



Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Medicina

Departamento de Estudios de Posgrado
Maestría en Ciencias de la Salud

**“Síntesis y caracterización fisicoquímica de un sistema
polimérico de gelatina tipo B, para liberación
controlada de ketamina”**

TESIS

que para obtener el grado de
Maestro en Ciencias de la Salud

Presenta:

M.C. Mario Ángel Rosas Sánchez

Comité de Tutores

Dr. en C. Ma. Victoria Domínguez García

Tutor Académico

Ph. D. Miriam V. Flores Merino

Tutor Interno

M. en C.S. Alfredo Ramírez Bermejo

Tutor Externo

INDICE

Resumen.....	1
Summary.....	2
1. ANTECEDENTES	3
1.1. Ketamina.....	3
1.1.1. Generalidades de la ketamina	1
1.1.2. Farmacodinamia de la ketamina	3
1.1.3. Farmacocinética de la ketamina	7
1.1.4. Efectos clínicos y biológicos de la ketamina.....	10
1.1.5. Usos clínicos de la ketamina	15
1.1.6. Inconvenientes del uso de la ketamina	19
1.2. Sistemas de liberación controlada.....	21
1.2.1. Generalidades de los sistemas de liberación controlada.....	21
1.2.2. Sistemas de liberación controlada por matriz: gelatina tipo B	22
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
3. HIPÓTESIS.....	28
4. OBJETIVOS.....	29
5. JUSTIFICACIÓN.....	30
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
6.1. Diseño de estudio	32
6.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	32
6.3. Procedimientos.....	33
6.3.1. Síntesis del polímero de gelatina tipo B.....	33
6.3.2. Adición de ketamina al sistema polimérico.....	35
6.3.3. Construcción de una curva de calibración de ketamina.....	36
6.3.4. Estudio de la cinética de liberación de ketamina en el medio <i>in vitro</i>	38
6.4. Variables de estudio.....	40
6.5. Implicaciones Bioéticas.....	42
6.6. Recolección de Datos.....	43
6.7. Análisis Estadístico.....	45
7. RESULTADOS.....	46

7.1.	Título corto del artículo enviado.....	46
7.1.1.	Página frontal del manuscrito.....	47
7.1.2.	Carta de envío	50
7.1.3.	Resumen.....	51
7.1.4.	Abstract.....	53
7.1.5.	Introducción.....	55
7.1.6.	Metodología.....	57
7.1.7.	Resultados.....	61
7.1.8.	Discusión.....	63
7.1.9.	Conclusión.....	65
7.1.10.	Agradecimientos.....	66
7.1.11.	Tablas.....	67
7.1.12.	Figuras.....	69
8.	CONCLUSIONES GENERALES.....	71
8.1.	Conclusiones.....	71
8.2.	Limitaciones.....	73
8.3.	Recomendaciones.....	74
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
10.	ANEXOS.....	84
10.1.	Anexo 1. Carta de Autorización del Comité de Ética e Investigación CICMED.....	84
10.2.	Producto de la investigación: Carta de aceptación de capítulo de libro.....	85

RESUMEN

La ketamina es un anestésico intravenoso, que ha sido utilizado a dosis bajas para el manejo del dolor crónico, el tratamiento de la depresión, demencia y crisis convulsivas refractarias entre otras patologías. La vía oral, es la vía de administración preferida por los clínicos, para el empleo de dosis subanestésicas. Sin embargo no existe una presentación comercial disponible para el uso oral de ketamina.

El objetivo del presente trabajo fue la síntesis y caracterización fisicoquímica de un sistema polimérico de gelatina tipo B, para liberación controlada de ketamina oral, así como el análisis de su cinética de liberación, en un modelo *in vitro*.

Se logró sintetizar un potencial excipiente para la administración oral de 50 mg ketamina, utilizando un polímero de gelatina tipo B entrecruzado con glutaraldehído. Las características de su cinética de liberación de primer orden en un modelo *in vitro*, mostraron que el sistema puede ser una opción viable y reproducible para ser utilizado como un sistema de liberación controlada de ketamina oral, al liberar en promedio 50% del fármaco en 40 min.

Aunque el potencial sistema de liberación controlada de ketamina vía oral diseñado, es reproducible y factible para su producción en serie, requiere de su estudio en modelos biológicos para ser utilizado en el campo clínico.

SUMMARY

Ketamine is an intravenous anesthetic, which has been used at low doses for the management of chronic pain, the treatment of depression, dementia and seizures refractory among other pathologies. The oral route is the route of administration preferred by clinicians, for the use of subanesthetic doses. However, there is no commercial presentation available for oral use of ketamine.

The objective of this work was the synthesis and physicochemical characterization of a polymeric system of gelatin type B, for controlled release of oral ketamine, as well as the analysis of its release kinetics, in an *in vitro* model.

It was possible to synthesize a potential excipient for oral administration of 50 mg ketamine, using a type B gelatin polymer crosslinked with glutaraldehyde. The characteristics of its first order release kinetics in an *in vitro* model showed that the system can be a viable and reproducible option to be used as a controlled oral ketamine release system, by releasing on average 50% of the drug in 40 min.

Although the potential orally controlled ketamine controlled release system is reproducible and feasible for mass production, it requires its study in biological models to be used in the clinical field.

1. ANTECEDENTES

1.1. Ketamina

1.1.1. Generalidades de la ketamina

La ketamina es un fármaco derivado de la fenciclidina, fue sintetizado para su uso como anestésico disociativo desde 1965⁽¹⁾. Desde ese entonces, se comercializa como una solución inyectable ácida (pH 3.5 – 5.5) que contiene de cloruro de sodio y cloruro de benzalconio como conservadores. La presentación comercial contiene una mezcla racémica de sus enantiómeros ópticos: *R*(+) y *S*(-). El enantiómero *S*(-), es 3 a 4 veces más potente que su enantiómero dextrógiro y se desnaturaliza a una temperatura de 93° C⁽²⁾.

Aunque posterior a su comercialización, la ketamina fue ampliamente utilizada en el campo de la anestesia, el advenimiento de otros fármacos con menos efectos secundarios y el empleo de la ketamina como droga de abuso⁽³⁾, han mermado su utilización. Actualmente se le han encontrado efectos terapéuticos en el tratamiento del dolor agudo, el dolor crónico y algunos trastornos neurológicos^(4,5) que se describirán más adelante.

1.1.2. Farmacodinamia de la ketamina.

El nombre químico de la ketamina es: clorhidrato de 2-(o-clorofenilo)-2-(metilamino) ciclohexanona⁽⁶⁾, tiene un peso molecular de 238g/mol, un *pKa* de 7.5, parcialmente hidrosoluble y altamente liposoluble⁽²⁾.

El principal mecanismo de acción de la ketamina, involucra su interacción farmacológica con receptores localizados en membranas neuronales del sistema nervioso central, denominados receptores N-metil de aspartato (NMDA). Estos receptores, son complejos proteicos tetraméricos, compuestos por dos subunidades NR1 y 2 subunidades NR2, que en conjunto forman un canal iónico⁽⁷⁾. La activación y apertura de este canal, permite la entrada de calcio y sodio a la neurona y facilita la salida de potasio al espacio extracelular⁽⁸⁾. En un estado de reposo, el dominio extracelular del receptor NMDA se encuentra ocupado por ion magnesio (Mg^{2+}); cambios en el potencial de membrana neuronal, disminuyen la afinidad del Mg^{2+} por el receptor, hasta lograr su disociación del mismo⁽⁸⁾. Así se logra que el dominio extracelular, esté disponible para su unión simultánea de los ligandos glutamato y glicina, los cuales son co-agonistas y se lleva a cabo entonces su activación y apertura^(9,10).

El mecanismo de acción mejor conocido de la ketamina es el bloqueo no competitivo del receptor NMDA⁽⁹⁾. Por lo tanto, la ketamina bloquea las funciones excitadoras del receptor NMDA en sistema nervioso central (SNC), modificando una serie de procesos fisiológicos que incluyen el procesamiento de la memoria, el aprendizaje, el estado anímico, la percepción del dolor, el desarrollo de plasticidad neural, e incluso, el inicio y mantenimiento de fenómenos de sensibilización central asociados a un daño o inflamación de tejidos periféricos⁽¹⁰⁾, entre otros.

Característicamente, el bloqueo de receptores NMDA por la ketamina produce un estado anestésico disociativo. Este efecto clínico se puede explicar en parte, a que el bloqueo NMDA es altamente selectivo e intenso en regiones específicas del SNC como el

hipocampo, tálamo y sistema límbico⁽¹¹⁾. La actividad epileptiforme derivada del bloqueo del receptor NMDA en éstas áreas, sugiere que pudiera existir una desincronización sináptica en áreas emocionales, cuya consecuencia, es el estado anestésico disociativo de la ketamina, un estado mental que Domino describe, después de observar sujetos bajo efectos de la ketamina, quienes no se encuentran dormidos, ni anestesiados, sino más bien disociados de su entorno⁽¹⁾. Por otro lado, Kayama describe que la actividad electroconvulsiva registrada en el electroencefalograma (EEG) de pacientes anestesiados con ketamina, sugiere que la pérdida de la conciencia es semejante a la que experimentan los pacientes con epilepsia de tipo pequeño mal, pues el trazo electroencefalográfico es muy similar en ambos casos⁽¹²⁾. Sin embargo un solo mecanismo de acción resulta insuficiente para explicar los efectos psicotrópicos de la ketamina.

Otro mecanismo de acción de la ketamina, implica un agonismo parcial de receptores opioides tipo μ , justificando en parte la sensación placentera, la analgesia y el efecto sedante de este fármaco. De forma sincrónica, se ha demostrado que la ketamina actúa como un agonista de receptores opioides tipo σ , los cuales están vinculados a la aparición de alucinaciones, actividad electroconvulsiva, disminución y desensibilización del dolor crónico^(7,13). Otros mecanismos descritos por Sleight et al. incluyen interacciones no bien dilucidadas de la ketamina con receptores y neurotransmisores presentes en el sistema SNC. Destaca la modulación de receptores NMDA no dependientes de glutamato, mejor conocidos como receptores AMPA (α -amino-3-hidroxi-5metilisoazol-4-ácido propiónico, por sus siglas en inglés), una modulación del sistema colinérgico, el aumento de la liberación de noradrenalina y dopamina, el bloqueo de canales de Ca^{2+} tipo L y la modulación en la liberación de óxido nítrico (ON) y glutamato⁽¹³⁾.

Otras interacciones de la ketamina a nivel genético neuronal, son la disminución de la sensación dolorosa en modelos de dolor neuropático. El mecanismo descrito es la supresión de la expresión temprana de los genes: zif / 268, c-fos, junB, fosB, c-jun, junD, cuya activación está relacionada con lesiones por fuerzas mecánicas en tejido nervioso. Estos genes se expresan ante la influencia de neurotransmisores liberados en tejido neural, después de una lesión traumática. Uno de los neurotransmisores implicados es el glutamato. La ketamina bloquea la entrada de glutamato a la neurona y modula la expresión de los genes zif / 268, c-fos, junB, fosB, c-jun, junD, modulando así el dolor neuropático⁽¹⁴⁾.

Por otro lado, las lesiones traumáticas o degenerativas del SNC, pueden provocar un tipo de fibrosis llamada cicatriz glial. Esta fibrosis neuronal, se produce por activación de los astrocitos, los cuales son activados por la liberación de la proteína ácida fibrilar glial (PAFG) después de una lesión nerviosa. La cicatriz glial, inhibe la regeneración axonal y protege a la neurona frente a la llegada de células inflamatorias y agentes infecciosos⁽¹⁵⁾. La ketamina limita la activación astrocítica y microglial en situaciones de trauma y enfermedades neurodegenerativas, a través de un decremento en la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (PAFG)⁽¹³⁾. Con base en lo anterior, la ketamina ha sido utilizada como adyuvante en el manejo de trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer⁽⁵⁾.

Se sugiere que la ketamina tiene cierto efecto antiinflamatorio a nivel periférico y puede disminuir la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con sepsis. Durante una infección, tisularmente se induce una disminución en la actividad de la adenililciclase, produciendo un decremento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP), esto conduce a un

aumento en la síntesis y liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interferón gamma (IFN-gamma). EL IFN-gamma y el TNF-alfa son citocinas proinflamatorias asociadas a alteraciones deletéreas en la homeostasis. El decremento del cAMP en tejidos dependientes del sistema beta-adrenérgico, tiene como efecto una caída del gasto cardiaco y el compromiso secundario de las funciones dependientes de la perfusión tisular en pacientes con sepsis. La ketamina atenúa el decremento del cAMP, disminuyendo el deterioro en la funcionalidad de la adenililciclasa, limita la caída del gasto cardiaco y la frena la respuesta inflamatoria sistémica mediada por TNF-alfa y IFN-gamma. Estos hallazgos parecen alentadores en este contexto, pero los mecanismos antiinflamatorios de la ketamina aún no se conocen con precisión⁽¹⁶⁾.

Hasta este punto se puede resumir que la ketamina tiene varios mecanismos de acción centrales y periféricos que se conducen de forma sincrónica e interactúan conjuntamente; originando una amplia gama de efectos clínicos benéficos y adversos en el ser humano, siendo difícil aislar estos efectos por separado de cada mecanismo de acción.

1.1.3. Farmacocinética de la ketamina

Ya que la ketamina es un anestésico intravenoso, la vía de administración más utilizada es la intravenosa (IV), seguida de la vía oral (VO) e intramuscular (IM) y menos frecuentes son las vías nasal (NS), subcutánea (SC), sublingual (SL), transrectal (TR), entre otras⁽¹⁷⁾. Las características particulares de cada vía, se ajustan en gran parte, al objetivo terapéutico y la preferencia del profesional en salud, aprovechando las diferencias en el perfil farmacocinético de la ketamina de acuerdo a la vía de administración utilizada. Si se desea

un rápido inicio y una corta duración del efecto clínico, se preferirá la vía IV. En el caso contrario, si administramos ketamina por vía oral, el tiempo necesario para que se presente el efecto biológico será mayor, pero también la duración del mismo. El primer escenario, se puede ejemplificar clásicamente con el uso de la ketamina como anestésico general y el segundo, en el contexto de la ketamina como adyuvante en el tratamiento del dolor crónico, depresión y adicciones.

