

## Síntesis de hidrogeles de PAA y CMC para su uso en la liberación de fármacos

PURATA-PÉREZ, Nora Alicia†\*, ANTONIO-CRUZ, Rocío, LÓPEZ-VALDIVIESO Leticia y URRIETA-SALTIJERAL, Juan Manuel

*Instituto Tecnológico de Villahermosa*

Recibido 03 de Agosto, 2016; Aceptado 04 de Noviembre, 2016

### Resumen

Se prepararon hidrogeles de poli (ácido acrílico) (PAA) y carboximetilcelulosa (CMC) para su uso en liberación de fármacos. La síntesis de los hidrogeles se realizó en un reactor a 80°C por 3 h bajo una atmósfera inerte y agitación constante, con tres relaciones de PAA/CMC (25/75, 50/50 y 75/25). La polimerización de PAA fue realizada por radicales libres utilizando como iniciador persulfato de potasio, como agentes entrecruzantes al glutaraldehído y la N,N metilbisacrilamida. Después de la síntesis, los hidrogeles PAA/CMC se cargaron con ketoprofeno (KTP) por dos métodos: in situ durante la polimerización y por hinchamiento de los xerogeles en una solución de KTP, se obtuvieron hidrogeles cargados con 1-5% de KTP, éstos se caracterizaron mediante el análisis FTIR. La liberación del fármaco para los hidrogeles cargados por hinchamiento se realizó a tres pH's (4,7 y 10) y dos temperaturas (30 y 40°C); la concentración del KTP liberado se monitoreó por espectroscopia de UV-visible. Los resultados de liberación son aceptables para pH's de 7 y 10; y al aumentar la temperatura de 30 a 40°C, la cantidad de KTP liberada aumenta hasta en un 100%. Se obtuvieron mejores resultados de liberación para el hidrogel 25/75.

**Hidrogel, ketoprofeno, liberación, fármacos**

### Abstract

Hydrogels, poly (acrylic acid) (PAA) and carboxymethylcellulose (CMC) for use in drug release were prepared. The hydrogel synthesis was performed in a reactor at 80 ° C for 3 h under an inert atmosphere and constant stirring, with three relations PAA / CMC (25/75, 50/50 and 75/25). The polymerization was conducted PAA free radical initiator using potassium persulfate as, crosslinking agents as glutaraldehyde and N, N metilbisacrilamida. After synthesis, the PAA/CMC hydrogels were loaded with ketoprofen (KTP) by two methods: in situ during polymerization and swelling of the xerogels in a solution of KTP, were obtained hydrogels loaded with 1-5% of KTP, these were characterized by FTIR analysis. Drug release for swelling hydrogels loaded was performed three pHs (4, 7 and 10) and two temperatures (30 & 40 ° C); KTP concentration released was monitored by UV-visible spectroscopy. The release results are acceptable to pH of 7 and 10; and increasing the temperature 30 to 40 ° C, the amount of KTP released increases up to 100%. Better releases for the hydrogel were obtained 25/75.

**Hydrogel, ketoprofen, release, drug**

**Citación:** PURATA-PÉREZ, Nora Alicia, ANTONIO-CRUZ, Rocío, LÓPEZ-VALDIVIESO, Leticia y URRIETA-SALTIJERAL, Juan Manuel. Síntesis de hidrogeles de PAA y CMC para su uso en la liberación de fármacos. Revista de Análisis Cuantitativo y Estadístico.2016, 3-8: 43-54

† Investigador contribuyendo como primer autor

\*Correspondencia al Autor (Correo Electrónico: npurata@hotmail.com)

## Introducción

En los últimos años la investigación farmacéutica ha estado centrada en el desarrollo de nuevos y más sofisticados sistemas de liberación controlada de fármacos con la finalidad de racionalizar al máximo los tratamientos terapéuticos. La interacción entre la ciencia de los materiales (polímeros) y las ciencias farmacéuticas ha permitido que la tecnología para la obtención de estos innovadores sistemas de liberación de fármacos fuese llevada a un nivel superior, consiguiendo de esta forma diseñar y sintetizar los llamados materiales inteligentes por su capacidad de mulo frente a determinadas condiciones fisiológicas. Los hidrogeles constituyen un grupo muy importante dentro de esta nueva generación de biomateriales para aplicaciones farmacéuticas.

En la mayoría de los sistemas de liberación controlada, el fármaco, pesticida o cualquier otro agente biológico, se introduce en el interior de un polímero (transportador). La velocidad de liberación de la sustancia está controlada por las propiedades del polímero, aunque existen otros factores como el del medio en el que se va a realizar la liberación. Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y en forma continua (Arredondo y col. 2009).

Un hidrogel es una red polimérica la cual tiene la propiedad de absorber grandes cantidades de solvente lo que causa cambios macroscópicos en las dimensiones del polímero. La red tridimensional del polímero es estabilizada por el entrecruzante el cuál puede presentar enlaces covalentes, cargas complejas, enlaces por puentes de hidrógeno, enlaces de tipo Van der Waals o interacciones hidrofóbicas (Escobar y col. 2003).

En esta investigación se reporta la síntesis de películas de hidrogel a partir de ácido acrílico (AA) y carboximetilcelulosa (CMC), utilizando tres diferentes relaciones de polímeros. Se cargaron con el fármaco ketoprofeno (KTP) y se realizó la liberación del fármaco; todas las películas obtenidas se caracterizaron por FTIR.

