UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

CARRERA DE FARMACIA

DESARROLLO DE UN SISTEMA NANOTECNOLÓGICO DE LIBERACIÓN TERMO-RESPUESTA DE POSIBLES PRINCIPIOS ACTIVOS ANTI-INFLAMATORIOS COMO TRATAMIENTO ALTERNATIVO E INNOVADOR A NIVEL TÓPICO

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

FIORELLA DE LOS ÁNGELES SOLÓRZANO MORA

TUTOR: LUIS CASTILLO HENRÍQUEZ

SEDE ARANJUEZ

ABRIL, 2021

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por permitirme finalizar mi carrera, por darme las fuerzas y ayuda, que han sido la clave para lograr el éxito en este proyecto.

El agradecimiento profundo a mis papás, hermano y a Michael, por todo su apoyo incondicional durante estos años de carrera, por ser fuente de motivación para seguir adelante en los momentos más difíciles, por confiar y creer en mí. Por todo su esfuerzo para permitirme cumplir mis metas, por brindarme los mejores consejos y palabras de motivación cuando más lo necesitaba. A toda mi familia, en especial mis abuelos Rosario, Teresita y Luis, por sus oraciones y apoyo durante esta etapa.

Asimismo, un especial agradecimiento a las personas que me brindaron su colaboración directa e indirectamente para lograr este objetivo, en especial a mis amigos de la Universidad Montserrat, Kendall, Fernanda, Yendry y Joshwill, han sido un gran apoyo y parte fundamental en mi aprendizaje y en la realización de este proyecto. A mi mejor amiga Joselyn, por brindarme su apoyo incondicional desde el primer día.

Finalmente, agradezco a mi tutor el Dr. Luis Castillo H. porque gracias a su conocimiento y experiencia ha sido de gran apoyo y ayuda profesional, lo que me ha permitido lograr satisfactoriamente la conclusión de este proyecto de investigación.

Dedicatoria

Este proyecto de tesis lo dedico primero a Dios y a mi familia, por toda la colaboración y apoyo que he recibido por parte de cada uno de ellos. En especial a mis papás Patricia y Sigifredo y a Michael, por todo su apoyo, comprensión, acompañamiento y palabras de aliento durante mis años de estudio

A mis abuelos Rosario, Teresita y Luis, por todo el amor, oraciones y apoyo incondicional durante este proceso universitario.

Gracias inmensas a Dios por la familia que me ha dado; es mi mayor bendición y les dedico este logro.

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN 13

Planteamiento del problema 13

Objetivos 15

Objetivo General. 15

Objetivos Específicos. 15

Justificación 16

Antecedentes 18

Antecedentes Históricos 18

Antecedentes Internacionales 19

Antecedentes nacionales 22

Proyecciones 24

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO 25

Nanotecnología 25

Nanomedicina 26

Avances de la nanomedicina en el mercado 27

Nanosistemas de liberación de fármacos 27

Sistemas de liberación de fármacos con base de polímeros 29

Sistemas controlados por difusión 29

Sistemas activados por solventes 30

Sistemas biodegradables 30

Tipos de polímeros responsables de la entrega de medicamentos 31

Polímeros sensibles a la temperatura 31

Polímeros con comportamiento de temperatura de solución crítica inferior (LCST). 32

Polímeros con comportamiento de temperatura de solución crítica superior (UCST). 33

Implicación de los polímeros sensibles a la temperatura en afecciones inflamatorias. 33

Uso de polímeros para el suministro de fármacos....36
Quitosano: características, propiedades y aplicaciones....36
Películas de quitosano. 39
Estudio cinético de liberación de fármacos. 40
Modelos y reglamentación de la liberación de fármacos 42
Coeficiente de correlación y coeficiente de determinación....42
Modelos de liberación 43
Cinética de liberación de orden cero 43
Cinética de liberación de primer orden. 44
Cinética de liberación modelo de Higuchi 45
Cinética de liberación modelo Hixson-Crowell 47
Cinética de liberación modelo Korsmeyer-Peppas....47
Cinética de liberación modelo Baker-Lonsdale 48
Cinética de liberación modelo Weibull. 49
Cinética de liberación modelo Gompert. 50
Cinética de liberación modelo Cooney....50
Formulación de medicamentos mediante calidad por diseño....51
Modelo de calidad por diseño....55
Elementos de calidad por diseño 56
Perfil del Producto Objetivo (TPP)....56
Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP) 56
Atributos Críticos de Calidad (CQA) 56
Atributos Críticos del Material (CMA) 57
Parámetros Críticos del Proceso (CPP). 57
Espacio del diseño. 57
Herramientas....58
Gestión de la Calidad del Riesgo (QRM). 58
Diseño de Experimentos (DoE). 61
Aplicación....62
Técnicas de caracterización....63

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) 64
Termogravimetría (TGA). 64
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO 66
Enfoque de la investigación 66
Diseño de la investigación 66
Variables 67
Proceso de formulación 69
Materiales y manufactura 69
Equipo 69
Materias primas. 70
Manufactura del hidrogel con base de quitosano. 72
Manufactura del andamio con base de quitosano. 73
Proceso método analítico 84
Materiales y manufactura. 84
Materiales. 84
Reactivos. 84
Equipo 84
Manufactura método analítico. 84
Proceso técnicas de caracterización. 86
Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). 86
Equipo 86
Condiciones. 86
Termogravimetría (TGA). 87
Equipo 87
Condiciones. 87
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS 88
Formulación solución polimérica 88
Estudio de preformulación 88
Estudio de preformulación para la inclusión de principios activos 89

Determinación de los parámetros críticos. 94
Caracterización del polímero y formulación desarrollada....100
Análisis Calorimetría diferencial de barrido (DSC). 100
Análisis termogravimétrico (TGA). 121
Estudio de la cinética de liberación 134
Análisis de la liberación del principio activo a través de hidrogel 32°C....137
Análisis de la liberación de principio activo a través del andamio a 32°C. 143
Cinética de liberación del andamio a 32°C. 149
Análisis de la liberación de principio activo a través del andamio a 39°C. 165
Cinética de liberación del andamio a 39°C. 169
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 172
Conclusiones....172
Recomendaciones 173
BIBLIOGRAFÍA....174

Contenido Tablas

Tabla 1. Propiedades físico-químicas del quitosano 70
Tabla 2. Propiedades físico-químicas de la gelatina 70
Tabla 3. Propiedades físico-químicas del alcohol polivinílico 71
Tabla 4. Propiedades físico-químicas del ácido cítrico 71
Tabla 5. Propiedades físico-químicas del ácido benzoico 71
Tabla 6. Propiedades físico-químicas del EDTA 72
Tabla 7. Propiedades físico-químicas del ácido acético 72
Tabla 8. Propiedades físico-químicas del metanol 84
Tabla 9. Fórmula cuali-cuantitativa de los prototipos de preformulación (en 50 mL) 89
Tabla 10. Perfil del Dexketoprofeno 90
Tabla 11. Fórmulas cuali-cuantitativas expresadas en %p/v para la fabricación del hidrogel 92
Tabla 12. Fórmulas cuali-cuantitativas expresadas en %p/v para la fabricación del andamio 93
Tabla 13. Elementos de Calidad por Diseño (QbD) de la formulación del hidrogel y del andamio 95
Tabla 14. Curva de calibración del dexketoprofeno trometamol 135
Tabla 15. Valores de la curva de calibración del dexketoprofeno trometamol 136
Tabla 16. Miligramos de principio activo por unidad de hidrogel de 50 mL 137
Tabla 17. Concentración ($\sqrt{\mu g * mL - 1}$) de las muestras del hidrogel tomadas por el disolutor 139
Tabla 18. Promedio concentración ($\sqrt{\mu g * mL - 1}$) de las muestras del hidrogel tomadas por el disolutor 139
Tabla 19. Correcciones de volumen en el factor de conversión utilizado para averiguar los miligramos de principio activo liberados a determinado tiempo 140
Tabla 20. Cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del hidrogel 141
Tabla 21. Promedio de la cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del hidrogel 141

Tabla 22. Porcentaje de principio activo liberado según etiquetado en cada unidad de hidrogel.....143
Tabla 23. Promedio del porcentaje de principio activo liberado según etiquetado en cada unidad de hidrogel.....143
Tabla 24. Miligramos de principio activo por unidad de andamio de 25 mL 144
Tabla 25. Concentración ($\sqrt{\mu g * mL - 1}$) de las muestras del andamio tomadas por el disolutor.....144
Tabla 26. Promedio de la concentración ($\sqrt{\mu g * mL - 1}$) de las muestras del andamio tomadas por el disolutor 145
Tabla 27. Cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del andamio 145
Tabla 28. Promedio de la cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del andamio 146
Tabla 29. Porcentaje de principio activo liberado según etiquetado en cada unidad de andamio 147
Tabla 30. Promedio del porcentaje de principio activo liberado según etiquetado en cada unidad de andamio 148
Tabla 31. Cinética de liberación para el andamio formulación #2.....149
Tabla 32. Cinética de liberación para el andamio formulación #4.....154
Tabla 33. Cinética de liberación para el andamio formulación #6.....159
Tabla 34. Miligramos de principio activo por unidad de andamio de 25 mL 165
Tabla 35. Concentración de principio activo liberado a través del andamio.....166
Tabla 36. Cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del andamio 166
Tabla 37. Promedio de la cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del andamio 167
Tabla 38. Porcentaje de principio activo liberado a través del andamio con respecto al etiquetado 168
Tabla 39. Cinética de liberación para el andamio formulación #6.....169

Contenido Figuras

Figura 1. Estructura del quitosano 37
Figura 2. Estructura de la quitina 38
Figura 3. Ecuación de la cinética de liberación de orden cero 43
Figura 4. Ecuación matemática de la cinética de liberación de primer orden 44
Figura 5. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación de primer orden 44
Figura 6. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Higuchi 46
Figura 7. Expresión de la ecuación matemática simplificada de la cinética de liberación del modelo de Higuchi 46
Figura 8. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Hixson-Crowell 47
Figura 9. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Korsmeyer-Peppas 48
Figura 10. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Baker-Lonsdale 48
Figura 11. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Weibull 49
Figura 12. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Gompertz 50
Figura 13. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Cooney 51
Figura 14. Espacios por tomar en consideración en QbD 58
Figura 15. Diagrama secuencial de una gestión del riesgo de calidad 60
Figura 16. Formulaciones después de terminar el proceso de agitación 74
Figura 17. Formulaciones transferidas a los vidrios reloj con la membrana de teflón 75
Figura 18. Formulación contenida en el vidrio reloj con la membrana de teflón 76
Figura 19. Muestra 1 de la formulación #2 del hidrogel 77
Figura 20. Muestra 2 de la formulación #2 del hidrogel 79
Figura 21. Muestra 1 de la formulación #4 del hidrogel 80
Figura 22. Muestra 2 de la formulación #4 del hidrogel 81

Figura 23. Muestra 1 de la formulación #6 del hidrogel 82
Figura 24. Muestra 2 de la formulación #6 del hidrogel 83
Figura 25. Equipo disolutor utilizado para realizar el proceso método analítico 85
Figura 26. Diagrama de Ishikawa 99
Figura 27. Resultado del análisis DSC del dexketoprofeno trometamol 100
Figura 28. Resultado del análisis DSC del quitosano 102
Figura 29. Resultado del análisis DSC del alcohol polivinílico (PVA) 103
Figura 30. Resultado del análisis DSC de la gelatina 104
Figura 31. Resultados del análisis DSC del ácido cítrico 105
Figura 32. Resumen del resultado del análisis DSC de los excipientes 105
Figura 33. Resultado del análisis DSC de la formulación #2 del hidrogel 106
Figura 34. Resultado del análisis DSC de la formulación #2 del hidrogel junto con los resultados del análisis DSC de los excipientes 108
Figura 35. Resultado del análisis DSC de la formulación #4 del hidrogel 109
Figura 36. Resultado del análisis DSC de la formulación #4 del hidrogel junto con el resultado del análisis DSC de los excipientes 110
Figura 37. Resultado del análisis DSC de la formulación #6 del hidrogel 111
Figura 38. Resultado del análisis DSC de la formulación #6 del hidrogel junto con el resultado del análisis DSC de los excipientes 112
Figura 39. Resultado del análisis DSC de las formulaciones #2, #4 y #6 del hidrogel 114
Figura 40. Resultado del análisis DSC de la formulación #2 del andamio 115
Figura 41. Resultado del análisis DSC de la formulación #2 del andamio junto con los resultados del análisis DSC de los excipientes 116
Figura 42. Resultado del análisis DSC de la formulación #4 del andamio 117
Figura 43. Resultado del análisis DSC de la formulación #4 del andamio junto con el resultado del análisis DSC de los excipientes 118
Figura 44. Resultado del análisis DSC de la formulación #6 del andamio 118
Figura 45. Resultado del análisis DSC de la formulación #6 del andamio junto con el resultado del análisis DSC de los excipientes 120
Figura 46. Resultado del análisis de la formulación #2, #4 y #6 del andamio 121
Figura 47. Resultado del análisis TGA del dexketoprofeno trometamol 122

Figura 48. Resultado del análisis TGA del Quitosano 124
Figura 49. Resultado del análisis TGA del alcohol polivinílico (PVA).....125
Figura 50. Resultado del análisis TGA de la gelatina 126
Figura 51. Resultado del análisis TGA de los componentes.....126
Figura 52. Resultado del análisis TGA de la formulación #2 del andamio.....127
Figura 53. Resultado del análisis TGA de la formulación #2 del andamio junto con el resultado del análisis del TGA de los componentes.....129
Figura 54. Resultado del análisis TGA de la formulación #4 del andamio.....129
Figura 55. Resultado del análisis TGA de la formulación #4 junto con el resultado del análisis TGA de los componentes 131
Figura 56. Resultado del análisis TGA de la formulación #6 del andamio.....131
Figura 57. Resultado del análisis TGA de la formulación #6 del andamio junto con el resultado del análisis TGA de los excipientes.....133
Figura 58. Resultado del análisis TGA de las formulaciones #2, #4 y #6 del andamio...133
Figura 59. Gráfica Curva de calibración del dexketoprofeno trometamol.....136
Figura 60. Gráfica cinética de orden cero andamio #2.....150
Figura 61. Gráfica cinética de orden uno andamio #2.....151
Figura 62. Gráfica raíz cúbica andamio #2 151
Figura 63. Gráfica raíz cuadrada andamio #2 152
Figura 64. Gráfica Weibull andamio #2.....153
Figura 65. Gráfica cinética de orden cero andamio #4.....155
Figura 66. Gráfica cinética de orden uno andamio #4.....155
Figura 67. Gráfica raíz cúbica andamio #4 156
Figura 68. Gráfica raíz cuadrada andamio #4 157
Figura 69. Gráfica Weibull andamio #4.....158
Figura 70. Gráfica cinética orden cero andamio #6 160
Figura 71. Gráfica cinética de orden uno andamio #6.....160
Figura 72. Gráfica raíz cúbica andamio #6 161
Figura 73. Gráfica raíz cuadrada andamio #6 162
Figura 74. Gráfica Weibull andamio #6.....163
Figura 75. Gráfica raíz cuadrada del andamio #6 a 39°C.....170

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

En el siguiente proyecto de investigación se fomentarán los aspectos más importantes relacionados con el desarrollo de una formulación con base de polímeros en amplia utilidad nanotecnológica, los cuales presentan modificaciones en el nivel estructural ante estímulos térmicos, por lo que se desea aprovechar dicha propiedad con el fin de inducir la liberación de potenciales sustancias activas por incorporar en la matriz de la formulación.

Planteamiento del problema

Una administración de fármaco eficiente abarca la liberación del principio activo en el lugar de acción dentro de un tiempo determinado. El término de administración tópica, se refiere a un sistema en el cual la formulación se aplica en ciertas áreas superficiales como la piel, los ojos, la nariz y la vagina para el tratamiento de enfermedades locales. Además, la fabricación de un sistema de administración tópica es un trabajo de cuidado, ya que se deben seleccionar de manera correcta, los materiales a utilizar y el principio activo que se liberará, debido a que las barreras que se encuentran en esta vía pueden provocar una limitación de la biodisponibilidad del fármaco (Singh Malik et al., 2016).

Actualmente en el mercado, los sistemas de liberación de principios activos de los parches tópicos, se llevan a cabo por medio de una descarga constante del fármaco en un tiempo determinado. Con estos sistemas, se logra una dosificación controlada del medicamento al ocasionar una mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente; no obstante, al ser la liberación paulatina genera en diversas ocasiones reacciones adversas como urticaria, picazón, sarpullido, entre otros, por el uso prolongado de estos (Heng, 2018).

A pesar de los efectos secundarios reportados los cuales se pueden presentar en las personas a la hora de utilizar un parche tópico, como los mencionados anteriormente, esta forma farmacéutica es de las vías de administración de fármacos antiinflamatorios más utilizados en la

población. Al ser colocado sobre la zona inflamada, los usuarios consideran que se obtiene un efecto terapéutico con mayor rapidez (Triviño & José, 2003)

Con el diseño de un sistema de liberación nanotecnológico tópico termo-respuesta, se logra aprovechar el cambio de la temperatura que ocurre en el nivel de la inflamación ya que, las manifestaciones de la inflamación, consisten en aumento de la temperatura, hinchazón, dolor, pérdida funcional y cambios del pH tisular. A la hora de percibir el estímulo de aumento de la temperatura, se dará la liberación de una cantidad suficiente y necesaria del fármaco, con esto la inflamación comenzará a disminuir y de esta manera también lo hará la temperatura, al provocar que el sistema detenga la liberación del principio activo. Así, al evitar una exposición prolongada del parche en la piel lo que podría ocasionar una irritación y logra una optimización de la terapia (Liechty et al., 2010).

En Costa Rica, no existe ningún dispositivo tópico termo-respuesta con características nanotecnológicas, por lo tanto, con el desarrollo de esta investigación se pretende brindar una solución innovadora para el mercado nacional. Lo anterior en razón de que, la fabricación de este tipo de productos nanotecnológicos, requiere menos materia prima para su fabricación, lo cual representa una ventaja con respecto de los productos tradicionales (Baudrit, 2007).

A partir de los expuesto anteriormente, nace la siguiente pregunta de investigación, ¿es posible diseñar un sistema de liberación tópico innovador basado en propiedades nanotecnológicas de polímeros sensibles a estímulos térmicos para el tratamiento de la inflamación? Dicha pregunta será desarrollada en el siguiente trabajo de investigación.

Objetivos

Objetivo General.

Desarrollar una formulación con base en un polímero sensible a estímulos térmicos, que induzcan cambios estructurales en la matriz polimérica para una liberación tópica controlada de fármacos anti-inflamatorios.

Objetivos Específicos.

- Determinar los parámetros críticos asociados a los prototipos en función de las materias primas y el proceso, para la obtención de una formulación con los atributos con la calidad deseados.
- Caracterizar al polímero y la formulación desarrollada mediante las técnicas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría (TGA), para el estudio de su compatibilidad fisicoquímica.
- Realizar un estudio del perfil de liberación de un principio activo modelo para la determinación de los parámetros cinéticos de liberación.

Justificación

Esta investigación surge con el propósito de desarrollar una solución innovadora en el nivel de productos farmacéuticos nanotecnológicos dentro del mercado costarricense, ya que, gracias a los avances de la nanotecnología, se brindan más oportunidades para su desarrollo. Uno de los principales beneficios de los productos nanotecnológicos es que, al ser de menor tamaño y ligeros, requieren cantidad inferior de materia prima para llevar a cabo su fabricación, esto genera una ventaja comparativa en relación con los costos de fabricación de los productos tradicionales (Baudrit, 2007).

La fabricación de un sistema nanotecnológico tópico de liberación termo-respuesta de posibles principios activos antiinflamatorios, se llevará a cabo con el objetivo de brindar beneficios a las personas que presentan un proceso inflamatorio agudo, ya que una de las principales manifestaciones en la inflamación es el aumento de la temperatura. Este incremento de temperatura provocará modificaciones a nivel estructural de los polímeros, generando un colapso en sus cadenas y como resultado, se dará una liberación a granel de los principios activos, convirtiéndose este sistema en un tratamiento alternativo e innovador contra la inflamación aguda (Liechty et al., 2010).

Por otra parte, al llevar a cabo el desarrollo de este tratamiento innovador, se podría evitar el principal inconveniente del uso de los parches tópicos tradicionales, el cual consiste en la aparición de reacciones alérgicas en la zona de aplicación, además de enrojecimiento y quemaduras. Estas reacciones se presentan habitualmente por el uso prolongado de dicha forma farmacéutica tradicional. Sin embargo, el tiempo de aplicación de los parches nanotecnológicos termo-respuesta dependerá del nivel de inflamación que el usuario presente. Esto en razón de que, la liberación del principio activo está relacionado con la temperatura a la cual se encuentre en la zona inflamada. Cuanto más rápido el principio activo logre disminuir la temperatura de la inflamación, menor será el tiempo de aplicación del parche nanotecnológico (León Regal et al., 2015).

Además de ser un tratamiento innovador, este sistema brindará una terapia más personalizada, al liberar el principio activo de acuerdo a los requerimientos que presente el paciente para alivianar las manifestaciones de la inflamación. Cabe destacar que, la terapia personalizada está mediada por la implementación de avances tecnológicos y está enfocada en brindar un modelo de atención que se logre ajustar al paciente (Hernández Betancourt & Serrano Barrera, 2014).

Otro punto destacable para el desarrollo de esta investigación, es el amplio conocimiento que se podrá aportar sobre el uso de la nanotecnología en el desarrollo de productos farmacéuticos. El papel que juega la nanotecnología al día de hoy es realmente importante, gracias a su precisión a la hora de administrar los principios activos al tejido objetivo. Además, en el campo de la medicina y la administración de fármacos, permite mitigar las limitaciones y problemas que presentan los productos farmacéuticos y sistemas de liberación de fármacos convencionales. La mayoría de los sistemas de liberación de drogas tradicionales, presentan una liberación inicial muy rápida después de su administración y los fármacos utilizados tienden a presentar una baja solubilidad, por el contrario, con los sistemas de liberación nanotecnológicos estos problemas se podrían solucionar (Farjadian et al., 2019).

Es importante destacar que se selecciona el principio activo, dexketoprofeno trometamol, para ser incorporado en el trabajo de investigación, porque en el mercado no existe ningún producto que sea un hidrogel/andamio con base en polímeros termorespuesta con este principio activo incorporado. Por la razón expuesta anteriormente, se desea brindar un aporte de innovación al proyecto.

Antecedentes

Antecedentes Históricos

La nanotecnológica es una ciencia multidisciplinaria, la cual adapta los principios de ingeniería y fabricación en el nivel molecular. La aplicación de la nanotecnología tiene como objetivo principal generar innovación en las distintas áreas donde se emplea, principalmente en medicina donde se le conoce como nanomedicina. La nanomedicina se define como "una rama de la nanotecnología con aplicaciones directas en Medicina, que podría permitir el abordaje de las enfermedades (diagnóstico, prevención y tratamiento) desde el interior del organismo"(Arellano et al., 2017, pp.530).

La fabricación de estructuras de tamaño nano escala para el diagnóstico de enfermedades, biosensores y de sistemas de liberación de drogas locales, es uno de los principales campos de la nanomedicina que se mantiene en constante desarrollo. La administración de fármacos ha presentado grandes cambios y avances debido a la influencia provocada por la nanotecnología, donde la ingeniería de tejidos también se ha visto impactada por el desarrollo de componentes de tamaño nanométrico. Por medio de los avances que genera la nanotecnología se permite administrar diversos principios activos que han perdido su eficacia debido a la baja biodisponibilidad. Aunque las formulaciones de nanopartículas presentan un grado mayor de dificultad a la hora de su fabricación en comparación con las micropartículas, estas generan una gran ventaja la cual consiste en su mayor capacidad para atravesar las barreras de las membranas (Emerich & Thanos, 2003).

Las primeras innovaciones en el área de la nanomedicina se llevaron a cabo en el año 1960, con el desarrollo de las vesículas lipídicas; estas fueron los primeros sistemas de administración de fármacos donde se implementó la nanotecnología y posteriormente, se les asignó el nombre de liposomas. Seguidamente, en 1976 se describió un sistema polimérico de liberación controlada con el cual se logró la administración de macromoléculas. Sin embargo, los sistemas más innovadores, capaces de liberar el principio activo ante cambios en el pH, se descubrieron alrededor del año 1980 junto con el primer ejemplo de direccionamiento celular específico. En 1987 se describió el primer liposoma de circulación larga y gracias a esto, se demostró que el incrementar los tiempos

de circulación de los liposomas y nanopartículas poliméricas se lograba por medio del uso de polietilenglicol (PEG) (Farokhzad & Langer, 2009).

Antecedentes Internacionales

Un primer trabajo corresponde a Kryscio et al. (2010), quienes redactaron "*Polymers for Drugs Delivery Systems*", se describe por medio de una revisión, los sistemas fundamentales de administración de fármacos a través de las barreras fisiológicas. El avance en la administración de fármacos inicia con la implementación de vehículos poliméricos que provocan la liberación de principios activos, esto lleva al término de polímeros ambientalmente sensibles o polímeros inteligentes; los cuales presentan una capacidad distinta al sufrir un cambio físico o químico en respuesta a un estímulo externo. Los principales estímulos que dan inicio con las modificaciones de los polímeros son cambios de temperatura y de pH. Los estímulos físicos (temperatura) regulan directamente el nivel de energía del sistema polímero/disolvente y provoca una respuesta del polímero en algún nivel energético crítico. Los estímulos químicos (pH) generan respuesta al alterar las interacciones moleculares presentes entre el polímero y el disolvente, al regular el equilibrio hidrófobo/hidrófilo o entre las cadenas de polímeros. La constante investigación en el área de polímeros para su uso en tratamientos, ha generado éxito en la medición de la administración segura y eficaz de agentes bioactivos para tratar enfermedades. También, se logró comprender cómo los polímeros y los productos poliméricos interactúan con los sistemas biológicos.

En el estudio titulado "*Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery*" realizado por Attama, Ogbonna y Uchechi en el 2014, con el objetivo de mencionar y determinar el potencial que presentan las nanopartículas para la administración de fármacos de manera eficaz a través de la barrea cutánea, indica que la alta afinidad que presentan las nanopartículas por la membrana celular se da a raíz de las interacciones electrostáticas. Debido a esto, para la administración de medicamentos tanto tópicos como transdérmicos, se han fabricado nanopartículas como liposomas, portadores lipídicos nanoestructurados, nanopartículas con base en polímeros, entre otros; estos han logrado superar las deficiencias que presentan los tradicionales sistemas de liberación de fármacos tópicos (pomadas, geles, etc.). Por medio de lo expuesto, se

logró concluir que las nanopartículas poseen un gran potencial para la administración de medicamentos a través de la barrera cutánea y su efectividad es mayor en comparaciones con los sistemas de administración de fármacos tópicos tradicionales.

El artículo, "*Temperatue-responsive polymers: properties, synthesis and applications*", se relaciona con el tema de los polímeros sensibles al ambiente o polímeros inteligentes, ya que se describe la transición de fase que experimentan los polímeros provocada por los cambios de temperatura en una solución acuosa. Las fases de transición son la LCST (lower critical solution temperature, por sus siglas en inglés) y UCST (upper critical solution temperature, por sus siglas en inglés). La comprensión de las fases de transición, permitió la fabricación de termómetros de polímeros con el objetivo de poder conocer la temperatura dentro de las células vivas. A través de lo mencionado, se llega a la conclusión de que los polímeros solubles en agua experimentan transición de fase LCST y, por lo tanto, son los que presentan más avances y desarrollos. Existe un gran desafío por la elaboración de polímeros con una transición UCST, debido a que estos se ven fuertemente afectados por impurezas iónicas menores y por la fuerza iónica de la solución. Hoogenboom (2014)

Continuando con el tema del uso de nanoparticulas para la administración de fármacos tópicos, en el artículo de "*Nanoparticles and Nanofibers for Topical Drug Delivery*", en el cual se pretende brindar por medio de una revisión bibliográfica, una descripción general y completa sobre el uso de nanopartículas y nanofibras para la administración tópica de fármacos. El uso de nanopartículas para a administración de fármacos tópicos mejora la solubilidad de fármacos de carácter hidrofóbicos. Los polímeros son los nanomateriales que se utilizan más comúnmente, y su fabricación con base de quitosano ha sido de los sistemas más estudiados para aplicaciones de administración tópica de fármacos. Gracias a la nanotecnología, se ha logrado dar un enfoque a la administración de fármacos que son capaces de reducir la inflamación y los efectos en la función de barrea de la piel. Tras la revisión realizada, se concluye que las nanopartículas presentan un potencial para la administración de fármacos a través de la barrera cutánea. Aunque se ha demostrado que la nanotecnología es confortante en aplicaciones tópicas, es necesario la realización de estudios cuantitativos sobre la dosis y exposición de las nanopartículas. Goyal, Kaplan, Kohn y Macri (2015).

En cuanto al uso de la nanotecnología para el tratamiento de patologías específicas, Boehm, Chakravarthy y Christo, elaboraron un artículo en el 2018, con el objetivo de realizar una recopilación de los datos más importantes sobre estudios tanto clínicos como preclínicos del uso de la nanotecnología como tratamiento del dolor agudo y crónico. La revisión de informes publicados de estudios clínicos relacionados con el uso de la nanotecnología en la aplicación como tratamiento para el dolor, fue la metodología empleada para llevar a cabo dicha investigación. Dentro de los resultados más importantes se tiene que por medio de la nanotecnología, se logran desarrollar nuevos sistemas de administración de fármacos para controlar el dolor de una manera más rápida y eficaz al evitar efectos secundarios. Además, dentro de las ventajas más importantes de la aplicación de la nanotecnología en esta área, es que los liposomas y otros compuestos lipofílicos son realmente seguros, al poder desintegrarse de manera fácil a componentes elementales. Estos resultados fueron descritos en el artículo "*Nanotechnology: A Promising New Paradigm for the Control of Pain*", con los cuales se logró concluir que el desarrollo de aplicaciones de nanomedicina para el tratamiento del dolor, debe ser considerado por los especialistas en salud y así mejorar la atención de los pacientes con dolor.

Recientemente, se describió que la administración de principios activos por medio de la absorción percutánea se mantiene en una constante evolución, ya que estos productos pueden generar un efecto tanto local como sistémico. Benson, Grice, Mohammed, Namjoshi y Roberts (2019), consideran que la constante innovación que se da en el área de sistemas de administración de fármacos tópicos y transdérmicos ha permitido tener un mejor control sobre la dosificación que se administra, sobre la administración en un sitio específico y a su vez, sobre la mejoras que se dan en la penetración, permitiendo que sean cada vez más la cantidad de medicamentos que se pueden liberar por esta vía. Por medio de la nanotecnología, se ha logrado mejorar el comportamiento de fármacos poco solubles en agua, permitiendo implementar perfiles de liberación de fármacos programables. Por medio de lo descrito anteriormente en el artículo "*Topical and Transdermal Drug Delivery: From Simple Potions to Smart Technologies*", se llega a la conclusión dé que la piel es un elemento muy importante para la administración local y sistémica de fármacos, lo que ha permitido que se dé una evolución de los productos como soluciones y ungüentos simples hasta sistemas nanotecnológicos.

Antecedentes nacionales

Inicialmente en el nivel nacional, Madrigal, Sánchez, Sibaja y Vega (2007), llevaron a cabo un trabajo con el objetivo de realizar una caracterización física y química del quitosano que se obtiene a partir de los desechos de las industrias del camarón langostino *Pleuroncodes planipes*, esto nace a partir de querer obtener nuevos productos para la utilización en la ingeniería de tejidos. La metodología comienza a partir de la fabricación de hidrogeles de quitosano combinados con agentes químicos (glutaraldehido y glioxal) y porteriormente, se realizó la caracterización física y química. Los resultados expuestos en el estudio "Síntesis y Caracterización de Hidrogeles de Quitosano obtenido a partir del camaron langostino (*Pleuroncodes plenipes*) con potenciales Aplicaciones Biomédicas", se determinó que el hidrogel con base de quitosano en conjunto con glioxal al 20% presentó condiciones más óptimas para su uso como soporte para el crecimiento de fibroblastos humanos.

En el artículo "Vesículas liposomales estabilizadas con quitosano: estudio electrocinético", se planteó la preparación de suspensiones estables de liposomas recubiertos por quitosano al utilizar el método de gelación iónica. Dentro de sus resultados más relevantes, se observó que en ausencia de quitosano se obtuvo un cambio de -70mV en la carga de las partículas a +40mV cuando se agregó el quitosano. Hubo un incremento significativo en la estabilidad de los liposomas recubiertos a largo tiempo, en comparación con los no recubiertos, este resultado brinda mayores fuerzas repulsivas de interacción. A través de esto, se concluye que es posible recubrir liposomas con biopolímeros, agregando biopolímeros catiónicos, como el quitosano, en una suspensión de liposomas aniónicos como lo son las vesículas de lecitina de soja y, por último, los liposomas recubiertos revelan una mayor estabilidad. Dicho artículo mencionado anteriormente, fue elaborado por Madrigal, Molina, Porras, Vega y Vila (2010).

En el estudio realizado por Alverenga, Calvo, Castro, Centeno, Ramos, Rojas, Vega y Zamora (2014) el cual porta con el título "Membranas de colágeno y quitosano de fuentes alternativas: evaluación para su uso potencial en ingeniería de tejidos", presentó como objetivo principal realizar una evaluación de un biomaterial de colágeno y quitosano, para realizar cultivos

de células epiteliales con el fin de incentivar el uso y desarrollo de nuevas aplicaciones terapéuticas en Costa Rica. Para la realización de dicho estudio se llevó a cabo una evaluación de membranas biopoliméricas de colágeno y de quitosano proveniente de material que se considera como desecho en la industria pesquera, esto para elaborar cultivos de fibroblastos dérmicos. Se utilizaron matrices de 100% colágeno, 100% quitosano y colágeno: quitosano en diferentes proporciones (8:2, 6:4 y 4:6). Además, se les efectuó una esterilización por diferentes métodos, al incorporar tratamientos químicos con etanol, antibióticos y acetonas, y físico como rayos x, radiación UVC. El resultado mostrado fue que utilizando el método de incubación con antibióticos y antimicóticos durante 48 horas fue la única manera con la cual se obtuvo una desinfección eficaz sin provocar una alteración en la integridad de los biomateriales, lo cual concluye que desde un punto de vista de costo-efectividad los métodos de esterilización no son 100% satisfactorios y que además, la combinación colágeno: quitosano muestra mejores resultados para la elaboración de tejidos ya que brindan mejores condiciones tanto en la estabilidad de la membrana como en la adhesión de las células.

Continuando con el tema del uso de quitosano, en el 2018, se presentó una investigación la cual se enfocó en la fabricación de vesículas liposomales con base de L- α-fosfatidilcolina (PC) y por mezclas de PC/fosfolípidos. Se realizó una evaluación para determinar las modificaciones que se presentan en la mezcla de fosfatidilcolina y dimiristoilfosfoglicerol sal de sodio (DMPG-Na) por medio de calorimetría de titulación isotérmica. Además, los efectos sobre la adsorción del polímero sobre la carga superficial, el tamaño y las estructuras de las vesículas se determinaron a través de técnicas de dispersión de luz (DLS) y por medio de la medición del potencial Z al utilizar microscopía electrónica de barrido criogénico (Cryo-SEM) y calorimetría de titulación isotérmica. Los resultados mostraron que a la hora de agregar fosfogliceroles en la formulación de vesículas con base de PC se obtuvo una disminución en el tamaño y polidispersidad de las partículas. Cuando se adicionaron concentraciones de quitosano provocó que las vesículas se agregaran, este efecto fue mucho mayor en el sistema compuesto por DMPG-Na y quitosano. Por medio de los resultados mostrados, se logró concluir que, cuando se da la adición de fosfogliceroles a las dispersiones de PC esto generó una mayor uniformidad en las dimensiones de las vesículas y con respecto al potencial Z un valor negativo, obteniendo nanopartículas más estables. El estudio fue realizado por Alvarado, Madrigal, Redondo, Rojas, Soto y Vega (2018), titulado “Caracterización estructural de vesículas modificadas con quitosano”.

Proyecciones

- Se pretende obtener un sistema termo-respuesta con características nanotecnológicas, alternativo e innovador para la liberación tópica de fármacos anti-inflamatorios, capaz de disminuir los efectos adversos debido a la exposición de la piel a sistemas de liberación convencionales.
- Se desea determinar los parámetros críticos de los prototipos en función de las materias primas para llevar a cabo la formulación del sistema de liberación nanotecnológico con atributos de calidad.
- Se pretende ampliar el conocimiento sobre el uso de la nanotecnología para el desarrollo de productos farmacéuticos innovadores capaces de brindar una terapia más eficiente, al dejar atrás las limitaciones de los productos convencionales.
- Se espera determinar los parámetros cinéticos del sistema nanotecnológico desarrollado a la hora de realizar la liberación de sustancias hidrofílicas e hidrofóbicas a distintas temperaturas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Nanotecnología

La nanotecnología se define como el área capaz de conocer y controlar la materia en dimensiones cercanas al intervalo de 1 a 100 nanómetros. Esta ciencia se encarga del estudio para llevar a cabo la fabricación tanto de estructuras como dispositivos en una dimensión de nanómetros, donde el prefijo nano indica $\sqrt{10^{-9}}$. El origen de esta área se debe al avanzado descubrimiento de nuevas propiedades de la materia, debido al estudio y desarrollo de mejores materiales, dispositivos y sistemas (Villafuerte, 2009)

Foladori y Záyago (2010), establecen que Miller y Senjen explican en el 2008 lo siguiente: "el término "nanotecnología" no describe a una sola técnica, sino que engloba a una serie de tecnología que operan a escalas de los componentes básicos de los materiales biológicos y manufacturados, es decir, a "nanoescala". Se ha definido provisionalmente a la nanotecnología como toda tecnología relacionada con materiales, sistemas y procesos que operan a una escala de 100 nanómetros (nm) o menos. Los nanomateriales han sido definidos como aquellos que tienen una o más dimensiones que miden 100 nm o menos, o que tienen al menos una dimensión a esta escala que afecta el comportamiento y las propiedades de los materiales".

Emerich y Thanos (2003), "mencionan que la nanotecnología abarca un campo científico multidisciplinario lo que permite la fabricación de sistemas o dispositivos en el nivel molecular. En dicha fabricación, los componentes mecánicos, químicos y biológicos brindan un funcionamiento con mayor velocidad". (p. 65). Lo antes descrito hace referencia a lo mencionado por Aguado, González y Rojas (2016), donde indican que "el objetivo principal de la nanotecnología es el estudio de las propiedades físicas y químicas de las nanoestructuras, dentro de las cuales se pueden mencionar la conductividad eléctrica, magnetismo, reología, propiedades de superficie, entre otras".

Se presentan diversas áreas que han sido impactadas por la nanotecnología. Un ejemplo de esto es la fusión de la nanotecnología con las ciencias farmacéuticas y la medicina, ya que han

generado una evolución en el nivel tecnológico en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Debido a esto, se da origen al concepto de nanomedicina. (Aguado, González y Rojas, 2016).

Nanomedicina

La nanomedicina es la rama de la nanotecnología aplicada al diagnóstico, prevención y al tratamiento de las enfermedades y, además, al proceso de entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos los cuales se presentan al inicio y transcurso de una determinada enfermedad. Las tres principales áreas en el nivel de la medicina en las cuales se pretenden satisfacer por medio de los avances en nanotecnología, son las siguientes:

- Liberación de fármacos e ingeniería de tejidos
- Diagnóstico de enfermedades
- Terapia y diagnóstico (teranóstico)

De las tres áreas, la de mayor interés para dicho trabajo de investigación es la liberación de fármacos ya que, su enfoque principal es el desarrollo de biomateriales nanoestructurados para la fabricación de sistemas que transporten y entreguen principios activos de manera controlada (Aguado, González y Rojas, 2016).

El principal objetivo de la nanomedicina consiste en llevar a cabo un desarrollo de herramientas para diagnosticar, prevenir y tratar enfermedades de manera más eficaz y personalizada. Por medio de dispositivos, sistemas y tecnologías que utilizan nanoestructuras, se logra identificar y estudiar las interacciones que ocurren a nanoescala. Sin embargo, uno de los principales obstáculos que se presentan durante el desarrollo de nuevos avances en la nanomedicina, es lograr una nanoterapia dirigida únicamente a los tejidos y órganos enfermos y así, evitar el daño a células sanas lo que daría como resultado una disminución en los efectos adversos (Lechuga, 2011).

Avances de la nanomedicina en el mercado

Aguado, González y Rojas (2016) indican dos nanofármacos para el tratamiento del cáncer que se encuentran en el mercado, uno de ellos es Doxil® y Abraxane®. Este último fue introducido al mercado en el año 2005 como tratamiento para el cáncer de mama, pulmón y páncreas, está compuesto de nanopartículas de albúmina cargadas de paclitaxel. Es considerado como un medicamento exitoso, ya que su perfil de toxicidad es razonable.

Por otro lado, el medicamento Doxil® se compone del principio activo doxorrubicina encapsulado en un sistema de liposomas funcionalizados con polietilenglicol. En 1996 fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), ya que al inicio doxorrubicina era utilizado de manera libre. Aunque es uno de los agentes anticancerígenos más efectivos contra diversos tipos de cáncer incluyendo leucemia, pulmón, ovario y mama, este principio activo actúa aleatoriamente en el organismo, lo que genera efectos adversos severos, donde el más grave de ellos es la cardiotoxicidad irreversible dosis dependiente, el cual puede llegar a provocar una mortalidad a 2 años de hasta un 60%, por esta razón, se limitó el uso de doxorrubicina libre. Pero, gracias a la eficacia obtenida al encapsular el principio activo en sistemas liposomales, se ha logrado demostrar la efectividad equivalente a los tratamientos convencionales contra el cáncer, y con una disminución de los efectos adversos (Aguado, González y Rojas, 2016).

Nanosistemas de liberación de fármacos

Para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos de manera controlada se ha implementado la nanomedicina para su solución. Se pretende hacer uso de nanoestructuras que transporten el fármaco hasta la zona que se encuentre dañada, liberándolo como respuesta ante un determinado estímulo gracias a su capacidad de reconocimiento únicamente de dicha zona. Para que la velocidad de liberación del fármaco sea efectiva, se debe realizar mediante una variación de ciertas condiciones en la zona dañada como cambios en el pH o temperatura. Sin embargo, dicha liberación también se puede llevar a cambio por medio de un control del proceso de degradación del material encapsulante, permitiendo de esta manera la liberación del fármaco de manera controlada (Lechuga, 2011).

Los sistemas de liberación más avanzados están compuestos de materiales muy diversos, pero se clasifican en dos grupos principales. El primero de ellos son las nanoestructuras orgánicas, que son materiales poliméricos con los cuales se construyen nanoesferas, nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco. El otro grupo de materiales son las nanoestructuras inorgánicas, donde se encuentran las nanopartículas de óxidos metálicos, nanopartículas de sílica mesoporosa y nanotubos de carbono. (Aguado, González y Rojas, 2016).

Los nanosistemas de liberación de principios activos transportan fármacos con mayor estabilidad ante procesos de degradación desde que el fármaco es administrado hasta que alcanza el sitio de acción o de absorción. También, generan una difusión facilitada a través de las barreras biológicas, como la mucosa gastrointestinal, mucosa respiratoria, piel o barrera hematoencefálica. Además, se obtiene una mayor capacidad para alcanzar el órgano o tejido diana y a la vez poder controlar la liberación del fármaco (Caicedo, Guerrero y Guerrero, 2017)

Caicedo, Guerrero y Guerrero (2017), recalcan que los nanosistemas más utilizados en la aplicación médica en la actualidad son los siguientes:

- Liposomas: para la entrega de medicamentos son los más usados desde 1990. Son vesículas en las cuales el volumen acuoso es similar al de la membrana celular. Pueden presentar un tamaño menor al de los poros vasculares de los tumores sólidos, por lo que son muy utilizadas como transportadores de agentes quimioterapéuticos.
- Gotas cuánticas: están compuestos por un agregado de átomos de los grupos de la tabla periódica. Presentan propiedades ópticas y electrónicas lo que le permiten emitir fluorescencia. Son utilizadas en inyección intravenosa para realizar diagnóstico imagenológico.
- Nanopartículas: son sistemas de gel sintetizados a partir de polímeros naturales los cuales portan una sustancia activa. Al presentar una mayor estabilidad y mejores propiedades relacionadas con el control de la liberación de principios activos, se consideran transportadores superiores a los liposomas. Por esta razón, son utilizados

para administrar gran cantidad de fármacos como antivirales, antiparasitarios, citostáticos, antibióticos, vitaminas, proteínas y péptidos.

- Dendrímeros: corresponden a moléculas esféricas estables.

Las moléculas del fármaco pueden ocasionar efectos secundarios o indeseables, ya que puede alcanzar regiones o tejidos sanos. Por el contrario, cuando el principio activo es administrado por medio de una nanopartícula se condiciona la distribución de esta, esto se debe por sus propiedades físico-químicas. Al poder controlar la absorción o la concentración del fármaco en el sitio de acción, disminuye los efectos adversos que se pueden presentar y aumentar el índice terapéutico (Caicedo, Guerrero y Guerrero, 2017).

Sistemas de liberación de fármacos con base de polímeros

Peña (2016), menciona que las formas farmacéuticas que presentan una velocidad y lugar de liberación del principio activo distinto al de las formas farmacéuticas de liberación convencional administrada por la misma vía, son llamadas formas farmacéuticas de liberación modificada. Por medio de estos sistemas, se da una reducción de la cantidad de dosis del fármaco lo que provoca una mejoría en la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes y, además, se logra un mejor control del lugar donde se libera el fármaco.

Las convencionales formulaciones de administración de fármacos han generado una gran contribución al tratamiento de enfermedades, sin embargo, desde el inicio de la aparición de las terapias biológicas potentes y específicas los sistemas de administración de fármacos inteligentes ha tomado más fuerza. Para brindar el nombre de sistema de liberación inteligente, éste debe sustentar la necesidad de focalización específica, transporte intracelular y ser biocompatibles.

Sistemas controlados por difusión

La difusión es un proceso en el cual partículas son introducidas en un medio que inicialmente no estaba compuesto por ellas. Los sistemas que cuentan con una difusión controlada son de naturaleza simple y monolítica. Consiste principalmente en la disolución de un fármaco en

una matriz no hinchable o completamente hinchada que no se degrada durante su vida terapéutica o en la dispersión del fármaco si la concentración excede el límite permitido de solubilidad del polímero (Liechty et al., 2010).

Sistemas activados por solventes

Cuando se trata de sistemas hinchables, los fármacos son incorporados en polímeros o hidrogeles hidrófilicos deshidratados. Cuando el disolvente acuoso plastificante no se encuentra, la difusión de estos sistemas suele ser baja. Una vez en presencia de un ambiente acuoso, estos hidrogeles absorben agua y se hinchan. En caso de que el polímero no se encuentre cristalino, la disolución provoca erosión (Liechty et al., 2010).

Los dispositivos que utilizan el sistema de hinchamiento controlado para la administración de fármacos, sufren una transición del estado vítreo al gomoso durante el proceso de hinchamiento del disolvente, lo que genera una relajación por parte de las cadenas del polímero y de esta manera, se disuelven los depósitos del fármaco. En estos sistemas, ocurren dos procesos distintos, difusión e hinchamiento. La difusión se da en el límite del fármaco disuelto en la fracción del volumen del disolvente, el cual se encuentra en el núcleo de la matriz polimérica. El proceso de hinchamiento se produce a medida que el agua se absorbe en la matriz, lo que genera un aumento de la motilidad de la cadena (Liechty et al., 2010).

Sistemas biodegradables

Este tipo de sistemas forma parte de una clase importante de materiales para la administración de fármacos. El proceso de erosión ocurre por la disolución de los fragmentos de cadena en sistemas no reticulados sin provocar alteraciones químicas en la estructura molecular. Para que pueda ocurrir la disolución, el polímero debe absorber el disolvente acuoso que se encuentre circundante e interactuar con el agua a través de interacciones de carga. La degradación de la superficie se da por la eliminación progresiva de la matriz, pero manteniendo el volumen del polímero sin cambios. Por el contrario, la degradación en masa, no ocurre ningún cambio en el tamaño físico del portador polimérico hasta que se degrade por completo (Liechty et al., 2010).

Liechty et al. (2010) agrega que, el problema que presentan los polímeros biodegradables es la incertidumbre existente sobre la seguridad de los productos de degradación. La toxicidad es difícil de determinar experimentalmente, aunque al ser administrador por vía parenteral, éstos se degradarían en compuestos metabólicos pequeños de los cuales se sabe que no son tóxicos, y poseen un tamaño suficientemente pequeño para lograr ser eliminados por las rutas metabólicas de eliminación del organismo.

Tipos de polímeros responsables de la entrega de medicamentos

Los polímeros forman parte de un papel importante en los productos farmacéuticos. Los cambios de temperatura y pH son usados comúnmente para desencadenar cambios de comportamiento de los polímeros inteligentes, además, se pueden hacer uso de otros estímulos como fuerza iónica, potencial redox, radiación electromagnética, agentes químicos o bioquímicos, entre otros. Estos estímulos se pueden clasificar en dos grupos, por un lado, están los estímulos físicos que hacen referencia a temperatura, ultrasonidos, luz y campos eléctricos y magnéticos; y, por otro lado, los estímulos químicos, donde se encuentran el pH, potencial redox, fuerza iónica y agentes químicos (Liechty et al., 2010).

Al agregar a lo anterior, los estímulos físicos modulan directamente el nivel de energía del sistema polímero/solvente e inducen una respuesta del polímero hacia un nivel energético crítico y los estímulos químicos, generan una respuesta al alterar las interacciones moleculares entre el polímero y el disolvente o entre las cadenas del polímero (Liechty et al., 2010).

Polímeros sensibles a la temperatura

Debido a la facilidad de modulación y aplicabilidad de la temperatura en la administración de fármacos, este estímulo ha sido investigado ampliamente. De acuerdo con Liechty et al. (2010) describe que, un polímero termosensible, por debajo de su temperatura de solución crítica más baja (LCST) la cual es cerca de los 32°C, éste se encuentra como un espiral hidrófilo, mientras que

cuando se encuentra por encima de la LCST, las cadenas del polímero termosensible colapsan de manera brusca y se transforma en un glóbulo hidrófobo.

Los polímeros sensibles a la temperatura pueden ser aplicados de manera externa no invasiva. Existen tres clases principales de polímeros sensibles a la temperatura. El primero de ellos son los materiales con memoria de forma, estos son elastómeros y termoplásticos, pueden ser deformados en cualquier forma cuando se les aplica calor. Luego están los polímeros líquidos cristalinos, los cuales están conformados por una fase cristalina líquida, estado vítreo y una fase gomosa isotrópica. Cuando el polímero se somete a calor, la cadena principal se contrae a un estado de espiral. Por último, el tercer tipo de polímero termosensible son los polímeros que experimentan una transición de fase líquido-líquido de solución como respuesta al cambio de temperatura, esto quiere decir que la separación de fases se da desde una solución homogénea a una fase de polímero concentrado a una fase polímero diluido. Esta transición se logra observar cuando se da el cambio de una solución transparente a una solución turbia (Hoogenboom, 2014).

