



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Unidad Xochimilco

Licenciatura en Química Farmacéutica Bióloga

Proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Etapa: Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Proyecto: “Desarrollo y evaluación de un sistema de liberación modificada de fármacos a base de polímeros estímulo-respuesta”

Alumna: Karen Anahí Ponce Piña

Matricula: 2152029413

Asesoras:

Dra. Perla García Guzmán 44171

Dra. Leticia Ortega Almanza 35538

Fecha de inicio: Octubre 2021

Fecha de término: Abril 2022

Ciudad de México, 15 de abril del 2022

Desarrollo y evaluación de un sistema de liberación modificada de fármacos a base de polímeros estímulo-respuesta

ÍNDICE GENERAL

Introducción.....	4
Marco teórico.....	5
Antecedentes.....	22
Objetivos.....	27
Justificación.....	28
Materiales y métodos	28
Pruebas de caracterización	31
Discusión.....	34
Conclusión.....	35
Referencias.....	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama clasificaciones de los polímeros.....	9
---	---

Figura 2 Estímulos que controlan la liberación del fármaco.....	10
Figura 3 Representación de la construcción de hidrogel.....	13
Figura 4 Representación de un hidrogel.....	15
Figura 5 Diagrama métodos de preparación de hidrogeles.....	16
Figura 6 Tipos de reticulación en un hidrogel.....	16
Figura 7 Estructura de hidrogel a base de quitosano	19
Figura 8 Estructura polímeros naturales para hidrogeles.....	20
Figura 9 Estructuras polímeros sintéticos para hidrogeles	21
Figura 10 Diafragma de flujo de la metodología.....	30

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Ejemplos de polímeros estímulo-respuesta.....	12
Tabla 2 Resumen de los antecedentes.....	24
Tabla 3 Formulación de Hidrogel.....	29

1. Introducción

La necesidad de controlar las concentraciones plasmáticas de un fármaco en el organismo a través del tiempo y evitar las fluctuaciones que se producen en una administración de una forma farmacéutica de liberación convencional, llevaron al desarrollo de formas farmacéuticas de liberación modificada (Shargel et al., 2012) las cuales marcan un antes y un después en la administración de los fármacos.

El progreso en la administración de fármacos comienza con el uso de vehículos poliméricos para provocar la liberación de agentes terapéuticos, controlando el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción (Liechty et al., 2016). Por tanto, es necesario comprender el papel de los polímeros en el desarrollo de formas farmacéuticas.

Un polímero es una macromolécula compuesta de unidades estructurales repetidas que suelen estar conectadas por enlaces químicos covalentes. Los polímeros sintéticos y de base natural se han abierto camino en la industria farmacéutica y sus aplicaciones están creciendo de manera acelerada. Los polímeros se han sintetizado para resolver problemas específicos asociados con el desarrollo de sistemas de administración de fármacos, ya que ofrecen propiedades únicas que hasta ahora no han sido alcanzadas por ningún otro material (Gharge et al., 2016).

No obstante, existen polímeros sensibles a estímulos que en respuesta a ligeros cambios en su entorno, como temperatura, pH, luz, campo magnético, etc., sufren cambios drásticos en sus propiedades que pueden ser utilizados a favor en las formulaciones de liberación modificada.

Se han desarrollado hidrogeles y otros vehículos basados en polímeros para proporcionar un paso seguro de productos farmacéuticos a través de regiones fisiológicas inhóspitas. Los polímeros de arquitectura molecular controlada pueden diseñarse para dar una respuesta bien definida a las condiciones externas. Los polímeros incorporados con agentes terapéuticos pueden ser bioactivos para proporcionar su propio beneficio terapéutico o pueden ser biodegradables para mejorar la cinética de liberación y prevenir la acumulación de portadores. Se han

conjugado agentes farmacéuticos con polímeros para modificar las características de semivida de transporte o circulación, así como para permitir el transporte pasivo y activo (Liechty et al., 2016).

Los hidrogeles se utilizan como plataformas tanto para la administración de fármacos como de genes. Los hidrogeles pueden encapsular fármacos de macromoléculas, especialmente proteínas, en sus cadenas poliméricas. La red polimérica de hidrogeles protege a los fármacos de una disolución rápida y controla la velocidad de liberación de las matrices (Ahmadi et al., 2015).

En el presente trabajo se propone realizar una investigación bibliográfica sobre el uso de polímeros estímulo-respuesta para proponer una formulación, preparación y caracterización de un hidrogel de administración oral para una liberación modificada sensible a pH, para lo cual se utilizarán como base un polímero de origen natural que es el quitosano y uno de origen sintético que será la poliacrilamida,

2. Marco teórico

La Farmacopea de los Estados Unidos define el sistema de liberación modificada como “aquella para la cual se eligen las características de liberación del fármaco en el tiempo y/o el lugar para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia que no ofrecen las formas de dosificación convencionales, como soluciones, ungüentos o formas farmacéuticas de rápida disolución”.

Los sistemas de liberación modificada se desarrollan alterando la cinética, el sitio de liberación y absorción del fármaco para lograr objetivos clínicos específicos, como una mayor comodidad y cumplimiento del paciente, una eficacia optimizada y una reducción de los eventos adversos. Normalmente, la liberación de fármacos de liberación modificada se caracteriza por la modificación de uno o más de los siguientes mecanismos: difusión, disolución, hinchazón, erosión y presión osmótica (Qiu y Lee, 2017).

Existen diferentes tipos de sistemas de liberación modificada, entre ellos se encuentran la liberación prolongada y retardada. La liberación prolongada se define como aquella que permite al menos una reducción de 2 veces en la frecuencia de

dosificación o un aumento significativo en el cumplimiento del paciente o en el tratamiento y en la liberación retardada el principio activo es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico, por lo tanto, no hay cambios en ningún otro parámetro terapéutico (Bhowmik et al., 2012).

Otro tipo de liberación modificada es la administración controlada de fármacos que ocurre cuando un polímero, ya sea natural o sintético, se combina con el fármaco de tal manera que se libera del material de una manera prediseñada. La liberación del fármaco puede ser constante durante un período prolongado, puede ser cíclica durante un período prolongado o puede desencadenarse por el medio ambiente u otros eventos externos (Qiu y Lee, 2017).

Si bien existen ventajas importantes en la liberación controlada, no se pueden ignorar las desventajas, como una posible toxicidad o falta de biocompatibilidad de los materiales utilizados, los subproductos no deseados de la degradación, cualquier cirugía necesaria para implantar o extraer el sistema, la posibilidad de que el paciente sienta molestias por el dispositivo de administración y el mayor costo de los sistemas de liberación controlada en comparación con las formulaciones farmacéuticas convencionales (Bhowmik et al., 2012).

El punto clave de un sistema de liberación convencional es que el nivel en sangre del fármaco debe permanecer entre un valor máximo, que puede representar un nivel tóxico, y un valor mínimo, por debajo del cual el fármaco ya no es eficaz, por lo cual representa una desventaja importante ya que el nivel del fármaco en la sangre aumenta después de cada administración del fármaco y luego disminuye hasta la siguiente administración (Bhowmik et al., 2012).

En el campo de la administración de fármacos, los polímeros son cada vez más importantes, se pueden usar como recubrimientos de película para disfrazar el sabor desagradable de un fármaco, mejorar la estabilidad del fármaco y modificar las características de liberación del fármaco, por lo cual se pueden utilizar con el propósito de controlar la administración del fármaco para lograr terapias más efectivas, cómodas y al mismo tiempo eliminar la posibilidad de sobredosis.

2.1 Polímeros y sus aplicaciones

Dentro del ámbito de la química, los polímeros son considerados como macromoléculas que se encuentran formadas por unidades repetidas de menor tamaño a través de enlaces químicos; estas unidades son denominadas monómeros. Los compuestos poliméricos pueden tener dos o más unidades monoméricas, siendo este un indicativo del grado de polimerización, donde, en función de la cantidad de monómeros, se emplea una nomenclatura, donde, para dos, tres o cuatro, se denominan dímeros, trímeros y tetrámeros, respectivamente, sin embargo, la unión de mayor cantidad de monómeros puede llegar a clasificarlos como oligómeros y polímeros (Gad, 2014).

Los materiales poliméricos pueden clasificarse como homopolímeros o copolímeros, ello se da en función de la composición estructural de las unidades monoméricas, donde, para los homopolímeros, el monómero dentro de la estructura macromolecular es de una misma clase, caso contrario a los copolímeros, donde se tienen unidades que varían en su composición (Gad, 2014).

Existe otra clasificación basada en la composición indica la presencia de unidades de monómeros de una misma clase o de diferentes clases. Si un solo tipo de monómero constituye al polímero, será denominado homopolímero; por otro lado, al existir varios tipos de monómeros, entonces se habla de un copolímero (Saldívar, 2013).

Las aplicaciones de los polímeros en el ámbito farmacéutico son variadas, logrando actuar como agentes aglutinantes para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas como las tabletas y en el control del flujo de formas farmacéuticas líquidas al modificar la viscosidad de estas. Estos usos se han logrado gracias al amplio rango de propiedades fisicoquímicas que poseen los polímeros. El uso de los polímeros como excipientes es lo que ha logrado obtener una amplia gama de sistemas de dosificación de fármacos, tales como los de liberación modificada (Siepmann et al, 2019).

Las propiedades con las que los polímeros cuentan permiten que su uso no sea únicamente en el ámbito farmacéutico, sino que, presentan una amplia aplicabilidad en otros ámbitos, donde, las propiedades que poseen son resultado de su estructura macromolecular (Aguilar, 2013). Cabe destacar que, como en muchos casos, las propiedades de distintas moléculas químicas simples y pequeñas dependen de las interacciones entre los átomos cercanos, en el caso de los polímeros, sus propiedades no son dependientes de interacciones de corto alcance como en moléculas pequeñas (Aguilar, 2013).

Algunas de las propiedades a discutir son el peso molecular, grado de polimerización, así como características mecánicas y reológicas (Saldívar, Vivaldo, 2013). Las propiedades mecánicas de los polímeros se describen como una de las más importantes de acuerdo al uso que se le dará, pues en el producto final, los polímeros están sujetos a todo tipo de fuerzas externas, tales como presión, tensión, vibraciones o tracciones, por lo que, se pueden obtener un gran rango de polímeros con características tipo líquidas, elásticas o sólidas, propiedades afectadas por el peso molecular y la distribución del peso molecular en el polímero, así como el grado de entrecruzamiento para generar sistemas más complejos (Aguilar, 2013).

