

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	vi
LISTA DE FIGURAS	viii
GLOSARIO	xi
RESUMEN	xiii
ABSTRACT	xiv
INTRODUCCIÓN	1
HIPÓTESIS	4
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVOS PARTICULARES	5
CAPÍTULO 1	6
1 ANTECEDENTES	6
1.1 La diabetes	6
1.1.1 Definición de la diabetes	6
1.2 Costo económico de la diabetes	7
1.3 Diabetes no diagnosticada	9
1.4 Incidencia	10
1.5 Etiología de la diabetes	10
1.5.1 Disfunción de células beta pancreáticas	11
1.6 Criterios de diagnóstico	12
1.7 Clasificación o tipos de diabetes	13
1.7.1 Diabetes tipo 1	13
1.7.2 Diabetes Tipo 2	14
1.7.3 Diabetes gestacional	15
1.7.4 Diabetes secundaria a pancreatitis, patologías endocrinas, desórdenes endócrinos e inducida por medicamentos	15

1.7.5	Diabetes tipo 3 o neurodiabetes.....	16
1.8	Tratamiento de la diabetes.....	17
1.8.1	Metformina.....	19
1.9	Administración de medicamentos.....	21
1.9.1	Liberación controlada de fármacos.....	21
1.10	Biomateriales.....	27
1.10.1	Clasificación de los biomateriales.....	28
1.11	Polímeros biodegradables en los Sistemas de Liberación de Fármacos.....	30
1.12	Conjugados polímero-Ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) (Fármaco).....	31
1.13	Materiales conjugados polímero-fármaco.....	33
1.13.1	Conjugados polialqueno-fármaco.....	37
1.14	Poliuretanos.....	37
1.14.1	Síntesis de Poliuretanos.....	38
1.14.2	Isocianatos.....	40
1.14.3	Segmento Flexible (SF).....	41
1.14.4	Segmento Rígido (SR).....	43
1.14.5	Extensores de cadena.....	44
1.15	Poliuretanos empleados en la liberación controlada de fármacos.....	47
CAPÍTULO 2.....		49
2 CONJUGADOS POLÍMERO-FÁRMACO A BASE DE PLURÓNICO, HMDI Y METFORMINA (SPU-PLU-MET).....		49
2.1	Materiales.....	49
2.2	Síntesis en etapas.....	49
2.3	Determinación de propiedades de SPU-PLU-Met.....	51
2.3.1	Caracterización espectroscópica.....	51
2.3.2	Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR).....	51

2.3.3	Espectroscopia RAMAN.....	51
2.3.4	Resonancia Magnética Nuclear ^1H RMN y ^{13}C RMN.....	51
2.3.5	Espectroscopia de fotoelectrones emitidos por Rayos X (XPS).....	52
2.4	Caracterización Térmica.....	52
2.4.1	Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	52
2.4.2	Análisis Termogravimétrico (TGA).....	53
2.4.3	Análisis Dinámico Mecánico (DMA).....	53
2.5	Caracterización Estructural.....	53
2.5.1	Difracción de Rayos X (DRX).....	53
2.5.2	Microscopía electrónica de barrido de electrones (MEB).....	53
2.6	Estudios de Degradación.....	54
2.7	Evaluación de la Citotoxicidad <i>In-vitro</i>	54
2.7.1	Cultivo celular.....	54
2.7.2	Evaluación de la citotoxicidad.....	55
2.8	Liberación (cesión) de metformina <i>In-vitro</i> de SPU-PLU-MET.....	56
2.9	Resultados y Discusión.....	57
2.9.1	Análisis Espectroscópico FTIR/Raman/RMN.....	57
2.9.2	Resonancia Magnética Nuclear de protón (^1H) y carbono (^{13}C).....	59
2.9.3	Composición elemental superficial por XPS y EDX.....	62
2.9.4	Propiedades Térmicas (DSC, TGA, DMA).....	64
2.9.5	Propiedades Mecánicas Mediante (DMA).....	68
2.9.6	Análisis de Difracción por Rayos X (DRX).....	69
2.9.7	Estudios de degradación.....	70
2.10	59.6±4.04.....	71
2.10.1	Evaluación de la citotoxicidad <i>In-vitro</i>	71
2.10.2	Liberación (cesión) de metformina <i>In-vitro</i> de SPU-PLU-Met.....	73