Por lo anterior, los parámetros farmacocinéticos de la ketamina, son los correspondientes a la vía IV, descritos a partir de la administración de un bolo intravenoso de 1-2 mg/kg de peso corporal⁽¹⁷⁾. La alta liposolubilidad y distribución en el SNC de la ketamina, determina su rápido inicio de efecto, y una corta vida media α de 2 a 4 min, debido a una rápida distribución de la ketamina a tejidos bien perfundidos⁽⁷⁾. El término de su efecto, oscila en alrededor de 10 minutos posteriores a su administración en el torrente sanguíneo⁽¹⁷⁾. Este comportamiento farmacocinético se corresponde con un modelo de distribución bicompartimental, ya que el fármaco no se acumula en tejidos escasamente perfundidos⁽⁷⁾.

Siguiendo el modelo bicompartimental de distribución de la ketamina, se describe una vida media β de 2 a 4 h, un volumen de distribución en estado estable de 160–550 L/70 kg⁽⁷⁾, una vida media de distribución de 24 s, una vida media de redistribución de 4.7 min, un volumen de distribución $Vd = 3.1$ L/kg, tiempo medio de distribución ($t_{1/2}$) de 11 – 16 min y una escasa unión a proteínas (12%), esto último, garantiza una alta fracción libre del fármaco en plasma⁽¹⁷⁾.

La ketamina tiene un metabolismo hepático, a través de un proceso de N-desmetilación, mediante el sistema del citocromo P450. Una disminución del flujo sanguíneo hepático o la presencia de cirrosis hepática, disminuyen el metabolismo de la ketamina e incrementa su biodisponibilidad, cuando se administra por vía oral. Los metabolitos derivados de la biotransformación de ketamina son la norketamina (80 % de la ketamina es transformada a norketamina), la 4-hidroxi-ketamina y la 6-hidroxi-ketamina⁽⁷⁾. De estos, la norketamina, es una forma activa de la ketamina, pero tres a cinco veces menos potente⁽²⁾. La norketamina es hidroxilada y conjugada hasta volverse hidrosoluble e inactiva. El compuesto hidrosoluble resultante, es excretado junto con el resto de metabolitos vía renal. El aclaramiento descrito es de 12 – 17 ml/kg/min y un tiempo medio ($t_{1/2}$) de eliminación de 2.17 h⁽¹⁷⁾.

Cabe hacer mención que la ketamina ha sido administrada en infusión intravenosa continua, para el mantenimiento del estado anestésico en el contexto quirúrgico y la sedación prolongada en unidades de cuidados intensivos. Algunos modelos teórico-matemáticos, pueden ser utilizados para predecir el comportamiento de la ketamina en infusión continua intravenosa. El simulador Rugloop, es el ejemplo de una herramienta digital de gran utilidad cuando se precisa del mantenimiento del efecto biológico de la ketamina por largos periodos de tiempo. Rugloop, adopta un modelo matemático que permite calcular la vida media sensible al contexto (tiempo necesario para la disminución del 50% de la concentración plasmática de un fármaco, posterior a la suspensión de una infusión continua), la concentración plasmática teórica y otros marcadores farmacocinéticos⁽¹⁸⁾.

La administración parenteral de la ketamina, generalmente es utilizada en contextos fuera de la anestesia, cuando no se dispone de un acceso venoso periférico o se pretende su administración en dosis única. Después de una dosis IM de ketamina, esta sufre un metabolismo de primer paso, que le confiere biodisponibilidad del 93%. El inicio de efecto se alcanza a los 5 minutos, la vida media de la fracción activa es de 1 a 3 h y la duración del efecto clínico es en promedio 2 h⁽¹⁹⁾.

La vía oral es frecuentemente utilizada en el tratamiento del dolor crónico con ketamina. Sin embargo, la biodisponibilidad es solo del 20% por esta vía, el tiempo de inicio de acción oscila en los 30 min y la duración de su efecto es de 4 a 12 h. El retraso en el inicio del efecto en comparación con la vía IV, está determinado por la lenta absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal. El principal metabolito activo, posterior al metabolismo de primer paso en esta vía, es la norketamina⁽¹⁷⁾. La biodisponibilidad de la ketamina por vía sublingual es del 30% y por vía intranasal del 45%⁽¹⁹⁾.

1.1.4. Efectos clínicos y biológicos de la ketamina.

Clásicamente se han descrito los efectos clínicos de la ketamina sobre el SNC, sin embargo como se describirá a continuación, la susceptibilidad de cada sujeto y la dosis administrada, puede dar lugar a distintos efectos biológicos en el organismo.

La ketamina produce un bloqueo de la conducción nerviosa por ketamina, mediante un antagonismo de receptores NMDA. El principal efecto psicotrópico descrito es la anestesia disociativa, un estado caracterizado por un fenómeno de catalepsia, catatonia, analgesia y

amnesia, sin pérdida de la conciencia, lo que diferencia a la ketamina de otros anestésicos clásicos⁽¹⁹⁾. De forma sincrónica, este fármaco produce un patrón epileptiforme en áreas del sistema límbico⁽²⁾. Un sistema neuronal relacionado con las emociones, cambios en la personalidad y la conducta. Esta asociación puede explicar la presencia de sueños vívidos, alucinaciones, experiencias psicodélicas, distorsión de la realidad, euforia, percepciones auditivas, visuales y táctiles alteradas e intensificadas^(5,19).

Las experiencias psicodélicas, místicas, “extracorpóreas” y de “fusión con el entorno” que produce la ketamina a dosis bajas (sub-anestésicas), pueden ser encuadradas en un modelo similar a la esquizofrenia, pero inducida farmacológicamente⁽⁴⁾. Aunque este estado psicodélico es deletéreo en muchos pacientes, usuarios de drogas de abuso, consumen ketamina a dosis subanestésicas para buscar dichos efectos⁽²⁰⁾.

La ketamina impide en cierta medida la actividad del glutamato y glicina (ambos neurotransmisores despolarizantes) a nivel cortical, derivado del bloqueo del receptor NMDA. Sin embargo los efectos del bloqueo de receptores NMDA, depende del sitio donde se lleve a cabo, en la corteza cerebral. Mientras en el sistema límbico, el bloqueo del receptor mencionado produce alucinaciones, en la corteza cerebral tiene un efecto anticonvulsivo. Actualmente la ketamina es utilizada para el tratamiento de estado epilépticos refractarios a otros medicamentos de primera línea⁽²¹⁾.

Por otro lado, ketamina inhibe la recaptación neuronal de catecolaminas en el SNC, conduciendo a un estado hiperadrenérgico cerebral⁽²²⁾. El incremento de catecolaminas, eleva el consumo metabólico de oxígeno cerebral, produce vasodilatación y un aumento en

el flujo sanguíneo encefálico⁽¹⁷⁾. Observaciones iniciales, afirmaban que la ketamina aumentaba la presión intracraneal (PIC), situación que limitó por un tiempo el uso de este fármaco en patologías que cursaban con algún grado de hipertensión intracraneal ⁽²³⁾. Posteriormente dos revisiones sistemáticas publicadas por Cohen et al. y Loflin et al. respectivamente, concluyeron que posterior a la evaluación de ensayos clínicos controlados, no se encontró un aumento significativo de la presión intracraneal con el uso de ketamina en comparación con la administración de opioides en sujetos sanos^(24,25). Un análisis más a fondo de la evidencia disponible, pudo concluir que la ketamina puede aumentar o disminuir el flujo sanguíneo cerebral en algunos pacientes, pero la presión de perfusión cerebral no se ve afectada significativamente. Por otro lado, no hay reportes de dalo neurológico secundario a hipertensión intracraneal por ketamina, salvo en aquellos sujetos con antecedente de hidrocefalia. Resuelta la controversia, solo la hidrocefalia, se considera una contraindicación para el uso de ketamina⁽²⁴⁾.

Clásicamente se ha descrito que los principales efectos de la ketamina sobre el sistema cardiovascular son el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca. El mecanismo, es un bloqueo parcial de la recaptura de catecolaminas. Entonces las catecolaminas aumentan el cronotropismo y las resistencias vasculares periféricas. Sin embargo, el aumento catecolaminérgico, no afecta el inotropismo. Paradójicamente el inotropismo cardiaco se ve disminuido con la administración de ketamina. Este efecto se explica, por un bloqueo directo de la ketamina sobre canales de calcio tipo L, voltaje-dependientes⁽²⁶⁾. Los cambios hemodinámicos, también son dependientes de la dosis utilizada, con dosis anestésicas, se presenta una hipertensión arterial transitoria y un aumento del consumo metabólico de oxígeno en el miocardio. Sin embargo, el estado hipertensivo transitorio, no

es constante en todos los pacientes⁽²⁷⁾. En cambio con dosis subanestésicas de ketamina, existe un aumento discreto de la frecuencia cardiaca, y la presión arterial es leve, sin llegar a cifras de hipertensión⁽²⁸⁾.

Aunque se pudiera hipotetizar que la vasculatura pulmonar pudiera responder al efecto adrenérgico provocado por la ketamina, un ensayo clínico demostró que no hay cambios significativos en la presión arterial pulmonar media y las resistencias vasculares pulmonares con el uso de ketamina⁽²⁹⁾. Así que en la actualidad, se recomienda el uso de ketamina como un fármaco seguro y eficaz para la inducción anestésica en pacientes con hipertensión arterial, especialmente en el paciente pediátrico^(29,30).

Otros efectos conocidos de la ketamina sobre el sistema respiratorio es el aumento de las secreciones y la capacidad para relajar el musculo liso bronquial, aunque son efectos antagónicos, el primero parece ser el de mayor consideración, pues el aumento en las secreciones respiratorias, puede inducir la presencia de crisis asmáticas en la población pediátrica⁽¹⁷⁾. Entonces, se recomienda la administración concomitante de anticolinérgicos con función antisialogoga, en pacientes con hiperreactividad bronquial o asma^(2,5). Además de estos dos efectos, la ketamina tiene escasos efectos en el sistema respiratorio en pacientes sanos. Posterior a la administración del fármaco en bolo IV, pueden existir periodos de apnea intermitente, intercalados con periodos de taquipnea. A pesar de estos, no hay cambios en la presión arterial de CO₂, ni en la vasoconstricción pulmonar hipóxica⁽²⁾, por lo que resulta conveniente su utilización para la inducción anestésica y la sedación en procedimientos que requieren la ventilación espontánea, una importante diferencia con otros inductores anestésicos que pueden producir apnea con facilidad.

Los efectos de la ketamina en el aparato genitourinario, se relacionan con su ingesta oral, por largos periodos de tiempo. Se sugiere que la irritación directa del epitelio urinario por la ketamina o sus metabolitos, pueden causar cistitis intersticial, aumento de la actividad del músculo detrusor, reflujo vesicoureteral, hidronefrosis⁽³¹⁾ y existen casos infrecuentes de efectos secundarios graves como necrosis papilar y falla renal irreversible^(19,31).

Una interacción de la ketamina a destacar, su acción agonista sobre receptores opioides, que en parte, es causante del efecto analgésico de fármaco y en contraparte, está fuertemente asociada con la presencia de mareo, náusea, visión borrosa y cefalea⁽²⁷⁾. La náusea y vómito son los síntomas gastrointestinales más frecuentes asociados al uso de ketamina⁽³²⁾. La interacción de la ketamina con receptores opioides, la liberación de acetilcolina en el tracto gastrointestinal y la inhibición de sistemas dopaminérgicos en el sistema nervioso central, son los mecanismos fisiopatológicos conocidos al respecto⁽²⁷⁾.

Se reportan casos aislados de hepatotoxicidad con el uso crónico de ketamina, la cual está asociada a un aumento progresivo de la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres en el hepatocito⁽³³⁾. Aunque infrecuente, la de dilatación de la vesícula y vía biliar son otros efectos secundarios graves de la ketamina. La fisiopatología parece involucrar una relajación del músculo liso biliar por el bloqueo directo del receptor NMDA⁽³⁴⁾.

Finalmente, algunas investigaciones básicas indican que la ketamina regula la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias, lo que le confiere ciertos efectos antiinflamatorios y analgésicos⁽⁵⁾. La propuesta, involucra la modulación la actividad del factor de necrosis

tumoral α y las interleucinas- 1β y 6, mediante la inhibición del ARN mensajero de macrófagos activados por lipopolisacáridos⁽³⁵⁾. En el caso particular del trauma cerebral, se describe una posible modulación del factor nuclear $\kappa\beta$ y de receptores tipo toll, que limitan el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la activación de células endoteliales y por tanto, la migración de células inflamatorias, tras lesiones cerebrales hemorrágicas. Así los resultados de estudios de experimentación básica parecen alentar la posibilidad de los efectos antiinflamatorios de la ketamina, incluso por su influencia directa en la cascada del ácido araquidónico⁽⁵⁾, aunque no hay estudios al respecto que muestren un efecto clínicamente significativo.

1.1.5. Uso clínicos de la ketamina.

Aunque la ketamina se ha utilizado en distintas áreas de la medicina en humanos y animales, con base en resultados de estudios de experimentación básica, los efectos benéficos clínicamente significativos de este fármaco, se encuentran limitados en muchos casos y rebasados por otros fármacos de primera elección en otros. Aunque la ketamina ha mostrado cierto grado de eficacia y seguridad en el tratamiento de distintas patologías, la *Food And Drug Administration* (FDA por sus siglas en inglés) solo aprueba el uso de este fármaco para la inducción y mantenimiento anestésico en humanos.

Se iniciará con la descripción breve del uso de la ketamina en la anestesia; en este contexto, la vía de administración preferida es la intravenosa. La ketamina IV, tiene un rápido efecto terapéutico, la anestesia disociativa, amnesia y analgesia obtenidas, permiten la realización de procedimientos quirúrgicos menores, sin la necesidad de la asociación con otro

anestésico. Los efectos clínicos conocidos, son dosis-dependientes, dichos efectos solo se observan cuando la concentración plasmática (Cp) supera 0.1 µg/ml. El primer efecto clínico observado es la analgesia, cuando la Cp oscila entre 0.1 y 0.35 µg/ml. Posteriormente la anestesia disociativa se observa cuando la Cp se mantiene entre 0.35 y 0.4 µg/ml. Aunque los efectos secundarios pueden presentarse con dosis mínimas de ketamina, de acuerdo a la susceptibilidad de cada sujeto, la Cp mayor a 0.5 µg/ml, está asociada con manifestaciones de delirio postoperatorio, taquicardia, hipertensión arterial, secreciones bronquiales, etc.⁽¹⁸⁾. De manera independiente a la dosis administrada, el aumento de las secreciones bronquiales posterior a la administración de ketamina, requiere de su tratamiento con fármacos adicionales, para garantizar una permeabilidad de las vías respiratorias en el paciente en estado anestésico⁽²⁾.

