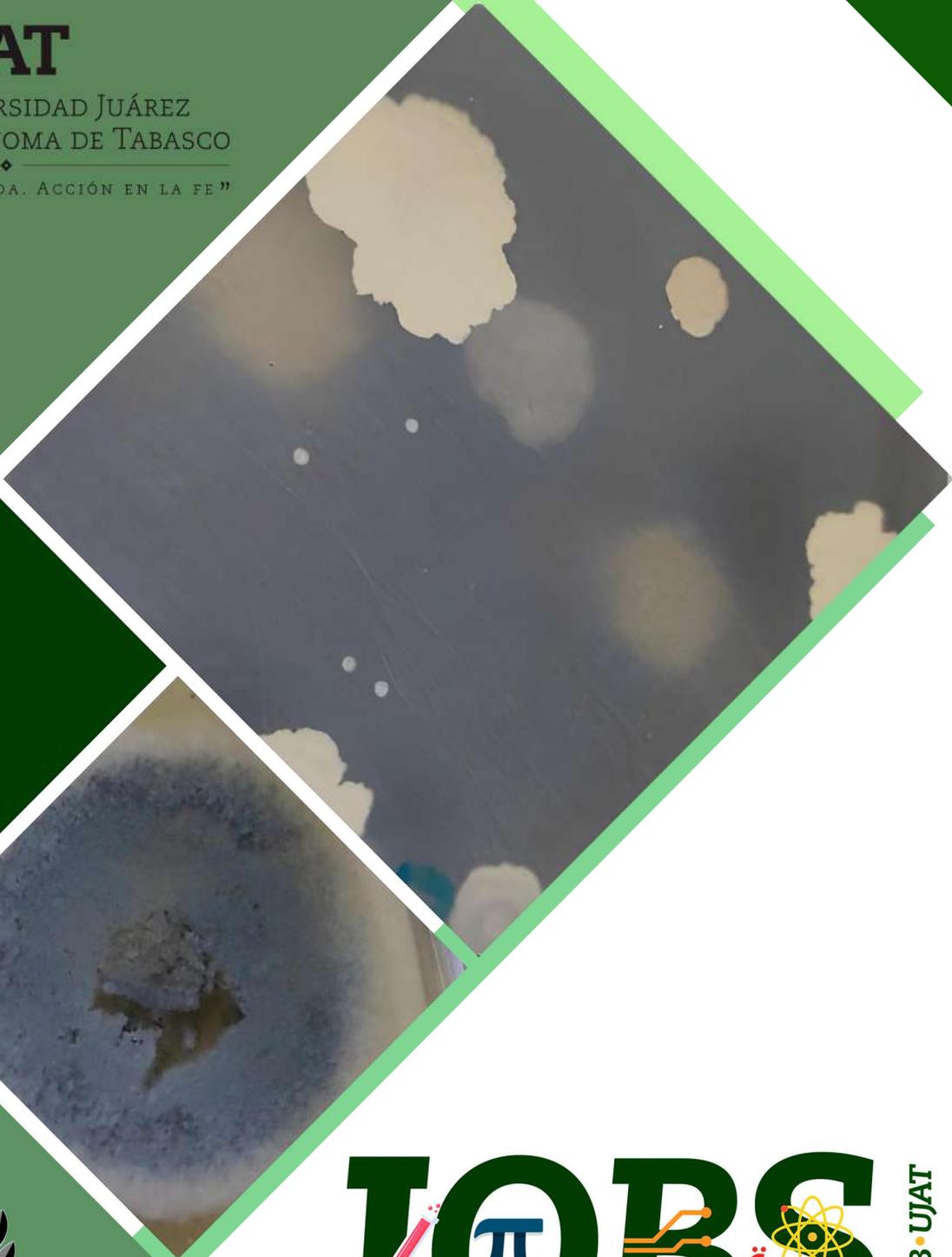




UJAT

UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



JOB π BS

DACB • UJAT

Journal of Basic Sciences

Volumen 10 • número 29 • septiembre-diciembre 2024

ISSN:2448-4997

<https://revistas.ujat.mx/index.php/jobs>

OPEN  ACCESS





En el número 29 del Journal of Basic Sciences, los lectores podrán encontrar reportes de investigaciones en diversos ámbitos del quehacer de las ciencias básicas, que al generar y aplicar el conocimiento científico, se encaminan hacia la atención de problemáticas específicas y también a una mejor comprensión del universo.

Por ejemplo, el desarrollo de procedimientos analíticos para el control de calidad de productos para el consumo humano, es indispensable para asegurar los beneficios, así como disminuir los riesgos potenciales que puedan estar asociados. Es así que se presenta un estudio dirigido a la optimización de un método de preconcentración dirigido a la determinación de contaminantes derivados del ácido ftálico, que pueden estar presentes en bebidas embotelladas. El método reportado presenta una buena precisión y buenos límites de detección, por lo que se considera una buena opción en el pretratamiento de muestras. Por otro lado, se incluye una aportación dirigida a evaluar la calidad microbiológica de dos bebidas ancestrales: el aguamiel y el pulque, cuyo consumo puede representar un beneficio por el aporte de probióticos y prebióticos, aunque es necesario el establecimiento de parámetros normados de calidad e inocuidad, que puedan dar certeza a los procesos de fabricación de las mismas.

Una problemática actual en la química ambiental, son los denominados contaminantes emergentes, los cuales no están regulados en su disposición final por encontrarse en bajas concentraciones, pero que tienen la propiedad de ser bioacumulables, representando un riesgo potencial para la salud. Este es el caso de colorantes industriales como el naranja ácido 52, para el cual se presenta un estudio de su procesos de degradación mediante diversas tecnologías avanzadas de oxidación, con resultados efectivos para su remoción. En otro orden de ideas, el diseño de materiales con propiedades específicas es también un área de gran interés, como lo muestra el artículo relacionado con la evaluación de hidrogeles de carboximetilcelulosa como agentes para la liberación controlada de fármacos.