CAPÍTULO 3.....	76
3 CONJUGADOS POLIMERO-FÁRMACO A BASE DE POLI-CAPROLACTONA, HMDI Y METFORMINA (SPU-PCL-MET)	76
3.1 Materiales.....	76
3.2 Síntesis en etapas.....	76
3.3 Determinación de propiedades de SPU-PCL-Met.....	79
3.3.1 Caracterización espectroscópica.....	79
3.3.2 Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR).....	79
3.3.3 Espectroscopia RAMAN.....	79
3.3.4 Resonancia Magnética Nuclear (^1H) y (^{13}C) RMN	79
3.3.5 Espectroscopia de fotoelectrones emitidos por Rayos X (XPS).....	79
3.4 Caracterización Térmica.....	80
3.4.1 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	80
3.4.2 Análisis Termogravimétrico (TGA).....	80
3.4.3 Análisis Dinámico Mecánico (DMA).....	81
3.5 Caracterización estructural	81
3.5.1 Difracción de Rayos X (DRX).....	81
3.5.2 Microscopia electrónica de barrido (MEB).....	81
3.6 Estudios de degradación	81
3.7 Evaluación de la citotoxicidad In-vitro	82
3.7.1 Cultivo celular.....	82
3.7.2 Evaluación de la citotoxicidad	82
3.8 Liberación (cesión) de metformina In-vitro de SPU-PCL-Met.....	83
3.9 Resultados y discusión.....	84
3.9.1 Análisis espectroscópico FTIR/Raman	84
3.9.2 Resonancia Magnética Nuclear de protón (^1H) y carbono (^{13}C).....	86

3.9.3	Composición elemental superficial por XPS y EDX	89
3.9.4	Propiedades térmicas (DSC, TGA, DMA).....	91
3.9.5	Propiedades Mecánicas Mediante (DMA)	94
3.9.6	Determinación Estructural	96
3.9.7	Estudios de degradación.....	96
3.9.8	Evaluación de la citotoxicidad In-vitro.....	97
3.9.9	Liberación (cesión) de metformina In-vitro de SPU-PCL-Met.....	98
4	CONCLUSIONES	101
5	PERSPECTIVAS.....	102
6	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

RESUMEN

Los sistemas de liberación controlada de fármacos utilizan técnicas innovadoras para tratar enfermedades crónicas (como la diabetes). Al utilizar las mejores características de los fármacos disponibles, y mejorando propiedades físicoquímicas y farmacéuticas, los sistemas de liberación controlada proveen nuevas formas de alcanzar el sitio de acción con mayor eficacia y seguridad al mismo tiempo que disminuyen los problemas relacionados con la medicación. Los conjugados polímero-fármaco son materiales con un gran potencial para ser usados en el campo de la liberación controlada de fármacos ya que poseen un amplio abanico de posibilidades de modificación y pueden ser activados por múltiples mecanismos y factores. En esta tesis se presentan un conjugado poliuretano-urea con metformina (Met) sintetizado mediante el método del prepolímero donde el segmento rígido está compuesto de HMDI-Met y el segmento flexible compuesto de PCL o Pluronic F127. La dosificación del fármaco antidiabético se realizó variando el contenido de segmentos rígidos a base de HMDI-Met (20%, 30%, 40% y 50%) y la biodegradación se estudió a través de segmentos flexibles a base de PCL diol o Pluronic F127. Los resultados obtenidos muestran la inclusión de metformina en la cadena polimérica del poliuretano con formación de enlaces urea en los dos sistemas ensayados (PCL y Pluronic F127) los cuales fueron confirmados por RMN, XPS y DRX. Al aumentar la proporción de segmento rígido se encontró una disminución de la cristalinidad de los materiales, inherente al segmento flexible (PCL y POE, POP) la cual disminuyó hasta obtener materiales amorfos (SR=50%). Por otro lado, los materiales sintetizados tuvieron poco efecto en el crecimiento de células mesenquimales de pulpa dental, siendo incluso menor este efecto en el caso de los materiales sintetizados con PCL como segmento flexible. La citotoxicidad fue menor en los materiales sintetizados con PCL como el segmento flexible. En la liberación se alcanzaron concentraciones cercanas a 45 µg/mL desde los primeros 5 minutos, con liberación sostenida por hasta 7 días. Los conjugados PCL-metformina y Pluronic-metformina mostraron características adecuadas para ser utilizadas como sistemas de liberación de fármacos, donde los perfiles de liberación y las propiedades mecánicas pueden ser moduladas para cumplir los requisitos que los pacientes pudieran necesitar.