



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN
HIDROGEL DE N-ISOPROPILACRILAMIDA
(NIPAAm) CON POTENCIAL APLICACIÓN
FARMACÉUTICA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

JULIO JIMÉNEZ CRUZ

ASESORES:

DRA. ELIZABETH PIÑÓN SEGUNDO

DR. JOSÉ MANUEL CORNEJO BRAVO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

*El Señor es mi roca y mi fortaleza;
es mi libertador y es mi Dios,
es la roca en que me amparo;
es mi escudo y me da la victoria.*

A MI HERMANO:

*Por el apoyo incondicional que
siempre me has brindado.*

A MI MEJOR AMIGA:

*Gracias zuzu por siempre estar
conmigo en las buenas y en las
malas.*

A MIS AMIGOS DE LA FESC:

*Por hacer de esta una
experiencia inolvidable.*

AL TÉCNICO RODOLFO ROBLES:

*Por su apoyo en la Microscopía
Electrónica de Barrido.*

A MIS PADRES:

*A ustedes les debo todo lo que
soy.*

*Por todo el apoyo que me han
dado, por ser una inspiración y
una guía en todos los aspectos de
mi vida.*

Gracias....

Este logro es suyo.

A MIS ASESORES:

*A la Doctora Piñón, por compartir su
conocimiento y paciencia para este
trabajo y por darme la oportunidad de
trabajar en su equipo.*

*Al Doctor Cornejo, por sus valiosas
aportaciones a esta tesis.*

A LA FES CUAUTITLÁN:

Por ser mi alma mater.

A LA UNAM:

*Por formarme como profesionista y
como una mejor persona.*



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Desarrollo y caracterización de un hidrogel de N-isopropilacrilamida (NIPAAm)
con potencial aplicación farmacéutica

Que presenta el pasante Julio Jiménez Cruz

Con número de cuenta: 405015139 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
 Cuautitlan Izcalli, Mex. a 4 de abril de 2011

PRESIDENTE	<u>Dra. Elizabeth Piñón Segundo</u>	
VOCAL	<u>MC. Luis Mendoza Romero</u>	
SECRETARIO	<u>MC. Néstor Mendoza Muñoz</u>	
1er SUPLENTE	<u>MC. María-Zaida Urbán Morlán</u>	
2º SUPLENTE	<u>Dra. Isabel Marlen Rodríguez Cruz</u>	

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE CUADROS	III
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE GRÁFICAS	V
ÍNDICE DE TABLAS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS	XI
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1 POLÍMEROS INTELIGENTES	2
2.2 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL ESTÍMULO	2
2.2.1 Temperatura	2
2.2.2 pH	3
2.2.3 Luz	4
2.2.4 Campo eléctrico	5
2.2.5 Campo magnético	6
2.2.6 Moléculas biológicas y reconocimiento molecular	7
2.3 CLASIFICACIÓN ATENDIENDO A LA RESPUESTA	8
2.3.1 Hinchamiento/contracción (Swell/shrink)	8
2.3.2 Flexión	8
2.3.3 Color	9
2.3.4 Cambio de estado	10
2.3.5 Conductividad	10
2.4 GELES	11
2.5 HIDROGELES	12
2.6 CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES	14
2.7 PROPIEDADES DE LOS HIDROGELES	15
2.7.1 Hinchamiento	15
2.7.2 Biodegradación	16

2.7.3 Temperaturas críticas de disolución	17
2.8 APLICACIONES DE HIDROGELES	18
2.8.1 Biotecnología y medicina	18
2.8.2 Liberación de Fármacos	19
2.9 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN PARA FÁRMACOS EN HIDROGELES	24
2.9.1 Vía transdérmica	25
2.9.2 Vía oral	25
2.9.3 Otras vías	25
2.10 HIDROGELES TERMOSENSIBLES	26
2.11 FÁRMACOS LIBERADOS DESDE HIDROGELES TERMOSENSIBLES.	28
2.11.1 Modelos matemáticos que explican la liberación de fármacos desde hidrogeles.	29
2.12 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN PARA FÁRMACOS DESDE HIDROGELES TERMOSENSIBLES.	30
2.13 HIDROGELES DE POLI(N-ISOPROPILACRILAMIDA) (poliNIPAAm)	31
3. OBJETIVOS	35
4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	36
4.1 MATERIAL Y REACTIVOS	36
4.2 EQUIPO	36
4.3 METODOLOGÍA	37
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	45
6. CONCLUSIONES	101
7. PERSPECTIVAS	102
8. REFERENCIAS	103
9. ANEXO	107

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1	Clasificación general de los hidrogeles.	14
Cuadro 2	Fármacos liberados desde diferentes hidrogeles, autores y años de estudio.	21
Cuadro 3	Productos comercializados elaborados con hidrogeles y su aplicación.	23
Cuadro 4	Polímeros naturales y monómeros sintéticos más usados en la fabricación de hidrogeles termosensibles.	27
Cuadro 5	Mecanismos de transporte de fármacos en hidrogeles de acuerdo al modelo de Peppas.	82

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Comportamiento de cambio de fase de hidrogeles y polímeros sensibles al pH y a la temperatura.	4
Figura 2	Gel en presencia de luz.	5
Figura 3	Esquema de reconocimiento molecular.	7
Figura 4	Polímero con memoria de forma.	9
Figura 5	Fluido inteligente desarrollado en los laboratorios del Michigan Institute of Technology.	10
Figura 6	Diagrama de temperaturas críticas para los hidrogeles.	18
Figura 7	Fracción del polímero de N-isopropilacrilamida entrecruzado con N-bisacrilamida.	31
Figura 8	La N-isopropilacrilamida y los comonómeros más frecuentes para la copolimerización.	33
Figura 9	Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los hidrogeles a diferentes temperaturas, 60 minutos de cinética.	54
Figura 10	Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los hidrogeles a diferentes temperaturas, 360 minutos de cinética.	57
Figura 11	Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para las RHE de los hidrogeles a diferentes temperaturas.	59
Figura 12	Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para el porcentaje liberado de ketorolaco trometamina desde los tres hidrogeles.	64

Figura 13	Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para el porcentaje liberado de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a las temperaturas de liberación.	69
Figura 14	Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para el porcentaje liberado en 60 minutos de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles.	73
Figura 15	Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los valores de “n” a las temperaturas de liberación.	83
Figura 16	Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los valores de KH de los hidrogeles a las temperaturas de liberación.	91
Figura 17	Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los valores de KH a las temperaturas de liberación.	92
Figura 18	Fotografía de la superficie del hidrogel A puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 3000X.	93
Figura 19	Fotografía del corte sagital del hidrogel A puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 3000X.	93
Figura 20	Fotografía de la superficie del hidrogel B puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 10000X.	94
Figura 21	Fotografía del corte sagital del hidrogel B puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 10000X.	94
Figura 22	Fotografía de la superficie del hidrogel C puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 10000X.	95
Figura 23	Fotografía del corte sagital del hidrogel C puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 3000X.	95
Figura 24	Fotografía de la superficie del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 4 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 3000X.	96
Figura 25	Fotografía del corte sagital del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 4 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 10000X.	96
Figura 26	Fotografía de la superficie del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 25 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 10000X.	97
Figura 27	Fotografía del corte sagital del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 25 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 3000X.	97

Figura 28	Fotografía de la superficie del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 37 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 3000X.	98
Figura 29	Fotografía del Corte sagital del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 37 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 10000X.	98
Figura 30	Termogramas de los hidrogeles de poliNIPAAm puros y cargados con ketorolaco trometamina.	100
Figura 31	Estructura molecular del ketorolaco trometamina.	107

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico 1	Hinchamiento de los hidrogeles a 4 °C.	46
Gráfico 2	Hinchamiento de los hidrogeles a 15 °C.	46
Gráfico 3	Hinchamiento de los hidrogeles a 20 °C.	47
Gráfico 4	Hinchamiento de los hidrogeles a 25 °C.	47
Gráfico 5	Hinchamiento de los hidrogeles a 30 °C.	47
Gráfico 6	Hinchamiento de los hidrogeles a 37 °C.	47
Gráfico 7	Hinchamiento de los hidrogeles a 40 °C.	48
Gráfico 8	Hinchamiento de los hidrogeles a 45 °C.	48
Gráfico 9	Hinchamiento de los hidrogeles a 50 °C.	48
Gráfico 10	Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 4 °C.	49
Gráfico 11	Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 15 °C.	50
Gráfico 12	Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 20 °C.	50
Gráfico 13	Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 25 °C.	51
Gráfico 14	Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 30 °C.	51
Gráfico 15	Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 37 °C.	52
Gráfico 16	Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 40 °C.	52

Gráfico 17	Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 45 °C.	53
Gráfico 18	Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 50 °C.	53
Gráfico 19	Razón de hinchamiento a distintas temperaturas para el hidrogel A.	56
Gráfico 20	Razón de hinchamiento a distintas temperaturas para el hidrogel B.	56
Gráfico 21	Razón de hinchamiento a distintas temperaturas para el hidrogel C.	57
Gráfico 22	Razón de hinchamiento al equilibrio de los hidrogeles a distintas temperaturas.	58
Gráfico 23	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 4 °C en agua destilada.	61
Gráfico 24	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 25 °C en agua destilada.	61
Gráfico 25	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 30 °C en agua destilada.	62
Gráfico 26	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 35 °C en agua destilada.	62
Gráfico 27	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 37 °C en agua destilada.	62
Gráfico 28	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 39 °C en agua destilada.	62
Gráfico 29	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 4 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	65
Gráfico 30	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 25 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	65
Gráfico 31	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 30 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	66
Gráfico 32	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 35 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	66
Gráfico 33	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 37 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	67

Gráfico 34	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 39 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	67
Gráfico 35	Perfil de liberación para el hidrogel A con ketorolaco trometamina, a diferentes temperaturas en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	70
Gráfico 36	Perfil de liberación para el hidrogel B con ketorolaco trometamina, a diferentes temperaturas en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	70
Gráfico 37	Perfil de liberación para el hidrogel C con ketorolaco trometamina, a diferentes temperaturas en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	71
Gráfico 38	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4.	72
Gráfico 39	Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.	73
Gráfico 40	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 4 °C en agua destilada.	75
Gráfico 41	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 25 °C en agua destilada.	75
Gráfico 42	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 30 °C en agua destilada.	76
Gráfico 43	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 35 °C en agua destilada.	76
Gráfico 44	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 37 °C en agua destilada.	77
Gráfico 45	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 39 °C en agua destilada.	77
Gráfico 46	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.	78
Gráfico 47	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel A con diferentes temperaturas.	79
Gráfico 48	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel B con diferentes temperaturas.	79

Gráfico 49	Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel C con diferentes temperaturas.	80
Gráfico 50	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 4 °C en agua destilada.	84
Gráfico 51	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 25 °C en agua destilada.	85
Gráfico 52	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 30 °C en agua destilada.	85
Gráfico 53	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 35 °C en agua destilada.	86
Gráfico 54	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 37 °C en agua destilada.	86
Gráfico 55	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 39 °C en agua destilada.	87
Gráfico 56	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.	87
Gráfico 57	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel A con diferentes temperaturas.	88
Gráfico 58	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel B con diferentes temperaturas.	88
Gráfico 59	Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel C con diferentes temperaturas.	89
Gráfico 60	Espectros de absorción para ketorolaco trometamina.	116
Gráfico 61	Curvas de calibración para ketorolaco trometamina.	118

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Coefficientes de determinación y valor de “n” de acuerdo al modelo de Peppas.	81
Tabla 2	Coefficientes de determinación y valor de “K _H ” de acuerdo al modelo de Higuchi.	90
Tabla 3	Peso de los hidrogeles hinchados a 4 °C.	110
Tabla 4	Peso de los hidrogeles hinchados a 15 °C.	110
Tabla 5	Peso de los hidrogeles hinchados a 20 °C.	111
Tabla 6	Peso de los hidrogeles hinchados a 25 °C.	111
Tabla 7	Peso de los hidrogeles hinchados a 30 °C.	112
Tabla 8	Peso de los hidrogeles hinchados a 37 °C.	112
Tabla 9	Peso de los hidrogeles hinchados a 40 °C.	113
Tabla 10	Peso de los hidrogeles hinchados a 45 °C.	113
Tabla 11	Peso de los hidrogeles hinchados a 50 °C.	114
Tabla 12	Razón de hinchamiento a diferentes temperaturas para el hidrogel A.	114
Tabla 13	Razón de hinchamiento a diferentes temperaturas para el hidrogel B.	115
Tabla 14	Razón de hinchamiento a diferentes temperaturas para el hidrogel C.	115
Tabla 15	Razón de hinchamiento al equilibrio.	116
Tabla 16	Datos de curva de calibración para ketorolaco trometamina en agua a 324 nm.	117
Tabla 17	Datos de curva de calibración para ketorolaco trometamina en Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 a 324 nm.	117
Tabla 18	Datos obtenidos a partir de la curva de calibración de ketorolaco trometamina en agua a 324 nm.	118
Tabla 19	Datos obtenidos a partir de la curva de calibración de ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 a 324 nm.	119
Tabla 20	Cinética de liberación de los hidrogeles a 4 °C.	120
Tabla 21	Cinética de liberación de los hidrogeles a 25 °C.	121
Tabla 22	Cinética de liberación de los hidrogeles a 30 °C.	122

Tabla 23	Cinética de liberación de los hidrogeles a 35 °C.	123
Tabla 24	Cinética de liberación de los hidrogeles a 37 °C.	124
Tabla 25	Cinética de liberación de los hidrogeles a 39 °C.	125
Tabla 26	Cinética de liberación de los hidrogeles a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.	126
Tabla 27	Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de hinchamiento de los hidrogeles a 60 minutos de la cinética de hinchamiento para cada temperatura e hidrogel.	127
Tabla 28	Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de hinchamiento de los hidrogeles a 360 minutos de la cinética de hinchamiento para cada temperatura e hidrogel.	128
Tabla 29	Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de hinchamiento al equilibrio para cada temperatura e hidrogel.	129
Tabla 30	Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de porcentaje de liberación a 60 minutos de ketorolaco trometamina para cada temperatura e hidrogel.	129
Tabla 31	Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de porcentaje de liberación a 60 minutos de ketorolaco trometamina para 35, 37, 39 y 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos y cada hidrogel.	130
Tabla 32	Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de “n” obtenidos del modelo de Peppas para las liberaciones de ketorolaco trometamina para cada temperatura e hidrogel.	130
Tabla 33	Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de “KH” obtenidos del modelo de Higuchi para las liberaciones de ketorolaco trometamina para cada temperatura e hidrogel.	131

LISTA DE ABREVIATURAS

%lib y %liberado	Porcentaje liberado de ketorolaco trometamina
°C	Grados Centígrados
µg	Microgramos
g	Gramos
K _H	Constante de Higuchi
LCST	Temperatura crítica inferior de disolución
min	Minutos
ml	Mililitros
<i>n</i>	Exponente difusional del modelo de Peppas
NIPAAm	N-isopropilacrilamida
nm	Nanómetros
poliNIPAAm	poli(N-isopropilacrilamida)
<i>r</i> ²	Coefficiente de determinación
RH y rh	Razón de hinchamiento
RHE	Razón de hinchamiento al equilibrio
UCST	Temperatura crítica superior de disolución
UV	Ultravioleta

1. INTRODUCCIÓN

Una de las características fundamentales de cualquier organismo vivo es su rápida respuesta a los cambios producidos en su entorno, por ello las ciencias biológicas y de la salud, a lo largo de los años, han intentado desarrollar materiales terapéuticos que muestren la misma sensibilidad o capacidad de adaptación a los estímulos externos que presentan los sistemas biológicos. La adaptabilidad de los materiales que responden a los cambios químicos o físicos en su entorno de forma predecible, se denomina “comportamiento inteligente”. El objetivo final de esta tecnología es desarrollar materiales cuyo comportamiento se ajuste a los cambios que ocurren dentro de un organismo vivo; es decir “materiales inteligentes”.

Los polímeros sensibles a estímulos, o mejor conocidos como polímeros inteligentes, son materiales que en respuesta a ligeros cambios en su entorno, como temperatura, pH, luz, campo eléctrico o magnético, concentración iónica o de moléculas biológicas, muestran cambios drásticos en sus propiedades estructurales. En años recientes se han estudiado polímeros para posibles aplicaciones médicas; capaces de retener gran cantidad de agua en su interior, estos polímeros llamados hidrogeles, tienen también la capacidad de cambiar su estructura tridimensional en respuesta a pequeños cambios en su ambiente. Entre los hidrogeles más estudiados, están aquellos que responden a cambios en el pH y los que responden a las variaciones en la temperatura. En cuanto a los hidrogeles sensibles a la temperatura, los que han sido sujetos de más investigaciones, son los elaborados con N-isopropilacrilamida; ya que estos hidrogeles muestran un importante cambio en su hinchamiento a temperaturas cercanas a las exhibidas por un sistema biológico, lo cual hace de este material, una matriz idónea para la liberación controlada de sustancias terapéuticas en un organismo vivo.

En el presente trabajo, se caracterizaron tres tipos de hidrogeles de N-isopropilacrilamida sensibles a la temperatura; determinando su capacidad de hinchamiento en respuesta a cambios de temperatura en el medio. También se evalúan dichos hidrogeles como potenciales sistemas de liberación controlada de fármacos; para ello se realizó la liberación de ketorolaco trometamina, tomando a este fármaco como un compuesto modelo para determinar el mecanismo y velocidad de liberación que siguen estas matrices cargadas con un principio activo disperso en su estructura.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 POLÍMEROS INTELIGENTES

Los polímeros que son sensibles a estímulos son clasificados de distintas maneras, desde las características de su síntesis hasta las propiedades que presentan dichos compuestos; pero los materiales compuestos por estos polímeros pueden ser clasificados principalmente por:

- El estímulo que reciben
- La respuesta que proporcionan (Cano y Urbina, 2009).

2.2 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL ESTÍMULO

Los polímeros inteligentes se comportan de distinta manera dependiendo del estímulo externo que se aplique. Entre los estímulos más comunes y más utilizados para el diseño de los polímeros inteligentes pueden citarse: temperatura, pH, concentración iónica, campo magnético, campo eléctrico, luz UV y moléculas biológicas.

2.2.1 Temperatura

En general, los polímeros son solubles en ciertos disolventes en un determinado intervalo de temperatura, es decir, la solubilidad de los polímeros está limitada tanto a altas como a bajas temperaturas. Para los polímeros solubles en agua, el fenómeno de precipitación es causado por la competencia entre fuerzas opuestas que dependen de la temperatura. Por una parte, la solvatación de las cadenas poliméricas y la formación de enlaces de hidrógeno entre el polímero y el agua favorecen su disolución. Por otra, las interacciones hidrofóbicas favorecen que el polímero se separe de la disolución. Estos polímeros se componen tanto de moléculas hidrofílicas como de moléculas hidrofóbicas (Cano y Urbina, 2009; Liu y Fan, 2002; Escobar *et al*, 2003; García *et al*, 2005).

Se han investigado geles inteligentes termosensibles para aplicaciones en liberación de fármacos y procesos de separación de solutos basados en este fenómeno. Polímeros como la poli(N-isopropilacrilamida), poli(N-vinilpiperidina), poli(N-vinilcaprolactama), entre otros, presentan este tipo de comportamiento. De los polímeros sensibles a la temperatura

los más utilizados son los derivados del ácido acrílico y de éstos, probablemente la más utilizada es la poli(N-isopropilacrilamida) este polímero ha sido estudiado como un posible sistema de liberación controlada de sustancias terapéuticas. En 2006, Luzardo y sus colaboradores sintetizaron hidrogeles de ácido poliacrílico y los cargaron con acetónido de triamcinolona y con rodamina para estudiar diferentes medios de carga de principios activos en hidrogeles termosensibles para apoyar posteriores estudios de liberación desde dichas matrices. En el 2000, Jeong y su equipo sintetizaron hidrogeles termosensibles compuestos de polietilenglicol y los cargaron con dos compuestos modelo de diferente hidrofobicidad: ketoprofeno y espironolactona, con el objetivo de estudiar el mecanismo de liberación desde este tipo de hidrogeles; que de acuerdo a su trabajo, estas matrices pueden ser inyectadas al cuerpo como una solución que se gelificará a temperatura corporal, con lo cual se obtendrá una liberación controlada de un fármaco hasta por dos semanas. Esto es debido al comportamiento que presentan en soluciones acuosas, tal como se representa en la figura 1 (Jeong *et al*, 2000; Luzardo *et al*, 2006).

En 2002, Álvarez-Lorenzo y Concheiro estudiaron la liberación de un compuesto modelo (sal disódica del ácido 2,6-Naftalendisulfónico) desde hidrogeles de poliNIPAAm y N-aminopropilmetacrilamida, para estudiar el efecto de la temperatura y la concentración de sales sobre la liberación del compuesto; de acuerdo a sus resultados, estos hidrogeles pueden, en un futuro, ser administrados por vía intravenosa para la liberación controlada de fármacos (Álvarez-Lorenzo y Concheiro, 2002).

2.2.2 pH

Los polímeros sensibles al pH son polielectrolitos con grupos ácidos o básicos que aceptan o ceden protones respondiendo al pH del medio. Los ácidos y bases débiles como los ácidos carboxílicos, el ácido fosfórico y las aminas, respectivamente, muestran cambios en su estado de ionización bajo variaciones de pH.

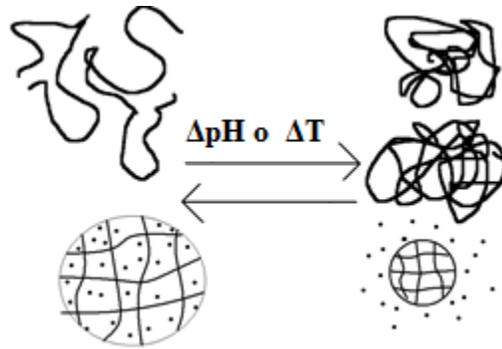


Figura 1. Comportamiento de cambio de fase de hidrogeles y polímeros sensibles al pH y a la temperatura.

Los monómeros más utilizados para los polímeros sensibles al pH son el ácido acrílico, el ácido metacrílico, anhídrido maleico, y N, N-dimetilaminoetil metacrilato. (Álvarez-Lorenzo y Concheiro, 2002). Los polímeros sensibles al pH se emplean en varias aplicaciones biomédicas, siendo la más importante su uso en sistemas de liberación de fármacos dirigidos al tracto gastrointestinal y sensores de glucosa (González-Pérez, 2009; Lowman y Peppas, 1999; Arredondo y Londoño, 2009; Katime *et al*, 2005).

El pH varía a lo largo del tracto gastrointestinal entre 2 (estómago) y 8 (colon), lo que hace que los polímeros sensibles al pH sean ideales para la liberación de diferentes fármacos a lo largo del tracto gastrointestinal. La propuesta más común utiliza polímeros que resisten la degradación en medio ácido y liberan el fármaco en medio alcalino debido a la formación de su sal correspondiente (ideales para el aparato digestivo). Existen varios ejemplos de esta clase de polímero ya comercializados, por ejemplo, Eudragit L[®], Eudragit S[®] de RhömPharma[®] (basados en ácido metacrílico y metilmetacrilato) (Arredondo y Londoño, 2009).

2.2.3 Luz

Los polímeros que exhiben cambios en sus propiedades debido a un estímulo luminoso se conocen como polímeros fotosensibles. La luz puede producir cambios en su viscosidad, solubilidad, pH, conductividad, etc. Esta clase de polímeros inteligentes son aplicados en dispositivos fotoactivos, tales como fotosensores o dispositivos de almacenamiento de información o como equivalente molecular de fotorreceptores en sistemas

biológicos, que pueden actuar como la clorofila. Muchas moléculas fotosensibles se transforman en otros isómeros bajo fotoexposición; este es un proceso reversible denominado fotoisomerización, donde las moléculas pueden volver a su estado inicial térmica o fotoquímicamente. Durante esta isomerización, el cambio conformacional es lo suficientemente grande para causar un cambio notable en sus propiedades, tal y como se esquematiza en la figura 2. La mayoría de estos polímeros están conformados por compuestos azo-atados o al menos contienen un átomo de nitrógeno en su estructura; tales como el azobenceno o la poli(N-isopropilacrilamida).

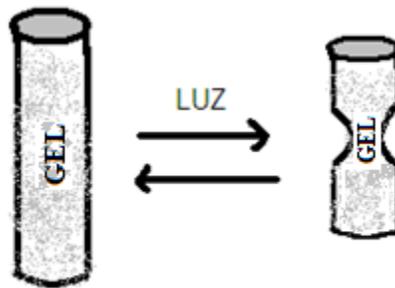


Figura 2. Gel en presencia de luz
(Modificada de Cano y Urbina, 2009).

Los hidrogeles sensibles a la luz se pueden dividir en sensibles a la luz UV y a la luz visible. De este tipo de polímeros, los más utilizados son los que responden a la luz visible; ya que a diferencia de la luz UV, la luz visible es fácil de conseguir, económica, segura y se manipula fácilmente; aunque ambos tipos de polímeros tienen aplicaciones importantes. Se han sintetizado hidrogeles sensibles a la luz UV empleando moléculas de bis(4-dimetilamino)fenilmetil leucocianida dentro de la red polimérica. Se observó que los hidrogeles se hinchan en respuesta a la luz UV y se contraen al eliminar el estímulo luminoso (Katime *et al*, 2005).

2.2.4 Campo eléctrico

Los polímeros electrosensibles exhiben cambios reversibles en algunas de sus propiedades bajo la influencia de un campo eléctrico externo que puede ser controlado fácilmente; los materiales poliméricos electroactivos experimentan cambios mecánicos

(contracción e hinchamiento) en respuesta a una estimulación eléctrica; los compuestos que conforman este tipo de polímeros son en general polielectrolitos o polímeros con propiedades de conducción eléctrica. En general, los polímeros electroactivos se pueden clasificar en dos grandes grupos en función de su principio de funcionamiento:

- Materiales iónicos. Son materiales que requieren una carga eléctrica y un transporte de masa para lograr el efecto electromecánico. Dentro de esta familia se encuentran los polímeros conductores, los nanotubos de carbono y los compuestos poliméricos metal iónicos (IPMC, Ionic Polymer Metal Composites).

- Materiales electrónicos. Son materiales cuyo efecto electromecánico está asociado a mecanismos basados en fuerza electrostática. Dentro de este grupo de materiales se encuentran los elastómeros y los polímeros ferroeléctricos (Katime *et al*, 2005).

En general, los materiales electroactivos son importantes para la fabricación y funcionamiento de músculos biológicos artificiales con características únicas de alta resistencia, elevada constante de deformación y amortiguación de vibraciones intrínsecas; además de responder a impulsos eléctricos tal y como un musculo natural. Estos polímeros también están siendo utilizados como materiales que pueden almacenar información, debido a su interacción con la energía eléctrica (Bajpai *et al*, 2008).

2.2.5 Campo magnético

Otro estímulo importante puede ser el campo magnético; no directamente sobre el polímero que constituye al hidrogel, pero si al incorporar partículas magnéticas a este; mediante dispersión coloidal de partículas de un tamaño de 10 nm aproximadamente; el sistema resultante se vuelve sensible a campos magnéticos y se denomina ferrogel (Lowman y Peppas, 1999; Cano y Urbina, 2009). El gel sensible al campo magnético o ferrogel presenta una importante deformación estructural frente a un campo magnético, debido al acoplamiento de las propiedades magnéticas y elásticas; que si bien, las magnéticas, no son propias del polímero, este presentará una respuesta al exponerse a un campo magnético. En general, se puede utilizar cualquier polímero siempre y cuando sea cargado con partículas con propiedades magnéticas (Katime *et al*, 2005; Bajpai *et al*, 2008).

2.2.6 Moléculas biológicas y reconocimiento molecular

Un gran campo en la investigación de polímeros con aplicaciones farmacéuticas han sido los geles de reconocimiento molecular que identifican únicamente una sustancia química específica; tal como un catalizador o una enzima; y que ante esta, exhiben cambios de hinchamiento y contracción. El método de reconocimiento (o grabado) molecular empleado típicamente para preparar geles es relativamente sencillo; las moléculas que se pretenden identificar se mezclan en una disolución que contiene un monómero con un “centro de reconocimiento”; es decir, una molécula con la cual se une selectivamente. La polimerización se lleva a cabo de manera que el complejo se forma por interacción entre la molécula a identificar y el monómero. Tras la polimerización, se extraen las moléculas. Mediante este método la información molecular se inserta en la red polimérica; este proceso se puede observar en la figura 3. Como resultado, pueden crearse geles que reconocen una molécula específica, absorbiéndola y mostrando cambios de hinchamiento.

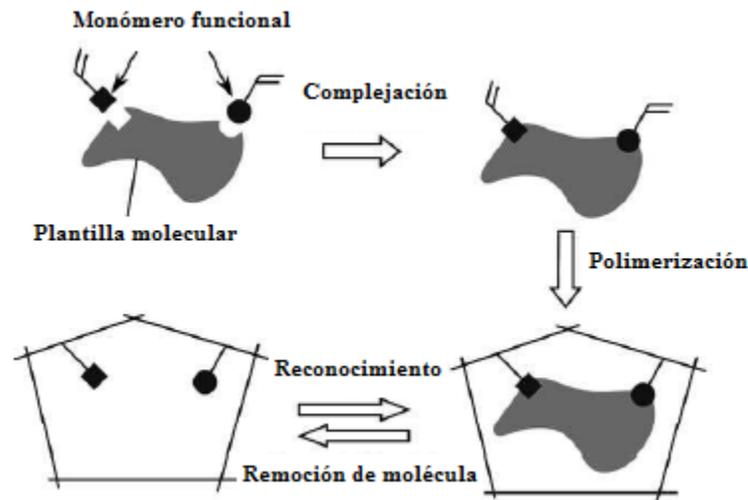


Figura 3. Esquema de reconocimiento molecular (Tomada de Cano y Urbina, 2009).

Con este método puede sintetizarse un receptor de macromoléculas a medida, tal como una enzima y su sustrato. De ese modo, al polímero de reconocimiento molecular se le denomina a menudo “anticuerpo artificial”, por ser altamente selectivo por estar hecho a medida (Cano y Urbina, 2009).

2.3 CLASIFICACIÓN ATENDIENDO A LA RESPUESTA

Los polímeros inteligentes también han sido clasificados dependiendo a la respuesta que manifiesten frente a un estímulo; ya que no solo presentan hinchamiento, sino otras respuestas tales como color, precipitación, micelización, entre otras.

2.3.1 Hinchamiento/contracción (Swell/shrink)

Los polímeros que presentan hinchamiento y contracción generalmente son hidrogeles, los cuales presentan estas respuestas al enfrentarse a estímulos físicos y químicos. Los estímulos físicos incluyen la temperatura, campo eléctrico, composición del disolvente, luz, presión y campo magnético, mientras que los estímulos químicos o bioquímicos incluyen el pH, iones y reconocimiento molecular específico. Los hidrogeles sensibles al pH se utilizan en el desarrollo de formulaciones para la liberación controlada de fármacos con administración oral aprovechando las diferencias de pH entre la boca, el estómago, el intestino y el colon. Los hidrogeles policationicos, por ejemplo, se hinchan muy levemente a pH neutro, minimizando así la liberación del fármaco en el entorno neutro de la boca, pero liberándolo en el estómago (González-Pérez, 2009; Lowman y Peppas, 1999; Reséndiz *et al*, 2008).

Mohan y sus colaboradores investigaron el hinchamiento de estos hidrogeles frente a diversos estímulos: pH, diferentes surfactantes y disoluciones con polielectrolitos a diferentes temperaturas. El trabajo revela la cinética del hinchamiento y las características de difusión del hidrogel en diferentes medios. La alta capacidad de hinchamiento y el equilibrio acuoso de estos hidrogeles hacen de ellos materiales idóneos para ser aplicados en sistemas farmacéuticos (Luzardo *et al*, 2006; Mohan *et al*, 2007).

2.3.2 Flexión

Al igual que el hinchamiento de un polímero, la flexión es una de sus propiedades más importantes, ya que algunos polímeros pueden flexionarse para adoptar formas; de la misma manera que un líquido adopta la forma del recipiente que lo contiene, pero conservarlas de la misma manera que un sólido. Estos polímeros son llamados polímeros

con memoria de forma, SMP por sus siglas en inglés “Shape-Memory polymers”, ya que pueden mantener la forma aun retirando el esfuerzo mecánico inicial.

Generalmente, esta característica se refiere a cómo el polímero puede mantener o recuperarse de una deformación; ya sea por un esfuerzo mecánico o por acción de estímulos fisicoquímicos, y esto sin la degradación del polímero. En la figura 4 podemos observar como el polímero adopta la forma del tubo que lo contiene y así inmoviliza la fibra que lo rodea (Klouda y Mikos, 2008).



Figura 4. Polímero con memoria de forma (Tomada de Cano y Urbina, 2009).

2.3.3 Color

Un material electrocrómico es aquel que sufre un cambio de color reversible cuando se reduce o cuando se oxida al paso de una corriente eléctrica. Hay un gran número de especies químicas que muestran propiedades electrocrómicas, entre ellas, los polímeros conductores tales como las láminas de polipirrol, politiofeno y polianilina. En 1998, Vaganova e Yitzchaik descubrieron una clase de gel inteligente, basado en poli(4-vinilpiridina) (PvPy) que bajo fotoexcitación a distintas longitudes de onda ($\lambda = 395, 455, 557 \text{ nm}$), emitía tres colores independientes: azul, verde y rojo. Según los autores este sistema de gel orgánico transparente con emisión de múltiples colores resultaba atractivo para aplicaciones en el campo de los dispositivos optoelectrónicos (Vaganova e Yitzchaik, 1998).

Las aplicaciones comerciales de los materiales electrocrómicos incluyen retrovisores anti deslumbramiento, indicadores electrocrómicos para las baterías y gafas de sol. Otras aplicaciones son las “ventanas inteligentes” (ventanas que se oscurecen o aclaran dependiendo de la intensidad de luz del medio), gafas de protección o materiales de camuflaje.

2.3.4 Cambio de estado

Es sabido que los polímeros a elevada temperatura aparecen en un estado “gomoso” y que a más baja temperatura su estado es vítreo. En el estado gomoso, su módulo de elasticidad es bajo y pueden sufrir grandes deformaciones con fuerzas relativamente bajas.

En 1991, un grupo de investigadores de la Universidad de Utha reveló la existencia de un nuevo sistema polimérico que cambiaba rápidamente de estado sólido a líquido en respuesta a pequeñas corrientes eléctricas. Esto era debido a la desintegración de un complejo sólido polimérico en dos polímeros solubles en agua mostrando que se podía conseguir la liberación modulada de insulina, o de otras macromoléculas, mediante este tipo de sistemas poliméricos (al igual que el polímero presentado en la figura 5). El sistema consistía en un complejo formado por poli (etiloxazolina) PEOx y el ácido polimetacrílico o el ácido poliacrílico. El cambio de estado es una propiedad que también manifiestan los polímeros sensibles al pH y a la temperatura; lo que hace de estos polímeros, materiales muy versátiles para la administración de principios activos (Cano y Urbina, 2009).



Figura 5. Fluido inteligente desarrollado en los laboratorios del Michigan Institute of Technology. Tomado de www.cs.ualberta.ca.

2.3.5 Conductividad

Kubisz y sus colaboradores investigaron la influencia de la temperatura en la conductividad eléctrica de un gel ferromagnético. El material usado fue un gel de poli (dimetilsiloxano) (PDMS) que contiene nanopartículas magnéticas distribuidas al azar.

Durante el calentamiento de PDMS, en el intervalo de temperatura entre 295-460 °K la conductividad eléctrica se incrementa desde 2×10^{-12} a $2 \times 10^{-8} \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$. Es decir, que los polímeros ferromagnéticos y electrosensibles aumentan su conductividad eléctrica inherente con estímulos ambientales; una propiedad importante aplicable al área de la electrónica, y al contrario de la mayoría de los materiales conductores, es que estos polímeros aumentan su conductividad al aumentar la temperatura (Kubisz *et al*, 2008).

2.4 GELES

Los geles son materiales que poseen todas las características normales de los sólidos tales como estabilidad de forma, resistencia a corte, y además pueden absorber disolvente e hincharse hasta dimensiones mucho mayores que su tamaño en seco, y mostrando así, frente a una tensión impuesta una respuesta elástica lineal. El hecho de que el gel sea un sólido permeable al disolvente hace pensar en una combinación de un sólido y un líquido, donde su estado de equilibrio está determinado por la interacción entre los dos componentes y por la estructura tridimensional que adoptan las cadenas poliméricas que lo componen (Klouda y Mikos, 2008).

Los geles se pueden clasificar como geles físicos y geles químicos, dependiendo de la naturaleza de las uniones de la red tridimensional (Cano y Urbina, 2009). En los geles químicos, la red se forma mediante enlaces covalentes, mientras que los geles físicos se forman por crecimiento de agregados conectados físicamente.

Los geles inteligentes pueden ser clasificados basándose en su sensibilidad frente a estímulos externos, pero también pueden clasificarse en función de la naturaleza de sus polímeros (Katime *et al*, 2005).

El primer grupo consiste en polímeros no cargados, capaces de formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua. Los cambios en los enlaces de hidrógeno por el incremento de la temperatura, o por el cambio de la fuerza iónica en el medio (cambio de pH), causan separaciones de fase o contracciones en el gel. Ejemplos de este grupo son: poli(N-isopropilacrilamida) (poliNIPAAm), poli(N-vinilpiperidina), poli(N-vinilcaprolactama).

El segundo grupo consiste en polímeros cargados o polielectrolitos. En medio acuoso, estos polímeros suelen ser solubles o se encuentran en su forma de gel hinchado. Cuando cambia el pH del medio o cuando se adicionan iones de bajo peso molecular o polielectrolitos de carga opuesta, la repulsión entre los segmentos poliméricos se reduce y esto conduce a la separación de fases. Por ejemplo, en disolución acuosa, el copolímero metilmetacrilato-ácido metilacrílico precipita a pH menores a 5 y a pH mayores se disuelve (Hamidi *et al*, 2008).

2.5 HIDROGELES

Aunque diversos autores han reportado distintas definiciones para hidrogeles, y no existe una definición única, todos coinciden en los siguientes puntos de referencia:

- ❖ Red polimérica tridimensional,
- ❖ Absorción de grandes cantidades de agua,
- ❖ Grado de hinchamiento,
- ❖ Flexión,
- ❖ Uniones físicas y/o químicas.

Así que podemos definir a un hidrogel como: una red polimérica tridimensional de cadenas flexibles unidas física y/o químicamente, que tiene la propiedad de absorber grandes cantidades de agua sin disolverse en ella, lo que causa cambios macroscópicos en las propiedades del polímero. La red tridimensional polimérica del hidrogel, generalmente es estabilizada por un agente entrecruzante el cual puede presentar enlaces covalentes, cargas complejas, enlaces por puente de hidrógeno, enlaces del tipo de Van der Waals o interacciones hidrofóbicas (Arredondo y Londoño, 2009; Bajpai *et al*, 2008; Jeong *et al*, 2002; Escobar *et al*, 2003; García *et al*, 2005; Hamidi *et al*, 2008; Katime *et al*, 2005; Kwon y Swarbrick, 2005; Klouda y Mikos, 2008; Bromberg y Ron, 1998; Liu y Fan, 2002; Lowman y Peppas, 1999; Swarbrick y Boylan, 1993; Uchegbu y Schätzlein, 2006).

La mayoría de estos polímeros tienen características conocidas, tales como ser hidrófilos, blandos, elásticos e insolubles en agua; además que se hinchan en presencia de ella, aumentando su volumen mientras mantienen la forma hasta alcanzar el equilibrio

fisicoquímico. Adicionalmente, pueden tener gran resistencia mecánica según el método con el que se obtengan. El carácter hidrófilo se debe a la presencia de grupos funcionales con esta propiedad, como son: -OH, -COOH, -CONH₂, -SO₃H, principalmente (Arredondo y Londoño, 2009; Escobar *et al*, 2002; Hamidi *et al*, 2008).

Las propiedades fisicoquímicas, mecánicas y biológicas de los hidrogeles pueden ser fácilmente manipuladas; por ejemplo, los hidrogeles pueden ser modificados para responder ante estímulos ambientales tales como pH, temperatura, luz, entre otros; por dichas propiedades pueden ser utilizados en muchas aplicaciones, desde farmacéuticas, hasta biomédicas y otras aplicaciones industriales (Klouda y Mikos, 2008).

Los hidrogeles son materiales muy apropiados para aplicaciones en medicina dada su buena interacción con los tejidos vivos, ya que muestran buenas propiedades de biocompatibilidad, debido principalmente a su consistencia blanda, elástica y su alto contenido de agua; además, son materiales inertes por lo que las células y proteínas no tienden a adherirse a su superficie. Y adicionalmente, su característica de hinchamiento en un medio líquido les aporta la propiedad de absorber, retener y liberar bajo condiciones controladas, algunas soluciones orgánicas. Estas propiedades han sido estudiadas desde hace tiempo y han sido aplicadas en diversas áreas de la salud (Katime *et al*, 2005; www.salud.com). El primer hidrogel sensible fue sintetizado por Katchalsky en 1941. Este hidrogel se preparó mediante entrecruzamiento de un polielectrolito soluble, el cual se hinchaba y se contraía en respuesta a los cambios de pH, temperatura y fuerza iónica (Escobar *et al*, 2003). A partir de este estudio se descubrió que los hidrogeles son capaces de captar grandes cantidades de agua, aumentando de volumen pero manteniendo su estructura tridimensional, dependiendo de la hidrofilia del polímero que lo constituye; este proceso además es reversible y dependiente de las condiciones ambientales. Y esta propiedad de absorción-desorción reversible de solventes, se emplea actualmente para controlar la liberación de fármacos; considerando a los hidrogeles como sistemas eficientes de liberación controlada; hasta la fecha, se han realizado numerosos estudios de liberación de fármacos a partir de hidrogeles (<http://www.salud.com>).

2.6 CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES

Los hidrogeles al igual que los polímeros pueden ser clasificados de acuerdo a diferentes criterios, dependiendo del método de preparación y las propiedades fisicoquímicas; tal como se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Clasificación general de los hidrogeles (Modificada de Uchegbu y Schätzlein, 2006).

Clasificación	Tipo
Origen	Natural
	Sintético
Contenido de agua o grado de hinchamiento	Bajo
	Medio
	Alto
	Súper absorbente
Biodegradabilidad	Biodegradable
	No biodegradable
Porosidad	No poroso
	Microporoso
	Macroporoso
	Superporoso
Tipo de enlace	Químico (o covalente)
	Físico (o no covalente)
Naturaleza de grupos funcionales	Neutros
	Catiónicos
	Aniónicos

Los polímeros naturales, tales como las proteínas, polisacáridos y ácidos desoxirribonucleicos, pueden ser entrecruzados para formar hidrogeles; como la polimerización con agentes entrecruzantes de aminoácidos, carbohidratos y ácidos nucleicos no es fácil, dichos polímeros son entrecruzados por enlaces físicos o químicos.

A diferencia de los hidrogeles naturales, los hidrogeles sintéticos pueden ser fácilmente preparados por polimerización de monómeros sintéticos con agentes entrecruzantes; por la gran variedad de polímeros sintéticos, los hidrogeles resultantes poseen características prediseñadas. Los polímeros sintéticos pueden ser combinados con polímeros naturales para obtener hidrogeles que poseen propiedades de los dos tipos de polímeros (Klouda y Mikos, 2008).

Uno de los criterios para clasificar los hidrogeles es la naturaleza de los enlaces entrecruzantes; es decir, la manera en que las cadenas de polímero están conectadas para formar la red: enlaces químicos y físicos. Cuando las cadenas de un hidrogel están conectadas por enlaces covalentes, se conocen como hidrogeles químicos. Los hidrogeles físicos son definidos como redes tridimensionales continuas y desordenadas formadas por enlaces no covalentes; estos incluyen enlaces de hidrogeno, interacciones hidrofóbicas, complejación iónica y cristalinidad (Uchegbu y Schätzlein, 2006; Cano y Urbina, 2009).

Los hidrogeles también pueden ser divididos de acuerdo al tamaño de poro, y se clasifican como: microporosos (10 a 100 nm de diámetro); macroporosos (100 nm a 10 μm) y superporosos (10 a 100 μm).

