



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES DE ÁCIDO
METACRÍLICO PH SENSIBLES ENTRECruzADOS
CON N,N-METILBISACRILAMIDA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

EDUARDO GUTIÉRREZ AGUIRRE

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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



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

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: TESIS
Caracterización de hidrogeles de ácido metacrílico pH sensibles entrecruzados con N,N-metilbisacrilamida

Que presenta el pasante: Eduardo Gutiérrez Aguirre
Con número de cuenta: 30430763-0 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 ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a de 29 de mayo de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Rafael Villalobos García	
VOCAL	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
SECRETARIO	MI. Claudia Mariano Hernández	
1er SUPLENTE	Dr. Luis Mendoza Romero	
2do SUPLENTE	M. en C. María Zaida Urbán Morlán	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

Este proyecto fue desarrollado gracias al apoyo del proyecto PAPIIT IN-224111, UNAM y del proyecto CONACYT Ciencia Básica 128799.

Agradecimientos

A mis padres Julia y Eduardo por darme las herramientas básicas para poder terminar mis estudios, por enseñarme diversos valores que me han forjado un carácter, por todo su amor y por apoyarme siempre.

A mis hermanas Araceli y Magdalena por ayudarme siempre a despejar la mente.

A mi novia Angélica Carolina por siempre estar a mi lado por su apoyo y cariño brindado incondicionalmente.

A la Dra. Elizabeth Piñón Segundo por guiarme con tanta paciencia, durante la realización de esta tesis así como por todo el apoyo que me brindo.

A mi tía María Eugenia por su apoyo y su cariño.

A mis amigos con los cuales compartí muchos ratos agradables gracias

Índice general

Índice de Tablas.....	3
Índice de Gráficos.....	4
Índice de Figuras	5
Lista de abreviaturas	6
I. Introducción	7
II. Marco teórico.....	8
2.1 Hidrogeles	8
2.1.1. Hidrogeles pH sensibles	10
2.1.2. Sistemas poliméricos de liberación controlada	19
2.1.3. Administración oral	22
2.1.3.1. Anatomía del sistema digestivo	23
2.1.3.2. pH gastrointestinal.	26
2.1.4. Ketorolaco trometamina	26
2.2. Modelos matemáticos.....	28
2.2.1. Ecuación de Higuchi	28
2.2.2. Ecuación de Peppas.....	29
III. Objetivos	31
3.1. Objetivo general.....	31
3.2. Objetivos particulares	31
IV. Diagrama de flujo.....	32
V. Parte experimental	33
5.1. Reactivos	33
5.2. Equipos	33
5.3. Material	33
5.4. Metodología.....	35
5.4.1. Síntesis del hidrogel poli (ácido metacrílico) (PMAA)	35
5.4.2. Preparación de las soluciones amortiguadoras	35
5.4.2.1. Fosfatos pH 5.0.....	35

5.4.2.2. Fosfatos pH 6.5.....	36
5.4.2.3. Fosfatos pH 8.0.....	36
5.4.3. Determinación de la longitud de máxima absorción del ketorolaco trometamina.....	36
5.4.4. Detección de interferencias o residuos dentro del hidrogel.....	36
5.4.5. Curva de calibración.....	36
5.4.6. Carga de los hidrogeles con ketorolaco trometamina.....	37
5.4.7. Cinéticas de hinchamiento de los hidrogeles.....	37
5.4.8. Determinación de tiempo de enjuague de los hidrogeles ya cargados.....	37
5.4.9. Perfiles de liberación.....	38
VI. Resultados y discusión.....	39
6.1. Determinación de la longitud de máxima absorción del ketorolaco trometamina.....	39
6.2. Curva de calibración.....	41
6.3. Cinética de hinchamiento.....	42
6.4. Determinación de tiempo de enjuague de los hidrogeles ya cargados.....	48
6.5. Perfiles de liberación.....	50
VII. Conclusiones.....	64
VIII. Referencias.....	65
IX. Anexo.....	I

Índice de Tablas

Tabla 1. Efectos de diferentes hidrogeles que responden a varios estímulos.....	9
Tabla 2. Grupos sensibles a los cambios de pH.....	16
Tabla 3. Propiedades del ácido metacrílico	21
Tabla 4. Fármacos que han sido utilizados con hidrogel de ácido metacrílico o con algún copolímero.	22
Tabla 5. El pH en el intestino delgado en seres humanos sanos en estado de ayuno y postprandial	26
Tabla 6.-Valores del exponente n para diferentes geometrías.....	30
Tabla 7. Valores del exponente n y los coeficientes de correlación para el modelo de Korsmeyer-Peppas a un pH de 5.....	55
Tabla 8. Valores del exponente n y los coeficientes de correlación para el modelo de Korsmeyer-Peppas a un pH de 6.5.....	55
Tabla 9. Valores del exponente n y los coeficientes de correlación para el modelo de Korsmeyer-Peppas a un pH de 8.....	56
Tabla 10. Resumen estadístico análisis entre varias muestras para valores de n	56
Tabla 11. ANOVA entre varias muestras para valores de n	56
Tabla 12. Valores de k_H , y de coeficiente de determinación a los 3 pH's de acuerdo a la ecuación de Higuchi.....	60
Tabla 13. Análisis de varianza para k_H	61
Tabla 14. Determinación de diferencias estadísticamente significativas por la prueba de rangos múltiples.....	61
Tabla 15. Resultados de la comparación de rangos múltiples.	62

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Barridos espectrofotométricos de ketorolaco trometamina para la determinación de la longitud de máxima de absorción a los 3 diferentes pH's de trabajo.	39
Gráfico 2. Barridos en busca de interferencias o residuos en el hidrogel..	40
Gráfico 3. Curva de calibración a 3 diferentes pH's.....	41
Gráfico 4. Cinética de hinchamiento a un pH de 8.....	42
Gráfico 5. Cinética de hinchamiento a un pH de 6.5.....	43
Gráfico 6. Cinética de hinchamiento a un pH de 5.....	43
Gráfico 7. Cinética de hinchamiento a los 3 pH's..	44
Gráfico 8. Determinación del tiempo óptimo de enjuague.	49
Gráfico 9. Porcentaje de KT liberado a pH = 5.	50
Gráfico 10. Porcentaje de KT liberado a pH = 6.5.	51
Gráfico 11. Porcentaje de ketorolaco trometamina liberado a los 3 pH's.	51
Gráfico 12. Representación gráfica de la ecuación de Korsmeyer-Peppas a un pH de 5.	53
Gráfico 13. Representación gráfica de la ecuación de Korsmeyer-Peppas a un pH de 6.5.	54
Gráfico 14. Representación gráfica de la ecuación de Korsmeyer-Peppas a un pH de 8.	54
Gráfico 15. Comparación entre medias para valores de n a los diferentes pH's.....	57
Gráfico 16. Representación gráfica de la ecuación de Higuchi de los perfiles de liberación para un pH de 5.	59
Gráfico 17. Representación gráfica de la ecuación de Higuchi de los perfiles de liberación para un pH de 6.5.	59
Gráfico 18. Representación gráfica de la ecuación de Higuchi de los perfiles de liberación para un pH de 8.	60
Gráfico 19. Representación del efecto del pH sobre los valores de k_H	62

Índice de Figuras

Figura 1. Hidrogeles inteligentes que responden a pH, temperatura, electricidad, etc.....	11
Figura 2. Estructura química del monómero de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA).....	13
Figura 3. Grado de hinchamiento al equilibrio de los hidrogeles aniónico y catiónicos como una función del pH	17
Figura 4. Comportamiento pH sensible de los hidrogeles: a) Hidrogel Aniónico, b) Hidrogel catiónico	17
Figura 5. Estructura del ácido metacrílico.....	21
Figura 6. Representación esquemática del sistema digestivo.	24
Figura 7. Estructura química del ketorolaco trometamina	27
Figura 8.-Comparativa de los hidrogeles en hinchamiento al equilibrio a los diferentes pH's a las 24 horas.....	45
Figura 9.-Cinética de hinchamiento a un pH de 8.....	46
Figura 10. Hidrogel cargado con ketorolaco trometamina (Izquierda) e Hidrogel sin fármaco (derecha).	48
Figura 11. Representación esquemática del hinchamiento de los hidrogeles de ácido metacrílico por efecto del pH.....	57

Lista de Abreviaturas

AINES	Antiinflamatorio No Esteroideo
ANOVA	Análisis de varianza
BIS	N-N'-metilenbisacrilamida
HEMA	Monómero de metacrilato de 2-hidroxietilo
KT	Ketorolaco trometamina
K_h	Constante de Higuchi
MAA	Ácido metacrílico
n	Exponente de Difusión del modelo de Peppas
PAA	Poli (Ácido acrílico)
PMAA	Poli (Ácido metacrílico)
PHEMA	Poli (Metacrílate de 2-hidroxietilo)

I. Introducción

Los hidrogeles comenzaron a desarrollarse a partir de la publicación del trabajo de Wichterle y Limm sobre el empleo de poli (metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA) y sus derivados en algunas aplicaciones biomédicas (Wichterle & Limm, 1960).

Un hidrogel se define como una red tridimensional de cadenas flexibles, constituida por segmentos conectados de una determinada manera e hinchada por agua. Los hidrogeles son polímeros que poseen unas características particulares. Son hidrófilos, insolubles en agua, son blandos, elásticos y en presencia de agua se hinchan, aumentando considerablemente su volumen, pero manteniendo su forma hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico. Los hidrogeles inteligentes, son aquellos que tienen las características anteriores y además tienen una respuesta a ciertos estímulos como lo son pH, temperatura, fuerza iónica, entre otros.

Se han propuesto diversas estrategias para utilizar los hidrogeles como sistemas eficientes de liberación de fármacos, esto mediante un mecanismo de liberación físico. Aquí se pueden distinguir tres grandes grupos, que son los sistemas controlados por difusión, los sistemas controlados por el hinchamiento y los sistemas bioerosionables.

En este trabajo de tesis se evaluaron hidrogeles de poli(ácido metacrílico), entrecruzados con metilénbisacrilamida, la evaluación se realizó a 37°C y a diferentes pH's. Se determinó el efecto del pH sobre la velocidad de liberación del ketorolaco trometamina (KT).

Se eligió trabajar con KT debido a que en su uso por periodos prolongados, es frecuente la aparición de reacciones adversas a causa de la administración del KT en dosis continuas. Con este trabajo se pretende que la liberación del KT se lleve a cabo en el intestino, el cual tiene un pH básico, lo cual favorece el hinchamiento del hidrogel y con ello la liberación localizada del KT. De esta forma se pretende evitar los efectos adversos que el KT presenta al administrarse con las formas orales convencionales.

II. Marco teórico

2.1 Hidrogeles

Un hidrogel es una red tridimensional conformada de cadenas flexibles de polímeros que absorben cantidades considerables de agua. Estos polímeros tienen unas características bien conocidas, como ser hidrófilos, blandos, elásticos e insolubles en agua además de que se hinchan en presencia de ella, aumentando apreciablemente su volumen mientras mantienen su forma hasta alcanzar el equilibrio fisicoquímico (Peñaranda & López, 2009).

Un polímero es toda sustancia constituida por moléculas que se caracterizan por la repetición (despreciando extremos finales, ramificaciones y otras irregularidades de menor importancia) de uno o más tipos de unidades monoméricas. Se trata de cadenas muy largas o de redes en las que muchos monómeros están alineados unos junto a otros. Los monómeros son, por tanto, sustancias de bajo peso molecular capaces de reaccionar consigo mismo o con otras sustancias para formar un polímero (Vela, Blanco, & Carbonell, 2006).

En el sentido etimológico, la palabra polímero deriva de las raíces griegas *poli* y *meros*, que significan muchas partes, respectivamente, en contraste monómero significa una parte.

La mayoría de los sistemas poliméricos que actualmente son investigados en el área farmacéutica pueden ser divididos en tres grupos, a saber: los que cambian su estructura cuando se cambia el pH, los que cambian en función de la temperatura y los que son capaces de formar enlaces entrecruzados de forma reversible.

En el caso de los polímeros sensibles al pH, la fuerza impulsora detrás de la transición es generalmente una neutralización de los grupos cargados del polímero por efecto del cambio del pH. En el caso de los polímeros que responden a la temperatura, la transición al modificar la temperatura es atribuida a una disminución de la eficiencia de los puentes de hidrógeno de las moléculas de agua. Los polímeros termosensibles muestran, a menudo, cierta sensibilidad a la fuerza iónica de su entorno. El tercer tipo de polímeros

inteligentes se basa en sistemas donde las moléculas del polímero (solubles) y la conversión a las redes poliméricas (insoluble) son reversibles. En la tabla 1 se muestran los tipos de hidrogeles y el estímulo al que responden.

Tabla 1. Efectos de diferentes hidrogeles que responden a varios estímulos. (Bawa & Pillay, 2009)

Estímulo	Tipo de hidrogel	Mecanismo
pH	Ácido o básico	Un cambio en el pH provoca el hinchamiento del hidrogel.
Fuerza iónica	Iónico	Cambios en la fuerza iónica provocan un cambio en la concentración de iones en el gel, produciendo así un cambio en el hinchamiento.
Especies químicas	Grupos electro aceptores	Componentes electrodonadores causan una transferencia de carga hinchando el hidrogel.
Enzima substrato	Inmovilización de enzimas	Cuando un substrato es convertido por la acción de una enzima. El producto provoca el hinchamiento
Magnetismo	Partículas magnéticas en microesferas	La aplicación de un campo magnético en el hidrogel provoca un cambio en los poros.
Temperatura	Térmico	Un cambio en la temperatura causa un cambio en las interacciones polímero-polímero y polímero-agua.
Electricidad	Poliectrolito	Aplicando un campo eléctrico provoca cambios en los poros del hidrogel.
Ultrasonido	Etilen vinil alcohol	La irradiación con temperatura provoca un cambio en la temperatura.

2.1.1. Hidrogeles pH sensibles

Estos en su gran mayoría son polielectrólitos débiles, su carga neta depende de la solubilidad en el agua. La disminución de la carga neta de la macromolécula se puede dar por las condiciones del disolvente, en este caso y de forma asociada reduce la repulsión electrostática entre los segmentos del polímero. Las fuerzas atractoras entre los segmentos dan como resultado la reducción de la espiral seguido por una contracción de moléculas en espiral. En un hidrogel típico sensible al pH, la carga de la molécula es el resultado de la protonación y desprotonación (generalmente de grupos carboxilos y amino) y por lo tanto depende en gran medida del pH. Es posible obtener un polímero virtualmente neutro al sobrepasar determinado pH. El colapso o la agregación inducida por el pH tiende a ser muy fuerte y por lo regular requiere un cambio en el pH de no más de 0.2-0.3 unidades. La sustitución de algunos de los grupos carboxilos con uno no cargado y por lo tanto menos hidrófilo, aumenta la hidrofobicidad del copolímero resultante.

Por ejemplo, los copolímeros de metacrilato de metilo y ácido metacrílico sufren una brusca transición conformacional cuando la solución esta a un pH cercano a 5; en cambio, los copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilato de dimetilaminoetilo son solubles a pH ácidos, pero a condiciones alcalinas estos precipitan (Freitag, 2003).

Los hidrogeles se pueden preparar a partir de polímeros naturales o sintéticos. Los hidrogeles naturales no proporcionan la suficiente resistencia mecánica y pueden contener agentes patógenos, pudiendo evocar una reacción inmunológica/inflamatoria; las ventajas que estos ofrecen son varias como la biocompatibilidad, la biodegradabilidad y que las fracciones biológicas reconocibles pueden servir para las células. Por otro lado, los hidrogeles sintéticos, no poseen estas propiedades bioactivas, afortunadamente, los polímeros sintéticos por lo general tienen estructuras bien definidas que pueden ser manipuladas para producir una degradación controlada. (Bajpai, Shukla, Bhanu, & Kankane, 2008)

Las interacciones polímero-polímero y polímero-disolvente son el resultado de un reajuste abrupto en pequeños rangos de pH o de temperatura. Esto es atribuible a una transición de la cadena entre los estados de la red extendida y compactada. En el caso de polímeros sensibles al pH, el elemento clave del sistema es la presencia de fracciones ionizables del ácido débil o de la base, conectadas a una cadena troncal hidrofóbica. Al ionizar las cadenas en espiral estas se expanden drásticamente, en respuesta a la repulsión de las cargas generadas por los aniones y cationes.

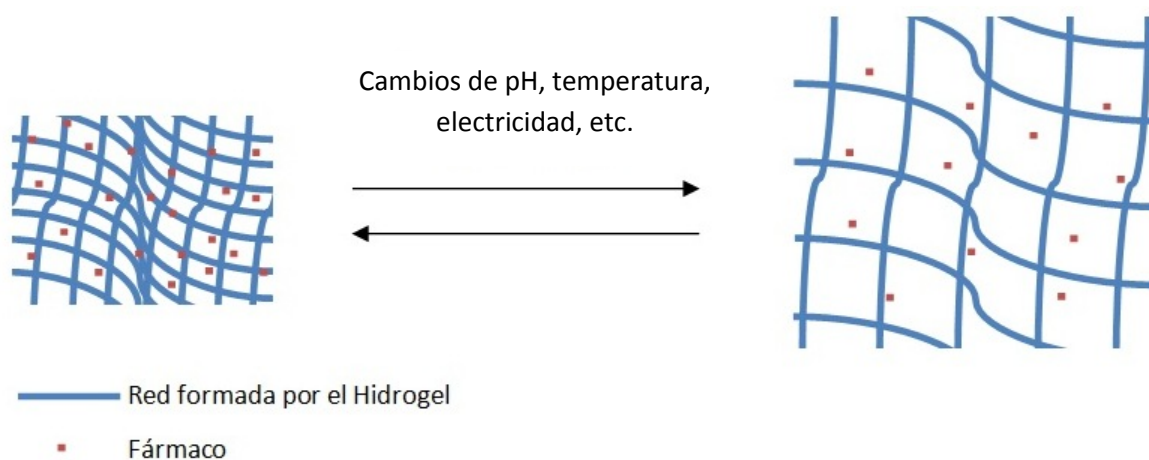


Figura 1. Hidrogeles inteligentes que responden a pH, temperatura, electricidad, etc. Los polímeros pH sensibles son producidos normalmente por la adición de grupos funcionales ácidos o básicos a la cadena principal del polímero, los cuales suelen aceptar o liberar protones en respuesta a un pH adecuado y los cambios de la fuerza iónica en medios acuosos. Los hidrogeles que contienen grupos iónicos como el ácido carboxílico o sulfónico muestran cambios bruscos en el comportamiento de su equilibrio dinámico y el hinchamiento como consecuencia del cambio del pH externo. El grado de ionización de estos hidrogeles depende del número de grupos ácidos unidos al hidrogel, lo que resulta en un aumento de la repulsión electrostática entre grupos carboxilo con carga negativa en las diferentes cadenas. Esto a su vez, se traduce en un aumento de la hidrofobicidad de la red y una mayor relación de hinchamiento a pH alto. Por el contrario, los hidrogeles que tienen unidos grupos básicos, tales como las aminas que al ionizarse provocan la repulsión electrostática entre ellas produciéndose así el efecto del hinchamiento (Bawa & Pillay, 2009).

Los hidrogeles son polímeros tridimensionales “geles que se hinchan”, en disoluciones acuosas sin disolverse en ellas. Cuando un hidrogel se encuentra en un estado de deshidratación, las cadenas poliméricas, se encuentran en un estado de colapso, lo que permite poco margen para la difusión molecular. A medida que el hidrogel se hincha y se alcanza un equilibrio de hinchamiento, la presión del hinchamiento de las cadenas es contrarrestada por las fuerzas de sujeción de las cadenas, o sea, la fuerza de reticulación.

Para hidrogeles sensibles al pH, la diferencia en la concentración de iones móviles en el interior del hidrogel en relación a la solución externa (presión osmótica), con los cambios en el pH del disolvente se impulsa el cambio en el volumen del hidrogel. Poli (ácido acrílico) (PAA), poli (ácido metacrílico), poli (etileno imina), poli (propileno imina), quitosano, poli (L-lisina) y poli (L-histidina) son ejemplos típicos de hidrogeles poliméricos sensibles al pH (Chaterji, Kwon, & Park, 2007).

Dado que la ionización (protonación o desprotonación) rige el hinchamiento de los geles sensibles al pH, es importante entender los factores que afectan los equilibrios de hinchamiento en los hidrogeles iónicos. Estos factores incluyen:

- ❖ La energía libre de la mezcla de las cadenas de la red con el disolvente.
- ❖ La presión osmótica de iones.
- ❖ La respuesta elástica retráctil de la red del gel en expansión.

En otras palabras, un equilibrio adecuado de la hidrofilia y la hidrofobicidad en la estructura molecular de la cadena de polímero, se cree que es el componente clave en el comportamiento de la transición de fase de la red de polímero correspondiente.

Varios métodos han sido utilizados para desarrollar polímeros sensibles al pH con un pka en el rango de 5-8. Mediante la incorporación de fracciones hidrófobas, como los grupos alquilo de la cadena lateral, en el PAA, en el rango de 5-8, se produce un cambio conformacional en el aumento del polímero. Esto se debe a la modificación hidrofóbica de la estructura polimérica, lo cual se traduciría en un aumento de la fuerza de repulsión

electrostática para separar la interacción hidrofóbica del polímero-polímero. (Chaterji, Kwon, & Park, 2007)

El uso de hidrogeles de metacrilato en la biomedicina y la biotecnología ha tenido progresos notables en las últimas décadas. Después del trabajo pionero desarrollado en la década de 1960, los hidrogeles de metacrilato se han aplicado en los sistemas de administración de fármacos, lentes de contacto, tecnología de alimentos y las membranas sintéticas de biosensores. (Pérez, Lopez-Cabarcos, & López-Ruiz, 2006)

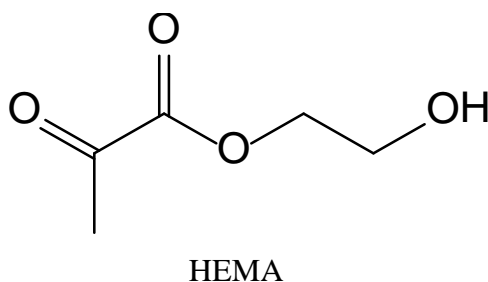


Figura 2. Estructura química del monómero de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA)
El metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), es un monómero hidrosoluble que polimeriza a baja temperatura (20 a 108°C), la presencia de grupos hidroxietil en la cadena principal del polímero confiere una muy buena hidrofobicidad y tiene buena biocompatibilidad. Además, estos grupos pueden ser utilizados para preparar nuevos monómeros. La dureza del polímero poli (2-hidroxietil de metacrilato) (HEMA) puede ser fácilmente modificada mediante la variación de la cantidad de agua durante la preparación del hidrogel (Pérez, Lopez-Cabarcos, & López-Ruiz, 2006).

Los hidrogeles que contienen más del 95% de agua se denominan super absorbentes y tienen alta biocompatibilidad, debido a su alto grado de retención de agua y sus similitudes con la matriz extracelular, tanto física, química y mecánicamente. Además de ser biodegradables. Los hidrogeles se pueden clasificar en diferentes grupos en función de su:

- ❖ Estructura física: amorfo, semicristalino, etc.
- ❖ Carga eléctrica: iónicos (de intercambio) o neutral.

- ❖ Tipo de reticulación: física o químicamente reticulado.
- ❖ Las respuestas a los efectos externos: estímulos sensibles y los insensibles.
- ❖ Origen: natural o sintético.

Los hidrogeles están formados por enlaces cruzados de forma física o química por homopolímeros o copolímeros, se utilizan apropiadamente para dar a las estructuras sus características específicas mecánicas y químicas. La reticulación se puede formar por unión covalente o por interacciones no covalentes. Cuando los geles están reticulados covalentemente se denominan hidrogeles químicos, mientras que los hidrogeles no covalentes se denominan físicos. El entrecruzamiento puede llevarse a cabo después o al mismo tiempo que la copolimerización. Los hidrogeles químicos suelen tener una buena resistencia mecánica pero suelen sufrir de efectos secundarios (Deligkaris, Tadele, Olthuis, & Berg, 2010).

Las células y proteínas, en general, muestran una tendencia de baja adhesión al hidrogel debido a la baja energía libre interfacial de los hidrogeles al entrar en contacto con los fluidos corporales. Uno de los hidrogeles más estudiados en aplicaciones biomédicas es el (PHEMA), un hidrogel termoestable, que no se degrada enzimáticamente, que tampoco es hidrolizado por las soluciones alcalinas o ácidas (Abraham, Brahim, Ishihara, & Guiseppi-Elie, 2005).

Los hidrogeles de PHEMA tienen un gran potencial de sustitución; el ácido acrílico y metacrílico pueden ser sustituidos por ácido itacónico (IA). La ventaja del ácido itacónico es una gran hidrofilia, ésta es dada por dos grupos carboxilo (COOH), cada uno con un pka diferente, de modo que cantidades muy pequeñas de IA, pueden hacer que el hidrogel tenga una muy buena sensibilidad al pH (Tomic, Micic, Filipovic, & Suljvrujic, 2007).

Dado que los geles de PHEMA se consideran hidrogeles no iónicos, la mayoría de los estudios informan que el comportamiento del hinchamiento sensible al pH implica la modificación del PHEMA, ya sea copolimerizándolo con ácidos acrílico o metacrílico o hidrolizándolo parcialmente con un álcali a altas temperaturas. También se han reportado estudios de PHEMA reticulado con tripropilenglicol diacrilato, con diferentes

concentraciones de agente reticulante, evaluándolos a diferentes valores de pH y utilizando al ácido salicílico como fármaco modelo (Ferreira, Vidal, & Gil, 2000).

También se ha buscado que el tamaño de los poros de los hidrogeles de HEMA sea mayor. Los polímeros de este tipo podrían permitir la difusión de solutos diferentes; sin embargo, sus propiedades de transporte están limitadas por el tamaño del poro efectivo, es decir los diámetros de la malla dentro de la matriz del polímero. Estas limitaciones restringen su uso en aplicaciones tales como sistemas de administración de fármacos de moléculas grandes. El aumento en el tamaño del poro efectivo se obtiene mediante la polimerización de monómeros en una matriz sólida que posteriormente se disuelve o se dispersa en agua (Lou, Munro, & Wang, 2004).

Las redes de PHEMA son por lo general preparadas por copolimerización de 2-hidroxietilo (HEMA) y el entrecruzamiento con un agente en presencia de agua. A pesar de que el monómero HEMA es soluble en agua, PHEMA no lo es y tiene una compatibilidad limitada con el solvente. Es bien sabido que la estructura de las redes de PHEMA depende en gran medida del contenido de agua de la mezcla de la polimerización. Hidrogeles visualmente claros han sido reportados sólo en bajas diluciones de agua (40%). Por encima de este punto crítico de dilución se obtienen como consecuencia geles opacos a causa de la separación de fases durante el proceso de polimerización (Kwok, Qiao, & Solomon, 2004).

