



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN

EVALUACIÓN DE HIDROGELES pH-SENSIBLES DE 2-  
HIDROXIETIL METACRILATO CON KETOROLACO  
TROMETAMINA PARA ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

FRANCISCO JAVIER MÉNDEZ PUGA

ASESORES:

DRA. ELIZABETH PIÑÓN SEGUNDO  
DR. JOSÉ MANUEL CORNEJO BRAVO



CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2015



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

M. EN A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Evaluación de hidrogeles pH-sensibles de 2-hidroxietil metacrilato con ketorolaco trometamina para administración oftálmica

Que presenta el pasante: Francisco Javier Méndez Puga

Con número de cuenta: 305030280 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 25 de Marzo de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

|               | NOMBRE                              | FIRMA |
|---------------|-------------------------------------|-------|
| PRESIDENTE    | DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez        |       |
| VOCAL         | Dra. Flora Adriana Ganem Rondero    |       |
| SECRETARIO    | Dra. Elizabeth Piñón Segundo        |       |
| 1er. SUPLENTE | MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy   |       |
| 2do. SUPLENTE | M. en C. Ma. Guadalupe Nava Arzañuz |       |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

HMI/iac

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Sistemas Farmacéuticos de Liberación Modificada (L-13) de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria ubicado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México.

Investigación realizada gracias a los Programas:

- UNAM-DGAPA-PAPIIT-IT 203614
- UNAM-DGAPA-PAPIIT-IN 224111
- CONACYT Ciencia Básica 128799.

Se agradece el apoyo de el Técnico Académico Draucin Jiménez Celi, Responsable del Taller de Vidrio de la FES-Cuautitlán, por la elaboración de los portamuestras usados para los estudios de liberación *in vitro*.

*“... He considerado todas la obras de Dios y he visto que el hombre no puede descubrir todas las obras que se hacen bajo el sol; por más que se esfuerza en buscar, no encuentra, e incluso el sabio que pretende conocer, tampoco encuentra.” (ECELESIATES 8)*

*“Al reflexionar sobre estas cosas, descubrí en mi corazón que la inmortalidad está en unión con la sabiduría...” (SABIDURÍA 8)*

## **Dedicatorias:**

A ti, por haberme acompañado y guiado durante mi vida estudiantil, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme toda una vida llena de aprendizajes, experiencias y felicidad.

DIOS

Con todo mi cariño y amor para las personas que dieron todo en la vida de forma incondicional para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

PAPÁ Y MAMÁ

Los amo

Por tu paciencia, comprensión, apoyo constante y amor incondicional has sido amiga y compañera inseparable, fuente de sabiduría, calma y consejo en todo momento. Por llegar con el angelito más hermoso que Dios pudo haberme dado, mi Allison. Por tu bondad y fortaleza con las que me inspiraste a ser mejor, gracias por estar a mi lado en las buenas y en las malas.

ADRY

Las amo con toda mi alma y corazón.

A quienes con su ejemplo, experiencia, y apoyo me ayudaron a seguir hacia adelante de forma constante e incondicional. Ésta es una de las formas en que les devuelvo un poco de lo mucho que me dieron.

ES PARA USTEDES HERMANOS

(Teresa, Maricela, Juan, Rosario, Fabiola, Gerardo, Eugenia, Dulce, Eduardo y Ana)

Y FAMILIARERS

Por todos los buenos momentos que vivimos juntos, por su apoyo, sus buenos y malos consejos, y por soportarme aún sabiendo que podían dejarme solo en el camino.

#### A TODOS MIS AMIGOS

(Juan David, César, Fernando M., Alejandra, Jazz, Nalle, Fany, Laura I, Ana L, Bel, Ana T., Yare, Eithan, Fercho, Maridalia, Alfredo, Alma, Tania, ..., etc.)

Por último le dedico este trabajo a la responsable de que éste logro tuviera un principio y a quienes me acompañaron en esta etapa de mi vida. Que Dios las bendiga y gracias por su paciencia y apoyo.

#### ASESORA Y COMPAÑERAS DE TRABAJO

(Dra. Elizabeth Piñón, Ross, Faby, Windy, Mony y Oly)

A todos los mencionados y los que faltan, quiero que sepan que muchos de mis triunfos no los habría logrado sin su compañía, incluso en mis fracasos estuvieron a mi lado para ayudarme a levantarme y aquí está el fruto de nuestro trabajo. Les agradezco a todos ustedes con toda mi alma el haber llegado a mi vida y el compartir momentos agradables y momentos tristes, nunca los voy a olvidar.

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| ÍNDICE DE TABLAS .....   | VIII      |
| ÍNDICE DE FIGURAS .....  | X         |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....   | XI        |
| <b>1. OBJETIVOS .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>1.1. OBJETIVO GENERAL .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>1.2. OBJETIVOS PARTICULARES .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>  | <b>12</b> |
| <b>3. MARCO TEÓRICO .....</b>  | <b>12</b> |
| <b>3.1. ANATOMÍA DEL OJO HUMANO .....</b>  | <b>12</b> |
| 3.1.1. <i>Esclerótica y córnea.....</i>  | <i>13</i> |
| 3.1.2. <i>Película lagrimal.....</i>   | <i>14</i> |
| 3.1.3. <i>Úvea .....</i>   | <i>15</i> |
| 3.1.4. <i>Retina .....</i>   | <i>15</i> |
| <b>3.2. FARMACOCINÉTICA DE COMPUESTOS TERAPÉUTICOS<br/>OFTÁLMICOS .....</b>                              | <b>15</b> |
| 3.2.1. <i>Absorción .....</i>  | <i>18</i> |
| 3.2.2. <i>Distribución.....</i>  | <i>18</i> |
| 3.2.3. <i>Metabolismo.....</i>   | <i>19</i> |
| <b>3.3. SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA.....</b>  | <b>19</b> |
| <b>3.4. LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS.....</b>   | <b>22</b> |
| <b>3.5. HIDROGELES.....</b>  | <b>26</b> |
| <b>3.6. MÉTODO DE ENTRECruzAMIENTO .....</b>   | <b>28</b> |
| 3.6.1. <i>Entrecruzamiento físico.....</i>   | <i>28</i> |
| 3.6.2. <i>Entrecruzamiento químico covalente .....</i>   | <i>32</i> |
| 3.6.3. <i>Entrecruzamiento enzimático .....</i>  | <i>33</i> |
| <b>3.7. AGUA EN LOS HIDROGELES .....</b>   | <b>34</b> |
| <b>3.8. TERMODINÁMICA DE HINCHAMIENTO DEL GEL.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>3.9. LOS POROS Y LA PERMEACIÓN DE LOS HIDROGELES .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>3.10. CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES .....</b>   | <b>35</b> |
| 3.10.1. <i>Basándose en el método de preparación de los hidrogeles.....</i>                              | <i>35</i> |
| 3.10.2. <i>Basados en las cargas iónicas de los hidrogeles .....</i>                                     | <i>35</i> |
| 3.10.3. <i>Basándose en la estructura de los hidrogeles .....</i>  | <i>35</i> |
| 3.10.4. <i>Basándose en el mecanismo por el cual se controla la liberación de principio activo .....</i> | <i>36</i> |
| 3.10.5. <i>Basándose en el estímulo que provoca el cambio conformacional.....</i>                        | <i>36</i> |
| <b>3.11. FACTORES QUE AFECTAN EL HINCHAMIENTO DE LOS<br/>HIDROGELES.....</b>                             | <b>39</b> |
| 3.11.1. <i>Efecto de las sales. ....</i>   | <i>39</i> |
| <b>3.12. OBTENCIÓN DE HIDROGELES .....</b>   | <b>40</b> |
| 3.12.1. <i>Alta presión isoestática .....</i>  | <i>41</i> |
| 3.12.2. <i>Haciendo uso de agentes entrecruzantes .....</i>  | <i>41</i> |
| 3.12.3. <i>Por reacción de sustitución nucleofílica .....</i>  | <i>42</i> |

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| 3.12.4.      | <i>El uso de agentes gelificantes</i> .....  | 42        |
| 3.12.5.      | <i>El uso de la irradiación y la congelación y descongelación</i> .....  | 42        |
| <b>3.13.</b> | <b>CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES</b> .....   | <b>43</b> |
| 3.13.1.      | <i>Caracterización de la morfología</i> .....  | 43        |
| 3.13.2.      | <i>Difracción de rayos X</i> .....   | 43        |
| 3.13.3.      | <i>Estudios de liberación in vitro del fármaco</i> .....   | 44        |
| 3.13.4.      | <i>Cambios del espectro de Infrarrojo</i> .....  | 45        |
| 3.13.5.      | <i>Cinética de hinchamiento</i> .....  | 45        |
| 3.13.6.      | <i>Reología</i> .....  | 46        |
| 3.13.7.      | <i>Cantidad absorbida de fármaco</i> .....   | 46        |
| 3.13.8.      | <i>Calorimetría diferencial de barrido</i> .....   | 47        |
| <b>3.14.</b> | <b>MECANISMOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA</b> .....   | <b>48</b> |
| 3.14.1.      | <i>Modelos matemáticos para la liberación de fármacos a partir de sistemas hinchables</i> .....  | 49        |
| 3.14.2.      | <i>Tratamiento cinético para los sistemas de liberación controlada.</i> .....  | 50        |
| 3.14.3.      | <i>Ecuación de Peppas</i> .....  | 50        |
| 3.14.4.      | <i>Ecuación de Higuchi</i> .....   | 52        |
| <b>3.15.</b> | <b>PROPIEDADES DE LOS FÁRMACOS EMPLEADOS EN LOS<br/>HIDROGELES</b> .....   | <b>52</b> |
| <b>3.16.</b> | <b>LENTES DE CONTACTO A BASE DE HIDROGELES COMO SISTEMAS<br/>DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS</b> .....   | <b>53</b> |
| 3.16.1.      | <i>Hidrogeles poliméricos para la administración a partir de lentes de contacto mediante la<br/>formación de una placa de fármaco o solución de este</i> ..... | 56        |
| 3.16.2.      | <i>Hidrogeles poliméricos modificados en superficie para inmovilizar los fármacos en la<br/>superficie de los lentes de contacto</i> .....                     | 56        |
| 3.16.3.      | <i>Ion-ligando que contiene hidrogeles poliméricos</i> .....   | 56        |
| 3.16.4.      | <i>Hidrogeles poliméricos para la inclusión de fármacos en una estructura coloidal dispersado<br/>en la lente</i> 56   |           |
| 3.16.5.      | <i>Hidrogeles poliméricos de impresión molecular</i> .....   | 57        |
| <b>3.17.</b> | <b>BASES PARA LOS LENTES DE CONTACTO</b> .....   | <b>57</b> |
| <b>3.18.</b> | <b>LIMITACIONES DE LOS LENTES DE CONTACTO</b> .....  | <b>57</b> |
| <b>3.19.</b> | <b>2-HIDROXIETIL-METACRILATO (HEMA)</b> .....  | <b>60</b> |
| <b>3.20.</b> | <b>KETOROLACO TROMETAMINA</b> .....  | <b>61</b> |
| 3.20.1.      | <i>Propiedades farmacológicas</i> .....  | 62        |
| 3.20.2.      | <i>Farmacocinética</i> .....   | 62        |
| <b>4.</b>    | <b>METODOLOGÍA</b> .....   | <b>63</b> |
| <b>4.1.</b>  | <b>MATERIAL</b> .....  | <b>63</b> |
| <b>4.2.</b>  | <b>EQUIPOS</b> .....   | <b>63</b> |
| <b>4.3.</b>  | <b>REACTIVOS</b> .....   | <b>64</b> |
| <b>4.4.</b>  | <b>VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR KT<br/>EN UNA PRUEBA DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE HIDROGELES DE<br/>PHEMA</b> .....                        | <b>64</b> |
| 4.4.1.       | <i>Selección de la longitud de onda del KT y determinación de la selectividad del método.</i> ....   | 64        |
| 4.4.2.       | <i>Linealidad del sistema</i> .....  | 65        |
| 4.4.3.       | <i>Precisión del método</i> .....  | 66        |
| 4.4.4.       | <i>Linealidad del método</i> .....   | 66        |
| 4.4.5.       | <i>Exactitud del método</i> .....  | 67        |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| 4.4.6.      | <i>Pruebas límite</i> .....                              | 67        |
| <b>4.5.</b> | <b>SÍNTESIS DE LOS HIDROGELES</b> .....                  | <b>67</b> |
| <b>4.6.</b> | <b>CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES</b> .....           | <b>69</b> |
| 4.6.1.      | <i>Fluido lagrimal simulado</i> .....                    | 69        |
| 4.6.2.      | <i>Cortado de los discos</i> .....                       | 69        |
| 4.6.3.      | <i>Hinchamiento dinámico y de equilibrio</i> .....       | 71        |
| 4.6.5.      | <i>Cinética de liberación</i> .....                      | 71        |
| 4.6.6.      | <i>Transparencia</i> .....                               | 72        |
| 4.6.7.      | <i>Calorimetría Diferencial de Barrido</i> .....         | 73        |
| <b>5.</b>   | <b>RESULTADOS Y ANÁLISIS</b> .....                       | <b>73</b> |
| 5.2.        | <b>HINCHAMIENTO DINÁMICO Y DE EQUILIBRIO</b> .....       | <b>75</b> |
| 5.3.        | <b>PORCENTAJE DE CARGA DE KT EN LOS XEROGELAS.</b> ..... | <b>77</b> |
| 5.4.        | <b>CINÉTICAS DE LIBERACIÓN</b> .....                     | <b>78</b> |
| 5.5.        | <b>TRANSPARENCIA</b> .....                               | <b>82</b> |
| 5.6.        | <b>CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO</b> .....         | <b>85</b> |
| <b>6.</b>   | <b>CONCLUSIONES</b> .....                                | <b>86</b> |
| <b>7.</b>   | <b>REFERENCIAS</b> .....                                 | <b>87</b> |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  |     |
|--|-----|
| Tabla 1. Sistemas de administración de fármacos por vía oftálmica.....   | 20  |
| Tabla 2. Hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos. ....   | 24  |
| Tabla 3. Resumen de los métodos de entrecruzamiento.....   | 28  |
| Tabla 4. Grupos funcionales sensibles al pH.....   | 38  |
| Tabla 5. Factores que influyen en el hinchamiento de los hidrogeles.....   | 39  |
| Tabla 6. Monómeros más frecuentemente utilizados en la síntesis de hidrogeles sintéticos para aplicaciones farmacéuticas. .... | 41  |
| Tabla 7. Liberación controlada de compuestos bioactivos a partir de polímeros hidrófilos. ....                                 | 51  |
| Tabla 8. Soluciones aproximadas para la liberación difusional de fármacos a partir de matrices poliméricas.....                | 52  |
| Tabla 9. Datos fisicoquímicos del KT.....  | 63  |
| Tabla 10. Abreviaturas de los hidrogeles trabajados.....   | 64  |
| Tabla 11. Parámetros de validación del método analítico evaluados.....   | 74  |
| Tabla 12. Análisis de Varianza para % Hinchamiento a 180 min - Suma de Cuadrados Tipo III.....                                 | 77  |
| Tabla 13. Análisis de Varianza para % Hinchamiento a 4260 min - Suma de Cuadrados Tipo III.....                                | 77  |
| Tabla 14. Porcentaje de incorporación de KT en los hidrogeles.....   | 78  |
| Tabla 15. Análisis de Varianza para la liberación de KT a los 180 min - Suma de Cuadrados Tipo III.....                        | 79  |
| Tabla 16. Análisis de Varianza para la liberación de KT a los 4320 min - Suma de Cuadrados Tipo III.....                       | 80  |
| Tabla 17. Tipo de difusión de acuerdo al modelo de Korsmeyer - Peppas.....   | 82  |
| Tabla 18. Datos de la curva de calibración de KT.....  | 100 |
| Tabla 19. Análisis de ANOVA para la curva de calibración de KT. ....   | 101 |
| Tabla 20. Intervalos de confianza para la ordenada al origen y pendiente de la curva de calibración de KT.....                 | 101 |
| Tabla 21. Precisión del método. ....   | 101 |
| Tabla 22. Curva para la determinación de la linealidad del método.....   | 102 |
| Tabla 23. Análisis de ANOVA para la curva de calibración de KT. ....   | 103 |
| Tabla 24. Intervalos de confianza para la ordenada al origen y pendiente de la curva de calibración KT.....                    | 103 |
| Tabla 25. Análisis de ANOVA para linealidad del método. ....   | 103 |
| Tabla 26. Intervalos de confianza para la ordenada al origen y pendiente de la curva de calibración del KT. ....               | 104 |
| Tabla 27. Exactitud del método Día 1. ....   | 104 |
| Tabla 28. Exactitud del método Día 2. ....   | 104 |
| Tabla 29. Respuesta de los blancos para la pruebas Límite. ....  | 105 |
| Tabla 30. Hinchamiento dinámico y de equilibrio. Datos Gravimétricos. ....   | 106 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 31. Porcentaje de Hinchamiento de la prueba de hinchamiento dinámico y de equilibrio..... | 107 |
| Tabla 32. Promedio del porcentaje de hinchamiento .....   | 108 |
| Tabla 33. Cinética de liberación de KT del hidrogel APS 20 .....                                | 109 |
| Tabla 34. Cinética de liberación de KT del hidrogel APS 40. ....                                | 110 |
| Tabla 35. Cinética de liberación de KT del hidrogel AIBN 40.....                                | 111 |
| Tabla 36. Cinética de liberación de KT del hidrogel AIBN 20.....                                | 112 |
| Tabla 37. Promedios de la cinética de liberación .....  | 113 |
| Tabla 38. Transparencia de hidrogeles. ....   | 114 |
| Tabla 39. Promedio y desviación estándar de transparencias. ....                                | 114 |
| Tabla 40. Transparencia de hidrogeles. ....   | 114 |
| Tabla 41. Promedio y desviación estándar de transparencias. ....                                | 115 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Esquema de la anatomía del ojo humano.....  | 13 |
| Figura 2. Vías de administración oftálmica.....   | 17 |
| Figura 3. Mecanismo de los sistemas de liberación oftálmicos. ....  | 21 |
| Figura 4. Sistemas tradicionales de liberación y sistemas de liberación controlada .....  | 23 |
| Figura 5. Mecanismo de gelificación física <i>in situ</i> impulsada por interacciones hidrofóbicas. ....  | 29 |
| Figura 6. Mecanismos de gelificación física <i>in situ</i> sobre la base de interacciones de carga con un polímero opuestamente cargado o una pequeña molécula reticulante con carga opuesta.....   | 29 |
| Figura 7. En la gelificación física <i>in situ</i> a través de interacciones de enlace de hidrógeno entre los biopolímeros geoméricamente compatibles (metilcelulosa y ácido hialurónico), los enlaces de hidrógeno se rompen bajo cizallamiento..... | 30 |
| Figura 8. Mecanismo de gelificación física <i>in situ</i> a través de estereocomplejación entre las cadenas de los polímeros L y D-láctico. ....  | 31 |
| Figura 9. Mecanismo de gelificación física <i>in situ</i> a través de la formación de un complejo supramolecular entre poli (óxido de etileno) y la ciclodextrina. ....   | 31 |
| Figura 10. Reacciones <i>in situ</i> de entrecruzamiento químico .....  | 32 |
| Figura 11 Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco por difusión en función del tiempo.....  | 48 |
| Figura 12. a) Estructura molecular del Hidroxietil metacrilato (HEMA), b) Estructura molecular del polímero pHEMA .....   | 61 |
| Figura 13. Estructura molecular del KT.....   | 61 |
| Figura 14 Cortado de los hidrogeles.....  | 70 |
| Figura 15. Diseño de cámara de micro fluidos con el flujo ocular fisiológico.....   | 72 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|            |                                  |
|------------|----------------------------------|
| Abs        | Absorbancia                      |
| AIBN       | 2,2'-azobis(isobutironitrilo)    |
| APS        | Ácido Persulfúrico               |
| C          | Concentración                    |
| CV         | Coefficiente de variación        |
| Desv. Est. | Desviación estándar              |
| EDGMA      | Dimetacrilato de etilenglicol    |
| FLS        | Fluido Lagrimal Simulado         |
| GI         | Grados de libertad               |
| HEMA       | 2-hidroxietil metacrilato        |
| KT         | Ketorolaco trometamina           |
| LCi        | Límite de confianza inferior     |
| LCs        | Límite de confianza superior     |
| M          | Molar                            |
| N          | Normal                           |
| p(HEMA)    | Poli (2-hidroxietil metacrilato) |
| Prom.      | Promedio                         |
| Q          | Cantidad                         |
| TEMED      | N,N,N,N'-tetrametilnediamina     |

### 1. OBJETIVOS

#### 1.1. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar hidrogeles pH sensibles obtenidos a partir del monómero 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) que puedan ser empleados como sistemas de liberación de principios activos para administración oftálmica.

#### 1.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Evaluar la cinética de hinchamiento de cuatro hidrogeles de poli (2-hidroxietil metacrilato (pHEMA) que fueron preparados con persulfato de amoníaco (APS) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN) como iniciadores y diferentes porcentajes de agua (20 y 40 %).

- Incorporar ketorolaco trometamina (KT) en los hidrogeles por el método de hinchamiento-secado.
- Evaluar el perfil de liberación *in vitro* del principio activo contenido en los hidrogeles.
- Evaluar la transparencia de los diferentes hidrogeles.

## **2. INTRODUCCIÓN**

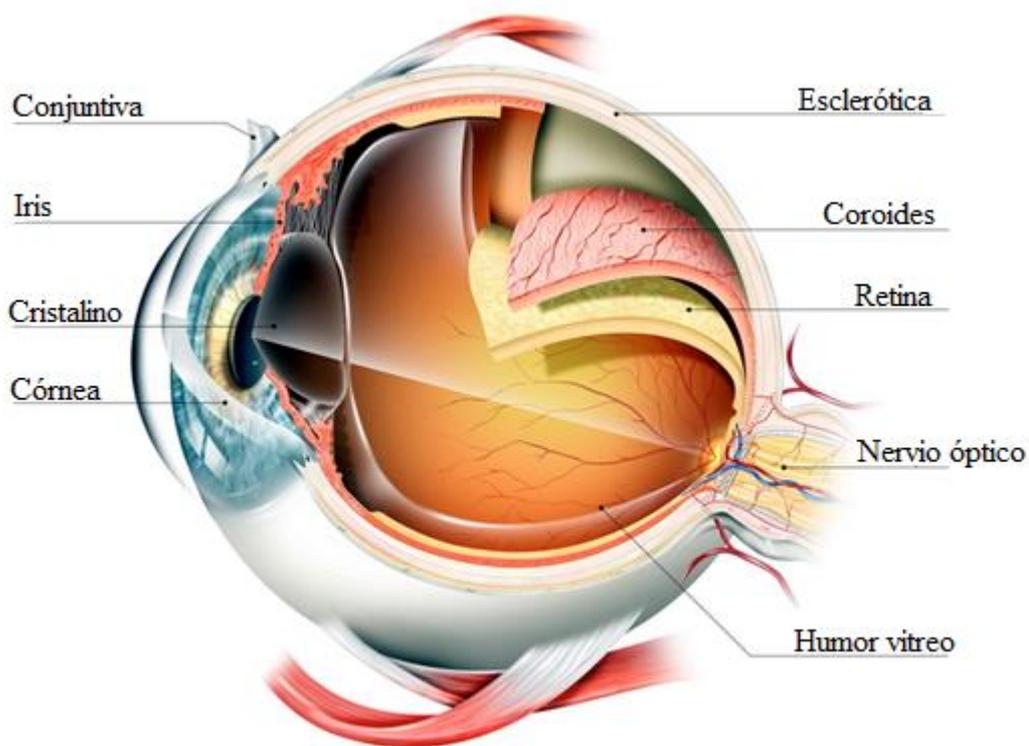
Uno de los órganos más interesantes y complicados para la administración de fármacos es el ojo, esto se debe a la fisiología y morfología que posee. Es por eso que durante los últimos años se han realizado numerosas investigaciones con la finalidad de diseñar diferentes vehículos con los cuales se vea favorecida la biodisponibilidad de los principios activos que se suministren en éste órgano. De los resultados obtenidos con estos nuevos sistemas se ha determinado que ofrecen múltiples ventajas en comparación a los sistemas convencionales, ya que se ha encontrado que estos vehículos innovadores aumentan la eficiencia de la administración de fármacos al controlar su velocidad de liberación y reducir la toxicidad de los mismos. El objetivo de este trabajo es caracterizar hidrogeles de pHEMA previamente sintetizados. Para esto se determinó la cinética de hinchamiento con el fin de determinar la proporción de tamaño final en comparación de la inicial del hidrogel y la cinética de liberación de KT para saber qué tipo de liberación se lleva a cabo a partir de estos diferentes sistemas. También se evaluó la transparencia para determinar su posible aplicación como lentes de contacto y finalmente por calorimetría diferencial de barrido (CDB) se determinó si el principio activo empleado. Se encuentra en forma cristalina o amorfa.

## **3. MARCO TEÓRICO**

### **3.1. ANATOMÍA DEL OJO HUMANO**

Los ojos son órganos sensitivos especializados relativamente aislados del acceso sistémico por la barrera hematorretinaria, hematoacuosa y hematovítrea. Debido a este aislamiento, los ojos ofrecen un singular laboratorio farmacológico específico para este órgano (Moroi & Lichter, 2003). El ojo es una esfera de 26 – 28 mm de diámetro formada por tres capas que se aprecian en la Figura 1 (Ferreruela, 2007):

- Esclerótica y córnea
- Úvea, formada por iris, cuerpo ciliar y coroides.
- Retina



**Figura 1.** Esquema de la anatomía del ojo humano.

### 3.1.1. Esclerótica y córnea

La esclerótica es la cara más externa del globo ocular y se caracteriza por su gran resistencia a la presión intraocular (Ferreruela, 2007). Es una membrana de color blanco fibrosa que protege los tejidos intraoculares, soporta la tensión de los músculos intraoculares y contribuye a mantener la forma y tono ocular. Su rigidez está disminuida en la miopía magna por la elongación patológica del globo, lo que puede alterar la tonometría por indentación<sup>1</sup> (Alañón & Cárdenas, 2013).

