



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS E INGENIERÍA

**LIBERACIÓN pH DEPENDIENTE DE ANTIHIPERTENSIVOS A
PARTIR DE COMPLEJOS DE
POLI(CARBOXILALQUILMETACRILAMIDAS).**

TESIS

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias

Presenta:

Q.F.B. HÉCTOR ALFONSO MAGAÑA BADILLA

Director de tesis:

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

Tijuana, B.C.

Agosto 2014.

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FOLIO No. 124

Tijuana, B. C., a 25 de julio de 2014

C. Héctor Alfonso Magaña Badilla
Pasante de: Maestro en Ciencias
Presente

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

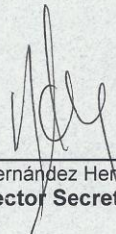
Es propuesto, por el C. Dr. José Manuel Cornejo Bravo

quien será el responsable de la calidad del trabajo que usted presente, referido al

tema: LIBERACIÓN pH DEPENDIENTE DE ANTIHIPERTENSIVOS A PARTIR DE
COMPLEJOS DE POLI(CARBOXILALQUILMETACRILAMIDAS)

el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- INTRODUCCIÓN
- II.- EXPERIMENTAL
- III.- RESULTADOS Y DISCUSION
- IV.- CONCLUSIONES
- V.- ANEXOS Y REFERENCIAS

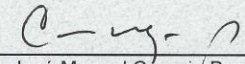


Q. Noemí Hernández Hernández
Sub-Director Secretario

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS E INGENIERÍA



Dr. José Manuel Cornejo Bravo
Director de Tesis



Dr. Luis Enrique Palafox Maestre
Director

ÍNDICE GENERAL

	Página
Hoja de aprobación	II
Lista de figuras	V
Lista de tabla	VIII
Agradecimientos	IX
Resumen	XII

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

I.1	Antecedentes	2
I.2	Justificación	2
I.3	Objetivos generales	5
I.4	Objetivos específicos	5
I.5	Marco teórico	6
I.5.1	Macromoléculas	6
I.5.1.1	Polímeros en aplicación biomédicas (morfología y función)	10
I.5.2	Poliectrolito	11
I.5.2	Resinas de intercambio iónico	14
I.5.3.1	Formación de complejos (Fármaco – Resina)	14
I.5.3.2	Liberación del fármaco a partir de resina	16
I.5.4	Particularidad en el proceso de incorporación	18
I.5.4.1	Reactividad del fármaco y unión a receptores	18
I.5.4.2	Interacciones fármaco – Receptor	19
I.5.5	Fármacos Antihipertensivos	19
I.5.6	Sistemas de liberación controlada	20
I.5.6.1	Ventajas y desventajas de la farmacoterapia	23
I.5.6.2	Mecanismo de liberación	24

I.5.6.2.1	Sistemas de difusión	25
I.5.6.2.2	Sistemas de disolución	26
I.5.6.2.3	Sistema de erosión	27
I.5.6.2.4	Sistemas osmóticos	28
I.5.6.2.5	Resinas de intercambio iónico	28
I.5.6.2.6	Propiedades de sistemas liberación	29
I.5.6.2.7	Propiedades fisicoquímicas de fármacos	30
I.5.7	Monómeros tipo n-metacrilamido- ω -aminoácidos	32
I.5.7.1	ω -aminoácidos	32
I.5.7.2	Sustitución nucleofílica acílica	34
I.5.7.3	Reacción de Schotten-Baumann	35
CAPÍTULO II	EXPERIMENTAL	
II.1	Aparatos y reactivos.	38
II.2	Obtención del monómero y polímero correspondiente.	40
II.2.1	Síntesis de monómeros	40
II.2.2	Formación de sal de monómeros.	42
II.2.3	Síntesis de sal de polímeros.	43
II.3	Determinación de Peso molecular de polímeros (DLS)	45
II.4	Formación de complejo (Polielectrolito – Fármaco)	46
II.4.1.	Determinación del contenido de fármaco	47
II.4.2.	Análisis de infrarrojo.	47
II.4.2.	Análisis por resonancia magnética nuclear	47
II. 5	Elaboración de tabletas.	48
II.6	Pruebas de liberación de complejos en medios simulados.	48
II.6.1	Determinación del mecanismo de liberación para cada complejo	50
II.6.2	Preparación de los medios según FEUM.	52
II.6.2.1	Fluido gástrico simulado (sin enzimas)	52
II.6.2.2	Fluido intestinal simulado (sin enzimas)	52

CAPÍTULO III	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	53
CAPÍTULO IV	CONCLUSIONES	103
CAPÍTULO V	ANEXOS Y REFERENCIAS	108

LISTA DE FIGURAS

CONTENIDO	Página
Figura 1. Copolímero alternado	7
Figura 2. Copolímero al azar	7
Figura 3. Copolímero en bloque	8
Figura 4. Copolímero en injerto	9
Figura 5. Polímeros con aplicaciones biomédicas	10
Figura 6. Representación de los diferentes sistemas de liberación	22
Figura 7. Sustitución nucleofílica acílica	34
Figura 8. Mecanismo de la reacción de Schotten-Baumann.	35
Figura 9. Reacción de síntesis para los monómeros tipo N-metacrilamido- ω -aminoácidos	40
Figura 10. Reacción para obtención de sales de monómeros	42
Figura 11. Reacción para obtención de sales de polímeros	44
Figura 12. Reacción general para la obtención de complejos.	46
Figura 13. Disolutor Distek utilizado para los estudios de disolución.	49
Figura 14. Ecuación de Peppas	50
Figura 15. Ecuación de erosión (Nujoma and Kim).	51
Figura 16. Estructura general de monómeros tipo N-metacrilamido- ω -aminoácidos	54
Figura 17. Ácido N-metacrilamido-6-hexanoico. (NMAHe).	55
Figura 18. Ácido N-metacrilamido-8-octanoico (NMAOc).	55
Figura 19. Ácido N-metacrilamido-11-undecanoico (NMAUn).	55
Figura 20. Espectro de infrarrojo de monómero Ácido N-metacrilamido-6-Hexanoico (NMAHe).	57
Figura 21. Espectro de infrarrojo de monómero (NMAOc)	58

Figura 22.	Espectro de infrarrojo de monómero (NMAUn)	58
Figura 23.	Espectro de ¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃) del monómero NMAHe.	59
Figura 24.	Espectro de ¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃) del monómero NMAUOc	61
Figura 25.	Espectro de ¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃) del monómero NMAUn.	62
Figura 26.	Estructura de la sal potásica de (NMAHe).	64
Figura 27.	Estructura de la sal potásica de (NMAOc).	64
Figura 28.	Estructura de la sal potásica de (NMAUn).	64
Figura 29.	Estructura de la sal potásica de P (NMAHe).	65
Figura 30.	Estructura de la sal potásica de P (NMAOc).	65
Figura 31.	Estructura de la sal potásica de P (NMAUn).	65
Figura 32.	FT-IR: Poli (ácido-N-metacrilamido-6-hexanoico) P (NMAHe).	67
Figura 33.	FT- IR: Poli (ácido-N-metacrilamido-8-octanoico) P (NMAOc).	68
Figura 34.	FT- IR: Poli (ácido-N-metacrilamido-8-undecanoico). P (NMAUn)	68
Figura 35.	Reacción para obtención de complejos con propranolol	70
Figura 36.	Reacción para obtención de complejos con labetalol.	70
Figura 37.	Reacción para obtención de complejos con Diltiazem	71
Figura 38.	FT-IR: Complejo P (NMAHe) - Propranolol	76
Figura 39.	FT-IR: Complejo P (NMAHe) - Labetalol	76
Figura 40.	FT-IR: Complejo P (NMAOc) - Propranolol	77
Figura 41.	FT-IR: Complejo P (NMAOc) – Labetalol	77
Figura 42.	FT-IR: Complejo P (NMAOc) - Diltiazem	78
Figura 43.	FT-IR Complejo P (NMAUn) - Propranolol	78
Figura 44.	FT-IR Complejo P (NMAUn) - Labetalol	79
Figura 45.	FT-IR: Complejo P (NMAUn) – Diltiazem	79
Figura 46.	Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAHe) – Propranolol	82
Figura 47.	Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAHe) - Labetalol	83
Figura 48.	Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAOc) - Propranolol.	84
Figura 49.	Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAOc) - Labetalol	85
Figura 50.	Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAOc) - Diltiazem	86
Figura 51.	Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAUn) - Propranolol	87
Figura 52.	Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAUn) - Labetalol	88
Figura 53.	Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAUn) - Diltiazem	89

Figura 54.	Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAUn), con los tres fármacos.	90
Figura 55.	Cinética de liberación de los tres polímeros con Propranolol.	91
Figura 56.	Modelaje de propranolol con los tres diferentes polímeros a pH = 1.2	92
Figura 57.	Modelaje de propranolol con los tres diferentes polímeros a pH = 6.8	93
Figura 58.	Modelaje de propranolol con los tres diferentes polímeros a pH = 7.4.	94
Figura 59.	Modelaje de labetalol con los tres diferentes polímeros a pH = 1.2	95
Figura 60.	Modelaje de labetalol con los tres diferentes polímeros a pH = 6.8	96
Figura 61.	Modelaje de labetalol con los tres diferentes polímeros a pH = 7.8	97
Figura 62.	Modelaje de diltiazem con los tres diferentes polímeros a pH = 1.2	98
Figura 63.	Modelaje de diltiazem con los tres diferentes polímeros a pH = 6.8	99
Figura 64.	Modelaje de diltiazem con los tres diferentes polímeros a pH = 7.4	100
Figura 65.	Determinación de Peso Molecular de P (NMAHe)	109
Figura 66.	Determinación de Peso Molecular de P (NMAOc)	109
Figura 67.	Determinación de Peso Molecular de P (NMAUn).	110
Figura 68.	Curva estándar propranolol pH=8	110
Figura 69.	Curva estándar labetalol pH=8	111
Figura 70.	Curva estándar diltiazem pH=8	111
Figura 71.	Curva estándar diltiazem pH= 1.2	112
Figura 72.	Curva estándar diltiazem pH= 6.8	112
Figura 73.	Curva estándar diltiazem pH= 7.4	113
Figura 74.	Curva estándar labetalol pH= 1.2	113
Figura 75.	Curva estándar labetalol pH= 6.8	114
Figura 76.	Curva estándar labetalol pH= 7.4	114
Figura 77.	Curva estándar propranolol pH= 1.2	115
Figura 78.	Curva estándar propranolol pH= 6.8	115
Figura 79.	Curva estándar propranolol pH= 7.4	116
Figura 80.	Retrotitulación de P (NMAHe)	116
Figura 81.	Retrotitulación de P (NMAOc)	117
Figura 82.	Retrotitulación de P (NMAUn)Curva Ph vs Alfa	117
Figura 83.	Curva Ph vs Alfa	118

LISTA DE TABLAS

CONTENIDO	Página
Cuadro 1. Ejemplos de ω -aminoácidos encontrados en fuentes biológicas.	33
Cuadro 2. Señales de infrarrojos de tres diferentes monómeros	56
Cuadro 3. Datos espectroscópicos de $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) de NMAHe.	60
Cuadro 4. Datos espectroscópicos de $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) de NMAOc.	61
Cuadro 5. Datos espectroscópicos de $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) de NMAUn.	63
Cuadro 6. Datos espectroscópicos de polímeros de FT-IR (cm^{-1}).	66
Cuadro 7. Determinación de peso molecular de polímeros.	69
Cuadro 8. Datos espectroscópicos de Complejos con propranolol de FT-IR (cm^{-1}).	72
Cuadro 9. Datos espectroscópicos de Complejos con labetalol de FT-IR (cm^{-1}).	74
Cuadro 10. Datos espectroscópicos de Complejos con diltiazem de FT-IR (cm^{-1})	75
Cuadro 11. Porcentaje de fármaco en complejos en tabletas de 200 mg.	80
Cuadro 12. Modelaje de tres diferente polímeros con los diferentes fármacos a pH = 1.2	101
Cuadro 13. Modelaje de tres diferente polímeros con los diferentes fármacos a pH = 6.8.	101
Cuadro 14. Modelaje de tres diferente polímeros con los diferentes fármacos a pH = 7.4	102

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, la experiencia y principalmente con la familia. El más grande agradecimiento se lo puedo dar a mis padres Héctor Magaña y Beatriz Badilla, que a pesar de la adversidad en mi carrera profesional, personal y estudio de posgrado 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 a través de estos años.

Dr. Iván Córdoba se agradece de manera infinita el apoyo en este tiempo en el cual su conocimiento y amistad han logrado sacar este trabajo adelante.

Dra. Aracely Serrano, su amistad y profesionalismo siempre ha permitido ver lo bueno y lo malo de las cosas y llevarme de forma adecuada y en tiempo las cosas.

Agradezco a todos mis compañeros de posgrado que me han apoyado con su amistad y confianza en todo momento en estos dos años.

Gracias al gran grupo de Biofarmacia, Víctor, Karla, Dalia, Claudia, Ayla y Kenia 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.

AGRADECIMIENTO INSTITUCIONAL

Se agradece de manera infinita a la Universidad Autónoma de Baja California por brindarse la oportunidad de realizar el estudio de posgrado en este caso de maestría en ciencia; así mismo a la FCQI y programa de Posgrado (MYDCI), por las instalaciones y medios para la generación del proyecto. A todo el personal de la Universidad que ha sido parte importante para la realización de las metas.

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. José Manuel Cornejo Bravo
- Dr. Iván Córdoba
- Dra. Aracely Serrano Medina.

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

“LIBERACIÓN pH DEPENDIENTE DE ANTIHIPERTENSIVOS A PARTIR DE COMPLEJOS DE POLI(CARBOXILALQUILMETACRILAMIDAS).”

Por

Héctor Alfonso Magaña Badilla

Para obtener el título de

Maestro en Ciencias

Universidad Autónoma de Baja California, junio de 2014

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

Director de tesis.

En este trabajo de tesis logró reportar la preparación y caracterización de complejos con los tres fármacos labetalol, diltiazem y 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 y RMN-H de una serie de monómeros tipo metacrílida ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CO-NH-(CH}_2)_n\text{-COOH}$), obtenidos de tres ω -aminoácidos con cadenas alifáticas de diferente número de metilenos ($n= 5, 7$ y 10) y cloruro de metacriloilo por el método de Schotten-Baumann, referido a la formación de amidas por acilación de aminas primarias en medio acuoso de NaOH. De esta manera se

generaron las sales potásicas de los respectivos monómeros para su posterior polimerización, debido a que los polímeros son insoluble en agua y una vez obteniendo su sal se logra solubilizar y así de manera adecuada mejorar rendimientos.

La variedad de polímeros con los cuales se encontró mostraron diversas propiedades físicas, dando como resultado polímeros gelatinosos o gomosos difíciles de trabajar por sus mismas consistencias. Se determinó el peso molecular de los tres diferentes polímeros mostrando valores dentro los rangos esperados.

En todos los casos, se utilizó agua desionizada como medio para la polimerización , persulfato de amonio (APS) como iniciador vía radicales libres al 1%, temperatura de 60 °C y agitación constante, realizando un proceso de eliminación de oxígeno por burbujeo con argón antes de la reacción de polimerización, 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. 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 tabletas en un periodo de 12 horas, en un disolutor modelo Distek 2100c, con un volumen de 900 mililitros por vaso en los cuales fueron expuestas las tabletas, de esta manera la primera hora se tomó una

alícuota cada 15 minutos y en las siguientes horas una alícuota cada hora, hasta las 12 horas. Una vez teniendo todas las muestras a los diferentes tiempos se utilizó el auto muestreado acoplado con Espectrofotómetro UV para sus lecturas en las absorbancia de 274,288 y 306 nm, que es la indicada para los fármacos diltiazem, propranolol y labetalol dada por la farmacopea (FEUM 2004).

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, así mismo dependiendo de la solubilidad del fármaco y el medio donde este en contacto se llevará a cabo un diferente comportamiento. Se pudo demostrar la predicción del mecanismo en el cual fue liberado el fármaco por medio del polielectrolito mediante el modelaje con el programa GraphPad®. 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 I
INTRODUCCIÓN

I.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. ^{[1][2]}

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. ^[3]

I.2 JUSTIFICACIÓN

Debido a que en la actualidad se tiene cubiertos la mayoría de los blancos terapéuticos, se ha dedicado el tiempo a proponer nuevos materiales que logren brindar opciones a la industria farmacéutica que proveerse con sistemas de liberaciones de fármacos el cual puedan favorecer a la farmacoterapia y mejorar el régimen de dosificación, por tiempos prolongados ya sea por el facilidades o dependiendo del fármacos utilizado.

Durante el 2012, en México, poco más de 183 336 personas fallecieron a causa de alguna enfermedad cardiaca. En el mundo, las enfermedades cardiovasculares cobran 20.5 millones de vidas al año. Principalmente en la población de 65 años y más se manifiestan las enfermedades cardiovasculares. En los varones, son mayores los porcentajes de infarto agudo al miocardio y enfermedad isquémica crónica del corazón, en comparación con las mujeres. Sin embargo en las mujeres, se muestran mayores porcentajes para la hipertensión y otras enfermedades cerebro vascular, en comparación con los varones.

Actualmente se administran diferentes medicamentos para tratar de controlar la hipertensión arterial, sin embargo, como desventaja que tienen algunos medicamentos, tal es el caso de propranolol, que cuenta con una vida media de 3 a 5 horas, es necesario estar administrándolo de forma oral varias veces, al igual que labetalol, teniendo una vida media de 5 a 8 horas. Por tal motivo, es necesario implementar o desarrollar un sistema que permita una farmacoterapia más efectiva, tratando de superar las desventajas que existen y mejorar el tiempo de residencia del fármaco en el cuerpo.

El siguiente proyecto tiene como fin el de desarrollar un sistema de liberación controlada para un tratamiento oral con un antihipertensivo utilizado como modelo (labetalol, propranolol y diltiazem) que logre mantener su efecto terapéutico durante un tiempo prolongado y tener la seguridad de que su efecto tenga lugar en el sitio de acción, además, de tener como ventaja que el sistema de liberación controlada no forme un gel insoluble, que sea fácil de administrar y a un bajo costo. ^[4]

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.^{[5][6]}

En el presente trabajo se realizó 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 los fármacos diltiazem, labetalol y 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.

I.3 OBJETIVOS GENERALES

-Obtención de complejos por medios de la formulación entre polímeros derivados de ω -aminoácidos que contienen extensores hidrofóbicos ($n= 5, 7, \text{ y } 10$) y los fármaco selectos para este trabajo que fueron diltiazem, labetalol y 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.

I.4 OBJETIVOS PARTICULARES

- a. Sintetizar una serie de monómeros tipo metacrilamida (N-metacrilamido- ω -aminoácidos) con grupos espaciadores alifáticos de diferente número de metilenos ($n=5, 7 \text{ y } 10$) y con grupo ácido carboxílico terminal.
- b. Sintetizar polímeros en base con los monómeros obtenidos.
- c. Formación de complejos con los polímeros obtenidos y labetalol, diltiazem así mismo con propranolol para generar una unión de interacción iónica.
- d. Caracterizar de manera adecuada por medio de FR-IR y RMN-H.
- e. 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 utilizando un disolutor de aspás.

I.5 MARCÓ TEÓRICO

I.5.1 MACROMOLÉCULAS

Los polímeros naturales y sintéticos son moléculas esenciales para nuestra existencia y bienestar ya que son principales constituyentes de nuestra comida (almidón, proteínas, etc.) y en nuestra vida diaria (electrodomésticos, muebles, computadoras, automóviles etc.). Los polímeros se producen por la unión en secuencia de cientos de miles de moléculas denominadas monómeros, una unidad después de la otra, para formar largas cadenas de las formas más diversas. [7].

Copolímeros

Cuando un polímero se forma por medio de uniones entre sí de un solo monómero, se le conoce como homopolímero, mientras que un copolímero es una macromolécula compuesta por dos o más unidades repetitivas distintas, que se pueden unir de diferentes formas por medio de enlaces químicos. Estas combinaciones de monómeros se realizan para modificar las propiedades de los polímeros y lograr nuevas aplicaciones. Al variar las proporciones de los monómeros, las propiedades de los copolímeros varían también de manera que el proceso de copolimerización permite hasta cierto punto sintetizar polímeros con propiedades y características deseadas.

Copolímero alternados

Cuando los dos monómeros están dispuestos según un ordenamiento alternado, el polímero es denominado copolímero alternado.



Figura 1. Copolímero alternado

Copolímero al azar

En un copolímero al azar, los dos monómeros pueden seguir cualquier orden.



Figura 2. Copolímero al azar

Copolímero en bloque

En un copolímero de bloque, las cadenas poliméricas están formadas por largas secuencias (bloques) de una misma unidad monomérica covalentemente unidas a otra larga secuencia de otra unidad monomérica diferente. Los bloques pueden estar conectados en diversas formas, como por ejemplo dibloques o tribloques.

Un copolímero dibloque puede ser imaginado como dos homopolímeros unidos por sus extremos (Fig. 3). [8].



Figura 3. Copolímero en bloque

Injertos inducidos por radiación ionizante

Debido a que los copolímeros son el resultado de la combinación química de dos moléculas de diferente naturaleza y que las radiaciones son creadoras de sitios activos en los polímeros, esto nos conduce a numerosos procesos de química de radiaciones en macromoléculas, dando como resultado copolímeros de injerto. El injerto inducido por radiación es un método bien conocido, los cuales han sido reportados desde la década de los 60's. Estos se pueden obtener en substratos tales como fibras o películas, con monómero en fase líquida, vapor o solución.

Uno de los métodos más sencillos para obtener injertos es mediante radiación ionizante. Actualmente existen cuatro métodos para obtener injertos mediante radiación: preirradiación, preirradiación oxidativa, irradiación directa e irradiación directa en fase vapor.

Copolímeros por Injerto

Se tiene un copolímero de injerto cuando las cadenas de un polímero formado a partir de un monómero se encuentran injertadas en una matriz polimérica. Una característica de estos copolímeros es que conservan las propiedades de los polímeros que lo componen.

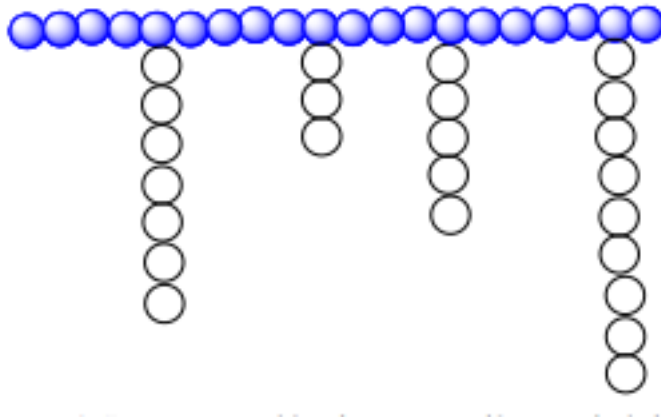


Figura 4. Copolímero al azar

La síntesis de un copolímero de injerto requiere la formación de un centro reactivo sobre una matriz polimérica en la presencia de un monómero polimerizable. La mayoría de los métodos para sintetizar copolímeros de injerto involucra la polimerización vía radicales libres. ^[9]

I.5.1.1 POLÍMEROS EN APLICACIONES BIOMÉDICAS (MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN)

Actualmente se puede encontrar un gran número de morfologías que componen el vasto mundo de los polímeros y copolímeros. Los polímeros se pueden representar de manera lineal, ramificada, en forma de peine, estrella, como micelas, macrociclos o estructuras reticuladas. Por su parte, los copolímeros se pueden distribuir en orden aleatorio, alternante, en bloques o en forma de injerto (ver Figura 1-3). El orden de la unidad repetitiva en un copolímero interviene directamente sobre sus propiedades.

En el ámbito de la tecnología farmacéutica, los polímeros clásicos encontraron interesantes aplicaciones como componentes de diversos dispositivos biomédicos comerciales, pero con el constante desarrollo de nuevas técnicas de síntesis de polímeros y su funcionalización, son cada vez más los polímeros sofisticados diseñados y desarrollados principalmente como componentes de sistemas de liberación controlada de fármaco e ingeniería de tejidos. [10].

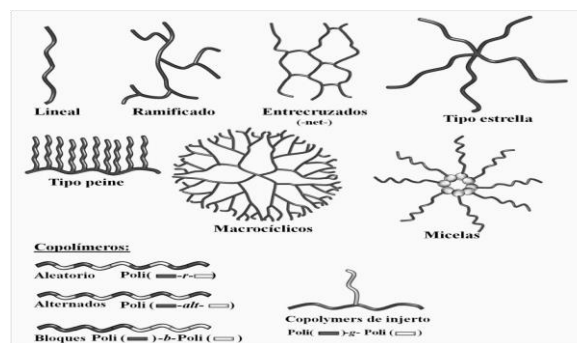


Figura 5. Polímeros con aplicaciones biomédicas

Proceso de intercambio iónico

El intercambio iónico se define como una reacción química reversible, se produce cuando el ion de una disolución llamado contraión, se intercambia por otro que se encuentra atrapado en una matriz sin modificar la estructura del sólido. El intercambiador de iones es considerado como un electrolito inmovilizado o fijo sobre un sólido poroso llamado matriz, que tiene la propiedad de ser insoluble. El ion fijo proporciona la característica del intercambiador, si se trata de una resina aniónica o catiónica.

Por lo general el sólido utilizado es un material sintético con un alto poder de intercambio iónico. En la naturaleza existen diversas sustancias con capacidad de intercambio iónico como la sílice, la celulosa, la lignina y el vidrio.

En la actualidad el intercambio iónico se ha vuelto un valioso proceso de conversión química, su utilización a nivel industrial se ha extendido más que nada en los procesos de desmineralización del agua. ^[11].

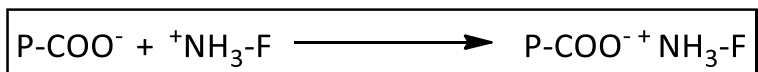
I.5.2 POLIELECTROLITOS

Los polímeros que contienen grupos ionizables a lo largo de su cadena se conocen como polielectrolitos. Esta característica los ha llevado a diversas aplicaciones en las últimas décadas, por ejemplo como instrumentos para la liberación controlada de fármacos, además de aplicaciones en cirugía y medicina. Para la mayoría de estas aplicaciones, particularmente en el área de liberación controlada, la característica más

importante es la habilidad de los polielectrolitos débiles para cambiar su grado de ionización en respuesta a los cambios de las condiciones del medio, tal como el pH y la fuerza iónica. En algunos casos, el cambio en el grado de ionización lleva a una transición del polímero, de un estado extendido (disuelto) a un estado colapsado (precipitado) en solución.