La mayoría de los fármacos utilizados para la inducción anestésica, provocan hipotensión de distintos grados. La ketamina es un fármaco de elección para la inducción anestésica en pacientes con algún compromiso cardiovascular que genere hipotensión⁽³⁶⁾, dada la estabilidad hemodinámica que ofrece después de su administración IV⁽²⁾.

Un efecto benéfico de la ketamina cuando se utiliza en el contexto anestésico, es que el mantenimiento de dosis subanestésicas de entre 0.2 a 0.5 mg/kg/h, a través de una infusión continua IV, disminuye el dolor, la náusea y el vómito que pueden presentarse después de una cirugía^(37,38).

Se propone que la administración de ketamina IV previo a una cirugía, disminuye procesos inflamatorios cerebrales que culminan en apoptosis neuronal y microtrombosis de la

vasculatura encefálica. La traducción clínica, es una disminución del riesgo de disfunción cognitiva postoperatoria, en pacientes con ausencia de alteraciones cognitivas conocidas⁽³⁹⁾. Por lo anterior, la ketamina también es una alternativa para la sedo-analgesia en pacientes con trauma cerebral, en quienes resulta particularmente conveniente, un fármaco con escasos efectos hemodinámicos y sobre la presión intracraneal ⁽⁴⁰⁾. En contraparte, los efectos psicotrópicos (alucinaciones vívidas desagradables), hace imprescindible la administración concomitante de benzodiacepinas para antagonizar estos efectos⁽²⁾.

El efecto analgésico de la ketamina, derivado de los múltiples mecanismos de acción descritos, han extendido el uso del fármaco, como un medicamento para el tratamiento de dolor crónico refractario a otras terapias. Este efecto se presenta con mayor consistencia en aquel dolor crónico derivado de alteraciones en las vías nociceptivas, mejor conocido como dolor neuropático. Algunos modelos de dolor neuropático bien descritos, son la neuropatía diabética dolorosa, el dolor asociado a herpes, el síndrome doloroso regional complejo y el dolor en miembro fantasma⁽⁴¹⁾. Estos síndromes dolorosos, se caracterizan entre muchas cosas, por una activación anormal de receptores NMDA, que conllevan un fenómeno de sensibilización de las sinapsis neuronales. Así se perpetúa la sensación dolorosa, hasta originar síntomas como la alodinia, hiperalgesia y disestesias. Estos síntomas son características del dolor neuropático, siendo especialmente difíciles de tratar con analgésicos comunes⁽⁴²⁾.

La administración de ketamina vía oral para el control del dolor crónico, ha tenido un creciente interés en los últimos años. Esta vía es caracterizada por su baja biodisponibilidad, debido a su metabolismo de primer paso y por la formación de

norketamina como metabolito activo. Las dosis de inicio oscilan entre los 10 a 25 mg cada 6 a 8 h y se incrementan de forma progresiva hasta 50 a 100 mg cada 8 h^(43,44). La dosis máxima descrita es de 200 mg cada 6 h⁽⁴⁴⁾. La posología utilizada, se titula con base en la eficacia analgésica obtenida y la presencia de efectos adversos, pues no existe una dosis estandarizada para el manejo del dolor neuropático.

A pesar de que no se dispone de una presentación en cápsulas, tabletas o un medio que facilite la administración oral de ketamina, la literatura describe preparados realizados empíricamente con jarabes de glucosa, que mantienen el fármaco estable por algunos días y que han servido para evaluar el efecto analgésico en algunos modelos de dolor neuropático⁽⁴¹⁾. En contra parte, la incidencia de hasta un 50% de efectos secundarios (alucinaciones, náusea y mareo) limitan el apego terapéutico con esta vía de administración⁽¹⁹⁾. Aunque otra vía de administración utilizada en el dolor crónico, fue la transcutánea, se reveló que su efectividad no fue superior al placebo⁽⁴¹⁾. La administración vía intravenosa en dosis bajas (0.25 mg/kg) es una alternativa a este problema. Sin embargo se tiene el inconveniente de precisar de una vía venosa periférica constante, un problema que no pudo ser resuelto con facilidad⁽¹³⁾.

Además del empleo de la ketamina en la anestesia y el tratamiento del dolor neuropático, el bloqueo del receptor NMDA por este fármaco, ha mostrado ser una alternativa en el manejo de estados epilépticos de más de 24 h de duración, cuando no remiten con el uso de benzodiazepinas, barbitúricos o propofol⁽⁴⁵⁾. Con la ventaja adicional, de una mejor estabilidad hemodinámica en comparación con otros fármacos^(45,46).

Finalmente, el uso de ketamina principalmente vía oral en sujetos con trastornos psiquiátricos parece prometedor. En personas con ansiedad generalizada, la administración de ketamina a dosis bajas y de forma semanal, mejora los síntomas cuando existe resistencia a otras terapéuticas. El mecanismo de acción no se conoce con precisión⁽⁴⁷⁾. Existen algunos estudios que sugieren que la ketamina mejora los síntomas en sujetos con síndrome depresivo mayor^(5,13) y Alzheimer⁽⁵⁾, sin embargo se requieren más ensayos clínicos, con un mejor diseño metodológico para poder evidenciar el verdadero efecto de la ketamina en estos escenarios^(27,48).

1.1.6. Inconvenientes del uso de la ketamina.

Posterior a la comercialización de la ketamina, usuarios de droga de abuso estuvieron rápidamente interesados por un fármaco que provoca alucinaciones y experiencias psicodélicas^(5,19), que no causa depresión respiratoria⁽²⁾ y de fácil acceso, así el uso de la ketamina como droga de abuso⁽²⁰⁾, es uno de los principales inconvenientes de su libre distribución.

Sin embargo, la presencia de dichas experiencias psicodélicas, resultan poco toleradas y desagradables, cuando la ketamina se utiliza con fines terapéuticos⁽⁴³⁾. Un punto a destacar, es que los efectos psicotrópicos secundarios, la náusea y el vómito en conjunto son síntomas deletéreos que se presentan con mayor frecuencia cuando se emplea la vía IV en comparación con la vía oral^(27,43,44). De ahí que se prefiera el empleo de la vía oral cuando se pretenda administrar ketamina por largos periodos de tiempo y con fines no anestésicos.

Por otro lado la administración concomitante de benzodiazepinas y ketamina en el contexto del manejo anestésico y en cuidados intensivos, reduce la incidencia de efectos psicotrópicos desagradables⁽²⁾. Situación que no puede ser evitada en su totalidad, cuando se usa la ketamina en contextos diferentes, como el dolor neuropático o la depresión^(27,43,44), motivo por el cual existe una falta de apego al tratamiento en muchos casos.

Otro inconveniente, es que no existe una presentación comercial de ketamina, para el uso del fármaco por vía oral. La literatura refiere que existen pocos estudios que han logrado la síntesis de formulaciones específicas para esta vía, pero ninguna ha logrado su comercialización^(49,50). Además, no se tienen dosis claramente establecidas cuando al ketamina se utiliza para el tratamiento de patologías fuera de su uso como anestésico, lo cual puede ser un inconveniente al momento de prescribir a un paciente, con un mayor riesgo de producir sobre o infra dosificaciones^(27,41,44).

Finalmente, cabe destacar que la ketamina es utilizada para el tratamiento del dolor crónico, crisis convulsivas, depresión y algunas otras patologías, cuando fármacos de primera línea no muestran eficacia clínica y difícilmente puede ser considerada como un fármaco de primera línea terapéutica^(11,43,47,51).

1.2. Sistemas de liberación controlada.

1.2.1. Generalidades de los sistemas de liberación controlada.

En la industria farmacéutica, se define como liberación controlada de un fármaco, a aquel suministro medido de un compuesto, para alcanzar un nivel terapéutico efectivo en respuesta al tiempo y al estímulo⁽⁵²⁾. El objetivo principal, es mantener una concentración plasmática determinada, a través del control de la liberación un fármaco en el cuerpo⁽⁵³⁾.

Desde el lanzamiento del primer sistema de liberación controlada (SLC) para dextroanfetamina por Smith Klein & French en 1952⁽⁵⁴⁾, se han diseñado múltiples prototipos orales y transdérmicos, cuyo objetivo era obtener un patrón de cinética de liberación de un fármaco de orden cero^(53,55). Así, se evita que los fármacos se absorban rápidamente hasta la circulación sistémica. Permitiendo una teórica liberación constante del medicamento y por tanto, el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas del mismo, dentro de su rango terapéutico. El resultado final es una liberación controlada que evita infra o sobredosificaciones^(55,56).

Aunque en modelos in vitro, se logró obtener una cinética de liberación de orden cero con sistemas de liberación controlada de primera generación (sistemas sintetizados de 1950 a 1980)^(54,57). Estudios subsecuentes en seres humanos, mostraron que las concentraciones plasmáticas de un fármaco administrado vía oral en un excipiente de liberación controlada, no se comportaban de acuerdo al mismo modelo⁽⁵⁴⁾. La razón, es que distintos factores propios de la anatomía del tracto digestivo, imposibilitan una absorción uniforme de un fármaco a lo largo de los intestinos. El paso de un fármaco a través de las vellosidades

intestinales decrece conforme transita del intestino delgado al intestino grueso, de igual manera lo hace su concentración plasmática^(53,54,56). El entendimiento de esta situación, dio lugar al desarrollo de SLC de segunda generación (diseñados entre 1981 y 2010), que incluyen excipientes con una cinética de liberación de primer orden, liberación autorregulada, depósitos biodegradables, liberación geno-dirigida entre otros⁽⁵⁷⁾. Cuyo objetivo fue la adaptación de distintas tecnologías para obtener el mejor perfil farmacocinético de un fármaco para una patología específica⁽⁵⁴⁾. Finalmente, a partir del 2011 a la fecha, se han generado SLC de tercera generación que incluyen sistemas de liberación modulada de péptidos y proteínas, sistemas de cinética de respuesta rápida y algunos otros que responden sensible y específicamente a un estímulo determinado⁽⁵⁷⁾.

En forma general, los SLC pueden ser divididos en dos grandes grupos, de acuerdo al sistema de liberación empleado: los sistemas de liberación controlados por matriz y los sistemas de liberación controlados por reservorio^(52,56). En su gran mayoría, los SLC comparten o combinan uno de los siguientes mecanismo de liberación del fármaco que contiene: difusión, disolución, hinchazón o bombeo osmótico⁽⁵⁶⁾.

1.2.2. Sistemas de liberación controlada por matriz: gelatina tipo B.

El nombre de gelatina realmente se refiere a una familia de moléculas de proteínas solubles en agua, de tipo estructural similar, que están relacionadas en estructura con la proteína de colágeno de la cual se deriva: la gelatina. La gelatina es una proteína purificada que se obtiene del colágeno de animales (incluyendo pescados y aves) mediante hidrólisis parcial alcalina, hidrólisis ácida, hidrólisis enzimática o hidrólisis térmica^(58,59). Contiene un gran

número de aminoácidos tales como la alanina, glicina, prolina, 4-hidroxiprolina, etc., su estructura típica se define como: -Ala-Gly-Pro-Arg-GlyGlu-4Hyp-Gly-Pro. El peso molecular de la gelatina es de 15.000 a 250.000 g/mol, es soluble en agua, ácido acético y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Debido a su naturaleza programable, biodegradable y reabsorbible, las gelatinas son excelentes candidatas para el desarrollo de biomateriales utilizados para aplicaciones farmacéuticas y médicas⁽⁵⁸⁾.

La mezcla heterogénea de péptidos que componen la gelatina, se obtiene de la destrucción de los enlaces de las cadenas polipeptídicas que conforman el colágeno. Existen dos tipos de gelatinas, de acuerdo a la técnica que se utilice para la degradación del colágeno^(58,59). La técnica que implica un tratamiento ácido del tejido, origina la gelatina tipo A, en la cual, los grupos amida del polímero se ven poco afectadas. Por otro lado, el tratamiento alcalino, produce una conversión de los residuos de aspargina y glutamina a aspartato y glutamato en los grupos amida, produciendo la gelatina tipo B (GTB)⁽⁵⁹⁾.

Durante la producción de gelatinas tipo B, las modificaciones en la concentración utilizada, la temperatura y la adición de entrecruzadores y otros adyuvantes, influyen de manera importante en las propiedades finales del producto, permitiendo hasta cierto punto, obtener una gelatina con las características requeridas por el investigador^(59,60).

La gelatina tipo B (GTB), es considerado un sistema de liberación controlada tipo monolítico, que funciona a través de un principio de disolución⁽⁵²⁾. La incorporación de un fármaco a un sistema monolítico de GTB, permite que los depósitos del medicamento se encuentren dispersos a lo largo de las fibras de GTB, que conforman la matriz polimérica.

Así, la disolución de la matriz polimérica resultado de su contacto con líquidos y fuerzas mecánicas, permite la liberación del fármaco inmerso en la red de fibras que la conforman. Por ello, la solubilidad del polímero es la variable clave para el control de la liberación farmacológica, guardando una relación directamente proporcional disolución de la matriz/liberación farmacológica^(52,60).

Los sistemas monolíticos de GTB, tienen la ventaja de liberar fármacos de alto peso molecular, pero tienen la desventaja de presentar dificultades para obtener perfiles de cinética de liberación de orden cero^(52,61), dado que la superficie de disolución del sistema, no es constante durante dicho proceso.

La cinética de liberación de orden cero, se caracteriza por una velocidad constante de liberación de un fármaco de su excipiente⁽¹⁷⁾. La GTB, puede entrecruzarse por medios físicos o químicos para mejorar sus características mecánicas para disminuir su solubilidad y la velocidad de su degradación en un medio acuoso⁽⁵⁸⁾. Así, el entrecruzamiento de la gelatina, modificará la velocidad de liberación de un fármaco contenido en su matriz polimérica.

Actualmente el entrecruzamiento de gelatina puede hacerse por medios físicos, a través de técnicas como el tratamiento deshidro-termal, la radiación ultravioleta⁽⁶²⁾ y el tratamiento con energía de microondas⁽⁶³⁾. O bien, por medios químicos con la adición de glutaraldehído^(58,64), formaldehído, gluceraldehído y carbodiimida entre otros⁽⁵⁸⁾.