Los grupos funcionales más utilizados en los hidrogeles pH-sensibles son los grupos carboxilo y piridina. Un grupo carboxilo es un grupo funcional que consiste en un carbonilo y un hidroxilo. A pH por debajo del pka, los grupos carboxilos están protonados predominando las interacciones hidrofóbicas, dando lugar a una contracción del volumen del polímero que contiene los grupos carboxilo. Con un pH elevado, los grupos carboxilos se disocian en iones, resultando en un polímero con una alta densidad de carga provocando la expansión de este mismo. La piridina es un grupo básico (álcali) y a condiciones ácidas los grupos piridina son protonados, dando lugar a repulsiones de carga interna entre los grupos vecinos de piridina protonados, las repulsiones de carga llevan a una expansión de las dimensiones. En valores de pH más altos, los grupos dejan de estar

ionizados, reduciéndose así la repulsión de las cargas, provocando una reducción del volumen del polímero. Esto está representado en las Figuras 3 y 4 de forma más general (Zhao, Nie, Tang, & Sun, 2011).

Tabla 2. Grupos sensibles a los cambios de pH (Katime, 2001).

Grupos aniónicos	Grupos catiónicos
$-\text{COO}^-$	$-\text{N}^+ -$
$-\text{OPO}_3^-$	$-\text{NH}^+$
$-\text{OSO}_3^-$	$-\text{NH}_2^+$
$-\text{SO}_3^-$	$-\text{NH}_3^+$
$-\text{OCS}_2^-$	$-\text{NRNH}_2^+$
$-\text{OPO}_3^{-2}$	$-\text{NR}_2\text{H}^+$
$-\text{PO}_3^{-2}$	$-\text{NR}_3^+$
$-\text{PO}_2^{-2}$	$-\text{S}^+$
$-\text{SiO}_2^{-2}$	$-\text{P}^+ -$

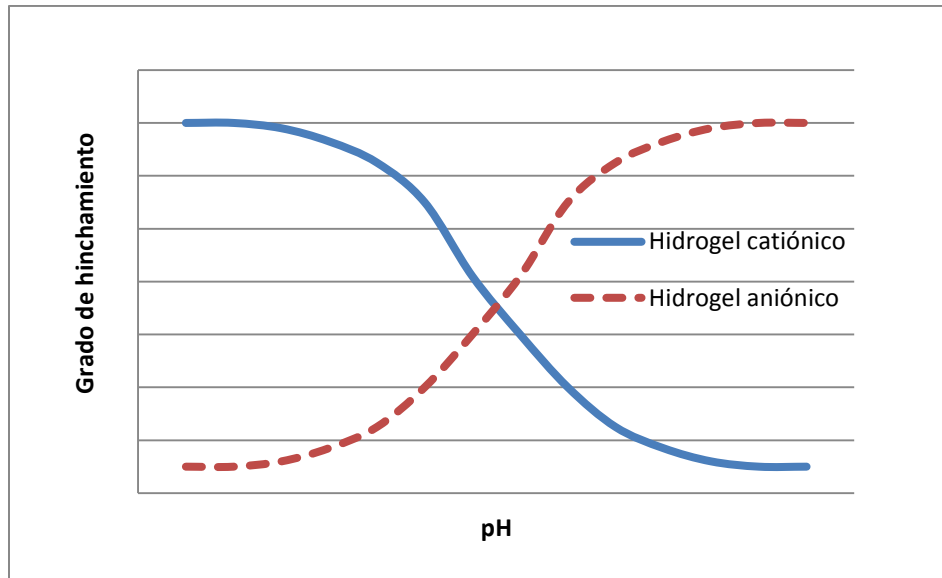


Figura 3. Grado de hinchamiento al equilibrio de los hidrogeles aniónico y catiónicos como una función del pH (Modificada de Mathiowitz, 1999).

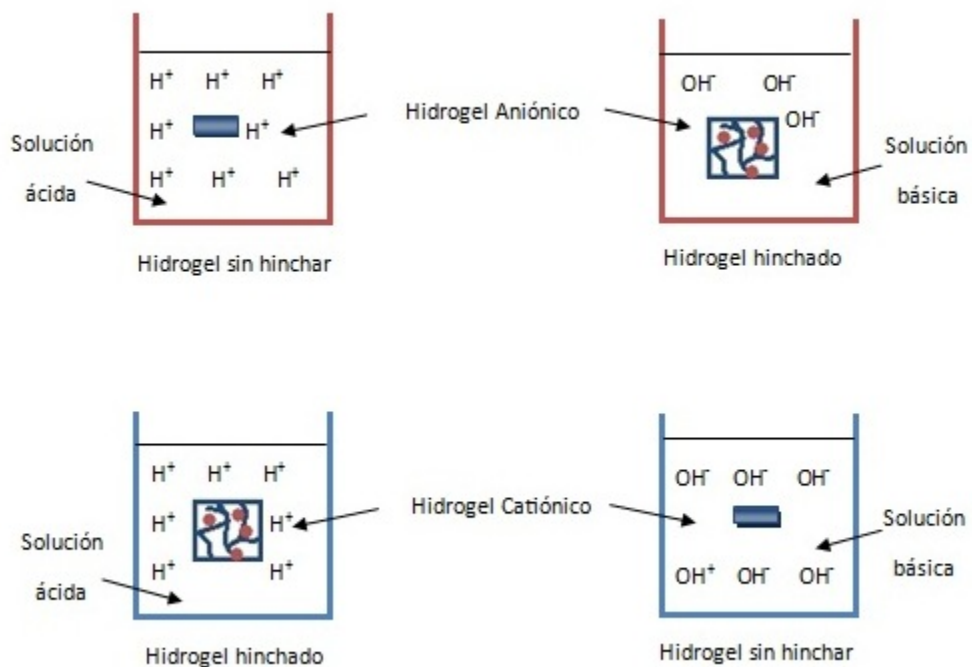


Figura 4. Comportamiento pH sensible de los hidrogeles: **a)** Hidrogel Aniónico, **b)** Hidrogel catiónico (Modificada de Gupta, Vermani, & Garg, 2002).

La liberación de los fármacos a través de hidrogeles depende de factores tales como: el equilibrio hidrofílico/hidrofóbico del hidrogel, el grado de entrecruzamiento y

especialmente el grado de hinchamiento del hidrogel (Vázquez, Gurruchaga, Goñi, & Román, 1997).

La capacidad de absorción de agua, determinada por el estado de hinchamiento al equilibrio, se debe al balance que ocurre entre las fuerzas osmóticas, debidas al agua que entra en la red y a las fuerzas que ejercen las cadenas poliméricas en oposición a esa expansión. El proceso de obtención del hidrogel determina la capacidad de hinchamiento que este tendrá, dado que los espacios que se establezcan entre las redes poliméricas flexibles que se formen en dicho proceso determinará la cantidad de agua que el hidrogel pueda contener (Peñaranda & López, 2009).

Existen diferentes mecanismos por los cuales se pueden liberar los principios activos a partir de hidrogeles. Uno es la difusión, la cual ocurre cuando el fármaco sale o atraviesa el hidrogel, la liberación del fármaco se produce por simple difusión a través del polímero hinchado hacia un ambiente externo, si el proceso de liberación es continuo la cantidad del fármaco contenido en el hidrogel irá disminuyendo conforme va transcurriendo el tiempo.

El sistema hidrogel-fármaco sólido, dentro del polímero es rodeado por una película o membrana del material de liberación controlada. La única estructura que limita la liberación del fármaco eficazmente es la capa del polímero y mientras ésta cubra mejor el fármaco en todas sus dimensiones, el intervalo de difusión del agente activo puede ser bastante estable a lo largo de la vida del sistema de liberación controlada. En los sistemas controlados por difusión, el dispositivo de entrega del fármaco es fundamentalmente estable en el ambiente biológico y no cambia su tamaño durante el hinchamiento. En estos sistemas, las combinaciones elegidas de matrices poliméricas y agentes bioactivos deben permitir la difusión controlada del fármaco dentro del organismo humano y no producir cambios en el polímero (Escobar, Garcia, Zaldivar, & Katime, 2002).

Los hidrogeles hidrofóbicos de polielectrolitos tienen el potencial para mediar la liberación de fármaco de una manera que sea sensible con el pH que lo rodea, cuando se encuentra en estado seco, vítreo, estos son eficaces para impedir la liberación del fármaco, de una

manera que es controlado por el proceso de hinchamiento, el cual depende del pH del medio. Por lo tanto estos geles pueden ser útiles para la estabilización de los fármacos, el enmascaramiento de sabores y la administración a nivel regional en el tracto gastrointestinal (Cornejo-Bravo, Arias-Sánchez, Álvarez-Anguiano, & Siegel, 1995).

La mayoría de los hidrogeles son vítreos en su estado de deshidratación, y la liberación del fármaco generalmente implica la absorción simultánea de agua y desorción del fármaco a través de un mecanismo de hinchamiento controlado. Uno de los factores que controla la velocidad de la administración de fármacos es la resistencia del polímero a un aumento del volumen y cambio en la forma. Cuando entra en contacto el hidrogel con el agua o cualquier otro medio termodinámicamente compatible, inicia la penetración del disolvente en los espacios libres en la superficie entre las cadenas macromoleculares. El movimiento de las moléculas del disolvente en la matriz seca del polímero se lleva a cabo con un frente de velocidad bien definido y con un aumento simultáneo en el espesor de la región hinchada (Gupta, Vermani, & Garg, 2002).

La liberación de un fármaco incorporado en un sistema polimérico se lleva a cabo por la migración de los solutos en el medio que rodea el sistema de difusión molecular a través de microporos de la matriz polimérica, esto hace que la solubilidad del soluto en el polímero sea un factor importante en el control de la migración. La difusión del fármaco de los sistemas monolíticos puede ser analizada utilizando la segunda ley de Fick de difusión (Tomic, Micic, Filipovic, & Suljvrujic, 2007).

2.1.2. Sistemas poliméricos de liberación controlada

Tradicionalmente los sistemas poliméricos de liberación controlada se han clasificado en dos tipos, de “Matriz” y de “Reservorio”. Los sistemas tipo matriz son los más comúnmente empleados debido a su facilidad en el desarrollo, rentabilidad y mejor rendimiento. Sin embargo, estos sistemas tienden a seguir el modelo de Higuchi, donde la liberación del fármaco es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. Esto nos lleva a que la velocidad de liberación no sea uniforme, disminuyendo continuamente desde el principio y más adelante con rapidez. La principal ventaja de utilizar hidrogeles para

liberación controlada de fármacos se encuentra en que la velocidad de liberación permanece casi constante (Gupta, Vermani, & Garg, 2002).

La red tridimensional del polímero es estabilizada por el agente entrecruzante el cual puede presentar enlaces covalentes, cargas complejas, enlaces de hidrógeno, Van der Waals o interacciones hidrófobas. El grado de entrecruzamiento de un hidrogel determina sus propiedades de hinchamiento y, por tanto, su aplicabilidad (García, y otros, 2003) .

En la literatura hay varios trabajos reportados como el de D. Escobar, N.Bada, Casquero, E.Hernández, & I.Katime, quienes trabajaron con hidrogeles de ácido metacrílico utilizando como agente entrecruzante la N,N-metilen-bis-acrilamida. Se indica que a pH de 1.2 a 8.5 aumenta el hinchamiento de la matriz a causa de la ionización de la misma permitiendo que se la liberación del fármaco aumente (García, y otros, 2004).

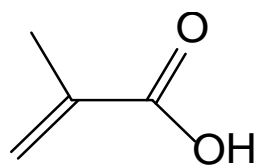
En otro artículo de Panic y colaboradores se estudió el efecto de la concentración del agente entrecruzante, mediante la variación de la N,N- metilenbisacrilamida, observando que a mayor concentración de agente reticulante, el hinchamiento del hidrogel fue menor, esto debido a que aumento la densidad del xerogel (hidrogel totalmente seco) por aumento del grado de reticulación, así como del número de cadenas elásticamente eficaces (Panic, Adnadjevic, Velickovic, & Jovanovic, 2010).

El poli ácido metacrílico (PMAA) y sus derivados han sido ampliamente aplicados a los productos farmacéuticos, como agentes de recubrimiento entérico sensible al pH, para poder controlar la liberación del fármaco administrado por vía oral (Tajiri, Morita, & Ozaki, 2009).

En la tabla 3 se muestran las propiedades físicas del ácido metacrílico y su estructura.

Tabla 3. Propiedades del ácido metacrílico (Mark, 2003)

Propiedad	Ácido metacrílico
Peso molecular	86.10
Punto de fusión (°C)	14
Punto de ebullición a 101 kPa (°C)	159-163
Presión de vapor a 25°C, kPa (°C)	0.13
Densidad a 25°C (g/mL)	1.015
Calor de vaporización (J/g)	418
Calor de polimerización (kJ/g)	0.657
Calor de polimerización (kJ/mol)	56.32
Capacidad calorífica 25°C, (J/(g°C))	2.1
Índice de refracción	1.4288
Viscosidad a 25°C, mPa s	1.3
Tensión superficial a 25°C (mN/m =din/cm)	26.5
Solubilidad en agua	Miscible
Temperatura de autoignición (°C)	400



Ácido metacrílico

Figura 5. Estructura del ácido metacrílico

El ácido metacrílico ha sido estudiado por diversos autores para la administración de fármacos, en la tabla 4 se muestran algunos ejemplos de los fármacos que se han estudiado para administrarse en un hidrogel.

Tabla 4. Fármacos que han sido utilizados con hidrogel de ácido metacrílico o con algún copolímero.

Fármaco	Agente entrecruzante	Homopolímero	Autores
Clorhidrato de metoclopramida	N,N-metilen-bis-acrilamida (MBA)	Ácido metacrílico	(García, y otros, 2004)
Glibenclamida	Metacriloil oxietil	Ácido metacrílico y HEMA	(Razem & Katusin-Razem, 2007)
Ibuprofeno	N,N-metilen-bis-acrilamida (MBA)	Acrilamida y ácido metacrílico	(Corrales Zuluaga, Valderruten, & Muñoz, 2006)
Metoclopramida		HEMA y ácido metacrílico	(Bettini, Colombo, & Peppas, 1995)
Teofilina		HEMA y ácido metacrílico	(Bettini, Colombo, & Peppas, 1995)
Ácido salicílico	Etilen glicol di-metacrilato (EGDM)	Ácido metacrílico y Metil metacrilato	(Cornejo-Bravo, Ganem-Quintanar, Piñón-Segundo, Quintanar-Guerrero, & Serrano-Medina, 2011)

El PMAA y sus derivados han sido ampliamente aplicados en productos farmacéuticos como un agente de revestimiento entérico sensible al pH (Tajiri, Morita, & Ozaki, 2009).

2.1.3. Administración oral

La vía oral sigue siendo la vía más considerada para la administración de medicamentos, algunas de las razones por las cuales se da este hecho, son la fácil administración así como que el paciente tiene un control total de la misma. Sin embargo, debido a las diferencias que existen en la fisiología del cuerpo, algunas formas de dosificación deben adaptarse a un órgano específico, o incluso a una parte del órgano. La liberación controlada del fármaco en el sitio de acción es, generalmente, controlada por factores ambientales presentes en esa zona, tales como lo son el pH o las enzimas.

La entrega de fármacos en el estómago se aprovecha de varias funciones, en particular los relacionados con su fisiología, tales como son la movilidad, el tiempo de vaciado gástrico y su pH bajo.

La absorción se produce en el estómago y en la porción proximal del intestino delgado, donde existe una gran superficie de absorción. Para que se dé la absorción el fármaco debe estar en su forma liposoluble es decir; no polar o no ionizada. De este modo puede pasar a través de la membrana lipídica de las células intestinales.

El pH también modifica la absorción de los fármacos. Los que son ácidos (donadores de protones) tienden a ionizarse en un medio alcalino, mientras que las bases tienden a hacerlo en un medio ácido. En ocasiones el fármaco se inactiva por el pH ácido del estómago, por lo que no puede administrarse por esta vía. Algunos fármacos que irritan la mucosa gástrica o que se inactivan por el ácido se preparan a veces en tabletas o cápsulas con cubiertas entéricas (que solo se destruye al llegar al intestino), de forma que atraviesan el estómago sin modificarse ni causar irritación (Mosquera & Galdos, 2005).

2.1.3.1 Anatomía del sistema digestivo

El aparato digestivo es un conjunto de órganos que forman un tubo continuo desde la boca hasta el ano, al que se asocian dos importantes glándulas, el hígado y el páncreas. Su función es la transformación de los alimentos complejos de modo que puedan absorberse y utilizarse por el organismo, suministrando un aporte continuo de agua, electrolitos y nutrientes. Las funciones de dicho sistema se cumplen mediante tres procesos fundamentales:

- Transporte y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo. Para un procesamiento óptimo de los alimentos en el tubo digestivo, es crítico el tiempo durante el que dicho alimento permanece en cada parte del mismo.
- Secreción. Las glándulas secretoras se encuentran a lo largo del tubo digestivo, secretan enzimas digestivas y moco lubricante protector.

- Digestión y absorción. Con excepción de algunos minerales y vitaminas, se puede decir que el cuerpo vive de carbohidratos, grasas y proteínas. Sin embargo, ninguno de ellos puede absorberse como tal, por lo que carecen de valor nutritivo mientras que no sean digeridos.

El aparato digestivo presenta las siguientes estructuras: boca, esófago, estómago, hígado, vesícula biliar, páncreas, duodeno, yeyuno, íleon colon y ano, la Figura 6 muestra una representación gráfica del aparato digestivo. Cada una de estas partes se adapta a sus funciones específicas, algunas de simple paso del alimento, como el esófago, otras de almacenamiento, como el estómago, y otras para su digestión y absorción como en el intestino delgado (Cheshire & Long, 2004) .

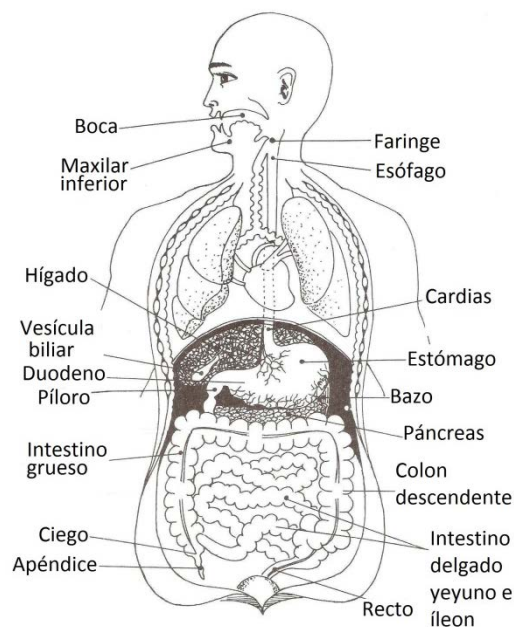


Figura 6. Representación esquemática del sistema digestivo.

El sistema digestivo comienza en la boca, la cual está revestida por un epitelio estratificado escamoso sobre una mucosa que contiene colágeno, fibras elásticas y glándulas salivales menores y algunas glándulas sebáceas. El pH de la boca está dado por la saliva, la cantidad media de secreción de saliva es de 1-2 L/día. La composición de la saliva varía según el lugar y el ritmo de producción; los componentes principales son agua proteínas y electrolitos. Los principales electrolitos son el sodio (Na^+), ion bicarbonato

(HCO^{-3}), cloruro (Cl^{-}) y el potasio (K^{+}) cuyas concentraciones varían según la velocidad de flujo más elevada. En conjuntos la saliva es hipotónica y alcalina, aunque el pH exacto varía según el flujo (Cheshire & Long, 2004).

El esófago se encarga de unir el estómago con la faringe. El esófago realiza su función de transporte gracias a un tono basal y a una serie de contracciones peristálticas, estas transportan el bolo alimenticio a lo largo del esófago y este proceso dura aproximadamente 10 segundos.

El estómago es un órgano muscular que mezcla los alimentos con los jugos digestivos para formar el quimo. Este recibe el bolo alimenticio desde el esófago y libera su contenido al duodeno. Actúa como reservorio alimentario debido a su enorme distensibilidad con capacidad de almacenar hasta 2-3 L de alimentos. La pared del estómago es impermeable a la mayoría de las sustancias, aunque a través de ella pueden absorberse alcohol, agua, sales y algunos fármacos. En él se encuentran las células parietales u oxínticas, estas son las que secretan el HCl a través de la bomba de protones ($\text{H}^{+}\text{K}^{+}\text{ATPasa}$). Por cada ión hidrógeno que pasa a la cavidad gástrica se libera un ión bicarbonato a la circulación venosa del estómago. El pH estomacal es aproximadamente de 1-3, por lo cual el estómago tiene varios mecanismos de defensa, como lo es el moco gástrico, los iones bicarbonato que se encargan de crear un gradiente de pH y neutralizan gradualmente el HCl, la barrera mucosa gástrica (células epiteliales) y el flujo sanguíneo.

El intestino se extiende desde el estómago hasta el colon; tiene unos 6-7 m de longitud. Consta de duodeno, yeyuno e íleon y es responsable de la absorción de la mayoría de los nutrientes. Al intestino delgado, principalmente al duodeno, se vierten una diversidad de secreciones, como la bilis y el jugo pancreático. En el duodeno es donde principalmente se realiza la digestión de proteínas, lípidos, ácidos, nucleicos y carbohidratos. A lo largo de todo el intestino delgado se presentan varios valores de pH, estos valores se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. El pH en el intestino delgado en seres humanos sanos en estado de ayuno y postprandial (Aulton, 2004).

Localización	pH en ayunas	pH postprandial
Duodeno	5.0 - 6.5	5.0 - 5.5
Yeyuno	4.4 - 6.5	5.2 - 6.2
Íleon	6.5 - 7.4	6.8 - 8.0

El intestino grueso se extiende desde la unión ileocecal hasta el ano y tiene 1.5 m de longitud. Se puede dividir en 5 secciones: El ciego, apéndice, colon, sigma, recto y canal anal.

2.1.3.2 pH gastrointestinal.

El pH de los líquidos varía considerablemente a lo largo del tubo digestivo. El líquido gástrico es muy ácido, con un pH habitual que va de 1 - 3.5 en individuos sanos en ayunas. Tras la ingestión de alimentos el pH se hace menos ácido, en mayor o menor grado según la composición de la comida. Los pH gástricos típicos tras una comida son de 3 - 7. En función de la cantidad de alimentos, el pH gástrico vuelve a los niveles en ayuno en 2 - 3 horas. Por lo tanto, solo las formulaciones ingeridas con la comida o poco después encontrarán estas cifras de pH más elevado (Aulton, 2004).

El pH intestinal es más elevado que el pH gástrico debido a la neutralización del ácido gástrico por los iones bicarbonato secretados por el páncreas al intestino delgado. El pH desciende nuevamente en el colon; esto por acción de las enzimas bacterianas, las cuales descomponen los carbohidratos no digeridos en ácidos de cadenas cortas lo que ocasiona que el pH del colon disminuya a alrededor de 6.5 (Aulton, 2004).

2.1.4. Ketorolaco trometamina

El ketorolaco trometamina es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), potente, cuya administración conlleva muchos riesgos. Su uso está indicado en el manejo a corto plazo, del dolor agudo moderadamente severo, que requiere analgésicos a nivel de

opioides. No está indicado para condiciones de dolor leve ni crónico (Velázquez Nava, 2006).

El KT, cuya estructura química pertenece al grupo de de los AINEs que contienen un grupo pirrol (se muestra en la Figura 7). El KT bloquea a las ciclooxigenasas (COXs) de una manera no selectiva, posee un potente efecto analgésico y una acción antiinflamatoria moderada (Butron-López, y otros, 2005).

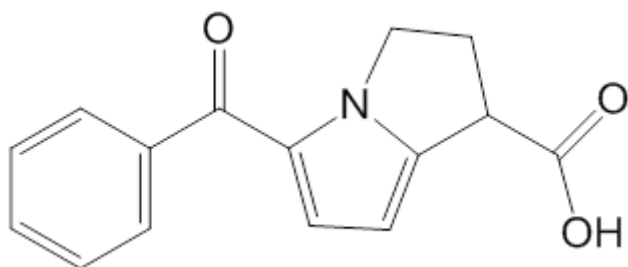


Figura 7. Estructura química del ketorolaco trometamina

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINE pueden explicarse por su efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico en prostaglandinas (PG), las cuales son protectores de la mucosa gástrica, las prostaglandinas estimulan la secreción del moco del estómago. Los AINE lesionan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes: a) un efecto local agudo, que es dependiente del pH y varía con la presentación farmacéutica utilizada y b) un efecto sistémico, que es menos específico que la preparación utilizada y ocurre sin el contacto del AINE con la mucosa (Flórez, 1998)

El uso de este fármaco, puede producir hemorragia gastrointestinal, rectorragia, náusea, úlcera péptica, dispepsia, diarrea, dolor gastrointestinal, flatulencia, constipación, disfunción hepática, sensación de plenitud, estomatitis, vómito, gastritis y eructos, hepatitis, ictericia colestásica, insuficiencia hepática, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa (Velázquez Nava, 2006). La solubilidad en agua del KT es de 200 g/L (Ash, y otros, 1997).

2.2. Modelos matemáticos

2.2.1 Ecuación de Higuchi

Higuchi propuso un modelo matemático ampliamente utilizado para describir el proceso empírico de la liberación de fármacos, el cual cumple con la ley de Fick y se representa de la siguiente forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H * t^{1/2} \quad \text{Ecuación (1)}$$

Donde $\frac{M_t}{M_\infty}$ es la fracción de fármaco liberada en un tiempo t y k_H es la constante de velocidad de liberación, esta constante tiene en cuenta las variables de diseño del sistema. Para que este modelo sea aplicable deben verificarse las condiciones siguientes:

- a) La concentración inicial de fármaco en el sistema (hidrogel) es mayor que la solubilidad de este.
- b) El análisis matemático se basa en una difusión unidimensional (de esta manera se desprecia el efecto del contorno).
- c) El tamaño de las partículas del fármaco es tal que el diámetro de esta se desprecia frente al espesor del sistema.
- d) Es despreciable el hinchamiento y la disolución del sistema.
- e) La difusividad del fármaco es constante.
- f) Durante todo el proceso de liberación se mantienen condiciones *sink* (esto implica que el volumen del medio de disolución es al menos 5 veces mayor al volumen de saturación).

Existen diferentes publicaciones que señalan que la liberación de fármacos incluidos en hidrogeles puede ser analizada de acuerdo con el modelo de Higuchi. (Luo, Zhang, Wei, Liu, & Chen, 2009); (Serra, Doménech, & Peppas, 2006); (Rinaki, Valsami, & Macheras, 2003).

Recientemente, Siepmann y Peppas publicaron una revisión sobre la ecuación de Higuchi y sus aplicaciones; los autores indican algunas razones por las cuales no es recomendable

utilizar este modelo para analizar la liberación de fármacos a partir de sistemas hinchables (Siepmann & Peppas, 2011). Algunas de las limitantes indicadas son: el uso de una ecuación basada en un análisis unidimensional, el usar un coeficiente de difusión constante cuando en realidad éste es variable debido al hinchamiento, en general, no debe considerarse el proceso de liberación del fármaco como un proceso de difusión único ya que en realidad es un proceso que depende de varios factores.

2.2.2. Ecuación de Peppas

Por otro lado, Korsmeyer y Peppas propusieron un modelo matemático que es generalmente lineal para valores de $M_t/M_\infty < 0.6$. Este modelo intenta explicar mecanismos de liberación de fármacos donde no se presenta erosión y/o disolución de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi que se expresa como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k * t^n \quad \text{Ecuación (2)}$$

Donde k es la constante de liberación del fármaco que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación (toma en cuenta la forma de la matriz) y n es el exponente que indica el mecanismo el cual ocurre la liberación del fármaco. El valor del exponente n indica si el fenómeno de liberación del fármaco es del tipo fickiano ($n = 0.5$) y si es no fickiano o anómalo n toma valores de 0.5 a 1, cuando n es igual a 1 el mecanismo de liberación del fármaco depende del proceso de la relajación de las cadenas poliméricas (Andreetta, 2003). Estos valores son para geometrías del tipo Película. Para geometrías esféricas y cilíndricas fueron calculados diferentes valores de n .