Las condiciones de la transición dependen de la densidad del polímero cargado, la constante de acidez de los monómeros ionizables y el balance hidrofóbico/hidrofílico de la cadena polimérica. [12]

Los polielectrolitos con grupo ácidos (aniónicos), pueden formar complejos con fármacos que contienen grupos amino (catiónicos), como la muestra en el siguiente esquema:

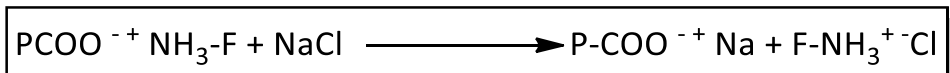


Para que el complejo fármaco – electrolito sea insoluble en agua pura se requiere que el polielectrolito sea hidrofóbico. Cuando estos complejos son administrados vía oral, el fármaco es liberado por un proceso de intercambio iónico como lo muestra el siguiente esquema:

En el estómago:



En el intestino:



Polielectrolitos lineales

Recientemente han sido utilizados a los polielectrolitos lineales como acarreadores, puesto que siguen una cinética de pseudo orden cero de reacción obtenida gracias a una sincronía entre el intercambio iónico del fármaco y la erosión del sistema de liberación.

Algunas propiedades de los polielectrolitos pueden modificarse cambiando la estructura del monómero, copolimerizando con otros monómeros o mezclando al polielectrolito con otros materiales. Para la aplicación farmacéutica es necesario que el material tenga cierto grado de hidrofobicidad, medida como la capacidad de los materiales para absorber vapor de agua, de tal forma que los complejos con fármacos sean insolubles en agua pura de manera que puedan ser recuperados, y para que el proceso de hidratación del complejo en las formas farmacéuticas sea lento, permitiendo una liberación prolongada de fármaco. Para poder erosionar de manera lenta al acarreador, necesita de ser soluble, esto es posible mediante una preparación de copolimerización entre un monómero hidrófilo con uno hidrofóbico, para tal fin estudios previos han investigado el efecto del índice de hidrofobicidad del acarreador en la liberación controlada de fármacos utilizando complejos a base de electrolitos con menor hidrofobicidad. ^[13]

I.5.3 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.

Las resinas de intercambio iónico son polímeros insolubles de alto peso molecular que contienen grupos funcionales ácidos o básicos además de poseer la habilidad de intercambiar contra iones de una solución acuosa que rodea a la resina. ^[14]

I.5.3.1 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.

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 esferoidales y de superficie lisa.

I.5.3.2 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 fármaco.

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

Velocidad de agitación.

La aplicación de velocidades de agitación altas (200 r.p.m. y mayores) al medio de disolución durante la ejecución de los ensayos *in vitro*, aumenta la cantidad de medicamento liberado a cada tiempo por los resinosos del fármaco. [15]

I.5.4 PARTICULARIDADES EN EL PROCESO DE INCORPORACIÓN

Un fármaco puede definirse como cualquier sustancia que produzca cambio en la función biológica a través de sus acciones químicas. En la mayor parte de los casos la molécula del fármaco interactúa como agonista (activador) o antagonista (inhibidor) con una molécula específica del sistema biológico que desempeña una función regulada. Esta molécula blanco se denomina receptor.

I.5.4.1 REACTIVIDAD DEL FÁRMACO Y UNIÓN FÁRMACO

Los fármacos interactúan con los receptores mediante fuerzas químicas o enlaces. Estos son los tres tipos principales: covalente, electrostático e hidrófobo. Los enlaces covalente son muy fuertes y en muchos casos son irreversibles en condiciones biológicas.

El enlace electrostático es mucho más frecuente que el covalente en las interacciones fármaco-receptor. Los enlaces electrostáticos varían desde uniones relativamente fuertes entre moléculas iónicas con carga permanente hasta enlaces de hidrogeno más débiles e interacciones dipolares inducciones muy débiles, como las fuerzas de van der Waals y fenómenos similares.

Los enlaces hidrófobos casi siempre son bastantes débiles, es probable que tengan importancia en las interacciones de los fármacos muy liposolubles con los lípidos de las membranas celulares y tal vez en las interacción de los fármacos con las paredes internas de los "sacos" receptores.

I.5.4.2 INTERACCIONES FÁRMACO – CUERPO

Las interacciones entre un fármaco y el cuerpo se dividen en dos clases. Las acciones del fármaco sobre el cuerpo se denominan procesos farmacodinámicos. Estas propiedades determinan el grupo en el que se clasifican el compuesto y constituyen el factor principal para decidir si ese grupo representa el tratamiento apropiado para un síntoma o enfermedad particulares. Las acciones del cuerpo sobre el fármaco se conocen para como procesos farmacocinéticos.

Los procesos farmacocinéticos regulan la absorción, distribución y eliminación de los fármacos y poseen una gran importancia práctica para la elección y administración de un fármaco particular a un paciente específico, por ejemplo un individuo con función renal anormal.

I.5.5 FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más frecuente. La hipertensión arterial sostenida daña los vasos sanguíneos de los riñones, corazón y cerebro y eleva la incidencia de insuficiencia renal, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, apoplejía y demencia. El conocimiento de sus mecanismos antihipertensivos y sitio de acción permite una predicción precisa de una eficacia y toxicidad. Como resultado, el uso racional de esos fármacos, solos o en combinaciones, puede disminuir la presión sanguínea, con riesgo mínimo de toxicidad grave en la mayoría de los pacientes. ^[16]

I.5.6 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

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.

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.

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.

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.

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

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 tercera dosis única se libera después de un cierto período de tiempo, tras la segunda dosis. La principal ventaja es que proporciona la oportunidad de suministrar dosis adicionales 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. ^[17]

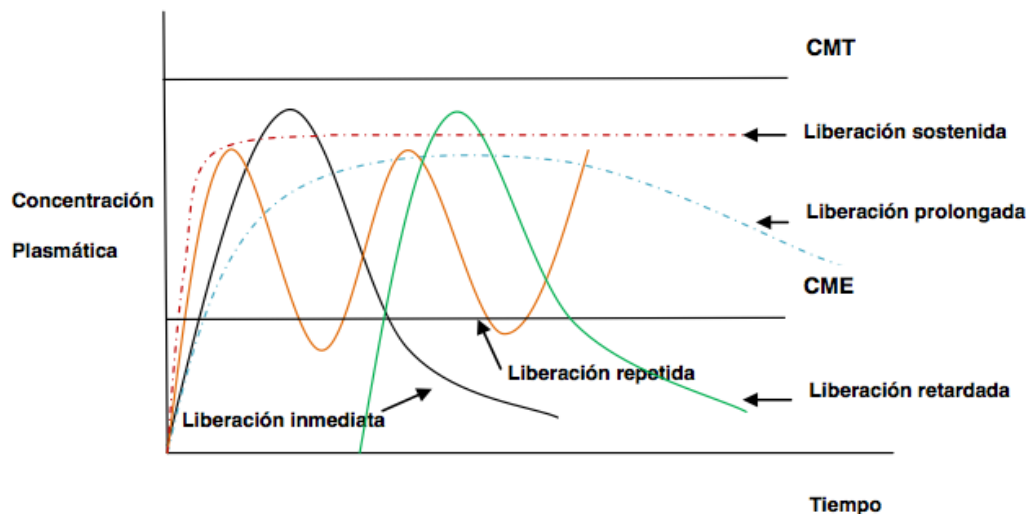


Figura 6. Representación de los diferentes sistemas de liberación.

I.5.6.1 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.

I.5.6.2 MECANISMOS DE LIBERACIÓN EN FORMAS FARMACÉUTICAS 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.

Liberación Sostenida:

Se desarrolló el concepto de formulación de liberación sostenida para eliminar la necesidad de indicar regímenes de dosis múltiples, sobre todo para las drogas que requiere niveles sanguíneos relativamente constantes para un periodo prolongado. Además se adoptó para los fármacos que se administran en dosis elevadas, pero cuya liberación demasiado rápida puede provocar efectos colaterales indeseables por ejemplo la ulceración que sobreviene cuando se libera con rapidez el cloruro de potasio en el tracto gastrointestinal).

Los métodos de formulación empleados para obtener la velocidad deseada en las formas posológicas farmacéuticas de acción sostenida son:

1. Aumentar el tamaño de las partículas de la droga
2. Incluir la droga en una matriz
3. Cubrir el fármaco o la forma farmacéutica que la contiene
4. Formar complejos de la droga con materiales con resinas de intercambio iónico.

I.5.6.2.1. 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 larga para viajar y por tanto requiere un tiempo de difusión más para liberar.

I.5.6.2.2 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.

I.5.6.2.3 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.

I.5.6.2.4 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.

I.5.6.2.5 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.

En la actualidad la mayor parte de las resinas de intercambio iónico empleadas en productos de liberación sostenida contienen grupos ácidos sulfónico que intercambian drogas catiónicas como las que tiene función de amina.

I.5.6.2.6 PROPIEDADES PARA ELABORACIÓN 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.

I.5.6.2.7 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 **Coefficiente 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 trago GI es de importancia en el caso de las formas farmacéuticas orales. Formas farmacéuticas en estado sólido sufre degradación a velocidad mucho más lenta que una fármaco en solución o una suspensión, es posible mejorar de manera significativa la biodisponibilidad relativa de una 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 un su contenido solo 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 solo 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).^[18]

I.5.7 MONÓMEROS TIPO N-METACRILAMIDO- ω -ÁMINOACIDOS

I.5.7.1 Ω -AMINOÁCIDOS

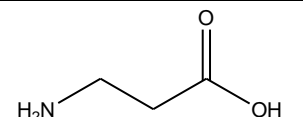
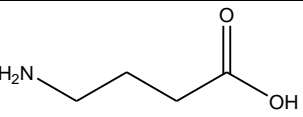
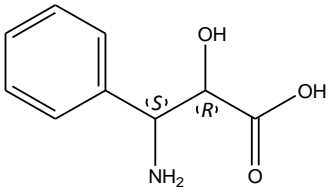
Los aminoácidos, son compuestos orgánicos caracterizados por tener en su estructura, un grupo amino y un ácido carboxílico, con la forma general, $H_3N^+-(CR^1R^2)_n-CO_2^-$.

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).^{[19][20]}

Los ω -aminoácidos presentan un carácter hidrofóbico o apolar, que es más marcado, cuanto mayor es la longitud de la cadena hidrocarbonada, (n).

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.^[21]

Tabla 1. Ejemplos de ω -aminoácidos encontrados en fuentes biológicas.^{[20][22][23]}

<p><i>β-alanina, (ácido 3-Aminopropanoico):</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-fenilpropanoico]:</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. [24]

I. 5.7.2 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 (Figura 7).

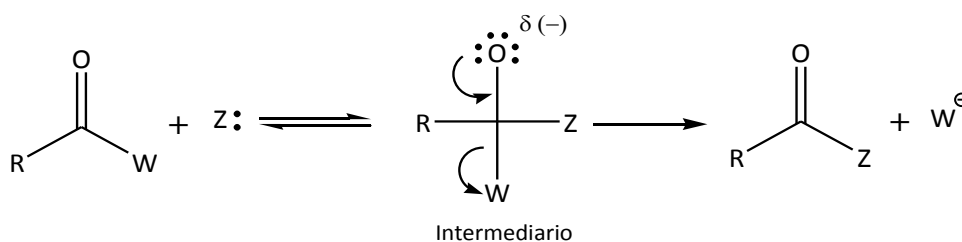


Figura 7. Sustitución nucleofílica acílica (W , es el grupo saliente y Z , es el nucleófilo). [25]

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. [26]

I.5.7.3 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. [27] 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. [28] (Figura 8)

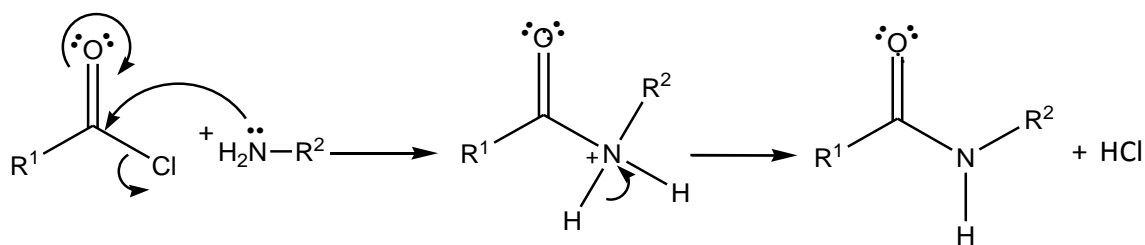


Figura 8. Mecanismo de la reacción de Schotten-Baumann. [29]

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.^[30]

CAPÍTULO II
EXPERIMENTAL

II.1.1 APARATOS Y REACTIVOS

Equipos

1. Agitador magnético VWR Dyla-Dual
2. Balanza analítica Denver Instrument M-200
3. Espectrofotómetro UV/Vis Beckman Coulter DU 520, Single Cell module
4. Espectrómetro de Infrarrojo Thermo Scientific modelo Nicolet iS5.
5. Disolutor Distek Modelo 2100c.
6. Potenciómetro HANNA Modelo 2210
7. Ultrasonido Branson

Reactivos

1. Ácido 6-aminocaproico, Ácido 8-aminocaprilico, Ácido 11-aminoundecanoico
(Sigma-Aldrich Inc.)
2. Ácido clorhídrico 38% (HCl) (Sigma-Aldrich Inc.)
3. Persulfato de amonio (APS) (Sigma-Aldrich Inc.)
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 Sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄) (Spectrum Chemical Mfg. Corp.)

Disolventes

1. Cloroformo (Productos Químicos Monterrey S.A. de C.V.)

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

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

Gases

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

II. 2. OBTENCIÓN DEL MONÓMERO

II.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 9. La reacción de síntesis se realizó a partir de cloruro de metacrililo (b) y tres ω -aminoácidos (a), con diferente número de metilenos (n).

1. NMAHe, sintetizado a partir de ácido 6-aminocaproico (n=5)
2. NMAOc, sintetizado a partir de ácido 8-aminooctanoico (n=7)
3. NMAUn, sintetizado a partir de ácido 11-aminoundecanoico (n=10)

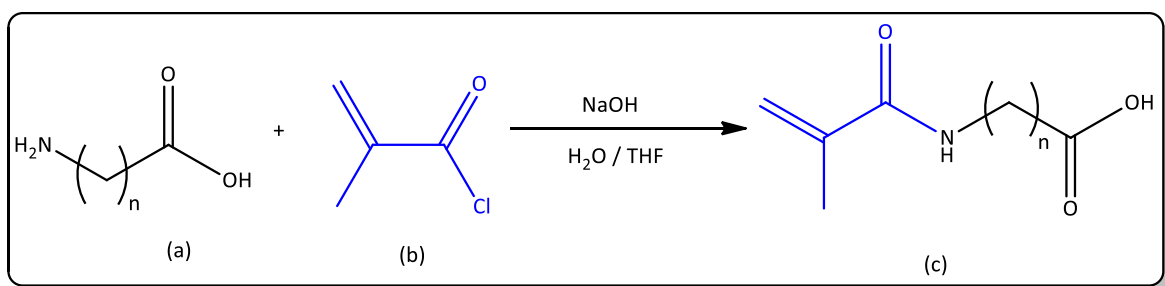


Figura 9. Reacción de síntesis para los monómeros tipo N-metacrilamido- ω -aminoácidos.

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-aminoundecanoico (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 metacrililo (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.
8. Todos los monómeros fueron purificados con hexano y valorados por cromatografía de capa fina (TLC).

II.2.2 FORMACIÓN DE SAL DEL MONÓMERO.

1. Se disolvió monómero en 20 ml de metanol anhidro, 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 monómero en la de hidróxido de potasio, en la cual se observó cómo se formaba una solución blanca.
4. Se rotavaporó la mezcla obteniendo de manera adecuada la sal potásica del monómero y en otro caso la mezcla se precipitó en éter etílico.

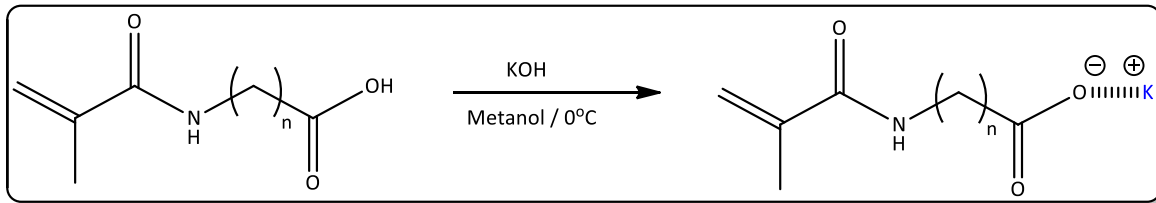


Figura 10. Reacción para obtención de sales de monómeros tipo N-metacrilamido- ω -aminoácidos.

II.2.3 SÍNTESIS DE SAL 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, agua desionizada y el iniciador persulfato de amonio al 1%.
2. Burbujeo de solución (Desgasificación o purgación):
 - El matraz con la solución se burbujeó 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.
 - Esto procedimiento se realizó en 5 ocasiones.
3. El matraz se puso en un baño de aceite a temperatura de 60 °C por 72 horas, con agitación constante.
4. Una vez obtenido el polímero, se purificó con cetona.

5. El polímero ya purificado, debido a sus propiedades de hidrofobicidad, se secó en una estufa a vacío a temperatura de 80 °C, durante 8 horas.

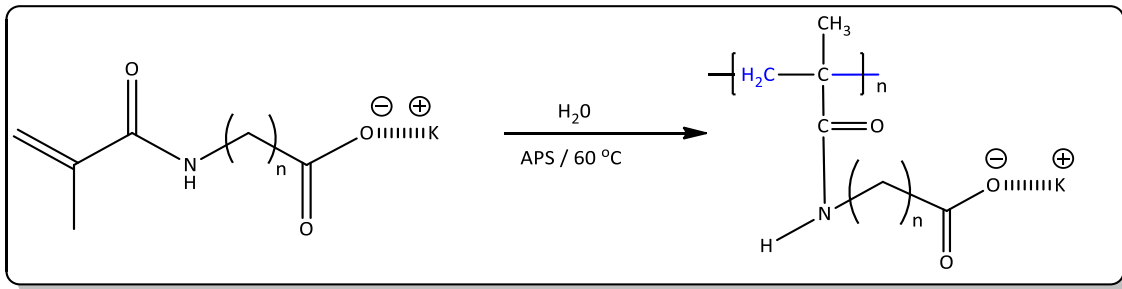


Figura 11. Reacción para obtención de sales de polímeros tipo N-metacrilamido- ω -aminoácidos.

II.3 DETERMINACIÓN DEL PESO MOLECULAR DE POLÍMERO POR DLS

Se realizó la determinación del peso molecular por DLS, por lo cual los polímeros en forma de sal se convirtieron a la forma ácida por la adición de HCL 1N y así recuperando el precipitado generado. El peso molecular fue en base a una serie de muestras, en este caso fueron 3 las cuales tuvieron concentraciones de: 300 $\mu\text{g/mL}$, 700 $\mu\text{g/mL}$ y 1 mg/mL , el solvente que se utilizó como blanco fue tolueno, y se procedió a leer las muestras por triplicado.

Se aforaron los matraces volumétricos de 10 mL con metanol anhidro y se filtraron con acrodiscos de poro 0.2 μm , para realizar la medición el polímero debe ser soluble y estar libre de polvo ya que afecta a los parámetros del equipo.

Con las muestras leídas a diferentes concentraciones se genera un gráfico de Debye el cual mostrará una intersección, indicando el peso molecular aproximado de la muestra en daltons.

II.4 FORMACIÓN DEL COMPLEJO (POLIELECTROLITO – FÁRMACO).

El complejo polielectrolito – fármaco 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 fármaco • 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 fármaco 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 50 °C por 1 día a presión reducida.

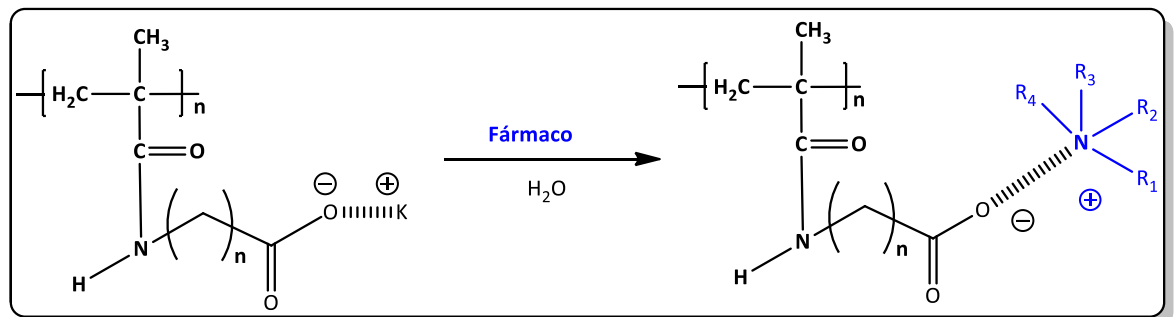


Figura 12. Reacción general para la obtención de complejos

II.4.1. DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE FÁRMACO 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 fármaco se determinó por espectrofotometría en la región de ultravioleta a una longitud de 273 nm para diltiazem, 288 nm para propranolol y 306 nm para labetalol. Utilizando las diferentes curvas estándar se aplicó la fórmula $X = \frac{ABS-b}{m}$. (Anexos 2 y 3)

II.4.2. ANÁLISIS POR INFRARROJO.

Se obtuvieron los diferentes espectros de infrarrojo por método directo de ATR y en equipo de marca Thermo Scientific modelo Nicolet iS5.

II.4.3 ANÁLISIS POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE LOS MONÓMEROS

Se realizaron los estudios de resonancia magnética nuclear en un equipo Varian, Modelo Oxford de 200 MHz.

II. 5 ELABORACIÓN DE TABLETAS.

3. Se utilizó 200 mg de complejo.
3. 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.

II.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 con la serie de fármacos utilizados, se optó por utilizar un disolutor modelos Distek 2100c con seis vasos con un volumen de medio de 900 ml, a una temperatura de 37 °C y agitación con aspas de 75 revoluciones por minutos.

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, y 720 minutos.

6. Una vez obtenidas las distintas alícuotas de las diferentes muestras, se usó un espectrofotómetro UV visible por su lectura a las absorbancias de 274, 288nm y 306 nm, para los fármacos diltiazem, propranolol y labetalol correspondientemente.
7. Las pruebas de disolución se realizaron en un disolutor modelo Distek 2100c.
8. Se utilizaron las diferentes metodologías de disolución para cada fármaco según la Farmacopea.



Figura 13. Disolutor distek utilizado para los estudios de disolución

II.6.1 DETERMINACIÓN DEL MECANISMO DE LIBERACIÓN PARA CADA COMPLEJO

El proceso de modelaje se realizó por medio del programa GraphPad Prism 4, en el cual se logra distinguir y predecir cuál es proceso de liberación del fármaco a través del polímero representándose por medio de erosión o difusión, para este paso se utilizó la ecuación de Peppas, Figura 13.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{o} \quad \ln\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = n \ln(t) + \ln(k)$$

Figura 14. Ecuación de Peppas

Los términos de ésta ecuación son los siguientes: M_t , la cantidad de fármaco liberada a tiempo t ; M_∞ el total del fármaco liberado a tiempo infinito; k es la constante cinética; n , es el mecanismo de liberación del fármaco. En el cual el valor de n , representa el mecanismo o proceso de liberación del fármaco; Un valor de $n=0.5$ (Caso I), representa un proceso o liberación Fickiano. Un valor entre el intervalo de 0.5 y 1 representa un comportamiento anómalo difusión/relajación y un valor de 1 (Caso II) representa una relajación controlada o no Fickiano.

Por otro lado para determinar si el mecanismo de liberación se presenta por disociación/erosión, Figura 14.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(\frac{k_e t}{C_o r_o} \right)^2 \left(1 - \frac{2k_e t}{C_o l} \right)$$

Figura 15. Ecuación de erosión (Nujoma and Kim).

Donde k_e , C_o , r_o y l son las constantes de disociación/erosión, la concentración inicial del fármaco en el comprimido, el radio de la tableta y el grosor respectivamente.

II.6.2 PREPARACIÓN DE LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN DE ACUERDO CON LA FEUM.

II.6.2.1 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. En caso necesario se ajustó a pH 1.2 con una solución 0.1 N de HCl.

II.6.2.2. 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. En caso necesario se ajustó a pH 6.8 con una solución 0.1 N de NaOH.

- **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. En caso necesario se ajustó a pH 7.4 con una solución 0.1 N de NaOH.

CAPÍTULO III
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.1. SÍNTESIS DE MONÓMEROS TIPO N-METACRILAMIDO- ω -AMINOÁCIDOS

III.1.1. Síntesis y caracterización 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 14. 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.

Los rendimientos obtenidos de NMAOc y NMAUn fueron los más altos, siendo de 94 % y 98 % respectivamente, mayores a los reportados. Para NMAHe, el rendimiento fue de 59%. Los tres estructuras generales de los monómeros Figura 15,16 Y 17, muestran claramente como aumentan la cadena cadena de metilenos, manteniendo la estructura base descrita anteriormente.

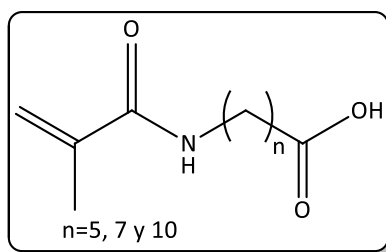


Figura 16. Estructura general de monómeros tipo N-metacrilamido- ω -aminoácidos.

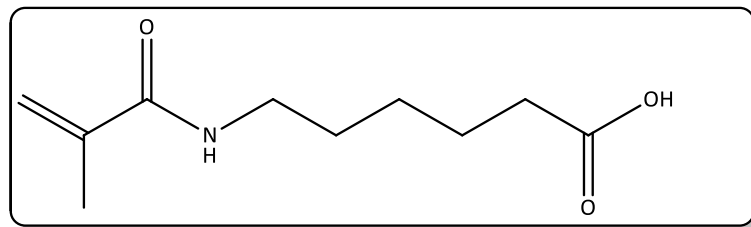


Figura 17. Ácido N-metacrilamido-6-Hexanoico. (NMAHe).

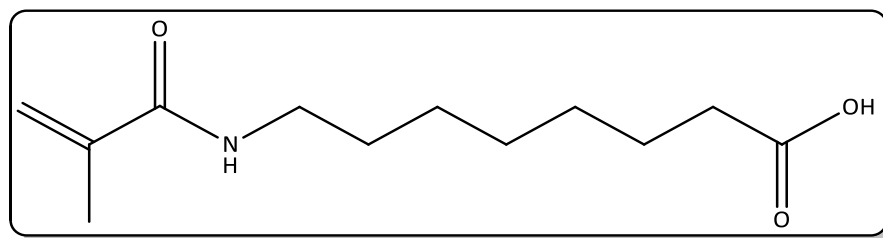


Figura 18. Ácido N-metacrilamido-8-octanoico (NMAOc).