La córnea es un tejido transparente y avascular que proporciona gran parte del poder refractivo necesario para enfocar la luz en la retina. También funciona como estructura de protección de tejidos y humores intraoculares (Alañón & Cárdenas, 2013). La córnea está constituida por 5 capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

En la capa epitelial del ojo las células presentan una ligera unión y constituyen un gran dominio hidrofóbico que las hace una barrera importante para evitar la entrada de iones y moléculas grandes como es el caso de los fármacos. Otro factor que limita la absorción de agentes externos es la avascularidad que presenta. Con esto se puede explicar la lentitud,

<sup>1</sup> Depresión en un borde de un órgano

cronicidad y dificultad de los tratamientos (Moroi & Lichter, 2003). Es por eso que la córnea es considerada la principal vía para la permeación de fármacos dentro del ojo.

### **3.1.2. Película lagrimal**

La película lagrimal da forma y mantiene una superficie lisa de refracción sobre la córnea, mantiene un ambiente húmedo para las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva, tiene propiedades bactericidas, lubrica los párpados, transporta productos metabólicos (principalmente oxígeno y dióxido de carbono) hacia y desde las células epiteliales hacia la córnea, por otra parte diluye y elimina los estímulos nocivos.

Es de crucial importancia para proteger al ojo de agentes externos, para mantener la salud de la córnea y la conjuntiva subyacentes. La estabilidad óptica y la función normal del ojo dependen de un aporte adecuado del líquido que cubre su superficie (Garg, 2010; Januleviciene, Siaudvytyte, & Barsauskaite, 2012; Rolando & Zierhut, 2001).

La película lagrimal es húmeda, muy especializada y organizada, cubre las conjuntivas bulbar, palpebral y la córnea. Está considerada como una de las barreras principales con la cual se enfrentan las formas de dosificación oftálmicas más comunes ya que en esta se encuentran diferentes proteínas (Plazonnet, 2003) con las cuales el fármaco se puede unir y por ello se reduce la concentración de fármaco libre, disminuyendo su absorción.

La película lagrimal se divide en tres capas; la capa lipídica, la capa acuosa (la cual está constituida por las lágrimas) y la capa de mucina (es la que interactúa directamente con la córnea) (Zhou & Beuerman, 2012).

La irritación de la superficie ocular debido a factores tales como la evaporación excesiva, baja humedad, lentes de contacto o la presencia de cualquier cuerpo extraño, resulta en la estimulación aferente crónica y aumento de la secreción lagrimal (Rolando & Zierhut, 2001)

Las lágrimas producidas aquí, proporcionan el primer mecanismo de protección encontrado por las formas de dosificación oftálmicas más comunes ya que en ésta se encuentran diferentes proteínas con las cuales el fármaco se puede unir y por ello se reduce la concentración de fármaco libre disminuyendo su absorción. Dicho problema se puede agravar si existen patologías que aumenten la concentración de las proteínas como sería en el caso de una inflamación.

Las enzimas son otra parte fundamental de la película lagrimal siendo la lisozima la más importante en las lágrimas, otras enzimas, incluyendo lactato deshidrogenasa, la piruvato quinasa, malato deshidrogenasa, amilasa y esterasa, también se pueden encontrar en el fluido lagrimal, así como en otros tejidos oculares. La principal implicación de estudios

enzimáticos de la secreción lagrimal es la liberación de fármaco utilizando derivados de profármacos, con el fin de aumentar la biodisponibilidad y la eficacia del fármaco.

Los iones que predominan en las lágrimas son los inorgánicos como el sodio, potasio, magnesio, fosfato, calcio y cloruro y algunos carbonatos. Los electrolitos juegan un papel muy importante en la regulación osmótica del espacio intra y extracelular. La presión osmótica de las lágrimas equivale de un 0.9 – 1.0 % de cloruro de sodio en solución acuosa (Baeyens & Gurny, 1997).

### **3.1.3. Úvea**

La úvea es la capa intermedia del ojo; tiene este nombre por su color oscuro (parecido a una uva negra). Esta capa consta de tres porciones bien diferenciadas: iris, cuerpo ciliar y coroides.

Las dos primeras integran la úvea anterior, la coroides constituye la úvea posterior.

El iris es visible a través de la córnea (da color a los ojos). En el centro está la pupila, que es una abertura para que pase la luz. Es de color negro y varía su tamaño en función de la cantidad de luz que llega al ojo.

La coroides, nutre a la retina y está en contacto directo con ella.

El cuerpo ciliar produce el humor acuoso del ojo y da la tensión. En los casos en que la presión es alta puede aparecer glaucoma (Ferreruela, 2007).

### **3.1.4. Retina**

La retina es la capa más interna y delicada. Viene a ser como el cerebro del ojo. La rodean dos capas, la coroides para alimentarla y la esclerótica para protegerla.

Cuando la luz llega a la retina, los receptores de ésta, los conos y bastones, la transforman en corriente eléctrica y la transportan a través de un nervio óptico a los centros de interpretación en la zona occipital del cerebro (Ferreruela, 2007).

## **3.2. FARMACOCINÉTICA DE COMPUESTOS TERAPÉUTICOS OFTÁLMICOS**

La administración oftálmica es una de las más interesantes y a su vez más complejas del área de las ciencias farmacéuticas, esto debido a la anatomía y fisiología del ojo, las que no permiten lograr una concentración óptima en el sitio diana tan fácilmente (Rupenthal, Green, & Alany, 2011; Paward, Gadhav, Jadhav, & Gaikwad, 2012).

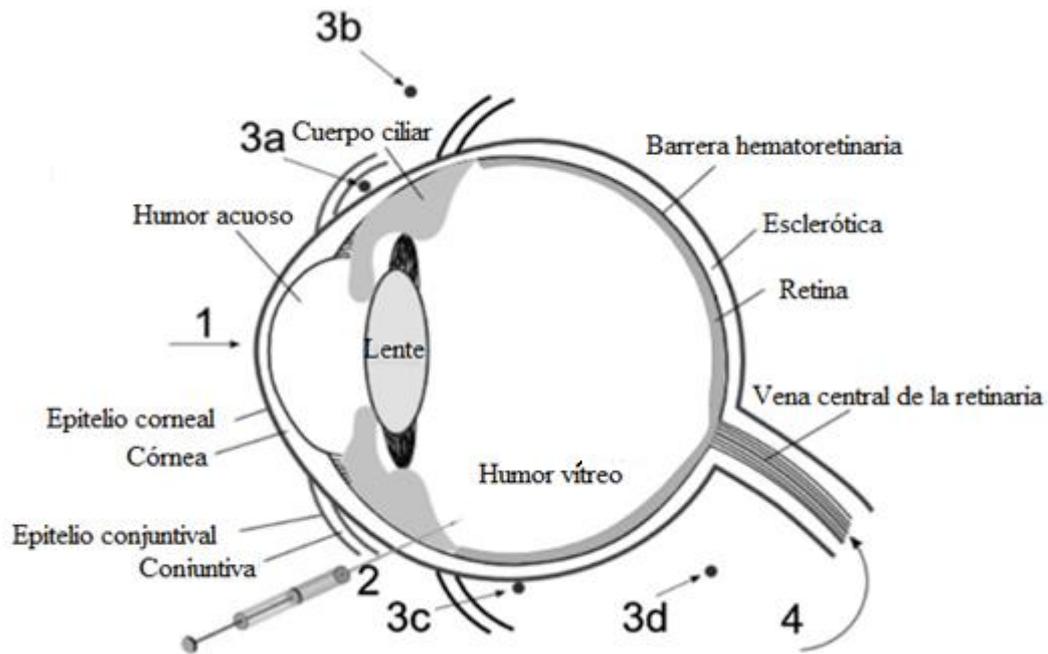
Existen diferentes vías de administración oftálmica tales como:

- 1) Administración tópica
- 2) Inyección
- 3) Vía sistémica

Éstas vías son ilustradas en la Figura 2. Estas formas de administración presentan ciertas desventajas como el ser incómodas y, por ende, poco agradables para el paciente; además las inyecciones deben ser aplicadas por médicos especialistas. Por la vía sistémica se requieren dosis elevadas de fármaco para que sólo el 2 % llegue a la cavidad vítrea (Liu, Jones, & Gu, 2012).

En el caso de un fármaco aplicado de forma tópica en el ojo, éste sufre un proceso de absorción principalmente a través de la córnea, un proceso de distribución a los tejidos oculares y proceso de metabolización y excreción (Worakul & Robinson, 1997; Perrie, y otros, 2012). Sin embargo, es importante señalar que de la cantidad de fármaco aplicado de forma tópica conlleva normalmente una pérdida del 93 – 99 %, pues una parte se absorbe en la conjuntiva o en los flujos a través de la parte superior e inferior en los canales del saco lagrimal (Järvinen, Jäuvinen, & Urtili, 1995).

El medicamento que contiene el fluido lagrimal se lleva desde el saco lagrimal hacia el conducto nasolagrimal. Los conductos nasolagrimales desembocan en la cavidad nasal, donde se absorbe el principio activo en el torrente sanguíneo. Esta absorción conduce al desperdicio de fármaco, y lo más importante de esta situación es que, la presencia de ciertos fármacos en la sangre conduce a efectos secundarios indeseables (Santos & Guerrero, 1994; Gulsen & Chauhan, 2005; Lin & Sung, 2000).



**Figura 2.** Vías de administración oftálmica.

La anatomía del ojo que ilustra diversas barreras oculares y diversos mecanismos de administración de fármacos: (1) la administración tópica, (2) la inyección intravítrea, (3) inyecciones perioculares [(3a) subconjuntival, (3b) peribulbar, (3c) subtenoniana, (3d) retrobulbar], y (4) la administración sistémica. Imagen modificada de (Liu, Jones, & Gu, 2012).

Los factores que determinan el grado de absorción y biodisponibilidad de un fármaco son: a) Sus propiedades fisicoquímicas tales como lipofilia, tamaño molecular, valor de pKa, formas estructurales y el estado de ionización. Estos son los principales factores que van a intervenir para que éste difunda a través de la membrana (Suhonen, Järvinen, Koivisto, & Urtti, 1998), y b) La composición del vehículo, osmolalidad, tonicidad y viscosidad (Santos & Guerrero, 1994; Edsman, Carlfors, & Petersson, 1998).

### **3.2.1. Absorción**

Después de la instilación de un medicamento por vía tópica, la tasa y la magnitud de la absorción están determinadas por: el tiempo que el fármaco permanece en el fondo del saco y la película de lágrimas precorneal (tiempo de residencia) y por la eliminación que se da a causa del drenaje nasolagrimal; la unión del fármaco a las proteínas de las lágrimas; el metabolismo del compuesto por las proteínas de las lágrimas y tisulares y la difusión a través de la córnea y la conjuntiva. El drenaje nasolagrimal contribuye a la absorción sistémica de medicamentos oftálmicos con administración por vía tópica. La absorción a partir de la mucosa nasal evita la absorción transcorneal y transepitelial escleral que son las importantes para obtener efectos farmacológicos oculares localizados (Moroj & Lichter, 2003; Nanjawade, Manvi, & Manjappa, 2007).

La difusión de los fármacos puede ser de tres formas; por difusión pasiva, facilitada o activa. Las difusiones pasivas no son dependientes de las proteínas transportadoras sino que está impulsada por los parámetros físicoquímicos que determinan la separación y la difusión de la molécula en las bicapas de lípidos de la membrana celular. La difusión facilitada y activa sí dependen de dichos sistemas proteicos para poder ingresar por las capas de la córnea. De esta forma se concluye que la córnea es una barrera muy difícil de penetrar pues su permeabilidad es de  $10^{-7}$  a  $10^{-5}$  cm/s y la biodisponibilidad de fármacos oculares después de su administración tópica es inferior al 5 %, incluso para pequeñas moléculas de carácter lipofílico (Mannermaa, Vellonen, & Urtti, 2006; Gulsen & Chauhan, 2005).

La penetración del fármaco en los ojos es aproximadamente lineal, relacionada con la concentración en la película de la lámina. Estos datos farmacocinéticos combinados con el coeficiente de partición octanol/agua (para medicamentos lipófilos) o coeficiente de distribución (para fármacos ionizables) proporciona una relación parabólica que es un parámetro útil para predecir la absorción ocular (Moroj & Lichter, 2003).

### **3.2.2. Distribución**

Los compuestos administrados por vía tópica puede sufrir distribución sistémica de manera primaria mediante absorción en la mucosa nasal y posiblemente por medio de distribución ocular local por absorción transcorneal/transconjuntival. Después de la absorción transcorneal, el fármaco se acumula en el humor acuoso, y después se distribuye hacia estructuras intraoculares, así como en potencia hacia la circulación sistémica mediante la

vía de la red trabecular<sup>2</sup>. Por otra parte se ha reportado incluso la unión de algunos fármacos a la melanina convirtiéndose ésta en un factor de importancia en algunos compartimientos oculares (Moroi & Lichter, 2003).

### **3.2.3. Metabolismo**

La biotransformación de fármacos oculares es esencial para predecir la eliminación del fármaco y la desintoxicación puesto que los tejidos locales en los ojos expresan diversas enzimas, entre ellas esterasas, oxidorreductasas, enzimas lisosómicas, transferasas de sulfato, enzimas conjugadoras de glutatión, catecol-o-metiltransferasa, monoaminoxidasas y corticosteroide  $\beta$ -hidroxilasa (Moroi & Lichter, 2003). Algunas de estas enzimas como se mencionó anteriormente pueden servir para biotransformar profármacos donde el producto de degradación es más eficaz que el compuesto original con el fin de aumentar la biodisponibilidad (Lawrenson, 2010).

### **3.2.4. Excreción**

Después de la penetración en la córnea, los fármacos se distribuyen, para finalmente ser eliminados del humor acuoso. La fase acuosa se secreta de forma continua por el epitelio ciliar a una velocidad de 2-5  $\mu\text{l}/\text{min}$ , y se drena por dos rutas: una ruta convencional a través del canal de Schlemm, y una vía no convencional a través del tejido conectivo del músculo ciliar (vía úveo - escleral). Los fármacos se eliminan de la cámara anterior por una combinación de rotación acuosa y la absorción en los tejidos de la úvea anterior. La unión a los tejidos pigmentados del iris y el cuerpo ciliar del fármaco es un factor adicional, que puede influir en la biodisponibilidad y pueden predisponer a la toxicidad (Lawrenson, 2010).

## **3.3. SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA**

Ya expuesto todo lo anterior se puede justificar el motivo por el cual se han ideado diversos sistemas de administración para tratar diferentes oculopatías como las que se muestran en la Tabla 1. De todos los sistemas de administración creados se sabe que el 90 % de los fármacos oftálmicos se administran en forma de gotas (Ciolino, y otros, 2009) ya

---

<sup>2</sup> La red trabecular es una red de tejidos esponjosos situados alrededor de la base de la córnea, cerca del cuerpo ciliar. Es la responsable del drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior del ojo hacia el Canal de Schlemm que finalmente desembocan en el sistema sanguíneo.

sean en soluciones acuosas o suspensiones (Moroi & Lichter, 2003) algunos más por geles, ungüentos e insertos, que presentan problemas como: a) provocan dolor de cabeza debido a un espasmo del músculo ciliar, b) disminución de la visión (Jung & Chauhan, 2012) debido a la miosis y c) miopía acomodativa (Ciolino, y otros, 2009) y tienen una baja biodisponibilidad para el tejido de la córnea debido a la rápida rotación de lágrima, haciendo no productiva la absorción (1 – 10 %) (Liu, Liu, Zhang, & Zhang, 2012) en la cavidad nasal de la conjuntiva debido a la baja permeabilidad del epitelio corneal (Lin & Sung, 2000; Xinming, Yingde, Lloyd, Mikhalovsky, & Sandeman, 2008).

**Tabla 1. Sistemas de administración de fármacos por vía oftálmica.**

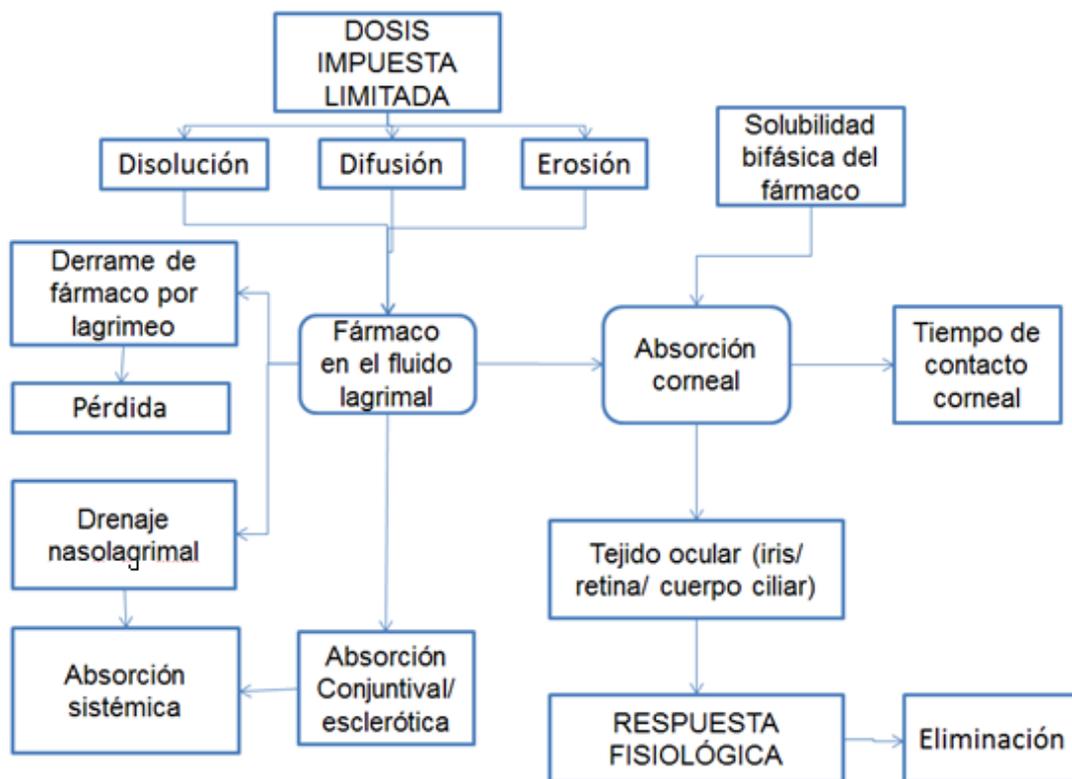
| <b>Convencional</b>                   | <b>Nanoacarreadores</b>   | <b>Otros sistemas de liberación novedosos</b>             |
|---------------------------------------|---|---|
| Soluciones (Ciolino, y otros, 2009)   | Microemulsiones (Liu, Jones, & Gu, 2012)                        | Dendrimeros (Liu, Jones, & Gu, 2012)                      |
| Suspensiones (Ciolino, y otros, 2009) | Liposomas (Liu, Jones, & Gu, 2012)                              | Microesferas (Tataru, Popa, Costin, & Desbrieres, 2011)   |
| Geles (Chung & Chauhan, 2006)         | Niosomas (Tataru, Popa, Costin, & Desbrieres, 2011)             | Polímeros mucoadhesivos (Liu, Jones, & Gu, 2012)          |
| Ungüentos (Chung & Chauhan, 2006)     | Farmacosomas (Borase, Kale, Baviskar, & Jain, 2012)             | Hidrogeles (lentes de contacto) (Brennan & Chantal, 2002) |
| Insertos (Chung & Chauhan, 2006)      | Discomas (Borase, Kale, Baviskar, & Jain, 2012)                 | Iontoforesis (Behar, 2012)                                |
| Medicación oral                       | Nanocápsulas (Ibrahim, Abd-Elgawad, Soliman, & Jablonski, 2013) | Inyecciones intravítreas (Moroi & Lichter, 2003)          |
|                                       | Niosomas (Tataru, Popa, Costin, & Desbrieres, 2011)             | Inyecciones Subconjuntivales (Moroi & Lichter, 2003)      |
|                                       | Ciclodextrinas (Liu, Jones, & Gu, 2012)                         | Escudos de colágeno (Taravella, 1999)                     |

Esto conduce al desperdicio de fármaco, y lo más importante, la presencia de ciertos fármacos en la sangre que conduce a efectos secundarios indeseables. Además, la aplicación de medicamentos oftálmicos por gotas para los ojos da como resultado una rápida variación en las tasas de suministro de fármacos a la córnea y limita la eficacia del sistema terapéutico. Por otra parte, la dosis a través de gotas para los ojos es inconsistente y difícil de regular, esto debido a que la mayor parte del fármaco es aplicado en una alta concentración inicial lo que provoca que éste sea eliminado por los mecanismos de defensa del ojo casi de forma inmediata como se muestra en la Figura 3. (Xinming, Yingde, Lloyd, Mikhalovsky, & Sandeman, 2008).

Los nanoacarreadores como los liposomas y niosomas favorecen las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de muchos fármacos pero no lo suficiente como para considerarlos como la mejor opción para la administración oftálmica.

En los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas de liberación por los cuales se favorece la absorción de fármacos (Bhatta, y otros, 2012) debido en gran medida al número de biomateriales que se han venido desarrollando. Estos nuevos sistemas ofrecen múltiples ventajas sobre los sistemas convencionales, ya que aumentan la eficiencia de la administración de fármacos mediante la mejora del perfil de liberación y también reducen la toxicidad de los fármacos si se les compara con los otros sistemas (Cohen, Lobel, Trevoda, & Peled, 1997; Vishal, 2011).

En el siguiente esquema se muestra cómo es que los sistemas convencionales favorecen la pérdida de fármaco mientras que con los nuevos sistemas de liberación presentan un mejor efecto para el tratamiento ocular.



**Figura 3. Mecanismo de los sistemas de liberación oftálmicos.**

**Modificada de (Rathore & Nema, 2009; Gupta & Aqil, 2012).**

Cual sea la forma farmacéutica convencional o los nanoacarreadores que sean empleados, se requiere de una administración constante (Tieppo, y otros, 2012) para mantener la dosis efectiva. Por lo cual se destaca la importancia del uso de sistemas que permitan la

liberación controlada de los fármacos a la superficie ocular disminuyendo el número de aplicaciones a partir del uso de lentes de contacto blandos o insertos a base de sistemas inteligentes denominados hidrogeles con el fin de aumentar el tiempo de contacto del fármaco administrado con la superficie de la córnea favoreciendo su absorción, biodisponibilidad y comodidad por parte del usuario.

### **3.4. LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS**

El tratamiento de todo tipo de enfermedades oculares requiere de diferentes clases de fármacos que se administran principalmente por vía tópica. Dicha administración conlleva dos inconvenientes como son el poco control de los niveles necesarios del medicamento en el sitio de acción y efectos colaterales, lo que hace ineficiente el tratamiento y el paso de fármacos por regiones ajenas al lugar donde se produce la afección.

Por ello es necesario el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que cumplan con los conceptos de la distribución temporal y ubicación espacial. El término de distribución temporal se refiere a la velocidad de suministro del agente terapéutico, que debería ser suficiente y sostenida durante un tiempo predeterminado. Y la localización espacial considera la idea de colocar la forma de dosificación en el sitio donde se requiere el efecto (Quintanar, y otros, 2008).

El estudio de la liberación controlada de sustancias activas en los sistemas vivos se presenta como una alternativa de solución a la situación anterior y por tanto, se le ha puesto gran atención en las últimas dos décadas, y ha sido abordado con especial interés desde las ciencias de nuevos materiales y las ciencias farmacéuticas, lo que ha permitido conocer en detalle la mayor parte de los factores que intervienen en este proceso con el objeto de proponer formas de administración de fármacos de una manera controlada y para hacer los procesos terapéuticos más efectivos y cómodos para el paciente (Arredondo & Londoño, 2009).

Para la tecnología de la liberación controlada como una alternativa de los sistemas tradicionales, lo importante es crear un vehículo con el cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y un efecto terapéutico prolongado en el organismo. Por lo cual se debe considerar que para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites que deben estar perfectamente determinadas y que dependen de la propia naturaleza del fármaco y de sus interacciones con el organismo. Estas son: la concentración mínima efectiva (CME), por debajo de la cual las dosis administradas no tiene valor terapéutico y el fármaco es ineficaz, y la concentración mínima tóxica (CMT), por encima de la cual el fármaco origina la aparición de efectos secundarios.

La dosificación de un determinado fármaco debe estar siempre entre estos dos límites, de tal manera que se define el índice terapéutico (IT), como la relación entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima efectiva:

$$IT = \frac{\text{Concentración mínima tóxica}}{\text{Concentración mínima efectiva}} \quad \text{Ecuación 1}$$

Tras una administración de fármaco de dosis única, la concentración de fármaco aumenta hasta un valor máximo para luego disminuir debido a la excreción y/o conversión metabólica, siendo necesaria la aplicación de una nueva dosis. Esta situación es problemática si ambas concentraciones (tóxica y efectiva) están muy próximas. Para conseguir un nivel efectivo terapéutico durante un amplio período de tiempo se requieren dosis altas, pero la concentración del fármaco ha de permanecer por debajo de la mínima tóxica. Una aproximación más efectiva a una concentración de fármaco constante puede obtenerse a través de una dosificación periódica de fármaco en intervalos cortos de tiempo, pero este procedimiento es impráctico en muchos casos. En la Figura 4 se muestran los diferentes perfiles de concentración plasmática de un principio activo con distintos métodos de administración convencionales (Escobar, García, Zalidivar, & Katime, 2002; Sáez, Hernáes, & Sanz, 2004). En el caso de los hidrogeles, se pretende que la concentración del principio activo en el ojo sea constante durante un periodo prolongado, dicha concentración debe estar dentro del intervalo de la concentración mínima tóxica y la concentración mínima efectiva.