Tabla 6.-Valores del exponente n para diferentes geometrías (Andreetta, 2003 y Mathiowitz 1999).

Película	Cilindro	Esférica	Mecanismo de liberación	Dependencia del tiempo
0.5	0.45	0.43	Difusión Fickiana	$t^{1/2}$
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Difusión Anómala	t^{n-1}
1.0	0.89	0.85	Transporte Caso II	Independiente del tiempo

El otro caso se presenta cuando al hincharse el gel se da una expansión dinámica, la cual involucra que el hidrogel pase de un estado semirrígido a otro más flexible, llamado “transporte caso II”, es decir se toma en cuenta la difusión del fármaco y también la relajación del hidrogel (Andreetta, 2003).

III. Objetivos

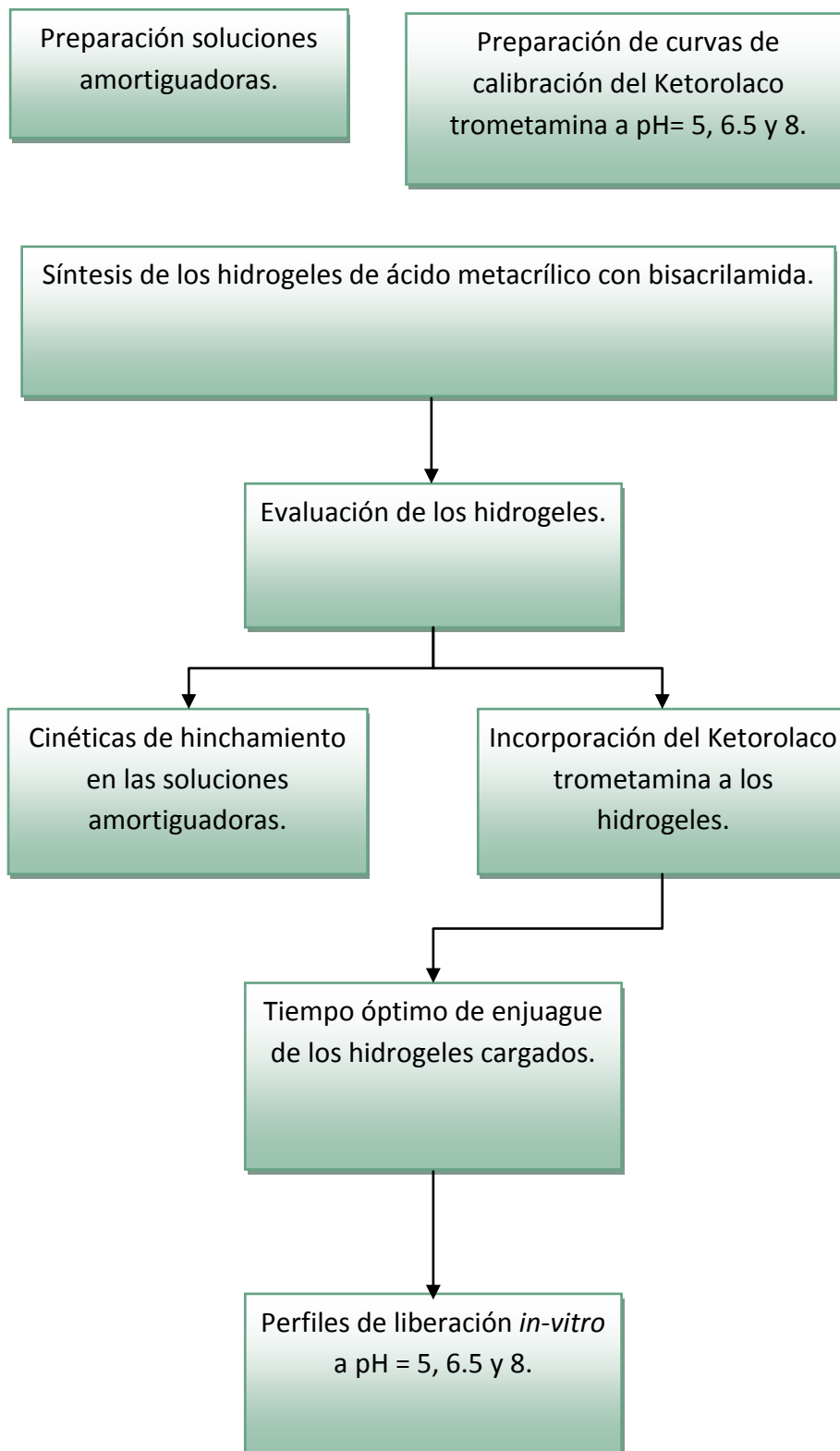
3.1 Objetivo general:

1. Desarrollar un sistema de liberación modificada usando hidrogeles de ácido metacrílico sensibles al pH.

3.2 Objetivos particulares:

1. Evaluar la cinética de hinchamiento de los hidrogeles de ácido metacrílico en soluciones amortiguadores que tengan un pH intestinal (5, 6.5 y 8).
2. Incorporar ketorolaco trometamina en los hidrogeles pH sensibles por el método de hinchamiento seco.
3. Determinar el perfil de liberación *in vitro* del ketorolaco trometamina contenido en los hidrogeles a diferentes pH's (5, 6.5 y 8).
4. Determinar el efecto del pH en los hidrogeles sobre la velocidad de liberación del ketorolaco trometamina.

IV. Diagrama de flujo



V. Parte experimental

5.1 Reactivos:

- Ácido clorhídrico (Fermont)
- Agua Bi-destilada
- Fosfato monobásico de potasio (Fermont)
- Hidróxido de sodio (Fermont)
- Ketorolaco trometamina (Globe Chemicals México)
- Solución amortiguadora de referencia pH = 7 (HYCEL)
- Solución amortiguadora de referencia pH = 4-01 (HYCEL)

5.2 Equipos

- Balanza analítica VELAB modelo VE-204 (México)
- Baño con agitación horizontal Dubnoff Digital Microprocessado Quimis (Brasil)
- Espectrofotómetro Thermo Scientific Genesys 10 S UV-VIS (USA)
- Agitador magnético modelo q261A11 (Brasil)
- Potenciómetro HANNA Instruments modelo HI 2211 (Rumania)

5.3 Material

- Agitador de vidrio
- Agitador magnético
- Celda de cuarzo para espectrofotómetro
- Cronómetro
- Espátula
- Gradilla
- Matraces volumétricos de 10, 50, 250, 500 y 1000 mL.
- Perilla de 3 pasos
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 10 mL
- Piseta

- Probeta de 100 mL
- Tubos de ensaye
- Vasos de precipitado de 100 mL, 250 mL y 1 L

5.4. Metodología

5.4.1. Síntesis del hidrogel poli (ácido metacrílico) (PMAA)

Los hidrogeles fueron preparados por el grupo de investigación del coasesor de la tesis, el Dr. José Manuel Cornejo Bravo, en la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California.

El proceso se resume a continuación: Al ácido metacrílico se le eliminó el inhibidor al pasarlo por una columna de removedor de inhibidor (hidroxiquinona y metilhidroxiquinona) de Aldrich Chemical Co. El iniciador azobisisobutironitrilo (AIBN) fue recrystalizado en metanol. La metilenbisacrilamida fue utilizada tal como fue recibida.

Las placas de vidrio utilizadas para el molde fueron silinizadas con una solución de diclorodimetilsilano al 2 % en tolueno. Para preparar geles con 5 % de entrecruzante se mezclaron 10 g de ácido metacrílico, 1g de metilenbisacrilamida y 0.2 g de AIBN y se les burbujeo argón por 30 minutos para eliminar el oxígeno disuelto. La mezcla de reacción se colocó en el molde formado por dos placas de vidrio separadas por un tubo de silicona 1 mm de diámetro el cual funciona como espaciador entre las placas estas se mantuvieron unidas por una pinza para papel. Los moldes se colocaron en una estufa de vacío la cual se llenó con argón y se polimerizó a 60 °C por 24 horas. Posteriormente, las láminas de gel formadas fueron lavadas con agua destilada por varios días y luego con metanol, para luego secar el aire y finalmente a vacío a 40 °C.

5.4.2. Preparación de las Soluciones amortiguadoras

La preparación de las diferentes soluciones amortiguadoras fueron elaboradas conforme a al Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, octava edición.

5.4.2.1. Fosfatos pH 5.0:

Pesar 1.36 g de fosfato monobásico de potasio, pasar a un matraz volumétrico de 1000 mL, conteniendo 800 mL de agua, agitar mecánicamente hasta disolución, si es necesario ajustar el pH a 5.0 con solución de hidróxido de sodio 0.2 M, llevar al aforo con agua y mezclar.

5.4.2.2. Fosfatos pH 6.5:

En un matraz volumétrico de 1000 mL, mezclar 250 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M y 75-100 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M. Llevar a volumen con agua.

5.4.2.3. Fosfatos pH 8.0:

En un matraz volumétrico de 1000 mL, mezclar 250 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M con 234 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M. Llevar a volumen con agua

5.4.3. Determinación de la longitud de máxima absorción del ketorolaco trometamina

Se preparó una solución stock cuya concentración era de 0.1 mg/mL de ketorolaco trometamina, de esta solución se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó con la solución amortiguadora a un volumen de 10 ml para obtener una concentración de 0.01mg/mL, a esta solución se le realizó un barrido de 200 a 400 nm. Este procedimiento se aplicó con cada una de las soluciones amortiguadoras.

5.4.4. Detección de interferencias o residuos dentro del hidrogel

Se colocaron en un frasco ámbar 30 mL de agua destilada, el frasco se colocó en un baño de agua para tenerlo a una temperatura de 37°C, posteriormente se agregó el disco del hidrogel y se tomó una alícuota de 3 mL a diferentes tiempos (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, y 480 minutos), después de cada muestreo se repusieron los 3 mL con medio fresco. Las muestras se llevaron al espectrofotómetro para realizar un barrido desde los 200 a los 400 nm.

5.4.5. Curva de calibración

La curva de calibración se realizó con una solución stock con una concentración de 0.05 mg/mL. Para esto se tomaron los siguientes volúmenes por triplicado 2, 4, 6, 8 y 10 mL de la solución stock llevándolos a un volumen de 10 ml con la solución amortiguadora. La curva se realizó para cada pH al cual se trabajó.

Para corroborar que las soluciones amortiguadoras no interfieren con la cuantificación del ketorolaco trometamina se corrieron barridos de cada solución amortiguadora, desde los 200 a los 400 nm.

5.4.6. Carga de los hidrogeles con ketorolaco trometamina

Se preparó una solución de ketorolaco trometamina, se pesaron 125 mg del fármaco y se disolvieron en la mínima cantidad de agua, posteriormente se llevó a un volumen de 20 mL y se transvasaron a un frasco color ámbar el cual se llevó a una temperatura de 37°C, se colocó un hidrogel en forma de disco el cual previamente fue pesado y etiquetado. Este procedimiento se realizó para cada uno de los discos. Los discos quedaron cargándose por 72 h.

Pasadas las 72 h se dejaron secar a temperatura ambiente por 60 horas.

5.4.7. Cinéticas de Hinchamiento de los hidrogeles

Se llevaron a cabo colocando en un frasco de color ámbar 30 mL de solución amortiguadora de pH=5, este se colocó en un baño maría y se llevo a una temperatura de 37°C la cual se mantuvo constante durante toda la cinética de hinchamiento, una vez que la solución amortiguadora dentro del frasco estaba a la temperatura se colocó el hidrogel y este se sacó y se pesó a los 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 min. Las pruebas se realizaron por triplicado para cada pH.

5.4.8. Determinación de tiempo de enjuague de los hidrogeles ya cargados

Los hidrogeles una vez cargados, eran enjuagados antes de realizar los perfiles de liberación para eliminar, si existían, cristales depositados sobre al superficie del hidrogel. Esta se realizó a un pH=5. Se llevó a cabo enjuagando con agua al hidrogel previamente a 15, 20, 30 y 60 s y posteriormente se realizó un perfil de liberación.

5.4.9. Perfiles de liberación

Se llevaron a cabo colocando en un frasco de color ámbar 50 mL de solución amortiguadora de pH=5, este se colocó en un baño maría con agitación horizontal y se llevó a una temperatura de 37 °C la cual se mantuvo constante durante todo el perfil. Se colocó el hidrogel y se tomaron muestras de 3 mL a diferentes tiempos (0, 15, 30, 45, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660 y 720 minutos), después de tomar cada muestra se reponían los 3 mL con solución amortiguadora de pH=5. Las muestras tomadas se leyeron a 325 nm. Las evaluaciones se realizaron por triplicado para cada uno de los pH de trabajo. En algunas muestras la absorbancias eran demasiado elevadas por lo cual se hizo una dilución 1:10.

VI. Resultados y discusión

6.1. Determinación de la longitud de máxima absorción del ketorolaco trometamina

En el Gráfico 1 se muestran los barridos para la determinación de la longitud de onda de máxima absorción del KT, donde claramente se observa que la longitud de máxima absorción está entre 320-330 nm, en la Tabla A1 del anexo de resultados se observa que para los 3 pH's, la longitud de máxima absorción es de 325 nm. Esta longitud es la misma que indican Moffat y colaboradores (Moffat, Osselton, & Widdop, 2004), para cuantificar el KT por espectrofotometría.

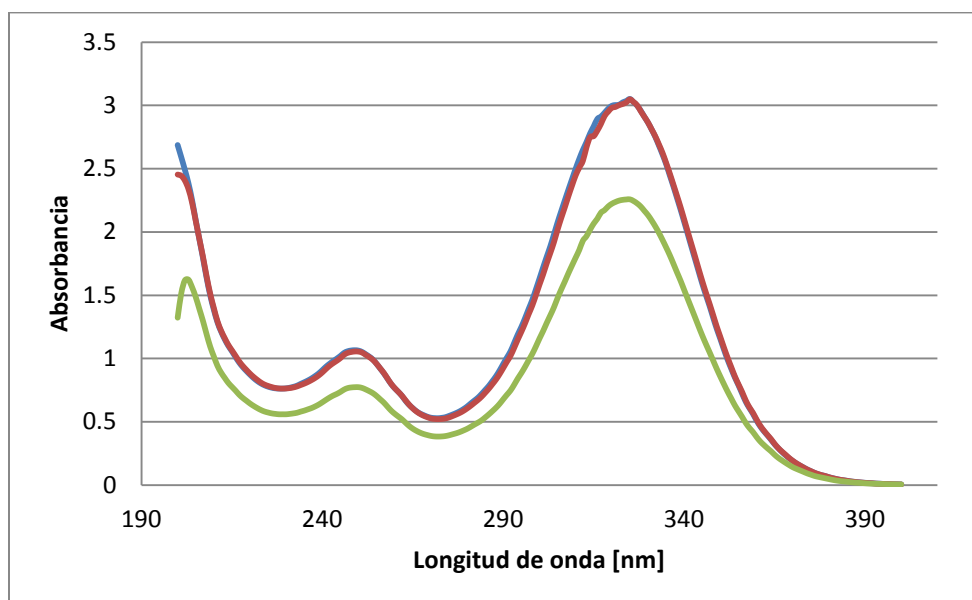


Gráfico 1. Barridos espectrofotométricos de ketorolaco trometamina para la determinación de la longitud de máxima absorción a los 3 diferentes pH's de trabajo. (●) pH =5, (●) pH=6.5, (●) pH=8.

Se evaluó una cinética de hinchamiento a un hidrogel; esta se realizó con agua como medio de disolución y la finalidad de la prueba fue buscar posibles interferencias o residuos que se hayan quedado durante la elaboración del disco de hidrogel y que interfieran con la cuantificación del principio activo. A cada tiempo que se muestreo se realizó un barrido en un rango que va de 200 a 400 nm obteniéndose los resultados de la

Tabla A2 del anexo. En el Gráfico 2a podemos comprobar que el gel no liberó residuo alguno que cause interferencia con el KT, ya que a una longitud de 325 nm prácticamente no da una absorbancia, es decir, no hay interferencia alguna a esa longitud de onda. Las señales que se aprecian en el gráfico son los barridos del KT a los diferentes pH's. Se realizó una ampliación del gráfico para observar mejor en que longitudes de ondas se registra una lectura.

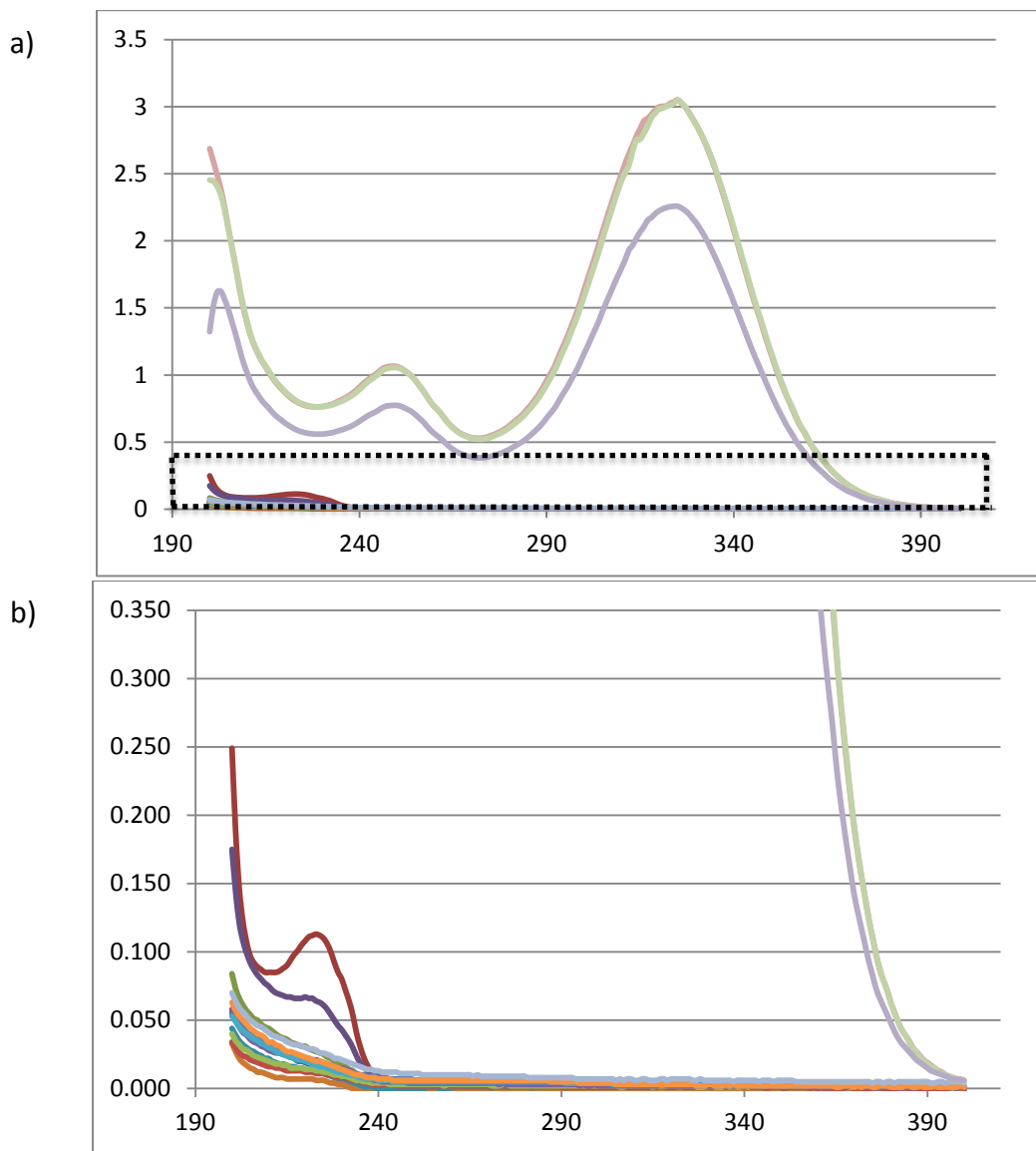


Gráfico 2.a) Barridos en busca de interferencias o residuos en el hidrogel. (-) t=0, (-) t=15, (-) t=30, (-) t=45, (-) t=60, (-) t=90, (-) t=120, (-) t=180, (-) t=240, (-) t=300, (-) t=360, (-) t=420, (-) t=480, (-) pH=5, (-) pH=6.5, (-) pH=8. En el gráfico inferior b) se aprecia una ampliación del gráfico superior.

6.2. Curva de calibración

Las curvas de calibración se hicieron para poder cuantificar la cantidad de KT liberado a partir de los hidrogeles. Se obtuvo una curva para cada pH de trabajo y se le aplicó un análisis de regresión lineal para comprobar estadísticamente si el intercepto de cada curva pasa por 0, esto con un nivel de confianza del 95%. Estos análisis se encuentran en el anexo (Tablas A4, A6 y A8). En estas mismas Tablas se encuentran los coeficientes de correlación y de determinación, siendo estos muy cercanos a la unidad en los 3 casos.

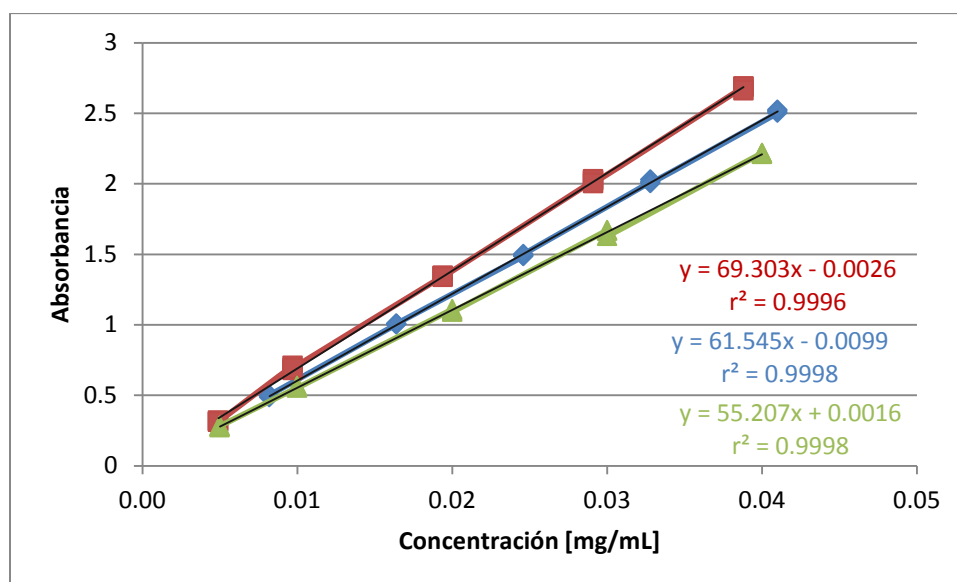


Gráfico 3. Curvas de calibración a 3 diferentes pH's: (—) pH = 5, (—) pH = 6.5, (—) pH = 8; n=3.

6.3. Cinética de Hinchamiento

El grado de hinchamiento de los hidrogeles a los 3 pH's se analizó de la misma forma que Ferreira y colaboradores (Ferreira, Vidal, & Gil, 2000) evaluaron el hinchamiento de geles de HEMA a diferentes pH's. Las determinaciones se hicieron gravimétricamente y para el análisis de los datos obtenidos se utilizó la siguiente ecuación:

$$W_t = \frac{(W_s - W_d)}{W_s} \times 100 \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde W_s Es el peso del gel hinchado y W_d es el peso del gel seco, se multiplica por 100 para expresarlo en porcentaje.

Los resultados obtenidos del análisis fueron graficados y se muestran en los Gráficos 4, 5 y 6.

En el Gráfico 4 se puede ver que el porcentaje de hinchamiento que alcanzó el hidrogel a un pH de 8 fue de 90%, presentando un comportamiento muy similar entre las 3 muestras. Se logró el equilibrio de hinchamiento en las primeras 24 horas de la cinética.

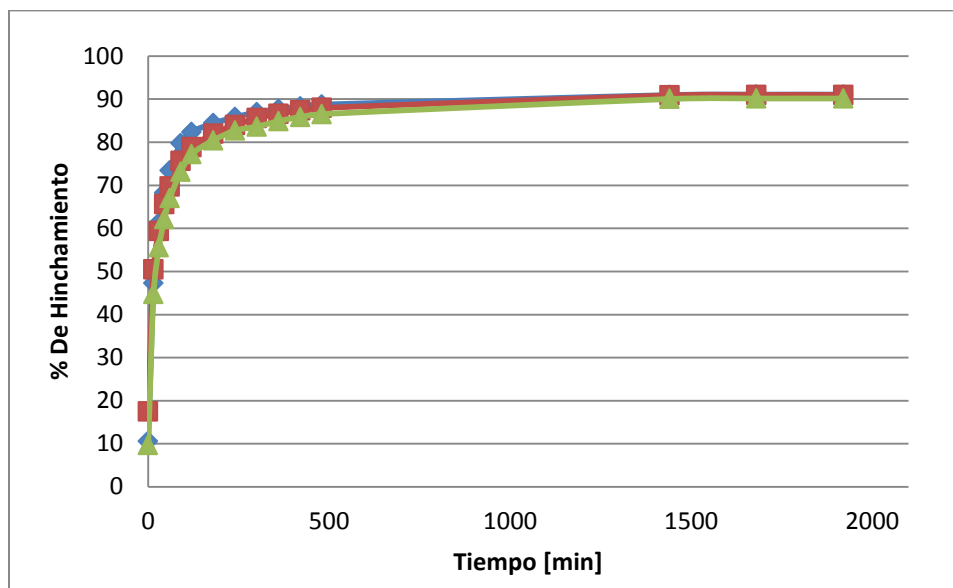


Gráfico 4. Cinética de hinchamiento a un pH de 8 (triplicado).

En el Gráfico 5 se puede observar que el hinchamiento a un pH de 6.5 llegó hasta un 88%, además de que se alcanzó el hinchamiento al equilibrio dentro de las primeras 24 Horas (1440 minutos).

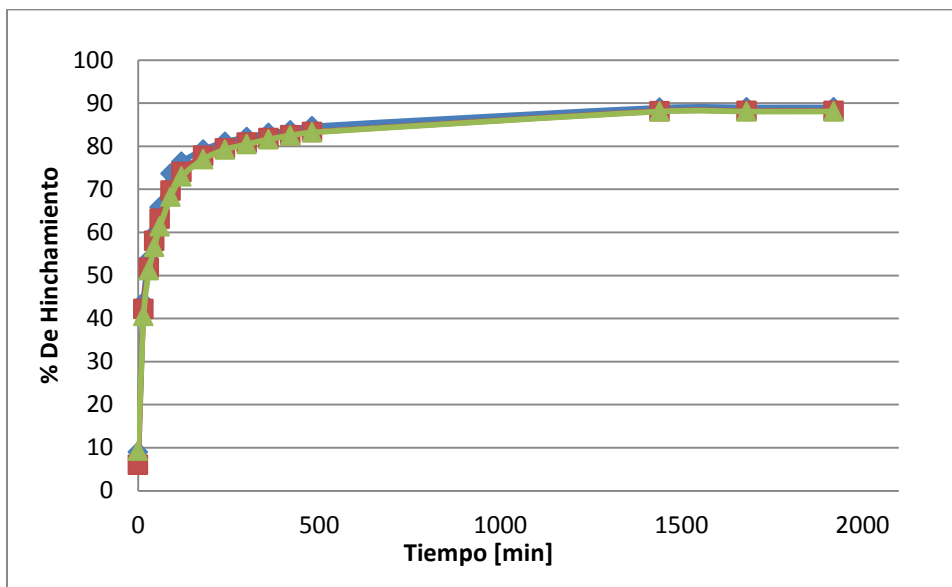


Gráfico 5. Cinética de hinchamiento a un pH de 6.5 (triplicado).

