudios de disolución

III.6.1 PREPARACIÓN DE LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN DE ACUERDO CON LA FEUM.

III.6.1.1 FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO (FGS) (SIN ENZIMAS)

- **pH 1.2** = Se disolvió 2 g de NaCl en 750 ml de H₂O purificada, y se agregó en 7 ml de HCl concentrado, así mismo agua suficiente para obtener 1000 ml.

III.6.1.2. FLUIDO INTESTINAL SIMULADO (FIS) SIN ENZIMAS)

- **pH 6.8** = Se disolvió 6.8 g de fosfato monobásico de sodio en 250 ml de H₂O purificada, posteriormente se agregaron 77 ml de solución NaOH 0.2 N y 500 ml de H₂O hasta 1000 ml.

- **pH 7.4** = Se disolvió 6.8 g de Fosfato monobásico de Sodio en 250 ml de H₂O purificada, posteriormente se agregaron 190 ml de solución NaOH 0.2 N y 500 ml de H₂O hasta 1000 ml.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS

SÍNTESIS DE MONÓMEROS.

Se obtuvieron tres monómeros tipo metacrilamida, que presentan en su estructura química, un grupo amida, una cadena alquílica lineal y un grupo ácido carboxílico terminal Figura (21). La reacción de síntesis se basó en una sustitución nucleofílica acílica en la cual, la amina nucleofílica del ω -aminoácido, ataca la posición del carbonilo del cloruro de metacrililo; dicha reacción lleva a la producción de HCl, el cual se neutralizó con NaOH acuoso, para evitar la formación de una sal en la amina, la cual no sería reactiva y se tendría una disminución en el rendimiento, de este modo se canalizó la reacción hacia la formación de la amida conservándose un pH alcalino que mantiene a la amina en su forma libre y por tanto nucleofílica.

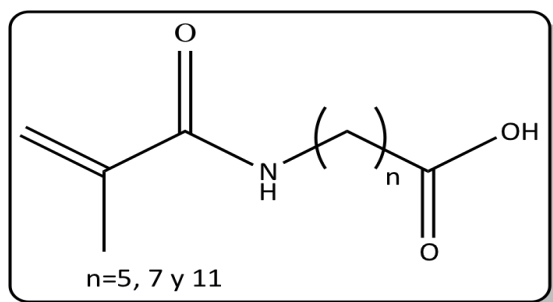


Figura 21. Estructura general de monómeros tipo N-metacrilamido- ω -aminoácidos.

Los rendimientos obtenidos de NMAHe y NMAUn fueron los más altos, siendo de 97 % y 92 % respectivamente, mayores a los reportados. Para NMAOc, el rendimiento fue de 57%.

CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS.

Se logró obtener los distintos complejos derivados de los polielectrolitos con 5, 7 y 10 metilenos. De los cuales se muestra los espectros FT-IR con las señales a 1395 cm^{-1} que representa el estiramiento del enlace C-N del propranolol, 1537 cm^{-1} la vibración del grupo carboxilato del polímero y amina del fármaco. Finalmente a 1714 cm^{-1} la señal de estiramiento C=O del carbonilo de la amida representando al polielectrolito, indicando satisfactoriamente que se logró la incorporación del fármaco a nuestro polímero, unido principalmente por enlaces iónicos.