Las distintas transiciones de fases poliméricas que pueden ocurrir en soluciones acuosas corresponden a la transición LCST y la transición UCST. Los recientes informes que evalúan la temperatura de transición de fase a una determinada concentración del polímero se realizan mediante mediciones de turbidez, esto quiere decir, que se mide la dispersión de luz de una solución de polímero a 500-700nm en función de la temperatura (Hoogenboom, 2014).

Polímeros con comportamiento de temperatura de solución crítica inferior (LCST).

Los polímeros que sufren una transición LCST en agua son solubles en este mismo medio mientras se encuentre a bajas temperatura, y cuando se da un aumento de temperatura las fases se separan. Termodinámicamente, lo anterior significa que la energía libre de Gibbs a la hora de disolver polímeros en agua tiene un valor negativo a bajas temperaturas, y se vuelve positivo al aumentar la temperatura. En otras palabras, a temperaturas elevadas, las moléculas de agua harán el agua a granel provocando que las cadenas de los polímeros queden parcialmente deshidratadas generando un colapso (Hoogenboom, 2014).

La LCST depende principalmente de la estructura que presente el polímero, ya que se puede afirmar que los polímeros que se encuentren mejor hidratados presentarán una LCST mayor en comparación con los polímeros que estén menos hidratados. El aumento del peso molecular de un polímero, genera una disminución en su nivel de hidratación y como consecuencia, se obtendría un LCST más bajo (Hoogenboom, 2014).

Polímeros con comportamiento de temperatura de solución crítica superior (UCST).

Si las cadenas que componen el polímero presentan interacciones asociativas fuertes las cuales deben romperse tras la disolución del polímero, puede provocar que el polímero sea insoluble si la pérdida de energía es mayor que la ganancia de energía tras la disolución. La hidratación se vuelve dominante debido a que la fuerza de interacción asociativa supramolecular disminuye con el aumento de temperatura, como consecuencia se obtiene la disolución del polímero (Hoogenboom, 2014).

La transición de fase UCST en el agua se basa principalmente en interacciones asociativas, la dependencia de la temperatura de transición se relaciona directamente con la fuerza de las interacciones supramoleculares. Las cadenas laterales hidrófobas disminuyen la solubilidad del polímero y por lo tanto disminuye la transición de LCST, sin embargo, este entorno hidrófobo mejora la fuerza de los enlaces de hidrógeno, lo que ocasiona una temperatura de transición UCST más elevada (Hoogenboom, 2014).

Implicación de los polímeros sensibles a la temperatura en afecciones inflamatorias.

La inflamación es una respuesta a diferentes agresiones endógenas o exógenas, y tiene como objetivo principal erradicar la causa inicial de la lesión celular. El proceso general de la inflamación comienza con la localización del lugar que se encuentra alterado, proceder a la eliminación de las partículas extrañas y células anormales y de esta manera, reparar el tejido dañado (Alvarado et al., 2015).

Tipos de inflamación

La inflamación se puede clasificar en aguda y crónica, se diferencian principalmente por el tiempo de duración, ya que la inflamación aguda dura menos de 6 meses y se caracteriza por la migración predominante de neutrófilo hacia los tejidos extravasculares, y la inflamación crónica más de 6 meses y se relaciona con la presencia de linfocitos y macrófagos, además de proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis del tejido. Diversos factores pueden influir en el proceso de evolución de ambos tipos de inflamación (Grossman & Porth, 2014. p.597).

Inflamación aguda

La inflamación aguda se caracteriza por ser una reacción temprana, casi inmediata, que ocurre en los tejidos locales y en los vasos sanguíneos de la lesión. El objetivo principal de este tipo de inflamación consiste en eliminar el agente lesivo y evitar la extensión del daño tisular. Las infecciones, reacciones inmunitarias, traumatismos contusos o penetrantes, agentes físicos o químicos y la necrosis tisular, son los principales estímulos que provocan el desarrollo de una inflamación aguda. Además, la inflamación aguda está compuesta por la fase vascular y la fase celular, donde también tejidos y células como las células endoteliales, los leucocitos circulantes, células del tejido conectivo y componentes de la matriz extracelular participan en dichas fases (Grossman & Porth, 2014. p. 598).

En la fase vascular, las arteriolas y las vénulas de la microcirculación se ven afectadas debido a los cambios vasculares que experimentan producto de la inflamación. Cuando se da el proceso de inflamación, dichos cambios aparecen poco tiempo después, generando vasodilatación, alteraciones en el flujo sanguíneo, incremento de la permeabilidad vascular y escape del fluido hacia los tejidos extravasculares. La vasodilatación es incitada por la acción de mediadores como la histamina y el óxido nítrico, y, además, es el primer cambio que ocurre cuando se da la inflamación, seguida de una contracción de las arteriolas. Las arteriolas se ven afectadas primero por la vasodilatación, generando la apertura de los lechos capilares en la zona inflamada, como consecuencia, la región se congestiona y genera eritema (enrojecimiento) y aumento de la temperatura (Grossman & Porth, 2014. p. 604-605).

Después de la vasodilatación, ocurre un aumento de la permeabilidad de la microvasculatura con escape de exudado hacia los espacios extravasculares, dicha pérdida ocasiona un aumento en la concentración de los componentes de la sangre, detención del flujo y la coagulación de la sangre en la zona lesionada. Esto ocurre con el propósito de evitar la expansión de los microorganismos infecciosos. El edema, el dolor y el deterioro de la función se generan por el desplazamiento de líquido hacia los tejidos, ocasionado por la pérdida de proteínas plasmáticas, la disminución de la presión oncótica intracapilar y el aumento de la presión oncótica del fluido intersticial. El aumento de la permeabilidad que ocurre principalmente en la inflamación aguda proviene de la formación de brechas endoteliales en las vénulas. Cuando se da la unión de los mediadores químicos con sus respectivos receptores en el endotelio, genera la contracción de las células endoteliales y la separación que se produce entre las uniones intercelulares (Grossman & Porth, 2014. p. 605).

Inflamación crónica

El segundo tipo de inflamación corresponde a la inflamación crónica, a diferencia de la aguda, la crónica es de larga duración y puede desarrollarse como consecuencia de un proceso inflamatorio agudo recurrente o ya sea progresivo. La principal característica es la infiltración por parte de los macrófagos y linfocitos, en vez del flujo de los neutrófilos como ocurre en la inflamación aguda. En la inflamación crónica existe un riesgo mayor de cicatrización y deformidad en comparación con la inflamación aguda. Los cuerpos extraños, diversos virus, bacterias, hongos y parásitos son los causantes de la inflamación crónica (Grossman & Porth, 2014. p. 614).

Manifestaciones de la inflamación

Existen ciertas manifestaciones las cuales permiten describir la reacción local de la lesión producida por la inflamación. Estos signos cardinales son rubor (eritema), tumor (tumefacción), calor (aumento de la temperatura), dolor y pérdida de la función. Además de estos signos que se presentan en el área de la lesión, también pueden ocurrir manifestaciones sistémicas como la fiebre, esto se debe a que los mediadores químicos que se liberan en el sitio de la inflamación, pueden entrar a la circulación sanguínea. El nivel de inflamación que se presenta depende del tiempo de

duración de la agresión, el tipo de agente extraño, el grado de lesión y el microambiente (Alvarado et al., 2015).

Con respecto del aumento de la temperatura, el cual es la manifestación de la inflamación relevante en este trabajo de investigación, Martínez (2015) describe que, debido al consumo de energía, todas las funciones metabólicas producen calor y cada área presenta un grado de calor que lo distingue. Sin embargo, cuando se presenta algún proceso fisiopatológico, los niveles de calor son mayores en procesos inflamatorios y contusiones.

Cuando se da un aumento de la temperatura de 1°C más del valor normal, se debe a una lesión y esa zona se conoce como "punto caliente". Por el contrario, existen ciertas situaciones como edemas, disminución de la circulación capilar, trombosis capilar local y efectos locales de las sustancias vaso activas que pueden provocar que la inflamación se represente por un "punto frío", esto debido a que el área inflamada se encuentra rodeada de zonas con temperatura aumentada (Martínez, 2015).

Uso de polímeros para el suministro de fármacos

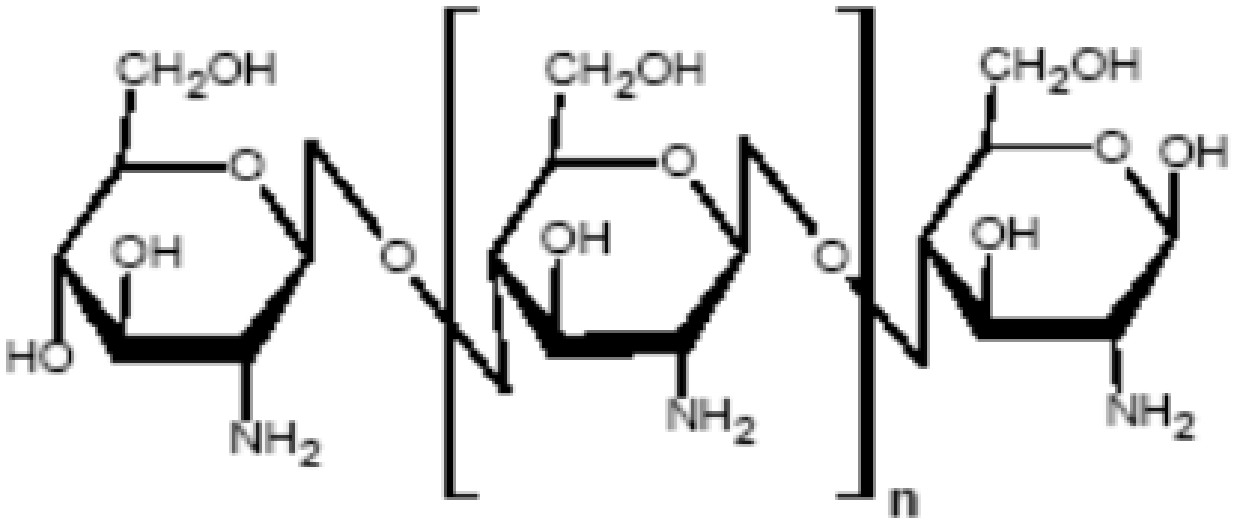
Dentro del ámbito biofarmacéutico se ha utilizado el término terapéutica polimérica, el cual consiste en que una cadena polimérica lineal o ramificada se comporta como un fármaco polimérico (bioactivo). El enfoque actual de los sistemas de administración de fármacos poliméricos de liberación controlada se ha desplazado hacia estrategias que facilitan la liberación dirigida a un lugar en específico y de esta manera, evitar los efectos adversos negativos. Para la implementación de la terapéutica polimérica los vehículos más comunes son polietilenglicol, poli (ácido glutámico), dextrano, dextrina, quitosano, poli (L-lisina) y poli (aspartamidas) (Liechty et al., 2010).

Quitosano: características, propiedades y aplicaciones

El quitosano es un polisacárido catiónico lineal, producto parcialmente desacetilado de la quitina. Está conformado por unidades de ß-(1-4)-2-desoxi-amino-D-glucopiranosa (D-glucosamina) y ß-(1-4)-2-desoxi-2-acetamido-D-glucopiranosa (N-acetil-D-glucosamina); su

configuración helicoidal tridimensional se estabiliza mediante los enlaces de hidrógeno que se encuentran entre los monómeros que lo forman (Sánchez, 2007).

Figura 1. Estructura del quitosano



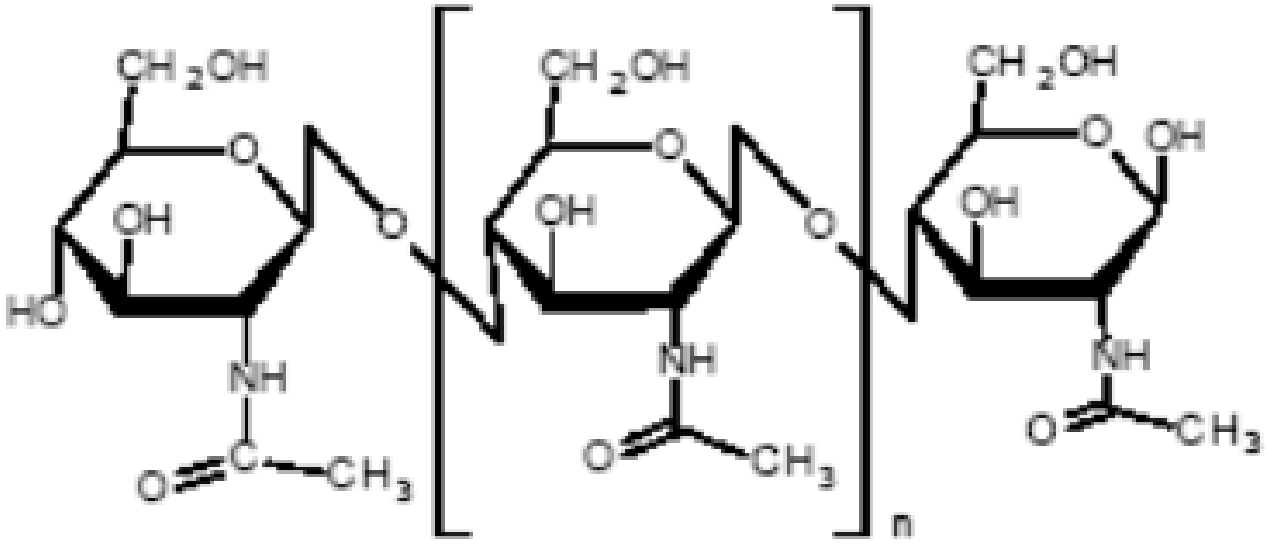
Nota: Expósito, 2010.

Este polímero natural se obtiene a partir de la quitina y éste, presenta similitud con la estructura moléculas de la celulosa. La quitina es un polímero de cadena lineal compuesto por unidades de 2-acetamido-2-deoxy-ß-D-glucosa unidas a través de enlaces ß-(1-4), con un alto peso molecular. La composición de las cadenas de quitosano y su tamaño dependen de la fuente y del método de obtención. Para lograr caracterización de este polímero, es fundamental el grado de desacetilación y el peso molecular promedio, estos dos parámetros son primordiales (Expósito, 2010).

El grado de desacetilación y el peso molecular promedio, son dos principales propiedades físico-quimicas del quitosano con las cuales se determina su funcionalidad; además, otras características físico-químicas como el contenido de agua, cenizas y proteínas también son de consideración para la aplicación de un quitosano en específico. El grado de desacetilación consiste en el porcentaje de grupos amino que quedan de manera libres en la molécula de quitosano y está relacionado con la solubilidad del mismo (Expósito, 2010).

Para que el quitosano pase a ser soluble en soluciones ácidas diluídas como en ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, entre otros, se debe aumentar su capacidad hidrofílica por medio de la hidrolisis del grupo N-acetilo ya que, el pKa del grupo amino del quitosano es de 6,5. Debido a la protonación que ocurre en los grupos amino del quitosano en medio ácido, esto le genera un carácter altamente reactivo (Expósito, 2010).

Figura 2. Estructura de la quitina



Nota: Expósito, 2010.

El quitosano es uno de los biopolímeros más abundantes en la naturaleza. En gran variedad de organismos vivos, la quitina forma parte de sus estructuras de soporte, como en el caso de los artrópodos, moluscos y hongos. En la industria pesquera y la cervecera, el quitosano es un subproducto de gran importancia. Es un polímero natural de gran utilidad debido a sus propiedades, como biodegradabilidad, biocompatibilidad, no es tóxico, presenta una buena absorción, características que en conjunto a su naturaleza policatiónica, han generado su uso en distintas aplicaciones en el área de biomedicina (Sánchez, 2007).

Debido a las propiedades funcionales del quitosano, este se ha utilizado como un antivirus en plantas y como un fertilizante aditivo. También, se han realizado diversas investigaciones para ser utilizado como agente quelante de metales en agricultura e industria y como agente filmogénico en la industria cosmética. En la industria textil y en la papelera, ha sido de gran provecho para el tratamiento de aguas residuales. Puede ser utilizado como ingrediente funcional, fibra alimentaria y como agente hipocolesterolémico en productos dietéticos en la industria alimentaria, debido a la capacidad que presenta para unirse a grasas. En el campo de la biomedicina, el quitosano ha sido de gran provecho ya que presenta actividad inmunoestimuladora, propiedades anicoagulantes, acción antibacteriana y antifúngica y promueve la cicatrización de heridas (Expósito, 2010).

En la actualidad, recientes estudios sobre el uso del quitosano en la industria farmacéutica se han llevado a cabo debido al carácter catiónico a las propiedades gelificantes y filmogénicas que presenta, ya que es de gran potencial en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos. En la cuarta edición de la Farmacopea Europea, el hidrocloruro de quitosano fue aprobado e incluido por las autoridades (Expósito, 2010).

Este biopolímero conforma un vehículo para llevar a cabo la encapsulación del medicamento, además de protegerlo, liberarlo de manera controlada y promover su absorción a través del epitelio. Por esta razón, los hidrogeles con base de quitosano presentan buena biocompatibilidad, baja degradación y el proceso para llevar a cabo su fabricación es sencilla. Sin embargo, la capacidad de estos hidrogeles para hincharse y deshidratarse depende principalmente del medio y de la composición de la cual se obtuvo el hidrogel (Sánchez, 2007).

Películas de quitosano.

La fabricación de películas de quitosano se logra llevar a cabo de través de sus disoluciones en ácidos diluidos como en ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico, esto genera que la película cuente con buenas propiedades físicas y mecánicas. Debido a la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amino e hidroxilo en las cadenas del quitosano, se obtiene la propiedad filmogénica. El hinchamiento de la película se da cuando se encuentra a pH

ácido, porque los enlaces de hidrógeno se disocian como consecuencia de la protonación de los grupos amino (Expósito, 2010).

Las películas de quitosano son utilizadas principalmente en el área de medicina, industria fotográfica, la alimentaria y cosmética. En la industria farmacéutica, las películas de quitosano son de gran utilidad para el recubrimiento de comprimidos y también, en sistemas de liberación controlada de fármacos. Además, son de gran utilidad en el nivel tópico debido a que el fármaco se logra administrar de manera localizada y controlada en el sitio de acción. El uso de quitosano para la fabricación de parches y vendajes se ha visto incrementado y promovido gracias al carácter hemostático que presenta (Expósito, 2010).

Estudio cinético de liberación de fármacos.

Las formas farmacéuticas sólidas como tabletas, cápsulas y semisólidas como cremas, ungüentos e implantes, que administran los principios activos en un período de tiempo previsto que varía de horas, días y semanas, corresponde a sistemas de liberación de fármacos controlados. Estos sistemas, están diseñados de manera compleja que incluyen sistemas poliméricos o sistemas basados en polímeros cargados del principio activo, y por esta razón, los procesos de disolución y liberación se convierten en un papel importante (Padmaa, Preethy, Setty y Peter, 2019).

El objetivo de los sistemas de liberación controlada de fármacos consiste en mantener los valores deseados de concentración del principio activo en sangre o en los tejidos diana durante el mayor tiempo posible. Por medio de estos sistemas, se logra llevar un control sobre la velocidad y la duración con la cual se libera un fármaco. Inicialmente, se da una liberación de la dosis necesaria para alcanzar la concentración terapéutica eficaz de manera rápida y posteriormente, se liberan las dosis de mantenimiento necesarias para alcanzar la concentración del fármaco deseada por medio de la cinética de liberación (Suvakanta, Padala, Lilakanta y Prasanta, 2010).

Los mecanismos que se involucran en la cinética de liberación de fármacos dependen de la composición de la matriz, la geometría, método de preparación y de los medios de disolución del

medicamento. Lo anterior, se puede explicar por medio de modelos matemáticos, los cuales están relacionados con las siguientes características (Padmaa, et al, 2019):

- Tamaño de las partículas
- Distribución
- Estado físico
- Perfil de concentración del fármaco dentro de las partículas poliméricas.
- Propiedades viscoelásticas del sistema polimérico
- Propiedades de disolución-difusión de la droga cargada.

Administrar el fármaco a un ritmo dictado de acuerdo a las necesidades del cuerpo durante todo el tiempo del tratamiento focalizando el sitio específico de acción es la necesidad principal de un sistema ideal de administración de fármacos, lo que también promueve la eficacia terapéutica y seguridad de la droga. Sin embargo, existen ciertos factores relacionados con la droga y con el polímero que influyen en el proceso de liberación de los sistemas controlados (Padmaa, et al, 2019).

A continuación, se mencionan los factores relacionados con la droga (Padmaa, et al, 2019):

- Solubilidad. Fármacos con alta solubilidad en agua presentan una liberación más rápida y completa en comparación con los de baja solubilidad.
- Dosis. Un aumento en la concentración de la droga dentro del polímero, aumenta la tasa de liberación, generando un mayor gradiente químico en la difusión.
- Peso y tamaño de la molécula. El coeficiente de difusión de una droga depende del tamaño y del peso de la molécula del soluto. Una molécula con un peso mayor a >500Da presenta una difusión baja en matrices hidrofílicas.
- Tamaño y peso de la partícula. El proceso de liberación de fármacos en el área de superficie efectiva se determina por medio del tamaño y forma de las partículas de la droga.

Con respecto de los factores relacionados con los polímeros, es importante recalcar dos mecanismos por los cuales se da el lanzamiento de la droga, puede ocurrir una difusión del fármaco

a través del polímero o presentarse u proceso de erosión por parte del polímero. Para seleccionar el tipo de polímero por utilizar se deben tomar en cuenta propiedades como viscosidad, punto de gelificación, la tasa de hidratación y la temperatura de transición vítrea (Padmaa, et al, 2019).

La disminución del coeficiente de difusión efectiva de la droga, el cual es generado por un aumento del contenido del polímero que da como resultado un aumento de la viscosidad del gel. Además, procesos como la hinchazón del polímero, cambios en la cadena, hidratación, humectación y la entalpía están relacionados con factores que afectan la liberación del fármaco (Padmaa, et al, 2019).

Modelos y reglamentación de la liberación de fármacos

Según Padmaa, et al. (2019) en el 2003, se menciona en la guía para las pruebas de estabilidad Q1A (R2) de la industria de nuevos fármacos y productos de la FDA (Food and Drug Administration) la importancia de la cinética de liberación en la determinación de la vida útil de un fármaco. En la "*Evaluation for Stability Data (Q1E)"* la "*International Conference on Harmonisation (ICH)"* se detalló sobre la importancia de un modelo matemático y estadístico, regresión lineal y explicación sobre el mecanismo de liberación para establecer la estabilidad y vida útil de los productos de uso humano (Padmaa, et al, 2019).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en su "*Guideline of quality of oral modified release products"* llevada a cabo en el 2014, ha analizado los perfiles de disolución dependientes del modelo con regresión lineal. Además, se han utilizado diversos modelos cinéticos en varios estudios para realizar un ajuste de los datos de liberación in vitro obtenidos y de esta manera describir la cinética de liberación. los datos que se obtienen por medio de los análisis de liberación in vitro pueden ser ajustados a través de modelos matemáticos como el de orden cero, primer orden, modelo de Higuchi, modelo Hixson-Crowell, modelo de korsemeyer-Peppas, modelo de Baker y Lonsdale, modelo de Weibull, modelo de Hopfenberg y modelo de Cooney (Padmaa, et al, 2019).

Coeficiente de correlación y coeficiente de determinación

Para determinar hasta qué punto la línea de regresión representa los datos es necesario determinar el coeficiente de correlación y el coeficiente de determinación. Para poder explicar las variaciones que se presentan, es necesario que la línea de regresión pase exactamente por todos los puntos del gráfico de dispersión, pero entre más se aleje la línea de los puntos, menos se pondrán explicar las variaciones (Padmaa, et al, 2019).

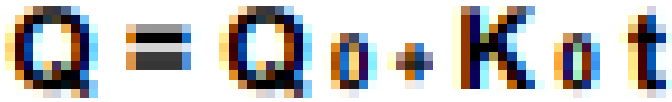
El modelo que presente un mejor ajuste a los datos de liberación se evalúa por medio del coeficiente de correlación (R) y para determinar el ajuste a un modelo de ecuación se evalúa a través del coeficiente de determinación (R^2), este valor tiende a aumentar conforme se adicionan más parámetros (Padmaa, et al, 2019).

Modelos de liberación

Cinética de liberación de orden cero

Consiste en un proceso de liberación constante del fármaco desde un dispositivo de administración de medicamentos independiente de la concentración. La disolución del fármaco se da a partir de formas de dosificación que no se desintegran y de esta manera, el fármaco se libera lentamente. Se representa por medio de la siguiente ecuación (Suvakanta et al, 2010):

Figura 3. Ecuación de la cinética de liberación de orden cero



Nota: Padmaa, et al, 2019.

Donde *Q* representa la cantidad de fármaco liberado o disuelto en el tiempo *t*, $\sqrt{Q_0}$ es la cantidad de fármaco inicial en la solución (usualmente tiende a ser cero) y $\sqrt{K_0}$ corresponde a la constante de liberación de orden cero expresada en unidades de concentración vs. tiempo. La manera de representar de manera gráfica la fracción de fármaco liberado con respecto al tiempo será lineal. El valor que se obtiene en la pendiente de la curva corresponde al valor de *K* en la cinética de liberación de orden cero (Suvakanta et al, 2010).

Esta cinética de liberación expresa principalmente sistemas de bomba osmótica y también sistemas transdérmicos, comprimidos de matriz con fármacos que son poco solubles. Por otro lado, es importante mencionar que la cinética de orden cero representa el comportamiento ideal para una forma de dosificación y conlleva a mínimas fluctuaciones en los niveles plasmáticos del fármaco (Padmaa, et al, 2019).

Cinética de liberación de primer orden.

Describe la liberación del sistema en el cual es dependiente de la concentración. Este modelo matemático es utilizado para representar la absorción y/o eliminación de ciertos fármacos, sin embargo, es complicado conceptualizarlo sobre una base teórica. Es representada por la siguiente ecuación (Suvakanta et al, 2010):

Figura 4. Ecuación matemática de la cinética de liberación de primer orden

$$dC / dt = - Kt$$

Nota: Padmaa, et al, 2019.

Figura 5. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación de primer orden

$$\text{Log } C_t = \text{Log } C_0 - k\,t / 2.303$$

Nota: Padmaa, et al, 2019.

En la cual C_0 corresponde a la concentración inicial del fármaco y C_t es la concentración del fármaco disuelto en el tiempo *t.* Además, *K* es la constante de velocidad de primer orden expresada en unidades de tiempo. Los datos que se obtienen son graficados como logaritmo del porcentaje acumulado de fármaco restante vs. tiempo, lo cual da como resultado una línea recta con una pendiente de $-K/2.303$ (Padmaa, et al, 2019).

Las formas farmacéuticas que contengan un fármaco soluble en agua dentro de matrices porosas corresponden a este perfil cinético, ya que la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo disminuye (Suvakanta et al, 2010).

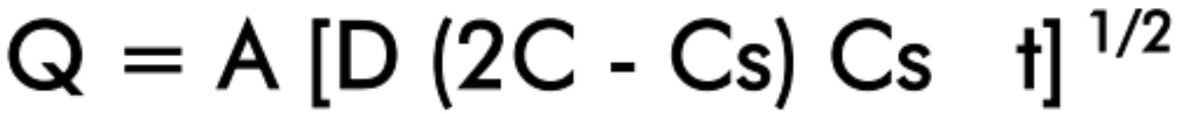
Cinética de liberación modelo de Higuchi

Este modelo matemático ha sido empleado para el estudio de la liberación de fármacos solubles y poco solubles que han sido incorporados en un sistema de matriz. Inicialmente se inventó con el propósito de utilizarlo en sistemas planos, sin embargo, su uso se fue extendiendo a distintas geometrías y sistemas porosos. Se basa en seis hipótesis principales (Suvakanta et al, 2010):

- La concentración inicial del fármaco dentro de la matriz es mayor que la solubilidad del fármaco.
- La difusión del fármaco tiene lugar en una sola dimensión.
- Las partículas del fármaco son de un tamaño más pequeño en comparación con el espesor del sistema.
- Los procesos de hinchamiento y disolución son insignificantes.
- La difusión del fármaco ocurre de manera constante.

El modelo de Higuchi se representa por medio de la siguiente ecuación matemática:

Figura 6. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Higuchi



$$Q = A\,[D\,(2C - Cs)\,Cs\quad t]^{1/2}$$

Nota: Padmaa, et al, 2019.

Q representa la cantidad de fármaco que se libera en el tiempo *t* por una unidad de área *A*. *C* corresponde a la concentración inicial del fármaco, *Cs* es la solubilidad del fármaco en los medios y *D* es el coeficiente de difusión de las moléculas del fármaco en la matriz. Por otro lado, la liberación de fármacos a través de la matriz insoluble puede ser descrito por medio del modelo de Higuchi simplificado como una raíz cuadrada del proceso dependiente del tiempo basándose en la ecuación de difusión de Fickian (Padmaa, et al, 2019).

Figura 7. **Expresión de la ecuación matemática simplificada de la cinética de liberación del modelo de Higuchi**

$$Q = KH\,t^{1/2}$$

Nota: Padmaa, et al, 2019.

Los datos que se obtienen son representados como porcentaje acumulativo de liberación de fármaco vs. la raíz cuadrada del tiempo. Dentro de los principales beneficios que se obtienen de esta ecuación se pueden mencionar la posibilidad de facilitar la optimización del dispositivo y de esta manera, comprender los mecanismos subyacentes de liberación de fármacos desde una perspectiva más sencilla (Padmaa, et al, 2019).

Este modelo de cinética de liberación también puede ser aplicado a otros tipos sistemas como los parches transdérmicos de liberación controlada o película para la administración de fármacos por vía oral controlada. Tanto el modelo de cinética de orden cero como el modelo de

Higuchi, son utilizados para realizar una descripción de los límites de transporte y liberación de fármacos (Padmaa, et al, 2019).

Cinética de liberación modelo Hixson-Crowell

En 1931, Hixson y Crowell propusieron el modelo de la ley de la raíz cúbica como método para representar la tasa de disolución que se normaliza para la disminución del área de la superficie sólida en función del tiempo. El proceso que se describe por medio de este modelo es la liberación de principios activos cuando en los sistemas ocurre un cambio en el área de superficie y el diámetro de partículas o tabletas también sufre una variación.

Para un fármaco en polvo el cual se conforma de partículas de tamaño uniforme:

Figura 8. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Hixson-Crowell

$$Qt^{1/3} = Q0^{1/3} - K_{HC}t$$

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_{HC}\,t$$

Nota: Padmaa, et al, 2019.

En dicha ecuación, *Qt* representa el peso restante de sólido en el momento *t*, $\sqrt{Q_0}$ es el peso inicial del sólido al *t=0* y $\sqrt{K_{HC}}$ corresponde a la constante de velocidad de disolución. Este modelo describe la liberación de sistemas en los cuales se presenta un cambio en el área de superficie y del diámetro de las partículas o tabletas (Suvakanta et al, 2010).

Cinética de liberación modelo Korsmeyer-Peppas

Describe la liberación del principio activo a partir desde un sistema polimérico. Korsmeyer y Peppas realizaron el desarrollo de una ecuación empírica para el análisis de la liberación de fármacos por medio del proceso de hinchamiento y también de los sistemas de administración polimérica que no se hinchan (Suvakanta et al, 2010).

Figura 9. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Korsmeyer-Peppas

$$M_t / M_\alpha = K t^n$$

Nota: Padmaa, et al, 2019).

Donde M_t/M_α es la fracción del fármaco liberado en el tiempo *t*, *K* se define como la constante de velocidad, la cual tiene la siguiente unidad t^n, n es el exponente de liberación el cual indica el mecanismo de transporte del fármaco a través del polímero (Padmaa, et al, 2019).

Cinética de liberación modelo Baker-Lonsdale

Este modelo fue desarrollado a partir del modelo de Higuchi, y en el cual se logra describir la liberación del principio activo desde matrices esféricas a partir de la siguiente ecuación (Padmaa, et al, 2019):

Figura 10. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Baker-Lonsdale

$$f = 3/2 \left[1 - (1 - M_t/M_\alpha)^{2/3}\right] - M_t / M_\alpha = Kt$$

Nota: Padmaa, et al, 2019).

En la ecuación representada anteriormente, $\sqrt{M_t/M_\alpha}$ es la fracción del fármaco liberado en el tiempo *t* y este valor, puede ser representado como *Q* para simplificar la expresión. Para este modelo, se espera una línea recta para el gráfico siempre y cuando la liberación del fármaco desde la matriz esférica ocurre por medio de un mecanismo de difusión. La aplicación de este modelo se basa en la linealización de los datos de liberación de diversas formulaciones de microcápsulas o microesferas (Suvakanta et al, 2010; Padmaa, et al, 2019).

Cinética de liberación modelo Weibull.

El modelo de Weibull ha sido utilizado para describir distintos procesos de disolución. Cuando el modelo de Weibull es aplicado al proceso de disolución y liberación de principios activos provenientes de formas farmacéuticas, la fracción acumulada del fármaco en solución es expresada a través de *m* durante un tiempo *t*, como se demuestra a continuación (Padmaa, et al, 2019):

Figura 11. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Weibull

$$m = 1\text{-}\exp\left[- \{ (t - Ti)^b \} / a \right]$$

Nota: Padmaa, et al, 2019).

a corresponde al parámetro de escala, define la escala de tiempo que lleva el proceso, esto quiere decir, que define la dependencia del tiempo. $\sqrt{T_i}$ representa el tiempo antes de dar inicio con el proceso de disolución o liberación, en la mayoría de los casos será cero. Por otro lado, *b* está relacionado con la forma de la curva de disolución, ya que si *b=1* la forma de la curva es un perfil exponencial donde la constante *K=1/a.* Pero cuando *b* tiene un valor mayor que 1, la forma de la curva corresponde a un sigmoide con un punto de inflexión y cuando *b* es mejor que 1, la curva toma una forma parabólica (Padmaa, et al, 2019).

Dentro de las principales aplicaciones del modelo de Weibull se puede destacar que es más útil para realizar una comparación de los perfiles de liberación que ocurre en la administración de fármacos provenientes de una matriz (Suvakanta et al, 2010).

Cinética de liberación modelo Gompert.

El perfil de disolución se describe usualmente mediante un modelo experimental más simple, expresado por la siguiente ecuación:

Figura 12. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Gompertz

Nota: Suvakanta et al, 2010.

Donde *X(t)* indica el porcentaje de fármaco disuelto en el tiempo *t* dividido entre 100, X_{max} es la disolución máxima del fármaco, α determina la proporción no disuelta en el tiempo *t=1;* β es la tasa de disolución por unidad de tiempo descrita como un parámetro de forma. Este modelo cinético presenta un aumento fuerte al inicio y disminuye lentamente conforme se alcanza la disolución máxima asintótica. Además, su utilidad es para comparar los perfiles de liberación de fármacos que presentan una buena solubilidad y una tasa de liberación intermedia (Suvakanta et al, 2010; Padmaa, et al, 2019).

Cinética de liberación modelo Cooney

El siguiente modelo de cinética de liberación se basa en la suposición de que sólo hay un proceso cinético de orden cero, el cual es un aumento de b=1.

Figura 13. Expresión de la ecuación matemática de la cinética de liberación del modelo Cooney

$$f = \frac{(D_0 - 2Kt)^2 + 2(D_0 - 2Kt)(L_0 - 2Kt)}{D_0^2 + 2D_0L_0}$$

Nota: Padmaa, et al, 2019.

K es una constante. Cuando el valor de $\sqrt{L_0/D_0}$ está cera de cero, las curvas se convierten en una línea horizontal con una tasa relativa de liberación del principio activo de 1. Este modelo brinda un análisis detallado sobre el proceso de erosión superficial que sufren las esferas y cilindros. Se basa principalmente en la suposición de que sólo existe un proceso cinético de orden cero, que se encuentra en la superficie del sistema de administración del principio activo. En teoría, la tasa de liberación es directamente proporcional al área de superficie del sistema, el cual depende del tiempo (Padmaa, et al, 2019).

Formulación de medicamentos mediante calidad por diseño

Una forma farmacéutica es la forma física que se le brinda a un medicamento, por medio del cual se facilita la dosificación del o de los principios activos y de esta manera poder ejercer su acción terapéutica en el lugar y tiempo deseado. Para inicial con el proceso de diseño de una forma farmacéutica se deben considerar las características físico-químicas del principio activo, polimorfismo del fármaco, tamaño de la partícula, isomería, quiralidad, grados de disociación, las vías de administración, la patología a tratar, entre otras (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020).

Existen diversas formas farmacéuticas sólidas como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, emulsiones, ungüentos, cremas y demás; sin embargo, la de interés para este trabajo de investigación son las formas farmacéuticas de liberación modificada de administración tópica como los parches transdérmicos. Dicha forma farmacéutica permite controlar la administración y

la liberación constante, sostenida y controlada del principio activo (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020).

Dentro de las principales ventajas de los sistemas transdérmicos de liberación modificada se encuentran (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020):

- Se da una liberación controlada del principio activo.
- Disminución del efecto de primer paso.
- Cumplimiento de posología.
- Posibilidad de eliminación del sistema de administración de forma instantánea.
- Reducción de la frecuencia y magnitud de la dosis.
- Comodidad en la administración.

Dentro de los sistemas transdérmicos se encuentra una forma farmacéutica llamada parches transdérmicos matriciales, en los cuales el principio activo se encuentre dentro de una matriz, de la cual se libera mediante un proceso de difusión a través de ella. No existe una membrana semipermeable; sin embargo, la matriz puede ser de diversos tipos, como los siguientes (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020):

- Membranas poliméricas impregnadas
- Hidrogeles
- Matrices elastométricas
- Matrices adhesivas

Para iniciar con el proceso de formulación de sistemas transdérmicos como los parches matriciales, es necesario comprender la composición de los mismos; ya que, además del principio activo, también se componen de excipientes. Estos se definen como "…sustancias, aparte del principio activo, que se encuentran en una forma de dosificación, las cuales se han evaluado de manera apropiada en su seguridad y que se incluyen en un sistema de suministro de fármacos para ayudar en su procesamiento o manufactura, para proteger, apoyar y mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad o la aceptabilidad por el paciente, para apoyar en la identificación del producto,

para mejorar cualesquier otros atributos de seguridad y efectividad de la forma de dosificación, durante su almacenamiento y durante su uso" (Villafuerte, 2011).

Los nuevos excipientes corresponden a entidades muy complejas en comparación con los excipientes tradicionales. Varios de ellos son los dendrímeros, las nanopartículas, los nanotubos de carbono, los cocleatos, las huellas o sondas cuánticas y las estructuras biométicas. Las nanopartículas cumplen la función de excipientes para el transporte de principios activos que son absorbidos por la superficie, dispersos en el interior del polímero o lípido o disueltos en la matriz de la partícula (Villafuerte, 2011).

El objetivo actual de las empresas farmacéuticas es la búsqueda de nuevas formulaciones para la administración de fármacos con el propósito de enfrentar las patologías humanas. Todos los medicamentos son elaborados a partir de un principio activo (molécula), cuyo objetivo de administrar dicha molécula al organismo es prevenir, aliviar o curar enfermedades. Por lo tanto, para comenzar con el diseño de un nuevo medicamento, es fundamental el proceso de preformulación y formulación de medicamentos (Olaya, García, Torres, Ferro y Torres, 2006).

El proceso de preformulación consiste en realizar la caracterización de las propiedades físicas, químicas y mecánicas las cuales permiten diseñar formas farmacéuticas que le brinden una estabilidad mayor, seguridad y eficacia. Es fundamental la disponibilidad de los datos antes de iniciar el proceso de diseño del medicamento, con el objetivo de optar por las medidas necesarias para definir las propiedades físicoquímicas y el conocimiento sobre cómo éstas pueden llegar a afectar el desarrollo potencial de una posible forma farmacéutica. Se compone de tres principales etapas (Olaya, et al. 2006):

- Evaluación de la compatibilidad. Se realiza una evaluación de la compatibilidad del principio activo con los excipientes.
- Evaluación de la estabilidad. A través de estudios primarios se evalúa la estabilidad del medicamento por medio de los tipos y mecanismos de descomposición (hidrólisis, oxidación, reducción, entre otros).
- Métodos de procesamiento. Se determinan los posibles efectos de los métodos de procesamiento sobre las propiedades tanto físicas como químicas del medicamento.

- Estudios de degradación. Se realizan estudios forzados para evaluar la degradación del principio activo en diversas formas farmacéuticas.

Por otro lado, el proceso de formulación consiste en llevar a cabo la mezcla de ingredientes con el objetivo de formar un producto en específico. Se compone principalmente de dos etapas, las cuales corresponden a diseño de medicamentos y formulación de medicamentos (Olaya, et al. 2006):

- Diseño de medicamentos. Es el proceso de evaluación de los estudios de preformulación, escogencia del sistema de entrega del principio activo, selección de los excipientes de la formulación, selección el proceso o método de fabricación, estudios para realizar la evaluación del proceso de manufactura, estudios de estabilidad y desarrollo de la fórmula del prototipo.
- Formulación de medicamentos. Este proceso debe contemplar el uso de la menor cantidad de componentes posibles y obtener un mejor costo/efectividad del medicamento; ya que, entre mayor sea la cantidad de componentes por incorporar en la formulación, mayor será la probabilidad que se presenten incompatibilidades o manifestaciones de inestabilidad. En esta etapa, se seleccionan los aditivos, correctivos e intermedios que le brindarán las propiedades fisicoquímicas al fármaco; además, se caracteriza el proceso de manufactura, el sistema de entrega del principio activo y la caracterización del posible paciente que podrá hacer uso del medicamento.

Para la formulación de hidrogeles, se sabe que son redes de polímeros hidrófilos tridimensionales, que son capaces de absorber gran cantidad de agua u otros fluidos biológicos dentro de ellos mismos. Gracias a la alta hidrofilia, falta de toxicidad, gran biocompatibilidad y similitud con los tejidos naturales, han sido utilizados en diversas aplicaciones potenciales. Los hidrogeles inteligentes que reaccionan ante estímulos ambientales de la enfermedad o señales químicas que afectan la liberación del principio activo, corresponden a una nueva generación de terapias (Krishna y Chang-Sik, 2009).

Las características de hinchamiento pueden ser controladas y mejoradas al incorporar monómeros o polímeros sintéticos aniónicos como el éter divinílico, anhídrido maleico, ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico (AMPS), poli (etileno) co-anhidrido maleico, poli (ácido acrílico), poli (anhídrido maleico), poli (etilenglicol) sulfonato, sulfato de dextrano, sulfato de curdian y polisulfato de pentasano en la red polimérica. La incorporación de los polímeros sintéticos mejorará la adsorción de proteínas, la adhesión de plaquetas, las actividades antitumorales, antivirales, antibacterianas, antigúngicas y la administración de fármacos (Krishna et al, 2009).

Modelo de calidad por diseño

Calidad por diseño consiste en un modelo moderno el cual puede ser implementado para diversos fines; ya sea como modelo de aseguramiento de la calidad o bien, como metodología de investigación. Se basa en la adecuada comprensión de las fuentes de variabilidad y del proceso que esté implicado; donde los aspectos de gran importancia son el conocimiento acerca del impacto que causan los materiales y los parámetros del proceso sobre el perfil de calidad del producto terminado (Pramod, Tahir, Charoo, Ansari y Ali, 2016; García, Vallejo y Mora, 2015).

La guía de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) Q8 (R2) (2009, p.12) define al modelo como una aproximación sistemática para el desarrollo farmacéutico, la cual inicia con una serie de objetivos previamente definidos y establece un énfasis especial sobre la comprensión del producto, el proceso y sus controles. Lo anterior va de la mano con una Gestión de Calidad del Riesgo (QRM, por sus siglas en inglés) y el Diseño de Experimentos (DoE, por sus siglas en inglés)

A su vez, la metodología empleada de QbD se ha expandido a otras líneas de investigación en el área farmacéutica, al destacar el auge obtenido en el desarrollo de nuevos excipientes, métodos analíticos, pruebas de disolución, estudios de estabilidad, estudios de bioequivalencia, ensayos clínicos, entre otros. Lo mencionado anteriormente, genera un avance en el desarrollo farmacéutico y en el ámbito regulatorio, al pasar de procesos empíricos a investigaciones

sustentadas en la ciencia y basadas en el control de riesgos (Patwardhan, Amrutkar, Kotwal y Wagh, 2017).

Elementos de calidad por diseño

Perfil del Producto Objetivo (TPP)

Está conformado a partir de las necesidades explícitas de la población meta, así como de los requisitos regulatorios. Resume las características del producto o proceso que se desarrolla. En el caso de medicamentos es comúnmente relacionado con la información brindada por la etiqueta, como principio activo, forma farmacéutica, dosis, vía de administración e indicación propuesta (FDA, 2007).

Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP)

Corresponde a un resumen prospectivo de las características de los elementos que generan un impacto en la calidad con la cual debería cumplir un producto, las cuales deben ser estrictamente vigiladas durante el transcurso del desarrollo. Cuando se trata de medicamentos, estas características también son analizadas en función de la seguridad y eficacia que se desea, al considerar la forma farmacéutica, sistema de entrega o administración, potencia, sistemas de empaque, junto con los atributos que afectan a la farmacocinética (Namjoshi, Dabbaghi, Roberts, Grice y Mohammed, 2020).

Atributos Críticos de Calidad (CQA)

Son todas las características o propiedades físicas, químicas, microbiológicas o biológicas del producto ya terminado. Estos atributos son usados para guiar el desarrollo del producto y del proceso, por lo que deben establecerse límites o rangos adecuados para garantizar la calidad que se desea de la sustancia, excipiente o material en proceso (Zhang y Mao, 2017).

Además, son considerados como posibles indicadores de la calidad de un producto, por lo que a la misma vez se encuentran directamente relacionados con el QTPP. Para obtener un CQA deseado, se puede recurrir a herramientas como el DoE y QRM, las cuales permiten lograr identificar los Atributos Críticos de Calidad (CMAs) y los Parámetros Críticos de Proceso (CPPs) (Beg, Rahman y Pand, 2017).

Atributos Críticos del Material (CMA)

Consiste en las características o propiedades físicas, químicas, microbiológicas o biológicas de un material de entrada cuya identificación está incluida durante el diseño y compresión del producto. Estas características deben de estar en un límite o rango adecuado para garantizar la calidad deseada de la sustancia, excipiente o material en procesos (Sangshetti, Deshpande, Zaheer, Shinde y Arote, 2017).

Parámetros Críticos del Proceso (CPP).

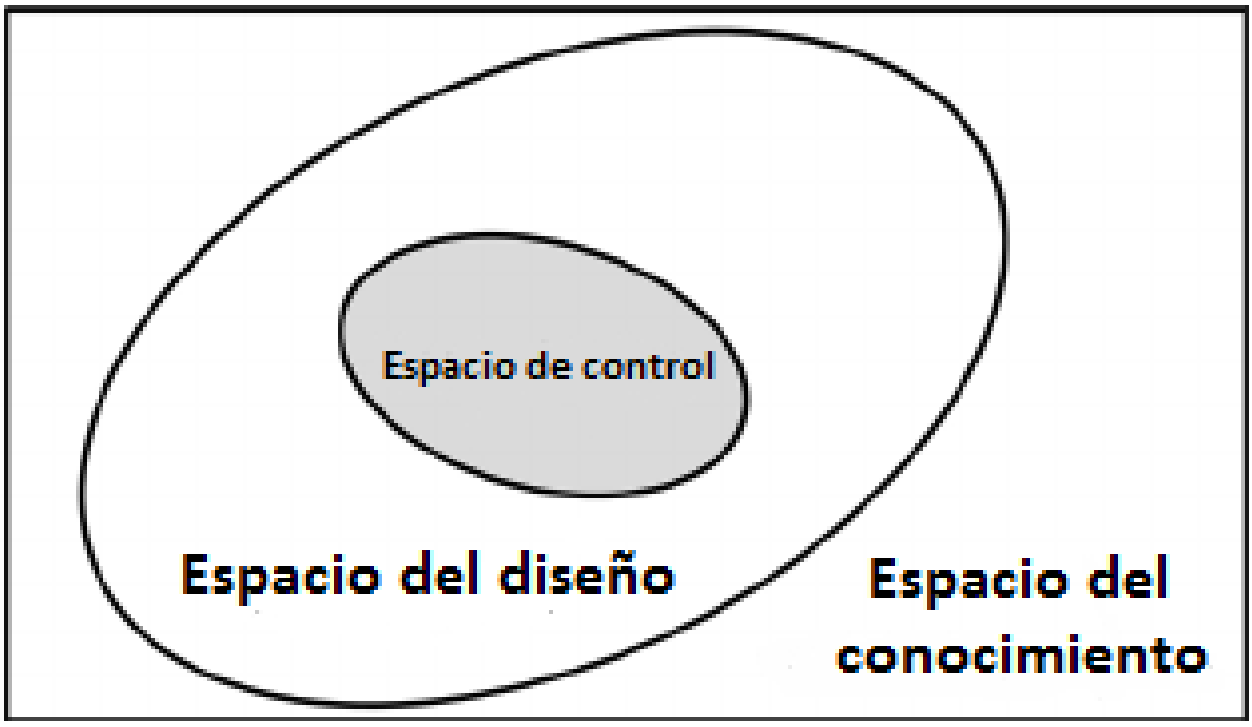
Está conformado por todos aquellos parámetros los cuales deben de estar bajo monitoreo antes o durante el proceso debido a su significativa influencia sobre los CQAs. Estos parámetros pueden variar dentro de los contemplado en el espacio del diseño sin tener mayor influencia sobre los CQAs. Su identificación está dentro del diseño y comprensión del proceso (Sangshetti et al., 2017).

Espacio del diseño.

Es una combinación multidimensional que toma en consideración las interacciones entre las variables de entrada y los parámetros de proceso, los cuales han demostrado brindar seguridad respecto de la calidad del producto a lo largo de su vida útil. Cuando el espacio del diseño es aprobado, cualquier cambio que se dé dentro de éste, no requiere de notificación o estudio especial (Djuris, Ibric y Djuric, 2013).

Sin embargo, todo aquello que se encuentre fuera del espacio del diseño, como se logra observar en la figura 14, es considerado como el espacio del conocimiento, el cual incluye todas aquellas condiciones que no garantizan un producto inaceptable y que podrían perjudicar la investigación en cuestión. De igual manera, los grupos de investigación deben identificar el espacio de control el cual es una combinación de parámetros más estrecha que el espacio del diseño que sirve a modo de control interno (Staples, 2010).

Figura 14. Espacios por tomar en consideración en QbD



Nota: Staples, 2010.

Herramientas

Gestión de la Calidad del Riesgo (QRM).

Este riesgo se define como una combinación entre la probabilidad que un daño y la gravedad que el mismo pueda ocasionar. No obstante, de lo mencionado anteriormente, nace la QRM, la cual

se define como un proceso sistemático que se encarga de la evaluación, el control y la revisión de los riesgos de calidad a lo largo de la investigación y la vida útil del producto (Stocker et al., 2017).