El objetivo de éste estudio es evaluar la liberación del fármaco ketoprofeno (KTP) en hidrogeles de PAA/CMC.

Los hidrogeles también pueden presentar un comportamiento de hinchamiento dependiente del medio externo, se dice entonces que son hidrogeles fisiológicamente sensibles (Peppas y col. 2000). Algunos de los factores que afectan el hinchamiento de este tipo de hidrogeles incluyen el pH, fuerza iónica, temperatura y radiación electromagnética.

## Metodología

### Síntesis de los hidrogeles

Los hidrogeles se elaboraron siguiendo el procedimiento propuesto por Rivas (2008), para lo cual se usaron tres relaciones de los reactivos ácido acrílico (AA) y carboximetilcelulosa (CMC) en % peso: H1, H2 y H3 que se describen sus concentraciones en la tabla 1; se preparó una solución al 5% en peso de los reactivos en agua desionizada, se agregaron 95 g de agua en un matraz de tres bocas y posteriormente la CMC de acuerdo a las relaciones anteriores; la disolución de los realizó a temperatura ambiente y con agitación constante hasta lograr la solubilidad total de la CMC, calentando la mezcla hasta los 80°C con agitación magnética constante durante 25 min. Posteriormente se agregó el AA y se mezcló durante 10 min.

La reacción se realizó en atmósfera inerte por medio de la inyección de nitrógeno. Transcurrido el tiempo de mezclado se inyectaron glutaraldehído (GA) al 1% peso y metilen-bis-acrilamida (MBA) al 1% peso como primero y segundo entrecruzantes; posteriormente, se inyectó ácido clorhídrico (HCl) al 1% peso y persulfato de potasio (KPS) al 1% peso como iniciadores. La reacción duró 3 h a una temperatura de 80°C. Al término de ésta, la mezcla se colocó en un cristizador de vidrio manteniendo una temperatura de 60° hasta secar los hidrogeles, los cuales se extrajeron en forma de película y se lavaron con agua desionizada eliminando los residuos de material no reaccionado, volviéndose a secar hasta peso constante.

Hidrogel	CMC (%)	AA (%)
H1	25	75
H2	50	50
H3	75	25

**Tabla 1** Diseño de los Hidrogeles de AA/CMC

### Carga de fármaco KTP a los hidrogeles

La carga de fármaco en los hidrogeles se realizó por dos métodos; en el primero, el fármaco se agregó durante la polimerización (Luo y col. 2000) y en el segundo, el fármaco se cargó por hinchamiento del hidrogel para ello se cortaron secciones de 0.2 g de la película de hidrogel y se colocaron en viales, a cada uno se le agregó 1 mL de la solución de ketoprofeno (KTP): 50 mg/(mL en alcohol etílico/agua desionizada), manteniéndolos a temperatura ambiente por 48 h, retirándolos de la solución y quitándoles el exceso de solución presionándolos suavemente en papel filtro para registrar el peso. Posteriormente, fueron congelados a -10°C durante 48 h, dejándose reposar a temperatura ambiente hasta peso constante (Risbud y col. 2000).

### Liberación del fármaco

Las películas de hidrogel secas cargadas con el fármaco KTP se colocaron dentro de viales, se les agregó 3 mL de solución buffer al pH requerido (pH 4, 7 y 10) y se colocaron en un baño a temperatura constante (30 y 40°C) durante 6 h. La liberación de KTP de la solución fue monitoreada tomando una alícuota de 0.25 mL de cada solución a diferentes intervalos de tiempo y la concentración se detectó por Espectroscopía de UV-Visible en un Spectronic Genesys 2PC (Zumaya, 2006). Los resultados de la liberación se compararon contra una curva patrón, esta se elaboró a partir de las mediciones de cinco soluciones de KTP las concentraciones de 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1.0 mg/mL.

### Caracterización mediante FTIR

Las películas de hidrogel obtenidas de la polimerización se analizaron antes y después de cargarles el fármaco con la finalidad de corroborar la presencia o no del fármaco dentro de la red del hidrogel (Makino y col 2001).

### Resultados y discusión

#### Características de los hidrogeles de PAA/CMC

Los hidrogeles se obtuvieron en forma de películas, presentando una semitransparencia, y conforme se aumentó el contenido de CMC en la muestra, se fue opacando tomando un color ligeramente amarillo y menos flexible, esto se atribuye a que la CMC provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le da el GA. Se realizaron 9 síntesis, 3 para cada relación de AA/CMC mostrada en la tabla 1.

### Carga de fármaco a los hidrogeles

Las películas cargadas obtenidas por el método *in situ* presentan características similares a las películas sin fármaco, solamente que son más opacas, observándose pequeñas partículas de color blanco sobre la superficie de las películas, éstas partículas corresponden al KTP, lo cual nos indica que no existe la incorporación del fármaco en las películas a simple vista.

Las películas de hidrogel cargados por hinchamiento presentan características similares a las películas sin fármaco pero son más opacas. Los hidrogeles cargados con KTP en la polimerización deberían contener un 5% de KTP que corresponde a la cantidad agregada del KTP en la reacción.