Las propiedades físicas y químicas dependen de las estructuras químicas y físicas, así como del peso molecular de los polímeros, donde se encuentra una relación estrecha entre propiedades químicas, mecánicas, térmicas, eléctricas y ópticas. Dentro de las químicas, se encuentran la resistencia química, permeabilidad y resistencia al ambiente; por ejemplo, pueden encontrarse polímeros cristalinos resistentes a solventes, siendo lo mayormente resistentes los que presentan enlaces entrecruzados. Por otro lado, la permeabilidad es consecuencia de la presencia o la cantidad de grupos polares en la estructura polimérica. Muchos polímeros presentan procesos de degradación a la luz, lo cual resulta en ventajas de aplicación (Su, 2013).

Los polímeros pueden clasificarse de acuerdo con ciertos criterios basados en, (i) estructura, (ii) mecanismo, y (iii) otras clasificaciones como la composición, origen, biodegradabilidad y fuerzas moleculares (Saldívar, Vivaldo, 2013). La primera de

ellas se encuentra relacionada con el modo de polimerización, donde se tienen procesos de adición o condensación, sin embargo, basados en la estructura, los grupos representativos son aquellos polímeros denominados como lineales, ramificados y entrecruzados, donde los lineales se trata de monómeros unidos uno tras otro formando una cadena larga de manera continua; los ramificados presentan una cadena larga continua pero con ciertas cadenas de monómeros colocadas en puntos aleatorios de la cadena principal del polímero, y finalmente, los entrecruzados presentan uniones entre cadenas de monómeros, formando redes de polímeros (Amiri, 2017; Saldívar, 2013).



Fig.1 Diagrama de las diferentes clasificaciones de los polímeros.

Otra de las clasificaciones de importancia es la basada en fuerzas moleculares, donde las propiedades mecánicas juegan un papel relevante, siendo la naturaleza de la tensión-deformación de la cadena polimérica la que define su comportamiento y uso de este como elastómero, fibra o termoplástico (Saldívar, 2013). Esta clasificación basada en sus propiedades mecánicas ayuda a definir el uso que se le puede dar al polímero, sin embargo, actualmente se han investigado y probado polímeros sensibles a estímulos, es decir, tienen la capacidad de responder a cambios debido a la temperatura, pH, fuerza iónica, reacciones óxido-reducción, luz,

fuerzas de corte, acción enzimática, entre otras, lo cual proporciona una gran ventaja en el campo de la biomedicina especialmente en los sistemas de liberación de fármacos y la ingeniería de tejidos, esto debido a que los sistemas biológicos restringen cambios fuera del rango fisiológico, sin embargo, en el campo de la oncología, estos sistemas han sido ampliamente explorados (Doberenz et al., 2020; Van et al., 2021).

2.2 Polímeros estímulo-respuesta

En los últimos años se han realizado diferentes avances en el área de la farmacéutica, especialmente enfocado en los sistemas de liberación de fármacos, donde el uso de polímeros se ha intensificado, en particular, aquellos que presentan cambios estructurales al ser sometidos a estímulos físicos o químicos, denominados como polímeros estímulo-respuesta o polímeros inteligentes (Priya et al., 2014; Zhang et al., 2019).

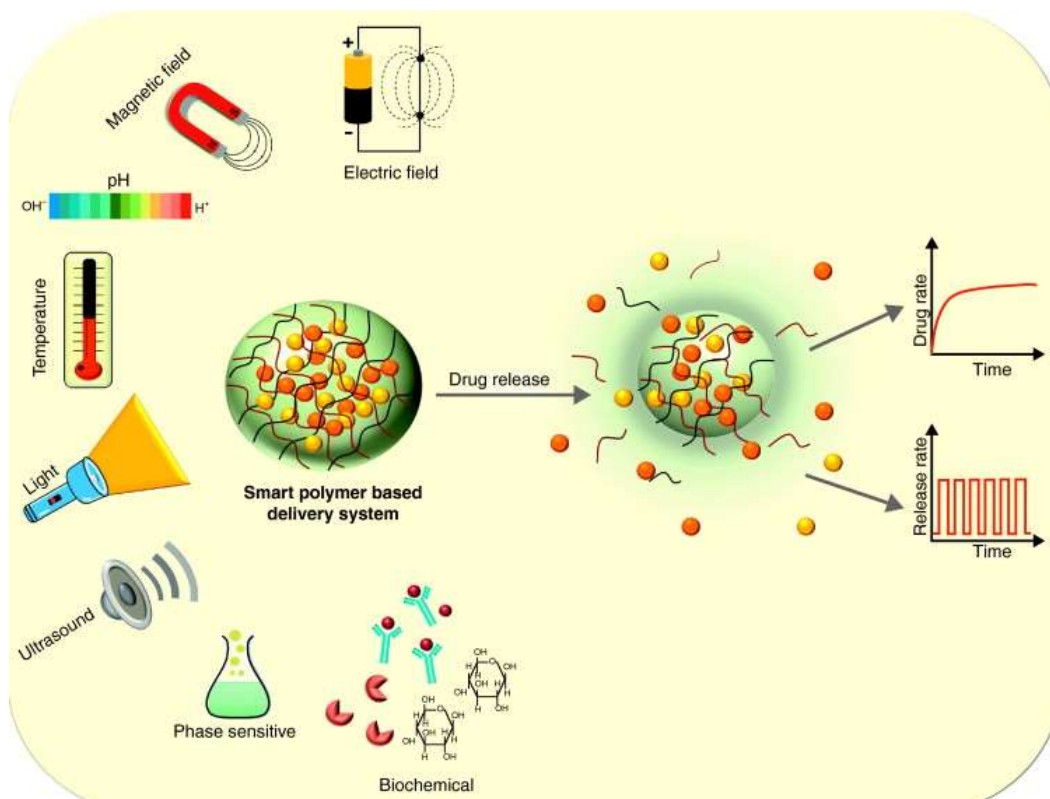


Fig. 2 Estímulos que controlan la liberación del fármaco en los sistemas de suministro de moléculas poliméricas inteligentes (Oak et al., 2012).

En el campo farmacéutico constantemente se buscan alternativas debido a los problemas que se presentan con las diferentes formulaciones, esto para lograr un correcto efecto terapéutico, sin embargo, las limitantes para lograr dichos objetivos son la vida media de los fármacos, una pobre biodisponibilidad, así como inestabilidad física y química, donde procesos de reducción-oxidación, hidrólisis o desaminaciones son las principales limitaciones, por ello, el uso y desarrollo de sistemas de liberación de fármacos basados en polímeros estímulo-respuesta brinda diferentes ventajas ante dichas limitantes (Priya et al., 2014).

Los beneficios del uso de estos sistemas de liberación de fármacos radican principalmente en la reducción de la frecuencia de dosificación, facilidad de preparación, mantenimiento de concentraciones terapéuticas, liberación prolongada del fármaco, reducción de efectos adversos y mejoramiento de la estabilidad, además, pueden ayudar generar una nueva área que combine problemáticas como la liberación del fármaco en el sitio de acción y la medicina personalizada (Priya et al., 2014; Van et al., 2021).

Los polímeros estímulo-respuesta son aquellos que presentan cambios en sus propiedades físicas debido a modificaciones pequeñas en el ambiente, y son llamados polímeros inteligentes ya que, al sufrir estos cambios por estímulos externos, tienen la capacidad de revertir dicho efecto, es decir, vuelven a su forma original una vez que el estímulo es eliminado, por lo tanto, la gran ventaja de estos sistemas poliméricos radica en que, pequeñas alteraciones externas provocan cambios significativos en el polímero a nivel macroscópico, los cuales son reversibles, siendo algunos ejemplos de ello el estado físico, la forma, solubilidad, interacciones con el solvente, así como cambios en los balances hidrofílico-lipofílico (Priya et al., 2014; Van et al., 2021).

Existen gran variedad de sistemas poliméricos relacionados en la liberación de fármacos de manera controlada, tales como sistemas de respuesta a estímulos químicos, entre ellos el pH, donde un ambiente ácido o básico favorece la salida del fármaco bajo condiciones fisiológicas o patológicas donde los cambios en el pH sean significativos. Por ejemplo, un campo de aplicación donde se ha explorado con

gran interés es en el tratamiento del cáncer donde se deben administrar fármacos con elevada toxicidad, además, el ambiente ácido presente en ciertos tipos de tumores hace posible la creación de sistemas de liberación de fármacos basados en polímeros sensibles al pH, sin embargo, estas patologías no son las únicas exploradas, sino que trabajos pasados han reportado el uso de estos sistemas en osteomielitis, úlceras gástricas y diabetes (Wells et al., 2019).

Tabla 1 Ejemplos de polímeros estímulo-respuesta.

<i>Estímulo</i>	<i>Polímero</i>
<i>pH</i>	Quitosano Albumina Carbómero Carboximetilcelulosa de sodio Poliacrilamida Polietilenglicol Ácido poliacrílico
<i>Temperatura</i>	Poloxámero Metilcelulosa Quitosano Xiloglucano Hidroxipropilmetilcelulosa Poli(N-isopropilacrilamida)
<i>Fuerza iónica</i>	Alginatos Goma xantana Goma guar Carragenina Pectina Ácido hialurónico
<i>Luz</i>	Ácido poliacrílico Poli(N-isopropilacrilamida)
<i>Campo eléctrico</i>	Politiófenos Poliestirenos

2.3 Hidrogeles

Los hidrogeles son redes reticuladas del mismo o diferentes tipos de polímeros con alta capacidad de absorción de agua. Los polímeros formadores de hidrogel tienen grupos funcionales hidrofílicos en su estructura polimérica como amina (NH_2), hidroxilo [$-\text{OH}$], amida ($-\text{CONH}-$, $-\text{CONH}_2$) y sulfato ($-\text{SO}_3\text{H}$). Los grupos hidrofílicos permiten que el hidrogel absorba agua y fluidos acuosos, lo que da como resultado la expansión del hidrogel y la ocupación de un volumen mayor, proceso que se conoce como hinchazón. Durante el hinchamiento, la estructura reticulada de los hidrogeles evita la disolución y destrucción de los enlaces cruzados del hidrogel (Ahmadi et al., 2015).

Los hidrogeles se pueden clasificar en términos generales, como materiales viscoelásticos con propiedades hidrofílicas formados por una red polimérica con enlaces de entrecruzamiento no covalentes, covalentes o ambos, permitiendo retener gran cantidad de agua (Sosnik y Seremeta, 2017; Li et al., 2021).