Según lo mencionado en la ICH (2006, p.3) en la guía Q9 *Quality Risk Management,* tanto los CQAs, como los CMAs y los CPPs pueden ser identificados a través de una adecuada gestión del riesgo, ya que se encarga de detectar los problemas que ocurren durante el desarrollo del producto y los riesgos relacionados con la exposición de los mismos. En la figura 15, se puede observar que la valoración del riesgo es el primer paso en QRM, el cual forma parte de un proceso sistemático de organizar información para lograr respaldar una decisión por tomar, donde se destacan tres principales componentes (Castillo et al., 2019):

- Identificación del Riesgo. Consiste en el uso sistemático de información para la identificación de potenciales fuentes de peligro relacionadas con la descripción del problema.
- Análisis del Riesgo. Es la estimación del riesgo relacionada con las amenazas identificadas.
- Evaluación del Riesgo. Consiste en identificar el significado del riesgo por medio de una comparación entre el riesgo estimado con el criterio de riesgo correspondiente, a través de una escala cuantitativa o cualitativa.

Según lo indicado por la ICH (2006, p.5), estos tres componentes deben brindar respuestas a las preguntas citadas a continuación durante la etapa de investigación.

- ¿Qué puede salir mal?
- ¿Cuál es la probabilidad de que salga mal?
- ¿Cuáles son las consecuencias de que salga mal?

Dentro de un sistema de manejo del riesgo, el segundo paso consiste en sustituir el control del mismo. Incluye la toma de decisiones para reducir y/o aceptar riesgos. Sin embargo, el principal objetivo es poder reducir los riesgos hasta un nivel aceptable. El Control del Riesgo cuenta con dos componentes (ICH, 2006, p.6):

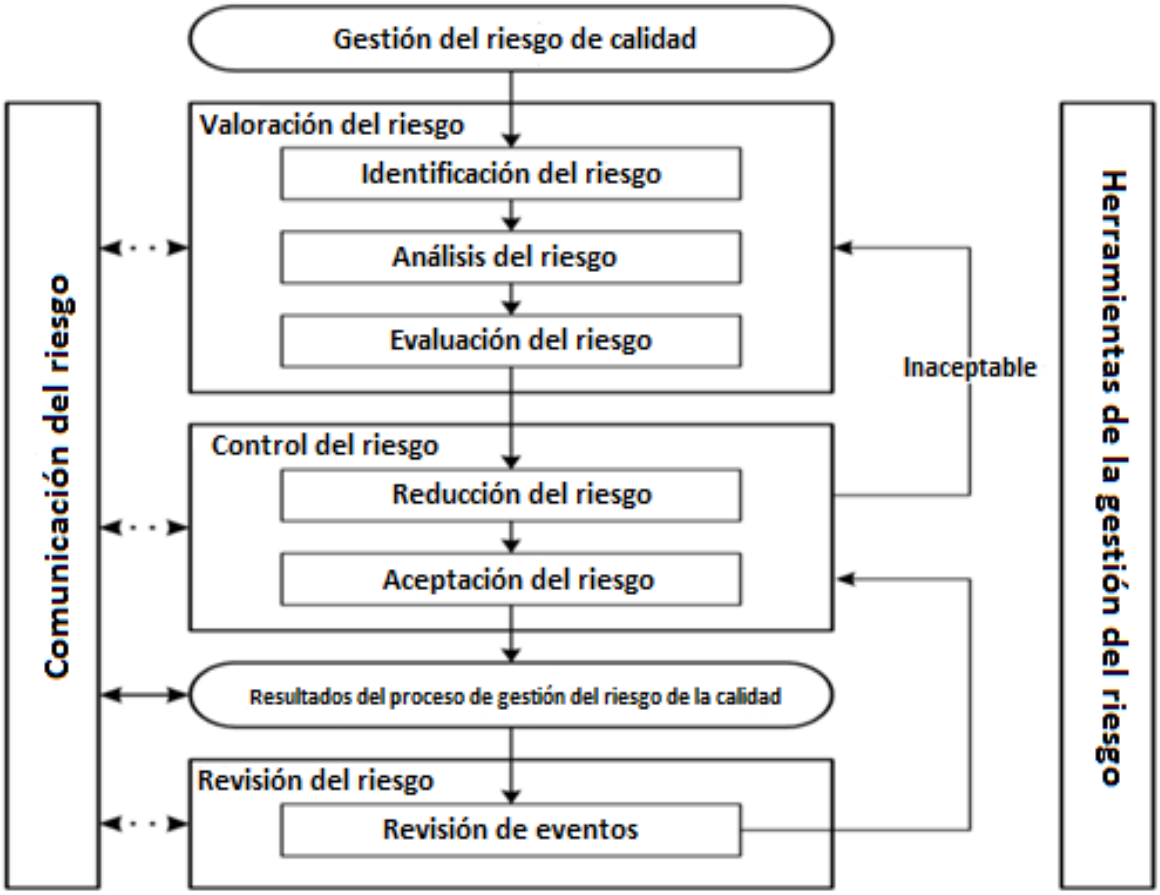
- Reducción del Riesgo. Se basa principalmente en la mitigación del riesgo de calidad cundo se sobrepasa un nivel en específico, previamente considerado como aceptable. La implementación de la Reducción del Riesgo puede llevar a la introducción de nuevos riesgos o el incremento de la significancia de otros que ya existen.
- Aceptación del Riesgo. Consiste en una decisión para lograr aceptar un riesgo, pudiendo ser una decisión formal en la cual se acepta un riesgo residual, o bien una decisión pasiva en la que los riesgos residuales no están especificados. Lo anterior se debe a que en ciertos tipos de amenazas resulta difícil eliminar por completo el riesgo, por lo que se confirma la aplicación de una adecuada estrategia de QRM y de esta manera, reducir la amenaza hasta un nivel aceptable.

Para el Control del Riesgo, existen ciertas preguntas que pueden servir de base (ICH, 2006, p.6):

- ¿Está el riesgo en un nivel aceptable?
- ¿Existe alguna manera de reducir o eliminar el riesgo?
- ¿Cuál es el balance ideal entre el beneficio, los riesgos y los recursos?
- ¿Existen nuevos riesgos como consecuencia de los que fueron previamente identificados y que se están controlando?

De esta manera, las estrategias utilizadas de control deben facilitar la retroalimentación de los controles previamente establecidos, de igual forma que las acciones correctivas y preventivas para el proceso en cuestión (Kumar y Jhan, 2018).

Figura 15. Diagrama secuencial de una gestión del riesgo de calidad



Nota: ICH, 2006, p.4

Nueve herramientas son recomendadas para el manejo del riesgo, sin embargo, las más utilizadas son el Diagrama de Espina de Pez de Ishikawa y el Modo de Falla y Análisis de Efectos (FMEA, por sus siglas en inglés), tanto de manera individual como en conjunto (Castillo et al., 209; ICH, 2006, pp-7-8).

Diseño de Experimentos (DoE).

Se considera una técnica de análisis muy variada, la cual necesita establecer o definir los niveles de los factores analizados, así como del conocimiento previo acerca del problema en estudio, ya sea por experiencia o bien, por investigaciones previas. Se ha utilizado para organizar, conducir e interpretar resultados de experimentos de manera más eficiente, al garantizar la

recopilación de la mayor cantidad posible de información útil, por medio de la ejecución de un pequeño número de ensayos (Politis, Colombo, Colombo y Rekka, 2017).

El principal objetivo de un estudio experimental es encontrar la relación existente entre las variables independientes (*i.e.*, factores) y variables dependientes (*i.e.*, resultados) que alteran a un proceso determinado y a su producto final. Un adecuado DoE puede ayudar a identificar cuáles son las condiciones óptimas, CMAs, CPPs y cómo afectan a los CQAs (Djuris et al., 2013).

En estudios de determinación de los factores más influyentes que afectan a un producto o proceso, los DoE son altamente utilizados. La selección de un diseño experimental depende de la naturaleza del problema planteado, también del nivel de información que se desee obtener a partir de él. En el área de la farmacia industrial, usualmente las variables independientes son factores de formulación o condiciones del ensayo, mientras que las variables dependientes son propiedades del producto o parámetros que indican el rendimiento del proceso (Dhoot, Fernandes, Naha, Rathnanand y Kumar, 2019).

Análisis de Varianza (ANOVA) es la técnica estadística central utilizada en los análisis de los experimentos, su validez de los resultados queda supedita al cumplimiento de los supuestos del modelo, los cuales son: normalidad, varianza constante e independencia. Para garantizar el cumplimiento de los supuestos, se busca aplicar los tres básicos principios del DoE: repetición, aleatorización y bloqueo. Para la comprobación de cada uno, se implica pruebas analíticas y gráficas, las cuales son usadas más ampliamente (Gutiérrez y de La Vara, 2010).

Aplicación

La aplicación de QbD se puede basar en los siguientes pasos, los cuales permiten desarrollar investigaciones de alta calidad, robustas y con una mejor comprensión del proceso y del producto por desarrollar (Yu et al., 2014):

- Plantear la pregunta de investigación, al definir el rendimiento deseado del producto según la necesidad, estableciendo así el TPP.

- Posteriormente, definir los atributos cuantitativos necesarios para lograr la eficacia y la seguridad (si se requiere) deseada, es decir el QTPP.
- Realizar una búsqueda bibliográfica para establecer el perfil de cada materia involucrada, así como los aspectos de los procesos que se podrían ver implicados.
- A partir de toda la información recopilada, se procede a generar un espacio del conocimiento que relacione la mayor cantidad de datos que se tienen a disposición, con el fin de establecer un punto de partida que guíe el desarrollo.
- Realizar un QRM inicial que permita identificar y determinar los CQAs, CMAs y CPPs.
- Establecer y ejecutar un DoE para correlacionar los CMAa y CPPs con los CQAs y de esta manera recopilar suficiente información sobre cómo estos parámetros impactan al ATPP.
- Seleccionar preliminarmente un procedimiento experimental, al definir sus operaciones unitarias.
- Utilizar toda la información obtenida a través del QRM y el DoE para definir el Espacio de Diseño.
- Evaluar la robustez del Espacio de Diseño según los parámetros optimizados a través de un DoE, llevando así, a una investigación cuyo producto final cuenta con el QTPP deseado en cumplimiento de los CQA.
- Validar el proceso.

Técnicas de caracterización

Para llevar a cabo el diseño de un fármaco, es fundamental el proceso de investigación sobre las propiedades físicas y químicas de un fármaco y sus excipientes. Esta primera fase se conoce como “preformulación”, y con base en los resultados que se obtengan se pretende diseñar y desarrollar una forma farmacéutica que cumpla con los estándares de calidad, seguridad y eficacia desde las primeras etapas (Castillo, Madrigal, Vargas y Carazo, 2018).

Dentro del proceso de preformulación, se encuentran los estudios de compatibilidad, estos consisten en realizar una evaluación del fármaco en presencia de los excipientes que se emplean

para la elaboración de la forma farmacéutica. En un periodo corto de tiempo, se pretende detectar posibles interacciones o incompatibilidad fisicoquímica entre los excipientes y el principio activo, y de esta manera evitar la degradación del producto farmacéutico (Castillo et al., 2018).

Las técnicas que permiten la caracterización térmica de las materias primas, además, la identificación rápida y preliminar de posibles interacciones o incompatibilidades fisicoquímicas entre el principio activo y los excipientes son la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y la Termogravimetría (TGA, por sus siglas en inglés) (Castillo et al., 2018).

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Venegas (2017), define la Calorimetría Diferencias de Barrido como una técnica la cual se encarga de analizar el cambio de la capacidad calórica (Cp) de un material con respecto a la temperatura. Una muestra de masa del material que se desea analizar es calentada o enfriada, y los cambios que se obtengan en su capacidad calórica se rastrean como cambios en el flujo de calor. Los resultados que se obtienen como entradas diferenciales de calor en función de la temperatura.

De acuerdo con el mecanismo de operación empleado, los DSC se dividen en dos tipos (Venegas, 2017):

- DSCs de flujo térmico. La muestra que se utiliza como referencia se calienta a una velocidad lineal en un único horno y el calor es transferido a la muestra y a la referencia por medio de un disco termoeléctrico.
- DSCs compensados en potencia. En este tipo, tanto la muestra como la referencia se introducen en distintos hornos por separado. Ambos se mantienen a la misma temperatura y la diferencia de potencia térmica necesaria para poder mantenerlas a la misma temperatura es medida y se traza en función a de la temperatura.

Termogravimetría (TGA).

Es una técnica empleada para identificar y medir los cambios físicos y químicos, que sufren los materiales cuando estos son sometidos a variaciones controladas de temperatura. Por medio de

esta técnica, se logra analizar procesos como de desorción, adsorción y reacciones de descomposición en un ambiente de gas inerte o en presencia de oxígeno. A través de la termogravimetría no se logra conocer la composición química del material del cual se está estudiando ni la indentificación de los cambios térmicos que ocurren que no estén relacionado con las variaciones de masa (Rodríguez y Villegas, 2012).

El análisis termogravimétrico consiste en llevar un registro de manera continua sobre el cambio de masa del material analizado conforme varía la temperatura a un cambio de temperatura lineal. A manera de resultados, se obtiene datos respecto al cambio de masa conforme cambia la temperatura o el tiempo y un termograma, el cual indica de manera gráfica las variaciones porcentuales de la casa (Rodríguez y Villegas, 2012).

Las curvas obtenidas en los análisis termogravimétricos permiten realizar una evaluación sobre los parámetros cinéticos y también de la energía de activación, el factor preexponencial y el orden de reacción a través de métodos matemáticos que caracterizan la degradación de la muestra. Los resultados de los parámetros cinéticos obtenidos por medio del análisis termogravimétrico permiten calcular el tiempo de vida útil para establecer las posibles aplicaciones del material de interés (Pineda, Milena y Rosales, 2010).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente apartado, se expondrá sobre la metodología por utilizar para llevar a cabo la elaboración de esta investigación experimental; así mismo, se presentará el método que utiliza la investigación, técnicas de caracterización y los estudios de los perfiles de liberación.

Enfoque de la investigación

El trabajo de investigación se realizará desde un enfoque cuantitativo. Según Hernández y Mendoza (2018), se compone de una secuencia organizada de procesos para constatar ciertas suposiciones. Cada fase que se lleva a cabo en la investigación cuantitativa antecede el siguiente, sin poder pasar por alto un paso. Surge a partir de una idea delimitada, la cual lleva al planteamiento de los objetivos y de las preguntas de investigación, con el fin de comprobar la hipótesis planteada. Un aspecto de suma importancia en el proceso de investigaciones cuantitativas, es que el plan de trabajo es completo y programado, además detalla los instrumentos con los cuales se llevará a cabo la recopilación de la información.

Conforme lo mencionado anteriormente, en dicha investigación cuantitativa se desarrollará una formulación de un sistema de liberación de principios activos innovador, basado en las propiedades nanotecnológicas de polímeros sensibles a estímulos térmicos.

Diseño de la investigación

Hernández et al (2018) menciona que el diseño de una investigación "(…) se refiere al plan o estrategia concebida para obtener la información que deseas con el propósito de responder al planteamiento del problema" (p.150). En las investigaciones cuantitativas, el diseño constituye un plan general elaborado para obtener respuestas, y de esta manera, realizar un análisis de las hipótesis planteadas, además brinda la estructura fundamental y específica de la investigación que se lleva a cabo.

Desde esta perspectiva, la investigación tendrá un diseño experimental de subtipo experimental puro, ya que este tipo de investigaciones se definen como aquellas en las que se lleva a cabo una acción para observar los efectos de esta. Además, en las investigaciones de tipo experimentales puros, se incluyen y manipulan variables tanto independientes como dependientes y así mismo, se realizan pruebas para analizar la evolución de los hechos y de esta manera realizar el control y validez de los resultados obtenidos (Hernández y Mendoza, 2018).

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, se logra confirmar que dicha investigación presenta un diseño experimental puro debido a que, para llevar a cabo el desarrollo de una formulación con base de polímeros de amplia utilidad nanotecnológica los cuales presentan cambios en su estructura ante estímulos térmicos, inicialmente se realizará una evaluación de aspectos de viscosidad, textura y consistencia por medio de diseño de experimentos de los prototipos a distintas concentraciones de quitosano, de esta manera se podrá obtener el prototipo con los atributos de calidad deseados.

Seguidamente, se realizará la caracterización del mismo y, por último, se evaluará la cinética de liberación de sustancias hidrofílicas e hidrofóbicas incorporadas en la matriz. Por medio de este estudio, se pretende desarrollar un sistema alternativo e innovador para la liberación tópica de fármacos anti-inflamatorios.

Variables

Objetivo Específico	**Variable**	**Definición Conceptual**	**Indicador**	**Instrumento**
Determinar los parámetros críticos asociados a los prototipos en función de las materias primas,	Parámetros críticos	Es el grado con el cual un producto cumple con las especificaciones de diseño, conocidas como requisitos, y con	Viscosidad, textura y consistencia de los prototipos.	Diagrama de ishikawa

para la obtención de una formulación con los atributos de calidad deseados.		el proceso de fabricación para satisfacer las necesidades del usuario.		
Caracterizar al polímero y la formulación desarrollada mediante las técnicas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría (TGA), para el estudio de su compatibilidad fisicoquímica.	Composición, estructura, compatibilidad y propiedades físico-químicas del prototipo.	Brindan información respecto al comportamiento del material utilizado en la fabricación de un producto farmacéutico ante diferentes acciones externas, son debidas a la estructura microscópica del material.	Prototipo con los atributos de calidad deseados.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría (TGA), espectroscopía infrarroja (IR)
Realizar el estudio del perfil de liberación de un principio activo modelo para la determinación de los parámetros	Parámetros cinéticos de liberación	Son los parámetros que interfieren en el proceso de liberación de fármacos, el cual es el primer paso del proceso LADME, donde	Liberación de un principio activo antiinflamatorio	Estudio del perfil de liberación

cinéticos de liberación.		el medicamento entra en el cuerpo y libera el contenido del principio activo administrado.		

Nota: Elaboración propia, 2021

Proceso de formulación

Materiales y manufactura

A continuación, se describen los materiales y equipo utilizado para llevar a cabo el proceso de manufactura de las formulaciones.

Materiales.

- 6 beakers de 50 mL
- 6 beakers de 25 mL
- 1 beaker de 600 mL
- 4 espátulas acanalada
- 1 pizeta con agua destilada
- 6 vidrios reloj con diámetro de 7.8 cm
- 6 pastillas de agitación
- 1 pescador
- 6 membranas de teflón Transderml Sandwich®

Equipo.

- Estufa
- pH metro OHAUS modelo starter 5000
- Refrigerador

- 6 calentadores-agitadores Thermo Scientific™ SP13132033Q
- 1 balanza granataria
- 1 balanza analítica OHAUS Voyager Pro
- Pipeta graduada de 10 mL
- Termómetro

Materias primas.

- Gelatina
- Quitosano
- PVA (alcohol polivinílico)
- Ácido cítrico
- Ácido benzoico
- EDTA
- Agua
- Dexketoprofeo trometamina
- Ácido acético

Tabla 1. Propiedades físico-químicas del quitosano

Densidad relativa	No aplicable
pH	8-11
Peso molecular	1526.464 g/mol
Estado físico	Polvo
Color	Beige-amarillo a blanco
Olor	Característica
Explosividad	No explosivo
Corrosividad	No corrosivo

Nota: LANOTEC, 2021

Tabla 2. Propiedades físico-químicas de la gelatina

pH	4,6-6,5

Humedad	<15%
Viscosidad	28-40 mp
Apariencia	Polvo
Color	Amarillo
Olor	Inodoro

Nota: LANOTEC, 2021

Tabla 3. Propiedades físico-químicas del alcohol polivinílico

Estado físico	Líquido
Color	Ámbar
Olor	Sin olor
pH	NA
Densidad	0,894

Nota: LANOTEC, 2021

Tabla 4. Propiedades físico-químicas del ácido cítrico

Estado físico	Sólido
Forma	Cristalinas
Color	Blanco
Olor	Inodoro
Densidad	1,67 g/cm³
pH	1,6-1,8

Nota: LANOTEC, 2021

Tabla 5. Propiedades físico-químicas del ácido benzoico

Estado físico	Solido (polvo)
Color	Blanco
Olor	Inodoro
pH	2,5-3,5
Densidad	1,321 g/cm³

Nota: LANOTEC, 2021

Tabla 6. Propiedades físico-químicas del EDTA

Estado físico	Liquido
Color	Incolor
Olor	Inodoro
pH	NA
Densidad	1,03 g/cm³
Solubilidad	Miscible en cualquier proporción en agua

Nota: LANOTEC, 2021

Tabla 7. Propiedades físico-químicas del ácido acético

Estado físico	Liquido
Color	Incolor
Olor	Acre
pH	2,4
Densidad	1,04 g/cm³
Solubilidad	602,9 g/l a 25°C

Nota: LANOTEC, 2021

Manufactura del hidrogel con base de quitosano.

- Preparar una solución de ácido cítrico del volumen deseado para la formulación de los distintos prototipos, al disolver 2,76 g/50 mL, lo cual permite alcanzar un pH de 2.
- Tomar 25 mL y transferirlos a un beaker de 50 mL previamente pesado.
- Calentar la solución a 90-100°C.
- Disolver la dosis requerida del principio activo (75 mg) bajo agitación constante hasta completa disolución.
- Añadir el ácido benzoico y el EDTA bajo agitación constante hasta completa disolución.

- Añadir lentamente el Quitosano hasta completar disolución
- Cuando se deba añadir otro polímero (PVA o gelatina), añadir lentamente hasta completa agitación.
- Dejar el sistema bajo agitación y calentamiento a 50°C por al menos 2 horas.
- Detener calentamiento y agitación, colocar el beaker en baño ultrasónico a 25°C durante 30-60 minutos hasta eliminar todo rastro de burbujas.
- Medir pH (paso realizado en los placebos para evitar pérdida de principio activo).
- Pesar el beaker con la muestra, determinar la masa de la formulación y transferir el contenido al vidrio reloj a los cuales se les acoplará la membrana de teflón pare el análisis del perfil cinético de liberación.
- Calcular el contenido de principio activo en cada unidad de análisis.
- Colocar en refrigeración de 2-8°C durante al menos 24 horas.
- Colocar en la desecadora hasta el momento del análisis.
- Analizar el perfil cinético de liberación por 24 horas, tomando muestras a las 1,3,6,12 y 24 horas.
- Calcular la cantidad de principio activo liberado a cada intervalo.

Manufactura del andamio con base de quitosano.

- Preparar una solución de ácido acético 2M del volumen deseado para la formulación de los distintos prototipos, al diluir una alícuota de 5,70 mL del reactivo concentrado hasta 50 mL con agua destilada, lo cual permite alcanzar un pH de 2.
- Tomar 25 mL y transferirlos a un beaker de 50 mL previamente pesado.
- Calentar la solución a 80-90°C.
- Disolver la dosis requerida del principio activo bajo agitación constante hasta completa disolución.
- Añadir el EDTA bajo agitación constante hasta completa disolución.
- Añadir lentamente el quitosano hasta completa disolución
- Cuando se deba añadir otro polímero (PVA o gelatina), añadir lentamente hasta completa agitación.

- Dejar el sistema bajo agitación y calentamiento a 50°C por al menos 2 horas llevando control de la temperatura mediante un termómetro de inmersión.
- Detener calentamiento y agitación, colocar el beaker en baño ultrasónico a 25°C durante 30-60 minutos hasta eliminar todo rastro de burbujas.
- Medir pH (únicamente para placebos)
- Pesar el beaker con la muestra, determinar la masa de la formulación y transferir el contenido al vidrio reloj a los cuales se les acoplará la membrana de teflón para el análisis del perfil cinético de liberación.
- Calcular el contenido de principio activo en cada andamio (parche o membrana).
- Colocar en refrigeración de 2-8°C durante 24 horas.
- El día de análisis se deben colocar tres horas en la estufa a 35°C.
- Colocar en la desecadora hasta el momento del análisis.
- Analizar el perfil cinético de liberación por 24 horas, tomando muestras a las 1,3,6,12 y 24 horas.
- Calcular la cantidad de principio activo liberado en la forma ionizado a cada intervalo de tiempo.

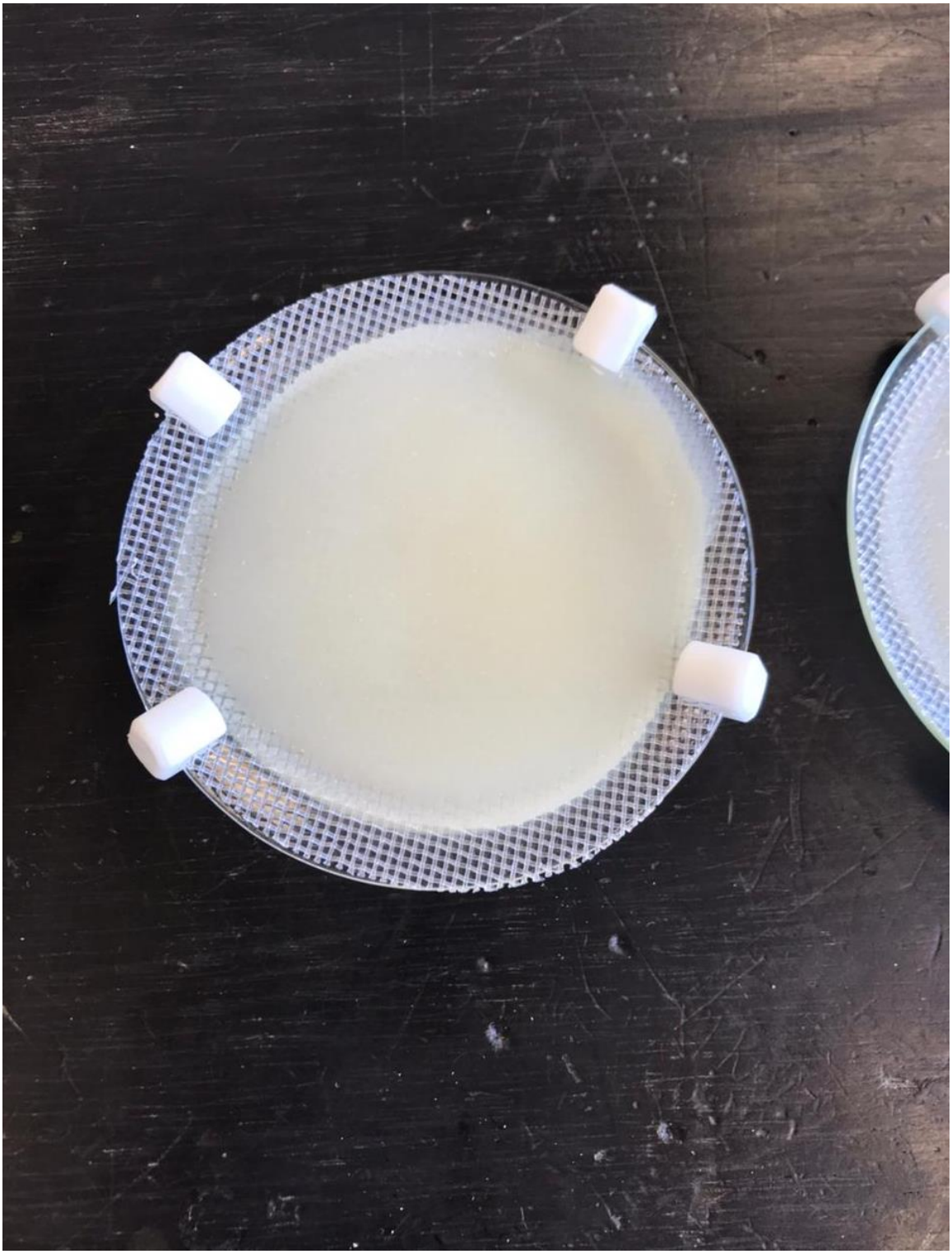
Figura 16. **Formulaciones después de terminar el proceso de agitación**

Nota: Elaboración propia, 2021.

Figura 17. Formulaciones transferidas a los vidrios reloj con la membrana de teflón

Nota: Elaboración propia, 2021.

Figura 18. Formulación contenida en el vidrio reloj con la membrana de teflón



Nota: elaboración propia, 2021.

Figura 19. Muestra 1 de la formulación #2 del hidrogel

Nota: Elaboración propia, 2021

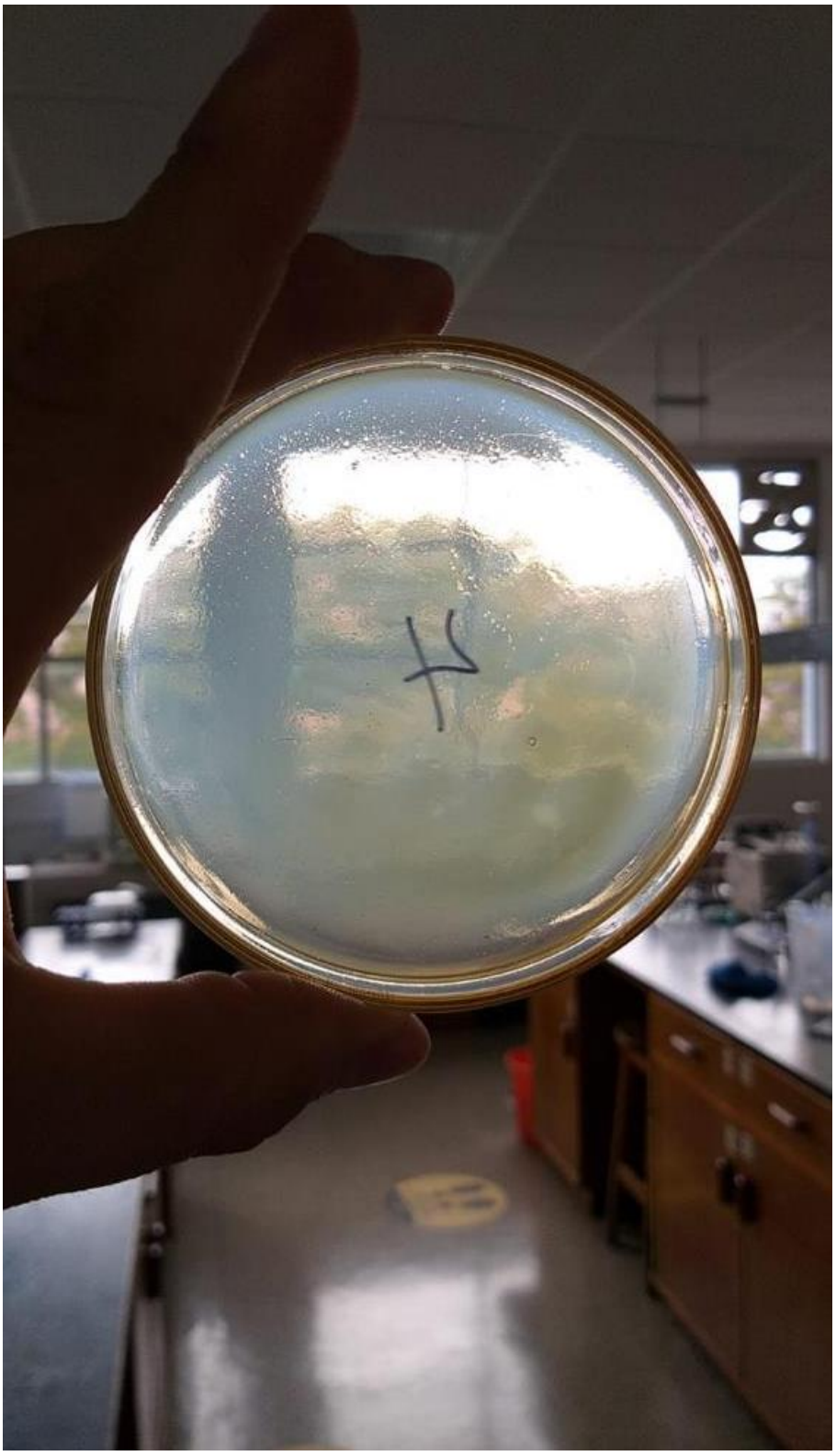
Figura 20. Muestra 2 de la formulación #2 del hidrogel

Nota: Elaboración propia, 2021

Figura 21. Muestra 1 de la formulación #4 del hidrogel

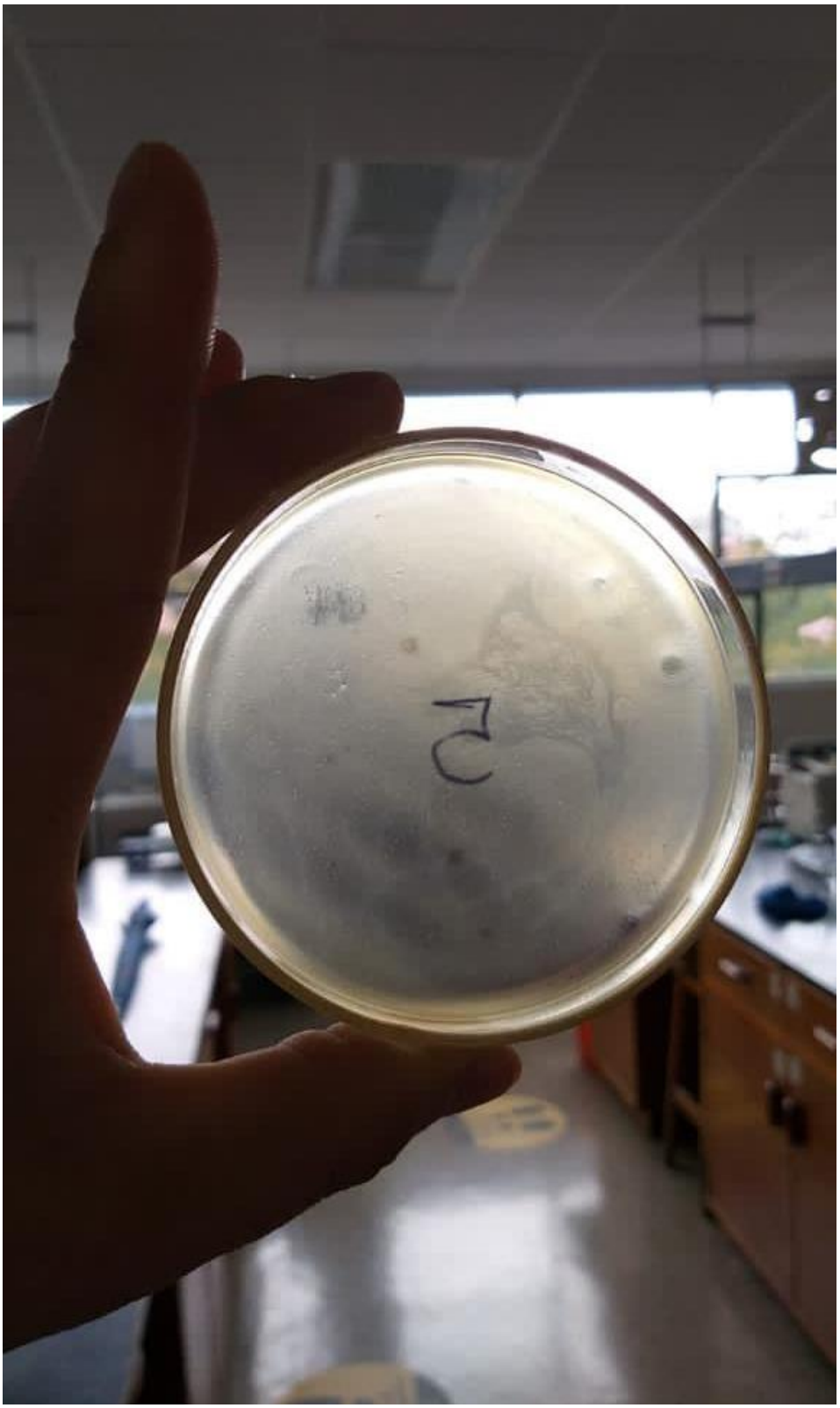
Nota: Elaboración propia, 2021

Figura 22. Muestra 2 de la formulación #4 del hidrogel



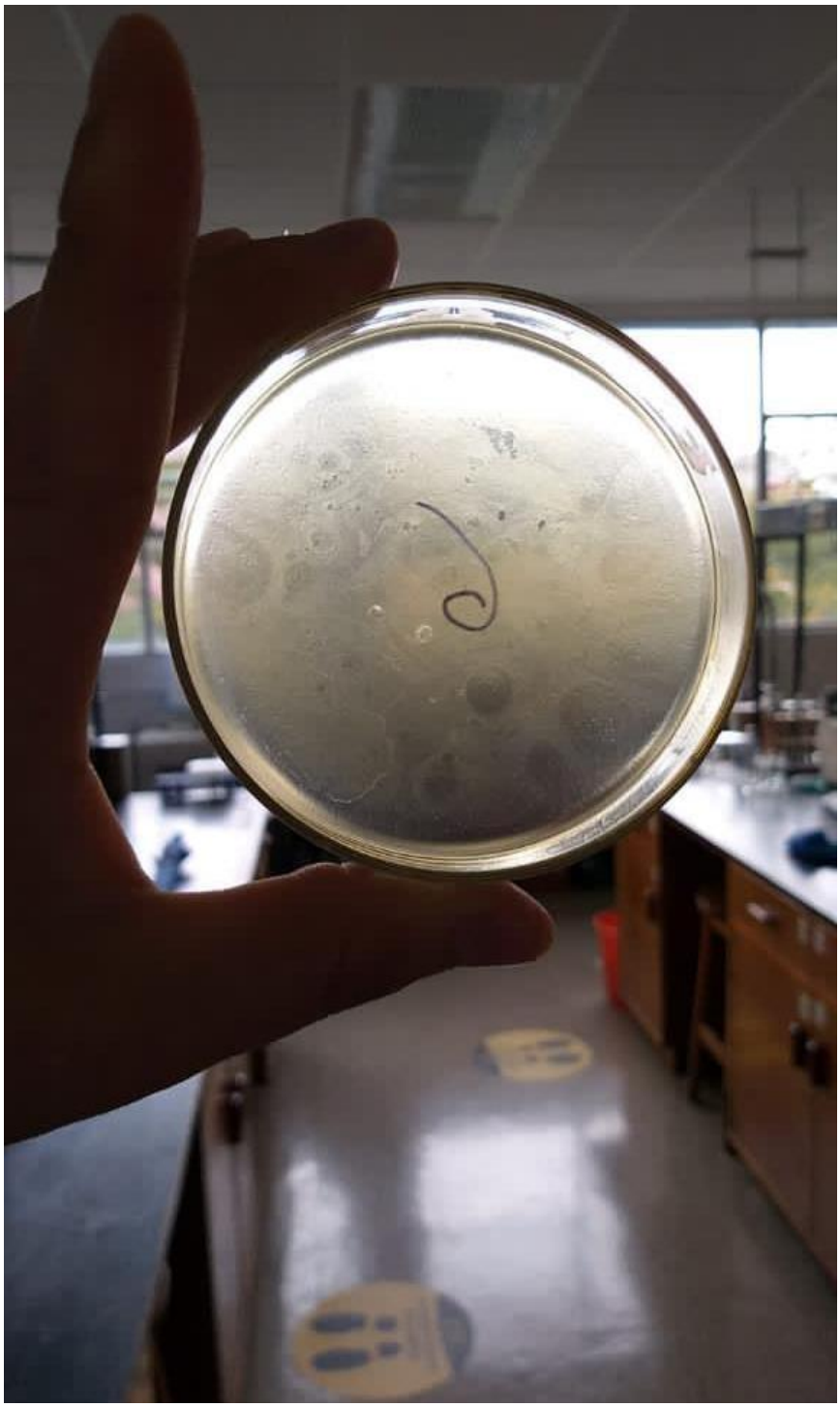
Nota: Elaboración propia, 2021

Figura 23. Muestra 1 de la formulación #6 del hidrogel



Nota: Elaboración propia, 2021

Figura 24. Muestra 2 de la formulación #6 del hidrogel



Nota: Elaboración propia, 2021

Proceso método analítico

Materiales y manufactura.

Materiales.

- 1 beaker de 200 mL
- 1 pipeta graduada de 1,00 mL
- 6 balones aforados de 25,00 mL
- 5 balones aforados de 10,00 mL
- Cubetas de vidrio

Reactivos.

- Patrón de dexketoprofeno trometamol
- Metanol

Tabla 8. Propiedades físico-químicas del metanol

Aspecto físico	Líquido
Color	Incolor
Olor	Alcohol
pH	NA
Densidad	0,79 g/cm³
Solubilidad	Miscible en cualquier proporción

Nota: LANOTEC, 2021

Equipo.

- Disolutor Lorderan Dissolution Tester RC-8DT
- Espectrofotómetro UV-Vis Thermo Scientific™ Evolution™ 260

Manufactura método analítico.

- Disolver 100 mg del patrón en 100 mL de metanol para obtener una solución de 1mg/mL.

- Tomar alícuotas de 0,10; 0,20; 0,30; 0,40 y 0,50 mL y transferir a balones aforados de 25,00 mL para realizar una curva de calibración con soluciones de concentración 4, 8, 12, 16 y 30 $\mu g/mL$.
- Utilizar la concentración intermedia para realizar un barrido y definir la longitud de onda máxima.
- Tomar las muestras recolectadas a cada tiempo del perfil de liberación, transferir 3,00 mL de cada muestra a un balón aforado de 10,00 mL y llevar a un volumen.
- Determinar la absorbancia de las muestras diluidas.
- Con ayuda de la curva de calibración y tomando en cuenta el factor de dilución, determinar la concentración real de las muestras.

Figura 25. Equipo disolutor utilizado para realizar el proceso método analítico

Nota: Elaboración propia, 2021

Proceso técnicas de caracterización.

A continuación, se describen las técnicas utilizadas con las cuales se realiza la caracterización del polímero y de la formulación desarrollada, con el fin de obtener un estudio de su composición y propiedades físico-químicas; además se mencionan los equipos y condiciones a las cuales se realiza dicho proceso.

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

Equipo.

- DSC TA Instruments model Q200 (LANOTEC).

Condiciones.

- Cápsula de aluminio.
- Atmosfera de nitrógeno 100% 10 psi.
- Velocidad de flujo: 40ml/minuto-
- Serie de calentamiento: estabilización a 25°C, luego mantener de manera isotermica a 25°C durante 1 minuto, luego una rampa de 10°C/minuto.
- Rango de temperatura: 25°C a 250°C.
- Instrumento de sensibilidad y registrados: sensibilidad 0,1 uW.
- Precisión de temperatura: $\pm$ 0,05°C.
- Exactitud de temperatura: $\pm$ 1°C.
- Precisión calorimétrica: $\pm$ 0,1°C.
- Reproducibilidad calorimétrica: $\pm$ 0,1°C.
- Peso: muestra de 3 a 4 mg.
- Calibración con indio y agua destilada.
- Tres réplicas.

Termogravimetría (TGA).

Equipo.

- TGA TA Intruments model 200 (LANOTEC).

Condiciones.

- Atmósfera 100% nitrógeno 10 psi.
- Flujo volumétrico: 40 mL/minuto.
- Serie de calentamiento: estabilización a 25°C, luego rapa de 10 °C/min.
- Rango de temperatura: 25°C a 800°C.
- Peso: muestra de 5 a 6 mg.
- Sensibilidad: 0,1 ug.
- Exactitud de la temperatura isotérmica: $\pm$ 0,1%.
- Precisión de la temperatura isotérmica: $\pm$ 0,1%.
- Tres réplicas.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente capítulo se expondrán los resultados obtenidos durante el desarrollo de la investigación, junto con el análisis correspondiente. Con el propósito de desarrollar esta sección de análisis de resultados se tomaron en consideración las variables provenientes de los objetivos planteados, los cuales fueron expuestos en el capítulo de introducción de este trabajo. A continuación, los resultados obtenidos.

Formulación solución polimérica

Estudio de preformulación

En el desarrollo de la preformulación se utilizaron gran variedad de excipientes a distintas concentraciones descritas en la tabla 1. Entre ellos, el quitosano, se sabe que este polímero muestra una buena solubilidad cuando se encuentra en rangos de pH que estén entre 1-4; sin embargo, es fundamental agregarlo lentamente a la solución para evitar la formación de grumos, y la incorporación de burbujas de aire al sistema que se está preparando. El ácido benzoico, según Rowe, Sheskey y Quinn (2009) en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients", es utilizado como conservante antimicrobiano y agente antifúngico en preparaciones terapéuticas tópicas y esta actividad ocurre a valores de pH por debajo de 4,5, por esta razón se decide incorporar en la solución con el objetivo de que cumpla el papel de preservante.

Con respecto de los demás excipientes, el ácido cítrico es agregado en la solución porque se usa ampliamente en formulaciones farmacéuticas con el objetivo principal de ajustar el pH de las soluciones. Para esta preformulación, es necesario mantener el pH de la solución por debajo de 4; ya que, el quitosano se solubiliza a pH por debajo de 4, por esta razón es incorporado el ácido cítrico.

Para obtener el tacto suave y consistencia elástica que presenta un hidrogel, se decide agregar gelatina. La gelatina es colágeno desnaturalizado y el colágeno conforma entre el 25% y 35% del contenido de proteínas de todo el cuerpo; además tiene gran variedad de aplicaciones, donde se destaca principalmente el área farmacéutica. La gelatina es soluble en agua por encima

de 40°C y entre 50-80°C se despolimeriza, lo que genera una disminución de la capacidad de gelificación y en presencia de alcohol puede llegar a precipitar. El último excipiente agregado en la preformulación, es el alcohol polivinílico (PVA), cuenta con características fundamentales para ser incorporado en la formulación del hidrogel/andamio, usualmente se utiliza en formulaciones farmacéuticas tópicas de liberación sostenida para brindar lubricación

Tabla 9. Fórmula cuali-cuantitativa de los prototipos de preformulación (en 50 mL)

Fórmula	**#1**	**#2**	**#3**	**#4**	**#5**	**#6**	**#7**	**#8**	**#9**	**#10**	**#11**	**#12**
Quitosano	0,5	1	1,5	2	0,5	1	1,5	2	0,5	1	1,5	2
PVA	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-
Gelatina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	2
Ácido benzoico	0,1	01	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido cítrico	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76	2,76
EDTA	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Agua	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL	Csp 50mL

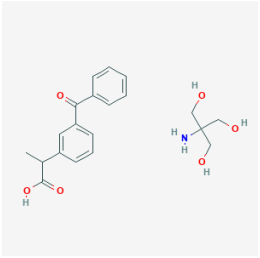
Nota: Elaboración propia, 2021.

Estudio de preformulación para la inclusión de principios activos

En la tabla 2, se presenta el perfil del principio activo incorporado en la formulación del andamio/hidrogel, en el cual se especifican la dosis recomendada para ser cargada en cada unidad de formulación y de esta manera producir el efecto terapéutico deseado. La dosis, según la ficha

técnica del dexketoprofeno, es de 25 mg cada ocho horas, lo cual sería un total de 75 mg por incorporar en el producto desarrollado. El objetivo es que el sistema desarrollado mantenga una liberación sostenida por 24 horas. En aspectos de manufactura, es fundamental conocer los valores y en los medios a los cuales el principio activo se solubiliza para obtener una formulación de calidad.

Tabla 10. Perfil del Dexketoprofeno

Nombre	**Dexketoprofeno trometamol**
Nombre IUPAC	2-amino-2-(hidroximetil) propano-1,3-diol;2-(3-benzoilfenil) acido propanoico
Número CAS	156604-79-4
Fórmula Química	$C_{20}H_{25}NO_6$
Peso Molecular	375.42 g/mol
Estructura Química	

Dosis recomendada	Si son 25mg cada 8horas. Los 75mg son de dexketoprofeno trometamol. Máximo 75 mg al día. Es bueno justificar que en población geriátrica esta dosis debe reducirse, por lo que ahí se justifica la importancia de ser una terapia personalizada.
Solubilidad	El dexketoprofeno es un acido debil (pKa 3,8) que muestra una pobre solubilidad en agua de 0,0213mg/mL. Por otro lado, la sal trometamol, presenta una lata solubilidad en agua y solventes organicos.
Método analítico	UV, absorción a 242 nm. Se puede disolver en agua o bien en buffer fosfatos pH 7 100mg en 100ml de methanol.
Clasificación BCS	1
Compuestos Relacionados	Ketoprofeno
Temperatura de Fusión	105-107°C
Consideraciones de Estabilidad	Proteger de la luz, humedad.
Incompatibilidades	No reportadas

Nota: Elaboración propia, 2021.

De acuerdo con la tabla 1, la equivalencia de la formulación #2 de la tabla 3 corresponde a la formulación #4, la formulación #4 corresponde a la #8 de la tabla 1 y la formulación #6 es la formulación #12 de la tabla 1. En la tabla 3, las formulaciones se denominaron como #2, #4 y #6 debido a que se utilizó dicha denominación para los análisis térmicos. Además, con respecto a la concentración utilizada de Quitosano, se trabajó con los prototipos que presentaban un 4% de quitosano; ya que, durante la realización de las preformulaciones se observó que las formulaciones que presentaban una mejor consistencia para ser analizados posteriormente eran los que presentaban concentraciones al 4% de quitosano.

En la tabla 3, se presenta la fórmula final cuali-cuantitativa expresada en %p/v para la fabricación del hidrogel el cual contiene ácido cítrico. Las tres formulaciones del hidrogel contienen el mismo porcentaje de quitosano (4%), de ácido benzoico (0,2%), de EDTA (0,2%) y de principio activo contienen 0,3%; pero, la diferencia fundamental entre cada una de ellas es que la formulación #2 sólo contiene el polímero quitosano, la formulación #4 contiene quitosano junto con PVA y la última formulación, la #6 contiene quitosano junto con gelatina.

Tabla 11. Fórmulas cuali-cuantitativas expresadas en %p/v para la fabricación del hidrogel

Fórmula	**#2**	**#4**	**#6**
Quitosano	4	4	4
PVA	-	2	-
Gelatina	-	-	4
Ácido benzoico	0,2	0,2	0,2
Ácido cítrico	5,52	5,52	5,52
EDTA	0,2	0,2	0,2
Dexketoprofeno trometamina (mg)	0,22	0,22	0,22

Agua	csp 50 mL	csp 50 mL	csp 50 mL

Nota: Elaboración propia, 2021.

Para la fabricación del andamio, en la tabla 4 se presenta la fórmula final cuali-cuantitativa expresada en %p/v para dicha fabricación. Contiene los mismos componentes a los mismos porcentajes con la diferencia de que en vez de agregar ácido cítrico, los andamios se fabricaron con ácido acético. Según Mironenko, Modin, Sergeev, Voznesenskiy y Bratskaya (2014), en la metodología de trabajo utilizada en el estudio para la fabricación de hidrogeles con base de quitosano, mencionan que, para mantener el pH ácido de la solución al incorporar el quitosano, se requieren menores cantidades de ácido acético que de ácido cítrico; sin embargo, se decide fabricar en ambos medios para compararlos en aspectos de consistencia y calidad de producto en el proceso de liberación del principio activo.