La concentración del KTP fijado en el hidrogel se calculó por la diferencia de pesos entre el hidrogel seco después de habersele cargado el fármaco y el hidrogel sin fármaco, estos valores para el hidrogel H1 se muestran en la tabla 2, donde el promedio del porcentaje de fármaco cargado fue de 5.8%.

Realizando cálculos similares para los otros hidrogeles se obtienen los porcentajes del fármaco KTP cargado, los cuales se presentan en la tabla 2.

No.	Muestra seca (g)	Muestra seca + KTP	KTP fijado (mg)	% KTP hidrogel
1	0.1966	0.2089	12	5.9
2	0.2135	0.2267	13	5.8
3	0.204	0.2161	12	5.6
4	0.1888	0.199	10	5.1
5	0.2132	0.2267	14	6
6	0.2025	0.2158	13	6.1

**Tabla 2** Resultados del hidrogel H1 cargado con KTP por hinchamiento

Hidrogel	% KTP hidrogel
H1	5.5
H2	5.4
H3	5.6

**Tabla 3** Cantidad de fármaco KTP cargado por hinchamiento a los hidrogeles PAA/CMC

### FTIR de los hidrogeles de PAA/CMC

Por medio de este análisis se identificaron los diferentes grupos funcionales característicos de los componentes de los hidrogeles: la CMC y el PAA.

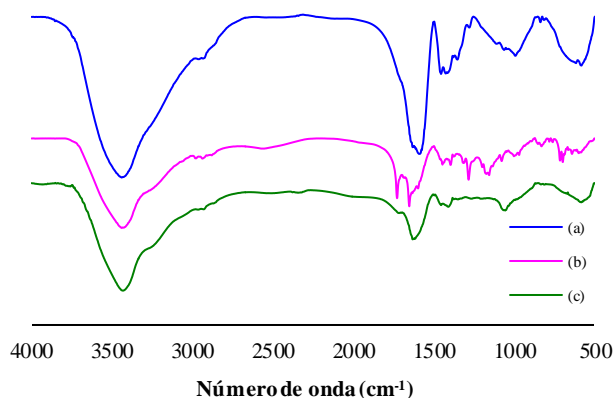
La curva (a) el gráfico 1 muestra el espectro de IR del hidrogel H1. A  $3431\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda ancha y pronunciada perteneciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA, la presencia de un estiramiento simétrico del grupo C=O del grupo pendiente del PAA a  $1621\text{ cm}^{-1}$ , a  $1582\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda intensa que se debe a una vibración simétrica y asimétrica respectivamente, o estiramiento COO- del grupo funcional ( $\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{Na}$ ) presente en la estructura de la CMC.

El grupo  $-\text{CH}_2$  de la estructura lineal del polímero de PAA se presenta con una banda a  $1451\text{ cm}^{-1}$  y el mismo grupo  $-\text{CH}_2$  pero de la estructura de la CMC ( $\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{Na}$ ) se presenta con una banda a  $1410\text{ cm}^{-1}$ . Por último a  $986\text{ cm}^{-1}$  se presenta una banda desdoblada perteneciente a los grupos éter de la CMC.

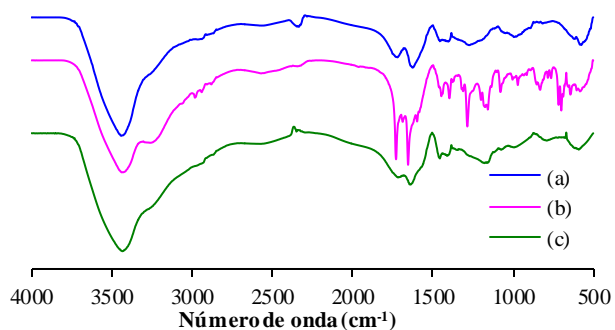
En el gráfico 2 curva (a) se presenta el espectro de IR del hidrogel H2. Se aprecian las bandas características de los grupos que conforman las estructuras del PAA y la CMC presentes en el hidrogel, se observa una notable disminución en la banda característica del grupo éter presente en la CMC la cuál para el hidrogel H1 se presentó a  $986\text{ cm}^{-1}$ .

Si comparamos las curvas (a) de los gráficos 1 y 2 observamos una disminución en la intensidad de la banda correspondiente al grupo COO- presente en la estructura de la CMC, esto es debido a la disminución en la concentración de la cantidad de CMC en el hidrogel H2.

En el espectro de IR del hidrogel H3 (gráfico 3, curva (a)) también se observa una notable disminución en la banda característica del grupo éter presente en la CMC la cuál para el hidrogel H1 se presentó a  $986\text{ cm}^{-1}$ .

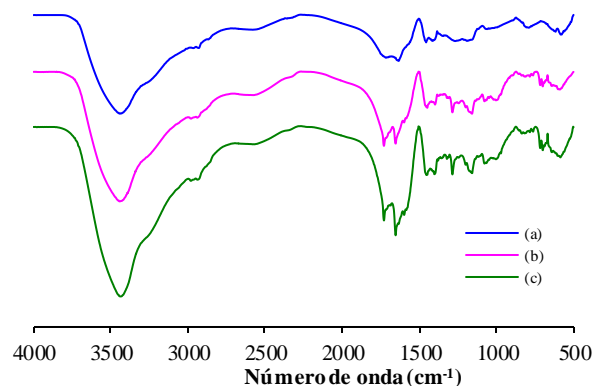


**Gráfico 1** Espectros FTIR del hidrogel **H1** a) puro, b) cargado con KTP por hinchamiento y c) cargado con KTP en la síntesis



**Gráfico 2** Espectros FTIR del hidrogel **H2** a) puro, b) cargado con KTP por hinchamiento y c) cargado con KTP en la síntesis

En los espectros anteriores aparecen las bandas características del PAA y de la CMC, la intensidad de las bandas depende de la relación de las materias primas utilizadas para su preparación, lo que indica que ambos grupos están presentes en el gel.