Además, en este número se presenta un estudio relacionado con la estimación de parámetros para la interacción de tres especies en un nicho ecológico: planta, plaga y agente de biocontrol, empleando la modelación matemática por un método multipasos. No menos importante, es la contribución presentada para la determinación numérica de los estados ligados de un sistema cuántico, con un pozo de potencial triangular, lo que permitió profundizar en la comprensión de este tipo de sistemas.

Así, con este número del Journal of Basic Sciences, se difunde el quehacer científico en diferentes vertientes, esperando sea de utilidad para nuestros lectores.

DIRECTORIO INSTITUCIONAL

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

- Lic. Guillermo Narváz Osorio. Rector
- Dr. Luis Manuel Hernández Govea. Secretario de Servicios Académicos
- Dr. Wilfrido Miguel Contreras Sánchez. Secretario de Investigación, Posgrado y Vinculación
- Dr. Pablo Marín Olán. Director de Difusión, Divulgación Científica y Tecnológica

Directorio Divisional

División Académica de Ciencias Básicas

- Dra. Hermicenda Pérez Vidal. Directora
- Dr. Luis Manuel Martínez González. Coordinador de Investigación
- M.C. Abel Cortazar May. Coordinador de Docencia
- L.Q. Esmeralda León Ramos. Coordinador de Difusión Cultural y Extensión

Comité Editorial

- Dr. Carlos Ernesto Lobato García. Editor en Jefe
- Dr. Adib Abiu Silahua Pavón. Gestor Editorial
- Mtra. Claudia Gisela Vázquez Cruz. Editora Asociada. Actuaría
- Mtra. María Hortensia Almaguer Cantú. Editora Asociada. Ciencias de la Computación
- Dr. José Arnold González Garrido. Editor Asociado. Ciencias Farmacéuticas
- Dr. José Luis Benítez Benítez. Editor Asociado. Física
- Mtro. Guillermo Chávez Hernández. Editor Asociado. Geofísica
- Dra. Addy Margarita Bolívar Cimé. Editora Asociada. Matemáticas
- Dra. Nancy Romero Ceronio. Editoria Asociada. Química

CONTENIDO

	Pag.
Determinación de ftalatos en bebidas envasadas con PET, empleando un método MSFIA acoplado a HPLC-DAD	1-16
Evaluación de la calidad microbiológica del aguamiel y pulque de San Agustín Tlaxiaca, Hgo., México	17-26
Análisis químico de la degradación del naranja ácido 52 aplicando Tecnologías Avanzadas de Oxidación	27-36
Cinética de liberación controlada del acetaminofén a partir del gel de carboximetilcelulosa	37-49
Numerical estimation of parameters in mathematical models for pest control	50-63
Método multi-escalón para determinar el espectro de energía de diferentes pozos de potencial cuánticos	64-72

Cinética de liberación controlada del acetaminofén a partir del gel de carboximetilcelulosa

García-Chiñas, Y.¹, Antonio-Cruz, R.¹, Purata-Pérez, N.A.¹ Sosa-Medina, A.¹

¹Tecnológico Nacional de México campus Villahermosa

*yatzil.gc@villahermosa.tecnm.mx

Resumen

Se llevo a cabo la síntesis de geles de carboximetilcelulosa (CMC). Los geles obtenidos fueron caracterizados por Espectroscopia de Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR), Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) y pruebas de hinchamiento. Una vez caracterizados los hidrogeles se realizó la incorporación del fármaco de acetaminofén y se determinó la cantidad del principio activo cedido por el hidrogel en función del tiempo mediante Espectroscopia Ultravioleta visible (UV-vis). Posteriormente se realizó la liberación del acetaminofén con pH 7 y temperatura de 37°C, las pruebas de hinchamiento presentaron un máximo porcentaje de hinchamiento de 1230 % en un tiempo de 4 h. Los resultados de liberación fueron de 0.00362 mg/ml en un tiempo de 4 h, llegando a liberar 51 mg de acetaminofén/ g de hidrogel de CMC. Además, este presentó una cinética de tipo Fickiano, ya que el valor se encuentra cercano a 0.5.

Palabras claves: Hidrogeles, Carboximetilcelulosa, Acetaminofén, Cinética.

Abstract

The synthesis of carboxymethylcellulose (CMC) gels was carried out. The gels obtained were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Scanning Electron Microscopy (SEM) and swelling tests. Once the hydrogels were characterized, the incorporation of the acetaminophen drug was carried out and the amount of active ingredient released by the hydrogel was determined as a function of time by Ultraviolet Visible Spectroscopy (UV-vis). Subsequently, the release of acetaminophen was performed at pH 7 and temperature of 37°C, the swelling tests showed a maximum swelling percentage of 1230 % in a time of 6 h. The results of the release were 0.00362 mg/ml and 0.00362 mg/ml for the hydrogel. The release results were 0.00362 mg/ml in a time of 4 h, reaching a release of 51 mg of acetaminophen/g of CMC hydrogel. In addition, this presented a Fickian type kinetics, since the value is close to 0.5.

Keywords: Hydrogels, Carboxymethylcellulose, Acetaminophen, Kinetics.