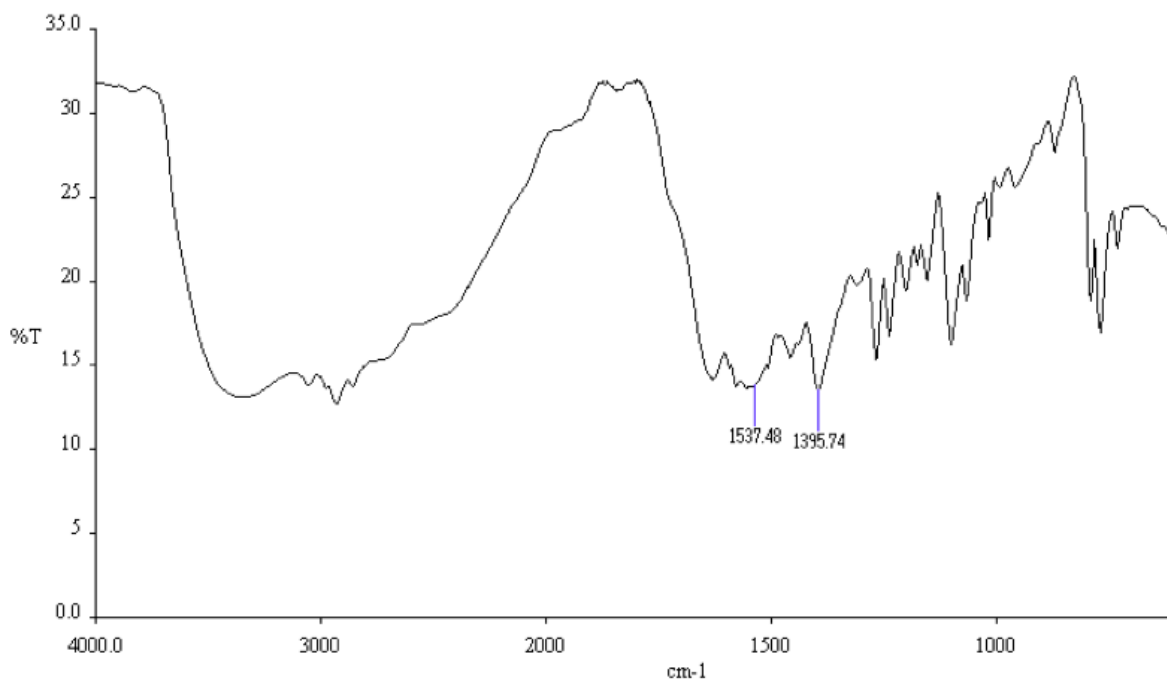


Figura 22. Espectro de infrarrojo del complejo propranolol - P(NMAHe) n=5

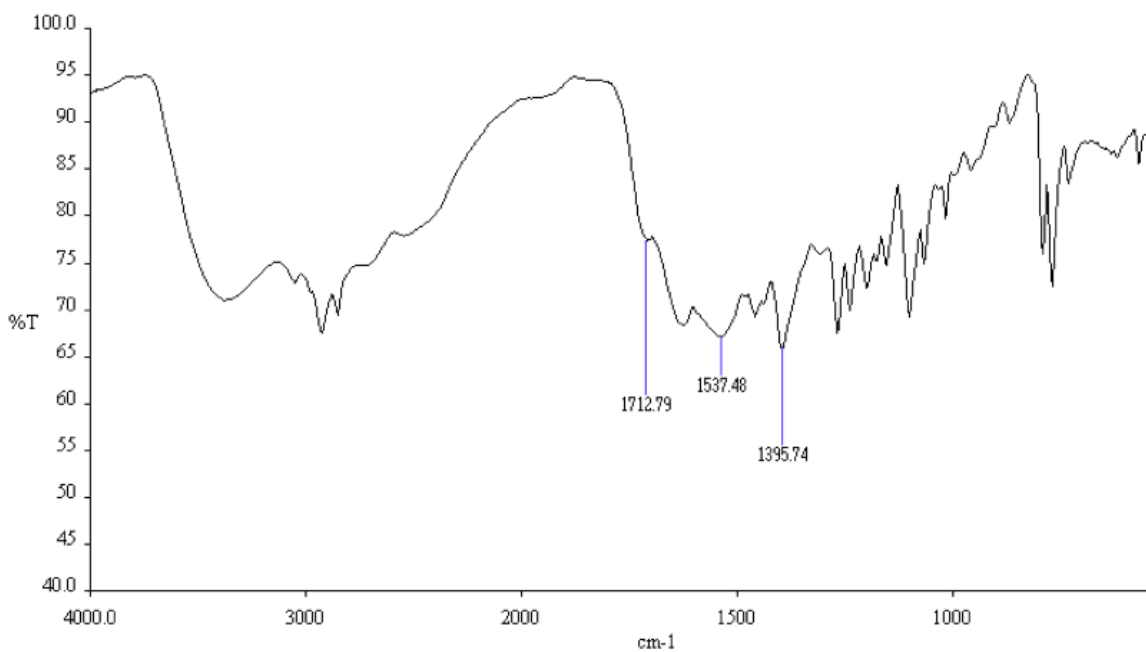


Figura 23. Espectro de infrarrojo del complejo propranolol - P(NMAOc) n=7

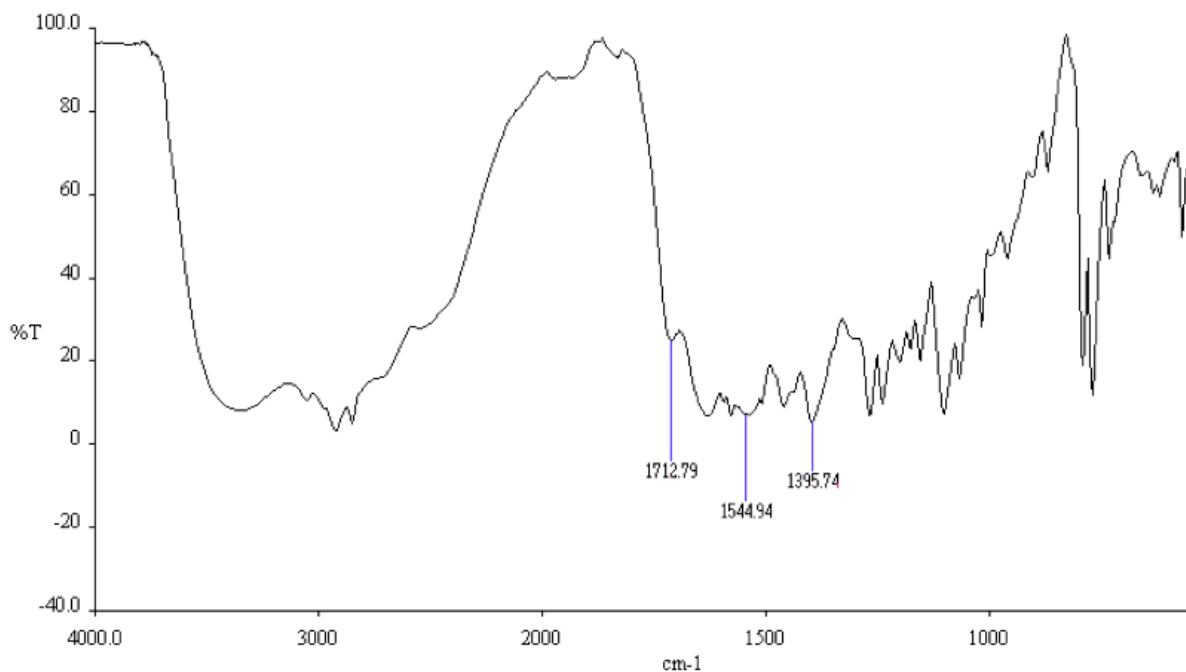


Figura 24. Espectro de infrarrojo del complejo propranolol - P(NMAUn) n=10.

Grupo funcional	Mómeros		
	NMAHe	NMAOc	NMAUn
C=O, COOH		1712	1712
C=O (COO ⁻)	1537	1537	1544
C-N	1395	1395	1395

Cuadro 2. Datos espectroscópicos de FT-IR (cm⁻¹).

DETERMINACIÓN DEL % DE FÁRMACO EN COMPLEJOS Y PRUEBAS DE DISOLUCIÓN.

Dentro de la variedad de complejos que se obtuvieron, se encontró como difiere el % de fármaco unido a cada uno de los polímeros. En el caso del complejo P(NMAOc) se reportó que contiene un 54.58% de fármaco y el resto de polímero, el complejo P(NMAOc) contiene un 50.74% de fármaco y finalmente el complejo P(NMAUn) un 33.4%.

Las pruebas de disolución en los medios gastrointestinales se muestra en la figura (25), con la variedad de complejos formados, lo que indica como en medios ácidos (pH 1.2) existe una liberación mínima del fármaco, en comparación de los otros medios (pH 6.8, 7.4) con lo cual era uno de los objetivos de este sistema. En la cual se logró observar como se formó una barrera gelatinosa, lo que disminuyó la velocidad de liberación del fármaco en el proceso.

Dentro de la cinética de liberación, las fracciones liberadas de propranolol (F_t), se calcularon mediante la siguiente ecuación:

$$F_t = \frac{M_t}{M_\infty}$$

Donde M_t es la cantidad de fármaco liberada a un tiempo t y M_∞ es la cantidad total de fármaco en el complejo. El complejo P(NMAOc) muestra en comparación a los complejos P(NMAHe) y P(NMAUn) como libera la mínima cantidad de fármaco, llegando a un máximo de 0.1 de fracción liberada a las 24 horas de muestreo, seguida por el complejo P(NMAUn) que llegó a los 0.35 de fracción liberada y finalmente con el complejo P(NMAHe) que liberó la mayor cantidad de fármaco a las 24 horas llegando a un 0.4 de fracción liberada.