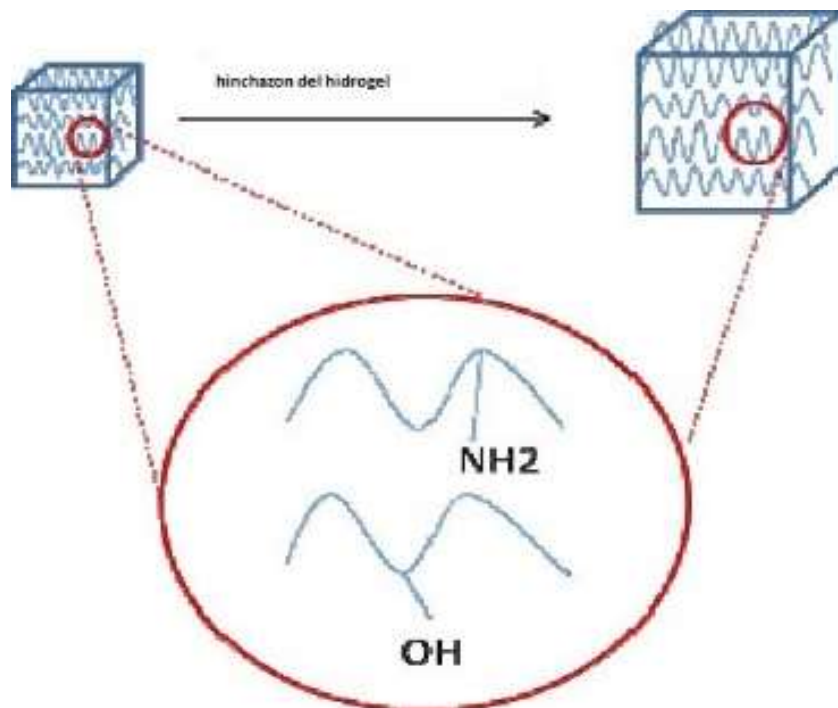


Fig.3 Una representación esquemática de la construcción de hidrogel y la hinchazón de hidrogel en agua. El círculo representa algunas de las posibles funciones responsables de la absorción de agua (Ahmadi et al., 2015).

2.4 Hidrogeles estímulo-respuesta

Los hidrogeles estímulo-respuesta, pueden ser fabricados para responder ante cambios ambientales o externos como la luz, temperatura, campos magnéticos, campos eléctricos, pH, o respuestas químicas y biológicas, por lo que presentan un enorme interés y aplicación en áreas como desarrollo de dispositivos biónicos, regulación celular, como cicatrizantes, sensores y entre todo ello, en la liberación de fármacos (Li et al., 2021).

Los hidrogeles que responden a estímulos alteran su volumen en respuesta a la variación del entorno al que están expuestos, se ha informado que estos cambios volumétricos son más de cien veces. La cantidad de agua en la matriz polimérica varía de al menos 20% a 99% en peso. La biocompatibilidad de los hidrogeles está directamente relacionada con el grado de retención de agua dentro de su volumen: se considera que más del 95 % de la retención de agua tiene alta biocompatibilidad (Hendi et al., 2020).

El entrecruzamiento en los hidrogeles puede ser físico o químico, lo que evita que los hidrogeles se disuelvan a pesar de la absorción de grandes cantidades de agua/líquidos fisiológicos. Los hidrogeles físicos implican un entrecruzamiento formado por enlaces de hidrógeno secundarios entre los grupos polares en las cadenas de polímeros, mientras que, en los hidrogeles químicos, el entrecruzamiento se forma por enlaces covalentes entre diferentes grupos funcionales en las cadenas de polímeros facilitados por agentes de entrecruzamiento especiales. Los hidrogeles son materiales potenciales para aplicaciones biomédicas como la ingeniería de tejidos y la administración de fármacos debido a su suavidad, hidrofilia, superabsorbencia, viscoelasticidad, biodegradabilidad, biocompatibilidad y su similitud con la matriz extracelular.

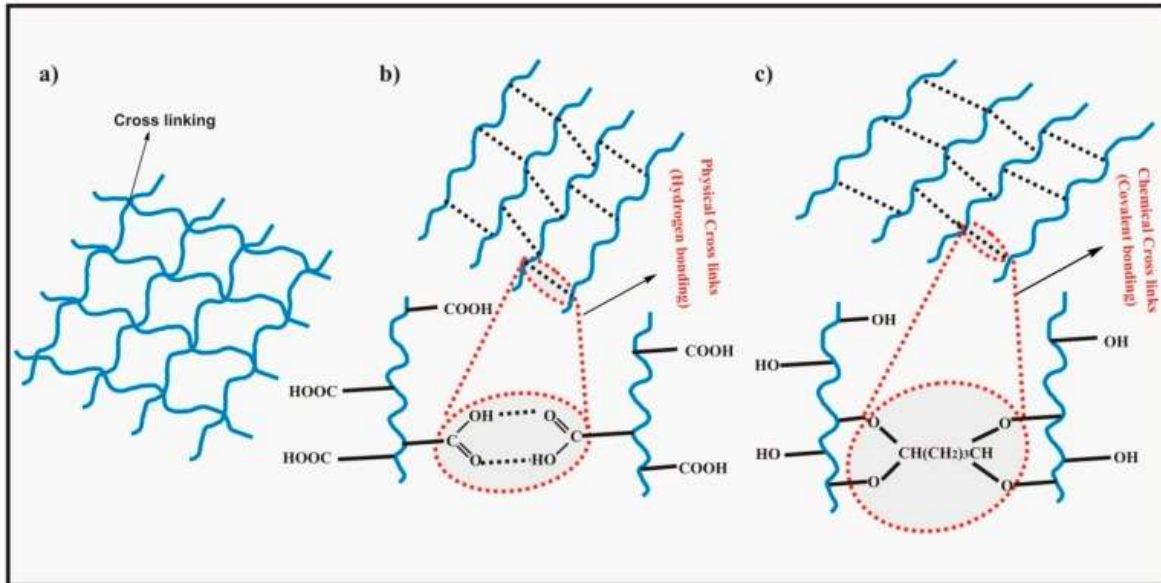


Fig. 4 representación de (a). Matriz de hidrogel; (b) matriz de hidrogel reticulada físicamente; (c) matriz de hidrogel reticulada químicamente.

2.5 Preparación de hidrogeles

Existen diferentes métodos de preparación de hidrogeles, mediante enlaces cruzados químicos (enlaces permanentes) o físicos. Los métodos para el entrecruzamiento químico de hidrogeles incluyen polimerización por radicales, fotopolimerización, reacciones enzimáticas y entrecruzamiento covalente mediante enlazadores como los aldehídos. Por el contrario, el entrecruzamiento físico forma una red no permanente con interacciones físicas como enlaces de hidrógeno o electrostáticos, enredos físicos y formación de cristales. Por lo tanto, los hidrogeles físicamente reticulados se pueden formar a través de interacciones iónicas, utilizando copolímeros de injerto y cristalización (Ahmadi et al., 2015).

En pruebas más recientes, los hidrogeles fabricados para aplicarse en el área de liberación de fármacos, se han reportado aquellos que reaccionan a pH, fuerza iónica y a etanol, donde, el mecanismo radica en que, a pH ácido, ocurre un proceso de contracción debido a los grupos COOH, por lo que, al incrementar el pH, ocurre la ionización del grupo COOH a COO⁻, ocasionando entonces el fenómeno de hinchamiento del hidrogel. En los otros dos casos, la fuerza iónica afecta a la presión osmótica generada, obteniendo una disminución de esta, y finalmente, cuando se sumerge el hidrogel en etanol, la baja polaridad de dicho alcohol provoca que el

agua salga del medio ocasionando una contracción, para posteriormente el etanol interactuar con el grupo carboxilo presente (Pourjavadi et al., 2021).

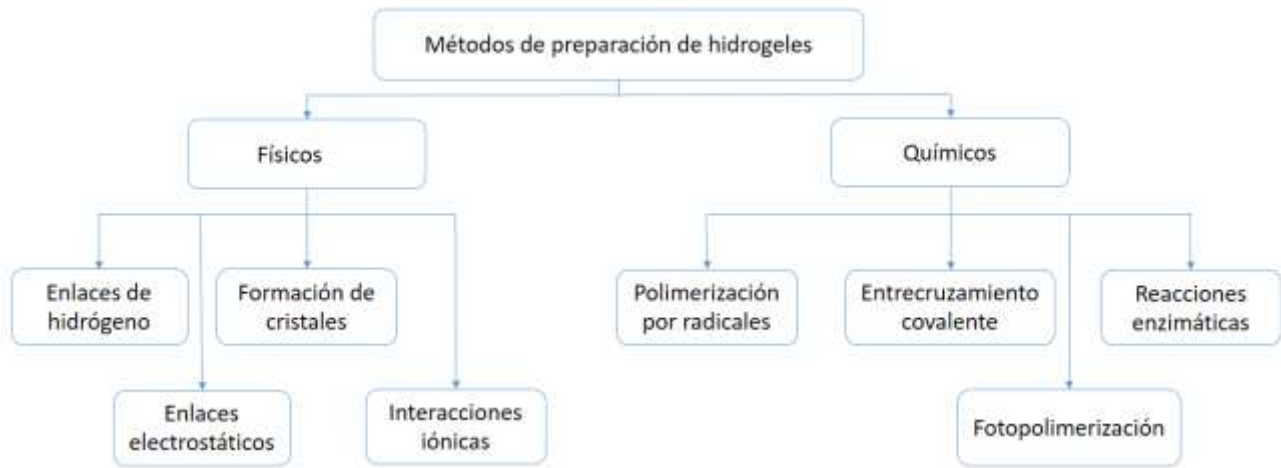
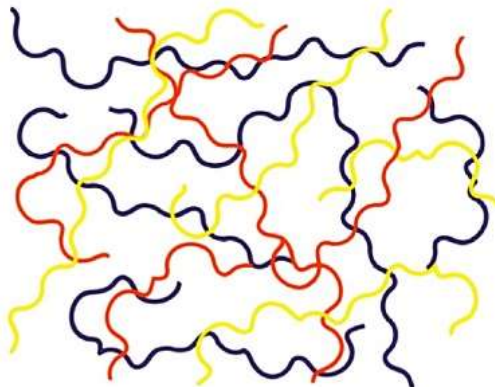


Fig. 5 Diagrama de los principales métodos de preparación de hidrogeles.