En el Gráfico 6 podemos apreciar que a un pH de 5 el hinchamiento del gel fue menor que para los otros dos pH, y el hinchamiento al equilibrio se alcanzó en las primeras 2 horas.

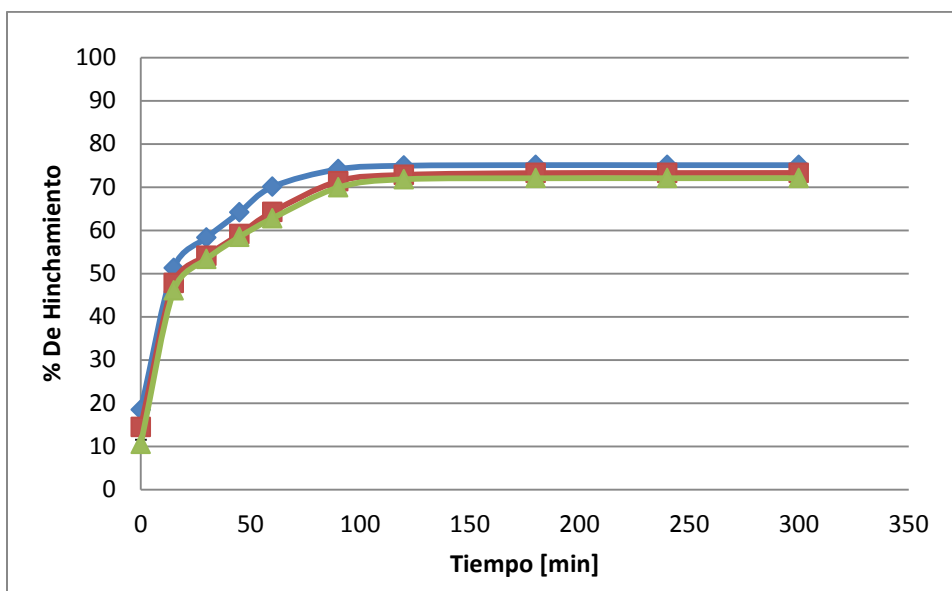


Gráfico 6. Cinética de hinchamiento a un pH de 5 (triplicado).

Para compararlos gráficamente se construyó el Gráfico 7 que incluye el promedio de las series a cada pH. Las barras de error representan la desviación estándar de las tres repeticiones.

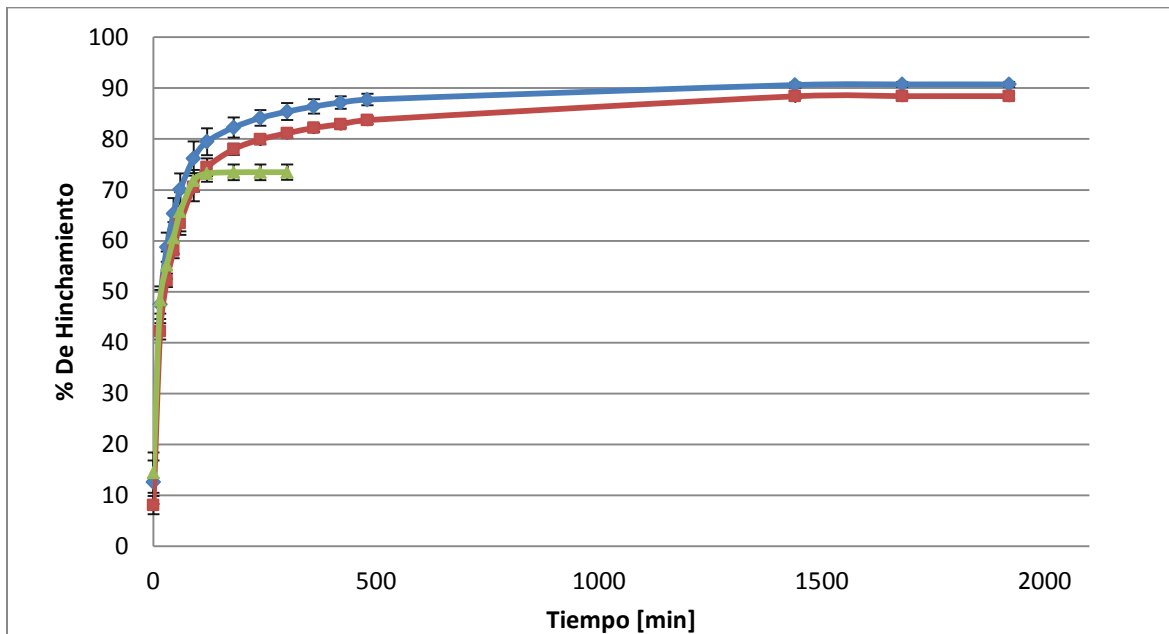


Gráfico 7. Cinética de hinchamiento a los 3 pH's. (—●—) pH = 5, (—■—) pH = 6.5, (—▲—) pH = 8.

En el Gráfico 7 tenemos la comparación de las cinéticas a los 3 pH's donde claramente se nota un comportamiento muy similar a los pH de 6.5 y 8 siendo este último el que alcanzó un porcentaje de hinchamiento ligeramente superior. A un pH de 5 el hinchamiento al equilibrio se alcanza en menos de 2 horas, es decir muy rápidamente comparándolo con los pH's de 6.5 y 8 en donde tomó cerca de 24 horas. Estos resultados concuerdan con lo reportado por (Zhang & Peppas, 2001) quienes determinaron el hinchamiento a diferentes pH's para hidrogeles de ácido metacrílico copolimerizado con acrilamida, en su estudio muestran que a un pH ácido el hinchamiento es mucho menor en comparación con un pH básico. En la Figura 8 se muestra un comparativo del hinchamiento de los hidrogeles a los diferentes pH's a un tiempo de 24 horas en la solución amortiguadora.

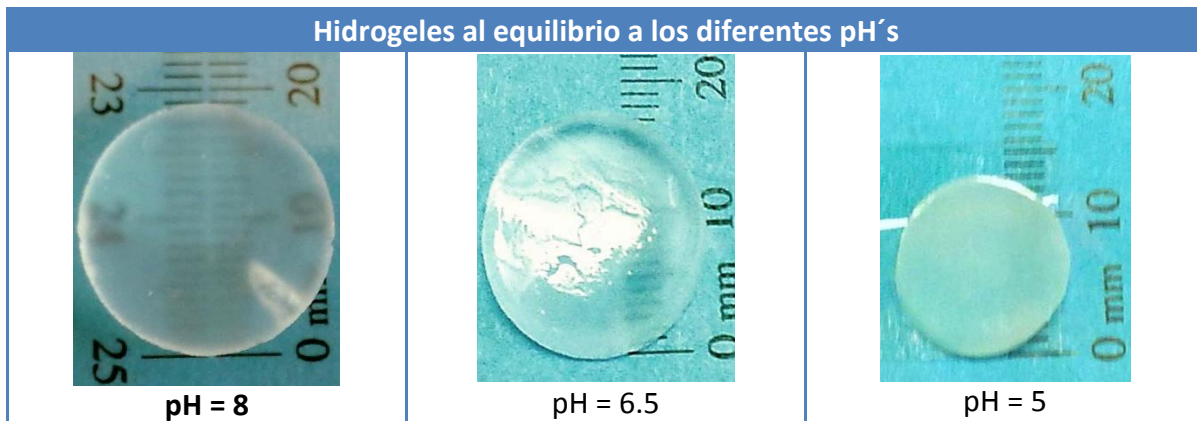


Figura 8.-Comparativa de los hidrogeles en hinchamiento al equilibrio a los diferentes pH's a las 24 horas

En la Figura 8 pueden apreciarse las diferencias físicas de los hidrogeles al equilibrio, siendo el de mayor tamaño el que fue sometido a un pH de 8, y el de menor tamaño el de pH =5, siendo este también el más opaco.

En la Figura 9 se muestra el seguimiento fotográfico de la cinética de hinchamiento a un pH de 8, se observa como inicia a hincharse superficialmente, se le ve un ligero granulado, posteriormente se hidrata una capa menos superficial, pero como todavía no se hidrata el centro del hidrogel se inicia un doblamiento, el cual se pierde al hidratarse todo el hidrogel, una vez hidratado llega a su máximo hinchamiento. Lo mismo sucede para los otros dos pH's, las otras dos cinéticas seguidas fotográficamente se encuentran en las Tablas A12 y A13.

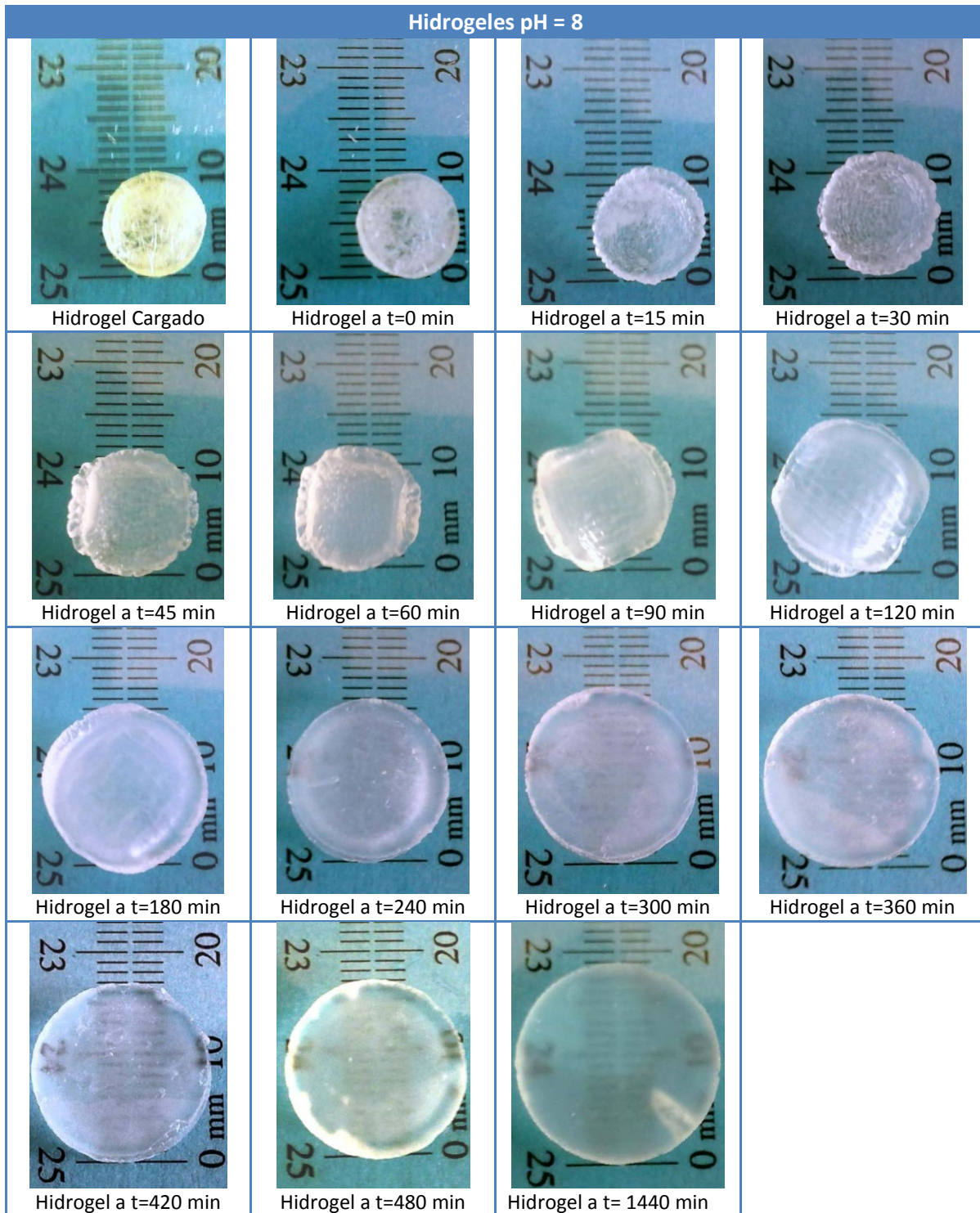


Figura 9.-Cinética de hinchamiento a un pH de 8

Los hidrogeles de poli (ácido metacrílico), son polímeros hidrofílicos ionizables. El PMAA entrecruzado es insoluble en agua pero capaz de hincharse en ella. El comportamiento del

hinchamiento es dependiente del pH, debido a la ionización/desionización de los grupos de ácido carboxílico. A pH bajo, por lo general cuando el pH es menor al pKa, los grupos COOH no están ionizados, por lo cual el hidrogel se encuentra en un estado colapsado. A valores de pH mayores que el pka, los grupos COOH se encuentran ionizados y cargados COO⁻ y estos grupos se repelen entre sí produciéndose así el hinchamiento (Zhang & Peppas, 2001).

La diferencia en el comportamiento de hinchamiento a diferentes pH's, concuerda con lo reportado por Bajpai y Singh (Bajpai & Singh, 2006); ellos trabajaron con hidrogeles de metacrilamida-ácido metacrílico y evaluaron el hinchamiento a diferentes pH's (pH= 1-8) a una temperatura de 37°C, encontrando que los grupos carboxilos se ionizan en un intervalo de pH entre 6 y 7. Justamente en ese intervalo de pH es donde se observa un cambio drástico en la capacidad de hinchamiento de los hidrogeles analizados en esta tesis (pH = 6.5). A pH = 8.0 el hinchamiento fue aun mayor.

En un medio básico los grupos carboxílicos tienden a ionizarse dando como resultado que el grado de ionización aumente considerablemente, generando así una repulsión electrostática más alta entre las cadenas del hidrogel. Por lo que a estas condiciones se comporta como material hidrófilo, es decir tiene afinidad por el agua (Cornejo-Bravo, Ganem-Quintanar, Piñón-Segundo, Quintanar-Guerrero, & Serrano-Medina, 2011).

6.4. Determinación de tiempo de enjuague de los hidrogeles ya cargados

La determinación del tiempo óptimo de enjuague previo se realizó porque después de que los hidrogeles habían sido cargados con el KT se dejaron secar, una vez secos se observó que los hidrogeles contenían agujas del fármaco en la superficie de los hidrogeles como se muestra en la Figura 10.



Figura 10. Hidrogel cargado con ketorolaco trometamina (Izquierda) e Hidrogel sin fármaco (derecha).

Para la determinación se escogieron arbitrariamente 4 tiempos de enjuague que fueron 15, 20, 30 y 60 s, los 60 s se descartaron porque al hacerlo experimentalmente a este tiempo el hidrogel ya empezaba a hincharse mostrando unos pequeños gránulos en la superficie. Este tiempo fue el limitante porque al iniciar el hinchamiento no solo sólo podemos retirar el fármaco de la superficie, también podría retirar fármaco embebido en el hidrogel.

Con un enjuague de 15 segundos se determinó al evaluar la liberación que la cantidad de fármaco liberada a los 15 minutos fue de 1.1512 mg, lo cual nos indica que todavía quedaba fármaco en la superficie, es decir que sólo se retiró una porción de los cristales. Al agitar previamente por 20 segundos la cantidad de fármaco bajo a 0.7150 mg, lo que traducimos en una mejor limpieza de los cristales sobre la superficie. Para la determinación de 30 segundos de enjuague, la cantidad de fármaco cuantificada a los 15 min fue todavía menor, fue de 0.3277 mg indicio de que la cantidad de fármaco en la superficie se había removido en mayor proporción sin que el hidrogel comenzara a hincharse.

Para ver el comportamiento a una agitación previa de 60 s, la cantidad de fármaco liberado aumentó a 0.9331 mg indicándonos que ya se había iniciado la liberación del fármaco que estaba dentro del hidrogel y no solo el depositado superficialmente. Los comportamientos de esta determinación se muestran en el Gráfico 8.

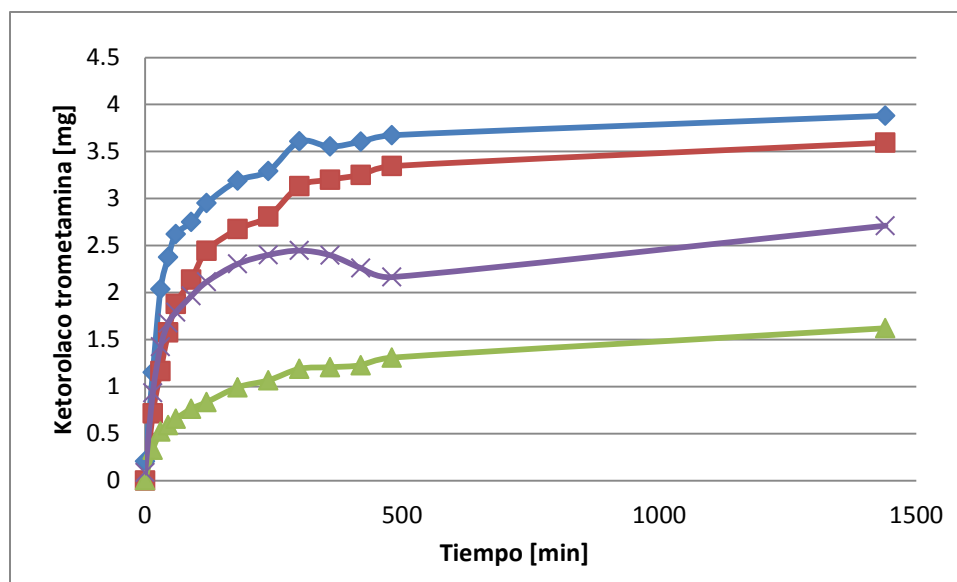


Gráfico 8. Determinación del tiempo óptimo de enjuague. (→) 15 s, (→) 20 s, (→) 30 s y (→) 60 s.

Como podemos observar, los tiempos de agitación de 15 y de 20 segundos la cantidad de fármaco liberado fue mucho mayor que para 30 o 60, debido a que todavía quedo fármaco en la superficie, para 60 segundos la liberación fue muy rápida porque desde el enjuague estaba liberando fármaco el hidrogel, por lo cual se consideró como el tiempo óptimo un enjuague previo de 30 segundos para así poder remover la mayor cantidad de KT del hidrogel sin iniciar la liberación del principio activo atrapado dentro del hidrogel.

6.5. Perfiles de Liberación

Se obtuvieron los perfiles de liberación del KT a partir de los hidrogel, las evaluaciones se hicieron a diferentes pH's, a saber, 5, 6.5 y 8 que son los pH's del intestino (Aulton, 2004), al trabajar con estos pH's, se pretende que el fármaco sea liberado y absorbido en el intestino, para de esta forma evitar las diversas reacciones adversas que provoca el KT.

A un pH de 5 se obtuvieron ligeras variaciones, siendo muy similares las 3 réplicas, obteniéndose el Gráfico 9, en donde se ve que los tres llegaron a liberar el 100% prácticamente al mismo tiempo.

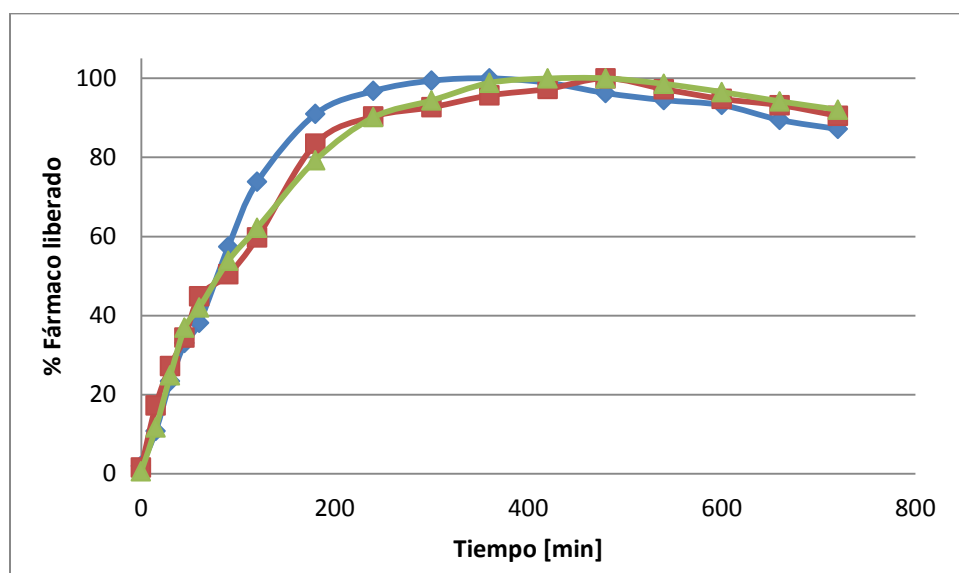


Gráfico 9. Porcentaje de KT liberado a pH = 5 (Triplicado).

Para construir el Gráfico 9 se tomó como 100% la máxima cantidad de KT liberado por el hidrogel. Observándose que la liberación del 80% del KT se da dentro de los primeros 240 min (4 horas). El declive observado en los puntos finales de los gráficos puede atribuirse a una pérdida de volumen durante el estudio, a pesar de que se emplearon en frascos con tapa y que se repuso el volumen con medio fresco. El mismo fenómeno se presentó en el resto de las pruebas de liberación.

Para un pH = 6.5 se evaluó también por triplicado el perfil de liberación donde la repetibilidad entre los 3 hidrogel es clara, obteniéndose al inicio ligeras desviaciones.

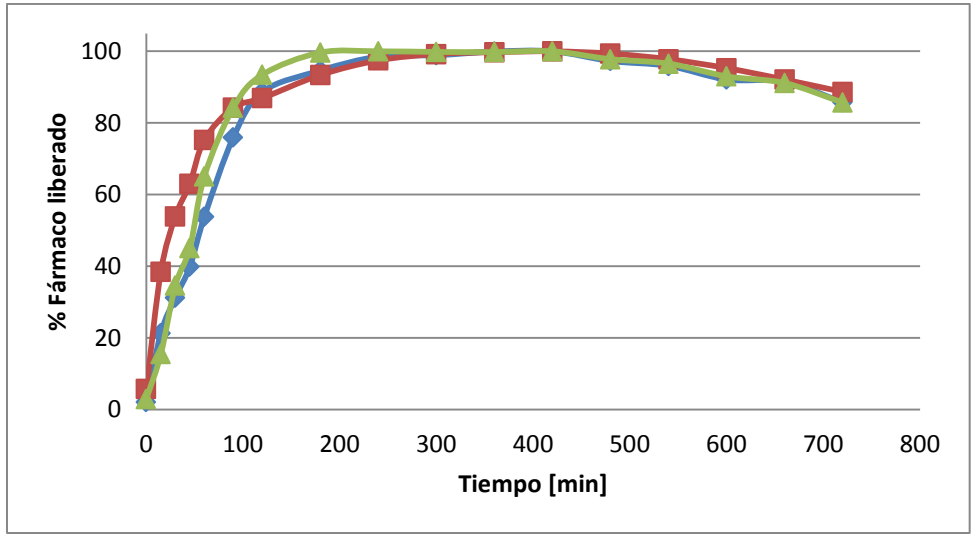


Gráfico 10. Porcentaje de KT liberado a pH = 6.5 (Triplicado).

La desviación que presenta una de las repeticiones es primordialmente en el inicio del perfil de liberación, al considerar las 3 se obtiene una desviación de 12%, mientras que si solo consideramos las otras dos la desviación es mucho menor.

En el Gráfico 11, se muestran los promedios de las tres repeticiones para cada pH, en este mismo gráfico se colocaron barras de error con una desviación estándar, presentándose una mayor desviación a pH de 5 y 6.5

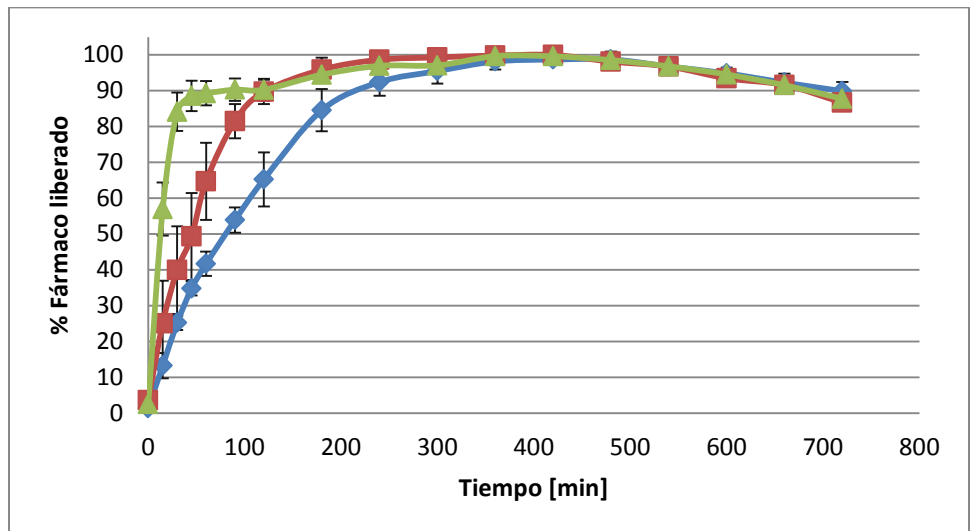


Gráfico 11. Porcentaje de ketorolaco trometamina liberado a los 3 pH's. (→) pH = 5, (→) pH = 6.5, (→) pH = 8 (Las barras de error representan una desviación estándar).

En los 3 casos las desviaciones son mayores al inicio del perfil de liberación, y ya al final la desviación es muy pequeña. En este Gráfico 11 también se observa la diferencia al liberar el 80% del KT siendo mucho mas rápida la liberación a un pH de 8 seguido por el de 6.5 y una liberación mas lenta a un pH de 5. En los 3 casos se observa que después de unas horas, la liberación del KT va disminuyendo.

Los mecanismos de liberación de los hidrogeles, tanto los modelos más simples como los más complejos han sido desarrollados para predecir la liberación del principio activo desde el hidrogel como una función del tiempo. Estos modelos se basan en el paso limitante de la velocidad de liberación controlada y por lo tanto se clasifican de la siguiente forma (Lin & Metters, 2006):

- Difusión controlada
- Hinchamiento controlado
- Químicamente controlada

La difusión controlada es el mecanismo de liberación controlado más común en un hidrogel. Hay dos tipos principales de sistemas de difusión controlada que son los de depósito y los de membrana. En ambos casos la liberación del fármaco se produce por difusión a través de una malla macromolecular mediante los poros que esta malla contiene y que al llenarse de agua permite la difusión (Mathiowitz, 1999).