Tabla 12. Fórmulas cuali-cuantitativas expresadas en %p/v para la fabricación del andamio

Fórmula	**#2**	**#4**	**#6**
Quitosano	4	4	4
PVA	-	2	-
Gelatina	-	-	4
Ácido acético	3,32	3,32	3,32
EDTA	0,2	0,2	0,2
Dexketoprofeno trometamina	0,22	0,22	0,22
Agua	csp 25 mL	csp 25 mL	csp 25 mL

Nota: Elaboración propia, 2021

Durante el proceso de manufactura, una vez incorporados todos los excipientes, se mantiene la agitación además del calentamiento a una temperatura entre los 90-100° por un tiempo

aproximado de 3 horas. Por medio de la zonificación, se da la eliminación de burbujas que se encuentran en el sistema. Se determina la importancia de mantener los niveles de pH debajo de 4, debido a la estabilidad y solubilidad tanto de los excipientes como del Quitosano.

Determinación de los parámetros críticos.

Yu, Amidon, Khan, Hoag, Polli, Raju y Woodcock (2014), mencionan que para el desarrollo de productos farmacéuticos, Calidad por Diseño solicita identificar las características críticas para la calidad del producto desde la perspectiva del paciente y las traduce a los atributos críticos de calidad del producto (CQA).

En la tabla 5, se establecen los elementos del QbD de la formulación tanto del hidrogel como del andamio. Al iniciar con el TPP, éste se refiere a las necesidades específicas de la población meta, lo que el usuario desea que contenga el producto diseñado. El andamio/hidrogel será un sistema de termorespuesta de liberación sostenida de uso tópico para uso diario (24 horas), al cual se le incorporará un principio activo antiinflamatorio (dexketoprofeno trometamol) para ser usado ante procesos inflamatorios. La dosis incorporada en el andamio/hidrogel será de 75mg por unidad, por lo tanto su uso se recomienda en personas mayores de 12 años (Yu, Amidon, Khan, Hoag, Polli, Raju y Woodcock, 2014).

Seguidamente, se tiene el QTPP, el cual identifica los CQA del producto farmacéutico. Para que el hidrogel/andamio sea de la calidad deseada, debe realizarse una identificaciòn del dexketoprofeno trometamol (principio activo) y confirmar que dicho principio activo se encuentre a 75mg en cada unidad. Además, por medio del perfil de liberación se debe confirmar que el producto libere un 80% del principio activo en 24 horas; y además, que los componentes de la formulación sean compatibles entre sí (Yu, Amidon, Khan, Hoag, Polli, Raju y Woodcock, 2014).

Los CQA son utilizados para guiar el desarrollo del producto, por lo que se encuentran relacionados con el QTPP. En la tabla 5, se menciona que los CQA de la formulación son la consistencia, compatibilidad, perfil de liberación y la potencia según etiquetado. La consistencia está relacionado con la compatibilidad, porque si existe alguna incompatibilidad entre los

componentes de la formulación esto puede llegar a generar una precipitación afectando de manera directa la consistencia del producto (Zhang y Mao, 2017).

El perfil de liberación se encuentra dentro de los CQA, por la razón que es fundamental que la liberación del principio activo se dé a un 80% en 24 horas, si esta liberación no se llegara a cumplir el hidrogel/andamio no sería útil ya sea porque no libera la cantidad suficiente para tratar la patología o bien, porque libera más cantidad de principio activo de lo recomendado según la ficha técnica, y puede generar efectos adversos. A la vez, el perfil de liberación se relaciona con la potencia según etiquetado (cantidad de miligramos de principio activo incorporado por unidad).

Se debe diseñar y el comprender el producto que se desea fabricar para determinar los CMA, ya que para obtener la calidad deseada las características o propiedades físicas, químicas, microbiológicas o biológicas deben de estar en un límite o rango existente. La solubilidad del quitosano, la solubilidad del principio activo y la estabilidad de la gelatina son los CMA de la formulación diseñada; ya que del resto de componentes, estos tres son lo que deben ser manejados con un cuidado mayor. El quitosano es un polímero, para ser disuelto debe ser en medios ácidos con un pH inferior a 4 pero al agregar este componente, provoca un aumento del pH de la disolución (Zhang y Mao, 2017).

Por otro lado, se cuenta el principio activo, el cual es soluble a pH básico por ser una sal básica. El dexketorpofeno es lo primero que se incorpora en el proceso de manufactura, se incorpora a pH ácido, para promover que el quitosano (que se añade después) se pueda disolver. Y por último, es necesario llegar un control de la temperatura a la cual se pone la solución porque uno de los componentes, gelatina, si se somete a una cierta temperatura puede llegar a perder su función de brindarle viscosidad a la formulación (Zhang y Mao, 2017).

Tabla 13. Elementos de Calidad por Diseño (QbD) de la formulación del hidrogel y del andamio

Elemento	Detalles

Perfil del Producto Objetivo (TPP)	• Producto para tratar procesos inflamatorios. • Liberación sostenida durante 24h (uso diario). • Componente termorespuesta. • Dosis de 75mg de dexketoprofeno trometamol. • Forma de andamio (membrana). • Promueva regeneración tisular y actividad antimicrobiana. • Uso en personas mayores de 12 años. • Área de 47cm² • Uso tópico.
Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTPP)	• Identidad del principio activo. • Se encuentre a la potencia que se indica (75mg por unidad). • Libere el 80% en 24 horas • Sea una formulación compatible.
Atributos Críticos de Calidad (CQA)	• Consistencia. • Compatibilidad. • Perfil de liberación. • Potencia según etiquetado.
Atributos Críticos del Material (CMA)	• Solubilidad del quitosano. • Solubilidad del principio activo. • Estabilidad de la gelatina.

Parámetros Críticos del Proceso (CPP)	• Ajuste del pH. • Adición del quitosano. • Adición de los demás polímeros. • Temperatura de adición de las materias primas. • Tiempo de agitación. • Transferencia de la formulación al vidrio reloj. • Tiempo y temperatura de secado. • Metodología de liberación.

Nota: Elaboración propia, 2021

El diagrama de Ishikawa o conocido también como diagrama de causa y efecto, presenta una forma similar a la de un esqueleto de un pez. Este tipo de diagrama, se trabajan comúnmente de derecha a izquierda, con cada "hueso" grande del esqueleto del pez ramificándose para incluir huesos más pequeños que contienen detalles específicos. El diagrama de Ishikawa es utilizado con el fin de determinar o tomar acciones concretas en las que se identifica la causa raíz del problema (Luca, 2016).

En la figura 26 se muestra el diagrama de Ishikawa establecido para evaluar los parámetros críticos de la formulación. Al iniciar con el personal, el principal problema que se puede presentar relacionado con el personal, es que no se encuentren altamente calificados para realizar el proceso de investigación o hacer uso de los equipos a la hora de realizar análisis; la falta de capacitaciones ocasiona que el personal no se encuentre capacitado para realizar ciertas funciones a la hora de llevar a cabo la investigación, y esto ocasiona daños en las muestras o datos erróneos.

Además, una deficiencia en el desempeño del personal y la falta de evaluaciones para medir el conocimiento que poseen sobre la investigación y proceso de manufactura los cuales se están realizando, también puede llegar a generar que el proceso de fabricación no se lleve a cabo con la calidad que se desee, al obtener como resultado un producto ineficiente. Estos problemas pueden solucionarse, al capacitar al personal antes de iniciar el proyecto y confirmar los conocimientos claves para la investigación.

Con respecto de los equipos que son utilizados durante el proceso de investigación, es fundamental revisar el estado de los mismos y de esta manera evitar una serie de problemas. Si los equipos no se encuentran calibrados como se deben, ejemplo si las balanzas analíticas utilizadas para determinar la cantidad de miligramos de principio activo incorporado en cada unidad, puede llegar a generar una sobredosificación del dexketoprofeno trometamol, lo cual ocasionaría efectos adversos o bien, si se incorpora una cantidad menor a la establecida, el efecto terapéutico no será el deseado al provocar que el producto sea de mala calidad; el mismo problema sucedería si el equipo se encuentra bien calibrado, pero la pesada fue errónea.

Al continuar con el diagrama de Ishikawa, se encuentran las materias primas. Comenzando con el quitosano, este es un polímero que, según Rowe, Sheskey y Quinn (2009), su solubilidad se da a pH por debajo de 4; no obstante, a la hora de agregar el quitosano a una solución ácida genera que el pH se vuelva básico. Las altas concentraciones de ácido cítrico se deben a que el quitosano convierte el pH de la solución en básico, por esta razón para amortiguar dicho acontecimiento, se deben agregar concentraciones muy elevadas de ácido cítrico.

El dexketoprofeno trometamol, según su ficha técnica es una sal básica, esto significa que se solubiliza a pH mayores de 7, pero la formulación que se prepara para la fabricación del hidrogel y del andamio debe mantener un pH ácido para la solubilización del quitosano. A la hora en que se agrega el principio activo, comienza a precipitar, pero una vez que se le agrega calor, la solubilidad del dexketoprofeno trometamol mejora. Por esta razón, es necesario mantener la solución a temperaturas entre los 90-100°C para evitar la precipitación del principio activo (DrugBank, 2015).

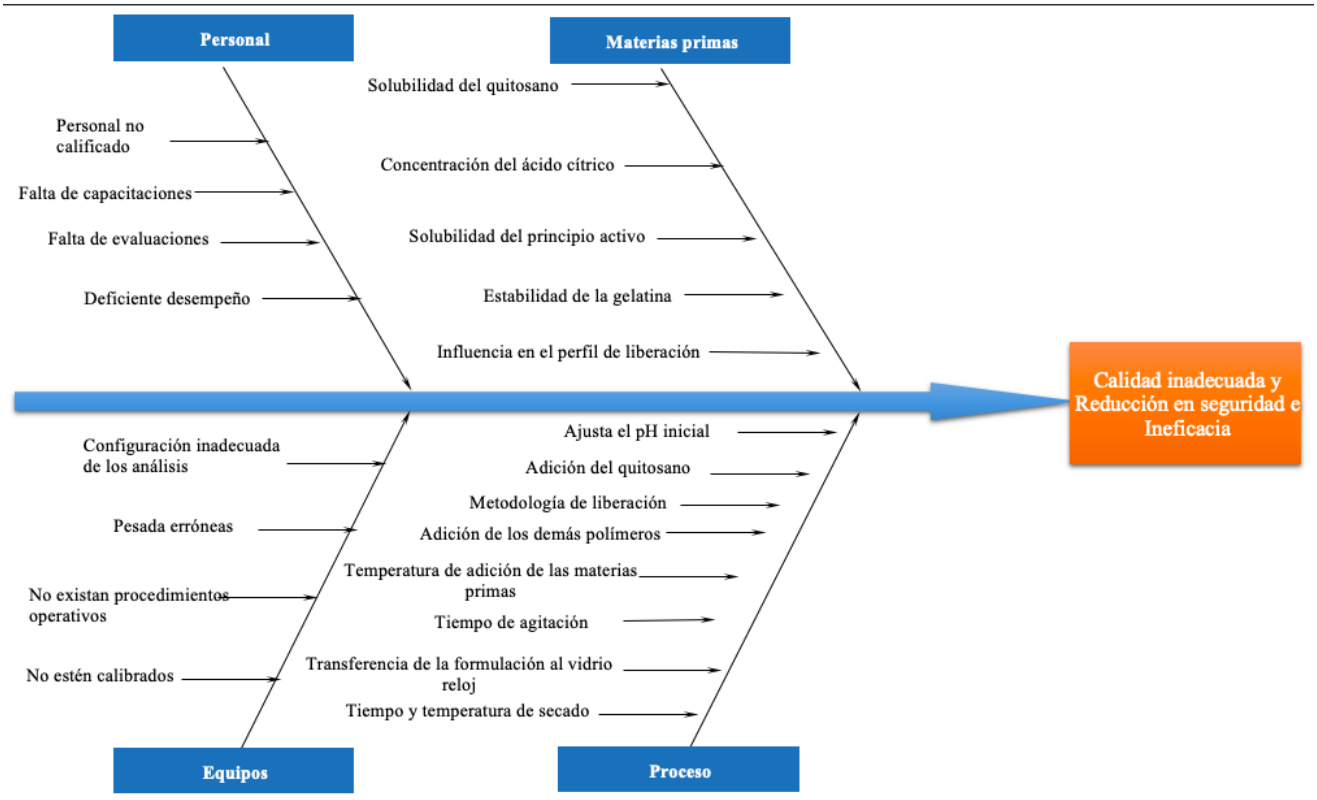
Los polímeros como tal pueden influir en el perfil de liberación, ya que tanto la gelatina y como el PVA de acuerdo con las concentraciones que se encuentren pueden llegar a liberar el principio activo de manera más rápida o mantener una liberación controlada. Para el caso de la formulación de los andamios/hidrogeles, se desea liberar un 80% del principio activo a las 24 horas.

El último “hueso grande” en el diagrama de Ishikawa corresponde a los problemas relacionados con el proceso de manufactura. El pH debe ser ajustado entre 1-4 para que el quitosano

se pueda disolver en la formulación, este ajuste de pH se obtiene agregándole la cantidad necesaria de ácido cítrico, que para la formulación es de un 5,52%. La solución debe mantenerse en agitación constante y agregar los componentes lentamente para evitar la formación de grumos y la incorporación de burbujas de aire al sistema. La agitación por tres horas y la Zonificación ayudan a eliminar las burbujas que se encuentren en el sistema. La incorporación de las formulaciones a la refrigeración, permite que el sistema se consolide y posteriormente, ser introducidos al secado con estufa para obtener las propiedades adhesivas deseadas.

Se deben evitar las pérdidas de muestras a la hora de transferir la formulación al vidrio reloj, para mantener la cantidad de dosis cargada por unidad a 75 mg. Por último, la metodología de liberación debe ser tal que permita medir la cantidad de principio activo liberado en cada una de las doce muestras analizadas a los tiempos exactos establecidos, para este proyecto son de 1, 3, 6, 12 y 24 horas.

Figura 26. Diagrama de Ishikawa



Nota: Elaboración propia, 2021

Caracterización del polímero y formulación desarrollada

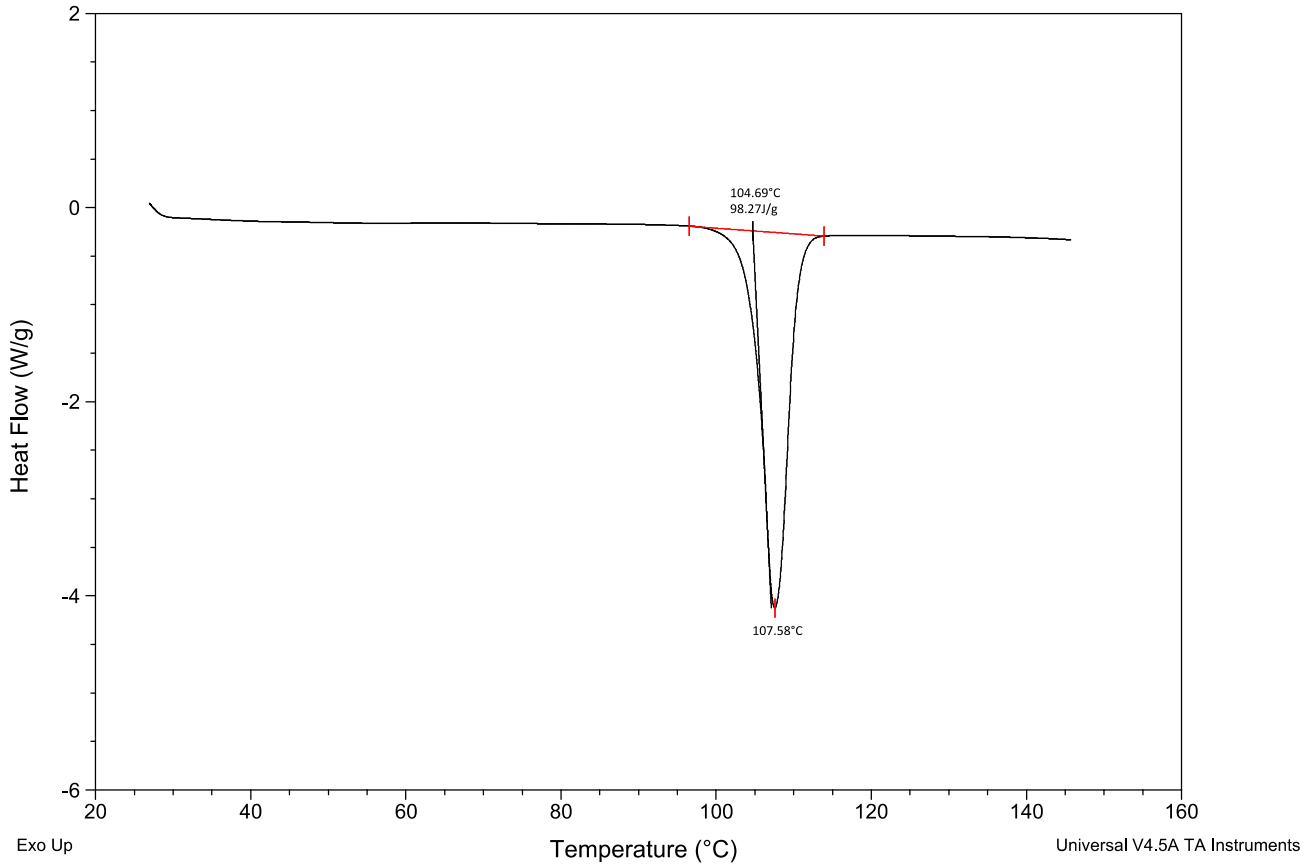
Análisis Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La técnica de caracterización denominada Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) permite la caracterización térmica de las materias primas de interés, además, permite identificar de manera rápida la identificación de posibles interacciones o incompatibilidades fisicoquímicas que se pueden presentar entre el principio activo y los excipientes. El DSC determina las diferencias que existen entre el flujo de calor generado o absorbido por una muestra en comparación a otra de referencia (Pyramides, Robinson y Zito, 1995).

Es recomendable tener en cuenta las proporciones reales a las cuales se encuentran los componentes de la formulación, ya que el análisis DSC no refleja necesariamente el impacto que generan los excipientes sobre los principios activos ni sobre la formulación ya terminada (Pyramides, Robinson y Zito, 1995).

En la figura 27 se encuentra el resultado del análisis DSC del principio activo, el cual, para esta investigación, corresponde al dexketoprofeno trometamol. La ficha técnica de dexketoprofeno trometamol indica que el punto de fusión es de 104-106°C. En el resultado del DSC, se encuentra un pico pronunciado indicativo del punto de fusión a los 107,58°C; el proceso de fusión comienza alrededor de los 104,69°C y la energía requerida para dar inicio a dicho proceso es de 98,27 J/g (DrugBank, 2021).

Figura 27. Resultado del análisis DSC del dexketoprofeno trometamol



Nota: Elaboración propia, 2021

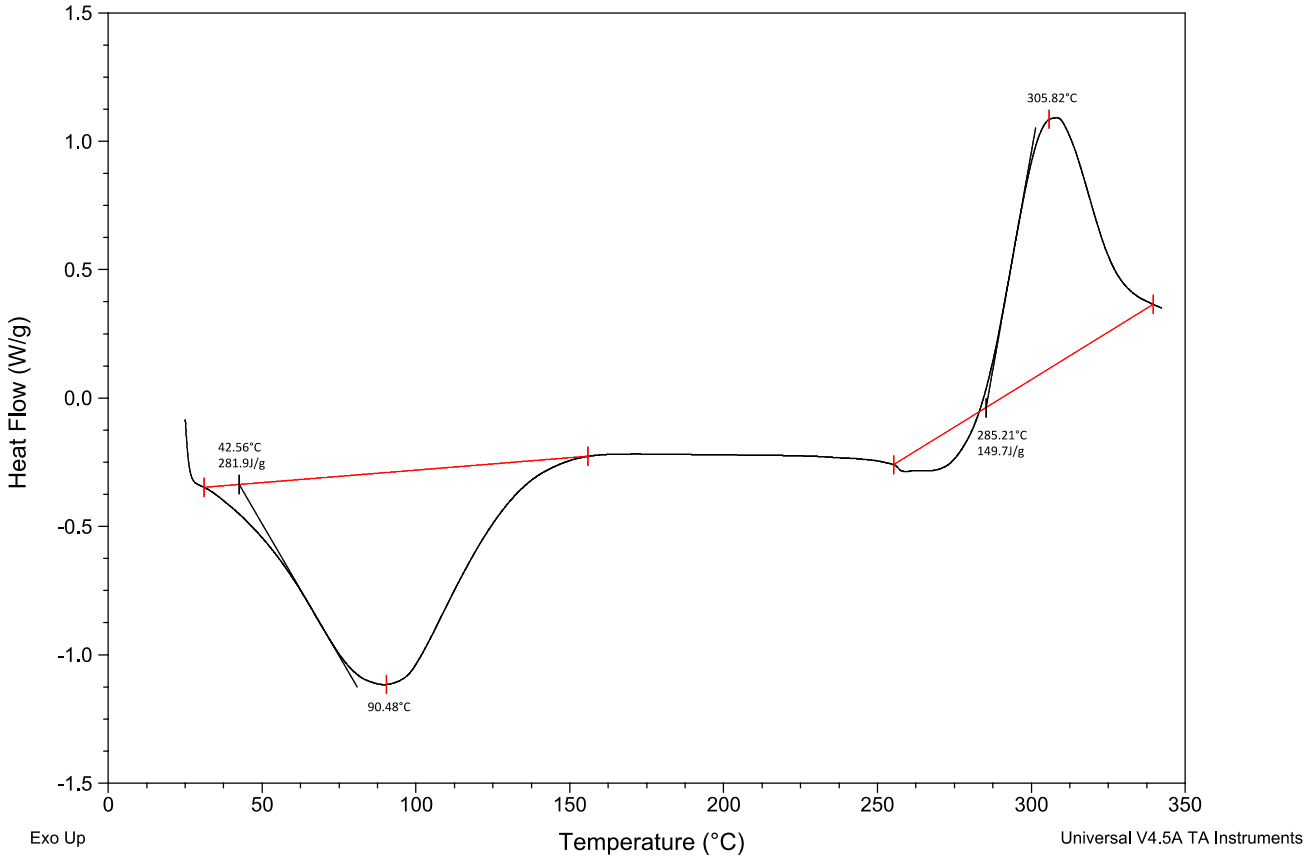
En los análisis DSC, cuando se observan picos hacia abajo hace referencia a puntos de fusión y hacia arriba, corresponde a un proceso físico como cristalización, entre otros. En la figura 28, se puede observar un punto de fusión del quitosano alrededor de 90,48°, según Rowe, et al. (2009), el Quitosano es sensible a la temperatura y no debe calentarse por encima de los 200°C y, además, depende del peso molecular pero usualmente se encuentra en el rango de 80-100°C. El valor que se observa al lado izquierdo de 42,56°C corresponde al momento en el cual se le ha administrado suficiente energía para que el quitosano comience a fundirse, pero el punto de fusión como tal corresponde a 90,48°C. La energía que ocurre para que dé inicio el quitosano a fundirse es de 281,91 J/g.

El pico hacia arriba que se observa en la figura 28, a partir de los 285,21°C corresponde a un proceso de descomposición del quitosano, y algunos grados centígrados antes de los 285,21°C ocurre la temperatura de transición vítrea. Lo mencionado por Rowe, et al. (2009), indica que por

arriba de los 203°C el quitosano comienza a experimentar este proceso. Shrivastava (2018), define la temperatura de transición vítrea como la temperatura a la que comienzan a moverse de 30 a 50 cadenas de carbono.

Las regiones amorfas experimentan una transición de un estado rígido a un estado más flexible, lo que hace que la temperatura sea el límite entre un estado sólido y un estado gomoso; además, es una propiedad de los materiales amorfos o de la porción amorfa de materiales semicristalinos. Este proceso descrito, da inicio antes de los 285,21°C, ya que después a los 305,82°C se da la temperatura de descomposición del quitosano (Shrivastava, 2018).

Figura 28. Resultado del análisis DSC del quitosano



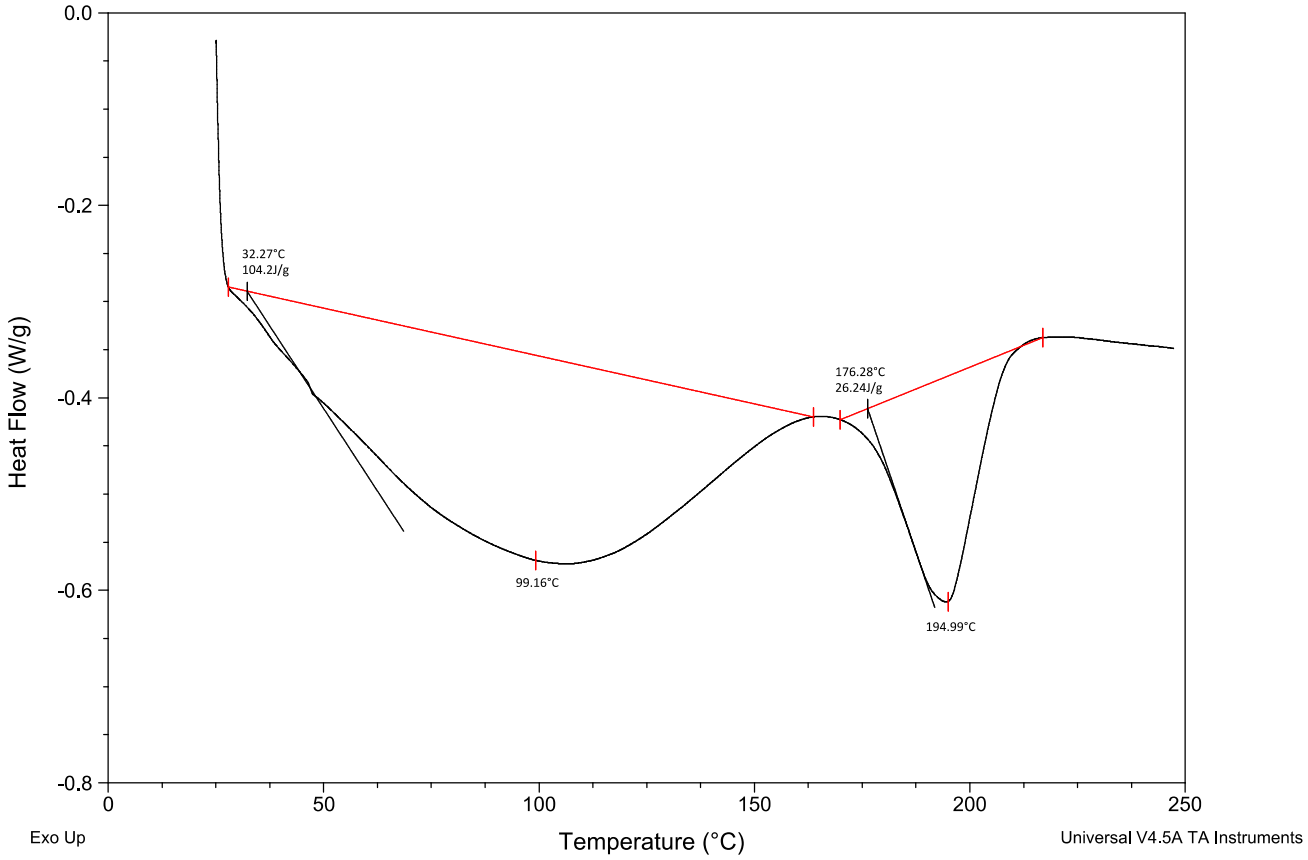
Nota: Elaboración propia, 2021

El resultado del análisis DSC para el alcohol polivinílico puede ser analizado en la figura 29, donde se observan dos endotermas de fusión. Según la teoría descrita por Rowe *et al*. (2009),

este componente presenta dos puntos de fusión; a los 228°C para grados completamente hidrolizados y de 180-190°C para grados parcialmente hidrolizados.

En el resultado del DSC, la primera pancita se encuentra a los 99,16°C la cual es indicativa del punto de fusión para grados parcialmente hidrolizados, éste, proceso de fusión da inicio a los 32,27°C con una energía de inicio de 104,2 J/g; seguidamente se encuentra la segunda pancita a los 194,99°C está relacionado con el punto de fusión para grados completamente hidrolizados; el cual inicia a los 176,28°C cuando se somete una energía de 26,24 J/g.

Figura 29. Resultado del análisis DSC del alcohol polivinílico (PVA)

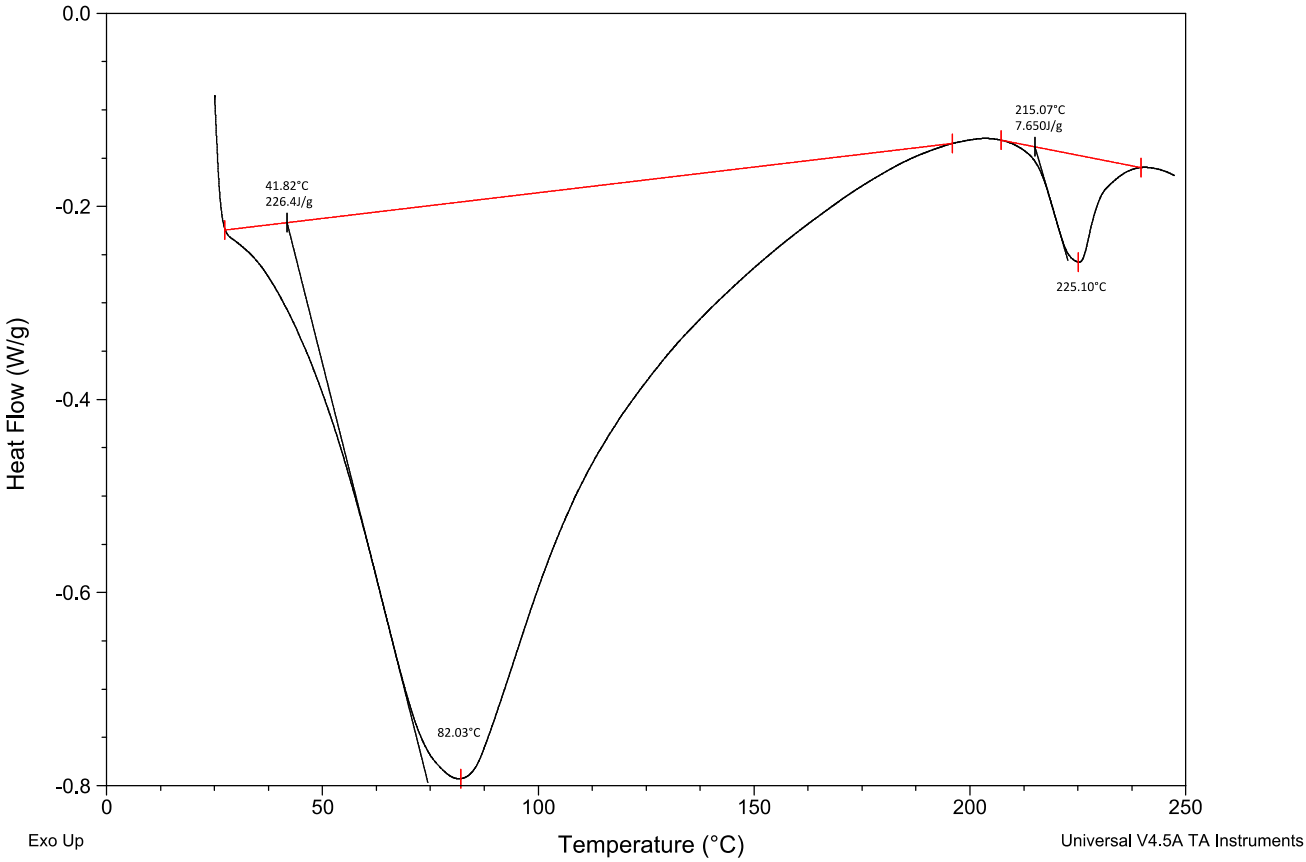


Nota: Elaboración propia, 2021

En la figura 30, se observa el resultado del análisis DSC de la gelatina, en donde se presentan dos puntos de fusión. El primero de ellos a los 82,03°C, es un pico ancho pronunciado, el cual dio inicio a partir de los 41,82°C y la energía utilizada para que dicho proceso de fusión

comenzara fue de 226,4 J/g. El segundo punto de fusión se encuentra a los 225,10°C, presenta una forma ancha, sin embargo, es de menor pronunciación en comparación con el primer punto de fusión. Este último, dio inicio a los 215,07°C con una energía de iniciación de 7650 J/g.

Figura 30. **Resultado del análisis DSC de la gelatina**



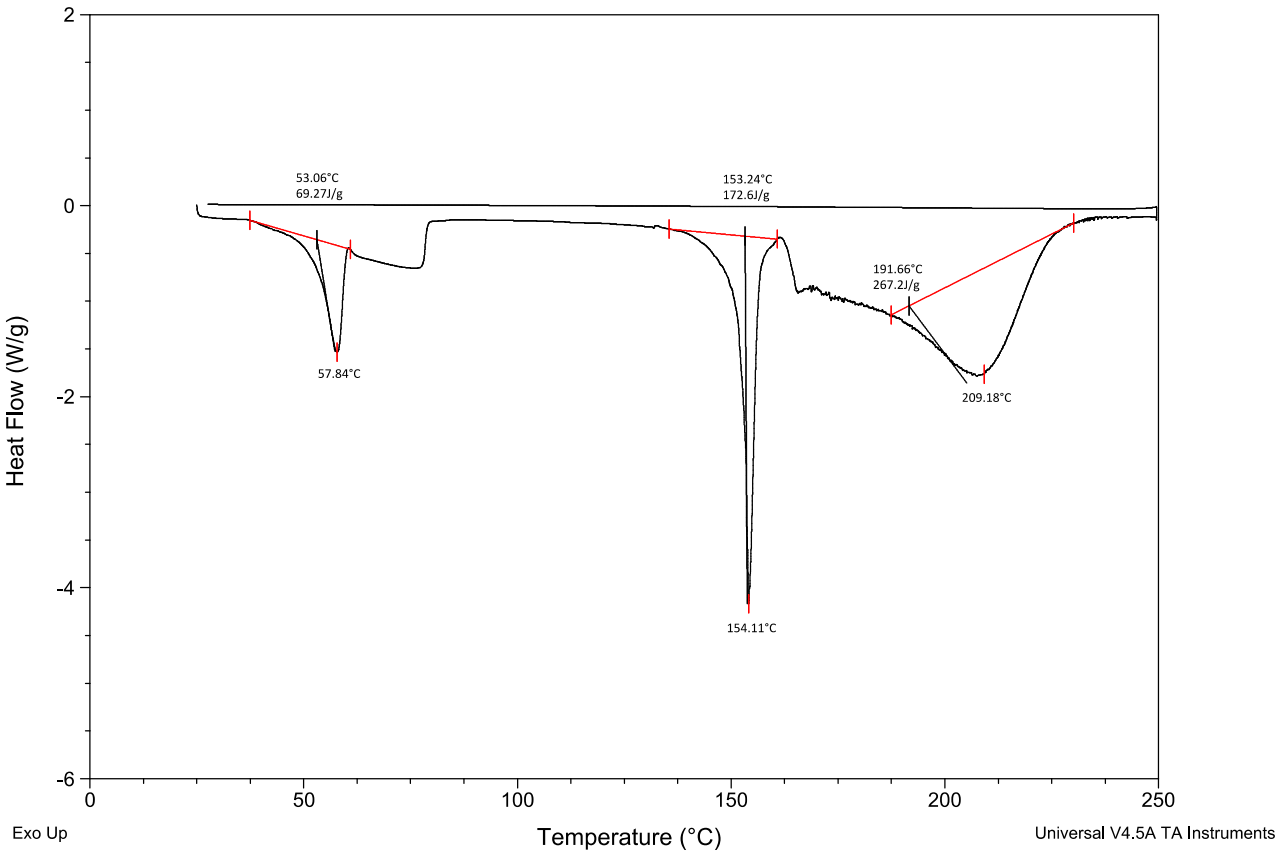
Nota: Elaboración propia, 2021

En el ácido cítrico ocurren diversos puntos de fusión, como se observa en la figura 31, presenta un primer punto de fusión a los 57,84°C, otro a los 154,11°C y uno a los 209,18°C, el cual corresponde a una forma amorfa. Rowe *et al.* (2009), menciona que el punto de fusión del ácido cítrico es alrededor de los 100°C, pero comienza alrededor de los 75°C.

Cuando se observan endotermas de fusión pronunciadas da razón de una naturaleza cristalina. Sin embargo, una misma puede tener varios puntos de fusión, por eso puede haber mas

de una endoterma para la estructura cristalina. Cuando se presentan endotermas anchas o extensas corresponden a la fusión de regiones no cristalinas, como se observa a los 209,18°C, lo cual da razón de una estructura amorfa.

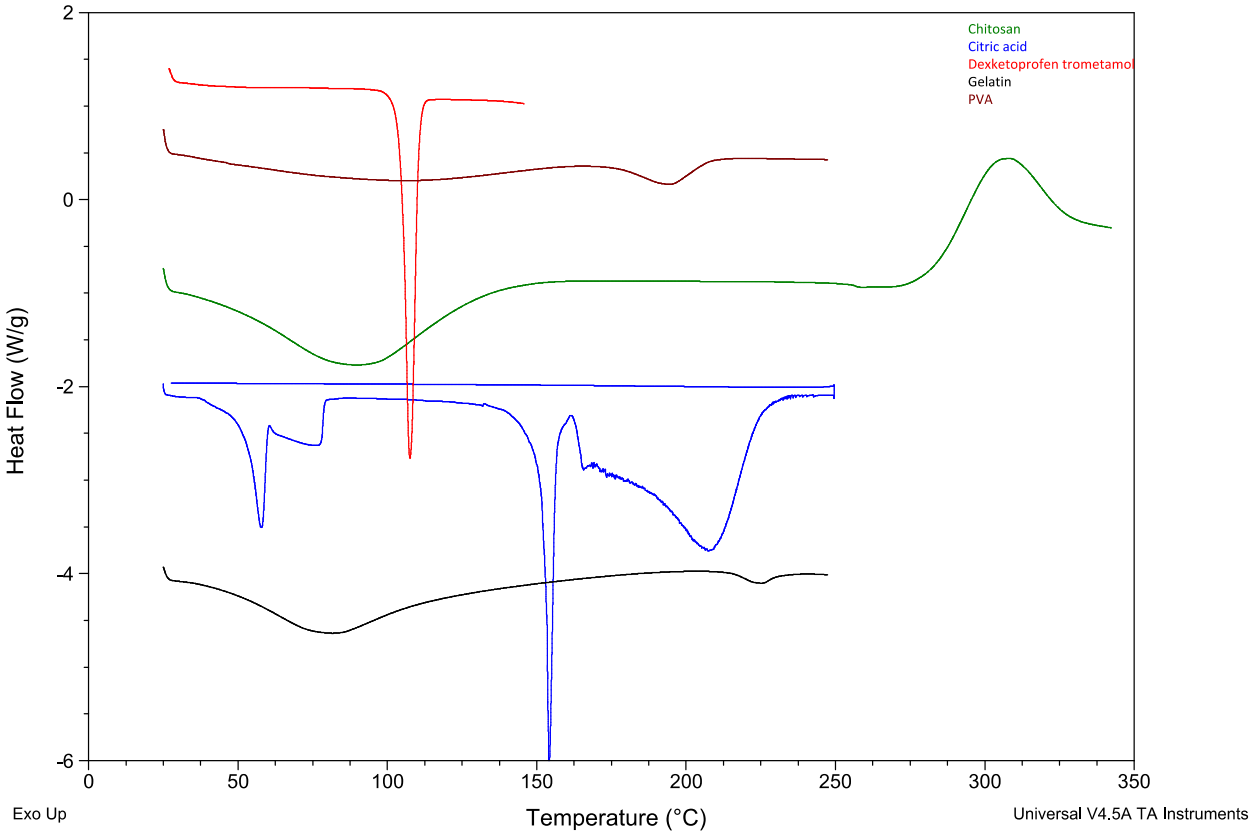
Figura 31. Resultados del análisis DSC del ácido cítrico



Nota: Elaboración propia, 2021

En la figura siguiente, 32, se presenta un resumen del resultado del análisis DSC de los distintos componentes de la formulación. En esta figura, no se expresan las temperaturas de punto de fusión ni los inicios de las mimas para evitar entrecruzamiento de los datos.

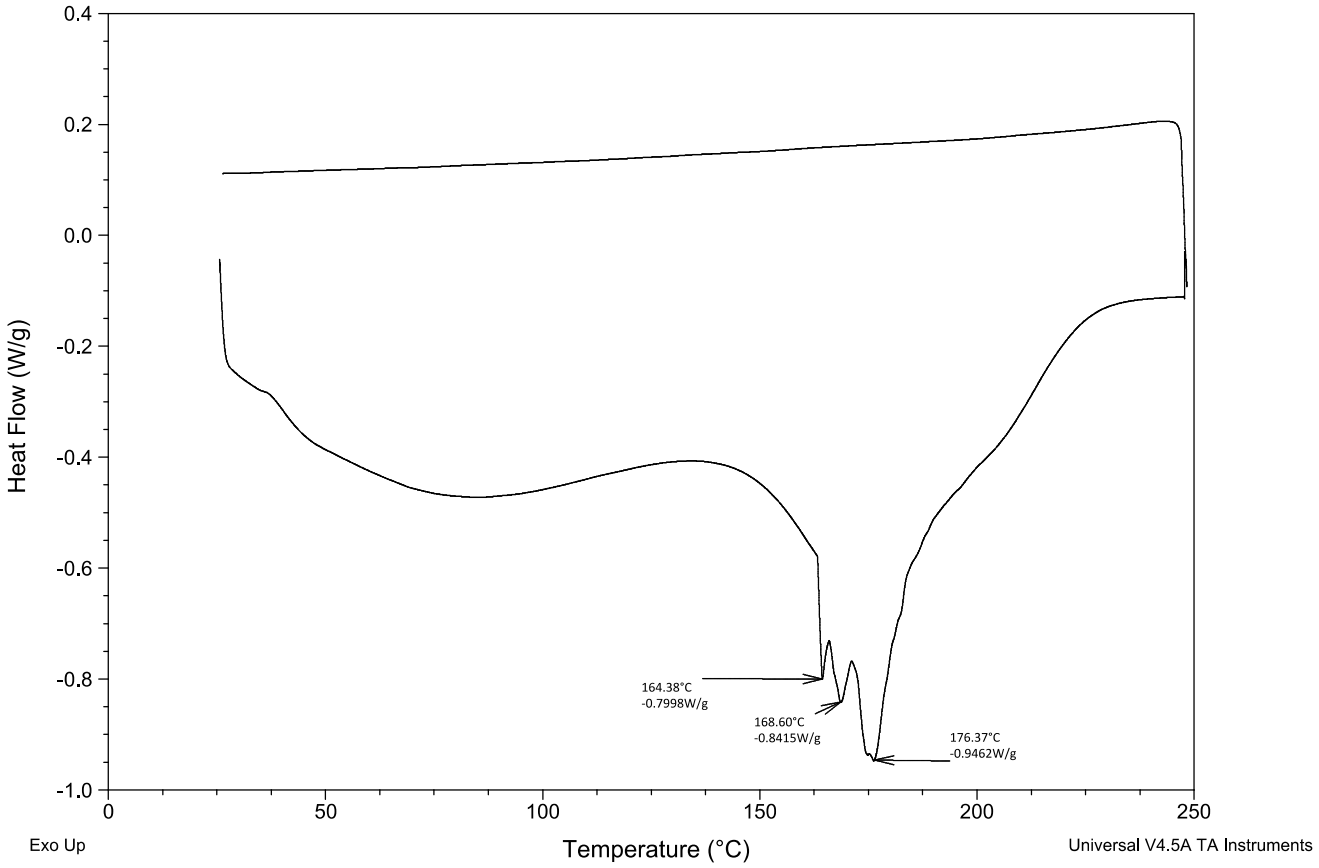
Figura 32. Resumen del resultado del análisis DSC de los excipientes



Nota: Elaboración propia, 2021

La figura 33, muestra el resultado del análisis DSC de la formulación #2 del hidrogel. Dicha formulación está compuesta por 4% de quitosano y con un 5,52% de ácido cítrico. Los picos característicos de los demás componentes de la formulación (gelatina, PVA, dexketoprofeno) no se observan en el resultado, sólo se logran identificar los puntos de fusión que caracterizan al ácido cítrico.

Figura 33. Resultado del análisis DSC de la formulación #2 del hidrogel



Nota: Elaboración propia, 2021

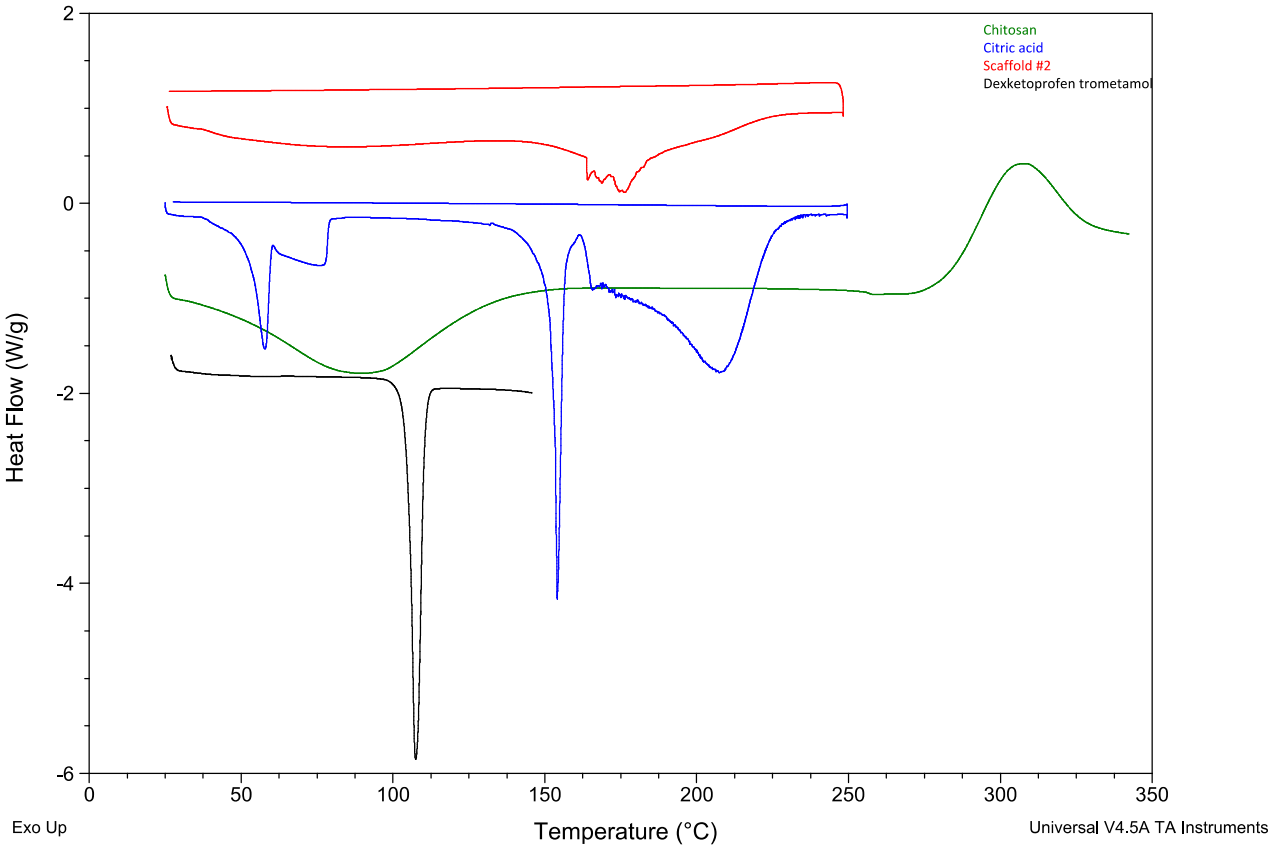
En la figura 34, se obtiene el resultado del análisis de DSC de la formulación #2 del hidrogel junto con el resultado del DSC de los demás excipientes. El que se encuentra representado de color rojo corresponde al análisis DSC de la formulación #2, en azul el DSC del ácido cítrico, en verde el DSC del quitosano por último, en negro, el resultado del DSC del principio activo (dexketoprofeno trometamol).

Los tres picos ácido cítrico correspondientes al punto de fusión que se mostró en la figura 31, se encuentran aglomerados en el resultado del DSC de la formulación del hidrogel #2. El otro componente de la formulación es el quitosano, el cual a la hora de observar el resultado del DSC del hidrogel, se logra percibir de manera muy ligera la pancita característica de este componente. El quitosano muestra tener una incompatibilidad física con el ácido cítrico, lo cual genera que los picos de fusión de dicho ácido se encuentren aglomerados entre los 150-200°C.

Se puede decir que una incompatibilidad se presenta cuando los picos característicos de una sustancia analizada inicialmente en el DSC no se encuentran donde deberían estar a la hora de realizar el análisis DSC de la formulación, también cuando ocurre un corrimiento de los picos ya sea a temperaturas más bajas o más altas; o bien, si se llega a presentar un pico exotérmico hacia arriba cuando ninguno de los demás componentes presenta dicho evento térmico en el análisis DSC, se puede decir que se presentó una incompatibilidad térmica.

El pico del principio activo no puede ser observado en el análisis DSC de la formulación del hidrogel porque éste se encuentra a una concentración pequeña en la formulación, las altas concentraciones de ácido cítrico y de quitosano lo opacan por completo. Un 4% de quitosano comparado con 0,3mg del principio activo, genera este comportamiento.