A Físicamente reticulado



B Químicamente reticulado

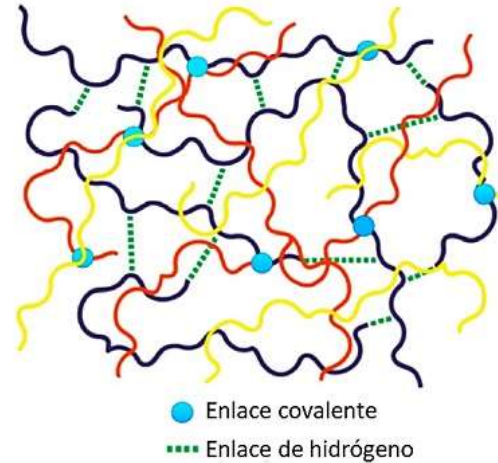


Fig. 6 Tipos de reticulación en un hidrogel: (a) reticulación física de diferentes tipos de cadenas poliméricas identificadas por diferentes colores, (b) reticulación química consistente en enlaces covalentes entre las cadenas poliméricas e interacciones no vinculantes como enlaces de hidrógeno (Sandoval et al., 2020).

2.6 Hidrogeles sensibles a pH

Entre los hidrogeles estímulo-respuestas que se han elaborado en el campo farmacéutico para la aplicación de liberación de fármacos, se encuentran los catiónicos, los cuales presentan una sensibilidad al pH, siendo el principal mecanismo de acción el hinchamiento del hidrogel debido a la protonación de la amina terciaria presente en dichas construcciones, basándose en polímeros como el quitosano, poli-lisina, poli(N,N-dialquilaminoetil metacrilato), poli(amida-amina), entre otros compuestos asociados al metacrilato, por lo que en este tipo de hidrogeles, el pKa del iónico juega un papel importante (Roshan y Loh, 2018).

Los hidrogeles sensibles al pH consisten en un polímero principal que contiene grupos ácidos débiles o grupos básicos que se ionizan más en ambientes de pH más alto o más bajo, respectivamente. La estabilidad mecánica se atribuye al polímero principal, mientras que el componente ionizable proporciona la sensibilidad al pH. Las propiedades mecánicas, de respuesta y de difusión pueden controlarse adaptando la estructura molecular de los hidrogeles. Además, las propiedades también dependen del tipo de entrecruzamiento. Por lo general, los hidrogeles sensibles al pH exhiben una sensibilidad significativa y tienen un rango de trabajo que está determinado por el componente ionizable. Cuando el hidrogel sensible al pH entra en contacto con una solución, dependiendo del pH de la solución, la cantidad de iones carboxílicos disociados cambia, lo que altera el volumen y el índice de refracción del hidrogel: este es el principio de funcionamiento del hidrogel sensible al pH. Se espera la variación en el tamaño y el índice de refracción debido a la variación del contenido de agua en el hidrogel hinchado. Con el hinchamiento, el índice de refracción generalmente sufre un cambio negativo ya que el agua pura generalmente posee un índice de refracción más bajo en comparación con el hidrogel en su forma encogida y no expuesta (Hendi et al., 2020)

Los polímeros utilizados como base para los hidrogeles sensibles al pH pueden ser naturales ya sea de origen vegetal o animal, obtenidos de bacterias, levaduras y hongos y de origen sintético, existiendo así una gran variedad de opciones para elegir la que mejor se adapte al tipo de formulación que se va a realizar.

Existen diferentes mecanismos de liberación del fármaco atrapado/encapsulado en hidrogeles, como mecanismos controlados por difusión, controlados por hinchazón y controlados químicamente. El mecanismo de difusión controlada es el más aceptable y su modelo de liberación del fármaco sigue la ley de difusión de Fick. La porosidad de los hidrogeles está relacionada con el coeficiente de difusión de los hidrogeles si las dimensiones moleculares de las moléculas del fármaco son mucho más pequeñas que el tamaño de poro de los hidrogeles porosos. Cuando el tamaño de los poros en los hidrogeles y el tamaño de las moléculas del fármaco son comparables, la liberación de las moléculas del fármaco se ve obstaculizada por las cadenas poliméricas entrecruzadas. Como resultado, el coeficiente de difusión disminuye. Si la tasa de liberación del fármaco supera la tasa de inflamación, la liberación del fármaco sigue un mecanismo controlado por la inflamación. Esto implica la absorción de moléculas de agua seguida de la desorción del fármaco. La resistencia de los hidrogeles poliméricos secos a cambiar de forma y aumentar de volumen durante el proceso de hidratación controla la tasa de liberación del fármaco que, a su vez, puede controlarse mediante la composición de los hidrogeles y la densidad de reticulación (Rizwan et al., 2017).

2.7 Tipos de hidrogeles sensibles a pH según su origen

Las características de los hidrogeles basados en polímeros naturales, como la no toxicidad, el bajo costo, la abundancia, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad, y la similitud con la matriz extracelular, han atraído a los investigadores para su uso en diferentes aplicaciones, sin embargo existen desventajas entre las cuales se encuentran el hecho de que las propiedades y la microestructura de los polímeros naturales son difíciles de controlar experimentalmente de manera reproducible en su uso debido a sus malas propiedades mecánicas y en la variación en la composición de un lote a otro. Esta es la razón por la que a veces se requiere la modificación química y/o la mezcla con otros polímeros sintéticos para mejorar las propiedades, como la solubilidad, las propiedades mecánicas, la sensibilidad a estímulos específicos y la mucoadhesividad (Rizwan et al., 2017).

Existen hidrogeles híbridos, este término se refiere a una clase de hidrogeles en los que dos componentes pertenecen a dos clases distintivas como orgánicos e inorgánicos (tal vez nanopartículas) o polímeros biológicos (naturales) y polímeros sintéticos entrecruzados física o químicamente. La mezcla de dichos componentes puede dar lugar a materiales con propiedades mejoradas en comparación con los componentes individuales. Los términos hidrogeles híbridos y compuestos en realidad se usan como sinónimos en la literatura para describir los hidrogeles con una mezcla de polímeros naturales y sintéticos o hidrogeles poliméricos mezclados con material que no es hidrogel, como nanopartículas inorgánicas/metálicas (Rizwan et al., 2017).

A continuación, se muestran las estructuras y la descripción de los principales polímeros de origen natural utilizados como base para los hidrogeles sensibles al pH:

- Quitosano: Es un polímero catiónico que se obtiene por desacetilación parcial de la quitina y es biocompatible, biodegradable y no tóxico. Es importante debido a algunas de sus actividades biológicas, como la actividad reductora del colesterol, la actividad antihipertensiva, la activación de la respuesta inmunitaria, así como sus propiedades terapéuticas (Atta et al., 2015).

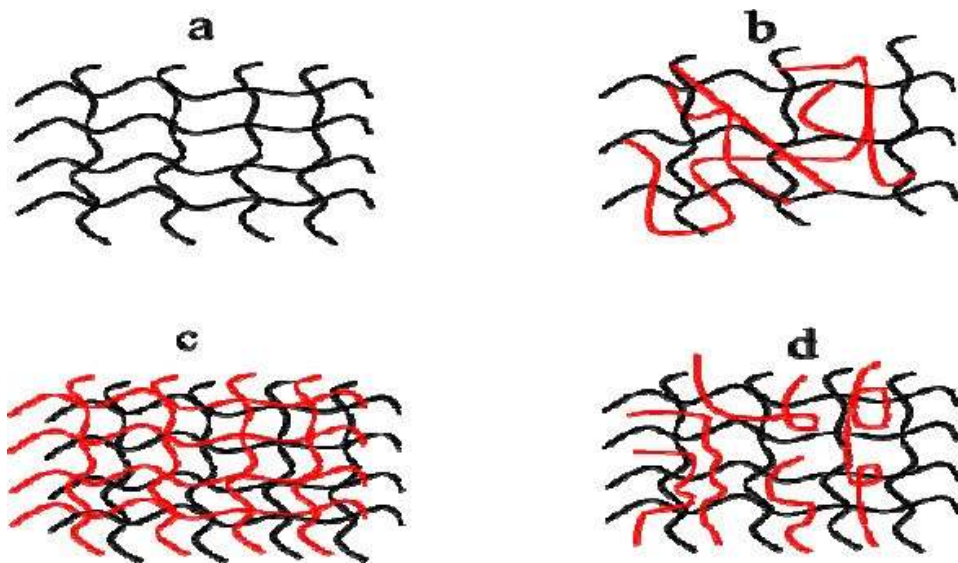


Fig. 7 Estructura de hidrogel a base de quitosano preparado por entrecruzamiento covalente. Los hidrogeles a base de quitosano incluyen a; solo enlaces cruzados de cadena de quitosano, b; el

quitosano se entrecruza a través de un polímero diferente, c; el quitosano y otro polímero se entrelazan y cada tipo de polímero se reticula, d; otro polímero se enreda con quitosano, donde los macrómeros de quitosano se entrecruzan (Ahmadi et al., 2015)

- Goma guar: Se utiliza en diferentes formulaciones farmacéuticas como agente estabilizador, aglutinante, agente espesante, desintegrante y agente de suspensión, debido a sus propiedades muy importantes como la biodegradabilidad, la no toxicidad, la fácil disponibilidad y su naturaleza hidrofílica (Prabaharan et al., 2011).
- Xantano: Al ser un polímero iónico que contiene un grupo carboxílico en una de las cadenas laterales del ácido glucurónico, es sensible al pH y muestra mucha hinchazón en un entorno básico debido a la ionización completa del grupo carboxílico (Rizwan et al., 2017).
- Alginato: La naturaleza aniónica del alginato, sus derivados, sus mezclas y sus complejos de polielectrolitos lo convierte en un vehículo adecuado para la liberación de fármacos sensibles al pH para diferentes fármacos (Rizwan et al., 2017).

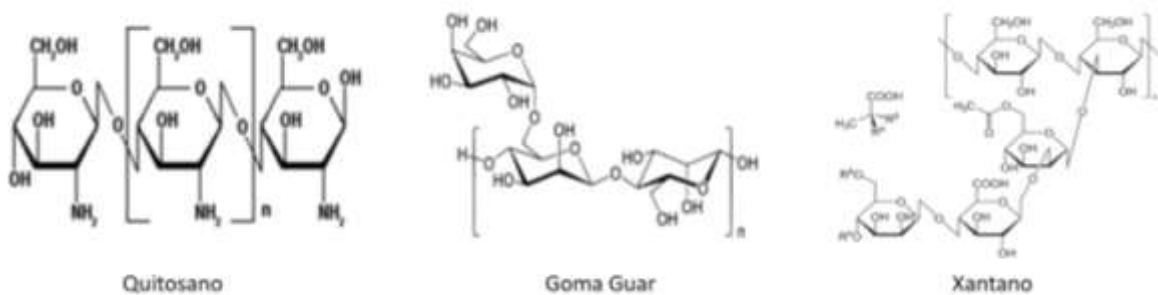


Fig. 8 Estructura de principales polímeros naturales utilizados para hidrogeles sensibles a pH

Dentro de los polímeros utilizados como base para hidrogeles sensibles a pH se encuentran:

- Ácido poliacrílico (PAA): es un polímero sintético comercialmente disponible, sensible al pH y eléctricamente que tiene grupos colgantes aniónicos/ácidos (-COOH) en las cadenas del polímero. Es un material potencial para

aplicaciones biomédicas, especialmente para sistemas de administración de fármacos basados en hidrogeles sensibles al pH (Sohail et al., 2014).