**Gráfico 3** Espectros FTIR del hidrogel **H3** a) puro, b) cargado con KTP por hinchamiento y c) cargado con KTP en la síntesis

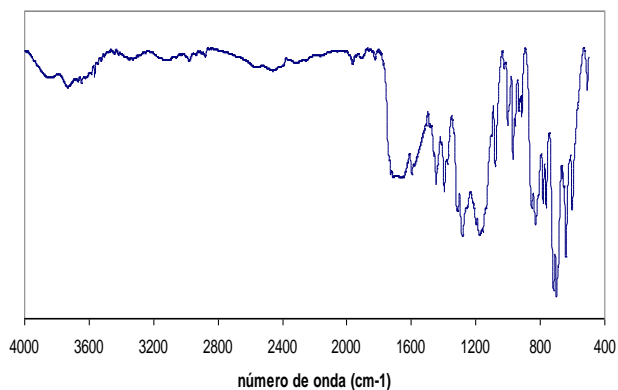
### FTIR de los hidrogeles de PAA/CMC cargados con el fármaco KTP.

Para comprobar si el fármaco se incorporó en la matriz de los hidrogeles de PAA/CMC se realizaron pruebas a las películas cargadas con el fármaco ketoprofeno por medio de la técnica de FTIR.

En el gráfico 4 se presenta el espectro de IR del ketoprofeno (ácido 2-(3-benzoilfenil) propanoico). A  $1700\text{ cm}^{-1}$  se presenta una banda ancha e intensa debida al grupo C=O del ácido carboxílico asociada a un grupo cetónico C=O, a  $1588\text{ cm}^{-1}$  una banda correspondiente a una diarilcetona presente en la estructura del KTP. A  $3734\text{ cm}^{-1}$  se presenta ligeramente una banda debida a un estiramiento OH del grupo COOH. A  $2983\text{ cm}^{-1}$  se presenta un estiramiento del grupo CH y a  $1447\text{ cm}^{-1}$  se presenta una banda intensa correspondiente al grupo CH<sub>3</sub>.

Entre 851 y 762  $\text{cm}^{-1}$  se observan cuatro bandas de mediana intensidad atribuibles a los hidrógenos de un compuesto aromático monosustituido y entre 715 y 640  $\text{cm}^{-1}$  se presentan dos bandas de mayor intensidad y una banda desdoblada correspondientes a los hidrógenos de un compuesto aromático m-disustituído.

A los hidrogeles de AA/CMC cargados con el fármaco por los dos métodos se les realizó la caracterización por FTIR esperando encontrar además de los grupos característicos del PAA y de la CMC componentes de los geles, los grupos característicos que forman al fármaco KTP utilizado.



**Gráfico 4** Espectro FTIR del Ketoprofeno (KTP)

La curva (b) del gráfico 1 pertenece al hidrogel H1 cargado con el fármaco KTP por hinchamiento, esta curva muestra las bandas características del PAA y de la CMC como son la banda ancha y pronunciada a 3417  $\text{cm}^{-1}$  perteneciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA, el estiramiento simétrico del grupo C=O del grupo pendiente del PAA a 1621  $\text{cm}^{-1}$ , a 1594  $\text{cm}^{-1}$  la banda intensa de COO<sup>-</sup> del grupo funcional (CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup> ⊕Na) presente en la estructura de la CMC. El grupo -CH<sub>2</sub> de la estructura lineal del polímero de PAA a 1444  $\text{cm}^{-1}$  y el mismo grupo -CH<sub>2</sub> pero de la estructura de la CMC (CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup> +Na) a 1393  $\text{cm}^{-1}$ .

Además de los grupos anteriores, la curva muestra bandas correspondientes a los principales grupos característicos del fármaco KTP como son a 1727  $\text{cm}^{-1}$  una banda intensa debida al grupo COOH presente en la estructura del KTP asociada a un grupo C=O del mismo, la presencia de pequeñas bandas en el rango de 776 a 683  $\text{cm}^{-1}$  se pueden deber a los hidrógenos del anillo m-disustituído de la estructura del KTP. Comparando las curvas (a) y (b) del gráfico 1 se observan las marcadas diferencias entre ellas que corresponden con los grupos esperados de la estructura del fármaco KTP, con lo cual se comprueba presencia del fármaco en la estructura del hidrogel.

La curva (c) del gráfico 1 muestra el espectro de IR del hidrogel cargado con el fármaco KTP durante la polimerización, observa en esta gráfica no presenta mucha variación con respecto a la gráfica de IR del hidrogel sin fármaco (a), considerando entonces que el fármaco no se fijó en el hidrogel o se encuentra en muy baja concentración.