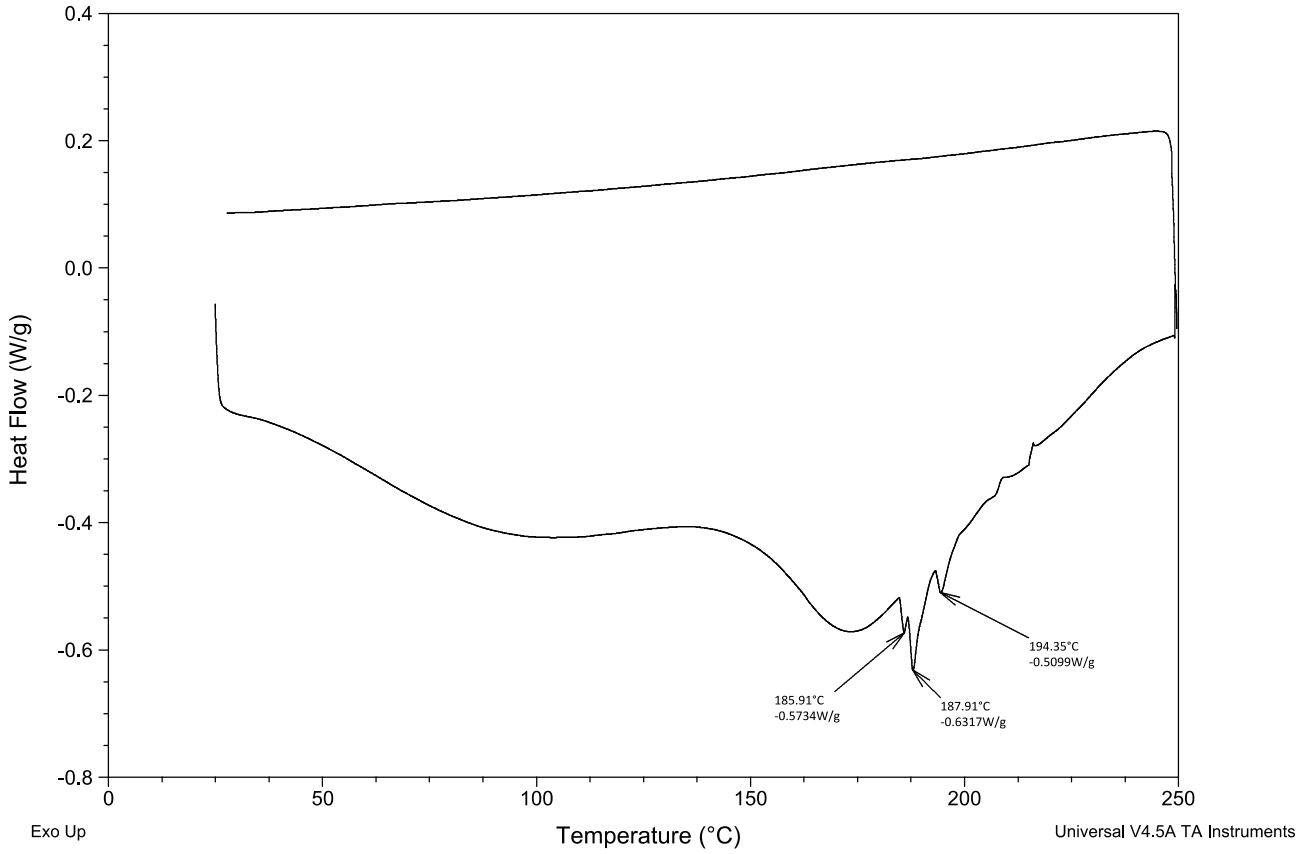
Figura 34. Resultado del análisis DSC de la formulación #2 del hidrogel junto con los resultados del análisis DSC de los excipientes



Nota: Elaboración propia, 2021

La figura 35, muestra el análisis DSC realizado a la formulación #4 del hidrogel, la cual está compuesta por 4% de quitosano, un 2% de PVA y 5,52% de ácido cítrico. Sin embargo, sucede el mismo acontecimiento que se presentó en el análisis de la formulación #2 del hidrogel. Los puntos de fusión característicos de cada uno de los componentes no se logran observar cómo se debería, según los DSC de los componentes por aparte.

Figura 35. Resultado del análisis DSC de la formulación #4 del hidrogel



Nota: Elaboración propia, 2021

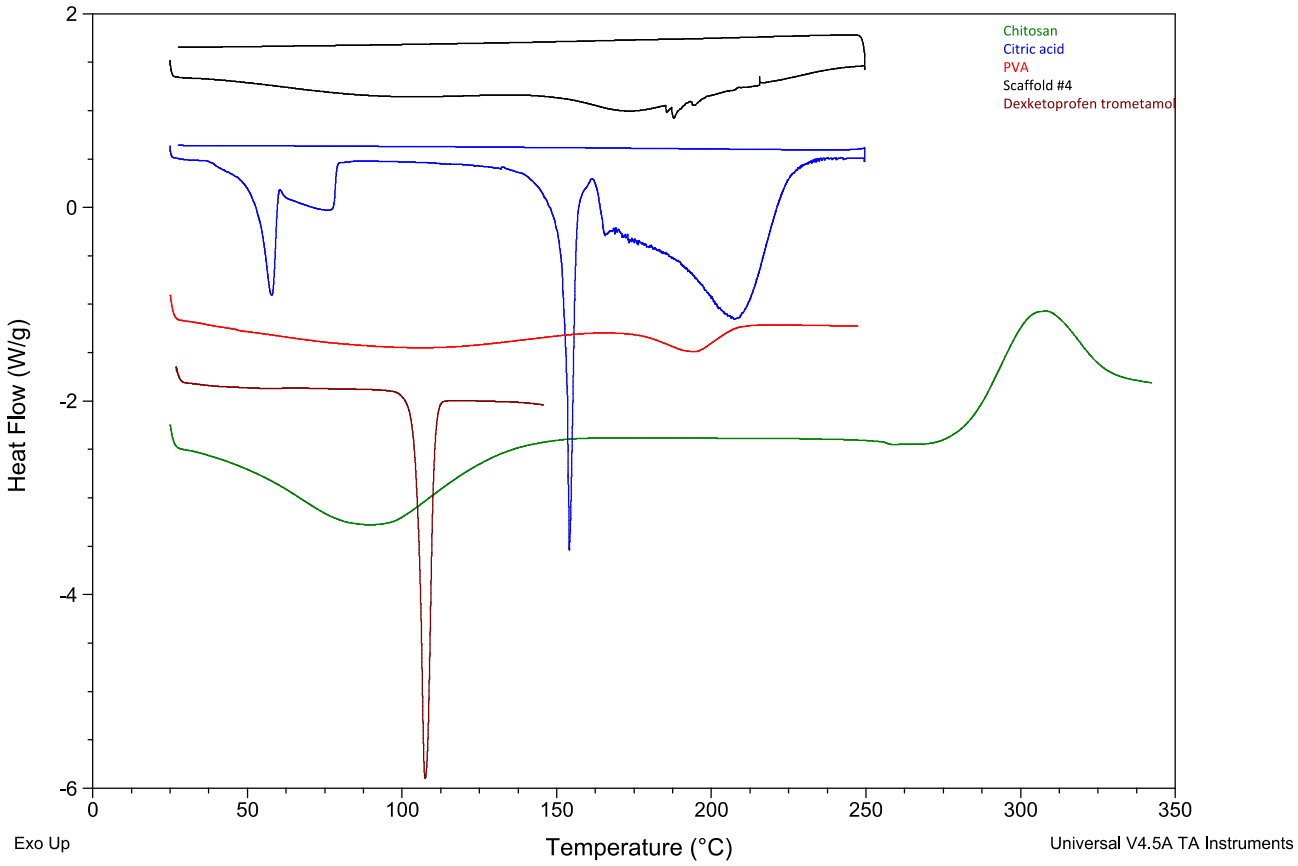
Como se mencionó anteriormente, en la formulación #4 al realizarle el análisis DSC sus componentes sufrieron una incompatibilidad física. En la figura 36, se observa el DSC de la formulación #4 junto con el DSC de los componentes de la formulación. El DSC azul, corresponde

al resultado del ácido cítrico, el DSC rojo es el PVA, el siguiente en color vino es el principio activo y, por último, el DSC de color verde representa el resultado del quitosano.

En el inicio del DSC de la formulación #4 del hidrogel, se logra observar una leve pancita la cual estaría representando el comportamiento del quitosano; pero nuevamente, el ácido cítrico al encontrarse a una concentración muy elevada, los 3 picos representativos del punto de fusión se encuentran agrupados aproximadamente a la temperatura de 200°C. Se observan de dicha manera porque es una incompatibilidad que presenta. La cantidad agregada de principio activo fue de 0,3mg, siendo imposible poderse observar en el DSC de la formulación, porque es opacado por los componentes que se encuentran a mayor concentración, como lo son el quitosano el ácido cítrico.

El comportamiento del PVA está siendo opacada, la primera pancita del PVA que se encuentra a la temperatura de 99,16°C no se logra ver por la pancita del quitosano que se encuentra a una temperatura similar, pero a una mayor concentración; y la segunda pancita del PVA que está a los 194,99°C se opaca por todos los eventos de incompatibilidad que se presentan entre el ácido cítrico y el quitosano.

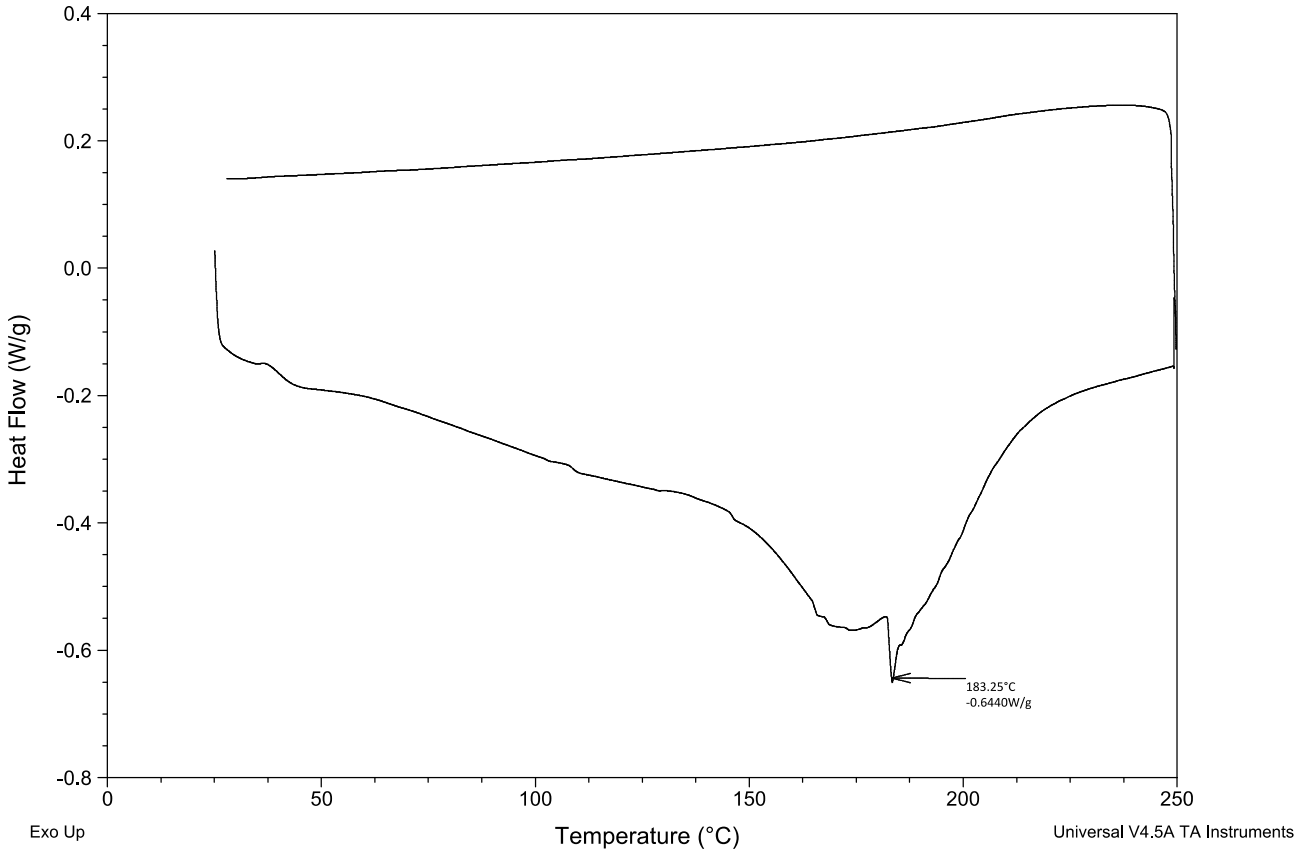
Figura 36. **Resultado del análisis DSC de la formulación #4 del hidrogel junto con el resultado del análisis DSC de los excipientes**



Nota: Elaboración propia, 2021

La formulación #6 del hidrogel, se compone de 4% de quitosano, 4% de gelatina, 5,52% de ácido acético y 0,3mg de principio activo. Los puntos de fusión de los componentes de la formulación no se logran observan en el DSC de la formulación #6, según se observa en la figura 37, debido a la incompatibilidad que se presenta entre el quitosano y ácido cítrico, lo cual genera que los demás puntos de fusión sean opacados.

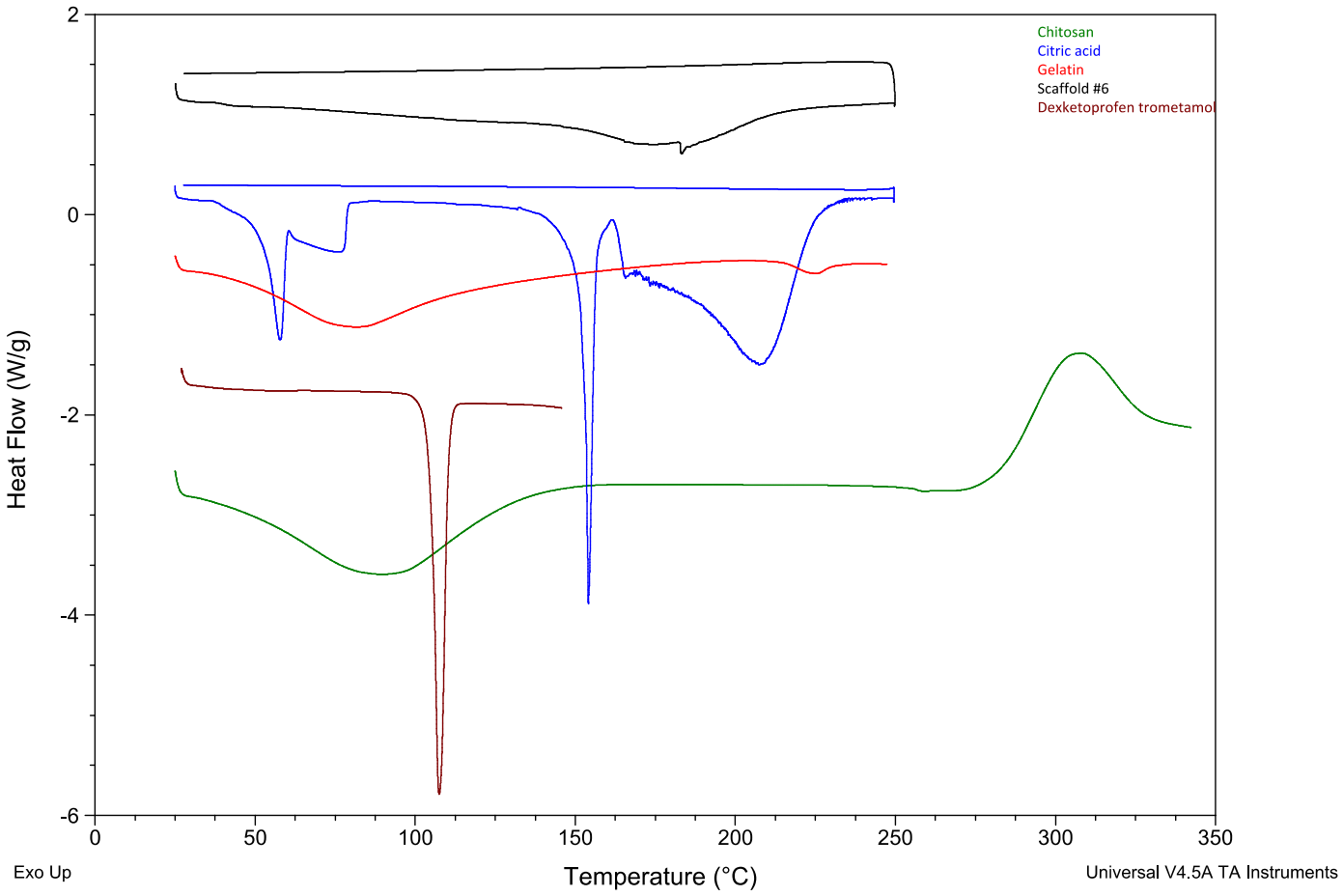
Figura 37. Resultado del análisis DSC de la formulación #6 del hidrogel



Nota: Elaboración propia, 2021

La figura 38, muestra los resultados de DSC de la formulación #6 del hidrogel y el de los demás componentes, quitosano es representado en color verde, ácido cítrico en color azul, la gelatina en color rojo y, por último, el principio activo, dexketoprofeno, en color vino. En este análisis de DSC, también se presenta la incompatibilidad que ocurre entre el quitosano y el ácido cítrico. Mostrándose únicamente un pico que corresponde al punto de fusión del ácido cítrico.

Figura 38. Resultado del análisis DSC de la formulación #6 del hidrogel junto con el resultado del análisis DSC de los excipientes



Nota: Elaboración propia, 2021

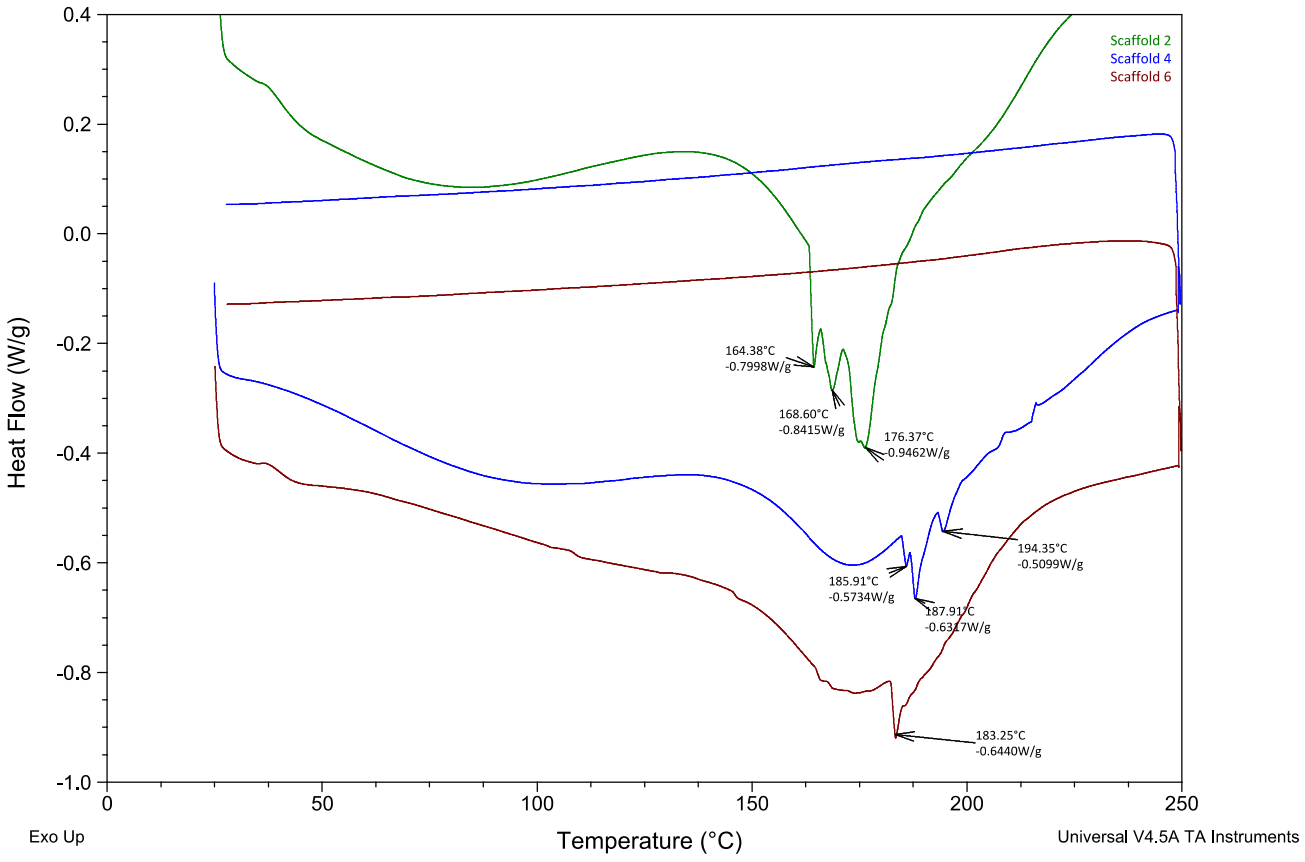
A manera de resumen, en la figura 39, se observan los resultados del análisis DSC de las distintas formulaciones del hidrogel (la #2, #4 y #6). En la formulación #2 y #4 se observa con mayor pronunciación los tres puntos de fusión del ácido cítrico, pero de manera agrupada por la incompatibilidad que se presenta. En el DSC de la formulación #6, la incompatibilidad es aún mayor, porque sólo se observa un pico representativo del ácido cítrico.

La incompatibilidad que se presenta en los análisis del DSC no se debe a una incompatibilidad química, sino a una incompatibilidad física, ya que los puntos de fusión de los demás componentes de cada una de las formulaciones se ven opacados por la gran cantidad de ácido cítrico que contienen.

El hidrogel, se fabrica a través del mismo proceso de manufactura que el andamio, pero éste lleva un paso adicional, que es la desecación para obtener el hidrogel. El proceso de desecación genera que el agua que contenía la formulación se evapore, al generar que el ácido cítrico esté a una concentración mucho mayor que al inicio de la formulación. Por esta razón, en los resultados del análisis DSC de las tres formulaciones del hidrogel, están siendo opacadas por las altas concentraciones de ácido cítrico.

Además, otra diferencia significativa entre las formulaciones de los hidrogeles en los resultados del análisis DSC, es que los picos del ácido cítrico se corren cada vez más cuando están con el PVA (formulación #4) y también con la gelatina (formulación #6), este último enmascara aún más y sólo se encuentra un pico del ácido cítrico. Los picos que se observan en cada uno de los DSC de las distintas formulaciones se confirman, que son del ácido cítrico porque es la única sustancia que es cristalina.

Figura 39. Resultado del análisis DSC de las formulaciones #2, #4 y #6 del hidrogel

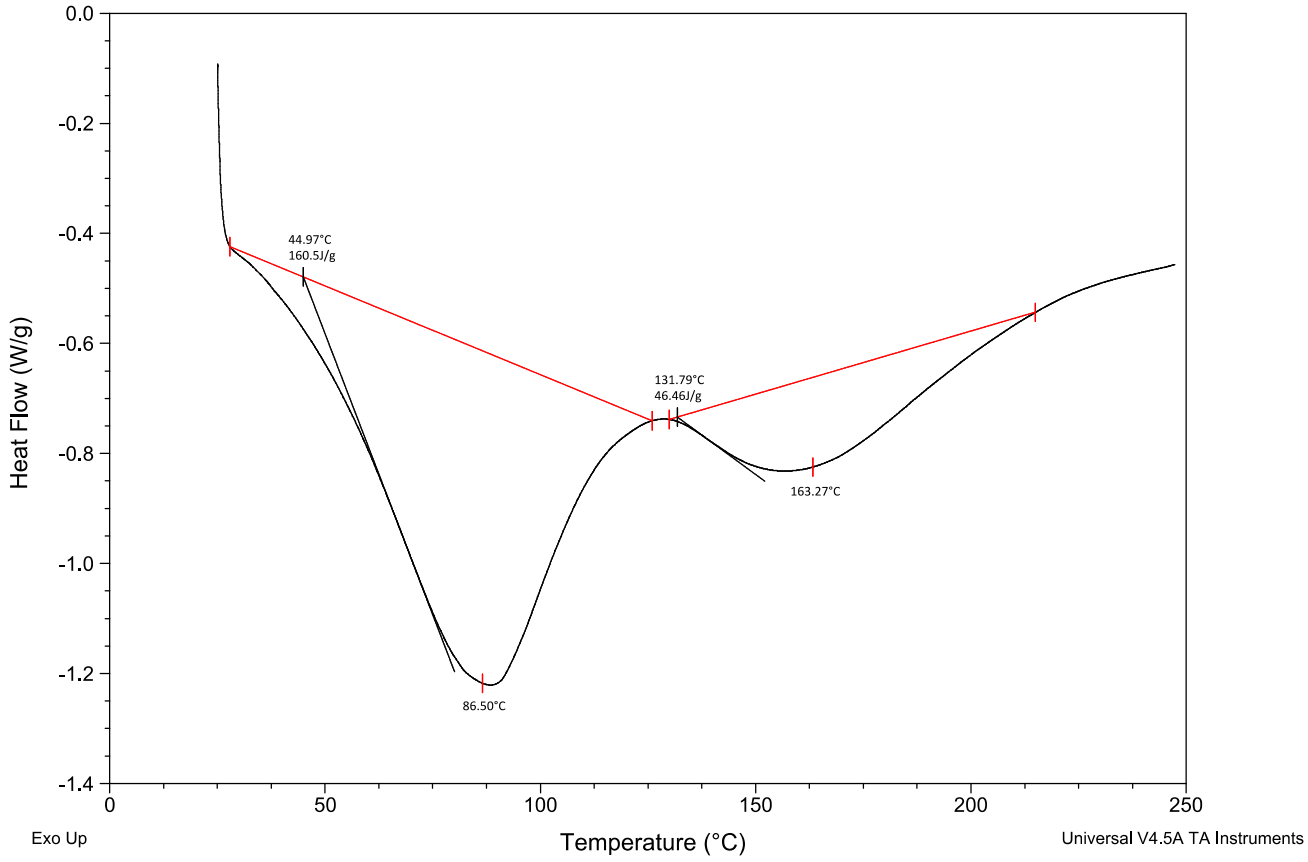


Nota: Elaboración propia, 2021

Debido a las incompatibilidades que se fueron presentando a la hora de realizar el análisis DSC de los hidrogeles que son fabricados con ácido cítrico, se tomó la decisión de realizar un cambio en la formulación para los andamios. Para la manufactura de los andamios, se les agregó 3,32% de ácido acético en vez de ácido cítrico.

En la figura 40, se observa el resultado del análisis DSC de la formulación #2 del andamio, el cual está compuesto por 4% de quitosano, 3,32% de ácido acético y 0,3mg de principio activo. Se logra observar un punto de fusión a los 86,50°C, iniciando desde los 44,97°C con una energía de 160,5 J/g.

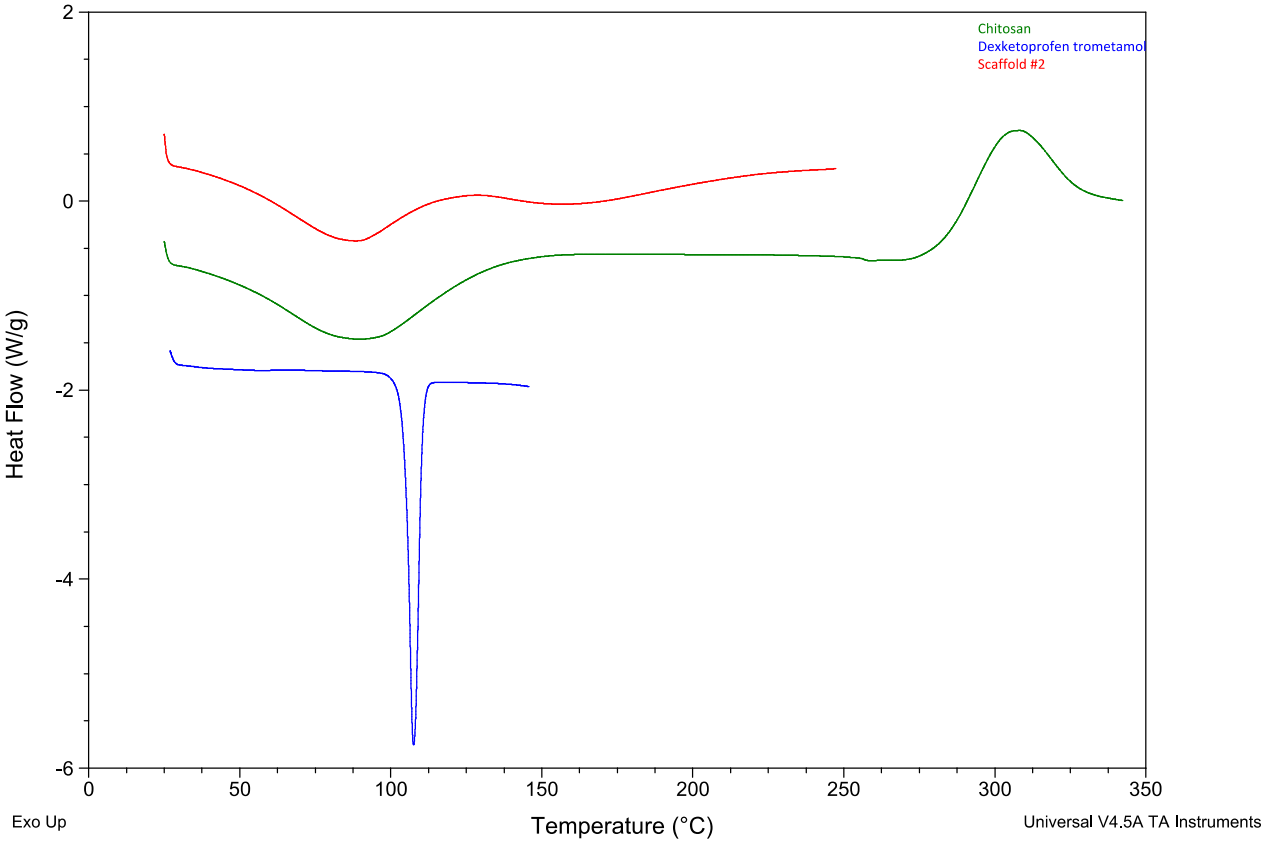
Figura 40. Resultado del análisis DSC de la formulación #2 del andamio



Nota: Elaboración propia, 2021.

En la figura 41, en la cual se muestra el resultado del análisis DSC de la formulación #2 del andamio, se puede observar que no se presenta alguna incompatibilidad del quitosano junto con el ácido acético; ya que el punto de fusión característico del quitosano que se encuentra de color verde, es el mismo punto de fusión que presenta el resultado del DSC del andamio de la formulación #2. El principio activo nuevamente no aparece en el DSC del andamio, porque éste se encuentra a una concentración pequeña en la formulación. Lo fundamental de este resultado, es que se logra observar el comportamiento de los constituyentes en el andamio.

Figura 41. Resultado del análisis DSC de la formulación #2 del andamio junto con los resultados del análisis DSC de los excipientes

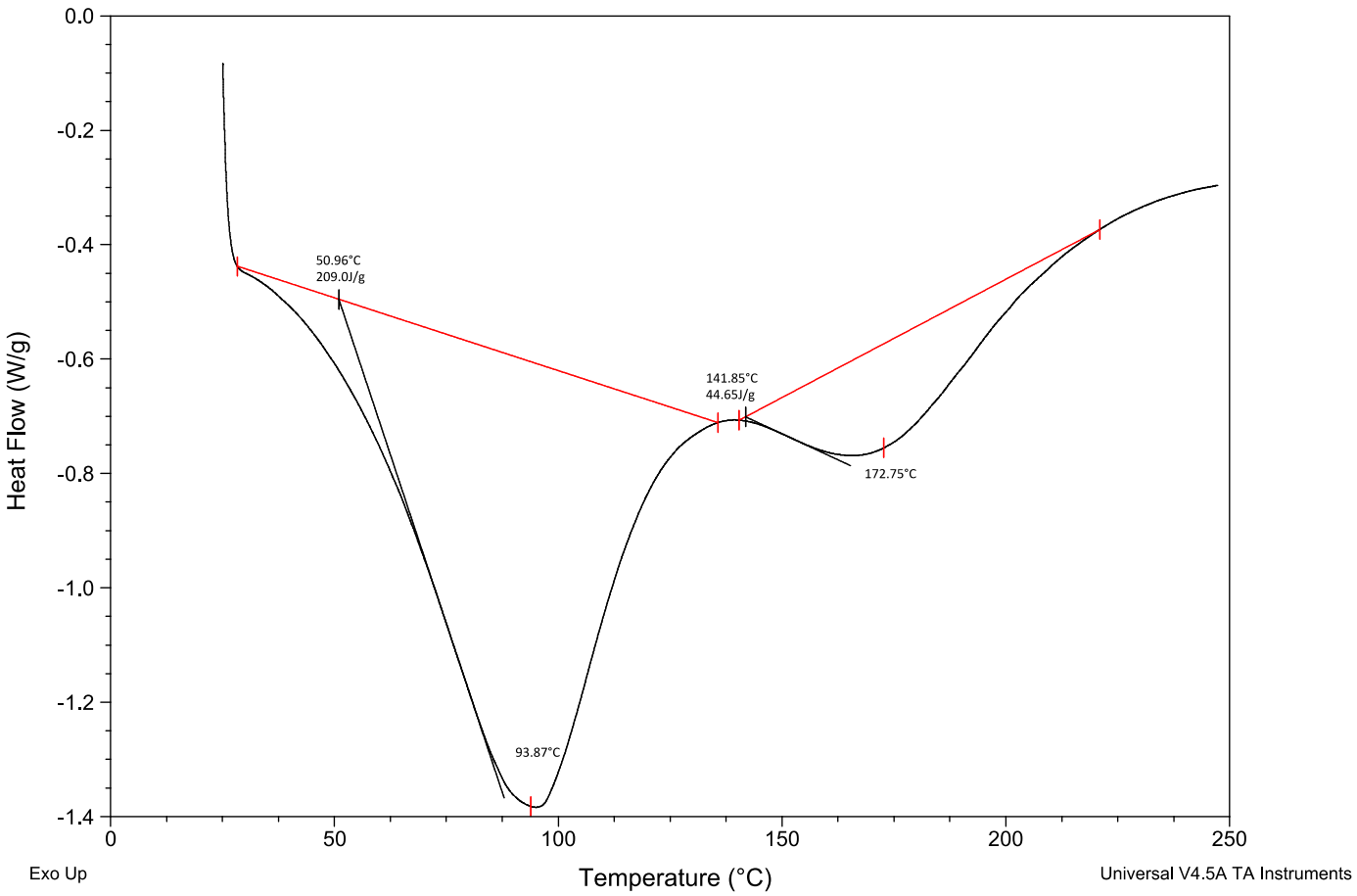


Nota: Elaboración propia, 2021

Con respecto al DSC de la formulación #4 del andamio, en la figura 42, se observa un proceso de fusión que da inicio a partir de los 50,96°C, pero el punto de fusión como tal se da a los 93,87°C. dicho proceso de fusión, da como inicio una vez que se somete a una energía de 209,0

J/g. El segundo punto de fusión que se muestra en el resultado, se da a los 172,75°C, iniciado a través de una energía de 44, 65 J/g.

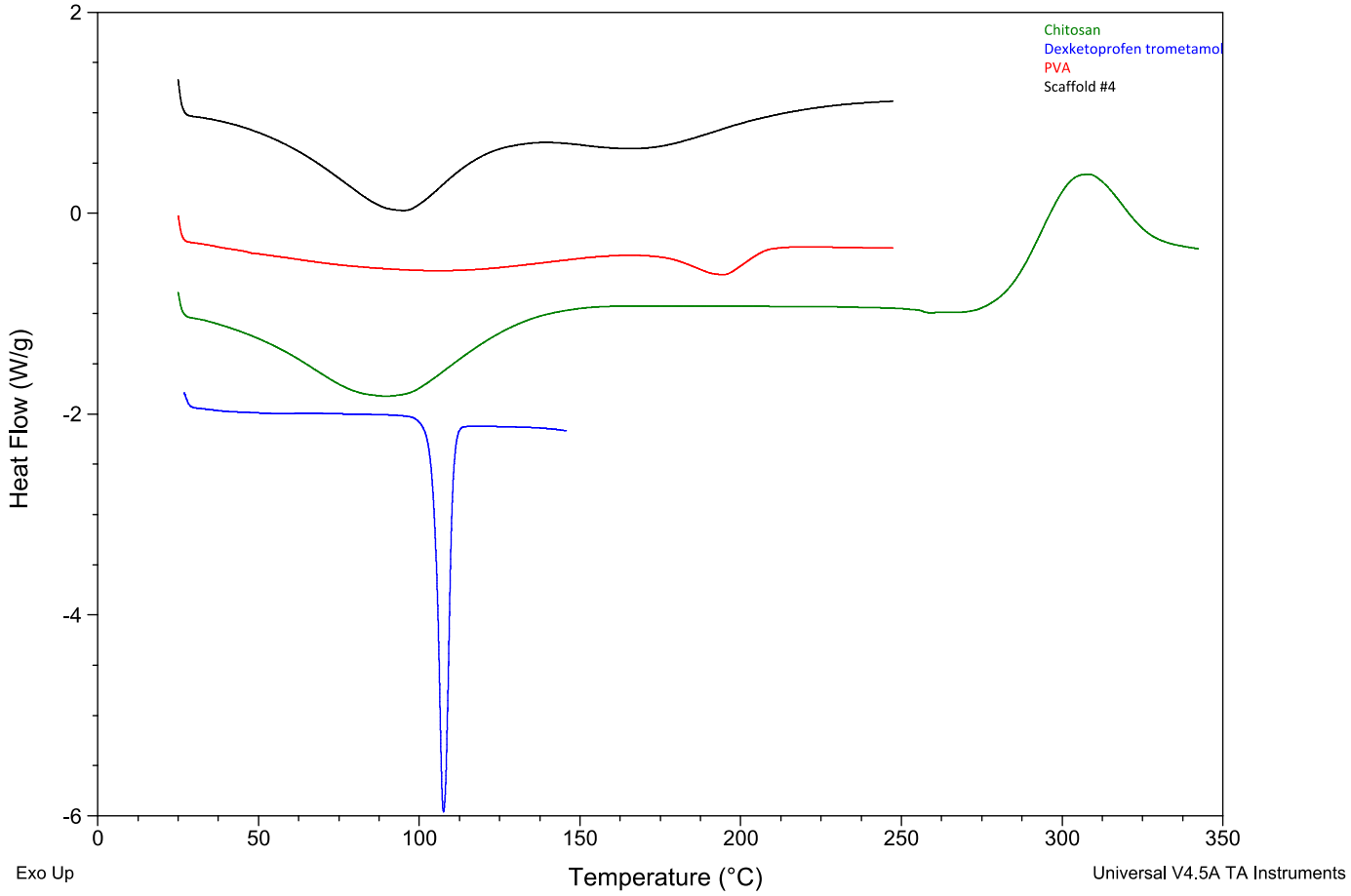
Figura 42. Resultado del análisis DSC de la formulación #4 del andamio



Nota: Elaboración propia, 2021

La figura 43, muestra el comportamiento de los componentes de la formulación en el andamio #4. El primer pico característico en el andamio #4, corresponde al punto de fusión del quitosano que ocurre a los 90,48°C, justamente como se observa en la figura y el segundo pico con poca pronunciación, corresponde al punto de fusión del PVA que se presenta aproximadamente a los 194,99°C. El DSC característico del dexketoprofeno trometamol, no se logra percibir en el andamio #4, debido a que sus concentraciones son muy bajas en comparación con los demás componentes de la formulación y provoca que lo enmascaren.

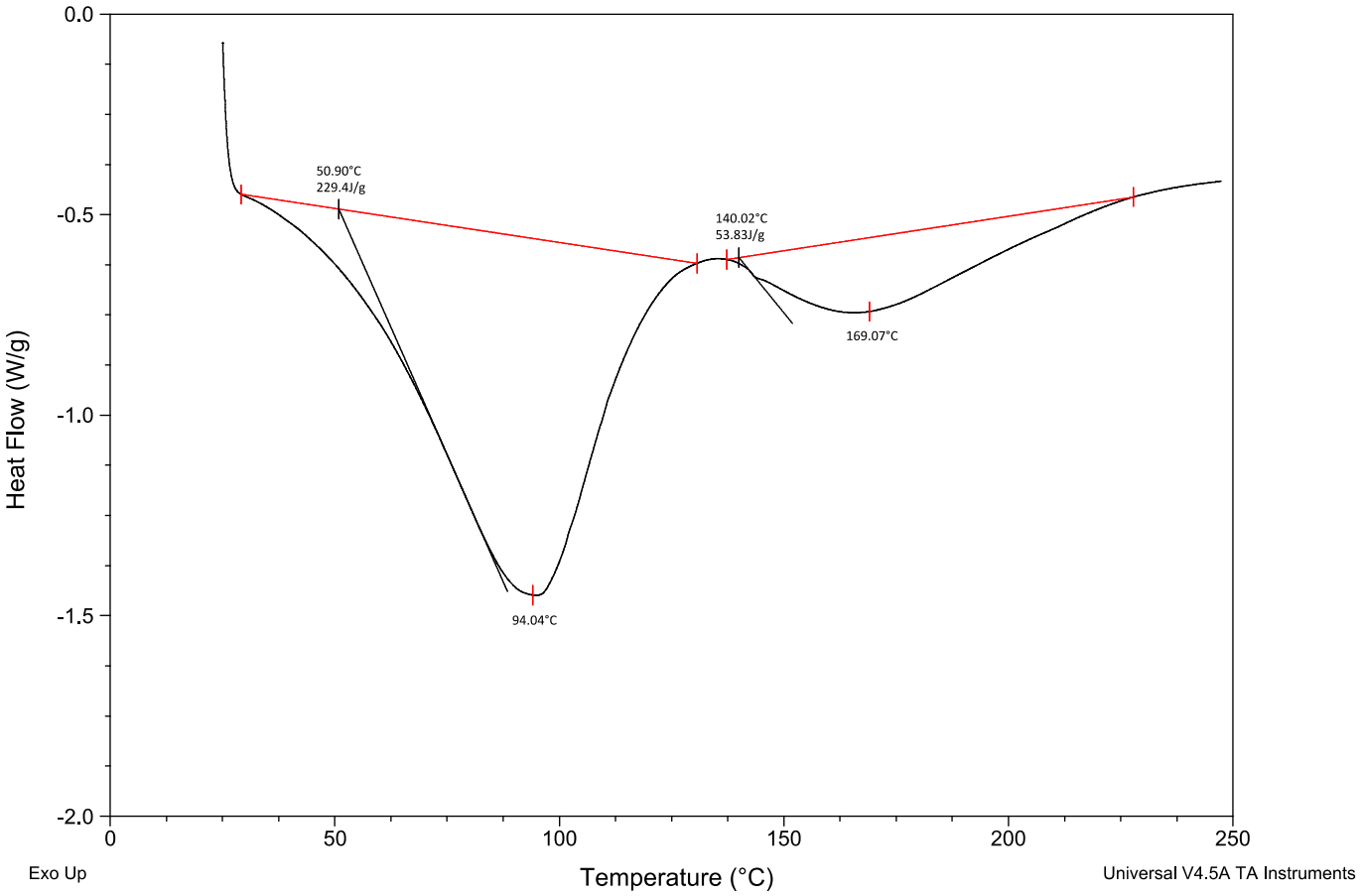
Figura 43. Resultado del análisis DSC de la formulación #4 del andamio junto con el resultado del análisis DSC de los excipientes



Nota: Elaboración propia, 2021

El último andamio analizado, corresponde a la formulación #6, la cual se compone de 4% de quitosano y 4% de gelatina. En la figura 44 se observa el DSC de dicha formulación, en el cual aparece un primer punto de fusión a los 94,04°C, seguido de un segundo punto de fusión a los 169,07°C. El primero de ellos, a partir de los 50,90°C por medio de una energía de 229,4 J/g, y el segundo a los 140,02°C con una energía de 53,83 J/g.

Figura 44. Resultado del análisis DSC de la formulación #6 del andamio



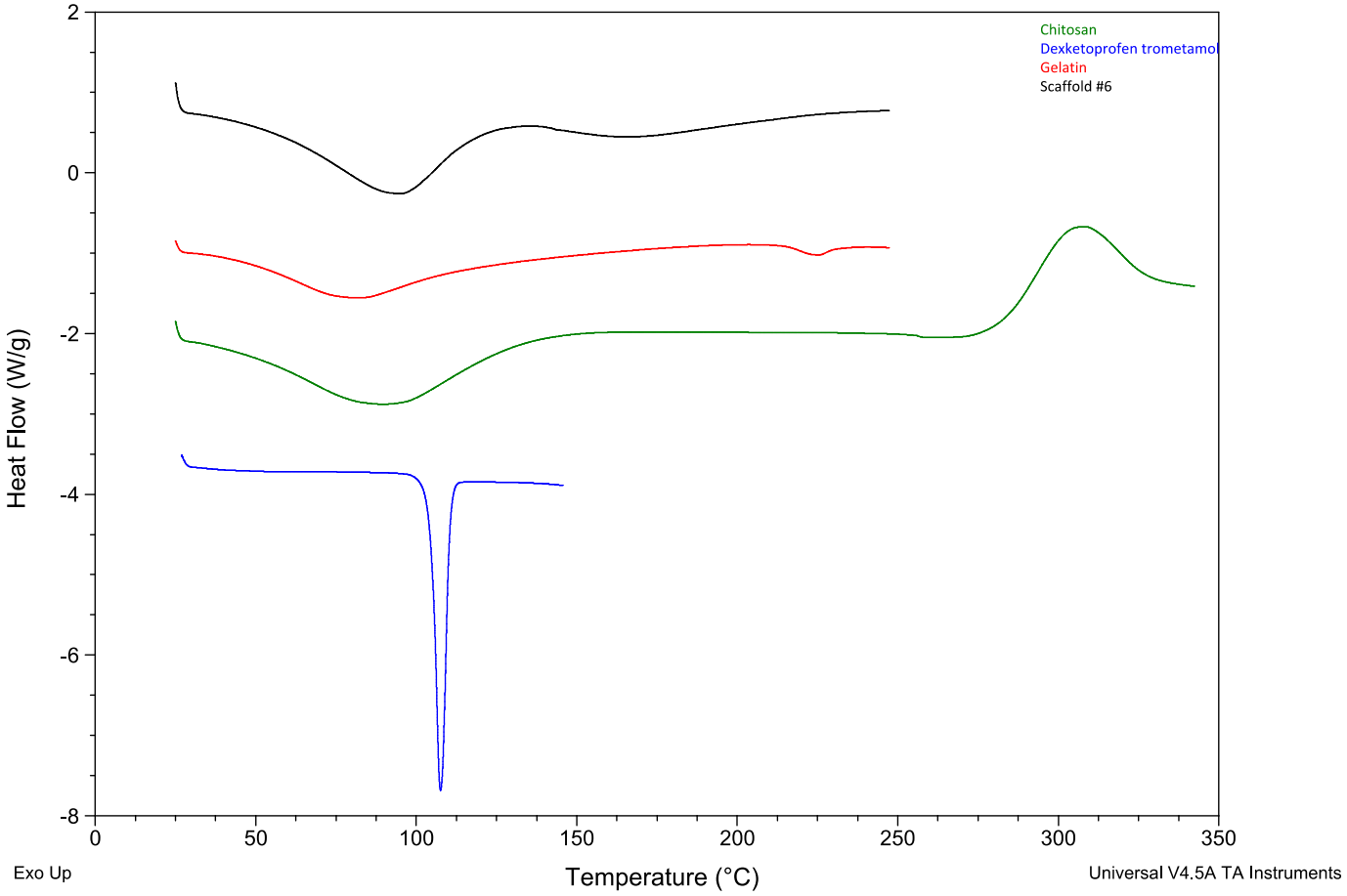
Nota: Elaboración propia, 2021

En la figura 45, se presenta la comparación del comportamiento de los componentes de la formulación #6 con el resultado final del DSC de la misma formulación. El andamio #6 muestra el comportamiento del quitosano, pudiéndose observar el punto de fusión de este componente alrededor de los 100°C; sin embargo, la gelatina también presenta el mismo punto de fusión a una temperatura similar que el quitosano, es por esta razón que la formulación #6 del andamio si muestra el comportamiento de sus componentes en el DSC sin ninguna alteración o incompatibilidad lo ocurre en el caso de los hidrogeles que están compuestos de ácido cítrico.

El principio activo, dexketoprofeno trometamol, al estar a tan bajas concentraciones en cada una de las tres formulaciones del hidrogel y del andamio, se hace difícil observar su comportamiento en los resultados del DSC; sin embargo, al no observarse no quiere decir que presenta alguna incompatibilidad con los demás componentes de la formulación. El proceso que

ocurre es que se ve enmascarados por los componentes que se encuentran a concentraciones mucho mayores.

Figura 45. Resultado del análisis DSC de la formulación #6 del andamio junto con el resultado del análisis DSC de los excipientes

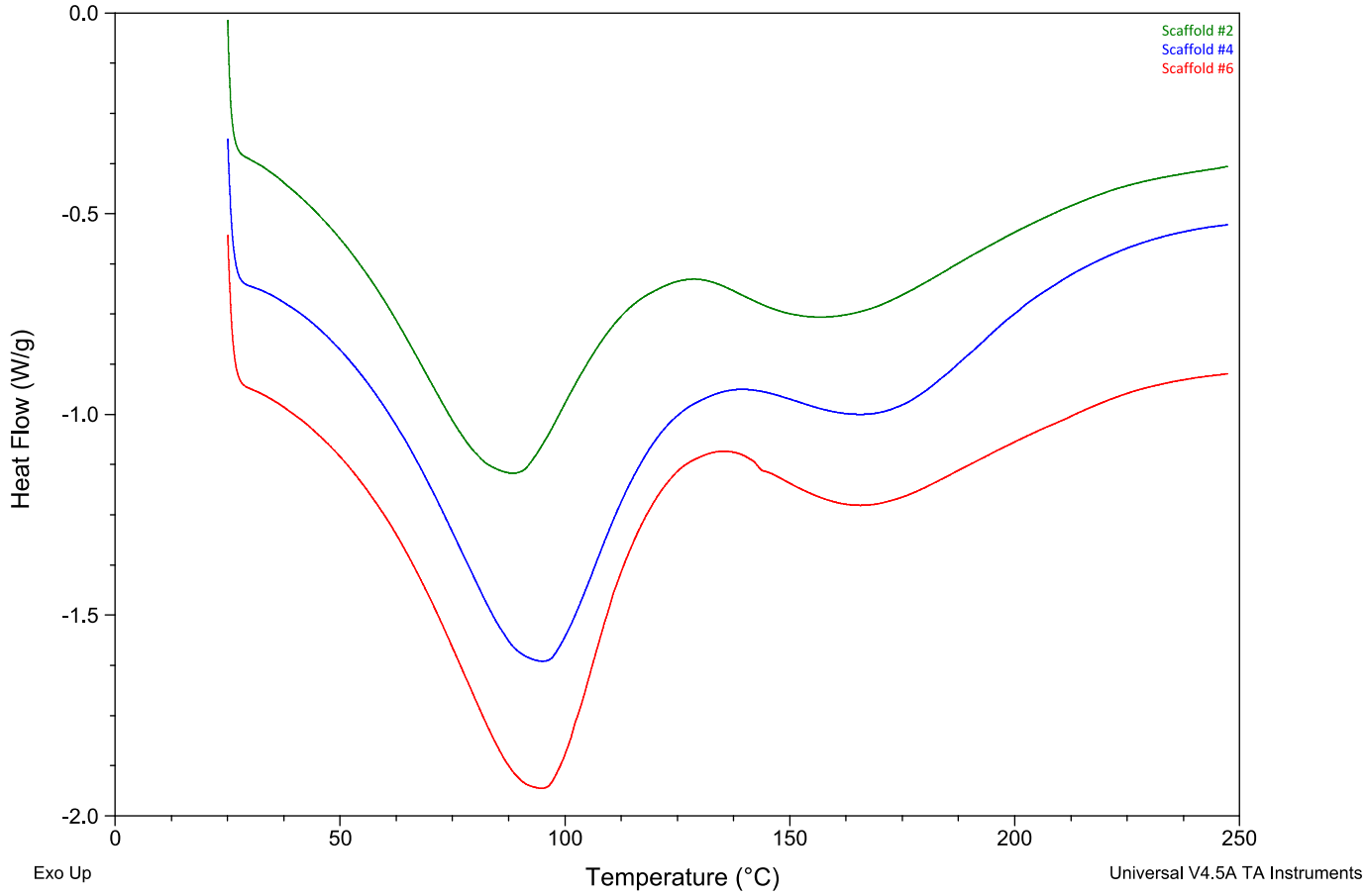


Nota: Elaboración propia, 2021

El resumen de los resultados de los DSC para las distintas formulaciones del andamio, #2, #4 y #6, se muestra en la figura 46. Los tres andamios presentan el mismo comportamiento en el DSC, esto debido a que en los tres el pico característico pertenece al quitosano. Las diferencias mínimas que se presentan son por la presencia de la gelatina y del PVA. En el andamio #6 que se muestra de color rojo, el segundo pico característico se debe al 4% que posee de gelatina y en el

andamio de color azul, corresponde a la formulación #4, su segundo pico característico se debe al 4% que posee de PVA.