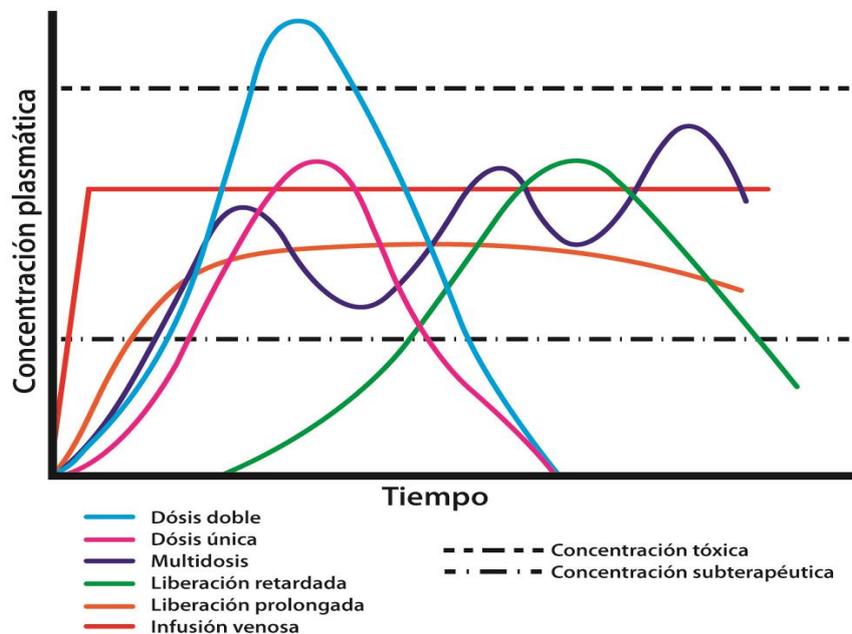


Figura 4. Sistemas tradicionales de liberación y sistemas de liberación controlada

La aplicación de sistemas poliméricos de dosificación controlada ofrece una atractiva alternativa para conseguir niveles constantes de fármaco (si se compara con los cambios intermitentes de las formas de dosificación convencionales) en el organismo que oscilan entre la concentración mínima efectiva y la concentración mínima tóxica a partir de una única dosis, así como de liberarla de una forma continua en un tiempo determinado (Sáez, Hernáez, & Sanz, 2004; Saéz, 2003).

Algunos hidrogeles empleados como sistemas de liberación de fármacos se enlistan en la siguiente tabla.

**Tabla 2. Hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos.**

| <b>Abreviatura</b>         | <b>Polímero</b>   | <b>Fármacos empleados</b>      | <b>Referencia</b>                          |
|----------------------------|---|--------------------------------|--|
| <b>p(HEMA)</b>             | Poli (2-hidroxietyl metacrilato)  | Citarabina                     | (Teijon, Trigo, García, & Blanco, 1997)    |
|                            |   | Lidocaina                      | (Gulsen & Chauhan, 2006)                   |
|                            |   | Ácido salicílico               | (Gupta, Vermani, & Garg, 2002)             |
|                            |   | Ciclosporina                   | (Kapoor & Chauhan, 2008)                   |
|                            |   | Clorfenamina                   |  |
|                            |   | Ketorolaco trometamina         | (Karlgaard, Wong, Jones, & Moresoli, 2003) |
|                            |   | Fumarato de cromolin sódico    |  |
| Ketotifen                  |   |                                |  |
|                            |   | Fosfato sódico de dexametasona |  |
| <b>PAAM</b>                | Poli (p-fenilo vinilo)/poliacrilamida   | Ácido salicílico               | (Niamlang & Sirivat, 2009)                 |
| <b>HEMA-co-AAm</b>         | Poli (2-hidroxietylmetacrilato-co-acrilamida)   | Cloranfenicol                  | (Xinming & Yingde, 2008)                   |
| <b>PAE-PCL-PEG-PCL-PAE</b> | Poli( $\beta$ -amino éster)-poli( $\epsilon$ -caprolactona)-poli(etilen glicol)-poli( $\epsilon$ -caprolactona)-poli( $\beta$ -amino éster) | Insulina                       | (Phu, Jin, Young, Choon, & Sung, 2009)     |
| <b>pNIPAAm</b>             | poli(N-isopropilacrilamida)   | Pilocarpina                    | (Casolaro, Casolaro, & Lamponi, 2012)      |
| <b>p(HEMA-co-DEAEM-co-</b> | Poli (2-hidroxietylmetacrilato-co-Polietilenglicol-200-   | Diclofenaco                    | (Tieppo, y otros, 2012)                    |

| Abreviatura                               | Polímero   | Fármacos empleados     | Referencia   |
|---|--|------------------------|--|
| <b>PEG200DMA)</b>                         | dimetilamina)  |                        |  |
| <b>PVA</b>                                | Polivinil-alcohol  | Teofilina              | (Arredondo & Londoño, 2009)                        |
| <b>EG-AAs</b>                             | Etilenglicol - Ácido aspártico   | Adriamicina            | (Katime, Katime, & Katime, 2005)                   |
| <b>p(NIPAAm-co-Dex-lactato HEMA)</b>      | Poli (N-isopropil acrilamida-co-dextrano-lactato-2-hidroxietil metacrilato)  | Insulina               | (Misra, y otros, 2009)                             |
|   | Celulosa catiónica   | Ibuprofeno             | (Rodríguez, Alvarez, & Concheiro, 2003)            |
|   | Goma guar catiónica  | Ibuprofeno             | (Rodríguez, Alvarez, & Concheiro, 2003)            |
| <b>HA/Pluronic F127 ((EG) (PG) (EG) )</b> | Ácido hialurónico – Pluronic F127 ((EG) (PG) (EG) )  | Hormona de crecimiento | (Ryang & Gwan, 2002)                               |
| <b>p(DMAEMA)</b>                          | Poli (dimetil-aminoetil-metacrilato)   | Cafeína                | (Saima, Rajabnezhad, & Kohli, 2009)                |
| <b>p(MMI-co-NBA)</b>                      | Poli (acrilamida (A)-co-monometil itaconato)   | Bupivacaína            | (Blanco, Bernardo, Teijón, Sastre, & Teijón, 2003) |
|   |  | Naproxen               |  |
|   |  | Nabumetona             |  |
| <b>βCDP</b>                               | Polímero de β-ciclodextrina insoluble  | Naftina                | (Machín, Isasi, & Vélaz, 2012)                     |
|   |  | Terbinafina            |  |
| <b>p(HPMAm-lac)-PEG-p(HPMAm-lac)</b>      | Poli (N-(2-hidroxiopropil) metacrilamida lactato)-polietilen glicol- Poli (N-(2-hidroxiopropil) metacrilamida lactato) | Lisozima<br>BSA<br>IgG | (Censi, y otros, 2009)                             |
|   |  | Resorcinol             |  |
| <b>PEO</b>                                | Poli (óxido de etileno)  | Ácido salicílico       |  |
|   |  | Ácido ftálico          | (Savas & Güven, 2001)                              |

### 3.5. HIDROGELES

Es bien conocido desde hace muchos años que la conformación de los polímeros gobierna sus propiedades fisicoquímicas. De forma que si se controlan externamente y de forma reversible los cambios conformacionales<sup>3</sup> de cualquier polímero, mediante la aplicación de estímulos externos como fotones, electrones, pH, temperatura, etc. (Nam, Watanabe, & Ishihara, 2004), se pueden modificar temporalmente sus propiedades físicas.

Algunos polímeros han sido empleados como hidrogeles, su aplicación como protectores (Qiu & Park, 2001) y/o liberadores inteligentes de fármacos es notable. Han sido ampliamente usados debido a sus características físicas y químicas tales como capacidad de hinchamiento, cinética de liberación, respuesta al medio o biodegradabilidad, lo que ha provocado que sean trabajadas por la ingeniería hasta niveles moleculares con el fin de lograr su optimización.

El término hidrogeles se utiliza para denominar a un sistema macromolecular constituido por una base polimérica caracterizado por su capacidad de absorber agua. Estos son la primera clase de materiales que han sido utilizados en el desarrollo de sistemas inteligentes de administración de fármacos debido a que éstos se pueden formular en una amplia variedad de formas físicas, incluyendo las micropartículas, nanopartículas, revestimientos y películas. Los hidrogeles están constituidos por polímeros que poseen unas características particulares. Son hidrófilos, insolubles en agua, blandos, elásticos debido a la presencia de una configuración de referencia al que regresa incluso después de haber sido deformado por un largo tiempo (Piyush, Vermani, & Garg, 2002) y en presencia de agua se hinchan, aumentando considerablemente su volumen, pero manteniendo su forma hasta alcanzar un equilibrio físico-químico, mientras que en estado deshidratado (xerogel) son cristalinos (Katime, 2003).

Un hidrogel es una red de tres dimensiones de polímeros hidrofílicos (Qiu & Park, 2001), dicha propiedad es debido a la presencia de grupos funcionales polares y dependiendo la cantidad, disposición en el espacio y el tipo de grupo funcional presente es que se va a presentar el grado de hinchamiento (Martínez, Antonio, Álvarez, Mendoza, & Morales, 2007). Esta propiedad de absorber agua les convierte en materiales de enorme interés (Escobar, García, Zaldivar, & Katime, 2002), pues las propiedades físicas de un hidrogel dependen principalmente de la existencia de sitios capaces de acarrear el agua y los fármacos que se encuentre en solución, así como de la geometría de los poros (Pissis, Kyritsis, Konsta, & Daoukaki, 1999).

---

<sup>3</sup> Se denomina cambio conformacional a cualquier cambio de posición de los átomos de carbono alrededor de sus ángulos de enlace.

Como hidrogel implica el término red, se debe presentar un entrecruzamiento para evitar la disociación de la cadena polimérica hidrofílica a segmentos dentro de la fase acuosa (Hennink & Nostrum, 2002). Los entrecruzamientos pueden ser proporcionados por enlaces covalentes, puentes de hidrógeno, interacciones de Van der Waals, o por enredos físicos, pH, temperatura, fuerza iónica, interacciones hidrofóbicas, condensación de carga, estereocomplejación o química supramolecular.

En la última década se han sintetizado diferentes tipos de hidrogeles que son sensibles a los cambios de temperatura y pH. Se ha visto que la variación de cualquiera de estos dos parámetros provoca en el material cambios estructurales interesantes, fundamentalmente por su potencial aplicación en biomedicina.

Los hidrogeles se pueden hacer virtualmente de cualquier polímero soluble en agua, que abarca una amplia gama de composiciones químicas y propiedades físicas a granel. Se pueden formular en una variedad de formas físicas, incluyendo las losas, micropartículas, nanopartículas, revestimientos y películas.

Como resultado de lo anterior, los hidrogeles se utilizan comúnmente en la práctica clínica debido a que juegan un rol muy importante como sistemas de liberación de fármacos (Vashist, Gupta, & Ahmad, 2012) y en la medicina experimental para una amplia gama de aplicaciones, incluyendo la ingeniería de tejidos y medicina regenerativa, diagnóstico, la inmovilización celular y enzimática, la separación de biomoléculas o células, y materiales de barrera para regular adherencias biológicas (Hoare & Kohane, 2008).

Dentro de la industria se les ha encontrado aplicación a estos sistemas poliméricos como: separación química de compuestos, sensores y catálisis (Kanti, y otros, 2012).

Los hidrogeles pueden absorber de 10 a 20 % y hasta miles de veces su peso seco en agua (Sandoval, Baena, Aragón, Rosas, & Ponce, 2008). Los hidrogeles pueden ser químicamente estables o pueden degradarse. Se llaman “reversibles” cuando las redes se mantienen unidas por entrecruzamientos moleculares, y/o fuerzas secundarias incluyendo puentes de hidrógeno o fuerzas hidrofóbicas. Los hidrogeles no son físicamente homogéneos, ya que los grupos entrecruzantes moleculares, hidrofóticamente o iónicamente asociados a dominios, pueden generar heterogeneidad. (Hoffman, 2001).

En resumen, los hidrogeles son redes poliméricas de tres dimensiones cuya principal característica es que tienen una capacidad muy alta de captar líquidos (ya sea agua o fluido biológico). El contenido de agua del hidrogel llena el espacio de los poros de hidrogel permitiendo la difusión selectiva de solutos a través de la matriz polimérica (Siriwatwechakul, Teraphongphom, Ngaotheppitak, & Kunataned, 2008), además con el aumento de volumen va adquiriendo propiedades elásticas. Las cadenas poliméricas están constituidas por monómeros covalentes o no covalentes. Los monómeros son insolubles en agua a temperatura, pH y fuerza iónica fisiológica, y permiten la liberación de fármacos a una velocidad controlada. Por estas características han sido ampliamente usados para la liberación modificada de fármacos (Rokhade, y otros, 2006).

### 3.6. MÉTODO DE ENTRECruzAMIENTO

Para sintetizar los diferentes hidrogeles se han establecido diferentes métodos de entrecruzamiento los cuales se muestran en la Tabla 3. Estos métodos han sido utilizados efectivamente con el fin de evitar que la cadena polimérica se disocie en el medio acuoso como se mencionó anteriormente. Los métodos de entrecruzamiento se clasifican en 3 grupos principalmente; 1) Entrecruzamiento físico, 2) Entrecruzamiento químico y en la actualidad se estudia el 3) Entrecruzamiento a través de enzimas. Éste último método también lo han clasificado como químico algunos investigadores.

**Tabla 3. Resumen de los métodos de entrecruzamiento.**

|                             |            |  |
|-----------------------------|------------|--|
| Métodos de entrecruzamiento | Químico    | Polimerización vía radicales libres                            |
|                             |            | Por irradiación con alta energía                               |
|                             |            | Por reacciones químicas con grupos funcionales Complementarios |
|                             |            | Por formación de enlaces covalentes                            |
|                             | Enzimático | Enzimático   |
|                             | Físico     | Por interacciones iónicas                                      |
|                             |            | Por interacciones hidrofóbicas                                 |
|                             |            | Por puentes de hidrógeno                                       |
|                             |            | Por estereocomplejación  |
|                             |            | Por estructuras supramoleculares                               |

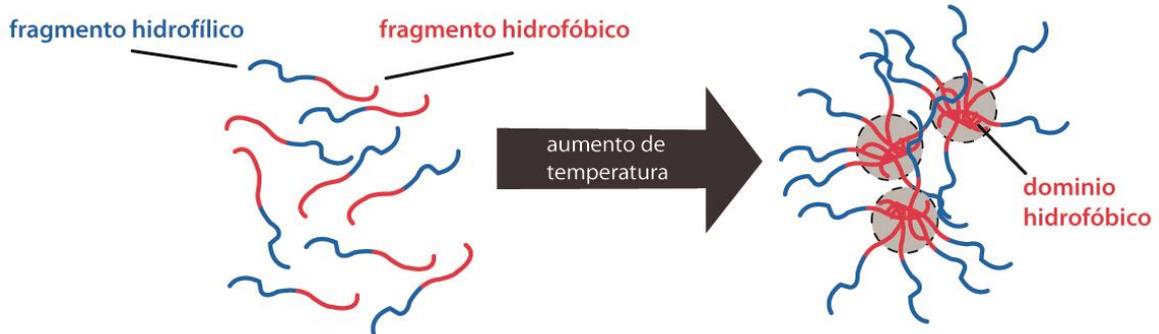
#### 3.6.1. Entrecruzamiento físico

El entrecruzamiento físico de cadenas de polímeros se logra utilizando una variedad de factores en el medio (pH, temperatura, fuerza iónica) y una variedad de interacciones fisicoquímicas (interacciones hidrofóbicas, condensación de carga, puentes de hidrógeno, estereocomplejación o química supramolecular) El entrecruzamiento tienen que estar presentes en un hidrogel con el fin de prevenir la disociación de las cadenas de polímero hidrófilo en un ambiente acuoso. (Hoare & Kohane, 2008). Algunos ejemplos de éste tipo de entrecruzamiento se mencionan a continuación:

##### 3.6.1.1. Interacciones hidrofóbicas

Los polímeros con dominios hidrofobos pueden entrecruzarse en el medio acuoso a través de gelificación térmica inversa, también conocida como la química 'sol-gel'. Los polímeros (u oligómeros) con propiedades sol-gel se conocen como geladores y son moderadamente hidrofobos. La hidrofobicidad impulsada por gelificación a menudo se produce a través del

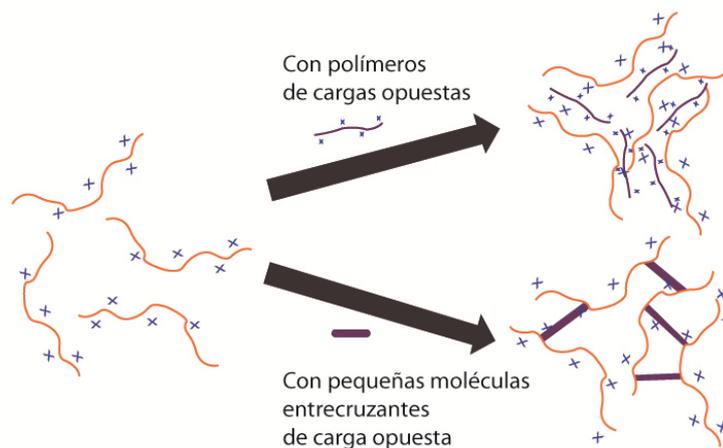
mecanismo mostrado en la Figura 5. El segmento hidrofóbico del gelador está acoplado a un segmento de polímero hidrófilo por un proceso de post-polimerización de injerto o por síntesis directa de un copolímero de bloques para crear un polímero anfífilo. El llevar a cabo un aumento de temperatura da como resultado, la deshidratación de las cadenas del polímero que conducen a la formación de dominios hidrofóbicos y la transición eventual de un líquido acuoso a una red de hidrogel.



**Figura 5. Mecanismo de gelificación física *in situ* impulsada por interacciones hidrofóbicas.**

### 3.6.1.2. Interacción de cargas

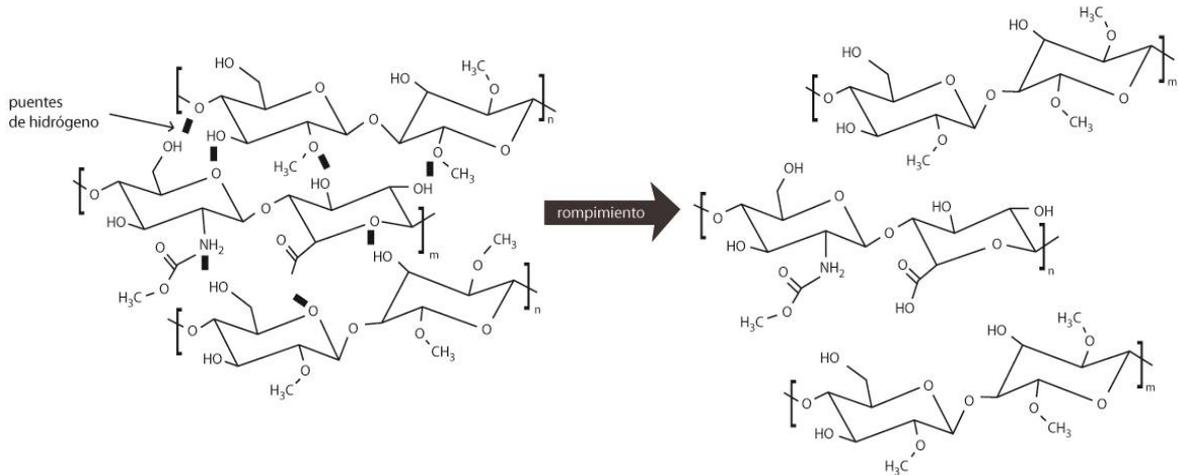
El entrecruzamiento puede ser provocado por los cambios de pH que hacen que se ionicen o protonen los grupos iónicos funcionales que causan la gelificación. Las interacciones de carga pueden tener lugar entre un polímero y una pequeña molécula o entre dos polímeros de carga opuesta para formar un hidrogel, como se ilustra en la Figura 6.



**Figura 6. Mecanismos de gelificación física *in situ* sobre la base de interacciones de carga con un polímero opuestamente cargado o una pequeña molécula reticulante con carga opuesta.**

### 3.6.1.3. Interacciones por puentes de hidrógeno

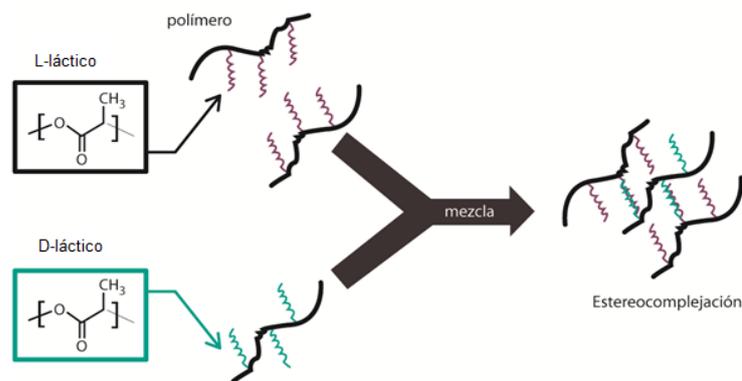
Mezclas de dos o más polímeros naturales pueden mostrar sinergismo reológico, lo que significa que las propiedades viscoelásticas de las mezclas de polímeros son similares a un gel. Este sinergismo es resultado de las interacciones de unión de hidrógeno entre las cadenas poliméricas facilitadas por las geometrías compatibles de los polímeros que interactúan, como se ilustra en la Figura 7.



**Figura 7. En la gelificación física *in situ* a través de interacciones de enlace de hidrógeno entre los biopolímeros geoméricamente compatibles (metilcelulosa y ácido hialurónico), los enlaces de hidrógeno se rompen bajo cizallamiento.**

### 3.6.1.4. Estereocomplejación

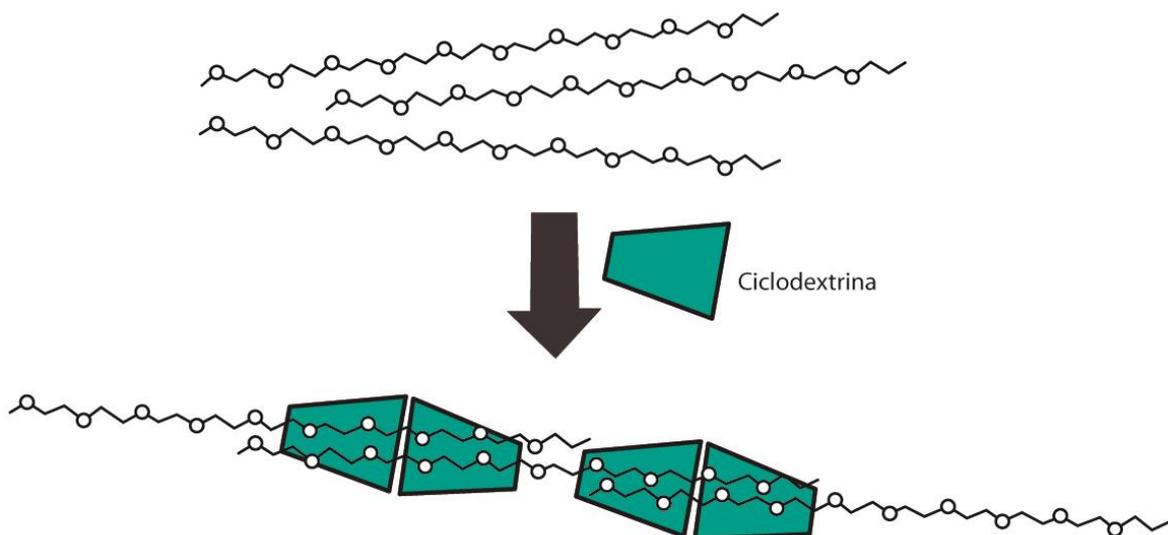
La estereocomplejación se refiere a las interacciones sinérgicas que pueden ocurrir entre cadenas de polímeros o moléculas pequeñas de la misma composición química pero diferente estereoquímica. Los hidrogeles *in situ* son un ejemplo de estereocomplejación (Van, Storm, & Hennink, 2008) y pueden ser preparados mediante la explotación de la fuerte interacción entre los bloques de poliláctico con estereoquímica L y D, como se ilustra esquemáticamente en la Figura 8.



**Figura 8. Mecanismo de gelificación física *in situ* a través de estereocomplejación entre las cadenas de los polímeros L y D-láctico.**

### 3.6.1.5. Entrecruzamiento supramolecular

Un nuevo enfoque para formar hidrogeles *in situ* implica el uso de moléculas específicas de reconocimiento molecular y/o química supramolecular (es decir, la disposición ordenada de las moléculas en estructuras definidas). El tipo más común de entrecruzamiento por interacción en esta categoría es la formación de complejos de inclusión entre polímeros de poli (óxido de alquileo) y ciclodextrinas, como se ilustra en la figura 9.



**Figura 9. Mecanismo de gelificación física *in situ* a través de la formación de un complejo supramolecular entre poli (óxido de etileno) y la ciclodextrina.**



### **3.6.2.2. Entrecruzamiento por reacciones químicas de grupos complementarios**

Los polímeros deben su solubilidad en agua a la presencia de grupos funcionales (principalmente -OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>) estos grupos se pueden emplear en la formación de hidrogeles. Los enlaces covalentes entre las cadenas de polímero pueden ser establecidos por la reacción de grupos funcionales con reactividad complementaria, tales como un grupo amino/ácido carboxílico o una reacción de isocianato-OH / NH<sub>2</sub>, o por la formación de una base de Schiff<sup>4</sup> (Hennink & Nostrum, 2002).