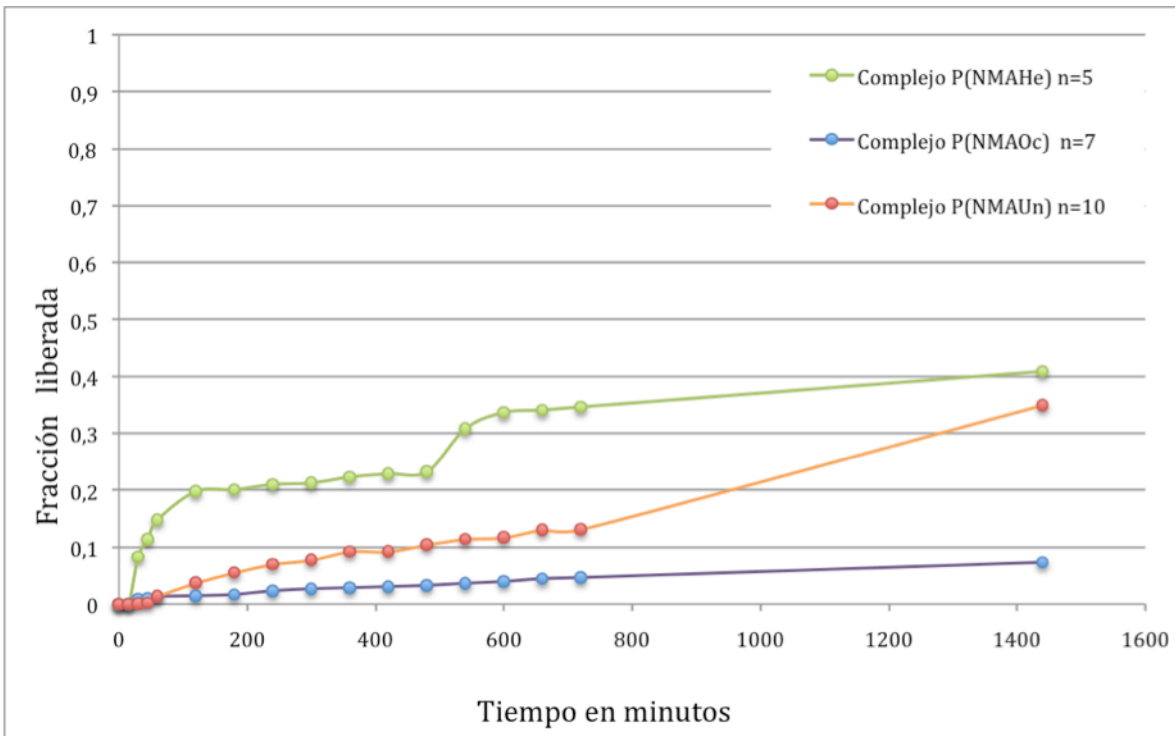


Figura 25. Cinética de liberación en medio gástrico simulado pH =1.2

Las disoluciones en medios alcalinos (pH=6.8 , 7.4) muestran como se logró una mejor cinética en la liberación o erosión de la tableta en las cuales representamos como existe una mayor fracción liberada en el medio, hasta en el caso cuando los complejos P(NMAHe) y P(NMAOc) son expuestos a pH=7.4 se logran disolver por completo las tabletas, teniendo un 100 % liberado o 1 de fracción liberada, esto favorecido por el proceso de intercambio iónico por consecuencia de alta concentración de sales del medio. Y en la figura (26) se logra apreciar las cinéticas de liberación de los diversos complejos expuestos a todos los medios simulados.

En el medio pH= 6.8, se aprecia como el complejo P(NMAOc) también es el que libera la mínima cantidad de fármaco en sus primeras 12 horas de muestreo y a las 24 horas llega hasta un 0.45 de fracción liberada, esto es muy parecido con el complejo P(NMAUn) que libera una mayor cantidad de fármaco en sus 12 horas de muestreo y a sus 24 horas llega igualmente a 0.45 de fracción liberada, al igual que el complejo P(NMAOc).

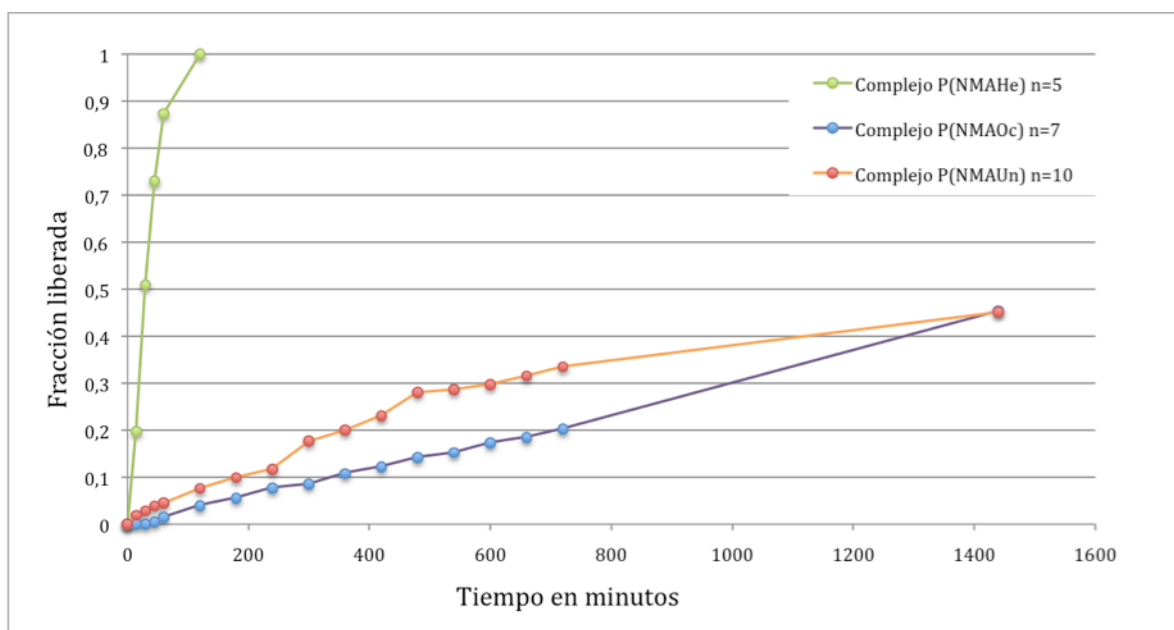


Figura 26. Cinética de liberación en medio intestinal simulado pH = 6.8.