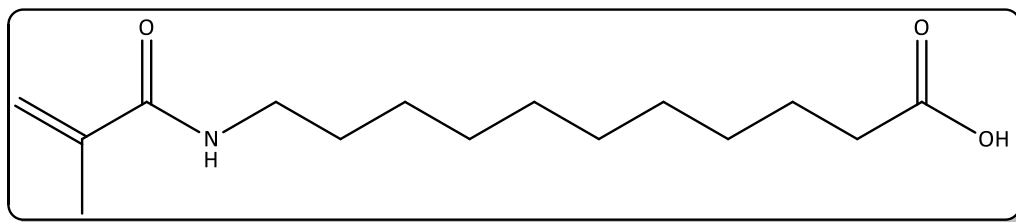


Figura 19. Ácido N-metacrilamido-11-undecanoico (NMAUn).

A continuación se muestran las principales señales de FT-IR en la Tabla (2), los cuales logran describir la variedad de señales correspondientes a los monómeros generados

Tabla 2. Señales de infrarrojos de tres diferentes monómeros

<i>Grupo funcional</i>	<i>Monómeros</i>		
	NMAHe	NMAOc	NMAUn
C=O, COOH	1704	1701	1698
C=O (COON)	1677	1651	1654
N-H (COON)	1536	1530	1530
C-H(Alifático)	2934	2928	2919
C-O (A. Carboxílico)	1150	1291	1110
C=C	1654	1600	1610
N-H(Amida)	3364	3337	3311
CH₂	1454	1468	1475
CH₃	1375	1430	1433

En los espectros de infrarrojo de la Tabla 2, que representa las señales, en el cual se observó en el intervalo 1610–1655 cm^{-1} correspondiente a la vibración de estiramiento C=C vinílico del segmento metacrílico; en el intervalo de 1650–1677 cm^{-1} se observó una señal fuerte de vibración de estiramiento C=O perteneciente al carbonilo de la amida primaria; de la misma forma el doblamiento de la del en lace N-H a un intervalo de 1530 –

1536 cm^{-1} , así mismo en el intervalo de 3311-3365 cm^{-1} corresponde al estiramiento N-H presente en la amida, la señal de estiramiento C=O del carbonilo del grupo carboxílico se observó en el intervalo 1698–1710 cm^{-1} . De la misma forma se logra apreciar la señal del C-H de los alifáticos a 2900 – 2035 cm^{-1} . La señal de los metilenos y metilos en las estructuras de logran a apreciar a una longitud de onda de 1450 -1475 cm^{-1} y 1375-1433 correspondiendo a los metilos, logrando así caracterizar los principales grupos funcionales de la estructura de los monómeros sintetizados. Finalmente en el intervalo 1100 – 1300 cm^{-1} corresponde al estiramiento C-O presente en el ácido carboxílico. En las Figuras 18-20, se logran apreciar adecuadamente todas las señales descritas.

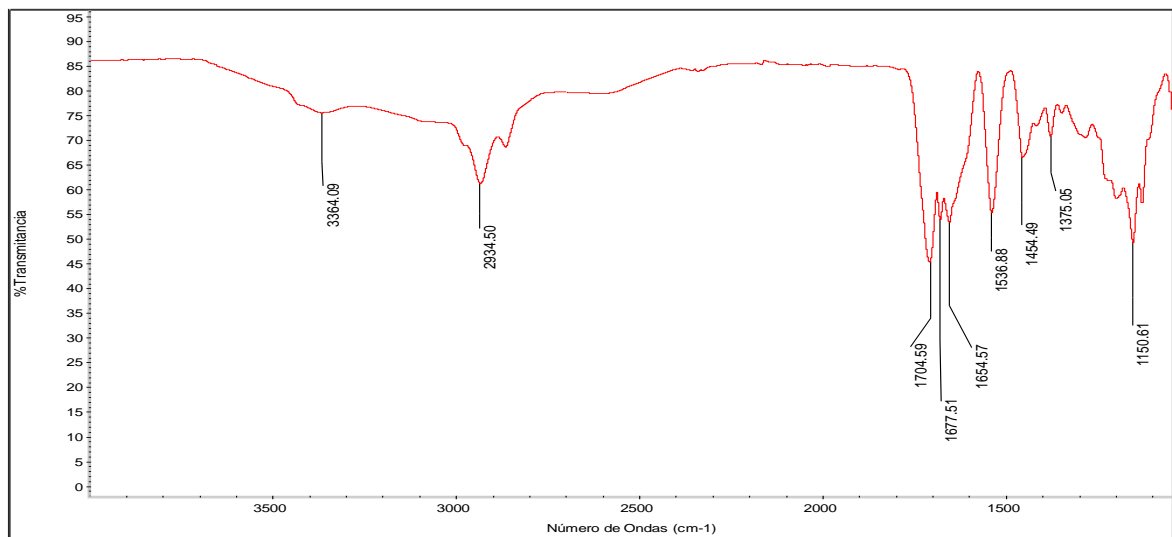


Figura. 20 Espectro de infrarrojo de monómero Ácido N-metacrilamido-6-Hexanoico (NMAHe)

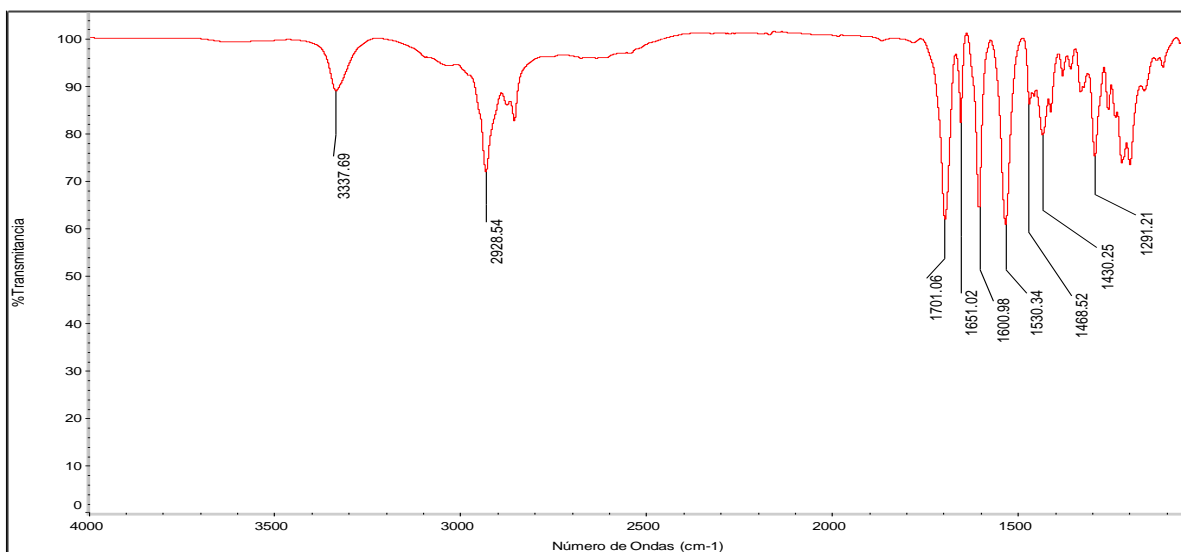


Figura 21. Espectro de infrarrojo de monómero Ácido N-metacrilamido-8-Hexanoico (NMAOc)

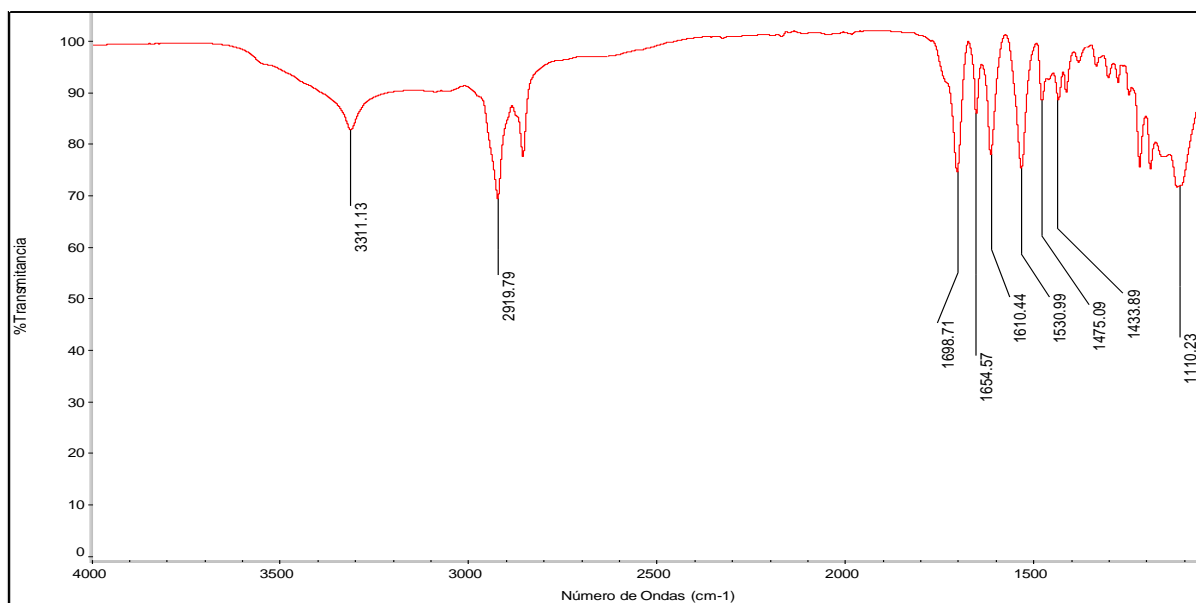


Figura 22. Espectro de infrarrojo de monómero Ácido N-metacrilamido-11-Undecanoico (NMAUn)

Todos los monómeros fueron purificados con tres lavados de hexano a temperatura ambiente y agitación constante, y posteriormente se les realizó una serie de cromatografía de capa fina (TLC) para comprobar la pureza de los compuestos. Con los monómeros de (NMAHe) y (NMAOc) se realizó una dilución de 70:30 Acetato de etilo – Hexano y 50:50 para el monómero (NMAUn), para un adecuado frente de referencia (RF) en todos los casos. Los monómeros sintetizados y purificados fueron mantenidos a 0 °C.

La caracterización por espectroscópicos de ^1H -RMN, se aprecia adecuadamente en la Figura 21-23.

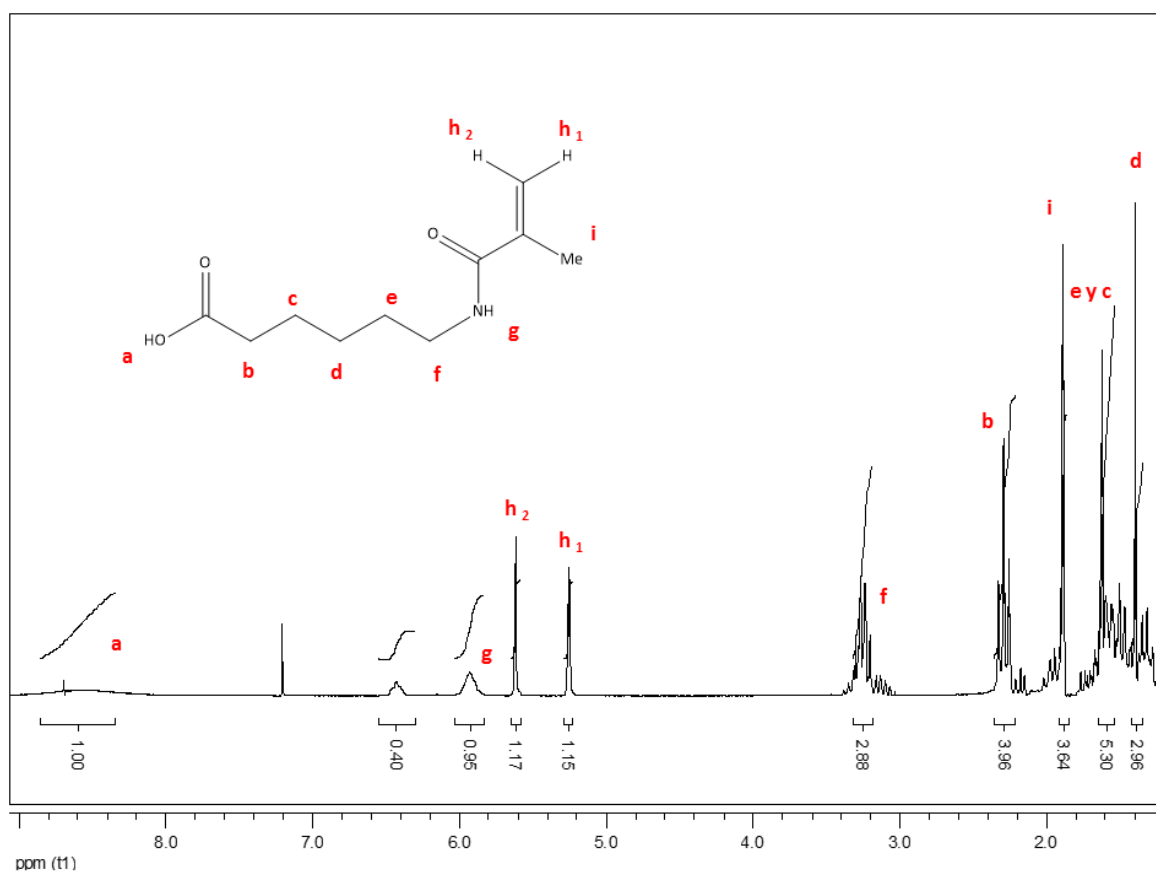


Figura 23. Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) del monómero NMAHe.

	Protón							
	a	g	h ₂	h ₁	f	b	i	c-e
δ ppm	8.25	5.82	5.66	5.30	3.34	2.33	1.95	1.68-1.27
Integración	1H	1H	1H	1H	2H	2H	3H	4H

Tabla 3. Datos espectroscópicos de ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) del monómero NMAHe.

En la caracterización por ¹H-RMN de NMAHe, se observó un singulete ancho correspondiente al protón hidroxílico a 8.25 ppm, un singulete ancho a 5.82 ppm del protón de la amida; los protones vinílicos *cis* y *trans* se observaron como singuletes a 5.66 y 5.30 ppm respectivamente; a 3.34 ppm se observaron los protones del metileno unido a la, los protones del metileno unido al carbonilo carboxílico se observaron como un triplete a 2.33 ppm, con una $J=7.5$ Hz; a 1.95 ppm se observaron los protones del metilo como un singulete y a 1.68-1.27 ppm se observó un multiplete de los protones de la sección alifática el cual logra apreciar de todo lo descrito en el Tabla 3.

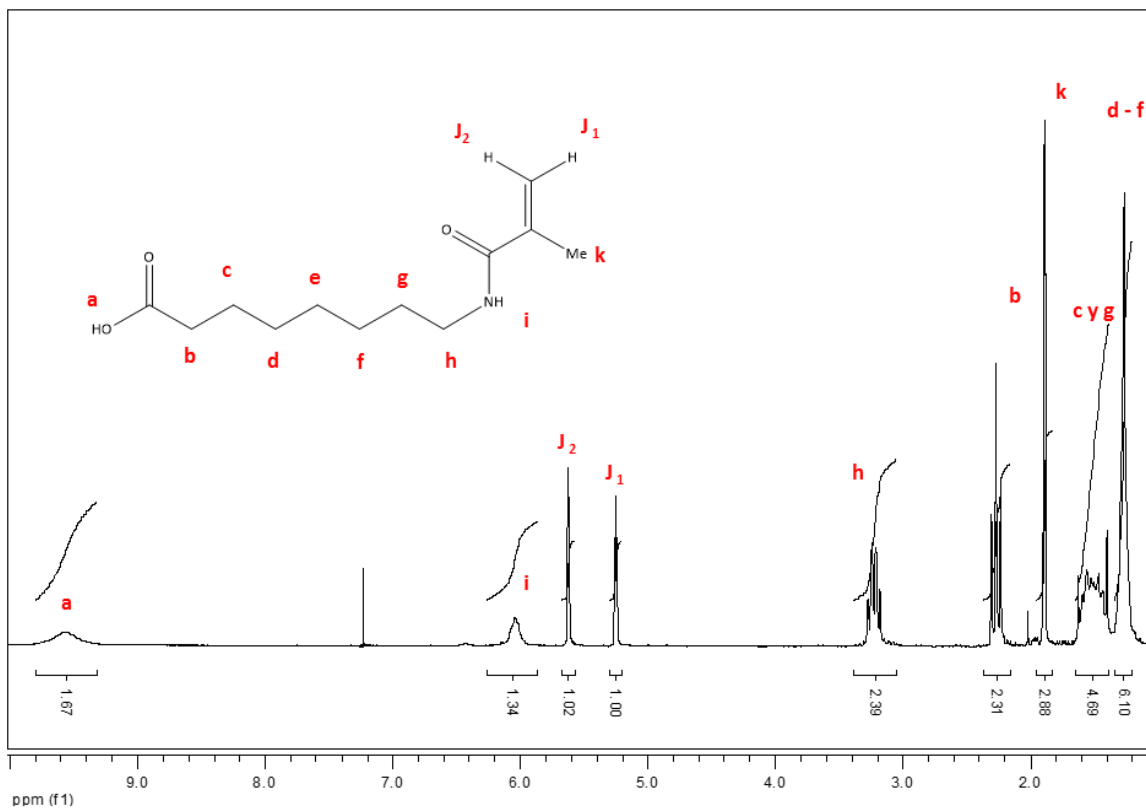


Figura 24. Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) del monómero NMAUOc.

Tabla 4. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) del monómero NMAUOc.

	Protón							
	a	i	J ₂	J ₁	h	b	k	c-g
δ ppm	9.60	6.07	5.65	5.28	3.30	2.29	1.91	1.65-1.29
Integración	1H	1H	1H	1H	2H	2H	3H	10H

En el espectro de ^1H -RMN de NMAOc, se observó a 9.60 ppm un singlete ancho correspondiente al protón hidroxílico, a 6.07 ppm se observó un singlete ancho correspondiente al protón de la amida, el protón vinílico *cis* se observó como un singlete a 5.65 ppm y el protón *trans* a 5.28 ppm; los protones del metileno unido a la amina se observaron como un doble de dobles a 3.30 ppm con una $J=6.6$ Hz; se observó un triplete a 2.29 ppm, de los protones del metileno unido al carbonilo carboxílico con una $J=7.2$ Hz; se observó un singlete a 1.91 ppm de los protones del metilo y a 1.65-1.29 ppm se observó un multiplete correspondiente a los protones de la sección alifática, siendo todas las señales representadas en la Tabla 4.

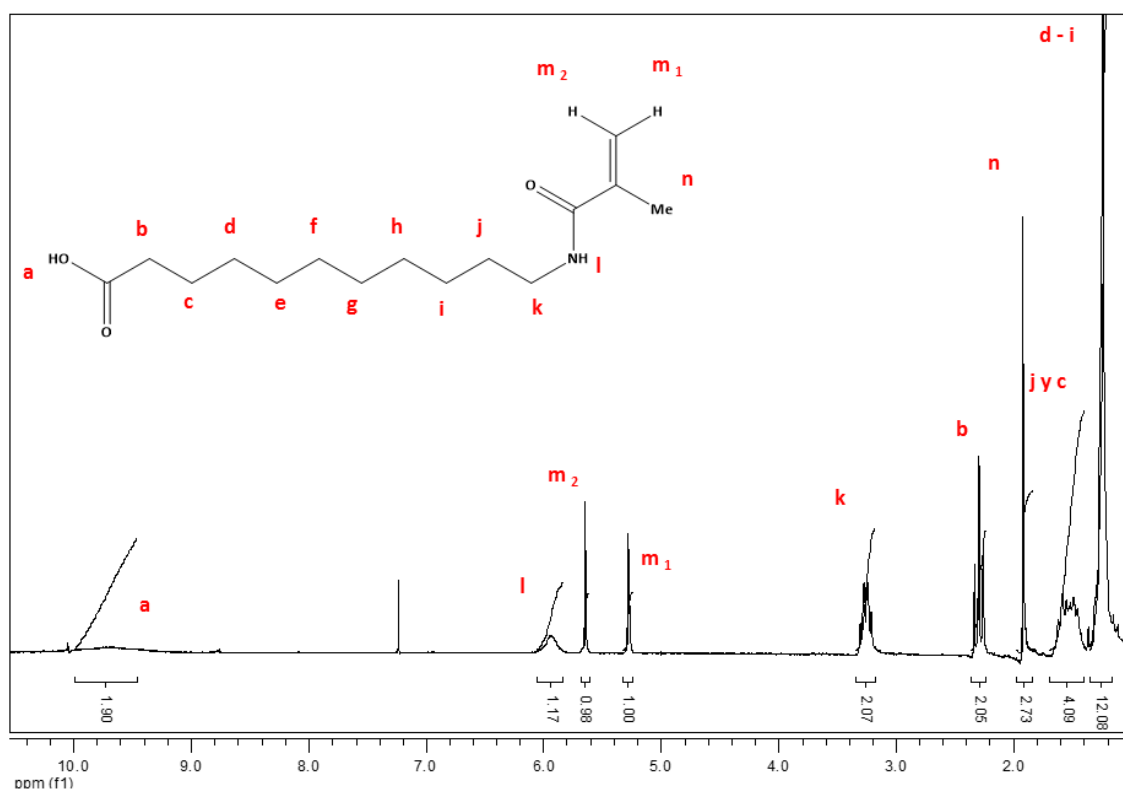


Figura 25. Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) del monómero NMAUn.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) del monómero NMAUn.

	Protón							
	a	l	m ₂	m ₁	k	b	n	c-j
δ ppm	9.70	5.96	5.66	5.30	3.33	2.32	1.94	1.64-1.14
Integración	1H	1H	1H	1H	2H	2H	3H	16H

El espectro de ^1H -RMN de NMAUn, mostró un singulete ancho correspondiente al protón hidroxílico a 9.70 ppm, un singulete ancho a 5.96 ppm, correspondiente al protón de la amida, los protones vinílicos *cis* y *trans* se observaron como singuletes a 5.66 y 5.30 ppm respectivamente; a 3.33 ppm se observaron los protones del metileno unido a la amina como un doble de dobles con una $J=6.9$ Hz ; los protones del metileno unido al carbonilo carboxílico se observaron como un triplete a 2.32 ppm, con una $J=7.2$ Hz; los protones del metilo se observaron como un singulete a 1.94 ppm y a 1.64-1.14 ppm se observó un multiplete correspondiente a los protones de la sección alifática, finalmente todo las mencionada descritas para el monómero NMAUn representado en el Tabla 5.

III.1.2. FORMACIÓN DE SAL DE MONÓMEROS

Una vez realizada la mezcla entre el monómero disuelto en metanol y por otra parte el hidróxido de potasio disuelto en metanol, se obtuvo una sola solución la cual fue rotaevaporada. El producto obtenido se logró disolver adecuadamente en agua, y anteriormente los monómeros no lograban esta condición. Con el cual se logró simplemente un intercambio de ion por ion en, generando la sal potásica de cada uno de los monómeros como se representa en las Figuras 24, 25, y 26. El ion potasio se intercambió por el protón del ácido carboxílico presente en la estructura general de los monómeros.

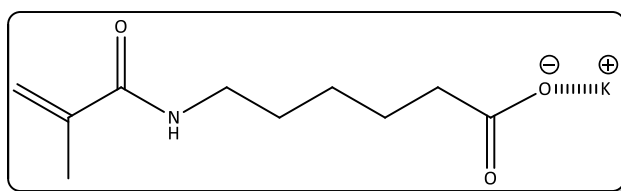


Figura 26. Estructura de la sal potásica de Ácido N-metacrilamido-6-Hexanoico. (NMAHe)

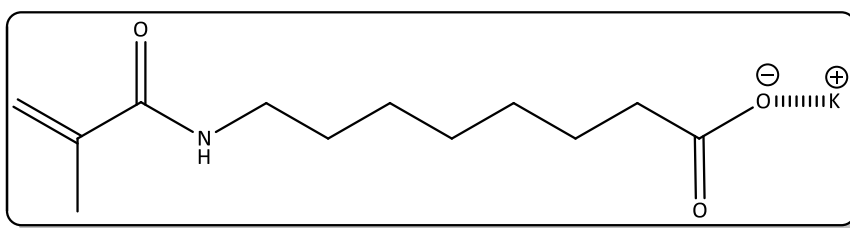


Figura 27. Estructura de la sal potásica de Ácido N-metacrilamido-8-Octanoico. (NMAOc).

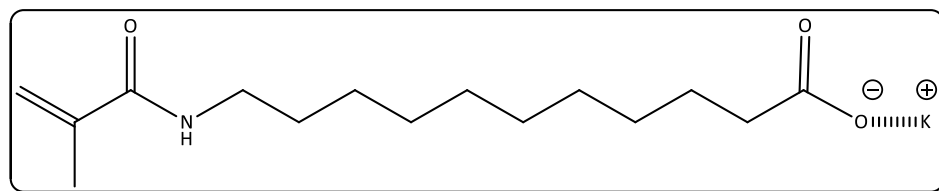


Figura 28. Estructura de la sal potásica de Ácido N-metacrilamido-11-Undecanoico. (NMAUn).

III.2 SAL DE POLÍMERO

III.2.1. Síntesis y caracterización de sal polímero

Para la obtención de la sal de los diferentes de llevo acabo de polimerización vía radicales libres por medio del iniciador persulfato de amonio (APS), con lo cual una vez realizadas las reacciones se rotavorará para cada uno de los casos. Los compuestos sintetizados se pueden describir en las Figura 27, 28 y 29, con las cuales se describe como el doble enlace se pierde en el área vinílica.