Aunque el entrecruzamiento por medios físicos, evita adicionar compuestos a la gelatina que pueden ser tóxicos para el organismo, es difícil controlar el grado de entrecruzamiento⁽⁶⁵⁾. Los compuestos utilizados para el entrecruzamiento químico, incluyen aldehídos (formaldehído, glutaraldehído, gluceraldehídos), poliepóxidos e isocianatos, siendo el glutaraldehído el más utilizado⁽⁵⁸⁾.

El glutaraldehído interacciona con los grupos funcionales de proteínas y carbohidratos, mejorando sus propiedades de tracción⁽⁵⁹⁾. Cuando el glutaraldehído se incorpora a la estructura de una matriz polimérica de gelatina, une los grupos amina libres de lisina e hidroxilisina o bien, los residuos de ácido carboxílico libre de ácido glutámico y aspártico de las moléculas de proteína⁽⁵⁸⁾. El resultado final es una molécula más estable y resistente a los procesos de disolución, aunque modifica en cierta medida la estructura química de proteína original⁽⁶⁶⁾.

En resumen, la gelatina es un compuesto polimérico con características reológicas modificables, que ha sido utilizado como excipiente para la administración oral y parenteral de medicamentos en el contexto de sistemas de liberación controlada con buenos resultados dado su buen perfil de seguridad^(52,57,58,60). Hay antecedentes del empleo de GTB para la síntesis de sistemas monolíticos de liberación controlada de fármacos⁽⁶⁷⁾, el encapsulamiento, recubrimiento y diseño de tabletas con buenos resultados en el campo clínico^(68,69).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Aunque la ketamina es un anestésico endovenoso, es administrado por vía oral, para el manejo refractario de algunos tipos de dolor crónico^(41,43), ansiedad generalizada⁽⁴⁷⁾, depresión⁽²⁷⁾, entre otras patologías que involucran al sistema nervioso central⁽⁵⁾. Haciendo énfasis en que no es un fármaco de primera línea, pero que resulta útil cuando terapéuticas de primera línea no han sido eficaces.

Uno de los principales problemas del uso de la ketamina oral, es la alta incidencia de efectos indeseables. Los efectos adversos, están teóricamente relacionados con altas concentraciones de norketamina en el plasma, dichos efectos limitan el apego terapéutico en una proporción considerable de pacientes^(5,44).

No existe una presentación comercializable de ketamina vía oral. La literatura médica, hace referencia a algunos prototipos de excipientes para ketamina oral, basados en gel agar^(50,70), y gelatina tipo B con glicerol⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, dichos prototipos funcionaron como sistemas de liberación inmediata y no existe el antecedente de un sistema de liberación controlada.

Un sistema de liberación controlada de ketamina oral, podría disminuir la incidencia de efectos secundarios, al modificar la velocidad de liberación del fármaco de su excipiente y por tanto su absorción. La velocidad de liberación de un medicamento de su excipiente, es

una variable determinante para mantener las concentraciones de un fármaco, dentro de su ventana terapéutica.

Las características y propiedades de la gelatina tipo B entrecruzada con glutaraldehído, podría ser una opción factible para limitar la absorción rápida de ketamina oral y por tanto disminuir sus los efectos secundarios.

Siguiendo los parámetros farmacocinéticos descritos para la ketamina oral, sería necesario diseñar un sistema de liberación controlada, que retrasara el tiempo en el que se registra el pico máximo de la concentración de norketamina en el plasma, que corresponde a 30 min⁽⁷⁾. Además, el sistema debiera contener entre 25 y 50 mg de ketamina, que son el promedio de las dosis iniciadas de ketamina vía oral descritas en la literatura^(43,44).

Finalmente, no existe un excipiente para liberación controlada de ketamina oral descrito en la literatura. Derivado de lo anterior, se formula la siguiente **pregunta de investigación:**

¿El sistema polimérico de gelatina tipo B, será un excipiente con las características fisicoquímicas para la liberación controlada de al menos el 50% de la ketamina contenido, durante al menos 40 min?

3. HIPÓTESIS.

Hipótesis nula H_0 :

El sistema polimérico de gelatina tipo B entrecruzada con glutaraldehído, no es un excipiente con las características fisicoquímicas para la liberación de al menos el 50% de ketamina durante al menos 40 min.

Hipótesis alterna H_1 :

El sistema polimérico de gelatina tipo B entrecruzada con glutaraldehído, es un excipiente con las características fisicoquímicas para la liberación de al menos el 50% de ketamina durante al menos 40 min.

4. OBJETIVOS

General:

Diseñar un excipiente polimérico de gelatina tipo B entrecruzada con glutaraldehído, con las características fisicoquímicas para la liberación de al menos el 50% de ketamina durante 40 min, en un medio *in vitro*

Específicos:

Medir la liberación el porcentaje de liberación de la ketamina del excipiente polimérico de gelatina tipo B en un medio *in vitro*.

Medir el tiempo en el que se libera al menos el 50% de ketamina del excipiente polimérico de gelatina tipo B en un medio *in vitro*.

Describir la cinética de liberación de ketamina del sistema polimérico de gelatina tipo B en un medio *in vitro*.

5. JUSTIFICACIÓN

La administración de ketamina oral para el manejo de padecimientos crónicos, ha sido preferida por los profesionales de la salud, pues la incidencia de efectos secundarios es menor en comparación con otras vías de administración^(27,43,44). Existen dos factores principales que explican la menor incidencia de efectos secundarios, el primero es el metabolismo de primer paso de la ketamina a norketamina, un compuesto 3 a 4 veces menos potente que la ketamina⁽²⁾ y el segundo, es que existe un retraso de un promedio de 30 min para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico del fármaco o su metabolito⁽⁷⁾. Un sistema de liberación controlada que aumentara el tiempo de liberación del fármaco de su excipiente en más de 40 min, podría prolongar el tiempo en el que se alcanzaran concentraciones plasmáticas pico de ketamina o norketamina y por tanto disminuir la incidencia de efectos secundarios y mejorar el apego terapéutico.

La gelatina tipo B entrecruzada con glutaraldehído, puede ser una alternativa factible para su uso como excipiente para liberación controlada de ketamina, dadas su características reológicas modificables, su biocompatibilidad y sus antecedentes de uso en la industria alimentaria, farmacéutica y de laboratorio.

Aunque existen reportes de la existencia de excipientes para ketamina oral^(49,50,70), ninguno de estos funciona como un sistema de liberación controlada. Sería novedoso el entrecruzamiento de GTB con glutaraldehído para la síntesis de un excipiente, que no solo resuelva el problema de la falta de un excipiente para ketamina oral en el mercado, sino además, puede mejorar el perfil de seguridad farmacológica de la ketamina.

El diseño y producción de un sistema polimérico de gelatina B entrecruzado con glutaraldehído para la liberación controlada de ketamina, tendría un costo significativamente menor en comparación con otros sistemas diseñados para el mismo fin (sistemas osmóticos, mecánicos, etc.).

Los resultados de una nueva metodología para la síntesis de un sistema polimérico de gelatina tipo B entrecruzada con glutaraldehído, para la liberación controlada de ketamina oral, pudieran contribuir al conocimiento científico disponible y pudieran ser la base para futuros experimentos en la misma línea de investigación.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño de Estudio

Estudio experimental básico.

6.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

No aplica

6.3. Procedimientos

El presente trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e investigación del Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED), de la Universidad Autónoma del Estado de México, con el Registro 2018/12, lo que permitió la realización de dicho trabajo en cuatro etapas:

1. Síntesis de un sistema polimérico de gelatina tipo B
2. Adición de ketamina al sistema polimérico de gelatina tipo B
3. Construcción de una curva de calibración de ketamina
4. Estudio de la cinética de liberación de ketamina en un modelo *in vitro*

6.3.1. Síntesis del sistema polimérico de gelatina tipo B

La materia prima para la elaboración del sistema de liberación controlada, fue un polímero de gelatina tipo B (PGB), comercializado con el nombre: *Gelatin Powder*®, de laboratorios Merck KGaA, Darmstadt, Alemania. El objetivo fue obtener una matriz en estado semisólido, que mantuviera su estabilidad física ante un proceso de incubación a 36.5° C por 30 min, para garantizar su estabilidad al contacto con la temperatura de las mucosas del tracto gastrointestinal y permitir la disolución de la matriz, solo hasta su llegada a la mucosa gástrica por un mecanismo de disolución.

El primer paso fue pesar 50, 40, 30, 5, 4, 3, 0.5, 0.4, 0.3 mg del PGB (soluto), en una balanza analítica (BOECO BBL310) previamente calibrada. Posteriormente se calentaron 50 ml de agua desionizada (solvente) en vasos de precipitados, a temperaturas de 60, 50,

40, 30 y 20° C en un calentador-agitador (Lab Companion HP-3100), la temperatura fue medida mediante un termómetro de mercurio.

Se colocaron las distintas cantidades de PGB en tubos eppendorf de forma individual. Se tomaron muestras de 1 ml de agua desionizada con ayuda de una micropipeta manual 1 – 100 µl (Accumax PRO) y se vertieron en los tubos eppendorf con GTB. Finalmente se agregaron 40 µl de glutaraldehído al 1% como entrecruzador, con ayuda de una micropipeta manual. Los tres componentes fueron mezclas y homogenizadas de acuerdo a lo descrito en la tabla 1.

Tabla 1. Cantidades de gelatina tipo B y temperaturas del agua desionizada utilizadas para sintetizar el sistema polimérico, entrecruzado con 40 µl de glutaraldehído al 1%

Mezcla ^a	Gelatina tipo B (mg)								
	Temperatura (° C)								
60	50	40	30	5	4	3	0.5	0.4	0.3
50	50	40	30	5	4	3	0.5	0.4	0.3
40	50	40	30	5	4	3	0.5	0.4	0.3
30	50	40	30	5	4	3	0.5	0.4	0.3
20	50	40	30	5	4	3	0.5	0.4	0.3

^aMezcla: Los componentes: “x” mg de gelatina tipo B + 1 ml de agua desionizada a “y” temperatura + 40 µl de glutaraldehído al 1%, fueron colocados en tubos eppendorf de forma individual, para su posterior mezcla y homogenización

Una vez que los tubos eppendorf contuvieron “x” mg de gelatina tipo B + 1 ml de agua desionizada a “y” temperatura + 40 µl de glutaraldehído al 1%, fueron colocados en

gradillas y sometidos un proceso de congelamiento a 0° C durante 24 h. Las muestras que lograron un estado líquido semisólido fueron incubadas a 36.5° C, mediante técnica de baño maría. Cada uno de los procedimientos se realizó por triplicado para garantizar su reproducibilidad.

Solamente los tubos eppendorf con 50 mg de PGB + 1ml de agua desionizada a 50° C de temperatura + 40 µl de glutaraldehído al 1%, lograron un completa homogenización y mantuvieron su estado semisólido después del proceso de congelamiento e incubación en esta etapa.

6.3.2. Adición de ketamina al sistema polimérico

En objetivo de esta etapa, fue sustituir el diluyente utilizado en la etapa anterior (agua desionizada) por 50 mg de ketamina. La presentación comercial utilizada fue *Ketalar*® de laboratorios PISA, la cual es una solución acuosa inyectable, con una concentración de 50 mg/ml. Este fármaco se desnaturaliza a 96° C⁽²⁾, por lo que se garantiza su estabilidad al ser calentada a una temperatura máxima de 60° C, como lo requiere la presente metodología.

Se procedió a repetir la metodología de la etapa anterior, mezclando 50 mg de ketamina (1 ml) previamente calentada a 50° C con 50 mg de PGB y 40 µl de glutaraldehído al 1%. El procedimiento se realizó por triplicado para garantizar su reproducibilidad.

6.3.3. Construcción de una curva de calibración de ketamina

Una vez obtenido el potencial sistema de liberación controlada de ketamina, utilizando PGB entrecruzado con glutaraldehído en la etapa anterior, se requiere conocer la cantidad de ketamina, que dicho sistema libera en un medio *in vitro*, que simule las principales características de la mucosa gástrica. El método para conocer la cantidad de ketamina liberada, fue la construcción de una curva de calibración de ketamina.

La curva de calibración es un procedimiento analítico que consiste en la representación gráfica de una señal que se mide en función de la concentración de un analito. Este método compara una propiedad del analito con la de estándares de concentración conocida del mismo analito⁽⁷¹⁾. En este caso se construyó una curva de calibración por nanoespectrofotometría y la propiedad del analito (ketamina) utilizada, fue su espectro máximo de absorción ultravioleta, la cual oscila en una longitud de onda entre 250 y 350 nm⁽⁷²⁾. Conociendo la concentración de la presentación de la ketamina (50 mg/ml) y su absorbancia máxima: longitud de onda de 280nm Se siguió un modelo de regresión lineal determinado por la ecuación $y = mx + b$.

Para la construcción de la curva de calibración de ketamina, se realizaron 5 diluciones de 1 ml de ketamina (presentación comercial original con una concentración de 50 mg/ml), con un volumen específico de solución diluyente (SD), para obtener 5 alícuotas a concentraciones de 2, 4, 6, 8 y 10 mg/ml. La SD, simuló las principales condiciones de la mucosa gástrica: un medio húmedo, con un pH de 2.5 y una temperatura de 36.5° C, ya que posteriormente, la cinética de liberación del potencial sistema de liberación controlada de

ketamina, será descrito en términos de simulación de la mucosa gástrica. Por lo tanto, los componentes utilizados para conformarla (SD), fueron: una solución salina amortiguada por fosfatos (PBS por sus siglas en inglés: *phosphate buffered saline*) de laboratorios PBS; Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, ajustando su pH hasta 2.5 con la adición de ácido clorhídrico (HCL) de laboratorios J.T. Backer. El pH de la SD, fue medido con un potenciómetro Oliva laqua F-71 y la SD fue calentada en un calentador-agitador (Lab Companion HP-3100), la temperatura fue medida mediante un termómetro de mercurio

Una vez obtenidas las alícuotas de ketamina, se tomaron muestras por triplicado de 6µl de cada alícuota y de un control (utilizando como control SD) con ayuda de una micropipeta manual, a los 40, 80, 160, 320 y 1440 min de su preparación y se determinó la absorbancia de cada muestra por nano-espectrofotometría (Nanofotómetro Implen p-360), a una longitud de onda de 280nm (máxima absorción de ketamina), de acuerdo a lo descrito en la tabla 2.