En los sistemas de liberación controlada, el fármaco se dispersa dentro del polímero, al entrar en contacto con los fluidos biológicos, el polímero comienza a hincharse, pero no se produce la difusión del fármaco a través del polímero. A medida que el líquido penetra en el polímero, la temperatura de transición vítrea del polímero se reduce, permitiendo así la relajación de las cadenas macromoleculares del polímero. Una vez relajado el polímero, el fármaco es capaz de difundir en la zona hinchada del polímero (Mathiowitz, 1999).

En la liberación químicamente controlada, existen dos tipos principales, que son: los sistemas erosionables y dependientes de las cadenas. En los sistemas erosionables, la liberación del fármaco ocurre con la degradación o difusión del hidrogel. En los sistemas

dependientes de las cadenas, el fármaco es fijado en la cadena del polímero a través de enlaces degradables. Al degradarse estos enlaces el fármaco es liberado (Mathiowitz, 1999).

Según esta clasificación los hidrogeles de PMAA son un sistema de liberación controlada por el hinchamiento.

En los Gráficos 12, 13 y 14 se pueden apreciar la forma en que los datos se ajustaron a la ecuación de Korsmeyer-Peppas.

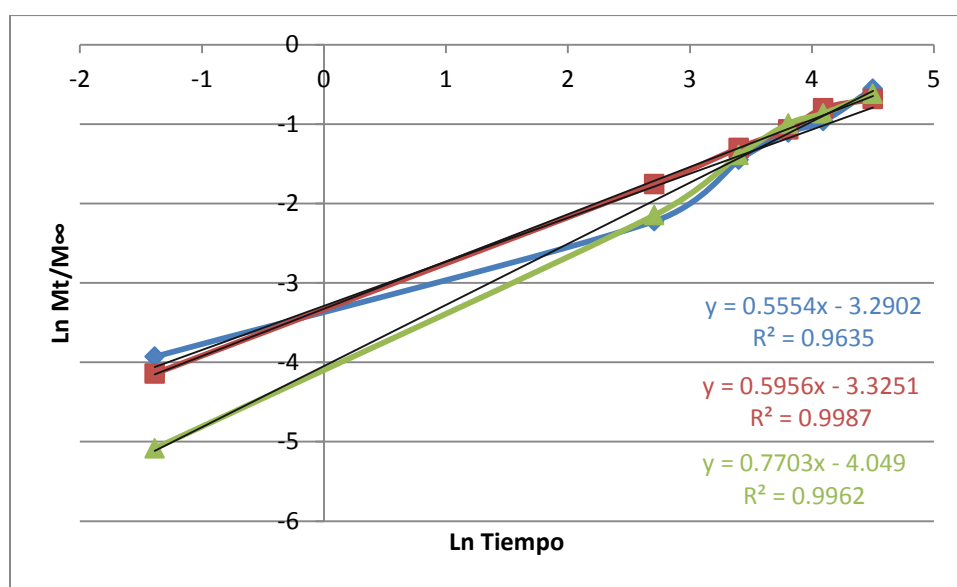


Gráfico 12. Representación gráfica de la ecuación de Korsmeyer-Peppas a un pH de 5 (Triplicado).

En el Gráfico 12 que fue obtenido a un pH de 5, se encuentran ligeras diferencias en las pendientes de las 3 réplicas, en esta misma gráfica se observa un buen ajuste, el coeficiente de determinación para dos de las réplicas es mayor a 0.99.

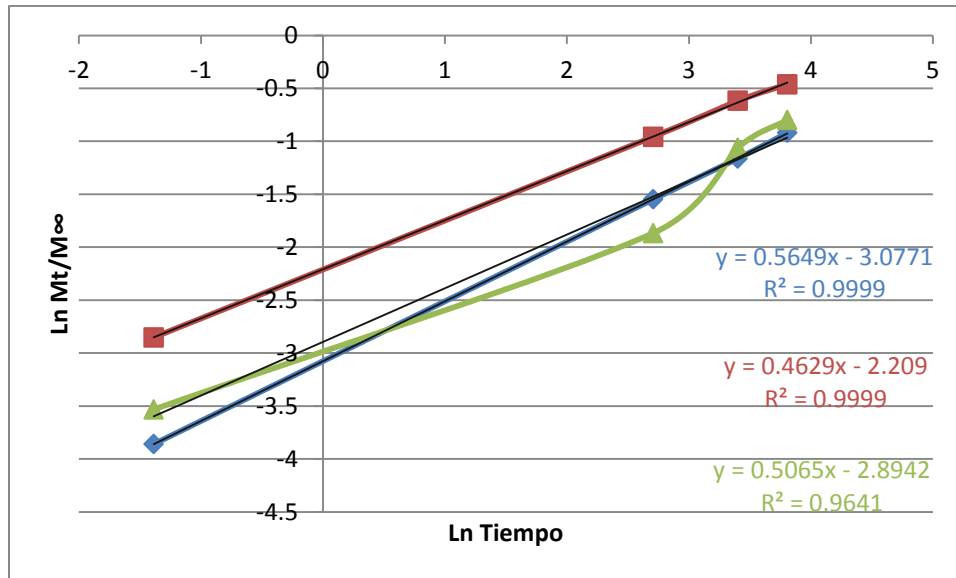


Gráfico 13. Representación gráfica de la ecuación de Korsmeyer-Peppas a un pH de 6.5 (Triplicado).

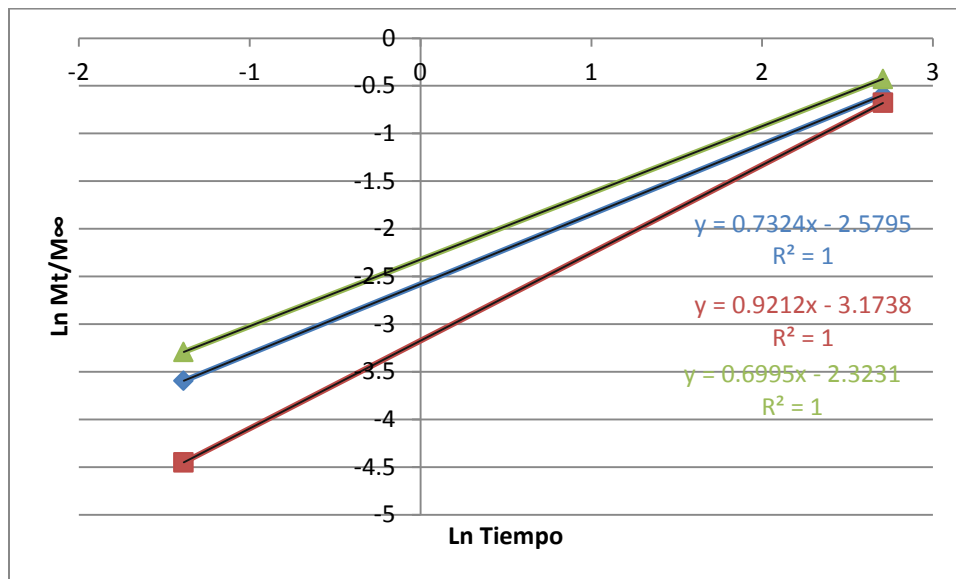


Gráfico 14. Representación gráfica de la ecuación de Korsmeyer-Peppas a un pH de 8 (Triplicado).

En el Gráfico 14, solo hay 2 puntos que se ajustaron debido a la rápida liberación ya mencionada con anterioridad, este modelo sólo aplica hasta una liberación del 60 % del fármaco (Aragón Fernández, González Sanos, Brizuela Guerra, & Oliver Valdés, 2009). En este caso solo se consideran los 2 primeros puntos; si se tomaba un punto mas se excedía el porcentaje de fármaco liberado llegando a niveles de 80% en tan solo 30 minutos.

En la Tabla 7 se muestran los valores de la constante de la ecuación de Korsmeyer-Peppas, en ella observamos que a un pH de 5 la liberación del fármaco, en este caso la liberación del KT se da por un mecanismo de tipo no fickiano o anómalo. También en la Tabla 7 se observa el intervalo de tiempos del perfil de liberación, usado para tratar los datos según este modelo.

Tabla 7. Valores del exponente n y los coeficientes de correlación para el modelo de Korsmeyer-Peppas a un pH de 5.

Rango tiempo (min)	n	k	r^2
0.25-90	0.5554	-3.2902	0.9635
0.25-90	0.5956	-3.3251	0.9987
0.25-90	0.7703	-4.049	0.9962

En la Tabla 8 son presentados los valores para la ecuación de Korsmeyer-Peppas para un pH de 6.5 presentando un buen ajuste a este modelo matemático e indicándonos que a este pH de trabajo el principal mecanismo de difusión es de tipo no Fickiano dependiente del tiempo. Los valores de n son similares a los obtenidos para pH = 5.

Tabla 8. Valores del exponente n y los coeficientes de correlación para el modelo de Korsmeyer-Peppas a un pH de 6.5.

Rango tiempo (min)	n	k	r^2
0.25-45	0.5649	-3.0771	0.9999
0.25-45	0.4629	-2.209	0.9999
0.25-45	0.5065	-2.8942	0.9641

La Tabla 9 presenta los valores de n obtenidos para la ecuación de Korsmeyer-Peppas. Con estos valores no se puede definir si los valores se ajustan al modelo debido a que solo se tomaron 2 puntos, si se considera que si se ajusta al modelo de Korsmeyer-Peppas, podríamos decir que el mecanismo de liberación es la difusión de tipo no Fickiano del KT.

Tabla 9. Valores del exponente n y los coeficientes de correlación para el modelo de Korsmeyer-Peppas a un pH de 8.

Rango tiempo (min)	n	k	r^2
0.25-15	0.7324	-2.5795	1
0.25-15	0.9212	-3.1738	1
0.25-15	0.6995	-2.3231	1

Puede apreciarse que a mayor hinchamiento (pH=8.0) los valores de n se alejan más del comportamiento Fickiano. Si bien, para pH=5.0 y 6.5 no se tienen valores exactos de $n=0.5$, hay una gran cercanía hacia el comportamiento fickiano. También se realizó un análisis de varianza para los valores de n obtenidos a cada pH, considerando las 3 réplicas de cada sistema. El resumen estadístico se incluye en la tabla 10, se aprecia que el coeficiente de variación que existe entre las repeticiones es alto para los 3 pHs.

Tabla 10. Resumen estadístico análisis entre varias muestras para valores de n

Recuento	Promedio	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación	Mínimo	Máximo	Rango
3	0.640433	0.1142	17.8395%	0.5554	0.7703	0.2149
3	0.511433	0.0511	10.0069%	0.4629	0.5649	0.1020
3	0.784367	0.1196	15.2527%	0.6995	0.9212	0.2217
9	0.645411	0.1465	22.7069%	0.4629	0.9212	0.4583

Los resultados del ANOVA se presentan en la tabla 11, se aprecia que sí hay diferencias entre los valores de n a cada pH, lo anterior se determina considerando el valor de P es de 0.0425 el cual es menor a 0.05 por lo cual podemos decir que existe una diferencia significativa con un nivel de confianza del 95%.

Tabla 11. ANOVA entre varias muestras para valores de n

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.11185	2	0.0559252	5.60	0.0425
Intra grupos	0.05997	6	0.00999513		
Total (Corr.)	0.171821	8			

El Gráfico 15 es una comparación de medias de los valores de n , en él se observa como los valores de n para pH de 5 y 6.5 son similares la media se traslapa; en contraste para un pH

de 8, la diferencia está claramente marcada ya que el valor de la media con sus límites no se traslapa con los pH de 6.5, pero si con la media de 5.

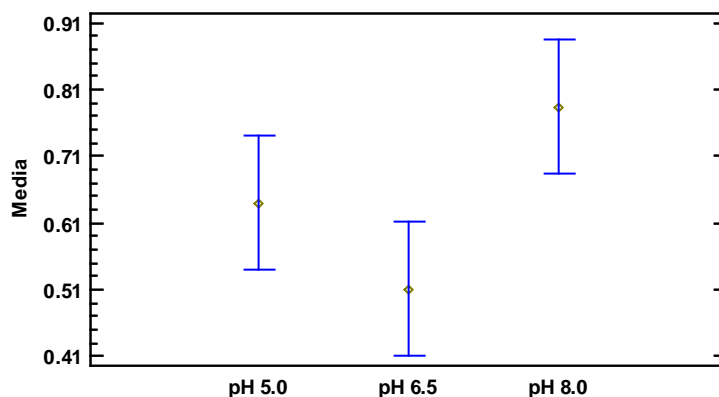


Gráfico 15. Comparación entre medias para valores de n a los diferentes pH's

En un artículo reportado por Escobar y colaboradores (Escobar, Zaldivar, Agüero, Fernandez, & Katime, 2003), se obtuvieron resultados similares para los valores de n , obteniendo valores que van desde 0.77 a 0.96, ellos trabajaron con un copolímero de ácido metacrílico-acrilamida, para la liberación de cefazolina sódica, reportando una liberación anómala o no fickiana. Estos valores de n son similares a los encontrados experimentalmente, aunque los resultados obtenidos en la elaboración de esta tesis son ligeramente menores, posiblemente a que Escobar y colaboradores trabajaron con hidrogeles hechos por un copolímero de ácido metacrílico y acrilamida, siendo esta última bastante afín al agua.

El hinchamiento del hidrogel en este caso se da por la repulsión de los grupos COO^- como se observa en la Figura 11.

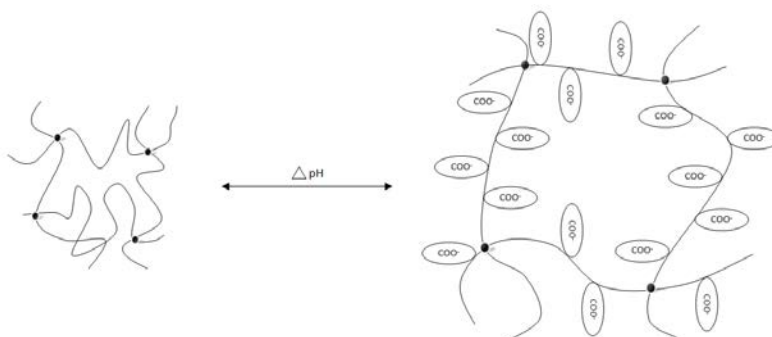


Figura 11. Representación esquemática del hinchamiento de los hidrogeles de ácido metacrílico por efecto del pH.

Para la determinación del exponente n y de la constante k a un pH de 8, se utilizaron pocos puntos del perfil de liberación debido a la rápida velocidad con la que el KT fue liberado; la liberación fue rápida y en los 3 primeros tiempo de muestreo se alcanza una liberación del 80% del KT. Aunque es necesario reducir los tiempos de muestreo en estudios posteriores, debe aclararse que el hidrogel sí retrasó la liberación de KT puesto que este principio activo se disuelve inmediatamente en agua. La liberación del KT a pH de 8 se asemeja bastante a lo reportado por (Nam, Watanabe, & Ishihara, 2004), ellos analizaron la liberación de insulina incorporada en un copolímero de ácido metacrílico, butil metacrilato y metacriloxietil fosforilcolina; estos investigadores encontraron que la liberación del 80% de esta hormona se da dentro de la primera media hora, es decir muy rápido. Además, ellos variaron las proporciones del ácido metacrílico y del butil metacrilato, variando en proporciones de 9/1 hasta 1/9, siendo la de 9 partes de ácido metacrílico sobre una parte de butil metacrilato la que presentó el mayor valor de n siendo este un valor de 0.92, un valor bastante cercano a los obtenidos a un pH de 8 considerando que los hidrogeles con los que se trabajó son de ácido metacrílico.

En el mecanismo de difusión caso II, la penetración del agua hacia el hidrogel es controlada por la rapidez de relajación de las cadenas del polímero (González, et al., 2012).

En una investigación previa (Liu, Liu, Chen, Sun, & Zhang, 2007) se utilizaron polímeros de ácido metacrílico con ésteres de ácido acrílico 2-etilhexil; en ese estudio se varía la proporción de los monómeros, manteniendo siempre en mayor proporción el MAA, en donde solo hay MAA o un porcentaje muy bajo del éster, el polímero libera el fármaco con un mecanismo de tipo no fickiano. Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos experimentalmente en esta tesis.

Para el análisis también se utilizó la ecuación de Higuchi $\frac{M_t}{M_\infty} = k_H * t^{1/2}$. Donde k_H es la constante que nos indica la velocidad de liberación del fármaco, esta ecuación describe que la fracción liberada del fármaco está en función de la raíz cuadrada del tiempo. Como se indicó en el marco teórico, existen diferentes reportes en los que este modelo ha sido

empleado para el estudio de la liberación de fármacos incluidos en hidrogeles de ácido metacrílico copolimerizado con acrilonitrilo (Luo, Zhang, Wei, Liu, & Chen, 2009), también la utilizaron en hidrogeles de ácido acrílico con etilenglicol (Serra, Doménech, & Peppas, 2006).

Los Gráficos 16, 17 y 18 son obtenidos a partir de la ecuación de Higuchi para cada pH, con estos se calculó el coeficiente de determinación y el valor de k_H .

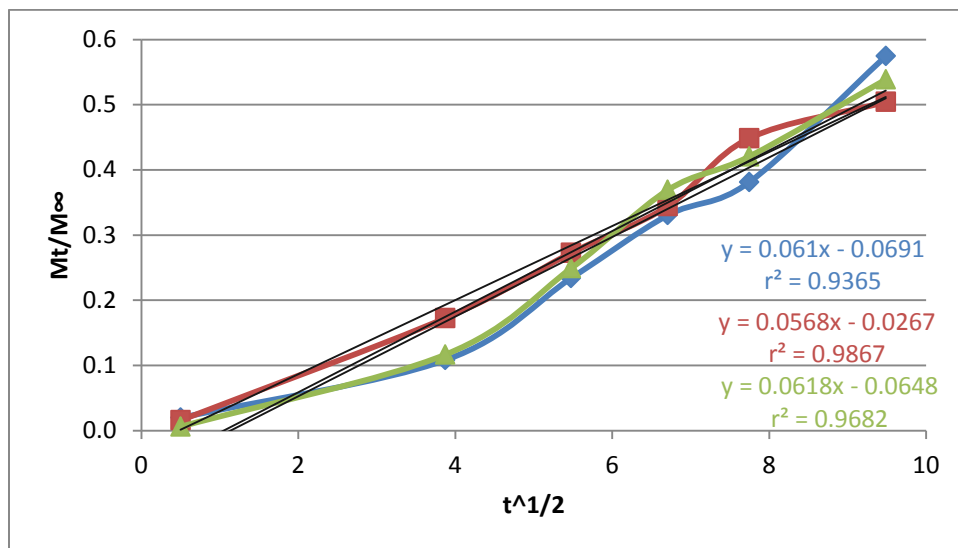


Gráfico 16. Representación gráfica de la ecuación de Higuchi de los perfiles de liberación para un pH de 5; triplicado.

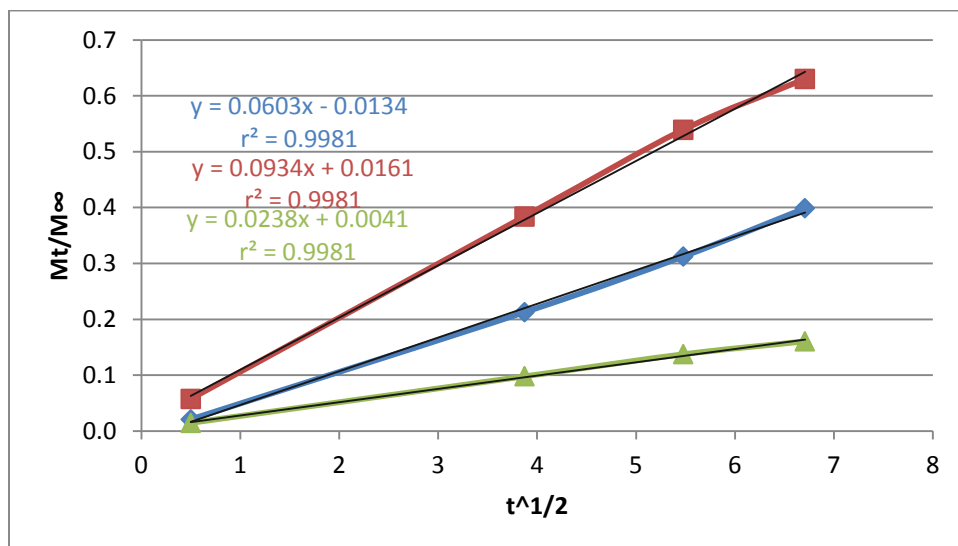


Gráfico 17. Representación gráfica de la ecuación de Higuchi de los perfiles de liberación para un pH de 6.5; triplicado.

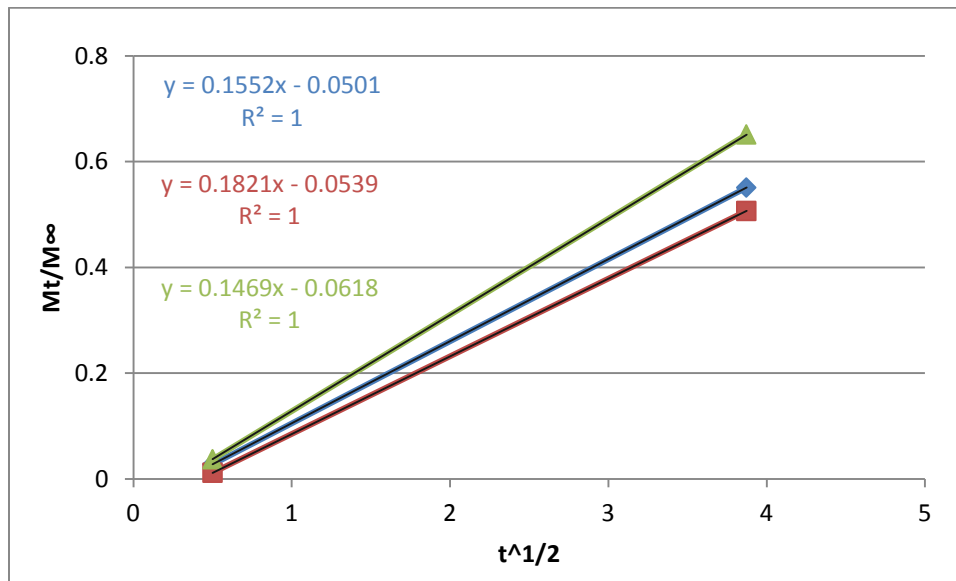


Gráfico 18. Representación gráfica de la ecuación de Higuchi de los perfiles de liberación para un pH de 8; triplicado.

Tabla 12. Valores de k_H , y de coeficiente de determinación a los 3 pH's de acuerdo a la ecuación de Higuchi.

	Rango tiempo (min)	k_H	Intercepto	r^2
pH = 5	0.25-90	0.061	-0.0691	0.9365
	0.25-90	0.0568	-0.0267	0.9867
	0.25-90	0.0648	-0.0648	0.9682
pH = 6.5	0.25-45	0.0603	-0.0134	0.9981
	0.25-45	0.0934	-0.0161	0.9981
	0.25-45	0.0238	-0.0041	0.9981
pH = 8	0.25-15	0.1552	-0.0501	1*
	0.25-15	0.1469	-0.0618	1*
	0.25-15	0.1821	-0.0539	1*

k_H Constante de Higuchi

r^2 Coeficiente de determinación

* Sólo se utilizaron dos puntos

En la Tabla 12 podemos ver que para los 3 pH's se tiene un coeficiente de determinación superior al 0.98 en todos los casos indicándonos que la liberación del KT, se ajusta a la ecuación propuesta por Higuchi. Sin embargo, debe aclararse que los datos analizados a pH=8.0 no se ajustan a este modelo por dos razones: a) la liberación es muy rápida y sólo se disponía de dos valores por debajo del 60% para la regresión lineal, por tanto, $r^2=1$ no

implica que los datos se ajusten perfectamente al modelo, b) el hinchamiento es mayor que para los otros dos pH's y de acuerdo con los valores de n obtenidos en el modelo de Korsmeyer Peppas, la liberación a pH=8.0 no sigue un comportamiento difusional de tipo fickiano. En los hidrogeles aniónicos a un mayor hinchamiento la liberación del fármaco se desvía de un comportamiento del tipo fickiano (Serra, Doménech, & Peppas, 2006); los hidrogeles analizados en este estudio cumplen con esta aseveración. El mayor hinchamiento se observó a pH=8.0 y es justamente a ese valor de pH que la liberación se aleja del comportamiento fickiano y no se ajusta al modelo de Higuchi. Los datos de liberación de los hidrogeles analizados a pH=5.0 y 6.5, se ajustaron al modelo de Higuchi, pese a que no mantienen la forma original.

Se realizó un análisis de varianza de un factor para ver si el pH a los que se analizaron los perfiles de liberación influye en la velocidad de liberación. Mediante un análisis de varianza de un factor se va a determinar si el pH afecta los valores de k_H , en la tabla 13, se observa que el valor-P es menor a 0.05, indicándonos con un nivel de confianza del 95 %, que el pH tiene un efecto estadísticamente significativo sobre los valores de k_H .

Tabla 13. Análisis de varianza para k_H .

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.0205615	2	0.0102807	19.69	0.0023
Intra grupos	0.00313321	6	0.000522202		
Total (Corr.)	0.0236947	8			

Para determinar si las medias de los valores de k_H , para cada pH, son estadísticamente significativas se realizó una prueba de múltiples rangos.

Tabla 14. Determinación de diferencias estadísticamente significativas por la prueba de rangos múltiples.

	Casos	Media	Grupos Homogéneos
pH = 5	3	0.0591667	X
pH = 6.5	3	0.0608667	X
pH = 8	3	0.1614	X

La Tabla 14, nos indica si los valores de k_H para cada pH son homogéneos, así como la media de estos valores, la X nos indica que si son homogéneos. La Tabla 15 nos muestra

una comparación múltiple entre los valores de k_H , para determinar que medias son significativamente diferentes de otras.

Tabla 15. Resultados de la comparación de rangos múltiples.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
pH = 5 - pH = 6.5		0.0017	0.0456555
pH = 5 - pH = 8	*	-0.100533	0.0456555
pH = 6.5 - pH = 8	*	-0.102233	0.0456555

En la Tabla 15, vemos las comparaciones de los valores de k_H , y podemos observar los límites y la diferencia que existe entre estos valores, el asterisco que se encuentra a lado de los pares que se comparan indican que estos valores de k_H muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95% de confianza. Estas diferencias se aprecian con mayor facilidad en el Gráfico 19, en donde se graficaron las medias para cada valor de pH marcando los intervalos determinados por la prueba de comparación de rangos múltiples.

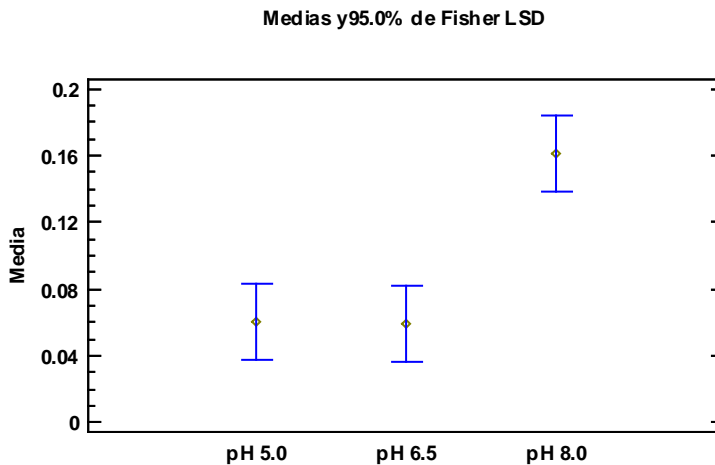


Gráfico 19. Representación del efecto del pH sobre los valores de k_H .