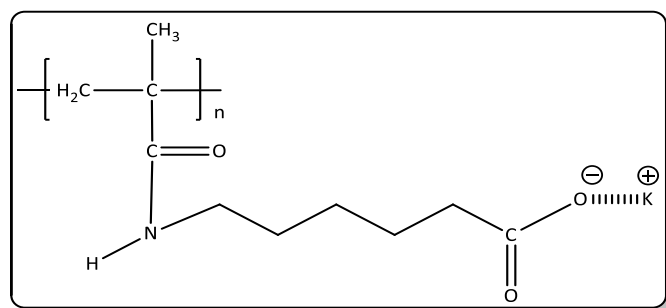


Figura 29. Estructura de la sal potásica de Poli (ácido-N-metacrilamido-6-hexanoico). P(NMAHe)

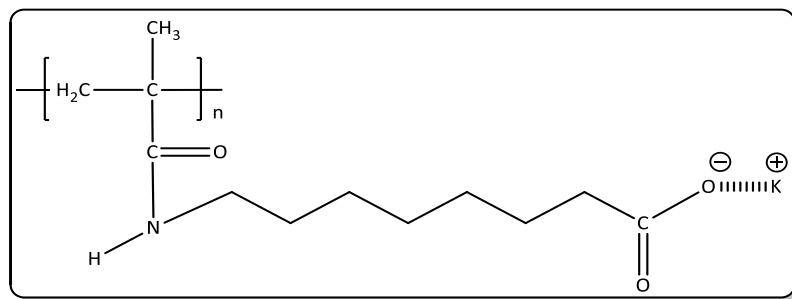


Figura 30. Estructura de la sal potásica de Poli (ácido-N-metacrilamido-8-octanoico). P(NMAOc)

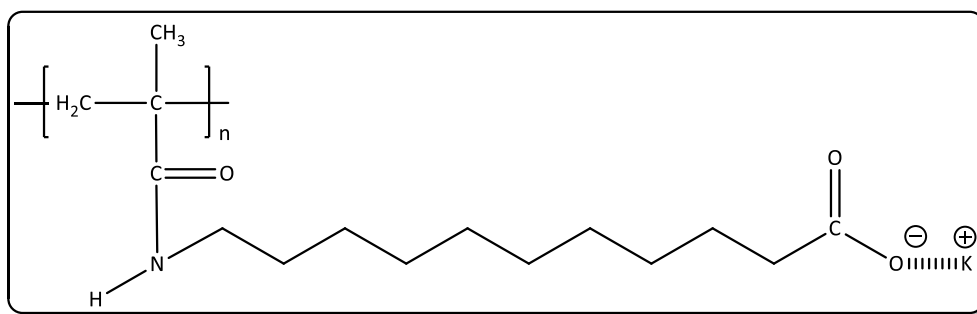


Figura 31. Estructura de la sal potásica de Poli (ácido-N-metacrilamido-11 undecanoico). P (NMAUn)

A continuación se muestran las principales señales de FT-IR en la Tabla 6, los cuales logran describir la variedad de señales correspondientes a los polímeros generados en su forma ácida.

Tabla 6. Datos espectroscópicos de polímeros de FT-IR (cm^{-1}).

Grupo funcional	Polímeros		
	P(NMAHe)	P(NMAOc)	P(NMAUn)
C=O, COOH	1711	1711	1708
C=O (COON)	1629	1618	1626
N-H (COON)	1546	1537	1534
C-H(Alifático)	2937	2931	2926
C-O (A.Carboxílio)	1196	1202	1192
N-H(Amida)	3395	3378	3382
CH ₂	1463	1455	1452
CH ₃	1399	1376	1380

En la Tabla 6, encontramos las señales representantes de los polímeros los cual se observa en el intervalo de 1650–1660 cm^{-1} se observó una señal fuerte de vibración de estiramiento C=O perteneciente al carbonilo de la amida primaria; de la misma forma el doblamiento del enlace N-H a un intervalo de 1530 – 1530 cm^{-1} , la señal de estiramiento C=O del carbonilo del grupo carboxílico se observó en el intervalo 1702–1710 cm^{-1} . Así mismo se logra apreciar la señal del C-H de los alifáticos a 2900 – 2020 cm^{-1} . La señal de los metilenos y metilos en las estructuras de logran a apreciar a una longitud de onda de 1450 -1470 cm^{-1} y 1350-1433 correspondiendo a los metilos, logrando así caracterizar los principales grupos funcionales de la estructura de los monómeros sintetizados. Y de la misma forma comprobando como ser pierde la señal C=C del área vinílica del monómero, determinando así que se tiene presencia del polímero. En las Figuras 30-32 se logra describir claramente las diferentes señales previamente descritas.

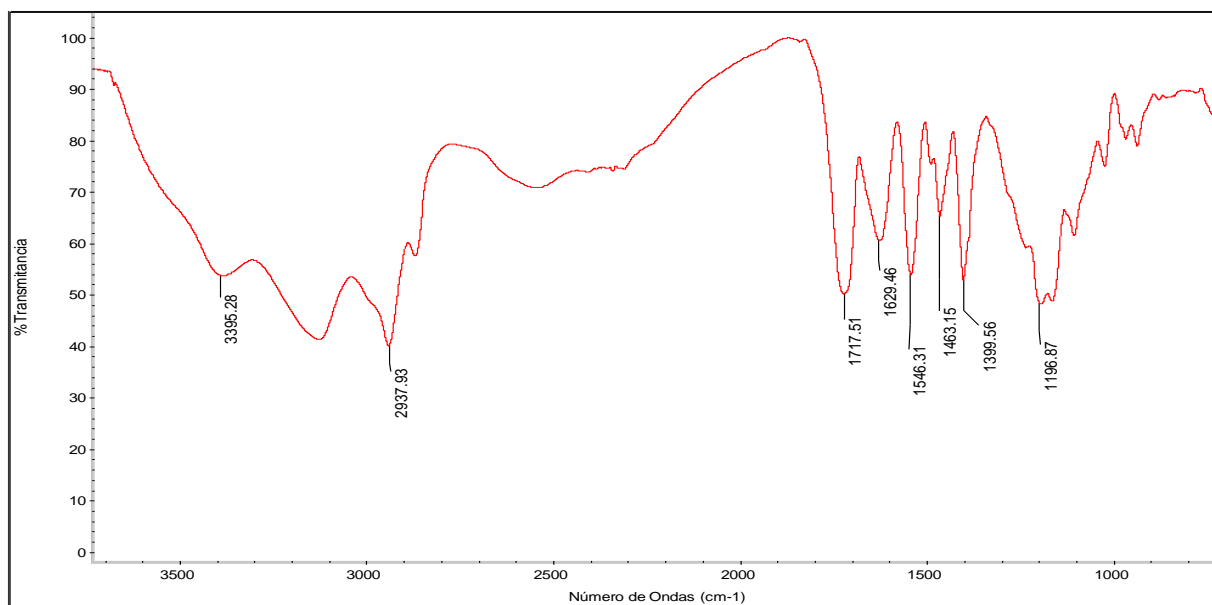


Figura 32. FT-IR: Poli (ácido-N-metacrilamido-6-Hexanoico) P (NMAHe)

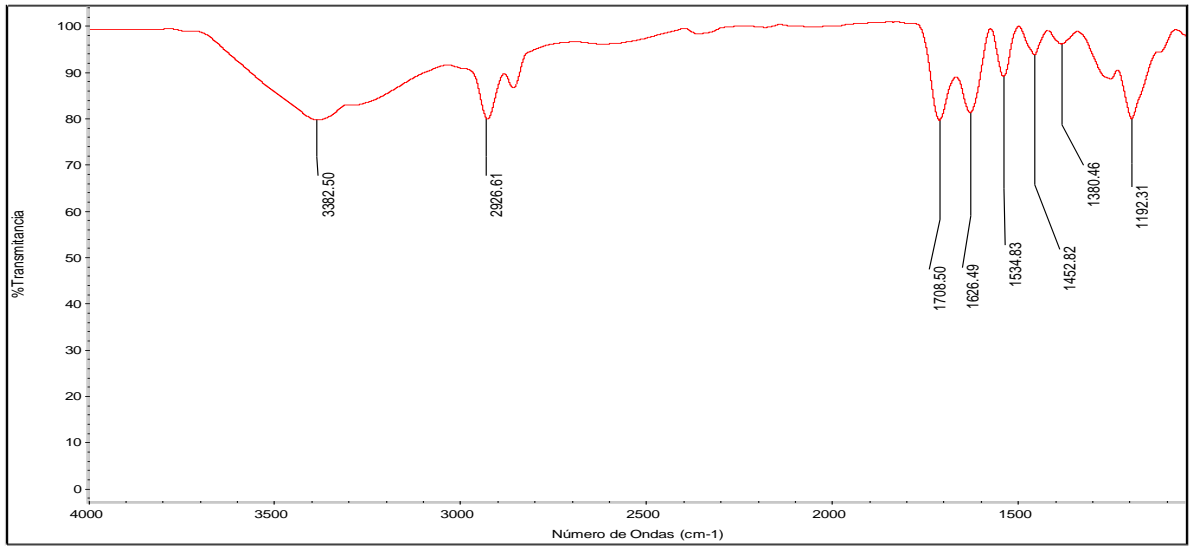


Figura 33. FT- IR: Poli (ácido-N-metacrilamido-8-Octanoico). P (NMAOc).

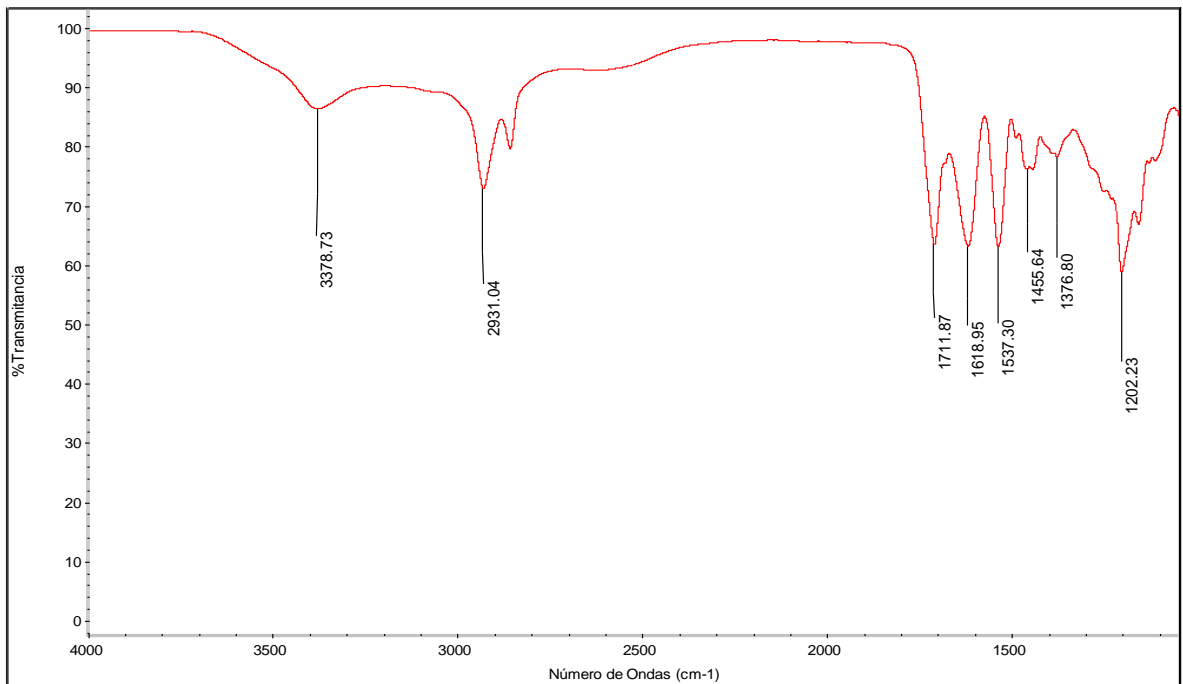


Figura 34. FT-IR: Poli (ácido-N-metacrilamido-11-Undecanoico). P (NMAUn).

III.2.2. Determinación del peso molecular del polímero por DLS

Por otra parte se determinó el peso molecular de los tres diferentes polímeros obtenidos su forma ácida, brindándonos datos importante con lo cual nos hace referencia en el caso del P (NMAHe), tiene un peso molecular de 140,000, para P(NMAOc) indicando un peso molecular de 344,000 y finalmente con P (NMAUn) un peso molecular de 488,000. Se muestran en las Figuras 31, 32 y 33, la tendencia de los tres y como entre mayor es la cadena de metilenos en los diferentes polímeros es proporcional a un peso molecular mayor.

Se realizó la determinación del peso molecular del polímero previamente sintetizado utilizando DLS (Dispersión de luz dinámica), con lo cual en base a las serie de diluciones se pudo apreciar los diferentes pesos moleculares de polímeros descritos en la Tabla 7. (Anexo 1)

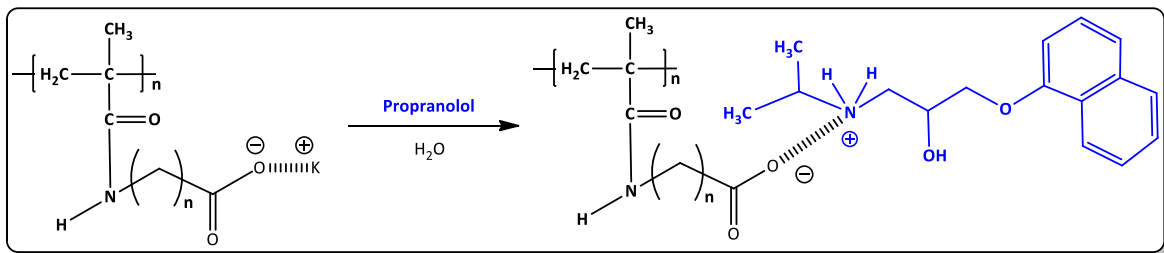
Tabla 7. Determinación de peso molecular de polímeros.

Polímero	Peso Molecular (Dalton)
P (NMAHe)	140,000
P (NMAOc)	344,000
P (NMAUn)	488,000

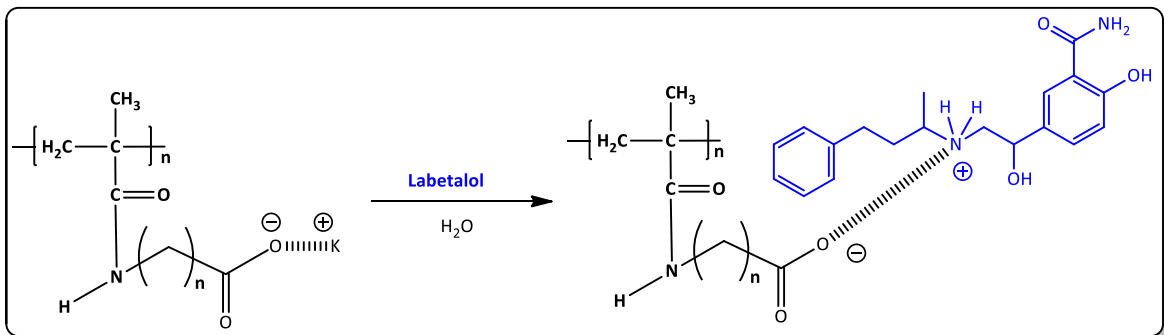
III.3 GENERACIÓN DE COMPLEJOS (POLIELECTROLITO-FÁRMACO)

III.3.1. Síntesis y caracterización

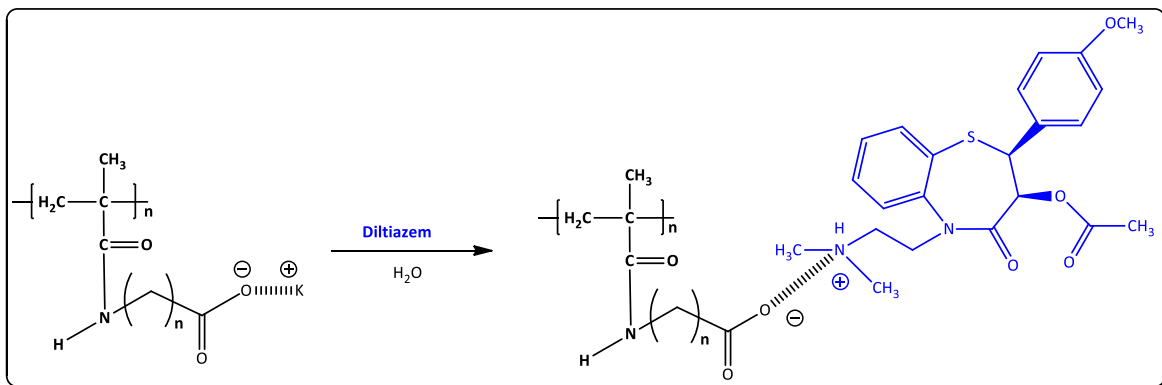
Después de disolver la sal de polímero en agua a temperatura ambiente, y por otro lado disolver los fármacos de la misma forma con agua, y agregar una disolución a otra se pudo apreciar cómo se lograba formar un precipitado en todos los casos. En las diferentes combinaciones entre los diferentes polímeros y fármacos se generó un proceso de intercambio o ion por ion, en este caso desplazando el ion potasio presente en el polímero en forma de sal, y formando un enlace iónico entre el grupo carboxilato del polímero y la amina presente en los fármacos como se muestra en las Figuras 33, 34 y 35.



Figuras 35. Reacción para obtención de complejos con propranolol.



Figuras 36. Reacción para obtención de complejos con labetalol.



Figuras 37. Reacción para obtención de complejos con Diltiazem.

Se logró obtener distintos complejos derivados de los polielectrolitos con 5, 7 y 10 metilenos. A continuación se muestran las principales señales de FT-IR en la tabla 8,9 y 10, los cuales logran describir la variedad de señales correspondientes a los complejos generados correspondientes de los tres polímeros con los fármacos seleccionados que fueron propranolol, labetalol y diltiazem.

Conforme a los espectros FT-IR de los diferentes complejos entre los tres polielectrolitos y el fármaco propranolol; En el rango de 1580-1583 cm⁻¹ se aprecia la vibración del grupo carboxilato del polímero y amina del fármaco. En la longitud de onda de 1718-1738 cm⁻¹ se muestra estiramiento C=O del carbonilo respectivo al ácido carboxílico en su forma protonada presente en el polímero, de igual forma se representa de 1634-1651 cm⁻¹ la señal del estiramiento C=O perteneciente al carbonilo de la amida primaria presente en el polímero. A 2928-2935 cm⁻¹ se muestra el estiramiento C-H presente a la cadena alifática presente en el polímero, y CH₂ presentes la cadena de metilenos en 1460 cm⁻¹. Se aprecian señales en el rango 1394-1398 cm⁻¹ que representa

el estiramiento del enlace C-N presente en el fármaco (propranolol), En el rango de 3058-3061 cm^{-1} muestra el estiramiento C-H presente en el anillo aromático del fármaco. La sustitución de diferentes grupos en el anillo aromático presente en el fármaco se presenta en la región de 1852-1921.

La señal O-H presente en el fármaco se aprecia en el rango de 3332-3396 cm^{-1} , finalmente se logra identificar en la región de 1100-1109 cm^{-1} el estiramiento C-O del éter del fármaco. Se representa en Tabla 8 y Figuras 36,38 y 41 todas las señales previamente comentadas.

Tabla 8. Datos espectroscópicos de complejos con propranolol de FT-IR (cm^{-1}).

<i>Grupo funcional</i>	<i>Complejo (Polielectrolito – Propranolol)</i>		
	P(NMAHe)-P	P(NMAOc)-P	P(NMAUn)-P
C=O, COOH	1716	1738	1736
C=O (COON)	1635	1634	1651
C-N (Fármaco)	1398	1399	1394
C-H	2935	2928	2928
C-H (Aromático)	3058	3059	3061
Enlace (P-F)	1581	1583	1580
Sustituido	1852	1917	1921
N-H o (OH)	3332	3396	3355
CH₂	1460	1460	1462
C-O (Ester)	1269	1271	1274
C-O (Éter)	1104	1100	1109

En base a los complejos formados con el fármaco labetalol se muestra que en el rango de 1536-1583 cm^{-1} se aprecia la vibración del grupo carboxilato del polímero y amina del fármaco. En la longitud de onda de 1738 cm^{-1} se muestra estiramiento C=O del carbonilo respectivo al ácido carboxílico en su forma protonada presente en el polímero, el estiramiento C-O del éster formado en el polímero se aprecia en el 1269 -1274 cm^{-1} , de igual forma se representa de 1634-1639 cm^{-1} la señal del estiramiento C=O perteneciente al carbonilo de la amida primaria presente en el polímero.

A 2931-3029 cm^{-1} se muestra el estiramiento C-H presente a la cadena alifático presente en el polímero, y CH_2 presentes la cadena de metilenos en 1442-1460 cm^{-1} . Se aprecian señales en el rango 1371-1399 cm^{-1} que representa el estiramiento del enlace C-N presente en el fármaco (labetalol), En el rango de 3025-3050 cm^{-1} muestra el estiramiento C-H presente en el anillo aromático del fármaco.

La sustitución de diferentes grupos en el anillo aromático presente en el fármaco se presenta en la región de 1879-1917 cm^{-1} . Finalmente la señal O-H presente en el fármaco se aprecia en el rango de 1082--1100 cm^{-1} .

Se representa en Tabla 9 y Figuras 37,39 y 42 todas las señales previamente comentadas. Se aprecia la leyenda N/A en la tabla debido a que la señal no se presenta en el espectro.

Tabla 9. Datos espectroscópicos de complejos con labetalol de FT-IR (cm^{-1}).

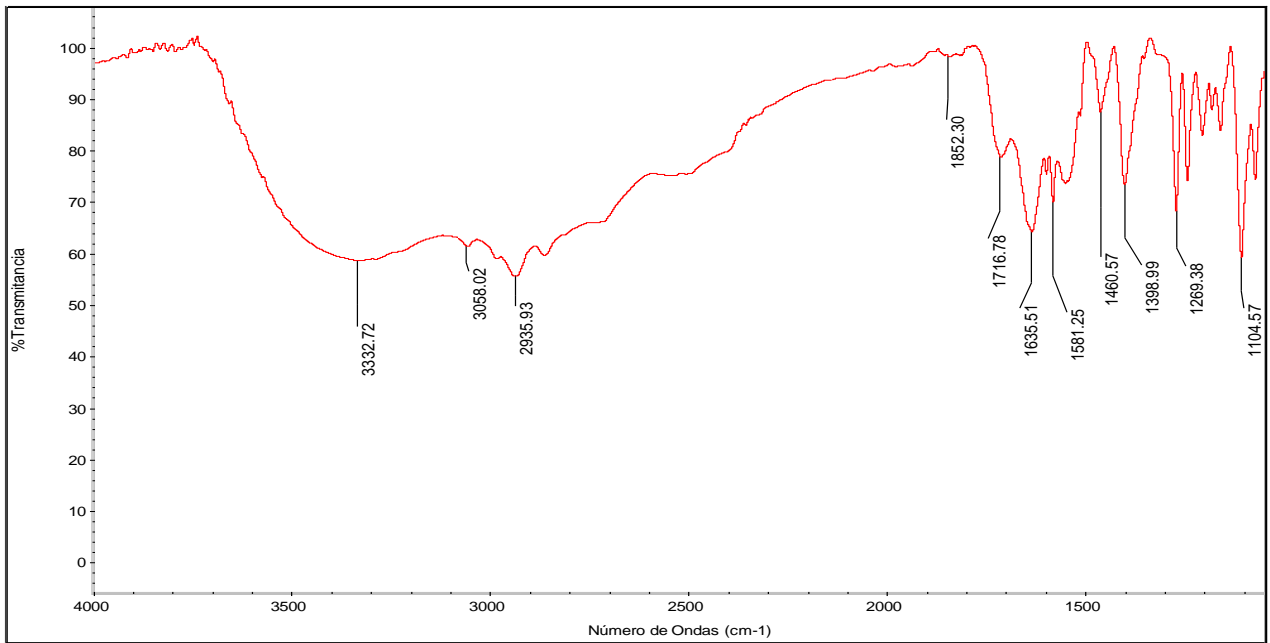
<i>Grupo funcional</i>	<i>Complejo (Polielectrolito – Labetalol)</i>		
	P(NMAHe)-L	P(NMAOc)-L	P(NMAUn)-L
C=O, COOH	N/A	1738	N/A
C=O (COON)	1636	1634	1639
C-N	1371	1399	1398
C-H	2931	2928	3025
C-H (Aromático)	3028	3059	3025
Enlace (P-F)	1536	1583	1542
Sustituido	N/A	1917	1874
N-H (OH)	3181	3396	3352
CH₂	1442	1460	1453
C-O (Ester)	1250	1271	1203
R-OH	1082	1100	N/A

Finalmente con la generación de complejos con el fármaco diltiazem logra reflejar que en el rango de 1583 cm^{-1} se aprecia la vibración del grupo carboxilato del polímero y amina del fármaco. En la longitud de onda de $1745\text{-}1748 \text{ cm}^{-1}$ se muestra estiramiento C=O del carbonilo respectivo al ácido carboxílico en su forma protonada presente en el polímero, de igual forma se representa de $1675\text{-}1680 \text{ cm}^{-1}$ la señal del estiramiento C=O perteneciente al carbonilo de la amida primaria presente en el polímero. A $2925\text{-}2937 \text{ cm}^{-1}$ se muestra el estiramiento C-H presente a la cadena alifático presente en el polímero, y CH_2 presentes la cadena de metilenos en $1469\text{-}1474 \text{ cm}^{-1}$. Se aprecian señales en el rango 1398 cm^{-1} que representa el estiramiento del enlace C-N presente en el fármaco (diltiazem), En el rango de 3066 cm^{-1} muestra el estiramiento C-H presente en el

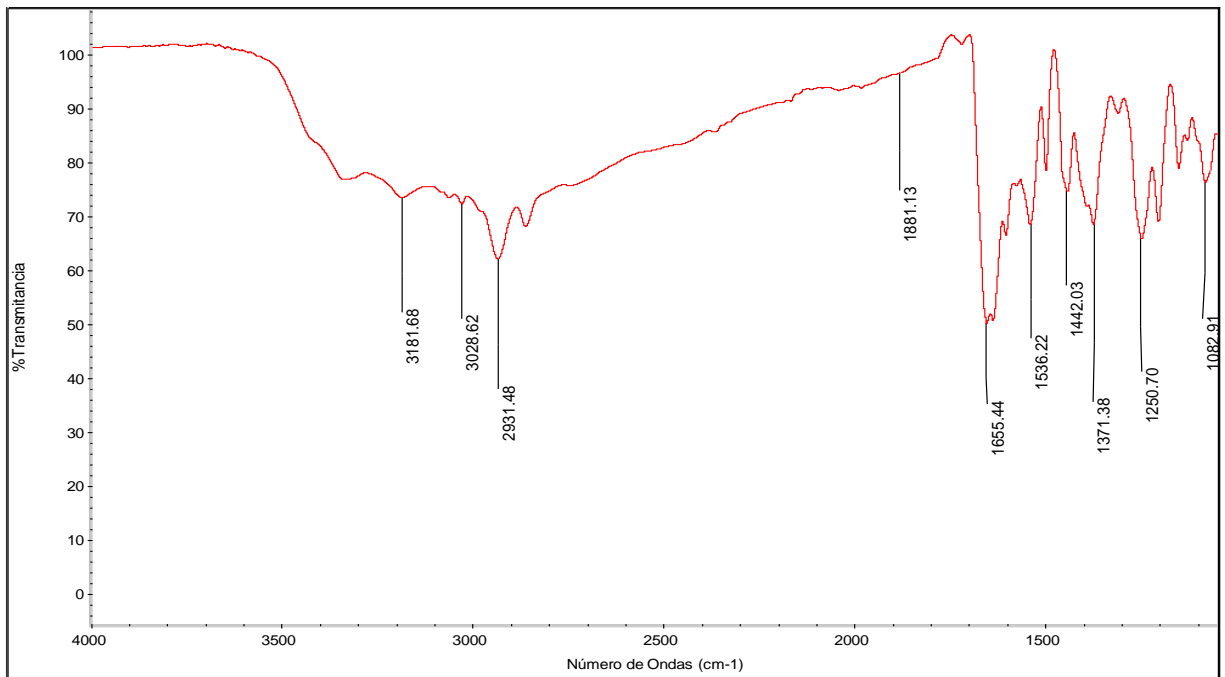
anillo aromático del fármaco. La sustitución de diferentes grupos en el anillo aromático presente en el fármaco se presenta en la región de 1898-1980 cm^{-1} . La señal del éster presente en el fármaco se aprecia en 1222 cm^{-1} , de igual manera de 1612-1615 cm^{-1} se aprecia la vibración del enlace C=C referente en el fármaco y el C=C aromático en el rango de 3066 cm^{-1} , finalmente se logra identificar en la región de 1026-1064 cm^{-1} el estiramiento C-O del éter del fármaco. Se representa en la Tabla 10 y Figuras 40 y 43 todas las señales previamente comentadas. Se agrega la leyenda N/A en el caso de la combinación de P (NMAHe)-D, debido a que es complejo no se pudo realizar.