- Poliacrilamida: es un polímero sintético biocompatible, sensible al pH, con buenas propiedades mucoadhesivas (Rizwan et al., 2017).
- Polietilenglicol: Es soluble en agua, biocompatible y no biodegradable con propiedades extraordinarias como baja toxicidad, inmunogenicidad y resistencia a las proteínas. Uno de los atributos más importantes es que conjuga proteínas, péptidos y fármacos no peptídicos que son menos antigénicos y menos inmunogénicos y permanecen estables frente a las enzimas degradantes (Rizwan et al., 2017).

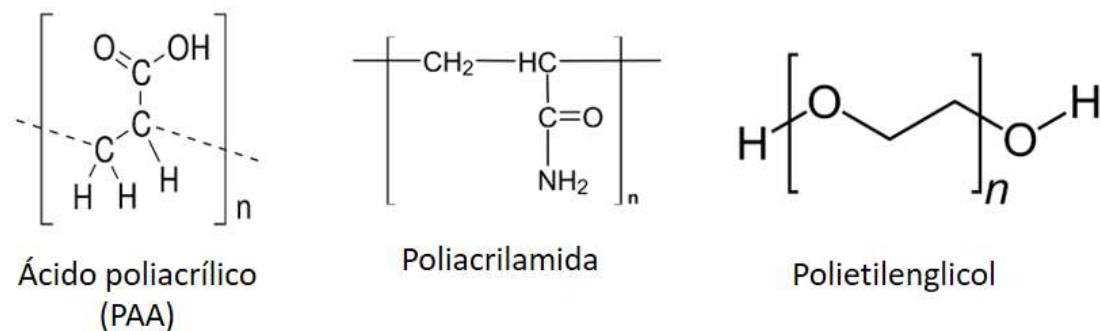


Fig. 9 Estructuras de principales polímeros sintéticos utilizados para hidrogeles sensibles a pH.

2.8 Mecanismo de hinchamiento de hidrogeles sensibles al pH

El hinchamiento de los hidrogeles tras la exposición al agua/líquidos fisiológicos depende de la presión osmótica dentro de los hidrogeles provocada por la hidrofiliidad de los polímeros constituyentes, las cargas estáticas del polímero y los contraiones dentro de la matriz del hidrogel. El hinchamiento de los hidrogeles implica tres pasos: primero, la difusión de agua en la red de hidrogel, segundo, el aflojamiento de las cadenas de polímero tras la hidratación y tercero, la expansión de la red de hidrogel cuando las cadenas de polímero se relajan. La atracción hacia las moléculas de agua de los grupos hidrofílicos y polares conduce a la absorción y esto se denomina agua unida primaria. Como resultado, los hidrogeles se hinchan

y los restos hidrofóbicos expuestos interactúan con las moléculas de agua, lo que se denomina agua unida secundaria. El agua adicional se moverá hacia el hidrogel bajo la influencia de una fuerza impulsora osmótica a la que se oponen los entrecruzamientos debido a una fuerza de retracción elástica. Esta agua embebida adicionalmente se llama agua libre y los hidrogeles alcanzan su equilibrio hinchado. En este equilibrio, existe un equilibrio entre las fuerzas elásticas de retracción de las cadenas y la presión osmótica. Esto se explica por la teoría de Flory y Rehner. Según esta teoría, el hinchamiento es una función de la naturaleza elástica de las cadenas poliméricas y de la compatibilidad termodinámica de las moléculas de agua con las cadenas poliméricas. La transición de fase de volumen se produce cuando los hidrogeles sensibles a los estímulos se exponen a un determinado estímulo. El hinchamiento de los hidrogeles que tienen grupos colgantes ácidos o básicos en las cadenas poliméricas depende del pH del medio circundante en relación con los valores pK_a y pK_b respectivos de los grupos colgantes (Rizwan et al., 2017).

3. Antecedentes

Varias de las clasificaciones de los polímeros que se tienen o mencionan, fueron propuestas hace décadas, por ejemplo, aquella basada en el mecanismo fue propuesta por Flory en 1953, en donde, de acuerdo con la cinética de la reacción de polimerización, se dividió en dos categorías, 1) polimerización por etapas y 2) polimerización en cadena (Saldívar, 2013).

En cuanto al origen de los polímeros se tienen los naturales y los sintéticos. Dentro de la clasificación de polímeros naturales, algunos de los más utilizados en el ámbito farmacéutico en sistema de liberación de fármacos son los derivados de arginina, quitosano, ciclodextrina, ácido glicólico, láctico y hialurónico, así como diferentes polisacáridos naturales, todo ello realizando modificaciones para la obtención de biomateriales que controlan la liberación de fármacos (Sung, Kim, 2020).

En el caso de los polímeros sintéticos, de igual forma han sido utilizados en esta área, tales como el poli-hidroximetilmetacrilato (pHEMA), poli-N-isopropilacrilamida (PNIPAAm), polietilenimina (PEI), polímeros multibloque como el N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (HPMA), polímeros dendríticos (llamados dendrímeros), así como polímeros biodegradables y bioabsorbentes (Sung, Kim, 2020).

Se ha reportado el uso de sistemas poliméricos de liberación de fármacos en formulaciones como los hidrogeles, donde se empleó la poliacrilamida (PAAm), siendo este hidrogel constituido por partículas huecas que modifican su conformación ante los cambios de pH, y con gran resistencia al pH del estómago, logrando una liberación del fármaco contenido dentro de la partícula polimérica a un pH mayor como el del intestino, por lo que esto representa una gran ventaja de su uso como sistemas de liberación de fármacos (Pafiti et al., 2016; Wells et al., 2019).

Otro de los sistemas se basa en la respuesta a estímulos físicos, como respuestas acústicas, a la luz, magnéticas y eléctricas. Entre los sistemas de respuesta a estímulos por sonido, la gran mayoría de ellos se encuentran basados en nanoplataformas, nanodroplets o nanosistemas, como ejemplo, en 2014, se diseñó un sistema probado in vitro e in vivo de un hidrogel de alginato inyectable que permitió la liberación de mitoxantrona en el sitio específico de un tumor basado en pulsos constantes diarios de ultrasonido, demostrando que, dicho sistema logró una mayor efectividad al eliminar el crecimiento tumoral respecto a la dosis del fármaco solo, suponiendo una ventaja si dicho sistema es aplicado a otras sustancias activas y con otros polímeros (Huebsch et al., 2014).

Por ejemplo, otro tipo de sistemas, donde se emplearon nano-burbujas hechas del polímero quitosano se le adiciono una carga de clorhidrato de doxorubicina, demostrando que las nano-burbujas presentan una buena capacidad de carga del fármaco y mejoramiento de la capacidad de liberación del mismo bajo la influencia de estímulos a base de ultrasonido; además, la determinación de toxicidad demostró que dicho sistema no solo logró la liberación de doxorubicina, sino que presenta una excelente bioseguridad (Zhou et al., 2019).

Tabla 2. Resumen de los antecedentes.

Polímero	Antecedente	Referencia
Poliacrilamida (PAAm)	Formaron un hidrogel constituido por partículas huecas que modifican su conformación, logrando una liberación del fármaco a un pH mayor.	Pafiti et al., 2016; Wells et al., 2019
Alginato	Formaron un hidrogel inyectable que permitió la liberación de mitoxantrona en el sitio específico de un tumor basado en pulsos constantes diarios de ultrasonido.	Huebsch et al., 2014
Quitosano	Se formaron nano-burbujas de quitosano a las se le adiciono una carga de clorhidrato de doxorubicina y presentaron una buena capacidad de carga del fármaco y mejoramiento de la capacidad de liberación bajo la influencia de estímulos a base de ultrasonido.	Zhou et al., 2019
Espiropiranos y azobencenos	Fueron empleados como nano-acarreadores para el encapsulamiento y distribución de fármacos con baja solubilidad.	Wells et al, 2019; Fagan et al., 2021
PNIPAAM	Presenta una respuesta a la temperatura, el cual, al combinarse con otro tipo de polímeros estímulo-respuesta, se añaden nuevas funcionalidades al sistema,	Echeverria et al., 2018
Polietilenglicol (PGE)	.Los hidrogeles multirespuesta lograron la liberación de naproxeno en ensayos in vitro, donde, además, se basaron en la creación de una secuencia ternaria de L-alanina, glicina y L- isoleucina, en combinación con una estructura di-bloque de Polietilenglicol, representando una ventaja, debido a que los fármaco antiinflamatorios no esteroideos son ampliamente utilizados en el ámbito clínico.	Fan et al., 2017; Pourjavadi et al., 2021

Muchos otros sistemas se han desarrollado, basándose en polímeros sensibles a ultrasonido, lo cual supone ventajas al ser métodos relativamente no invasivos, sin embargo, una limitante que podría presentarse es el hecho de la penetración del

estímulo por ultrasonido, pero no deja de ser un sistema efectivo de liberación de fármacos (Wells et al., 2019).

Por otro lado, dentro de los sistemas sensibles a luz, algunos agentes mayormente utilizados son los espiropiranos y los azobencenos empleados como nano-carreadores (1-100 nm) para el encapsulamiento y distribución de fármacos con baja solubilidad, además, suponen de igual forma, una ventaja ante la baja estabilidad y efectos adversos que muchos compuestos terapéuticos pueden presentar (Wells et al, 2019; Fagan et al., 2021). Ante ello, se han desarrollado tecnologías de liberación de fármacos donde un haz de luz ultravioleta permite la conversión de espiropiranos hidrofóbicos a isómeros hidrofílicos (Fagan et al, 2021), o la utilización de azobencenos apolares en su configuración trans a una configuración cis y de mayor polaridad, sin embargo, el uso de luz ultravioleta supone varias limitantes, entre ellas, la poca penetración en los tejidos y los efectos dañinos que puede provocar en las células de los tejidos (Wells et al., 2019). Finalmente, otro de los tipos de estímulos, son los magnéticos, donde se han empleado nanopartículas de óxidos de hierro como el Fe_3O_4 , un compuesto superparamagnético, lo cual, al aplicar un campo magnético o generando un gradiente de este, estos sistemas logran liberar el fármaco a niveles terapéuticos, lo cual podría suponer otra ventaja en la reducción de la frecuencia de dosificación (Wells et al., 2019; Harris et al., 2017).