En el Gráfico 19 se distinguen claramente las diferencias que existen entre las medias de los valores de k_H para el pH de 8 con respecto a los otros 2 del estudio; al solo sobreponerse dos de las líneas se deduce que sí existe una diferencia estadísticamente

significativa y que el pH tiene efecto sobre la velocidad de liberación del principio activo incluido en los hidrogeles. Lo anterior con un nivel de confianza del 95%.

VII. Conclusiones

Se evaluaron las cinéticas de hinchamiento de los hidrogeles pH sensibles de poli (ácido metacrílico) entrecruzados con metilenbisacrilamida al 5 % a 3 pH distintos (5.0, 6.5 y 8.0). El mayor grado de hinchamiento se obtuvo a pH 8.0 (90 %).

Los hidrogeles fueron cargados con el ketorolaco trometamina por el método de hinchamiento seco.

Los perfiles de liberación *in vitro* del ketorolaco trometamina a partir de los hidrogeles indicaron que la liberación es más rápida a un pH de 8.

De acuerdo con la ecuación de Korsmeyer-Peppas la liberación del fármaco a los tres pHs de estudio presenta un mecanismo de liberación no fickiano ó anómalo dependiente del tiempo; a mayor pH mayor alejamiento del comportamiento fickiano.

Los datos obtenidos a pH=5.0 y 6.5 se ajustaron a la ecuación de Higuchi. El pH tiene un efecto estadísticamente significativo con nivel de confianza del 95 % sobre la velocidad de liberación del KT, encontrándose que a valores de pH más básicos la liberación es más rápida.

Los resultados obtenidos permiten afirmar que los hidrogeles de PMAA entrecruzados con metilenbisacrilamida son una alternativa para la administración del ketorolaco trometamina, ya que a través de esta forma de dosificación se puede prolongar la liberación de este fármaco, y así asegurar que la liberación del KT se lleve a cabo en el intestino, evitando así las diversas reacciones adversas que el KT causa en el estómago.

VIII. Referencias

- Abraham, S., Brahim, S., Ishihara, K., & Guiseppi-Elie, A. (2005). Molecularly engineered p(HEMA)-based hydrogels for. *Biomaterials*, 4767-4778.
- Andreetta, H. A. (2003). Fármacos de Acción prolongada: Mecanismos de Liberación. Usos de Distintos Modelos. *Latin American Journal Pharmacy*, 355-364.
- Aragón Fernández, J., González Sanos, R., Brizuela Guerra, N., & Oliver Valdés, L. (2009). Estudio cinético de la liberación in vitro en un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. *Revista Iberoamericana de Polimeros*, 119-130.
- Arias, J., Aller, M. A., Fernandez-Miranda, E., Arias, J. I., & Lorente, L. (2004). *Propedéutica quirúrgica*. Tébar.
- Ash, J. E., Susan, B., Maryadale, O., Smith, A., Heckelman, P. E., & Kinneary, J. (1997). *The Index Merck*. Chapman & Hall.
- Aulton, M. E. (2004). *Farmacía: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (Segunda ed.). Madrid, España: Elsevier.
- Bajpai, A., Shukla, S. K., Bhanu, S., & Kankane, S. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*.
- Bajpai, S. K., & Singh, S. (2006). Analysis of swelling behavior of poly(methacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels and effect of synthesis conditions on water uptake. *Reactive & functional Polymers*, 431-440.
- Bawa, P., & Pillay, V. (2009). Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery. *Biomedical Materials*, 1-15.
- Bettini, R., Colombo, P., & Peppas, N. A. (1995). Solubility effects on drug transport through pH-sensitive, swelling-controlled release systems: Transport of theophylline and metoclopramide monohydrochloride. *Journal of controlled release*, 105-111.
- Butron-López, F., Vázquez-Labastida, A. B., Ávila-Castillo, A., Mendoza-Ibarra, M. P., Suárez-Serrano, F. J., & García-Zarco, J. (2005). Analgesia preventiva del dolor postoperatorio con ketorolaco trometamina versus parecoxib sódico intramusculares en el preoperatorio y ketorolaco trometamina versus valdecoxib oral en el postoperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 27-31.
- Chaterji, S., Kwon, I. K., & Park, K. (2007). Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices. *Progress in polymer Science*, 1083-1122.

- Cheshire, E., & Long, M. (2004). *Lo esencial en el aparato digestivo* (Segunda ed.). (D. Horton-Szar, Ed.) Madrid: Elsevier.
- Cornejo-Bravo, J. M., Arias-Sánchez, V., Álvarez-Anguiano, A., & Siegel, R. A. (1995). Kinetics of drug release from hydrophobic polybasic gels: effect of buffer acidity. *Journal of controlled release*, 223-229.
- Cornejo-Bravo, J. M., Ganem-Quintanar, A., Piñón-Segundo, E., Quintanar-Guerrero, D., & Serrano-Medina, A. (2011). Release Behavior and Bioadhesivity of a Hydrophobic Polyacid Gel. *Latin American Journal of Pharmacy*, 965-971.
- Corrales Zuluaga, F., Valderruten, N. E., & Muñoz, F. (2006). Síntesis y Estudio de hidrogeles de acrilamida/ácido metacrílico y su aplicación en la liberación de fármacos. *El hombre y la maquina*, 100-107.
- Deligkaris, K., Tadele, T. S., Olthuis, W., & Berg, A. v. (2010). Hydrogel-based devices for biomedical applications. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 765-774.
- Escobar, J., Garcia, D., Zaldivar, D., & Katime, I. (2002). Hidrogeles principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Iberoamericana de Polímeros*.
- Escobar, J., Zaldivar, D., Agüero, L., Fernandez, S., & Katime, I. (2003). Liberación de cefazolina sódica a partir de hidrogeles de copolímeros de poli(acrilamida-co-Ácido metacrílico). *Revista Iberoamericana de Polimeros*, 30-51.
- Ferreira, L., Vidal, M., & Gil, M. (2000). Evaluation of poly (2hydroxyethyl methacrylate) gels as drug delivery systems at different pH values. *International Journal of pharmaceutics*, 169-180.
- Flórez, J. (1998). *Farmacología humana* (Tercera ed.). Barcelona, España: Masson.
- Freitag, R. (2003). *Synthetic Polymers for Biotechnology and Medicine*. Georgetown, Texas: Eureka.
- García, D. M., Escobar, J. L., Bada, N., Casquero, J., Hernández, E., & Katime, I. (2004). Synthesis and characterization of poly(methacrylic acid) hydrogels for metoclopramide delivery. *European Polymer Journal*, 1637-1643.
- García, D. M., Escobar, J. L., Bocourt, M., Bada, N., Zaldivar, D., & Katime, I. (2003). Influencia del agente entrecruzante y la composición en hidrogeles de poli (ácido itacónico-co-ácido metacrílico). *Iberoamericana de polímeros*, 93-105.
- González, N., Prin, J. L., Benítez, J. L., Ramírez, A., García, A., Ramirez, M., . . . Gáscue, B. R. (2012). Estudio de la cinética de difusión en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida-co-ácido acrílico con turba y almidón vía calentamiento convencional y bajo radiación microondas. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y materiales*, 136-144.

- Gupta, P., Vermani, K., & Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Information biotechnology a supplement to Drug Discovery today*, 569-579.
- Hernandez, E. R., Claverie, A. L., Bravo, J. M., & Amdt, K. F. (Julio-Septiembre de 2003). Preparación de hidrogeles anfífilicos sensibles a diferentes valores de pH utilizando monómeros ácidos con espaciadores hidrofóbicos. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 251-257.
- Katime, A. I. (2001). *Hidrogeles inteligentes*. Bilbao: Universidad del País Vasco.
- Kwok, A. Y., Qiao, G. G., & Solomon, D. H. (2004). Synthetic hydrogels 3. Solvent effects on poly(2-hydroxyethyl methacrylate) networks. *Polymer*, 4017-4027.
- Lin, C.-C., & Metters, A. T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Drug delivery*, 1379-1408.
- Liu, Y.-Y., Liu, W.-Q., Chen, W.-X., Sun, L., & Zhang, G.-B. (2007). Investigation of swelling and controlled-release behaviors of hydrophobically modified poly(methacrylic acid) hydrogels. *Polymer*, 2665-2671.
- Long, M. S., & Cheshire, E. (2003). *Lo esencial en Aparato digestivo* (Segunda ed.). España: Elsevier.
- Lou, X., Munro, S., & Wang, S. (2004). Drug release characteristics of phase separation PHEMA sponge materials. *Biomaterials*, 5071-5080.
- Luo, Y., Zhang, K., Wei, Q., Liu, Z., & Chen, Y. (2009). Poly(MAA-co-AN) hydrogels with improved mechanical properties for theophylline controlled delivery. *Acta Biomaterialia*, 316-327.
- Mark, H. F. (2003). *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*.
- Mathiowitz, E. (1999). *Encyclopedia of controlled drug delivery Volumen I*. Michigan: A Wiley-Interscience Publication.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., & Widdop, R. (2004). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceuticals, body fluids and postmortem material* (Tercera ed.). Londres: Pharmaceutical Press.
- Mosquera, J. M., & Galdos, P. (2005). *Farmacología clínica para enfermería* (Tercera ed.). McGraw-hill interamericana.
- Nam, K., Watanabe, J., & Ishihara, K. (2004). The characteristics of spontaneously forming physically cross-linked hydrogels composed of two water-soluble phospholipid polymers for oral drug delivery carrier I: hydrogel dissolution and insulin release under neutral pH condition. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 261-270.

- Panic, V., Adnadjevic, B., Velickovic, S., & Jovanovic, J. (2010). The effects of the synthesis parameters on the xerogels structures and on the swelling parameters of the poly(methacrylic acid) hydrogels. *Chemical Engineering Journal*, 206-214.
- Peñaranda, A. A., & López, M. E. (2009). Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Ingeniería Biomédica*, 83-94.
- Pérez, J. H., Lopez-Cabarcos, E., & López-Ruiz, B. (2006). The application of methacrylate-based polymers to enzyme biosensors. *Biomolecular Engineering*, 233-245.
- Razem, D., & Katusin-Razem, B. (2007). The effects of irradiation on controlled drug delivery/controlled drug release systems. *Radiation Physics and Chemistry*, 288-344.
- Rinaki, E., Valsami, G., & Macheras, P. (2003). The power law can describe the "entire" drug release curve from HPMC-based matrix tablets: a hypothesis. *International journal of pharmaceutics*, 199-207.
- Rokhade, P., Agnihotri, A., Patil, A., Mallikarjuna, N., Kulkarni, V., & Aminabhavi, M. (2006). Semi-interpenetrating polymer network microspheres of gelatin and sodium carboxymethyl cellulose for controlled release of ketorolac tromethamine. *Carbohydrate Polymers*, 243-252.
- Serra, L., Doménech, J., & Peppas, N. A. (2006). Drug transport mechanism and release kinetics from molecularly designed poly(acrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. *Biomaterials*, 5440-5451.
- Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2011). Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *International Journal of Pharmaceutics*, 6-12.
- Tajiri, T., Morita, S., & Ozaki, Y. (2009). Hydration mechanism on a poly(methacrylic acid) film studied by in situ attenuated total reflection infrared spectroscopy. *Polymer*, 5765-5770.
- Tomic, S., Micic, M., Filipovic, J., & Suljvrujic, E. (2007). Swelling and drug release behavior of poly(2hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels obtained by gamma irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 801-810.
- Vázquez, B., Gurruchaga, M., Goñi, I., & Román, J. S. (1997). pH-Sensitive hydrogels based on non-ionic acrylic copolymers. *Biomaterials*, 521-526.
- Vela, M. C., Blanco, S. Á., & Carbonell, J. L. (2006). *Ciencia y tecnología de polímeros*. Valencia, España: Universidad Politécnica de Valencia.
- Velázquez Nava, F. S. (2006). *Vademecum farmacéutico IPE* (14 ed.). México, DF.
- Zhang, J., & Peppas, N. A. (2001). Structure and solute Size exclusion of poly(methacrylic acid)/Poly(N-isopropil acrylamide) Interpenetrating Polymeric Networks. En R. M.

Ottenbrite, & S. W. Kim, *Polymeric Drugs & Drug delivery systems* (págs. 157-167). Florida: CRC Press.

Zhao, C., Nie, S., Tang, M., & Sun, S. (2011). Polymeric pH-sensitive membranes-A review. *Progress in Polymer Science*.

IX. Anexo

Tabla A1. Datos para el barrido espectrofotométrico del ketorolaco trometamina a los 3 pH's de estudio.

L. de onda	pH = 5	pH = 6.5	pH = 8	L. de onda	pH = 5	pH = 6.5	pH = 8	L. de onda	pH = 5	pH = 6.5	pH = 8
200	2.687	2.454	1.323	239	0.883	0.867	0.637	278	0.584	0.571	0.42
201	2.591	2.444	1.516	240	0.909	0.891	0.655	279	0.601	0.587	0.432
202	2.491	2.406	1.618	241	0.936	0.918	0.674	280	0.621	0.606	0.445
203	2.383	2.338	1.623	242	0.959	0.943	0.692	281	0.645	0.627	0.461
204	2.25	2.23	1.563	243	0.98	0.964	0.708	282	0.668	0.65	0.478
205	2.093	2.087	1.486	244	1	0.983	0.721	283	0.691	0.673	0.494
206	1.943	1.945	1.392	245	1.021	1.004	0.737	284	0.72	0.699	0.512
207	1.794	1.805	1.297	246	1.045	1.03	0.755	285	0.752	0.73	0.535
208	1.638	1.651	1.192	247	1.058	1.045	0.767	286	0.784	0.762	0.559
209	1.5	1.513	1.094	248	1.064	1.052	0.772	287	0.822	0.798	0.585
210	1.386	1.4	1.017	249	1.066	1.056	0.774	288	0.861	0.835	0.612
211	1.287	1.296	0.943	250	1.063	1.055	0.774	289	0.907	0.878	0.643
212	1.214	1.221	0.89	251	1.052	1.047	0.768	290	0.958	0.926	0.679
213	1.153	1.162	0.848	252	1.034	1.029	0.756	291	1.008	0.975	0.714
214	1.101	1.108	0.808	253	1.015	1.011	0.742	292	1.057	1.022	0.748
215	1.058	1.065	0.777	254	0.992	0.989	0.726	293	1.123	1.084	0.793
216	1.012	1.022	0.747	255	0.958	0.958	0.704	294	1.19	1.15	0.842
217	0.969	0.978	0.715	256	0.921	0.922	0.678	295	1.25	1.212	0.886
218	0.933	0.942	0.689	257	0.883	0.886	0.652	296	1.318	1.278	0.934
219	0.902	0.911	0.667	258	0.841	0.843	0.62	297	1.391	1.35	0.986
220	0.873	0.881	0.645	259	0.799	0.801	0.589	298	1.462	1.418	1.036
221	0.846	0.855	0.626	260	0.765	0.767	0.564	299	1.545	1.499	1.095
222	0.823	0.832	0.609	261	0.737	0.737	0.542	300	1.631	1.584	1.158
223	0.804	0.811	0.594	262	0.705	0.706	0.52	301	1.719	1.664	1.217
224	0.789	0.795	0.582	263	0.666	0.67	0.493	302	1.804	1.752	1.281
225	0.778	0.784	0.574	264	0.634	0.635	0.467	303	1.887	1.834	1.342
226	0.77	0.775	0.567	265	0.608	0.606	0.446	304	1.98	1.919	1.405
227	0.765	0.768	0.563	266	0.584	0.582	0.429	305	2.075	2.018	1.478
228	0.763	0.764	0.56	267	0.566	0.563	0.415	306	2.163	2.109	1.545
229	0.763	0.763	0.56	268	0.553	0.548	0.404	307	2.249	2.194	1.608
230	0.765	0.764	0.56	269	0.541	0.537	0.396	308	2.334	2.283	1.674
231	0.77	0.767	0.563	270	0.533	0.527	0.389	309	2.417	2.367	1.736
232	0.777	0.772	0.567	271	0.53	0.523	0.385	310	2.5	2.447	1.797
233	0.786	0.78	0.572	272	0.529	0.522	0.384	311	2.577	2.508	1.858
234	0.8	0.791	0.581	273	0.532	0.523	0.385	312	2.648	2.562	1.931
235	0.813	0.802	0.589	274	0.537	0.527	0.388	313	2.71	2.669	1.967
236	0.827	0.815	0.599	275	0.547	0.535	0.394	314	2.779	2.75	2.019
237	0.843	0.83	0.609	276	0.558	0.546	0.402	315	2.835	2.757	2.067
238	0.862	0.847	0.622	277	0.57	0.558	0.41	316	2.893	2.801	2.105

Tabla A1. Datos para el barrido espectrofotométrico del ketorolaco trometamina a los 3 pH's de estudio. (continuación)

L. de onda	pH = 5	pH = 6.5	pH = 8	L. de onda	pH = 5	pH = 6.5	pH = 8
317	2.912	2.854	2.153	359	0.564	0.572	0.42
318	2.942	2.916	2.173	360	0.511	0.519	0.381
319	2.974	2.951	2.202	361	0.465	0.471	0.346
320	2.997	2.981	2.223	362	0.427	0.432	0.318
321	3.003	2.988	2.237	363	0.394	0.397	0.292
322	3.005	3.002	2.248	364	0.359	0.364	0.268
323	3.024	3.011	2.254	365	0.323	0.326	0.24
324	3.035	3.024	2.257	366	0.292	0.293	0.216
325	3.051	3.048	2.258	367	0.263	0.266	0.196
326	3.026	3.027	2.245	368	0.237	0.241	0.177
327	2.998	3.001	2.226	369	0.213	0.215	0.159
328	2.958	2.954	2.201	370	0.191	0.193	0.142
329	2.91	2.91	2.167	371	0.172	0.173	0.129
330	2.864	2.865	2.133	372	0.155	0.156	0.117
331	2.81	2.811	2.091	373	0.14	0.139	0.105
332	2.752	2.757	2.045	374	0.124	0.124	0.093
333	2.684	2.693	1.994	375	0.111	0.111	0.083
334	2.613	2.626	1.938	376	0.098	0.098	0.073
335	2.537	2.547	1.879	377	0.087	0.088	0.066
336	2.449	2.464	1.818	378	0.079	0.079	0.06
337	2.362	2.376	1.751	379	0.072	0.072	0.054
338	2.27	2.287	1.682	380	0.063	0.063	0.048
339	2.177	2.196	1.615	381	0.056	0.055	0.042
340	2.08	2.099	1.542	382	0.049	0.049	0.037
341	1.982	2.001	1.47	383	0.043	0.043	0.033
342	1.883	1.904	1.398	384	0.039	0.039	0.03
343	1.786	1.807	1.326	385	0.035	0.034	0.027
344	1.688	1.708	1.253	386	0.03	0.03	0.024
345	1.591	1.612	1.182	387	0.027	0.026	0.021
346	1.502	1.521	1.115	388	0.024	0.023	0.019
347	1.417	1.434	1.051	389	0.021	0.021	0.017
348	1.324	1.344	0.985	390	0.019	0.018	0.015
349	1.235	1.253	0.919	391	0.017	0.016	0.013
350	1.154	1.17	0.857	392	0.015	0.015	0.012
351	1.07	1.086	0.797	393	0.013	0.012	0.011
352	0.991	1.007	0.739	394	0.012	0.011	0.01
353	0.92	0.933	0.685	395	0.01	0.01	0.009
354	0.851	0.86	0.631	396	0.009	0.009	0.008
355	0.79	0.797	0.585	397	0.008	0.008	0.007
356	0.724	0.737	0.54	398	0.007	0.007	0.007
357	0.66	0.67	0.492	399	0.007	0.006	0.006
358	0.61	0.616	0.453	400	0.006	0.005	0.006

Tabla A2. Datos para barridos espectrofotométricos para detectar interferencias dentro del hidrogel.

L. de onda	t= 0	t= 15	t= 30	t= 45	t= 60	t= 90	t= 120	t= 180	t= 240	t= 300	t= 360	t= 420	t= 480
200	0.056	0.249	0.084	0.175	0.044	0.033	0.055	0.034	0.040	0.058	0.053	0.063	0.070
201	0.051	0.188	0.073	0.144	0.039	0.027	0.051	0.030	0.035	0.051	0.049	0.057	0.064
202	0.048	0.146	0.066	0.121	0.035	0.022	0.048	0.026	0.032	0.045	0.045	0.053	0.059
203	0.045	0.122	0.061	0.108	0.032	0.019	0.045	0.024	0.029	0.041	0.042	0.050	0.056
204	0.043	0.107	0.057	0.099	0.030	0.017	0.043	0.023	0.028	0.039	0.040	0.047	0.053
205	0.040	0.097	0.054	0.092	0.028	0.015	0.041	0.021	0.026	0.036	0.038	0.044	0.050
206	0.038	0.092	0.051	0.087	0.027	0.014	0.039	0.020	0.024	0.034	0.036	0.042	0.048
207	0.037	0.089	0.050	0.083	0.025	0.012	0.037	0.019	0.023	0.033	0.035	0.040	0.046
208	0.035	0.087	0.047	0.080	0.024	0.012	0.036	0.018	0.022	0.031	0.033	0.039	0.045
209	0.033	0.085	0.045	0.077	0.022	0.011	0.034	0.017	0.021	0.030	0.032	0.037	0.043
210	0.032	0.085	0.044	0.075	0.022	0.010	0.032	0.016	0.020	0.028	0.030	0.034	0.041
211	0.030	0.085	0.042	0.072	0.020	0.009	0.031	0.016	0.019	0.027	0.029	0.034	0.039
212	0.028	0.085	0.040	0.070	0.019	0.008	0.029	0.015	0.018	0.026	0.027	0.032	0.038
213	0.026	0.086	0.038	0.069	0.018	0.008	0.028	0.015	0.018	0.026	0.026	0.031	0.037
214	0.025	0.088	0.037	0.068	0.018	0.008	0.027	0.014	0.017	0.025	0.025	0.029	0.036
215	0.024	0.090	0.036	0.067	0.017	0.007	0.025	0.013	0.017	0.024	0.024	0.027	0.034
216	0.023	0.094	0.034	0.067	0.016	0.007	0.024	0.013	0.015	0.023	0.023	0.027	0.033
217	0.022	0.098	0.033	0.066	0.016	0.007	0.024	0.013	0.015	0.023	0.022	0.026	0.032
218	0.020	0.101	0.032	0.066	0.015	0.007	0.023	0.013	0.015	0.023	0.021	0.025	0.032
219	0.020	0.105	0.031	0.066	0.015	0.007	0.022	0.013	0.015	0.022	0.021	0.024	0.031
220	0.019	0.108	0.031	0.067	0.014	0.007	0.021	0.012	0.014	0.022	0.020	0.023	0.030
221	0.018	0.111	0.029	0.066	0.013	0.007	0.020	0.012	0.014	0.022	0.019	0.022	0.029
222	0.017	0.112	0.028	0.066	0.013	0.007	0.019	0.012	0.014	0.021	0.018	0.021	0.029
223	0.016	0.113	0.027	0.064	0.012	0.006	0.018	0.011	0.013	0.021	0.017	0.020	0.028
224	0.015	0.112	0.026	0.063	0.011	0.006	0.018	0.011	0.013	0.020	0.016	0.020	0.026
225	0.014	0.110	0.025	0.061	0.011	0.006	0.017	0.011	0.012	0.019	0.016	0.019	0.026
226	0.014	0.106	0.023	0.058	0.010	0.005	0.016	0.010	0.012	0.018	0.015	0.018	0.025
227	0.013	0.100	0.022	0.054	0.009	0.004	0.015	0.010	0.011	0.017	0.014	0.017	0.024
228	0.012	0.092	0.020	0.050	0.008	0.004	0.014	0.009	0.010	0.016	0.013	0.016	0.022
229	0.011	0.085	0.018	0.046	0.007	0.003	0.014	0.008	0.010	0.015	0.012	0.015	0.022
230	0.011	0.080	0.017	0.043	0.006	0.003	0.013	0.008	0.009	0.015	0.012	0.014	0.021
231	0.011	0.072	0.016	0.039	0.006	0.002	0.013	0.008	0.009	0.014	0.011	0.013	0.020
232	0.010	0.064	0.014	0.035	0.005	0.001	0.012	0.007	0.008	0.013	0.010	0.012	0.019
233	0.009	0.054	0.013	0.030	0.004	0.000	0.011	0.006	0.007	0.012	0.010	0.011	0.018
234	0.009	0.041	0.010	0.024	0.003	-0.001	0.011	0.006	0.006	0.010	0.009	0.010	0.017
235	0.008	0.031	0.009	0.019	0.002	-0.002	0.010	0.005	0.006	0.009	0.008	0.010	0.016
236	0.008	0.023	0.007	0.016	0.001	-0.003	0.010	0.004	0.005	0.008	0.008	0.009	0.015
237	0.007	0.017	0.006	0.013	0.001	-0.003	0.009	0.004	0.005	0.007	0.007	0.008	0.014
238	0.007	0.013	0.005	0.011	0.000	-0.003	0.009	0.003	0.004	0.007	0.007	0.008	0.014
239	0.006	0.011	0.005	0.009	0.000	-0.004	0.009	0.003	0.004	0.006	0.007	0.008	0.013
240	0.006	0.009	0.004	0.008	-0.001	-0.004	0.008	0.003	0.004	0.006	0.006	0.007	0.013
241	0.005	0.007	0.003	0.007	-0.001	-0.004	0.008	0.003	0.004	0.005	0.006	0.007	0.012

Tabla A2. Datos para barridos espectrofotométricos para detectar interferencias dentro del hidrogel. (continuación)