Tabla 10. Datos espectroscópicos de complejos con diltiazem de FT-IR (cm^{-1})

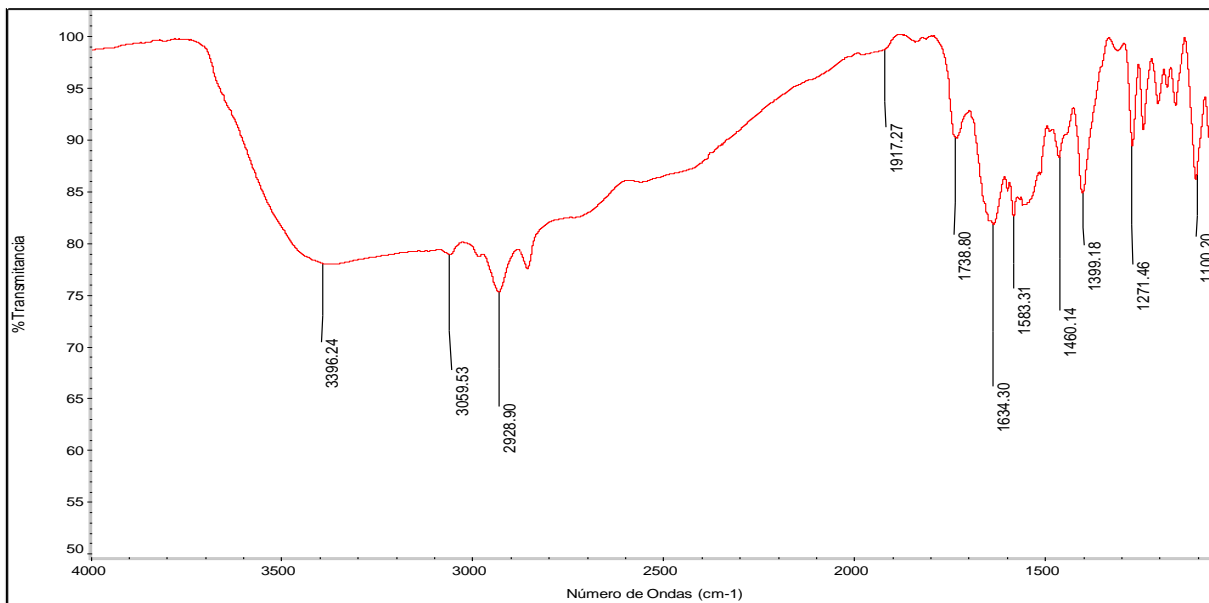
<i>Grupo funcional</i>	<i>Complejo (Polielectrolito –Diltiazem)</i>		
	P(NMAHe)-D	P(NMAOc)-D	P(NMAUn)-D
C=O, COOH	N/A	1748	1745
C=O (COON)	N/A	1680	1675
C-N	N/A	1398	1398
C-H	N/A	2937	2925
C-H (Aromático)	N/A	3066	N/A
Sustituido	N/A	1898	1980
Enlace (P-F)	N/A	1583	1582
N-H (OH)	N/A	3393	3319
CH₂	N/A	1474	1469
C=C	N/A	1612	1615
C=C Aromático	N/A	1512	1513
C-O (Éter)	N/A	1026	1064
C-O (Ester)	N/A	N/A	1222



Figuras 38. FT-IR: Complejo P (NMAHe) - Propranolol



Figuras 39. FT-IR: Complejo P (NMAHe) - Labetalol



Figuras 40. FT-IR: Complejo P (NMAOc) - Propranolol

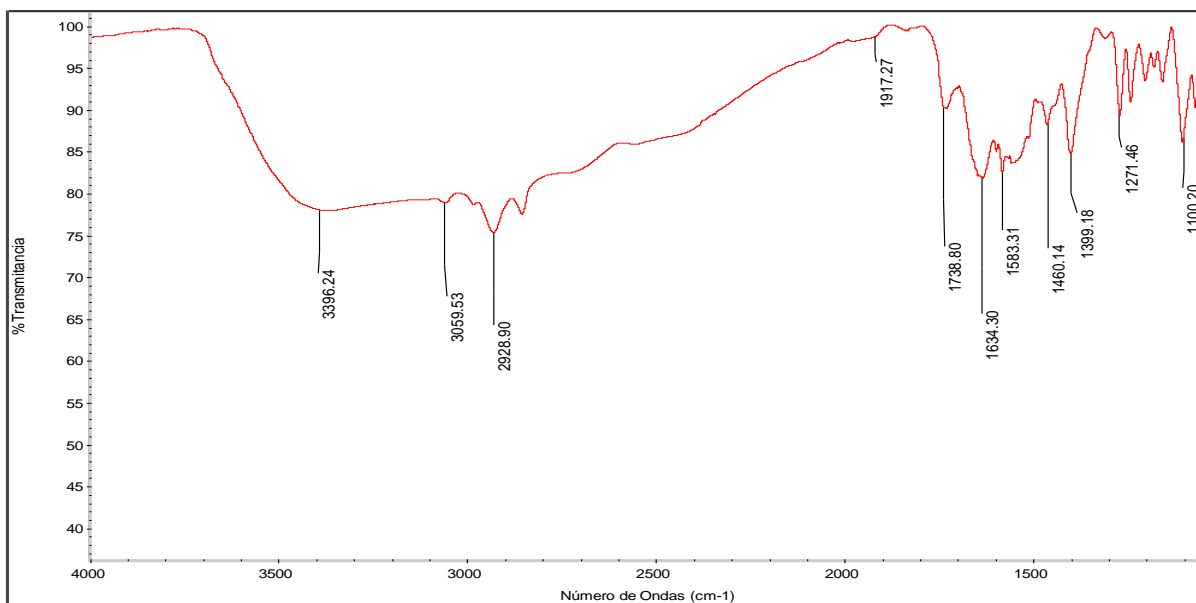


Figura 41. FT-IR: Complejo P (NMAOc) – Labetalol

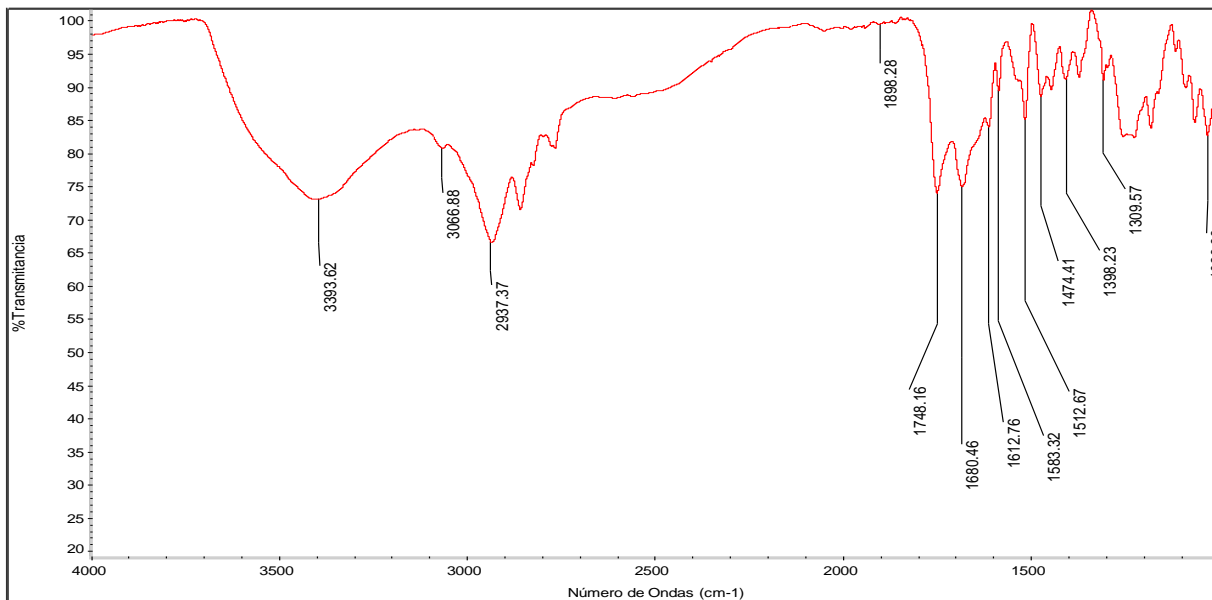


Figura 42. FT-IR: Complejo P (NMAOc) - Diltiazem

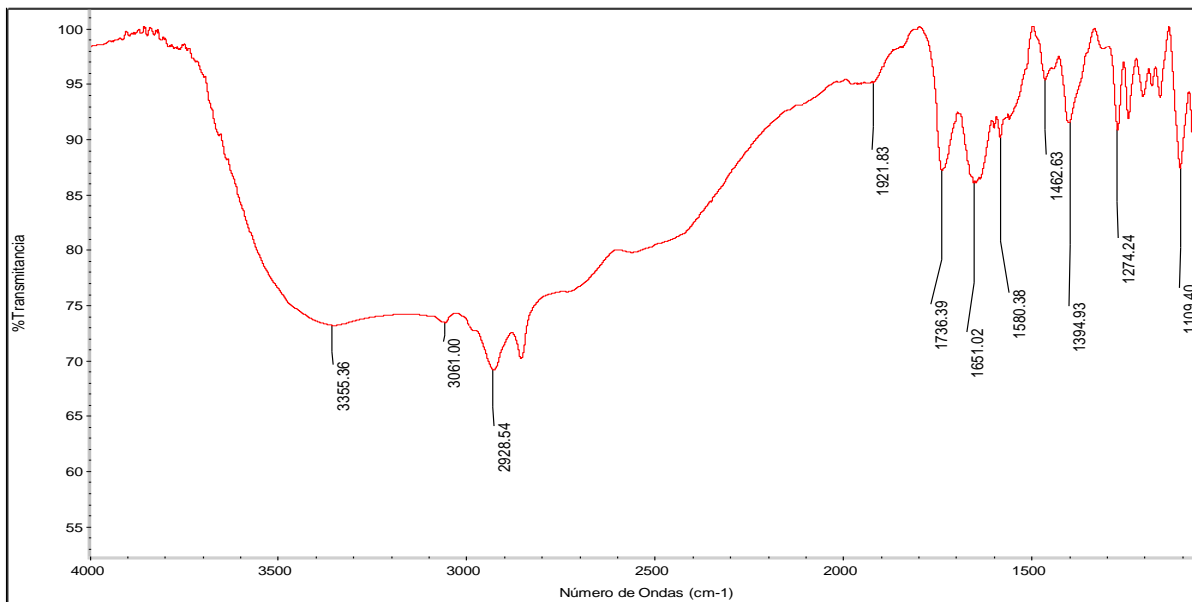


Figura 43. FT-IR Complejo P (NMAUn) - Propranolol

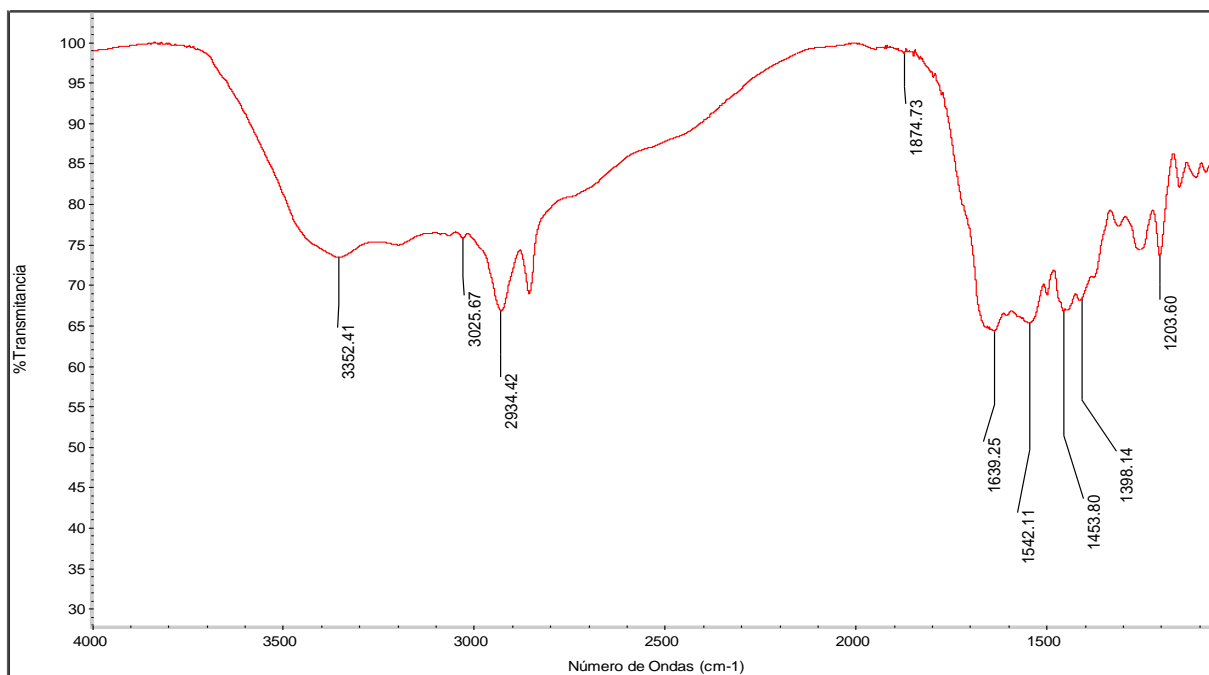


Figura 44. FT-IR: Complejo P (NMAUn) - Labetalol

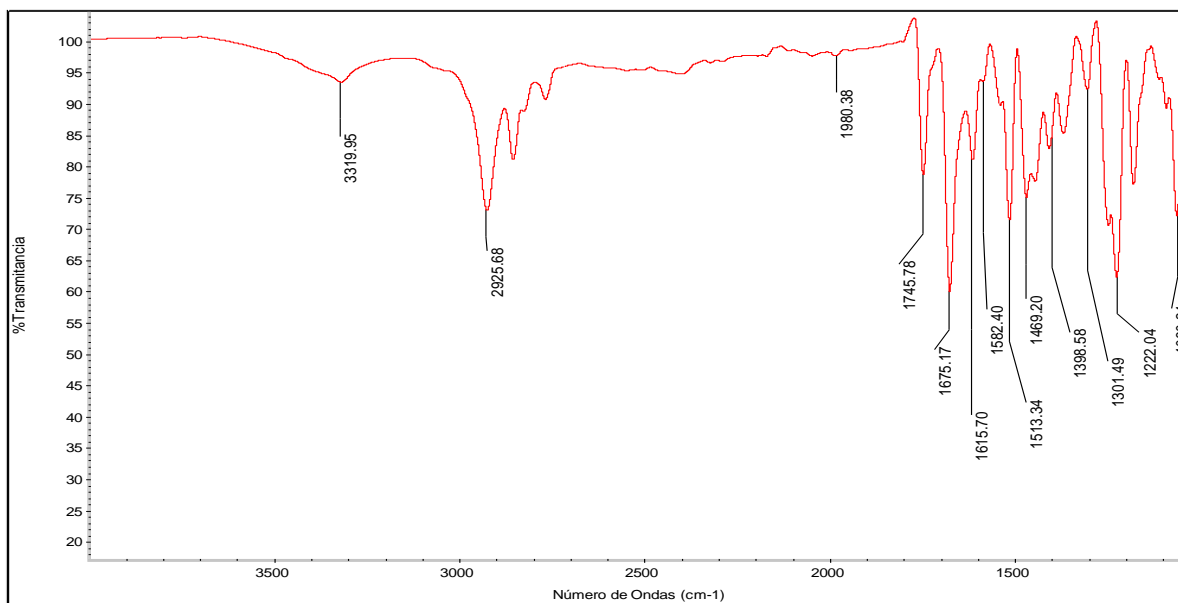


Figura 45. FT-IR: Complejo P (NMAUn) – Diltiazem

III.4 DETERMINACIÓN DEL % DE FÁRMACO EN COMPLEJOS Y PRUEBAS DE DISOLUCIÓN.

Se logró cuantificar por medio de espectroscopia (U.V), el porcentaje de fármaco en cada complejo para tabletas de 200 mg utilizadas en el proceso, apoyándose de una curva de calibración correspondiente para cada fármaco. Las diferentes curvas de calibración se pueden apreciar claramente en Anexos 2 y 3. Los porcentajes de fármaco en cada tableta son representados en la Tabla 11.

Tabla 11. Porcentaje de fármaco en complejos preparados

Complejo	% Fármaco Experimental	% Fármaco Teórico
P (NMAHe) - Propranolol	58.66	64.58
P (NMAHe) - Labetalol	57.40	69.23
P (NMAOc) - Propranolol	58.66	60.86
P (NMAOc) - Labetalol	29.48	65.74
P (NMAOc) - Diltiazem	47.92	73.56
P (NMAUn) - Propranolol	34.03	56.02
P (NMAUn) -Labetalol	28.32	61.11
P (NMAUn) – Diltiazem	27.34	66.02

III.5 PERFILES DE PRUEBAS DE DISOLUCIÓN DE COMPLEJOS

Para la realización de todos los perfiles de disolución se utilizó el disolutor Distek 2100c, en el cual para los fármacos diltazem, labetalol y propranolol se utilizaron diferentes longitudes de onda, de esta manera el método analítico que se utilizó fue en base a la NOM-177SSA1-1998, realizando una serie de curvas estándar de todos los fármacos a tres diferentes medios intestinales simulados, como pH= 1.2, 6.8 y 7.4. Se cuidaron parámetros esenciales según la norma como linealidad, factor de respuesta y coeficiente de variación. La serie de curvas estándar las cuales se utilizaron están descritas en Anexos (3). De igual manera se realizaron curvas de retrotitulación de las sales de los distintos polímeros, para así lograr saber a que pH se logran disolver como predicción para los estudios de disolución, Anexo (4).

Las pruebas de disolución en los medios gastrointestinales se muestra en las Figuras 44 – 53, 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, excepto con el fármaco diltiazem.

En la cual en la mayoría de los casos a pH = 1.2, se logró observar cómo 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, labetalol y diltiazem (F_t), se calcularon mediante la siguiente ecuación:

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

Figura 46. Ecuación para determinación de fracción liberada de fármaco

Donde M_t es la cantidad de fármaco liberada a un tiempo t y M_∞ es la cantidad total de fármaco en el complejo. **La disolución de P (NMAHe)** con propranolol mostró una liberación rápida del fármaco, en el cual el caso de pH=7.4 se aprecia una liberación del 100 % del fármaco a las 3 horas, en cuanto a pH=6.8 a las 5 horas, la liberación a pH=1.2 muestra en la primera hora la liberación del 10 % del fármaco y un liberación sostenida hasta las 12 horas liberando finalmente un 70 % del fármaco. Con lo cual en todos los casos se libera más del 20 % de fármaco en las dos primeras horas de liberación.

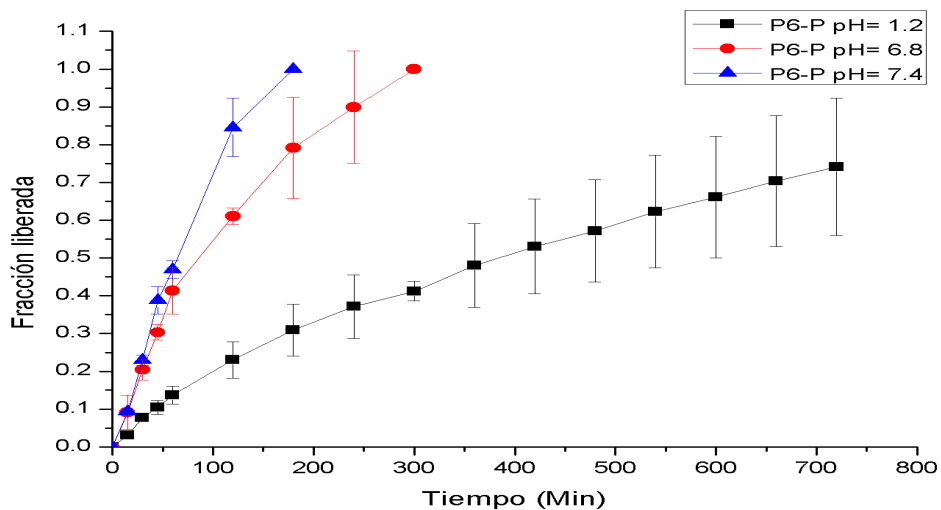


Figura 46. Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAHe) – Propranolol

La disolución de P (NMAHe) con labetalol muestra como existe una disminución en la liberación del fármaco a los 3 diferentes pH, con lo cual a pH=1.2 se aprecia una liberación del 20% de fármaco liberado en las primeras dos horas, y a pH= 6.8 del 10%, determinado así que a pH=7.4 se logró la mayor cantidad de liberación de fármaco con un 70 % de fármaco liberado en 12 horas de muestro. Observando como en todos los casos en las primeras dos horas de liberación no se libera más del 20% fármaco.

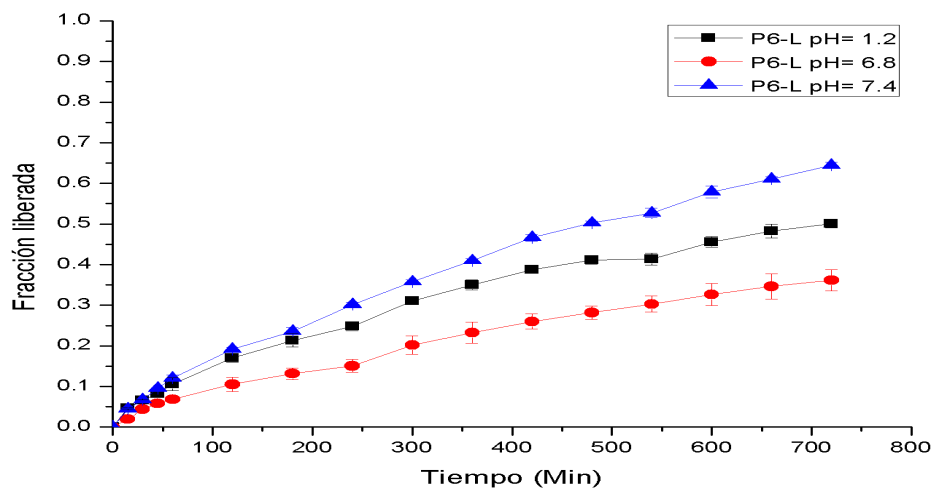


Figura 47. Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAHe) - Labetalol

La disolución de P (NMAOc) con propranolol muestra claramente como a pH= 1.2 y 6.8 la liberación es mínima, ya que logra una liberación mínima en las primeras horas y a las 12 horas de muestro se logra un máximo de 20% en caso de 6.8 y 15 % con pH= 1.2, a pH=7.4 la liberación es constante y lineal, observando una liberación de 100 % de fármaco liberado en 12 horas de muestreo. Contemplando de igual forma un sistema muy estable con el mínimo de variaciones representado también en la desviación estándar.

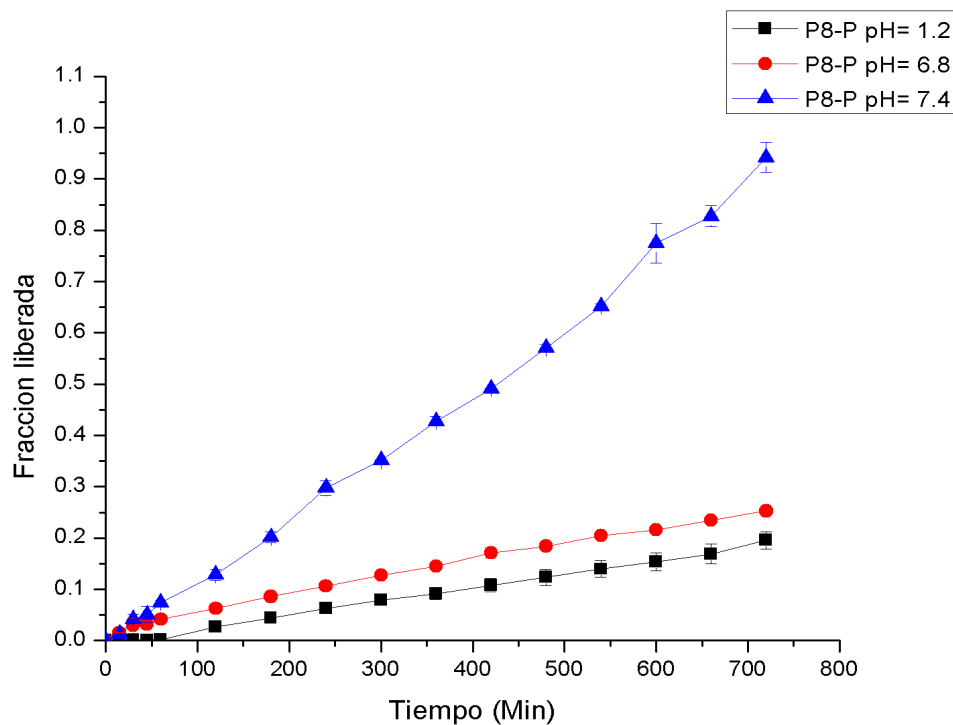


Figura 48. Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAOc) - Propranolol

La disolución de P (NMAOc) con labetalol muestra una liberación de 10% de fármaco pH=1.2 en las primeras 2 horas, obteniendo una liberación del 20% en 12 horas de muestreo, de esta forma a pH= 6.8 una mínima cantidad de liberación obteniendo a 12 horas de muestreo el 10% del principio activo, la liberación a pH=7.4 muestra claramente una liberación constante con un 50% de fármaco al final de la disolución.