2.7 PROPIEDADES DE LOS HIDROGELES

2.7.1 Hinchamiento

El hinchamiento de los hidrogeles en medios acuosos es la más importante de las propiedades para su aplicación; esta puede ser caracterizada al medir la capacidad para absorber agua en soluciones acuosas, la manera más fácil de determinarla es midiendo la masa del gel hinchado para determinar la cinética y el equilibrio de hinchamiento. La razón de hinchamiento, R_S o SR (ecuación 1) por sus siglas en inglés “Swelling Ratio” es el

parámetro más comúnmente utilizado para expresar la capacidad de hinchamiento de los hidrogeles (Uchegbu y Schätzlein, 2006) y se define como:

$$SR = \frac{W_s - W_d}{W_d} \dots\dots\dots \text{Ecuación (1)}$$

Junto con la razón de hinchamiento, un parámetro muy importante para la caracterización de un hidrogel es la razón de hinchamiento al equilibrio (ecuación 2), o ESR por sus siglas en inglés “Equilibrium Swelling Ratio”, el cual nos da la relación del máximo hinchamiento con respecto al peso del hidrogel seco. Y se define como:

$$ESR = \frac{W_s - W_d}{W_d} \dots\dots\dots \text{Ecuación (2)}$$

Donde W_d y W_s son: el peso del hidrogel seco y la masa del hidrogel hinchado, a un tiempo definido, respectivamente (Wei *et al*, 2009; Caykara *et al*, 2006). Las propiedades de hinchamiento son determinadas por algunos factores tales como: el tipo y composición de los monómeros, la densidad del agente entrecruzante y otros factores ambientales como pH, temperatura y fuerza iónica.

2.7.2 Biodegradación

Por otra parte, la biodegradación de los hidrogeles es una propiedad muy importante en la aplicación en sistemas de liberación controlada de fármacos; el mecanismo de degradación es utilizado para controlar la cinética de liberación del fármaco en las formulaciones del hidrogel. La biodegradación ocurre por hidrólisis simple o por hidrólisis catalizada por enzimas; pero está determinada por la composición polimérica del hidrogel, ya que esta determina el estímulo al cual es sensible el polímero. Un hidrogel que se contrae en medio ácido solo se hidrolizará por enzimas, de la misma manera un hidrogel químico. Esta propiedad es muy importante; ya que una vez administrado el hidrogel, es necesario tener la certeza de que no se acumulará y que sus productos de degradación no son tóxicos (Malonne *et al*, 2005).

2.7.3 Temperaturas críticas de disolución

Para todos los polímeros que son termosensibles existe un intervalo de temperatura en la cual dicho polímero se encuentra disuelto. A bajas temperaturas, la máxima a la que hay que calentar para que el polímero se disuelva se denomina temperatura crítica superior de disolución (UCST por sus siglas en inglés: upper critical solution temperature); ya que por debajo de dicha temperatura, el polímero no está disuelto en el medio. Por el contrario, en la región de altas temperaturas, la mínima a la que hay que calentar para que no precipite se denomina temperatura crítica inferior de disolución (LCST por sus siglas en inglés: lower critical solution temperature); ya que al aumentar la temperatura, el polímero precipita. El hecho de que también los hidrogeles precipiten de sus disoluciones tanto al calentar como al enfriar es lo que ha permitido su empleo como dispositivos inteligentes basados en hidrogeles termosensibles. Esta propiedad es sumamente importante; ya que dependiendo del intervalo de temperatura en el cual es soluble el hidrogel, se determina la aplicación y el fármaco que va a ser liberado desde dicho hidrogel (Billmeyer, 2004; García *et al*, 2005).

Sin embargo, no para todos los polímeros termosensibles, las temperaturas críticas están marcadas con un cambio de fase; sino solamente con el grado de hinchamiento y contracción del hidrogel con respecto a la temperatura; esto es debido a que el entrecruzamiento de las cadenas del hidrogel es covalente. En la figura 6 las zonas en azul indican la región donde el hidrogel se encuentra contraído o precipitado; esto para los hidrogeles termosensibles covalentes y no covalentes respectivamente (Qiu y Park, 2001; Caykara *et al*, 2006).

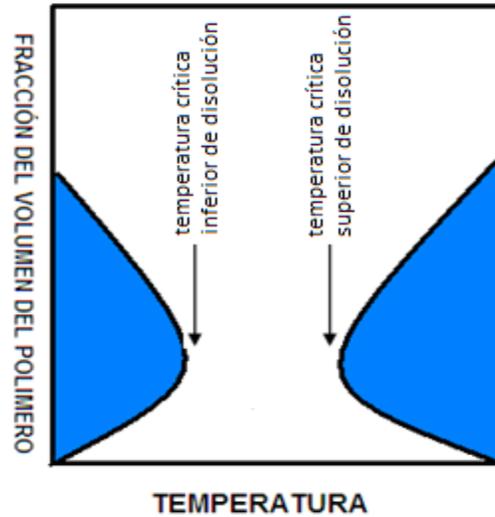


Figura 6. Diagrama de temperaturas críticas para los hidrogeles; las zonas azules marcan la región en donde el hidrogel es insoluble o está contraído. Modificado de Billmeyer, 2004.

2.8 APLICACIONES DE HIDROGELES

Las aplicaciones de estos materiales dependen del tipo de polímero además de su grado de hinchamiento máximo y de las propiedades mecánicas que presentan.

2.8.1 Biotecnología y medicina

Los hidrogeles pueden ser utilizados en diversas aplicaciones, algunas de estas son de notable interés para las ciencias biológicas y de la salud, destacando por sus posibilidades en los campos de la biotecnología y la biomedicina, tal y como se cita a continuación:

- ❖ Liberación de fármacos
- ❖ Cromatografía termosensible
- ❖ Músculos artificiales
- ❖ Válvulas químicas (Cano y Urbina, 2009).

2.8.2 Liberación de Fármacos

Con respecto a la liberación de fármacos, el desarrollo continuo de materiales inteligentes biocompatibles ofrece avances significativos en las metodologías de liberación controlada de moléculas con fines terapéuticos. Existe un interés creciente en el uso de polímeros sintéticos como agentes terapéuticos en los sistemas de dosificación de fármacos; administrando el fármaco unido al polímero; ya que en comparación con los fármacos de bajo peso molecular, el conjugado fármaco-polímero ofrece por lo general una mejora en la farmacocinética, presentando tiempos de circulación más largos y permitiendo ser dirigido específicamente hacia el tejido blanco (Bromberg y Ron, 1998).

Los hidrogeles son capaces de controlar la difusión del fármaco desde el material dependiendo de pequeños cambios en el microambiente (variación de pH o temperatura). Adicionalmente, estos materiales pueden ser combinados con moléculas de origen biológico que desempeñen simultáneamente la función de sensor y de generador del microcambio ambiental requerido para la liberación del fármaco. Un ejemplo de este tipo son hidrogeles cargados de insulina y acoplados a glucosa oxidasa, enzima de origen biológico. Estos hidrogeles, a través de la enzima, detectan la presencia de glucosa en el medio externo catalizando su conversión a ácido glucónico. El producto de ésta reacción bioquímica implica la baja de pH que da lugar a la protonación e hinchamiento de la matriz del hidrogel, liberándose la insulina contenida en éste. Una vez que los niveles de glucosa descienden, el proceso se revierte y se bloquea el suministro de insulina por parte del material inteligente (Cano y Urbina, 2009; Lowman y Peppas, 1999).

Desde el punto de vista farmacológico, las principales ventajas de los sistemas de liberación controlada con hidrogeles son el control continuo de los niveles de fármaco, de los efectos no deseados y de las dosis excesivas, la protección de la degradación de los fármacos que presentan tiempos pequeños de vida "*in vivo*" y una disminución de los costos debido al uso de una menor cantidad de fármaco. Estas y otras ventajas han llevado a los hidrogeles a usarse en varios campos de la medicina, tales como: lentes de contacto, prótesis en tejidos (implantes cerebrales, reproducción de tejido cartilaginoso o cirugía reconstructiva), prótesis de conductos humanos (uréter, conductos biliares y esófago), revestimiento de suturas y curación de heridas, cirugía (desprendimientos de retina, cirugía de córnea o

corrección de glaucomas) y hemodiálisis, entre otros (Arredondo y Londoño, 2009; Bajpai *et al*, 2008).

Los criterios que un hidrogel debe cumplir para ser empleado con seguridad como agente terapéutico o como herramienta para la regeneración y reparación de tejidos conforman un listado exhaustivo. Para que el polímero pueda ser utilizado como vehículo de fármacos, éste debe ser preferentemente hidrosoluble, carecer de toxicidad e inmunogeneidad y debe ser seguro durante todas las fases que comprenden la farmacocinética de la molécula terapéutica, incluyendo su eliminación del sistema biológico. Si el polímero no es biodegradable (por ejemplo, polimetilacrilato), el tamaño de éste debe ser inferior al determinado por el umbral de filtración renal, para garantizar que el polímero sintético no sea acumulado en los distintos tejidos. Si el polímero es biodegradable, tanto la toxicidad como la respuesta inmune frente a los productos de la degradación son factores que deben ser considerados para el uso seguro de estos agentes terapéuticos. Los estudios sobre la aplicación de estos materiales se han ido incrementando en los últimos 10 años; ya que si bien se han estudiado desde 1970 como sistemas de liberación controlada; hasta después del año 2000 el estudio y la aplicación de estos hidrogeles ha retomado su curso (Bromberg y Ron, 1998).

Como podemos observar en el cuadro 2, la lista de fármacos liberados desde hidrogeles es muy extensa, así como los materiales con los cuales se sintetizan dichos hidrogeles. Por otra parte, las sustancias utilizadas en los estudios abarcan casi todos los tipos de fármaco, aumentando así las posibles aplicaciones de estos materiales.

Cuadro 2. Fármacos liberados desde diferentes hidrogeles, autores y años de estudio.

Modificada Arredondo y Londoño, 2009.

Hidrogel	Fármaco	Autor y Año
PHEMA poli(metacrilato de 2-hidroxi-etilo)	Clorhidrato de propanolol Ácido benzoico y derivados Ácido salicílico Albumina de suero bovino Antipirina Cloranfenicol Epinefrina Hidrocortisona Insulina Mitomicina C Progesterona Teofilina Clorhidrato de Tiamina (vitamina B1)	D'Emanuele, A., Staniforth, J., 1991 Collen <i>et al</i> , 1983; Pywell <i>et al</i> , 1986 Ferreira, L. <i>et al</i> , 2000; Pywell <i>et al</i> , 1986 Heynman <i>et al</i> , 1989 De Leede <i>et al</i> , 1986 Meslard <i>et al</i> , 1986 Heyrman <i>et al</i> , 1989 Anderson <i>et al</i> , 1976 Bae <i>et al</i> , 1989 Kiremitci <i>et al</i> , 1986 Heyrman <i>et al</i> , 1989 Song <i>et al</i> , 1981 De Leede <i>et al</i> , 1986 Lee 1982; Lee, 1983
PVA poli(vinil alcohol)	Atenolol Indometacina Clorhidrato de propanolol Proxifilina Teofilina	Morimoto <i>et al</i> , 1989 Gander <i>et al</i> , 1989
PAA Poliacrilamida	Estradiol Hormona Luteinizante Insulina Clorhidrato de pilocarpina	Balin <i>et al</i> , 1974 Davis <i>et al</i> , 1972 Pekala <i>et al</i> , 1986
PVP poli(vinil-2-pirrolidona)	Benzocaina y ácido benzoico Maleato de clorofenilamina Salicilato sódico	Lapidus <i>et al</i> , 1968

Continuación **Cuadro 2.**

N-vinil pirrolidona	Teofilina, 5-fluoruracilo	Shantha, K.L., Harding, D.R.K., 2000
PMMA poli(metacrilato de metilo)	Mitomicina C	Kiremitci <i>et al</i> , 1986
PV polímeros de vinilo	Testosterona	Yoshida <i>et al</i> , 1983
Pa polímeros de acrilato	Progesterona	Lee <i>et al</i> , 1980
Poli(etilenglicol) diacrilato	Teofilina, 5-fluoruracilo	Shantha, K.L., Harding, D.R.K., 2000
PHA poli(α-hidroxiácidos)	Agentes anticancerígenos	Kaetsu <i>et al</i> , 1987
PNIPAAm poli(N-isopropilacrilamida)	Vitamina B1 Heparina	Afrassiabi <i>et al</i> , 1987 Gutowska, A. <i>et al</i> , 1992
PE polímeros de polieter	<i>cis</i> -platino	Deurloo <i>et al</i> , 1990

En el proceso de liberación de fármacos desde un polímero hacia el medio externo, éstos deben atravesar la barrera que supone la superficie del hidrogel, por lo cual las condiciones de estructura y forma de la superficie son un factor importante en la liberación. Este factor también se puede controlar desde la síntesis de la red polimérica e incluye el control del tamaño del poro. La formación de los poros depende, tanto del peso molecular como de la concentración del polímero y en el caso de los geles físicos, de las condiciones en las cuales es formado. El comportamiento de los hidrogeles también se puede describir por su pKa; en el caso de los sensibles al pH, generalmente los hidrogeles aniónicos hinchan más cuando el pH externo es mayor que su pKa, mientras que los hidrogeles catiónicos hinchan más

cuando el pH externo es más bajo que su pKa (Liu y Fan, 2002; Reséndiz-Hernández *et al*, 2008).

La cinética de liberación del fármaco, incluida la velocidad de difusión, depende de las propiedades físicas del mismo, especialmente de su peso molecular y de su solubilidad en agua y en el hidrogel, además del área superficial, la geometría y la densidad de la membrana del hidrogel. Es imprescindible que los hidrogeles para uso terapéutico estén formados por partículas lo suficientemente pequeñas como para no obstruir venas ni arterias y que, además, no puedan ser detectadas por los glóbulos blancos, ya que las atacarían y podrían provocar un aumento en el volumen del hidrogel (Chilkoti *et al*, 2002).

Cuadro 3. Productos comercializados elaborados con hidrogeles y su aplicación. Modificada de Arredondo y Londoño, 2009.

Producto	Fabricado/ Comercializado por	Composición	Indicado para	Observación	Referencia
SQZ Gel[®] oral controlled release system	Macromed (Sandy, UT, EE.UU.)	Quitósán y polietilenglicol	Hipertensión	pH-sensible, tableta una vez al día de clorhidrato de diltiazem	www. macromed. com
Hycore-V[®] e Hycore-R[®]	CeNes Drug Delivery (Irvine,UK)	—	Infecciones vaginal y rectal, respectiva-mente	Liberación localizada de metronidazol	www. cenes. com
Cervidil[®] vaginal inset	Controlled Therapeutics, UK; comercializado por Forest Pharmaceutical, (St. Louis, MO, EE.UU.)	Óxido de Polietileno y Uretano	Iniciación y/o continuación de la maduración cervical	Producto contiene 10 mg de dinoprostona (PGE2) abd y exhibe razón de liberación in vivo de 0.3 mg h ⁻¹	www. btgplc. com
Moraxe[®]	Comercializado por Schwartz Pharma y Amarin Corporation, Eire, y BioglanPharma (Europa)	—	Dolor por cáncer en etapa final	Producto una vez diariamente de liberación lenta de sulfato de morfina	www. Cenes. com

Continuación **Cuadro 3.**

<p>Smart Hydrogel®</p>	<p>MedLogic Global (Plymouth, UK)</p>	<p>Poli(ácido acrílico) y poli(oxipropileno-cooxietilenglicol)</p>	<p>Usado para desarrollo de sistemas de liberación de fármacos oftálmico, bucal, nasal, vaginal, inyectable, implantes y pulmonar no-aerosol</p>	<p>Composición mucoadhesiva líquida que sufre transformación sol-gel a la temperatura corporal puede ser moldeado para liberación de fármacos</p>	<p>www.medlogic.com</p>
<p>Aquamere®</p>	<p>Hydromer (Somerville, NJ, EE.UU.)</p>	<p>Interpolimeros de PVP y copolimeros de PVP injertados</p>	<p>Liberación de fármacos para el cuidado de la piel, tópico y oral</p>	<p>—</p>	<p>www.hydromer.com</p>
<p>Hypan®</p>	<p>Hymedix International (Dayton, NJ, EE.UU.)</p>	<p>Derivados de acrilato hidrofílico con una única estructura multibloque</p>	<p>Usado en la manufactura de lentes de contacto suaves y geles húmedos para heridas y apósitos</p>	<p>—</p>	<p>www.Hymed.com</p>

Todas las consideraciones anteriores determinan las propiedades físicas y químicas del hidrogel resultante y deben ser tenidas en cuenta en el diseño, la síntesis y la aplicación de los hidrogeles en la liberación de sustancias activas. Tener en cuenta estos aspectos es lo que ha permitido impulsar aplicaciones de esta nueva generación de biomateriales en las áreas médica, farmacéutica y biológica, que ya son comercializados tal como se muestra en el cuadro 3 (Katime *et al*, 2005; Arredondo y Londoño, 2009; Luzardo *et al*, 2006).

2.9 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN PARA FÁRMACOS EN HIDROGELES

Las características de biocompatibilidad que se reconocen en los hidrogeles y la amplia variedad de estímulos a los cuales responden estos materiales, permiten que puedan liberar fármacos por casi todas las rutas fisiológicas del organismo. Las más comunes son: oral y

transdérmica, pero también se han empleado las rutas pulmonar, nasal, rectal, entre otras (Uchegbu y Schätzlein, 2006).

2.9.1 Vía transdérmica

La vía transdérmica presenta la ventaja de producir un efecto sistémico, evitando el metabolismo del primer paso y la degradación en el tracto gastrointestinal. Otras ventajas son: disminución de las dosis, liberación controlada y por tanto, mayor tiempo de acción terapéutica. Sin embargo, presenta desventajas como el bajo número de fármacos capaces de permear la piel, la generación de reacciones alérgicas locales y problemas de acumulación del medicamento en los tejidos, que podrían causar toxicidad. Para esta vía de administración se deben emplear polímeros biodegradables, ya sean sintéticos o naturales, como los derivados del ácido D y L-láctico, poli (caprolactona) o los sistemas reabsorbibles basados en poli (ácido acrílico) o poli (vinil pirrolidona); como vemos en el cuadro 3, existen productos comercializados para la aplicación de fármacos por esta vía (Bajpai *et al*, 2008).

2.9.2 Vía oral

Esta vía es la más común para la administración de casi todos los fármacos. Sin embargo, presenta desventajas como son las condiciones variables de pH, movilidad intestinal y de las superficies de absorción. Aunque la variación del pH ayuda a la liberación de fármacos desde hidrogeles sensibles a este estímulo. La vía oral, permite el rápido acceso del dispositivo de administración y también se ha facilitado su empleo para la administración en terapias sistémicas; y esta es la más utilizada, por la facilidad de administración y por la variedad de formas farmacéuticas diseñadas para esta vía como son jarabes, suspensiones, soluciones y los más socorridos, los comprimidos. Como podemos ver en el cuadro 3 existen productos que son comercializados para la administración por esta vía; principalmente basados en hidrogeles sensibles al pH (Arredondo y Londoño, 2009).

2.9.3 Otras vías

Los sistemas de liberación en otras vías como son pulmonar, ocular, nasal o cerebral, requieren implantarse y se pueden conformar en cilindros, discos o en forma de tambor. Estas vías alternativas guardan similitudes con las rutas comunes y se basan en la

disolución y carga de fármacos dentro de los hidrogeles; los materiales utilizados para estas vías deben cumplir con algunos requisitos especiales como lo son la adhesividad, suavidad y biodegradación; debido a la gran variedad de polímeros con estas y otras características, se han desarrollado sistemas de administración de fármacos que son comercializados comúnmente para la administración por estas vías, como lo vemos en el cuadro 3 (Álvarez-Lorenzo y Concheiro, 2002).

2.10 HIDROGELES TERMOSENSIBLES

Los hidrogeles termosensibles son aquellos que presentan cambios en su estructura tridimensional como una respuesta a los cambios de temperatura en el sistema que se encuentre. Estos hidrogeles se han clasificado por algunos autores como hidrogeles positivos e hidrogeles negativos; los primeros, son aquellos en los cuales los monómeros son preferentemente hidrofílicos; por lo cual al aumentar la temperatura por encima de su temperatura crítica superior de disolución, aumenta el grado de hinchamiento del hidrogel; y los negativos son los hidrogeles que contienen preferentemente sustituyentes hidrofóbicos en su cadena o una mezcla de sustituyentes hidrofílicos e hidrofóbicos y por lo tanto se contraen al aumentar la temperatura por encima de su temperatura crítica inferior de disolución (Smolensky y Peppas, 2007; Qiu y Park, 2001; Bajpai *et al*, 2008).

Estos hidrogeles son formados por polímeros naturales como polipéptidos y proteínas, por ejemplo elastina, quitosan, alginato, fibrina, colágeno, gelatina y ácido hialurónico; o polímeros sintéticos como los derivados del ácido acrílico, de la pirrolidona y del polietilenglicol; algunos ejemplos se muestran en el cuadro 4. De los polímeros sintéticos, probablemente la más utilizada es la poli(N-isopropilacrilamida) (Chilkoti *et al*, 2002; Lin y Metters, 2006; Mohan, 2007; Liu y Fan, 2002; Bromberg y Ron, 1998; Wei *et al*, 2009; González-Pérez, 2009; Swarbrick y Boylan, 1993; Illescas-Martinez, 2008, Qiu y Park, 2001).

Cuadro 4. Polímeros naturales y monómeros sintéticos más usados en la fabricación de hidrogeles termosensibles. Modificada de Lin y Metters, 2006.

Polímero Natural	Monómero Sintético
Quitosan	Hidroxietil metacrilato (HEMA)
Alginato	N-(2-hidroxipropil) metacrilato (HPMA)
Fibrina	N-isopropilacrilamida (NIPA)
Colágeno	Vinil acetato (VAc)
Ácido Hialurónico	Polietilenglicoldiacrilato/dimetilacrilato (PEGDA/PEGDMA)
Dextran	N-vinil-2-pirrolidona (NVP)

Debido a que la temperatura crítica inferior de disolución de la poliNIPAAm se encuentra dentro de un rango desde 32 hasta 40 °C (temperaturas críticas inferiores de disolución mayores a 35 °C solamente se consiguen al copolimerizar la NIPAAm con otros monómeros), hace que los hidrogeles de poliNIPAAm sean ideales para aplicaciones farmacéuticas.

Las variaciones en la temperatura crítica inferior de disolución de la poliNIPAAm, se deben a que los hidrogeles constituidos solamente de poliNIPAAm presentan una temperatura crítica a 32 °C aproximadamente; pero al conjugarla con otros polímeros o al cambiar el número de sustituyentes de su cadena o el grado de entrecruzamiento de las cadenas; esto modifica la temperatura a la que el hidrogel cambia en su estructura tridimensional.

En cuanto a los hidrogeles sintetizados a partir de polímeros naturales, los materiales más utilizados son el quitosán y la fibrina; la elección de los materiales es debido a que los hidrogeles resultantes presentan una temperatura crítica inferior de disolución cercana a 32 °C; por lo que son muy útiles en sistemas biológicos. El fenómeno de agregación polimérica es termodinámicamente similar al que causa la temperatura a las proteínas (Bromberg y Ron, 1998).

2.11 FÁRMACOS LIBERADOS DESDE HIDROGELES TERMOSENSIBLES

Los estudios sobre la aplicación de hidrogeles termosensibles como sistemas de liberación controlada para fármacos demuestran que casi cualquier tipo de fármaco puede ser liberado desde matrices poliméricas formadas por hidrogeles; estos fármacos pueden ser desde antibióticos, anticancerígenos, quimioterapéuticos, antiarrítmicos, hipoglucemiantes, anestésicos. (Arredondo y Londoño, 2009; Kost y Langer, 2001; Chilkoti *et al*, 2002; Lin y Metters, 2006).

La mayoría de los estudios se enfocan a la liberación de agentes quimioterapéuticos e hipoglucemiantes; aunque estos últimos son diseñados con matrices poliméricas sensibles al pH. La aplicación más prometedora se enfoca a la aplicación de quimioterapéuticos directamente a tumores cancerígenos; como lo demostraron Chilkoti y sus colaboradores al liberar en compuesto colorante modelo (rodamina) y un fármaco quimioterapéutico (doxorubicina) desde hidrogeles de poli NIPAAm e hidrogeles basados en elastina como polipéptido; debido a que los tumores presentan una temperatura diferente al resto del cuerpo; alrededor de 42 °C; lo que hace que al inyectar el hidrogel al organismo, sea líquido; pero al contacto con el tumor, se gelifique y se adhiera para liberar el quimioterapéutico; disminuyendo así los efectos secundarios de este tipo de fármacos (Chilkoti *et al*, 2002).

Los estudios del equipo de Chen en 2009 se enfocaron en la liberación de aminofilina (un broncodilatador) como un fármaco modelo desde hidrogeles de poli(N,N-dietilacrilamida-co-N-hidroximetil acrilamida); concluyendo en que este tipo de materiales pueden ser implantados para obtener una liberación modificada del fármaco.

Otras aplicaciones son los implantes subcutáneos de matrices poliméricas cargadas de cafeína; que son geles que al implantarse comienza la liberación del fármaco por el colapso del hidrogel provocado por el cambio de temperatura; del ambiente a la temperatura corporal (Kost y Langer, 2001).

Los hidrogeles también han sido utilizados para la liberación de péptidos y proteínas ya sea como compuestos modelo o como compuestos con acción terapéutica; gracias a que con la gran cantidad de agua captada por el hidrogel; las proteínas no tienden a desnaturalizarse ya

que se puede ajustar las condiciones del ambiente que presenta el hidrogel, para que la proteína se encuentre en las condiciones óptimas (condiciones de pH y temperatura). Al ser liberadas solo ante el estímulo de la temperatura, se asegura que los péptidos y las proteínas lleguen intactos al sitio de acción; ya que estas sufren hidrólisis simple o enzimática al ser aplicadas a un organismo vivo (Smolensky y Peppas 2007).

2.11.1 Modelos matemáticos que explican la liberación de fármacos desde hidrogeles

Convencionalmente, para explicar los mecanismos por los cuales un fármaco es liberado de forma controlada a partir de una matriz polimérica, se utiliza el modelo semi-empírico de Ritger y Peppas; el cual ajusta los datos del 60% de la liberación a la ecuación 3.

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = Kt^n \dots\dots\dots \text{Ecuación 3}$$

En donde Mt es la cantidad del fármaco liberado a un tiempo t ; M_{∞} es la cantidad máxima liberada, K es una constante característica del polímero y n es un exponente característico, el cual indica el mecanismo de liberación del fármaco. De acuerdo a Peppas, para los casos en donde n es igual a 0.5, el mecanismo de transporte se da por difusión Fickiana; cuando el valor esta entre 0.5 y 1 se dice que es un transporte anómalo; en el caso que n sea 1 el transporte se llama de Caso II; y para valores mayores a 1, se da un transporte de Súper Caso II. Mediante el modelo de Peppas, podemos determinar el mecanismo por el cual la matriz; en este caso los hidrogeles, liberan la sustancia que haya sido introducida en ellos. Es importante resaltar que de acuerdo a Ritger y Peppas, el valor del exponente difusional es de 0.5 para las matrices poliméricas planas (placas); de 0.45 para matrices cilíndricas y 0.43 para las matrices esféricas (Caykara *et al*, 2006).

Para determinar la velocidad de liberación de sustancias desde matrices poliméricas, comúnmente se utiliza el modelo de Higuchi el cual se muestra en la ecuación 4.

$$Mt = K_H t^{1/2} \dots\dots\dots \text{Ecuación 4}$$

En donde K_H llamada constante de Higuchi determina la velocidad con la cual se libera el fármaco desde la matriz polimérica, o en este caso desde el hidrogel. Mediante este modelo, podemos determinar la velocidad de liberación del compuesto desde el hidrogel; ya que

muchas veces, las liberaciones no se ajustan a los órdenes de cinéticos convencionales (Alvarez-Lorenzo y Concheiro, 2002).

Existen otros modelos que intentan explicar el mecanismo de liberación de un fármaco desde hidrogeles; tal como el modelo de Hopfenberg, quien propone que la liberación del fármaco depende de la erosión de la matriz polimérica; pero no considera mecanismos como la difusión. El modelo propuesto por Andersson pretende explicar la liberación de fármacos desde hidrogeles de poliNIPAAm, determinando la difusión del fármaco desde el hidrogel, para posteriormente aplicar la ley de Fick y explicar así el perfil de liberación; es decir que sustituye al modelo de Peppas para determinar el mecanismo de liberación del fármaco, pero el modelo de Andersson considera que el fármaco, sólo se libera mediante el mecanismo de difusión (Lin y Metters, 2006).

2.12 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN PARA FÁRMACOS DESDE HIDROGELES TERMOSENSIBLES

Los hidrogeles termosensibles pueden ser administrados casi por cualquier vía; ya sea por vía oral, rectal, vaginal, intramuscular, transdérmica o intravenosa; presentan ventajas tanto desde al punto de vista farmacológico así como el tecnológico, ya que farmacológicamente este tipo de liberación controlada aumenta la biodisponibilidad y la acción del fármaco. Lo anterior es debido a que este solo se libera en el sitio en donde se pretende tener la acción, con lo que se evita la toxicidad del fármaco en otras zonas, además el conjugado de hidrogel con fármaco suele ser menos tóxico que el fármaco solo; por ejemplo los agentes quimioterapéuticos; aunque existen muy pocos estudios de la toxicidad que puedan presentar estos hidrogeles (Malonne, 2005).

Por la parte tecnológica, el administrar una solución, ya sea intramuscular, oral o intravenosa; presenta dos grandes ventajas: el sistema se gelificará al encontrarse a la temperatura adecuada; o bien, se puede administrar un gel que pasará al estado en solución, pero presentando una liberación controlada. La elección de la vía por la cual ha de administrarse el medicamento depende de la acción que se requiera y del tipo de fármaco que se desee administrar; y ya que los hidrogeles pueden adaptarse casi a cualquier vía de administración, se hace posible que esta, no sea una limitante. (Arredondo y Londoño,

2009; Bromberg y Ron, 1998; Jeong *et al*, 2000; Chilkoti *et al*, 2002; Smolensky y Peppas, 2007).

La vía de administración que se elija, depende principalmente de las características del hidrogel, ya que si este sufre una transición de fases (líquido-sólido), puede ser inyectado, principalmente por vía intramuscular, pero si solo sufre un cambio en su razón de hinchamiento, este tipo de hidrogeles están propuestos para ser colocados como un implante transdérmico o ser incluido en la formulación de un comprimido, del cual se modificará su velocidad de liberación (Chilkoti *et al*, 2002; Chen *et al*, 2009).

2.13 HIDROGELES DE POLI(N-ISOPROPILACRILAMIDA) (poliNIPAAm)

Los hidrogeles basados en poli(N-isopropilacrilamida) (poliNIPA, poliNIPAAm, PNIPA o PNIPAAm) son los hidrogeles termosensibles sintéticos probablemente más utilizados en estudios de liberación de fármacos; debido a que esta sustancia puede ser manipulada fácilmente en cuanto a la temperatura a la cual se desea que se hinche o contraiga; esto simplemente cambiando el número y tipo de sustituyentes de la cadena del polímero, agregando copolímeros a la cadena o cambiando el entrecruzamiento y el agente entrecruzante.

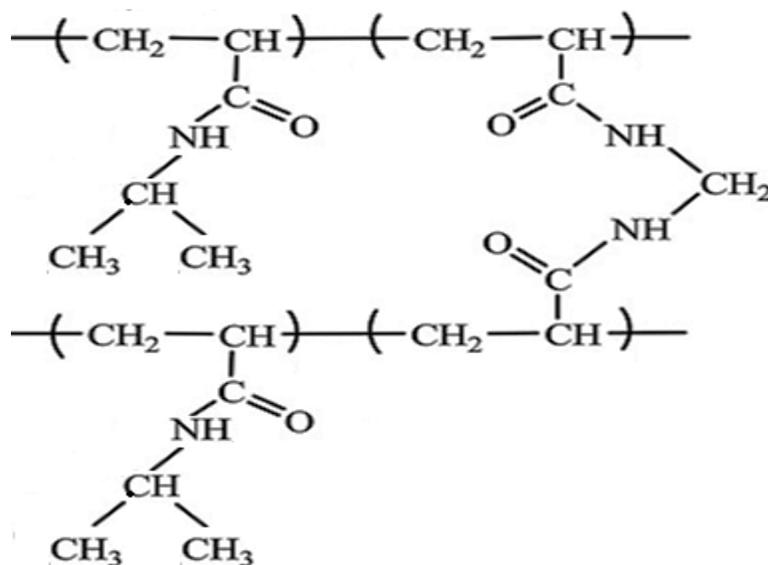


Figura 7. Fracción del polímero de N-isopropilacrilamida entrecruzado con N-bisacrilamida.

La poliNIPAAm forma hidrogeles negativos, debido a que posee un grupo hidrófilo que es la acrilamida y un hidrófobo que es el isopropil; por lo cual en solución acuosa presenta un cambio rápido y reversible de hidratación-deshidratación; es decir hinchamiento-contracción en respuesta a pequeños cambios de temperatura en su entorno; esto es su temperatura crítica inferior de disolución (LCST). Por debajo de esta temperatura el hidrogel esta hinchado, hidratado y es hidrófilo, mientras que por encima de ella, el hidrogel se contrae y forma un estado colapsado, deshidratado e hidrofóbico debido a la ruptura del delicado equilibrio hidrofílico/hidrofóbico en la estructura de la red. La presencia de entrecruzantes tales como la N-bisacrilamida permiten que el hidrogel no se disuelva en el agua, ya que el entrecruzante aumenta la resistencia de las uniones entre las cadenas del polímero que constituye al hidrogel y contribuye a que en el estado hinchado del hidrogel, el aumento de volumen no cause deformaciones permanentes en la estructura y al secarse recupere la forma inicial; es decir, le confiere su capacidad de hinchamiento reversible al hidrogel; en la figura 7 se esquematiza el hidrogel de poliNIPAAm entrecruzado con N-bisacrilamida (Caykara *et al*, 2006).

Esto se da debido a que en agua a temperaturas bajas, predominan los puentes de hidrógeno entre los segmentos hidrofílicos (acrilamina) de la cadena del polímero y el agua, lo cual provoca el aumento en el hinchamiento del hidrogel. Sin embargo, a medida que aumenta la temperatura, las interacciones entre los segmentos hidrofóbicos (isopropil) de las cadenas se fortalecen, mientras que los puentes de hidrógeno se vuelven más débiles, lo que provoca la contracción del hidrogel debido a la asociación de las cadenas del polímero a través de interacciones hidrofóbicas (Qiu y Park, 2001).

La LCST que presenta la poliNIPAAm va desde 32 hasta 40 °C (dependiendo de si se polimeriza sola o con otros monómeros). Estos hidrogeles han sido utilizados ampliamente en estudios de liberación de fármacos debido a que las temperaturas a las cuales sufren un cambio estructural están dentro del intervalo de temperaturas de un sistema fisiológico (Chilkoti *et al*, 2002; Liu y Fan, 2002).

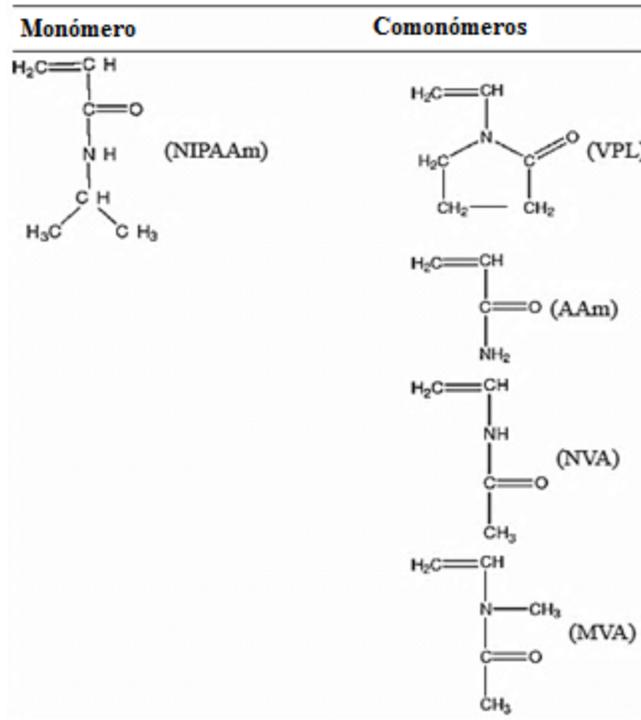


Figura 8. La N-isopropilacrilamida y los comonómeros más frecuentes para la copolimerización. VPL (N-vinil-2-pirrolidona), AAm (Acrilamida), NVA (N-vinilacetamida), MVA (N-metil-N-vinilacetamida). Modificado de Eeckman *et al*, 2004.

La administración de la poliNIPAAm ha sido propuesta para diferentes vías, tales como intramuscular, intravenosa, oftálmica y gastrointestinal; obteniéndose en estos estudios resultados satisfactorios a cerca de la liberación de fármacos modelo y fármacos con un objetivo específico; tanto *in vitro* como *in vivo*. En 2002 Chilkoti y sus colaboradores estudiaron la liberación localizada de doxorubicina desde hidrogeles de poliNIPAAm y elastina en tumores cancerígenos de ratones; con sus resultados sugieren que estos hidrogeles pueden ser administrados por vía intravenosa y que de esta manera, se evitan muchas de las reacciones adversas de los quimioterapéuticos. En 2002, Hsiue y su equipo estudiaron la liberación de epinefrina *in vivo* desde hidrogeles de poliNIPAAm, ellos concluyeron que estas matrices pueden ser un sistema eficaz de administración de fármacos para el tratamiento del glaucoma por vía ocular. Recientemente, en 2010 Milasinovic y sus colaboradores estudiaron la liberación de lipasa desde hidrogeles de poliNIPAAm copolimerizados con ácido itacónico; con los resultados que obtuvieron sugieren que estos

sistemas pueden ser utilizados en la administración de proteínas por vía oral; de esta manera se consigue una liberación controlada y se evita la hidrólisis de las proteínas en el estómago (Chilkoti *et al*, 2002; Milasinovic *et al*, 2010; Escobar *et al*, 2003; Hsiue *et al*, 2002; Mohan *et al*, 2007; Cho *et al*, 2004).

Ya que la temperatura de un humano no puede ser modificada, excepto en algunas situaciones (hipotermia, fiebre y procesos inflamatorios), algunos autores consideran que para cambiar la permeabilidad de la poliNIPAAm en solución, se pueden modificar factores tales como la concentración de sales en el medio, adición de surfactantes, y la más socorrida, la copolimerización de la N-isopropilacrilamida con comonómeros que aumenten las propiedades hidrofílicas, modifiquen la temperatura crítica de disolución y se adicionen otras propiedades del comonómero al hidrogel resultante; de esta manera puede ser administrado un fármaco en un sistema de temperatura constante y obtener buenos perfiles de liberación, sin cambiar la temperatura del sistema. En la figura 8 se muestran los comonómeros más utilizados en la copolimerización con la N-isopropilacrilamida (Eeckman *et al*, 2004; Eeckman *et al*, 2003; Eeckman *et al*, 2002).

Debido a que la temperatura del cuerpo humano es constante; excepto, como ya se mencionó; en algunos casos, además de que la poliNIPAAm no ha sido administrada en humanos, y no existen muchos estudios de toxicidad, la aplicación más inmediata de este hidrogel es en veterinaria, ya que los animales no tienen la misma temperatura corporal que un humano, además de que los animales, también requieren de medicación, y se requieren métodos cada vez más eficaces de administración de fármacos y nutrientes (Malonne *et al*, 2005).

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Sintetizar y evaluar un hidrogel termosensible que pueda fungir como un sistema de liberación de principios activos.

Objetivos Particulares

- ❖ Obtener un hidrogel termosensible de N-isopropilacrilamida (poliNIPAAm) entrecruzado con N-bisacrilamida.
- ❖ Evaluar el comportamiento del hidrogel de poliNIPAAm en función de la temperatura.
- ❖ Incorporar ketorolaco trometamina en los hidrogeles de poliNIPAAm.
- ❖ Evaluar la cinética de liberación de los compuestos modelo a partir de los hidrogeles termosensibles.
- ❖ Determinar el mecanismo de liberación de ketorolaco trometamina de acuerdo con modelos matemáticos ya establecidos.

4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 MATERIAL Y REACTIVOS

Hidrogeles de poli N-isopropilacrilamida (poliNIPAAm):

Para fines prácticos, identificaremos a nuestros hidrogeles en estudio como A, B y C.

- ❖ **Hidrogel A:** NIPAAm 15 % y 3 % de N-bisacrilamida como entrecruzante; polimerizado a 4 °C: laminillas transparentes de un tono café claro, de aproximadamente 1 mm de espesor, de formas irregulares; duras, frágiles y lisas.
- ❖ **Hidrogel B:** NIPAAm 15 % y 6 % de N-bisacrilamida como entrecruzante; polimerizado a 4 °C: laminillas transparentes de un tono café opaco; de aproximadamente 1 mm de espesor, de formas irregulares; duras, frágiles y lisas.
- ❖ **Hidrogel C:** NIPAAm 15 % y 3 % de N-bisacrilamida como entrecruzante; polimerizado a 50 °C: laminillas transparentes de un tono amarillo blanquecino; de aproximadamente 1 mm de espesor, de formas irregulares; rígidas pero muy frágiles, lisas.

Ketorolaco trometamina: polvo blanco opaco, muy soluble en agua.

Fosfato monobásico de Potasio: pureza 99.1 %. Fermont®, lote 943101.

Fosfato dibásico de Potasio: pureza 98.8 %. Fermont®, lote 819303.

4.2 EQUIPO

- ❖ Balanza analítica Mettler Toledo®, modelo PB303-S
- ❖ Balanza analítica Ohaus®, modelo Traveler TA302
- ❖ Espectrofotómetro ThermoScientific®, modelo Genesys 10uv
- ❖ Microscopio Jeol modelo JSM-25S II
- ❖ Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments modelo DSC Q 10

4.3 METODOLOGÍA

4.3.1 SÍNTESIS DE LOS HIDROGELES

La síntesis de los hidrogeles fue realizada por el Doctor José Manuel Cornejo Bravo y su equipo en la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California siguiendo el procedimiento que a continuación se describe:

Reactivos:

NIPAAm	Solución de persulfato de amonio (APS)
N-bisacrilamida (BIS)	Solución de tetrametiletilendiamina
Agua destilada	(TEMED)

La NIPAAm se purifica por cristalización en hexano, el APS y el TEMED se usaron como solución acuosa 0.15M recién preparada.

Para la formulación con 3% de entrecruzante se utilizó:

NIPAAm 1.59 g	APS 0.15M 1.04 ml
BIS 0.072 g	TEMED 0.15M 1.04 ml
Agua destilada 7.92 ml	

1. Se disuelve la NIPAAm y BIS en el volumen de agua, usando un baño de hielo para enfriar la solución.
2. Se añade el volumen de la solución de APS manteniendo la solución en baño de hielo.
3. Posteriormente, se añade el volumen de solución de TEMED. Inmediatamente se coloca la solución en moldes de vidrio usando un espaciador de silicón de 1 mm de diámetro.
4. Se coloca el molde en el refrigerador a 4 °C. Después de 24 horas se remueve el gel formado y se lava por 7 días con agua destilada.
5. Posteriormente se seca al aire y luego al vacío a 40 °C.

Para el caso del hidrogel C (polimerizado a 50 °C) en el paso 4, el molde se guarda por 24 horas a 50 °C.

Metodología de la investigación

Para la formulación con 6% de entrecruzante se utilizó:

NIPAAm 1.59 g

APS 0.15M 1.04 ml

BIS 0.144 g

TEMED 0.15M 1.04 ml

Agua destilada 7.92 ml

1. Se disuelve la NIPAAm y BIS en el volumen de agua, usando un baño de hielo para enfriar la solución.
2. Se añade el volumen de la solución de APS manteniendo la solución en baño de hielo.
3. Posteriormente, se añade el volumen de solución de TEMED. Inmediatamente se coloca la solución en moldes de vidrio usando un espaciador de silicón de 1 mm de diámetro.
4. Se coloca el molde en el refrigerador a 4 °C. Después de 24 horas se remueve el gel formado y se lava por 7 días con agua destilada.
5. Posteriormente se seca al aire y luego al vacío a 40 °C.

4.3.2 SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS pH 7.4

Para la liberación de ketorolaco trometamina en solución amortiguada y la elaboración de la curva de calibración de ketorolaco trometamina se preparó una solución amortiguadora de fosfatos de acuerdo con la USP 31; la preparación de la solución amortiguadora se realizó siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

- ❖ Pesar 1.3218 g de fosfato monobásico de potasio.
- ❖ Pesar 5.8119 g de fosfato dibásico de potasio.
- ❖ Disolverlos cada uno por separado con la mínima cantidad de agua destilada necesaria.
- ❖ Transferir las disoluciones a un matraz volumétrico de 500 ml y añadir agua destilada hasta tres cuartas partes del volumen de aforo; homogenizar la solución y revisar el pH de la misma.

- ❖ Si el pH de la solución es de 7.4 ± 0.1 , llevar a la marca de aforo la solución con agua destilada; en caso contrario, ajustar el pH con unas gotas de ácido cítrico al 0.1 M o con NaOH al 0.1 M.