La curva (b) del gráfico 2 muestra el espectro del hidrogel H2 cargado con el fármaco KTP por hinchamiento, esta curva muestra las bandas características del PAA y de la CMC, y las bandas características de los hidrógenos de un compuesto aromático m-disustituído de la estructura del KTP.

La curva (c) del gráfico 2 muestra el espectro del hidrogel H2 cargado con el fármaco KTP durante la polimerización, esta curva muestra las bandas características del PAA y de la CMC como son la banda ancha y pronunciada perteneciente a una flexión OH de la CMC ó bien del grupo COOH del PAA a 3416  $\text{cm}^{-1}$ , a 1630  $\text{cm}^{-1}$  la banda intensa de COO<sup>-</sup> del grupo funcional (CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup> +Na) presente en la estructura de la CMC.

El grupo  $-\text{CH}_2$  de la estructura lineal del polímero de PAA a  $1444\text{ cm}^{-1}$  y el mismo grupo  $-\text{CH}_2$  pero de la estructura de la CMC ( $\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{Na}$ ) a  $1394\text{ cm}^{-1}$ .

Además de los grupos anteriores, la curva (c) del gráfico 3 muestra bandas correspondientes a los principales grupos del fármaco como son a  $1727\text{ cm}^{-1}$  la banda intensa debida al grupo  $\text{COOH}$  asociada a un grupo  $\text{C}=\text{O}$  presente en la estructura del KTP, la presencia de pequeñas bandas en el rango de  $712$  a  $660\text{ cm}^{-1}$  se pueden deber a los hidrógenos del anillo m-disustituido de la estructura del KTP, entre  $850$  y  $757\text{ cm}^{-1}$  las bandas características de los hidrógenos de un compuesto aromático m-disustituido.

El hidrogel H3 tuvo un comportamiento diferente al mostrado por los hidrogeles H1 y H3, esto se observa al comparar en el gráfico 3 los espectros de IR del hidrogel cargados con el fármaco KTP por hinchamiento (curva b) y cargando en fármaco KTP en la polimerización (curva c); ya que en ambos espectros el hidrogel H3 presenta los grupos característicos del KTP.

El hidrogel que presenta más marcados y definidos los grupos característicos del fármaco KTP es el H2 cargado por hinchamiento.

Después de analizar detalladamente los espectros de IR de los hidrogeles sin fármaco y con fármaco, se encuentra que la mejor forma de incorporar el fármaco KTP a estos hidrogeles de PAA/CMC es por hinchamiento debido a que es ésta la que presenta más marcados los grupos característicos del KTP en los espectros de IR discutidos. Así mismo el hidrogel H2 con 5.4% de KTP es el que presenta más definidas las bandas correspondientes a los grupos funcionales del KTP.

### Liberación del fármaco

De acuerdo con los resultados de FTIR mostrados anteriormente, se tomó la decisión de realizar únicamente la liberación de fármaco en los hidrogeles cargados por hinchamiento ya que son éstos los que presentan mejor fijación del fármaco en el hidrogel.

Se realizó la liberación del KTP de los hidrogeles de PAA/CMC en soluciones buffer a diferentes pH (4,7 y 10) a dos temperaturas (30 y  $40^\circ\text{C}$ ).

Antes de realizar las liberaciones se preparó una curva de calibración para el KTP, esta se realizó mediante las mediciones de absorbancia a 5 con concentraciones conocidas de KTP (ver tabla 4).

Concentración KTP (mg/mL)	Absorbancia nm
0	0
0.2	0.307
0.4	0.508
0.6	0.644
0.8	0.789
1.0	0.965

**Tabla 4** Concentraciones de KTP utilizados para la curva de calibración

Con los valores de la tabla 4 se realizó un gráfico (ver gráfico 5) para obtener así la curva de calibración y mediante una regresión lineal se encontró la ecuación 1, para evaluar la concentración de KTP liberado, y (en mg/mL de solución) de los hidrogeles a partir de la lecturas de absorbancia,  $x$

$$y = 1.0674x - 0.0716 \quad (1)$$

La medición de las concentraciones de KTP en el estudio de liberación se realizó por espectroscopia de IR.

Se tomaron mediciones de la absorbancia de las muestras de liberación cada hora a cada muestra en los diferentes medios y temperaturas, estos valores obtenidos en nm se calcularon en términos de concentración (mg/mL), en la tabla 5 se muestran los valores utilizados para el hidrogel H1.