Recibido: 11 de junio de 2024, Aceptado: 07 de noviembre de 2024, Publicado: 16 de diciembre de 2024

1. Introducción

Los materiales poliméricos permiten liberar de forma controlada fármacos de bajo peso molecular y permiten una gran variedad de rutas de administración (oral, parenteral, transdermal, nasal, ocular, etc.). En casos en los que la actividad de los fármacos convencionales se pierde o se ve disminuida en el medio corporal, la combinación con macromoléculas puede mejorar la eficacia de estos fármacos, aliviando la respuesta inmunológica del paciente y reduciendo la inactivación biológica del agente terapéutico [1]. Estos materiales se obtienen mediante polimerización y entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros [2]. Los hidrogeles son geles poliméricos hidrofílicos formados por una red tridimensional que tiene la capacidad de absorber una gran cantidad de agua, hinchándose y aumentando considerablemente su volumen sin perder su forma [3].

La cinética de liberación del principio activo ha sido analizada mediante varios modelos que se basan en las soluciones de la ecuación de difusión de Fick. La teoría matemática de esta ecuación para sustancias isotrópicas se fundamenta en que la velocidad de transferencia de masa que difunde a través de la unidad de área de una sección sea proporcional al gradiente de concentración que se mide normal a dicha sección [4].

En la literatura se reporta que el índice de hinchamiento y la velocidad de hinchamiento inicial de los hidrogeles aumentaron con el incremento del contenido de anhídrido maleico (AnhM) en la mezcla inicial de reacción y con la disminución del grado de reticulación de la red. El proceso de difusión está controlado por un mecanismo anómalo. Se demostró que para estos sistemas el proceso difusional del agua contribuye predominantemente sobre el proceso de relajación de las cadenas poliméricas en las etapas tempranas del hinchamiento [5].

Este trabajo tiene como finalidad determinar la cinética de liberación a partir de un gel de carboximetilcelulosa (bagazo de la piña), incorporándole un fármaco (Acetaminofén) para realizar un estudio de liberación mediante la espectroscopia UV-vis, con el objetivo de aplicarlo como sistema de liberación controlada por vía transdermal, que actúe lentamente y de manera continua.

2. Teoría

2.1 Carboximetilcelulosa

La carboximetilcelulosa (CMC), es un derivado de la celulosa con grupos carboximetil (-CH₂-COOH) muy conocido por sus propiedades súper absorbentes, su estructura se muestra en la figura 1. Dentro de las propiedades físicas más importantes se encuentran su carácter hidrofílicos, alta viscosidad en soluciones diluidas, capacidad para formar películas, inocuidad, capacidad para actuar como agente retenedor de agua y nula toxicidad.

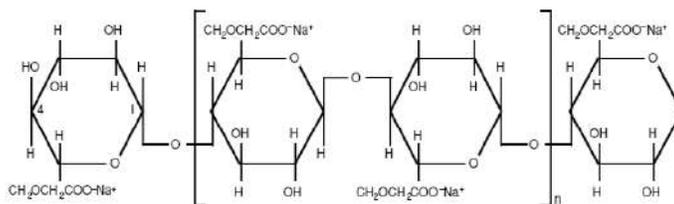


Figura 1. Estructura lineal de carboximetilcelulosa

2.2 Acetaminofén

El acetaminofén es uno de los medicamentos antiinflamatorios más utilizados a nivel mundial. Su buen perfil de seguridad, eficacia y el hecho de ser de un medicamento de venta libre, hacen que la formulación y la utilización de este fármaco sea muy común, tanto en la población adulta como en la pediátrica [6]. En la Figura 2 se presenta la estructura del acetaminofén, el cual es un producto de la reacción del *p*-aminofenol con anhídrido acético, y también se obtiene como subproducto el ácido acético.

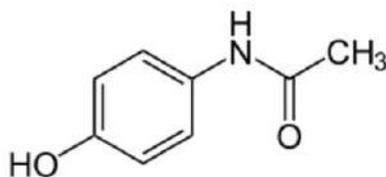


Figura 2. Estructura del acetaminofén

2.3 Hidrogeles

Los hidrogeles se definen como redes poliméricas, que son estabilizadas por entrecruzamiento químico o físico, las cuales absorben grandes cantidades de agua u otros fluidos conservando su estructura tridimensional como se observa en la Figura 3.

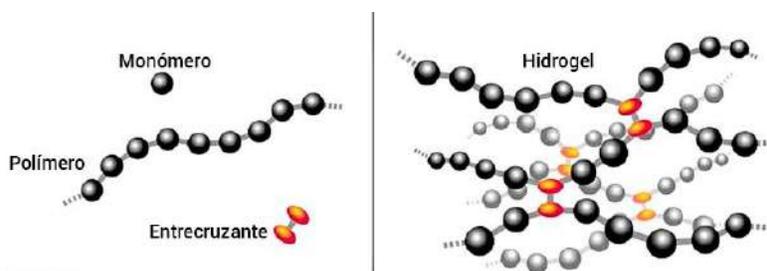


Figura 3. Esquema molecular de un hidrogel.

2.4 Clasificación de los hidrogeles

Debido que hoy en día existe una gran diversidad de hidrogeles, estas poseen diversas clasificaciones de acuerdo con varios criterios tales como, el origen de los polímeros que lo conforman, el método de preparación, la naturaleza del entrecruzamiento, su composición, estructura química, carga iónica, etc. Las clasificaciones más comunes de estos materiales se representan en el esquema que se muestra continuación en la Figura 4.



Figura 4. Clasificación de los hidrogeles.

2.5 Liberación controlada de fármacos.

Se ha comprobado que hay una correlación directa entre la cantidad de fármaco liberada y su efecto farmacológico. Los fármacos pueden llegar a una amplia gama de lugares donde pueden estar fuera de su rango terapéutico, estar inactivos, o que su efecto sea inadecuado y, en consecuencia, provocar efectos secundarios negativos. La liberación controlada busca eliminar o disminuir los efectos adversos generando una concentración terapéutica del medicamento que permanezca estable en el cuerpo. *Se trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo* [1].