Figura 46. Resultado del análisis de la formulación #2, #4 y #6 del andamio



Nota: Elaboración propia, 2021

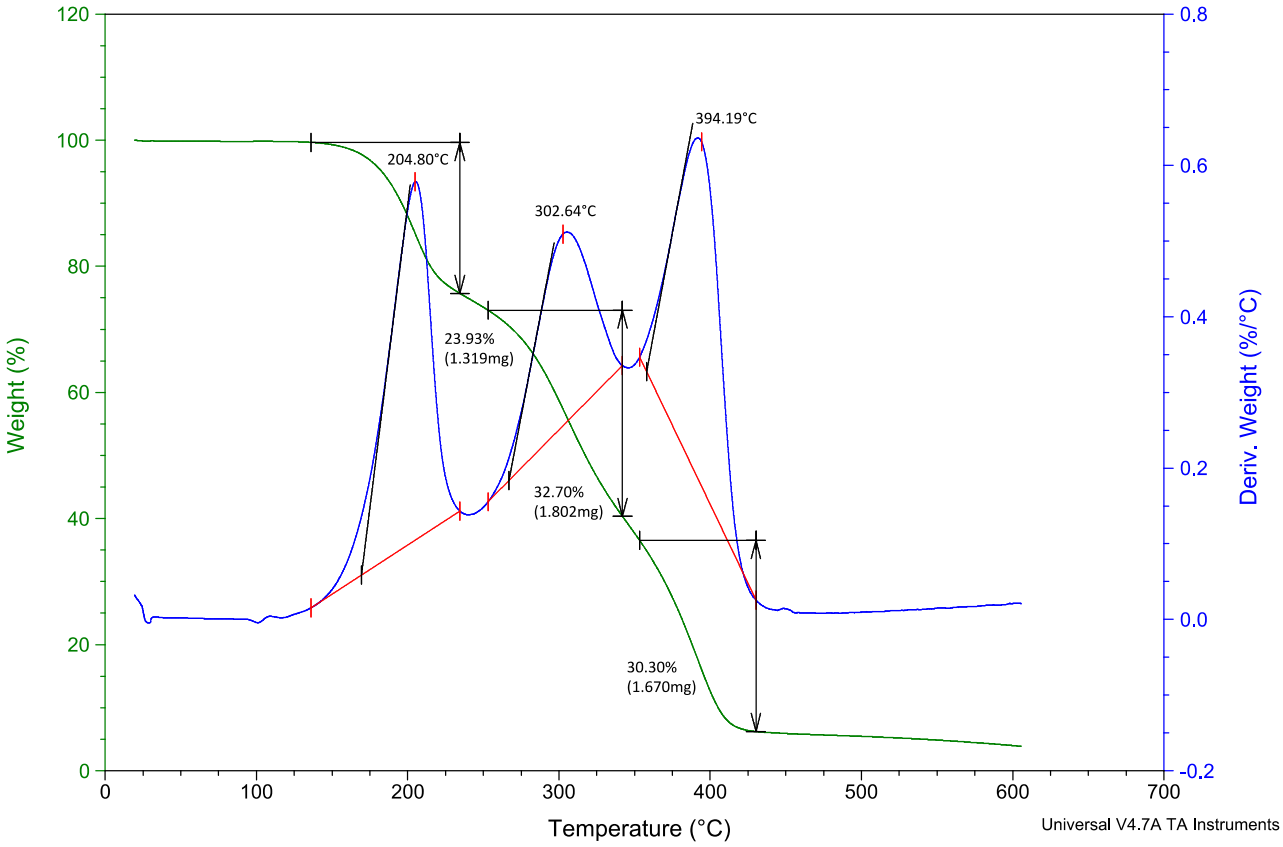
Análisis termogravimétrico (TGA).

Debido a la serie de problemas que se presentaron a la hora de realizar los análisis DSC de las distintas formulaciones de los hidrogeles los cuales contienen altas concentraciones de ácido cítrico, los análisis TGA se realizaron únicamente para los andamios que contienen en su formulación ácido acético.

En el análisis TGA lo que se observan son pérdidas de masa, dichas pérdidas pueden ocurrir debido a procesos de pérdida de agua, el cual siempre ocurre a menos de 100°C, por ejemplo, si el andamio a la hora de estudiarlo en el TGA tuviese cierta cantidad de agua se presentaría un proceso de pérdida de agua. Si la pérdida de agua se observara con una onda pequeña a una temperatura cerca de los 150°C, se denomina pérdida de agua intramolecular, es más difícil por estar atrapada dentro de la sustancia.

La línea azul se denomina la derivada y esta derivada, nos permite identificar la temperatura a la cual se da la pérdida de masa. En la figura 47, se puede observar el resultado del TGA para el principio activo, dexketoprofeno trometamol. Este principio activo experimenta múltiples pérdidas de masa; a partir de los 204,80°C sufre una primera descomposición aproximadamente de un 20% de masa, posteriormente sufre una segunda a los 302,97°C y una última descomposición a los 393,60°C, lo que da como resultado una descomposición total de la masa.

Figura 47. Resultado del análisis TGA del dexketoprofeno trometamol



Nota: Elaboración propia, 2021

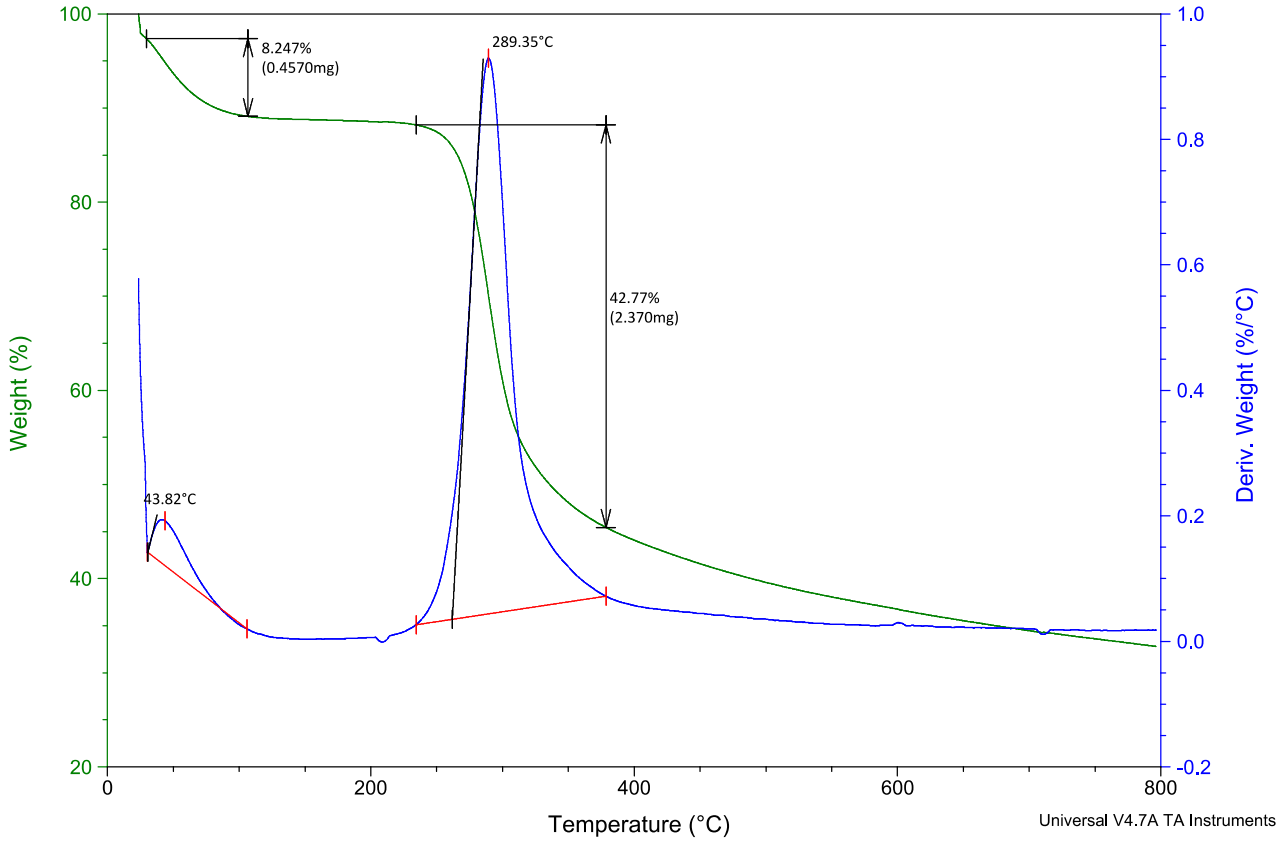
En la figura 48, se muestra el resultado del análisis TGA del quitosano, una pérdida de agua por lo que no se tiene el 100% de la muestra. Se presenta una gran descomposición del quitosano, dicha pérdida de masa ocurre a los 289,43°C, esto quiere decir que la descomposición ocurre con un total de masa del 90% y finaliza cuando se llega a un 40% aproximadamente del total de masa, lo que quiere decir que el proceso de descomposición nos elimina casi un 50% de la masa del quitosano.

Sánchez *et al.* (2007), mencionan que alrededor de los 80°C, se presenta una pérdida de humedad, seguidamente de una pérdida de masa, dicho proceso corresponde a los de despolimerización y descomposición que sufren los distintos grupos acetilo y amino del quitosano, sin embargo, en el TGA obtenido el proceso de pérdida de humedad ocurre a los 43,74°C.

Por otro lado, en un análisis termogravimétrico realizado por Carrero, Cardoso, Lía y Sabino (2019), se observó que entre los 50-150°C se dio el proceso de pérdida de agua, luego se

presenta una estabilidad térmica la cual es interrumpida a los 280°C por una caída fuerte, y finaliza alrededor de los 300-400°C; esta caída se refiere al proceso de descomposición termooxidativa. Lo anterior se confirma con lo observado en la figura 48, en la cual el proceso de descomposición se dio a los 289,43°C; esta temperatura se encuentra dentro del rango de temperatura a la cual se presenta el proceso oxidativo mencionado en el artículo.

Figura 48. Resultado del análisis TGA del Quitosano

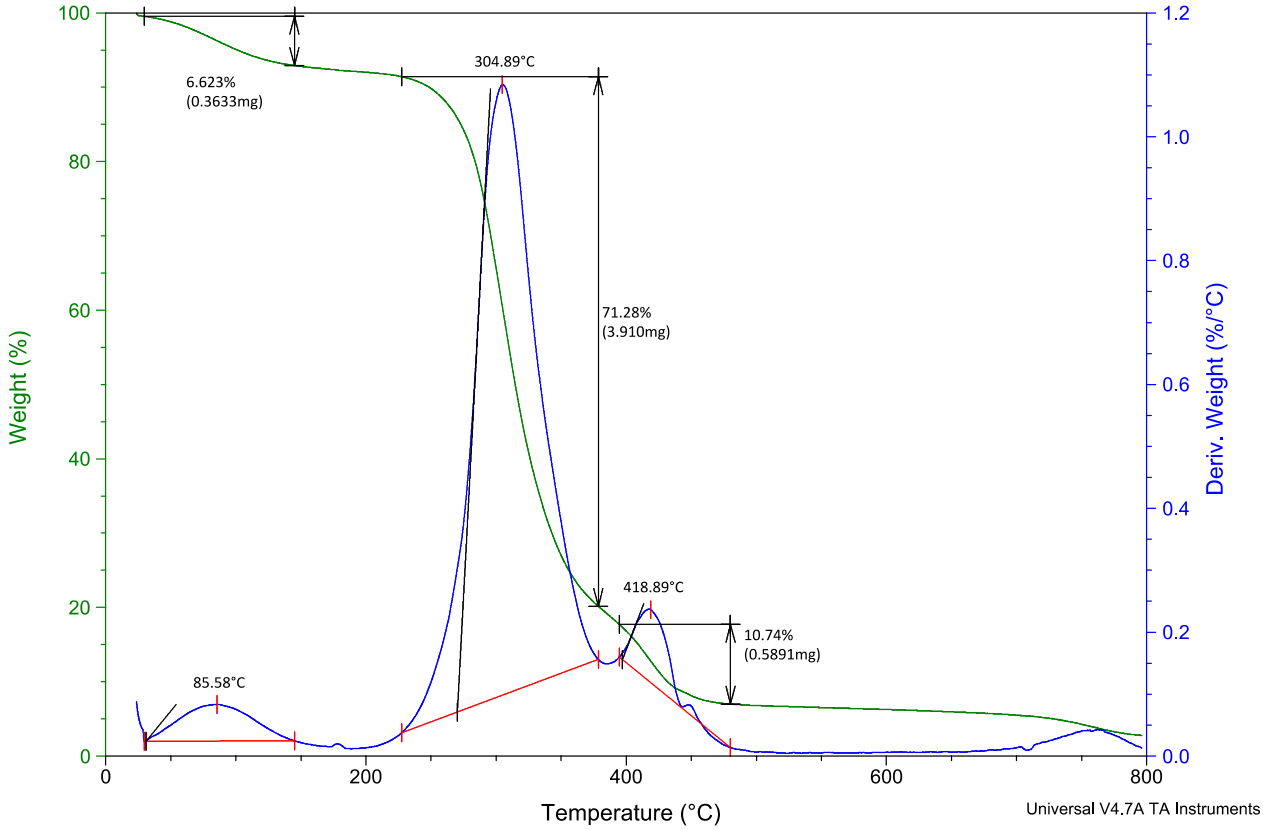


Nota: Elaboración propia, 2021

El comportamiento de la descomposición del alcohol polivinílico (PVA) se representa en la figura 49, donde se observa el resultado del análisis TGA del componente. Inicialmente, se da una pérdida de agua a los 30,90°C lo que genera que se dé una pequeña pérdida de masa, seguidamente de una descomposición mayor de casi un 70% de masa de la muestra a los 304,89°C; y sufre dos últimas descomposiciones de aproximadamente un 15% de la masa a los 418,89°C y otra de menos de un 5% a los 762,29°C.

López, Estevez y Goyanes (2018), al realizarle el análisis de la estabilidad térmica al PVA, determinaron que dicho componente produce tres etapas de descomposición; una primera pérdida a temperaturas entre los 100°C-150°C, una segunda pérdida entre los 180°C-250°C y una última pérdida de masa a temperaturas entre los 250°C-400°C. Como se demuestra en la figura 49, el PVA, a los 30,90°C sufre una pérdida de humedad y la pérdida mayor de masa, lo sufre a los 304,89°C, calzando con los valores mencionados anteriormente.

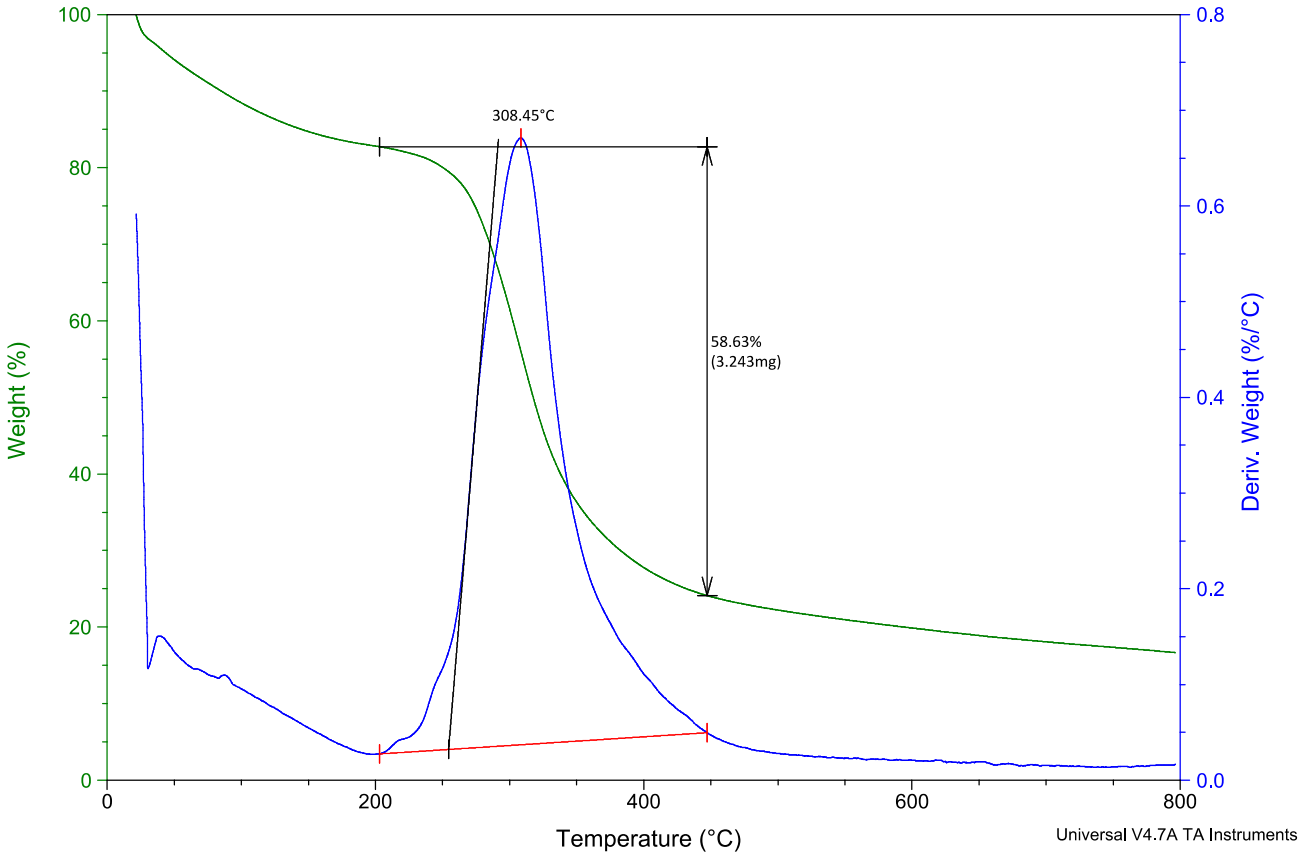
Figura 49. Resultado del análisis TGA del alcohol polivinílico (PVA)



Nota: Elaboración propia, 2021

La gelatina, según el resultado obtenido en el análisis TGA representado en la figura 50, muestra dos procesos de pérdida de masa; el primero corresponde a una pérdida de agua que como consecuencia se da una pérdida de masa, este acontecimiento ocurre a los 38,74°C. Posteriormente, a los 308,45°C, se da la pérdida de masa de un poco más del 50% total de la muestra.

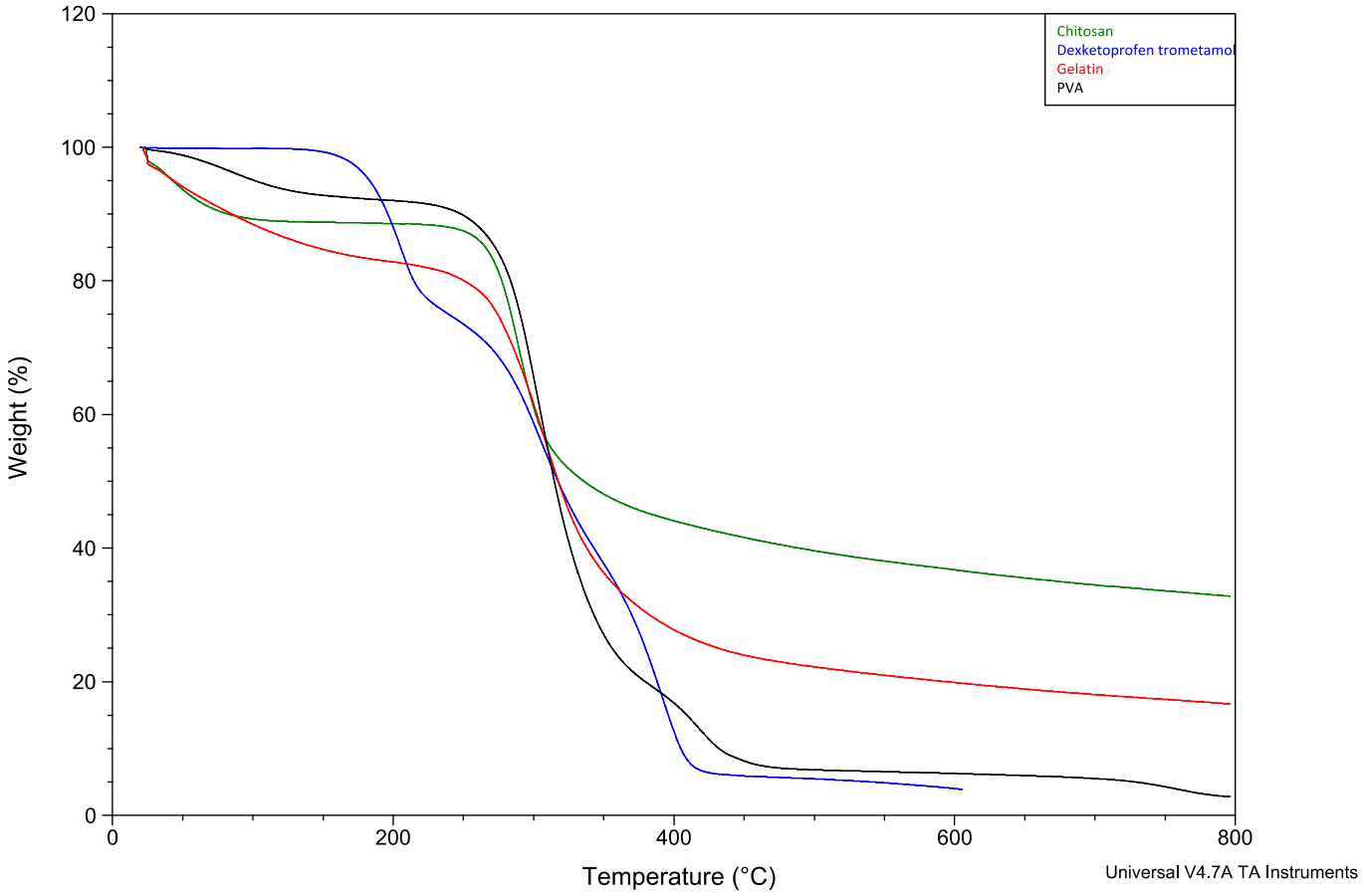
Figura 50. Resultado del análisis TGA de la gelatina



Nota: Elaboración propia, 2021

En la figura 51, se presentan a manera de resumen, los resultados obtenidos de los análisis TGA de los distintos componentes los cuales conforman cada una de las tres formulaciones del andamio con ácido acético. Se pueden observar los procesos de pérdida de masa de cada uno de los componentes, en donde el proceso del quitosano se representa en color verde, el del principio activo en color azul, la gelatina en color rojo y de último, el PVA en color negro.

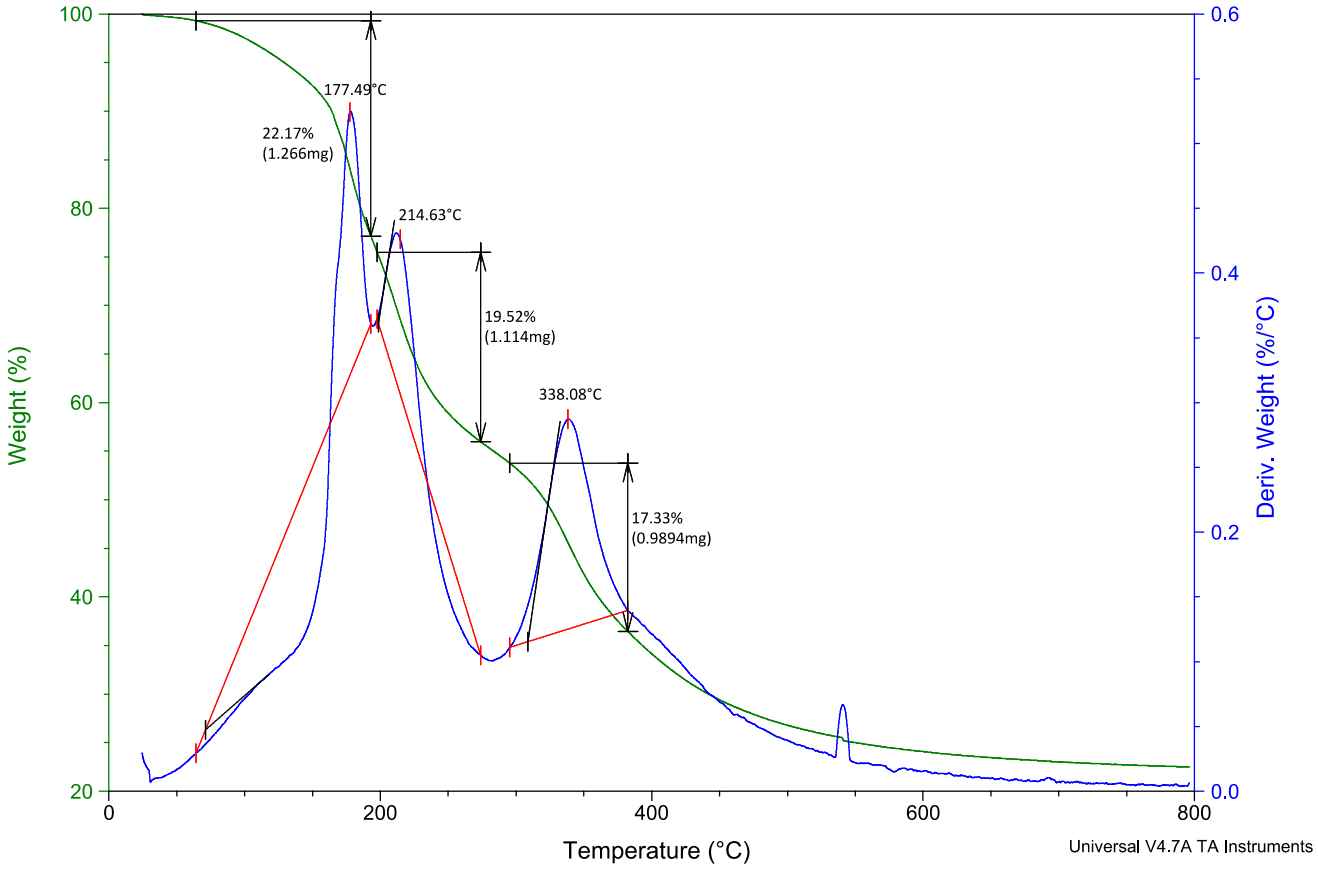
Figura 51. Resultado del análisis TGA de los componentes



Nota: Elaboración propia, 2021

La formulación #2 del andamio, compuesta por 4% de quitosano y 0,3 mg de principio activo, demuestra su proceso de descomposición a través de la figura 52, en la cual se pueden observar cuatro procesos principales de descomposición. El primer evento de descomposición ocurre a los 177,06°C, seguido de un segundo evento a los 211,41°C, el siguiente evento se da a los 338,92°C y un último evento a los 540,48°C. De los cuatro eventos de descomposición que se presenta en la formulación #2, en los primeros tres, se da una pérdida de un 59,02%.

Figura 52. Resultado del análisis TGA de la formulación #2 del andamio

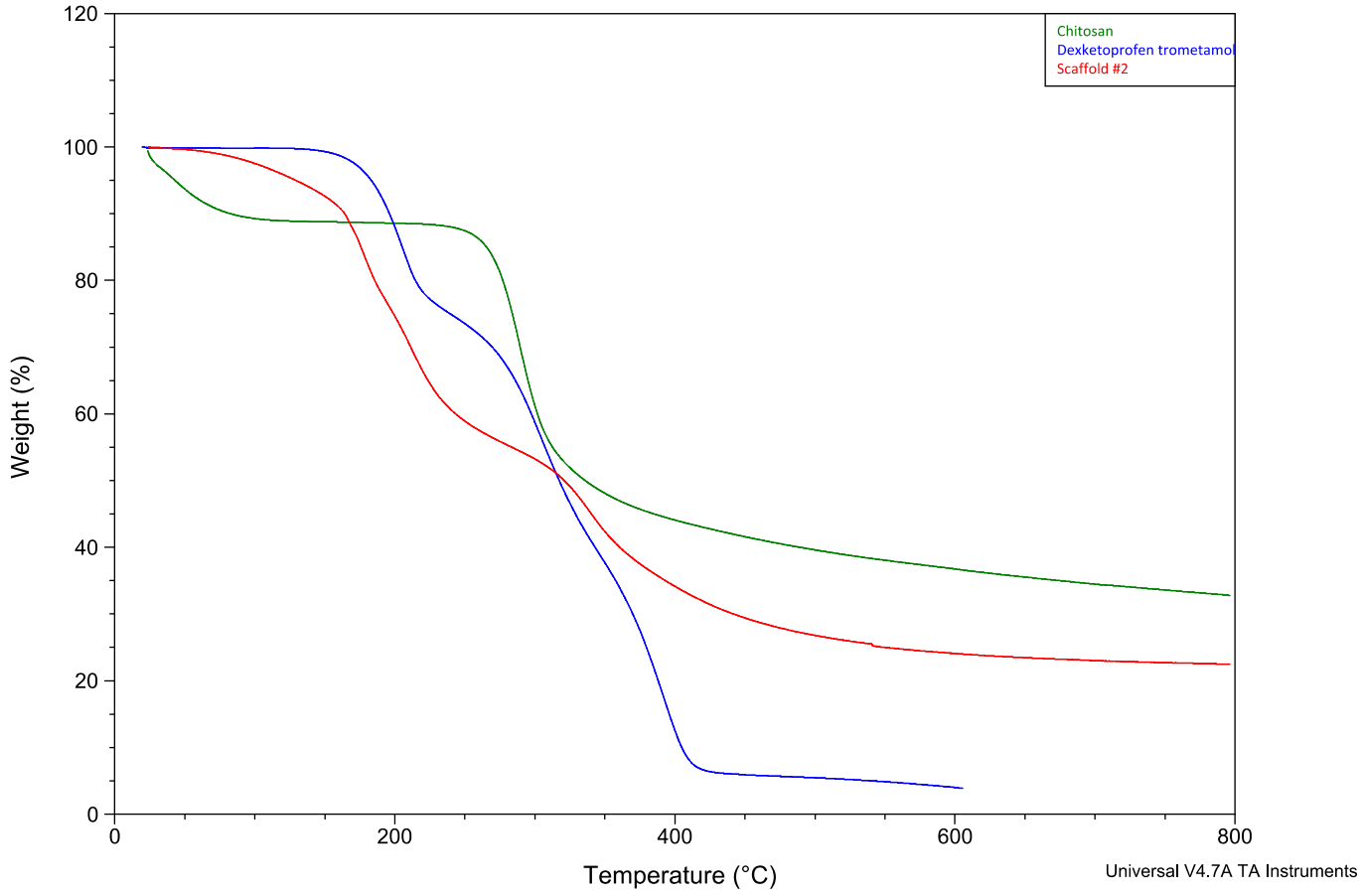


Nota: Elaboración propia, 2021

De acuerdo con la figura 53, la cual muestra el resultado del análisis TGA de la formulación #2 del andamio junto con el comportamiento de los demás componentes, se puede observar que el evento de descomposición del andamio #2 está representado de color rojo, el del quitosano de color verde y, por último, el proceso de descomposición del principio activo de color azul.

El evento de descomposición del dexketoprofeno trometamol no se considera un evento despreciable, sino que al encontrarse en menor cantidad y descomponerse después del quitosano, el evento del principio activo quedó atrapado dentro del evento de descomposición del quitosano; por esta razón, no se logra observar igual al de referencia. El quitosano al estar en la formulación junto con otros componentes, comienza su evento de descomposición antes, sin embargo, tanto el andamio de la formulación #2 como el quitosano mantienen una misma dinámica

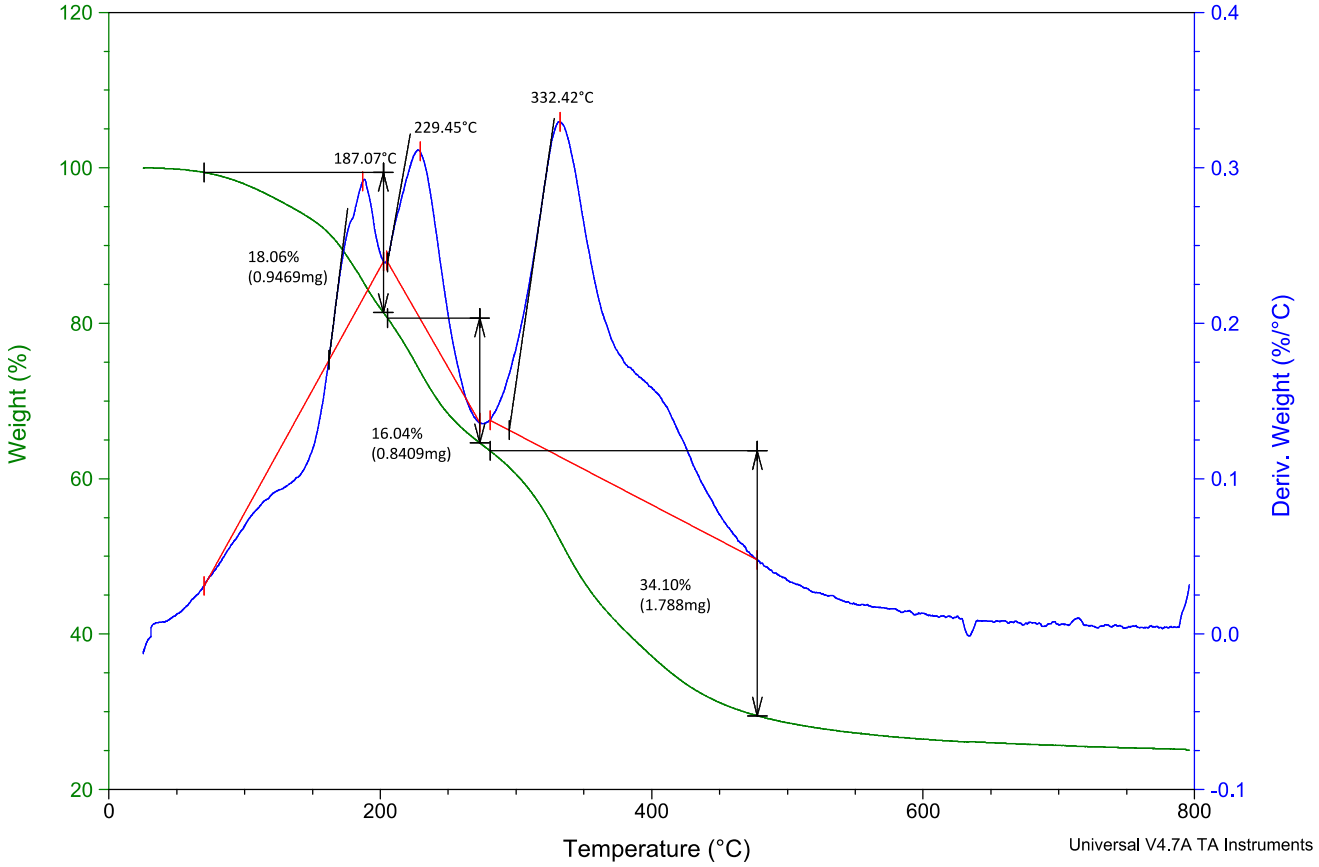
Figura 53. Resultado del análisis TGA de la formulación #2 del andamio junto con el resultado del análisis del TGA de los componentes



Nota: Elaboración propia, 2021

La figura 54, muestra el resultado obtenido del análisis TGA de la formulación #4 del andamio. Está formulación está compuesta por 4% de quitosano, un 2% de PVA y 0,3 mg de principio activo (dexketoprofeno trometamol). En el resultado del andamio #4, se observan tres procesos de descomposición que ocurren a los 187,75°C; 277,45°C y a los 332,05°C.

Figura 54. Resultado del análisis TGA de la formulación #4 del andamio



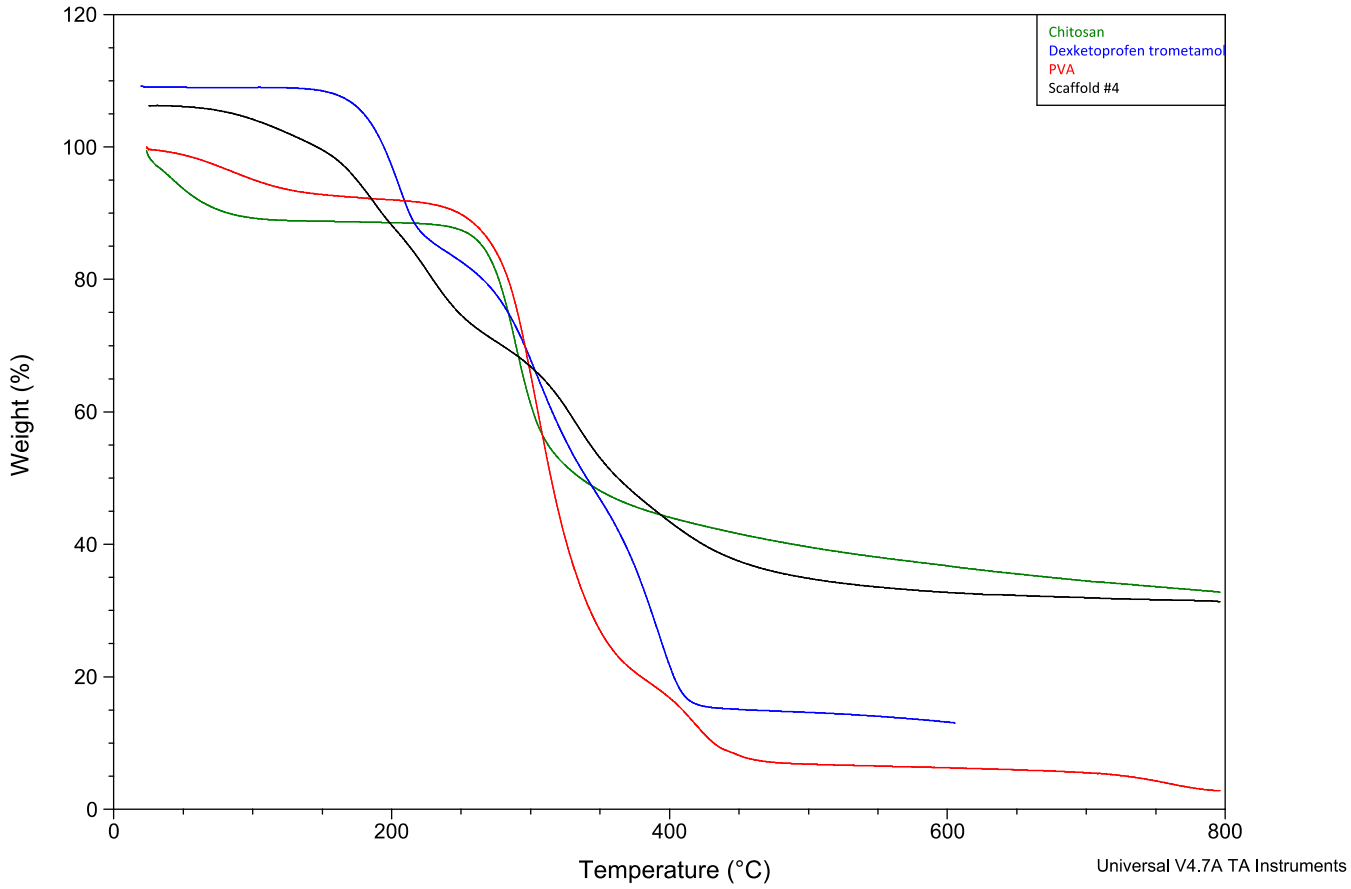
Nota: Elaboración propia, 2021

A la hora de analizar los procesos de descomposición de masa de cada uno de los componentes y compararlo con el resultado del análisis TGA de la formulación del andamio #4, en la figura 55, en la línea negra que representa el andamio #4, se observa el proceso de descomposición del quitosano, el cual ocurre a los 289,43°C, lo que confirma la presencia de este componente. El proceso de descomposición de PVA, línea roja, también tiene la misma tendencia en la línea representativa del andamio, sin embargo, al presentarse ambos procesos aproximadamente a la misma temperatura, se dificulta la diferenciación de cada uno en el resultado del andamio.

Al presentarse a la misma temperatura, no quiere decir que el proceso de descomposición de alguno de los dos no esté presente, ya que en la línea negra se presentan las mismas ondulaciones que caracterizan la descomposición de la masa del PVA. El dexketoprofeno trometamol, al

encontrarse a una concentración menor, el proceso de descomposición queda opacado por los demás componentes mayoritarios.

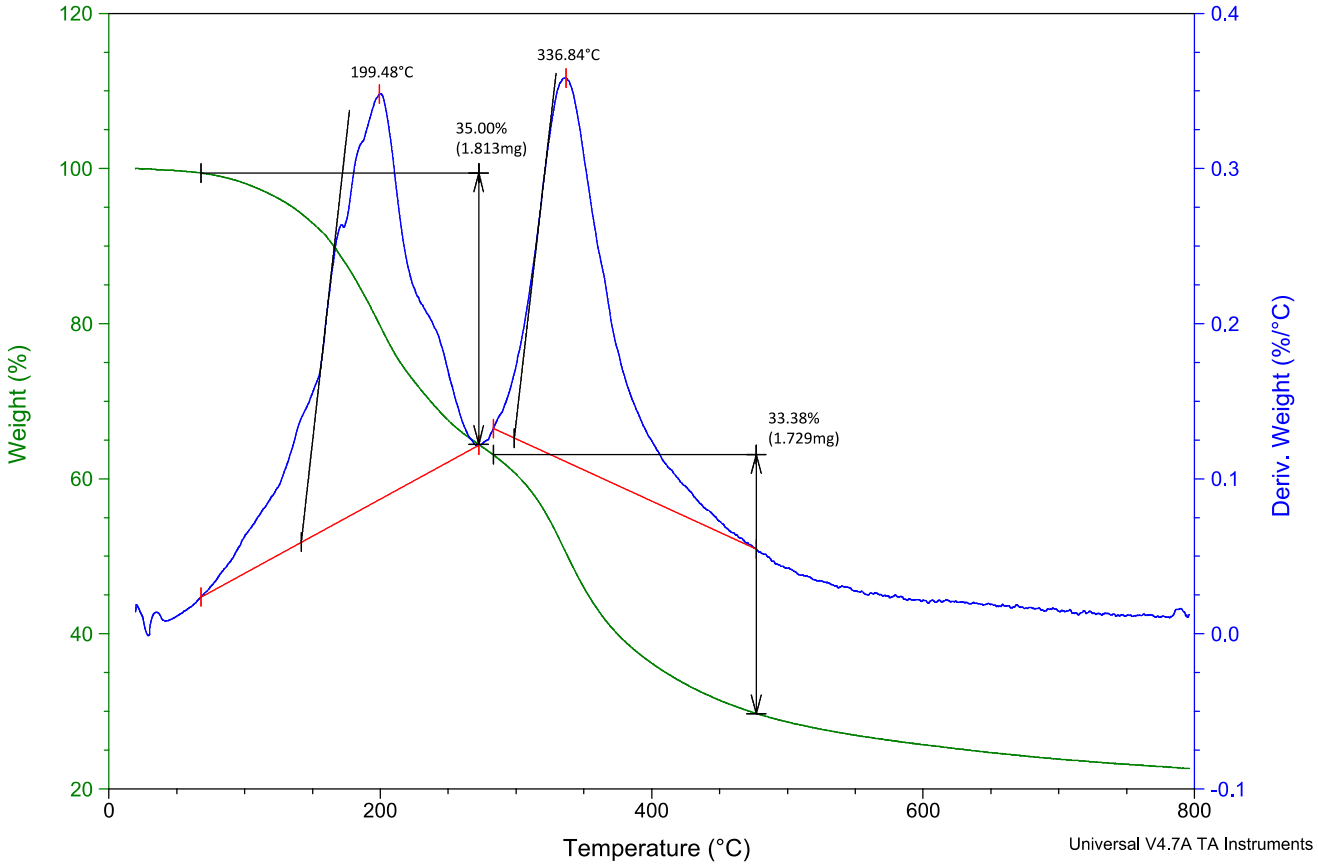
Figura 55. Resultado del análisis TGA de la formulación #4 junto con el resultado del análisis TGA de los componentes



Nota: Elaboración propia, 2021

La figura 56, muestra el resultado del análisis TGA para la formulación #6 del andamio. Esta formulación, presenta dos procesos de descomposición que ocurren a los 199,96°C donde se da una pérdida de un 76,96% de masa, y un segundo proceso a los 335,87°C en el cual se pierden un 50,81% de masa. La formulación #6 está compuesta por 4% de quitosano, 4% de gelatina y al igual que las demás formulaciones, 0,3mg de principio activo.

Figura 56. Resultado del análisis TGA de la formulación #6 del andamio

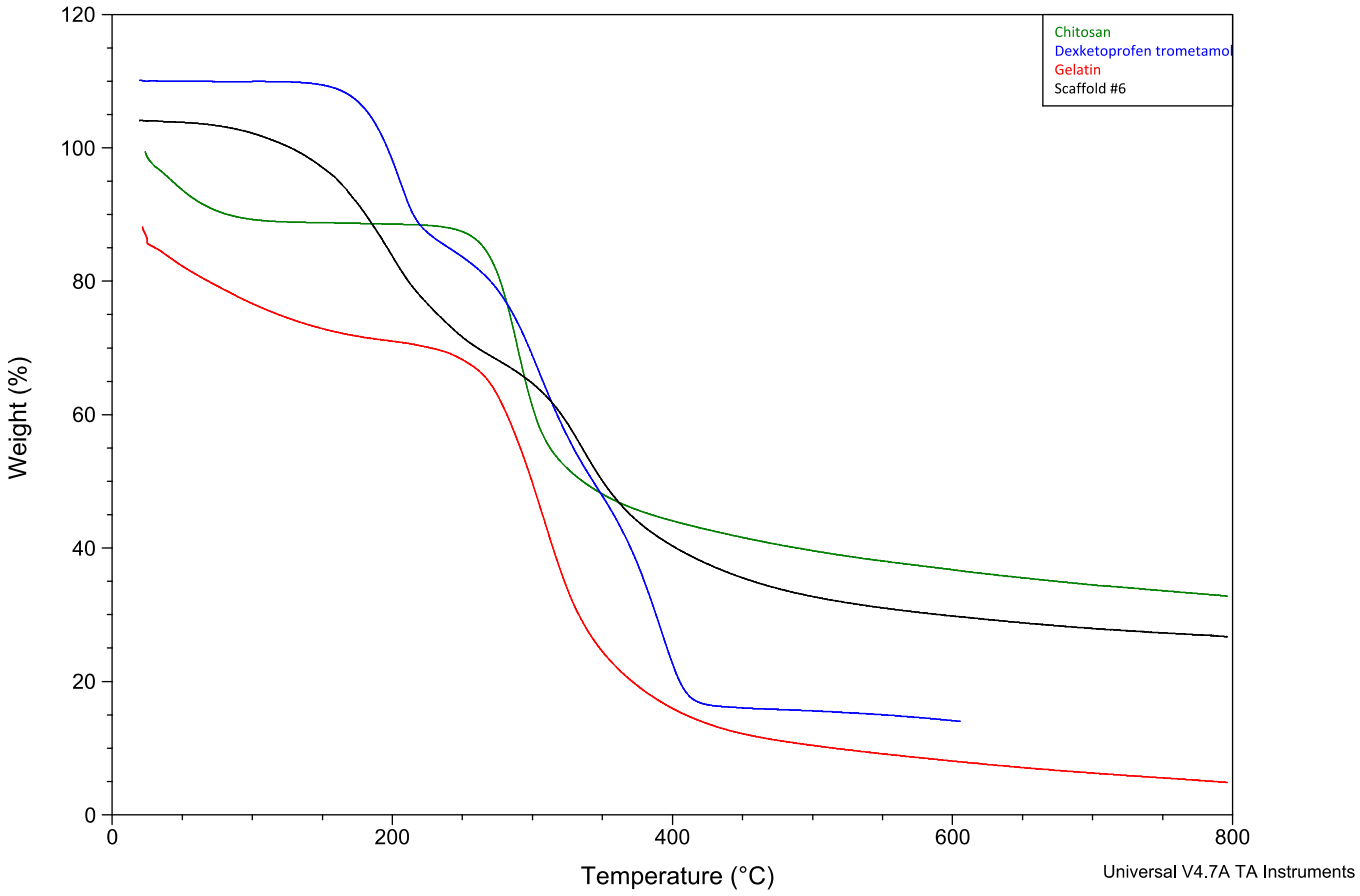


Nota: Elaboración propia, 2021

La figura 57 representa el resultado comparativo del TGA de la formulación #6 con los resultados de los demás componentes por aparte. El andamio #6 al presentar altas concentraciones de gelatina y quitosano, dificulta que el proceso de descomposición de masa del desketoprofeno trometamol pueda ser observado en dicho resultado por encontrarse a una concentración relativamente baja en comparación con los demás componentes, la descomposición del principio activo queda nuevamente enmascarado por el proceso del quitosano y en este caso, de la gelatina.

El proceso de descomposición del quitosano unitario, que se encuentra a los 289,43°C, se ve representado por la línea de color verde, y, el de la gelatina, a los 308,45°C, se representa con una línea de color rojo; en la línea negra que corresponde al andamio #6 se logra percibir una combinación del comportamiento de descomposición de ambos componentes que se encuentran a la misma concentración.