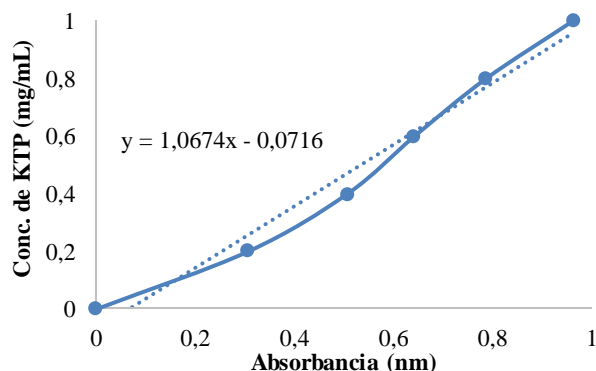


Gráfico 5 Curva de calibración para el KTP

### Variación de la cantidad de KTP liberado con el pH

Para cada relación de AA/CMC se realizó el estudio de liberación del KTP de los hidrogeles a 30 y 40°C variando los pH's de las soluciones. En la tabla 5 se concentran los resultados obtenidos de la liberación del fármaco en los hidrogeles H1 a 30°C. El gráfico 6 muestra la liberación de KTP de los hidrogeles de H1 durante las 6 horas del estudio, a una temperatura de 30°C variando el pH de la solución en 4, 7 y 10, se puede observar que a esta temperatura no existen muy marcadas diferencias en los resultados obtenidos a los diferentes pH's, si bien se obtiene un mejor perfil de liberación a un pH de 10 desde la primer hora donde con un valor de 0.3 mg/mL. Para este mismo hidrogel H1 se realizó la liberación del KTP a 40°C variando el pH en 4, 7 y 10 (ver gráfico 7), a esta temperatura el hidrogel presenta un mejor perfil de liberación a un pH de 7.0 alcanzando valores de 0.82 mg/mL a la quinta hora, sin embargo la liberación es más uniforme a un pH de 10.

Si comparamos la liberación de éste hidrogel a 30°C y a 40°C observamos que a 40°C para todos los pH's se presenta una mayor cantidad de KTP liberado que a 30°C, por ejemplo para la liberación a pH de 10, a 30°C fue de 0.3 mg/mL y a 40°C fue de 0.45 mg/mL (aumento del 50%); para la liberación a un pH de 7.0 a 30°C fue de 0.28 mg/mL y a 40°C fue de 0.64 mg/mL (aumento del 120%).

Tiempo (h)	Conc. KTP (mg/mL)		
	pH 4	pH 7	pH 10
1	0.206	0.2766	0.3002
2	0.2697	0.312	0.3311
3	0.3099	0.3151	0.3737
4	0.3508	0.3047	0.3627
5	0.3669	0.3094	0.3792
6	0.375	0.31175	0.3875

Tabla 5 Liberación de KTP del hidrogel H1 a 30°C

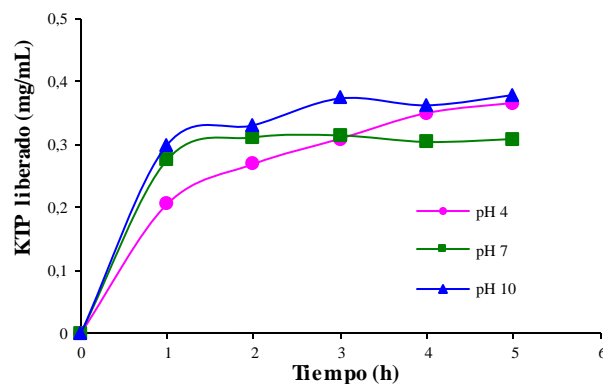


Gráfico 6 Liberación de KTP de hidrogeles H1 a 30°C

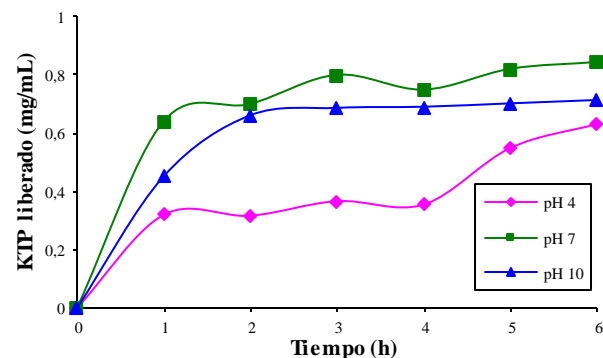


Gráfico 7 Liberación de KTP de hidrogeles H1 a 40°C



Para el hidrogel H2 se realizó la liberación de KTP también a 30°C variando el pH en 4, 7 y 10, los resultados se presentan en el gráfico 8. Nuevamente se presenta una mejor liberación a un pH de 10 donde tiene una concentración de 0.29 mg/mL a la primera hora de liberación, alcanzando una concentración de 0.51 mg/mL a la séptima hora de liberación.

Para este mismo hidrogel se realizó la liberación de KTP a 40°C variando el pH en 4, 7 y 10 (gráfico 9), otra vez se observa un aumento considerable en la liberación a esta temperatura en relación a la liberación a 30°C, por ejemplo para un pH de 10, a la quinta hora de liberación a 30°C fue de 0.38 mg/mL y a 40°C fue de 0.81 mg/mL (aumento del 110%), nuevamente la liberación al pH de 10 presenta los valores mayores de 0.81 mg/mL a la quinta hora de liberación.