3. Metodología Experimental

3.1 Síntesis de hidrogeles

Los hidrogeles se elaboraron siguiendo el procedimiento propuesto por Rivas, 2003.[7] Para el cual se preparó una solución al 5% en peso del reactivo en agua desionizada se agitó por 30 minutos a una temperatura de 80 °C. Posteriormente se adicionó el glutaraldehído (GA) al 0.0025 M como agente entrecruzante y ácido clorhídrico (HCl) al 0.01 M como catalizador, manteniéndose en agitación durante 30 minutos a la misma temperatura. Finalmente, la mezcla se colocó en una caja Petri para obtener la película a base del gel CMC, manteniendo en una estufa para un secado lento a una temperatura de 60 °C durante 1 día.

3.2 Carga de fármaco acetaminofén en los hidrogeles

Se cortaron cuadritos del xerogel de CMC de 0.025 g y se adicionaron 25 μ L de la solución de acetaminofén (fármaco) con una concentración de 1 mg/ml en ausencia de luz, para evitar la degradación de los mismos, durante 48 horas, tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio. Transcurrido ese tiempo las películas fueron retiradas de la disolución y se les quitó el exceso con papel filtro. Posteriormente, se congelaron a -10 °C durante 48 h, para finalmente dejarlas reposar a temperatura ambiente hasta obtener un peso constante.

3.3 Liberación de fármaco.

Todos los experimentos de liberación se llevaron a cabo a 37 °C. Para medir la liberación de los fármacos se utilizó un Espectrofotómetro UV-vis. Las longitudes de onda que se utilizaron fueron de 257 nm, para el acetaminofén, de acuerdo a los valores reportados por Ghosh, 1992.[8] Las lecturas de las absorbancias se registraron cada 5 minutos durante la primera hora y cada hora durante las siguientes 4 h.

3.4 Pruebas de hinchamiento

Las pruebas de hinchamiento se realizaron a una temperatura constante en un baño a temperatura constante. Se pesaron 0.025 g con dimensiones de 1 cm² de xerogel y se secaron en una estufa a 45°C por 24 h para poder eliminar cualquier exceso de agua. Transcurriendo este tiempo de secado se pusieron en viales y se adiciono 25 (µL) de agua destilada cada hora hasta cumplir las primeras 24 h, hasta que el xerogel llegara a su nivel máximo de hinchamiento. La cantidad de agua absorbida por los hidrogeles se determina mediante la ecuación 1 y se expresa en porcentaje.

$$\% \text{ Hinchamiento} = \frac{W-W_0}{W_0} \times 100 \quad (1)$$

3.5 Caracterización mediante FTIR y SEM

Se utilizó un espectrofotómetro por Transformadas de Fourier modelo Varian 640-IR mediante la técnica de pastillas de KBr con 12 barridos y un intervalo de frecuencias de 4000 – 400 cm⁻¹. En este intervalo se esperan ver los grupos funcionales principales de cada polímero para identificar si realmente existen dentro de las muestras y verificar que se estén llevando a cabo reacciones funcionales presentes en las materias primas utilizadas en la preparación de los hidrogeles.

La técnica de microscopia electrónica de barrido, se realizó para observar la variación en las superficies de la celulosa, la CMC y el gel en forma de película, además de la incorporación del fármaco dentro de esta matriz polimérica. Las muestras se analizaron en un microscopio electrónico de barrido (SEM) marca JEOL modelo JSM-6610LV utilizando una magnitud de 500X y 1000X.

3.6 Modelos cinéticos

Entre los modelos matemáticos más utilizados para analizar y describir el mecanismo mediante el cual ocurre el proceso de liberación se encuentran los propuestos por Higuchi en 1963 y Korsmeyer y Peppas en 1983.[9] Higuchi, 1963 propuso un modelo matemático ampliamente utilizado para describir el proceso empírico de liberación de fármacos, el cual cumple con la Ley de Fick y se representa mediante la siguiente ecuación.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^{1/2} \quad (2)$$

Por otro lado, Korsmeyer y Peppas (1985) propusieron un modelo matemático que es generalmente lineal para valores de $M_t/M_\infty < 0.6$. [9] Este modelo intenta explicar mecanismos de liberación de fármacos donde

se presenta erosión y/o disolución de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi en 1963 que se expresa como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n \quad (3)$$

valor del exponente n brinda información sobre la cinética de liberación del fármaco, por lo que si n es igual a 0.5, la liberación del fármaco tiene lugar a través de un fenómeno de difusión de tipo Fickiano (modelo matemático de Higuchi 1963, si n toma valores entre 0.5 y 1 indica que la liberación del fármaco es debida a un mecanismo de difusión no Fickiano o anómalo y cuando n es igual a 1, el mecanismo de liberación del fármaco depende del proceso de relajación de las cadenas poliméricas [10].

En los casos donde el sistema de liberación es un material poroso, la constante n puede tomar valores menores que 0.50, puesto que se combinan los mecanismos de difusión parcial a través de una matriz hinchada y a través de los poros llenos de agua. Además, valores de $n < 0,50$ denotan la existencia de otro proceso simultáneo al proceso de difusión. No obstante, Peppas y Korsmeyer en 1983 sugiere que esta expresión podría aplicarse para el análisis fenomenológico de cualquier mecanismo de liberación, independientemente del mecanismo molecular específico de transporte del medicamento [11].