El complejo P(NMAHe) mostró una gran diferencia a comparación de los otros dos, ya que se logró disolver de manera rápida en nuestro medio y a las 2 horas de muestro se logra disolver 1.0 de fracción liberada.

La disolución a pH= 7.4 es en la cual se logró representar otro de los objetivos de este sistema, en la cual podemos representar un sistema de liberación sostenida el cual claramente se presenta con el complejo P(NMAOc) que mostró la mejor cinética lineal, ya que logró a sus 24 horas de muestro un liberación el 1 de fracción liberada en el medio.

En comparación con el complejo P(NMAUn), se logró a sus 24 horas un 0.68 de fracción liberada, y nuevamente el complejo P(NMAHe), llegando nuevamente a las 2 horas de muestro una disolución total de la tableta.

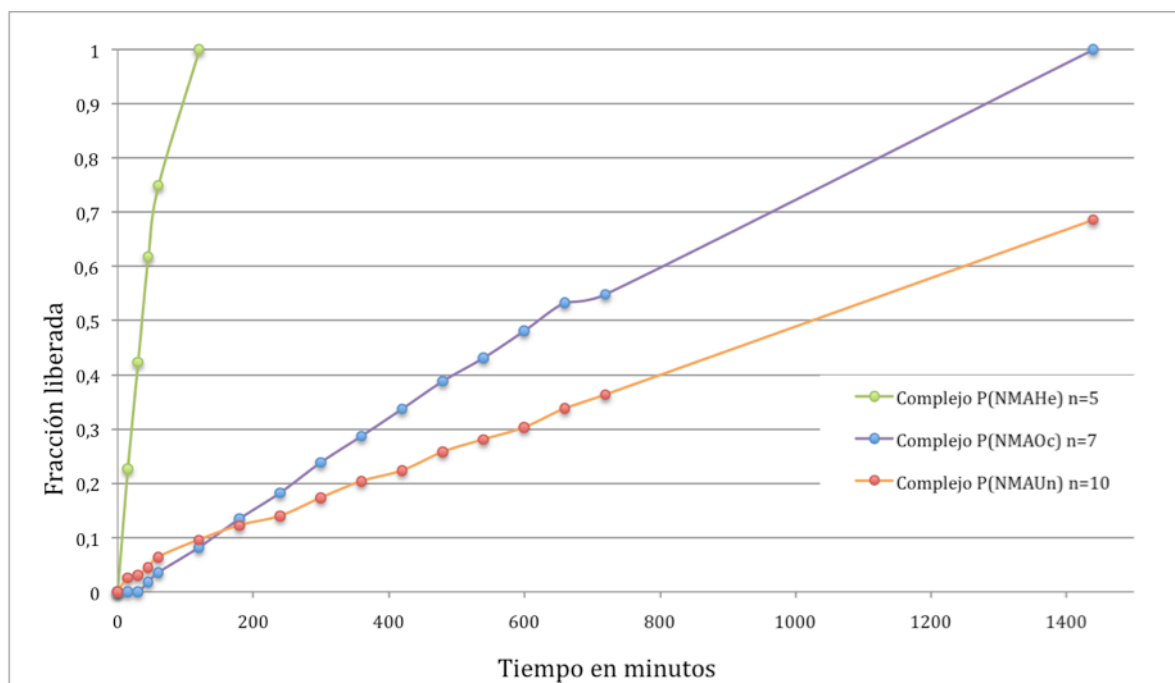


Figura 27. Cinética de liberación en medio intestinal simulado pH = 7.4

Finalmente se presenta la gráfica (28) la comparación de todos los complejos disueltos en los distintos medios intestinales (pH=6.8, 7.4)

Se determinó que a pH = 6.8 hay una liberación parcial en los complejos P(NMAOc) y P(NMAUn), y finalmente a pH = 7.4 las mayores liberaciones de fármaco en los complejos P(NMAOc) y P(NMAUn).