L. de onda	t= 0	t= 15	t= 30	t= 45	t= 60	t= 90	t= 120	t= 180	t= 240	t= 300	t= 360	t= 420	t= 480
242	0.005	0.007	0.003	0.007	-0.001	-0.004	0.008	0.003	0.004	0.005	0.006	0.007	0.012
243	0.005	0.007	0.003	0.007	-0.001	-0.004	0.007	0.003	0.003	0.005	0.006	0.007	0.012
244	0.005	0.006	0.003	0.007	-0.001	-0.004	0.007	0.003	0.003	0.005	0.005	0.006	0.012
245	0.005	0.006	0.003	0.006	-0.001	-0.004	0.007	0.002	0.003	0.005	0.005	0.006	0.012
246	0.005	0.006	0.002	0.006	-0.001	-0.004	0.007	0.002	0.003	0.005	0.005	0.006	0.011
247	0.005	0.006	0.002	0.006	-0.001	-0.004	0.007	0.002	0.003	0.005	0.005	0.006	0.011
248	0.005	0.006	0.002	0.006	-0.001	-0.004	0.007	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.011
249	0.005	0.006	0.002	0.006	-0.001	-0.004	0.007	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.011
250	0.004	0.006	0.002	0.006	-0.001	-0.004	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.011
251	0.004	0.006	0.002	0.006	-0.001	-0.004	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.011
252	0.004	0.005	0.001	0.006	-0.002	-0.004	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
253	0.004	0.005	0.002	0.006	-0.001	-0.004	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
254	0.004	0.006	0.002	0.006	-0.001	-0.003	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
255	0.004	0.005	0.002	0.006	-0.001	-0.003	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
256	0.004	0.005	0.001	0.006	-0.001	-0.004	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
257	0.004	0.005	0.001	0.006	-0.002	-0.004	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
258	0.004	0.005	0.001	0.006	-0.002	-0.004	0.006	0.002	0.002	0.004	0.005	0.006	0.010
259	0.003	0.005	0.001	0.006	-0.002	-0.004	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
260	0.003	0.005	0.001	0.006	-0.002	-0.004	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
261	0.003	0.005	0.001	0.006	-0.002	-0.003	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
262	0.003	0.005	0.001	0.006	-0.002	-0.003	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
263	0.004	0.004	0.001	0.006	-0.001	-0.003	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
264	0.004	0.004	0.001	0.006	-0.001	-0.003	0.006	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
265	0.003	0.004	0.001	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
266	0.003	0.004	0.001	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.009
267	0.003	0.004	0.001	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.010
268	0.003	0.003	0.001	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.009
269	0.003	0.003	0.001	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.009
270	0.003	0.003	0.000	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.009
271	0.003	0.002	0.000	0.006	-0.002	-0.004	0.005	0.002	0.002	0.004	0.005	0.006	0.009
272	0.003	0.002	0.000	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.004	0.005	0.006	0.009
273	0.003	0.002	0.000	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.009
274	0.003	0.002	0.000	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.009
275	0.003	0.001	0.000	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.003	0.003	0.005	0.006	0.009
276	0.003	0.001	0.000	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.009
277	0.003	0.001	0.000	0.005	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.009
278	0.003	0.001	0.000	0.005	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.009
279	0.003	0.001	0.000	0.005	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.009
280	0.003	0.000	0.000	0.005	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.009
281	0.003	0.000	0.000	0.005	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.008
282	0.003	0.000	-0.001	0.005	-0.002	-0.004	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.008
283	0.003	0.000	0.000	0.005	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.008

Tabla A2. Datos para barridos espectrofotométricos para detectar interferencias dentro del hidrogel. (continuación)

L. de onda	t= 0	t= 15	t= 30	t= 45	t= 60	t= 90	t= 120	t= 180	t= 240	t= 300	t= 360	t= 420	t= 480
284	0.003	0.000	0.000	0.005	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.008
285	0.003	0.000	0.000	0.005	-0.002	-0.003	0.005	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.008
286	0.003	0.000	0.000	0.004	-0.002	-0.003	0.004	0.002	0.002	0.003	0.005	0.006	0.008
287	0.003	0.000	0.000	0.004	-0.002	-0.003	0.004	0.002	0.002	0.003	0.005	0.005	0.008
288	0.003	0.000	0.000	0.004	-0.002	-0.003	0.004	0.002	0.002	0.003	0.005	0.005	0.008
289	0.003	0.000	0.000	0.004	-0.002	-0.003	0.004	0.002	0.002	0.003	0.005	0.005	0.008
290	0.003	0.000	-0.001	0.004	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.003	0.005	0.005	0.008
291	0.003	0.000	-0.001	0.003	-0.002	-0.004	0.004	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.008
292	0.003	0.000	0.000	0.004	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.008
293	0.003	0.000	-0.001	0.003	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.008
294	0.003	0.000	-0.001	0.003	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005	0.007
295	0.003	0.000	-0.001	0.003	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.004	0.004	0.007
296	0.003	0.000	-0.001	0.003	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.003	0.004	0.004	0.007
297	0.003	0.000	-0.001	0.002	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.004	0.004	0.007
298	0.003	0.000	-0.001	0.002	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.004	0.004	0.007
299	0.003	0.000	-0.001	0.002	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.003	0.004	0.004	0.007
300	0.003	0.000	0.000	0.002	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.004	0.004	0.007
301	0.003	0.000	0.000	0.002	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.004	0.004	0.007
302	0.003	0.000	0.000	0.002	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.004	0.004	0.007
303	0.003	0.000	-0.001	0.002	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.004	0.004	0.007
304	0.003	0.000	-0.001	0.002	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.004	0.007
305	0.003	0.000	-0.001	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
306	0.003	0.000	-0.001	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.001	0.002	0.003	0.003	0.007
307	0.003	0.000	-0.001	0.001	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.003	0.003	0.006
308	0.003	-0.001	-0.001	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007
309	0.003	0.000	-0.001	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007
310	0.003	0.000	0.000	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
311	0.003	0.000	0.000	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
312	0.003	0.000	0.000	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007
313	0.003	0.000	0.000	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007
314	0.003	0.000	-0.001	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
315	0.003	0.000	-0.001	0.000	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.003	0.003	0.006
316	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
317	0.003	0.000	0.000	0.001	-0.002	-0.002	0.004	0.002	0.002	0.003	0.003	0.003	0.007
318	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.003	0.004	0.002	0.002	0.003	0.003	0.003	0.007
319	0.003	0.000	0.000	0.001	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
320	0.003	0.000	0.000	0.001	-0.001	-0.002	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007
321	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.002	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007
322	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.002	0.004	0.002	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007
323	0.003	0.000	-0.001	0.000	-0.002	-0.003	0.004	0.002	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007
324	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.003	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007
325	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.002	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.007

Tabla A2. Datos para barridos espectrofotométricos para detectar interferencias dentro del hidrogel. (continuación)

L. de onda	t= 0	t= 15	t= 30	t= 45	t= 60	t= 90	t= 120	t= 180	t= 240	t= 300	t= 360	t= 420	t= 480
326	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.002	0.003	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
327	0.003	0.000	-0.001	0.000	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006
328	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.007
329	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006
330	0.003	0.000	-0.001	0.000	-0.002	-0.003	0.004	0.002	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
331	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.002	0.004	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
332	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.002	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006
333	0.003	0.000	-0.001	0.000	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006
334	0.003	-0.001	-0.001	0.000	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006
335	0.003	-0.001	-0.001	0.000	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.002	0.002	0.003	0.003	0.006
336	0.003	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006
337	0.003	-0.001	-0.001	0.000	-0.002	-0.002	0.003	0.002	0.002	0.002	0.003	0.003	0.005
338	0.003	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006
339	0.003	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.002	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006
340	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006
341	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.006
342	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.002	0.002	0.003	0.002	0.006
343	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.003	-0.003	0.003	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006
344	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
345	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006
346	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.002	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006
347	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.003	0.001	0.002	0.002	0.003	0.002	0.006
348	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
349	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006
350	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006
351	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	-0.003	0.002	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006
352	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006
353	0.002	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006
354	0.002	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
355	0.002	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
356	0.002	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
357	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
358	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
359	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.003	0.002	0.005
360	0.002	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
361	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
362	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
363	0.001	-0.002	-0.001	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
364	0.001	-0.002	-0.001	-0.001	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
365	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
366	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
367	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005

Tabla A2. Datos para barridos espectrofotométricos para detectar interferencias dentro del hidrogel. (continuación)

L. de onda	t= 0	t= 15	t= 30	t= 45	t= 60	t= 90	t= 120	t= 180	t= 240	t= 300	t= 360	t= 420	t= 480
368	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
369	0.002	-0.002	-0.001	-0.002	-0.003	-0.002	0.002	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.005
370	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
371	0.002	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
372	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
373	0.002	-0.002	-0.001	-0.001	-0.002	-0.002	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
374	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
375	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.004
376	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.005
377	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
378	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.004
379	0.002	-0.002	-0.001	-0.001	-0.002	-0.002	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
380	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
381	0.001	-0.002	-0.001	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.004
382	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
383	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.005
384	0.001	-0.002	-0.001	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
385	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
386	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.000	0.001	0.001	0.005
387	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.001	0.001	0.005
388	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
389	0.001	-0.002	-0.001	-0.002	-0.002	-0.002	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
390	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
391	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.004
392	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.002	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.004
393	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
394	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
395	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.004
396	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.005
397	0.001	-0.002	-0.001	-0.002	-0.002	-0.002	0.001	0.000	0.000	0.001	0.001	0.001	0.005
398	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.005
399	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.005
400	0.001	-0.002	-0.002	-0.002	-0.003	-0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.004

Tabla A3. Datos Experimentales de la Curva de calibración a un pH igual a 5.

Conc. Experimental	Absorbancia	Conc. Estimada	Abs / Conc. estimada
0.0082	0.4860	0.0081	60.3163
0.0082	0.4990	0.0083	60.3477
0.0082	0.5010	0.0083	60.3524
0.0164	1.0030	0.0165	60.9435
0.0164	1.0030	0.0165	60.9435
0.0164	1.0080	0.0165	60.9464
0.0246	1.4860	0.0243	61.1377
0.0246	1.4880	0.0243	61.1382
0.0246	1.5010	0.0245	61.1417
0.0328	2.0130	0.0329	61.2438
0.0328	2.0290	0.0331	61.2462
0.0328	2.0040	0.0327	61.2425
0.0410	2.5020	0.0408	61.3024
0.0410	2.5140	0.0410	61.3036
0.0410	2.5240	0.0412	61.3045
		Promedio	60.9940
		Desviación Estándar	0.3620
		C.V.	0.5935

Tabla A4. Estadísticas de la curva de calibración a un pH igual a 5.

<i>Estadísticas de la regresión</i>						
Coefficiente de correlación múltiple	0.9999					
Coefficiente de determinación R ²	0.9998					
R ² ajustado	0.9998					
Error típico	0.0108					
Observaciones	15					
ANÁLISIS DE VARIANZA						
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F	
Regresión	1	7.6407	7.6407	65278.9783	1.9086E-25	
Residuos	13	0.0015	0.0001			
Total	14	7.6422				
	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	-0.0099	0.0066	-1.5163	0.1534	-0.0241	0.0042
Concentración Experimental	61.5447	0.2409	255.4975	0.0000	61.0243	62.0651

Tabla A5. Datos experimentales de la curva de calibración a un pH igual a 6.5.

Conc. Experimental	Absorbancia	Conc. Estimada	Abs / Conc. estimada
0.0049	0.319	0.0046	69.8725
0.0049	0.314	0.0045	69.8816
0.0049	0.312	0.0045	69.8854
0.0097	0.707	0.0102	69.5588
0.0097	0.679	0.0098	69.5694
0.0097	0.692	0.0099	69.5644
0.0194	1.345	0.0194	69.4372
0.0194	1.345	0.0194	69.4372
0.0194	1.34	0.0193	69.4377
0.0291	2.021	0.0291	69.3923
0.0291	2.032	0.0293	69.3918
0.0291	2.004	0.0289	69.3930
0.0388	2.686	0.0387	69.3701
0.0388	2.689	0.0388	69.3701
0.0388	2.662	0.0384	69.3708
Promedio			69.5288
Desviación Estándar			0.1945
C.V.			0.2798

Tabla A6. Estadísticas de la curva de calibración a un pH igual a 6.5.

<i>Estadísticas de la regresión</i>						
Coefficiente de correlación múltiple	0.9998					
Coefficiente de determinación R²	0.9996					
R² ajustado	0.9996					
Error típico	0.0187					
Observaciones	15					
ANÁLISIS DE VARIANZA						
	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>	
Regresión	1	11.0946	11.0946	31682.3977	2.0934E-23	
Residuos	13	0.0046	0.0004			
Total	14	11.0991				
	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>
Intercepción	-0.0026	0.0093	-0.2794	0.7843	-0.0227	0.0175
Conc Experimental	69.3030	0.3894	177.9955	0.0000	68.4619	70.1442

Tabla A7. Datos experimentales de la curva de calibración a un pH igual a 8.

Conc. Experimental	Absorbancia	Conc. Estimada	Abs / Conc. estimada
0.005	0.282	0.0051	55.5220
0.005	0.273	0.0049	55.5325
0.005	0.282	0.0051	55.5220
0.01	0.555	0.0100	55.3666
0.01	0.564	0.0102	55.3641
0.01	0.553	0.0100	55.3672
0.02	1.109	0.0201	55.2868
0.02	1.099	0.0199	55.2875
0.02	1.091	0.0197	55.2881
0.03	1.67	0.0302	55.2599
0.03	1.665	0.0301	55.2601
0.03	1.629	0.0295	55.2613
0.04	2.218	0.0401	55.2469
0.04	2.215	0.0401	55.2469
0.04	2.21	0.0400	55.2470
		Promedio	55.3373
		Desviación Estándar	0.1064
		C.V.	0.1923

Tabla A8. Estadísticas de la curva de calibración a un pH igual a 8.

<i>Estadísticas de la regresión</i>						
Coeficiente de correlación múltiple	0.9999					
Coeficiente de determinación R ²	0.9998					
R ² ajustado	0.9998					
Error típico	0.0110					
Observaciones	15					
ANÁLISIS DE VARIANZA						
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F	
Regresión	1	7.4977	7.4977	62310.3946	2.5826E-25	
Residuos	13	0.0016	0.0001			
Total	14	7.4993				
	Coeficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	0.0016	0.0054	0.3026	0.7670	-0.0101	0.0134
Conc Experimental	55.2073	0.2212	249.6205	0.0000	54.7295	55.6851

Tabla A9. Cinética de hinchamiento a un pH de 8.

Tiempo [min]	1 [mg]	2 [mg]	3 [mg]	1 %	2 %	3 %	Promedio %
0	82.0	88.0	81.4	10.6098	17.5000	9.7052	12.6050
15	139.0	146.6	133.0	47.2662	50.4775	44.7368	47.4935
30	189.2	178.8	165.6	61.2579	59.3960	55.6159	58.7566
45	230.9	211.1	194.0	68.2547	65.6087	62.1134	65.3256
60	275.8	239.7	222.8	73.4228	69.7121	67.0108	70.0486
90	361.8	298.1	273.3	79.7402	75.6458	73.1065	76.1641
120	415.6	342.6	322.5	82.3628	78.8091	77.2093	79.4604
180	469.2	403.2	375.5	84.3777	81.9940	80.4261	82.2659
240	515.7	452.3	424.5	85.7863	83.9487	82.6855	84.1402
300	560.8	503.6	448.5	86.9294	85.5838	83.6120	85.3751
360	595.0	540.9	486.1	87.6807	86.5779	84.8797	86.3794
420	626.0	575.1	519.1	88.2907	87.3761	85.8409	87.1692
480	650.3	602.6	545.3	88.7283	87.9522	86.5212	87.7339
1440	808.2	793.2	736.7	90.9305	90.8472	90.0231	90.6002
1680	818.8	804.3	745.0	91.0479	90.9735	90.1342	90.7185
1920	818.8	804.6	745.1	91.0479	90.9769	90.1356	90.7201

Tabla A10. Cinética de hinchamiento a un pH de 6.5.

Tiempo [min]	1 [mg]	2 [mg]	3 [mg]	1 %	2 %	3 %	Promedio %
0	81.0	77.7	80.8	9.0123	6.0489	9.2822	8.1145
15	131.1	126.4	123.4	43.7834	42.2468	40.5997	42.2100
30	159.2	151.5	150.1	53.7060	51.8152	51.1659	52.2290
45	182.3	174.0	169.0	59.5721	58.0460	56.6272	58.0818
60	215.9	198.0	189.7	65.8638	63.1313	61.3600	63.4517
90	279.4	241.2	230.9	73.6220	69.7347	68.2547	70.5371
120	311.7	281.1	271.0	76.3555	74.0306	72.9520	74.4460
180	354.0	328.5	318.9	79.1808	77.7778	77.0147	77.9911
240	387.8	356.2	352.9	80.9954	79.5059	79.2292	79.9102
300	411.4	381.0	375.2	82.0856	80.8399	80.4638	81.1297
360	435.1	402.7	398.8	83.0614	81.8724	81.6199	82.1845
420	450.5	419.0	418.3	83.6404	82.5776	82.4767	82.8982
480	478.6	437.2	436.5	84.6009	83.3028	83.2073	83.7037
1440	666.1	616.0	614.2	88.9356	88.1494	88.0658	88.3836
1680	670.3	617.2	613.8	89.0049	88.1724	88.0580	88.4118
1920	670.5	617.2	614.6	89.0082	88.1724	88.0735	88.4180

Tabla A11. Cinética de hinchamiento a un pH de 5.

Tiempo [min]	1 [mg]	2 [mg]	3 [mg]	1 %	2 %	3 %	Promedio %
0	89.0	85.9	82.4	18.4270	14.4354	10.5583	14.4735
15	149.0	140.8	136.7	51.2752	47.7983	46.0863	48.3866
30	174.0	160.0	158.0	58.2759	54.0625	53.3544	55.2309
45	202.6	179.7	177.5	64.1658	59.0985	58.4789	60.5811
60	242.5	205.6	198.0	70.0619	64.2510	62.7778	65.6969
90	280.6	256.6	245.0	74.1269	71.3562	69.9184	71.8005
120	289.8	270.5	261.5	74.9482	72.8281	71.8164	73.1976
180	291.5	274.7	263.7	75.0943	73.2435	72.0516	73.4632
240	291.4	274.9	263.8	75.0858	73.2630	72.0622	73.4703
300	291.4	275.1	264.0	75.0858	73.2824	72.0833	73.4839

Tabla A12. Cinética de hinchamiento a un pH de 6.5.

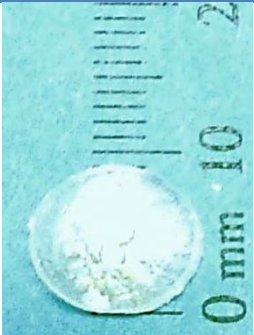

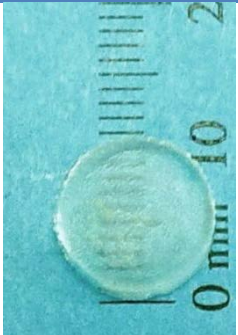
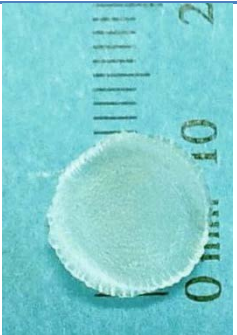

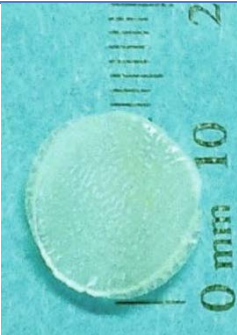




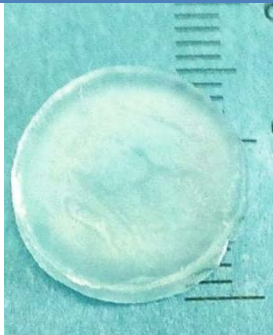
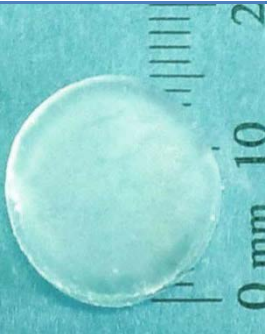


Hidrogel pH = 6.5			
Hidrogel Cargado			
	Hidrogel a t=0 min	Hidrogel a t=15 min	Hidrogel a t=30 min
			
Hidrogel a t=45 min	Hidrogel a t=60 min	Hidrogel a t=90 min	Hidrogel a t=120 min
			
Hidrogel a t=180 min	Hidrogel a t=240 min	Hidrogel a t=300 min	Hidrogel a t=360 min
			
Hidrogel a t=420 min	Hidrogel a t=480 min	Hidrogel a t=1440 min	

Tabla A13. Cinética de Hinchamiento a un pH de 5.

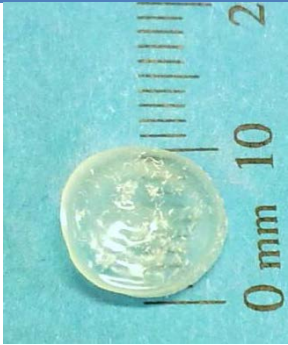

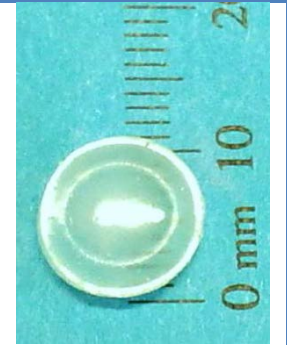







Hidrogeles pH = 5			
Hidrogel Cargado	 <p>Hidrogel a t=0 min</p>	 <p>Hidrogel a t=15 min</p>	 <p>Hidrogel a t=30 min</p>
 <p>Hidrogel a t=45 min</p>	 <p>Hidrogel a t=60 min</p>	 <p>Hidrogel a t=90 min</p>	 <p>Hidrogel a t=120 min</p>
 <p>Hidrogel a t=180 min</p>	 <p>Hidrogel a t=240 min</p>	 <p>Hidrogel a t=300 min</p>	

Tabla A14. Determinación tiempo óptimo de agitación.

Tiempo de Agitación	15 s	20 s	30 s	60 s
Tiempo [min]	1 [mg]	2 [mg]	3 [mg]	4 [mg]
0	0.2039	0.0008	0.0049	0.0838
15	1.1512	0.7150	0.3277	0.9331
30	2.0344	1.1640	0.5217	1.4232
45	2.3765	1.5751	0.5899	1.6734
60	2.6215	1.8778	0.6583	1.7919
90	2.7489	2.1383	0.7638	1.9625
120	2.9507	2.4454	0.8349	2.1150
180	3.1899	2.6741	0.9923	2.3042
240	3.2929	2.8087	1.0665	2.3997
300	3.6070	3.1328	1.1882	2.4465
360	3.5524	3.2006	1.2058	2.3968
420	3.6048	3.2523	1.2268	2.2598
480	3.6732	3.3445	1.3076	2.1638
1440	3.8803	3.5936	1.6203	2.7112

Tabla A15. Resultados del perfil de liberación a pH = 5 Serie 1.

Tiempo [min]	Abs	Conc. Estimada [mg/ml]	Conc. Estimada [mg/ml] Sin Dilución	KT Liberado [mg]	KT Liberado Corregido [mg]	KT liberado [%]
0	0.0850	0.0014	0.0014	0.0691	0.0691	1.9659
15	0.4630	0.0075	0.0075	0.3761	0.3803	10.8265
30	0.9840	0.0160	0.0160	0.7994	0.8220	23.4010
45	1.3700	0.0223	0.0223	1.1130	1.1610	33.0516
60	1.5660	0.0254	0.0254	1.2722	1.3390	38.1205
90*	0.2390	0.0039	0.0388	1.9417	2.0180	57.4504
120*	0.3050	0.0050	0.0496	2.4779	2.5944	73.8587
180*	0.3750	0.0061	0.0609	3.0466	3.1952	90.9646
240*	0.3960	0.0064	0.0643	3.2172	3.4000	96.7930
300*	0.4060	0.0066	0.0660	3.2984	3.4914	99.3973
360*	0.4080	0.0066	0.0663	3.3146	3.5126	99.9986
420*	0.4030	0.0065	0.0655	3.2740	3.4729	98.8700
480*	0.3920	0.0064	0.0637	3.1847	3.3811	96.2564
540*	0.3850	0.0063	0.0626	3.1278	3.3189	94.4848
600*	0.3800	0.0062	0.0617	3.0872	3.2748	93.2312
660*	0.3640	0.0059	0.0591	2.9572	3.1424	89.4613
720*	0.3550	0.0058	0.0577	2.8841	3.0615	87.1577

*Se les realizó una dilución 1:10 para que la absorbancia quedara en el rango de la curva de calibración

Tabla A16. Resultados del perfil de liberación a pH = 5 Serie 2.

Tiempo [min]	Abs	Conc. Estimada [mg/ml]	Conc. Estimada [mg/ml] Sin Dilución	KT Liberado [mg]	KT Liberado Corregido [mg]	KT liberado [%]
0	0.0550	0.0009	0.0009	0.0447	0.0447	1.5892
15	0.5940	0.0097	0.0097	0.4826	0.4853	17.2590
30	0.9080	0.0148	0.0148	0.7377	0.7666	27.2665
45	1.1370	0.0185	0.0185	0.9237	0.9680	34.4279
60	1.4840	0.0241	0.0241	1.2056	1.2610	44.8515
90	1.6560	0.0269	0.0269	1.3454	1.4177	50.4230
120	1.9680	0.0320	0.0320	1.5988	1.6796	59.7365
180*	0.2770	0.0045	0.0450	2.2504	2.3463	83.4513
240*	0.2960	0.0048	0.0481	2.4047	2.5398	90.3318
300*	0.3030	0.0049	0.0492	2.4616	2.6059	92.6838
360*	0.3130	0.0051	0.0509	2.5429	2.6906	95.6947
420*	0.3180	0.0052	0.0517	2.5835	2.7360	97.3128
480*	0.3270	0.0053	0.0531	2.6566	2.8116	100.0000
540*	0.3170	0.0052	0.0515	2.5754	2.7347	97.2666
600*	0.3090	0.0050	0.0502	2.5104	2.6649	94.7816
660*	0.3040	0.0049	0.0494	2.4697	2.6204	93.1981
720*	0.2950	0.0048	0.0479	2.3966	2.5448	90.5109

*Se les realizó una dilución 1:10 para que la absorbancia quedara en el rango de la curva de calibración

Tabla A17. Resultados del perfil de liberación a pH = 5 Serie 3.

Tiempo [min]	Abs	Conc. Estimada [mg/ml]	Conc. Estimada [mg/ml] Sin Dilución	KT Liberado [mg]	KT Liberado Corregido [mg]	KT liberado [%]
0	0.0220	0.0004	0.0004	0.0179	0.0179	0.6195
15	0.4130	0.0067	0.0067	0.3355	0.3366	11.6676
30	0.8600	0.0140	0.0140	0.6987	0.7188	24.9162
45	1.2590	0.0205	0.0205	1.0228	1.0647	36.9077
60	1.4180	0.0230	0.0230	1.1520	1.2134	42.0594
90	1.8280	0.0297	0.0297	1.4851	1.5542	53.8740
120*	0.2100	0.0034	0.0341	1.7061	1.7952	62.2266
180*	0.2690	0.0044	0.0437	2.1854	2.2878	79.3011
240*	0.3040	0.0049	0.0494	2.4697	2.6009	90.1543
300*	0.3170	0.0052	0.0515	2.5754	2.7235	94.4066
360*	0.3320	0.0054	0.0539	2.6972	2.8517	98.8504
420*	0.3350	0.0054	0.0544	2.7216	2.8834	99.9487
480*	0.3350	0.0054	0.0544	2.7216	2.8849	99.9993
540*	0.3300	0.0054	0.0536	2.6810	2.8443	98.5913
600*	0.3230	0.0052	0.0525	2.6241	2.7850	96.5356
660*	0.3150	0.0051	0.0512	2.5591	2.7165	94.1644
720*	0.3080	0.0050	0.0500	2.5022	2.6558	92.0580

*Se les realizó una dilución 1:10 para que la absorbancia quedara en el rango de la curva de calibración

Tabla A18. Porcentajes de la liberación a un pH de 5.