### **3.6.2.3. Entrecruzamiento por irradiación de alta cantidad de energía**

La radiación de alta energía gamma y haces de electrones, se puede utilizar para polimerizar compuestos insaturados. Durante la irradiación de soluciones acuosas de polímeros se forman radicales libres. Además, la radiólisis de moléculas de agua genera la formación de radicales de hidroxilo, que pueden atacar las cadenas del polímero formando macroradicales. La recombinación de los diferentes macroradicales en diferentes cadenas da como resultado la formación de enlaces covalentes y finalmente, una estructura entrecruzada.

### **3.6.3. Entrecruzamiento enzimático**

Un mecanismo más, por el cual se puede lograr un entrecruzamiento de los hidrogeles es mediante el uso de enzimas como una alternativa innovadora a los métodos de entrecruzamiento comúnmente utilizados, los cuales son mediados por luz UV. El fotoiniciador puede inducir citotoxicidad en los geles formados, mientras que el entrecruzamiento físico puede conducir a geles que no tienen suficiente resistencia mecánica y estabilidad. Estas limitaciones pueden superarse utilizando enzimas para formar hidrogeles reticulados de forma covalente (Moreira, Feijen, Blitterswijk, & Dijkstra, 2012). A continuación se enlistan algunas de las enzimas empleadas para este proceso:

- Transglutaminasa
- Tirosinasa
- Fosfopantenil transferasa
- Lisil oxidasa
- Plasma amino oxidasa

---

<sup>4</sup> Grupo funcional que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno, con el átomo de nitrógeno conectado a un grupo arilo o alquilo, pero sin hidrógeno

➤ Peroxidasas

### 3.7. AGUA EN LOS HIDROGELES

Cuando un xerogel comienza a absorber agua, los grupos funcionales más polares se hidratan, a este tipo de agua se le denomina “*agua ligada primaria*”. A medida que los grupos polares se hidratan, las redes se hinchan, y expone a los grupos hidrófobos, que también interactúan con las moléculas de agua, dando lugar a “*agua hidrofóbicamente enlazada*” o “*agua ligada secundaria*”. Los dos tipos de agua a menudo son combinados y llamados simplemente “*agua ligada total*”. Después de que los sitios polares e hidrofóbicos han interactuado y se han ligado con las moléculas de agua, la red absorberá agua adicional debido a la conducción osmótica de las cadenas de la red hacia dilución infinita. Este hinchamiento adicional se ve limitado por los entrecruzamientos covalentes o físicos, que conducen a una fuerza de retracción de la red elástica. Así, el hidrogel alcanzará un equilibrio en el nivel de hinchamiento. El agua adicional que se absorbe para provocar el hinchamiento después de que los grupos iónicos, polares e hidrófobos se saturan con agua ligada que se llama “*agua libre*” o “*agua a granel*”, que llena el espacio entre las cadenas de la red, y/o el centro de poros más grandes (Hoffman, 2001).

El hinchamiento no es un proceso continuo, la elasticidad del entrecruzamiento covalente o físico de la red compensa el estiramiento que tiende al infinito para prevenir su destrucción. Así, para equilibrar estas dos fuerzas opuestas, se crea una fuerza neta, conocida como la presión de hinchamiento ( $P_{sw}$ ), que es igual a cero en el equilibrio obtenido con agua pura (Ganji & Vasheghani-Farahan, 2009).

### 3.8. TERMODINÁMICA DE HINCHAMIENTO DEL GEL

Un hidrogel puede absorber una gran cantidad de agua o fluido con el que se ponga en contacto. Durante el hinchamiento, las cadenas que conforman la red asumen una configuración elongada y esta dilatación va acompañada de la aparición de una fuerza retráctil en oposición al proceso de hinchamiento, que actúa como una presión que las cadenas de la red ejercen sobre el fluido contenido en ella. A medida que la red se hincha con el fluido aumenta dicha presión elástica y el hinchamiento alcanza su valor máximo o de equilibrio, obteniéndose un balance entre ambas fuerzas. Similar analogía existe entre el equilibrio de hinchamiento y el equilibrio osmótico. La reacción elástica de la red puede ser interpretada como una presión actuando en la disolución o el gel hinchado. En el estado de equilibrio esta presión es suficiente para incrementar el potencial químico del disolvente en la disolución de forma tal que compense el valor debido al exceso de disolvente alrededor del gel hinchado (Sáez, Hernández, & Sanz, 2003).

### **3.9. LOS POROS Y LA PERMEACIÓN DE LOS HIDROGELES**

La cantidad de agua en un hidrogel, es decir, la fracción de volumen de agua, y el agua libre y la enlazada determinará la absorción (o separación) y la difusión de solutos a través del hidrogel. Los poros se pueden formar en los hidrogeles por separación de fases durante la síntesis, o pueden existir como poros más pequeños dentro de la red. El tamaño medio de poros, la distribución de tamaño de poro, y las interconexiones de los poros son factores importantes de una matriz de hidrogel que son a menudo difíciles de cuantificar, y generalmente se incluyen juntos en el parámetro llamado "tortuosidad" (Hoffman, 2001).

### **3.10. CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES**

Debido a la gran variedad de hidrogeles es que se propone una clasificación de acuerdo con diferentes parámetros (Xinming, Yingde, Lloyd, Mikhalovsky, & Sandeman, 2008).

#### **3.10.1. Basándose en el método de preparación de los hidrogeles**

- Homopolímeros
- Copolímeros
- Multipolímeros

#### **3.10.2. Basados en las cargas iónicas de los hidrogeles**

- Sin carga
- Aniónicos
- Cationicos
- Anfotéricos

#### **3.10.3. Basándose en la estructura de los hidrogeles**

- Amorfos
- Semicristalinos
- Con hidrógeno enlazado

### **3.10.4. Basándose en el mecanismo por la cual se controla la liberación de principio activo**

- Sistemas de liberación controlada por difusión
- Sistemas de liberación controlada por hinchamiento
- Sistemas de liberación controlada químicamente
- Sistemas de alta respuesta al entorno

### **3.10.5. Basándose en el estímulo que provoca el cambio conformacional**

#### **3.10.5.1. Hidrogeles termosensibles**

Algunos hidrogeles presentan sensibilidad a la temperatura en la fase de transición. Una de las características que tienen en común los polímeros termosensibles es la presencia de grupos hidrofóbicos, tales como metilo, etilo y propilo. La mayoría de estos polímeros incrementa su solubilidad en agua conforme incrementa la temperatura (Qiu & Park, 2001).

El cambio de volumen en los geles termosensibles se caracteriza por presentar una temperatura de miscibilidad crítica inferior (LCST por sus siglas en inglés) de la cadena de polímero o copolímeros. La LCST del polímero puede ser mayor o menor si se copolimeriza con monómeros más o menos hidrófilos. En esencia, ciertos polímeros con una composición y densidad de entrecruzamiento apropiadas pueden hincharse enormemente en agua a temperatura ambiente y colapsar a la LCST (Sáez, Hernández, & Sanz, 2003; Khorram, Vasheghani, & Golshan, 2003).

#### **3.10.5.2. Hidrogeles pH-sensibles**

Los hidrogeles pH-sensibles contienen un grupo funcional ácido o básico que sobresale (Tabla 4), estos son capaces de ceder o donar protones en respuesta a un cambio de pH en el medio. Los polímeros con un gran número de grupos ionizables son conocidos como polielectrolitos (Gao, He, Zhuang, & Chen, 2012)

Los hidrogeles hechos de polielectrolitos entrecruzados muestran una gran diferencia en las propiedades de hinchamiento dependiendo del pH del medio. El grupo funcional ácido o básico que destaca en el polielectrolito se someten a la ionización al igual que los grupos ácidos o básicos de monoácidos o monobases. La ionización de polielectrolitos es más difícil debido a los efectos electrostáticos ejercidos por otros grupos ionizados adyacentes.

Esto tiende a hacer a la constante de disociación una constante aparente (Peppas, Bures, Leobandung, & Ichikawa, 2000).

La variación del pH del medio de hinchamiento induce cambios en el grado de ionización de los electrolitos y, por lo tanto, un cambio en el grado de hinchamiento del hidrogel (Sáez, Hernández, & Sanz, 2003).

En los geles que contienen grupos ionizables, la ionización ocurre cuando el pH del medio está por encima o por debajo del pKa del grupo ionizable. Al aumentar el grado de ionización el número de cargas fijadas a la red también lo hace provocando un incremento de las repulsiones electrostáticas entre las cadenas poliméricas (Kurnia, Birgersson, & Mujumdar, 2012). Esto produce un aumento de la hidrofília de la red y, por tanto, un mayor hinchamiento del material (Katime, Katime, & Katime, 2005).

El hinchamiento de geles polielectrolíticos está afectado en gran medida por la fuerza iónica del medio de hinchamiento. Al aumentar la fuerza iónica, la concentración de iones en el gel se incrementa para satisfacer el equilibrio de Donnan. El hinchamiento se reduce debido al incremento de la interacción del gel con los contraiones y disminuyen las fuerzas del hinchamiento osmótico (Sáez, Hernández, & Sanz, 2003).

El mecanismo de hinchamiento de geles que presentan grupos ionizables en su estructura se puede interpretar de la siguiente forma: Los geles que son sensibles al cambio del pH de la disolución, usualmente tienen grupos ionizables, generalmente ácidos carboxílicos o dominios básicos aminoalquílicos. Cuando estos grupos se ionizan se genera una presión osmótica de hinchamiento dentro del gel. Así, los grupos ionizados se convierten a su forma no iónica, la presión de hinchamiento desaparece y el gel se colapsa. El proceso de ionización y desionización es un proceso de intercambio iónico y, por tanto, la velocidad de este intercambio iónico influye decisivamente en la cinética del proceso global de hinchamiento o colapso del hidrogel (Sáez, Hernández, & Sanz, 2003).

Una característica importante de los polímeros pH-sensibles es que no son biodegradables (Qiu & Park, 2001). Esto permite darles una aplicación en las formulaciones de liberación prolongada y no solo como vehículos para proteger y liberar de forma controlada a los fármacos.

**Tabla 4. Grupos funcionales sensibles al pH**

| <b>Grupos aniónicos</b>         | <b>Grupos catiónicos</b>        |
|---------------------------------|---------------------------------|
| -COO <sup>-</sup>               | -N <sup>+</sup> -               |
| -OPO <sub>3</sub> <sup>-</sup>  | -NH <sup>+</sup>                |
| -OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>  | -NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>   |
| -OCS <sub>2</sub> -             | -NRNH <sub>2</sub> <sup>+</sup> |
| -OPO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> | -NR <sub>2</sub> H <sup>+</sup> |
| -PO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>  | -NR <sub>3</sub> <sup>+</sup>   |
| -PO <sub>2</sub> <sup>2-</sup>  | -S <sup>+</sup>                 |
| -SiO <sub>2</sub> <sup>2-</sup> | -P <sup>+</sup> -               |

### 3.10.5.3. Hidrogeles sensibles a la glucosa

La glucosa oxidasa es probablemente la enzima más usada en la detección de la glucosa. Esta oxida a la glucosa en ácido glucónico, dando como resultado un cambio de pH en el medio. Esto hace posible el uso de diferentes tipos de hidrogeles para modular la liberación de insulina.

### 3.10.5.4. Hidrogeles sensibles a las señales eléctricas

Los hidrogeles sensibles a las corrientes eléctricas son usualmente de polielectrolitos como los hidrogeles pH-sensibles. Los hidrogeles electro-sensibles se someten a un proceso de contracción o hinchamiento en presencia de un campo eléctrico. Algunas veces los hidrogeles muestran hinchamiento de un lado y deshinchamiento del otro resultando en un doblado de los hidrogeles (Qiu & Park, 2001).

Una de las desventajas de estos hidrogeles es que los fármacos de un tamaño de molécula grande, pese a que presentan cargas, no pueden ser fácilmente liberados a través de la red de polímero conductor con tamaño de poro limitado, y el intercambio iónico que tiene lugar entre el fármaco y los medios electrolíticos, independiente del estado de oxidación del polímero, disminuye la capacidad de un control electroquímico (Niamlang & Sirivat, 2009).

### 3.11. FACTORES QUE AFECTAN EL HINCHAMIENTO DE LOS HIDROGELES

Los factores que influyen en el hinchamiento de los hidrogeles pueden ser divididos en dos grupos. Algunos de estos factores se resumen en la Tabla 5. Se dividen en aquellos factores favorecen el hinchamiento y aquellos que se oponen a él (Ratner, 1989).

**Tabla 5. Factores que influyen en el hinchamiento de los hidrogeles**

Tabla tomada de (Ratner, 1989).

| <b>Favorable el hinchamiento</b>  | <b>Inhiben el hinchamiento</b>     |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Interacción fuerte con el agua    | Interacción débil con el agua      |
| Potencial osmótico                | Alta densidad de entrecruzamiento  |
| Alto volumen libre                | Baja elasticidad de la las cadenas |
| Alta flexibilidad de las cadenas  |                                    |
| Baja densidad de entrecruzamiento |                                    |

#### 3.11.1. Efecto de las sales.

La fuerza iónica, la cual restringe o suprime la ionización, conduce también a un decremento del coeficiente de difusión inicial y final. En los primeros estadios de la liberación, debido a que el hinchamiento limita el coeficiente de difusión del fármaco, la liberación es lenta y predominantemente desde la capa superficial del sistema. Cuando el hinchamiento aumenta, el coeficiente de difusión del fármaco puede aumentar. Sin embargo, la distancia viajada por el fármaco en el gel hinchado es mucho más larga. Este balance entre difusión lenta-distancia pequeña y difusión rápida-distancia grande tiende a favorecer una liberación casi-constante en un período de tiempo largo (Escobar, García, Zalidivar, & Katime, 2002).

La presencia de sales en el medio en el que se encuentre un hidrogel influye considerablemente en su hinchamiento, dependiendo del tipo de sal que se trate. En general se observa que un hidrogel se contrae cuando: a) la actividad del agua disminuye (todos los hidrogeles), b) el hidrogel pierde grupos ionizables, c) los grupos iónicos del hidrogel se apantallan, y d) se forman enlaces iónicos entre el hidrogel e iones polivalentes. Por otra parte, se observa un hinchamiento en el hidrogel si se impide la formación de enlaces intermoleculares entre los grupos iónicos del hidrogel y los iones del medio (Amashta & Issa, 2003).

La concentración de especies iónicas que pueden difundir y acumularse dentro del hidrogel puede ser determinada por la teoría del equilibrio de Donnan, que permite el cálculo

cuantitativo de la distribución de iones difusibles entre dos soluciones acuosas separadas con una concentración de iones que no difunden y que residen sólo en un lado (Cheng, Hsiue, & Young, 2004).

### **3.12. OBTENCIÓN DE HIDROGELES**

Los hidrogeles se obtienen mediante polimerización y entrecruzamiento simultáneo de uno o varios monómeros mono o polifuncionales naturales o sintéticos. En Tabla 6 se muestran los monómeros más utilizados en la síntesis de hidrogeles para aplicación farmacéutica. Las características de estos monómeros (tipo de grupos que lo forman) y el grado de entrecruzamiento determinan las propiedades de hinchamiento del xerogel y por tanto su aplicabilidad. En la mayoría de los casos, un solo monómero no proporciona al mismo tiempo buenas propiedades mecánicas y gran retención de agua, por ello se recurre a la copolimerización, para poder obtener hidrogeles con las características deseadas (Escobar, García, Zalidivar, & Katime, 2002). Los monómeros más utilizados para preparar hidrogeles pueden dividirse estructuralmente en tres categorías:

- Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables. En ésta categoría pueden ser incluidos la N-vinil-2-pirrolidona, el metacrilato de 2-hidroxiethyl, etc.
- Monómeros con grupos funcionales ionizables, tales como los ácidos acrílicos, metacrílicos, 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, ácido vinil-sulfónico, acrilamida, metaacrilamida. Los hidrogeles preparados a partir de estos monómeros adsorben, en general grandes cantidades de agua y por ello presentan muy pobres propiedades mecánicas por sí solos. Por esta razón, las estructuras mencionadas se utilizan para modificar otros monómeros menos hidrófilos.
- Monómeros cuyo grupo lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal (monómeros zwitteriónicos) (Escobar, García, Zalidivar, & Katime, 2002).

**Tabla 6. Monómeros más frecuentemente utilizados en la síntesis de hidrogeles sintéticos para aplicaciones farmacéuticas.**

Tabla tomada de (Peppas, Bures, Leobandung, & Ichikawa, 2000).

| <b>Abreviación del monómero</b> | <b>Nombre químico del monómero</b> |
|---------------------------------|------------------------------------|
| <b>HEMA</b>                     | Hidroxietil metacrilato            |
| <b>HEEMA</b>                    | Hidroxietoxietil metacrilato       |
| <b>HDEEMA</b>                   | Hidroxidietoxietil metacrilato     |
| <b>MEMA</b>                     | Metoxietil metacrilato             |
| <b>MEEMA</b>                    | Metoxietoxietil metacrilato        |
| <b>MDEEMA</b>                   | Metoxidietoxietil metacrilato      |
| <b>EDGMA</b>                    | Etilen glicol dimetacrilato        |
| <b>NVP</b>                      | N-vinil-pirrolidona                |
| <b>NIPAAm</b>                   | N-isopropil AAm                    |
| <b>VAc</b>                      | Vinil acetato                      |
| <b>AA</b>                       | Ácido acrílico                     |
| <b>MAA</b>                      | Ácido metacrílico                  |
| <b>HPMA</b>                     | N-(2-hidroxipropil) metacrilamida  |
| <b>EG</b>                       | Etilen glicol                      |
| <b>PEGA</b>                     | PEG acrilato                       |
| <b>PEGMA</b>                    | PEG metacrilato                    |
| <b>PEDGA</b>                    | PEG diacrilato                     |
| <b>PEDGMA</b>                   | PEG dimetacrilato                  |

Comúnmente, los hidrogeles se preparan mediante polimerización por radicales libres de polímeros vinílicos hidrófilos. La reacción de entrecruzamiento puede ser inducida por radiación. Los rayos para la reacción incluyen rayos de electrones, rayos gamma, rayos X o la luz UV. Algunos de los métodos más importantes para la preparación de hidrogeles son:

### **3.12.1. Alta presión isoestática**

Aquí, la suspensión de biopolímeros naturales como el almidón, se someten a ultra alta presión de 300 – 700 MPa durante 5 o 20 min en una cámara que provoca cambios en la morfología del polímero.

### **3.12.2. Haciendo uso de agentes entrecruzantes**

Los hidrogeles están conformados por polímeros que se hinchan en presencia de agua y los fármacos se atrapan dentro de sus poros. Para impartir resistencia mecánica suficiente para limitar la liberación de los fármacos.

### **3.12.3. Por reacción de sustitución nucleofílica**

Los aerogeles de carbono han sido preparados mediante condiciones muy críticas de secado que deben ser muy bien controladas. Los aerogeles de resorcinol formaldehído se han preparado también mediante el uso de agua como disolvente y carbonato de sodio como regulador del pH. La textura final del hidrogel se rige por la proporción molar de resorcinol sobre carbonato de sodio. Este método de preparación conduce a hidrogeles porosos sin contracción durante el proceso de secado. El método es caro, pero conduce a la formación de los xerogeles con suficiente resistencia mecánica.

### **3.12.4. El uso de agentes gelificantes**

Los agentes gelificantes como glicofosfato, 1-2 propanodiol, glicerol, trehalosa, manitol, etc., se han utilizado en la formación de hidrogeles. Por lo general, el problema de la turbidez y la presencia de restos con carga negativa que están asociados con este método plantean un problema de la interacción con el fármaco.

### **3.12.5. El uso de la irradiación y la congelación y descongelación**

Los hidrogeles preparados por métodos químicos (que usan agentes de entrecruzamiento, agentes gelificantes o los iniciadores de la reacción) está teniendo problemas de eliminación de residuos o restos presentes con carga innecesarios. El método de irradiación es adecuado y conveniente, pero el tratamiento es costoso. La resistencia mecánica de tales hidrogeles es menor. Sin embargo, con el método de congelación / descongelación, los hidrogeles así formados tienen suficiente resistencia mecánica y estabilidad, pero son opacos en apariencia y tienen una capacidad de hinchamiento pequeño. No obstante, los hidrogeles preparados por irradiación de microondas son más porosos que los obtenidos por métodos convencionales.

Los hidrogeles se pueden obtener a partir de polímeros naturales, por ejemplo, colágeno, quitosán, fibrina y otros, y sintéticos (óxido de polietileno, ácido poliacrílico, polivinil pirrolidona y alcohol polivinílico), por medio de procesos físicos y químicos. El tipo de proceso elegido para la síntesis de estos materiales determina sus propiedades. Las técnicas de procesamiento físicas tienen la ventaja de no requerir agentes entrecruzantes químicos, los cuales son tóxicos y hacen necesario realizar varios lavados al hidrogel hasta asegurar que dicha toxicidad haya desaparecido (Echeverri, Vallejo, & Lodoño, 2009).

### 3.13. CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES

Generalmente los hidrogeles se caracterizan por su morfología, propiedad de hinchamiento y elasticidad. La morfología es indicativa de su estructura porosa. El hinchamiento determina el mecanismo de liberación del fármaco desde la masa polimérica hinchada mientras la elasticidad afecta a la resistencia mecánica de la red y determina la estabilidad de estos portadores de fármacos. Algunas de las características importantes para la caracterización de hidrogeles son los siguientes (Saima, Rajabnezhad, & Kohli, 2009).

- Morfología
- Cambios del espectro de Infrarojo
- Difracción de Rayos X
- Cinética de hinchamiento
- Liberación *in vitro* del fármaco.
- Reología

#### 3.13.1. Caracterización de la morfología

Los hidrogeles se caracterizan por la morfología que se analiza con equipos como microscopio estereoscópico. También la textura de estos biomateriales es analizada por Microscopía Diferencial de Barrido (SEM, por sus siglas en inglés) para garantizar que los hidrogeles, conservan sus estructuras granulares.

#### 3.13.2. Difracción de rayos X

La difracción de rayos X es un método muy socorrido en la actualidad ya que brinda una gran cantidad de información. La difracción de rayos X permite elucidar el ordenamiento y el espacio en los materiales cristalinos (Skoog, Holler, & Nieman, 1992).

En efecto, los rayos X son radiaciones electromagnéticas cuyos valores de longitudes de onda están entre el ultravioleta y los rayos gama. En cristalografía se trabaja en el rango de longitud de onda de 0.7 – 2.0 Å que corresponde a la energía suficiente para subministrar patrones de difracción nítidos, pero no tan intensos como para crear defectos en el cristal (Rodríguez, 1986).

El dispositivo generador de Rayos X consta de un tubo que se somete a vacío en el cual se encuentran los siguientes elementos: un cañón de electrones acelerador de voltaje de varios kilovoltios, un anticátodo de hierro, molibdeno, cobre, volframio, platino u otro metal que, al ser bombardeado por electrones emite rayos X. Asociados al tubo están una fuente de alimentación estabilizada que subministra el voltaje acelerado, el voltaje de enfoque del

haz y la corriente de filamento para la emisión de electrones por efecto termoiónico (Rodríguez, 1986).

La razón por la cual se emplea este método en la caracterización de los hidrogeles es debido a que el fármaco contenido en los xerogeles puede ser alojado con un arreglo cristalino (estructura periódica) que les permite difractar las ondas de los rayos X que en ella inciden. Cuando los rayos interactúan con la materia, parte de estos son absorbidos produciendo una disminución en la intensidad a medida que atraviesa mayor espesor.

### 3.13.3. Estudios de liberación *in vitro* del fármaco

El mecanismo general de liberación del principio activo contenido en los hidrogeles es por difusión relajación de las cadenas de la red polimérica. Al estar en contacto con el disolvente en el que se lleva la liberación del fármaco, el líquido comienza a difundir por los diferentes canales del polímero y se comienzan a relajar las cadenas del hidrogel permitiendo que comience a liberar por difusión el principio activo incluido en la red, hasta que es alcanzado el equilibrio químico (Lowman & Peppas, 1999).

Al considerar que los hidrogeles están conformados por redes poliméricas hinchadas, en cuyo interior se encuentran las moléculas de fármaco, es necesario realizar estudios de liberación del fármaco a partir del hidrogel para comprender el mecanismo de liberación.

La cinética de liberación del fármaco, incluida la velocidad de difusión, depende de las propiedades fisicoquímicas del mismo, especialmente de su peso molecular y de su solubilidad en agua y en el hidrogel, además del área superficial, la geometría y la densidad de la membrana del hidrogel (Arredondo & Londoño, 2009).

Una cinética de liberación de fármacos a través de sistemas controlados por difusión presentan dos configuraciones básicas: de membrana y de matriz. Un sistema de membrana es un fármaco que está rodeado de un polímero en forma de película, mientras que en un sistema de matriz, el fármaco está disperso si la cantidad dentro del polímero es mayor a su solubilidad o disuelto dentro de un polímero elastómero<sup>5</sup> tridimensional. Tanto para los sistemas de membrana como de matriz, los factores que determinan la velocidad de flujo,  $Q$ , se pueden controlar desde la construcción del sistema fármaco-hidrogel, mediante: el área superficial de la membrana ( $A$ ), el espesor de la membrana, ( $h$ ), y las concentraciones de fármaco dentro y fuera de la membrana, ( $C_i$  y  $C_o$  respectivamente). Esto se resume como sigue:

$$Q = KD_i \left( \frac{A}{h} \right) (C_o - C_i) \quad \text{Ecuación 2}$$

---

<sup>5</sup> Material macromolecular que permite recuperar rápidamente la dimensión y forma originales después de sufrir una deformación

Donde  $D_i$  y  $K$  se refieren a la constante de difusión y al coeficiente de partición del fármaco respectivamente, estas son propiedades intrínsecas del mismo. De esta relación se observa como aumentando el área y la concentración fuera de la membrana se aumenta la rapidez de flujo igualmente, una disminución en el espesor y la concentración interna aumentan esta rapidez de liberación.