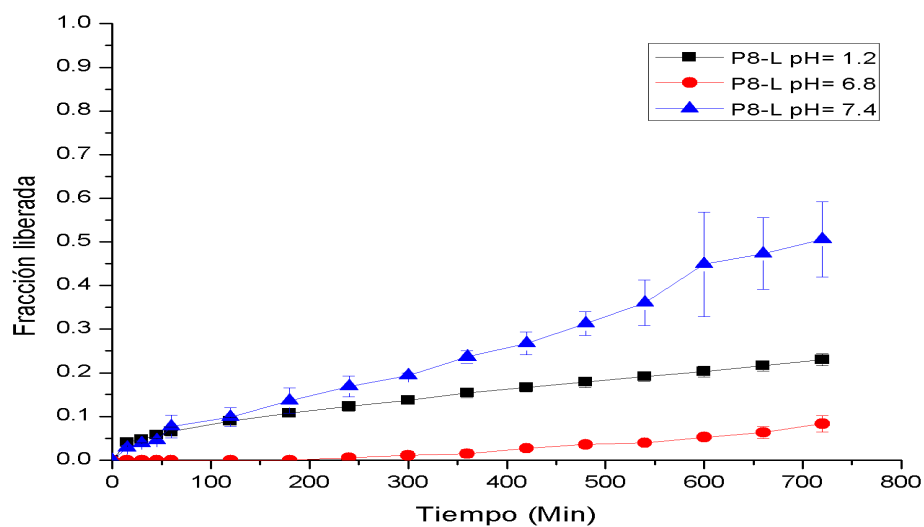
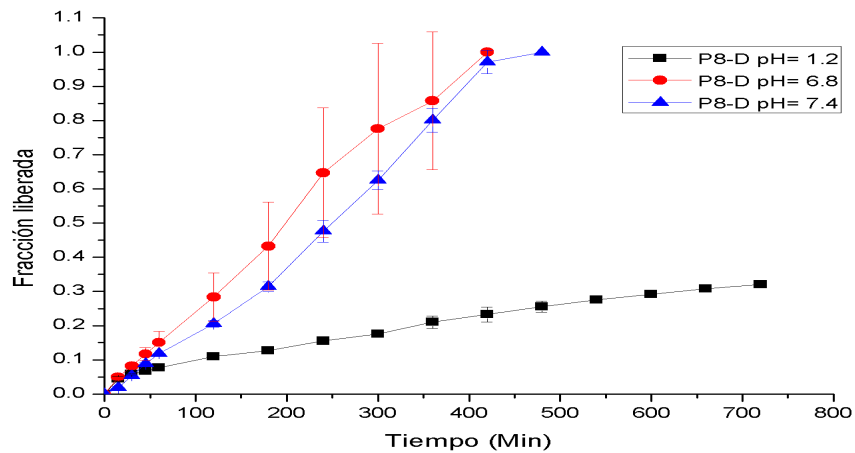


Figura 49. Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAOc) - Labetalol

El sistema de P(NMAOc) con diltiazem, muestra una liberación constante a pH= 1.2, con fármaco liberado a las 12 horas con 30%, y a pH alcalinos una liberación del 100 % en un promedio 6-8 horas de muestreo, obteniendo una desviación estándar muy amplia o no controlada a pH= 6.8. Se puede apreciar como a pH= 6.8 existe una gran variación en la liberación, representada claramente en la desviación estándar.



50. Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAOc) - Diltiazem

La disolución de P (NMAUn) con el fármaco propranolol muestra, que como existe una liberación del fármaco constante a los tres diferentes medios simulados, obteniendo a pH= 1.2 una liberación del 25% de fármaco, y del 20 % con pH=6.8, la liberación a 7.4 muestra un ligero aumento comparado con los dos ya mencionados, pero en todos los casos no se libera el 20 % de principio activo en las dos primeras horas de cinética.

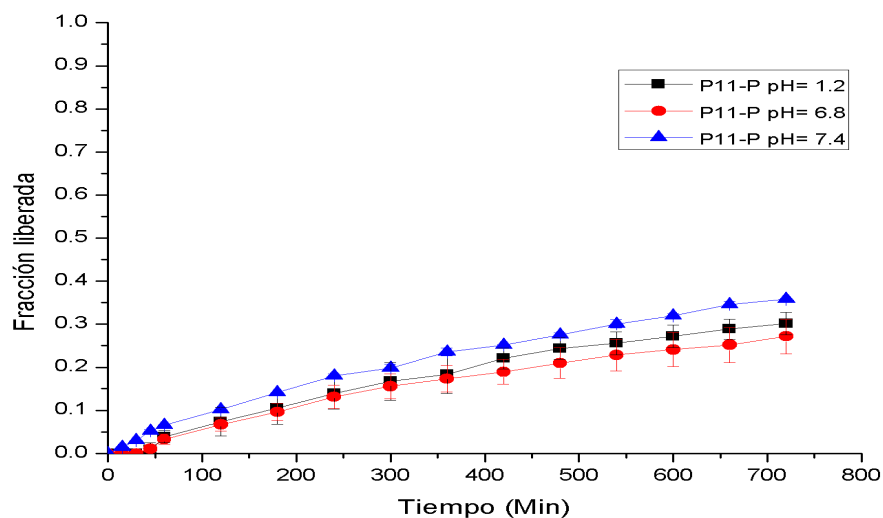


Figura 51. Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAUn) - Propranolol

La **disolución de P** (NMAUn) con labetalol, muestra mínima liberación de fármaco con los tres diferentes medios, obteniendo fármaco libre con un máximo de 15 % a pH= 1.2 y 10% a medios alcalinos. En este caso los la combinación entre polímeros con cadena alifática más larga y el fármaco más insoluble de los tres, genera esta cinética de liberación, determinando así que ni 10 % de fármaco es liberado en las dos primeras horas.

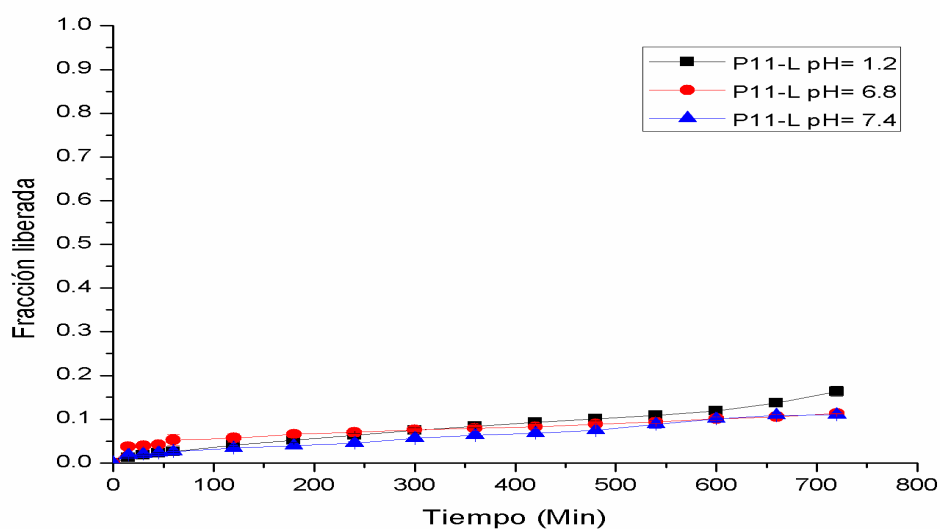


Figura 52. Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAUn) - Labetalol

La **disolución de P (NMAUn)** con diltiazem, muestra como a pH ácido la liberación es rápida, obteniendo a las 2 horas una liberación del 70% y a 5 horas el 100 % de fármaco libre, a pH= 6.8 se muestra una liberación controlada en las primeras horas, obteniendo un 60% de fármaco en solución a las 12 horas y pH= 7.4, se aprecia una liberación constante de un 80 % de principio activo a las 12 horas. Solamente pH= 6.8 se logra evitar el 20 % de liberación de fármaco tras las dos primeras de cinética.

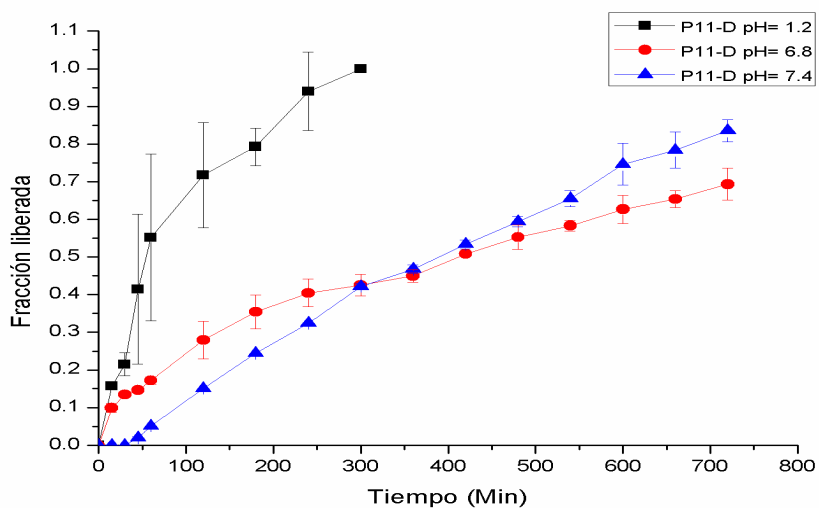


Figura 53. Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAUn) - Diltiazem

Se logra mostrar las liberaciones de todos los fármacos utilizando en este caso solo P (NMAOC), debido a que con este polímero se aprecian las mejores cinéticas de liberación. Se observó cómo las liberaciones más rápidas son en presencia con el fármaco más soluble en este caso diltiazem. Posteriormente con el fármaco intermedio en solubilidad que es propranolol y finalmente el más insoluble (labetalol), se aprecia igualmente como dependiendo si están ionizados o no ionizados el fármaco conforme al pH en que se encuentre expuesto se apreciarán más rápidamente o lento la liberación.

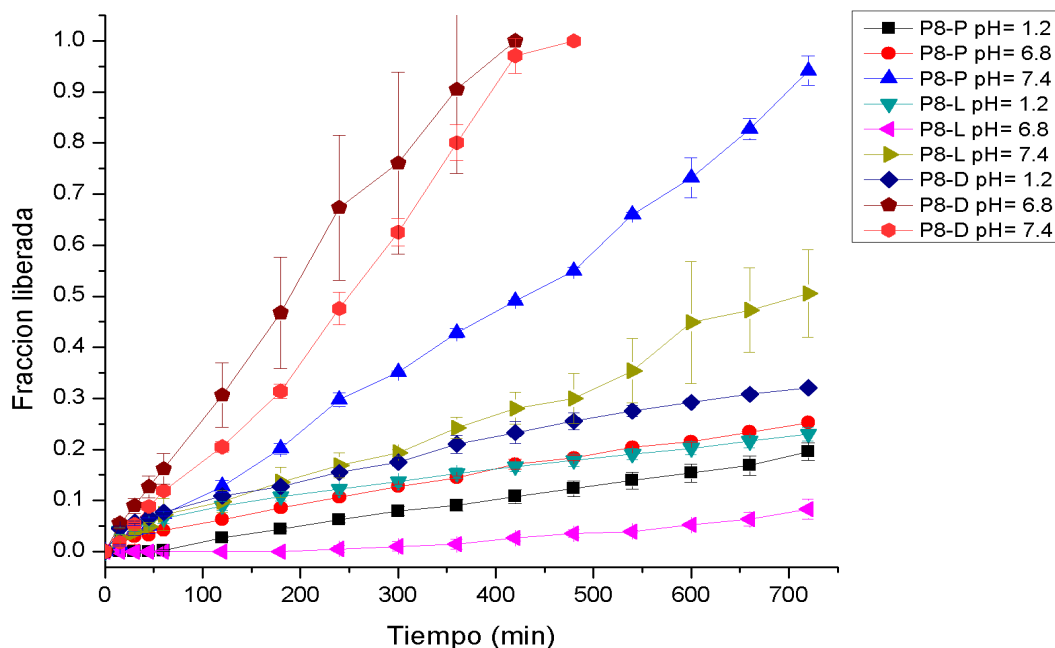


Figura 54. Cinéticas de liberación de Complejo P (NMAUn), con los tres fármacos.

Se muestra como utilizando los tres diferentes polímeros y solo un fármaco (propranolol), una liberación rápida depende del tamaño en la cadena alifática presente en el polímero y el medio al que es expuesto el material. Como se aprecia en la gráfica que entre más corta es la cadena y expuesto en un medio alcalino o básico en la caso con P6-P a pH = 6.8 y 7.4 se genera una liberación rápida del fármaco. Sin embargo perdiendo control en la liberación observando claramente en la desviación estándar. Con P (NMAOc) a pH = 7.4 se parecía una liberación del 95 % de fármaco en 12 horas, conforme a los distintos pH a lo que es expuesto P (NMAOc) y P (NMAUn) la liberación es mínima.

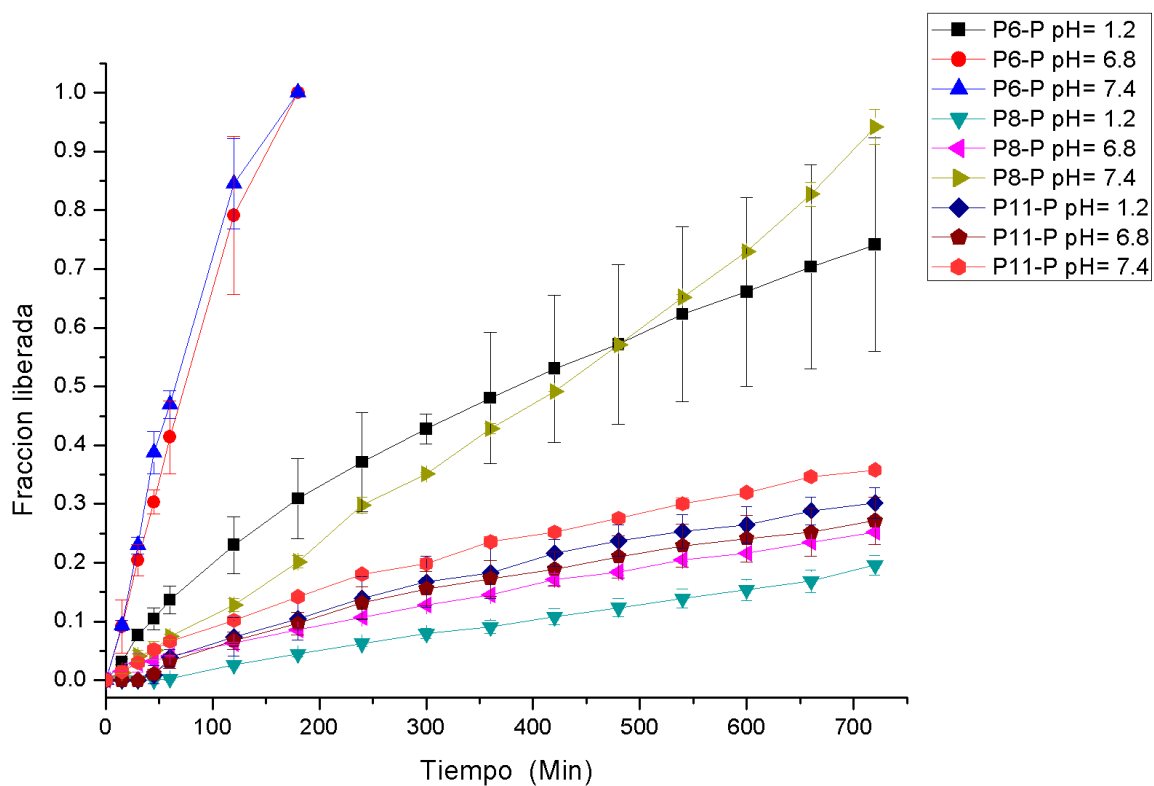


Figura 55. Cinética de liberación de los tres polímeros con Propranolol.

III.6 DETERMINACIÓN DEL MECANISMOS DE LIBERACIÓN DEL FÁRMACO POR MODELAJE PARA CADA COMPLEJO

La serie de modelajes fueron obtenidos en base a la ecuación de Peppas () y los diversos gráficos de acuerdo a la ecuación de erosión () previamente descritos, con los cuales se observó lo siguiente:

A pH=1,2, se logra ajustar el modelaje de erosión a la cinética de liberación del fármaco en la mayoría de los casos. P (NMAHe) con una velocidad de erosión moderada de fármaco (70%) en 12 horas, y P (NMAOc) - P (NMAUn) con poca liberación (20-30%) en 12 horas. P (NMAHe) y P (NMAUn) existe una mezcla de procesos de liberación del fármaco entre difusión y relajación y con P (NMAOc) una relajación controlada por erosión.

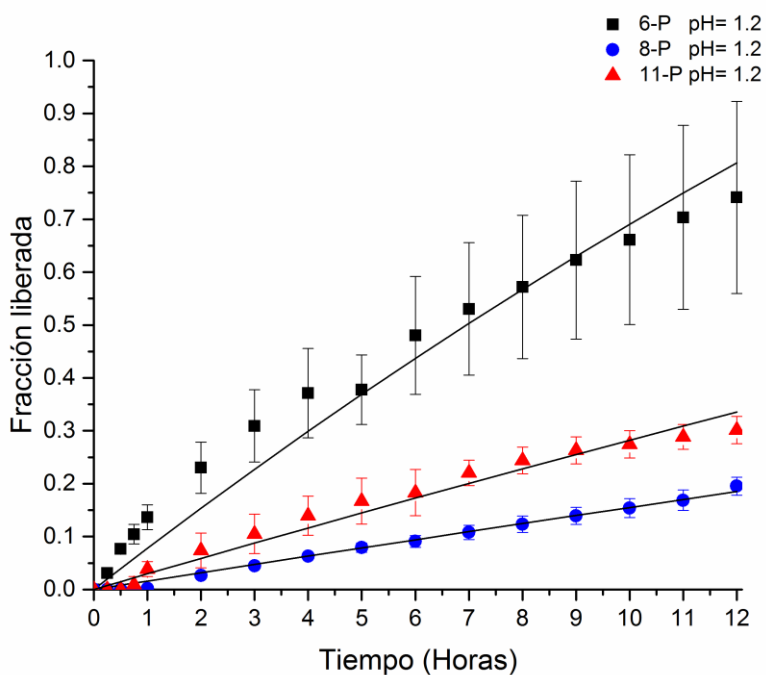


Figura 56. Modelaje de propranolol con los tres diferentes polímeros a pH = 1.2

A pH=6.8, igualmente se logra ajustar el modelaje de erosión a la cinética de liberación del fármaco en la mayoría de los casos. P (NMAHe) con una velocidad de erosión rápida en el cual a 5 horas se libera el fármaco, y P (NMAOc) - P (NMAUn) con poca liberación (30%) en 12 horas. Por otra parte para los tres polímeros muestran una mezcla de procesos de liberación del fármaco (difusión y relajación).

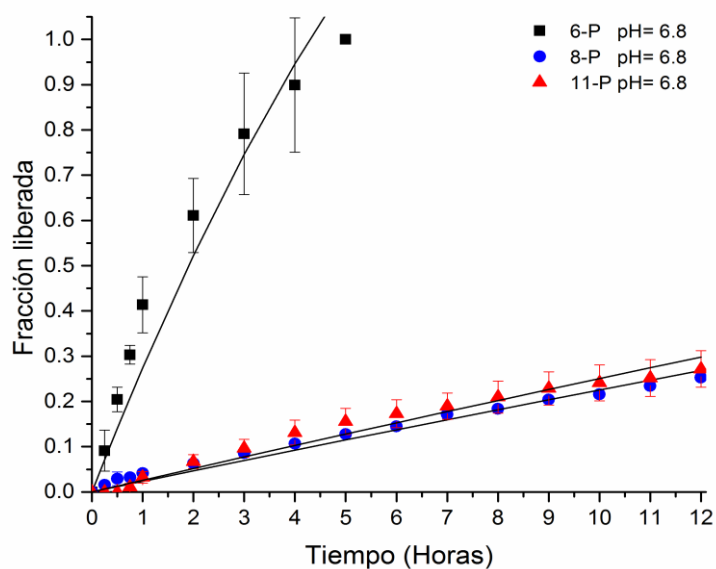


Figura 57. Modelaje de propranolol con los tres diferentes polímeros a pH = 6.8

A pH=7.4, se aprecia cómo se logra ajustar el modelaje de erosión a la cinética de liberación del fármaco. P(NMAHe) con una velocidad de erosión rápida en el cual a 3 horas se libera todo el fármaco, y P(NMAOc) con una velocidad de erosión moderada (90%) en 12 horas y P(NMAUn) con poca liberación (35%) en 12 horas. Por otra parte para P (NMAHe) y P (NMAUn) existe un mezcla de procesos de liberación del fármaco (difusión y relajación.) y P (NMAOc) una relajación controlada por erosión.

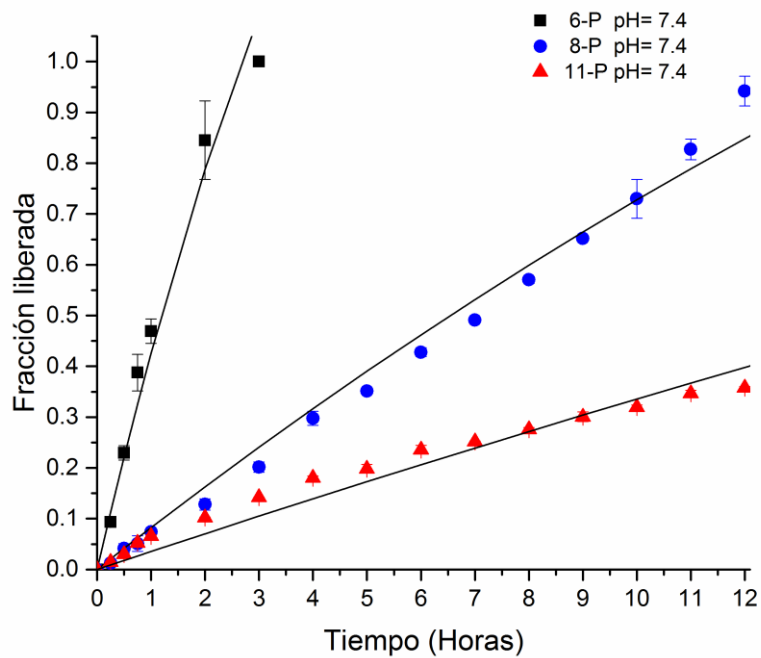


Figura 58. Modelaje de propranolol con los tres diferentes polímeros a pH = 7.4.

Para labetalol a pH=1.2, se aprecia cómo se logra ajustar el modelaje de erosión a la cinética de liberación del fármaco solo para P (NMAUn). P(NMAHe) con una velocidad de erosión moderada en el cual se libera (50%) 12 horas, y P(NMAOc) - (NMAUn) con poca liberación (20%) en 12 horas. Con P (NMAOc) un proceso de difusión y con P (NMAHe) - (NMAUn) existe una mezcla de procesos de liberación del fármaco (difusión y relajación).

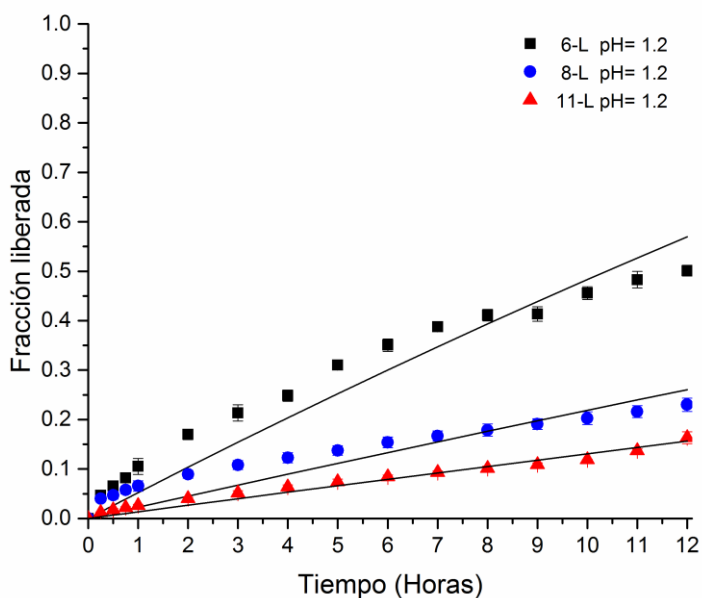


Figura 59. Modelaje de labetalol con los tres diferentes polímeros a pH = 1.2

Para labetalol a pH=6.8, se aprecia como solo para P (NMAHe) se logra ajustar el modelaje de erosión a la cinética de liberación del fármaco. Para todos los casos existe una mínima liberación y lenta velocidad. P (NMAOc) se comporta como una matriz inerte que no liberó fármaco y para P (NMAHe)- P (NMAUn) existe una mezcla de procesos de liberación del fármaco (difusión y relajación).