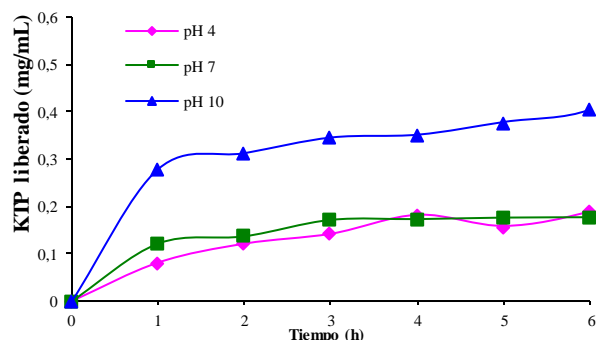


Gráfico 8 Liberación de KTP de hidrogeles H2 a 30°C

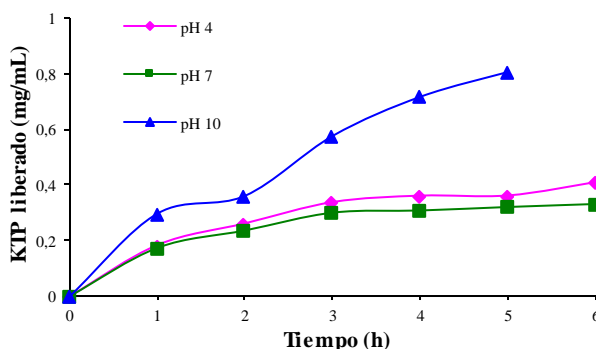


Gráfico 9 Liberación de KTP de hidrogeles H2 a 40°C

El gráfico 10 muestra la liberación del KTP del hidrogel H3 a 30°C con los pH de 4, 7 y 10, se observa que para la primera hora la liberación a pH de 7 y 10 presentan valores muy similares de 0.3 y 0.31 mg/mL respectivamente, sin embargo para la séptima hora el valor más alto de 0.53 corresponde a un pH de 7.

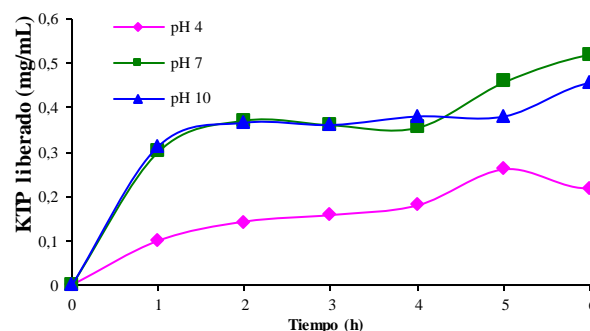


Gráfico 10 Liberación de KTP de hidrogeles H3 a 30°C

En general, en base al medio de liberación, para casi todas las pruebas realizadas, se obtuvieron mejores resultados al pH alcalino, esto puede deberse a la acidez del fármaco. No obstante a un pH neutro (7.0) la liberación del fármaco es aceptable, pensando en utilizar estos materiales en liberación controlada de fármacos.

El estudio realizado de liberación de fármaco Ketoprofeno en los hidrogeles de PAA/CMC a diferentes relaciones se ve favorecido en medios alcalinos (pH=10), sobre todo para la relación 75/25 (hidrogel H3) analizados a una temperatura de 40°C (ver gráfico 11), esto se debe a la matriz polimérica, ya que al tener más PAA permite una mayor absorción del fármaco y a su vez una mejor liberación, también se tiene que un incremento en la temperatura ayuda a relajar las cadenas del polímero dando como resultado que emigre el KTP hacia la solución alcalina que a su vez es un excelente medio de difusión del KTP.

Por otro lado, se obtuvieron valores más altos a un pH de 10 comparándolos con los obtenidos a pH de 7 y de igual manera, se obtienen valores más altos a pH de 7 comparándolos con los valores a pH de 4.

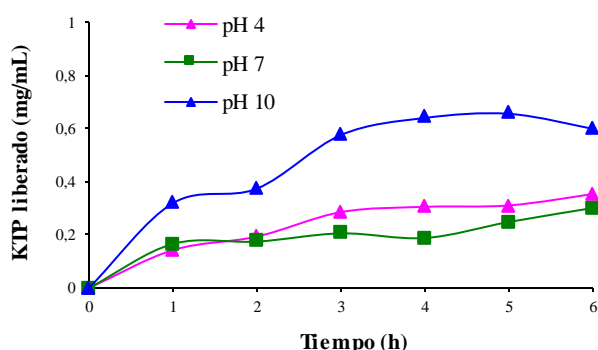


Gráfico 11 Liberación de KTP de hidrogeles H3 a 40°C

### Variación de la cantidad de KTP liberado con la composición del hidrogel

En liberación de KTP para un pH de 4 y 30°C para los tres hidrogeles, a la primera hora del estudio se observa que el hidrogel H1 presenta una concentración de KTP de 0.206 mg/mL valor que corresponde a casi el doble de los otros dos hidrogeles, esta situación se mantiene en todo el tiempo de la liberación, presentando éste hidrogel la mayor cantidad liberada a la quinta hora con un valor de 0.37 mg/mL (ver gráfico 6).

La liberación de KTP a un pH de 7 y 30°C para los tres hidrogeles se presenta en la figura, los hidrogeles H1 y H3 presentan a la primera hora de liberación valores de casi el doble del valor que presenta el hidrogel H2. El hidrogel H3 es el que presenta una mayor liberación obteniéndose valores de 0.52 mg/mL a la sexta hora (ver gráfico 10).

También se observa que al cambio de pH de 4 a 7 todos los hidrogeles presentan valores más altos a la primera hora, por ejemplo para el hidrogel H3 el aumento es considerable de 0.1 mg/mL a un pH de 4 a 0.3 mg/mL a pH de 7 a la misma temperatura (aumento del 200%) y a la quinta hora para éste mismo hidrogel la liberación fue de 0.26 mg/mL a un pH de 4 y 0.45 mg/mL a un pH de 7.