#### **3.13.4. Cambios del espectro de Infrarrojo**

La espectrofotometría de infrarrojo por transformadas de Fourier (FTIR, por sus siglas en inglés) ha encontrado una amplia aplicación para la caracterización de hidrogeles tanto en el proceso de polimerización como en la caracterización del propio hidrogel (Haesun & Park, 2000).

Cualquier cambio en la morfología de los hidrogeles cambia sus espectros de absorción en el infrarrojo debido al estiramiento y vibración de los grupos -OH. La formación de la bobina o hélice que es indicativo del entrecruzamiento es evidente por la aparición de bandas cerca de  $1648\text{ cm}^{-1}$ .

Para la polimerización de un monómero insaturado la polimerización puede ser monitoreada debido a una disminución en el pico correspondiente a una doble tensión entre los enlaces (Haesun & Park, 2000).

La espectroscopía de infrarrojo regularmente juega un papel muy importante en la preparación de hidrogeles para controlar su aplicación de liberación al ser un indicativo del grado de entrecruzamiento de la red. A su vez, el espectro de infrarrojo puede ser digitalizado y manipulado para darle una utilidad de espectroscopía FTIR para estudiar la interacción entre los hidrogeles y la fase acuosa (Haesun & Park, 2000).

Otra técnica empleada es la espectroscopía de infrarrojo transformada de Fourier de reflexión atenuada (FTIR-ATR, por sus siglas en inglés) la cual permite determinar la cantidad de monómeros dentro del hidrogel y el grado de disociación en función del pH y la fuerza iónica de la fase acuosa externa con la desventaja de que este análisis se limita solo a la parte externa por la baja penetración de las ondas del infrarrojo en el hidrogel (Cheng, Hsiue, & Young, 2004).

#### **3.13.5. Cinética de hinchamiento**

Los hidrogeles son sumergidos en un medio acuoso a un pH específico para conocer la capacidad de hinchamiento (Ecuación 3) de estas redes poliméricas. Estos polímeros muestran un aumento en las dimensiones relacionadas con el hinchamiento.

$$\% H = \frac{W_h - W_s}{W_h} \times 100 \quad \text{Ecuación 3.}$$

Donde  $W_h$  es el peso de gel hidratado y  $W_s$  es el peso del gel seco.

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 albergar (Arredondo & Londoño, 2009).

### 3.13.6. Reología

La viscosidad de los hidrogeles es evaluada a temperatura constante, por lo general a 37 °C. Para lo cual el xerogel es sumergido en agua destilada por intervalo de tiempo de 24 h, posteriormente se extrae el hidrogel del agua y mediante el uso de una placa cónica tipo viscosímetro se determina si el hidrogel es visco-elástico o simplemente elástico (Cuggino, Strumia, & Alvarez, 2011).;

### 3.13.7. Cantidad absorbida de fármaco

Existen diferentes formas de cargar un hidrogel con un fármaco, los dos métodos más comunes son: durante la formación del polímero y la segunda es introduciendo el hidrogel en una solución acuosa que contenga el fármaco, este último método es el más usado (Arredondo & Londoño, 2009).

En esta prueba se pretende determinar la cantidad de fármaco que entra al hidrogel con el fin de determinar la dosis que se alcanza, para esto el xerogel se coloca en una solución de volumen y concentración conocida de fármaco, y considerando la siguiente ecuación se puede determinar la cantidad de fármaco que está dentro de la red.

$$Q = \frac{(C_1V_1 - C_2V_2)}{m} \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde Q es la cantidad absorbida de fármaco por el xerogel;  $C_1$  y  $V_1$  son la concentración y volumen inicial de la solución respectivamente;  $C_2$  y  $V_2$  son la concentración y volumen final de la solución respectivamente y m es la masa de xerogel (Xinming & Yingde, 2008).

### 3.13.8. Calorimetría diferencial de barrido

La calorimetría diferencial de barrido (CDB) es un método en el que se monitorean los efectos de calor asociados con las transiciones de fase y reacciones químicas como una función de la temperatura, en este método una muestra se calienta de forma independiente de una sustancia estándar, por lo que se puede medir de forma directa la diferencia en la que el calor fluye para lograr mantener a la misma temperatura ambas sustancias. De esta forma se obtienen datos en formas de entradas diferenciales de calor en función de la temperatura  $dH/dT$  (mcal/seg). La diferencia del flujo de calor entre la muestra problema y la muestra estándar se determina de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$\Delta \left( \frac{dH}{dt} \right) = \left( \frac{dH}{dt} \right)_{\text{problema}} - \left( \frac{dH}{dt} \right)_{\text{referencia}} \quad \text{Ecuación 5}$$

Y esta diferencia puede ser tanto positiva como negativa.

Los datos que se pueden obtener son:

- Temperatura de transición vítrea ( $T_g$ )
- Punto de fusión y ebullición
- Tiempo de cristalización
- Temperatura de cristalización
- Porcentaje de cristalinidad
- Calor específico
- Cinética de reacción
- Pureza

En el caso de los hidrogeles el parámetro más importante es la  $T_g$ . Por debajo de la temperatura de transición vítrea, la movilidad de las macromoléculas es muy baja. El polímero está en su estado vítreo (*glassy state*) y presenta una velocidad de difusión muy baja. En contraste, por encima de la temperatura de transición vítrea, la movilidad de las cadenas del polímero se ve notablemente incrementada, pues el polímero se encuentra en un estado parecido al de la goma (*rubbery state*) (Sandoval, Baena, Aragón, Rosas, & Ponce, 2008).

Dicho de otro modo, cuando el agua penetra en el hidrogel, el polímero que inicialmente se encuentra en un estado cristalino se hincha y su temperatura de transición vítrea puede alcanzar valores por debajo de la temperatura del medio que la rodea, es decir que la temperatura de transición vítrea va a aumentar debido a que el xerogel va pasando a un estado de tipo elastomérico para permitir así que el principio activo difunda desde el interior del hidrogel hasta la fase acuosa del medio (Sáez, Hernáez, & Sanz, 2004; Ortiz, Antonio, Cruz, Mendoza, & Morales, 2006).

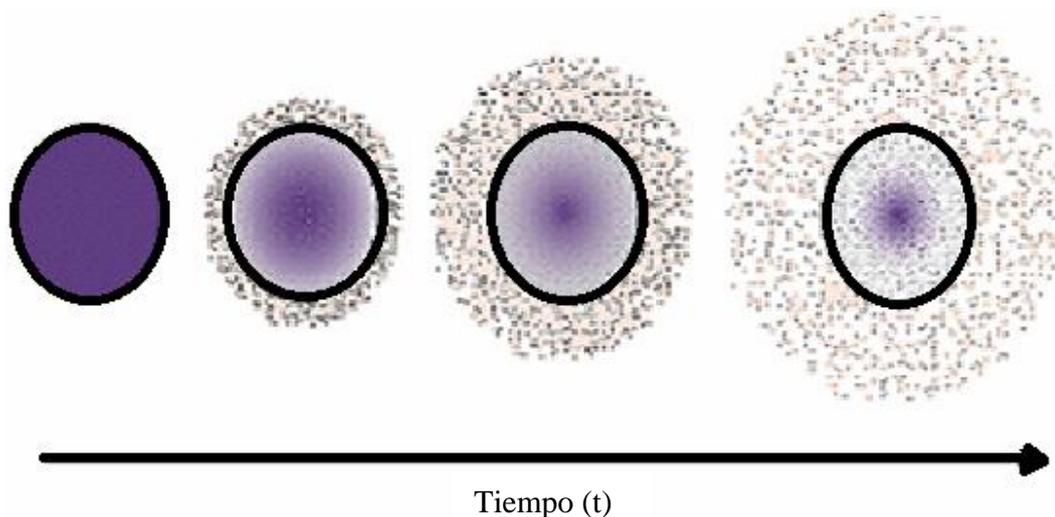
Otra aplicación de la CDB es determinar el estado en el que el principio activo se encuentra dentro del xerogel; es decir si el fármaco se encuentra en forma amorfa o con un arreglo cristalino.

### 3.14. MECANISMOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.

Para que la sustancia que se va a administrar alcance el lugar de liberación deseado, se tiene que producir la difusión de la superficie del hidrogel, hasta el medio que lo rodea y a partir de ahí, mediante un marcador alcanzar el lugar sobre el que deberá ejercer su efecto (Sáez, Hernáes, & Sanz, 2004).

En estos sistemas el grado de hinchamiento depende del balance hidrofílico-lipofílico de la matriz polimérica y del grado de entrecruzamiento. Por otra parte, la migración del principio activo al medio implica un proceso de absorción de agua o fluido biológico y otro simultáneo de desorción del activo (Sáez, Hernáes, & Sanz, 2004).

Existen varios mecanismos por los cuales pueden liberarse diferentes principios activos a partir de matrices poliméricas. Uno de ellos es la difusión, la cual ocurre cuando un agente activo atraviesa el polímero que forma el dispositivo de liberación. Si el proceso de liberación es continuo, la cantidad de fármaco dentro de la matriz polimérica normalmente disminuye conforme transcurre el tiempo (Figura 11) (Escobar, García, Zalidivar, & Katime, 2002).



**Figura 11 Representación esquemática de un sistema de liberación controlada de fármaco por difusión en función del tiempo.**

En el caso de los sistemas tipo reservorio, el hidrogel-fármaco sólido, hidrogel-fármaco diluido o solución concentrada dentro del polímero es rodeada por una película o

membrana de la red, haciendo que la única estructura que limita la liberación del fármaco eficazmente es la capa del polímero y ésta, mientras cubra mejor el fármaco en todas sus dimensiones, el intervalo de difusión del agente activo puede ser bastante estable (Escobar, García, Zalidivar, & Katime, 2002).

### **3.14.1. Modelos matemáticos para la liberación de fármacos a partir de sistemas hinchables**

Como se mencionó anteriormente, la liberación del fármaco incorporado en el sistema polimérico se lleva a cabo por la migración del soluto al medio que rodea al sistema por difusión molecular a través de soporte, por difusión a través de los microporos de la matriz polimérica, (Tomic, Micic, Filipovic, & Suljovrujic, 2007) disolución, hinchamiento, erosión, precipitación, afinidad, enlaces covalentes, portadores múltiples y/o degradación del polímero. Este tipo de modelos permite la determinación de los parámetros específicos del sistema que puede ofrecer una visión más profunda sobre el comportamiento de liberación del fármaco subyacente (Machín, Isasi, & Vélaz, 2012; Censi, Martin, Vermonden, & Hennink, 2012).

De las formas en que se puede llevar a cabo la liberación del activo de un hidrogel la forma más común es la difusión, lo que hace que la solubilidad del principio activo en el polímero sea un factor importante en el control de la su migración. La difusión del fármaco a partir de sistemas monolíticos puede ser analizada utilizando la Segunda Ley de Fick. Esta ley afirma que la densidad del flujo de partículas es proporcional al gradiente de concentración según la siguiente ecuación:

$$J = -D \frac{\delta n}{\delta x} \quad \text{Ecuación 6}$$

Sin embargo, en sistemas elastoméricos donde no existe equilibrio, la difusión puede ser o no de tipo Fickiana, por lo que la migración del fármaco en estos sistemas, ha sido atribuida a la existencia de fenómenos de relajación macromolecular lentos, inducidos por el proceso de hinchamiento (Aragón, González, & Fuentes, 2009).

Es importante señalar que debido a la complejidad de los fenómenos físicos y químicos de hinchamiento de los hidrogeles no se puede afirmar que hay un mecanismo universal de liberación de los activos a partir de los mismos (Sandoval, Baena, Aragón, Rosas, & Ponce, 2008).

Los sistemas de liberación controlada por difusión están basados en el principio de la permeabilidad de la matriz polimérica después del proceso de hinchamiento en un medio de hidratación. Por lo tanto la cinética de hinchamiento, y la velocidad de liberación dependerá del grado de hinchamiento de la matriz. (Tomic, Micic, Filipovic, & Suljovrujic, 2007).

En la actualidad son muchos los modelos matemáticos utilizados para explicar la cinética de liberación de un activo presente en un sistema como son los hidrogeles. La mayoría de ellos se consideran empíricos aunque hay algunos con bases matemático-estadísticas, y unos pocos utilizan de manera ortodoxa las leyes de difusión, y de la cinética formal (Cuerda, Marín, & Valenzuela, 2002).

### 3.14.2. Tratamiento cinético para los sistemas de liberación controlada.

La movilidad relativa del fármaco con respecto a la del medio es el factor que controla el mecanismo de liberación del fármaco. Para describirla se ha introducido un número adimensional, que es el número de interfaces de hinchamiento ( $S_w$ ), de acuerdo a:

$$S_w = \frac{v\delta(t)}{D_i} \quad \text{Ecuación 7}$$

El número  $S_w$  compara el valor de la velocidad de la interface de hinchamiento  $v$  con el coeficiente de difusión del medicamento en la fase hinchada  $D_i$ . El parámetro  $\delta(t)$  es el espesor dependiente del tiempo y de la fase hinchada.

Cuando la velocidad de transporte del soluto a través de la región solvatada es mucho mayor que la velocidad con la que avanza el frente vítreo-elastomérico, el número de interface de hinchamiento  $S_w \gg 1$ , el frente de hinchamiento avanza más rápidamente que la liberación del fármaco. En este caso, la difusión tiene lugar a través de un gel hinchado en estado de “cuasi equilibrio” y, por lo tanto, se observa una liberación de tipo Fickiana. Para valores de  $S_w = 1$  se puede predecir un comportamiento de liberación del soluto no-fickiano (anómalo) y no de orden cero.

### 3.14.3. Ecuación de Peppas

La liberación de fármacos a través de sistemas controlados por difusión presenta dos configuraciones: de membrana y de matriz. Los datos de liberación de fármaco desde una película polimérica originalmente en estado vítreo, bajo difusión a contra corriente de un agente de hinchamiento puede ajustarse a la ecuación siguiente:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad \text{Ecuación 8}$$

Donde  $M_t/M_\infty$  es la fracción de fármaco liberado en función del tiempo  $t$ ,  $K$  es una constante característica del sistema película polimérica/medio de disolución, y  $n$  es un exponente característico del modo de transporte del soluto y es dependiente de la geometría del dispositivo, así como del mecanismo físico de liberación. Esta ecuación tiene la limitante de que solo se aplica al 60 % de la cantidad total de fármaco liberado.

La ecuación anterior puede describir la cinética de liberación del fármaco que difunde por mecanismos que siguen la Ley de Fick, generalmente se acepta que hay tres modelos que describen el comportamiento de las redes poliméricas en presencia de agua y están basados en las proporciones relativas de difusión del penetrante y la relajación del polímero:

- Cuando  $n = 0.5$  existe una difusión Fickiniana conocida como caso I de difusión y ésta es más lenta que la proporción de relajación de las cadenas poliméricas.
- Cuando  $n = 1$  ó transporte tipo II, la proporción de difusión es mayor que la proporción de relajación de las cadenas del polímero, es particularmente interesante ya que la migración del soluto se realiza a velocidad constante y es puramente controlada por la relajación de las cadenas.
- Cuando  $0.5 < n < 1$ , difusión anómala ó difusión no Fickiniana, ocurre cuando las proporciones de difusión y la relajación del polímero son comparables y se conectan con la región de transición entre los dos casos (Arredondo & Londoño, 2009).

Este modelo matemático propone dos mecanismos de liberación:

1. Por un proceso de difusión, el 60 % de fármaco contenido en el sistema es liberado.
2. Después de haber difundido el fármaco es seguido por un proceso de erosión aplicado en condiciones *sink*.

En la siguiente tabla se muestran los posibles mecanismos que se pueden observar en la liberación controlada de un compuesto activo utilizando una matriz hidrófila como sistema regulador.

**Tabla 7. Liberación controlada de compuestos bioactivos a partir de polímeros hidrófilos.**

| Mecanismo de transporte del soluto | Número de interface de hinchamiento $S_w$ | Exponente difusional | Velocidad de liberación del soluto |
|------------------------------------|---|----------------------|------------------------------------|
| Transporte tipo II                 | $S_w \ll 1$                               | $n=1$                | Independiente de $t$               |
| Difusión anómala                   | $S_w \approx 1$                           | $0.50 < n < 1$       | $f(t^{n-1})$                       |
| Difusión Fickiniana                | $S_w \gg 1$                               | $n = 0.50$           | $f(t^{n-0.5})$                     |

Cuando el hidrogel esta inicialmente hinchado y contiene un fármaco soluble, las ecuaciones que se utilizan en la cinética de liberación son las mostradas en la Tabla 8.

**Tabla 8. Soluciones aproximadas para la liberación difusional de fármacos a partir de matrices poliméricas**

| Geometría               | Estados iniciales   | Estados finales  |
|-------------------------|---|--|
| Película<br>r = espesor | $\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2}$                    | $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp \left( \frac{-\pi^2 Dt}{r^2} \right)$         |
| Cilindros<br>r = radio  | $\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2} - \frac{Dt}{r^2}$   | $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{4}{(2.405)^2} \exp \left( \frac{-(2.405)^2 Dt}{r^2} \right)$ |
| Esfera<br>r = radio     | $\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left( \frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2} - 3 \frac{Dt}{r^2}$ | $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp \left( \frac{-\pi^2 Dt}{r^2} \right)$         |

### 3.14.4. Ecuación de Higuchi

Modelo matemático conceptual de liberación controlada de fármacos suspendidos en una matriz homogénea insoluble. Éste establece que la liberación de un fármaco por unidad de área en un sistema tipo matriz formada por un polímero homogéneo es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\pi I^2} \right)^{1/2} \quad \text{Ecuación 9}$$

Donde  $D$  es el coeficiente de difusión,  $t$  es el tiempo y  $I$  es el grosor de la película. Por tanto, para un proceso de este tipo, la representación de los valores  $M_t/M_\infty$  en función de la raíz cuadrada del tiempo  $t^{1/2}$ , dan como resultado la ecuación de una línea recta de cuya pendiente se puede calcular directamente al valor de  $D$ , a partir de la ecuación anterior se deriva y se obtiene la siguiente:

$$Q = K_H t^{1/2} \quad \text{Ecuación 10}$$

Donde  $K_H$  es la constante de Higuchi expresada por  $2 \text{ ADC}_s$ , donde  $A$  es el área difusional,  $D$  coeficiente de difusión y  $C_s$  la solubilidad del fármaco en el sistema,  $t$  es el tiempo y  $Q$  es la fracción liberada la cual se obtiene por el cociente de la masa liberada a un tiempo  $t$  entre la masa total liberada.

### 3.15. PROPIEDADES DE LOS FÁRMACOS EMPLEADOS EN LOS HIDROGELES

Ahora que se tiene presentes las características de los hidrogeles empleados para los hidrogeles con fines de administración oftálmica y la de los principios activos para su absorción y biodistribución es importante resaltar que hay propiedades intrínsecas del fármaco que van a influir sobre la forma como este puede ser liberado de forma controlada. Las propiedades intrínsecas más importantes incluyen: la solubilidad, el peso molecular, la

constante de disociación ácida (pKa) y coeficiente de partición aparente (Arredondo & Londoño, 2009).

La solubilidad del fármaco en determinado fluido biológico, agua u otros disolventes es un factor determinante para que ocurra la absorción en el organismo, por medio de los procesos de ósmosis y difusión a través de membranas. Cuando la velocidad de disolución está a niveles inferiores de  $0.1 \text{ mg/cm}^2$  aparecen problemas de absorción y biocompatibilidad (Matsuyama, Teramoto, & Urano, 1997; Sáez, Hernández, & López, 2003).

Por otro lado, velocidades mayores a  $1 \text{ mg/cm}^2$  indican que el fármaco es soluble en el medio y puede ser absorbido por difusión.

El peso molecular afecta la constante de difusión de cualquier soluto (el fármaco en este caso) de manera inversa: así a medida que aumenta el peso molecular disminuye dicha constante. Para la mayoría de los fármacos que se emplean en la actualidad el peso molecular está entre 200 y 500 g/mol. Para otros fármacos que superen estos valores la constante de difusión disminuye mucho más, llegando a limitarse la absorción para pesos moleculares mayores a 1000 g/mol (Matsuyama, Teramoto, & Urano, 1997).

El pKa, como la medida de la fuerza de las moléculas para disociarse, determina el porcentaje de ionización del fármaco. Si un fármaco ácido tiene pKa bajo es más fácilmente ionizables en soluciones con determinado grado de acidez (pH). Mientras que un fármaco básico con pKa bajo tiene menor porcentaje de ionización. Al mismo tiempo, el comportamiento de los hidrogeles también se puede describir por su pKa, generalmente los hidrogeles aniónicos hinchan más cuando el pH externo es mayor que su pKa, mientras que los hidrogeles catiónicos hinchan más cuando el pH externo es más bajo que su pKa (Lin & Metters, 2006).

Por último, el coeficiente de partición aparente es un indicativo de la facilidad del soluto para atravesar los tejidos grasos del organismo. Un coeficiente bajo indica una absorción favorable por difusión, un coeficiente alto indica la facilidad de penetrar más en los tejidos grasos, como son los tejidos cerebrales (Moroi & Lichter, 2003).

### **3.16. LENTES DE CONTACTO A BASE DE HIDROGELES COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS**

Los lentes de contacto son definidos como un sistema plástico curvo óptico que van colocados directamente en la córnea (Gupta & Aqil, 2012). Solo una delgada película de fluido de aproximadamente 10 micras de espesor separa la lente de este tejido. Estos se prestan para ser un buen vehículo de fármacos debido a su uso cómodo y seguro por varios días (1 – 15 días) (Chung & Chauhan, 2006).

Una de las características primordiales de los lentes de contacto a base de hidrogeles es que, como ya se mencionó, son sistemas capaces de absorber una cantidad de fármaco cuando se deja prehumedecer en una solución del activo por un periodo de entre de 2 min a 24 h lo que se traduce en la captación de fármacos que varía desde 0.02 – 2.3 mg de activo/lente para materiales iónicos y 0.01 – 5.53 mg/ lente para materiales no iónicos, y este es liberado a los fluidos pos-lente, en el fluido lacrimal, lo que presenta una alternativa en la administración de fármacos.

Dicha ventaja radica en que, cuando se administra un fármaco por vía tópica mediante una forma farmacéutica convencional el ojo reacciona con un drenado, se induce el lagrimeo, el fármaco se une a proteínas y comienza el metabolismo enzimático (Baeyens & Gurny, 1997), todo eso con el fin de eliminarlo inmediatamente tras la instilación, dichos procesos son esencialmente completados en 5 minutos. Las posibilidades de que el fármaco sea absorbido se ve disminuida debido al pH y la fuerza iónica del fluido lagrimal. Esto conlleva a una baja absorción y obliga a una dosificación constante (Cohen, Lobel, Trevigoda, & Peled, 1997).

Cuando se emplean los lentes de contacto blandos, los fármacos pueden ser liberados y absorbidos, minimizando aclaramiento y favoreciendo su absorción a través de la conjuntiva (Xinming, Yingde, Lloyd, Mikhalovsky, & Sandeman, 2008).

La capacidad de los lentes de contacto suaves para la liberación de fármacos en el ojo ha traído en consecuencia que muchos estudios investiguen la habilidad de los lentes de contacto para aumentar el tiempo de residencia, la penetración y la biodisponibilidad del fármaco aplicado vía tópica (Karlgaard, Wong, Jones, & Moresoli, 2003; Kim, Conway, & Chauhan, 2008; Lavik, Kuehn, & Kwon, 2011).

Se ha demostrado que en presencia de una lente de contacto cargado con un principio activo, éste actúa como un reservorio que permite la liberación del fármaco de manera controlada (Karlgaard, Wong, Jones, & Moresoli, 2003), esto va a permitir que los fármacos oftálmicos presenten un tiempo de residencia aproximado de 30 min (Jung & Chauhan, 2012; Kapoor & Chauhan, 2008; Gulsen & Chauhan, 2005) en la película lagrimal pos-lente, en comparación con los 2 – 5 min de exposición en el caso de la aplicación tópica en forma de gotas oculares (Kim, Conway, & Chauhan, 2008; Lin & Sung, 2000).

El tiempo de residencia más largo se traducirá en mayor flujo de fármaco a través de la córnea y reduce la entrada del fármaco en el saco lagrimal, reduciendo así la absorción del fármaco en el torrente sanguíneo y en un aumento de la biodisponibilidad de hasta un 50 % (Peng, Burke, Carbia, Plummer, & Chauhan, 2012; Kapoor & Chauhan, 2008).

Los datos expuestos anteriormente justifican el uso de lentes de contacto terapéuticos como dispositivos farmacéuticos de administración de fármacos. Esto ha despertado el interés cada vez mayor de su mejoramiento y uso en los últimos años, dado que podría constituir una opción terapéutica importante a nivel ocular que va más allá de la corrección de problemas de ametropía, por ejemplo, en el tratamiento del glaucoma y procesos

infecciosos o inflamatorios, en la administración médica post-traumático o post-operatorio, en el tratamiento del ojo seco o de reacciones alérgicas, y en alteraciones vasculares y procesos degenerativos del sistema ocular (Anumolu, Singh, Gao, Stein, & Sinko, 2009).

Los hidrogeles a base de pHEMA debido a sus características tales como transparencia, biocompatibilidad y sus buenas propiedades mecánicas y de estabilidad han dado pauta para ser empleados para la síntesis de lentes de contacto como sistemas de liberación de fármacos (Anumolu, Singh, Gao, Stein, & Sinko, 2009). La liberación de un fármaco a través de una red de hidrogel basada en polímeros de pHEMA está fuertemente afectada por la capacidad de hinchamiento del gel en el agua (Ferreira, Vidal, & Gil, 2000).