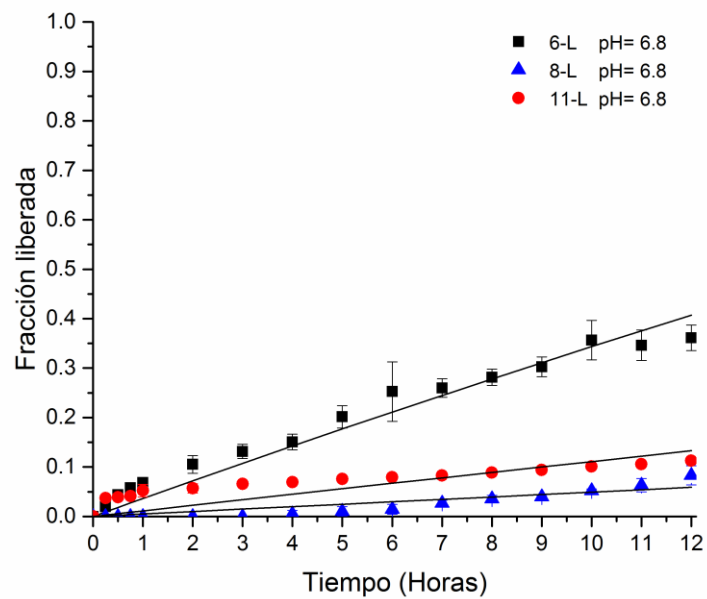


Figura 60. Modelaje de labetalol con los tres diferentes polímeros a pH = 6.8

Para labetalol a pH=7.4, se aprecia como solo para P (NMAOc) y (NMAUn) y se logra ajustar adecuadamente el modelaje de erosión a la cinética de liberación del fármaco. Para P (NMAHe)- P (NMAOc) se muestra una liberación (60 y 40 %) de fármaco en 12 horas y una mínima con P (NMAUn). Para P (NMAHe)- P (NMAUn) existe una mezcla de procesos de liberación del fármaco (difusión y relajación.) y de relajación para P (NMAOc).

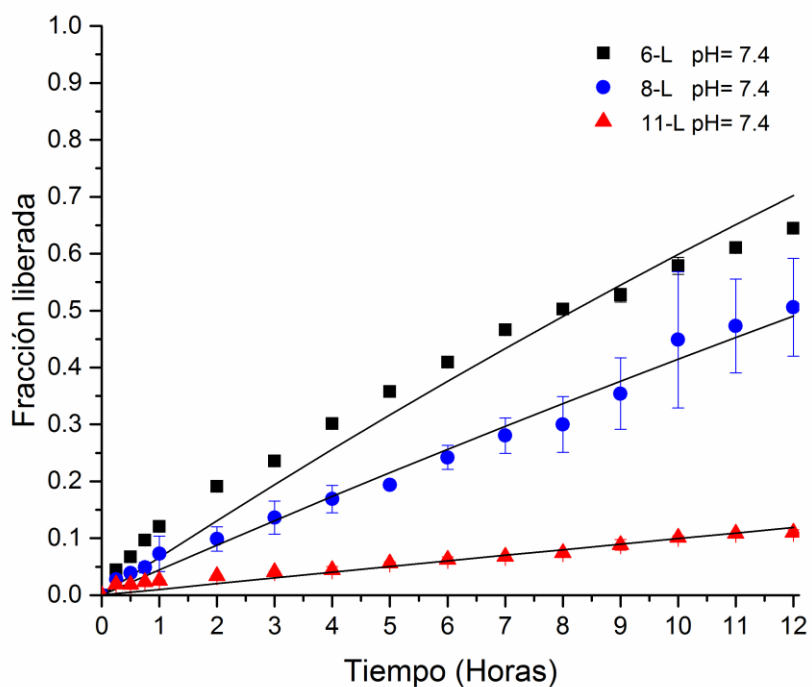


Figura 61. Modelaje de labetalol con los tres diferentes polímeros a pH = 7.4

En el caso de diltiazem a pH=1.2, se aprecia como no lo logra ajustar adecuadamente en ningún el modelaje de erosión a la cinética de liberación del fármaco. Para P (NMAOc) se observa una liberación de erosión moderada el cual se libera el 30 % de fármaco en 12 horas. Para P (NMAUn) una liberación de erosión rápida en 6 horas. Con P (NMAOc) se aprecia un efecto de relajación por erosión y P (NMAUn) un proceso de difusión.

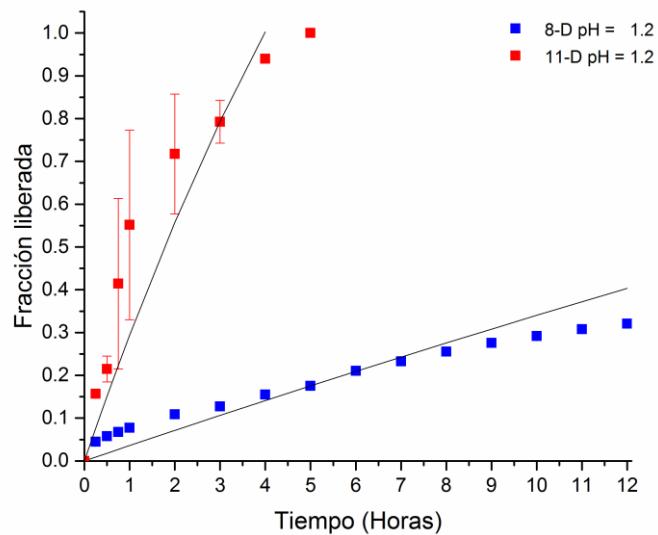


Figura 62. Modelaje de diltiazem con los dos diferentes polímeros a pH = 1.2

En el caso de diltiazem a pH=6.8, se aprecia como solo para P (NMAOc) se logra ajustar adecuadamente el modelaje de erosión a la cinética de liberación del fármaco. Para P (NMAOc) se observa una liberación de erosión rápida el cual se libera el fármaco en 6 horas. Para P (NMAUn) una liberación (60%) en en 12 horas. Con P (NMAOc) se aprecia un efecto de relajación por erosión y P (NMAUn) un proceso de difusión – disolución

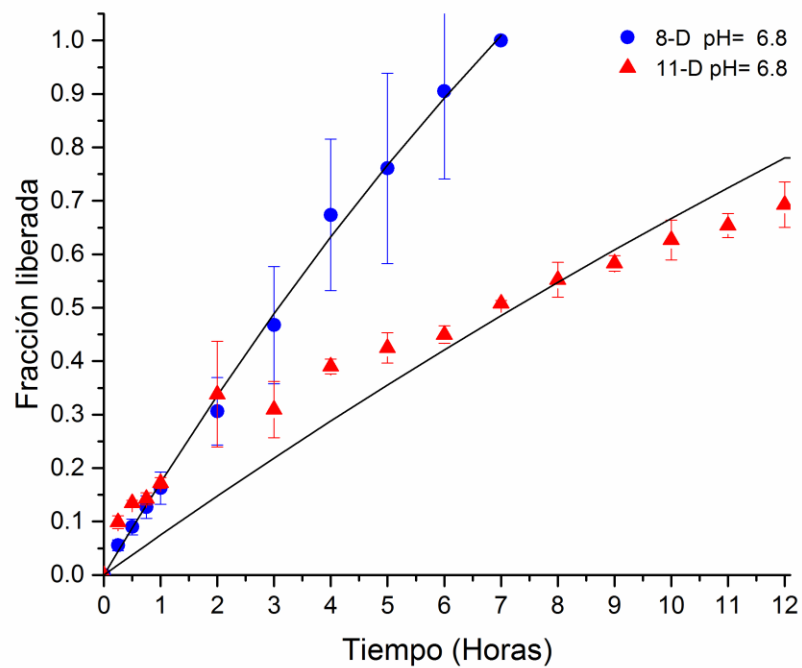


Figura 63. Modelaje de diltiazem con los dos diferentes polímeros a pH = 6.8

En el caso de diltiazem a pH=7.4, se muestra como solo P (NMAUn) logra ajustarse adecuadamente el modelaje de erosión a la cinética de liberación del fármaco. Para P (NMAOc) se observa una liberación de erosión rápida el cual se libera el fármaco en 6 horas. Para P (NMAUn) una liberación (80%) en en 12 horas. Con P (NMAOc) se aprecia un efecto de relajación por erosión y P (NMAUn) un proceso de difusión y relajación.

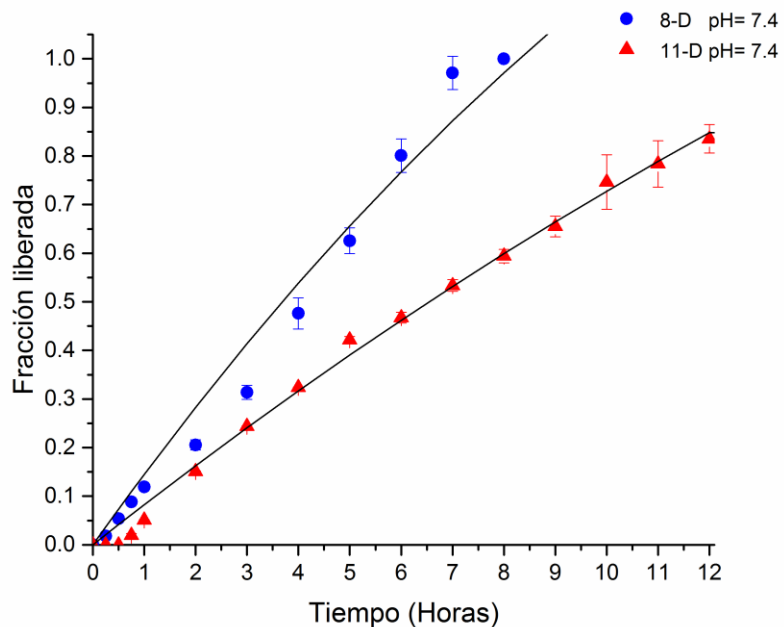


Figura 64. Modelaje de diltiazem con los dos diferentes polímeros a pH = 7.4

En la Tabla 12, se reflejan los diferentes complejos realizados expuestas a un pH= 1.2, las cuales muestran las diferentes valores que logran expresar el mecanismo de liberación del fármaco a partir de polielectrolito.

Tabla 12. Modelaje de tres diferente polímeros con los diferentes fármacos a pH = 1.2

Complejo	<u>K</u>	<u>N</u>	<u>R²</u>	<u>Ke</u>	<u>R²</u>
Pn-6 Propranolol pH 1.2	0.1418	0.6706	0.9984	2.095	0.9636
Pn-8 Propranolol pH 1.2	0.01274	1.091	0.9947	0.5690	0.9916
Pn-11 Propranolol pH 1.2	0.04299	0.805	0.9874	0.6138	0.9764
Pn6-Labetalol pH 1.2	0.1107	0.6167	0.9961	1.859	0.9240
Pn-8 Labetalol pH 1.2	0.06298	0.5077	0.9967	0.4078	0.8143
Pn-11 Labetalol pH 1.2	0.02208	0.7592	0.9835	0.2306	0.9611
Pn-8 Diltiazem pH 1.2	0.07174	0.6035	0.9943	0.9395	0.9089
Pn-11 Diltiazem pH 1.2	0.4543	0.5678	0.9509	6.492	0.8371

En la Tabla 13, se reflejan los diferentes complejos realizados expuestas a un pH= 1.2, las cuales muestran las diferentes valores que logran expresar el mecanismo de liberación del fármaco a partir de polielectrolito.

Tabla 13. Modelaje de tres diferente polímeros con los diferentes fármacos a pH = 6.8.

Complejo	<u>K</u>	<u>N</u>	<u>R²</u>	<u>Ke</u>	<u>R²</u>
Pn-6 Propranolol pH 6.8	0.3695	0.6682	0.9894	7.882	0.9431
Pn-8 Propranolol pH 6.8	0.0383	0.7549	0.9988	0.8367	0.9759
Pn-11 Propranolol pH 6.8	0.04026	0.7822	0.9868	0.4506	0.9705
Pn6-Labetalol pH 6.8	0.06414	0.7036	0.9969	1.275	0.9575
Pn-8 Labetalol pH 6.8	0.0002523	2.323	0.9943	0.08910	0.8335
Pn-11 Labetalol pH 6.8	0.04694	0.3225	0.9803	0.2032	0.3232
Pn-8 Diltiazem pH 6.8	0.1661	0.9966	0.5215	5.196	0.9947
Pn-11 Diltiazem pH 6.8	0.1871	0.5215	0.9966	1.258	0.8485

En la Tabla 14, se reflejan los diferentes complejos realizados expuestas a un pH= 1.2, las cuales muestran las diferentes valores que logran expresar el mecanismo de liberación del fármaco a partir de polielectrolitos.

Tabla 14. Modelaje de tres diferente polímeros con los diferentes fármacos a pH = 7.4

Complejo	K	N	R²	Ke	R²
Pn-6 Propranolol pH 7.4	0.4578	0.902	0.9933	13.45	0.9953
Pn-8 Propranolol pH 7.4	0.0628	1.078	0.998	2.902	0.9926
Pn-11 Propranolol pH 7.4	0.0656	0.6913	0.9979	0.7370	0.9572
Pn6-Labetalol pH 7.4	0.1173	0.042	0.02037	2.339	0.9663
Pn-8 Labetalol pH 7.4	0.042	0.9975	0.9875	0.8019	0.9850
Pn-11 Labetalol pH 7.4	0.02037	0.6685	0.9716	0.1818	0.9200
Pn-8 Diltiazem pH 7.4	0.09096	1.203	0.9962	4.014	0.9759
Pn-11 Diltiazem pH 7.4	0.08576	0.929	0.9933	1.391	0.9951

CAPÍTULO IV
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se logró sintetizar tres monómeros (N-metacrílamido- ω -aminoácidos) a partir de cloruro de metacrililoilo 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 fueron caracterizados por medio de espectroscopia infrarrojo y resonancia magnética nuclear adecuadamente.
3. En el caso de la resonancia magnética nuclear de protón de NMAOc y NMAUn se logran identificar adecuadamente todas las señales en el espectro.
4. Para NMAHe, se logró observar que debido a su estructura y la resonancia activa en la amida presente en el monómero se genera un rotámero, por consecuencia la presencia de serie de señales que no se presentan con los otros dos monómeros.
5. Se realizó un proceso para generar la sal del monómeros para poder así, lograr mejorar su solubilidad y generar la polimerización en solución con agua.
6. Se logró sintetizar una serie de polímeros P (NMAHe), P(NMAOc) y P(NMAUn), vía radicales libres, con características físicas complejas para su manipulación.
7. Los polímeros obtenidos igualmente fueron caracterizados por FT-IR, de la misma forma se determinó el peso molecular, el cual corresponde al peso molecular promedio o en el rango que se esperaría dentro de 100,000-800,000 gramos/mol.

8. Se logaron formar adecuadamente la mayoría de combinaciones de polímeros con los diferentes tres fármacos, excepto la combinación de P (NMAHe) – Diltiazem, esto atribuido a la gran solubilidad del fármaco y el polímero.
9. Al momento de realizar los perfiles de disolución se apreció, como los medios intestinales favorecieron en algunos casos a la erosión de las tabletas, en especial a pH= 6.8 y 7.4, lo cual muestra una buena dinámica de disolución entre el complejo y el medio, debido a las grandes concentración de sales, existiendo una adecuada interacción con los polielectrolitos, representando un buen proceso de intercambio iónico.
10. Entre más corta sea la cadena alifática existe una mayor disolución del complejo, de esta forma una mayor velocidad en la liberación del fármaco.
11. Existe un incremento en la hidrofobicidad a medida que existe un incremento en el número de metilenos en la cadena del polímero.
12. A medida que el porcentaje de grupos ionizables aumenta, disminuye la velocidad de liberación.
13. Los complejos formulados con fármacos de diferentes solubilidades, y polímeros que difieren en la cadena de metilenos, muestran ser sensibles a los diferentes medios simulados o pH al que se exponga, ya sea ácido (pH=1.2) o básico (pH=6.8 y 7.4).
14. En los casos de los complejos P (NMAHe) - Propranolol se logra apreciar como en medios básicos se logra una liberación rápida y con el fármaco labetalol siendo un

principio activo más insoluble, no se logra una liberación del fármaco tan rápida como con propranolol.

15. De igual forma con la formulación de P (NMAOc) todos los tres fármacos, se logra apreciar claramente que la liberación más rápida se desarrolla cuando se utiliza el fármaco más soluble (diltiazem), posteriormente con propranolol y finalmente con labetalol, estos principalmente expuestos a medios básicos, y una gran disminución en la liberación en medios ácidos.
16. Los complejos P (NMAOc) serían candidatos a sistemas de liberación sostenida con el fármaco propranolol y diltiazem, ya que no se libera el 20% de fármaco en las primeras dos horas de cinética y se genera una liberación consecuente.
17. En el caso del complejo P (NMAHe) – propranolol, 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.
18. La serie de modelajes muestra como en algunos casos existe un mecanismo de liberación de fármaco por erosión-relajamiento y en otros casos por difusión.
19. En medio ácido se apreció la formación de una barrera gelosa de polímero insoluble, evitando así la liberación del fármaco.
20. Lamentablemente la cinética de orden cero únicamente 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 algunos casos con P (NMAUn) en medio intestinal 6.8 y 7.4.

21. Dependiendo de la combinación que se utilice, ya sea un fármaco soluble y un polímero de cadena corta, y un medio básico se obtendrá una liberación rápida.
22. Por otra parte entre más insoluble sea el fármaco y se utilice polímero con cadena alifática más amplia y un pH ácido tendremos un liberación mínima del principio activo.
23. Las liberaciones más representes son con el polímero de cadena intermedia(P (NMAOc)), y el fármaco con solubilidad intermedia (propranolol)
24. 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).
25. Los polímeros son buenos candidatos para la utilización de cargados de fármacos con grupos ánimo en su estructura.

CAPÍTULO VI
ANEXOS Y REFERENCIAS

Anexo 1. Determinación de peso molecular por DLS.

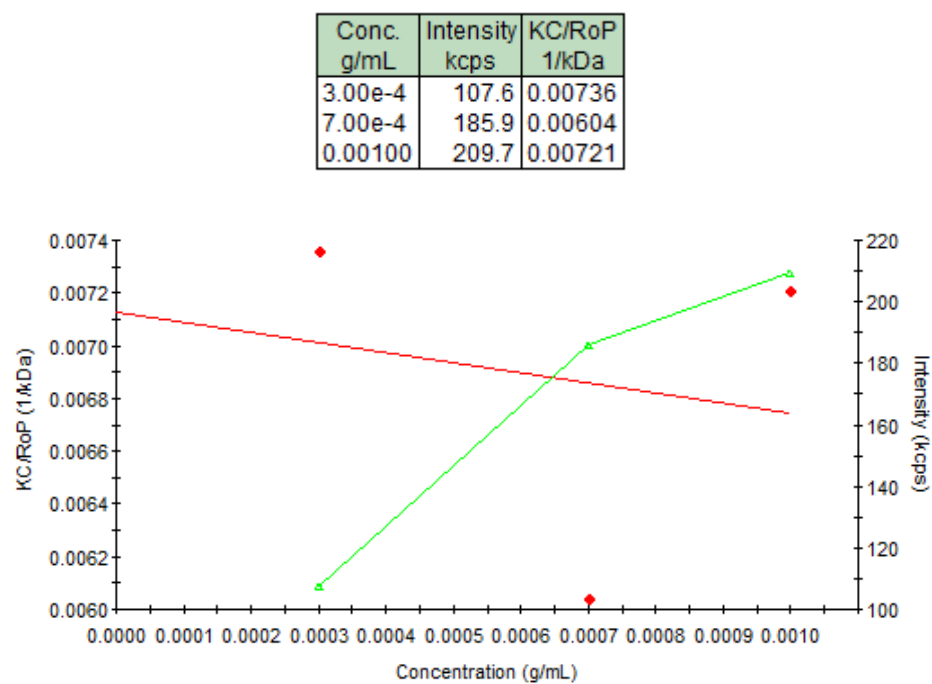


Figura 65. Determinación de Peso Molecular de P (NMAHe)

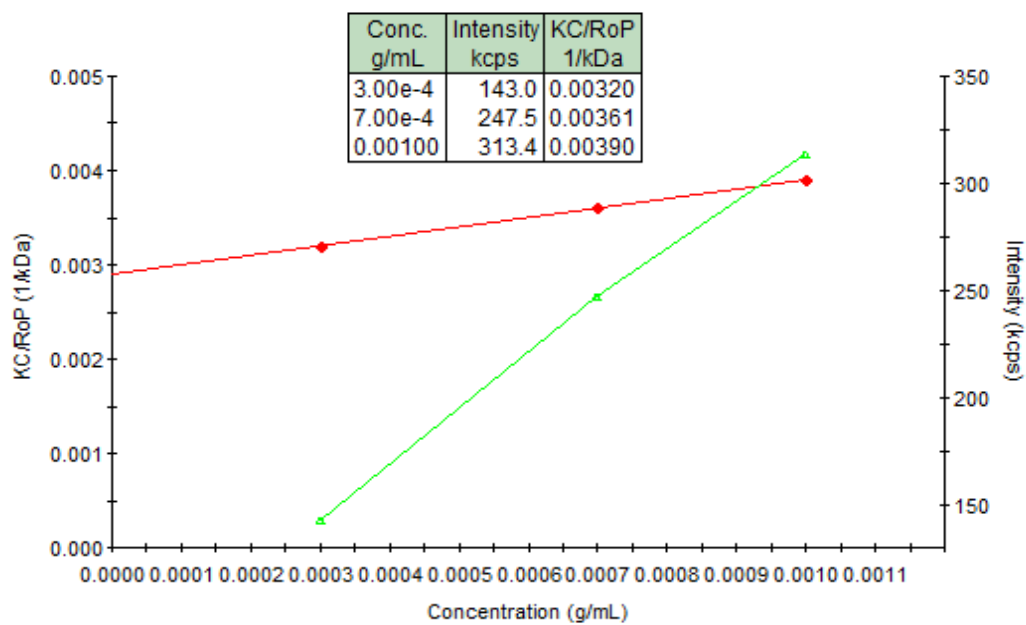


Figura 66. Determinación de Peso Molecular de P (NMAOc)

Conc. g/mL	Intensity kcps	KC/RoP 1/kDa
3.00e-4	173.4	0.00262
7.00e-4	253.8	0.00374
0.00100	316.6	0.00410

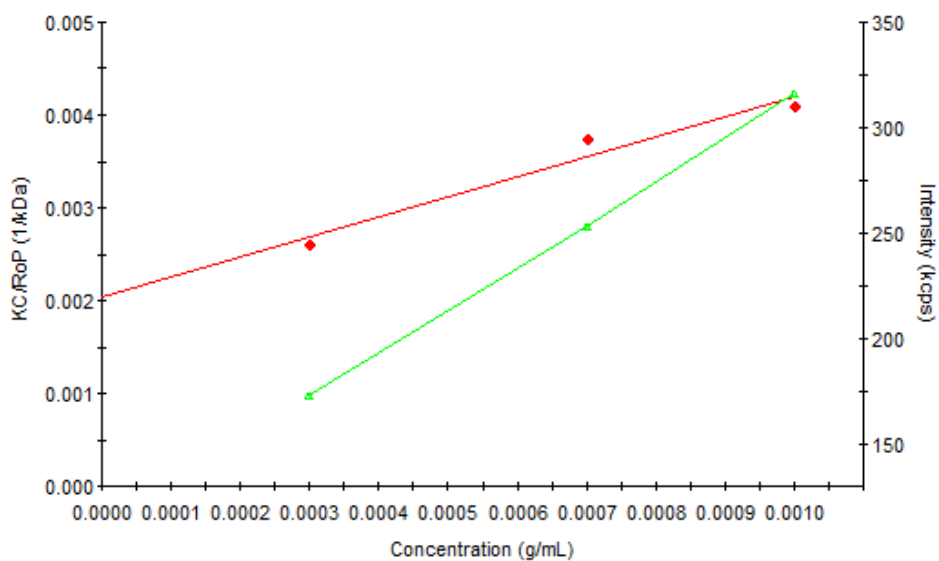


Figura 67. Determinación de Peso Molecular de P (NMAUn)

Anexo 2. Curvas estándar de fármacos a pH = 8, para determinar el % de fármaco en el complejo.

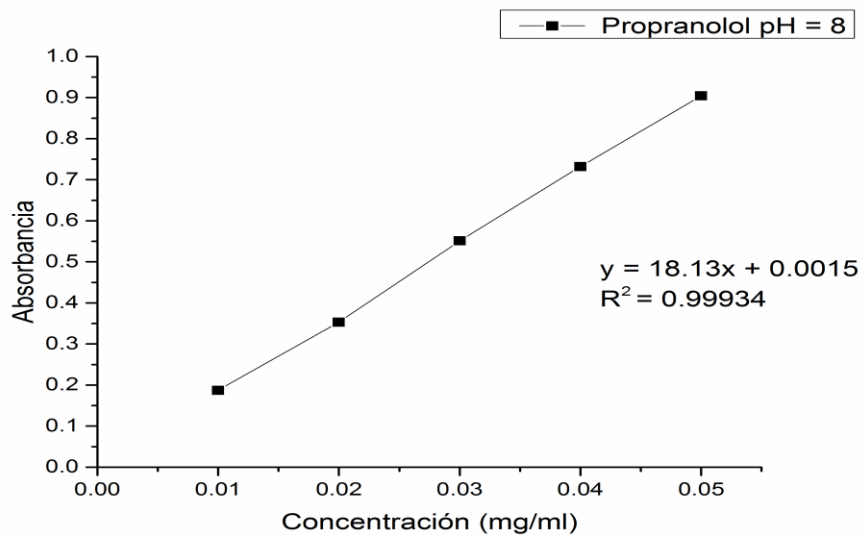


Figura 68. Curva estándar propranolol pH=8

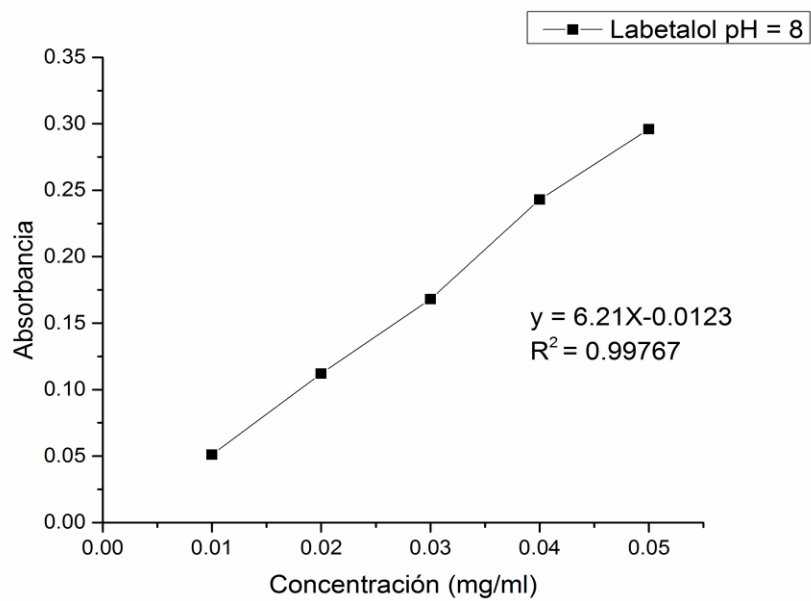


Figura 69. Curva estándar labetalol pH=8

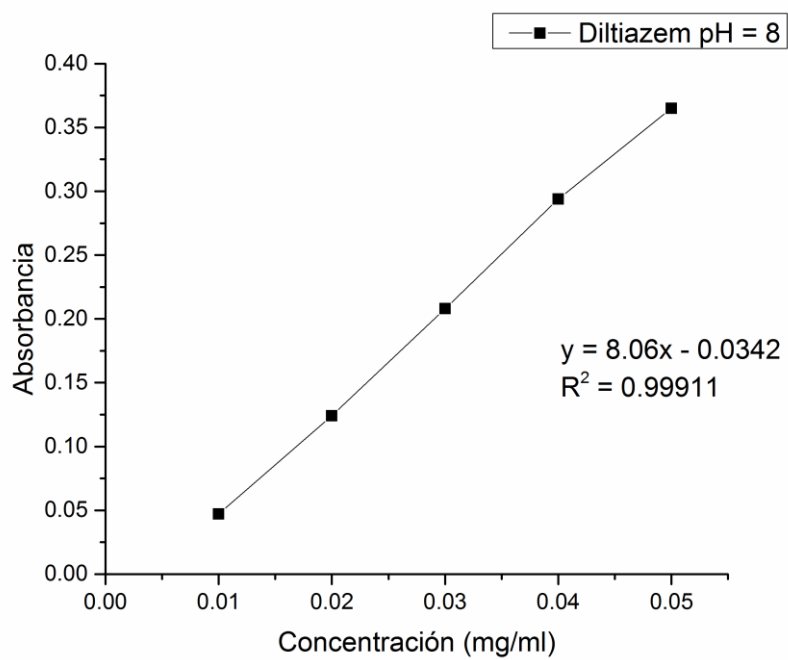


Figura 70. Curva estándar diltiazem pH=8

Anexo 3. Curvas estándar para método analítico de cuantificación % de fármaco en tabletas para perfiles de disolución.