La toma de muestras a los distintos tiempos se hizo con el objetivo de demostrar que la ketamina contenida en un medio ácido no sufre un proceso de degradación que pudiera afectar la cantidad de fármaco disponible y viable, después de su contacto con la mucosa intestinal y sus secreciones ácidas.

Con los valores de absorbancia obtenidos por nano-espectrofotometría, se determinó la ecuación de la pendiente de la curva, que permitiera la adecuada determinación de la cantidad de ketamina contenida en una muestra.

Tabla 2. Concentraciones de ketamina en cada alícuota y tiempo de medición de absorbancia por nano-espectrofotometría a 280 nm.

Tiempo de medición de absorbancia (min)	Concentración de ketamina en alícuota (mg/ml)					
	2	4	6	8	10	Control ^a
40	2	4	6	8	10	Control ^a
80	2	4	6	8	10	Control
160	2	4	6	8	10	Control
320	2	4	6	8	10	Control
1440	2	4	6	8	10	Control

^aControl: El control tuvo las mismas características que la solución diluyente (SD): solución salina amortiguada por fosfatos, con un pH ajustado a 2.5 con la adición de ácido clorhídrico.

6.3.4. Estudio de la cinética de liberación de ketamina en un modelo *in vitro*.

El objetivo de esta etapa, fue describir la cinética de liberación de ketamina del sistema polimérico, en un medio *in vitro* que simulara las principales condiciones de la mucosa gástrica: un medio húmedo con un pH de 2.5 y una temperatura de 36.5° C. Para obtener el medio *in vitro*, se siguió la misma metodología descrita para preparar la SD.

Una vez preparado el medio *in vitro* (MIV) en recipientes de vidrio con tapa, el prototipo del sistema polimérico de gelatina tipo B entrecruzado con glutaraldehído para liberación

controlada de ketamina (SPK) sintetizado en la segunda etapa de la metodología, fue colocado en el medio *in vitro* (MIV). Esperando que bajo un principio de disolución, el SPK, permitiera la liberación controlada de ketamina contenida en su estructura.

Una vez colocado el SPK en el MIV, se obtuvieron muestras seriadas de 6 μ l de la disolución SPK/MIV con ayuda de una micropipeta manual, a los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 min, para su análisis por nano-espectrofotometría, calibrada a una longitud de onda de 280 nm. El valor de absorbancia obtenido, se sustituyó en la ecuación de la pendiente de la curva obtenida en la tercera etapa de la presente metodología, para determinar la concentración de ketamina presente en la disolución SPK/MK. Posterior a la toma de cada muestra seriada de 6 μ l de la disolución SPK/MIV, se desechó todo el MIV del experimento y se repuso totalmente. De esta forma, se garantizó que la nueva medición seriada de la disolución SPK/MIV, sólo reflejara la cantidad de ketamina liberada en el tiempo de medición determinado, para poder describir la cinética de liberación de ketamina del SPK en el MIV.

6.4. Variables de Estudio

Variable Independiente.

Nombre: Concentración de ketamina en la red polimérica de gelatina tipo B entrecruzada con glutaraldehído

Definición teórica: cantidad de soluto que hay en una masa o volumen determinado de solución o solvente.

Definición operacional: concentración de ketamina en mg, por cada gramo de gelatina

Tipo de variable: cuantitativa, continua

Nivel de medición: razón

Variables Dependientes

Nombre: Porcentaje de liberación del ketamina

Definición teórica: medida de la cinética de liberación de un fármaco, contenido dentro de una matriz polimérica de gelatina tipo B, expresada en porcentaje.

Definición operacional: porcentaje de liberación de ketamina de la matriz polimérica de GTB, medida por de Espectrofotometría de UV-Vis.

Tipo de variable: cuantitativa, continua

Nivel de medición: razón

Nombre: Tiempo de liberación de ketamina

Definición teórica: minutos necesarios para la liberación del 50% de ketamina de la matriz polimérica de gelatina B

Definición operacional: tiempo en minutos, necesario para para la liberación del 50% de ketamina de la matriz polimérica de gelatina B

Tipo de variable: cuantitativa, continua

Nivel de medición: razón

Variables Intervinientes

Nombre: Concentración de soluto

Definición teórica: cantidad de soluto en miligramos por cada mililitro de solvente

Definición operacional: cantidad de gelatina tipo B expresada en miligramos, por cada mililitro de solvente (agua desionizada o ketamina)

Tipo de variable: cuantitativa, continua

Nivel de medición: razón

Nombre: Temperatura del solvente

Definición teórica: grado de nivel térmico de un cuerpo

Definición operacional: nivel térmico del soluto (agua desionizada o ketamina) expresada en grados centígrados

Tipo de variable: cuantitativa, continua

Nivel de medición: razón

6.5. Implicaciones Bioéticas

El presente estudio se considera una investigación sin riesgo, de acuerdo con el Artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Científica, donde se considera como una investigación sin riesgo, aquellos estudios en los que se emplean técnicas y métodos de investigación sin ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales en individuos, debido a su carácter *in vitro*.

Sin embargo se intentó minimizar el impacto ambiental utilizando materiales desechables el mayor número de veces posible siempre y cuando, esta medida no afectara la precisión o exactitud de los experimentos.

Se siguieron las normas de para el manejo, tratamiento y minimización de residuos generados en laboratorio del CICMED y la Norma oficial mexicana NOM-007-SSA3-2011, para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.

6.6. Recolección de datos

Se realizó una recolección de datos crudos de las variables de la investigación y con ellos se construyeron tablas para su análisis.

Los instrumentos de medición fueron previamente calibrados antes de su utilización, cuando así lo requirió la metodología. La magnitud de las variables de estudio, se expresó de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades (SI), las variables medidas se presentan en el siguiente cuadro:

Variables medidas, unidades e instrumentos de medición

Variable medida	Unidad de medida	Instrumento de Medición
Peso	Gramo (gr)	Balanza analítica (BOECO BBL310)
Temperatura	Grado Centígrado (° C)	Termómetro mercurial
Absorbancia	Nanómetros (nm)	Nanofotómetro Implen p-360
Tiempo	Minuto (min)	Cronómetro genérico
Grado de acidez	Potencial de hidrogeniones (pH)	Potenciómetro Oliva laqua F-71
Volumen	Mililitro (ml)	Micropipeta manual 1 – 100 µl (Accumax PRO)

La reproducibilidad de las mediciones se garantizó con mediciones por triplicado de los procedimientos realizados, además el investigador fue capacitado para el manejo de los instrumentos de medición y se realizó una estandarización de las técnicas para obtener las mediciones, previo a la realización de los procedimientos de la metodología.

6.7. Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, calculando media, desviación estándar y porcentajes para variables cuantitativas del estudio. Se obtuvo una ecuación para la recta $y = mx + b$, utilizando un análisis de regresión lineal con ayuda del programa estadístico Excel (Office 360®, Microsoft 2019). Los resultados se presentan en tablas y gráficos para su análisis.

7. RESULTADOS

7.1. Título corto del artículo enviado

Liberación controlada de ketamina vía oral

7.1.2. Página frontal del manuscrito

Título del Artículo

Diseño de un Potencial Sistema de Liberación Controlada de Ketamina Vía Oral con Gelatina Tipo B Entrecruzada con Glutaraldehído.

Autores

Mario A Rosas, MD APN*, Miriam V Flores-Merino, PhD**, Alfredo Ramírez, MSc***

Ma. Victoria Domínguez, Dra**

*Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, Estado de México. México

**Facultad de Química. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, Estado de México. México.

***Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México. México.

Autor de Correspondencia

Ma. Victoria Domínguez.

Dirección de Correspondencia: Facultad de Química. Universidad Autónoma del Estado de México. Paseo Colón S/N, Residencial Colón. CP 50120. Toluca de Lerdo, Estado de México. México.

Teléfono: +52 722 212 8027 Ext 134

Email: mvdominguezg@uaemex.mx.

Fondos

Los fondos para la adquisición de los materiales utilizados fueron otorgados por el proyecto 4465-2019, SIEA CIB, de la Universidad Autónoma del Estado de México; además el autor principal tuvo beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Conteo de Palabras

Resumen: 90 palabras

Introducción: 387 palabras

Discusión: 719 palabras

Trabajo completo (Sin resumen ni referencias): 2208 palabras

Título Abreviado

Liberación controlada de ketamina vía oral

Contribuciones de los Autores

Mario A Rosas, este autor contribuyó, a la concepción, planteamiento, diseño, gestión de materiales, elaboración, redacción y análisis crítico del trabajo de investigación.

Miriam V Flores-Merino, este autor contribuyó, al planteamiento, diseño, supervisión, redacción, análisis crítico y aprobación final del trabajo de investigación.

Alfredo Ramírez, este autor contribuyó al planteamiento, diseño, redacción, análisis crítico, y aprobación final del trabajo de investigación.

Ma. Victoria Domínguez, este autor contribuyó, a la concepción, planteamiento, diseño, supervisión, redacción, análisis crítico y aprobación final del trabajo de investigación.

7.1.2. Carta de envío o aceptación

11/11/2019 Gmail - Fwd: AA Submission Confirmation for Design of a Potential System of Controlled Release of Ketamine Orally by Means of Type ...



Mario Rosas <mariosas82@gmail.com>

Fwd: AA Submission Confirmation for Design of a Potential System of Controlled Release of Ketamine Orally by Means of Type B Gelatin, Crisscrossed with Glutaraldehyde

Maria Victoria Dominguez Garcia <mvdominguezg@uaemex.mx>
Para: Mario Rosas <mariosas82@gmail.com>

6 de noviembre de 2019, 20:37

Obtener Outlook para Android

From: em.aa.0.671b54.4590b969@editorialmanager.com <em.aa.0.671b54.4590b969@editorialmanager.com> on behalf of Anesthesia & Analgesia Editorial Office <em@editorialmanager.com>
Sent: Wednesday, November 6, 2019 8:34:23 PM
To: Maria Victoria Dominguez Garcia <mvdominguezg@uaemex.mx>
Subject: AA Submission Confirmation for Design of a Potential System of Controlled Release of Ketamine Orally by Means of Type B Gelatin, Crisscrossed with Glutaraldehyde

Nov 06 2019 09:34PM

Dear Dra. Domínguez,

Your submission entitled "Design of a Potential System of Controlled Release of Ketamine Orally by Means of Type B Gelatin, Crisscrossed with Glutaraldehyde" has been received by the journal editorial office. Your submission has been assigned the following manuscript number: AA-D-19-01812. You will be able to check on the progress of your paper by logging in to Editorial Manager as an author and clicking "Submissions Being Processed."

If any formatting changes are required, you will be alerted that the submission was sent back to the authors along with a list of formatting corrections. Alternatively, if the submission is ready to be sent out for peer-review, you will be alerted when the submission is assigned to one of our section editors.

Your Editorial Manager username is: Your username is: Ma. Victoria Domínguez
Link to retrieve your password: [click here to reset your password](#)

Anesthesia & Analgesia is honored that you have chosen to submit your work to the Journal for consideration.

Kind Regards,
Anesthesia & Analgesia

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Remove my information/details). Please contact the publication office if you have any questions.

7.1.3. Resumen

Antecedentes. La ketamina es un anestésico intravenoso. En dosis subanestésicas, es útil para el manejo del dolor crónico, depresión, demencia y crisis convulsivas refractarias, entre otras patologías. Aunque se prefiere la administración vía oral para el empleo de dosis subanestésicas, no existe una presentación comercial disponible para esta vía. La gelatina tipo B, es un biopolímero derivado de tejidos animales, que ha sido utilizado en la industria farmacéutica, para la elaboración de excipientes enterales y parenterales. Siendo un potencial sistema de liberación controlada de ketamina vía oral.

El objetivo del presente trabajo fue sintetizar un sistema polimérico de gelatina tipo B, para liberación controlada de ketamina oral y el análisis de su cinética de liberación, en un modelo in vitro.

Métodos. Se realizó un estudio de experimentación básica. Se utilizaron distintas concentraciones de un polímero de gelatina tipo B, diluido en agua desionizada a distintas temperaturas y se adicionó glutaraldehído para lograr enlaces covalentes entre las fibras del polímero, hasta obtener una mezcla que resultara en una matriz estable, posterior a un proceso de incubación a 36.5° C. Como paso siguiente, se sustituyó el agua desionizada por ketamina (50 mg), para obtener una matriz de gelatina tipo B, que contuviera dicho fármaco en su estructura. La matriz de gelatina tipo B con ketamina resultante, se colocó en un medio in vitro (medio acuoso que simuló las principales características de la mucosa estomacal: pH de 2.5 y una temperatura de 36.5° C) que permitiera su disolución. La cantidad de ketamina liberada de la matriz polimérica a los 10, 20, 40, 80, 160, 320 y 1440

min, se determinó indirectamente, mediante la cuantificación de su absorbancia por nano-espectrofotometría y se hizo un análisis de su cinética de liberación.

Resultados. Se sintetizó un sistema para liberación controlada de ketamina utilizando 50 mg de gelatina tipo B, 50 mg de ketamina (1 ml) y 40 μ l de glutaraldehído al 1%. El estudio de su cinética de liberación en un modelo in vitro, mostró que el 50% del fármaco se liberó de la matriz de gelatina tipo B en alrededor de 40 min, siguiendo una cinética de liberación de orden cero.

Conclusiones. De acuerdo con los resultados del estudio de la cinética de liberación en un modelo in vitro, el sistema polimérico de gelatina tipo B sintetizado en este estudio, es un potencial excipiente para la liberación controlada de ketamina vía oral, Sin embargo, el prototipo sintetizado, requiere ser estudiado en modelos biológicos, para ser utilizado en el campo clínico.

7.1.4. Abstract

Background. Ketamine is an intravenous anesthetic. In subanesthetic doses it is useful to handle chronic pain, depression, dementia and refractive convulsive crisis; among other pathologies. Even oral administration is preferable for subanesthetic doses; there is no commercial presentation available for this kind of intake. Type B gelatin is a biopolymer that comes from animal tissues which has been used in pharmaceutical industry to develop enteral and parenteral excipients, thus, becoming a potential system for controlled release of ketamine orally.

The purpose of the present study was to synthesize a polymeric system of type B gelatin for controlled release of ketamine orally and to analyze its release kinetics using an in vitro model.