Todos los hidrogeles presentan una liberación bastante uniforme en los experimentos a pH de 10 y 30°C, obteniéndose el valor más alto de 0.46 mg/mL a la sexta hora para el hidrogel H2 (ver gráfico 8). Se observa también que para un aumento en el pH de 7 a 10, la cantidad liberada de KTP aumenta para los tres hidrogeles.

En la liberación de KTP para un pH de 4 y 40°C el hidrogel H1 presenta mayor cantidad de KTP liberado con un valor de 0.32 mg/mL a la primera hora, siendo éste hidrogel el que presenta el mejor perfil de liberación y los valores más altos de hasta 0.63 mg/mL a la sexta hora de liberación (ver gráfico 7).

El hidrogel H1 es nuevamente el que presenta mayor cantidad de KTP liberado a pH de 7 y 40°C, a la primera hora con un valor de 0.64 mg/mL y a la quinta hora de 0.84 mg/mL (ver gráfico 7), cabe señalar que en este experimento se mostró una marcada diferencia entre los hidrogeles ya que los valores obtenidos para el hidrogel H1 son mayores en más del 100% de los valores obtenidos para los otros hidrogeles.

De todos los experimentos de liberación se escogieron a aquellos que presentaron los valores más altos de liberación de KTP, éstos se concentran en la tabla 6, y se presentan los valores obtenidos tanto a la primera como a la quinta hora de liberación.

Hidrogel	pH	T	Liberación de KTP (mg/mL)	
			1 h	5 h
H1	7	40	0.64	0.81
H1	10	40	0.45	0.7
H3	10	40	0.32	0.66
H1	4	40	0.32	0.55
H3	10	30	0.31	0.3

**Tabla 6** Resultados de liberación de KTP

## Conclusiones

Con la síntesis descrita se obtienen hidrogeles de PAA/CMC, tal como se demuestra el análisis de FTIR donde se encuentran los grupos más representativos del monómero de AA del polímero CMC con los cuales se preparó el hidrogel.

Al agregar el fármaco KTP en la polimerización, éste no se fija en cantidad considerable en el hidrogel, tal como se demostró con los análisis de FTIR, debido a que no se presentan las bandas características de los hidrogeles.

Es posible obtener hidrogeles cargados con el fármaco KTP por hinchamiento de los xerogeles en una solución del fármaco. Además, es posible manipular la cantidad de fármaco que se desea cargar a los hidrogeles conociendo el % de hinchamiento del hidrogel en la solución del fármaco.

La mejor manera de cargar el fármaco a éstos hidrogeles fue por hinchamiento de películas de hidrogel en una solución del fármaco.

Los hidrogeles de PAA/CMC cargados con el fármaco KTP lo liberan en soluciones ácidas, básicas y neutras; y al realizar la liberación de KTP en medio básico (pH 10) se obtuvieron mejores resultados que en un medio neutro o ácido debido a la estructura del KTP.

La liberación del fármaco KTP de los hidrogeles PAA/CMC se favorece con la temperatura, al incremento de temperatura de 30 a 40 °C, se aumenta la liberación hasta en un 100%.

Los hidrogeles H1 con menor contenido de ácido acrílico (25/75) presentan mejor perfil de liberación debido a que estos hidrogeles contienen menor cantidad de PAA y tienen menor retención a la difusión del KTP en la matriz del hidrogel. Sin embargo, para las otras dos relaciones de PAA/CMC podemos concluir que también se presenta un perfil de liberación aceptable. Por lo tanto, estos materiales presentan buena afinidad al cuerpo humano el cual tiene un pH básico.

## Referencias

Arredondo, P.A.; Londoño L.M.E. (2009); "Hidrogeles. Potenciales materiales para la liberación de medicamentos. Revista de Ingeniería Biomédica, 33 (5), 83-94.

Escobar, J. (2003); García, D.; Valerino, A.; Zaldívar, D.; Katime, I.; Liberación de Cefalozine sódica a partir de hidrogeles de copolímeros de poli(acrilamida-co-ácido metacrílico), Revista Iberoamericana de Polímeros, Vol. 4(4) 1-13.

Luo, Y.; Kirker, K.; Prestwich, G., (2000); Cross-linked hyaluronic acid hydrogel films: new biomaterials for drug delivery, J. Controlled release, 69; 169-184.

Makino, K.; Hiyoshi, J.; Ohshima, H. (2001); Effects of thermosensitivity of poli(N-isopropylacrilamida) hydrogel upon the duration of a lag phase at the beginning of drug release from the hydrogel; Coloids and surfaces B: Biointerfaces 20, 341-346.

Peppas, N.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H., (2000); Hydrogels in pharmaceutical formulations; Europ. J. Pharmac. and Biopharmac.; 50, 27-46.

Risbud M., Hardikar A., Bhat S., Bhonde R., (2000); pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery, J. Controlled Release, 68, 23-30.

Rivas, V. (2008); Síntesis y Caracterización de geles a partir de ácido acrílico y derivados de celulosa; Tesis Doctoral; Instituto Tecnológico de Ciudad Madero.

Zumaya, R. (2005); Síntesis y caracterización de un hidrogel a partir de carboximetilcelulosa y acrilamina, Tesis de Maestría, Instituto Tecnológico de Ciudad Madero.