4.3.3 ESPECTRO DE ABSORCIÓN PARA KETOROLACO TROMETAMINA EN AGUA

Se obtuvo un espectro de absorción para el ketorolaco trometamina en agua; con el propósito de encontrar la longitud óptima de máxima absorción para su lectura en el espectrofotómetro; la determinación del espectro de absorción se realizó siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

- ❖ Pesar 30 mg de ketorolaco trometamina y se disolvieron en la mínima cantidad necesaria de agua destilada.
- ❖ Transferir la disolución a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar a la marca de aforo con agua destilada.
- ❖ De la disolución anterior tomar una alícuota con una pipeta volumétrica de 1 ml y transferirla a un matraz volumétrico de 25 ml posteriormente llevar a la marca de aforo con agua destilada.
- ❖ Tomar una alícuota de la disolución anterior y leerla en el espectrofotómetro en un intervalo de 200 hasta 500 nm.
- ❖ Determinar la longitud de onda óptima de máxima absorción.

4.3.4 CURVA DE CALIBRACIÓN PARA KETOROLACO TROMETAMINA EN AGUA

Para la cuantificación de ketorolaco trometamina en solución acuosa se realizó una curva de calibración a una longitud de onda de 324 nm; longitud de onda óptima, según el

espectro de absorción para ketorolaco trometamina en agua. La curva de calibración se preparó siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

- ❖ Pesar 35 mg de ketorolaco trometamina y disolverlos en la mínima cantidad necesaria de solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4.
- ❖ Transferir la disolución a un matraz volumétrico de 200 ml y llevar a la marca de aforo con agua destilada.
- ❖ Tomar una alícuota de la disolución anterior, de 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ml con pipetas volumétricas y transferirlas a matraces volumétricos de 25 ml, llevando a la marca del aforo con agua destilada, este proceso se realiza por triplicado.
- ❖ Leer una alícuota de cada solución a una longitud de onda de 324 nm, utilizando como blanco agua destilada.

4.3.5 ESPECTRO DE ABSORCIÓN PARA KETOROLACO TROMETAMINA EN SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS pH 7.4

Se realizó un espectro de absorción para el ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos con un pH de 7.4, con el propósito de encontrar la longitud óptima para su lectura en el espectrofotómetro; la determinación del espectro de absorción se realizó siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

- ❖ Pesar 30 mg de ketorolaco trometamina y disolverlos en la mínima cantidad necesaria de solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4.
- ❖ Transferir la disolución a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar a la marca de aforo con solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4.
- ❖ De la disolución anterior tomar una alícuota con una pipeta volumétrica de 1 ml y transferirla a un matraz volumétrico de 25 ml posteriormente llevar a la marca de aforo con solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4.

- ❖ Tomar una alícuota de la disolución anterior y leerla en el espectrofotómetro en un intervalo de 200 hasta 500 nm.
- ❖ Determinar la longitud de onda óptima.

4.3.6 CURVA DE CALIBRACIÓN PARA KETOROLACO TROMETAMINA EN SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS DE PH 7.4

Para la cuantificación de ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4 se realizó una curva de calibración a una longitud de onda de 324 nm; longitud de onda óptima, según el espectro de absorción para ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4. La curva de calibración se preparó siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

- ❖ Pesar 35 mg de ketorolaco trometamina y disolverlos en la mínima cantidad necesaria de solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4.
- ❖ Transferir la disolución a un matraz volumétrico de 200 ml y llevar a la marca de aforo con solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4.
- ❖ Tomar una alícuota de la disolución anterior, de 0.5, 1, 2, 3, 4 y 5 ml con pipetas volumétricas y transferirlas a matraces volumétricos de 25 ml, llevando a la marca del aforo con solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4, este proceso se realiza por triplicado.
- ❖ Leer una alícuota de cada solución a una longitud de onda de 324 nm, utilizando como blanco solución amortiguadora de fosfatos.

4.3.7 CINÉTICAS DE HINCHAMIENTO

Las cinéticas de hinchamiento se siguieron mediante un método gravimétrico, para determinar la cantidad de agua absorbida por el hidrogel; las cinéticas se realizaron siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

- ❖ Pesar una muestra del hidrogel seco.
- ❖ Colocar la muestra en un frasco ámbar con 30 ml de agua destilada a una temperatura constante.
- ❖ Retirar el hidrogel del medio a un tiempo “t”, quitar el exceso de agua de la superficie del hidrogel con papel absorbente.
- ❖ Pesar el hidrogel y devolverlo al medio.
- ❖ Los pasos tercero y cuarto se realizan a los 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 1440 y 1740 minutos después de haber introducido los hidrogeles en el medio.

4.3.8 CARGA DE KETOROLACO TROMETAMINA EN LOS HIDROGELES

Para cargar los hidrogeles de poliNIPAAm con ketorolaco trometamina; los hidrogeles se sometieron a hinchamiento en una solución acuosa de ketorolaco trometamina. La carga del activo se realizó siguiendo el procedimiento que a continuación se describe:

- ❖ Preparar una solución de 2500 µg/ml de ketorolaco trometamina.
- ❖ Pesar una muestra de cada hidrogel seco de entre 0.07 y 0.11 g.
- ❖ Introducir cada hidrogel por separado en un frasco ámbar, que contenga 30 ml de la solución de ketorolaco trometamina.
- ❖ Incubar los frascos a 4 °C durante 19 horas.
- ❖ Retirar los hidrogeles de la solución registrando su peso.
- ❖ Secar los hidrogeles sobre papel aluminio, a temperatura ambiente durante al menos 36 horas; y registrar el peso final de cada uno.

4.3.9 CINÉTICAS DE LIBERACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA DESDE LOS HIDROGELES EN AGUA

Los estudios de liberación de ketorolaco trometamina desde los tres hidrogeles de poliNIPAAm se llevaron a cabo en agua destilada como medio para determinar la velocidad de liberación del fármaco a seis diferentes temperaturas (4, 25, 30, 35, 37 y 39 °C); la cuantificación se llevó a cabo utilizando los datos de la curva de calibración de ketorolaco trometamina en agua. Las cinéticas de liberación se realizaron siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

- ❖ Colocar una muestra de cada hidrogel cargado con ketorolaco trometamina por separado en tres frascos ámbar con 40 ml de agua destilada a una temperatura constante.
- ❖ Tomar una muestra de 3 ml del medio a los siguientes tiempos: 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 420, 540, 720, 1440, 1500 y 1620 minutos. Después de cada muestreo se debe reponer los 3 ml tomados, con agua destilada al frasco.
- ❖ Leer cada muestra en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 324 nm utilizando como blanco agua destilada.

4.3.10 CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA DESDE LOS HIDROGELES EN SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS pH 7.4

Los estudios de liberación de ketorolaco trometamina desde los tres hidrogeles de poliNIPAAm se llevaron a cabo en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 como medio para determinar la velocidad de liberación del fármaco a 37 °C para imitar las condiciones de un sistema biológico; la cuantificación se llevó a cabo utilizando los datos de la curva de calibración de ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4. La cinética se realizó siguiendo el procedimiento que a continuación se describe:

Metodología de la investigación

- ❖ Colocar una muestra de cada hidrogel cargado con ketorolaco trometamina, por separado en tres frascos ámbar con 40 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 a una temperatura constante de 37 °C.
- ❖ Tomar una muestra de 3 ml del medio a los siguientes tiempos: 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 420, 540, 720, 1440, 1500 y 1620 minutos. Después de cada muestreo se debe agregar 3 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 al frasco.
- ❖ Leer cada muestra en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 324 nm, utilizando como blanco la solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los espectros de absorción obtenidos para el ketorolaco trometamina en agua y ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos 7.4 se incluyen en el anexo junto con los valores de coeficientes de absorción obtenidos. Las curvas de calibración del ketorolaco trometamina en agua y en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 se leyeron a las longitudes de onda máximas determinadas en los espectros de absorción.

Para la carga de solutos dentro de hidrogeles, existen dos métodos generales; en el primero, la sustancia es introducida desde la síntesis del hidrogel; en el segundo y más socorrido, se sumerge al hidrogel en una solución concentrada del compuesto que se desea introducir; con esto, al hincharse el hidrogel, además de agua, también absorberá al compuesto. Posteriormente, se seca al hidrogel; en este proceso se pierde el agua del hidrogel; pero el compuesto queda atrapado entre las cadenas del polímero; por lo cual al volverse a hinchar el hidrogel, el compuesto será liberado. En este estudio, se cargó ketorolaco trometamina en los tres hidrogeles mediante el segundo método.

Las cinéticas de hinchamiento se analizaron en agua destilada, debido a que; de acuerdo con lo reportado por Liu y sus colaboradores en 2004 y apoyado con los trabajos de Yoo y colaboradores en 2000 y Eeckman y su equipo en 2002, 2003 y 2004; la concentración de sales en el medio en que se encuentre el hidrogel afecta la temperatura crítica inferior de disolución, disminuyéndola al aumentar la concentración de sales; incluso se ve afectada al utilizar soluciones amortiguadoras. Esto quiere decir que la manera en cómo se hinchan los hidrogeles, se ve afectada por la concentración de sales en el medio; por ello se optó por utilizar agua destilada como medio de hinchamiento y liberación, de esta forma se obtienen datos sin alguna alteración; ya que los hidrogeles de poliNIPAAm no se ven afectados por el pH; excepto cuando se copolimeriza con monómeros sensibles al pH; por otro lado, no es necesario utilizar una solución reguladora de pH.

En este estudio no se pretendía analizar el efecto de la concentración de sales sobre el medio de hinchamiento de los geles; aunque como se señala en las perspectivas de este trabajo si sería conveniente analizar la influencia de la presión osmótica sobre los perfiles de hinchamiento y liberación de este tipo de hidrogeles. Cabe señalar que este es el primer

trabajo que se realiza en nuestro laboratorio con hidrogeles de poliNIPAAm; este trabajo constituye una nueva línea de investigación y el efecto tanto de sales como de agentes activos de superficie sobre estos hidrogeles en particular será evaluado en investigaciones posteriores.

Los gráficos 1 al 9 muestran el aumento de peso con respecto al tiempo de los hidrogeles sumergidos en agua destilada a 4, 15, 20, 25, 30, 37, 40, 45, y 50 °C, los resultados de estas cinéticas de hinchamiento muestran una diferencia en el aumento de peso de los hidrogeles a las diferentes temperaturas; pero los valores máximos alcanzados por los hidrogeles no pueden ser comparados directamente; ya que no todas las muestras tuvieron el mismo peso; los pesos de las muestras se presentan en las tablas del anexo como peso a tiempo cero. Para poder hacer una correcta comparación entre todos los hidrogeles se determinó la razón de hinchamiento y la razón de hinchamiento al equilibrio. Las variaciones que se observan para el hidrogel C en el gráfico 4, se deben al desprendimiento de pequeñas cantidades del material que no pudieron ser recuperadas.

5.1 CINÉTICAS DE HINCHAMIENTO.

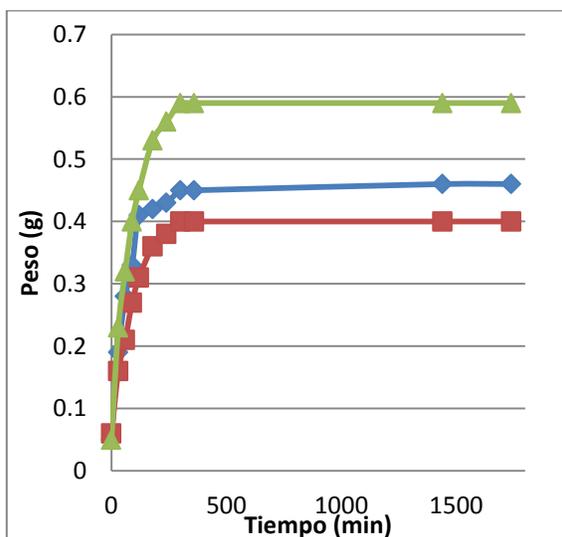


Gráfico 1. Hinchamiento de los hidrogeles a 4 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

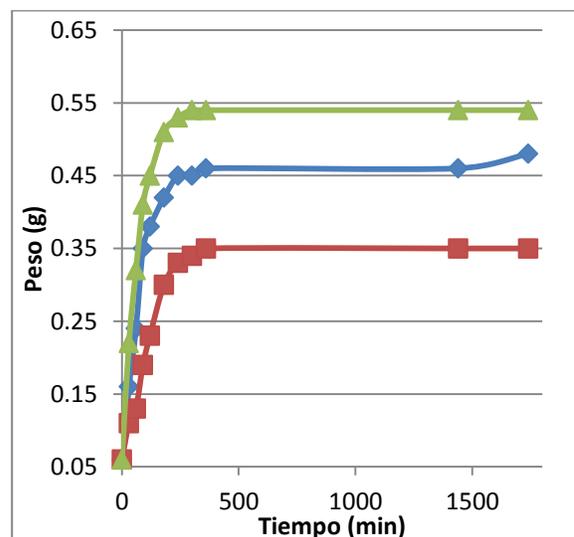


Gráfico 2. Hinchamiento de los hidrogeles a 15 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

Resultados y discusión

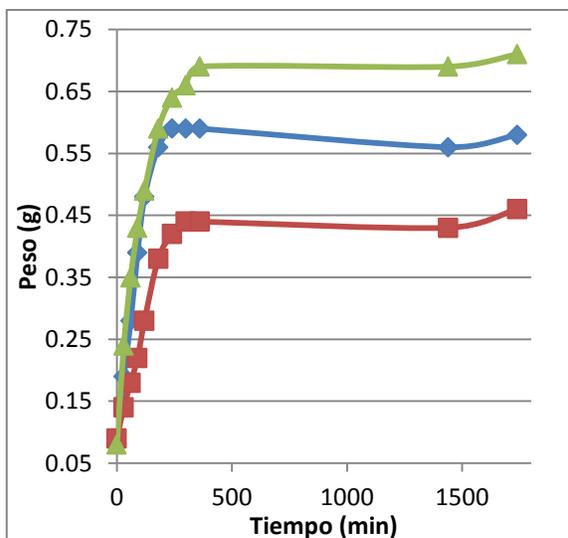


Gráfico 3. Hinchamiento de los hidrogeles a 20 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

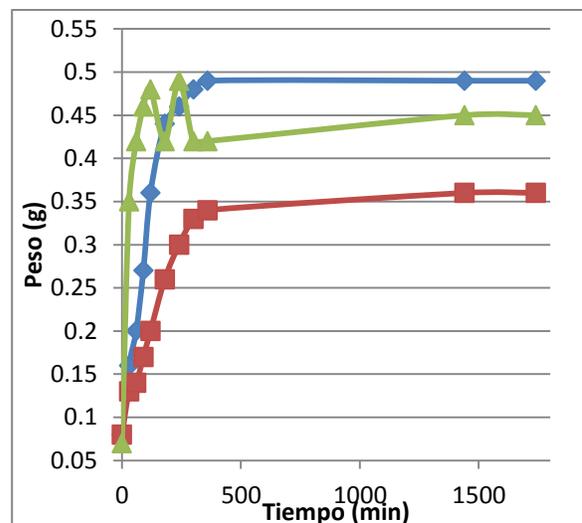


Gráfico 4. Hinchamiento de los hidrogeles a 25 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

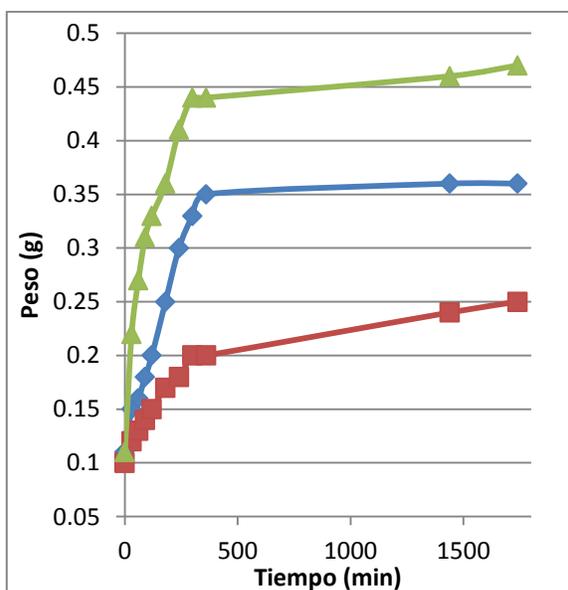


Gráfico 5. Hinchamiento de los hidrogeles a 30 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

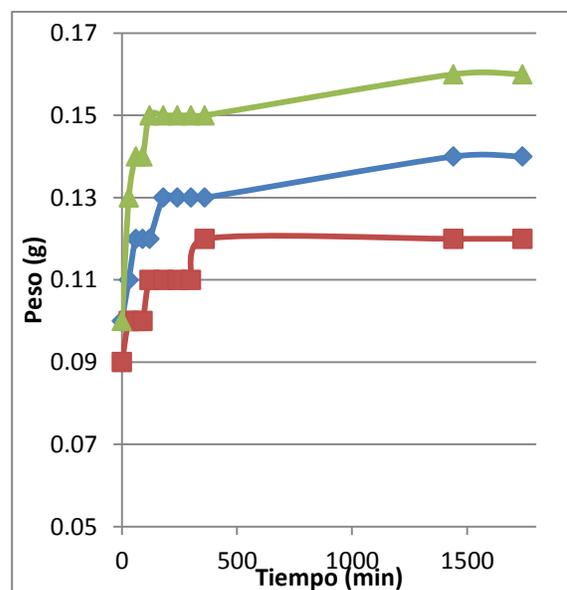


Gráfico 6. Hinchamiento de los hidrogeles a 37 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

Resultados y discusión

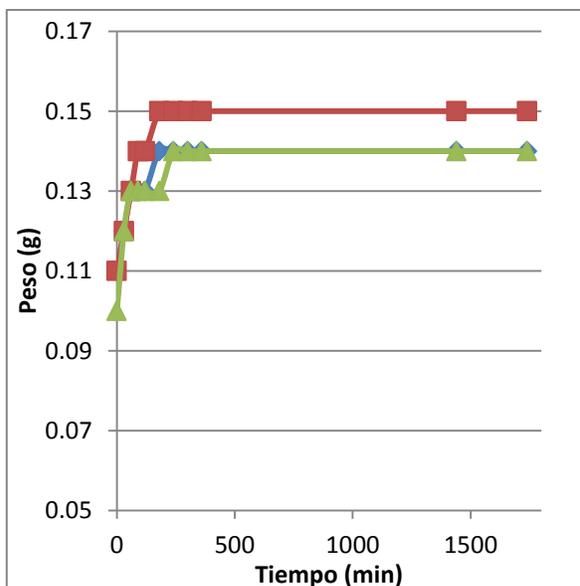


Gráfico 7. Hinchamiento de los hidrogeles a 40 °C. — hidrogeles A; — hidrogeles B; — hidrogel C.

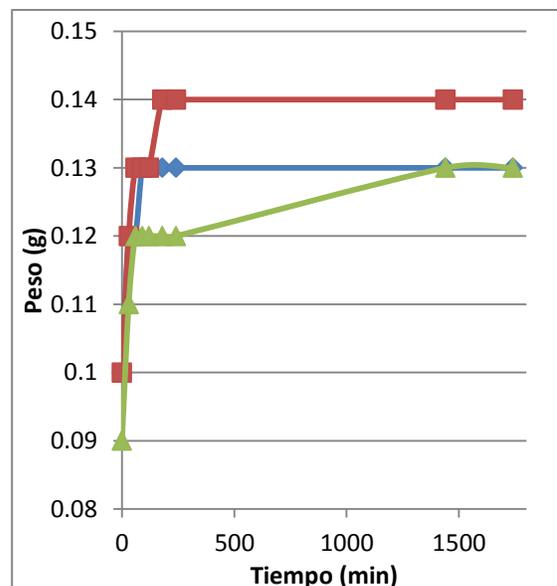


Gráfico 8. Hinchamiento de los hidrogeles a 45 °C. — hidrogeles A; — hidrogeles B; — hidrogel C.

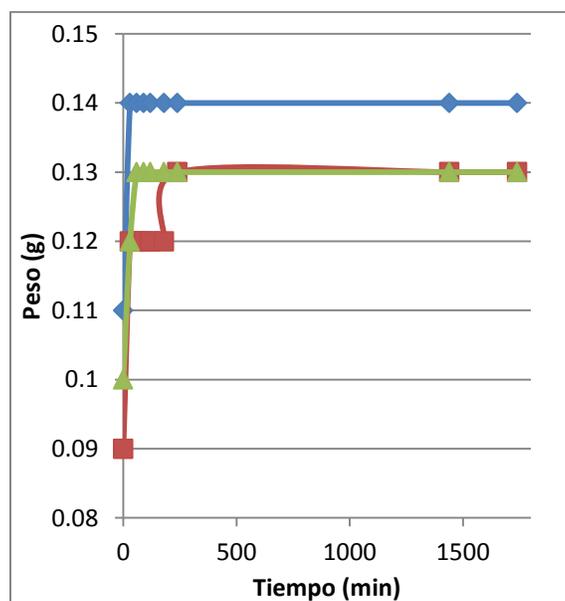


Gráfico 9. Hinchamiento de los hidrogeles a 50 °C. — hidrogeles A; — hidrogeles B; — hidrogel C.

Resultados y discusión

La razón de hinchamiento se calculó con la ecuación 1. Este parámetro nos indica, mediante la relación del peso de la muestra seca con el peso de la muestra hinchada, la capacidad de hinchamiento del hidrogel y nos permite apreciar gráficamente la cinética de hinchamiento, descartando los errores que conlleva utilizar y comparar solamente el peso de la muestra con respecto al tiempo (Caykara *et al*, 2006). Los gráficos 10 al 18 muestran el aumento en la razón de hinchamiento con respecto al tiempo a diferentes temperaturas; cada gráfico incluye las respuestas obtenidas para los tres hidrogeles a una temperatura definida.

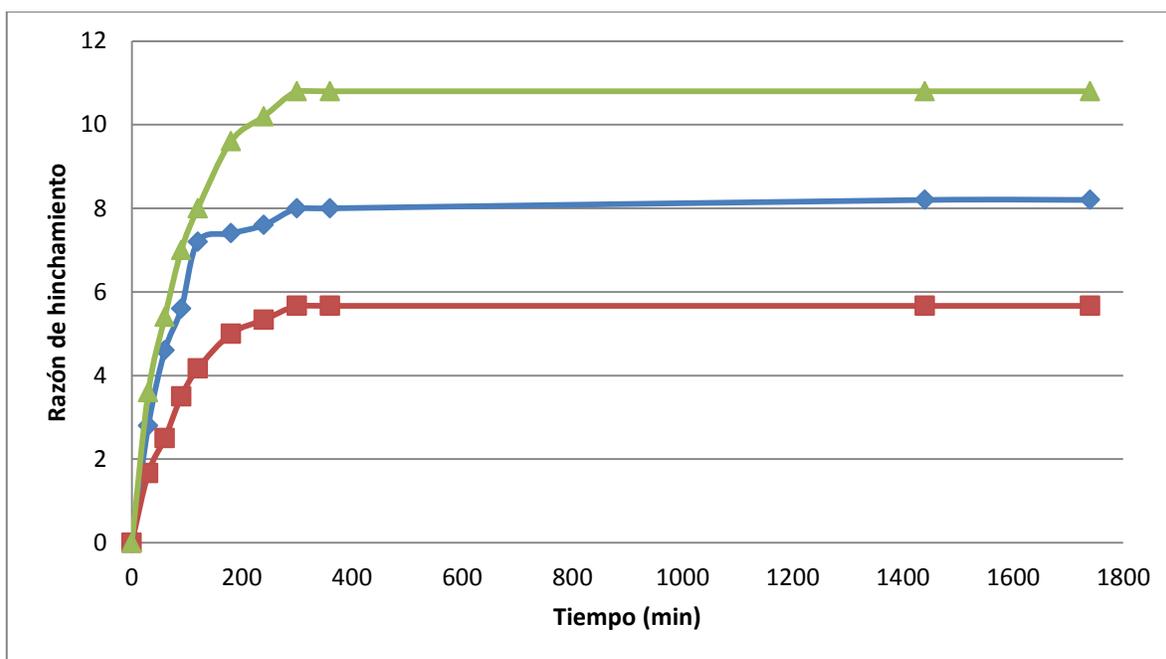


Gráfico 10. Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 4 °C. —♦— hidrogel A; —■— hidrogel B; —▲— hidrogel C.

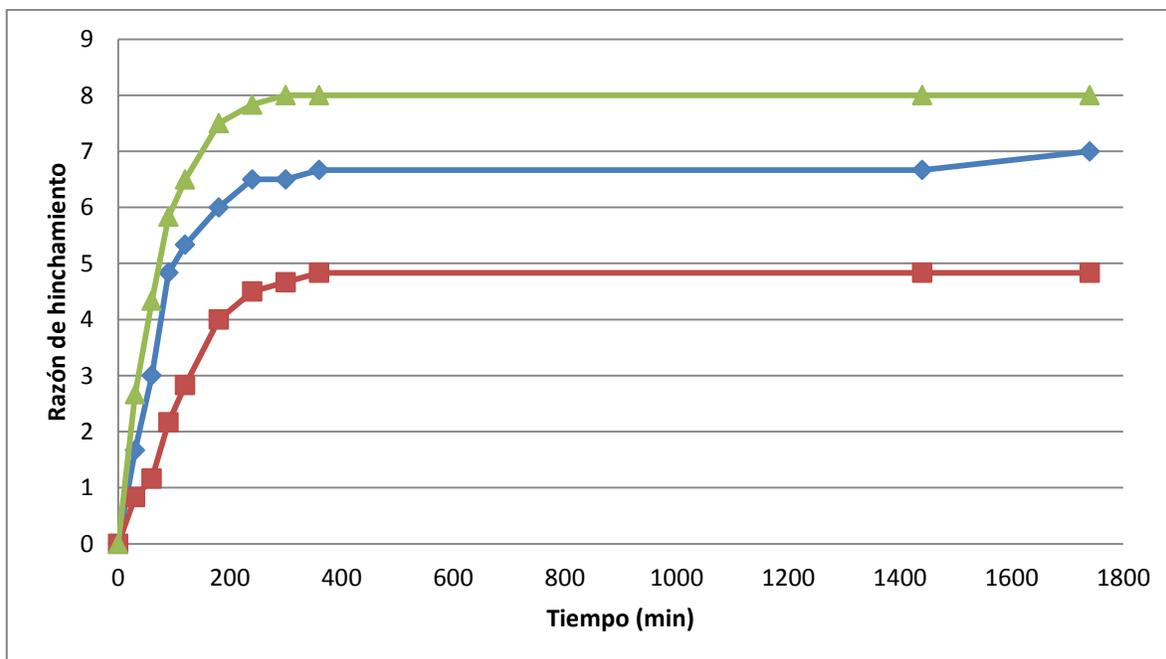


Gráfico 11. Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 15 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

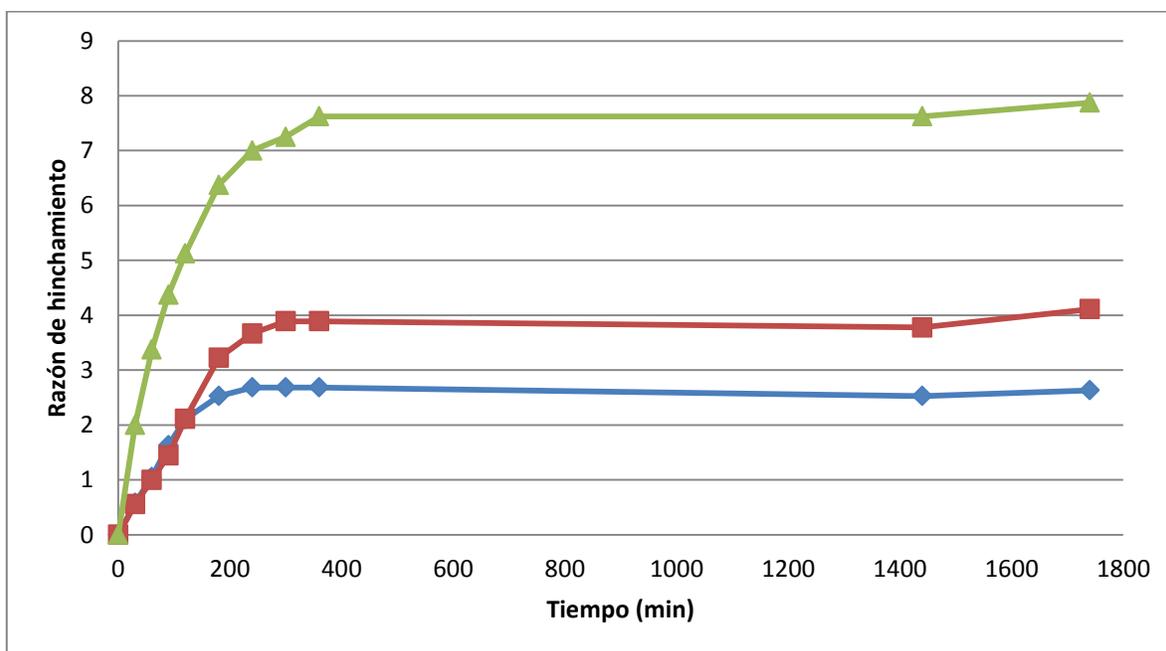


Gráfico 12. Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 20 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

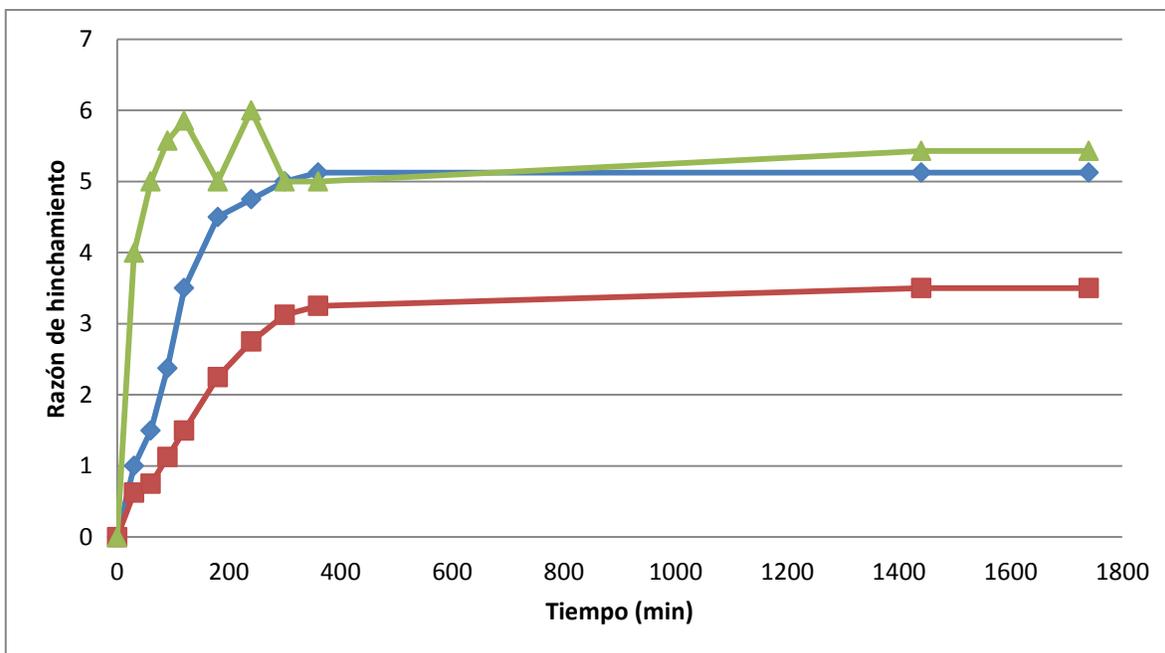


Gráfico 13. Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 25 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

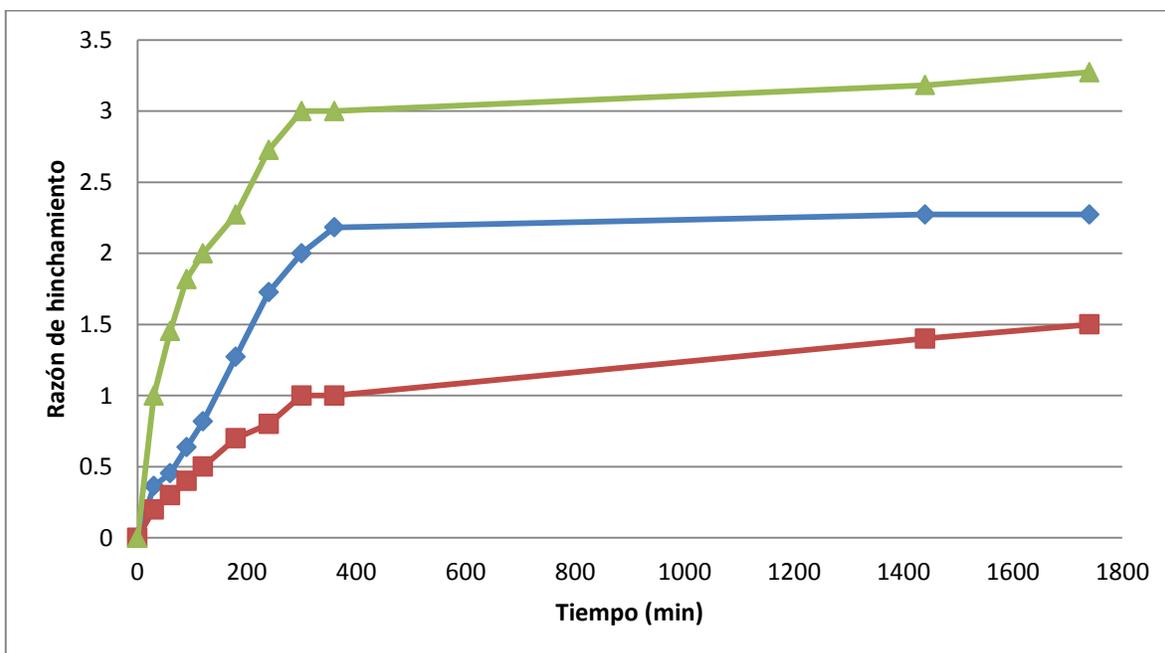


Gráfico 14. Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 30 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

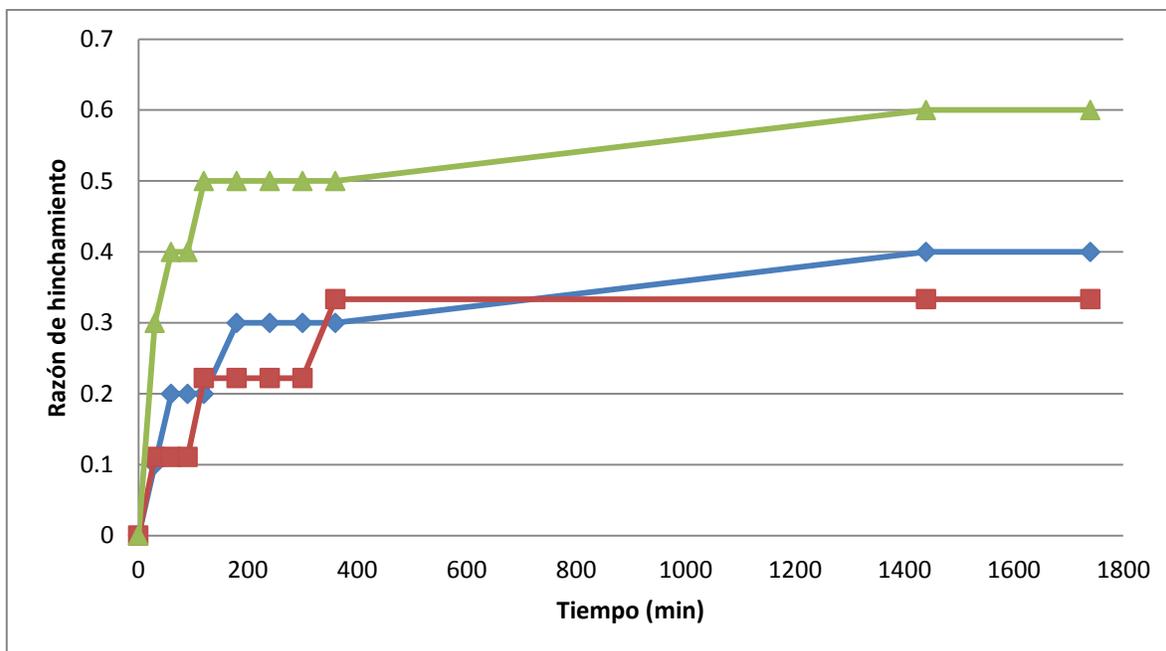


Gráfico 15. Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 37 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

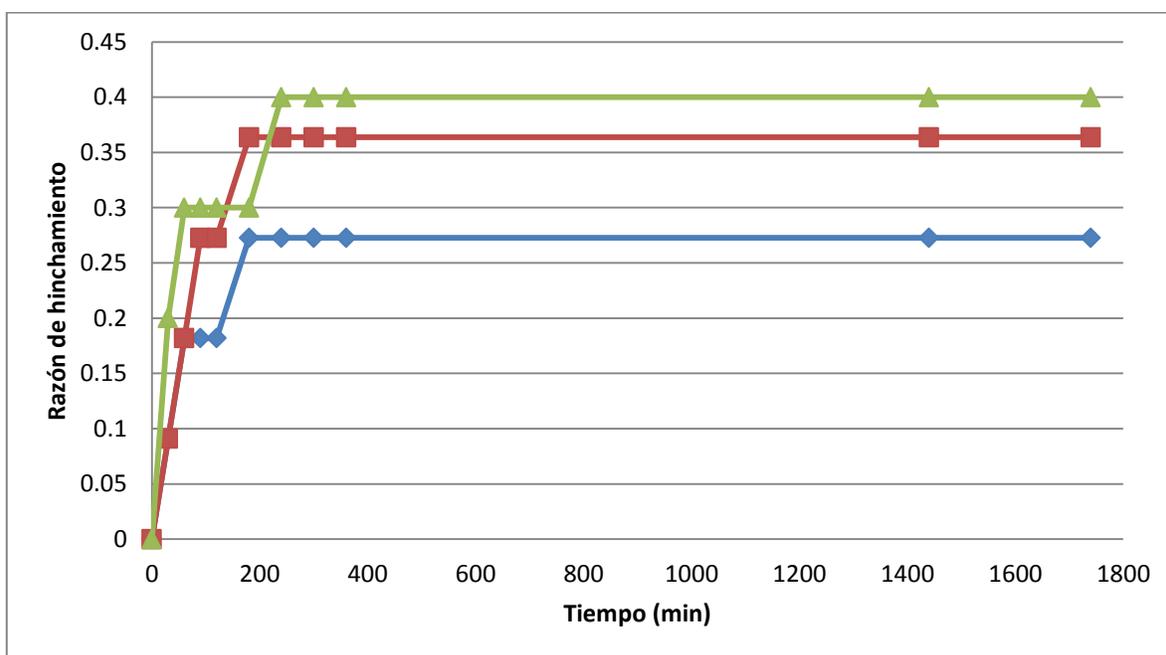


Gráfico 16. Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 40 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

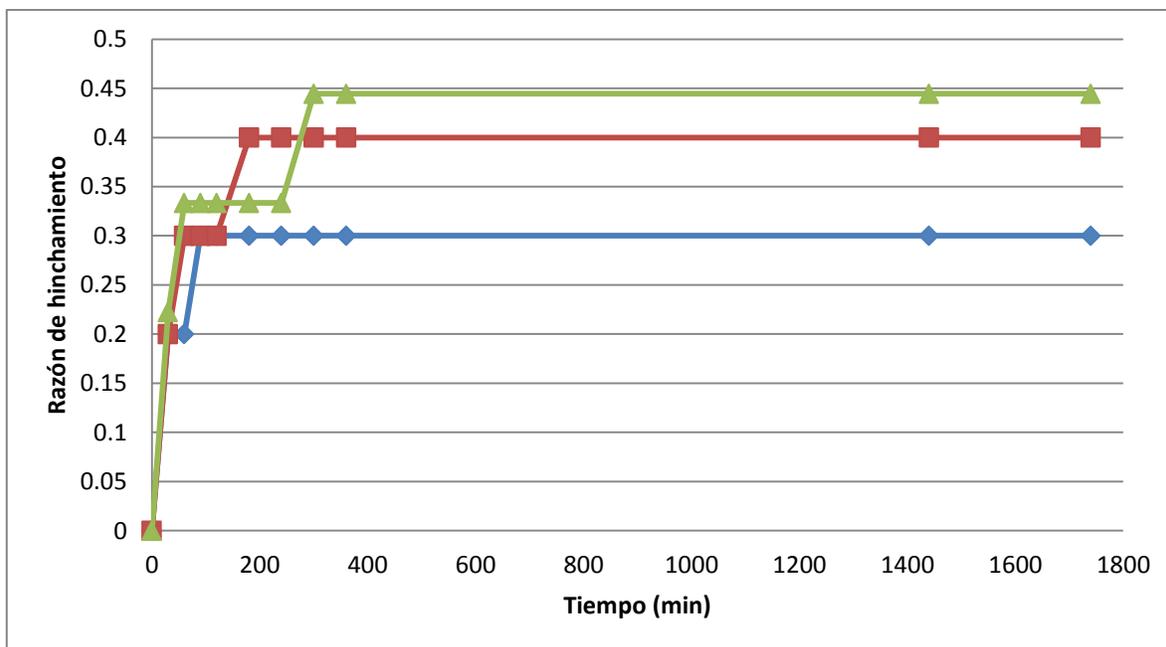


Gráfico 17. Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 45 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C

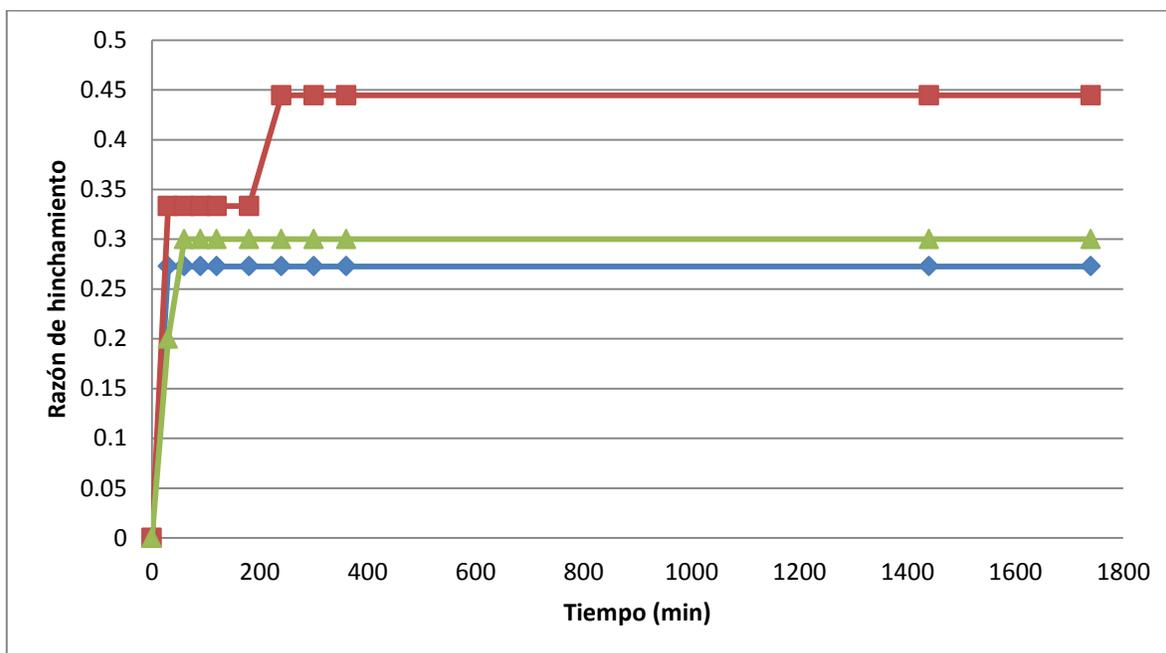


Gráfico 18. Razón de hinchamiento de los hidrogeles a 50 °C. — hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

Resultados y discusión

Puede observarse que al aumentar la temperatura, la razón de hinchamiento es menor para los tres hidrogeles; pero después de los 37 °C, la razón de hinchamiento se vuelve constante y las diferencias entre los valores se debe a las variaciones durante la experimentación. También podemos observar que entre los tres hidrogeles de estudio existe una diferencia en los valores de razón de hinchamiento alcanzados y el comportamiento que exhibe cada uno.