Los hidrogeles de pHEMA son hidrogeles pH-sensibles con características hidrofílicas, altamente estables, su permeabilidad es fácilmente controlada, son utilizados para la producción de lentes de contacto suaves o injertos oculares, los cuales pueden ser utilizados como sistemas de liberación controlada de fármacos, pero se deben tomar en cuenta las propiedades del fármaco que se quiere administrar, la cantidad de agua que contiene el polímero para que no afecte la transparencia y el grado de entrecruzamiento y el agente entrecruzante, además, tienen fuertes propiedades mecánicas en comparación a otros.

La propiedad más característica de estos hidrogeles es su capacidad de absorber agua (alrededor de un 38 %). Dicha propiedad es muy importante en éstos materiales cuando se emplean como lentes de contacto debido a que éstos representan una barrera para el metabolismo de la córnea causando eventualmente una hipoxia debido a la pobre presencia de agua. Además, los lentes de contacto puede irritar la córnea a causa de un estrés mecánico (Prado, Cárcamo, Méndez, & Camas, 2008).

En investigaciones recientes se pretende una cinética de liberación de orden cero a partir de la copolimerización de diferentes monómeros (Ciolino, y otros, 2009), ya que se ha observado que en los polímeros no copolimerizados, la liberación del principio activo se da muy rápido (cinética de orden uno) (Lin & Sung, 2000). Otros métodos empleados para modificar la cinética de los hidrogeles es mediante la polimerización del hidrogel en presencia de los activos previamente encapsulados en la matriz polimérica (Kim, Conway, & Chauhan, 2008).

### **3.16.1. Hidrogeles poliméricos para la administración a partir de lentes de contacto mediante la formación de una placa de fármaco o solución de este**

Otro método para administrar fármacos de manera oftálmica por medio una lente de contacto blando, implica la incorporación de la solución de fármaco o una placa de fármaco en una cavidad hueca hecha por la unión de dos piezas separadas de material del lente (una pieza hidrofílica y otra hidrofóbica). La placa de fármaco se coloca entre una pieza y otra. La presencia de una lente no hidrófilo sobre el sistema de liberación de fármacos reduce la evaporación de la placa de fármaco. Sin embargo, el oxígeno y la permeabilidad de dióxido de carbono del sistema combinado son menores que la recomendada para el uso seguro diaria del lente, además es demasiado grueso, y es ineficaz en la entrega de medicamento durante períodos prolongados de tiempo.

### **3.16.2. Hidrogeles poliméricos modificados en superficie para inmovilizar los fármacos en la superficie de los lentes de contacto**

En este caso, las superficies de los hidrogeles son modificados con el fin de inmovilizar fármacos oftálmicos sobre la superficie de lentes desechables comerciales de contacto blandas y haciéndolos entregable para tratar enfermedades de los ojos.

### **3.16.3. Ion-ligando que contiene hidrogeles poliméricos**

Los fármacos ionizados oftálmicos son atados a los lentes de contacto blandas a través de ligandos iónicos, y se libera en el fluido lagrimal por intercambio iónico (Xinming, Yingde, Lloyd, Mikhalovsky, & Sandeman, 2008).

### **3.16.4. Hidrogeles poliméricos para la inclusión de fármacos en una estructura coloidal dispersado en la lente**

Los investigadores han propuesto la dispersión de gotas de microemulsión con fármacos oftálmicos en lentes de contacto blandas para el tratamiento de enfermedades de los ojos. En primer lugar, las formulaciones oftálmicas de los fármacos han sido encapsulados en liposomas, y los liposomas cargados de fármaco se dispersan en el material con el que se hacen los lentes (Schoener, Hutson, & Peppas, 2012).

### **3.16.5. Hidrogeles poliméricos de impresión molecular**

En general, la preparación de polímeros de impresión molecular implica el auto-ensamblaje de monómeros funcionales y las moléculas diana, seguido por la polimerización con un reticulador<sup>6</sup> en presencia de un disolvente inerte como un porógeno<sup>7</sup> (Alvarez & Concheiro, 2004; Lin & Sung, 2000; Malaekheh, Abbasi, Sadat, & Ahmad, 2012).

### **3.17. BASES PARA LOS LENTES DE CONTACTO**

Las características de una base ideal de los lentes de contacto blandas para la liberación de fármacos oftálmicos son: 1) mejorar la propiedad máxima de carga de fármaco para el período de entrega prolongado, 2) perfiles de liberación controlables, 3) conservar la transparencia y la estabilidad durante la liberación del fármaco; 4) la estabilidad durante la conservación y el transporte, 5) no hay ruptura de los perfiles de liberación de fármacos, 6) la concentración del fármaco en el fluido lagrimal se debe encontrar entre la concentración máxima de seguridad (MSC) y la concentración mínima efectiva (MEC), 7) la permeabilidad aceptable del oxígeno y el dióxido de carbono para evitar la hipoxia, así como, 8) el espesor del lente de contacto sean aceptables.

### **3.18. LIMITACIONES DE LOS LENTES DE CONTACTO**

Los lentes de contacto representan una barrera para el metabolismo de la córnea causando eventualmente una hipoxia y/o estrés mecánico de ésta. Además, los lentes de contacto pueden irritar la córnea debido a sus defectos superficiales o humectabilidad pobre. Se ha comprobado que el material, la construcción y la calidad de fabricación de los lentes juegan un papel significativo en la comodidad del lente usando (Guryca, Hobzova, Pradny, Sirc, & Michálek, 2007).

A partir de la invención de los hidrogeles por Otto Wichterle y Dravoslav Lim y su aplicación a la fabricación de lentes de contacto, la investigación en contactología ha ido siempre hacia la búsqueda de nuevos materiales capaces de superar las limitaciones fisiológicas que imponían los primeros materiales por su baja permeabilidad al oxígeno. Estas limitaciones se referían fundamentalmente a las interferencias fisiológicas de las primeras lentes de hidrogel, principalmente cuando eran utilizadas en régimen de uso prolongado. No obstante, además de los cambios fisiológicos, unos reversibles y otros no,

---

<sup>6</sup> Reactivo químico con más de dos lugares activos, pueden formar una red tridimensional de material plástico.

<sup>7</sup> Permite la síntesis de polímeros de poro abierto.

el temor a la queratitis microbiana ha limitado durante décadas la prescripción de los Lentes de Contacto de Hidrogeles para uso prolongado (González & Villa, 2007)

Entre los factores que conllevan una alta incidencia de complicaciones durante el uso prolongado de los lentes hidrofílicos se encuentra la transmisibilidad al oxígeno (Dk/t). La transmisibilidad ha ocupado siempre el papel principal en la hipoxia corneal a niveles fisiológico, ya que la córnea sólo obtiene el oxígeno de la atmósfera circundante a través de las lágrimas aire-oxigenadas, consumiendo aproximadamente 5  $\mu\text{L}$  de oxígeno/ $\text{cm}^2/\text{h}$  (Costa, y otros, 2010). Si al ojo se le impone una lente, esta evita la oxigenación rápida de las lágrimas. Para evitar este problema se indicaría que una Lente de Contacto debería de poseer un Dk/t de 35 y 125 unidades. La relación entre la transmisibilidad periférica y la hiperemia limbal fue estudiada por Peppas (1998) que también estableció el valor ideal para la transmisibilidad periférica en 125 unidades para no inducir hiperemia limbal. Este último criterio es importante en lentes negativas donde algunas lentes de contacto pierden hasta un 80 % de su transmisibilidad en relación con el valor central que comúnmente se proporciona como referencia por los fabricantes. Para su uso diurno y uso nocturno, respectivamente (González & Villa, 2007).

Los primeros intentos para alcanzar los requisitos impuestos por Holden y Mertz para permitir así un uso diario más seguro e incluso el uso prolongado de los lentes de contacto de hidrogeles, fue la fabricación de materiales de alta hidratación con el objetivo de aumentar el coeficiente de difusión del oxígeno en la fracción hidratada del polímero, mejorando así la permeabilidad al gas del material (Dk)<sup>8</sup>. No obstante, las lentes más hidratadas requieren también un diseño más grueso, por lo que el aumento de Dk era contrarrestado por el mayor espesor haciendo que esta estrategia no tuviese un impacto demasiado significativo en el Dk/t final y en la oxigenación corneal.

Otra vía para alcanzar los criterios de oxigenación pretendidos fue incorporar, en la fabricación del lente de contacto, materiales con mayor permeabilidad como la silicona. Estos materiales mejoraban mucho el paso de gases alcanzando valores de Dk/t de alrededor de 300 barrer/cm. No obstante su biocompatibilidad con la superficie ocular no era adecuada y su uso, fue y todavía es muy limitado.

Otro factor importante a cuidar de los lentes de contacto para su buen desempeño en el ojo humano es la cantidad de agua que estos lentes contienen y que pierden durante su uso, ya que estos se deshidratan por evaporación del agua. Es decir que cuando la parte anterior de la superficie del lente de contacto pierde agua, esta trata de reponerla con el agua contenida en el aire o a partir de la película lagrimal post-lente absorbiendo agua empleada para lubricar el ojo. Si la pérdida de agua es mayor a la humedad adquirida post-lente se

---

<sup>8</sup> Unidades de Dk/L: barrer/cm

1 barrer:  $10^{-11} \text{ cm}^2 \text{ mlO}_2 \text{ s}^{-1} \text{ ml}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$  ó  $10^{-11} \text{ cm}^2 \text{ mlO}_2 \text{ s}^{-1} \text{ ml}^{-1} \text{ hPa}^{-1}$  en unidades ISO.

1 barrer/cm:  $10^{-9} \text{ cm mlO}_2 \text{ s}^{-1} \text{ ml}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$  ó  $10^{-9} \text{ cm mlO}_2 \text{ s}^{-1} \text{ ml}^{-1} \text{ hPa}^{-1}$  en unidades ISO.

provoca desecación corneal, disminución de los movimientos oculares y, en casos extremos la adhesión del lente sobre la superficie de la córnea (Fornasiero, 2005).

La pérdida de agua trae como consecuencia además de los síntomas mencionados, la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno y la capacidad correctiva del lente.

Otro factor que hay que agregar es que generalmente los lentes de contacto están sintetizados con polímeros aniónicos con el fin de incrementar la cantidad de agua que entra en estos con el fin de aumentar la permeabilidad del oxígeno, evitar que el lente sea opaco y que se deshidrate la córnea; sin embargo, se pueden presentar dos consecuencias por este tipo de materiales.

El primer caso es que los lentes de contacto se pueden opacar no por la carencia de agua sino por la presencia de iones presente en el fluido lagrimal formando cúmulos en éstas. En muchas de estas lentes, las opacidades manifiestan como manchas discretas o como grandes zonas de nubosidad (Ruben, Tripathi, & Winder, 1975). Algunos estudios han aislado especies minerales particulares en las superficies de los lentes de contacto, incluyendo los iones de calcio, potasio y cloruro, silicio, azufre, sodio, nitrógeno, zinc, aluminio y hierro. Muchos de estos pueden surgir de la preparación del lente o de otros contaminantes ambientales (Brennan & Chantal, 2002).

El ion calcio se encuentra en mayor proporción formando los depósitos encontrándose principalmente en la superficie del lente y solo una parte en el interior debido a un gradiente de concentración, lo que provoca que el lente se eche a perder (Lou, Vijayasekaran, Sugiharti, & Robertson, 2005; Zainuddin, Chirila, Hill, & Whittaker, 2005).

Los mecanismo de la calcificación se han basado en la participación de las células muertas o la incidencia de necrosis donde los depósitos de calcio se originan en las células o tejidos que se han degenerado o se vuelven necróticas como consecuencia de trauma quirúrgico o la toxicidad de los implantes. Sin embargo, hay estudios que indican que incluso sin contacto directo con las células, se puede presentar la calcificación de los biomateriales (Lou, Vijayasekaran, Sugiharti, & Robertson, 2005; Zainuddin, Chirila, Hill, & Whittaker, 2005).

El segundo caso es que al hacer uso de estos materiales aniónicos se corre el riesgo de que la lisozima, una proteína globular compacta (14.5 kilo Daltons), una de los componentes principales de la proteína del fluido lagrimal humano, sea absorbida por las lentes. Debido a que esta proteína presenta una carga total positiva (punto isoeléctrico 10.7) a pH fisiológico, mientras que las lentes presentan carga negativa. Tal deposición de proteínas puede causar irritación lo que limita el tiempo que los lentes de contacto pueden ser usados, también se puede presentar reacciones inflamatorias, alergias e infecciones (Garrett, Chatelier, Griesser, & Milthorpe, 1998; Lord, Stenzel, Simmons, & Milthorpe, 2006).

### 3.19. 2-HIDROXIETIL-METACRILATO (HEMA)

El 2-hidroxietil-metacrilato (HEMA) cuya estructura se muestra en la Figura 12 es un líquido claro inmiscible en agua, soluble en disolventes orgánicos comunes. Presenta un coeficiente de partición n-octanol / agua ( $\log P$ ) de -0.53 (Reinhold, 2006). Se utiliza como un monómero para la síntesis de polímeros que están contenidos en las preparaciones tales como pintura, adhesivo, revestimiento, sistema adhesivo dental y otros (SIDS, OECD, 2001).

Las aplicaciones en el área de la salud del HEMA son: La fabricación de lentes intraoculares y en la aplicación tras cirugía de cataratas con facoemulsificación rindiendo beneficios que igualan o mejoran a las lentes compuestas por poli hidroximetilmetacrilato (pMMA), en términos de biocompatibilidad. Asimismo su uso está introduciendo progresivamente en la ingeniería tisular (López, 2006).

HEMA es fácilmente biodegradable, sin embargo, el pHEMA no, una característica que limita su aplicación en la ingeniería de tejidos, pero es ventajosa por su estructura micro porosa (una morfología preferible para ingeniería de tejidos andamio) como resultado de la polimerización en fase de polimerización inducida por separación (Shi, Xing, & Zhong, 2012).

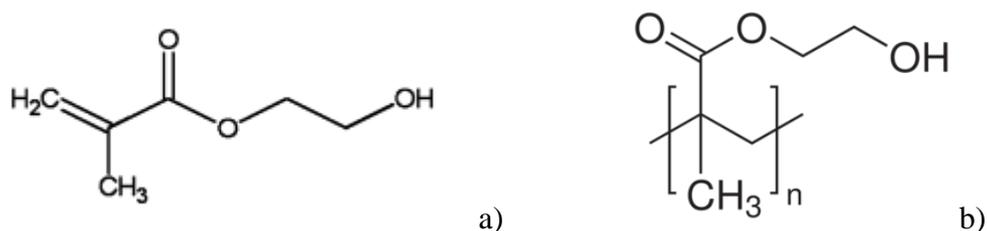
Los hidrogeles de pHEMA son muy resistentes a altas temperaturas, a la hidrólisis ácida y alcalina, y tienen una baja reactividad con aminas. Esa química y estabilidad térmica de los hidrogeles pHEMA los hacen materiales adecuados para el desarrollo del sistema de entrega controlada de fármacos.

Los hidrogeles basados en HEMA homo y copolímeros son ampliamente utilizados en varios campos de la biomedicina. Debido a su gran biocompatibilidad a estos se les encuentra una aplicación como sistemas de liberación prolongada, materiales de prótesis, y al mismo tiempo como lentes intraoculares y de contacto.

Su biocompatibilidad es atribuida no solo a su baja irritabilidad y efectos tóxicos de los monómeros y de alta resistencia de las cadenas poliméricas a la degradación, también el agua juega un rol importante para asegurar la plastificación del polímero así como la solubilización y transporte de gases y metabolitos dentro de la matriz macromolecular (Barbieri, Quaglia, & Brosio, 1997). Por otro lado, son materiales inertes por lo que las células y proteínas no tienden a pegarse a su superficie (Arredondo & Londoño, 2009).

La liberación de un fármaco a través de una red de hidrogel basada en polímeros de pHEMA está fuertemente afectada por la capacidad de hinchamiento del gel en el agua. Por lo tanto, el hinchamiento está en relación con los cambios inducidos en las condiciones externas (pH, temperatura, fuerza iónica) estos son de especial importancia para los sistemas de liberación controlada, ya que ofrecen la posibilidad de un control directo de la

liberación del fármaco en un lugar conveniente y de tiempo predeterminado (Ferreira, Vidal, & Gil, 2000).



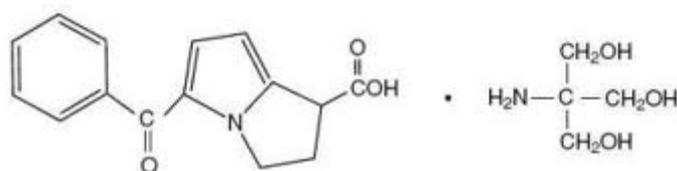
**Figura 12. a) Estructura molecular del Hidroxietil metacrilato (HEMA), b) Estructura molecular del polímero pHEMA**

### 3.20. KETOROLACO TROMETAMINA

La inflamación ocular puede ser tratada efectivamente con corticosteroides aplicados de forma tópica o subconjuntival; sin embargo, hay evidencias de que estos fármacos pueden agravar infecciones bacterianas fúngicas y virales, conducir en un aumento en la presión ocular o interferir con la cicatrización de las heridas celulares en período postoperatorios (Heier, y otros, 1999).

Varios estudios recientes han demostrado que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) también son eficaces en el tratamiento o prevención de la inflamación ocular postoperatorio sin causar cualquiera de los efectos adversos asociados comúnmente con el uso de corticosteroides. Además de sus propiedades anti-inflamatorias, los medicamentos AINE's también poseen propiedades analgésicas y otro tipo de beneficio potencial para el paciente que entra a cirugía de cataratas (Heier, y otros, 1999)

El efecto del KT aplicado de forma tópica reduce la inflamación ligeramente después de los procedimientos de tratamiento del glaucoma; sin embargo, la inflamación excesiva puede complicar la cirugía y el resultado se traduce en serios problemas. Por lo que se hace imprescindible reducir la inflamación. El KT puede reducir el dolor después de trabeculoplastia láser, y en menor medida después de ciclocrioterapia (Kim, Flach, & Jampol, 2010).



**Figura 13. Estructura molecular del KT.**

### **3.20.1. Propiedades farmacológicas**

El KT cuya estructura se muestra en la Figura 13 es un potente analgésico, antiinflamatorio no esteroideo (AINE) estructuralmente relacionado con la indometacina y el tolmetin. Inhibe la actividad de la ciclooxigenasa (sintetasa de prostanglandinas) de manera no selectiva (Radwan, AlQuadeib, Aloudah, & Aboul, 2010) y, en consecuencia impide la formación de prostanglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Sus efectos terapéuticos y tóxicos están relacionados con su capacidad para disminuirlos concentraciones tisulares de prostanglandinas (Rodríguez, 2005).

El KT es eficaz en la inhibición de la inflamación postoperatoria de los ojos, incluso más que el diclofenaco (Unlu, y otros, 2010). También es eficaz en la reducción de la conjuntivitis, esto es muy importante para no provocar degeneración muscular ni neovascularización coroidal que a largo plazo se podría traducir en ceguera. Todo esto se logra sin alteración de la opacidad de la córnea y sin facilitar infecciones bacterianas, micóticas y virales del ojo (Kim, Toma, Barnett, & Penn, 2010).

Las gotas de KT (0.5 % p/v) se aplican de forma tópica en los ojos ya que el fármaco no es irritante y no aumenta la presión intraocular. Una desventaja de las gotas mencionadas es que solo una pequeña cantidad de dosis instilada (1 – 3 %) penetra en la córnea y llega a los tejidos intraoculares, esto es debido al drenaje lagrimal y dilución de fármaco por las lágrimas (Gupta, Madan, Majumda, & Maitra, 2000).

### **3.20.2. Farmacocinética**

Es posible que su mecanismo de acción analgésica del KT guarde relación con su efecto sobre otros mediadores que aumenta la sensibilidad de los receptores del dolor a estímulos mecánicos o químicos. El KT se absorbe de manera rápida y completa de los depósitos intramusculares y alcanza concentraciones séricas en 30 a 60 min. El 95 al 99 % se une a proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente en todo el organismo (volumen de distribución de 13 L). Se metaboliza parcialmente (50 %) en hígado por hidroxilación y conjugación, formando metabolitos inactivos y se excreta en orina (90 %) y en menor proporción en bilis. Su tiempo de vida media es de 5 h (Rodríguez, 2005; Tatro, 2004).

En la Tabla 9 se muestran las propiedades fisicoquímicas del KT. Los datos que en la tabla se muestran se emplearon para definir las condiciones de análisis empleado para la cuantificación en el presente trabajo.

Tabla 9. Datos fisicoquímicos del KT

|   |   |
|---|---|
| <b>Nombre IUPAC</b>                                   | (±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-ácido carboxílico, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol  |
| <b>Formula condensada</b>                             | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> * C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub>  |
| <b>Peso molecular</b>                                 | 376.41 g/mol  |
| <b>Solubilidad</b>                                    | 7 mg/ml en etanol, 50 mg/ml en dimetil formamida y ≥ 25 mg/ml en amortiguadora pH = 2, es soluble en alcohol dihidratado, metanol, tetrahidrofurano, prácticamente insoluble en acetona, diclorometano, tolueno, tolueno, etilacetato, etc. |
| <b>Estado físico</b>                                  | Polvo cristalino color blanco   |
| <b>Coefficiente de partición Log P (octanol/agua)</b> | 2.32  |
| <b>pKa's</b>  | 3.49 - 3.54   |
| <b>Punto de fusión</b>                                | 165 – 167 °C  |
| <b>UV máx</b>   | 245, 312 nm   |

(Laboratories, 2006; Información Profesional Especializada S. A. de C. V., 2004; Maffat, Oselton, & Widdop, 2004; Cayman Chemical, 2003)

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1.MATERIAL

- 1 Vaso de precipitados de 50 ml
- 1 Matraz de volumétrico de 1 L
- 2 Matraces volumétricos de 50 ml
- 18 Matraces volumétricos de 10 ml
- 1 Pipeta volumétrica de 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.5 ml
- 1 Piseta
- 1 Celdas de cuarzo
- 1 Microcelda de cuarzo con paso óptico de 3 mm
- 1 Micropipeta de 20 – 200 µl
- 1 Micropipeta de 100 – 1000 µl
- Tubos con tapa tipo Eppendorf

### 4.2.EQUIPOS

- Balanza Analítica VELAB, mod. VE-204, VelaQin, EUA.
- Balanza OHAUS Travel TM, EUA.
- Espectrofotómetro UV/VIS Genesys™ 10S, Thermo Scientific. EUA.
- pH-metro, mod. HI 2211/ORP, Hanna Instruments, Rumania.
- Baño maría VWR, PolyScience, EUA.

- 2 Bombas peristálticas Masterflex<sup>®</sup> C/L mod. 77122-22, EUA.
- Calorímetro DSC Q10 de mesa, TA Instrument, EUA.
- Espectrofotómetro CM-5, EUA.

#### 4.3. REACTIVOS

- Bicarbonato de sodio, Droguería Cosmopolita, México.
- Cloruro de potasio, Droguería Cosmopolita, México.
- Cloruro de calcio, Droguería Cosmopolita, México.
- Cloruro de sodio, Droguería Cosmopolita, México.
- Cloruro de magnesio heptahidratado, Droguería cosmopolita, México.
- Ketorolaco trometamina, Globe Chemical S.A. de C.V.
- Ácido clorhídrico, Fermont, México.
- Agua desionizada.
- Acetona, Fermont, México.

#### 4.4. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR KT EN UNA PRUEBA DE CINÉTICA DE LIBERACIÓN DE HIDROGELES DE pHEMA

NOTA: Para fines prácticos, la nomenclatura de los hidrogeles empleados en este trabajo serán los que se muestran a continuación:

Tabla 10. Abreviaturas de los hidrogeles trabajados

| Iniciador | Porcentaje de agua |         |
|-----------|--------------------|---------|
|           | 20 %               | 40 %    |
| AIBN      | AIBN 20            | AIBN 40 |
| APS       | APS 20             | APS 40  |

Para asegurar que las cuantificaciones del fármaco liberado de los hidrogeles de forma confiable, se procedió a validar el método analítico a emplear siguiendo para este fin la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C Edición 2002.

##### 4.4.1. Selección de la longitud de onda del KT y determinación de la selectividad del método.

Se realizó un barrido para el KT en fluido lagrimal simulado (FLS) con un pH de 7.4, con la finalidad de encontrar la longitud de onda óptima para su lectura en el

espectrofotómetro; la determinación del espectro de absorción se realizó siguiendo el procedimiento que se muestra a continuación:

1. Pesar 0.03 g de KT y disolverlo en la mínima cantidad de FLS.
2. Transferir la disolución a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar a volumen con FLS.
3. De la disolución anterior tomar 1 ml con una pipeta volumétrica y transferirlo a un matraz volumétrico de 25 ml posteriormente llevar a volumen con FLS.
4. Tomar una alícuota de la disolución anterior, colocarla en una celda de cuarzo y leer en el espectrofotómetro en un rango de 200 a 300 nm (éste rango se propuso considerando los datos que se encuentran en la Tabla 9, específicamente en el apartado que se refiere a la longitud de onda donde se presenta la longitud del máximos de absorción, 245 nm).
5. Determinar la longitud de onda óptima.

Para determinar la selectividad se procede a preparar un placebo cargado con hidrogel pHEMA APS 20 de la siguiente forma:

1. En 100 ml de FLS previamente calentado a  $37 \pm 1$  °C se colocan 0.246 g de xerogel pHEMA APS 20.
2. Esperar 30 min, retirar el hidrogel con una espátula limpia (placebo de pHEMA APS 20).
3. Tomar 1 ml del stock de KT preparado anteriormente y transferirlo a un matraz volumétrico de 25 ml posteriormente llevar a volumen con el placebo de pHEMA APS 20. (placebo cargado).
4. Tomar una alícuota de la disolución anterior, colocarla en una celda de cuarzo y leer en el espectrofotómetro en un rango de 200 – 300 nm.

Para determinar la selectividad se procede a preparar un placebo cargado con hidrogel pHEMA APS 40, pHEMA AIBN 20 y pHEMA AIBN 40 de la misma forma que para pHEMA APS 20 solo que se cambia el xerogel a pesar.