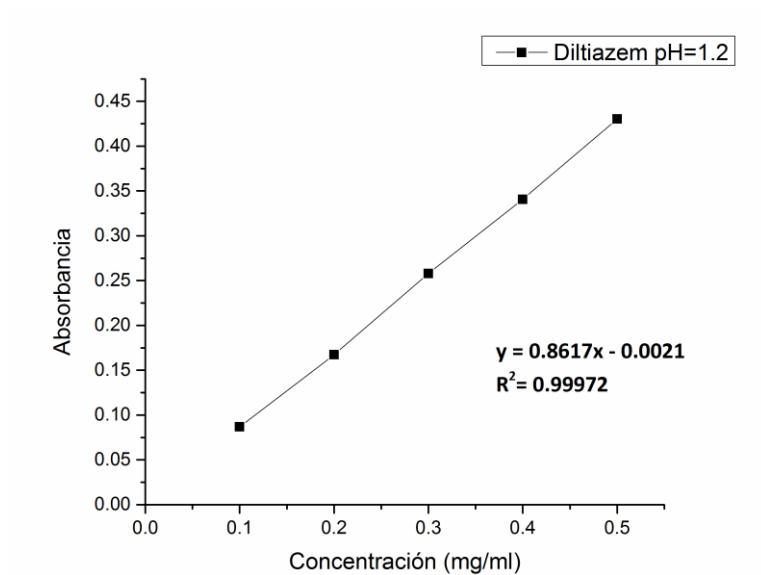


Figura 71. Curva estándar diltiazem pH= 1.2

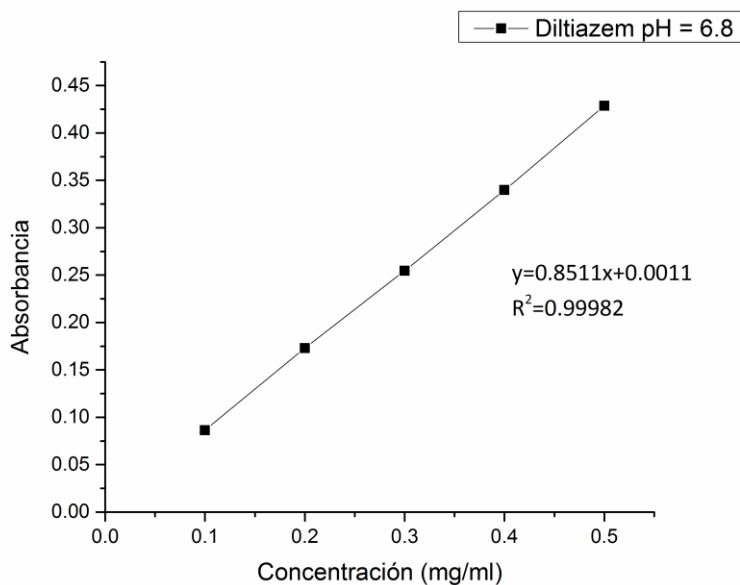


Figura 72. Curva estándar diltiazem pH= 6.8

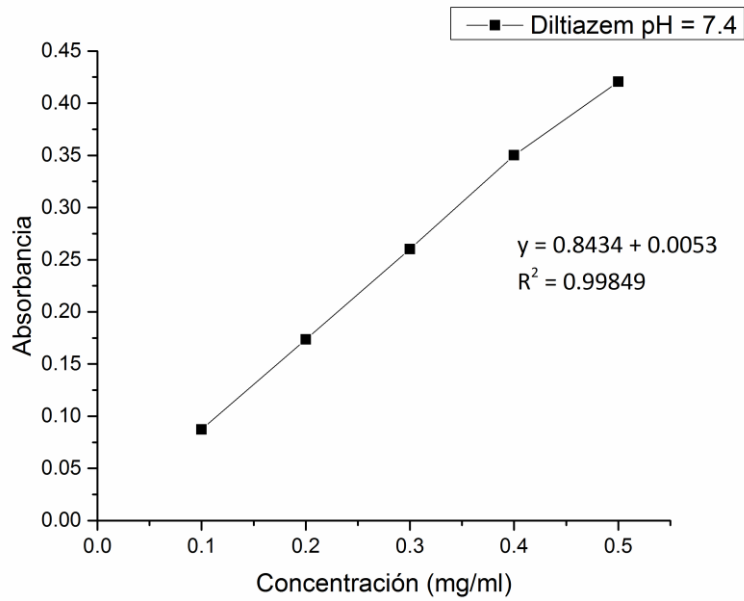


Figura 73. Curva estándar diltiazem pH= 7.4

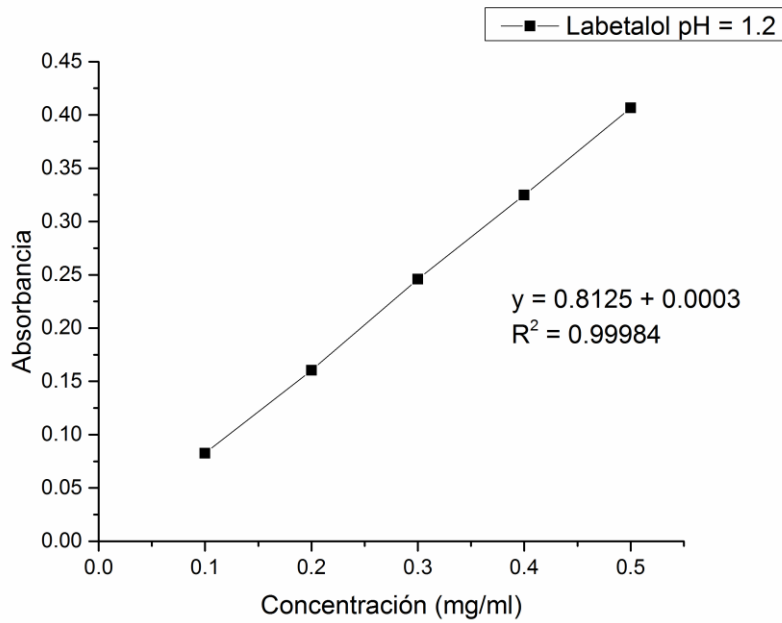


Figura 74. Curva estándar labetalol pH= 1.2

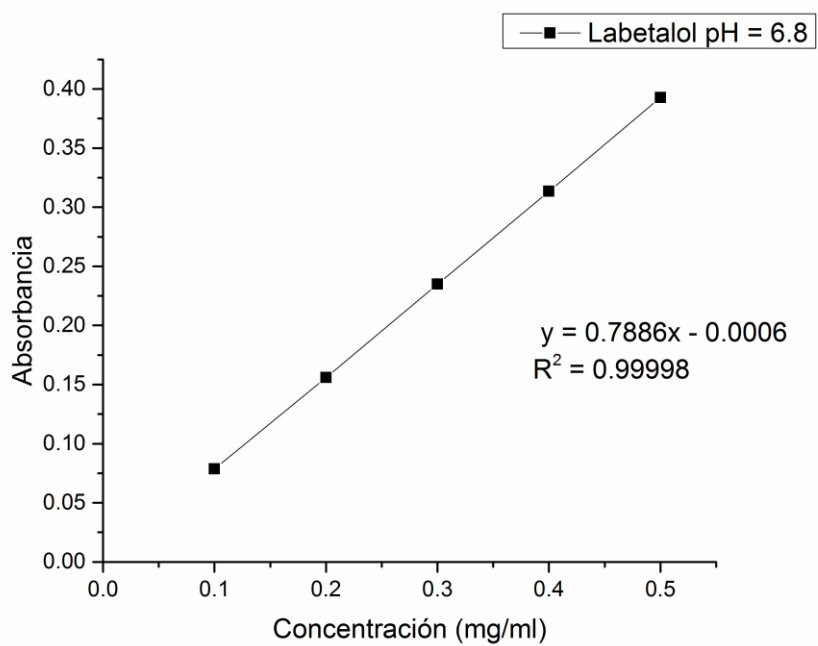


Figura 75. Curva estándar labetalol pH= 6.8

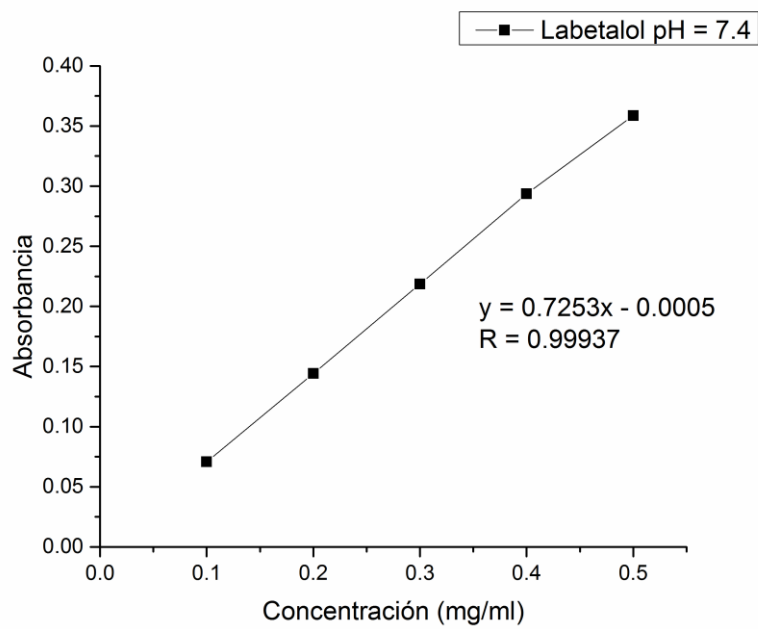


Figura 76. Curva estándar labetalol pH= 7.4

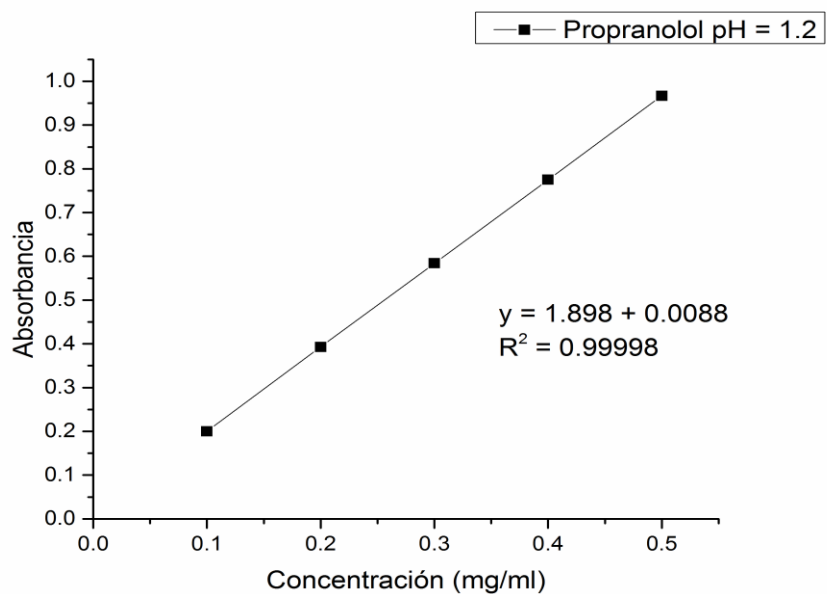


Figura 77. Curva estándar propranolol pH= 1.2

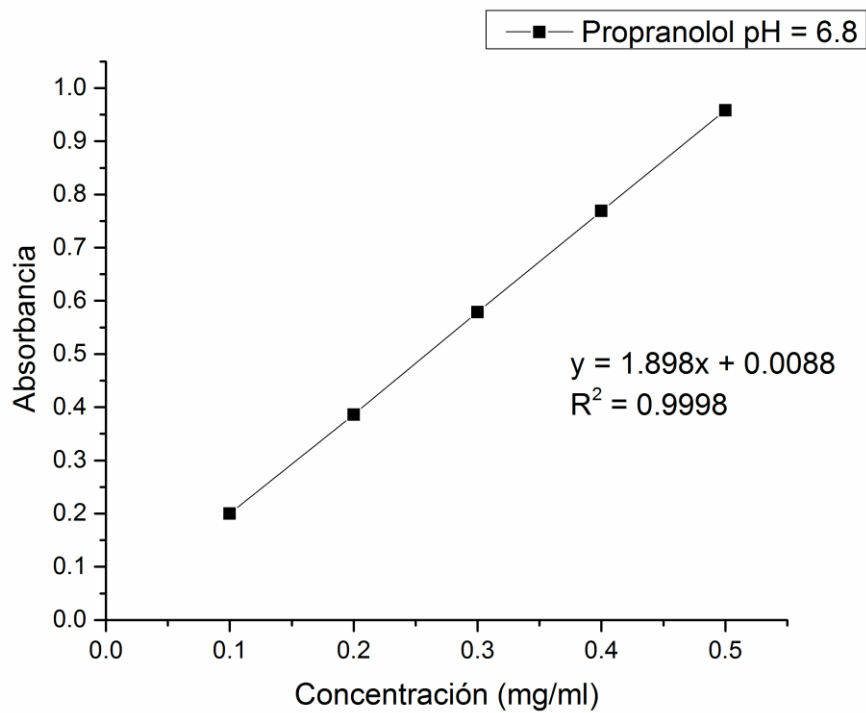


Figura 78. Curva estándar propranolol pH= 6.8

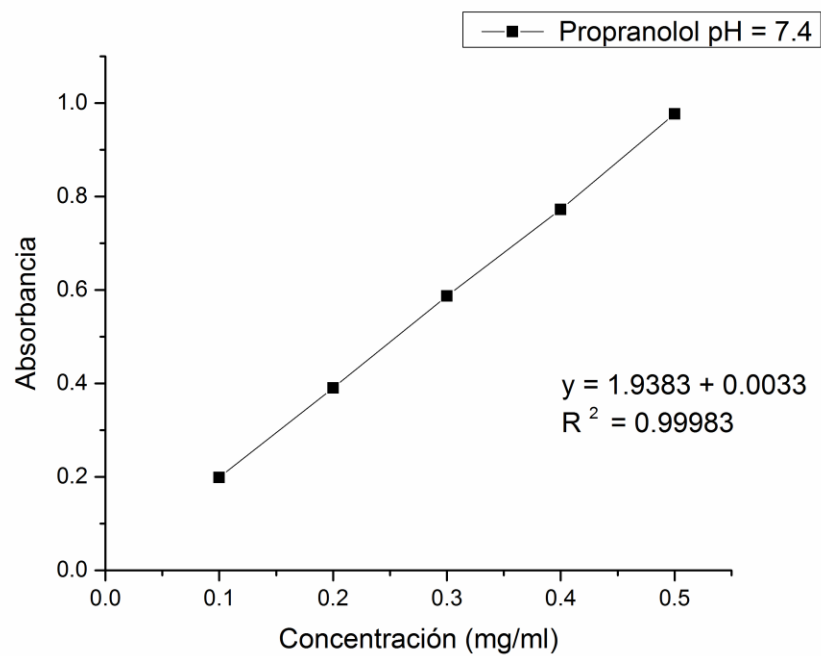


Figura 79. Curva estándar propranolol pH= 7.4

Anexo 4. Curvas de retrotitulación de diferentes polímeros.

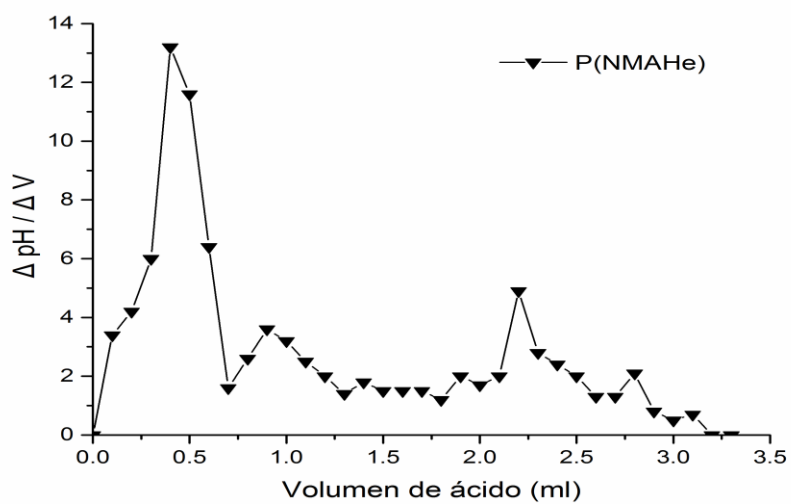


Figura 80. Retrotitulación de P (NMAHe)

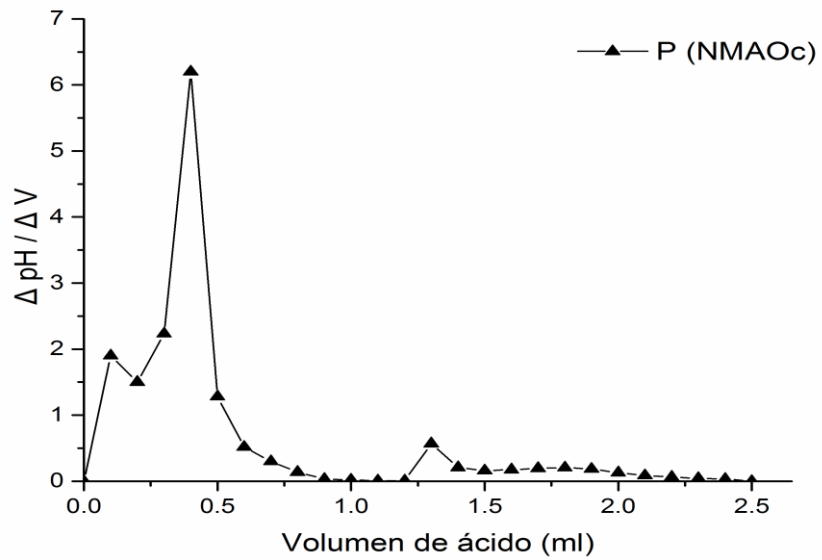


Figura 81. Retrotitulación de P (NMAOc)

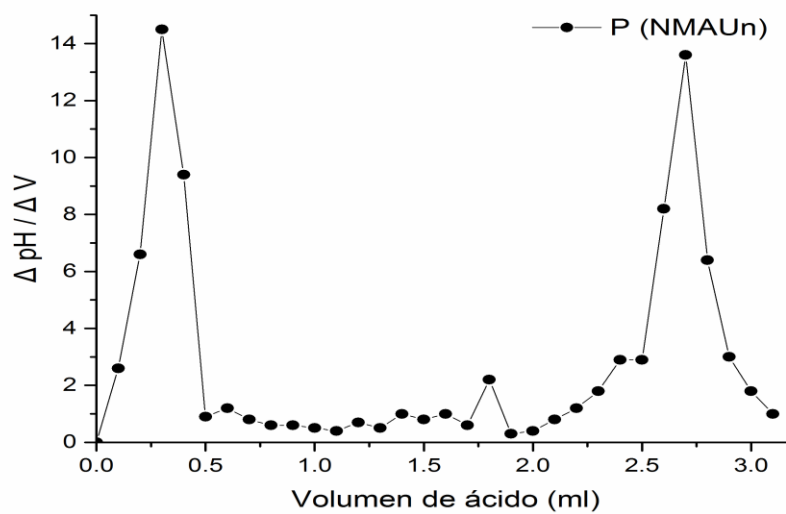


Figura 82. Retrotitulación de P (NMAUn)

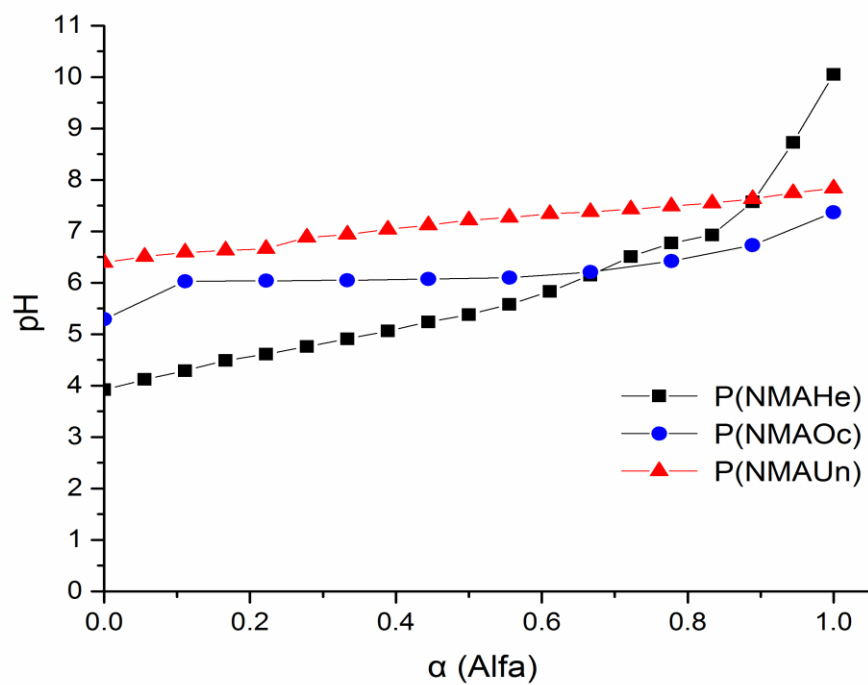


Figura 83. Curva pH vs Alfa

REFERENCIAS.

1. Arredondo, A.; Londono M.E. *Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos*. Rev Ing. Biomédica. (2009) 3:83-94
2. 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
3. Peppas, N.A.; Szleifer, I.; Huang, Y. *A Molecular Theory of Polymer Gels*. Macromol. (2002) 35:1373-1380.
4. Instituto nacional de estadística y geografía (INEGI), www.inegi.com
5. Peppas, N.A. *Devices based on intelligent biopolymers for oral protein delivery*. Inter. J. Pharm (2004) 277:11–17
6. 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
7. A. Chapiro. *Radiation Chemistry of Polymeric Systems*, Wiley and Sons: New York, 1962.
8. A. Chapiro, *Radiat. Phys. Chem.* **1977**, 9, 55.
9. G. Odian, M. Sobel, A. Rossi, R. Klein. *J. Polym. Sci.* **1961**, 55, 663.
10. Khare, A.R. Peppas, N.A *Polymer News*. 1991. 16, 230.
11. Ortiz- Palacios, J. Diseño de resinas anfolíticas para el intercambio iónico. Tesis de maestría en ciencias en químicas. Universidad Autónoma metropolitana –Iztapalapa, división de ciencias básicas e ingeniería, México D.F, 2007, pp 12-27.
12. Cornejo, J., Licea, A., Velázquez, M; *Aplicación de poli (metacrilatos de carboxialquilo) en sistemas de liberación de propanolol por intercambio iónico*. Revista de la sociedad química de México. **2004**, 48, 124-129.
13. Cornejo, J.M.; Licea, A.; Flores, M. E.; Lugo, E. *Drug release from complexes with a series of poly (carboxyalkyl methacrylates), a new class of weak polyelectrolytes*. International journal of Pharmaceutics, **2005**, Vol. 305, 52-60.
14. Ranade, V.V; Hollinger, M. A. *Drug delivery systems*; CRC Press, 2003; pp 167-168.

15. Alfonso-Zeguera, 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).
16. Bertram G. Katzung 12ª edición, Farmacología básica y clínica. 2013.
17. Rodríguez, I.C.; Cerezo, A.; Salem, I.I., *Bioadhesive Delivery Systems*, Facultad de Farmacia Universidad de Ganada.
18. Remington Farmacia, 20a edición, pag, 213, 1059, Editorial Medica Panamericana, 2003.
19. 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.
20. Battaner, E. *Biomoléculas*. Vol 51. 1ª ed. España: Universidad de Salamanca, 1993. pp.176-177.
21. Nishiyama, N.; Suzuki K.; Asakura, T.; Komatsul, K.; Nemotol, K. *Adhesion of N-Methacryloyl- ω -Amino Acid Primers to Collagen Analyzed by 13C NMR*. J. Dent. Res. 2001 80:855-859
22. Flórez, J. *Farmacología Humana*. 4ª ed. España: Masson, 2005. pp.442-444
23. Sewald, N.; Jakubke, H.D. *Peptides: chemistry and biology*. 1ª ed. Alemania: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2002. Pp .353-304, 510, 530.
24. 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
25. Smith, M.B. *Organic Synthesis*. 2ª ed. Estados Unidos: McGraw-Hill, 2002. pp.96-97, 104-110.
26. Jack, J. *Name reactions: a collection of detailed reaction mechanisms*. 2ª ed. Alemania: springer-Verlag, 2003 pp.362.
27. Ahluwalia, V.K.; Parashar, R.K. *Organic reaction mechanisms*. 2ª ed. India: Alpha Science International, 2005. pp. 376-377.
28. Johnson, A.W. *Invitation to organic chemistry*. 1ª ed. Estados Unidos: Jones and Bartlett, 1999. pp.415-416.
29. 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.7