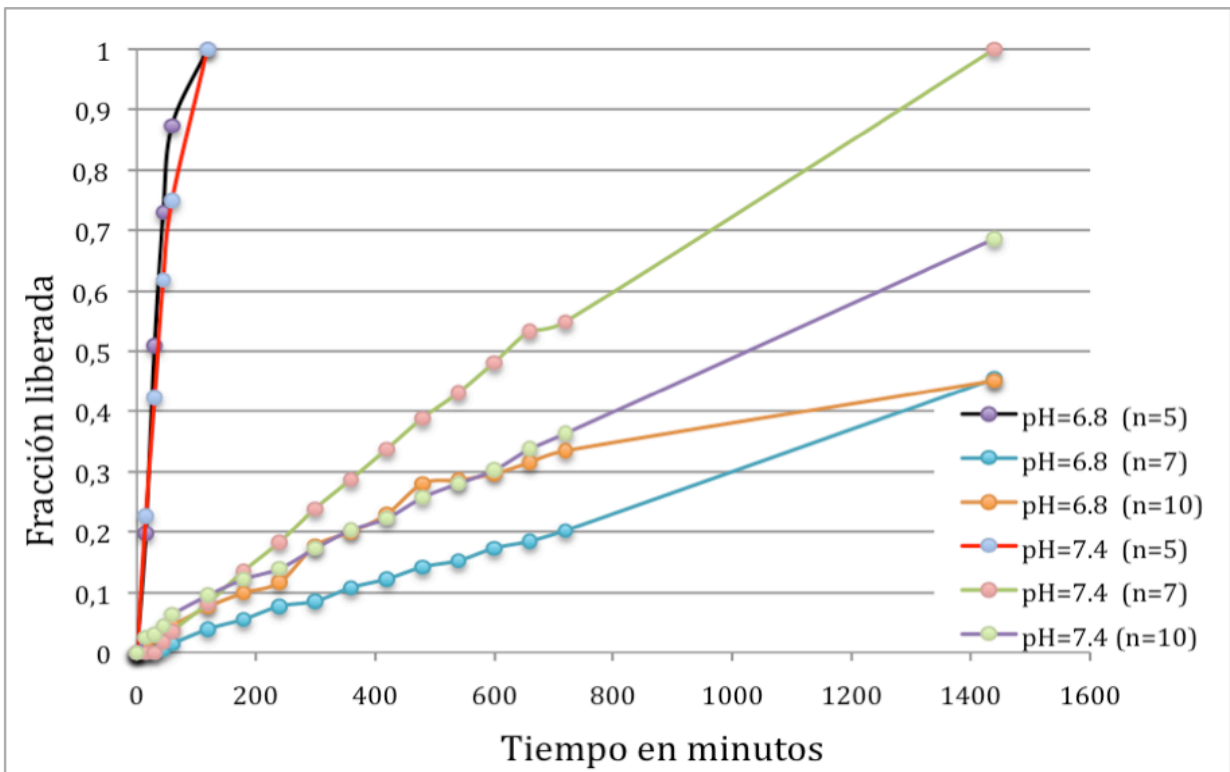


Figura 28. Cinética de liberación en medios intestinales simulados.

CAPÍTULO V
CONCLUSIONES

1. Se logró sintetizar tres monómeros (N-metacrílamido- ω -aminoácidos) a partir de cloruro de metacriloilo y tres ω -aminoácidos diferentes, mediante el método de Schotten-Baumann; los monómeros presentaron en su estructura, un grupo amida, una cadena alquílica lineal (grupo hidrofóbico) y un ácido carboxílico terminal como grupo ionizable aniónico.
2. Los monómeros sintetizados NMAHe, NMAOc y NMAUn difieren entre sí, por el número de metilenos de la cadena alifática ($n=5, 7$ y 10).
3. Al momento de sintetizar los polímeros en base a los monómeros obtenidos, se logró definir que cuentan con propiedades físicas difíciles de manejar debido a la viscosidad y consistencias de cada uno de ellos.
4. Los medios intestinales favorecieron a la erosión de las tabletas, en especial en medio de $\text{pH}= 7.4$, lo cual muestra una buena dinámica de disolución entre el complejo y el medio, debido a las grandes concentraciones de sales, existiendo una adecuada interacción con los polielectrolitos, representando un buen proceso de intercambio iónico.
5. Se demostró que la variedad de polímeros sintetizados NMAHe, NMAOc y NMAUn son insolubles en agua.
6. Se realizó un proceso para generar la sal del polímero para poder así, lograr mejorar su solubilidad y posteriormente generar los complejos.
7. Entre más corta sea la cadena alifática existe una mayor disolución del complejo, de esta forma una mayor velocidad en la liberación del fármaco.

8. Existe un incremento en la hidrofobicidad a medida que existe un incremento en el número de metilenos en la cadena del polímero.
9. A medida que el porcentaje de grupos ionizables aumenta, disminuye la velocidad de liberación.
10. Los complejos P(NMAOc) y P(NMAUn), serían candidatos a sistemas de liberación sostenida.
11. En el caso del complejo P(NMAHe) sería candidato como un sistema de liberación inmediata, pero con características de una tableta con capa entérica, ya que solo una fracción de fármaco se logró liberar en medio ácido.
12. La liberación del fármaco está controlada por erosión de la tableta y el proceso de intercambio iónico representados en medios intestinales, y en medios ácidos se apreció la formación de una barrera gelosa de polímero insoluble, evitando así la liberación.
13. Se demostró la posible aplicación de estos complejos como vehículos de fármacos sensibles al pH, en este caso un sistema adecuado para una liberación de fármaco específica a un sitio de acción (intestino delgado o grueso).
14. Lamentablemente la cinética de orden cero solo ha sido posible en solo algunos casos, cuando se tiene un adecuado control en la erosión y disociación de la tableta (cuando el polielectrolito es completamente soluble en el pH de destino) representado excelentemente en complejos P(NMAOc) y P(NMAUn) en medio intestinal 7.4.