Para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de razón de hinchamiento de los hidrogeles; se realizó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de hinchamiento de los hidrogeles a 60 minutos de la cinética para cada temperatura; los datos de esta prueba se encuentran en la tabla 27 del anexo. En la figura 9 podemos observar gráficamente la diferencia estadística de la razón de hinchamiento de los hidrogeles con respecto a la temperatura, determinada por la prueba de Duncan, la línea roja indica que no existe intersección en los intervalos de confianza del hidrogel C con los intervalos de los hidrogeles A y B; con el resultado de esta prueba podemos determinar que la cinética que siguen los hidrogeles A y B es similar; pero difieren de la cinética del hidrogel C; además podemos observar que el promedio de la razón de hinchamiento a todas las temperaturas de trabajo del hidrogel C es mayor que el de los hidrogeles A y B en ese orden.

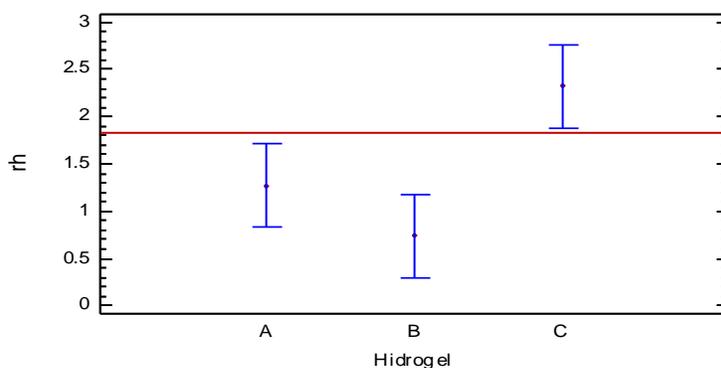


Figura 9. Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los hidrogeles a diferentes temperaturas, 60 minutos de cinética.

Resultados y discusión

La diferencia entre el hinchamiento máximo que alcanzan los tres hidrogeles se debe a que, por una parte, el porcentaje de entrecruzamiento del 3 % de los hidrogeles A y C hace que sean más flexibles y por tanto que puedan absorber más agua; esto se debe a que la densidad de la red polimérica de estos es más baja que la del hidrogel B, el cual tiene un entrecruzamiento del 6 %, lo que provoca que sea el hidrogel que presenta un menor hinchamiento. Por otra parte, la temperatura de síntesis de los hidrogeles también determina la capacidad de hinchamiento de los mismos; ya que el hidrogel C, el cual fue sintetizado a 50 °C alcanza un mayor hinchamiento que los hidrogeles A y B, los cuales fueron obtenidos a 4°C; esto se debe a que después de formarse las cadenas del polímero a 50°C, muchas de estas colapsan, lo que provoca que el material resultante sea más poroso que el obtenido a 4°C, ya que a esta temperatura las cadenas formadas no tienden a colapsar.

En los gráficos 19, 20 y 21, se aprecian los comportamientos de los hidrogeles con respecto al cambio de temperatura, que para los tres hidrogeles, el aumento en la razón de hinchamiento con respecto al tiempo, es menor al aumentar la temperatura. También se puede observar que para los tres hidrogeles a todas las temperaturas, el punto máximo de hinchamiento se alcanza entre 300 y 360 minutos de estar en el medio. Es notoria la diferencia que existe entre el hinchamiento que alcanzan los hidrogeles a distintas temperaturas; por ejemplo, en el gráfico se 19 se muestra que el hidrogel A alcanza un hinchamiento de más de 8 veces a 4 °C, mientras que a una temperatura de 20 °C la razón de hinchamiento fue de menos de 3 veces y a temperaturas más altas, de 37 a 50 °C la razón de hinchamiento alcanzada fue alrededor de 0.5 veces. De igual manera, podemos observar en el gráfico 20 que para el hidrogel B a 4 °C alcanza una razón de hinchamiento de casi 6 veces y a 20 °C alcanza un máximo de más de 4 veces, pero a temperaturas más altas como a 40 °C la razón de hinchamiento alcanzada es de menos de 0.5 veces. En el gráfico 21 podemos observar las mismas tendencias; ya que para el hidrogel C a 4 °C alcanzó una razón de hinchamiento de 11 veces, mientras que la razón de hinchamiento a 20 °C fue de 8 veces y a 40 °C se alcanzó una máxima de 0.5 veces.

Resultados y discusión

Los máximos valores de razón de hinchamiento alcanzados por los tres hidrogeles se dieron a 4 °C; siendo para A 8.2 veces; para B 5.667 veces y para C 10.8 veces; estos resultados son mayores que los reportados por Milasinovic y colaboradores en 2010, quienes obtuvieron alrededor de 2 veces de hinchamiento para el mínimo y 4 veces para su máximo alcanzado; y se obtuvieron en menor tiempo, al igual que los obtenidos en 2006 por Caykara y su equipo, ellos obtuvieron su máximo hasta después de 1100 minutos para todos sus sistemas, del cual el máximo fue menor de 8 y el mínimo de alrededor de 4 veces.

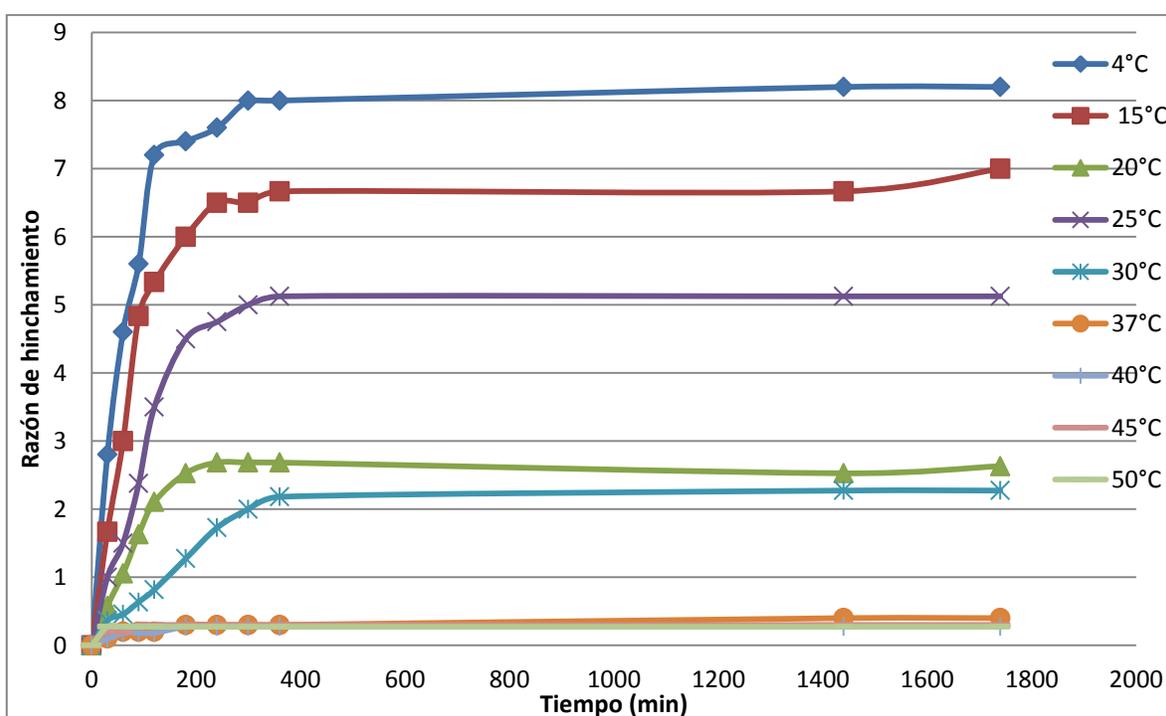


Gráfico 19. Razón de hinchamiento a distintas temperaturas para el hidrogel A.

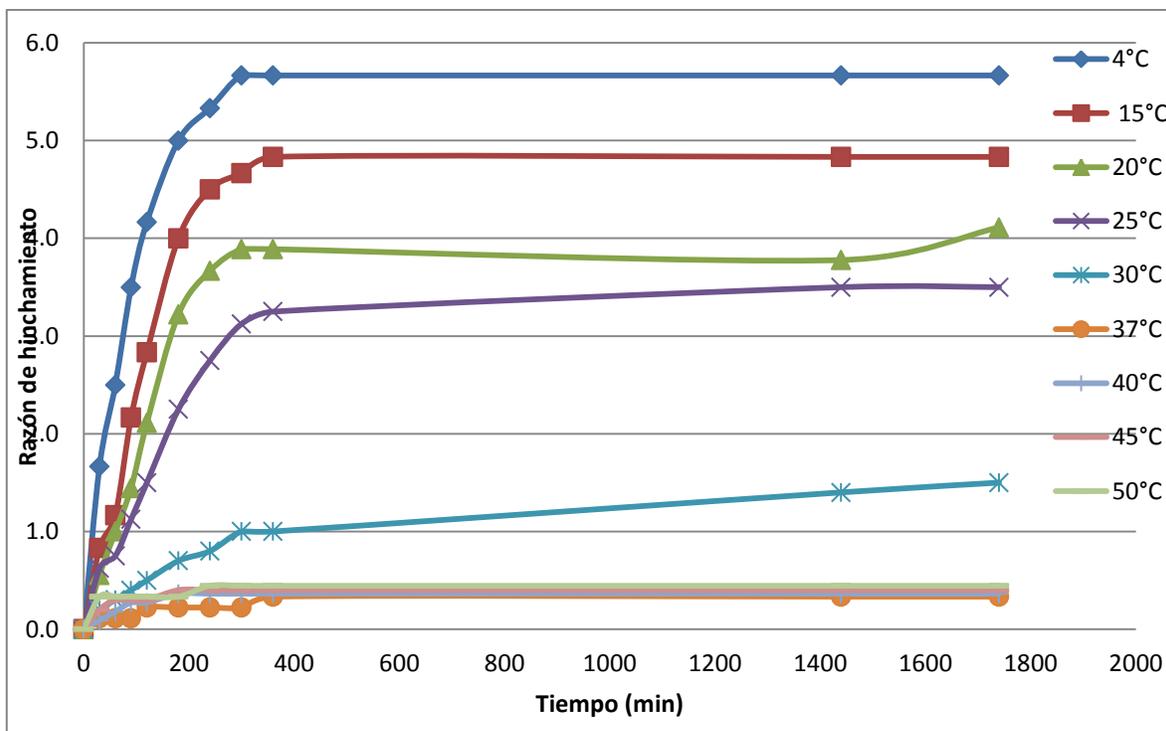


Gráfico 20. Razón de hinchamiento a distintas temperaturas para el hidrogel B.

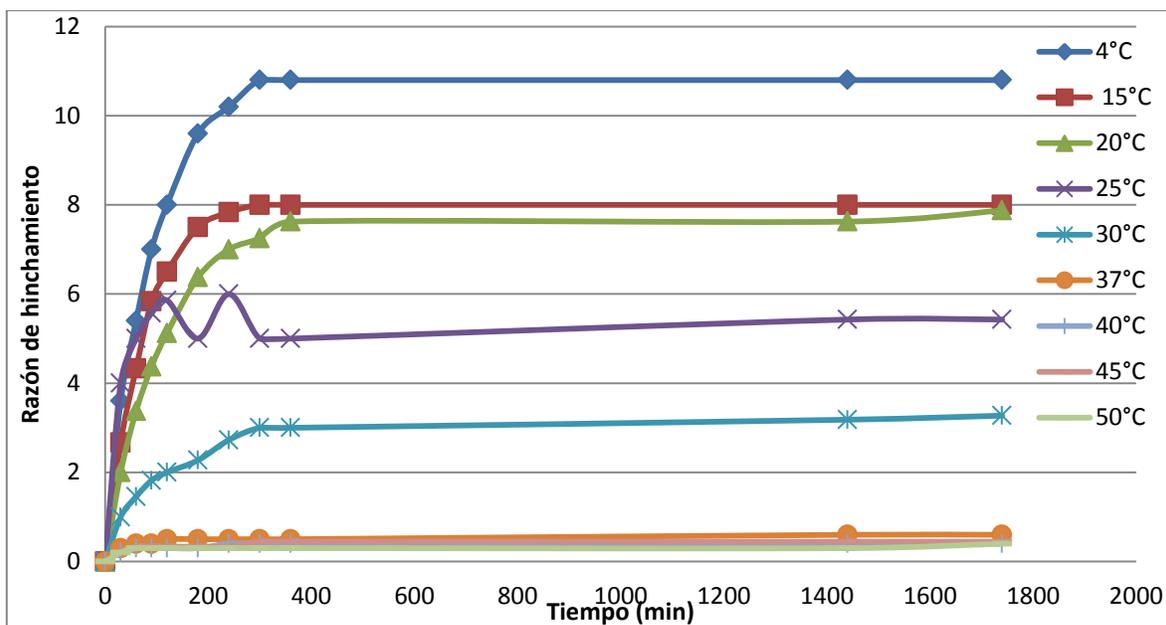


Gráfico 21. Razón de hinchamiento a distintas temperaturas para el hidrogel C.

Para determinar la diferencia entre los hidrogeles, se realizó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de hinchamiento de los hidrogeles a 360 minutos de la cinética para cada temperatura; los datos de esta prueba se encuentran en la tabla 28 del anexo. En la figura 10 se observa que existe la misma diferencia entre los tres hidrogeles como en los datos de 60 minutos de la cinética para cada hidrogel; es decir, que la diferencia significativa se mantiene desde el inicio de la cinética mostrado en la figura 9, hasta que las cinéticas de hinchamiento se han estabilizado.

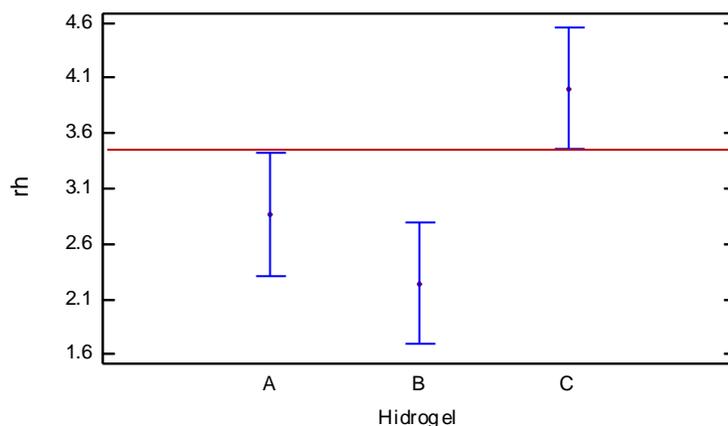


Figura 10. Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los hidrogeles a diferentes temperaturas, 360 minutos de cinética.

El valor de la razón de hinchamiento al equilibrio se puede entender como el hinchamiento máximo obtenido por el hidrogel con respecto a su peso en seco; es decir, es la máxima razón de hinchamiento alcanzada por el hidrogel (Chen *et al*, 2009). En el gráfico 22 se observa que la razón de hinchamiento al equilibrio de cada hidrogel disminuye al aumentar la temperatura y que el mayor hinchamiento lo consigue el hidrogel C, siendo mayor que el alcanzado por el hidrogel A y el hidrogel B, en ese orden.

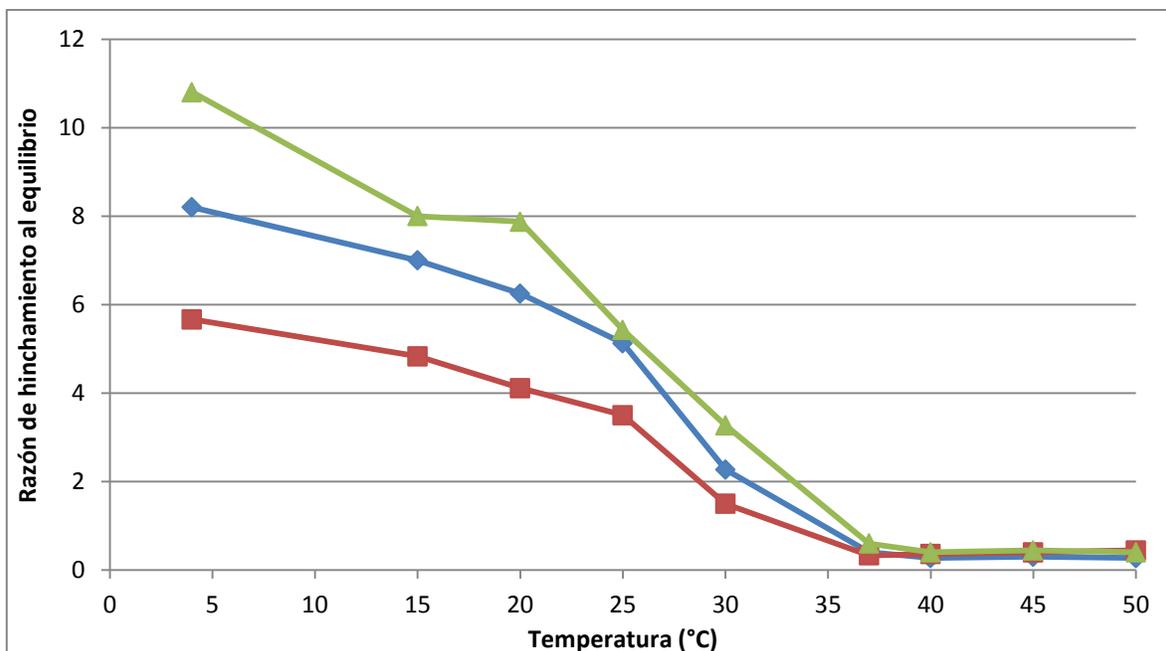


Gráfico 22. Razón de hinchamiento al equilibrio de los hidrogeles a distintas temperaturas.

—◆— RHE hidrogel A; —■— RHE hidrogel B; —▲— RHE hidrogel C.

Por otra parte, en el intervalo de temperatura de 30 a 37 °C los valores de RHE muestran un cambio brusco; con este cambio y considerando que los valores de RHE de 37, 40, 45 y 50 °C son muy parecidos; podemos decir que la temperatura crítica inferior de disolución de los hidrogeles de poliNIPAAm en estudio se encuentra entre una temperatura de 30 a 37 °C que es consistente con los valores reportados por algunos autores, que van desde 32 hasta 34.3 °C para los hidrogeles de poliNIPAAm; los equipos de Malonne, Eeckman y Milasinovic coinciden en una temperatura de 32 °C; pero para Caykara y Lowman y Peppas es de 33 y 34.3 °C respectivamente (Lowman y Peppas, 1999; Milasinovic *et al*, 2010; Eeckman *et al*, 2004; Malonne *et al*, 2005; Caykara *et al*, 2006).

Para comprobar el cambio de fases, se realizó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % con los datos de razón de hinchamiento al equilibrio de los tres hidrogeles a las temperaturas de trabajo (datos del gráfico 22); los datos de esta prueba se encuentran en la tabla 29 del anexo. En la figura 11 podemos apreciar que entre los valores de RHE de 37, 40, 45 y 50 °C para los tres hidrogeles no existe diferencia estadísticamente significativa; además podemos apreciar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de 30 y 37 °C para los tres

hidrogeles, ya que la línea roja no intersecta los intervalos de confianza de dichas temperaturas; por lo cual se deduce que en este intervalo de temperaturas se encuentra la temperatura crítica inferior de disolución de los hidrogeles de poliNIPAAm en estudio.

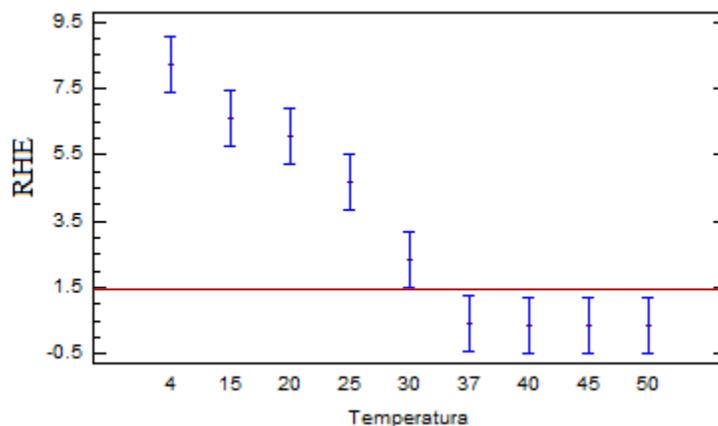


Figura 11. Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para las RHE de los hidrogeles a diferentes temperaturas.

Gráficamente podemos decir que la temperatura crítica inferior de disolución para los tres hidrogeles en estudio se encuentra entre 30 y 37 °C; este intervalo de temperatura nos indica que por debajo de él los hidrogeles se hincharán considerablemente; pero a temperaturas más altas, el hinchamiento será mucho menor, tal y como se observa en el gráfico 22. Considerando que los hidrogeles de poliNIPAAm han sido sintetizados con un entrecruzamiento del tipo covalente; la transición de fases que se da en la LCST, solo se concibe como un hinchamiento y contracción del hidrogel; por lo cual es necesario aplicar pruebas estadísticas para encontrar diferencias significativas entre los datos y así poder determinar aproximadamente la LCST.

Los datos obtenidos para las razones de hinchamiento al equilibrio para los tres hidrogeles son consistentes con los reportados por el equipo de Zhang en 2004. Ellos reportan una temperatura crítica inferior de disolución experimental de 36.1 °C para la poliNIPAAm. Estos investigadores realizaron sus cinéticas de hinchamiento en agua destilada en un intervalo de temperatura de 22 a 50 °C; obteniendo un cambio brusco en el gráfico entre 35 y 40 °C, intervalo en el cual se encuentra la temperatura crítica inferior de disolución experimental que ellos reportan.

5.2 CINÉTICAS DE LIBERACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA

Para las cinéticas de liberación se utilizó como fármaco modelo el ketorolaco trometamina, ya que este fármaco es muy soluble en agua y tiene un espectro de absorción bien definido, con una longitud de onda de máxima absorción de 324 nm; además, esta sustancia no se degrada en soluciones acuosas y es estable a las temperaturas de trabajo.

Las cinéticas de liberación se llevaron a cabo en agua destilada; pues como ya se explicó, nuestros hidrogeles de estudio son sensibles a la concentración de sales en el medio, lo que puede afectar la velocidad de liberación del fármaco. Solo se realizó una liberación a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 para comparar la liberación a temperatura corporal en agua y en un medio con pH amortiguado. Se pretende que en estudios posteriores se analice el efecto de sales y agentes activos de superficie sobre este tipo de hidrogeles.

En los gráficos 23 al 28 se muestran las cinéticas de liberación de ketorolaco trometamina a partir de los hidrogeles en agua destilada. Puede observarse que las cantidades liberadas de ketorolaco trometamina por los hidrogeles a las temperaturas de trabajo son diferentes; pero de igual manera que en las cinéticas de hinchamiento, comparar directamente las cantidades, conlleva un error; ya que a pesar de que todas las muestras de los hidrogeles usadas para las cinéticas de liberación fueron cargadas con ketorolaco trometamina bajo las mismas condiciones, no tuvieron exactamente el mismo peso. Los pesos de las muestras se presentan en el anexo con la tabla de datos correspondiente a cada cinética de liberación (de la tabla 3 a la 11).

Para evitar dicho error, con los datos de las cinéticas de liberación de ketorolaco trometamina se calculó el porcentaje liberado del fármaco, tomando como 100 % la cantidad máxima liberada por cada hidrogel a su respectiva temperatura; de esta forma se puede obtener la velocidad con la cual se libera una sustancia modelo desde nuestros hidrogeles. La misma metodología ha sido reportada por diversos investigadores que han estudiado la liberación de lipasa (Milasinovic *et al*, 2010), teofilina (Eeckman *et al*, 2002) y epinefrina (Hsiue *et al*, 2002); entre otros (Eeckman *et al*, 2003; Eeckman *et al*, 2004; Álvarez-Lorenzo y Concheiro, 2002; Zhang *et al*, 2004).

Resultados y discusión

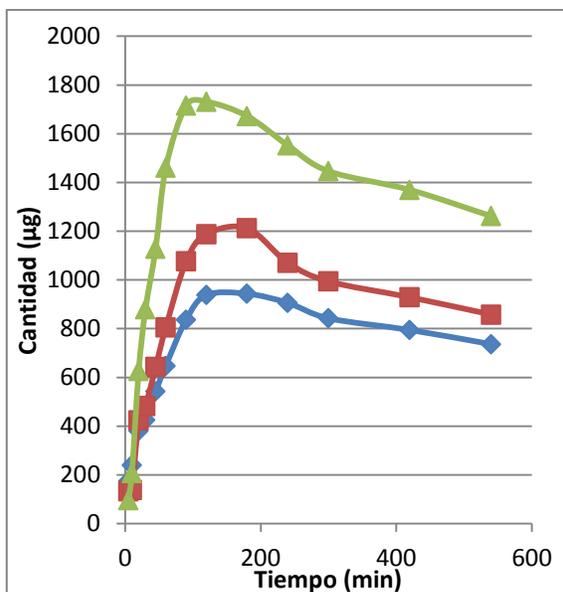


Gráfico 23. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 4 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

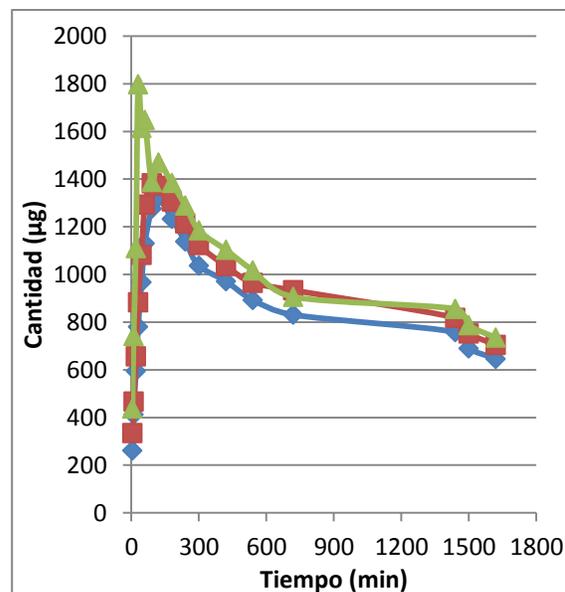


Gráfico 24. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 25 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

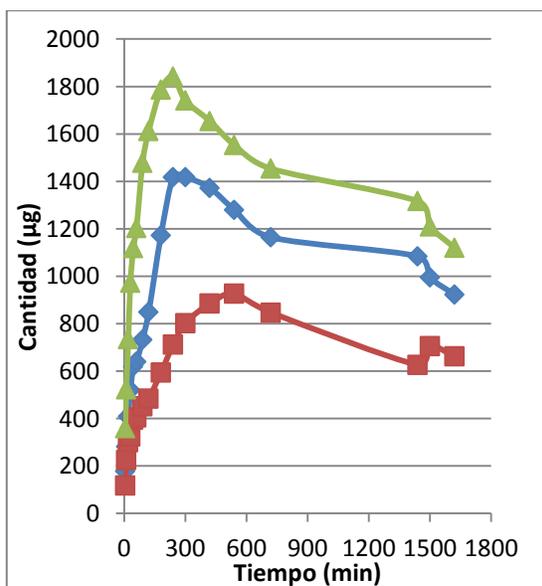


Gráfico 25. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 30 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

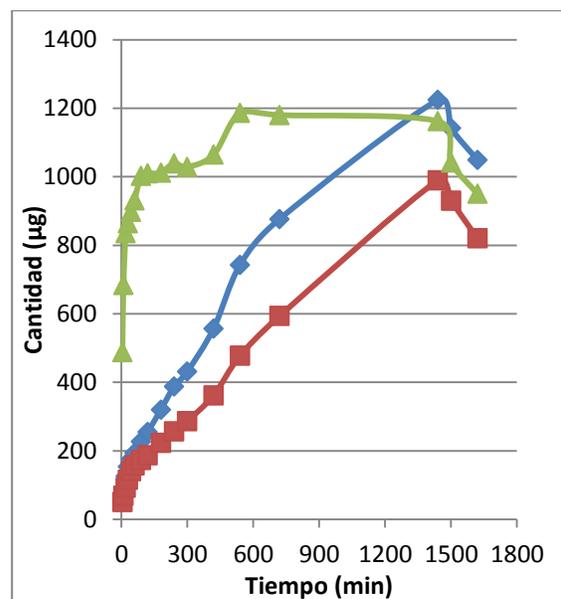


Gráfico 26. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 35 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

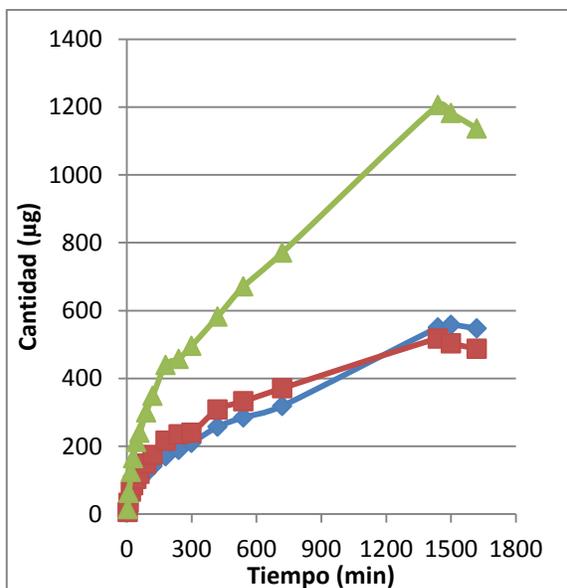


Gráfico 27. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 37 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

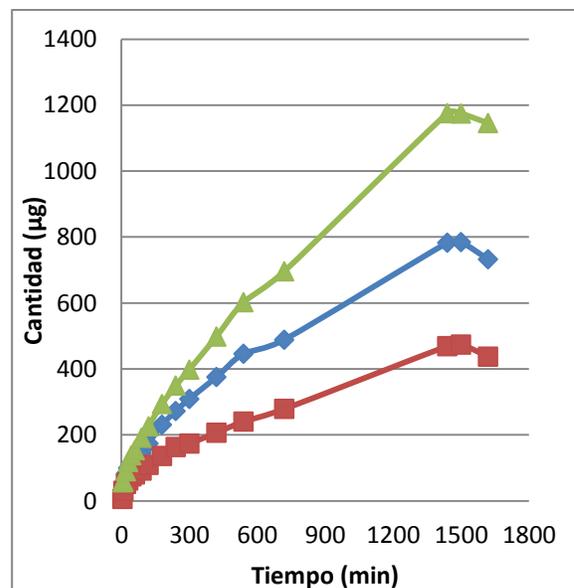


Gráfico 28. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 39 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

Es importante tomar en cuenta las diferencias entre las cantidades liberadas por los tres hidrogeles a cada temperatura; ya que para todos los gráficos, excepto el gráfico 26, el hidrogel C libera mayor cantidad del fármaco en comparación con los hidrogeles A y B; además, el tiempo en que se libera la máxima cantidad de ketorolaco trometamina es muy parecido para los tres hidrogeles a cada temperatura; en otras palabras, aunque la cantidad del fármaco liberado es muy diferente, el tiempo en que se libera es el mismo a una temperatura fija; pero difiere entre temperaturas.

En los gráficos 29 al 34 se muestra el porcentaje liberado de ketorolaco trometamina en función del tiempo; los perfiles de liberación para los tres hidrogeles a cada temperatura son muy similares; pero al comparar los perfiles de liberación de los hidrogeles en los gráficos de cantidad liberada (gráficos 23 al 28), podemos observar que existe una diferencia entre el comportamiento de cada hidrogel. Por ello se realizó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 %, para los datos de 60 minutos en los perfiles de liberación porcentual de ketorolaco trometamina; los

datos de esta prueba se encuentran en la tabla 30 del anexo; ya que para algunos casos después de este tiempo, la liberación ya ha alcanzado el 100 %.

En la figura 12 podemos observar gráficamente que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la liberación del hidrogel A, B y C; ya que la línea roja interseca los intervalos de confianza para los tres hidrogel; aunque las cantidades liberadas por estos los hidrogel son muy diferentes, el promedio y la velocidad con que liberan el ketorolaco trometamina es similar.

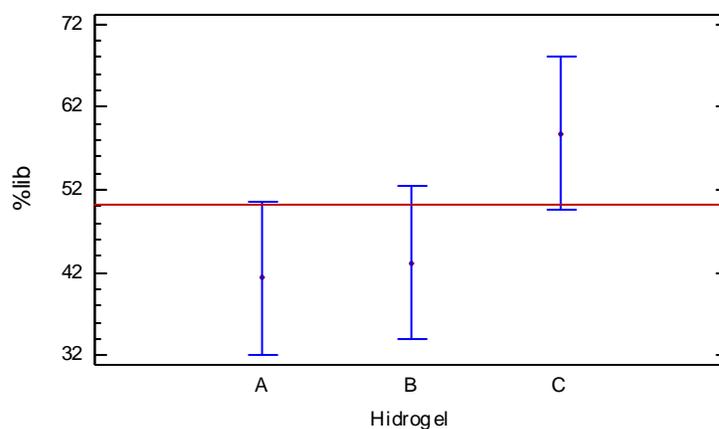


Figura 12. Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para el porcentaje liberado de ketorolaco trometamina desde los tres hidrogel.

Los gráficos 29 al 34 muestran los perfiles de liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogel en estudio considerando como 100 % la cantidad máxima que libera cada hidrogel a una temperatura. Podemos observar que a temperaturas bajas la liberación del ketorolaco trometamina es muy rápida; entre 30 y 120 minutos se alcanza el 100 % liberado para los tres tipos de hidrogel analizados. En contraste, al aumentar la temperatura, el tiempo en que se alcanza la liberación del 100 % es mayor; llegando hasta los 1440 minutos para alcanzar la cantidad máxima, esto para las temperaturas de 35, 37 y 39 °C.

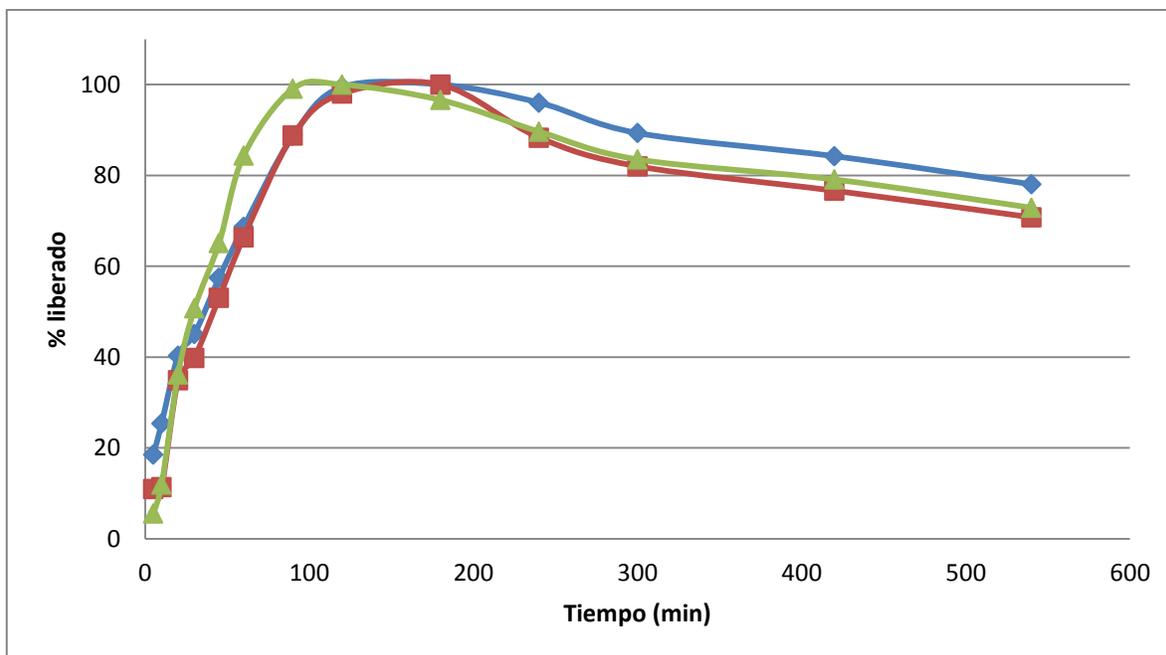


Gráfico 29. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 4 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

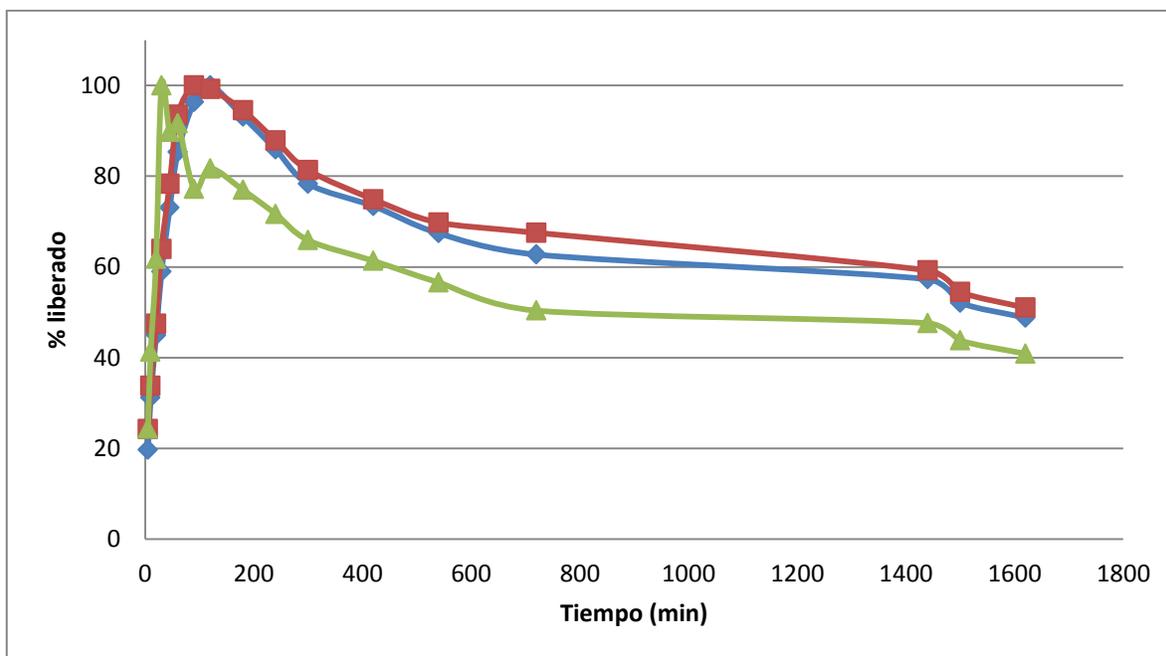


Gráfico 30. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 25 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

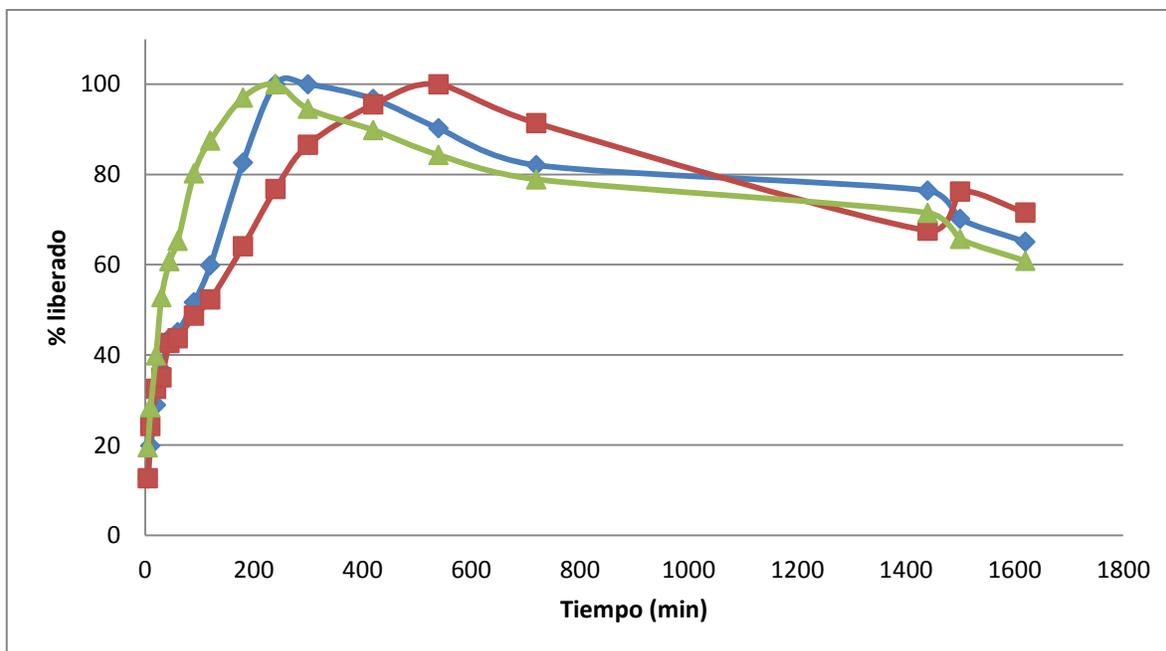


Gráfico 31. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 30 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

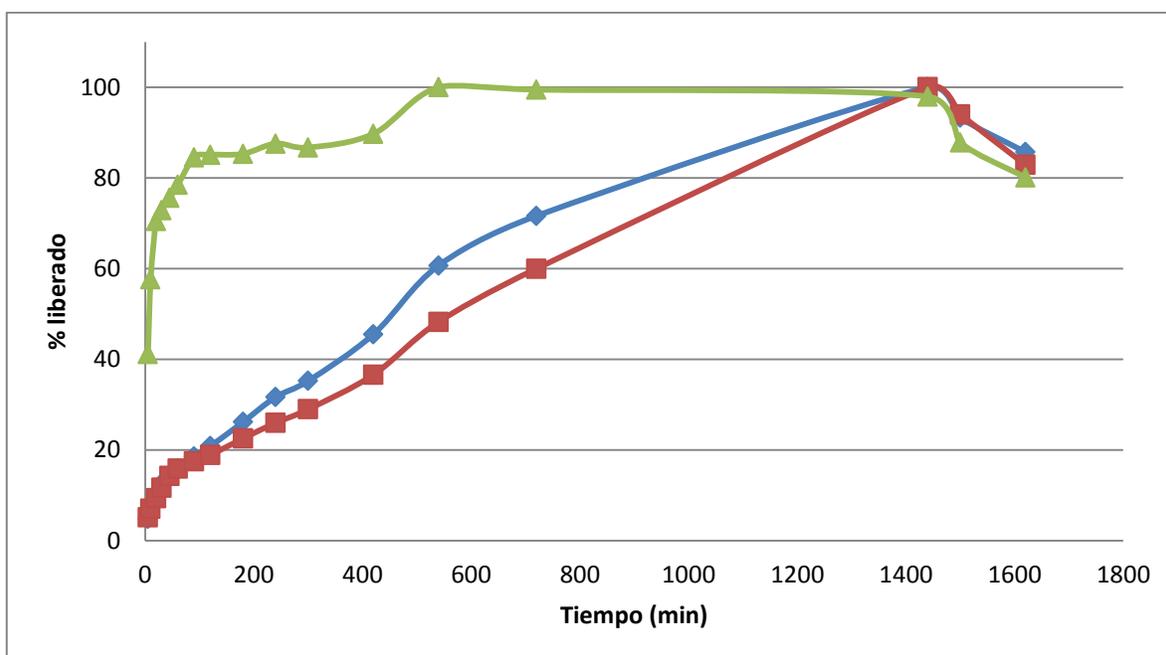


Gráfico 32. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 35 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

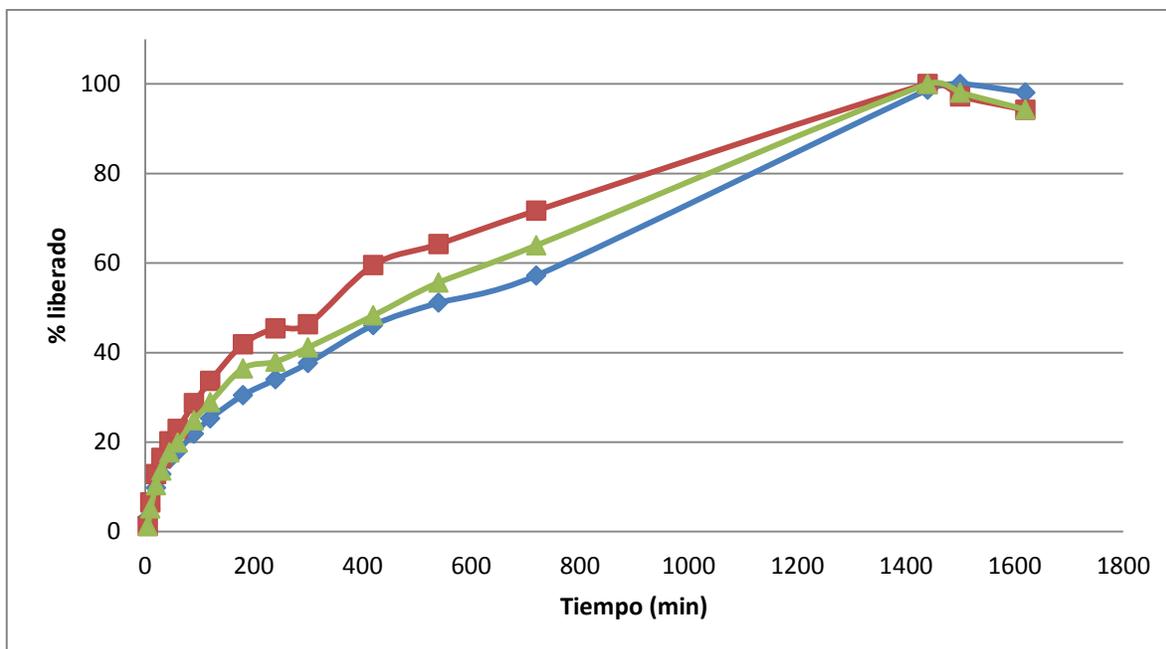


Gráfico 33. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 37 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

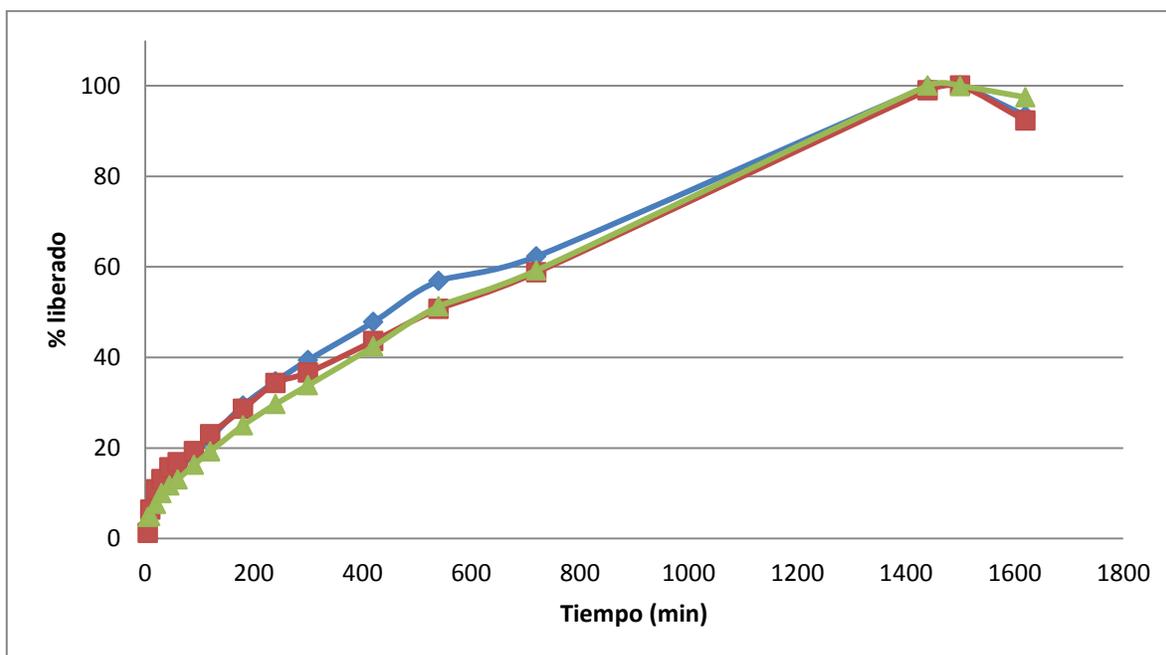


Gráfico 34. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 39 °C en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

La velocidad con la cual se libera el ketorolaco trometamina es superior comparada con estudios como los de Zhang y sus colaboradores en 2004 y Milasinovic y su equipo en 2010; quienes lograron una liberación de albumina sérica de bovino y lipasa desde hidrogeles de N-isopropilacrilamida, respectivamente. En el estudio de 2004 se liberó el 80 % después de 24 horas y el equipo de Milasinovic alcanzó un 50 % hasta después de 48 horas. Estas velocidades de liberación se deben principalmente a que las sustancias liberadas son proteínas; y debido a su alto peso molecular, son liberadas más lentamente. Sin embargo, se obtuvo una velocidad similar a la obtenida por Eeckman y su equipo en 2002, 2003 y 2004; ellos liberaron teofilina anhidra desde hidrogeles de N-isopropilacrilamida; obteniendo una liberación del 100 % alrededor de 200 minutos de liberación. Esta velocidad se alcanza, debido a que la teofilina posee un peso molecular bajo comparado con las proteínas; al igual que nuestro compuesto, ketorolaco trometamina. Además, es importante recordar que el compuesto que estamos utilizando en este estudio es libremente soluble en agua.