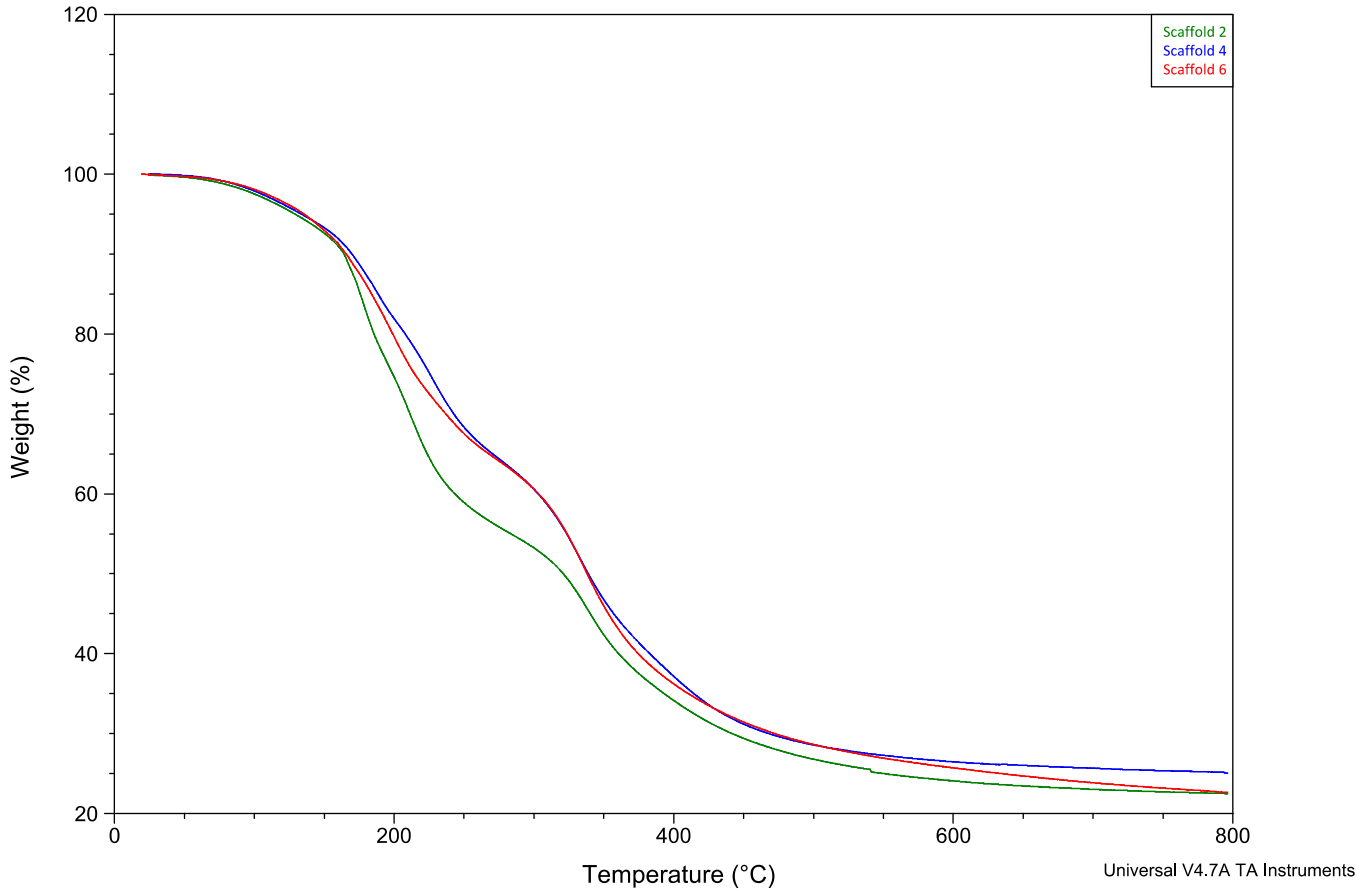
Figura 57. Resultado del análisis TGA de la formulación #6 del andamio junto con el resultado del análisis TGA de los excipientes



Nota: Elaboración propia, 2021

En la figura 58, se observa la comparación del proceso de pérdida de masa de cada una de las formulaciones del andamio. Los tres presentan un patrón muy similar, la diferencia es que la formulación #2 del andamio solamente presenta quitosano, la formulación #4 contiene PVA y la formulación #6 gelatina, por lo que puede presentar ciertas diferencias en el proceso de descomposición.

Figura 58. Resultado del análisis TGA de las formulaciones #2, #4 y #6 del andamio



Nota: Elaboración propia, 2021

Estudio de la cinética de liberación

Con respecto de la cinética de liberación, se procedió a realizar una disolución de 100 mg del patrón en 100 mL de metanol para obtener una solución con concentración de 1 mg/mL. Se tomaron las alícuotas correspondientes para realizar la curva de calibración y fueron transferidas a balones de 25 mL. De esta manera, se realizó el barrido utilizando una concentración intermedia y se definió la longitud de onda máxima que fue de 256 nm.

En la tabla 6, se puede observar las concentraciones de las alícuotas tomadas para realizar la curva de calibración en la absorbancia correspondiente. Al realizar el método analítico con metanol, puede resultar complicado debido a la volatilización de este reactivo, y como consecuencia provoca una alteración en las concentraciones analizadas.

Tabla 14. Curva de calibración del dexketoprofeno trometamol

Concentración ($\mu g * mL^{-1}$)	**Absorbancia (UA)**	**Alícuota (mL)**
4	0,130	0,10
8	0,300	0,20
12	0,460	0,30
16	0,652	0,40
20	0,819	0,50

Nota: Elaboración propia, 2021.

La curva de calibración está definida por un intercepto (b) y una pendiente (m), a través de la ecuación $y = mx + b$, la cual se encuentra en la figura 59. Por medio de la curva de calibración, se puede asegurar si la recta se ajusta de manera correcta al modelo matemático de la ecuación; y para esto, se calculan los valores de la pendiente, el intercepto y del coeficiente de correlación (R^2). Un requisito fundamental en la realización de curvas de calibración es la linealidad de la misma. Según los criterios de aceptación de la linealidad a partir de la curva de calibración es considerado R^2>0,99 (Dosal y Villanueva, 2008).

A pesar de trabajar el análisis químico con metanol para la disolución del patrón (concentraciones conocidas del analito), el R^2 obtenido en la ecuación de la recta fue de 0,9993 como se observa en la tabla 7. Este valor indica que la curva de calibración del dexketoprofeno si se acopla a los criterios de aceptación de la linealidad de las curvas de calibración.

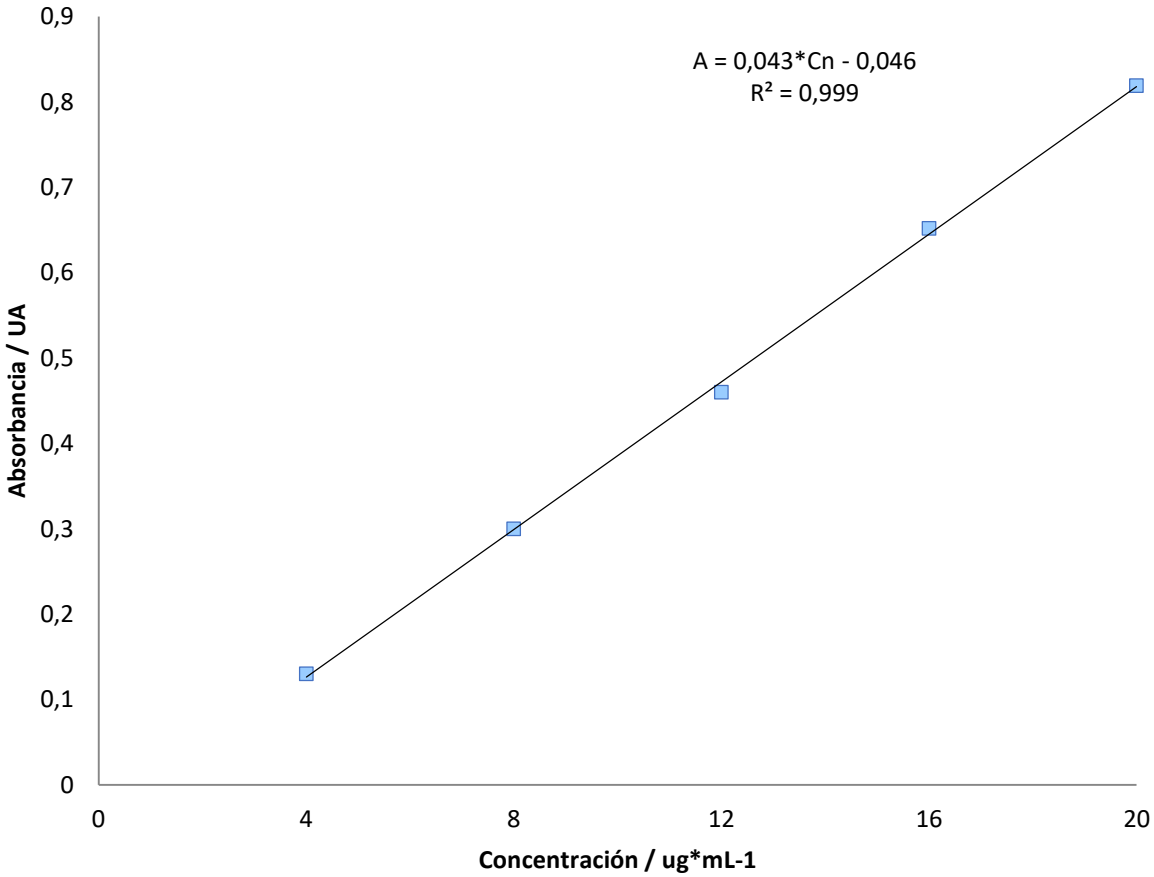
Tabla 15. Valores de la curva de calibración del dexketoprofeno trometamol

	Valor
Pendiente	0,04325
Intercepto	-0,0468
R^2	0,9993

Nota: Elaboración propia, 2021.

En la figura 59, se muestra la representación gráfica de la curva de calibración del dexketoprofeno trometamol. En la cual se puede observar el cambio proporcional de la absorbancia conforma cambian los valores de la concentración, siendo la absorbancia la variable dependiente y la concentración corresponde a la variable independiente.

Figura 59. Gráfica Curva de calibración del dexketoprofeno trometamol



Nota: Elaboración propia, 2021

Análisis de la liberación del principio activo a través de hidrogel 32°C.

A la hora de cargar los hidrogeles con el principio activo, el cual es el dexketoprofeno trometamol, fue con 75mg del mismo; sin embargo, a la hora de transferir la solución del hidrogel a los vidrios reloj una vez terminado el proceso de agitación, calentamiento y enfriamiento, se obtuvo una pérdida de muestra. En la tabla 8, se encuentran los valores de la cantidad real en miligramos de principio activo en las distintas formulaciones del hidrogel.

Tabla 16. Miligramos de principio activo por unidad de hidrogel de 50 mL

Unidad	**#2**	**#4**	**#6**

1	63,10	66,44	67,84
2	67,64	66,63	75,02

Nota: Elaboración propia, 2021

Las muestran se montan en el disolutor para comenzar a medir la cantidad de principio activo que es liberado a través del tiempo. El equipo es automatizado, toma las alícuotas de 10 mL a la hora, a las tres horas, a las seis, a las doce y por último a las veinticuatro horas. Se realizan diluciones de 3 mL de esas alícuotas a un balón de 10 mL para poder obtener precisamente lecturas de absorbancia de 0,12 a 1,2; y de esta manera, hacer uso de la Ley de Beer, ya que la concentración máxima que puede ser analizada es de 20$\mu g * mL^{-1}$ omo se observa en la tabla 6.

Las concentraciones de la tabla 9, se obtuvieron a través de la ecuación de la Ley de Beer:

Ecuación 1. Ecuación de la Ley de Beer

$$A = m * Cn + \iota$$

La concentración que se despeja proviene de la absorbancia de la muestra diluida en el balón de 10 mL y no de la concentración real que se encuentra en el equipo del disolutor. Para obtener el valor real de las concentraciones del disolutor, se debe incluir el factor de disolución, lo cual sería a través de la siguiente ecuación:

Ecuación 2. Ecuación para obtener el valor real de las concentraciones del disolutor

$$A = m * \frac{Cn\ \left(\frac{\mu g}{mL}\right) * 3ml}{10mL} + \iota$$

El resultado de la concentración de la forma ionizada del principio activo que se obtiene realizando el despeje necesario, se encuentra en unidades de $\frac{\mu g}{mL}$.

Tabla 17. Concentración ($\mu g * mL^{-1}$) de las muestras del hidrogel tomadas por el disolutor

Fórmula	Muestra	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	**1**	24,04	59,81	60,57	74,26	74,54
	2	24,67	61,91	62,40	77,59	77,75
4	**1**	23,65	59,95	60,85	77,08	78,10
	2	24,27	63,02	63,07	80,76	81,61
6	**1**	17,52	38,26	45,22	73,82	78,75
	2	17,94	39,60	46,56	76,55	81,54

Nota: Elaboración propia, 2021

Tabla 18. Promedio concentración ($\mu g * mL^{-1}$) de las muestras del hidrogel tomadas por el disolutor

Fórmula	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	24,35	60,86	61,49	75,93	76,15
4	23,96	61,49	61,96	78,92	79,86
6	17,73	38,93	45,89	75,19	80,15

Nota: Elaboración propia, 2021

Para obtener el valor de la cantidad miligramos del principio activo liberados a determinado tiempo, se debe realizar una conversión dado que el resultado de las concentraciones se encuentra en unidades de *(*$\mu g * mL^{-1}$*)*, para esto se hace uso de la siguiente conversión:

Ecuación 3. Factor de conversión para calcular los miligramos de principio activo liberados

$$\left| Cn\left(\frac{\mu g}{mL^{-1}}\right) * \frac{10^{-6} g}{1 \mu g} * \frac{1000 mg}{1 g} * volumen \right.$$

En el equipo de disolución, las cubetas contienen un volumen total de 900 mL, para la primera muestra de la primera hora sí se tiene un volumen total de 900 mL en la cubeta, pero una vez que se toma la alícuota para realizar el análisis en el espectrofotómetro, a la hora de realizar el siguiente análisis a las tres horas hay 10 mL menos, ya que fue la alícuota que se tomó a la primera hora, por lo tanto, el volumen total a las tres horas sería de 890 mL. Este acontecimiento continúa con las siguientes muestras, para las 6 horas habrá un volumen de 880 mL, a las 12 horas un volumen de 870 mL y, por último, a las 24 horas el volumen total será de 860 mL.

En la tabla 11, se encuentran de manera representativa la ecuación necesaria para determinar la cantidad de miligramos que son liberados del principio activos a los tiempos determinados de análisis, con el volumen total correspondiente en cada tiempo y en la tabla 12, se encuentran la cantidad de miligramos de principio activos liberados a partir de la formulación #2, #4 y #6 del hidrogel a los tiempos establecidos.

Tabla 19. Correcciones de volumen en el factor de conversión utilizado para averiguar los miligramos de principio activo liberados a determinado tiempo

Tiempo	Ecuación
1 hora	$\left\| Cn\left(\frac{\mu g}{mL^{-1}}\right) * \frac{10^{-6} g}{1 \mu g} * \frac{1000 mg}{1 g} * \mathbf{900}\ mL \right.$
3 horas	$\left\| Cn\left(\frac{\mu g}{mL^{-1}}\right) * \frac{10^{-6} g}{1 \mu g} * \frac{1000 mg}{1 g} * \mathbf{890}\ mL \right.$
6 horas	$\left\| Cn\left(\frac{\mu g}{mL^{-1}}\right) * \frac{10^{-6} g}{1 \mu g} * \frac{1000 mg}{1 g} * \mathbf{880}\ mL \right.$
12 horas	$\left\| Cn\left(\frac{\mu g}{mL^{-1}}\right) * \frac{10^{-6} g}{1 \mu g} * \frac{1000 mg}{1 g} * \mathbf{870}\ mL \right.$

24 horas	$Cn\left(\frac{\mu g}{mL^{-1}}\right) * \frac{10^{-6} g}{1 \mu g} * \frac{1000 mg}{1 g} * \mathbf{860}\ mL$

Nota: Elaboración propia, 2021

Tabla 20. Cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del hidrogel

Fórmula	Muestra	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	**1**	21,64	53,23	53,30	64,61	64,10
	2	22,20	55,10	54,91	67,50	66,87
4	**1**	21,28	53,35	53,55	67,06	67,17
	2	21,85	56,09	55,50	70,26	70,19
6	**1**	15,77	34,05	39,79	64,23	67,72
	2	16,14	35,25	40,97	66,60	70,13

Nota: Elaboración propia, 2021

Tabla 21. Promedio de la cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del hidrogel

Fórmula	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	21,92	54,17	54,11	66,05	65,49
4	21,85	54,72	54,53	68,66	68,68
6	15,96	32,65	40,38	65,42	68,93

Nota: Elaboración propia, 2021

Con el fin de determinar el porcentaje de principio activo liberado según etiquetado en cada unidad de hidrogel se utiliza la siguiente ecuación:

Ecuación 4. Ecuación para calcular el porcentaje de principio activo liberado según etiqueta

$$\left| \frac{mg\ liberados\ de\ la\ forma\ ionizada}{mg\ etiquetados} * 100 \right.$$

Los miligramos liberados son los valores que se encuentran en la tabla 12 y los miligramos de etiquetado corresponden a la cantidad de principio activo incorporado en el hidrogel, que son los valores que se encuentran en la tabla 8. En la tabla 14, se encuentran los porcentajes de liberación de principio activo respecto al tiempo. Para la formulación #2 del hidrogel, la cual contiene 4% de Quitosano, a la primera hora libera alrededor de una tercera parte de la dosis cargada de principio activo (dexketoprofeno trometamol), a las tres horas se liberó aproximadamente el 80% y a las seis horas se libera más del 90%.

Entre las seis horas y las doce horas, el cambio de la cantidad de principio activo liberado no fue de gran magnitud, debido a que anteriormente ya habría ocurrido la liberación de aproximadamente la totalidad de cantidad de principio activo cargado en dicha formulación del hidrogel. A partir de las seis horas hasta las 24 horas, la formulación #2 del hidrogel mantuvo una liberación sostenida, lo cual no es adecuado.

La formulación #4 de hidrogel compuesta por 4% de quitosano con 2% de PVA, tuvo un comportamiento similar con respecto de la formulación #2; ya que en la primera hora liberó alrededor de la tercera parte del total de principio activo incorporado en la formulación. A las tres horas liberó más del 80%, y nuevamente a partir de las 6 horas se mantuvo una liberación sostenida.

Por último, la formulación #6 del hidrogel, presenta un bien porcentaje de liberación a la primera hora, pero a partir de las tres horas liberó más del 50% del total de principio activo y entre las doce horas y las veinticuatro horas mostró una liberación sostenida.

Tabla 22. Porcentaje de principio activo liberado según etiquetado en cada unidad de hidrogel

Formula	Muestra	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	1	32,17	78,75	93,52	93,94	97,56
	2	33,13	81,74	97,43	98,40	100,12
4	1	32,03	80,31	80,60	100,94	101,09
	2	32,79	84,18	83,30	105,45	105,78
6	1	23,24	50,20	58,66	94,67	99,83
	2	23,80	51,95	60,40	98,17	103,37

Nota: Elaboración propia, 2021

Tabla 23. Promedio del porcentaje de principio activo liberado según etiquetado en cada unidad de hidrogel

Fórmula	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	32,65	80,25	95,48	96,17	98,84
4	32,41	82,25	81,95	103,19	103,44
6	23,52	51,08	59,53	96,42	101,6

Nota: Elaboración propia, 2021

Análisis de la liberación de principio activo a través del andamio a 32°C.

A la hora de realizar el proceso de manufactura de los andamios, fueron cargados con el principio activo con la cantidad en miligramos descritos en la tabla 16, acá no se obtuvo una pérdida de masa como ocurrió en la fabricación de los hidrogeles. La transferencia de la formulación a los vidrios reloj fue completa.

Tabla 24. Miligramos de principio activo por unidad de andamio de 25 mL

Unidad	#2	#4	#6
1	75,1	75,2	75,1
2	75,1	75,2	75,1

Nota: Elaboración propia, 2021

El proceso de toma de las muestras del disolutor descrito para los hidrogeles, fue el mismo para las muestras de los andamios. Cada muestra de andamio fue coloca en cada una de las cubetas correspondientes, el equipo tomó una alícuota de 10 mL a cada tiempo establecido, los cuales fueron una hora, a las tres horas, a las seis horas, a las doce horas y una última muestra a las veinticuatro horas. De cada muestra de 10 mL, se tomó una alícuota de 3 mL y se colocó en un balón aforado de 10 mL, para obtener concentraciones más diluidas que dieran resultados de absorbancia entre 0,2 y 1,2.

A la hora de realizar el despeje de la ecuación 1, que corresponde a la ecuación de la ley de Beer, da como resultado la concentración en función del balón de 10 mL; por ende, se realiza el recalculo a través de la ecuación 2 para obtener el calor real de la concentración del disolutor. En la tabla 17, se presentan los valores de la concentración verdadera en función del disolutor.

Tabla 25. Concentración ($\mu g * mL^{-1}$) de las muestras del andamio tomadas por el disolutor

Fórmula	Muestra	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas

2	**1**	15,17	29,73	46,77	76,90	81,53
	2	15,24	29,73	46,84	77,06	81,60
4	**1**	19,79	42,61	54,09	82,91	92,62
	2	19,64	42,61	53,93	83,07	92,16
6	**1**	12,55	27,19	38,67	54,63	70,50
	2	12,62	26,96	38,13	53,93	70,50

Nota: Elaboración propia, 2021

Tabla 26. Promedio de la concentración ($\mu g * mL^{-1}$) de las muestras del andamio tomadas por el disolutor

Fórmula	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	15,21	29,73	46,81	76,98	81,57
4	19,72	42,61	54,01	82,99	92,39
6	12,59	27,08	38,40	54,28	70,50

Nota: Elaboración propia, 2021

Una vez que se obtienen los resultados de la concentración verdadera la cual se encuentra en las cubetas del disolutor, se realiza la corrección descrita en la tabla 11 de los volúmenes en el factor de conversión, descrito en la ecuación 3, utilizado para determinar la cantidad de miligramos de principio activo liberados a través de las distintas formulaciones del andamio. Los resultados finales de la cantidad de miligramos de principio activo liberados a través de las 3 formulaciones de andamio se encuentran descritos en la tabla 19.

Tabla 27. Cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del andamio

Fórmula	Muestra	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	**1**	13,65	26,46	41,15	66,90	70,11
	2	13,72	26,46	41,22	67,04	70,18
4	**1**	17,81	37,92	47,60	72,13	79,66
	2	17,67	37,92	47,46	72,27	79,26
6	**1**	11,29	24,20	34,03	47,53	60,63
	2	11,36	23,99	33,56	46,92	60,63

Nota: Elaboración propia, 2021

Tabla 28. Promedio de la cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del andamio

Fórmula	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	13,69	26,46	41,19	66,97	70,15
4	17,74	37,92	47,53	72,2	79,46
6	11,33	24,1	33,80	47,23	60,63

Nota: Elaboración propia, 2021

Con respecto a los porcentajes de principio activo liberado según etiquetado, los valores se encuentran representados en la tabla 21; en donde se observa que en la formulación #2 a la primera hora liberó alrededor del 18% del principio activo, la formulación #4 liberó un 23% y la formulación #6 liberó un 15%. Comparando los resultados obtenidos en la tabla 21 respecto a los porcentajes de la tabla 13, se observa una gran mejoría ya que, en los hidrogeles a la primera hora ya se liberada una tercera parte del principio activo incorporado. A la hora de pasarlo de hidrogel a andamio, se logró retrasar la liberación ráfaga inicial. Esto era necesario retrasarlo para evitar que a las 12 horas se haya liberado todo el principio activo.

En la formulación #2 del andamio, a la hora se liberó un 18% y a las tres horas un 35%, ese 35% comparado con el hidrogel se había liberado a la hora. A las seis horas se liberó una cantidad un poco más del 50%; entre las seis horas y las doce horas se dio la liberación más fuerte de todas; y entre las doce y veinticuatro horas se dio una liberación realmente sostenida, y al llegar a las veinticuatro horas se obtuvo una liberación del 81% del principio activo. El cual cumple según con los requerimientos planteados.

Para la primera hora de la formulación #4, se dio una liberación aproximada del 23% según el etiquetado, en el caso del hidrogel a la hora se había liberado un 32%. A las tres horas libera el 50% del principio activo; entre las tres horas y las seis horas se mantuvo la liberación y nuevamente, entre las seis horas y las doce horas se dio la liberación de mayor cantidad. Al llegar a las veinticuatro horas se logró controlar la liberación, sin embargo, a las doce horas ya se ha liberado una gran cantidad de principio activo, lo que genera que no sea la formulación adecuada.

Por último, la formulación #6 del andamio corresponde a ser la más útil de todas. Comienza con una liberación del 15% a la primera hora de análisis, continua con un 33% liberado a las tres horas. Antes de las seis horas, todavía no ha llegado a liberar la mitad del principio activo; de seis a doce horas la liberación se mantuvo sostenida, y de doce a veinticuatro horas se logró liberar un 80%.

Tabla 29. Porcentaje de principio activo liberado según etiquetado en cada unidad de andamio

Formula	Muestra	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	1	18,18	35,24	54,80	89,09	93,36
	2	18,27	35,24	54,89	89,27	93,45
4	1	23,69	50,42	63,30	95,92	105,93

	2	23,50	50,42	63,11	96,10	105,40
6	1	15,04	32,22	45,32	63,28	80,74
	2	15,13	31,95	44,69	62,48	80,74

Nota: Elaboración propia, 2021

El interés de dicho trabajo de investigación, es alcanzar una formulación adecuada. La primera formulación podría ser exitosa; ya que, según la USP, indica que se debe dar la liberación de la cantidad que uno defina, en este caso, se debe liberar en veinticuatro horas más del 80% de la dosis. A pesar de que la formulación #2 a las veinticuatro horas sí cumple con el criterio, a las doce horas ya se cumplió, por lo tanto, el producto no cumple el objetivo de interés; la formulación es de un producto para uso de veinticuatro horas y desde las doce horas ya estaría cumpliendo con la dosis que es necesaria liberar.

La formulación #6 del andamio mantiene la liberación inicial de manera correcta, a las seis horas todavía no se ha dado la liberación de la mitad de la dosis. De las seis horas a las doce horas logra mantener la liberación y de doce horas a veinticuatro horas mantuvo la liberación bastante controlada. Dicha fórmula está compuesta por 4% de quitosano y 4% de gelatina, a la hora de que la formulación tiende a ser una liberación termorespuesta, ante el estímulo térmico producto de la lesión, el golpe o fiebre que se desarrolla en esa zona, el 80% liberado tenderá a ser mayor.

Tabla 30. Promedio del porcentaje de principio activo liberado según etiquetado en cada unidad de andamio

Fórmula	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2	18,23	35,24	54,85	89,18	93,41
4	23,60	50,42	63,21	96,01	105,67

6	15,09	32,09	45,01	62,88	80,74

Nota: Elaboración propia, 2021

Cinética de liberación del andamio a 32°C.

Anteriormente, se determinó por medio del porcentaje liberado de principio activo a través de los hidrogeles y de los andamios, que los hidrogeles no son capaces de mantener una liberación sostenida del principio activo a 24 horas, al fallar en Perfil del Producto Objetivo (TPP); sin embargo, por medio de los andamios se logró retrasar la dosis ráfaga a la primera hora y al llegar a las 24 horas, la mayoría lograron cumplir con el valor requerido (80% de principio activo liberado en 24 horas). Por esta razón, el análisis por medio de los modelos de cinética de liberación se llevó a cabo únicamente con las tres formulaciones de los andamios, debido al descarte de los hidrogeles.

Los modelos cinéticos de liberación se basan en distintas funciones de liberación modificada. Su uso en el análisis de datos de disolución del fármaco in vitro permite predecir el desempeño del mismo in vivo. Los modelos utilizados para evaluar la cinética de liberación de los andamios, son modelos dependientes de la dosis, por lo que, para su aprobación, debe brindar como resultados ecuaciones lineales. Se seleccionaron cinco modelos cinéticos de liberación dependientes de dosis, los cuales fueron: orden cero, orden uno, raíz cúbica, raíz cuadrada y función de Weibull.

En la tabla 23, se presentan las variables de cada uno de los modelos cinéticos, en donde A_∞ se refiere a la cantidad de fármaco inicial a tiempo infinito, es decir, los miligramos de principio activo con lo que fueron cargados cada unidad de andamio (tabla 16). A, representa el promedio de la cantidad (mg) de principio activo liberados, indicado en la tabla 20; y, por último, t representa el tiempo al cual se realizaron las tomas de las alícuotas para ser analizadas. Además, en la tabla 23, se encuentra la transformación de los resultados experimentales para obtener los parámetros de las diferentes cinéticas de liberación.

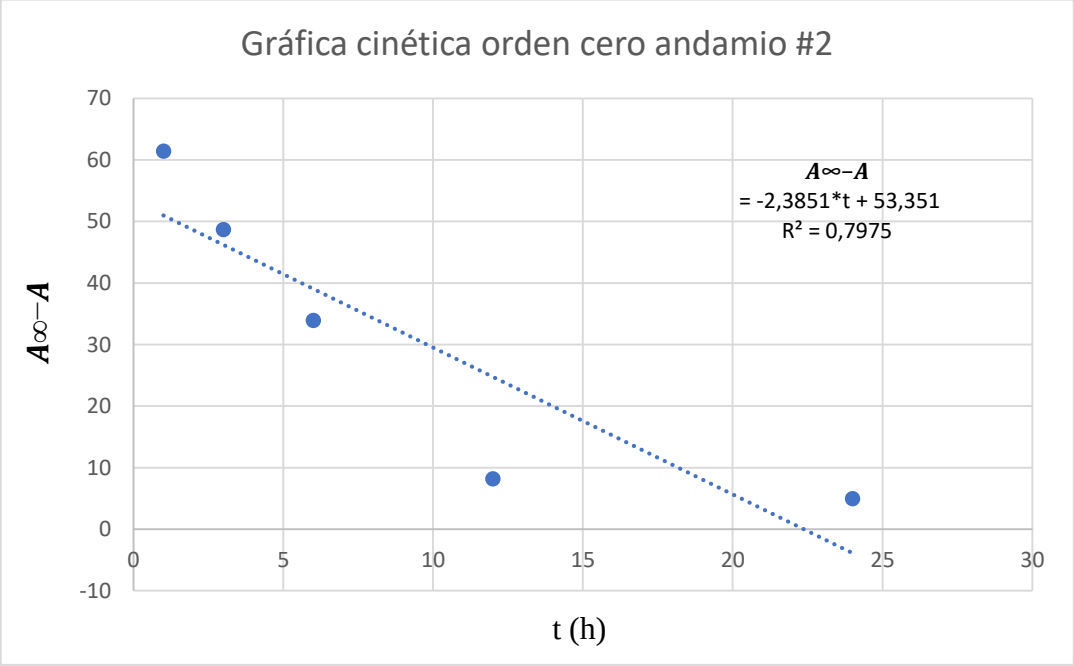
Tabla 31. Cinética de liberación para el andamio formulación #2

Cinética	Orden cero	Orden uno	Raíz Cúbica	Raíz Cuadrada		Función de Weibull	
Tiempo	$A_\infty - A$	$\ln(A_\infty - A)$	$A_\infty^{1/3} - (A_\infty - A)^{1/3}$	**t ½**	**A (mg)**	**ln t**	$\ln\left[\ln\left(\frac{A_\infty}{A_\infty - A}\right)\right]$
1	61,42	4,117	0,273	1	13,685	0	-1,603
3	48,64	3,884	0,568	1,732	26,46	1,098	-0,833
6	33,91	3,523	0,982	2,449	41,19	1,791	-0,229
12	8,13	2,095	2,208	3,464	66,97	2,484	0,798
24	4,95	1,599	2,514	4,898	70,15	3,178	1,000

Nota: Elaboración propia, 2021

Para el modelo de orden cero del andamio #2, como se observa en la figura 60, se obtuvo un R^2 de 0,7975, lo cual expresa que el comportamiento de este modelo no se está acoplando a la linealidad. Este comportamiento puede deberse a que los productos que siguen una cinética de orden cero liberan el fármaco de manera constante y prolongada en el tiempo, situación, además son formas de administración de fármacos que no se desintegran durante el proceso de liberación (Padmaa *et al*, 2019; Suvakanta *et al*, 2010)

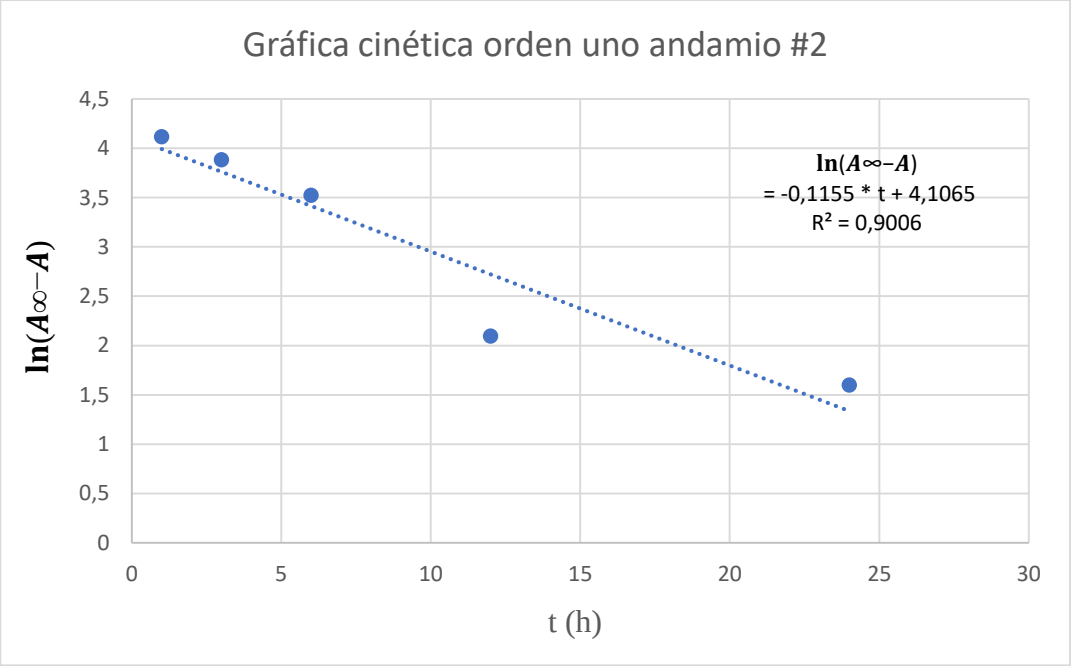
Figura 60. Gráfica cinética de orden cero andamio #2



Nota: Elaboración propia, 2021

El segundo modelo de cinética de liberación corresponde al de orden uno, el cual es representado en la figura 61, donde se aprecia que el R^2 obtenido es de 0,9006, este valor se acerca más a la linealidad en comparación con el modelo de orden cero, sin embargo, no satisface el criterio de linealidad. En la cinética de orden uno, se encuentran los que la velocidad de liberación depende de la concentración disuelta (Padmaa *et al,* 2019; Suvakanta *et al*, 2010).

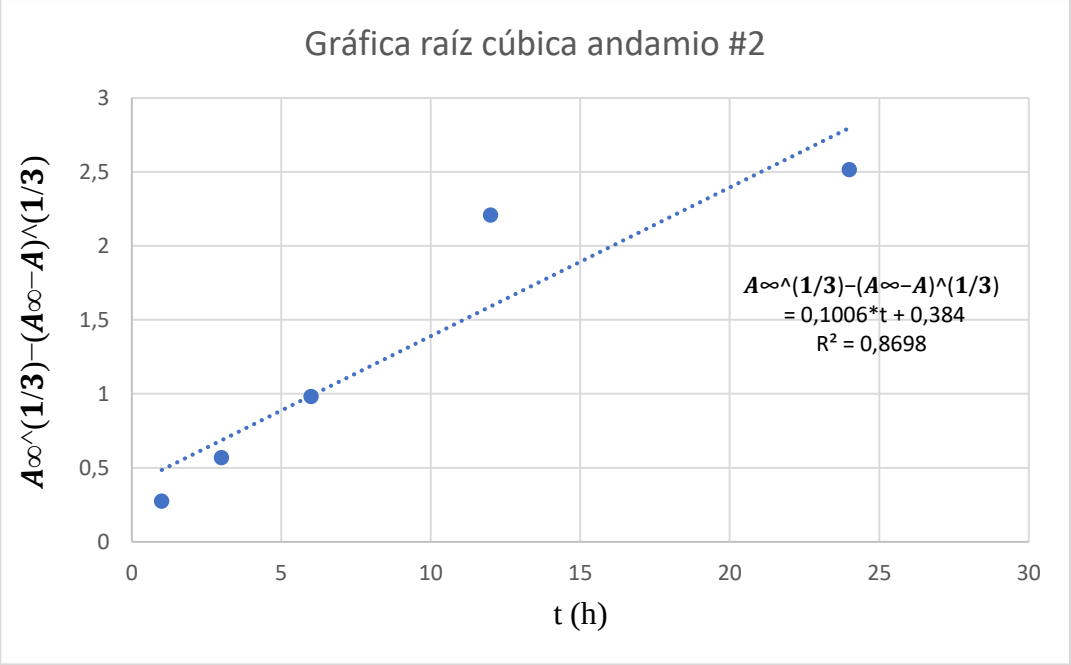
Figura 61. Gráfica cinética de orden uno andamio #2



Nota: Elaboración propia, 2021

El modelo de cinética de liberación raíz cúbica corresponde al modelo de Hixon-Crowel, éste se representa en la figura 62, en donde el valor de R^2 fue de 0,8698, siendo uno de los modelos con el cual se acopla menos a la linealidad. Los modelos que se ajustan a esta cinética, dependen del área superficial expuesta. El proceso representado a través de este modelo es cuando ocurre un cambio en el área de superficie y del diámetro de las partículas (Suvakanta et al, 2010).

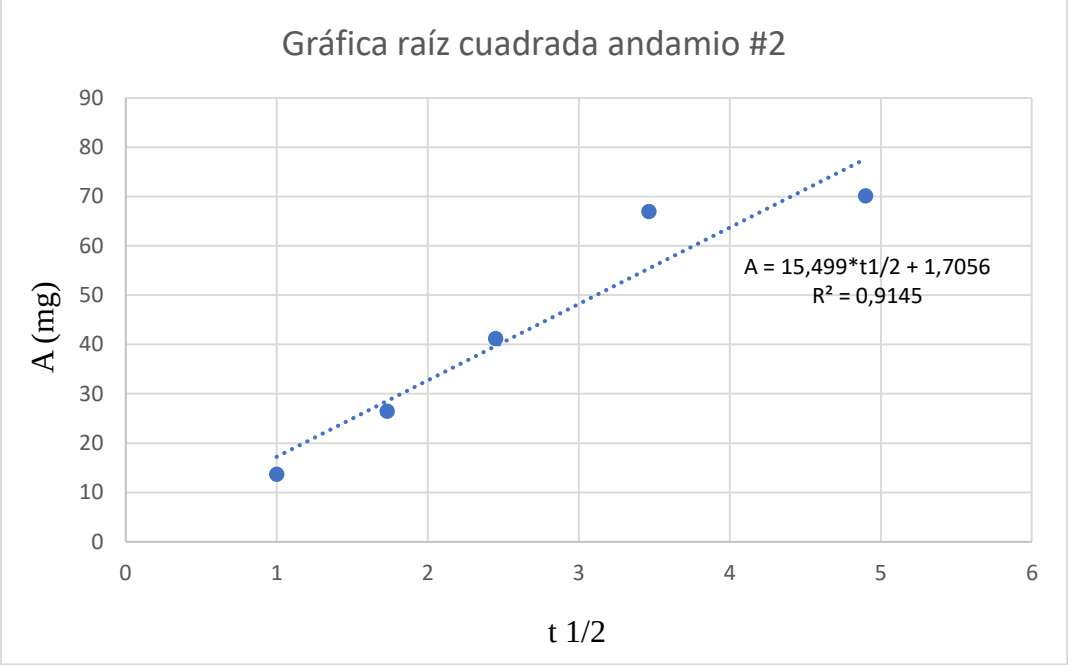
Figura 62. Gráfica raíz cúbica andamio #2



Nota: Elaboración propia, 2021

En la figura 63, se muestra el modelo de raíz cuadrada que corresponde al modelo de Higuchi, según los datos recopilados se obtuvo un valor de R^2 0,9145, el cual sigue sin cumplir de manera satisfactoria la linealidad. El modelo de Higuchi, ha sido utilizado para el estudio de fármacos solubles y poco solubles incorporados en un sistema de matriz (Padmaa *et al*, 2019).

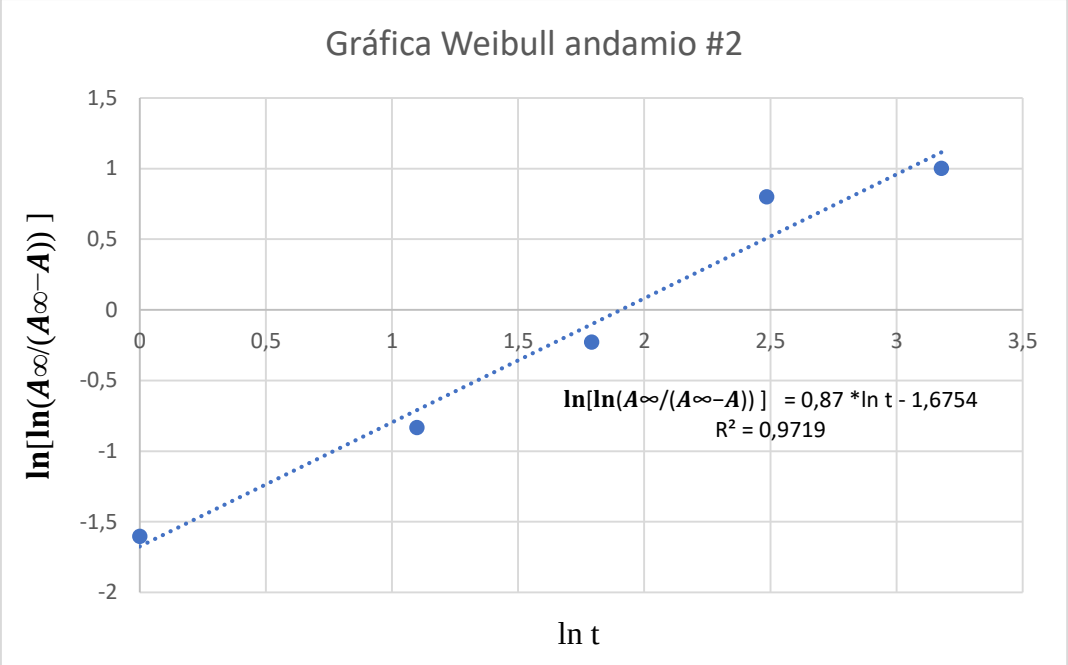
Figura 63. Gráfica raíz cuadrada andamio #2



Nota: Elaboración propia, 2021

En la figura 64, se muestra el comportamiento del dexketoprofeno bajo el modelo cinético de Higuchi, en el cual se obtuvo un valor de R^2 satisfactorio de 0,9719. Para la formulación #2 del andamio, se puede decir que, de acuerdo a su valor del coeficiente de correlación, presenta un modelo de liberación de Higuchi, en donde se mantiene una liberación controlada dependiente de la porosidad de la superficie de la matriz en la cual se encuentra incorporado el principio activo (Padmaa *et al*, 2019).

Figura 64. Gráfica Weibull andamio #2



Nota: Elaboración propia, 2021

En la tabla 24, se muestra la transformación de los resultados experimentales de la formulación #4 para obtener los parámetros de las diferentes cinéticas de liberación.

Tabla 32. Cinética de liberación para el andamio formulación #4

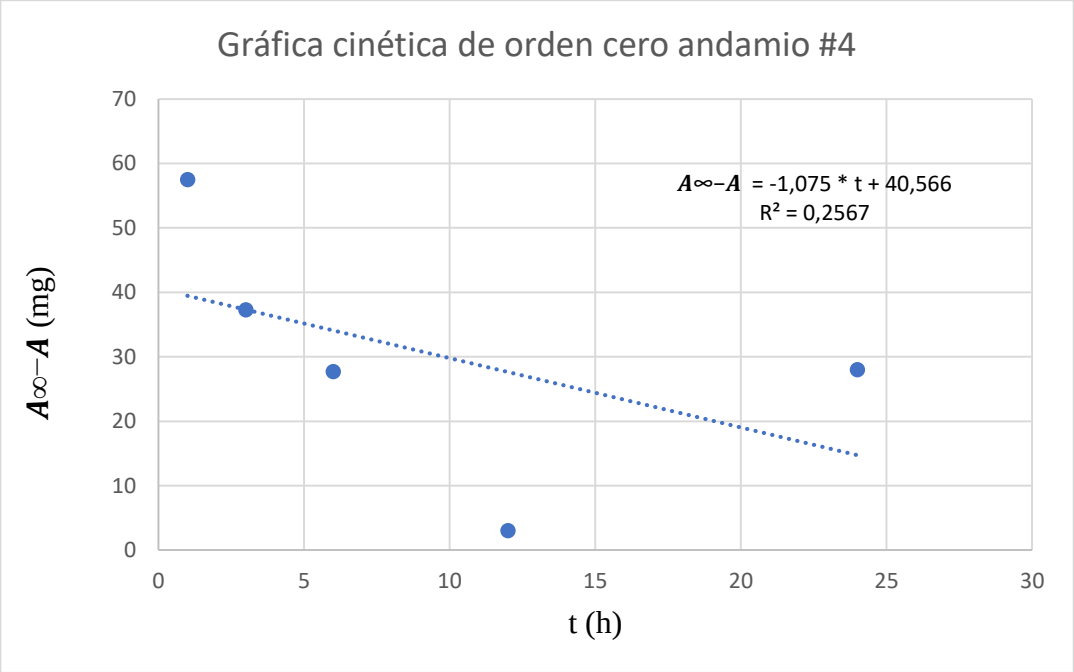
Cinética	**Orden cero**	**Orden uno**	**Raíz Cúbica**	**Raíz Cuadrada**		**Función de Weibull**	
Tiempo	$\lvert A_\infty - A \rvert$	$\lvert \ln(A_\infty - A) \rvert$	$\lvert A_\infty^{1/3} - (A_\infty - A)^{1/3} \rvert$	**t ½**	**A (mg)**	**ln t**	$\left\lvert \ln\left[\ln\left(\frac{A_\infty}{A_\infty - A}\right)\right] \right\rvert$
1	57,46	4,05	0,36	1	17,74	0	-1,31
3	37,28	3,61	0,88	1,73	37,92	1,09	-0,35
6	27,67	3,32	1,19	2,44	47,53	1,79	-0,00
12	3,00	1,09	2,77	3,46	72,2	2,48	1,17
24	-4,26	Error	5,84	4,89	79,46	3,17	Error

Nota: Elaboración propia, 2021

Según lo expuesto en la figura 65, en la cual se representa el modelo cinético de orden cero, la formulación #4 no presenta este comportamiento porque el valor obtenido de R^2 fue de 0,2567.

Este valor indica que está completamente lejano a presentar una linealidad; por esta razón se descarta que la formulación #4 cumpla con el modelo de orden cero.

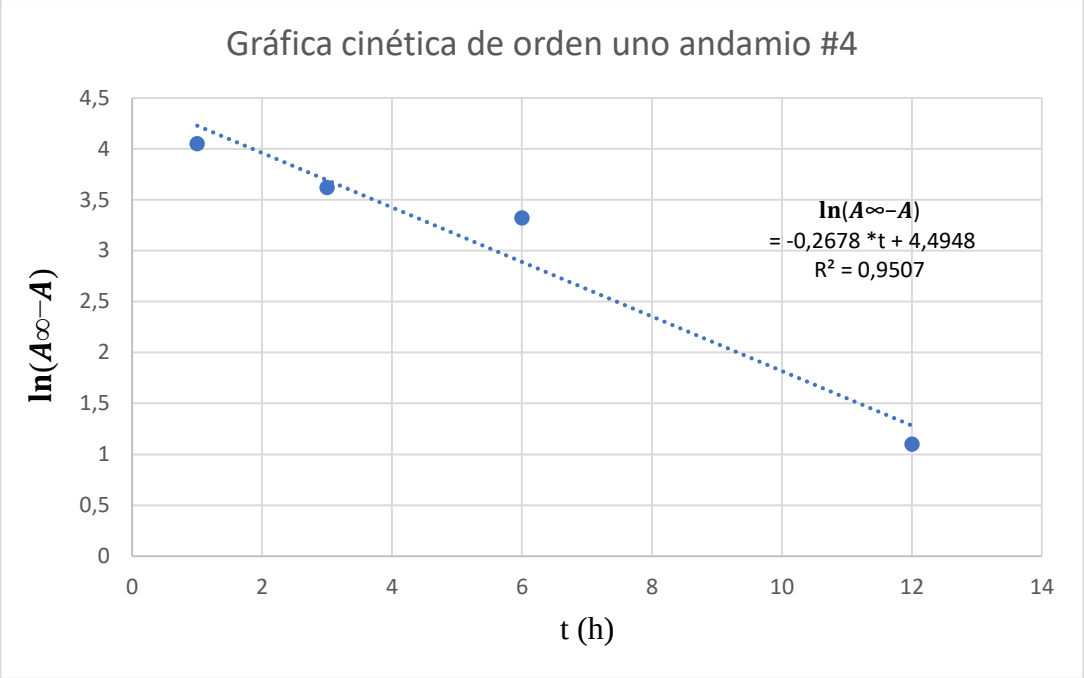
Figura 65. Gráfica cinética de orden cero andamio #4



Nota: Elaboración propia, 2021

El valor de R^2 obtenido en la figura 66 para determinar si la formulación #4 del andamio cumple con un modelo cinético de orden uno, es de 0,9507; este valor a pesar de acercarse a la linealidad, no brinda un resultado satisfactorio.