Considerando a los sistemas que responden a estímulos biológicos, se toman en cuenta aquellos basados en la catálisis enzimática, donde los niveles de dichas proteínas catalíticas se encuentran en concentraciones elevadas, por ejemplo, en ciertos tipos de cánceres, por lo que su ventaja radica en la selectividad que genera dicho sistema al presentar modificaciones en condiciones fisiológicas o patológicas, además, la posibilidad de reducir condiciones de toxicidad, sin embargo, se habla de una desventaja, la cual es que el fármaco pueda liberarse antes de alcanzar el sitio de acción, y ante ello, la alternativa es generar sistemas multiestímulos, que proteja al fármaco antes de llegar al sitio y este sea liberado de forma correcta (Wells et al., 2019).

Este tipo de sistemas empleando polímeros estímulo respuesta, puede ser utilizado en la fabricación de hidrogeles, donde las aplicaciones en el campo de la biomedicina o en la liberación de fármacos, ha sido amplia, ello debido a que los hidrogeles presentan una gran versatilidad en términos de composición y un ajuste en las vías de administración, pudiendo ser parenteral y no parenteral (Sosnik y Seremeta, 2017).

Los otros tipos de hidrogeles elaborados, presentan mecanismos de respuesta a la luz por fotoisomería, por campo magnético con nanopartículas de Fe_3O_4 y por temperatura, donde se ha reportado el uso de un hidrogel multirespuesta al pH, temperatura y campo magnético, ello específico para fármacos anticancerígenos, sin embargo, existen varias aplicaciones en el área médica para este tipo de hidrogeles (Pourjavadi et al., 2021).

El polímero nombrado como PNIPAAm ha sido el más utilizado que presenta una respuesta a la temperatura, el cual, al combinarse con otro tipo de polímeros estímulo-respuesta, se añaden nuevas funcionalidades al sistema, obteniendo entonces características de versatilidad que pueden ser modificadas para ampliar el rango de uso (Echeverría et al., 2018).

Gran variedad de polímeros estímulo respuesta han sido utilizados como excipientes para la fabricación de formas farmacéuticas, tanto líquidas como sólidas (Debotton y Dahan, 2017), sin embargo, aquellos que muestran propiedades estímulo-respuesta, son más específicos debido al estímulo con los cuales responde, por ejemplo, los de respuesta a pH como los basados en poliacrilamida; los de ultrasonido como alginatos, quitosanos, PEG, ácido poli metacrílico o ácido poli láctico; a la luz como los espiropiranos, azobencenos, ciclodextrinas; de campo magnético como aminosilanos, PEG, basados en acrilamidas, polietilenimina, quitosano-PEG; eléctricos como agarosa/alginato y polipirroles; de tipo pH y térmico basados en PEG con metacrilatos, así como multirespuesta a luz, pH y cambios químicos de óxido-reducción como el PEG y poli-dopamina, por lo tanto, el modo y forma de respuesta a uno o varios estímulos es lo que genera un futuro aún

prometedor para el área farmacéuticas en otro tipo de formas farmacéuticas, que logren reducir la toxicidad y aumentar el efecto terapéutico (Wells et al., 2019).

Los hidrogeles que responden a diferentes estímulos o hidrogeles multirespuesta han mostrado de igual forma gran interés y versatilidad. Se han reportado este tipo de sistemas, siendo uno de ellos, aquel que responde a estímulos mecánicos, térmicos y enzimáticos, logrando la liberación de naproxeno en ensayos in vitro, donde, además, se basaron en la creación de una secuencia ternaria de L-alanina, glicina y L-isoleucina, en combinación con una estructura di-bloque de péptido-polietilenglicol (PGE), lo cual, en este caso, supone ventaja debido a que los fármaco antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) son ampliamente utilizados en el ámbito clínico (Fan et al., 2017; Pourjavadi et al., 2021).

4. Objetivos

Objetivo general

Desarrollar un sistema de liberación modificada a base de polímeros estímulo-respuesta.

Objetivos específicos

- Realizar una investigación bibliográfica en bases de datos, libros y artículos científicos para el uso de polímeros en formas farmacéuticas de liberación modificada.
- Establecer mediante la revisión bibliográfica una formulación y preparación de un sistema de liberación modificada a base de un polímero estímulo-respuesta.
- Determinar las pruebas necesarias para la caracterización de la formulación.

5. Justificación

Existen muchas aplicaciones de polímeros estímulo-respuesta para la liberación de medicamentos, debido a sus características especiales, tales como: protección, soporte y mejora de la estabilidad de la formulación, carácter hidrofílico o hidrofóbico; según el requerimiento, liberación rápida o controlada y mejora de la biodisponibilidad.

Dada la importancia de los polímeros en la formulación de formas farmacéuticas de liberación modificada y resaltando el gran interés que hay en la actualidad de estas formas farmacéuticas, se requiere hacer una investigación de los diferentes polímeros que pueden ser sensibles a pH, temperatura, campo magnético, campo eléctrico, fuerza iónica, radiación y ultrasonido, y así proponer un sistema de liberación modificada a base de un polímero estímulo-respuesta y decidir una posible formulación para un sistema de liberación modificada empleando un polímero estímulo-respuesta.

Los hidrogeles tienen una respuesta reversible a diferentes estímulos, lo que los hace particularmente importantes para una amplia gama de aplicaciones en la formulación de sistemas de liberación modificada de fármaco, por lo cual es un candidato para la formulación que se propondrá en el siguiente trabajo.

Esta investigación permitirá proponer y evaluar una nueva formulación que sea viable para desarrollar en el laboratorio, con polímeros estímulo-respuesta que serán seleccionados de acuerdo a sus características y propiedades para cumplir con los objetivos de este proyecto.

6. Materiales y métodos

Con base en la información bibliográfica recabada en el marco teórico se decidió proponer la formulación y preparación de un hidrogel oral para una liberación modificada sensible a pH.

Se propone que la base del hidrogel sea el quitosano el cual se obtiene por desacetilación parcial de la quitina o de manera comercial y el método de preparación para la base del hidrogel de quitosano sea mediante reticulación química. Se utilizará acrilamida que iniciará la reacción de reticulación entre las cadenas de quitosano.

6.1 Materiales

- Quitosano
- Acrilamida
- Agua destilada
- Ácido acético (1% p/v)
- N,N'-metilénbisacrilamida (1%)

6.2 Formulación

La siguiente tabla describe la composición del hidrogel sensible a pH para un sistema de liberación modificada, en la cual se describe cuál sería su función de cada uno de los componentes dentro de la formulación.

Tabla 3. Formulación de Hidrogel.

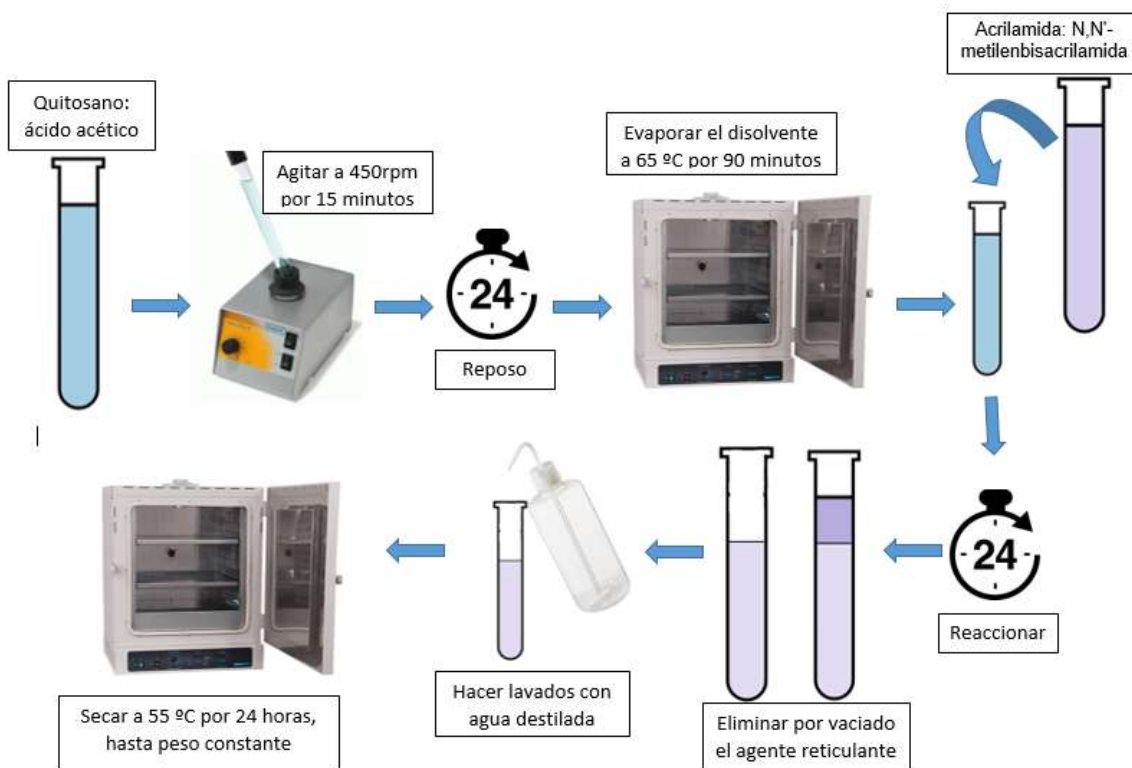
Componente	% en la formula	Función
Quitosano	79%	Base de hidrogel: El cambio en el pH provoca un cambio en la carga de las cadenas del quitosano, lo que conducirá a la hinchazón y la liberación del fármaco.
Acrilamida	19%	Agente reticulante: iniciara la reacción de reticulación entre las cadenas de quitosano
Ácido acético	1%	Disolvente quitosano
N,N'-metilénbisacrilamida	1%	Disolvente Acrilamida

6.3 Método

Se prepararán 10ml de una solución al 2,5%p/v de quitosano en ácido acético (1% p/v), esta se agitará mediante un agitador mecánico a 450rpm por 15 minutos, se dejará en reposo 24 horas y posteriormente se evaporará el disolvente a 65 °C en estufa de aire circulante por 90 minutos para obtener la película de quitosano.