Para determinar si existía diferencia estadística entre las temperaturas de liberación desde los hidrogeles, se aplicó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de 60 minutos en los perfiles de liberación porcentual de ketorolaco trometamina; los datos de esta prueba se encuentran en la tabla 30 del anexo.

En la figura 13 se puede apreciar que existe una diferencia significativa entre las temperaturas de liberación; es muy importante remarcar la diferencia estadísticamente significativa entre la liberación de ketorolaco trometamina a 30 y 37 °C, pues esto nos confirma que en este intervalo se encuentra la temperatura crítica inferior de disolución ya que por debajo de esta, se da una liberación más rápida, y a partir de 35 °C la liberación del fármaco es más lenta; este mismo comportamiento de los hidrogeles de poliNIPAAm ha sido reportado por autores como Eeckman y colaboradores; ellos reportan que la liberación de teofilina es más lenta después de 39 °C; ya que a 40 °C se encuentra la temperatura crítica inferior de disolución del hidrogel que estudiaron (Eeckman *et al*, 2004).

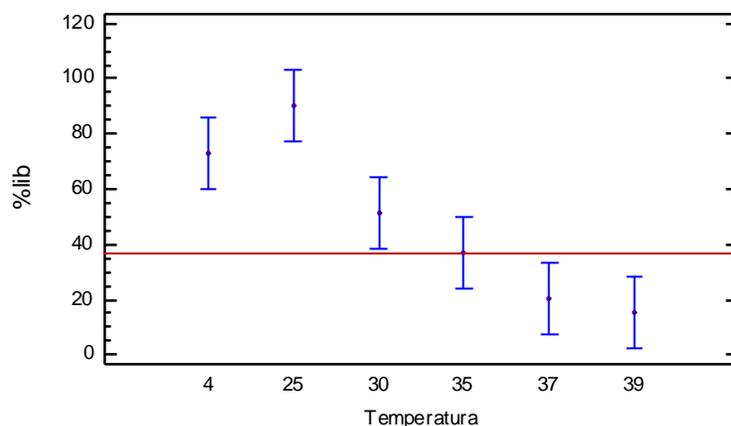


Figura 13. Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para el porcentaje liberado de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a las temperaturas de liberación.

Por otra parte, es importante resaltar que no existe una diferencia significativa entre la liberación a 35, 37 y 39 °C, lo cual nos dice que la liberación de ketorolaco trometamina para los tres hidrogeles en estudio a 37 °C tiene un intervalo de confianza al 95 % de ± 2 °C, en el cual no exhibe diferencia alguna.

En los gráficos 35, 36 y 37 se agrupan las liberaciones en porcentaje de cada hidrogel a diferentes temperaturas; en ellos podemos observar como los perfiles de liberación para el hidrogel A y B a 4, 25 y 30 °C siguen una misma tendencia y se separan de los perfiles a 35, 37 y 39 °C, los cuales exhiben un comportamiento muy parecido. En el caso de los perfiles de liberación del hidrogel C, las primeras cuatro temperaturas muestran un comportamiento similar; en cambio, los perfiles a 37 y 39 °C muestran comportamientos distintos.

En estos gráficos podemos observar que la liberación a 4 y 25 °C de los tres hidrogeles siguen un mismo comportamiento, y no existe diferencia significativa entre ellos, lo cual lo podemos corroborar en la figura 13, ya que sus intervalos de confianza pueden ser intersectados.

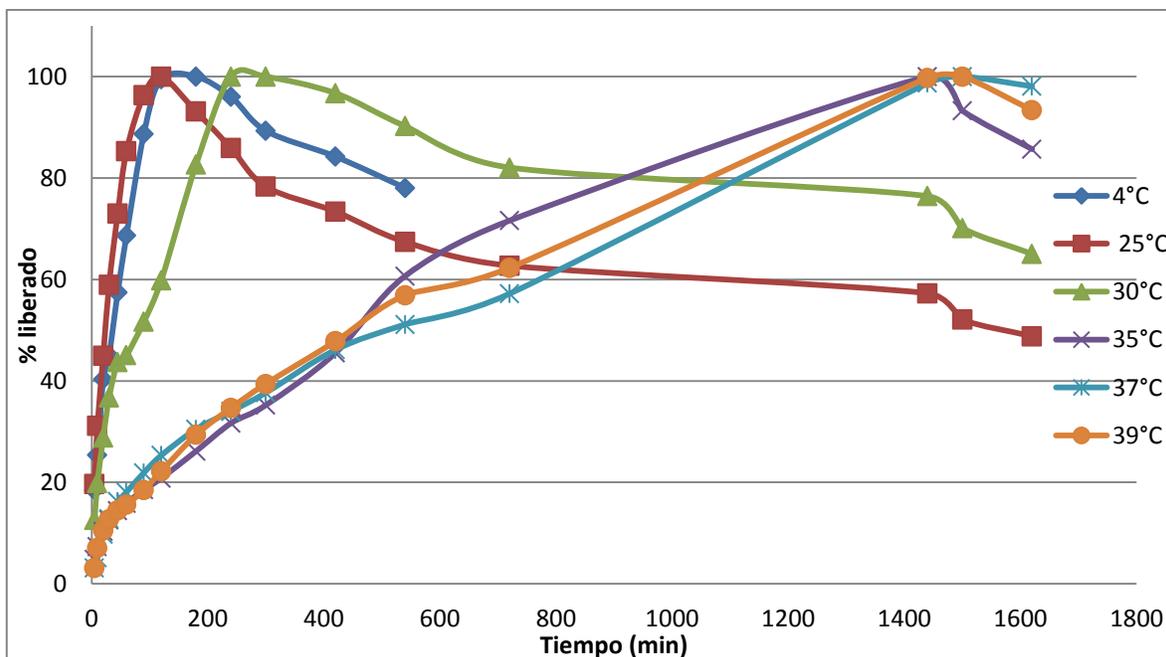


Gráfico 35. Perfil de liberación para el hidrogel A con ketorolaco trometamina, a diferentes temperaturas en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.

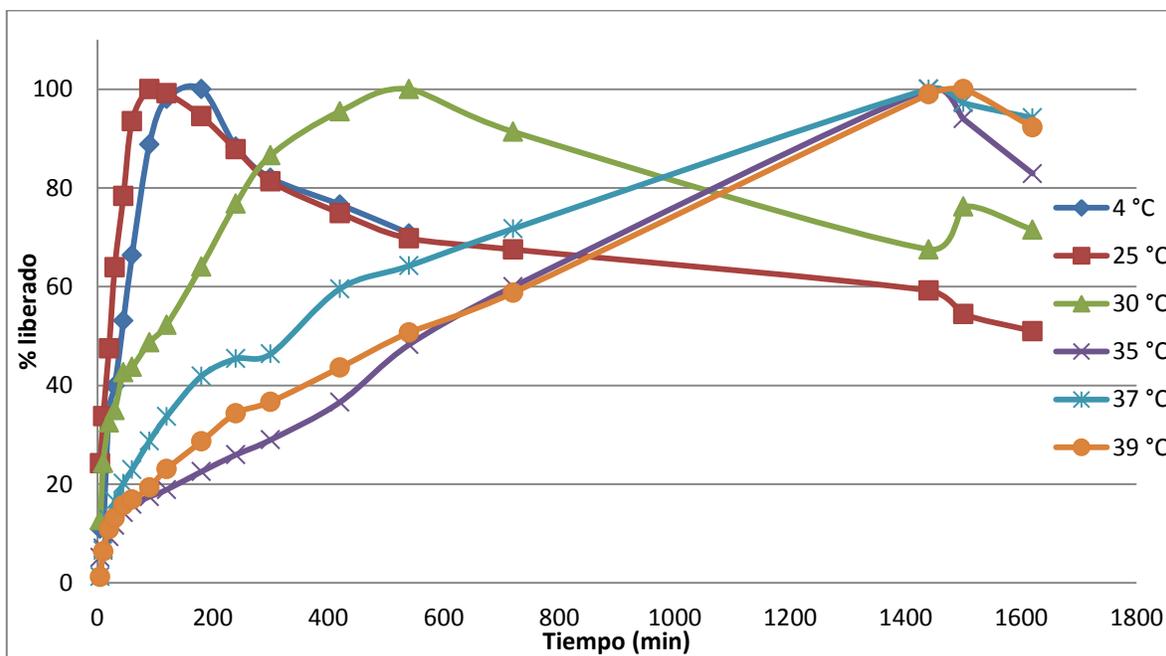


Gráfico 36. Perfil de liberación para el hidrogel B con ketorolaco trometamina, a diferentes temperaturas en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.

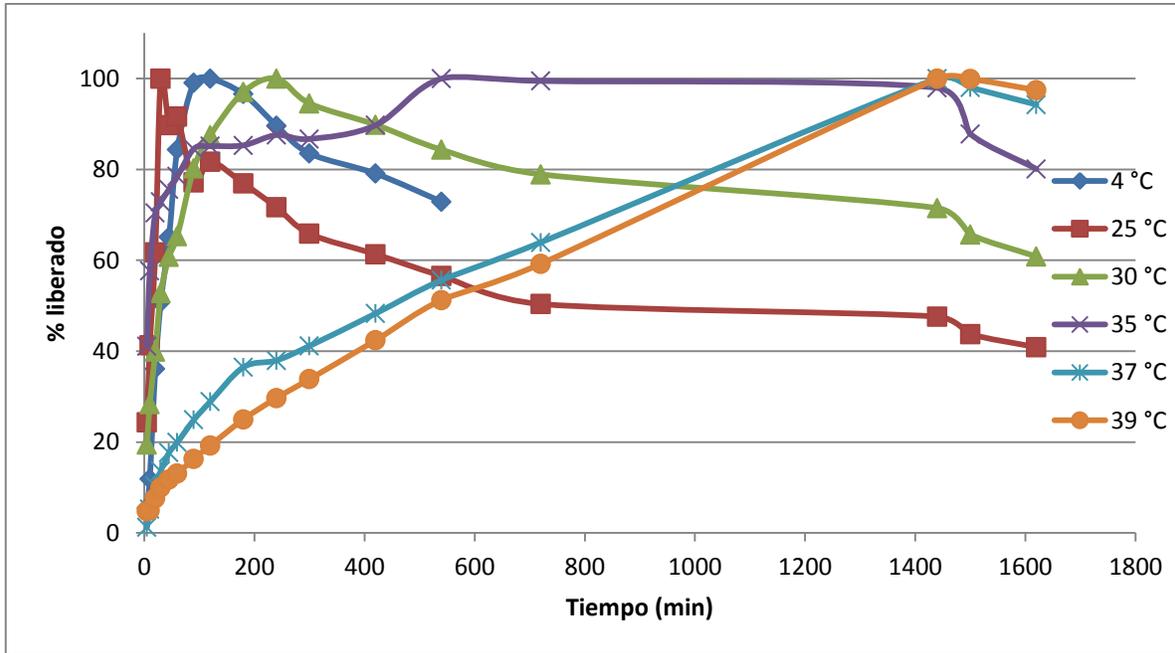


Gráfico 37. Perfil de liberación para el hidrogel C con ketorolaco trometamina, a diferentes temperaturas en agua destilada, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada.

En el gráfico 38 se muestra que la liberación a 37 °C de ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4 sigue un comportamiento similar al mostrado por la liberación a 37 °C en agua, tardando el mismo tiempo en liberar la máxima cantidad. Pero la comparación solo se puede hacer en el gráfico 39, ya que las cantidades liberadas son diferentes.

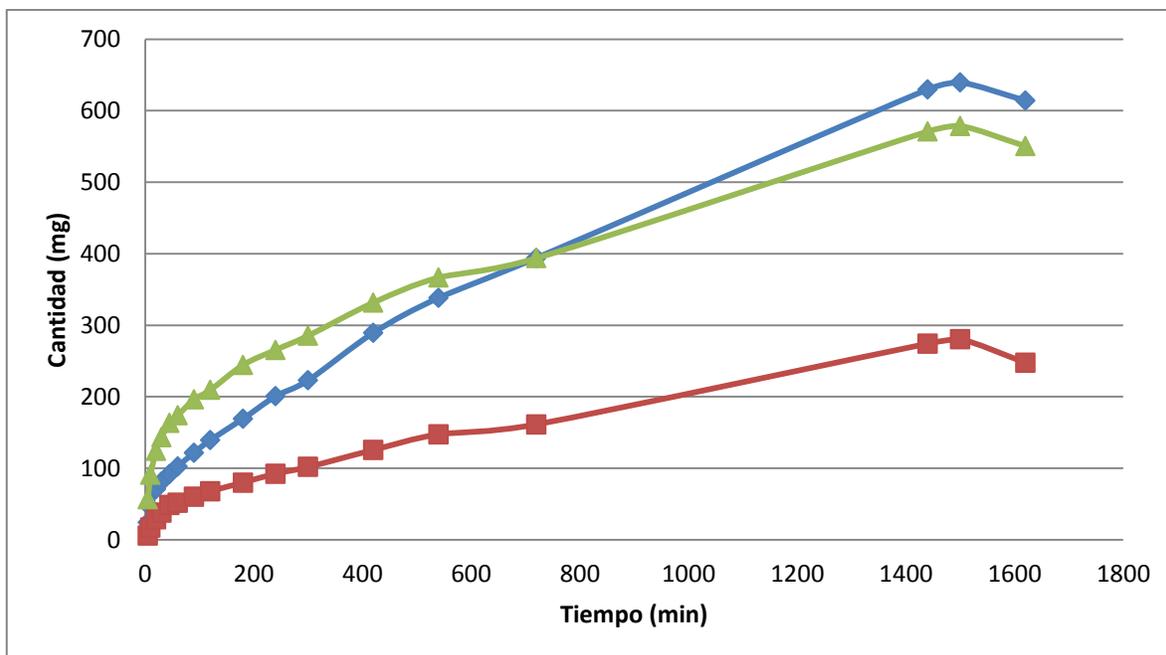


Gráfico 38. Perfil de liberación para los hidrogeles con ketorolaco trometamina, a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

Al comparar los gráficos 33 y 39 podemos observar que ambos siguen una cinética muy parecida; para determinar si existe o no una diferencia estadísticamente significativa se realizó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 %, para los datos de 60 minutos en los perfiles de liberación porcentual de ketorolaco trometamina a 35, 37 y 39 °C en agua y 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4; los datos de esta prueba se encuentran en la tabla 31 del anexo.

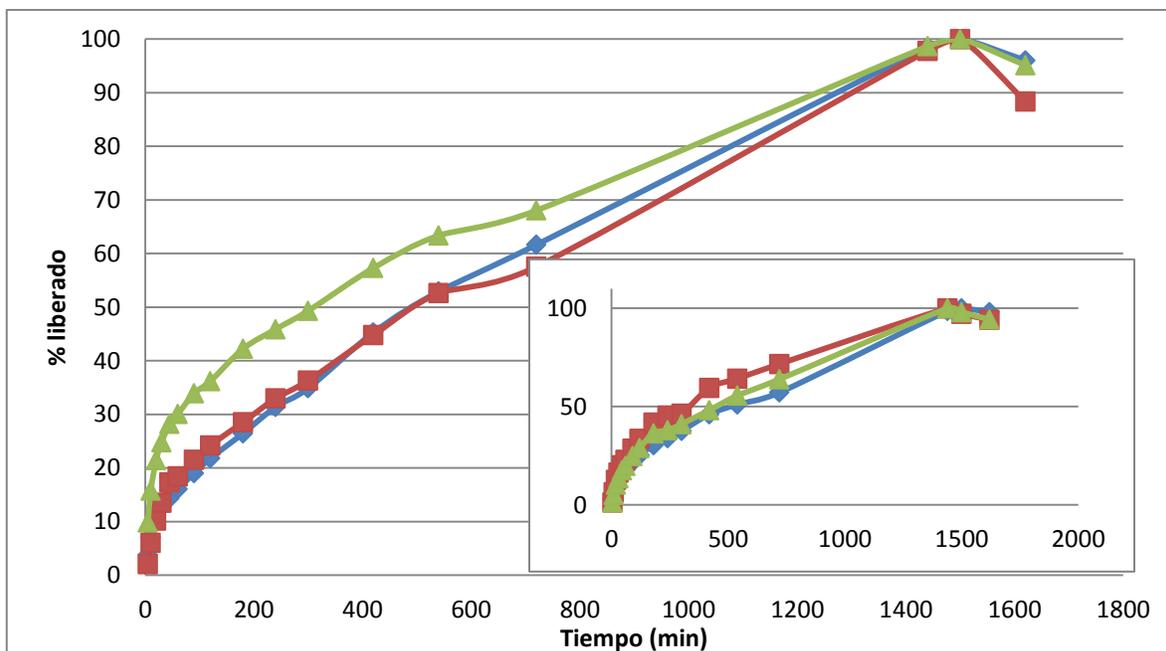


Gráfico 39. Perfil de liberación para los hidrogel con ketorolaco trometamina, a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, considerando como 100 % la cantidad máxima liberada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C (el gráfico pequeño es una reducción del gráfico 33).

En la figura 14 podemos observar que no existe diferencia estadísticamente significativa entre la liberación a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 y la liberación en agua a 37 ± 2 °C; ya que todos los intervalos de confianza son intersectados por la línea roja.

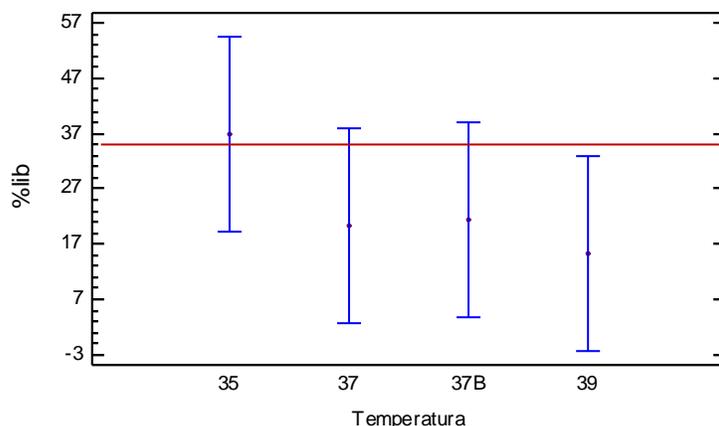


Figura 14. Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para el porcentaje liberado en 60 minutos de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles (37B indica la liberación a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4).

Como se mencionó anteriormente, de acuerdo con el trabajo en 2004 de Liu y colaboradores, la concentración de sales en el medio en el que se encuentre el hidrogel, disminuye la temperatura crítica inferior de disolución; con esto podemos decir que si el aumento en la concentración de sales que conlleva utilizar solución amortiguadora de fosfatos como medio de liberación, disminuyó la temperatura crítica inferior de disolución, las liberaciones que se realicen a temperaturas mayores, no se verán afectadas, lo cual se puede confirmar al no encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre las liberaciones a 37 °C en agua y a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4. Esto deberá ser evaluado en trabajos posteriores.

Para determinar el mecanismo por el cual los hidrogeles liberan el ketorolaco trometamina, los datos de las liberaciones se ajustaron al modelo de Ritger y Peppas; graficando $\ln(M_t/M_\infty)$ en función de $\ln t$; donde M_t es la cantidad de ketorolaco trometamina liberada a un tiempo t y M_∞ es la cantidad máxima liberada. En los gráficos 40 al 46 se muestran los datos obtenidos de acuerdo al modelo de Ritger y Peppas, agrupando las regresiones por cada temperatura de liberación.

En los gráficos 40 al 46 podemos apreciar que la tendencia que muestran la liberación desde los hidrogeles, siguen un comportamiento similar y solo se separan por la proporción de la cantidad del fármaco liberado; y esta relación es más estrecha en las liberaciones de 37 y 39 °C.

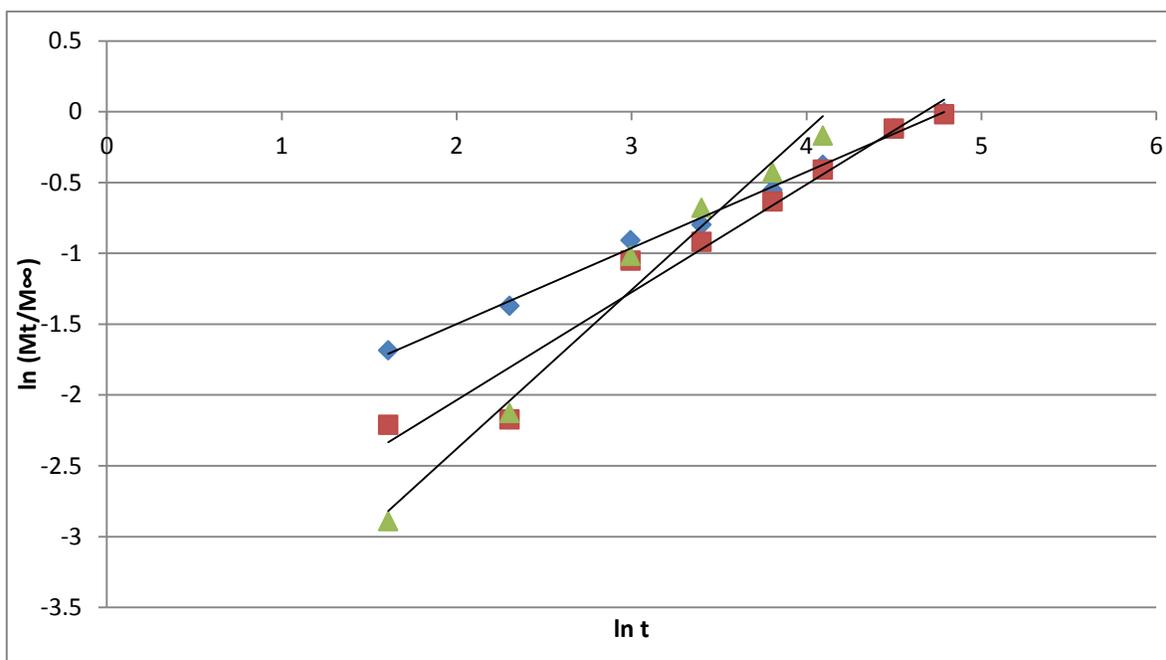


Gráfico 40. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 4 °C en agua destilada. —●— Hidrogel A; —■— hidrogel B; —▲— hidrogel C.

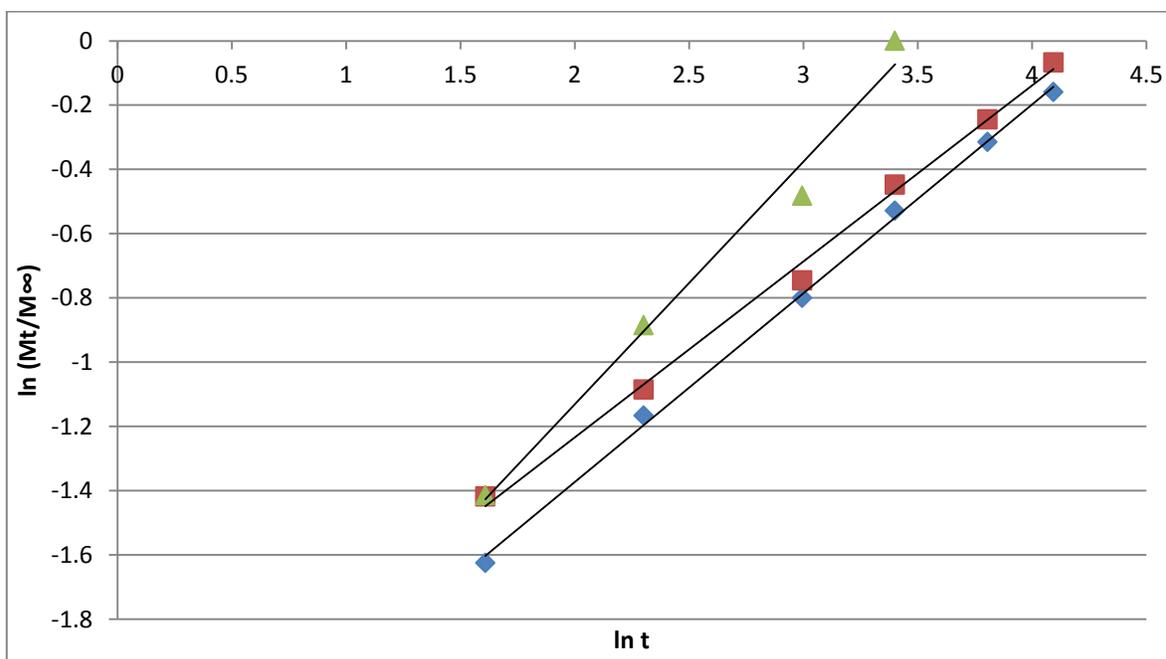


Gráfico 41. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 25 °C en agua destilada. —●— Hidrogel A; —■— hidrogel B; —▲— hidrogel C.

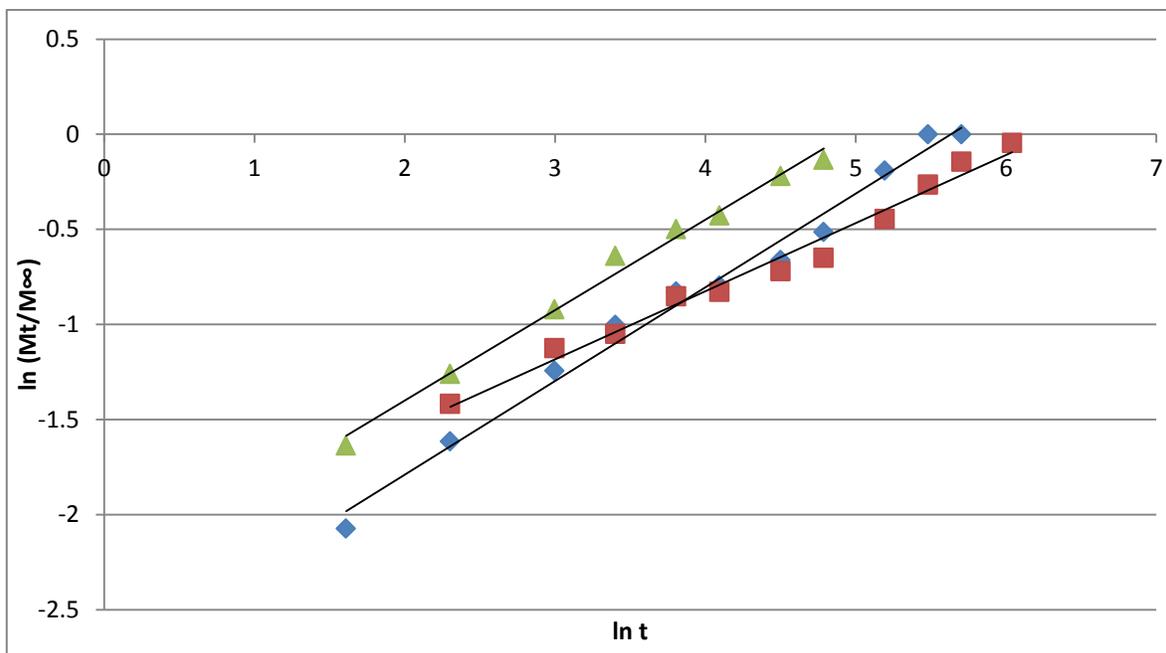


Gráfico 42. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 30 °C en agua destilada. —●— Hidrogel A; —■— hidrogel B; —▲— hidrogel C.

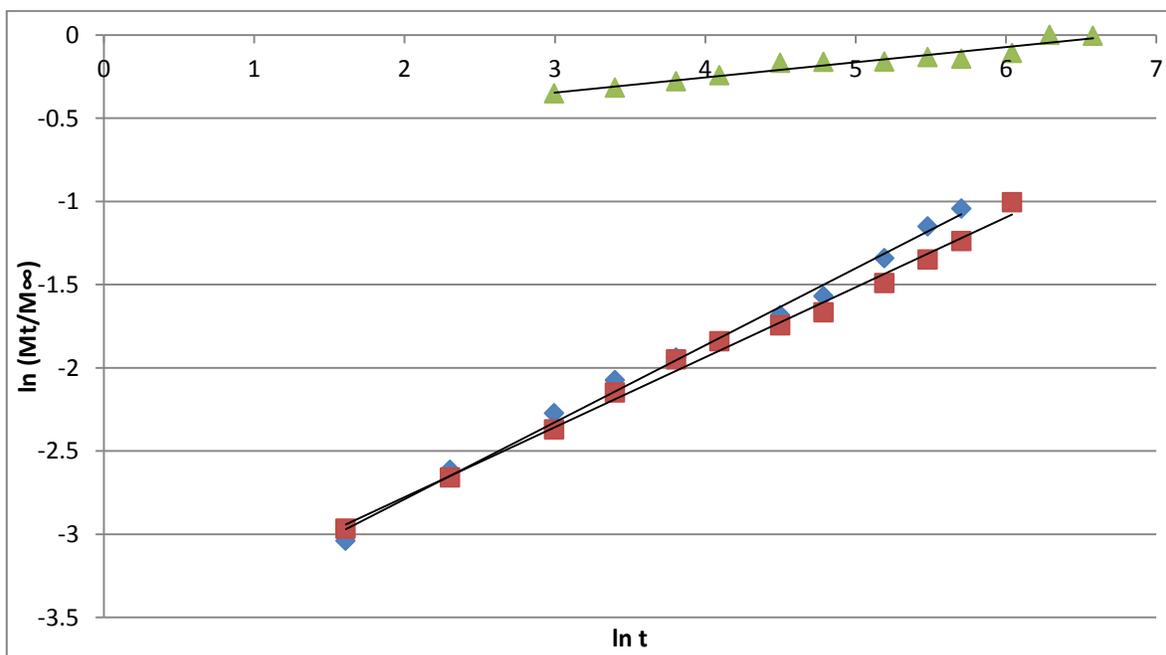


Gráfico 43. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 35 °C en agua destilada. —●— Hidrogel A; —■— hidrogel B; —▲— hidrogel C.

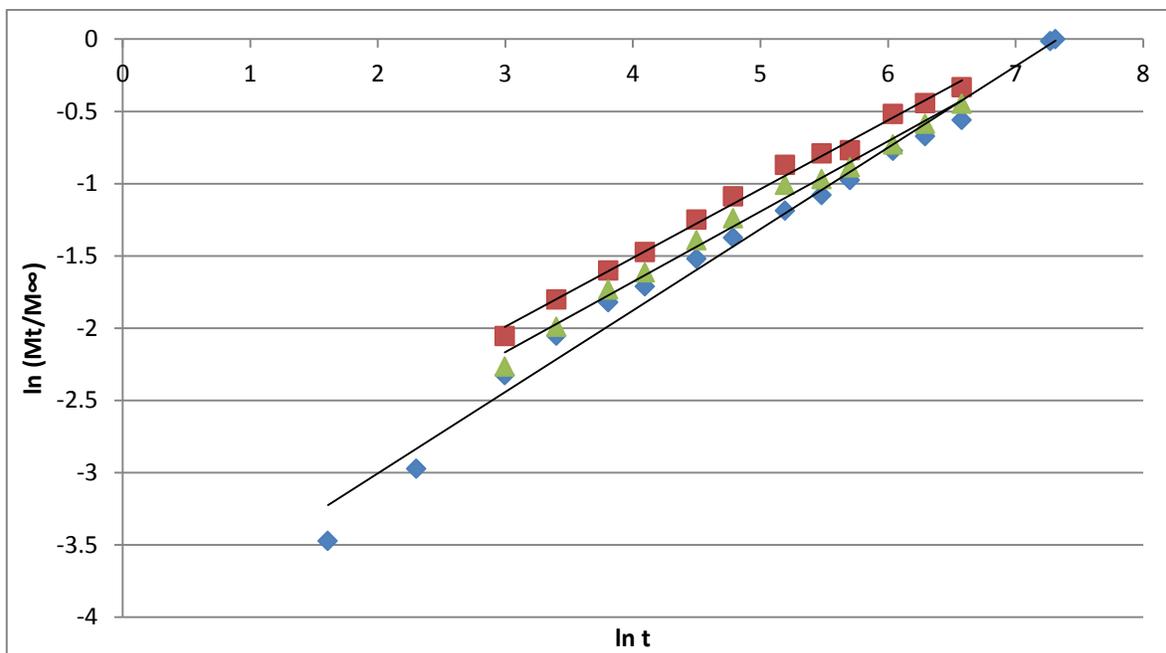


Gráfico 44. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 37 °C en agua destilada. —●— Hidrogel A; —■— hidrogel B; —▲— hidrogel C.

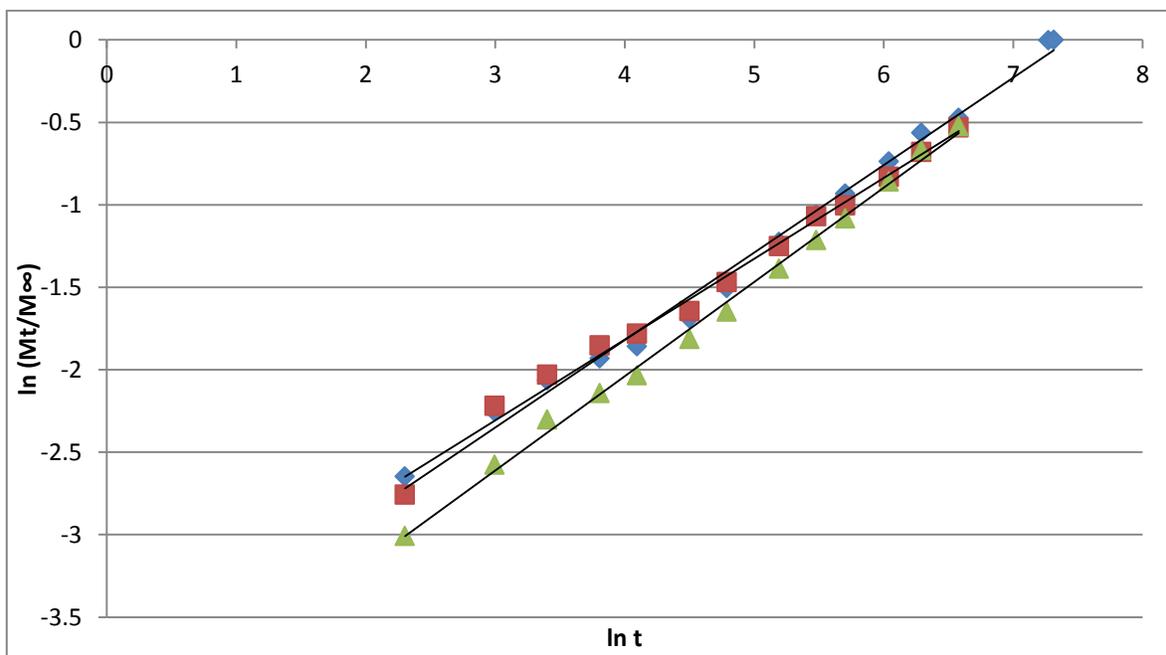


Gráfico 45. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 39 °C en agua destilada. —●— Hidrogel A; —■— hidrogel B; —▲— hidrogel C.

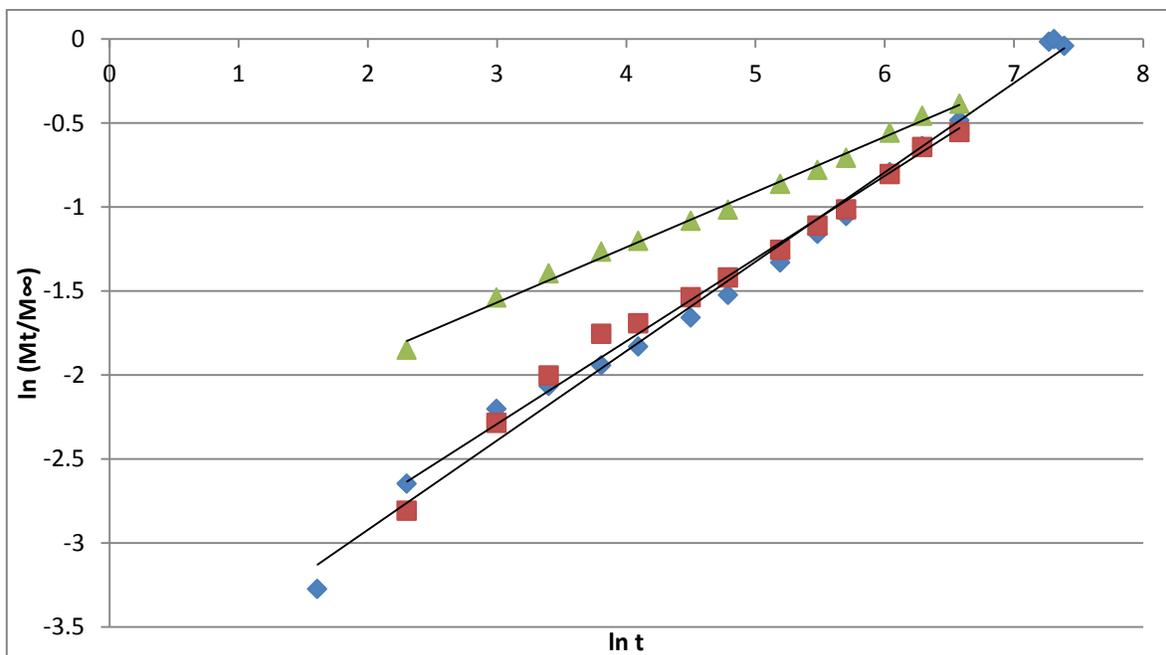


Gráfico 46. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

En el gráfico 47 podemos observar que para el hidrogel A, las liberaciones de ketorolaco trometamina de acuerdo al modelo de Peppas se agrupan con una misma tendencia a 4, 25 y 30 °C así como las regresiones para las liberaciones a 35, 37 y 39 °C, las cuales siguen un comportamiento muy parecido unas con otras.

Para las liberaciones de acuerdo al modelo de Peppas para el hidrogel B mostradas en el gráfico 48, se puede apreciar que entre el comportamiento de las regresiones, solamente las llevadas a cabo a 35, 37 y 39 muestran una tendencia similar; ya que a temperaturas inferiores, las tendencias son distintas.

En el caso del gráfico 49, el cual muestra las liberaciones de acuerdo al modelo de Peppas para el hidrogel C, se puede observar que solamente las liberaciones a 37 y 39 °C muestran una tendencia parecida entre ellas, ya que las demás exhiben una tendencia diferente; esto se puede atribuir a que la velocidad con la cual se libera el ketorolaco trometamina desde este hidrogel, es superior a las velocidades alcanzadas por los hidrogeles A y B.

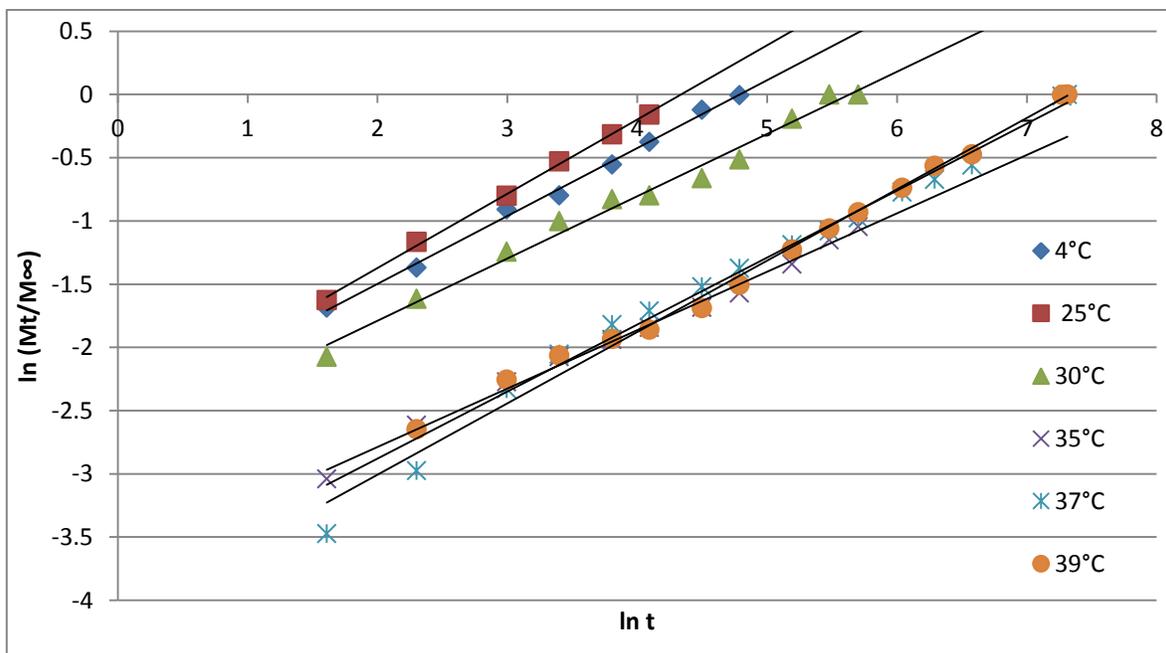


Gráfico 47. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel A con diferentes temperaturas.