4. Resultados

4.1 Síntesis de hidrogeles

Fue necesario realizar algunas pruebas preliminares para encontrar las condiciones óptimas para la formación de los geles. Se trabajó con una concentración del 3 % y se obtuvo un porcentaje máximo de hinchamiento de 1200 %, por lo tanto, se tomó como un valor óptimo. El xerogel de CMC presentó una superficie ligeramente rugosa, opaca, amarillenta y poco flexible como se observa en la Figura 5, a pesar de que el xerogel presentó cierta adherencia a la caja Petri que las contenía, fue posible realizar la extracción de esta en una sola pieza, estas características concuerdan con lo reportado por Barboza en el 2014, realizó la síntesis de hidrogeles de CMC y obtuvo las mismas características. Esto es atribuible a que el compuesto provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le infiere el GA.[12]



Figura 5. Xerogel CMC en forma de película.

4.2 Pruebas de hinchamiento

Como ya se mencionó anteriormente, la propiedad más relevante en un gel es su capacidad para absorber agua o fluidos biológicos, ya que ésta va a determinar la aplicación del material. Para determinar esta propiedad se realizaron pruebas de hinchamiento a una temperatura de 37 °C y pH 7 a diferentes tiempos

de contacto. En la Tabla 1 se muestran los porcentajes de hinchamientos a cada tiempo estudiado a las mismas condiciones de temperatura y pH.

Tabla 1. Hinchamientos presentados por el gel CMC

Tiempo (h)	1	2	3	4
CMC (%)	590	830	1035	1230

El máximo de hinchamiento se produce en las primeras dos horas, periodo en el que el hidrogel logra estabilizarse y lograr su equilibrio de absorción. Posterior a las 4 horas la absorción se mantuvo constante obteniendo un hinchamiento máximo del 1230%. Los resultados concuerdan con los datos reportados por Zumaya et al., 2009 donde el hinchamiento máximo de hidrogeles de CMC/PAAm fue de 1000% a las primeras 12 horas.[13]

4.3 Curva de calibración

Para determinar las concentraciones del acetaminofén liberadas se realizó una curva de calibración con el acetaminofén (fármaco) en una longitud de onda de 257 nm. Esta curva se obtuvo mediante las mediciones de absorbancia de 6 soluciones a diferentes concentraciones conocidas del fármaco, estas soluciones se prepararon con una dilución de HCl a 0.1 N y metanol, utilizando una relación 1/1, en un rango de 2, 4, 8, 16, 31 y 64 $\mu\text{g/ml}$. En la tabla 2 se presentan los valores utilizados de las soluciones con su respectiva absorbancia.

Tabla 2 Curva de calibración para el acetaminofén.

Concentración (mg/ml)	0.002	0.004	0.008	0.016	0.024	0.032
Absorbancia (nm)	0.272	0.390	0.644	1.422	1.932	2.334

Con los datos de la Tabla 2, se realizó una representación gráfica de la absorbancia contra la concentración y mediante una regresión lineal se encontró el factor de correlación que se obtuvo fue de 99% por lo que el experimento se considera fiable (Figura 6).

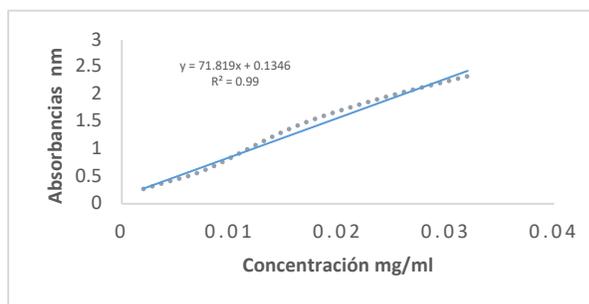


Figura 6. Curva de calibración del acetaminofén.

Zumaya en el 2013 determinó las concentraciones de acetaminofén liberadas al realizar una curva de calibración con estándares de fármaco en un rango de 10-50 $\mu\text{g/ml}$, utilizando una longitud de onda máxima de absorbancia a 252 nm.

4.4 Caracterización mediante FTIR y SEM

En la Figura 7 se muestra el espectro infrarrojo del gel de CMC con una concentración de 3% de glutaraldehído, este presente a 3390 cm^{-1} una banda debido al estiramiento OH, a $2934\text{-}2868\text{ cm}^{-1}$ los estiramientos de los grupos CH saturados, a 1589 cm^{-1} el correspondiente a un estiramiento asimétricos del grupo C=O, a 1417 cm^{-1} el estiramiento simétrico de los grupos COONa, finalmente 1050 cm^{-1} el estiramiento de los grupos C-O-C de la andrigrucosa.

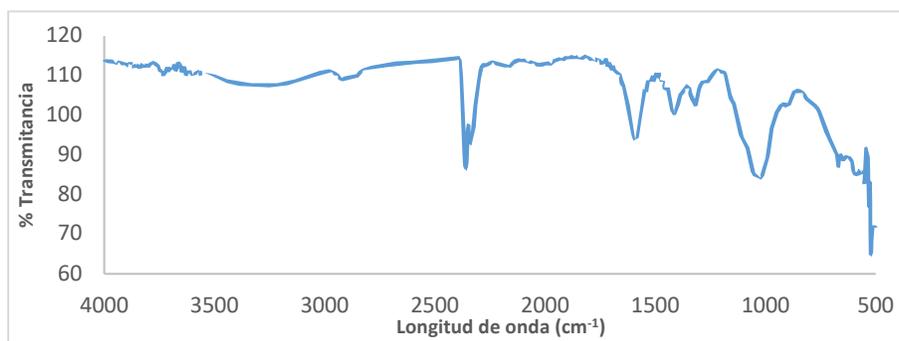


Figura 7. Espectro IR del hidrogel de CMC.