CAPÍTULO VI
ANEXOS Y REFERENCIAS

ANEXOS

1. Curvas estándar de propranolol a diferentes pH, para determinar el % de fármaco en el complejo.

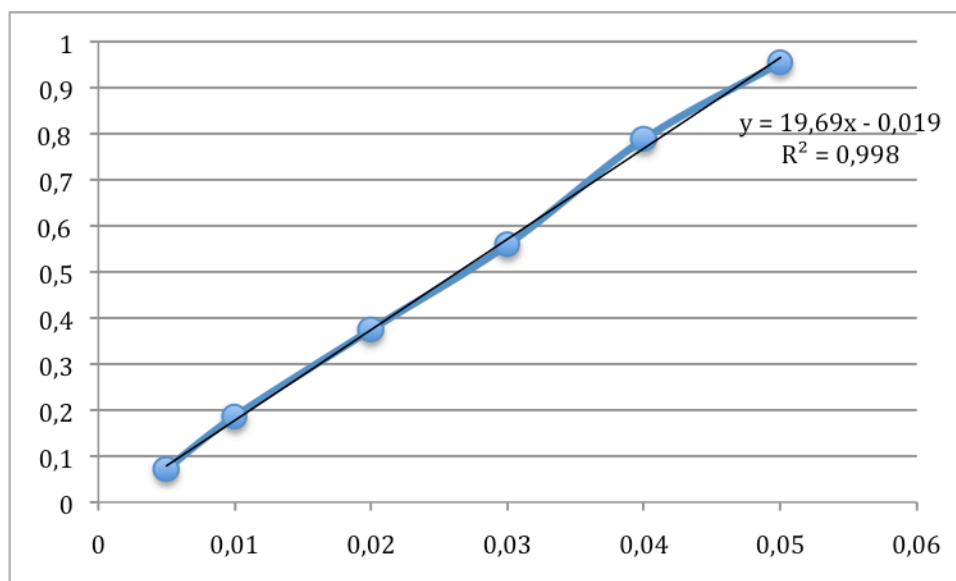


Figura 29. Curva estándar propranolol pH=1.2

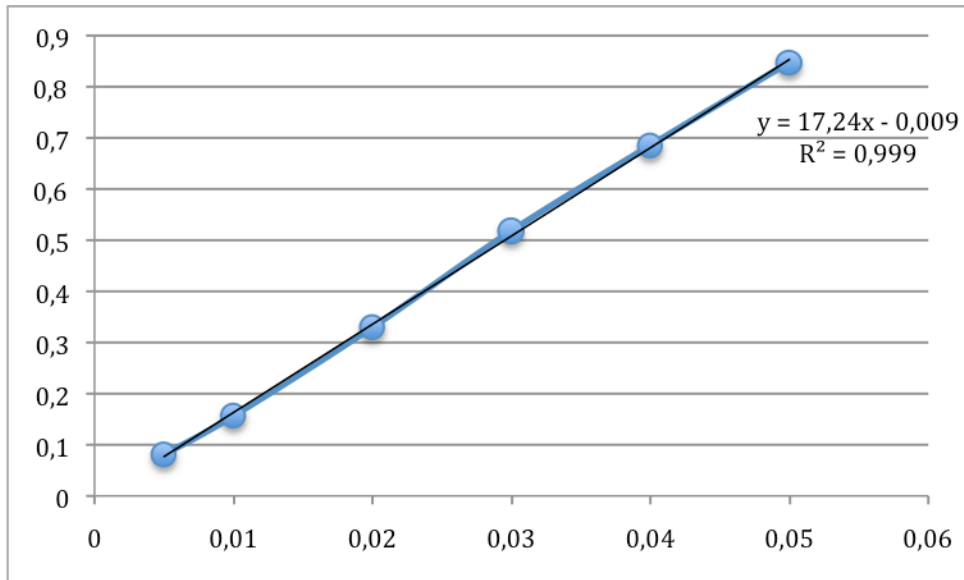


Figura 30. Curva estándar propranolol pH=6.8

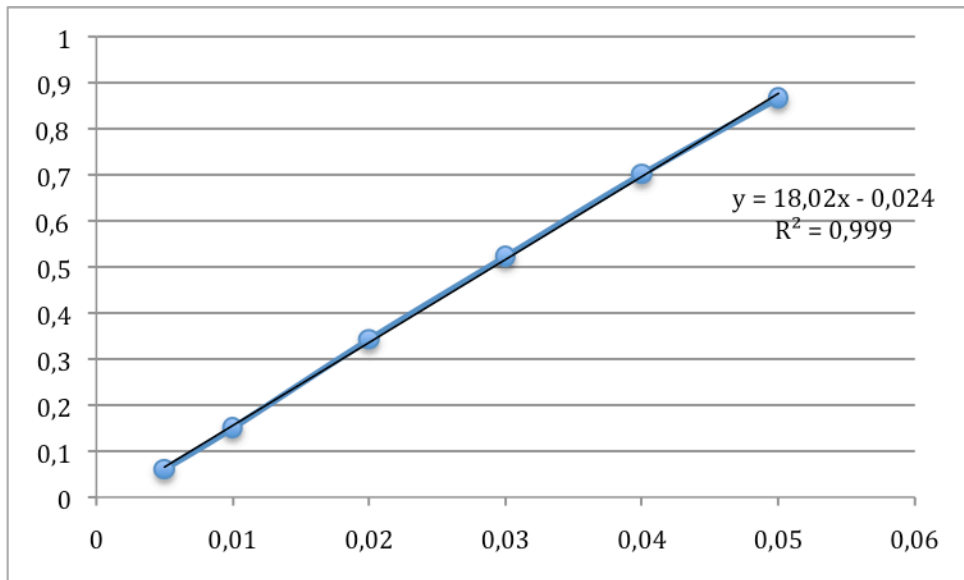


Figura 31. Curva estándar propranolol pH=7.4

REFERENCIAS.

1. Peppas, N.A. *Devices based on intelligent biopolymers for oral protein delivery*. Inter. J. Pharm (2004) 277:11–17
2. Peppas, N.A. Kinetics of Smart Hydrogels. En Yui, N.; Mrsny, R.; Park, K. *Reflexive polymers and hydrogels: understanding and designing fast-responsive polymeric systems*. Estados Unidos: Press Boca Raton, 2004. Cap.7 pp.99-11
3. Arredondo, A.; Londono M.E. *Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos*. Rev Ing. Biomédica. (2009) 3:83-94
4. N.A.Peppas, N.A. *Hydrogels as biomaterials: infinite possibilities in bionanotechnology, drug delivery, biological recognition and tissue engineering*. Trans. Soc. Biomater. (2005) 30:2-3
5. Peppas, N.A.; Szleifer, I.; Huang, Y. *A Molecular Theory of Polymer Gels*. Macromol. (2002) 35:1373-1380
6. Alfonso-Zeguer, Pérez-Ramos, Días Alfonso, Alba-Delgado y De Armas y Leyva, Resinas de intercambio iónico para prolongar la liberación de los fármacos. Centro Estatal de control de calidad de los Medicamentos. Rev. Cubana Farm, 196-206. (2000)
7. Remington Farmacia , 20a edición, pag, 213, 1059, Editorial Medica Panamericana, 2003.
8. Rodríguez, I.C.; Cerezo, A.; Salem, I.I., *Bioadhesive Delivery Systems*, Facultad de Farmacia Universidad de Ganada
9. Gilbert S, Banker; Christopher T; Rhodes; “ Modern Pharmaceutical 3rd Edition” :576-578 .