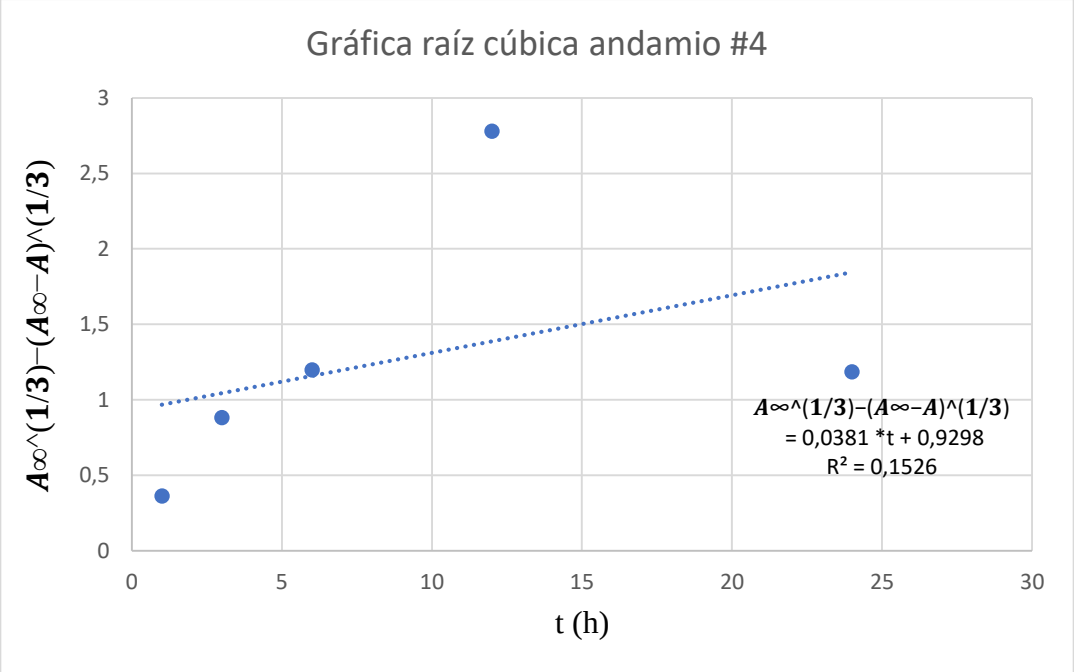
Figura 66. Gráfica cinética de orden uno andamio #4



Nota: Elaboración propia, 2021

De los distintos modelos de cinética de liberación, al observar la figura 67, se determina que dicha formulación de andamio no cumple con el modelo de raíz cúbica (modelo de Hixon-Crowel); ya que, el valor que se obtuvo de R^2, el cual es 0,1526, se encuentra completamente lejano de cumplir con la linealidad deseada.

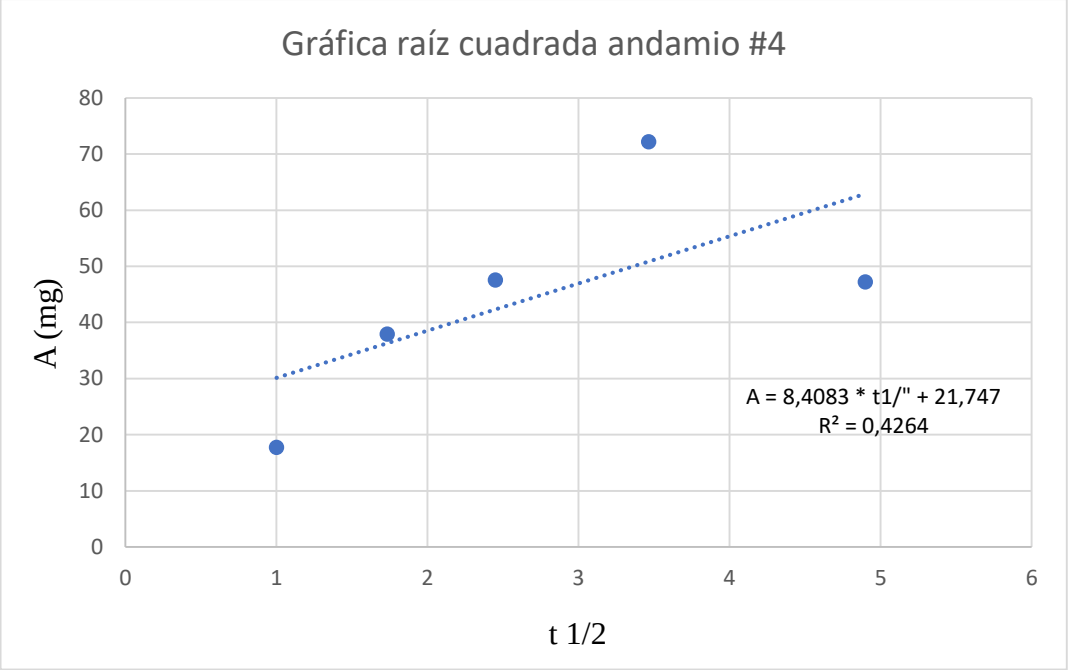
Figura 67. Gráfica raíz cúbica andamio #4



Nota: Elaboración propia, 2021

El valor de R^2 que se obtuvo al analizar el comportamiento de la liberación del andamio #4 bajo un modelo cinético de raíz cuadrada, indica que no cumple con dicho comportamiento; debido a que el valor fue de 0,4264, manteniéndose lejos de cumplir con la linealidad del modelo.

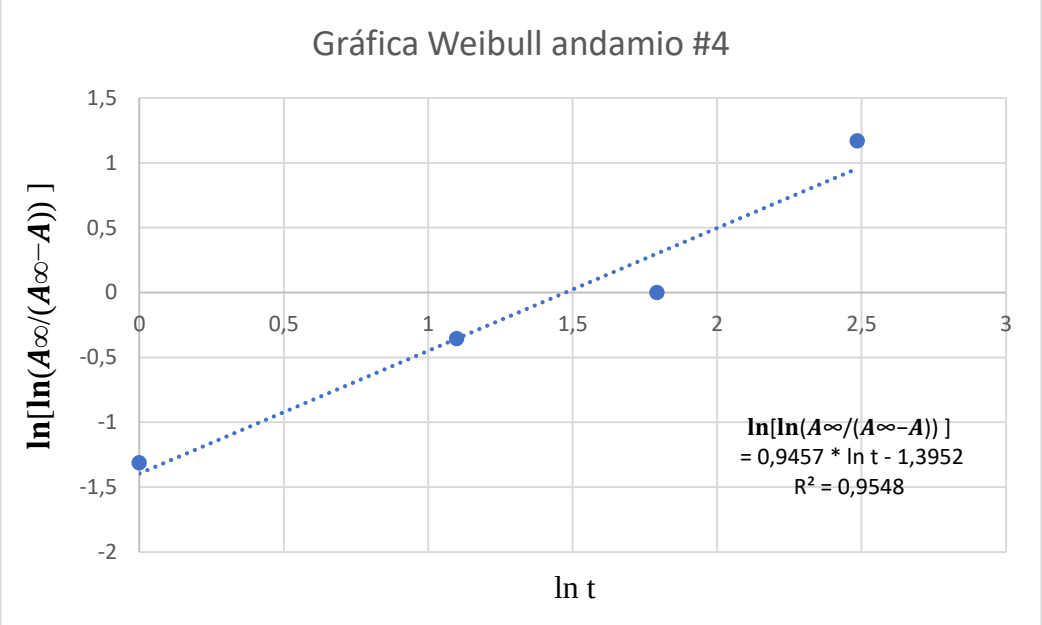
Figura 68. Gráfica raíz cuadrada andamio #4



Nota: Elaboración propia, 2021

Nuevamente, al analizar el comportamiento de la formulación #4 del andamio bajo el modelo de cinética de liberación de Weibull, se confirma que los andamios cumplen con este comportamiento, ya que se logró obtener el R^2 más lineal en comparación con los demás modelos en análisis. El valor de R^2 fue de 0,9548, no es necesariamente el valor más satisfactorio de linealidad, sin embargo, corresponde al más acertado.

Figura 69. Gráfica Weibull andamio #4



Nota: Elaboración propia, 2021

En la tabla 25, se presentan los valores de los resultados experimentales para obtener los parámetros de las diferentes cinéticas de disolución de la formulación #6 del andamio.

Tabla 33. Cinética de liberación para el andamio formulación #6

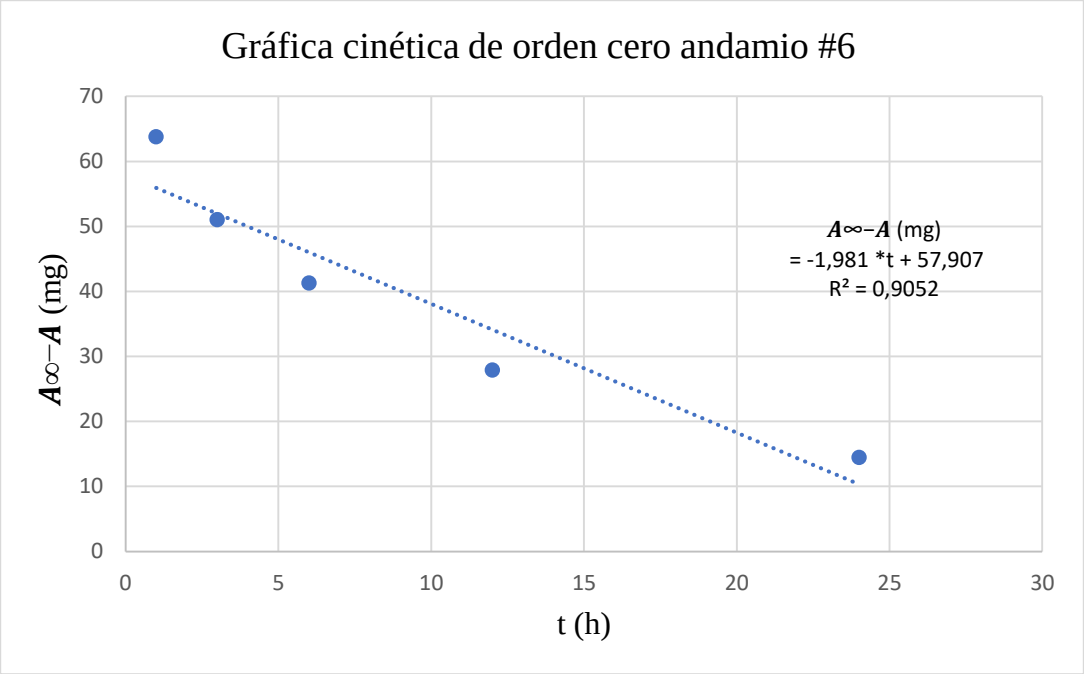
Cinética	**Orden cero**	**Orden uno**	**Raíz Cúbica**	**Raíz Cuadrada**		**Función de Weibull**	
Tiempo	$A_\infty - A$	$\ln(A_\infty - A)$	$A_\infty^{1/3} - (A_\infty - A)^{1/3}$	**t ½**	**A (mg)**	**ln t**	$\ln\left[\ln\left(\frac{A_\infty}{A_\infty - A}\right)\right]$
1	63,77	4,15	0,22	1	11,33	0	-1,81
3	51,00	3,93	0,51	1,73	24,1	1,09	-0,94
6	41,3	3,72	0,76	2,44	33,8	1,79	-0,51
12	27,87	3,32	1,18	3,46	47,23	2,48	-0,008
24	14,47	2,67	1,78	4,89	60,63	3,17	0,49

Nota: Elaboración propia, 2021

Para el modelo de orden cero, tal y como se observa en la figura 70, se obtuvo un valor de R^2 de 0,9052. A pesar de que este resultado se encuentra cerca de la linealidad, no es un resultado

satisfactorio, porque para confirmar que un producto cumpla con dicho modelo, debe de dar como resultado de coeficiente de correlación el valor más cercano a 1 para cumplir con la mejor linealidad.

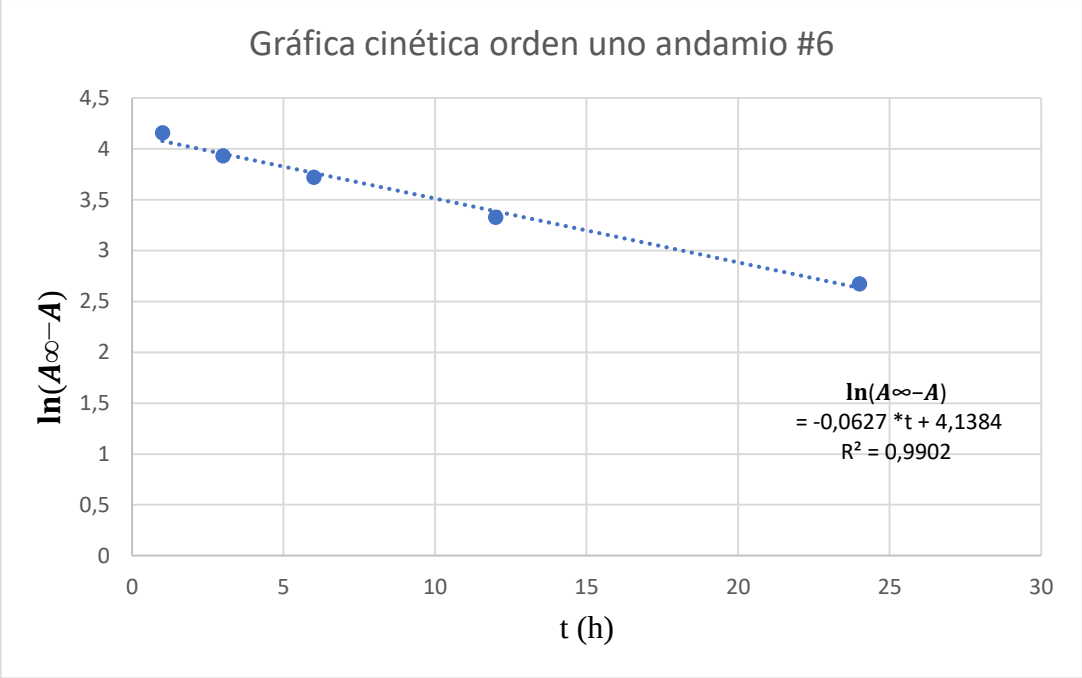
Figura 70. Gráfica cinética orden cero andamio #6



Nota: Elaboración propia, 2021

En la figura 71, se muestra el comportamiento de la formulación #6 del andamio bajo el modelo de cinética de orden uno. Como resultado, se obtuvo que el valor de R^2 corresponde a 0,9902, este valor se apega de manera satisfactoria a la linealidad, este valor es un indicador de que existe una posibilidad de que la formulación #6 depende de la concentración disuelta de principio activo para la liberación del mismo (Padmaa *et al*, 2019).

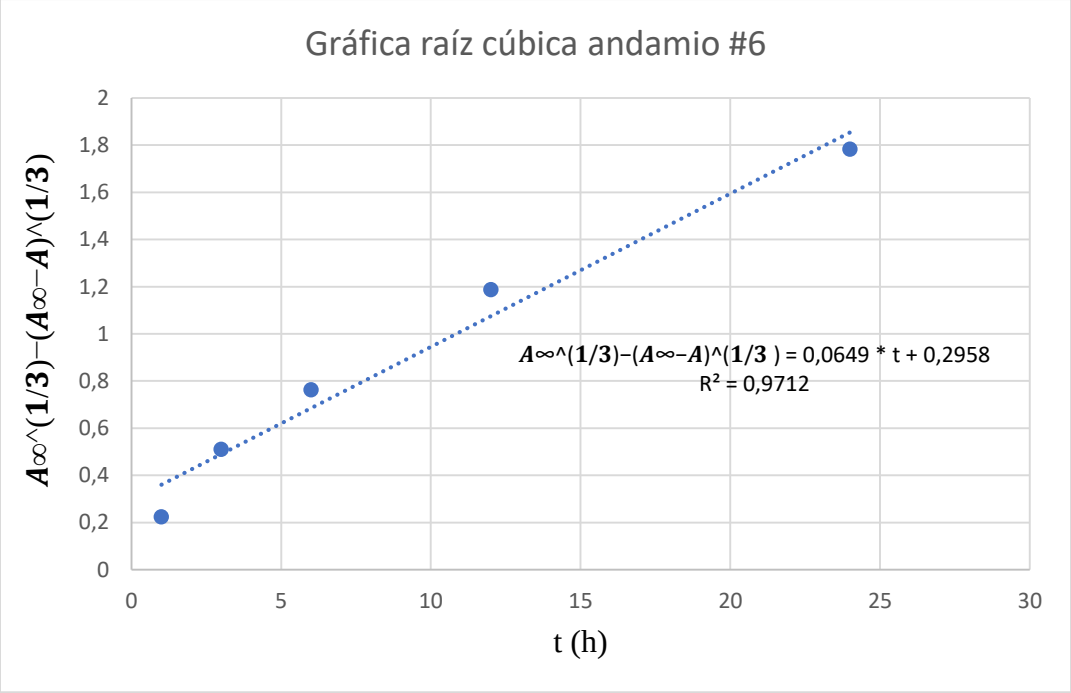
Figura 71. Gráfica cinética de orden uno andamio #6



Nota: Elaboración propia, 2021

Para el modelo de Hixon-Crowel, conocido también como modelo de la raíz cúbica, el comportamiento de la formulación del andamio #6 presenta un valor agradable de coeficiente de correlación, siendo este de R^2 0,9712, sim embargo no satisface la linealidad como debería.

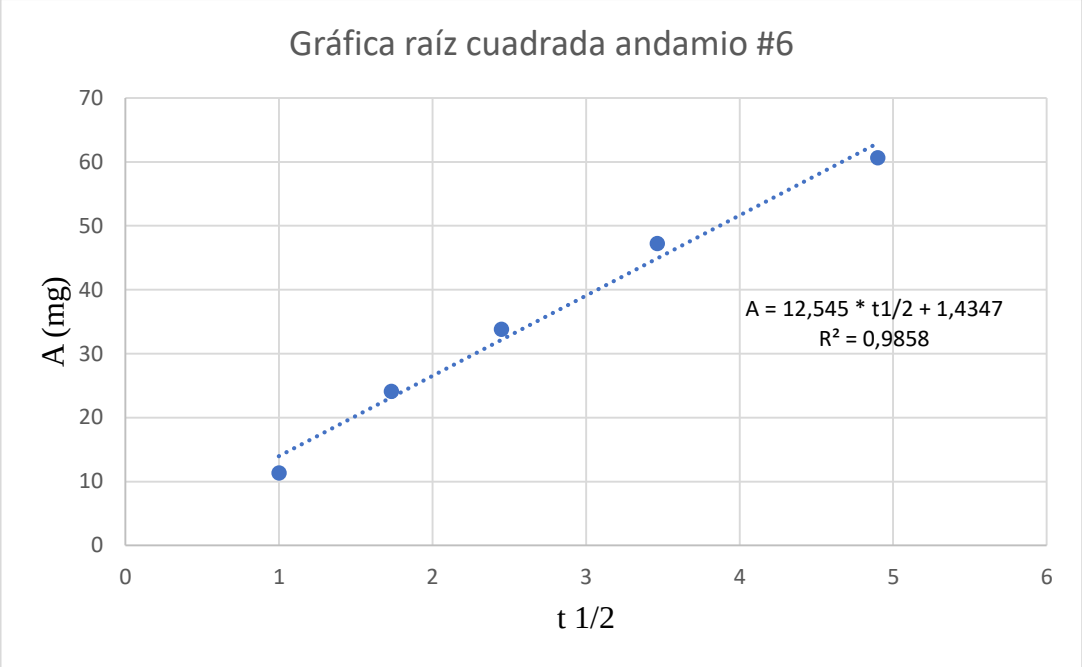
Figura 72. Gráfica raíz cúbica andamio #6



Nota: Elaboración propia, 2021

La figura 73 muestra el comportamiento que tuvieron las dos muestras de la formulación #6 del andamio bajo el modelo cinético de Higuchi, como se puede observar existe una leve tendencia hacia la linealidad ya que se tuvo como resultado un R^2 de 0,9858; sin embargo, no satisface dicho criterio.

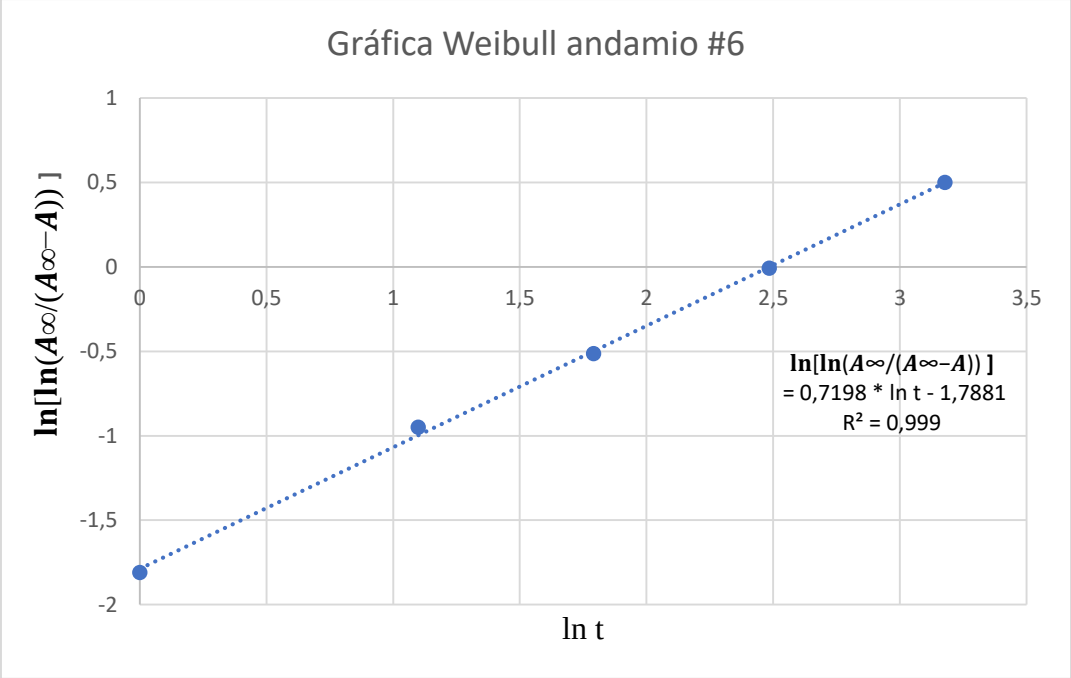
Figura 73. Gráfica raíz cuadrada andamio #6



Nota: Elaboración propia, 2021

Por último, la figura 74 ejemplifica la cinética de liberación que presenta el andamio bajo el modelo de la función de Weibull, el cual mostró la mayor relación lineal entre los 5 modelos analizados; ya que se obtuvo un R^2 de 0,999, este valor es el más satisfactorio y con el cual se logra comprobar que, todas las formulaciones del andamio cumplen con un modelo de liberación de la función de Weibull.

Figura 74. Gráfica Weibull andamio #6



Nota: Elaboración propia, 2021

Debido a que el modelo al cual se acopla más las formulaciones del andamio es la función de Weibull, procede a calcularse el valor de la constante de liberación a 32°C por medio de este modelo. El propósito del modelo cinético de Weibull es averiguar el tiempo al cual se libera el 63,2% del principio activo; para esto se calcula a través de la ecuación obtenida de la recta de la figura 74:

$$\ln\left[\ln\left(\frac{A_\infty}{(A_\infty - A)}\right)\right] = 0{,}7198 * \ln t - 1{,}7881$$

En donde A_∞ corresponde a los miligramos con los que se cargó el andamio #6 (75,1 mg), mientras que *A* hace referencia a la cantidad de principio activo liberados y *t*, es el tiempo al que se libera el 63,2% del principio activo. La diferencia de $A_\infty - A$ demuestra la cantidad de principio activo que falta por liberar, que sería el 36,8% al tiempo t, debido a lo siguiente:

$$A_\infty = 75{,}1mg$$

$$100\% - 63{,}2\% = 36{,}8\%$$

$$75{,}1mg * 0{,}368 = 27{,}6mg$$

Los 27,6 mg corresponden a la cantidad de fármaco que continúa en el andamio sin liberarse al tiempo *t*. Este valor se sustituye en la diferencia de $A_\infty - A$, obteniendo el resultado de *t*:

$$\ln\left[\ln\left(\frac{75{,}1\ mg}{(27{,}6\ mg)}\right)\right] = 0{,}7198 * \ln t - 1{,}7881$$

$$t = 12\text{h}$$

Por ende, el tiempo de 12 horas corresponde al 63,2% de dexketoprofeno trometamol liberado o bien, el tiempo que falta por liberar 27,6 mg restantes. Mediante la ecuación del método cinético Weibull, dada según la teoría, se corrobora los datos experimentales obtenidos en la tabla 22 para el andamio #6.

Análisis de la liberación de principio activo a través del andamio a 39°C.

El siguiente estudio de liberación tiene como objetivo predecir la cantidad de principio activo que se liberaría cuando la formulación #6 del andamio se encuentre por encima de la normotermia, es decir, a los 39°C. Inicialmente en la tabla 26, se muestra la cantidad de principio activo con lo cual fue cargado cada andamio compuesto por la formulación #2, #4 y #6. Se muestra una tabla distinta a la tabla 16 porque se fabricaron nuevos andamios manteniendo las mismas concentraciones descritas para la formulación #6.

Tabla 34. Miligramos de principio activo por unidad de andamio de 25 mL

Unidad	#2	#4	#6
1	73,84	72,60	72,60
2	73,84	72,60	72,60

Nota: Elaboración propia, 2021

Para determinar la concentración a la cual se encuentra cada cubeta del disolutor, se llevó a cabo por medio de la misma metodología. A cada hora establecida, una hora, tres, seis, doce y veinticuatro horas, se tomaron alícuotas de 10 mL de manera automática por el equipo; de esta alícuota se tomó otra alícuota de 3 mL y se trasladó a un balón aforado de 10 mL para obtener concentraciones diluidas capaces de ser analizadas en el espectrofotómetro. Por medio de las ecuaciones 2 y 3, se logra calcular el valor real de las concentraciones que se encuentran en el equipo del disolutor, las cuales se muestran en la tabla 27.

Tabla 35. Concentración de principio activo liberado a través del andamio

Fórmula	Muestra	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas
2	**1**	21,33	29,12	39,83	59,56
	2	21,80	29,97	40,99	61,26
4	**1**	18,48	28,58	40,68	56,02
	2	18,48	28,58	40,68	56,02
6	**1**	42,4	65,0	65,0	81,1
	2	43,5	66,9	66,9	83,4

Nota: Elaboración propia, 2021

A través de la ecuación 4, se logra determinar la cantidad de miligramos de principio activo (dexketoprofeno trometamol) que fueron liberados a través del andamio con la formulación #2, #4 y #6. Estos resultados se muestran en la tabla 28.

Tabla 36. Cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del andamio

Fórmula	Muestra	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas

2	**1**	19,20	25,91	35,05	51,82
	2	19,62	26,67	36,07	53,29
4	**1**	16,63	25,43	35,80	48,73
	2	16,63	25,43	35,80	48,73
6	**1**	38,14	57,88	57,23	70,53
	2	39,11	59,53	58,86	72,54

Nota: Elaboración propia, 2021

Tabla 37. Promedio de la cantidad de miligramos (mg) de principio activo liberados a través del andamio

Fórmula	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas
2	19,41	26,29	35,56	52,56
4	16,63	25,43	35,80	48,73
6	38,63	58,71	58,05	71,54

Nota: Elaboración propia, 2021

En la tabla 30, presenta el porcentaje de principio activo liberado a través del andamio con respecto del etiquetado cuando se encuentran por encima de la normotermia. Se logra observar que la formulación #2, la cual contiene 4% de quitosano, a la hora libera alrededor del 26% del principio activo, lo cual en comparación con lo presentado en la tabla 22, al encontrarse a 39°C, la liberación en ráfaga a la primera hora aumentó en un 8%. Entre las 3 y las 6 horas, se mantuvo una liberación controlada, pero al llegar a las horas se dio una liberación fuerte, en donde se logra alcanzar el 70% de principio activo liberado.

La formulación #4, al estar bajo condiciones de hipertermia, logra mantener una liberación más controlada del principio activo, lo cual favorece a la calidad del producto, porque al ser de polímeros termorespuesta, la liberación del principio activo ocurre al percibir este estímulo de aumento de temperatura. El tener un mejor control de la liberación del principio activo ante aumentos de la temperatura, provoca que no se sobredosifique a un paciente y de esta manera se evitan efectos no deseados.

En condiciones normales de temperatura, la formulación #6 fue atribuida como la formulación de preferencia, ya que era la que mostró un mejor control sobre la liberación del principio activo conforme pasaba el tiempo. En la tabla 30, se muestra que la formulación #6 realizó una liberación de ráfaga realmente rápida, y para el análisis de las 3 horas ya había liberado alrededor de un 80% del total del principio activo. Dicho comportamiento no es normal, de acuerdo con lo reportado por las demás formulaciones y según los resultados de la tabla 22. A pesar de este error en la manufactura, de igual manera se logra confirmar que ante estímulos de aumento de temperatura, el porcentaje de principio activo liberado si aumenta al ser polímeros termorespuesta.

Lo que causa que se libere un porcentaje mayor de principio activo bajo condiciones de hipertermia, 39°C, es que ocurre una transición de fase, de un estado sólido a un estado tipo gel, que es realmente el hidrogel. Ese proceso es lo que hará, que al igual como se pudo observar en el análisis, que la liberación sea más rápida mientras haya estímulo térmico. En el andamio, la rigidez de la estructura y porosidad organizada, genera que el agua penetre a través de los canales que posee, y de esta manera la liberación que se da es propiamente por el hinchamiento de la matriz polimérica.

Tabla 38. Porcentaje de principio activo liberado a través del andamio con respecto al etiquetado

Fórmula	Muestra	1 hora	3 horas	6 horas	12 horas
2	**1**	26,00	35,10	47,47	70,18
	2	26,57	36,12	48,85	72,17

4	**1**	22,91	35,03	49,31	67,13
	2	22,91	35,03	49,31	67,13
6	**1**	52,53	79,72	78,83	97,14
	2	53,87	81,99	81,07	99,91

Notas: Elaboración propia, 2021

Cinética de liberación del andamio a 39°C.

El análisis de la cinética de liberación se llevó a cabo nuevamente, pero a temperaturas por arriba a la normotermia, en este caso a los 39°C. En la tabla 31, se muestran los valores de los resultados experimentales para obtener los parámetros de las diferentes cinéticas de liberación de la formulación #6, ya que este fue seleccionado como la formulación que cumple de mejor manera con los atributos de calidad para el producto.

Tabla 39. Cinética de liberación para el andamio formulación #6

Cinética	**Orden cero**	**Orden uno**	**Raíz Cúbica**	**Raíz Cuadrada**		**Función de Weibull**	
Tiempo	$A_\infty - A$	$\ln(A_\infty - A)$	$A_\infty^{1/3} - (A_\infty - A)^{1/3}$	**t ½**	**A (mg)**	**ln t**	$\ln\left[\ln\left(\frac{A_\infty}{A_\infty - A}\right)\right]$
1	33,97	3,52	0,93	1	38,63	0	-0,27
3	13,89	2,63	1,76	1,73	58,71	1,09	0,50
6	14,55	2,67	1,73	2,44	58,05	1,79	0,47
12	1,06	0,05	3,15	3,46	71,54	2,48	1,44

Nota: Elaboración propia, 2021

Anteriormente, cuando la formulación fue sometida bajo análisis de los distintos modelos de cinética de liberación a 32°C, la formulación #6 presentó un comportamiento bajo el modelo de la cinética de función de Weibull. Sin embargo, al realizarle el mismo análisis, pero a condiciones

de hipertermia, la formulación presentó un comportamiento más lineal bajo el modelo de raíz cúbica que se presenta en la figura 75. Al presentar dicho modelo, se procede a calcular la constante de Hixson por medio de la siguiente ecuación:

Ecuación 5. Ecuación del modelo cinético Hixson-Crowell

$$\sqrt[3]{A_\infty} - \sqrt[3]{A_\infty - A} = K_H * t$$

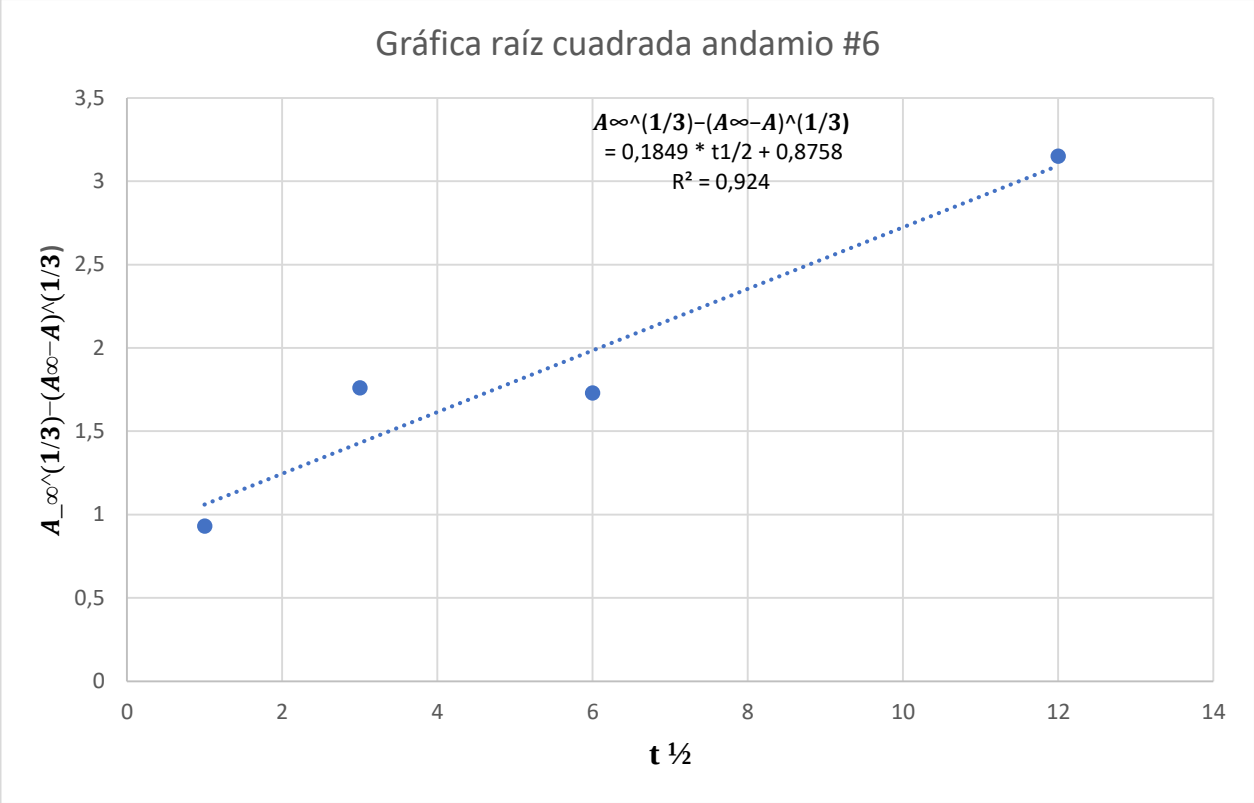
Con base a lo anterior, *A* corresponde a los miligramos de principio activo liberados al tiempo *t* y A_∞ hace referencia a la cantidad de miligramos con que fue cargado el andamio de la formulación #6. Se despeja la ecuación con el par ordenado de la tabla 29, que corresponde a 71,54 miligramos liberados a las 12 horas, para obtener el valor de K_H.

$$\sqrt[3]{72{,}60mg} - \sqrt[3]{72{,}60mg - 71{,}54mg} = K_H * 12h$$

$$K_H = 0{,}26\,\frac{mg}{h^{1/3}}$$

Por lo que se logra identificar la constante de liberación del andamio #6; esto quiere decir que dicho producto libera $0{,}26\,\frac{mg}{h^{1/3}}$ de dexketoprofeno trometamol.

Figura 75. Gráfica raíz cuadrada del andamio #6 a 39°C



Nota: Elaboración propia, 2021

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- Por medio del diagrama de Ishikawa, se lograron establecer los principales desafíos durante el proceso de manufactura, siendo estos los que están relacionados con las materias primas y los procesos, así como la solubilidad del quitosano, concentración del ácido cítrico, solubilidad del principio activo, ajuste del pH, temperatura de adición de los polímeros y la transferencia de la formulación al vidrio reloj. Al controlar dichos parámetros, se logra obtener una formulación con un desempeño satisfactorio.
- Se concluye que las altas concentraciones de ácido cítrico en la formulación de los hidrogeles, provoca ciertas incompatibilidades térmicas a la hora de realizar el análisis DSC, ya que el quitosano encapsula al ácido cítrico, lo que genera que los demás componentes de la formulación en el análisis DSC no se logren detallar.
- Para confirmar si en los análisis DSC se presenta una incompatibilidad de carácter químico es fundamental especificar las concentraciones a las cuales se encuentran los componentes del sistema y corroborar que dicho problema no sea una incompatibilidad química, lo cual se podría reflejar en el TGA al ver una pérdida de masa considerable producto de una descomposición a la temperatura que se observa el evento térmico sospechoso en el DSC.
- Por medio de los resultados del DSC se confirma que se es más beneficioso trabajar y hacer los análisis de TGA únicamente con el andamio, porque las altas concentraciones de ácido cítrico generan enmascaramiento de los demás componentes.
- En los resultados del andamio del análisis TGA se confirma que no se presentan incompatibilidades técnicas entre el quitosano y el ácido acético.
- En el análisis de liberación del principio activo, a los hidrogeles se les dificulta llevar un control sobre la liberación y realizan una liberación en ráfaga a las primeras horas de análisis, lo que lleva a una posible sobredosificación del principio activo.

- El modelo cinético de liberación que mejor se ajusta a la formulación del andamio fue el modelo en función de Weibull.
- Tanto el proceso de manufactura como la estrategia utilizada, permitieron desarrollar una formulación que cumpliera con las especificaciones de desempeño deseadas, la cual es la formulación #6 en forma de andamio; ya que, esta permitió obtener un 80% de liberación de la forma ionizada del principio activo a 24 horas mostrando una liberación controlada a lo largo del tiempo, según se estableció en el QTPP.

Recomendaciones

- A la Universidad Internacional de las Américas se recomienda fomentar proyectos relacionados a la nanotecnología y a la parte de innovación, implementando convenios con industrias farmacéuticas y laboratorios de análisis.
- A la industria nacional innovar en proyectos relacionados al sector nanotecnológico buscando desarrollo y enriquecimiento en el área.
- Con respecto al control de manufactura de la formulación, se recomienda llevar un control sobre ciertas variables, principalmente sobre el pH de la formulación para evitar procesos de precipitación por parte del quitosano y principio activo, y de esta manera, evitar alteraciones en la calidad del producto.
- A pesar que el acido acético fue el agente utilizado para regular el pH de las formulaciones, es importante profundizar en la utilidad del acido cítrico bajo otras técnicas de manufactura distintas a las empleadas en esta formulación.

BIBLIOGRAFÍA

Alpert, N., Kelser, W. y Szymanski, H. (2012). IR: Theory and Practice of Infrared Spectrscopy. New York: Springer Science and Business Media

Apkarian, R., Joy, D., Wang, Z. y Zhou, W. (2006). Fundamentals of scanning electron microscopy (SEM). Zhou W., Wang Z.L. (eds) Scanning Microscopy for Nanotechnology. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-39620-0_1

Benson, H., Grice, J., Mohammed, Y., Namjoshi, S. & Roberts, M. (2019). Topical and Transdermal Drug Delivery: From Simple Potions to Smart Technologies. Current Drug Delvery, 16, 444-460. Doi:10.2174/1567201816666190201143457

Beg, S., Rahman, M., y Panda, S. S. (2017). Pharmaceutical QbD: Omnipresence in the product development lifecycle. *European Pharmaceutical Review*, *22*(1), 58–64.

Caja Costarricense de Seguro Social. (2020). Boletín Terapéutico. Boletín Terapéutico Institucional. 27. ISNN: 1659-3812. Disponible en: https://binasss.sa.cr/27.pdf

Carrero, M., Cardoso, R., Lia, M. y Sabino, M. (2019). Síntesis y caracterización de un novedoso biomaterial de quitosano modificado con aminoácidos. Matéria (Rio de Janeiro), 24(3), e12397. https://doi.org/10.1590/s1517-707620190003.0710

Castillo, L., Vargas, G., Carazo, G., Madrigal, G., Calvo, B., Baltodano, E. (2019). Development of immediate release Rupatadine fumarate 10 mg tablets: A Quality by Design (QbD) approach. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *45*(10), 1674–1681. https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1652637

Castro, S., Calvo, L., Alvarenga, S., Centeno, C., Ramos, M., Vega, J., Zamora, V. & Rojas, M. (2015). Membranas de colágeno y quitosano de fuentes alternativas: evaluación para su uso potencial en ingeniería de tejidos. Tecnología en Marcha, pp. 58-68. (Arellano et al., 2017)

Chakravarthy, K., Boehm, F. & Christo, P. (2018). Nanotechnology: A Promising New Paradigm for the Control of Pain. Pain Medicine, 19(2), 232-243. Doi:10.1093/pm/pnx131

Djuris, J., Ibric, S., & Djuric, Z. (2013). 3—Experimental design application and interpretation in pharmaceutical technology. In J. Djuris (Ed.), *Computer-Aided Applications in Pharmaceutical Technology* (pp. 31–56). Woodhead Publishing. https://doi.org/10.1533/9781908818324.31

Emerich, D. & Thanos, C. (2005). Nanotechnology and medicine. Expert Opinion on Biological Therapy, 3(4), 655-663. Doi.org/10.1517/14712598.3.4.655

Expósito, R. (2010). Quitosanto, un biopolímero con aplicaciones en sistemas de liebración controlada de fármacos. Universidad Complutense de Madrid. https://dialnet.unirioja.es/servlet/dctes?codigo=93549

Farjadian, F., Ghasemi, A., Gohari, O., Roointan, A., Karimi, M., y Hamblin, M. (2018). Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. Nanomedicine. Doi:10.2217/nnm-2018-0120

Farokhzad, O. & Langer, R. (2009). Impact of Nanotechnology on Drug Delivery. ACS NANO, 3(1), 16-20. Doi:10.1021/nn900002m

Food and Drug Administration (FDA). (2007). Guidance for Industry and Review Staff: Target Product Profile – A Strategic Development Process Tool.

Foladori, G. y Záyago, E. (2010). La nanotecnología en México: un desarrollo incierto. Economía, sociedad y territorio, 10(32), 143-178. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-84212010000100006&lng=es&tlng=es.

García, O., Vallejo, B., & Mora, C. (2015). La calidad desde el diseño: Principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales*, *31*(134), 68–78. https://doi.org/10.1016/j.estger.2014.09.005

Goldstein, J. (2012). Practical scanning electron microscopy: electron and ion microprobe analysis. Springer science and business media.

González, M. y Padrón, A. (2019). La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 18(1), 30-44. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=S1729-519X2019000100030&lng=es&tlng=es.

Goyal, R., Macri, L., Kaplan, H. & Kohn, J. (2015). Nanoparticles and Nanofibers for Topical Drug Delivery. Journal of Controlled Release, 240, 77-92. Doi:10.1016/j.jconrel.2015.10.049

Grossman, S. y Porth, C. (2014). Inflamación, reparación tisular y cicatrización de heridas. En Grossman, S. y Porth, C. *Porth Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos* (pp. 596-615) Wolters Kluwer.

Gutiérrez H, de La Vara R. (2010). *Análisis y diseño de experimentos*. Segunda Edición. McGrawHill. México.

Caicedo, J., Guerrero, E. y Guerrero, H. (2017). La Nanotecnología Farmacéutica es una realidad. Dominio de las Ciencias, 3(2), 526-538. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6325874#:~:text=La%20nanotecnolog%C3%ADa%20es%20el%20estudio,de%20fen%C3%B3menos%20y%20sus%20propiedades.

Hernández-Sampieri, R. & Mendoza, C. (2018). Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. McGraw-Hill Interamericana

Hernández, J. y Serrano, O. (2014). La medicina personalizada, la revolución genómica y el Sistema Nacional de Salud. Revista Cubana Salud Pública, 40(4), 379-391. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000400012&lng=es&tlng=pt.

Heng, P. (2018). Controlled release drug delivery systems. Pharmaceutical Development and Technology, 23(9), 833-834. Doi:10.1080/10837450.2018.1534376

Hoogenboom, R. (2014). Temperature-responsive polymers: properties, synthesis and applications. Smart Polymers and Their Applications, 15-44. Doi:10.15.33/9780857097026.1.15

International Conference on Harmonization. (2006). ICH guideline Q9 on quality risk management.

International Conference on Harmonization. (2009). ICH guideline Q8 (R2) Pharmaceutical development.

Krishna, R. y Chang-Sik, H. (2009). pH sensitive hydrogels based on acryl amides and their swelling and diffusion characteristics with drug delivery behavior. Polym. Toro, 62(2), 167-181. Doi:10.1007/s00289-008-0011-1

Kumar, N., & Jha, A. (2018). Quality risk management during pharmaceutical 'good distribution practices' – A plausible solution. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, *56*(1), 18–25. https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2017.12.002

Lechuga, L. (2011). Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud. Biotecnología aplicada a la salud humana: 98-112. http://hdl.handle.net/10261/44635

Leon, M., Alvarado, A., de Armas, J., Miranda, L., Varens, J. y Cuesta del Sol, J. (2015). Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. Revista Finlay, 5(1), 15. http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329

Liechty, W., Kryscio, D., Slaughter, B. & Peppas, N. (2010). Polymers for Drug Delivery Systems. Annual Review Chemical and Biomolecular Engineering, 1(1), 149-173. Doi:10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847

Luca, L. (2019). A new model of ishikawa diagram for quality assessment. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. Doi:10.1088/1757-899X/161/1/012099

Manals, E., Penedo, M. y Giralt, G. (2011). Análisis termogravimétrico y térmico diferencial de diferentes biomasas vegetales. Tecnología Química, 31(2), 180-190. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-61852011000200005&lng=es&tlng=es.

Martínez, J. (2015). Uso de la termografía en la clínica de caballos de deporte. Universidad de Zaragoza. https://zaguan.unizar.es/record/32268/files/TAZ-TFG-2015-3158.pdf

Madrigal, S., Porras, G., Sibaja, M., Vega, J., Vila, A. & Molina F. (2009). Vesículas liposomales estabilizadas con quitosano: estudio electrocinético. Revista Iberoamericana de Polímeros, 11(1), 46-57. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3694092

Medina, C. y López, A. (2018). Biodegradable active materials based on starch and polyvinyl alcohol. Revista Informador Técnico, 82(2), 73-115. https://simposiodematerialespolimericos.com/wp-content/uploads/2020/11/Simposio-IV-1983-Texto-del-articulo-7159-1-10-20181228.pdf#page=7

Namjoshi, S., Dabbaghi, M., Roberts, M., Grice, J., & Mohammed, Y. (2020). Quality by Design: Development of the Quality Target Product Profile (QTPP) for Semisolid Topical Products. *Pharmaceutics*, *12*(3). https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030287

Olaya, E., García, R., Torres, N., Ferro, D. y Torres, S. (2006). Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica, 13(2):69-82. Disponible en: https://redalyc.org/articulo.oa?id=1698/169813258009

Padmaa, M., Preethy, A. y Setty, C. (2019). Release kinetics-concepts and applications. International Journal of Pharmacy Research & Technology, 8: 12-20. http://www.ijccts.org/fulltext/17-1543509004.pdf

Patwardhan, D., Amrutkar, S., Kotwal, T., & Wagh, P. (2017). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 8(9)*:3649-62. https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(9).3649-62

Peña, V. (2016). Sistemas de liberación controlada de medicamentos. Aplicaciones biomédicas. (Trabajo Fin de Grado). https://eprints.ucm.es/id/eprint/49446/

Pineda, P., Bedoa, C. y Rosales, A. (2010). Estimación de los parámetros cinéticos y tiempo de vida de la cáscara de arroz y arcilla mediante la técnica de análisis termogravimétrico (TGA). https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/37686/25662-90028-1-PB.pdf?sequence=2&isAllowed=y

Politis, S., Colombo, P., Colombo, G., & Rekkas, D. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *43*(6), 889–901. https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672

Pramod, K., Tahir, M., Charoo, N., Ansari, S., & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, *6*(3), 129–138. https://doi.org/10.4103/2230-973X.187350

Rodríguez, E. y Villegas, E. (2012). Caracterización de polímeros aplicando el método termogravimétrico. Portal de Revistas Académicas, 2(1). DOI 10.15517/MYM.V2I1.13470

Sánchez, B., Sibaja, M., Vega, J. & Madrigal, S. (2007). Síntesis y Caracterización de Hidrogeles de Quitosano Obtenido a partir del Camarón Langostino (*Pleuroncodes planipes*) con Potenciales Aplicaciones Biomédicas. Revista Iberoamericana de Polímeros, 8(4), 241-267. http://www.ehu.eus/reviberpol/pdf/SEP07/sanchez

Sangshetti, J., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D., & Arote, R. (2017). Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*, *10*, S3412–S3425. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025

Shrivastava, A. (2018). Introduction to Plastics Engineering. Introduction to Plastics Engineering, 1-16. Doi:10.1016/B978-0-323-39500-7.00001-0

Singh, D., Mital, N. & Kaur, G. (2015). Topical Drug Delivery Systems: A Patent Review. Expert Opinion on Therapeutic Patent, 26(2), 213-228. Doi:10.1517/13543776.2016.1131267

Staples, M. (2010). The Concept of Quality-by-Design. In: Huynh, K (eds) Pharmaceutical Stability Testing to Support Global Markets. Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, vol XII. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0889-6_14

Stocker, E., Becker, K., Hate, S., Hohl, R., Schiemenz, W., Sacher, S., … Salar, S. (2017). Application of ICH Q9 Quality Risk Management Tools for Advanced Development of Hot Melt Coated Multiparticulate Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *106*(1), 278–290. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.09.025

Soto, J., Alvarado, P., Vega, J., Redondo, C., Soto, V., Madrigal, S. & Rojas, O. (2018). Caracterización estructural de vesículas modificadas con quitosano. UNICIENCIA, 32(1), 32-45. Doi: https://doi.org/10.15359/ru.32-1.3

Suga, M., Asahina, S., Sakuda, Y., Kazumori, H., Nishiyama, H., Nokuo, T., Alfredsson, V., Kjellman, T., Stevens, S., Cho, H., Cho, Minhyung., Han, L., Che, S., Anderson, M., Schuth, F., Deng, H., Yaghi, O., Liu, Z., Jeong, H., Stein, A., Sakamoto, K., Ryoo, R. y Terasaki, O. (2014). Recent progress in scanning electron microscopy for the characterization of fine structural details of nano materials. Progress in Solid State Chemistry, 42(1-2), 1-21. Doi:10.1016/j.progsolidstchem.2014.02.001

Suvakanta, D., Padala M., Lilakanta, N. y Prasanta, C. (2010). Modelado cinético sobre liberación de drogas de sistemas controlados de suministro de medicamentos. Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research, 67(3): 217-223. ISSN 0001-6837

Uchechi, O., Ogbonna, J. & Attama, A. (2014). Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery. Aplication of Nanotechnology in Frug Delivery. Do:10.5772/58672

Villafuerte, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 42(1), 18-36. Disponible en: https://scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100003&ing=es&tlng=es.

Vega, J. (2007). La nanoectnologia en CR: la experiencia en el LANOTEClX Congreso Nacional de Ciencias. https://www.cientec.or.cr/exploraciones/ponencias2007/JoseRobertoVega.pdf

Venegas, D. (2017). Calorimetría Diferencial de Barrido. Universidad de Concepción de Chile.https://www.researchgate.net/profile/Diego_Venegas_Vasconez/publication/316860989_CALORIMETRIA_DIFERENCIAL_DE_BARRIDO/links/5914a4aeaca27200fe4e8a07/CALORIMETRIA-DIFERENCIAL-DE-BARRIDO.pdf

Yu, L., Amidon, G., Khan, M., Hoag, S., Polli, J., Raju, G., & Woodcock, J. (2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*, *16*(4), 771–783. https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3

Zhang, L., & Mao, S. (2017). Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *12*(1), 1–8. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.07.006