En la Figura 8 se observa el espectro infrarrojo del gel de CMC cargado con el fármaco de acetaminofén, presentándose una banda a 3359 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del enlace O-H, a 2915 cm^{-1} los aparecen una banda ligada al enlace de estiramiento C-H, a 1587 cm^{-1} aparece un enlace de vibración C=O atribuido a la CMC, a 1415 cm^{-1} se le atribuye a una deformación del grupo O-H característico del ácido carboxílico presente en la CMC y a 1060 cm^{-1} el estiramiento de los grupos C-O-C correspondientes a la anhidroglucosa. Por otro lado, se presenta una banda a 3245 cm^{-1} debido a una vibración de tensión del enlace N-H atribuido al acetaminofén.

Zumaya en el 2013, analizó los hidrogeles de CMC con PAAm, encontrando grupos funcionales característicos de la CMC en las regiones de 3348 cm^{-1} , a 1542 cm^{-1} y 1491 cm^{-1} , corroborándose las regiones encontradas en nuestra investigación.

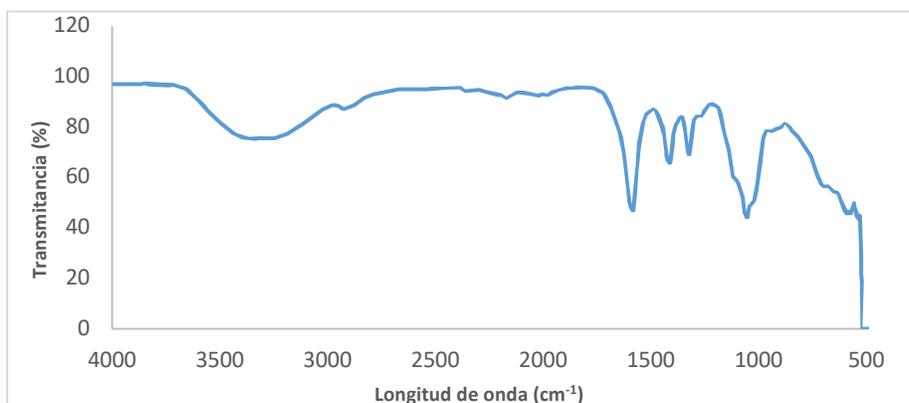


Figura 8. Espectro IR del hidrogel de CMC cargado con acetaminofén.

En la Figura 9 se muestran las micrografías del gel de CMC. Los geles fueron caracterizados en forma de película y es posible apreciar que la superficie es plana con ciertas impurezas debido al catalizador o entrecruzante que no reaccionó.

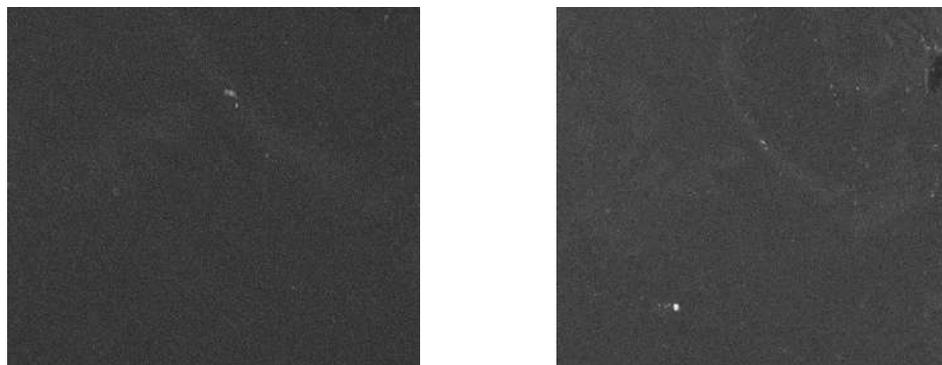


Figura 9. Micrografías del gel de CMC a 500X y 1000X.

En la Figura 10 se muestran las micrografías del gel de CMC cargado con acetaminofén, en estas imágenes se puede corroborar la incorporación del fármaco en la mayor parte de la película aun estando a baja concentración. El fármaco se aprecia dentro del gel como pequeñas partículas en forma de hojuelas que cubren casi en su totalidad el área.

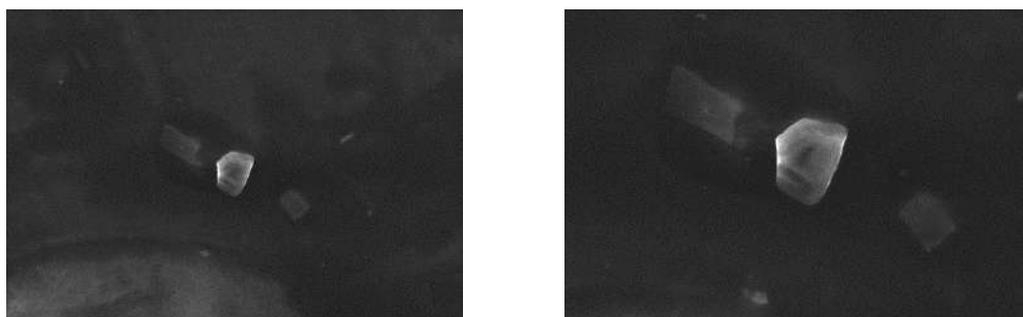


Figura 10. Micrografías del gel de CMC cargado con acetaminofén 500X y 1000X

4.5 Liberación del fármaco

La liberación del acetaminofén se realizó en un hidrogel de CMC con un peso de 0.028 g con dimensiones de 1 cm² y un espesor de 0.25 mm. Se realizaron las mediciones de liberación a diferentes intervalos de tiempo con una temperatura de 37°C y pH 7 del gel de CMC cargado con acetaminofén obteniendo un valor de absorbancia para cada lectura y utilizando la curva de calibración fue posible obtener la concentración de cada una. Las cuales se muestran en la Tabla 3. Es posible observar que a medida que transcurre el tiempo, se incrementa rápidamente la liberación, logrando liberar hasta 0.00362 mg/ml después de 4 h que es el tiempo de vida media del acetaminofén.