10. Barrett, G.C.; Elmore, D.T. *Amino acids and peptides*. 1ª ed. Reino Unido: Cambridge University Press, 2004. pp.1-19, 32-34, 187, 205
11. Battaner, E. *Biomoléculas*. Vol 51. 1ª ed. España: Universidad de Salamanca, 1993. pp.176-177.

12. Nishiyama, N.; Suzuki K.; Asakura, T.; Komatsul, K.; Nemotol, K. *Adhesion of N-Methacryloyl- ω -Amino Acid Primers to Collagen Analyzed by ^{13}C NMR*. J. Dent. Res. 2001 80:855-859
13. Flórez, J. *Farmacología Humana*. 4ª ed. España: Masson, 2005. pp.442-444
14. Sewald, N.; Jakubke, H.D. *Peptides: chemistry and biology*. 1ª ed. Alemania: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2002. pp.353-304, 510, 530
15. Tamburro, N.; Chiellini, F.; Solaro, R. *Synthesis and characterization of new functional polyelectrolytes based on carboxyl containing methacrylates*. J. Bioac. Comp. Polym. (2001) 16:77-97
16. Carey, F. A.; Sundberg, R.J. *Advanced organic chemistry: structure and mechanisms*. 5ª ed. Estados Unidos: Springer Science, 2007. pp.664-665
17. Smith, M.B. *Organic Synthesis*. 2ª ed. Estados Unidos: McGraw-Hill, 2002. pp.96-97, 104-110
18. Jack, J. *Name reactions: a collection of detailed reaction mechanisms*. 2ª ed. Alemania: springer-Verlag, 2003 pp.362.
19. Ahluwalia, V.K.; Parashar, R.K. *Organic reaction mechanisms*. 2ª ed. India: Alpha Science International, 2005. pp.376-377.
20. Johnson, A.W. *Invitation to organic chemistry*. 1ª ed. Estados Unidos: Jones and Bartlett, 1999. pp.415-416.
21. Allinger, N.L.; Cava, M.P.; Jongh, D.C.; Johnson, C.R.; Lebel, N.A.; Stevens, C.L. *Química orgánica*. 2ª ed. España: Reverté, 1991. pp.779-781.
22. Cornejo, J.M.; Licea, A.; Velázquez M.A. *Aplicación de poli(metacrilatos de carboxialquilo) en sistemas de liberación de propranolol por intercambio iónico*. Rev. Soc. Quím. Méx. (2004).