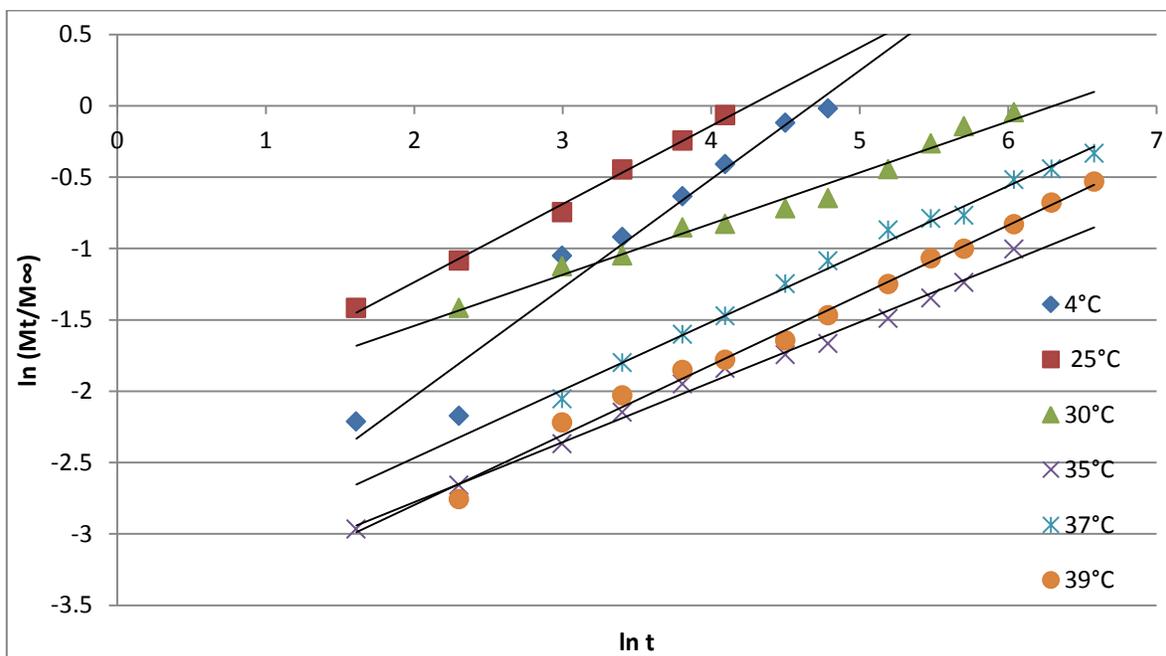


Gráfico 48. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel B con diferentes temperaturas.

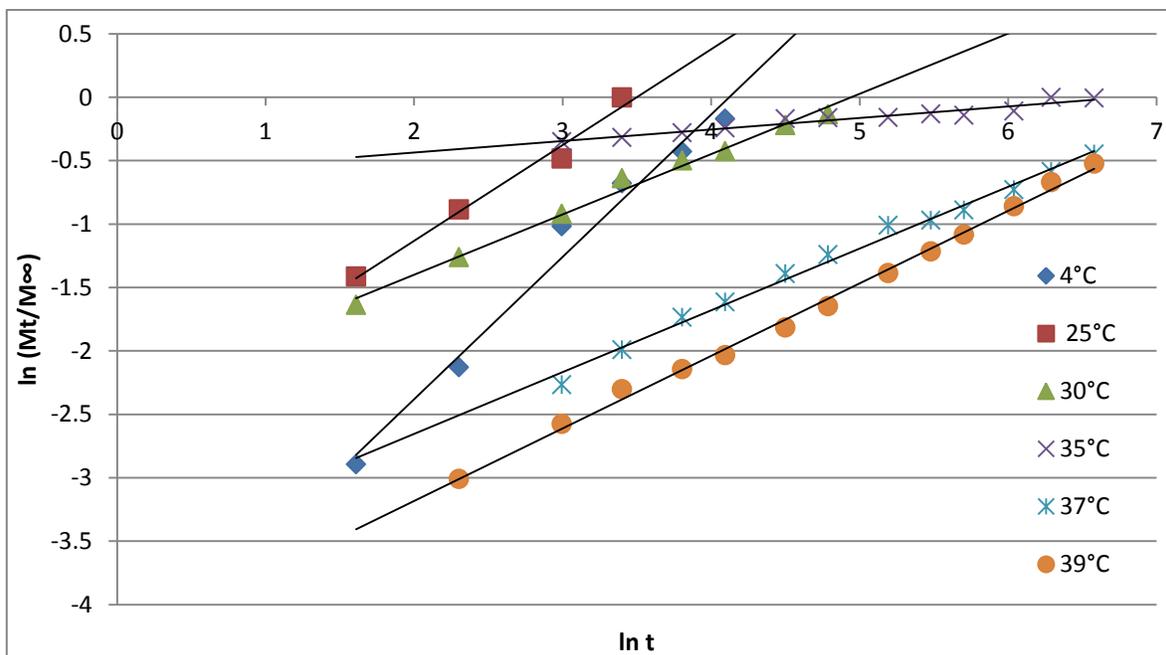


Gráfico 49. Modelo de Peppas aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel C con diferentes temperaturas.

En la tabla 1 podemos observar que los valores de “n” para las liberaciones del hidrogel A y B son los que más se acercan a 0.5 (oscilan entre 0.46 y 0.58 para A y 0.35 a 0.76 para B), los valores de “n” para las cinéticas de liberación del hidrogel C varían desde menos de 0.1 hasta más de 1.0. Los valores de “n” obtenidos son justificables con los obtenidos por Milasinovic y su equipo en 2010; ya que ellos reportan variaciones en el mecanismo de liberación de lipasa, debido al tipo de hidrogel (cantidad de poliNIPAAm, ácido itaconico como copolímero y metilenbisacrilamida como entrecruzante).

Tabla 1. Coeficientes de determinación y valor de “n” de acuerdo al modelo de Peppas. El tiempo que se reporta es el intervalo en el que se obtiene la máxima linealidad para el cálculo de las constantes.

Temperatura	Hidrogel	r ²	n	Tiempo (min)
4 °C	A	0.9961	0.5368	5 - 120
	B	0.9571	0.7609	5 - 120
	C	0.9797	1.1221	5-60
25 °C	A	0.9985	0.5871	5-60
	B	0.9961	0.5475	5-60
	C	0.9847	0.7552	5-30
30 °C	A	0.9869	0.4924	5-300
	B	0.9815	0.3579	10-420
	C	0.9908	0.4758	5-120
35 °C	A	0.9934	0.4619	5-300
	B	0.9934	0.4203	10-420
	C	0.9371	0.0911	20-720
37 °C	A	0.9856	0.5639	5-1500
	B	0.9939	0.4764	20-720
	C	0.9917	0.4871	20-720
39 °C	A	0.9922	0.5299	10-1500
	B	0.9925	0.4900	10-720
	C	0.9964	0.5717	10-720
37 °C Solución Amortiguadora	A	0.9899	0.5320	5-1620
	B	0.98668	0.4921	5-1620
	C	0.9952	0.3286	10-720

De acuerdo al modelo de Ritger y Peppas, la cantidad liberada de fármaco, depende de una constante y de un exponente difusional “n”; el cual nos indica el probable mecanismo de transporte y el tipo de liberación. En el cuadro 5 se muestran los parámetros que determinan los mecanismos de transporte y tipos de liberación de acuerdo al modelo de Ritger y Peppas.

Cuadro 5. Mecanismos de transporte de fármacos en hidrogeles de acuerdo al modelo de Peppas.

Exponente difusional “n”	Mecanismo de Transporte	Dependencia del tiempo
0.5	Difusión Fickiana	$t^{1/2}$
$0.5 < n < 1$	Transporte anómalo	t^{n-1}
1	Transporte caso II	Independiente del tiempo
$n > 1$	Transporte súper caso II	t^{n-1}

Para determinar si la variación entre los valores de “n” obtenidos son cercanos a 0.5, se aplicó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % a estos datos por cada temperatura; los datos de esta prueba se encuentran en la tabla 32 del anexo.

En la figura 15 se puede apreciar que si bien existe diferencia significativa entre algunas temperaturas, ninguna es completamente diferente al resto del grupo; además de que, las variaciones en los valores resultantes de “n” para los hidrogeles se debe a que el modelo de Peppas solo es válido hasta el 60 % de la cantidad total liberada; pero se aplicó el modelo en los intervalos mostrados en la tabla 1, ya que para muchos casos el 60 % de la liberación se da en un tiempo muy corto, por lo cual son muy pocos datos para aplicar el modelo; debido a esto, los datos que se utilizaron, fueron los que mejor se ajustaban a una línea recta (Lowman y Peppas, 1999).

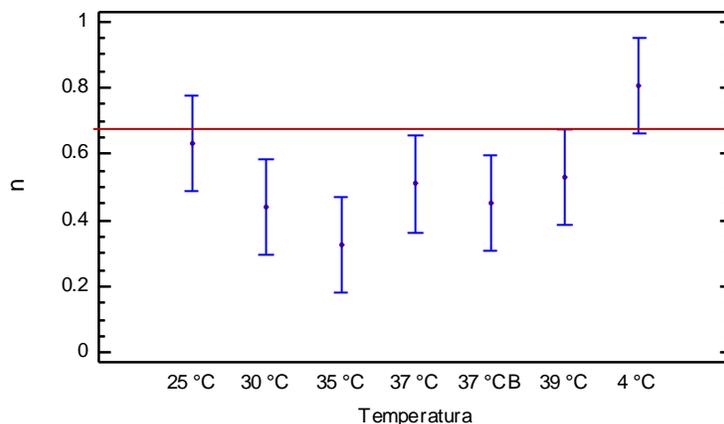


Figura 15. Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los valores de “n” a las temperaturas de liberación (37 °C B indica la liberación a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4).

Considerando lo anterior, el tipo de transporte que se ajusta para nuestros hidrogeles es la difusión Fickiana para el hidrogel A y el hidrogel B; pero la liberación a partir del hidrogel C se puede explicar por un mecanismo de transporte caso II para las cinéticas a 4 y 25 °C, pero las demás liberaciones se ajustan a una difusión Fickiana, por lo que su dependencia del tiempo es $t^{1/2}$. Esta dependencia del tiempo puede ser explicada por el modelo de Higuchi, el cual estudia la cinética de liberación relacionando la cantidad liberada a cada tiempo (Mt) en función de $t^{1/2}$. Debido a que la mayoría de las cinéticas de liberación para los tres hidrogeles se pueden explicar con un mecanismo de transporte por difusión Fickiana, se decidió aplicar el modelo de Higuchi para poder realizar una comparación homogénea de todos los datos. Por lo que los datos obtenidos fueron tratados de acuerdo al modelo de Higuchi que nos ofrece una constante la cual nos dice la velocidad con la cual se va liberando el fármaco a partir del hidrogel; los gráficos obtenidos para este modelo son los gráficos 50 al 56.

En los gráficos 50, 51, 52 y 53 podemos apreciar que las tendencias marcadas al ajustar los datos de las liberaciones al modelo de Higuchi son muy parecidas para los hidrogeles A y B; pero se separa la tendencia del hidrogel C; esto debido a que dicho hidrogel liberó para estos casos mayor cantidad de ketorolaco trometamina en menor tiempo a 4, 24, 30 y 35 °C. En los casos de los gráficos 54, 55 y 56, que muestran las liberaciones del fármaco a 37, 39 y 37 °C en solución amortiguadora respectivamente, observamos que las tendencias para los tres hidrogeles son más parecidas entre ellas; esto se debe a que las cantidades liberadas del fármaco son menores en comparación a las liberaciones dadas a menores temperaturas.

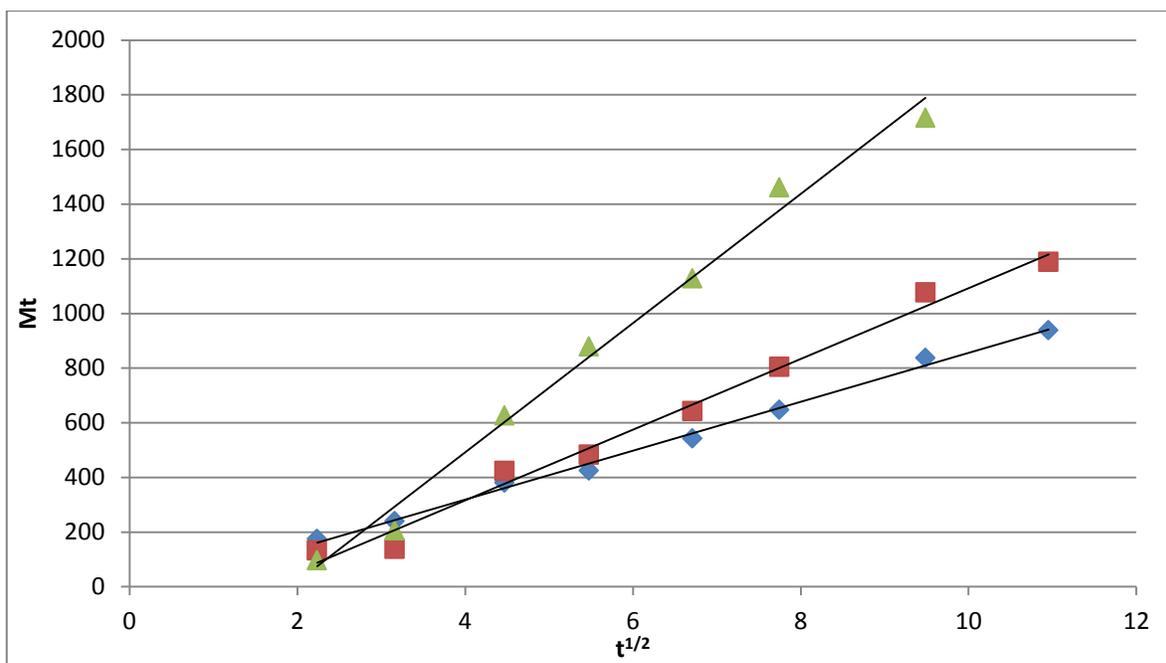


Gráfico 50. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 4 °C en agua destilada. —●— Hidrogel A; —■— hidrogel B; —▲— hidrogel C.

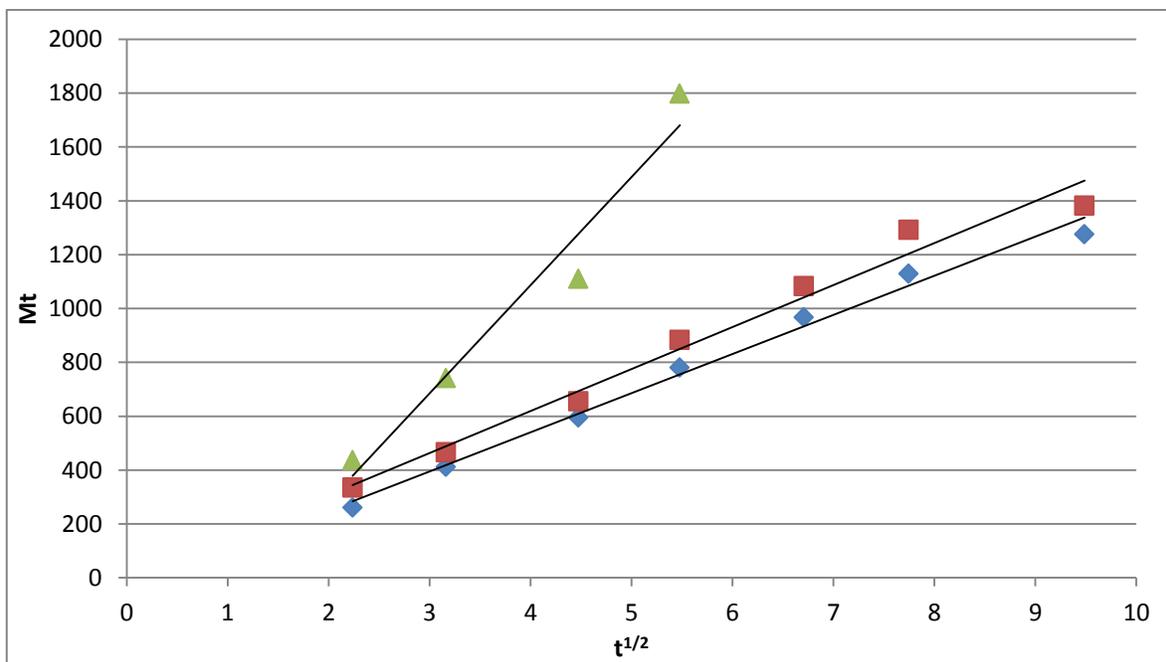


Gráfico 51. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 25 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

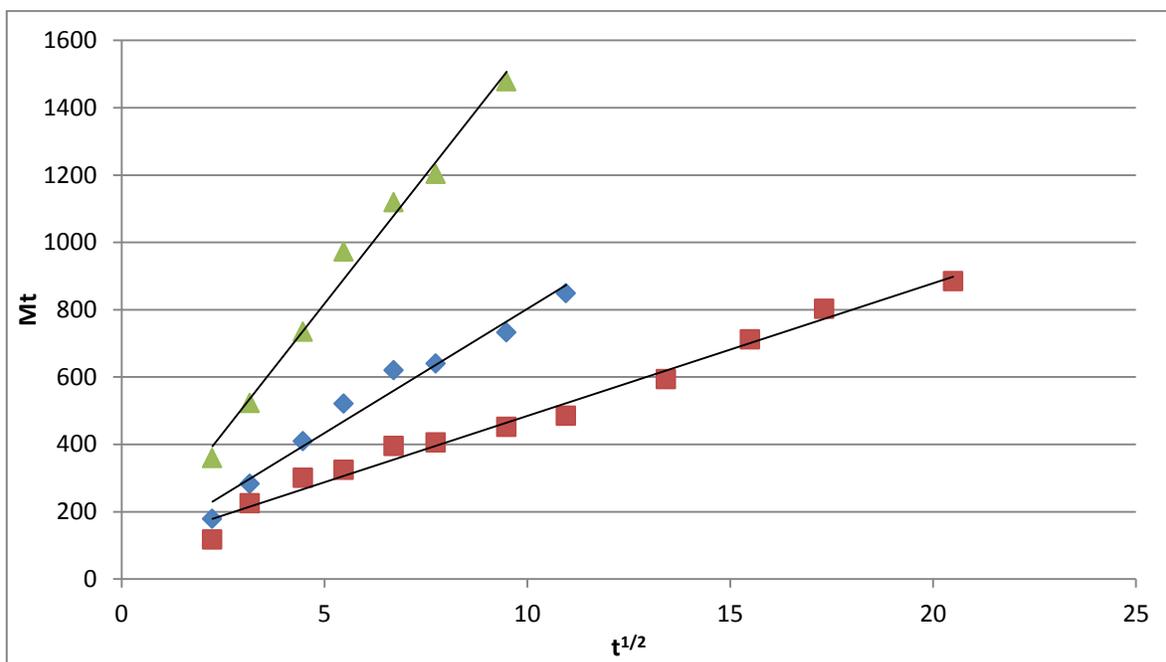


Gráfico 52. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 30 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

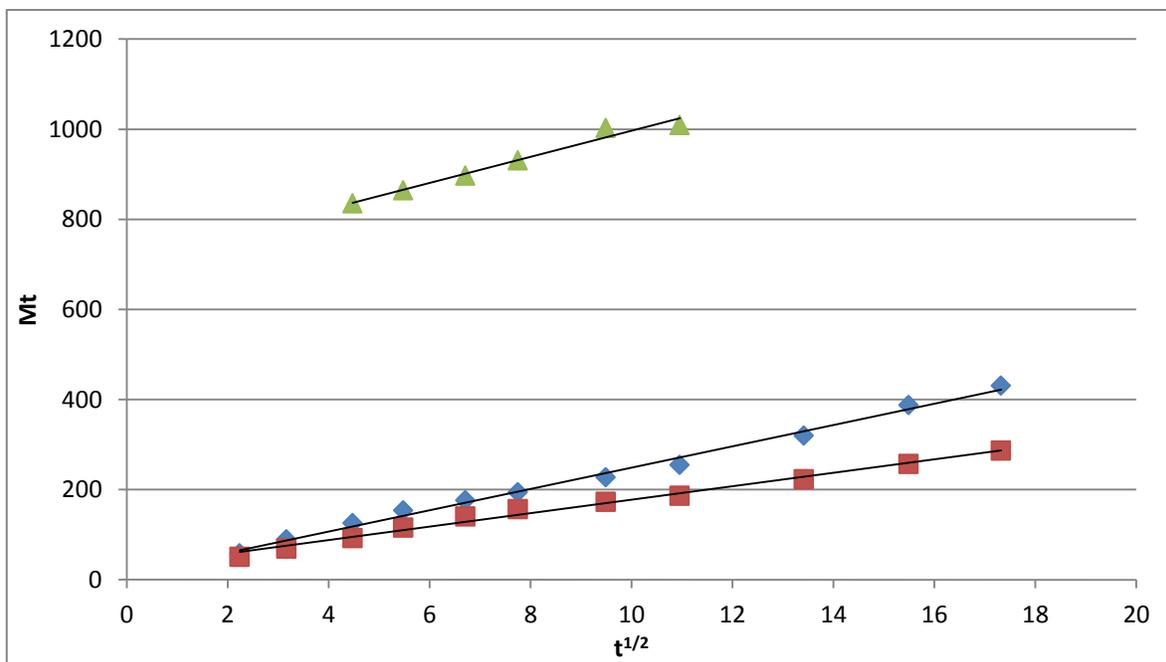


Gráfico 53. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 35 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

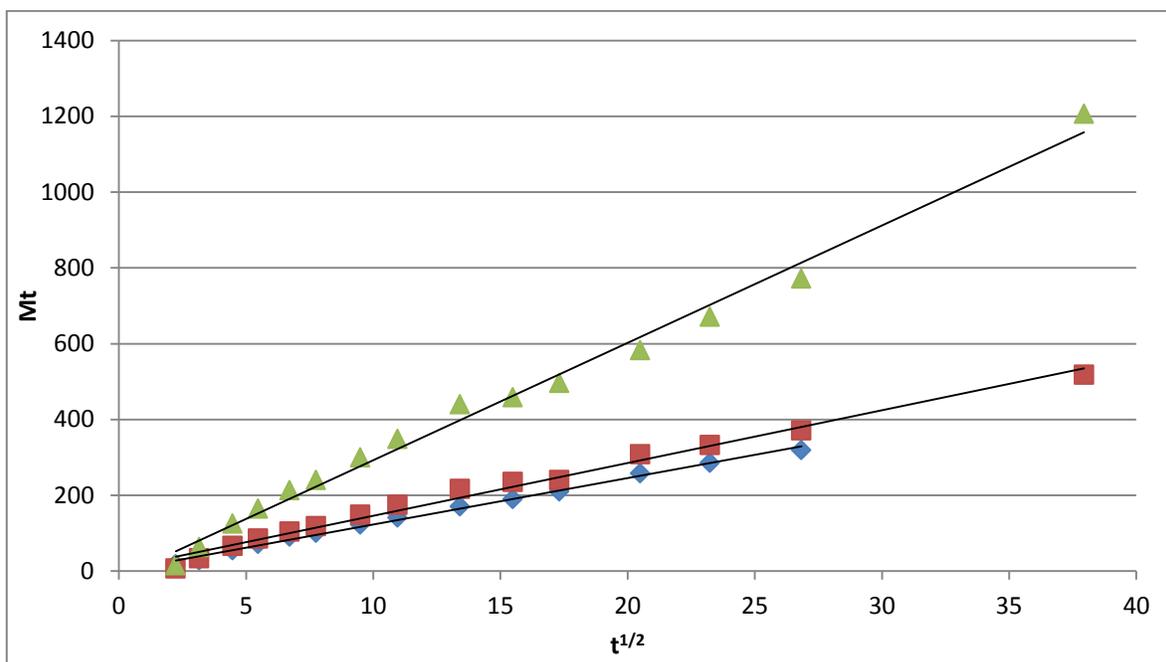


Gráfico 54. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 37 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

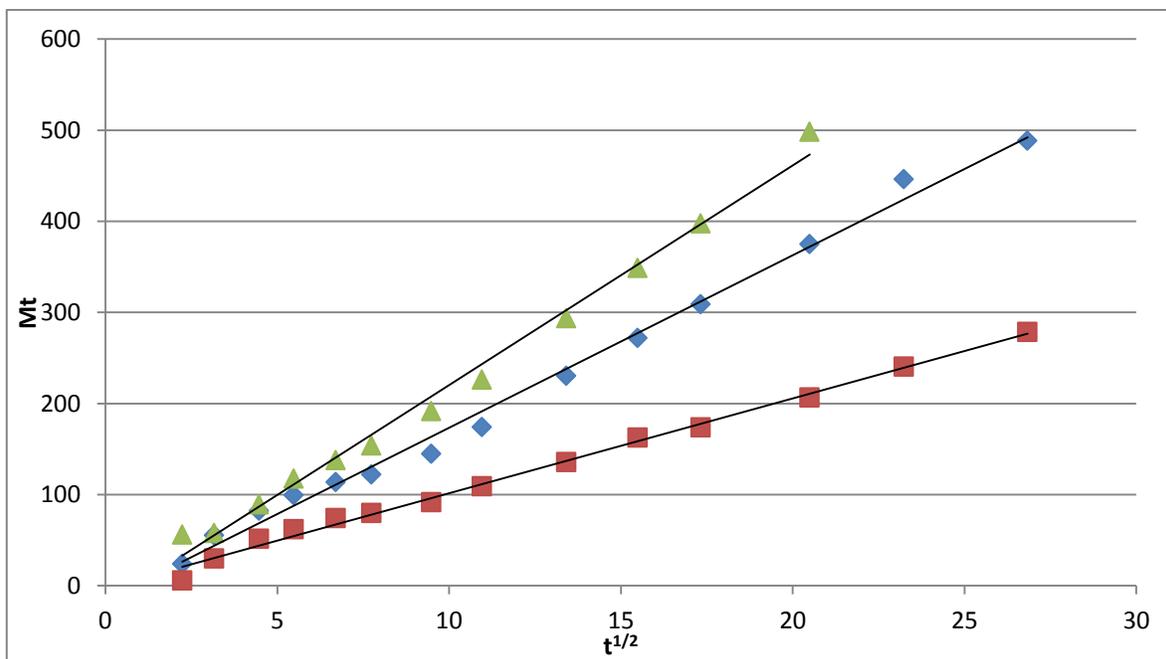


Gráfico 55. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 39 °C en agua destilada. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

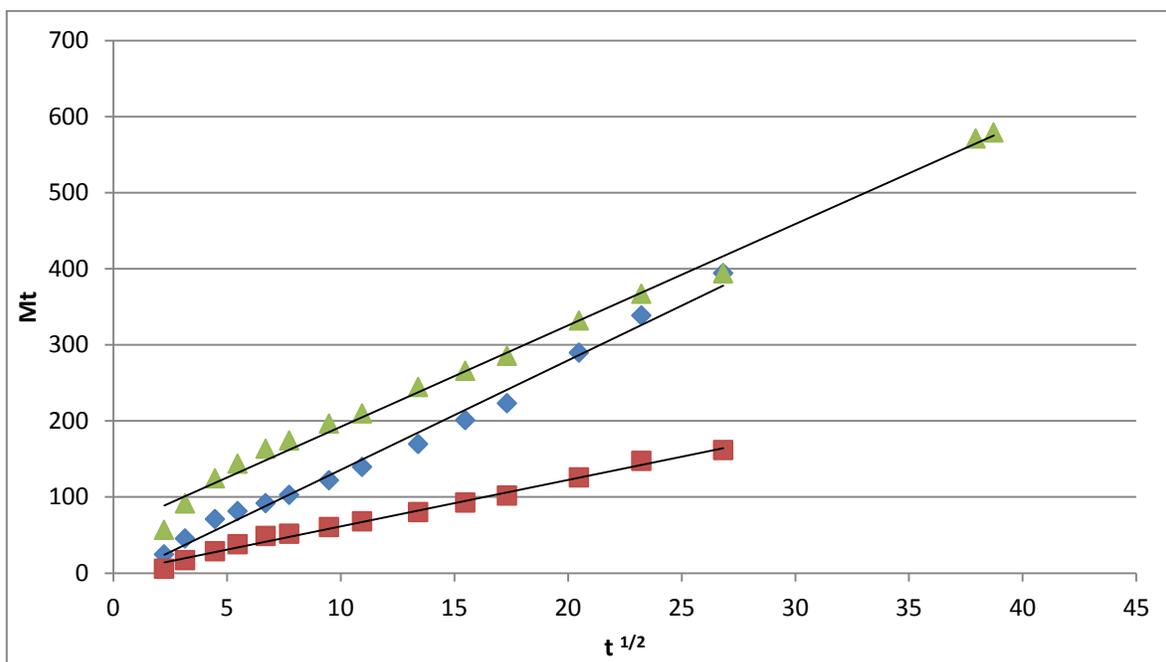


Gráfico 56. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4. — Hidrogel A; — hidrogel B; — hidrogel C.

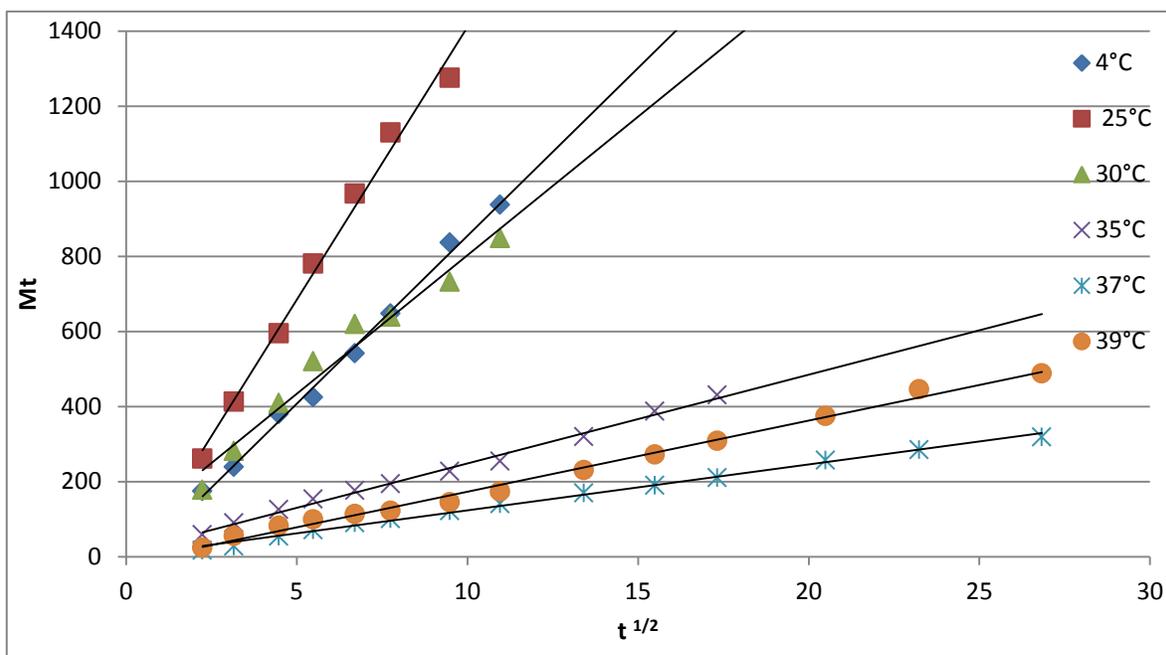


Gráfico 57. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel A con diferentes temperaturas.

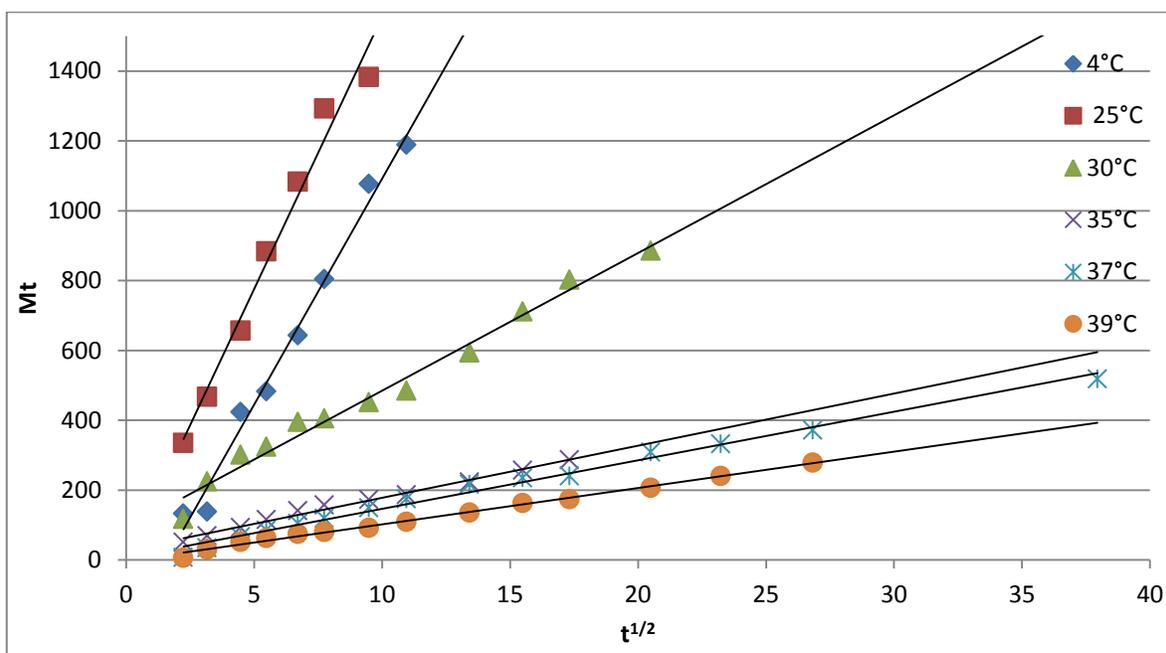


Gráfico 58. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel B con diferentes temperaturas.

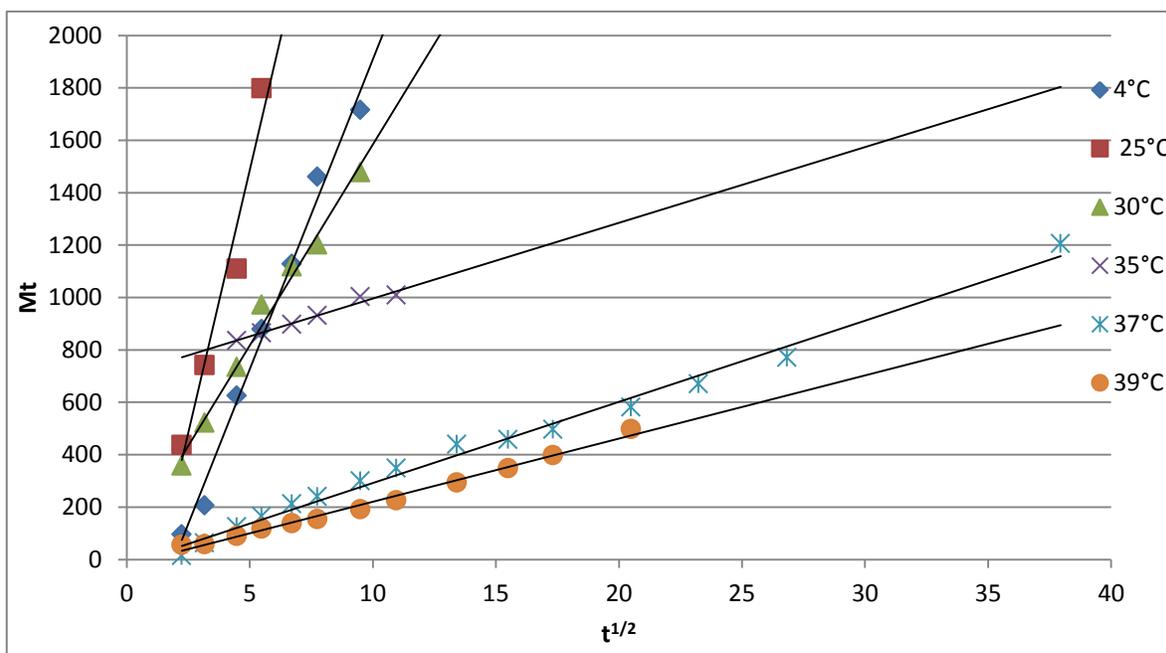


Gráfico 59. Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de ketorolaco trometamina desde el hidrogel C con diferentes temperaturas.

En los gráficos anteriores podemos apreciar que en ningún caso la pendiente es similar; es decir, que la velocidad con la cual se libera el ketorolaco trometamina desde los hidrogeles es diferente y depende de la temperatura de liberación. En la tabla 2 se presentan los datos de constante de Higuchi (K_H) y coeficiente de determinación (r^2) obtenidos a partir del tratamiento de los datos de liberación con el modelo de Higuchi. El intervalo de tiempo que se reporta es el correspondiente a los datos usados y los cuales se ajustan mejor a la recta de la regresión lineal. En la tabla 2 podemos observar que los valores de K_H para el hidrogel C son mayores que los obtenidos para los hidrogeles A y B; para el hidrogel C estas constantes van desde más de $13 \text{ hr}^{-1/2}$ en la liberación a 37°C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 hasta más de $400 \text{ hr}^{-1/2}$ para la liberación a 25°C ; en el caso del hidrogel B, sus constantes van desde más de $6 \text{ hr}^{-1/2}$ a 37°C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 hasta casi $156 \text{ hr}^{-1/2}$ en la liberación a 25°C ; las constantes de Higuchi para las liberaciones a partir del hidrogel A van desde más de $12 \text{ hr}^{-1/2}$ a 37°C hasta más de $145 \text{ hr}^{-1/2}$ a 25°C . Estas velocidades obtenidas son comparables a las reportadas por Álvarez-Lorenzo y Concheiro en 2002; quienes liberaron sal disódica del ácido 2,6-Naftalendisulfónico (compuesto utilizado en el tratamiento de trastornos neuronales) desde

hidrogeles de N-isopropilacrilamida a 37 °C; ellos obtuvieron, según el modelo de Higuchi, una K_H de 7.487 para el valor mínimo y 9.1 para el valor máximo, los cuales son semejantes a los obtenidos en este estudio, ya que el valor mínimo a esa temperatura fue de 6.09 y el máximo de 14.37; de acuerdo a Álvarez-Lorenzo y Concheiro, estas velocidades de liberación son óptimas para el control de la liberación de fármacos en un organismo vivo, y obtener así una concentración constante del mismo.

Tabla 2. Coeficientes de determinación y valor de “ K_H ” de acuerdo al modelo de Higuchi. El tiempo que se reporta es el intervalo en el que se obtiene la máxima linealidad para el cálculo de las constantes.

Temperatura	Hidrogel	r^2	K_H	Tiempo (min)
4 °C	A	0.9953	89.4696	5-120
	B	0.9877	129.3914	5-120
	C	0.9899	236.4399	5-90
25 °C	A	0.9901	145.2956	5-90
	B	0.9782	155.9327	5-90
	C	0.9561	401.5106	5-30
30 °C	A	0.9694	73.8300	5-120
	B	0.9826	39.4152	5-420
	C	0.9875	153.4084	5-90
35 °C	A	0.9936	23.6367	5-300
	B	0.9896	14.9443	5-300
	C	0.9735	28.9082	20-120
37 °C	A	0.9951	12.2340	5-720
	B	0.9890	13.9114	5-1440
	C	0.9908	30.9704	5-1440
39 °C	A	0.9936	18.9430	5-720
	B	0.9944	10.4172	5-720
	C	0.9909	24.1307	5-420
37 °C Solución Amortiguadora	A	0.9895	14.3796	5-720
	B	0.9921	6.0965	5-720
	C	0.9931	13.3193	5-1500

Resultados y discusión

Para determinar la diferencia entre las velocidades de liberación del ketorolaco trometamina desde los hidrogeles se realizó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % a los valores de K_H para los tres hidrogeles a las temperaturas de liberación; los datos de esta prueba se encuentran en la tabla 33 del anexo.

En la figura 16 se aprecia gráficamente que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el Hidrogel C con respecto a los hidrogeles A y B, entre los cuales no existe dicha diferencia; con esto podemos decir que la velocidad con la cual se libera el ketorolaco trometamina desde el Hidrogel C es mayor que la velocidad dada por el hidrogel A y B, y que estos exhiben una velocidad muy parecida.

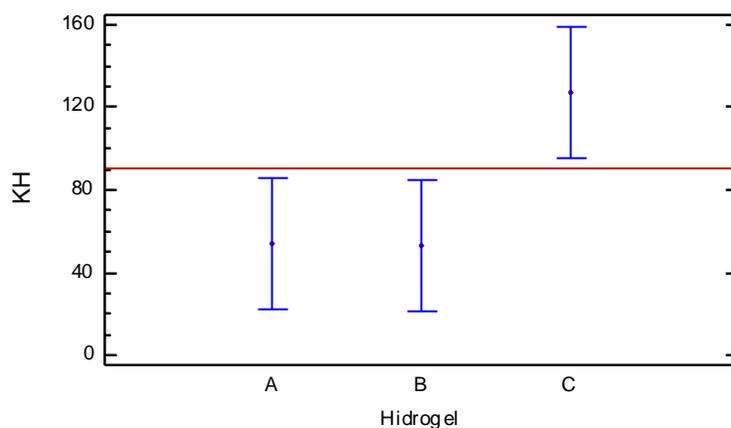


Figura 16. Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los valores de K_H de los hidrogeles a las temperaturas de liberación.

Con los datos de la tabla 2 también podemos observar que las constantes de Higuchi son diferentes para cada temperatura en los tres hidrogeles; para determinar la diferencia entre las velocidades de liberación del ketorolaco trometamina a cada temperatura, se realizó la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % a los valores de K_H de cada temperatura para los tres hidrogeles; los datos de esta prueba se encuentran en la tabla 33 del anexo.

En la figura 17 observamos que existen diferencias entre las velocidades de liberación, en donde los mayores datos son dados por las liberaciones a 4 y 25 °C, y son superiores y por tanto diferentes a las obtenidas a temperaturas mayores (30, 35, 39 y 37 °C en solución

amortiguadora de fosfatos). También podemos notar que entre las temperaturas del intervalo de 30 a 39 °C no existe una diferencia entre las velocidades de liberación que generan, tampoco se da una diferencia entre las liberaciones a 37 °C en agua y en solución amortiguadora de fosfatos. Esto nos indica que las liberaciones realizadas a temperaturas cercanas a la temperatura crítica inferior de disolución exhiben una misma velocidad y solo dependen del hidrogel que la lleve a cabo; ya que podemos observar que el hidrogel C presenta mayores velocidades de liberación a todas las temperaturas.

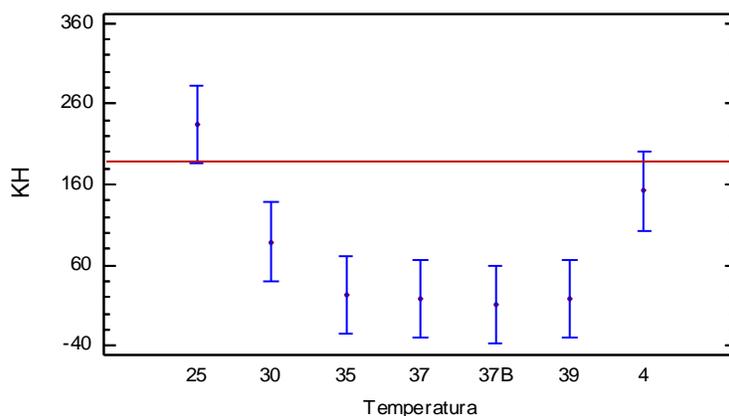


Figura 17. Gráfico de medias e intervalos de confianza a un nivel del 95 % para los valores de K_H a las temperaturas de liberación (37 B indica la liberación a 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4).