Una vez que se cumpla el tiempo de reposo, se agregará una solución de acrilamida, la cual se mezclará con N,N'-metilenbisacrilamida (1%) en una proporción de 10:1 v/v. Se añadirá el quitosano a la mezcla de acrilamida con agitación continua para formar una mezcla de 8:2 v/v de quitosano:acrilamida. Se dejarán reaccionar por 24 horas y después este tiempo de entrecruzamiento, se eliminará por vaciado el agente reticulante del sistema. Finalmente se harán lavados con agua destilada para eliminar el exceso del reactivo del hidrogel y se dejará secar el hidrogel en una estufa de aire circulante a 55 °C por 24 horas, hasta peso constante. El método se propuso con base al trabajo de Bocourt y colaboradores en 2008.

Fig.10 Diafragma de flujo de la metodología.



7. Pruebas de caracterización

7.1 Sensibilidad al pH

La principal prueba que se debe realizar al hidrogel de quitosano es la de sensibilidad al pH, ya que es la característica esencial del hidrogel propuesto. La sensibilidad al pH de los hidrogeles se medirá estudiando su comportamiento de hinchamiento en soluciones amortiguadoras de diferentes pH (3,0, 4,0, 5,0, 7,0 y 10,0). El hidrogel se sumergirá en una solución amortiguadora de pH predeterminado a temperatura ambiente y las películas hinchadas se retirarán, limpiaran y pesaran, para ver si existe un cambio en el peso después de ser sumergido el hidrogel en la solución amortiguadora (Sun et al., 2007).

7.2 Estudio de hinchamiento

Para las pruebas de hinchamiento se cortarán hidrogeles de unos 7 mm de diámetro, los cuales se sumergieran en agua destilada y se pesaran periódicamente hasta que alcanzar su estado de equilibrio, y luego se determinara su grado de hinchamiento por técnica gravimétrica (Bocourt et al., 2008).

El porcentaje de hinchamiento se calculará de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{porcentaje de hinchamiento} = \frac{W_h - W_s}{W_s} \times 100$$

Donde:

W_h es el peso del hidrogel hinchado

W_s es el peso del hidrogel seco

Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) es una técnica utilizada comúnmente para estudiar y verificar la incorporación de monómeros a la estructura de hidrogeles, la misma permitirá observar la presencia de los grupos funcionales característicos de cada monómero (Ramirez et al., 2016), también se

utiliza para estudiar los cambios de composición antes y después del hinchado, así como las posibles interacciones entre los componentes.

Se caracterizarán muestras hinchadas, tanto frescas como liofilizadas. Las películas liofilizadas se obtendrán sumergiendo películas frescas en agua destilada a temperatura ambiente y 37 °C durante 3 h; las películas hinchadas se congelarán rápidamente en nitrógeno líquido y luego se secarán por congelación en un secador por congelación al vacío a -50 °C durante 3 días hasta que las muestras se sequen por completo antes de la caracterización. Tanto las muestras de película frescas como las liofilizadas se colocarán directamente en el accesorio horizontal de reflectancia total atenuada de un espectrofotómetro para registrar espectros IR.

7.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Esta técnica ha sido muy utilizada para el estudio de los hidrogeles. Mediante ella se medirán los cambios de masa y efectos térmicos en los hidrogeles, en función de la temperatura (Ramirez et al., 2016).

Las películas de hidrogel frescas se cortarán en trozos pequeños y se colocarán alrededor de 10 mg dentro de una bandeja de muestras de aluminio. Se usará un plato de muestra vacío como referencia. El análisis térmico se realizará de 30 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en atmósfera de nitrógeno seco con un caudal de 25 mL/min. Para el análisis de datos se utilizará un software de análisis universal. La inflexión de la curva DSC se usará para determinar la temperatura vítrea mediante el software de análisis universal, en donde el pico de cristalización se denomina temperatura de transición de cristalización (T_c).

7.4 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

La técnica de microscopía electrónica se fundamenta en el uso de electrones para formar imágenes, en este caso de hidrogeles. Se utilizarán los parámetros de la técnica del secado de punto crítico, como herramienta de la microscopía electrónica de barrido (SEM) para observar la morfología en hidrogeles. El tratamiento en el secador de punto crítico los transformara en aerogeles, redes tridimensionales en estado seco, los cuales mantendrán el tamaño de los poros que tenían cuando

estaban hidratados; permitiendo de esta forma la caracterización morfológica de hidrogeles y la determinación del tamaño de los poros de los mismos (Ramirez et al., 2016).

Se estudiarán los cambios morfológicos superficiales de las películas hinchadas tanto a temperatura ambiente como a 37 °C usando un microscopio electrónico de barrido. Se cortarán pequeños trozos de películas (10 · 10 mm²) y se sumergirán en agua destilada durante 3 horas a temperatura ambiente y a 37 °C. Las películas hinchadas se secarán por congelación durante 3 días antes de la observación SEM.

7.5 Prueba reológica

Las mediciones reológicas del hidrogel sensible a pH de liberación modificada se realizarán mediante un reómetro rotacional. Todas las mediciones reológicas se realizarán utilizando un cono de 20 mm de diámetro (ángulo de 1°) y geometría de placa. Las muestras se colocarán con cuidado sobre la superficie de la placa inferior y el cono superior se bajó a una distancia de separación de 0,052 mm.. Las curvas de flujo se harán en modo de tasa de control, variando la tasa de corte (0.005–500 s⁻¹) durante 300 segundos (Cuomo et al., 2019).

7.6 Prueba de liberación in vitro

Se utilizará metformina como fármaco modelo para realizar un perfil de liberación in vitro del fármaco en el hidrogel.

Los ensayos de liberación del fármaco in vitro se realizarán en vasos de precipitado de 100 ml que contendrán solución de HCl a un pH 1 y pH 2, seguidos de soluciones amortiguadoras de carbonato de sodio pH 6,5 y pH 8,0. La cantidad de metformina liberada se determinará extrayendo 1 ml de solución a intervalos de tiempo específicos durante 72 h. Se medirá el contenido metformina liberada en las alícuotas recolectadas usando un espectrofotómetro UV-vis a 233 nm, usando clorhidrato de metformina puro como blanco. Se reemplazó un volumen igual de HCl fresco o solución amortiguadora de carbonato en el medio de liberación para mantener un volumen constante. La curva de absorbancia estándar de UV para el

clorhidrato de metformina se establecerá en el rango de concentración de 2 a 20 µg/mL (Martínez et al., 2017).

8. Discusión

Como se explicó anteriormente, los hidrogeles son estructuras reticuladas que pueden contener grandes volúmenes de agua y tienen una estructura elástica. Debido a su compatibilidad con ambientes acuosos, los hidrogeles son atractivos en la administración de fármacos debido a que reaccionan a estímulos físicos como la temperatura, la luz o la presión, y estímulos químicos como el pH o la fuerza iónica del entorno y lo cual permitirá que la estructura del hidrogel se hinche y la estructura del polímero se estire y libere un fármaco.

La preparación del hidrogel, el rendimiento modificado y el mecanismo de reticulación deben estar relacionados con el objetivo designado, el cual es un perfil de liberación modificada para los sistemas de administración de fármacos. Entre todos los estímulos, el pH y la temperatura existen naturalmente en el ambiente interno del cuerpo humano. Por lo tanto, los hidrogeles que responden a estímulos internos pueden explotarse para la administración de fármacos en sitios específicos.

Entre los hidrogeles sensibles a los estímulos, los hidrogeles sensibles al pH se han estudiado y utilizado ampliamente en administración de fármacos que explotan la variación del pH a lo largo del tracto GI, ya que existe un amplio cambio de gradiente de pH a lo largo del tracto GI con un pH salival de 6.7– 7.3 en la boca y que van desde el pH ácido del estómago (pH 1.0–3.0) hasta el pH alcalino del intestino (pH 5.0–8.0), esta variación puede aprovecharse como un estímulo para los portadores de hidrogel sensibles al pH para aplicaciones de administración de fármacos. Algunas otras partes enfermas del cuerpo tienen diferentes pH, como el pH de las heridas crónicas que oscila entre 5.4 y 7.4 y el de la matriz extracelular en el tejido canceroso es ácido (Rizwan et al., 2017). Se propuso la base de una formulación y preparación de un hidrogel oral para una liberación modificada sensible a pH y se concluye que los cambios de pH a lo largo del tracto gastrointestinal, mencionados

anteriormente, representan una ventaja en la administración oral de fármacos y debido a que la vía de administración oral es la más utilizada por la mayor parte de los pacientes debido a su comodidad.

Considerando las características del quitosano se puede concluir que funciona como base para un hidrogel sensible a pH de administración oral, ya que se sabe que el quitosano es biocompatible y biodegradable y sus productos de degradación no son tóxicos ni inmunogénicos. El quitosano es bioadhesivo y bacteriostático, actúa como agente quelante, agente hemostático y antioxidante, además de que prolonga el tiempo de residencia del sistema cargado con el fármaco y proporciona una administración localizada del fármaco (Tamura et al., 2011). El quitosano también media el transporte paracelular de fármacos que influye en gran medida en la eficiencia de los sistemas de administración de fármacos y los sistemas de administración de fármacos en el colon de hidrogeles a base de quitosano se pueden diseñar para el alivio de enfermedades como las enfermedades del intestino irritable o inflamatorias (Ahmadi et al., 2015).

Existen desventajas al utilizar un polímero de origen natural como lo es el quitosano, para mejorar su solubilidad y algunas otras propiedades como hidrofilia, propiedades mecánicas y naturaleza iónica (para hacerlo polianfólico) y ampliar sus aplicaciones se requiere la modificación química y/o la mezcla con otros polímeros, por lo cual se propuso utilizar la poliacrilamida debido a que es un polímero sintético biocompatible, sensible al pH, con buenas propiedades mucoadhesivas (Rizwan et al., 2017).

9. Conclusión

La preparación del hidrogel, el rendimiento modificado por medio de otros polímeros y el mecanismo de reticulación deben estar relacionados con el objetivo designado el cual es un perfil de liberación modificada de administración de fármacos.

De acuerdo a la investigación bibliográfica en bases de datos, libros y artículos científicos para el uso de polímeros en formas farmacéuticas de liberación

modificada, se concluye que el uso de una mezcla de quitosano- poliacrilamida para la formulación de un hidrogel, es viable y tiene un panorama prometedor para un sistema de administración sostenida de fármacos, ya que se aprovechan las propiedades deseables del quitosano y la poliacrilamida.

Existen diferentes métodos de preparación de hidrogeles, pero de acuerdo al tipo de hidrogel que se propuso en la formulación, la reticulación mediante la acrilamida el cual tiene la función de agente reticulante, permitirá al quitosano entrar en reacciones químicas que generaran propiedades mejoradas y un mayor aprovechamiento de las propiedades de ambos polímeros.

Es necesario realizar pruebas para la caracterización de la formulación que permitan conocer el perfil de liberación del fármaco y para determinar si el hidrogel cumplirá con su función predestinada.