Methods. A basic experimental study was performed. Different concentrations of a type B gelatin polymer were used, diluted in deionized water at different temperatures, adding glutaraldehyde to get covalent bonds among polymer fibers, until obtaining a mixture with a steady-state matrix, after an incubation process at 36.5° C. Afterwards, deionized water was replaced by ketamine (50 mg), in order to obtain a type B gelatin matrix containing such drug in its structure. This product was then placed in an in vitro medium (aqueous medium resembling main features of stomach mucosa: pH 2.5 and temperature of 36.5° C), allowing its dilution. Ketamine released to the polymeric matrix at 10, 20, 40, 80, 160, 320 y 1440 min, was determined indirectly by quantification of its absorbance by nano-spectrophotometry, finally, its release kinetics was evaluated.

Results. A system of controlled release of ketamine was achieved, using 50 mg of type B gelatin, 50 mg of ketamine (1ml) and 40 μ l of glutaraldehyde 1%. Release kinetics study in vitro revealed that 50% of the drug was released from type B gelatin in about 40min, following a zero order release kinetics.

Conclusions. In agreement to the results obtained from the release kinetics in an in vitro model, the polymeric system of type B gelatin synthesized in the present study is a potential excipient for the controlled release of oral ketamine. However, this prototype requires research in biological models in order to be used in clinical field.

7.1.5. Introducción

La ketamina es un derivado de las fenciclidinas, que inicialmente fue utilizado como anestésico intravenoso⁽¹⁾. Su principal mecanismo de acción, es el bloqueo de receptores N-metil de aspartato (NMDA)⁽²²⁾. Sin embargo, se han descubierto interacciones de la ketamina con receptores opioides, aminérgicos, colinérgicos, etc, que contribuyen a la aparición de sus efectos clínicos⁽¹³⁾.

Actualmente, se ha documentado que la ketamina administrada en dosis subanestésicas, es eficaz como tratamiento de segunda línea para algunos modelos de dolor crónico^(41,43,73-76), *status epilepticus*⁽⁴⁵⁾, depresión⁽²⁷⁾, ansiedad generalizada⁽⁴⁷⁾, demencia y otras alteraciones del sistema nervioso⁽⁵⁾. Los profesionales de la salud, prefieren la utilización de ketamina por vía oral, cuando se requieren dosis subanestésicas por largos periodos^(27,41,44). La razón principal, es que la frecuencia de efectos secundarios es menor^(27,43,44).

Aunque existe el antecedente de algunas formulaciones para la administración oral de ketamina en estudios experimentales^(49,50,70), no existe una presentación comercial disponible en el mercado para este fin^(41,43). De forma alternativa, los médicos clínicos han empleado ketamina en solución inyectable diluida en agua o líquidos claros, para su posterior administración oral^(19,41).

La gelatina tipo B (GTB), es un biopolímero obtenido de colágeno de origen animal, a través de un método de tratamiento alcalino^(67,68,77). Sus características de biocompatibilidad, biodegradabilidad, bajo costo y propiedades reológicas modificables,

permiten que la gelatina sea ampliamente utilizada en la industria alimentaria y farmacéutica⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

La GTB ha sido empleada como excipiente para el recubrimiento y encapsulamiento de fármacos, la producción de tabletas^(68,69) y la síntesis de sistemas matriciales para la liberación controlada de medicamentos^(67,78). La incorporación de un fármaco a una matriz polimérica de GTB, es considerado un sistema de liberación controlada (SLC) monolítico, que funciona mediante un principio de disolución^(52,79). El contacto del SLC con fluidos corporales, provoca una disolución del mismo y sincrónicamente, una liberación gradual del medicamento contenido en su estructura matricial^(52,55,58). El objetivo principal de los SLC, es evitar concentraciones plasmáticas elevadas y disminuir efectos adversos^(52,54).

No existen antecedentes del uso de GBT, como excipiente para la liberación controlada de ketamina vía oral. El objetivo principal de este estudio, fue la síntesis de un sistema polimérico de GTB, para liberación controlada de 50 mg ketamina. El objetivo secundario fue describir la cinética de liberación de la ketamina en un modelo in vitro. Hipotetizando, que un sistema polimérico de GTB, funciona como un SLC de ketamina.

7.1.6. Métodos

El estudio fue aprobado para su realización, por el comité de Ética e Investigación de la institución (Registro 2018/12). Su ejecución se dividió en cuatro etapas.

Etapa 1. Síntesis del Sistema Polimérico de Gelatina Tipo B.

El objetivo en esta etapa, fue obtener una matriz en estado semisólido (potencial excipiente), que mantuviera su estado físico estable, después de un proceso de incubación a 36.5° C por 30 minutos. Garantizando así, la estabilidad de la matriz, al estar en contacto con tejidos a temperatura corporal y permitir que la liberación del medicamento contenido en su interior, sea solo consecuencia de su disolución en las secreciones gastrointestinales.

La materia prima para la elaboración del SLC, fue un polímero de GTB, (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Se disolvieron 50, 40, 30, 5, 4, 3, 0.5, 0.4, 0.3 mg de GTB en un mililitro de agua desionizada (solvente). El agua desionizada fue calentada a 60, 50, 40, 30 y 20° C, previo a realizar la mezcla con el soluto (GTB). Finalmente se agregaron 40µl de glutaraldehído al 1% como entrecruzador, para mejorar la estabilidad de la matriz(64). Las mezclas correspondientes fueron homogenizadas, congeladas a 0° C durante 24h y posteriormente incubadas a 36.5° C, por 30 minutos a baño maría. Cada uno de los procedimientos se realizó por triplicado para garantizar su reproducibilidad, buscando la mezcla adecuada de los componentes, hasta obtener una matriz de GTB estable (potencial SLC), después del proceso de incubación descrito.

Etapa 2. Incorporación de Ketamina al Sistema Polimérico de Gelatina Tipo B

Una vez conocida la concentración y temperatura de los componentes que permitieran obtener la matriz polimérica estable en paso anterior, el objetivo de esta etapa, fue sustituir el diluyente (agua desionizada) por 1 ml (50 mg) de ketamina (Ketalar; PiSA Farmacéutica, México) en solución. Este fármaco se desnaturaliza a 96° C, por lo que se garantiza su estabilidad al ser calentada, como lo requiere la presente metodología. El procedimiento se realizó por triplicado para garantizar su reproducibilidad, siguiendo la metodología de la etapa anterior.

Etapa 3. Construcción de la Curva de Calibración de Ketamina.

El método para conocer la cantidad de ketamina liberada del SPK en el medio in vitro (MIV) en la última etapa, fue la construcción de una curva de calibración de ketamina. Para lo anterior, se realizaron 5 diluciones de 1 ml de ketamina, (la cual se comercializa a una concentración de 50 mg/ml), con un volumen específico de solución diluyente (SD), para obtener 5 alícuotas a concentraciones de 2, 4, 6, 8 y 10 mg/ml.

La SD, simuló las principales condiciones de la mucosa gástrica: un medio húmedo, con un pH de 2.5 y una temperatura de 36.5° C. Los componentes utilizados para conformar esta solución, fueron una solución salina amortiguada por fosfatos (PBS) (PBS; Merck KGaA, Darmstadt, Alemania), ajustando su pH hasta 2.5 con la adición de ácido clorhídrico (HCL) (J.T. Backer). El pH fue medido con un potenciómetro Oliva laqua F-71.

Una vez obtenidas las alícuotas de ketamina, se tomaron muestras por triplicado de 6µl de cada alícuota y de un control (utilizando como control SD), a los 40, 80, 160, 320 y 1440 min de su preparación y se determinó la absorbancia de cada muestra por nano-espectrofotometría (Nanofotómetro Implen p-360), a una longitud de onda de 280nm (máxima absorción de ketamina). Finalmente, se calcularon promedios y los valores se utilizaron para obtener la ecuación de la pendiente de la curva, que permitiera la adecuada determinación de la cantidad de ketamina contenida en una muestra, después de ser analizar su absorbancia por nano-espectrofotometría.

Etapa 4. Estudio de la Cinética de Liberación de Ketamina en un Modelo In Vitro.

Posterior a la obtención del sistema polimérico de gelatina tipo B con ketamina (SPK) y la curva de calibración, el objetivo de esta etapa, fue describir la cinética de liberación de ketamina del sistema polimérico en un medio in vitro (MIV). El MIV utilizado, tuvo las mismas características de la SD empleada para la construcción de la curva de calibración.

El SPK se colocó en el MIV y bajo un principio de disolución, el SPK, permitió la liberación controlada de ketamina contenida en su estructura. Se obtuvieron muestras seriadas de 6 µl del producto de la disolución del SPK en el MIV, a los 10, 20, 40, 80, 160, 320 y 1440 min. Se midió la absorbancia de cada muestra por espectrofotometría (280nm), para determinar la cantidad de ketamina liberada. La metodología de esta etapa se realizó por duplicado. Finalmente se describió la cinética de liberación de ketamina del SPK en el modelo in vitro, relacionando los valores de absorbancia obtenidos en esta etapa, con los correspondientes a la concentración de ketamina determinados en la curva de calibración.

Análisis estadístico. Se utilizó estadística descriptiva básica, para el análisis cuantitativo de las variables del estudio. Para la construcción de la curva de calibración y el cálculo de la ecuación de la pendiente de la recta, se utilizó un modelo de regresión lineal simple y el cálculo del coeficiente de correlación R . Los cálculos se hicieron con el paquete estadístico Excel (Office 360®, Microsoft 2019).

7.1.7. Resultados

Finalizada la etapa de síntesis del sistema polimérico de GTB, se obtuvo una muestra estable posterior a su incubación a 36.5° C por 30 min. Los componentes de la matriz estable fueron 50 mg de GTB, 1 ml de agua desionizada a 50° C y 40 µl de glutaraldehído al 1%. Siendo posible sustituir el agua desionizada por 1 ml de ketamina (50mg) en la segunda etapa del estudio experimental.

En la tercera etapa se construyó una curva de calibración, con base en los valores de absorbancia obtenidos para las distintas concentraciones de ketamina, analizadas en diferentes tiempos, como se muestra en la Tabla 1.

La ecuación de la pendiente obtenida fue: $y = 0.1333x + 0.0057$, con un coeficiente de correlación $R = 0.998$, comprobando la linealidad de los valores. Despejando la variable “x” de la ecuación, obtenemos que $x = (y - 0.0057)/0.1133$, donde “x”, es la concentración de ketamina, mientras “y” es la absorbancia obtenida por análisis espectrofotométrico de una muestra.

Con base en la ecuación anterior, se pudo conocer la cantidad de ketamina liberada del SPK en el MIV. El análisis por espectrofotometría de cada muestra tomada a los tiempos 10, 20, 40, 80, 160, 320 y 1440 min, en la última etapa del estudio, mostró que el SPK libera en promedio el 50% del fármaco (25 mg) en los primeros 40 min (Tabla 2), siguiendo una cinética de liberación de primer orden (Figura 1). No obstante, el SPK no libera el 100%

del fármaco en su interior, manteniendo el 27.73% (13.86 mg) de ketamina dentro de la matriz de GTB a las 24h como se muestra en la Figura 2.

7.1.8. Discusión

La gelatina tipo B, se ha utilizado como excipiente para la administración de fármacos vía oral, Chong et al. reportan el uso de una formulación oral/sublingual sintetizada con GTB con glicerol y 25 mg de ketamina, en el manejo de pacientes con dolor neuropático. Sin embargo la formulación se disolvió rápidamente al entrar en contacto con las mucosas, funcionando como un sistema de liberación inmediata. Yanagihara et al. describen el uso de una tableta sublingual de ketamina y Kaneuchi et al. proponen una formulación oral basada en gel de agar. Ambos excipientes funcionaron como sistemas de liberación inmediata de una dosis promedio de 50 mg de ketamina.

La adición de glutaraldehído a la matriz de GTB en el presente estudio, permite la presencia de enlaces covalentes entre las redes del polímero, que aumentan la resistencia del sistema al proceso de disolución⁽⁶⁴⁾, permitiendo que la cinética de la liberación farmacológica del SPK, se comportara como un SLC. La cinética de liberación de orden cero del SPK en el medio in vitro, aunque no es perfecta, apoyó la hipótesis inicial, que propone el funcionamiento del SPK como un sistema de liberación controlada de 50 mg de ketamina. La principal ventaja teórica de prolongar el tiempo necesario para la liberación del fármaco, es que se retrasa la absorción de todo el medicamento contenido en un excipiente, evitando concentraciones plasmáticas elevadas de ketamina y norketamina (principal metabolito de la ketamina después de su metabolismo de primer paso) y por tanto, la presencia de efectos secundarios.

Aunque no existe una dosis bien establecida de ketamina oral, se recomienda iniciar con promedio de 0.5 mg/kg/dosis⁽⁴³⁾ cada 8 a 12 h e ir aumentando la dosis de acuerdo a las necesidades y tolerabilidad del paciente^(43,44), reportándose dosis de hasta 200 mg/6 h⁽⁴⁴⁾. El prototipo para liberación controlada de ketamina oral sintetizado, libera un promedio de 36 mg de ketamina en 24 h, ajustándose a la dosis inicial recomendada en un paciente de 70 kg. Resaltando que el SLC sintetizado, libera ketamina más lentamente en el tiempo, en comparación con otros sistemas de ketamina oral^(49,50,70) e hipotéticamente puede mejorar la tolerabilidad del fármaco.

La metodología descrita es fácilmente reproducible y las materias primas empleadas, son de bajo costo, biocompatibles y ampliamente utilizadas en la industria farmacéutica. Así el sistema para liberación controlada de ketamina oral propuesto, puede ser una opción factible para su producción en serie a bajo costo. Además, la modificación de las concentraciones utilizadas de cada uno de sus componentes, pueden ajustarse a las necesidades de escenarios clínicos particulares y modificar la cinética de liberación de un fármaco.

La principal limitación del prototipo, es que solo se ha probado en un modelo in vitro, el cual semejó las características de la mucosa estomacal, pero es necesario probar el prototipo sintetizado en un modelo in vivo, pues existen otras variables como los movimientos peristálticos y el cambio de las características de la mucosa a largo del tracto gastrointestinal, que pueden jugar un papel importante en la farmacocinética de liberación del excipiente.

7.1.9. Conclusión

De acuerdo con los resultados del estudio de la cinética de liberación en un modelo in vitro, el sistema polimérico de gelatina tipo B sintetizado en este estudio, es un potencial excipiente para la liberación controlada de ketamina vía oral. Los componentes del SLC son de bajo costo, la metodología es reproducible y factible. Sin embargo, se requiere estudiar el prototipo sintetizado en modelos biológicos, antes de poder utilizarlo en seres humanos.