5.3 MICROSCOPIA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Los tres tipos de hidrogeles fueron analizados por Microscopía Electrónica de Barrido; tomando fotografías de la superficie y de cortes sagitales realizado a los mismos. Esta técnica fue realizada por el Técnico Rodolfo Robles con un microscopio electrónico marca Jeol[®], modelo JSM-25S II en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM.

En la figura 18 se observa la superficie del hidrogel A sin haber sido sometido a ningún tratamiento, podemos notar que existen irregularidades de un aspecto escamoso sobre la superficie, debidas a la técnica de secado utilizada durante la polimerización de dicho

hidrogel; es importante recalcar que la superficie no presenta porosidad. En la figura 19 podemos observar que en el interior del hidrogel A no existen poros y presenta un aspecto liso. En el caso del hidrogel B podemos observar en la figura 20, que la superficie de este es más lisa y regular que la del hidrogel A, pero en el interior presenta las mismas características de un aspecto liso y sin poros, como se puede observar en la figura 21.

En la figura 22 podemos observar que el hidrogel C presenta poros en la superficie, aunque también presenta zonas lisas como los hidrogeles A y B; e igualmente su interior es liso como se puede notar en la figura 23.

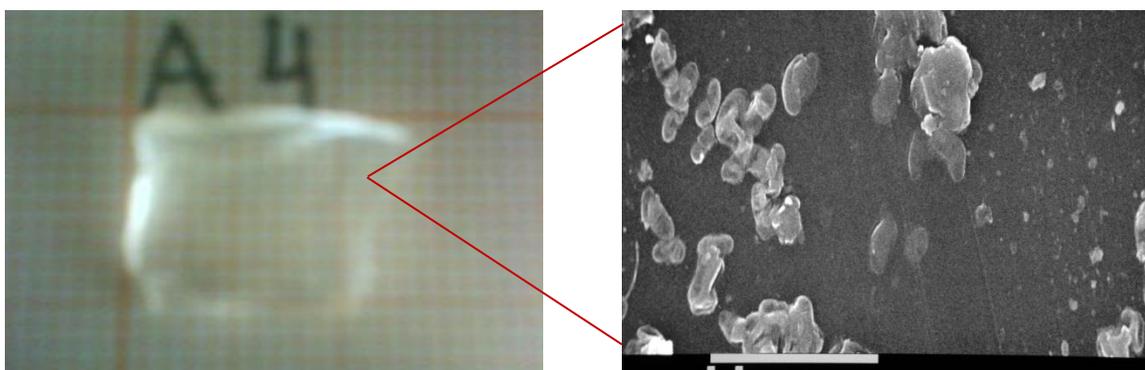


Figura 18. Fotografía de la superficie del hidrogel A puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 3000X. La barra representa 10 μm . Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

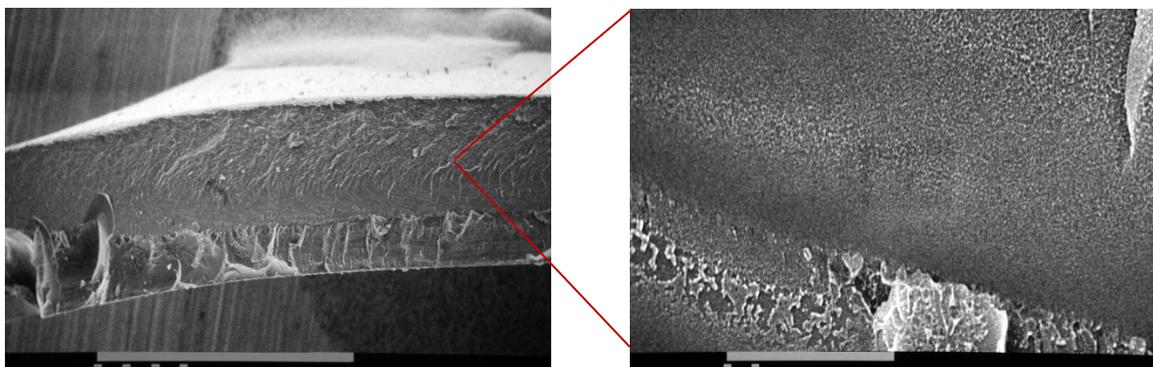


Figura 19. Fotografía del corte sagital del hidrogel A puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 3000X. La barra mayor representa 1000 μm (fotografía izquierda) y la menor 10 μm (fotografía derecha). Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

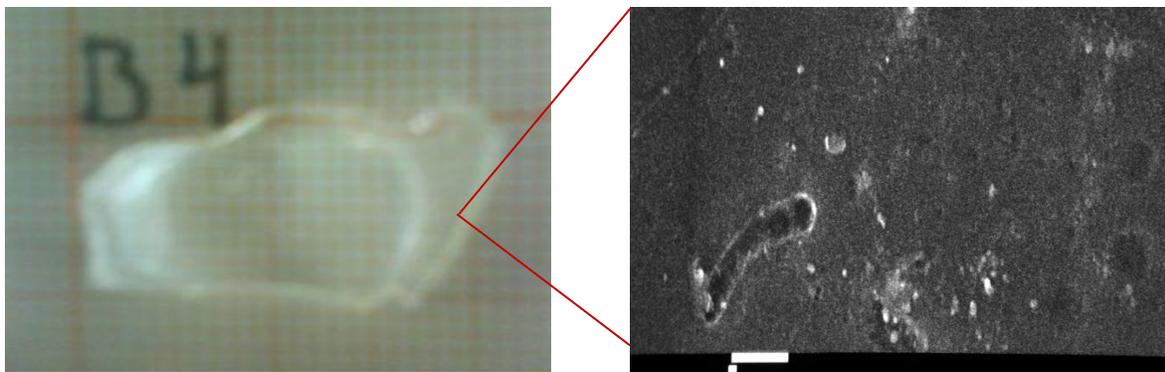


Figura 20. Fotografía de la superficie del hidrogel B puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 10000X. La barra representa 1 μm . Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

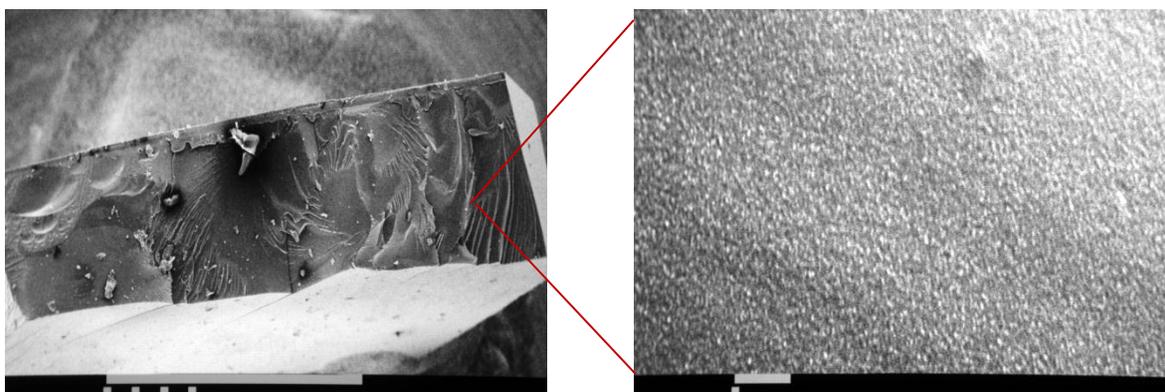


Figura 21. Fotografía del corte sagital del hidrogel B puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 10000X. La barra mayor representa 1000 μm (fotografía izquierda) y la menor 1 μm (fotografía derecha). Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

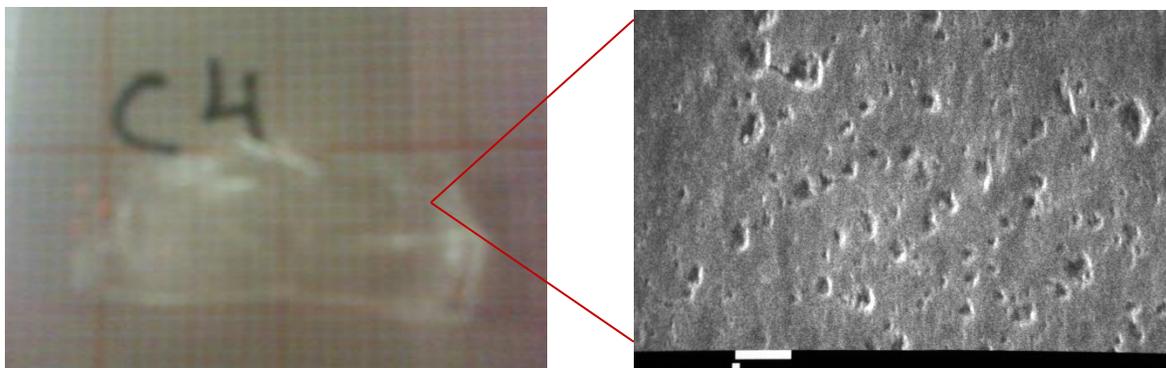


Figura 22. Fotografía de la superficie del hidrogel C puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 10000X. La barra representa 1 μm . Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

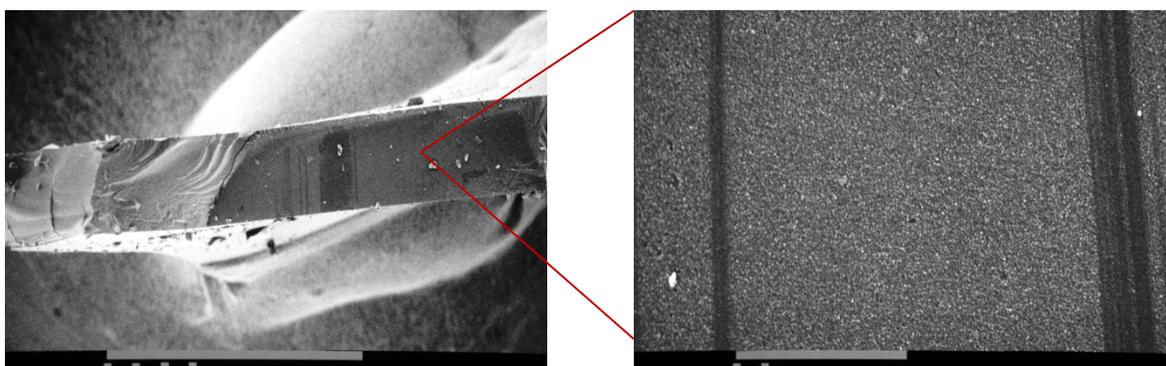


Figura 23. Fotografía del corte sagital del hidrogel C puro, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 3000X. La barra mayor representa 1000 μm (fotografía izquierda) y la menor 10 μm (fotografía derecha). Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

Después de cargar el hidrogel A con ketorolaco trometamina, se llevó a cabo la liberación de dicho activo en agua destilada a 4 °C, en la figura 24 se puede observar que la apariencia de la superficie del hidrogel se vuelve más lisa y disminuyen las escamas; y el interior del mismo no presenta grandes cambios. Después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada 25 °C la superficie del hidrogel A es más lisa comparada con el hidrogel en seco; se puede observar en la figura 26 que han desaparecido casi todas las escamas de la superficie; pero el interior no ha sufrido un cambio notable como se puede ver en la figura 27.

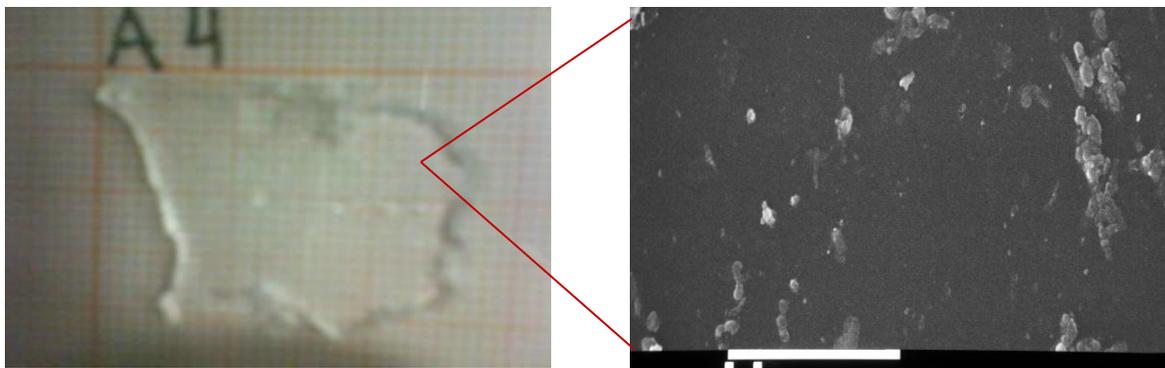


Figura 24. Fotografía de la superficie del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 4 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 3000X. La barra representa 10 μm . Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

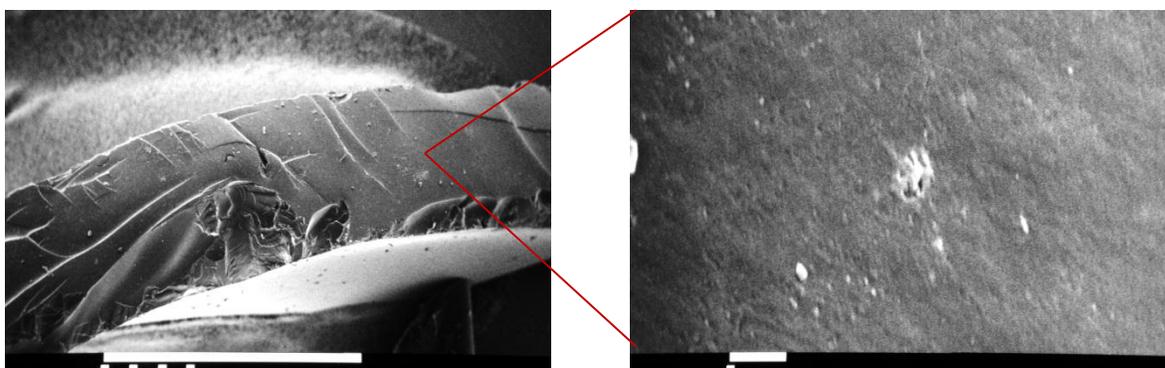


Figura 25. Fotografía del corte sagital del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 4 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 10000X. La barra mayor representa 1000 μm (fotografía izquierda) y la menor 1 μm (fotografía derecha). Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

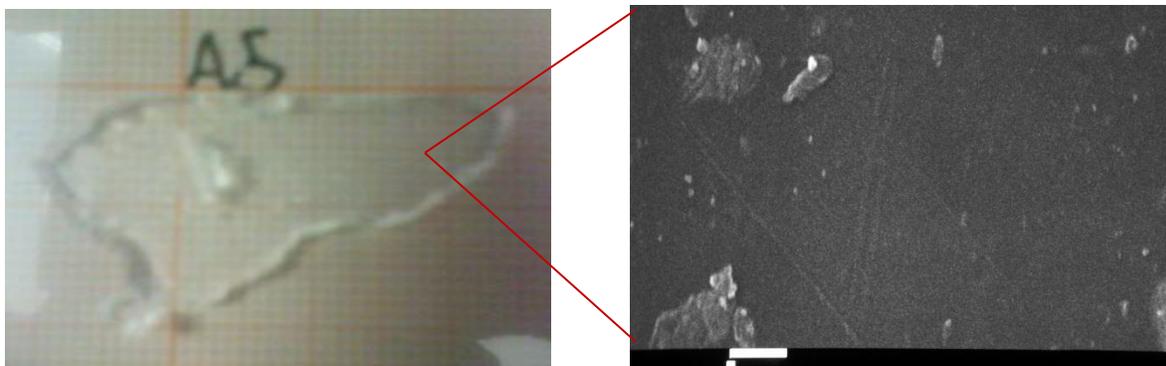


Figura 26. Fotografía de la superficie del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 25 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 10000X. La barra representa 1 μm . Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

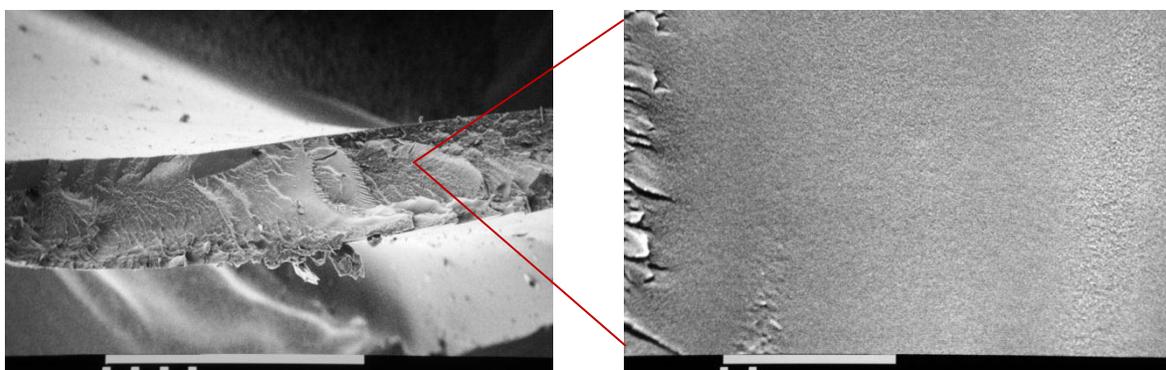


Figura 27. Fotografía del corte sagital del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 25 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 3000X. La barra mayor representa 1000 μm (fotografía izquierda) y la menor 10 μm (fotografía derecha). Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

En la figura 28 podemos observar que después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 37 °C desde el hidrogel A, la superficie de este es más lisa que la del hidrogel puro pero aún se presentan muchas las escamas, sin embargo, el interior del hidrogel, mostrado en la figura 29, no sufre un cambio aparente. Como mencionamos anteriormente, el hinchamiento que presentan nuestros hidrogeles es mayor a temperaturas

bajas que a temperaturas altas; debido a esto podemos decir que la desaparición de las escamas de la superficie del hidrogel después de las liberaciones a 4 y 25 °C, se debe a que con el hinchamiento que se alcanza en estos casos, provoca que se desprendan pequeñas partes del hidrogel. Por otra parte, el hinchamiento que se alcanza a 37 °C es mucho menor, por lo cual el desprendimiento de las escamas de la superficie del hidrogel va a ser menor; tal como se observa en la figura 28, donde la superficie del hidrogel presenta casi las mismas irregularidades que se pueden observar en la figura 18.

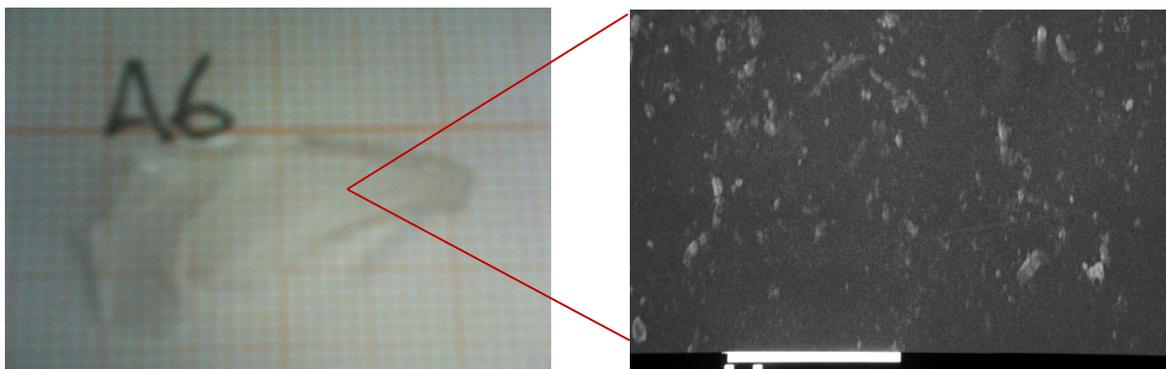


Figura 28. Fotografía de la superficie del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 37 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 3000X. La barra representa 10 μm . Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

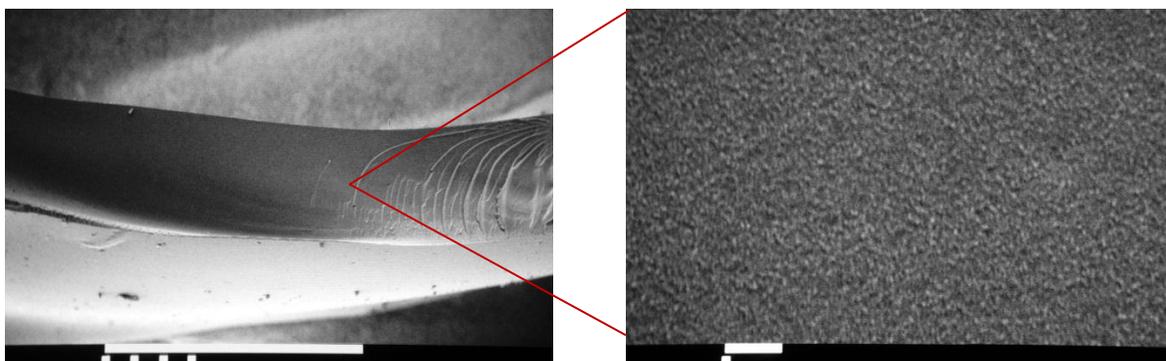


Figura 29. Fotografía del Corte sagital del hidrogel A después de la liberación de ketorolaco trometamina en agua destilada a 37 °C, Microscopía Electrónica de Barrido, acercamiento 45X y 10000X. La barra mayor representa 1000 μm (fotografía izquierda) y la menor 1 μm (fotografía derecha). Tomada por el Técnico Rodolfo Robles en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de Barrido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

5.4 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Los tres tipos de hidrogeles fueron analizados por Calorimetría Diferencial de Barrido; se trabajaron muestras de los hidrogeles sin tratamiento o hidrogeles puros y muestras de los mismos cargadas con ketorolaco trometamina; además se analizó el ketorolaco trometamina solo. Este estudio se realizó para determinar si el ketorolaco trometamina se encuentra en forma de cristales o disperso en forma molecular en el hidrogel cargado, además de verificar si existen cambios en las propiedades del hidrogel al cargarlo con el principio activo.

En la figura 31 se puede observar que el termograma del ketorolaco trometamina presenta un pico máximo endotérmico a 170.25 °C que corresponde con el punto de fusión de esta sustancia. Cabe señalar que este pico no se presenta en los termogramas de los hidrogeles cargados, lo cual quiere decir que el ketorolaco trometamina se encuentra disperso en forma molecular dentro del hidrogel.

También podemos observar que los termogramas de los hidrogeles puros son similares a los correspondientes termogramas de los hidrogeles cargados con ketorolaco trometamina, por lo que podemos afirmar que este proceso no afecta las propiedades del hidrogel. Las señales endotérmicas que presentan los hidrogeles, tanto puros como cargados, cercanas a 100 °C, corresponden a la eliminación de agua. Los cambios observados después de los 350 °C se atribuyen a la descomposición del polímero por la temperatura.

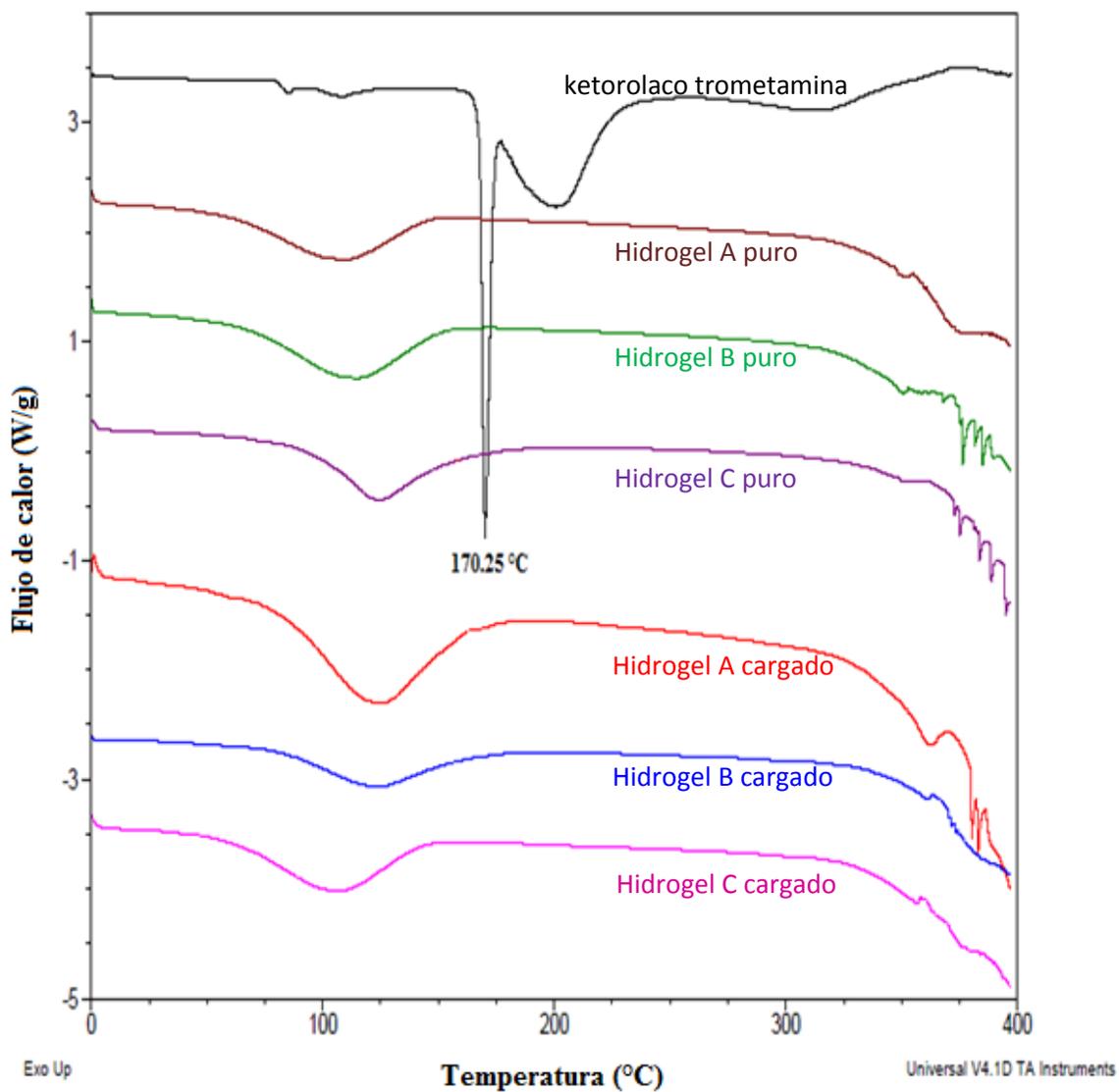


Figura 30. Termogramas de los hidrogel de poliNIPAAm puros y cargados con ketorolaco trometamina.

6. CONCLUSIONES

Tres tipos de hidrogeles de N-isopropilacrilamida fueron sintetizados con porcentajes de entrecruzamiento de 3 y 6% M bajo diferentes condiciones de polimerización.

La capacidad de hinchamiento de los hidrogeles de poliNIPAAm obtenidos depende de las características del hidrogel (porcentaje de entrecruzamiento y condiciones de polimerización) y de la temperatura del medio en que se encuentre inmerso el hidrogel. Los hidrogeles que presentaron mayor grado de hinchamiento fueron los obtenidos por polimerización a 50 °C. A menor temperatura en solución acuosa, se obtiene una mayor razón de hinchamiento. A 4 °C se obtuvo una razón de hinchamiento de 10.8, mientras que a 50 °C el valor obtenido fue de 0.4 para el hidrogel con 3% M de entrecruzante y polimerizado a 50 °C.

Se incorporó ketorolaco trometamina en los tres tipos de hidrogeles y se evaluó la cinética de liberación del fármaco en agua destilada a 4, 25, 30, 35, 37 y 39 °C y la liberación de ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 a 37 °C. Para todos los casos, la liberación a 4 °C fue más rápida y la velocidad de liberación disminuyó al aumentar la temperatura. Se determinó que la liberación de ketorolaco trometamina desde los hidrogeles a 30, 35, 37, 39 en agua destilada y 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 se da mediante un mecanismo de transporte Fickiano; pero las liberaciones a 4 y 25 °C se ajustan mejor a un mecanismo de transporte no Fickiano o anómalo.

La velocidad de liberación de fármacos desde hidrogeles de poliNIPAAm depende tanto de la temperatura en que se lleve a cabo la liberación, así como de las condiciones de polimerización del hidrogel. Sin embargo, no se ve afectada por el porcentaje de entrecruzamiento de los hidrogeles.

7. PERSPECTIVAS

Para continuar la investigación sobre hidrogeles de poliNIPAAm presentada en esta tesis, se propone:

- ❖ Analizar el efecto de la concentración de sales y agentes activos de superficie sobre las cinéticas de hinchamiento de dichos hidrogeles.
- ❖ Analizar el efecto de la concentración de sales y agentes activos de superficie sobre las cinéticas de liberación de principios activos a partir de los hidrogeles de poliNIPAAm.
- ❖ Realizar estudios de carga y liberación de fármacos poco solubles en agua desde hidrogeles de poliNIPAAm.

8. REFERENCIAS

1. ÁLVAREZ-LORENZO, C., CONCEIRO, A. (2002). Reversible adsorption by a pH- and temperature-sensitive acrylic hydrogel. *Journal of Controlled Release*, 80, 247-257.
2. ARREDONDO, P. A., LONDOÑO, L. M. (2009). Hidrogeles. Potenciales Biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3 (5), 83-94.
3. BAJPAI, A. K., SANDEEP, K., SMITHA, B., SANJANA, K. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 33, 1088-1118.
4. BILLMEYER, F. W. (2004). *Ciencia De Los Polímeros*. España: Editorial Reverte. Págs.: 39-41.
5. BROMBERG, L., RON, E. (1998). Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 31, 197–221.
6. CANO, S. E., URBINA, F. M. (2009). *Polímeros inteligentes y aplicaciones, informe de vigilancia tecnológica*. España: CIMTAN.
7. CAYKARA, T., KIPER, S., DEMIREL, G (2006). Thermosensitive poly(N isopropylacrylamide-co-acrylamide) hydrogels: Synthesis, swelling and interaction with ionic surfactants. *European Polymer Journal*, 42, 348–355.
8. CHEN, J., LIU, M., LIU, H., MA, L. (2009). Synthesis, swelling and drug release behavior of poly(N,N-diethylacrylamide-co-N-hydroxymethyl acrylamide) hydrogel. *Materials Science and Engineering* 29, 2116–2123.
9. CHILKOTI, A., DREHERA, M., MEYER, D., RAUCHER, D. (2002). Targeted drug delivery by thermally responsive polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 613-630.
10. CHO, J., KIM, S., PARK, K., JUNG, M., YANG, M., HAN, S., NOH, J., LEE, J. (2004). Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells using a thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide) and water-soluble chitosan copolymer. *Biomaterials*, 25, 5743–5751.
11. EECKMAN, F., MOËS, A., AMIGHI, K. (2002). Evaluation of a new controlled-drug delivery concept based on the use of thermoresponsive polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 241, 113–125

12. EECKMAN, F., MOËS, A., AMIGHI, K. (2003). Surfactant induced drug delivery based on the use of thermosensitive polymers. *Journal of Controlled Release*, 88, 105–116.
13. EECKMAN, F., MOËS, A., AMIGHI, K. (2004). Poly(*N*-isopropylacrylamide) copolymers for constant temperature controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 273, 109–119.
14. ESCOBAR, J., GARCÍA D.M., VALERINO, A., ZALDIVAR, D., HERNÁNDEZ, E., KATIME, I. (2003). Influencia de la temperatura y la composición de los copolímeros sobre el proceso de hinchamiento en hidrogeles de poli-(*n*-isopropilacrilamida-co-*N,N*,dimetilacrilamida). *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(4), 1 – 13.
15. ESCOBAR, J., GARCÍA D.M., ZALDIVAR, D., KATIME, I. (2002). Hidrogeles. principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 3(3), 1 – 25.
16. GARCÍA, D., ESCOBAR, J., BADA, N., CASQUERO, J. (2005). Estudio de la transición crítica a temperaturas bajas en hidrogeles termosensibles. *Ingeniería Electrónica, Automática y Comunicaciones*, 26 (1), 42-45.
17. GONZÁLEZ-PÉREZ, G. (2009). *Síntesis y caracterización de hidrogeles de poli (ácido acrílico) y acrilóil-L-prolinamilester mediante radiación gamma para la inmovilización de Cu²⁺*. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México.
18. HAMIDI, M., AZADI, A., RAFIEI, P. (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 1638-1649.
19. HSIUE, G., HSU, S., YANG, C., LEE, S., YANG, I. (2002). Preparation of controlled release ophthalmic drops, for glaucoma therapy using thermosensitive poly-*N*-isopropylacrylamide. *Biomaterials*, 23, 457–462.
20. ILLESCAS-MARTÍNEZ, F., J. (2008). *Hidrogeles de PAAc tipo peine, sintetizados mediante radiación gamma y estudio de sus propiedades de sensibilidad al pH y a la temperatura*. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México.
21. JEONG, B., BAE, Y., KIM, S. (2000). Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG–PLGA–PEG triblock copolymers. *Journal of Controlled Release*, 63, 155–163.
22. JEONG, B., BAE, Y., KIM, S. (2002). Thermosensitive sol–gel reversible hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 37–51.
23. KATIME, I., KATIME, O., KATIME, D. (2005). Materiales inteligentes: Hidrogeles macromoleculares. Algunas aplicaciones biomédicas. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 2, 35-50.

24. KLOUDA, L., MIKOS, A. (2008). Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68, 34–45.
25. KOST, J., LANGER, R. (2001). Responsive polymeric delivery system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 125-148.
26. KUBISZ, L., SKUMIEL, A., HORNOWSKI T, D., SZLAFEREK, A., PANKOWSKI, E. (2008) The effect of temperature on the electric conductivity of poly(dimethyl siloxane) ferromagnetic gel. *Journal of Physics-Condensed Matter*, 20.
27. KWON, G, SWARBRICK, J. (2005). *Polymeric Drug Delivery Systems*. En la Enciclopedia *Drugs and the pharmaceutical sciences*. (Vol. 148) Estados unidos de América: Taylor & Francis.
28. LIN, C., METTERS, A. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1379-1408.
29. LIU, Y., FAN, X. (2002). Synthesis and characterization of pH- and temperature-sensitive hydrogel of N-isopropylacrylamide/cyclodextrin based copolymer. *Polymer*, 43, 4997–5003.
30. LIU, X., WANG, L., WANG, L., HUANG, J., HE, C. (2004). The effect of salt and pH on the phase-transition behaviors of temperature-sensitive copolymers based on N-isopropylacrylamide. *Biomaterials*, 25, 5659–5666.
31. LOWMAN, A., PEPPAS, N. (1999). *Encyclopedia of Controlled drug delivery*, vol. 1. Mathiowitz, E. Estados Unidos de América: John Wiley and sons. Inc.
32. LUZARDO, A. A., OTERO, E. F., BLANCO, M. J. (2006). *Elaboración de geles de ácido poliacrílico. Estudios preliminares de hinchamiento (Informe No. 103)*, España: Universidad Santiago de Compostela.
33. MALONNE, H., EECKMAN, F., FONTAINE, D., OTTO, A., DE VOS, L., MOE, A. FONTAINE, J. AMIGHI, K. (2005). Preparation of poly(N-isopropylacrylamide) copolymers and preliminary assessment of their acute and subacute toxicity in mice. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 61, 188–194.
34. MILASINOVIC, N., KRUSIC, M., KNEZEVIC-JUGOVIC, Z., FILIPOVIC, J. (2010). Hydrogels of N-isopropylacrylamide copolymers with controlled release of a model protein. *International Journal of Pharmaceutics*, 383, 53–61.
35. MOHAN, Y M; PREMKUMAR, T; JOSEPH D K; GECKELER KE. (2007) Stimuli-responsive poly(N-isopropylacrylamide co-sodium acrylate) hydrogels: A swelling study in surfactant and polymer solutions. *Reactive & Functional Polymers*, 67, 844-858.

36. QIU, Y., PARK, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 321–339.
37. RESÉNDIZ, HERNÁNDEZ P., RODRÍGUEZ, F. O., GARCÍA, C. L. (2008). Synthesis of poly(vinyl alcohol)-magnetite ferrogel obtained by freezing-thawing technique. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 320, 373-376.
38. <http://www.salud.com>, Consultada el 28 de septiembre de 2010.
39. SMOLENSKY, M., PEPPAS, M. (2007). Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, 828-851.
40. SWEETMAN, S. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference*. Estados Unidos de América: Pharmaceutical Press.
41. SWARBRICK, J., BOYLAN, J. (1993). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 7, capítulo hidrogeles*. Estados Unidos de América: Marcel Dekker Inc.
42. UCHEGBU, I., SCHÄTZLEIN, A. (2006). *Polymers in Drug delivery*. Estados Unidos de América: Taylor & Francis.
43. VAGANOVA E, YITZCHAIK S (1998). Tunable emission in poly(4-vinylpyridine)-based gel, *Acta Polymerica*, 49(10-11), 636-641.
44. YOO, M., SUNG, Y., LEE, Y., CHO C. (2000). Effect of polyelectrolyte on the lower critical solution temperature of poly(*N*-isopropyl acrylamide) in the poly(NIPAAm-*co*-acrylic acid) hydrogel. *Polymer*, 41, 5713–5719.
45. WEI, L., CAI, C., LIN, J., CHEN, T. (2009). Dual-drug delivery system based on hydrogel/micelle composites. *Biomaterials*, 30, 2606–2613.
46. ZHANG, X., WU, D., CHU, C. (2004). Synthesis, characterization and controlled drug release of thermosensitive IPN–PNIPAAm hydrogels. *Biomaterials*, 25, 3793–3805.

9. ANEXO

9.1 PROPIEDADES DEL KETOROLACO TROMETAMINA

Polvo cristalino de color blanco. Muy soluble en agua y en alcohol metílico; ligeramente soluble en alcohol, en alcohol deshidratado, y en tetrahidrofurano; prácticamente insoluble en acetona, en acetonitrilo, en alcohol butílico, en diclorometano, en dioxano, en acetato de etilo, en hexano, y en tolueno. El pH de una solución al 1% en agua está entre 5,7 y 6,7

Peso molecular: 376.4 g/mol

pKa: 3.49

Coefficiente de partición:

Punto de fusión: 169 a 170 °C

Log*P*(octanol/agua), 2.32

DL₅₀: 189 mg/kg

Solubilidad en agua: 25 mg / ml

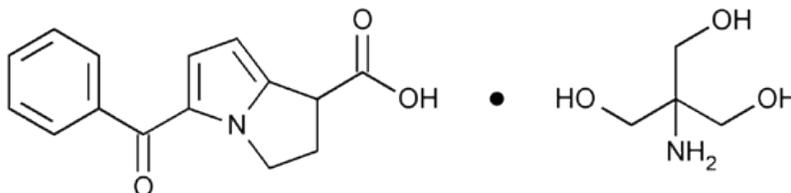


Figura 31. Estructura molecular del ketorolaco trometamina.

Ácido pirrolizina carboxílico, estructuralmente relacionado con indometacina; es un AINE utilizado principalmente como analgésico. Es administrado vía intramuscular, intravenosa o por vía oral en el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado a severo.

La dosis oral recomendada es de 20 mg (10 mg en los ancianos, los pacientes con insuficiencia renal, y los que pesan menos de 50 kg), seguido de 10 mg cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 40 mg al día. El ketorolaco trometamina se utiliza al 0.5% en gotas para aliviar la picazón ocular asociada con la rinitis alérgica y la conjuntivitis. También se han utilizado para el tratamiento tópico de edema macular quístico y de la prevención y reducción de inflamación asociados con la cirugía ocular. Los efectos adversos reportados incluyen alteraciones gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, perforación y úlceras pépticas; reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, erupciones cutáneas, broncoespasmo, edema laríngeo e hipotensión. En gotas oculares pueden producir picazón

transitoria y otros síntomas menores de la irritación ocular. Al igual que con algunos otros AINEs utilizados en los ojos, el ketorolaco ha estado implicado en los informes de la toxicidad corneal.

El ketorolaco trometamina no debe administrarse a pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes o que requieren tratamiento con anticoagulantes, incluyendo dosis bajas heparina (Sweetman, 2009).

9.2 CÁLCULOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES PARA LAS CURVAS DE CALIBRACIÓN Y ESPECTROS DE ABSORCIÓN.

Concentración para el espectro de absorción

$$\frac{32 \text{ mg Ket}}{50 \text{ ml}} \times \frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 25.6 \mu\text{g/ml}$$

Absortividad molar

$$\frac{25 \mu\text{g}}{1 \text{ ml}} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}} = \frac{0.0256 \text{ mg}}{1 \text{ ml}} \times \frac{1 \text{ mmol Ket}}{376.4 \text{ mg}} = 6.801 \times 10^{-5} M$$

$$A = \varepsilon l []$$

$$\varepsilon = \frac{A}{l []} = \frac{1.18}{(1 \text{ cm})(6.801 \times 10^{-5} M)} = 17350.389 \text{ cm}^{-1} M^{-1}$$

Absorbancia desde 0.2 hasta 2

$$\varepsilon = \frac{A}{l []} = \frac{0.2}{(17350.389 \text{ cm}^{-1} M^{-1})(1 \text{ cm})} = 1.152 \times 10^{-5} M$$

$$\varepsilon = \frac{A}{l []} = \frac{2}{(17350.389 \text{ cm}^{-1} M^{-1})(1 \text{ cm})} = 1.152 \times 10^{-4} M$$

Concentraciones en $\mu\text{g/ml}$

$$\frac{1.152 \times 10^{-5} \text{ mmol}}{\text{ml}} \times \frac{376.4 \text{ mg Ket}}{1 \text{ mmol Ket}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 4.336 \mu\text{g/ml}$$

$$\frac{1.152 \times 10^{-4} \text{ mmol}}{\text{ml}} \times \frac{376.4 \text{ mg Ket}}{1 \text{ mmol Ket}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 43.361 \mu\text{g/ml}$$

Concentraciones para la curva de calibración

$$\frac{35 \text{ mg}}{200 \text{ ml}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 175 \mu\text{g/ml}$$

Diluciones

$$175 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times \frac{0.5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} = 3.5 \mu\text{g/ml}$$

$$175 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times \frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} = 7 \mu\text{g/ml}$$

$$175 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times \frac{2 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} = 14 \mu\text{g/ml}$$

$$175 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times \frac{3 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} = 21 \mu\text{g/ml}$$

$$175 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times \frac{4 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} = 28 \mu\text{g/ml}$$

$$175 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times \frac{5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} = 35 \mu\text{g/ml}$$

$$175 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times \frac{6 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} = 42 \mu\text{g/ml}$$

9.3 CINÉTICAS DE HINCHAMIENTO

Tabla 3. Pesos de los hidrogeles hinchados a 4 °C.

	A	B	C
TIEMPO(min)	PESO (g)	PESO (g)	PESO (g)
0	0.05	0.06	0.05
30	0.19	0.16	0.23
60	0.28	0.21	0.32
90	0.33	0.27	0.4
120	0.41	0.31	0.45
180	0.42	0.36	0.53
240	0.43	0.38	0.56
300	0.45	0.40	0.59
360	0.45	0.40	0.59
1440	0.46	0.40	0.59
1740	0.46	0.40	0.59

Observaciones: los tres hidrogeles se volvieron blandos después de 30 minutos sumergidos en el medio; al final de la cinética los tres hidrogeles aumentaron al menos 3 veces su tamaño original, y el hidrogel C adquirió una tonalidad blanca.

Tabla 4. Peso de los hidrogeles hinchados a 15 °C.

	A	B	C
TIEMPO (min)	PESO (g)	PESO (g)	PESO (g)
0	0.06	0.06	0.06
30	0.16	0.11	0.22
60	0.24	0.13	0.32
90	0.35	0.19	0.41
120	0.38	0.23	0.45
180	0.42	0.30	0.51
240	0.45	0.33	0.53
300	0.45	0.34	0.54
360	0.46	0.35	0.54
1440	0.46	0.32	0.5
1740	0.48	0.35	0.54

Observaciones: después de 30 minutos en el medio, los hidrogeles presentan estrías en la superficie; las cuales desaparecieron entre 60 y 90 minutos después. Los hidrogeles B y C se tornan de un tono blanquecino; aunque el hidrogel C permanece blanco desde los 30 minutos. Al final de la cinética, los tres hidrogeles aumentaron casi tres veces su tamaño original y tenían una consistencia blanda y frágil.