#### **4.4.2. Linealidad del sistema**

Con el fin de poder cuantificar al KT en las distintas soluciones amortiguadoras se preparó un stock de concentración 0.0764 mg/ml pesando 19 mg de KT los cuales se disolvieron en 25 ml de FLS, con la que posteriormente se realizó una curva de calibración a una longitud de onda de 249 nm; según el espectro de absorción para KT en FLS. El FLS fue preparado de acuerdo con lo descrito en el numeral 4.6.1. La curva de calibración se preparó siguiendo el procedimiento que se muestra a continuación:

#### **4.4.2.1. Stock de KT**

1. Pesar 19 mg de KT y disolverlo en la mínima cantidad de FLS.
2. Transferir la disolución a un matraz volumétrico de 25 ml y llevar a volumen con FLS.
3. Tomar una alícuota de 5 ml con pipetas volumétricas y transferirlas a un matraz volumétrico de 50 ml llevando a volumen con FLS.

#### **4.4.2.2. Curva de calibración**

1. Tomar una alícuota de 0.5, 1, 2, 3, 4 y 5 ml con pipetas volumétricas de la disolución stock y transferirlas a un matraz volumétrico de 10 ml llevando a volumen con FLS.
2. Repetir el paso anterior por triplicado.
3. Leer una alícuota de cada disolución a una longitud de onda de 249 nm utilizando como blanco FLS.

#### **4.4.3. Precisión del método**

Para comprobar que el método a emplear es preciso se procede a preparar por sextuplicado un sistema del punto central de la curva de calibración que corresponde a una concentración de 22.92 µg/ml. Para lo cual se sigue el siguiente procedimiento:

1. Tomar con pipeta volumétrica una alícuota de 5 ml de la disolución stock y transferirla a un matraz volumétrico de 10 ml, llevando a volumen con FLS.
2. Repetir el paso anterior por sextuplicado.
3. Leer una alícuota de cada disolución a una longitud de onda de 249 nm utilizando como blanco FLS.

#### **4.4.4. Linealidad del método.**

Para determinar si la cantidad de fármaco que cuantifica el método es confiable, se evalúa el posible efecto de la presencia de los hidrogeles a base de pHEMA. Esto se evaluó mediante la siguiente metodología:

1. Tomar de la solución stock 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 ml con un pipetas volumétricas.
2. Colocar los volúmenes de la solución stock en un matraz volumétrico de 50 ml.
3. Llevar a volumen con la solución de placebo que se prepara como se indica en la prueba de selectividad.
4. Repetir los pasos del 1 al 3 de la preparación del placebo cargado, por triplicado.
5. Colocar aproximadamente 1.5 ml de placebo cargado en las celdas de cuarzo.
6. Leer en el espectrofotómetro a 249 nm.

#### **4.4.5. Exactitud del método**

Para verificar que el método es exacto se procede a preparar por sextuplicado un sistema del punto central de la curva de calibración haciendo uso de un placebo cargado que corresponde a una concentración de 22.92 µg/ml. Para lo cual se sigue el siguiente procedimiento:

1. Tomar una alícuota de 5 ml con una pipeta volumétrica de la disolución stock y transferirlas a un matraz volumétrico de 10 ml llevando a volumen con placebo.
2. Repetir el paso anterior por sextuplicado.
3. Leer una alícuota de cada disolución a una longitud de onda de 249 nm utilizando como blanco FLS.

#### **4.4.6. Pruebas límite**

Se prepararon los placebos como se indica en el procedimiento de selectividad y se leyeron de forma independiente 6 blancos. Determinado el promedio de las lecturas, este valor se multiplicó por 3.3 y 10 para determinar el Límite de detección (LD) y Límite de cuantificación (LC) respectivamente.

### **4.5. SÍNTESIS DE LOS HIDROGELES**

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

#### **4.5.1. HEMA, EDGMA, APS en 40% Agua**

Los hidrogeles de HEMA fueron preparados por medio de la síntesis vía radicales libres, iniciándose la reacción en un matraz bola que tiene en su interior un agitador magnético, en dicho matraz se colocaron 10 ml del monómero HEMA, 40 µl del entrecruzante dimetacrilato de etilenglicol (EDGMA) los cuales fueron disueltos en 2.87 ml de agua.

Ésta solución se burbujea con nitrógeno por 30 min con la finalidad de eliminar el oxígeno contenido en la solución. Al mismo tiempo se forman las placas de vidrio que serán los moldes, las cuales se mantuvieron siempre en baño de hielo.

Trascurrido el tiempo se agregan gota a gota 0.567 ml del iniciador APS que se encuentra en solución a una concentración de 0.15 M. Se mezcla el iniciador durante 1 min y posteriormente se coloca el catalizador N,N,N,N'-tetrametilendiamina (TEMED) 0.15 M, se toman 0.565 ml de ésta solución, se agita durante 1 min. Trascurrido el tiempo se pasa el

líquido rápidamente a los moldes que se mantienen a una temperatura constante de 4 °C por 24 h.

Finalmente se remueven las placas formadas del molde y se lavan con agua por una semana, se reemplaza cada 12 h. Las láminas de hidrogeles se dejan secar al aire.

#### **4.5.2. HEMA, EDGMA, APS en 20 % de Agua**

Los hidrogeles de HEMA se prepararon por medio de la síntesis vía radicales libres, dicha reacción se efectuó en un matraz bola en el cual se le introdujo previamente una barra magnética. Se colocaron 10 ml del monómero HEMA y 40 µl del entrecruzante EDGMA diluidos los cuales se disolvieron con 0.868 ml de agua.

Esta solución se burbujeó con nitrógeno por 30 min con el fin de desplazar el oxígeno. Mientras se iba efectuando lo antes descrito, al mismo tiempo se forman las placas de vidrio que serán los moldes, las cuales se mantuvieron siempre en baño de hielo.

Trascurrido el tiempo se agregan gota a gota 0.567 ml del iniciador APS el cual se encuentra en solución de concentración 0.15 M. Se mezcla el iniciador durante 1 min y posteriormente se coloca el catalizador TEMED que está a una concentración 0.15 M, se toman 0.565 ml de ésta solución y se agitan durante 1 min. Trascurrido el tiempo de agitación la solución se colocó rápidamente sobre los moldes que se encontraban a temperatura constante de 4 °C por 24 h.

Se remueven los hidrogeles de las placas para someterlos a un proceso de lavado con agua por una semana, el agua se sustituye cada 12 h. Se dejan secar a temperatura ambiente.

#### **4.5.3. HEMA, EDGMA, AIBN, en 40 % Agua**

Se colocaron en un matraz bola 10 ml del monómero HEMA, 40 µl del entrecruzante EDGMA, 4 ml de agua y 14 mg del iniciador AIBN. Ya disueltos los componentes se coloca la solución a burbujeo con nitrógeno y agitación constante durante 30 min, trascurrido este tiempo el líquido es colocado en las placas de vidrio y así se colocan en la estufa a 60 °C, en ésta se coloca en vacío y con atmósfera de argón durante 24 h.

Una vez formada la placa se remueve del molde para llevarlas a un lavado con agua por una semana, el agua empleada para el lavado se sustituye cada 12 h.

#### **4.5.4. HEMA, EDGMA, AIBN, en 20% de Agua**

Se colocaron en un matraz bola todos los componentes en este caso 10 ml del monómero HEMA, 40  $\mu$ l de EDGMA, 2 ml de agua y 14 mg AIBN. Ya disueltos los componentes se coloca la solución a burbujeo con nitrógeno y agitación constante durante 30 min, transcurrido este tiempo, la solución se coloca sobre las placas de vidrio y así se colocan en la estufa a 60 °C, en esta se coloca en vacío y con atmósfera de argón durante 24 h.

Se remueven las placas formadas del molde y se lavan con agua por una semana, cambiándoles el agua cada 12 h. Se dejan secar al aire y se cortan con un sacabocados de 1 cm de diámetro.

### **4.6. CARACTERIZACIÓN DE LOS HIDROGELES**

#### **4.6.1. Fluido lagrimal simulado**

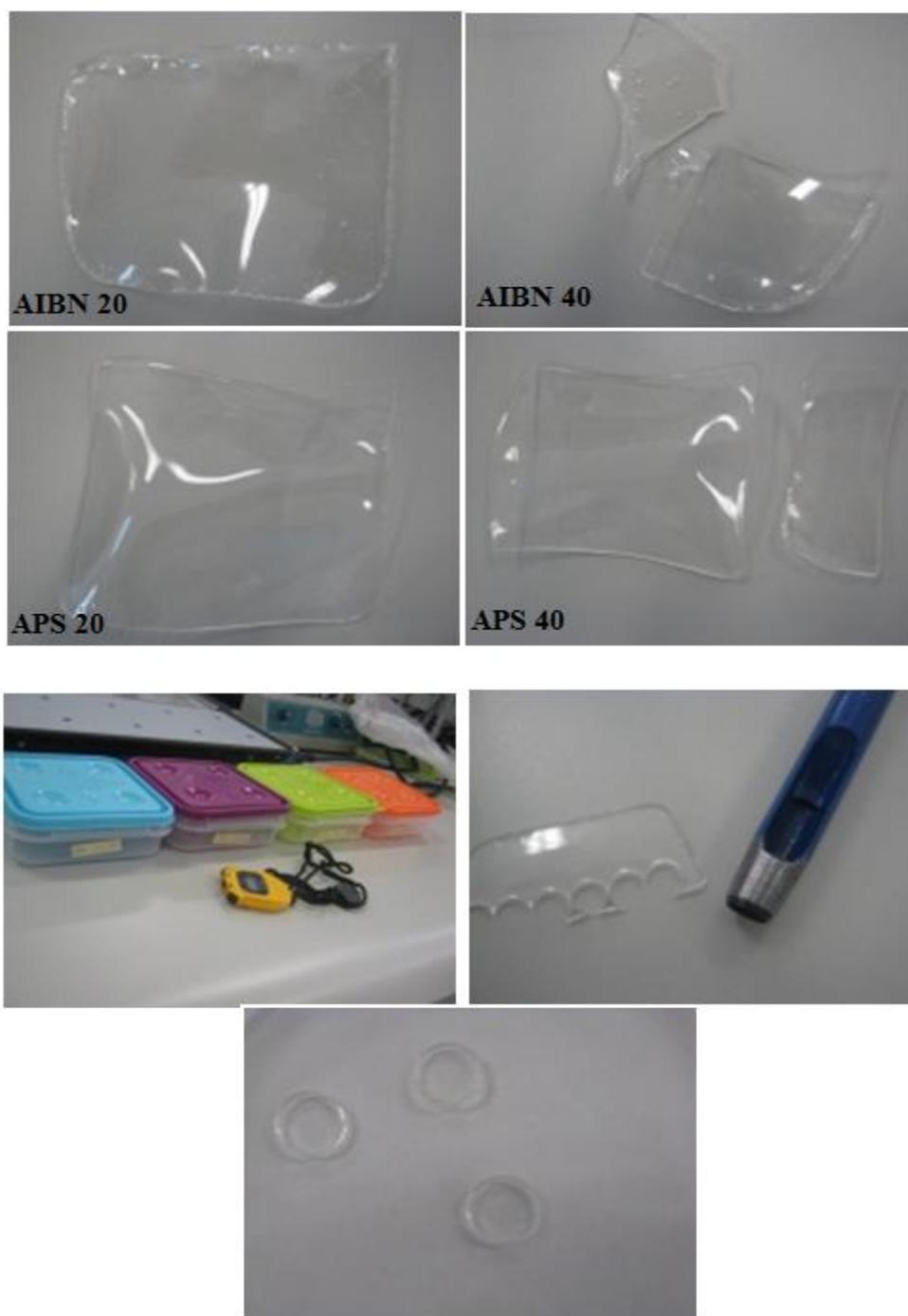
El fluido lagrimal simulado (FLS) se preparó con la finalidad de que todos los estudios evaluados en el presente trabajo se enfrenten en medida de lo posible a las condiciones reales de su aplicación, es decir el ojo humano, dicho medio se preparó de acuerdo al procedimiento reportado por Diebold y colaboradores (2006).

1. Para preparar 250 ml de FLS se pesan 0.4473 g de KI, 1.5779 g de NaCl, 0.5461 g  $\text{NaHCO}_3$ , 0.011 g de  $\text{CaCl}_2$  y 0.03685 g de  $\text{MgCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  en una balanza analítica.
2. Colocar en un vaso de precipitados de 500 ml las sales pesadas
3. Disolver con la mínima cantidad de agua desionizada.
4. Colocar la disolución en un matraz volumétrico de 250 ml.
5. Enjuagar por triplicado con agua desionizada el vaso de precipitados y verter el enjuague en el matraz volumétrico (asegurándose que el volumen de los tres enjuagues y el de la disolución de las sales no sobrepasen los 250 ml).
6. Se ajusta el pH con una solución de ácido clorhídrico 0.1 N usando un potenciómetro.
7. Llevar a volumen con agua desionizada.

#### **4.6.2. Cortado de los discos**

1. En un recipiente con 100 ml de agua desionizada colocar las láminas de los hidrogeles.
2. Tapar los recipientes y dejar en reposo durante 29 h.
3. Sacar las láminas del agua y secarlas con papel absorbente.
4. Colocar las láminas en una superficie lisa y húmeda.
5. Con un sacabocados de golpe de 10 mm cortar los geles.
6. Colocar los discos en un vaso de precipitados y dejar que se sequen por 72 h.

El procedimiento de cortado se ejemplifica en la figura 14.



**Figura 14** Cortado de los hidrogeles.

### **4.6.3. Hinchamiento dinámico y de equilibrio**

Con el fin de determinar la proporción de agua que los hidrogeles son capaces de absorber se evalúa la cinética de hinchamiento aplicando el siguiente procedimiento.

1. Colocar en 4 frascos color ámbar 20 ml de FLS.
2. Etiquetar los frascos con el nombre del xerogel que será colocado en éste.
3. Pesar cada uno de los discos de los diferentes xerogeles a emplear en la prueba (uno de cada tipo de xerogel).
4. Colocar los discos en su respectivo frasco e inmediatamente activar el cronómetro.
5. Sacar los hidrogeles y secar el exceso de agua con papel absorbente a los siguientes tiempos 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 48, 51, 54 y 72 h.
6. Pesar en la balanza.
7. Regresar el disco al FLS.

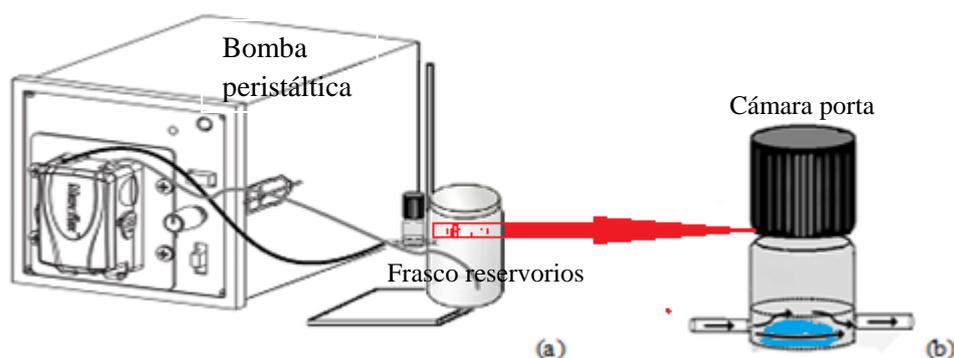
### **4.6.4. Incorporación de KT a los hidrogeles**

Para la incorporación del KT a los diferentes hidrogeles se emplean 5 discos de cada xerogel previamente pesados siguiendo la siguiente metodología:

1. Pesar 35.84 mg de KT y disolverlos en la mínima cantidad de FLS.
2. Transferir la disolución a un matraz volumétrico de 25 ml y llevar a volumen con FLS.
3. Tomar una alícuota de 0.5 ml con pipetas volumétricas y transferirlas a un matraz volumétrico de 10 ml, llevando a volumen con FLS.
4. De la solución anterior, tomar una alícuota de 0.5 ml con pipetas volumétricas y transferirlas a un matraz volumétrico de 10 ml, llevando a volumen con FLS.
5. En un frasco ámbar colocar los 5 discos del xerogel APS 20 dejándolos reposar en esta solución durante 24 h.
6. Retirar los hidrogeles de la solución y dejarlos secar a temperatura ambiente durante 24 h.
7. Pesar los xerogeles y determinar el porcentaje de incorporación de KT.

### **4.6.5. Cinética de liberación**

Para evaluar la cinética de liberación del KT se diseñó un dispositivo basándose en un trabajo previamente reportado por Tieppo y su equipo de investigadores (Peppas, Bures, Leobandung, & Ichikawa, 2000). El esquema se presenta en la Figura 15.



**Figura 15. Diseño de cámara de micro fluidos con el flujo ocular fisiológico.**

El dispositivo imita los perfiles de liberación de fármaco *in vivo* (éste dispositivo triplica la velocidad de flujo fisiológico del ojo). (a) Esquema del montaje experimental de la cámara de microfluído para la evaluación de hidrogeles. Los discos de cada hidrogel se colocan en la cámara de microfluidos y la liberación del fármaco se mide mediante la toma de muestras de fluido lagrimal a tiempos preestablecidos. (b) La cámara porta muestra  $V=1.5\text{ml}$ . Un hidrogel con fármaco se coloca sobre la base de la cámara y el dispositivo está sellado con un tapón de rosca.

Para determinar la velocidad con la cual se libera el KT de los discos de hidrogel se sigue el siguiente procedimiento:

1. Medir con una probeta 60 ml de FLS
2. Colocar el fluido medido en el envase contenedor.
3. Armar la cámara de microfluído como se muestra en la Figura 15.
4. Colocar el hidrogel en la cámara porta muestra.
5. Colocar el sistema en un baño maría en el cual se mantiene la temperatura a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$
6. Encender la bomba peristáltica.
7. Encender el cronómetro apenas el fluido tenga contacto con el hidrogel.
8. Tomar muestras de 0.5 ml con una micropipeta a los siguientes tiempos 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 48, 51, 54 y 72 h.

#### **4.6.6. Transparencia**

Si uno de los diferentes hidrogeles de estudio es muy opaco se debe descartar su posible uso como lentes de contacto y plantearlos como insertos. Para determinar el grado de transparencia de los hidrogeles se plantea el siguiente procedimiento.

1. Poner cada uno de los xerogeles en la parte central de la celda de cuarzo de 45 mm de diámetro del lado opuesto a la fuente luminosa.
2. Leer en el espectrofotómetro CM-5.
3. Repetir la medición por duplicado para cada tipo de hidrogel
4. Registrar los valores obtenidos.

5. Colocar 2 ml de FLS en ocho tubos de ensayo con tapón de rosca previamente etiquetados con el nombre del xerogel que será colocado en este.
6. Depositar los discos de los xerogeles sus respectivos tubos.
7. Inmediatamente que entre en contacto el disco con el FLS iniciar la medición del tiempo.
8. Sacar los hidrogeles y secar el exceso de agua con papel absorbente a las 1, 2, 3, 4, 5, 24, 48 h.
9. Colocar el hidrogel como se explica en el paso 1.
10. Regresar el disco al FLS.
11. Repetir los pasos del 1 – 10 con los discos cargados.

#### **4.6.7. Calorimetría Diferencial de Barrido**

La Calorimetría Diferencia de Barrido (DSC) tiene como objetivo determinar el estado en que se encuentra el KT dentro de los xerogeles (amorfa o cristalina), para lo cual se procedió de la siguiente forma.

1. Colocar en un mortero de porcelana un disco del xerogel APS 20.
2. Moler con el pistilo hasta obtener un polvo.
3. Pesar en la balanza analítica de 2 – 5 mg del polvo, colocando este sobre la base de la celda hermética de aluminio.
4. Colocar la base de la celda de aluminio en el porta celdas de la prensa.
5. Sobreponer la tapa de la celda.
6. Sellar la celda.
7. Situar la celda de referencia y la celda con la muestra problema dentro del calorímetro.
8. Establecer las condiciones del análisis (temperatura de inicio -5 °C, temperatura final 400 °C, rampa de temperatura 10 °C/min, flujo de nitrógeno 50 ml/min).

## **5. RESULTADOS Y ANÁLISIS**

### **5.1. Validación del método analítico.**

En la siguiente tabla se muestran los parámetros evaluados, las especificaciones, los resultados obtenidos del análisis y el estatus. Todos los datos se muestran en el anexo 1.

Tabla 11. Parámetros de validación del método analítico evaluados

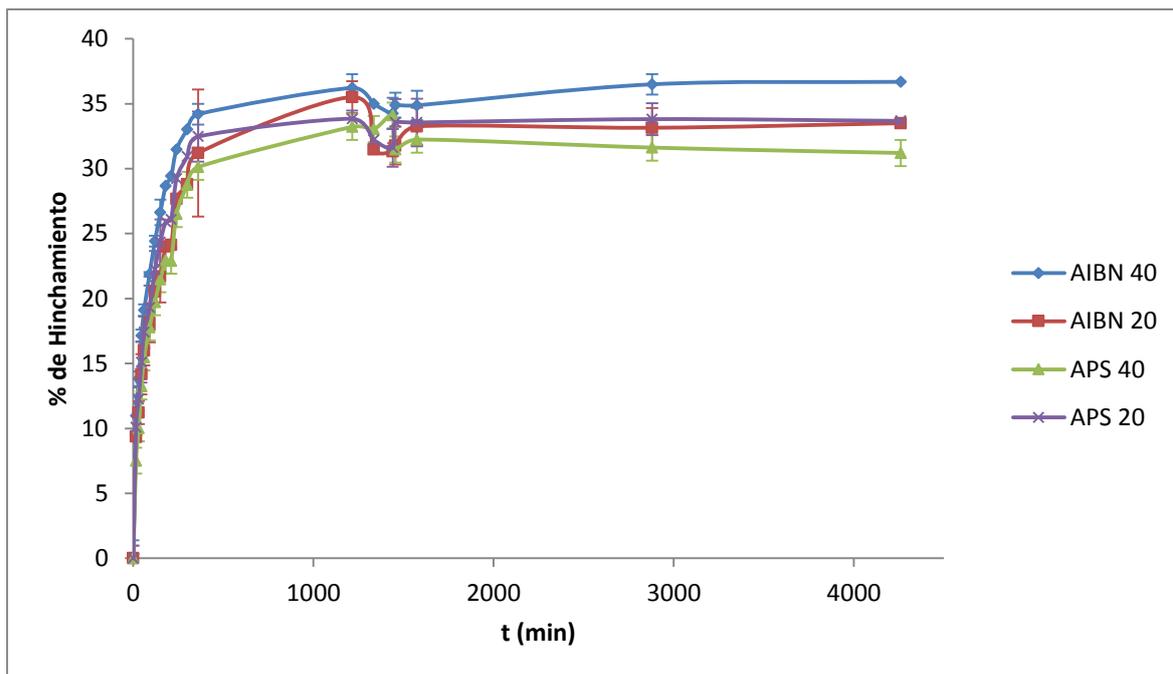
| <b>Parámetro</b>  | <b>Especificación de acuerdo con la Guía de validación</b>              | <b>Resultado obtenido</b>         | <b>Estatus</b> |
|---|---|-----------------------------------|----------------|
| <b>Selectividad</b>   | La absorbancia debe ser dada solo por el analito.                       | El KT es el único que absorbe     | Cumple         |
| <b>Linealidad del sistema</b>   | $r^2 \geq 0.98$   | 0.9996                            | Cumple         |
|   | El intervalo de confianza de la pendiente no debe incluir el cero       | LCs = 0.01781<br>LCi = 0.01738    | Cumple         |
| <b>Precisión del método</b>   | $CV \leq 3 \%$  | 1.2852                            | Cumple         |
| <b>Linealidad del método (cantidad adicionada vs cantidad recuperada)</b> | $r^2 \geq 0.98$   | 0.9994                            | Cumple         |
| <b>Linealidad del método (cantidad adicionada vs cantidad recuperada)</b> | El intervalo de confianza de la pendiente no debe incluir el cero       | ICs = 0.01557<br>ICi=0.01524      | Cumple         |
|   | El intervalo de confianza de la ordenada al origen debe incluir el cero | ICi = -0.001451<br>ICs = 0.008117 | Cumple         |
|   | Coeficiente de variación (CV) del porcentaje de recobro no mayor del 3% | 1.5231                            | Cumple         |
| <b>Exactitud del método</b>   | El porcentaje de recobro debe ser de 97 – 103 %                         | 98.5 %                            | Cumple         |
|   | CV del porcentaje de recobro no mayor del 3%                            | 2.56                              | Cumple         |

| <b>Parámetro</b>                        | <b>Especificación de acuerdo con la Guía de validación</b> | <b>Resultado obtenido</b>          | <b>Estatus</b> |
|---|--|------------------------------------|----------------|
| <b>Repetibilidad y Reproducibilidad</b> | El CV en los dos días menores de 3%                        | Día 1 – 0.7071<br>Día 2 – 0.5317   | Cumple         |
|   | Porcentajes de recobro entre 97 – 103 %                    | Día 1 – 100.56%<br>Día 2 – 100.15% | Cumple         |
| <b>Límite de cuantificación</b>         |  | 0.5681<br>µg/ml                    |                |
| <b>Límite de detección</b>              |  | 0.1745<br>µg/ml                    |                |

## 5.2.Hinchamiento dinámico y de equilibrio

La razón de hinchamiento se calculó con la ecuación 3. Este parámetro indica, mediante la relación del peso del xerogel con el peso del hidrogel la proporción de masa adquirida al ser sumergido el disco seco en el FLS (Caycara, Kiper, & Demirel, 2006).