7.1.10. Agradecimientos

Agradecemos a Jesús E. Sánchez, M en C, quien contribuyó a la planeación, elaboración y supervisión de los experimentos de laboratorio.

Agradecemos a Itzel Hernández Escobar, pasante de Lic. Bio-ingeniería contribuyó a la elaboración de los experimentos de laboratorio.

7.1.11. Tablas.

Tabla 1. Mediciones de las Absorbancias de Ketamina Contenidas en el Medio In Vitro ^a

Ketamina	Tiempo de medición				
	40 min	80 min	160 min	320 min	1440 min
2 mg/dl	0.224	0.209	0.226	0.228	0.226
4 mg/dl	0.462	0.448	0.466	0.465	0.453
6 mg/dl	0.669	0.689	0.707	0.67	0.708
8 mg/dl	0.935	0.929	0.939	0.948	0.978
10 mg/dl	1.117	1.078	1.127	1.114	1.126
Control ^b	0	0	0	0	0

^a Los valores se muestran como el promedio de las absorbancias de tres muestras de 6 µl de una solución con distintas concentraciones de ketamina, contenidas en el medio in vitro, en los distintos tiempos de medición. Las mediciones fueron realizadas con un nanoespectrofotómetro calibrado a 280 nm (máxima absorbancia de la ketamina).

^b Control: Se utilizó solución diluyente como un control (solución salina amortiguada por fosfatos, ajustando su pH hasta 2.5 con ácido clorhídrico y a temperatura de 36.5° C).

Tabla 2. Cinética de Liberación del Prototipo de Liberación Controlada de Ketamina

Tiempo de medición	Ketamina liberada (mg)^a	Ketamina liberada acumulada (mg)	% Ketamina liberada^b	% Ketamina liberada acumulado
10 min	13.55 ± 2.13	13.55	27.10 ± 4.26	27.10
20 min	7.96 ± 1.09	21.51	15.92 ± 2.18	43.02
40 min	6.75 ± 0.55	28.25	13.49 ± 1.10	56.51
80 min	4.01 ± 0.51	32.26	8.01 ± 1.02	64.52
160 min	3.06 ± 0.68	35.32	6.12 ± 1.36	70.64
320 min	0.75 ± 0.95	36.08	1.51 ± 1.89	72.15
1440 min	0.06 ± 0.02	36.14	0.12 ± 0.05	72.27

^a Ketamina liberada (mg): Cantidad de ketamina liberada en mg, del prototipo del sistema de liberación controlada de ketamina en distintos tiempos.

^b % Ketamina liberada: Porcentaje de ketamina liberada del prototipo del sistema de liberación controlada de ketamina en distintos tiempos, considerando 50 mg de ketamina como el 100%

7.1.12. Figuras

Figura 1. Cinética de Liberación del Prototipo de Liberación Controlada de Ketamina

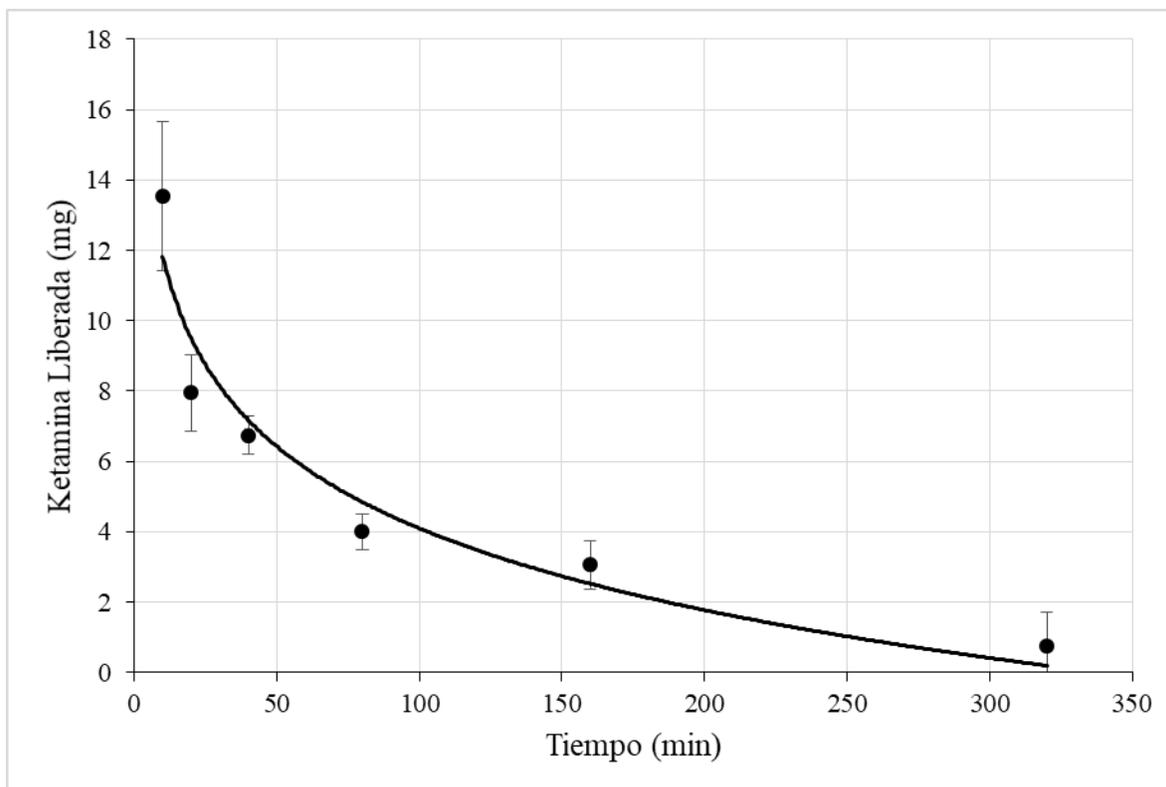
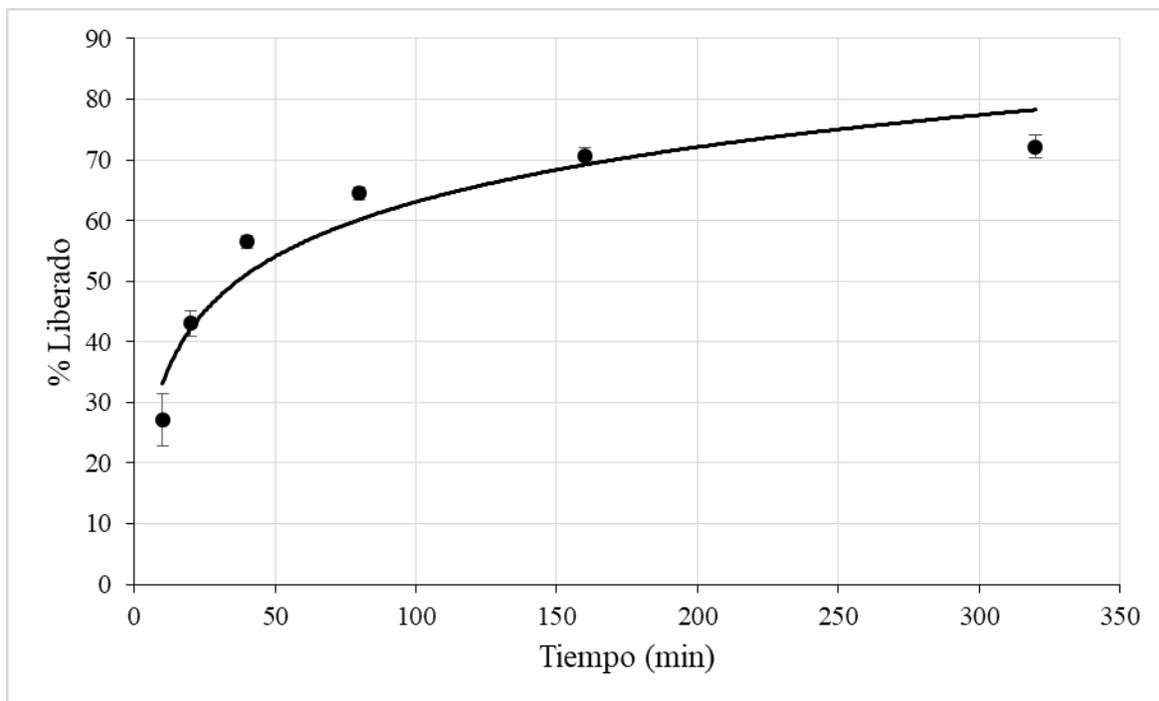


Figura 2. Porcentaje Acumulado de Ketamina Liberada del Prototipo de Liberación Controlada de Ketamina



8. CONCLUSIONES GENERALES

8.1. Conclusiones.

Con base en los resultados obtenidos, se comprueba la hipótesis alterna: El sistema polimérico de gelatina tipo B entrecruzada con glutaraldehído, es un excipiente con las características fisicoquímicas para la liberación de al menos el 50% de ketamina durante 40 min, en un modelo *in vitro*.

Las concentraciones de ketamina en una disolución del SPK/MIV en el tiempo, determinadas indirectamente por nano-espectrometría y de acuerdo con la ecuación para la pendiente de una recta: $y = 0.1333x + 0.0057$, obtenida por un método de construcción de una curva de calibración para ketamina, muestran que el excipiente sintetizado, presenta una cinética de liberación farmacológica de orden cero, aunque no es perfecta. Como se ha señalado en el marco teórico, es difícil obtener una cinética de orden cero, con sistemas monolíticos.

El excipiente para liberación controlada de ketamina libera en promedio 28.25 mg de ketamina en los primeros 40 min, lo que corresponde al 56.51% del total del fármaco contenido (50 mg). Dicho excipiente fue sintetizado con 50 mg de gelatina tipo B + 50 mg (1 ml) de ketamina a 50° C + 40 µl de glutaraldehído al 1%.

El sistema de liberación controlada de ketamina, mantuvo su estabilidad posterior a un proceso de incubación por 24 h a una temperatura de 36.5° C y con un pH de 2.5, infiriendo que el mecanismo de disolución del SPK en el MIV fue el principal responsable de la liberación del fármaco.

Se requiere estudiar el excipiente sintetizado en modelos *in vivo* para corroborar estos resultados y confirmar o refutar la hipótesis que plantea una potencial disminución de efectos secundarios con el uso de este sistema de liberación controlada de ketamina oral, en seres humanos.

8.2. Limitaciones

La principal limitación del presente estudio, fue que el prototipo solo se probó en un medio *in vitro*. Sin embargo, la simulación de las tres principales características de la mucosa gástrica, en las que estaría el prototipo después de su administración oral, puede ofrecer una buena aproximación del comportamiento del SPK en seres humanos. Cabe resaltar, que la experimentación utilizando un MIV ácido, no produjo cambios aparentes en la estabilidad de la molécula de ketamina, al menos en forma teórica; pues las mediciones de la absorbancia no cambiaron significativamente, incluso transcurridas 24 h de haber depositado el SPK en el MIV.

Chong et al. plantean la necesidad de probar la estabilidad física de los prototipos para ketamina oral, en condiciones ambientales de almacenamiento que pudieran dañar la estructura del excipiente. Aunque en el presente estudio no se realizaron pruebas al respecto, el prototipo sintetizado fue sometido a un proceso de incubación de 36.5° C, sin presentar alteraciones en su estructura física macroscópica, pudiendo inferir, que cuenta con cierta capacidad para mantener su estabilidad a temperaturas ambientales considerablemente altas, si se mantuviera en almacenamiento. Sin embargo se requiere de una metodología específicamente diseñada para abordar este tópico de manera objetiva.

8.3. Recomendaciones

Se sugiere interpretar y extrapolar los resultados a seres humanos con precaución, dado que el presente estudio fue realizado en un modelo *in vitro* y requiere probar su seguridad y eficacia en modelos *in vivo*.

Sería conveniente realizar estudios en la misma línea de investigación, buscando mejoras en la cinética de liberación del excipiente sintetizado, a través de la modificación de otras variables o de las características físicas de sus componentes.

A pesar de que la ketamina no es un fármaco de primera línea para el tratamiento de patologías que involucran alteraciones del sistema nervioso central, sigue siendo una opción terapéutica, muchas veces limitada por sus efectos secundarios. Por lo tanto, es justificable continuar investigando alternativas para limitar la presencia de efectos deletéreos de la ketamina, mediante modificaciones en sus parámetros farmacocinéticos a través de sistemas de liberación controlada o modificada.

9. Referencias Bibliográficas.

1. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1965;6(3):279–91.
2. Alvarez-Ríos JJ, Vanegas-Hernández MA, López-Beltrán AM, Manrique-Carmona L. Ketamina: 35 Años Después. *Anest en México.* 2004;Suplemento:60–8.
3. Royo-Isach J, Magrané M, Domingo M, Cortés B. La «keta» (ketamina): del fármaco a la droga de abuso. *Clínica biopsicosocial del consumidor y algunas propuestas terapéuticas. Atención Primaria a la Salud.* 2004;34(3):147–51.
4. Ezquerra-Romano II, Lawn W, Krupitsky E, Morgan CJA. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology.* 2018 Nov;142:72-82
5. Eldufani J, Nekoui A, Blaise G. Nonanesthetic Effects of Ketamine: A Review Article. *Am J Med.* 2018 Dec;131(12):1418-1424
6. Marchesini FA, Williner MR, Mantovani VE, Goicochea HC, Robles JC. Optimización de la Separación Enantiomérica de Ketamina por Electroforesis Capilar usando Carboxi- β -ciclodextrina. *Acta Farm Bonaer.* 2004;23(2):201–5.
7. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine : A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(9):1059–77.
8. MacDonald JF, Miljkovic Z, Pennefather P. Use-Dependent Block of Excitatory Amino Acid Currents in Cultured Neurons by Ketamine. *J Neurophysiol.* 1987;58(2).
9. Islas AA, Jorgensen C, Salinas Stefanon E. Drogas. *Elementos.* 2017;106:21–6.

10. Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, Vazquez-Valls E, González-Castañeda R, Beas-Zaratea C. Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits. *Neurología*. 2012;27(5):301–10.
11. Reich DL, Silvey G. Special Article Ketamine : an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Canadian J Anesth*. 1989;36(2):186–97.
12. Akeju O, Song AH, Hamilos AE, Pavone KJ, Flores FJ, Brown EN, et al. Electroencephalogram Signatures of Ketamine-Induced Unconsciousness. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(6):2414–22.
13. Sleight J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine - more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Crit Care*. 2014;4(2–3):76–81.
14. Belluardo N, Mudo G, Dell’Albani P, Jiang XH, Condorelli DF. NMDA receptor-dependent and -independent immediate early gene expression induced by focal mechanical brain injury. *Neurochem Int*. 1995;26(5):443–53.
15. Guillamón-Vivancos T, Gómez-Pinedo U, Matías-Guiu J. Astrocitos en las enfermedades neurodegenerativas (I): *Neurología*. 2015;30(2):119–29.
16. Hill GE, Anderson JL, Lyden ER. Ketamine inhibits the proinflammatory cytokine-induced reduction of cardiac intracellular cAMP accumulation. *Anesth Analg*. 1998;87(5):1015–9.
17. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacología Básica y Clínica*. 2013. McGraw-Hill Interamericana 2013.
18. Navarrete-Zuazo VM. La alternativa de la ketamina. *Rev Mex Anestesiol*. 2014;37(S1):243–50.
19. Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(3):640–9.

20. Pérez Pérez H, Rubio C, Martín R, Hardisson A. Toxicología de las drogas de síntesis. *Rev Toxicol.* 2003;20(1):182–6.
21. Sabharwal V, Ramsay E, Martinez R, Shumate R, Khan F, Dave H, et al. Epilepsy & Behavior Propofol – ketamine combination therapy for effective control of super-refractory status epilepticus. *Range of Infusion Days. Epilepsy Behav.* 2015;52:264–6
22. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. *Anesth Analg.* 1998;87:1186–93.
23. Green SM, Andolfatto G, Krauss BS. Ketamine and Intracranial Pressure: No Contraindication Except Hydrocephalus. *Ann Emerg Med.* 2015;65(1):52–4.
24. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, Doyle-waters MM, Rose NGW, Hohl CM. The Effect of Ketamine on Intracranial and Cerebral Perfusion Pressure and Health Outcomes : A Systematic Review. *Ann Emerg Med.* 2015;65(1):43–51.
25. Loflin R, Koyfman A. When Used for Sedation, Does Ketamine Increase Intracranial Pressure More Than Fentanyl or Sufentanil? *Ann Emerg Med.* 2015;65(1):55–6.
26. Alexander E, Leung JG. Ketamine Use in the Intensive Care Unit. *AACN Adv Crit Care.* 2018;29(2):101–6.
27. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *The Lancet Psychiatry.* 2018;5(1):65–78.
28. Liebe T, Li S, Lord A, Colic L, Krause A, Batra A, et al. Factors influencing the cardiovascular response to subanesthetic ketamine: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(11):909–18.
29. Friesen RH, Twite MD, Nichols CS, Cardwell KA, Pan Z, Darst JR, et al.

- Hemodynamic response to ketamine in children with pulmonary hypertension. *Pediatr Anesth.* 2016;26(1):102–8.
30. Williams GD, Friessen RH. Administration of ketamine to children with pulmonary hypertension is safe : pro-con debate. *Pediatr Anesth.* 2012;22(11):1042–52.
 31. Cheung RYK, Lee JHS, Pang AWL, Chung TKH. Urinary symptoms and impaired quality of life in female ketamine users : persistence after cessation of use. *Hong Kong Med J.* 2011;17(4):267–73.
 32. Thorp AW, Brown L, Green SM. Ketamine-Associated Vomiting. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(1):15–8.
 33. Bell RF. Ketamine for chronic noncancer pain : concerns regarding toxicity. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012;6:183–7.
 34. Hewitt NA, Hons M, Cox P. Recurrent Subanesthetic Ketamine Infusions for Complex Regional Pain Syndrome Leading to Biliary Dilation, Jaundice, and Cholangitis: A Case Report. *Anesth Analg Pract.* 2018;10(7):168–70.
 35. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greemberg L, Yardeni IZ, et al. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth.* 2007;99(4):522–7.
 36. Miller M, Kruit N, Hons M, Heldreich C, Bris M. Hemodynamic Response After Rapid Sequence Induction With Ketamine in Out-of-Hospital Patients at Risk of Shock as De fi ned by the Shock Index. *Ann Emerg Med.* 2016;68(2):181–2.
 37. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Anesthesia : Essays and Researches Ketamine : Current applications in anesthesia , pain , and critical care. *Anesth Essays Res.* 2014;8(3):283–90.
 38. Bell R, Dahl J, Moore R, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative

- pain (Review). Cochrane Libr. 2006;(1).
39. Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B, Puhan M. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018 Oct;62(9):1182-1193.
 40. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The Ketamine Effect on ICP in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2014 Aug;21(1):163-73
 41. López-Millán JM, Sánchez-Blanco C. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2007;14(1):45–65.
 42. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
 43. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in Chronic Pain Management: An Evidence-Based Review. *Anesth Analg*. 2003;97:1730–9.
 44. Neira Reyna F, Ortega García JL, Neira Ortega B. La ketamina en el tratamiento del dolor crónico según medicina basada en la evidencia. *Rev la Soc Española del Dolor* [Internet]. 2016;23(6):292–306. Available from: http://gestoreditorial.resed.es/DOI/PDF/ArticuloDOI_3462.pdf
 45. Höfler J, Rohracher A, Kalss G, Zimmermann G, Dobesberger J, Pilz G, et al. (S) - Ketamine in Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus : A Retrospective Study. *CNS Drugs*. 2016;30:869–76.
 46. Sabharwal V, Ramsay E, Martinez R, Shumate R, Khan F, Dave H, et al. Propofol-ketamine combination therapy for effective control of super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;52:264–6.

47. Shadli SM, Kawe T, Martin D, Mcnaughton N, Neehoff S, Glue P. Ketamine Effects on EEG during Therapy of Treatment-Resistant Generalized Anxiety and Social Anxiety. 2018;21:717–24.
48. Mccloud T, Caddy C, Jochim J, Rendell J, Diamond P, Shuttleworth C, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9).
49. Chong C, Chung SA, Page-Sharp M, Jenkins B, Ilett KF. Development of a Sublingual / Oral Formulation of Ketamine for Use in Neuropathic Pain. *Clin Drug Investig.* 2009;29(5):317–24.
50. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, et al. Plasma Concentration Profiles of Ketamine and Norketamine after Administration of Various Ketamine Preparations to Healthy Japanese Volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24:37–43.
51. Song D, He A, Xu R, Xiu X, Wei Y. Efficacy of Pain Relief in Different Postherpetic Neuralgia Therapies : A Network Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2018;21:19–32.
52. Huynh CT, Lee D. Controlled Release. In: *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials.* Springer; 2014. p. 1–12.
53. Perrie Y, Rades T. Controlling drug delivery. In: Perrie Y, Rades T, editors. *Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting.* Second. Pharmaceutical Press; 2012. p. 1–24.
54. Park K. The Controlled Drug Delivery Systems: Past Forward and Future Back. *J Control Release.* 2015;190:3–8.
55. Saez V, Hernáez E, López L. Liberación controlada de fármacos. *Aplicaciones*

- biomédicas. *Rev Iberoam Polímeros*. 2003;4(2):111–22.
56. Fager C, Olsson E. Soft materials and coatings for controlled drug release. In: Chen EY, Liu WF, Megido L, Díez P, Fuentes M, Fager C, et al., editors. *Nanotechnologies in Preventive and Regenerative Medicine*. Elsevier Inc.; 2018. p. 245–60.
57. Yun YH, Lee BK, Park K, Lafayette W. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. *J Control Release*. 2016;10(219):2–7.
58. Foox M, Zilberman M. Drug delivery from gelatin-based systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(8):1–17.
59. Chato-Astrain J, Carriel V, Duran-Herrera D, García-García O, Sánchez-Porras D, Diaz-Ramos M, et al. Gelatin-crosslinked hydrogels for Tissue Engineering applications. A preliminary Study. *Actual Medica*. 2018;103(803):9–12.
60. Ishizawa C, Nakamatsu J. Matrices Poliméricas para Liberación Controlada de Sustancias Activas. *Rev Química*. 2002;13–23.
61. Jantzen G, Robinson J. Sustained- and controlled-release drug delivery systems. In: Banker GS, Rhodes CT. *Modern Pharmaceutics*. Marcel Dekker Ed. 2002.
62. Welz MM, Ofner III CM. Examination of Self-Crosslinked Gelatin as a Hydrogel for Controlled Release. *J Pharm Sci*. 1992;81(1):85–90.
63. Vandelli MA, Romagnoli M, Monti A, Gozzi M, Guerra P, Rivasi F, et al. Microwave-treated gelatin microspheres as drug delivery system. *J Control Release*. 2004;96:67–84.
64. López-Gallego F, Guisán JM, Betancor L. Glutaraldehyde-Mediated Protein Immobilization. In: *Immobilization of Enzymes and Cells Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. 2013. p. 33–41.

65. Kuijpers AJ, Engbers GHM, Krijgsveld J, Zaat SAJ, Dankert J, Feijen J. Cross-linking and characterisation of gelatin matrices for biomedical applications. *J Biomater Sci.* 2000;11(3):225–43.
66. Hwang Y, Granelli J, Lyubovitsky J. Effects of Zero-Length and Non-Zero-Length Cross-Linking Reagents on the Optical Spectral Properties and Structures of Collagen Hydrogels. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2012;4(1):261–7.
67. Smith AM, Moxon S, Morris GA. Biopolymers as wound healing materials. In: *Wound Healing Biomaterials.* Elsevier Ltd; 2016. p. 261–87.
68. Mariod AA, Fadul H. Review: Gelatin, source, extraction and industrial applications. *ACTA Scientiarum Pol Technol Aliment.* 2013;12:135–47.
69. Elzoghby AO. Gelatin-based nanoparticles as drug and gene delivery systems : Reviewing three decades of research Gelatin-based nanoparticles as drug and gene delivery systems : Reviewing three decades of research. *J Control Release.* 2017;172(3):1075–91.
70. Kaneuchi M, Kohri N, Senbongi K, Sakai H, Iseki K. Preparing and Evaluation of Oral Dosage Form of Ketamine Considering Simplicity for Preparation in Hospital and Ease for Patients to Take (1) \ Preparations Using Agar \. *Yakugaku Zasshi.* 2005;125(2):187–96.
71. Harris DC. *Quantitative Chemical Analysis.* 8th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 2010. 719 p.
72. ANMAT Ministerio de Salud de la Nación. *Farmacopea Argentina. Vol II. 7a ed.* 2018.
73. O Connell N, Wand B, Mcauley J, Marston L, Moseley G. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome- an overview of

- systematic reviews (Review). *Cochrane Libr.* 2013;(4):1–68.
74. Alviar M, Dungca M, Hale T. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev Protoc.* 2007;(1):1–52.
75. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Bjo S, Petersen-felix S, Arendt-nielsen L, et al. Chronic Phantom Limb Pain : The Effects of Calcitonin , Ketamine , and Their Combination on Pain and. *Anesth Analg.* 2008;106(4):1265–73.
76. Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg.* 2019;129(1):241–54.
77. Chancharern P, Laohakunjit N, Kerdehoechuen O, Thumthanaruk B. Extraction of type A and type B gelatin from jellyfish (*Lobonema smithii*). *Int Food Reasearch J.* 2016;23(1):419–24.
78. Echave MC, Hernáez-Moya R, Iturriaga L, Pedraz JL, Lakshminarayanan R, Dolatshahi-Pirouz A, et al. Recent advances in gelatin-based therapeutics. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;8:773–9.
79. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-addo K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts.* 2012;2(4):175–87.

10. ANEXOS

10.1. Carta de autorización del Comité de Ética en Investigación CICMED



Universidad Autónoma del Estado de México
 Centro de Investigación en Ciencias Médicas
 Comité de Ética en Investigación

Toluca, México a 23 de agosto de 2018.

MARIO ÁNGEL ROSAS SÁNCHEZ

Presente

Investigador responsable del protocolo 2018 P05 de tesis de Maestría en Ciencias de la Salud **Síntesis y caracterización fisicoquímica de un sistema polimérico de gelatina tipo B, para liberación controlada de ketamina.**

Por éste conducto se le comunica que fue revisado y **aprobado** por el Comité de Ética en Investigación del CICMED, ya que cumple con los aspectos éticos y metodológicos acorde a la investigación científica, quedando registrado con el número **2018/12**. Dicha investigación se desarrollará bajo su responsabilidad, con el compromiso de informar anualmente sus avances; así como hacer llegar al término de la misma un informe a éste Comité.

PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO

"2018, Año del 190 Aniversario de la Universidad Autónoma del Estado de México"

Comité de Ética en Investigación
 Centro de Investigación en Ciencias Médicas

Dr. Octavio Márquez Mendoza
 Presidente del CEI

Dr. Julio Basilio Robles Navarro
 Coordinador del CICMED



Centro de Investigación
 Ciencias Médicas
 U A E M

Registro COFEPRIS CI: 15 CI 15 106 014.
 Registro COFEPRIS CB: 15 CB 15 106 013.

c.c.p. Archivo.

Av. Jesús Carranza n° 205,
 Col. Universidad, Toluca, Méx.
 C.P. 50130
 Tels. (01722)212 80 27
 219 41 22



10.2 Producto de la investigación: Carta aceptación de capítulo de libro.



MAESTRÍA Y DOCTORADO EN Ciencias y Tecnología Farmacéuticas



CARTA DE ACEPTACIÓN DEL CAPÍTULO

Toluca, Estado de México a 08 de octubre de 2019

M.C. Mario Ángel Rosas Sánchez
Dra. Ma. Victoria Domínguez García
Dra. Miriam Verónica Flores Merino.

Autores

P R E S E N T E

Por medio del presente, me es grato comunicarle que el capítulo titulado “**KETAMINA**” ha sido aceptado para ser considerado en el libro “**Retos Actuales de la Farmacia**”. El capítulo será publicado en noviembre de 2019 en forma electrónica y estará en el repositorio institucional de la Universidad Autónoma del Estado de México y se publicará en físico en el año 2020.

Nuevamente, agradecemos su contribución y estamos en contacto para cualquier aclaración y o duda.

ATENTAMENTE

Dr. Leopardo Manuel Gómez Oliván
Coordinador del Libro
Retos Actuales de la Farmacia
Profesor de Tiempo Completo
Facultad de Química