Tabla 5. Peso de los hidrogeles hinchados a 20 °C.

	A	B	C
TIEMPO (min)	PESO (g)	PESO (g)	PESO (g)
0	0.08	0.09	0.08
30	0.19	0.14	0.24
60	0.28	0.18	0.35
90	0.39	0.22	0.43
120	0.48	0.28	0.49
180	0.56	0.38	0.59
240	0.59	0.42	0.64
300	0.59	0.44	0.66
360	0.59	0.44	0.69
1440	0.56	0.43	0.69
1740	0.58	0.46	0.71

Observaciones: después de 30 minutos en el medio, los hidrogeles presentan estrías en la superficie; las cuales desaparecieron entre 60 y 90 minutos después. El hidrogel C se torna blanco después de introducirlo en el medio. Los tres hidrogeles presentaron una consistencia blanda y frágil y aumentaron el doble de tamaño al finalizar la cinética.

Tabla 6. Peso de los hidrogeles hinchados a 25 °C.

	A	B	C
TIEMPO (min)	PESO (g)	PESO (g)	PESO (g)
0	0.08	0.08	0.07
30	0.16	0.13	0.35
60	0.2	0.14	0.42
90	0.27	0.17	0.46
120	0.36	0.20	0.48
180	0.44	0.26	0.42
240	0.46	0.3	0.49
300	0.48	0.33	0.42
360	0.49	0.34	0.42
1440	0.49	0.36	0.45
1740	0.49	0.36	0.45

Observaciones: después de 30 minutos en el medio, los hidrogeles presentan estrías en la superficie; las cuales desaparecieron entre 60 y 120 minutos después. El hidrogel C se torna blanco después de introducirlo en el medio y después de 1440 minutos se volvió muy frágil y se rompió; además los tres hidrogeles aumentaron su tamaño casi al doble de su tamaño original y presentaban una consistencia blanda.

Tabla 7. Peso de los hidrogeles hinchados a 30 °C.

	A	B	C
TIEMPO (min)	PESO (g)	PESO (g)	PESO (g)
0	0.11	0.10	0.11
30	0.15	0.12	0.22
60	0.16	0.13	0.27
90	0.18	0.14	0.31
120	0.20	0.15	0.33
180	0.25	0.17	0.36
240	0.30	0.18	0.41
300	0.33	0.20	0.44
360	0.35	0.20	0.44
1440	0.36	0.24	0.46
1740	0.36	0.25	0.47

Observaciones: después de 60 minutos inmersos en el medio, los hidrogeles adquirieron una consistencia blanda; además el hidrogel C se tornó de un tono blanco desde los 30 minutos dentro del medio. Los hidrogeles A y B se volvían rígidos al retirarlos del medio. Al final de la cinética los hidrogeles aumentaron ligeramente de tamaño.

Tabla 8. Peso de los hidrogeles hinchados a 37 °C.

	A	B	C
TIEMPO (min)	PESO (g)	PESO (g)	PESO (g)
0	0.10	0.09	0.10
30	0.11	0.10	0.13
60	0.12	0.10	0.14
90	0.12	0.10	0.14
120	0.12	0.11	0.15
180	0.13	0.11	0.15
240	0.13	0.11	0.15
300	0.13	0.11	0.15
360	0.13	0.12	0.15
1440	0.14	0.12	0.16
1740	0.14	0.12	0.16

Observaciones: Al finalizar la cinética, los hidrogeles tenían una consistencia blanda y el hidrogel C presentaba una tonalidad blanca.

Tabla 9. Peso de los hidrogeles hinchados a 40 °C.

	A	B	C
TIEMPO (min)	PESO (g)	PESO (g)	PESO (g)
0	0.11	0.11	0.1
30	0.12	0.12	0.12
60	0.13	0.13	0.13
90	0.13	0.14	0.13
120	0.13	0.14	0.13
180	0.14	0.15	0.13
240	0.14	0.15	0.14
300	0.14	0.15	0.14
360	0.14	0.15	0.14
1440	0.14	0.15	0.14
1740	0.14	0.15	0.14

Observaciones: los hidrogeles C y B presentaron una tonalidad blanquecina a los 30 y 90 minutos respectivamente; y al final de la cinética, los tres hidrogeles presentaban un color blanco.

Tabla 10. Peso de los hidrogeles hinchados a 45 °C.

	A	B	C
TIEMPO (min)	PESO (g)	PESO (g)	PESO (g)
0	0.10	0.10	0.09
30	0.12	0.12	0.11
60	0.12	0.13	0.12
90	0.13	0.13	0.12
120	0.13	0.13	0.12
180	0.13	0.14	0.12
240	0.13	0.14	0.12
300	0.13	0.14	0.12
360	0.13	0.14	0.12
1440	0.13	0.14	0.13
1740	0.13	0.14	0.13

Observaciones: el hidrogel C presento una tonalidad blanquecina desde los 180 minutos.

Tabla 11. Peso de los hidrogeles hinchados a 50 °C.

	A	B	C
TIEMPO (min)	PESO (g)	PESO (g)	PESO (g)
0	0.11	0.09	0.10
30	0.14	0.12	0.12
60	0.14	0.12	0.13
90	0.14	0.12	0.13
120	0.14	0.12	0.13
180	0.14	0.12	0.13
240	0.14	0.13	0.13
300	0.14	0.13	0.13
360	0.14	0.13	0.13
1440	0.14	0.13	0.13
1740	0.14	0.13	0.13

Observaciones: el hidrogel C presentó manchas blancas desde los 30 minutos.

9.3.1 RAZÓN DE HINCHAMIENTO DE LOS HIDROGELES

Tabla 12. Razón de hinchamiento a diferentes temperaturas para el hidrogel A.

RH Hidrogel A									
Tiempo (min)	4°C	15°C	20°C	25°C	30°C	37°C	40°C	45°C	50°C
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	2.8	1.667	0.579	1.0	0.364	0.1	0.091	0.2	0.273
60	4.6	3.0	1.053	1.5	0.455	0.2	0.182	0.2	0.273
90	5.6	4.833	1.632	2.375	0.636	0.2	0.182	0.3	0.273
120	7.2	5.333	2.105	3.5	0.818	0.2	0.182	0.3	0.273
180	7.4	6.0	2.526	4.5	1.273	0.3	0.273	0.3	0.273
240	7.6	6.5	2.684	4.750	1.727	0.3	0.273	0.3	0.273
300	8.0	6.5	2.684	5.0	2.0	0.3	0.273	0.3	0.273
360	8.0	6.667	2.684	5.125	2.182	0.3	0.273	0.3	0.273
1440	8.2	6.667	2.526	5.125	2.273	0.4	0.273	0.3	0.273
1740	8.2	7.0	2.632	5.125	2.273	0.4	0.273	0.3	0.273

Tabla 13. Razón de hinchamiento a diferentes temperaturas para el hidrogel B.

RH Hidrogel B									
Tiempo (min)	4°C	15°C	20°C	25°C	30°C	37°C	40°C	45°C	50°C
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	1.667	0.833	0.556	0.625	0.2	0.111	0.091	0.2	0.333
60	2.5	1.167	1.0	0.750	0.3	0.111	0.182	0.3	0.333
90	3.5	2.167	1.444	1.125	0.4	0.111	0.273	0.3	0.333
120	4.167	2.833	2.111	1.5	0.5	0.222	0.273	0.3	0.333
180	5.0	4.0	3.222	2.250	0.7	0.222	0.364	0.4	0.333
240	5.333	4.5	3.667	2.750	0.8	0.222	0.364	0.4	0.444
300	5.667	4.667	3.889	3.125	1.0	0.222	0.364	0.4	0.444
360	5.667	4.833	3.889	3.250	1.0	0.333	0.364	0.4	0.444
1440	5.667	4.833	3.778	3.5	1.4	0.333	0.364	0.4	0.444
1740	5.667	4.833	4.111	3.5	1.5	0.333	0.364	0.4	0.444

Tabla 14. Razón de hinchamiento a diferentes temperaturas para el hidrogel C.

RH Hidrogel C									
Tiempo (min)	4°C	15°C	20°C	25°C	30°C	37°C	40°C	45°C	50°C
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30	3.6	2.667	2.0	4.0	1.0	0.3	0.2	0.222	0.2
60	5.4	4.333	3.375	5.0	1.455	0.4	0.3	0.333	0.3
90	7.0	5.833	4.375	5.571	1.818	0.4	0.3	0.333	0.3
120	8.0	6.5	5.125	5.857	2.0	0.5	0.3	0.333	0.3
180	9.6	7.5	6.375	5.0	2.273	0.5	0.3	0.333	0.3
240	10.2	7.833	7.0	6.0	2.727	0.5	0.4	0.333	0.3
300	10.8	8.0	7.250	5.0	3.0	0.5	0.4	0.444	0.3
360	10.8	8.0	7.625	5.0	3.0	0.5	0.4	0.444	0.3
1440	10.8	8.0	7.625	5.429	3.182	0.6	0.4	0.444	0.3
1740	10.8	8.0	7.875	5.429	3.273	0.6	0.4	0.444	0.3

Tabla 15. Razón de hinchamiento al equilibrio

Temperatura (°C)	RHE A	RHE B	RHE C
4	8.20	5.66	10.80
15	7.00	4.83	8.00
20	6.25	4.11	7.87
25	5.12	3.50	5.42
30	2.27	1.50	3.27
37	0.40	0.33	0.60
40	0.27	0.36	0.40
45	0.30	0.40	0.44
50	0.27	0.44	0.40

9.4 DETERMINACIONES PARA LA CUANTIFICACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA

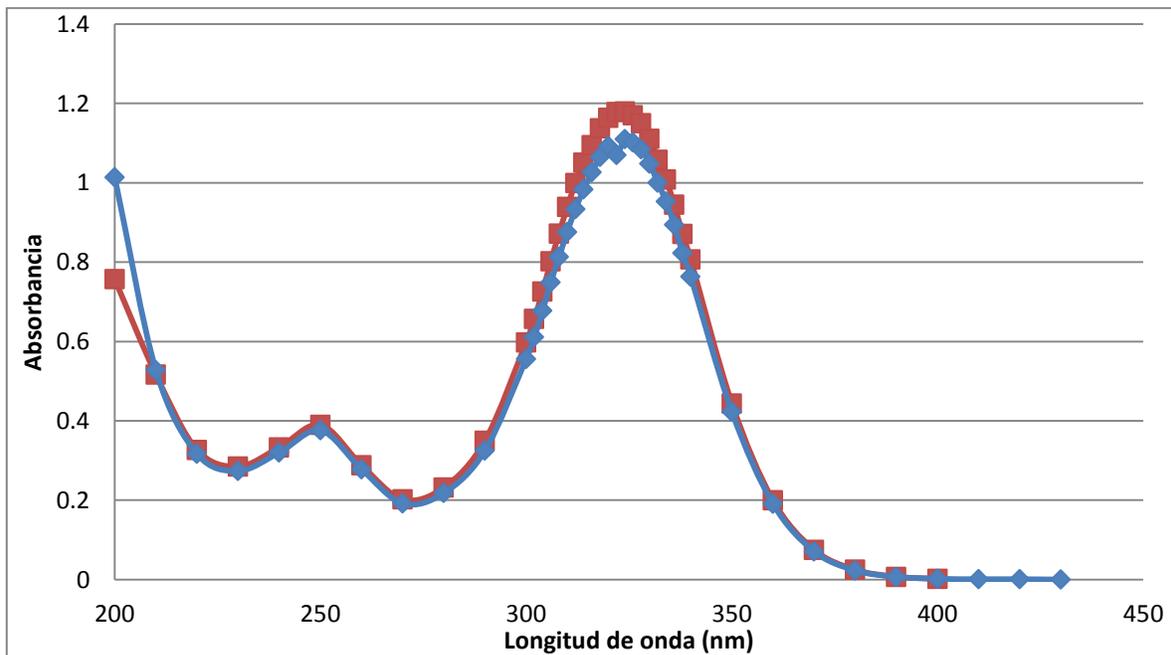


Gráfico 60. Espectros de absorción para ketorolaco trometamina: ■ en solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4; ◆ en agua destilada.

Se determinó que la longitud de onda que presentaba la máxima absorción fue 324 nm para ambos barridos; esta longitud de onda se utilizó para leer las dos curvas de calibración.

Tabla 16. Datos de curva de calibración para ketorolaco trometamina en agua a 324 nm.

Concentración (µg/ml)	Absorbancia
3.5	0.194
3.5	0.19
3.5	0.193
7	0.365
7	0.379
7	0.381
14	0.755
14	0.752
14	0.751
21	1.119
21	1.112
21	1.114
28	1.487
28	1.486
28	1.487
35	1.851
35	1.852
35	1.848
42	2.206
42	2.2
42	2.203

Tabla 17. Datos de curva de calibración para ketorolaco trometamina en Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 a 324 nm.

Concentración (µg/ml)	Absorbancia
3.5	0.184
3.5	0.183
3.5	0.184
7	0.378
7	0.377
7	0.38
14	0.764
14	0.761
14	0.76
21	1.099
21	1.095
21	1.097
28	1.443
28	1.444
28	1.447
35	1.838
35	1.833
35	1.835

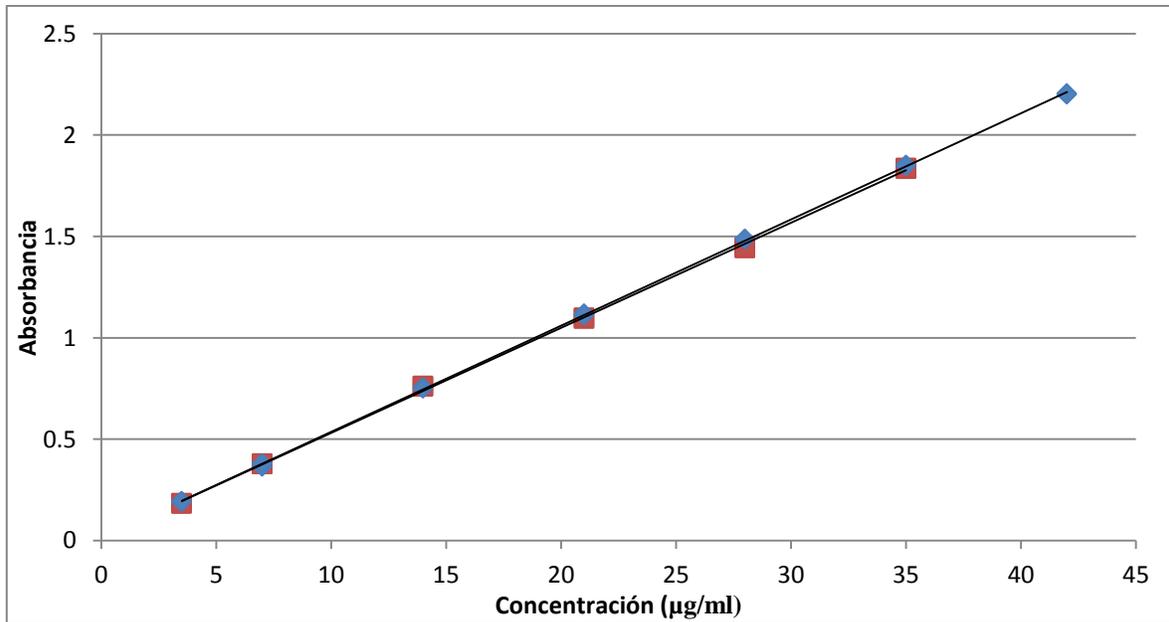


Gráfico 61. Curvas de calibración para ketorolaco trometamina: ■ en solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4; ◆ en agua destilada.

Para la curva de calibración de ketorolaco trometamina en agua tenemos que:

Tabla 18. Datos obtenidos a partir de la curva de calibración de ketorolaco trometamina en agua a 324 nm.

<i>Parámetro</i>	<i>Estimado</i>	<i>T</i>	<i>T calculada</i>	<i>Valor-P</i>
<i>Intercepto</i>	0.0133447	2.09302405	4.51615	0.0002
<i>Pendiente</i>	0.0523694	247.686054	447.923	0.0
<i>Coficiente de determinación r²</i>	0.99990531			
<i>Coficiente de variación</i>	1.66163684			
<i>Límite de detección</i>	0.1692713µg/ml			
<i>Límite de cuantificación</i>	0.5642379 µg/ml			

La ecuación de la recta sería:

$$\text{Absorbancia} = 0.0523694 * \text{concentración} + 0.0133447$$

De acuerdo con los resultados del estadístico T y la probabilidad, podemos considerar a la ordenada al origen como 0.0 y a la pendiente como 0.1 con un 95 % de confianza.

Para la curva de calibración de ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos tenemos que:

Tabla 19. Datos obtenidos a partir de la curva de calibración de ketorolaco trometamina en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 a 324 nm.

<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>	<i>T</i>	<i>T calculada</i>	<i>Valor-P</i>
<i>Ordenada al origen</i>	0.0136374	2.1199053	2.07896	0.0541
<i>Pendiente</i>	0.0517866	246.463922	167.694	0.0
<i>Coefficiente de determinación r²</i>	0.99943136			
<i>Coefficiente de variación</i>	1.97632359 µg/ml			
<i>Límite de detección</i>	0.3800065 µg/ml			
<i>Límite de cuantificación</i>	1.2666883 µg/ml			

La ecuación de la recta sería:

$$\text{Absorbancia} = 0.0518866 * \text{concentración} + 0.0136374$$

De acuerdo con los resultados del estadístico T y la probabilidad, podemos considerar a la ordenada al origen como 0.0 y a la pendiente como 0.1 con un 95 % de confianza.

9.5 CINÉTICAS DE LIBERACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA

Tabla 20. Cinética de liberación de los hidrogeles a 4 °C

Pesos de las muestras de los hidrogeles en gramos:

Hidrogel A: 0.09g

Hidrogel B: 0.1g

Hidrogel C: 0.1g

			Mt			Mt/M ∞			Mt/M ∞ * 100			Ln (Mt/M ∞)		
t (min)	Ln t	t ^{1/2}	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
5	1.609	2.236	174.64	132.63	95.976	0.185	0.109	0.055	18.515	10.944	5.543	-1.687	-2.212	-2.893
10	2.303	3.162	239.68	138.00	206.28	0.254	0.114	0.119	25.410	11.386	11.914	-1.370	-2.173	-2.127
20	2.996	4.472	380.30	423.32	625.71	0.403	0.349	0.361	40.318	34.927	36.137	-0.908	-1.052	-1.018
30	3.401	5.477	424.92	482.93	878.85	0.450	0.398	0.508	45.049	39.845	50.757	-0.797	-0.920	-0.678
45	3.807	6.708	542.07	643.14	1127.7	0.575	0.531	0.651	57.468	53.064	65.129	-0.554	-0.634	-0.429
60	4.094	7.746	647.67	804.65	1460.5	0.687	0.664	0.844	68.663	66.389	84.353	-0.376	-0.410	-0.170
90	4.500	9.487	836.73	1076.3	1715.6	0.887	0.888	0.991	88.706	88.805	99.086	-0.120	-0.119	-0.009
120	4.787	10.954	938.20	1188.2	1731.5	0.995	0.980	1.000	99.464	98.042	100.00	-0.005	-0.020	0.000
180	5.193	13.416	943.26	1212.0	1672.5	1.000	1.000	0.966	100.00	100.00	96.597	0.000	0.000	-0.035
240	5.481	15.492	905.72	1070.4	1552.0	0.960	0.883	0.896	96.020	88.319	89.637	-0.041	-0.124	-0.109
300	5.704	17.321	842.57	994.05	1446.3	0.893	0.820	0.835	89.326	82.016	83.532	-0.113	-0.198	-0.180
420	6.040	20.494	794.51	928.79	1369.5	0.842	0.766	0.791	84.230	76.631	79.098	-0.172	-0.266	-0.234
540	6.292	23.238	736.25	857.81	1262.0	0.781	0.708	0.729	78.054	70.775	72.885	-0.248	-0.346	-0.316

Tabla 21. Cinética de liberación de los hidrogeles a 25 °C

Pesos de las muestras de los hidrogeles en gramos:

Hidrogel A: 0.08g

Hidrogel B: 0.09g

Hidrogel C: 0.08g

t (min)	Ln t	t ^{1/2}	Mt			Mt/M _∞			Mt/M _∞ * 100			Ln (Mt/M _∞)		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
5	1.609	2.236	260.95	335.04	437.39	0.197	0.242	0.243	19.702	24.234	24.322	-1.624	-1.417	-1.414
10	2.303	3.162	412.66	467.10	742.11	0.312	0.338	0.413	31.155	33.786	41.267	-1.166	-1.085	-0.885
20	2.996	4.472	595.19	656.15	1110.0	0.449	0.475	0.617	44.936	47.459	61.726	-0.800	-0.745	-0.482
30	3.401	5.477	780.76	883.59	1798.3	0.589	0.639	1.000	58.945	63.910	100.00	-0.529	-0.448	0.000
45	3.807	6.708	967.09	1082.9	1614.2	0.730	0.783	0.898	73.013	78.329	89.765	-0.315	-0.244	-0.108
60	4.094	7.746	1129.8	1292.9	1647.9	0.853	0.935	0.916	85.297	93.521	91.636	-0.159	-0.067	-0.087
90	4.500	9.487	1276.2	1382.5	1387.4	0.964	1.000	0.772	96.351	100.000	77.154	-0.037	0.000	-0.259
120	4.787	10.954	1324.5	1371.3	1469.2	1.000	0.992	0.817	100.000	99.191	81.700	0.000	-0.008	-0.202
180	5.193	13.416	1233.4	1306.7	1383.6	0.931	0.945	0.769	93.123	94.514	76.942	-0.071	-0.056	-0.262
240	5.481	15.492	1137.8	1214.1	1288.8	0.859	0.878	0.717	85.902	87.817	71.669	-0.152	-0.130	-0.333
300	5.704	17.321	1037.2	1124.2	1184.4	0.783	0.813	0.659	78.308	81.319	65.866	-0.245	-0.207	-0.418
420	6.040	20.494	972.13	1035.5	1103.0	0.734	0.749	0.613	73.393	74.901	61.339	-0.309	-0.289	-0.489
540	6.292	23.238	892.93	964.44	1017.3	0.674	0.698	0.566	67.414	69.757	56.570	-0.394	-0.360	-0.570
720	6.579	26.833	830.79	933.60	905.89	0.627	0.675	0.504	62.722	67.527	50.374	-0.466	-0.393	-0.686
1440	7.272	37.947	758.57	818.61	855.98	0.573	0.592	0.476	57.270	59.210	47.599	-0.557	-0.524	-0.742
1500	7.313	38.730	690.08	752.84	787.14	0.521	0.545	0.438	52.099	54.453	43.771	-0.652	-0.608	-0.826
1620	7.390	40.249	646.37	705.01	734.86	0.488	0.510	0.409	48.799	50.993	40.864	-0.717	-0.673	-0.895

Tabla 22. Cinética de liberación de los hidrogeles a 30 °C

Pesos de las muestras de los hidrogeles en gramos:

Hidrogel A: 0.09g

Hidrogel B: 0.09g

Hidrogel C: 0.1g

t (min)	Ln t	t ^{1/2}	Mt			Mt/M _∞			Mt/M _∞ * 100			Ln (Mt/M _∞)		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
5	1.609	2.236	178.47	117.36	358.73	0.126	0.127	0.195	12.58	12.66	19.47	-2.073	-2.066	-1.636
10	2.303	3.162	281.98	224.70	522.35	0.199	0.243	0.284	19.88	24.25	28.36	-1.615	-1.417	-1.260
20	2.996	4.472	409.42	300.83	734.25	0.289	0.325	0.399	28.86	32.46	39.87	-1.242	-1.125	-0.920
30	3.401	5.477	520.82	324.32	972.40	0.367	0.350	0.528	36.72	35.00	52.80	-1.002	-1.050	-0.639
45	3.807	6.708	620.16	395.20	1118.9	0.437	0.427	0.608	43.72	42.65	60.76	-0.827	-0.852	-0.498
60	4.094	7.746	639.25	404.99	1202.8	0.451	0.437	0.653	45.07	43.71	65.31	-0.797	-0.828	-0.426
90	4.500	9.487	732.59	451.16	1477.9	0.517	0.487	0.803	51.65	48.69	80.25	-0.661	-0.720	-0.220
120	4.787	10.954	848.74	484.39	1612.0	0.598	0.523	0.875	59.84	52.28	87.53	-0.513	-0.649	-0.133
180	5.193	13.416	1172.3	593.56	1787.0	0.827	0.641	0.970	82.66	64.06	97.04	-0.190	-0.445	-0.030
240	5.481	15.492	1418.3	711.56	1841.5	1.000	0.768	1.000	100.0	76.80	100.0	0.000	-0.264	0.000
300	5.704	17.321	1418.1	802.30	1740.8	1.000	0.866	0.945	99.99	86.59	94.53	0.000	-0.144	-0.056
420	6.040	20.494	1371.8	884.87	1654.3	0.967	0.955	0.898	96.72	95.50	89.83	-0.033	-0.046	-0.107
540	6.292	23.238	1279.8	926.50	1552.9	0.902	1.000	0.843	90.23	100.0	84.33	-0.103	0.000	-0.170
720	6.579	26.833	1164.0	846.70	1453.4	0.821	0.914	0.789	82.07	91.38	78.92	-0.198	-0.090	-0.237
1440	7.272	37.947	1084.0	625.88	1316.6	0.764	0.676	0.715	76.43	67.55	71.49	-0.269	-0.392	-0.336
1500	7.313	38.730	994.61	706.03	1209.8	0.701	0.762	0.657	70.12	76.20	65.69	-0.355	-0.272	-0.420
1620	7.390	40.249	922.62	662.83	1120.1	0.651	0.715	0.608	65.05	71.54	60.82	-0.430	-0.335	-0.497

Tabla 23. Cinética de liberación de los hidrogeles a 35 °C

Pesos de las muestras de los hidrogeles en gramos:

Hidrogel A: 0.09g

Hidrogel B: 0.1g

Hidrogel C: 0.08g

Tiempo (min)	Ln t	$t^{1/2}$	Mt			Mt/M ∞			Mt/M ∞ * 100			Ln (Mt/M ∞)		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
5	1.609	2.236	58.55	50.91	487.81	0.048	0.051	0.411	4.783	5.145	41.12	-3.040	-2.967	-0.889
10	2.303	3.162	89.67	69.24	684.03	0.073	0.070	0.577	7.326	6.997	57.66	-2.614	-2.660	-0.551
20	2.996	4.472	126.05	92.48	835.78	0.103	0.093	0.705	10.29	9.345	70.45	-2.273	-2.370	-0.350
30	3.401	5.477	153.83	115.53	864.59	0.126	0.117	0.729	12.56	11.67	72.88	-2.074	-2.148	-0.316
45	3.807	6.708	176.35	140.81	897.28	0.144	0.142	0.756	14.40	14.22	75.63	-1.937	-1.950	-0.279
60	4.094	7.746	193.93	157.10	930.95	0.158	0.159	0.785	15.84	15.87	78.47	-1.842	-1.840	-0.242
90	4.500	9.487	227.22	172.70	1002.8	0.186	0.175	0.845	18.56	17.45	84.53	-1.684	-1.746	-0.168
120	4.787	10.954	254.83	186.77	1009.5	0.208	0.189	0.851	20.81	18.87	85.10	-1.569	-1.667	-0.161
180	5.193	13.416	320.11	222.88	1011.9	0.262	0.225	0.853	26.15	22.52	85.30	-1.341	-1.491	-0.159
240	5.481	15.492	387.50	256.83	1038.8	0.317	0.260	0.876	31.65	25.95	87.57	-1.150	-1.349	-0.133
300	5.704	17.321	431.15	286.68	1028.6	0.352	0.290	0.867	35.22	28.96	86.71	-1.043	-1.239	-0.143
420	6.040	20.494	557.05	362.07	1064.3	0.455	0.366	0.897	45.50	36.58	89.72	-0.787	-1.005	-0.108
540	6.292	23.238	742.71	477.55	1186.2	0.607	0.483	1.000	60.67	48.25	100.0	-0.500	-0.729	0.000
720	6.579	26.833	876.62	593.50	1179.9	0.716	0.600	0.995	71.61	59.97	99.46	-0.334	-0.511	-0.005
1440	7.272	37.947	1224.0	989.59	1162.0	1.000	1.000	0.980	100.0	100.0	97.95	0.000	0.000	-0.021
1500	7.313	38.730	1141.7	930.09	1041.5	0.933	0.940	0.878	93.27	93.98	87.80	-0.070	-0.062	-0.130
1620	7.390	40.249	1048.8	820.33	950.16	0.857	0.829	0.801	85.68	82.89	80.09	-0.154	-0.188	-0.222

Tabla 24. Cinética de liberación de los hidrogeles a 37 °C.

Pesos de las muestras de los hidrogeles en gramos:

Hidrogel A: 0.08g

Hidrogel B: 0.07g

Hidrogel C: 0.09g

t(min)	Ln t	t ^{1/2}	Mt			Mt/M [∞]			Mt/M [∞] * 100			Ln (Mt/M [∞])		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
5	1.609	2.236	17.304	6.611	15.013	0.031	0.013	0.012	3.101	1.277	1.245	-3.473	-4.361	-4.386
10	2.303	3.162	28.532	33.840	62.731	0.051	0.065	0.052	5.113	6.536	5.202	-2.973	-2.728	-2.956
20	2.996	4.472	54.482	66.397	125.03	0.098	0.128	0.104	9.764	12.82	10.36	-2.326	-2.054	-2.266
30	3.401	5.477	71.648	85.492	164.58	0.128	0.165	0.136	12.84	16.51	13.64	-2.053	-1.801	-1.992
45	3.807	6.708	90.362	104.32	213.04	0.162	0.201	0.177	16.19	20.15	17.66	-1.821	-1.602	-1.733
60	4.094	7.746	100.84	118.62	240.16	0.181	0.229	0.199	18.07	22.91	19.91	-1.711	-1.474	-1.614
90	4.500	9.487	122.15	148.62	299.98	0.219	0.287	0.249	21.89	28.70	24.87	-1.519	-1.248	-1.391
120	4.787	10.954	141.26	174.47	348.64	0.253	0.337	0.289	25.31	33.70	28.91	-1.374	-1.088	-1.241
180	5.193	13.416	170.08	216.73	439.80	0.305	0.419	0.365	30.48	41.86	36.47	-1.188	-0.871	-1.009
240	5.481	15.492	189.71	235.04	457.84	0.340	0.454	0.380	34.00	45.39	37.96	-1.079	-0.790	-0.968
300	5.704	17.321	210.12	240.01	496.13	0.377	0.464	0.411	37.65	46.35	41.14	-0.977	-0.769	-0.888
420	6.040	20.494	257.38	308.27	582.19	0.461	0.595	0.483	46.12	59.54	48.28	-0.774	-0.518	-0.728
540	6.292	23.238	285.26	332.46	670.93	0.511	0.642	0.556	51.12	64.21	55.64	-0.671	-0.443	-0.586
720	6.579	26.833	319.17	371.32	771.06	0.572	0.717	0.639	57.20	71.72	63.94	-0.559	-0.332	-0.447
1440	7.272	37.947	550.72	517.73	1205.8	0.987	1.000	1.000	98.7	100.0	100.0	-0.013	0.000	0.000
1500	7.313	38.730	557.98	503.2	1182.1	1.000	0.972	0.980	100.0	97.21 2	98.03	0.000	-0.028	-0.020
1620	7.390	40.249	547.30	487.65	1136.7	0.981	0.942	0.943	98.08	94.19	94.26	-0.019	-0.060	-0.059

Tabla 25. Cinética de liberación de los hidrogeles a 39 °C.

Pesos de las muestras de los hidrogeles en gramos:

Hidrogel A: 0.09 g

Hidrogel B: 0.09g

Hidrogel C: 0.1g

t(min)	Ln t	t ^{1/2}	Mt			Mt/M [∞]			Mt/M [∞] * 100			Ln (Mt/M [∞])		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
5	1.609	2.236	24.18	5.85	56.26	0.031	0.012	0.048	3.08	1.23	4.79	-3.480	-4.396	-3.039
10	2.303	3.162	55.59	30.12	58.05	0.071	0.064	0.049	7.09	6.35	4.94	-2.647	-2.757	-3.008
20	2.996	4.472	82.40	51.54	89.45	0.105	0.109	0.076	10.50	10.87	7.61	-2.254	-2.219	-2.576
30	3.401	5.477	99.57	62.25	117.65	0.127	0.131	0.100	12.69	13.13	10.01	-2.064	-2.030	-2.302
45	3.807	6.708	113.70	74.40	137.93	0.145	0.157	0.117	14.49	15.69	11.73	-1.932	-1.852	-2.143
60	4.094	7.746	122.31	79.84	153.81	0.156	0.168	0.131	15.59	16.84	13.09	-1.859	-1.782	-2.034
90	4.500	9.487	145.03	91.64	191.57	0.185	0.193	0.163	18.49	19.33	16.30	-1.688	-1.644	-1.814
120	4.787	10.954	174.19	109.30	226.40	0.222	0.231	0.193	22.20	23.05	19.26	-1.505	-1.467	-1.647
180	5.193	13.416	230.48	135.77	293.72	0.294	0.286	0.250	29.38	28.63	24.99	-1.225	-1.251	-1.387
240	5.481	15.492	271.98	162.87	349.01	0.347	0.343	0.297	34.67	34.35	29.69	-1.059	-1.069	-1.214
300	5.704	17.321	309.15	173.92	397.85	0.394	0.367	0.338	39.41	36.68	33.85	-0.931	-1.003	-1.083
420	6.040	20.494	375.13	206.69	498.23	0.478	0.436	0.424	47.82	43.59	42.39	-0.738	-0.830	-0.858
540	6.292	23.238	446.33	240.41	602.51	0.569	0.507	0.513	56.89	50.70	51.26	-0.564	-0.679	-0.668
720	6.579	26.833	488.74	278.66	696.10	0.623	0.588	0.592	62.30	58.77	59.22	-0.473	-0.532	-0.524
1440	7.272	37.947	782.56	469.25	1175.3	0.997	0.990	1.000	99.75	98.96	100.00	-0.003	-0.010	0.000
1500	7.313	38.730	784.53	474.17	1174.1	1.000	1.000	0.999	100.00	100.00	99.90	0.000	0.000	-0.001
1620	7.390	40.249	732.63	437.59	1145.4	0.934	0.923	0.975	93.38	92.28	97.45	-0.068	-0.080	-0.026

Tabla 26. Cinética de liberación de los hidrogeles a 37 en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 °C.

Pesos de las muestras de los hidrogeles en gramos:

Hidrogel A: 0.1g

Hidrogel B: 0.08g

Hidrogel C: 0.1g

t(min)	Ln t	t1/2	Mt			Mt/M∞			Mt/M∞ * 100			Ln (Mt/M∞)		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
5	1.609	2.236	24.22	5.69	56.67	0.038	0.020	0.098	3.79	2.03	9.79	-3.273	-3.898	-2.323
10	2.303	3.162	45.35	16.93	91.04	0.071	0.060	0.157	7.09	6.04	15.73	-2.646	-2.807	-1.849
20	2.996	4.472	70.74	28.55	124.19	0.111	0.102	0.215	11.06	10.19	21.46	-2.201	-2.284	-1.539
30	3.401	5.477	81.04	37.86	143.50	0.127	0.135	0.248	12.67	13.51	24.80	-2.066	-2.002	-1.394
45	3.807	6.708	91.71	48.54	163.32	0.143	0.173	0.282	14.34	17.32	28.23	-1.942	-1.754	-1.265
60	4.094	7.746	102.51	51.61	173.98	0.160	0.184	0.301	16.03	18.41	30.07	-1.831	-1.692	-1.202
90	4.500	9.487	121.80	60.28	196.30	0.190	0.215	0.339	19.05	21.51	33.93	-1.658	-1.537	-1.081
120	4.787	10.954	139.41	67.87	209.51	0.218	0.242	0.362	21.80	24.21	36.21	-1.523	-1.418	-1.016
180	5.193	13.416	169.21	79.97	244.36	0.265	0.285	0.422	26.46	28.53	42.23	-1.329	-1.254	-0.862
240	5.481	15.492	200.70	92.43	265.45	0.314	0.330	0.459	31.39	32.98	45.88	-1.159	-1.109	-0.779
300	5.704	17.321	222.98	101.79	285.37	0.349	0.363	0.493	34.87	36.32	49.32	-1.053	-1.013	-0.707
420	6.040	20.494	289.37	125.60	331.56	0.453	0.448	0.573	45.26	44.81	57.30	-0.793	-0.803	-0.557
540	6.292	23.238	338.27	147.42	366.59	0.529	0.526	0.634	52.90	52.60	63.36	-0.637	-0.643	-0.456
720	6.579	26.833	394.09	161.29	393.68	0.616	0.575	0.680	61.63	57.54	68.04	-0.484	-0.553	-0.385
1440	7.272	37.947	629.75	274.21	570.87	0.985	0.978	0.987	98.49	97.83	98.66	-0.015	-0.022	-0.013
1500	7.313	38.730	639.41	280.30	578.62	1.000	1.000	1.000	100.00	100.00	100.00	0.000	0.000	0.000
1620	7.390	40.249	614.11	247.68	550.41	0.960	0.884	0.951	96.04	88.36	95.12	-0.040	-0.124	-0.050

9.6 PRUEBAS DE DUNCAN

Para las tablas 27 a 33 los datos que comparten la “X” en la misma columna para las comparaciones, indica que, no existe diferencia significativa.

Tabla 27. Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de hinchamiento de los hidrogeles a 60 minutos de la cinética de hinchamiento para cada temperatura e hidrogel.

	Casos	Media	Desviación estándar	Límite Inferior	Límite Superior	Comparaciones		
MEDIA GLOBAL	27	1.44448						
Hidrogel								
A	9	1.27352	0.296765	0.644409	1.90264	X		
B	9	0.73810	0.296765	0.108988	1.36722	X		
C	9	2.3218	0.296765	1.69269	2.95092		X	
Temperatura								
4	3	4.16667	0.514013	3.07701	5.25633			X
15	3	2.83333	0.514013	1.74367	3.92299		X	X
20	3	1.80921	0.514013	0.71955	2.89887	X	X	
25	3	2.41667	0.514013	1.32701	3.50633		X	
30	3	0.736364	0.514013	-0.353297	1.82602	X		
37	3	0.237037	0.514013	-0.852623	1.3267	X		
40	3	0.221212	0.514013	-0.868448	1.31087	X		
45	3	0.277778	0.514013	-0.811883	1.36744	X		
50	3	0.30202	0.514013	-0.78764	1.39168	X		

Tabla 28. Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de hinchamiento de los hidrogeles a 360 minutos de la cinética de hinchamiento para cada temperatura e hidrogel.

	Casos	Media	Desviación estándar	Límite Inferior	Límite Superior	Comparaciones			
MEDIA GLOBAL	27	3.039							
Hidrogel									
A	9	2.86702	0.385461	2.08684	3.64719	X			
B	9	2.24226	0.385461	1.46208	3.02243	X			
C	9	4.00772	0.385461	3.22754	4.78789		X		
Temperatura									
4	3	8.15556	0.667638	6.80425	9.50686				X
15	3	6.5	0.667638	5.1487	7.8513			X	X
20	3	4.7327	0.667638	3.3814	6.084		X	X	
25	3	4.45833	0.667638	3.10703	5.80963		X		
30	3	2.06061	0.667638	0.709305	3.41191	X			
37	3	0.377778	0.667638	-0.973524	1.72908	X			
40	3	0.345455	0.667638	-1.00585	1.69676	X			
45	3	0.381481	0.667638	-0.96982	1.73278	X			
50	3	0.339057	0.667638	-1.01224	1.69036	X			

Tabla 29. Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de razón de hinchamiento al equilibrio para cada temperatura e hidrogel.

	Casos	Media	Desviación estándar	Límite Inferior	Límite Superior	Comparaciones				
MEDIA GLOBAL	27	3.27654								
Hidrogel										
A	9	3.34369	0.32215	2.66076	4.02662	X				
B	9	2.35028	0.32215	1.66735	3.03321		X			
C	9	4.13564	0.32215	3.45271	4.81857	X				
Temperatura										
4	3	8.22222	0.55798	7.03935	9.40509					X
15	3	6.61111	0.55798	5.42824	7.79398				X	X
20	3	6.0787	0.55798	4.89584	7.26157			X	X	
25	3	4.68452	0.55798	3.50166	5.86739			X		
30	3	2.34848	0.55798	1.16562	3.53135		X			
37	3	0.444444	0.55798	-0.738423	1.62731	X				
40	3	0.345455	0.55798	-0.837413	1.52832	X				
45	3	0.381481	0.55798	-0.801386	1.56435	X				
50	3	0.372391	0.55798	-0.810477	1.55526	X				

Tabla 30. Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de porcentaje de liberación a 60 minutos de ketorolaco trometamina para cada temperatura e hidrogel.

	Casos	Media	Desviación estándar	Límite Inferior	Límite Superior	Comparaciones				
MEDIA GLOBAL	18	47.8093								
Hidrogel										
A	6	41.423	5.85691	28.3729	54.473	X				
B	6	43.2078	5.85691	30.1578	56.2579	X				
C	6	58.7972	5.85691	45.7471	71.8472	X				
Temperatura										
4	3	73.1351	8.28292	54.6795	91.5906			X	X	
25	3	90.1513	8.28292	71.6958	108.607					X
30	3	51.366	8.28292	32.9104	69.8215		X	X		
35	3	36.7315	8.28292	18.276	55.1871	X	X			
37	3	20.3006	8.28292	1.84506	38.7561	X				
39	3	15.1714	8.28292	-3.2841	33.627	X				

Tabla 31. Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de porcentaje de liberación a 60 minutos de ketorolaco trometamina para 35, 37, 39 y 37 °C en solución amortiguadora de fosfatos y cada hidrogel.

	Casos	Media	Desviación estándar	Límite Inferior	Límite Superior	Comparaciones		
MEDIA GLOBAL	12	23.4268						
Temperatura								
35	3	36.7315	10.2162	11.7332	61.7298	X		
37	3	20.3006	10.2162	-4.69772	45.2989	X		
37B	3	21.5038	10.2162	-3.49455	46.5021	X		
39	3	15.1714	10.2162	-9.82688	40.1697	X		
Hidrogel								
A	4	16.3847	8.84752	-5.26447	38.0339	X		
B	4	18.5092	8.84752	-3.13996	40.1584	X		
C	4	35.3866	8.84752	13.7374	57.0357	X		

Tabla 32. Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de “n” obtenidos del modelo de Peppas para las liberaciones de ketorolaco trometamina para cada temperatura e hidrogel.

	Casos	Media	Desviación estándar	Límite Inferior	Límite Superior	Comparaciones		
MEDIA GLOBAL	21	0.527703						
Hidrogel								
A	7	0.529197	0.0614593	0.395289	0.663106	X		
B	7	0.506483	0.0614593	0.372575	0.640392	X		
C	7	0.547429	0.0614593	0.413521	0.681338	X		
Temperatura								
25 °C	3	0.630007	0.0938806	0.425458	0.834556	X		
30 °C	3	0.442059	0.0938806	0.23751	0.646607	X		
35 °C	3	0.324492	0.0938806	0.119943	0.52904	X	X	
37 °C	3	0.509166	0.0938806	0.304618	0.713715	X	X	
37 °C B	3	0.450942	0.0938806	0.246393	0.655491	X		
39 °C	3	0.530588	0.0938806	0.326039	0.735137	X	X	
4 °C	3	0.806669	0.0938806	0.60212	1.01122		X	

Tabla 33. Medias, intervalos de confianza y diferencias significativas de acuerdo a la prueba estadística de rangos múltiples de Duncan con un nivel de confianza del 95 % para los datos de “K_H” obtenidos del modelo de Higuchi para las liberaciones de ketorolaco trometamina para cada temperatura e hidrogel.

	Casos	Media	Desviación estándar	Límite Inferior	Límite Superior	Comparaciones		
MEDIA GLOBAL	21	77.9326						
Hidrogel								
A	7	53.9698	20.5935	9.10037	98.8393	X		
B	7	52.8727	20.5935	8.00327	97.7422	X		
C	7	126.955	20.5935	82.0859	171.825		X	
Temperatura								
25	3	234.246	31.4571	165.707	302.786			X
30	3	88.8846	31.4571	20.3453	157.424	X	X	
35	3	22.4964	31.4571	-46.0428	91.0356	X		
37	3	19.0386	31.4571	-49.5006	87.5779	X		
37B	3	11.2652	31.4571	-57.274	79.8044	X		
39	3	17.8303	31.4571	-50.7089	86.3696	X		
4	3	151.767	31.4571	83.2278	220.306		X	X