Tabla 3. Liberación de acetaminofén en geles de CMC.

Tiempo (h)	1	2	3	4
Absorbancia (nm)	0.35	0.368	0.381	0.395
Concentración (mg/ml)	0.00299	0.00324	0.00343	0.00362

Este experimento fue monitoreado cada hora, donde se observó que la liberación del hidrogel de CMC cargado con acetaminofén fue liberando de forma controlada hasta llegar a una liberación constante. Es lo que se pretende llegar la liberación de un principio activo actúe en un lugar específico, durante el periodo de tiempo deseado y con un perfil de liberación concreto. En este campo es muy importante poder describir y/o predecir la liberación del agente activo en función del tiempo utilizando modelos físicos y matemáticos.

4.6 Cinética de liberación

Para determinar la cinética de liberación del acetaminofén en un hidrogel de CMC se utilizó la ecuación 3 antes mencionada, donde los resultados se muestran en la Figura 11. M_t/m_∞ es la fracción del fármaco liberada en el tiempo, k es una constante característica del sistema polímero/medio de disolución y n es un exponente característico del modo de transporte del soluto. Se observa que conforme transcurre el tiempo la velocidad de liberación es muy rápida y muestra una tendencia lineal.

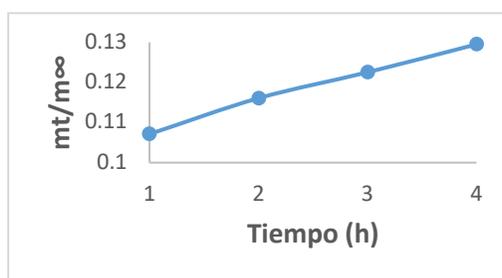


Figura 11. Efecto del tiempo contra la fracción del acetaminofén liberado

Para determinar la naturaleza de difusión del fármaco, se realiza la representación gráfica del $\ln t$ contra $\ln M_t/m_\infty$ mostrado en la Figura 12. Con estos datos obtenemos ecuación de regresión lineal simple, donde $\ln M_t/m_\infty = n \ln t + \ln k$.

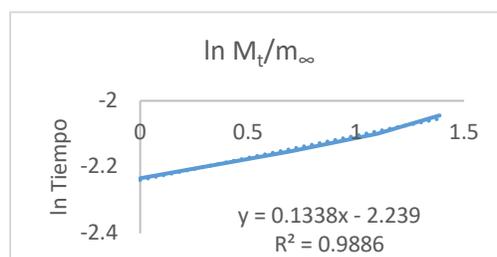


Figura 12. Valores de n y k para la cinética de liberación de acetaminofén de los hidrogeles de CMC.

En la Tabla 4 se muestran los valores de n , k y D_i , donde las unidades de k y D_i son min^{-1} y cm^2/s , respectivamente. La K es una constante de proporcionalidad y n es el modo de transporte del fármaco. Para obtener el valor del coeficiente de difusión se utilizó la ecuación de Higuchi.

Tabla 4. Valores de n , k y D_i para la cinética de liberación de acetaminofén de los hidrogeles de CMC.

CMC	Entrecruzante (%)	n	K	D_i	R
100%	3	0.1338	0.1193	6.3617E-5	0.98

Se observa que los valores de n están alrededor de 0.5, lo cual significa que la liberación es de tipo Fickiano, es decir que la liberación está controlada únicamente por el fenómeno de difusión del fármaco a través de la matriz polimérica. Tal comportamiento se conoce como “Less Fickian behavior”, en donde la liberación es controlada por el fenómeno de difusión.

Estos resultados concuerdan con los de Neudys en el 2012, estudió la cinética de difusión en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida-co-ácido acrílico con turba y almidón vía calentamiento convencional y bajo radiación microondas y obtuvo valores de n menores de 0.5 indicando que se trata de un proceso Fickiano (controlado por la difusión). Y Zumaya en el 2013, estudio la liberación de acetaminofén utilizando geles de HEC/PAAm y encontró valores de n cercanos a 0.5 indicando que se trata de un proceso Fickiano, en donde la liberación solo es controlada por el fenómeno de difusión.

El valor de n y K están directamente relacionados, por lo que un valor elevado de k explica una liberación inicial rápida, sin control, apoyando la afirmación de un efecto de liberación masiva sin control inicial (Burst effect). El valor k que se obtuvo es muy pequeño, por lo que se descarta este comportamiento.

Se determinó la cantidad de fármaco (acetaminofén) liberado en mg por cada g de polímero utilizado (gel de CMC), los resultados se pueden ver en la figura 13, en donde se observa que los hidrogeles de CMC logran liberar hasta 51 mg de acetaminofén por cada gramo de gel de CMC.

Zumaya (2009), determinó la cantidad de acetaminofén liberado en geles de HEC/PAAm con una relación de 90/10 respectivamente en un medio pH 6.3 con 0.5 % de entrecruzante, logrando liberar 50 mg de acetaminofén por cada gramo de gel de HEC/PAAm.