Tiempo [min]	1 [%]	2 [%]	3 [%]	Promedio	Desviación estandar
0	1.9659	1.5892	0.6195	1.3916	0.6946
15	10.8265	17.2590	11.6676	13.2510	3.4964
30	23.4010	27.2665	24.9162	25.1946	1.9477
45	33.0516	34.4279	36.9077	34.7957	1.9542
60	38.1205	44.8515	42.0594	41.6771	3.3818
90	57.4504	50.4230	53.8740	53.9158	3.5139
120	73.8587	59.7365	62.2266	65.2739	7.5382
180	90.9646	83.4513	79.3011	84.5723	5.9120
240	96.7930	90.3318	90.1543	92.4264	3.7827
300	99.3973	92.6838	94.4066	95.4959	3.4868
360	99.9986	95.6947	98.8504	98.1812	2.2286
420	98.8700	97.3128	99.9487	98.7105	1.3251
480	96.2564	100.0000	99.9993	98.7519	2.1612
540	94.4848	97.2666	98.5913	96.7809	2.0959
600	93.2312	94.7816	96.5356	94.8495	1.6532
660	89.4613	93.1981	94.1644	92.2746	2.4839
720	87.1577	90.5109	92.0580	89.9088	2.5050

Tabla A19. Resultados del perfil de liberación a pH = 6.5 Serie 1.

Tiempo [min]	Abs	Conc. Estimada [mg/ml]	Conc. Estimada [mg/ml] Sin Dilución	KT Liberado [mg]	KT Liberado Corregido [mg]	KT liberado [%]
0	0.1240	0.0018	0.0018	0.0895	0.0895	2.1078
15	1.2440	0.0180	0.0180	0.8975	0.9029	21.2722
30	1.7640	0.0255	0.0255	1.2727	1.3265	31.2535
45*	0.2240	0.0032	0.0323	1.6161	1.6925	39.8749
60*	0.3030	0.0044	0.0437	2.1861	2.2830	53.7889
90*	0.4290	0.0062	0.0619	3.0951	3.2263	76.0123
120*	0.4960	0.0072	0.0716	3.5785	3.7642	88.6861
180*	0.5270	0.0076	0.0760	3.8021	4.0169	94.6389
240*	0.5480	0.0079	0.0791	3.9537	4.1818	98.5247
300*	0.5490	0.0079	0.0792	3.9609	4.1981	98.9088
360*	0.5550	0.0080	0.0801	4.0042	4.2418	99.9389
420*	0.5550	0.0080	0.0801	4.0042	4.2444	100.0001
480*	0.5390	0.0078	0.0778	3.8887	4.1290	97.2804
540*	0.5320	0.0077	0.0768	3.8382	4.0715	95.9274
600*	0.5100	0.0074	0.0736	3.6795	3.9098	92.1164
660*	0.5080	0.0073	0.0733	3.6651	3.8858	91.5520
720*	0.4740	0.0068	0.0684	3.4198	3.6397	85.7523

*Se les realizó una dilución 1:10 para que la absorbancia quedara en el rango de la curva de calibración

Tabla A20. Resultados del perfil de liberación a pH = 6.5 Serie 2.

Tiempo [min]	Abs	Conc. Estimada [mg/ml]	Conc. Estimada Sin Dilución [mg/ml]	ketorolaco trometamin a Liberado [mg]	ketorolac o T. Liberado Corregido [mg]	ketorolaco liberado [%]
0	0.2650	0.0038	0.0038	0.1912	0.1912	5.7744
15	1.7470	0.0252	0.0252	1.2604	1.2719	38.4137
30*	0.2370	0.0034	0.0342	1.7099	1.7855	53.9265
45*	0.2750	0.0040	0.0397	1.9840	2.0866	63.0213
60*	0.3290	0.0047	0.0475	2.3736	2.4927	75.2847
90*	0.3670	0.0053	0.0530	2.6478	2.7902	84.2709
120*	0.3770	0.0054	0.0544	2.7199	2.8788	86.9468
180*	0.4060	0.0059	0.0586	2.9292	3.0924	93.3966
240*	0.4230	0.0061	0.0610	3.0518	3.2276	97.4801
300*	0.4300	0.0062	0.0620	3.1023	3.2854	99.2277
360*	0.4320	0.0062	0.0623	3.1167	3.3029	99.7550
420*	0.4330	0.0062	0.0625	3.1240	3.3110	99.9990
480*	0.4300	0.0062	0.0620	3.1023	3.2898	99.3584
540*	0.4230	0.0061	0.0610	3.0518	3.2380	97.7939
600*	0.4120	0.0059	0.0594	2.9725	3.1556	95.3054
660*	0.3980	0.0057	0.0574	2.8714	3.0498	92.1110
720*	0.3830	0.0055	0.0553	2.7632	2.9355	88.6595

*Se les realizó una dilución 1:10 para que la absorbancia quedara en el rango de la curva de calibración

Tabla A21. Resultados del perfil de liberación a pH = 6.5 Serie 3.

Tiempo [min]	Abs	Conc. Estimada [mg/ml]	Conc. Estimada [mg/ml] Sin Dilución	KT Liberado [mg]	KT Liberado Corregido [mg]	KT liberado [%]
0	0.1590	0.0023	0.0023	0.1147	0.1147	2.9240
15	0.8310	0.0120	0.0120	0.5995	0.6064	15.4574
30	1.8330	0.0264	0.0264	1.3225	1.3584	34.6255
45*	0.2340	0.0034	0.0338	1.6882	1.7676	45.0547
60*	0.3400	0.0049	0.0491	2.4530	2.5543	65.1073
90*	0.4380	0.0063	0.0632	3.1600	3.3072	84.2989
120*	0.4820	0.0070	0.0695	3.4775	3.6671	93.4718
180*	0.5130	0.0074	0.0740	3.7011	3.9098	99.6581
240*	0.5130	0.0074	0.0740	3.7011	3.9232	100.0002
300*	0.5120	0.0074	0.0739	3.6939	3.9160	99.8163
360*	0.5120	0.0074	0.0739	3.6939	3.9156	99.8052
420*	0.5130	0.0074	0.0740	3.7011	3.9228	99.9891
480*	0.5010	0.0072	0.0723	3.6146	3.8366	97.7934
540*	0.4950	0.0071	0.0714	3.5713	3.7881	96.5576
600*	0.4760	0.0069	0.0687	3.4342	3.6485	92.9973
660*	0.4670	0.0067	0.0674	3.3693	3.5753	91.1326
720*	0.4380	0.0063	0.0632	3.1600	3.3622	85.7002

*Se les realizó una dilución 1:10 para que la absorbancia quedara en el rango de la curva de calibración

Tabla A22. Porcentajes de Liberación a un pH de 6.5.

Tiempo [min]	1 [%]	2 [%]	3 [%]	Promedio	Desviación estandar
0	2.1078	5.7744	2.9240	3.6020	1.9250
15	21.2722	38.4137	15.4574	25.0478	11.9348
30	31.2535	53.9265	34.6255	39.9352	12.2336
45	39.8749	63.0213	45.0547	49.3170	12.1476
60	53.7889	75.2847	65.1073	64.7270	10.7529
90	76.0123	84.2709	84.2989	81.5274	4.7762
120	88.6861	86.9468	93.4718	89.7016	3.3789
180	94.6389	93.3966	99.6581	95.8979	3.3152
240	98.5247	97.4801	100.0002	98.6683	1.2662
300	98.9088	99.2277	99.8163	99.3176	0.4604
360	99.9389	99.7550	99.8052	99.8330	0.0951
420	100.0001	99.9990	99.9891	99.9961	0.0060
480	97.2804	99.3584	97.7934	98.1441	1.0825
540	95.9274	97.7939	96.5576	96.7596	0.9495
600	92.1164	95.3054	92.9973	93.4730	1.6469
660	91.5520	92.1110	91.1326	91.5986	0.4909
720	85.7523	88.6595	85.7002	86.7040	1.6937

Tabla A23. Resultados del perfil de liberación a pH = 8 Serie 1.

Tiempo [min]	Abs	Conc. Estimada [mg/ml]	Conc. Estimada [mg/ml] Sin Dilución	KT Liberado [mg]	KT Liberado Corregido [mg]	KT liberado [%]
0	0.1300	0.0024	0.0024	0.1177	0.1177	2.7464
15*	0.2600	0.0047	0.0471	2.3548	2.3618	55.0930
30*	0.3880	0.0070	0.0703	3.5140	3.6553	85.2655
45*	0.4070	0.0074	0.0737	3.6861	3.8970	90.9020
60*	0.4060	0.0074	0.0735	3.6771	3.8982	90.9316
90*	0.4180	0.0076	0.0757	3.7858	4.0064	93.4541
120*	0.4150	0.0075	0.0752	3.7586	3.9857	92.9724
180*	0.4300	0.0078	0.0779	3.8944	4.1199	96.1033
240*	0.4390	0.0080	0.0795	3.9759	4.2096	98.1948
300*	0.4390	0.0080	0.0795	3.9759	4.2145	98.3089
360*	0.4470	0.0081	0.0810	4.0484	4.2870	99.9990
420*	0.4460	0.0081	0.0808	4.0393	4.2822	99.8891
540*	0.4370	0.0079	0.0792	3.9578	4.1986	97.9371
480*	0.4430	0.0080	0.0802	4.0122	4.2545	99.2427
600*	0.4200	0.0076	0.0761	3.8039	4.0413	94.2695
660*	0.4050	0.0073	0.0734	3.6680	3.8962	90.8851
720*	0.3820	0.0069	0.0692	3.4597	3.6798	85.8359

*Se les realizó una dilución 1:10 para que la absorbancia quedara en el rango de la curva de calibración

Tabla A24. Resultados del perfil de liberación a pH = 8 Serie 2.

Tiempo [min]	Abs	Conc. Estimada [mg/ml]	Conc. Estimada [mg/ml] Sin Dilución	KT Liberado [mg]	KT Liberado Corregido [mg]	KT liberado [%]
0	0.0560	0.0010	0.0010	0.0507	0.0507	1.1668
15*	0.2430	0.0044	0.0440	2.2008	2.2039	50.7017
30*	0.3610	0.0065	0.0654	3.2695	3.4016	78.2562
45*	0.3800	0.0069	0.0688	3.4416	3.6378	83.6902
60*	0.3870	0.0070	0.0701	3.5050	3.7115	85.3863
90*	0.3950	0.0072	0.0715	3.5774	3.7877	87.1407
120*	0.3940	0.0071	0.0714	3.5684	3.7830	87.0323
180*	0.4200	0.0076	0.0761	3.8039	4.0180	92.4372
240*	0.4330	0.0078	0.0784	3.9216	4.1498	95.4710
300*	0.4370	0.0079	0.0792	3.9578	4.1931	96.4669
360*	0.4490	0.0081	0.0813	4.0665	4.3040	99.0173
420*	0.4530	0.0082	0.0821	4.1027	4.3467	100.0007
480*	0.4460	0.0081	0.0808	4.0393	4.2855	98.5922
540*	0.4400	0.0080	0.0797	3.9850	4.2274	97.2545
600*	0.4330	0.0078	0.0784	3.9216	4.1607	95.7210
660*	0.4200	0.0076	0.0761	3.8039	4.0392	92.9248
720*	0.4060	0.0074	0.0735	3.6771	3.9053	89.8452

*Se les realizó una dilución 1:10 para que la absorbancia quedara en el rango de la curva de calibración

Tabla A25. Resultados del perfil de liberación a pH = 8 Serie 3.

Tiempo [min]	Abs	Conc. Estimada [mg/ml]	Conc. Estimada [mg/ml] Sin Dilución	KT Liberado [mg]	KT Liberado Corregido [mg]	KT liberado [%]
0	0.1780	0.0032	0.0032	0.1612	0.1612	3.7148
15*	0.3110	0.0056	0.0563	2.8167	2.8263	65.1276
30*	0.4070	0.0074	0.0737	3.6861	3.8551	88.8340
45*	0.4120	0.0075	0.0746	3.7314	3.9526	91.0795
60*	0.4140	0.0075	0.0750	3.7495	3.9734	91.5595
90*	0.4080	0.0074	0.0739	3.6952	3.9202	90.3324
120*	0.4110	0.0074	0.0744	3.7224	3.9441	90.8834
180*	0.4300	0.0078	0.0779	3.8944	4.1178	94.8862
240*	0.4400	0.0080	0.0797	3.9850	4.2187	97.2110
300*	0.4360	0.0079	0.0790	3.9488	4.1879	96.5015
360*	0.4530	0.0082	0.0821	4.1027	4.3397	99.9992
420*	0.4470	0.0081	0.0810	4.0484	4.2946	98.9599
480*	0.4420	0.0080	0.0801	4.0031	4.2460	97.8413
540*	0.4300	0.0078	0.0779	3.8944	4.1346	95.2743
600*	0.4230	0.0077	0.0766	3.8310	4.0647	93.6632
660*	0.4100	0.0074	0.0743	3.7133	3.9432	90.8625
720*	0.3950	0.0072	0.0715	3.5774	3.8002	87.5692

*Se les realizó una dilución 1:10 para que la absorbancia quedara en el rango de la curva de calibración

Tabla A26. Porcentajes de Liberación a un pH de 8.

Tiempo [min]	1 [%]	2 [%]	3 [%]	Promedio	Desviación estándar
0	2.7464	1.1668	3.7148	2.5427	1.2862
15	55.0930	50.7017	65.1276	56.9741	7.3947
30	85.2655	78.2562	88.8340	84.1186	5.3814
45	90.9020	83.6902	91.0795	88.5573	4.2159
60	90.9316	85.3863	91.5595	89.2925	3.3974
90	93.4541	87.1407	90.3324	90.3091	3.1568
120	92.9724	87.0323	90.8834	90.2960	3.0133
180	96.1033	92.4372	94.8862	94.4756	1.8672
240	98.1948	95.4710	97.2110	96.9589	1.3793
300	98.3089	96.4669	96.5015	97.0924	1.0536
360	99.9990	99.0173	99.9992	99.6718	0.5669
420	99.8891	100.0007	98.9599	99.6166	0.5714
480	99.2427	98.5922	97.8413	98.5587	0.7013
540	97.9371	97.2545	95.2743	96.8220	1.3831
600	94.2695	95.7210	93.6632	94.5512	1.0574
660	90.8851	92.9248	90.8625	91.5575	1.1842
720	85.8359	89.8452	87.5692	87.7501	2.0107

Tabla A27. Datos usados en la obtención de los valores de n y de k para el tratamiento matemático ajustando a las ecuaciones de Peppas y de Higuchi a un pH de 5 Serie 1.

Tiempo [min]	Tiempo elevado a la 1/2	K.T. Liberado [mg]	Mt/M ∞	Ln Tiempo	Ln Mt/M ∞
0	0.0000	0.0691	0.0197	0.0000	-3.9292
15	3.8730	0.3803	0.1083	2.7081	-2.2232
30	5.4772	0.8220	0.2340	3.4012	-1.4524
45	6.7082	1.1610	0.3305	3.8067	-1.1071
60	7.7460	1.3390	0.3812	4.0943	-0.9644
90	9.4868	2.0180	0.5745	4.4998	-0.5542
120	10.9545	2.5944	0.7386	4.7875	-0.3030
180	13.4164	3.1952	0.9096	5.1930	-0.0947
240	15.4919	3.4000	0.9679	5.4806	-0.0326
300	17.3205	3.4914	0.9940	5.7038	-0.0060
360	18.9737	3.5126	1.0000	5.8861	0.0000
420	20.4939	3.4729	0.9887	6.0403	-0.0114
480	21.9089	3.3811	0.9626	6.1738	-0.0382
540	23.2379	3.3189	0.9448	6.2916	-0.0567
600	24.4949	3.2748	0.9323	6.3969	-0.0701
660	25.6905	3.1424	0.8946	6.4922	-0.1114
720	26.8328	3.0615	0.8716	6.5793	-0.1375

Tabla A28. Datos usados en la obtención de los valores de n y de k para el tratamiento matemático ajustando a las ecuaciones de Peppas y de Higuchi a un pH de 5 Serie 2.

Tiempo [min]	Tiempo elevado a la 1/2	K.T. Liberado [mg]	Mt/M∞	Ln Tiempo	Ln Mt/M∞
0	0.0000	0.0447	0.0159	0.0000	-4.1419
15	3.8730	0.4853	0.1726	2.7081	-1.7568
30	5.4772	0.7666	0.2727	3.4012	-1.2995
45	6.7082	0.9680	0.3443	3.8067	-1.0663
60	7.7460	1.2610	0.4485	4.0943	-0.8018
90	9.4868	1.4177	0.5042	4.4998	-0.6847
120	10.9545	1.6796	0.5974	4.7875	-0.5152
180	13.4164	2.3463	0.8345	5.1930	-0.1809
240	15.4919	2.5398	0.9033	5.4806	-0.1017
300	17.3205	2.6059	0.9268	5.7038	-0.0760
360	18.9737	2.6906	0.9569	5.8861	-0.0440
420	20.4939	2.7360	0.9731	6.0403	-0.0272
480	21.9089	2.8116	1.0000	6.1738	0.0000
540	23.2379	2.7347	0.9727	6.2916	-0.0277
600	24.4949	2.6649	0.9478	6.3969	-0.0536
660	25.6905	2.6204	0.9320	6.4922	-0.0704
720	26.8328	2.5448	0.9051	6.5793	-0.0997

Tabla A29. Datos usados en la obtención de los valores de n y de k para el tratamiento matemático ajustando a las ecuaciones de Peppas y de Higuchi a un pH de 5 Serie 3.

Tiempo [min]	Tiempo elevado a la 1/2	K.T. Liberado [mg]	Mt/M∞	Ln Tiempo	Ln Mt/M∞
0	0.0000	0.0179	0.0062	0.0000	-5.0839
15	3.8730	0.3366	0.1167	2.7081	-2.1484
30	5.4772	0.7188	0.2492	3.4012	-1.3897
45	6.7082	1.0647	0.3691	3.8067	-0.9968
60	7.7460	1.2134	0.4206	4.0943	-0.8661
90	9.4868	1.5542	0.5387	4.4998	-0.6185
120	10.9545	1.7952	0.6223	4.7875	-0.4744
180	13.4164	2.2878	0.7930	5.1930	-0.2319
240	15.4919	2.6009	0.9015	5.4806	-0.1036
300	17.3205	2.7235	0.9441	5.7038	-0.0576
360	18.9737	2.8517	0.9885	5.8861	-0.0116
420	20.4939	2.8834	0.9995	6.0403	-0.0005
480	21.9089	2.8849	1.0000	6.1738	0.0000
540	23.2379	2.8443	0.9859	6.2916	-0.0142
600	24.4949	2.7850	0.9654	6.3969	-0.0353
660	25.6905	2.7165	0.9416	6.4922	-0.0601
720	26.8328	2.6558	0.9206	6.5793	-0.0828

Tabla A30. Datos usados en la obtención de los valores de n y de k para el tratamiento matemático ajustando a las ecuaciones de Peppas y de Higuchi a un pH de 6.5 Serie 1.

Tiempo [min]	Tiempo elevado a la 1/2	K.T. Liberado [mg]	Mt/M∞	Ln Tiempo	Ln Mt/M∞
0	0.0000	0.0895	0.0211	0.0000	-3.8595
15	3.8730	0.9029	0.2127	2.7081	-1.5478
30	5.4772	1.3265	0.3125	3.4012	-1.1630
45	6.7082	1.6925	0.3987	3.8067	-0.9194
60	7.7460	2.2830	0.5379	4.0943	-0.6201
90	9.4868	3.2263	0.7601	4.4998	-0.2743
120	10.9545	3.7642	0.8869	4.7875	-0.1201
180	13.4164	4.0169	0.9464	5.1930	-0.0551
240	15.4919	4.1818	0.9852	5.4806	-0.0149
300	17.3205	4.1981	0.9891	5.7038	-0.0110
360	18.9737	4.2418	0.9994	5.8861	-0.0006
420	20.4939	4.2444	1.0000	6.0403	0.0000
480	21.9089	4.1290	0.9728	6.1738	-0.0276
540	23.2379	4.0715	0.9593	6.2916	-0.0416
600	24.4949	3.9098	0.9212	6.3969	-0.0821
660	25.6905	3.8858	0.9155	6.4922	-0.0883
720	26.8328	3.6397	0.8575	6.5793	-0.1537

Tabla A31. Datos usados en la obtención de los valores de n y de k para el tratamiento matemático ajustando a las ecuaciones de Peppas y de Higuchi a un pH de 6.5 Serie 2.

Tiempo [min]	Tiempo elevado a la 1/2	K.T. Liberado [mg]	Mt/M∞	Ln Tiempo	Ln Mt/M∞
0	0.0000	0.1912	0.0577	0.0000	-2.8517
15	3.8730	1.2719	0.3841	2.7081	-0.9568
30	5.4772	1.7855	0.5393	3.4012	-0.6175
45	6.7082	2.0866	0.6302	3.8067	-0.4617
60	7.7460	2.4927	0.7528	4.0943	-0.2839
90	9.4868	2.7902	0.8427	4.4998	-0.1711
120	10.9545	2.8788	0.8695	4.7875	-0.1399
180	13.4164	3.0924	0.9340	5.1930	-0.0683
240	15.4919	3.2276	0.9748	5.4806	-0.0255
300	17.3205	3.2854	0.9923	5.7038	-0.0078
360	18.9737	3.3029	0.9975	5.8861	-0.0025
420	20.4939	3.3110	1.0000	6.0403	0.0000
480	21.9089	3.2898	0.9936	6.1738	-0.0064
540	23.2379	3.2380	0.9779	6.2916	-0.0223
600	24.4949	3.1556	0.9531	6.3969	-0.0481
660	25.6905	3.0498	0.9211	6.4922	-0.0822
720	26.8328	2.9355	0.8866	6.5793	-0.1204

Tabla A32. Datos usados en la obtención de los valores de n y de k para el tratamiento matemático ajustando a las ecuaciones de Peppas y de Higuchi a un pH de 6.5 Serie 3.

Tiempo [min]	Tiempo elevado a la 1/2	K.T. Liberado [mg]	Mt/M∞	Ln Tiempo	Ln Mt/M∞
0	0.0000	0.1147	0.0292	0.0000	-3.5321
15	3.8730	0.6064	0.1546	2.7081	-1.8670
30	5.4772	1.3584	0.3463	3.4012	-1.0605
45	6.7082	1.7676	0.4506	3.8067	-0.7972
60	7.7460	2.5543	0.6511	4.0943	-0.4290
90	9.4868	3.3072	0.8431	4.4998	-0.1707
120	10.9545	3.6671	0.9348	4.7875	-0.0674
180	13.4164	3.9098	0.9967	5.1930	-0.0033
240	15.4919	3.9232	1.0001	5.4806	0.0001
300	17.3205	3.9160	0.9983	5.7038	-0.0017
360	18.9737	3.9156	0.9982	5.8861	-0.0018
420	20.4939	3.9228	1.0000	6.0403	0.0000
480	21.9089	3.8366	0.9780	6.1738	-0.0222
540	23.2379	3.7881	0.9657	6.2916	-0.0349
600	24.4949	3.6485	0.9301	6.3969	-0.0725
660	25.6905	3.5753	0.9114	6.4922	-0.0928
720	26.8328	3.3622	0.8571	6.5793	-0.1542

Tabla A33. Datos usados en la obtención de los valores de n y de k para el tratamiento matemático ajustando a las ecuaciones de Peppas y de Higuchi a un pH de 8 Serie 1.

Tiempo [min]	Tiempo elevado a la 1/2	K.T. Liberado [mg]	Mt/M∞	Ln Tiempo	Ln Mt/M∞
0	0.0000	0.1177	0.0275	0.0000	-3.5949
15	3.8730	2.3618	0.5509	2.7081	-0.5961
30	5.4772	3.6553	0.8527	3.4012	-0.1594
45	6.7082	3.8970	0.9090	3.8067	-0.0954
60	7.7460	3.8982	0.9093	4.0943	-0.0951
90	9.4868	4.0064	0.9345	4.4998	-0.0677
120	10.9545	3.9857	0.9297	4.7875	-0.0729
180	13.4164	4.1199	0.9610	5.1930	-0.0397
240	15.4919	4.2096	0.9819	5.4806	-0.0182
300	17.3205	4.2145	0.9831	5.7038	-0.0171
360	18.9737	4.2870	1.0000	5.8861	0.0000
420	20.4939	4.2822	0.9989	6.0403	-0.0011
480	21.9089	4.2545	0.9924	6.1738	-0.0076
540	23.2379	4.1986	0.9794	6.2916	-0.0208
600	24.4949	4.0413	0.9427	6.3969	-0.0590
660	25.6905	3.8962	0.9089	6.4922	-0.0956
720	26.8328	3.6798	0.8584	6.5793	-0.1527

Tabla A34. Datos usados en la obtención de los valores de n y de k para el tratamiento matemático ajustando a las ecuaciones de Peppas y de Higuchi a un pH de 8 Serie 2.

Tiempo [min]	Tiempo elevado a la 1/2	K.T. Liberado [mg]	Mt/M∞	Ln Tiempo	Ln Mt/M∞
0	0.0000	0.0507	0.0117	0.0000	-4.4509
15	3.8730	2.2039	0.5070	2.7081	-0.6792
30	5.4772	3.4016	0.7826	3.4012	-0.2452
45	6.7082	3.6378	0.8369	3.8067	-0.1780
60	7.7460	3.7115	0.8539	4.0943	-0.1580
90	9.4868	3.7877	0.8714	4.4998	-0.1376
120	10.9545	3.7830	0.8703	4.7875	-0.1389
180	13.4164	4.0180	0.9244	5.1930	-0.0786
240	15.4919	4.1498	0.9547	5.4806	-0.0463
300	17.3205	4.1931	0.9647	5.7038	-0.0360
360	18.9737	4.3040	0.9902	5.8861	-0.0099
420	20.4939	4.3467	1.0000	6.0403	0.0000
480	21.9089	4.2855	0.9859	6.1738	-0.0142
540	23.2379	4.2274	0.9725	6.2916	-0.0278
600	24.4949	4.1607	0.9572	6.3969	-0.0437
660	25.6905	4.0392	0.9292	6.4922	-0.0734
720	26.8328	3.9053	0.8985	6.5793	-0.1071

Tabla A34. Datos usados en la obtención de los valores de n y de k para el tratamiento matemático ajustando a las ecuaciones de Peppas y de Higuchi a un pH de 8 Serie 3.

Tiempo [min]	Tiempo elevado a la 1/2	K.T. Liberado [mg]	Mt/M ∞	Ln Tiempo	Ln Mt/M ∞
0	0.0000	0.1612	0.0371	0.0000	-3.2928
15	3.8730	2.8263	0.6513	2.7081	-0.4288
30	5.4772	3.8551	0.8883	3.4012	-0.1184
45	6.7082	3.9526	0.9108	3.8067	-0.0934
60	7.7460	3.9734	0.9156	4.0943	-0.0882
90	9.4868	3.9202	0.9033	4.4998	-0.1017
120	10.9545	3.9441	0.9088	4.7875	-0.0956
180	13.4164	4.1178	0.9489	5.1930	-0.0525
240	15.4919	4.2187	0.9721	5.4806	-0.0283
300	17.3205	4.1879	0.9650	5.7038	-0.0356
360	18.9737	4.3397	1.0000	5.8861	0.0000
420	20.4939	4.2946	0.9896	6.0403	-0.0105
480	21.9089	4.2460	0.9784	6.1738	-0.0218
540	23.2379	4.1346	0.9527	6.2916	-0.0484
600	24.4949	4.0647	0.9366	6.3969	-0.0655
660	25.6905	3.9432	0.9086	6.4922	-0.0958
720	26.8328	3.8002	0.8757	6.5793	-0.1327

Tabla A35. Tabla de ANOVA comparación de Medias valores de "n".

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.000358827	1	0.000358827	0.06	0.8242
Intra grupos	0.0255347	4	0.00638367		
Total (Corr.)	0.0258935	5			