10. Referencias

- Gad, S. E. (2014). Polymers. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 1045–1050.
- Siepmann, J., Faham, A., Clas, S. D., Boyd, B. J., Jannin, V., Bernkop-Schnürch, A., Zhao, H., Lecommandoux, S., Evans, J. C., Allen, C., Merkel, O. M., Costabile, G., Alexander, M. R., Wildman, R. D., Roberts, C. J., & Leroux, J. C. (2019). Lipids and polymers in pharmaceutical technology: Lifelong companions. *International Journal of Pharmaceutics*, 558, 128–142. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2018.12.080>
- Aguilar-Vega, M. (2013). Structure and Mechanical Properties of Polymers. *Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing*, 425–434. <https://doi.org/10.1002/9781118480793.CH21>
- Su, W.-F. (2013). *Chemical and Physical Properties of Polymers*. 61–88. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38730-2_4

- Saldívar-Guerra, E., & Vivaldo-Lima, E. (2013). Introduction to Polymers and Polymer Types. *Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing*, 1–14. <https://doi.org/10.1002/9781118480793.CH1>
- Amiri, S., & Amiri, S. (2017). Smart Polymers. *Cyclodextrins*, 75–140. <https://doi.org/10.1002/9781119247609.CH3>
- Sung, Y. K., & Kim, S. W. (2020). Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research* 2020 24:1, 24(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S40824-020-00190-7>
- Doberenz, F., Zeng, K., Willems, C., Zhang, K., & Groth, T. (2020). Thermoresponsive polymers and their biomedical application in tissue engineering – a review. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(4), 607–628. <https://doi.org/10.1039/C9TB02052G>
- Marsili, L., Dal Bo, M., Berti, F., & Toffoli, G. (2021). Chitosan-based biocompatible copolymers for thermoresponsive drug delivery systems: On the development of a standardization system. *Pharmaceutics*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13111876>
- Berillo, D., Zharkinbekov, Z., Kim, Y., Raziyeva, K., Temirkhanova, K., & Saparov, A. (2021). Stimuli-Responsive Polymers for Transdermal, Transmucosal and Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 13(12), 2050. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13122050>
- Priya James, H., John, R., Alex, A., & Anoop, K. R. (2014). Smart polymers for the controlled delivery of drugs – a concise overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(2), 120–127. <https://doi.org/10.1016/J.APSB.2014.02.005>
- Zhang, A., Jung, K., Li, A., Liu, J., & Boyer, C. (2019). Recent advances in stimuli-responsive polymer systems for remotely controlled drug release. *Progress in Polymer Science*, 99, 101164. <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2019.101164>
- Van Gheluwe, L., Chourpa, I., Gaigne, C., & Munnier, E. (2021). Polymer-Based Smart Drug Delivery Systems for Skin Application and Demonstration of Stimuli-Responsiveness. *Polymers* 2021, Vol. 13, Page 1285, 13(8), 1285. <https://doi.org/10.3390/POLYM13081285>

- Wells, C. M., Harris, M., Choi, L., Murali, V. P., Guerra, F. D., & Jennings, J. A. (2019). Stimuli-Responsive Drug Release from Smart Polymers. *Journal of Functional Biomaterials* 2019, Vol. 10, Page 34, 10(3), 34. <https://doi.org/10.3390/JFB10030034>
- Pafiti, K., Cui, Z., Adlam, D., Hoyland, J., Freemont, A. J., & Saunders, B. R. (2016). Hydrogel Composites Containing Sacrificial Collapsed Hollow Particles as Dual Action pH-Responsive Biomaterials. *Biomacromolecules*, 17(7), 2448–2458. https://doi.org/10.1021/ACS.BIOMAC.6B00593/SUPPL_FILE/BM6B00593_SI_001.PDF
- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*, 26(19). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26195905>
- Huebsch, N., Kearney, C. J., Zhao, X., Kim, J., Cezar, C. A., Suo, Z., & Mooney, D. J. (2014). Ultrasound-triggered disruption and self-healing of reversibly cross-linked hydrogels for drug delivery and enhanced chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(27), 9762–9767. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1405469111>
- Zhou, X., Guo, L., Shi, D., Duan, S., & Li, J. (2019). Biocompatible Chitosan Nanobubbles for Ultrasound-Mediated Targeted Delivery of Doxorubicin. *Nanoscale Research Letters*, 14(1).
- Sun G, Zhang X, Chu C. Formulation and characterization of chitosan-based hydrogel films having both temperature and pH sensitivity. *J Mater Sci Mater Med*. 2007 Aug;18(8):1563-77.
- Gharge V., Gunjal, P., Shinde, M., Gadhe, A., Bhandari, J., & Khadtare, T. Polymers in Modified Release Dosage Forms. *Pharma Times*. 2016;48(11), 55-61.
- Liechty W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V., & Peppas, N. A. Polymers for drug delivery systems. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 2016;1, 149–173.

- Roy I, Sharma S, Gupta MN. Smart biocatalysts: Design and applications. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2010;86, 89-159.
- Shargel Leon, Wu-Pong Susanna, Yu B.C. Andrew. Capítulo 17. Modified-Release Drug Products. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.* 6ta Edición. McGraw- Hill Education. E.U.A.
- Martinez, F., Guerrero, J., Matsuhiro, B., Paves, J. (2017). In vitro release of metformin hydrochloride from sodium alginate/polyvinyl alcohol hydrogels. *Carbohydrate polymers*,155: 182-191.
- Cuomo, F., Cofelice, M., Lopez, F. (2019). Rheological Characterization of Hydrogels from Alginate-Based Nanodispersion. *Polymers*, 11(2), 259.
- Bocourt, M., Cruz, J., Bada, N., Peniche, C. (2008). Síntesis y caracterización de hidrogeles biocompatibles interpenetrados de quitosana y poliacrilamida. *CENIC Ciencias Químicas*, 39, 70-74.
- Bhowmik, D., Gopinath, H., Pragati, B., Duraivel, S., Sampath, K. (2012). Controlled Release Drug Delivery Systems. *The pharma innovation*, 10(1), 24-32.
- Oak, M., Mandke, R., & Singh, J. (2012). Smart polymers for peptide and protein parenteral sustained delivery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 9(2), 131-140. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2012.05.001>
- Y. Qiu, P.I. Lee,. Capítulo 19 - Rational Design of Oral Modified-Release Drug Delivery Systems, Editores: Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G.Z. Zhang, Lawrence Yu, Rao V. Mantri, *Developing Solid Oral Dosage Forms (Segunda Edición)*, Academic Press, 2017, Paginas 519-554.
- Fagan, A., Bartkowski, M., & Giordani, S. (2021). Spiropyran-Based Drug Delivery Systems. *Frontiers in Chemistry*, 9, 612. <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2021.720087/BIBTEX>
- Harris, M., Ahmed, H., Barr, B., LeVine, D., Pace, L., Mohapatra, A., Morshed, B., Bumgardner, J. D., & Jennings, J. A. (2017). Magnetic stimuli-responsive chitosan-based drug delivery biocomposite for multiple triggered release. *International Journal of Biological Macromolecules*, 104, 1407–1414. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.141>

- Echeverria, C., Fernandes, S. N., Godinho, M. H., Borges, J. P., & Soares, P. I. P. (2018). Functional Stimuli-Responsive Gels: Hydrogels and Microgels. *Gels* 2018, Vol. 4, Page 54, 4(2), 54. <https://doi.org/10.3390/GELS4020054>
- Li, Z., Zhou, Y., Li, T., Zhang, J., & Tian, H. (2021). Stimuli-responsive hydrogels: Fabrication and biomedical applications. *View*, 20200112. <https://doi.org/10.1002/VIW.20200112>
- Sosnik, A., & Seremeta, K. P. (2017). Polymeric Hydrogels as Technology Platform for Drug Delivery Applications. *Gels* 2017, Vol. 3, Page 25, 3(3), 25. <https://doi.org/10.3390/GELS3030025>
- Roshan Deen, G., & Loh, X. J. (2018). Stimuli-Responsive Cationic Hydrogels in Drug Delivery Applications. *Gels* 2018, Vol. 4, Page 13, 4(1), 13. <https://doi.org/10.3390/GELS4010013>
- Pourjavadi, A., Heydarpour, R., & Tehrani, Z. M. (2021). Multi-stimuli-responsive hydrogels and their medical applications. *New Journal of Chemistry*, 45(35), 15705–15717. <https://doi.org/10.1039/D1NJ02260A>
- Fan, J., Li, R., Wang, H., He, X., Nguyen, T. P., Letteri, R. A., Zou, J., & Wooley, K. L. (2017). Multi-responsive polypeptide hydrogels derived from N-carboxyanhydride terpolymerizations for delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(24), 5145–5154. <https://doi.org/10.1039/C7OB00931C>
- Debotton, N., & Dahan, A. (2017). Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms. *Medicinal Research Reviews*, 37(1), 52–97.
- Hendi A, Umair Hassan M, Elsherif M, Alqattan B, Park S, Yetisen AK, Butt H. Aplicaciones de atención médica de dispositivos basados en hidrogel sensibles al pH: una revisión. *Int J Nanomedicina* . 2020;15:3887-3901
- Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., Yar, M., Azzahari, A. D., Selvanathan, V., Sonsudin, F., & Abouloula, C. N. (2017). pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications. *Polymers*, 9(4), 137.

- Ahmadi, F., Oveisi, Z., Samani, S. M., & Amoozgar, Z. (2015). Chitosan based hydrogels: characteristics and pharmaceutical applications. *Research in pharmaceutical sciences*, 10(1), 1–16.
- Atta S., Khaliq S., Islam A., Javeria I., Jamil T., Athar M.M., Shafiq M.I., Ghaffar A. (2015). Injectable biopolymer based hydrogels for drug delivery applications. *Int. J. Biol. Macromol*, 80, 240–245.
- Prabaharan M. (2011) Prospective of guar gum and its derivatives as controlled drug delivery systems. *Int. J. Biol. Macromol*, 49, 117–124.
- Sohail K., Khan I.U., Shahzad Y., Hussain T., Ranjha N.M. (2014). pH-sensitive polyvinylpyrrolidone-acrylic acid hydrogels: Impact of material parameters on swelling and drug release. *Braz. J. Pharm. Sci.*,50, 173–184.
- Ramirez, A., Benitez, J., Rojas, L., Rojas, B. (2016). Materiales polímeros de tipo hidrogeles: revisión sobre su caracterización mediante FTIR, DSC, MEB y MET. *LatinAm. Metal. Mat.*, 36 (2), 108-130.