Figura 13. Liberación de acetaminofén (mg) por gramo de gel de CMC

5. Conclusiones

Los hidrogeles de CMC se obtuvieron en forma de películas, presentando una apariencia semitransparente, poco rugosa, opaca y de poca flexibilidad, esto es atribuible a que el compuesto provoca cierta rigidez debido a su estructura y propiedades que le infiere el GA. El máximo hinchamiento obtenido en los geles de CMC fue de 1256% a una concentración de 3% de GA, la estructura del hidrogel es más cerrada y existe mayor impedimento para la recepción del agua. Las micrografías realizadas mediante SEM indican una estructura morfológica bien definida de los hidrogeles sin y con acetaminofén (fármaco) y con este análisis se corroboró la presencia del acetaminofén como pequeños cristales. Con el análisis FTIR fue posible observar en los hidrogeles los principales grupos funcionales de cada uno de los polímeros, comprobando

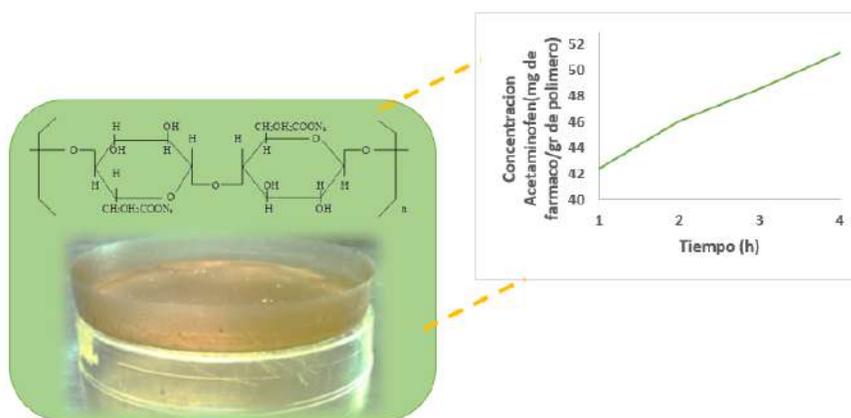
la presencia de estos en la red, así como la presencia de los agentes entrecruzante. Los hidrogeles solo se hinchan y no se disuelven, con lo que se corrobora la existencia del entrecruzamiento químico.

Es posible obtener hidrogeles cargados con acetaminofén por hinchamiento de los xerogeles en una solución del fármaco, además, es posible manejar la cantidad de fármaco que se desea cargar conociendo el peso de este. En las pruebas de liberación del acetaminofén se observa que el comportamiento del hidrogel de CMC es de tipo Fickiano, ya que el valor se encuentra cercano a 0.5, en donde la liberación solo es controlada por el fenómeno de difusión. Finalmente, el hidrogel de carboximetilcelulosa llega a liberar hasta 51 mg de fármaco/g de polímero utilizando como fármaco acetaminofén

6. Agradecimientos

Los autores agradecen al Tecnológico Nacional de México campus Villahermosa por las facilidades para la realización de esta investigación en el Laboratorio de Investigación II.

7. Resumen Grafico



8. Referencias

- [1] V. Sáez, E. H. Laviña, and L. J. S. Angulo, "Sistemas de liberación controlada de medicamentos," Revista iberoamericana de polímeros, vol. 3, no. 3, pp. 16–35, 2003.
- [2] J. L. Escobar, D. M. García, D. Zaldivar, and I. Katime, "Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos," Revista Iberoamericana, vol. 3, no. 3, pp. 1–25, 2002.
- [3] B. R. de Gáscue et al., "Síntesis y caracterización de hidrogeles copoliméricos obtenidos a partir de acrilamida, ácido maleico y ácido acrílico," Revista Iberoamericana de Polímeros, vol. 9, no. 3, pp. 158–163, 2008.
- [4] P. A. Bustamante, N. Santoro, N. Ciavaro, and M. C. Anessi, "Análisis de la Cinética de Difusión en Hidrogeles sintetizados mediante Radiación Gamma," REVISTA ARGENTINA DE INGENIERÍA.
- [5] J. L. Benítez, C. Lárez Velásquez, and B. Rojas de Gáscue, "Cinética de absorción y transporte del agua en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida y anhídrido maleico," Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales, vol. 35, no. 2, pp. 242–253, 2015.

- [6] L. C. Mancipe, D. C. Fernández, and D. G. Fernández, “Intoxicación por acetaminofén,” *Revista Med*, vol. 18, no. 2, pp. 221–227, 2010.
- [7] Rivas O. V., “Tesis de Maestría en Ciencias en Ingeniería Química “Estudio comparativo de un hidrogel a partir de PAAm y TMSC,” División de Estudios de Posgrado e Investigación, Instituto Tecnológico de Ciudad Madero., 2003.
- [8] M. K. Ghosh, *HPLC methods on drug analysis*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [9] R. W. Korsmeyer and N. A. Peppas, “Swelling-controlled delivery systems for pharmaceutical applications: macromolecular and modelling considerations,” 1983, Marcel Dekker. New York.
- [10] I. Katime, O. Katime, and D. Katime, “Los materiales inteligentes de este milenio: Los Hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones. Universidad del País Vasco. Bilbao. España.(2003). 39 H El-Hamshary. Synthesis and water sorption studies of pH sensitive poly (acrylamide-co-itaconic acid) hydrogeles,” *Eur. Polym. J*, vol. 43, pp. 4830–4838, 2007.
- [11] R. W. Korsmeyer and N. A. Peppas, “Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems,” *Controlled release delivery systems*, vol. 1983, no. 77–90, p. 83, 1983.
- [12] G. Barboza, “Tesis de Maestría en Ciencias en Ingeniería Química: “Estudio de liberación de un fármaco (ketoprofeno) en un gel de carboximetilcelulosa proveniente del bagazo de piña,” División de Estudios de Posgrado e Investigación, Instituto Tecnológico de Ciudad Madero., 2014.
- [13] R. Zumaya Quiñones, “Liberación controlada de fármacos a partir de hidrogeles de paam y derivados de celulosa,” División de Estudios de Posgrado e Investigación, Instituto Tecnológico de Ciudad Madero., 2013.