El FLS absorbido por las redes poliméricas de los hidrogeles es cuantitativamente representado por el grado de equilibrio de hinchamiento (% H). En la cinética de hinchamiento que se muestra en el Gráfico 1 se observa que los hidrogeles AIBN 40 hinchan en mayor grado que los hidrogeles APS 40 alcanzando hasta 36.7 y 31.2 % respectivamente como máximo (ver gráfico 1). Este dato sugiere que el tamaño de los poros es más grande en los geles sintetizados con AIBN 40, por consiguiente será el que más fácilmente libere al principio activo en comparación con los hidrogeles de APS 40 (Arredondo & Londoño, 2009; Peppas, 2001) se puede inferir que la presencia de diferentes iniciadores también afecta el parámetro evaluado. En el caso de los hidrogeles con AIBN 20 y APS 20 los porcentajes de hinchamiento se encuentran muy cercanos (33.5 y 33.7 %, respectivamente, como valores máximos) con esta información se puede deducir que la diferencia del iniciador no representa un factor importante si se maneja una proporción de agua de 20 % en la síntesis de los hidrogeles, pero el porcentaje de carga y liberación se pueden ver afectados al aumentar a 40 % la cantidad de agua en la síntesis.



**Gráfico 1. Hinchamiento dinámico y de equilibrio.**

En un estudio en el que se evaluaron las dependencias de la transparencia, del grado de hinchamiento y de la difusión de lidocaína para los geles de pHEMA en el cual se varió el contenido de agua en la mezcla de polimerización, se determinó que el grado máximo de hinchamiento que presentan estos hidrogel se alcanza con aquellos que presentan valores de contenido de agua en la polimerización de 50 y 60 % ya que estos absorben con mayor facilidad el agua del medio y los niveles del grado de hinchamiento fueron más grandes que las de los geles con el contenido de agua en la polimerización menor al 50 %, alcanzando un hinchamiento de hasta 70 % para los hidrogel sintetizados con un 60 % de agua y 50 % de hinchamiento para el caso de los hidrogel que fueron sintetizados con una cantidad menor al 50 % de agua (Gulsen & Chauhan, 2006).

Comparando ambos estudios se puede notar que en los geles del presente trabajo el porcentaje de hinchamiento es apenas la mitad de lo que se obtiene con los geles para el estudio con lidocaína. Esto le da una ventaja a los geles estudiados en este trabajo ya que los geles con un mayor contenido de agua en la polimerización contienen poros grandes lo que facilita la salida de los principios activos y por lo tanto se corre el riesgo de mayor pérdida con éste tipo de hidrogel. Además para la vía oftálmica no se pretende un gran aumento en el volumen de los hidrogel a utilizar.

Para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa en el proceso de hinchamiento y el hinchamiento al equilibrio para cada tipo de hidrogel se hizo un ANOVA de dos vías con un número de réplicas ( $n$ ) de 2 considerando el factor iniciador (AIBN y APS) y la proporción de agua usadas en la síntesis de los polímeros (20 y 40 %). Se procedió a analizar un punto de la pendiente y un punto correspondiente al

hinchamiento máximo, es decir, a los tiempos 180 y 4260 min, respectivamente. Este análisis se efectuó mediante software Statgraphics Centurion® en el cual se obtuvieron los siguientes resultados.

Como se puede observar en la Tabla 12 y Tabla 13, dado que estadísticamente los valores de P son mayores a 0.05, se concluye que ni el tipo de iniciador ni el porcentaje de agua usado en la polimerización tienen un efecto estadísticamente significativo sobre el grado de hinchamiento de los hidrogeles a los diferentes tiempos. Sin embargo, es recomendable hacer un mayor número de réplicas para corroborar estos datos. A pesar de que no hay un efecto estadísticamente significativo si se aprecia un hinchamiento mayor en los hidrogeles de AIBN 40. Se sugiere evaluar otras concentraciones de agua y verificar el efecto sobre el hinchamiento.

Tabla 12. Análisis de Varianza para % Hinchamiento a 180 min - Suma de Cuadrados Tipo III

| Efectos principales      | Suma de Cuadrados  | Gl       | Cuadrado Medio | Razón-F | Valor-P |
|--------------------------|--------------------|----------|----------------|---------|---------|
| Iniciador                | 0.0000277512       | 1        | 0.0000277512   | 0.19    | 0.6850  |
| % Agua                   | 6.125E-8           | 1        | 6.125E-8       | 0.00    | 0.9847  |
| Residuos                 | 0.000749996        | 5        | 0.000149999    |         |         |
| <b>Total (corregido)</b> | <b>0.000777809</b> | <b>7</b> |                |         |         |

Tabla 13. Análisis de Varianza para % Hinchamiento a 4260 min - Suma de Cuadrados Tipo III

| Efectos principales      | Suma de Cuadrados | Gl       | Cuadrado Medio | Razón-F | Valor-P |
|--------------------------|-------------------|----------|----------------|---------|---------|
| Iniciador                | 0.00000820125     | 1        | 0.00000820125  | 0.04    | 0.8559  |
| % Agua                   | 0.00000276125     | 1        | 0.00000276125  | 0.01    | 0.9160  |
| Residuos                 | 0.00112124        | 5        | 0.000224247    |         |         |
| <b>Total (corregido)</b> | <b>0.0011322</b>  | <b>7</b> |                |         |         |

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual.

### 5.3. Porcentaje de carga de KT en los xerogeles.

Como se mencionó anteriormente, uno de los parámetros a considerar para que un principio activo entre y salga del hidrogel es el tamaño de partícula del mismo y el tamaño del poro que presenta el hidrogel, en la **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.** se puede observar que el hidrogel con mayor capacidad de carga es el de AIBN 40 con un promedio de  $2.8041 \pm 0.5126$  % y el de menor capacidad es el APS 40 con un porcentaje de carga de  $0.2171 \pm 0.0597$  %, estos datos concuerdan con lo obtenido en el hinchamiento de equilibrio, confirmando que el tamaño de poro es más grande en los hidrogeles de AIBN 40. Se deduce que los hidrogeles AIBN 20 y APS 40 son los que menor tamaño de poro presentan, la reducción del tamaño del poro dificulta el paso del KT

a la matriz del hidrogel. Los promedios del porcentaje de incorporación son 0.644 y 0.2171 %, para los geles de hidrogeles AIBN 20 y APS 40, respectivamente.

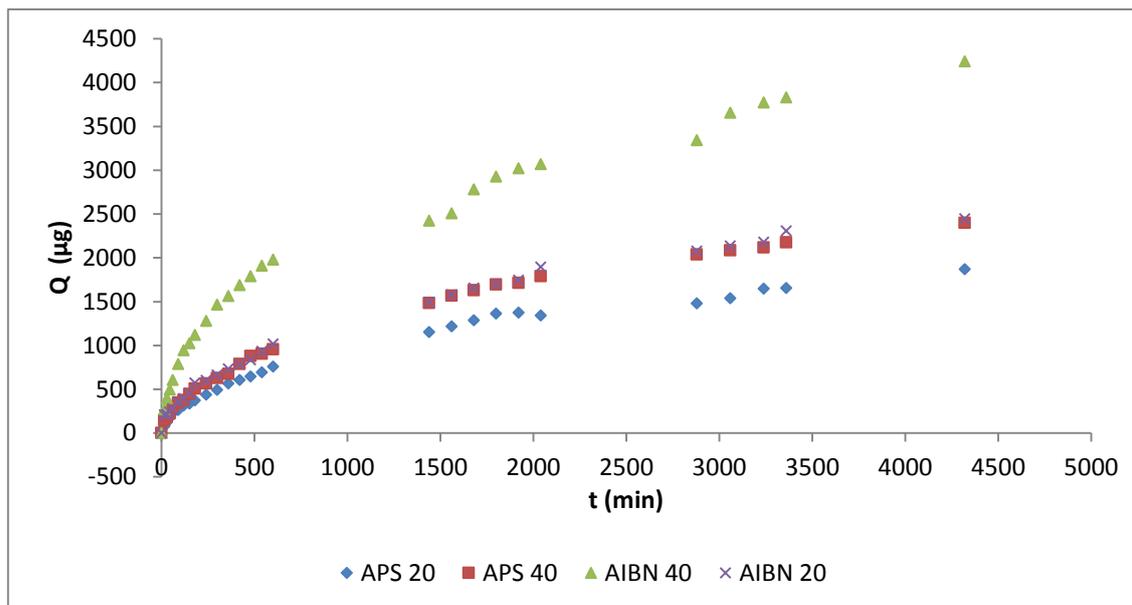
**Tabla 14. Porcentaje de incorporación de KT en los hidrogeles**

| <b>Hidrogel</b> | <b>W<sub>o</sub> (g)</b> | <b>W<sub>f</sub> (g)</b> | <b>% De incorporación</b> | <b>Prom.</b> | <b>Desv. Est.</b> |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------|-------------------|
| <b>AIBN 40</b>  | 0.0948                   | 0.0979                   | 3.1665                    | 2.8041       | 0.5126            |
| <b>AIBN 40</b>  | 0.0919                   | 0.0942                   | 2.4416                    |              |                   |
| <b>AIBN 20</b>  | 0.1085                   | 0.1093                   | 0.7319                    | 0.6440       | 0.1244            |
| <b>AIBN 20</b>  | 0.1073                   | 0.1079                   | 0.5561                    |              |                   |
| <b>APS 40</b>   | 0.1154                   | 0.1157                   | 0.2593                    | 0.2171       | 0.0597            |
| <b>APS 40</b>   | 0.1142                   | 0.1144                   | 0.1748                    |              |                   |
| <b>APS 20</b>   | 0.0898                   | 0.0909                   | 1.2101                    | 1.2601       | 0.0707            |
| <b>APS 20</b>   | 0.0904                   | 0.0916                   | 1.3100                    |              |                   |

#### **5.4. Cinéticas de liberación**

Con el objetivo de analizar la cinética de los perfiles de liberación de KT y los mecanismos asociados al proceso de difusión, se ajustaron los perfiles de liberación de todas las formulaciones a los modelos matemáticos de Korsmeyer y Peppas que explica los mecanismos de liberación de medicamentos donde se presenta erosión o disolución de la matriz y el modelo propuesto por Higuchi, el cual describe el proceso de liberación a partir de una de las caras de la matriz en condiciones de sumidero o *sink*. Para realizar las cuantificaciones se empleó una curva de calibración previamente elaborada (Gráfico 9). Los datos de la validación se encuentran en el Anexo 1.

Como se puede observar en el Gráfico 2 el estudio de liberación *in vitro* realizado a las diferentes formulaciones muestra que desde las primeras horas los perfiles de liberación de estas formulaciones son distintos con excepción de los hidrogeles AIBN 20 y APS 40 los cuales aparentemente tienen un mismo comportamiento en el proceso de liberación y los hidrogeles de APS 20 solo siguen una velocidad similar de liberación las primeras 4 h, alcanzado la velocidad máxima de liberación; posteriormente la velocidad va disminuyendo, lo que indica que los polímero en estas formulaciones comienza a ejercer un control sobre el mecanismo de liberación de KT en el biomaterial o que éste se va agotando (Aragón, González, Brizuela, & Oliver, 2006).



**Gráfico 2. Comparación de las cinéticas de liberación de KT de los diferentes hidrogeles**

Para determinar si hay diferencia significativa en las cinéticas de velocidad de liberación y la cantidad máxima liberada por los distintos hidrogeles se hizo un ANOVA de dos vías con un número de réplicas ( $n$ ) de 2 considerando el factor iniciador (AIBN y APS) y la proporción de agua usada en la síntesis de los polímeros (20 y 40 %). Se realizó el análisis de un punto correspondiente a la pendiente y un punto que corresponde a la concentración máxima (tiempos 180 y 4320 min, respectivamente) éste análisis se efectuó mediante software Statgraphics Centurion® con el cual se obtuvieron los resultados de las Tablas 15 y 16.

Como se puede observar en las **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.** y Tabla 16 dado que los valores de P obtenido en los diferentes puntos son mayores a 0.05 se concluye que no hay diferencia significativa entre los hidrogeles en la velocidad de liberación del KT a los diferentes tiempos. Los resultados obtenidos se pueden justificar con el hecho de que la  $n$  de 2 no permite una definición de las diferencias, sin embargo como ya se vio antes, gráficamente los hidrogeles AIBN 40 tienden a tener un mayor grado de hinchamiento que el resto de los hidrogeles.

**Tabla 15. Análisis de Varianza para la liberación de KT a los 180 min - Suma de Cuadrados Tipo III**

| <i>Fuente</i>            | <i>Suma de Cuadrados</i> | <i>Gl</i> | <i>Cuadrado Medio</i> | <i>Razón-F</i> | <i>Valor-P</i> |
|--------------------------|--------------------------|-----------|-----------------------|----------------|----------------|
| <b>% de agua</b>         | 11.212                   | 1         | 11.212                | 0.95           | 0.3736         |
| <b>Iniciador</b>         | 36.2824                  | 1         | 36.2824               | 3.09           | 0.1393         |
| <b>Residuos</b>          | 58.7628                  | 5         | 11.7526               |                |                |
| <b>Total (corregido)</b> | 106.257                  | 7         |                       |                |                |

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

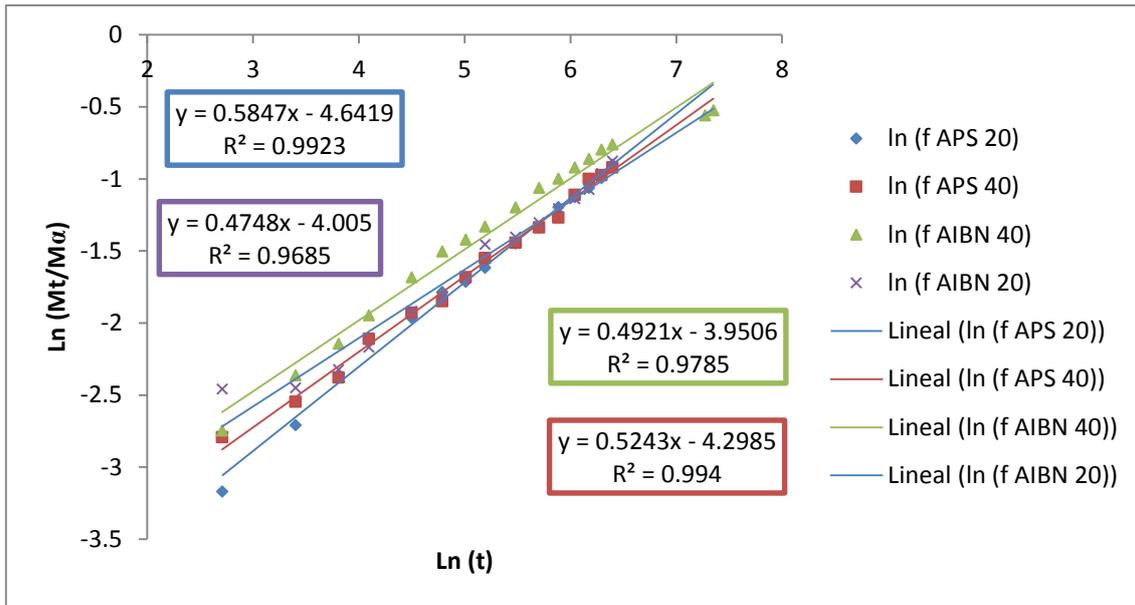
**Tabla 16. Análisis de Varianza para la liberación de KT a los 4320 min - Suma de Cuadrados Tipo III**

| <b>Fuente</b>            | <b>Suma de Cuadrados</b> | <b>Gl</b> | <b>Cuadrado Medio</b> | <b>Razón-F</b> | <b>Valor-P</b> |
|--------------------------|--------------------------|-----------|-----------------------|----------------|----------------|
| <b>% de agua</b>         | 1.00012                  | 1         | 1.00012               | 0.07           | 0.808          |
| <b>Iniciador</b>         | 15.6621                  | 1         | 15.6621               | 1.03           | 0.3572         |
| <b>Residuos</b>          | 76.2018                  | 5         | 15.2404               |                |                |
| <b>Total (corregido)</b> | 92.864                   | 7         |                       |                |                |

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

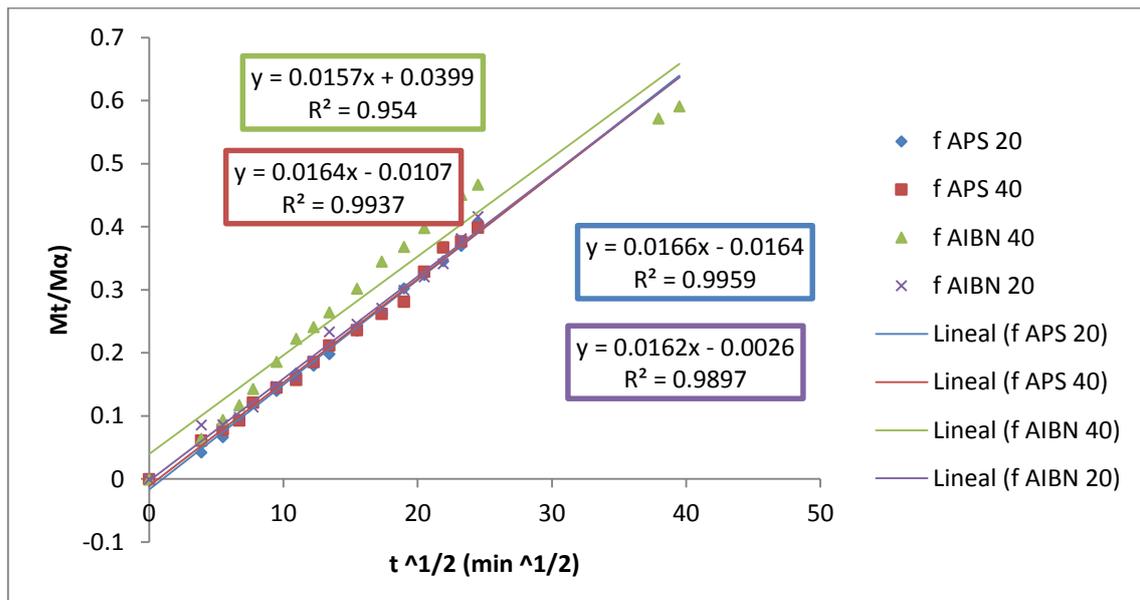
Obtenidos los datos correspondientes a las cinéticas de liberación se procedió a un tratamiento matemático de los datos con el fin de ajustar los datos a los modelos de liberación de Kosmeyer & Peppas y Higuchi.

En un estudio previo realizado con hidrogeles de HEMA para la liberación de acetato de prednisolona cuyo objetivo fue estudiar la influencia del ácido metacrílico (MAA) como un co-monómero y de la aplicación de una técnica de impresión molecular en las propiedades de carga y la liberación de hidrogeles de HEMA débilmente reticulados, los cuales se pretenden utilizar como lentes de contacto blandas recargables, los datos de liberación obtenidos se hicieron ajustar al modelo de Korsmeyer – Peppas donde se encontró que los valores de  $n$  estaban cerca de 0.5 lo que los llevo a la conclusión de que el tipo de liberación ejercida por estos sistemas era del tipo Fickiana (Malaekheh B. , Abbasi, Sadat, & Ahmad, 2012). Para determinar el mecanismo de liberación del fármaco, primero, se tomaron los datos de concentración para los cuales el porcentaje de liberación era menor o igual al 60 %, estos datos de liberación de fármaco se ajustaron al modelo Korsmeyer – Peppas (Gráfico 3). Los valores de  $n$  obtenidos oscilan cerca del valor de 0.5 (Tabla 17) lo que indica que el tipo de liberación que se presenta es de tipo I, es decir, que la difusión es más lenta que la proporción de relajación de las cadenas poliméricas.



**Gráfico 3. Representación gráfica del modelo matemático de Korsmeyer y Peppas para los diferentes Hidrogeles**

En el mismo estudio mencionado en el párrafo anterior también se sometieron los datos a la ecuación de Higuchi que aunque fue descrita por primera vez para la liberación de fármacos a partir de sistemas matriciales planos, ésta, se extendió posteriormente para los sistemas porosos (Malaek, Abbasi, Sadat, & Ahmad, 2012) Los resultados del presente trabajo tratados con la ecuación mencionada se muestran en el siguiente gráfico:



**Gráfico 4. Representación gráfica del modelo matemático de Higuchi para los diferentes Hidrogeles.**

Aplicando la ecuación a nuestros sistemas, encontramos que los datos se ajustan de manera aceptable ( $r^2 > 0.97$ ). Por lo tanto, se puede afirmar que este modelo explica la forma en que se transfieren los agentes activos del gel, sin la participación de los fenómenos de hinchamiento (Quintanar, y otros, 2008).

**Tabla 17. Tipo de difusión de acuerdo al modelo de Korsmeyer - Peppas**

| <b>Hidrogel</b> | <b><math>K = e^{(b)}</math></b> | <b><math>n = m</math></b> | <b><math>r^2</math></b> | <b>Tipo de liberación</b> |
|-----------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| <b>APS 20</b>   | 0.0091738                       | 0.5847                    | 0.9923                  | Difusión Fickiana         |
| <b>APS 40</b>   | 0.0135889                       | 0.5243                    | 0.994                   | Difusión Fickiana         |
| <b>AIBN 20</b>  | 0.0182243                       | 0.4921                    | 0.9785                  | Difusión Fickiana         |
| <b>AIBN 40</b>  | 0.0192432                       | 0.4748                    | 0.9685                  | Difusión Fickiana         |

En un estudio previo (Singh & Sharma, 2014), donde se diseñó un hidrogel pH sensible a base de goma de tragacanto al cual se le incorporó amoxicilina los datos correspondientes a la liberación de dicho antibiótico se sometieron a las ecuaciones de orden cero ( $r^2 = 0.908$ ), primer orden ( $r^2 = 0.99133$ ), la ecuación de Higuchi ( $r^2 = 0.97383$ ), el modelo Korsmeyer-Peppas ( $r^2 = 0.96951$ ) y Hixson-Crowell ( $r^2 = 0.97265$ ). El modelo que mejor describió el comportamiento de la liberación de la amoxicilina desde la matriz polimérica fue el modelo de primer orden. El hinchamiento de los hidrogeles y liberación del fármaco desde los hidrogeles cargados con fármaco se produjo a través del mecanismo de difusión no Fickiana en una solución con pH 7.4

Con los estudios anteriormente citados se confirma la aplicabilidad de las ecuaciones empleadas para esta tesis de Korsmeyer-Peppas y Higuchi.

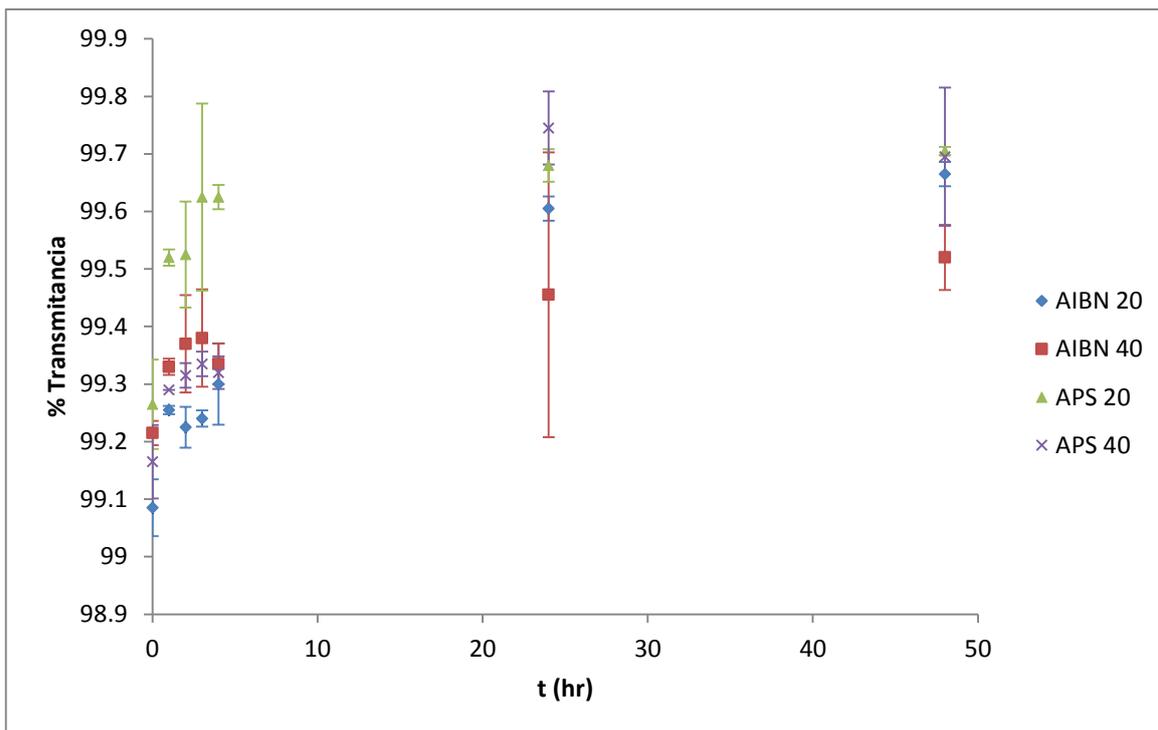
### **5.5. Transparencia**

Para evaluar la posibilidad de emplear los hidrogeles como lentes de contacto o insertos oculares se efectuó una cinética de transparencia, basándose en el hecho de que los discos de los diferentes hidrogeles en estudio dejan pasar más la luz a mayor grado de hinchamiento. Esta evaluación se efectuó con un espectrofotómetro CM-5 el cual está equipado con una fuente de luz DL5 la cual emite una luz similar a la luz de día, y se hizo la lectura con un ángulo visor estándar de 10 °. Con estos parámetros se pretende simular las condiciones del ojo humano.

Al considerar que la transparencia es una propiedad óptica de la materia. Se dice que un material es translúcido cuando deja pasar la luz de manera que las formas se hacen irreconocibles (no se observan nítidamente los objetos), lo contrario que es opaco, es cuando no deja pasar de manera apreciable la luz. Por lo tanto la transparencia se

determina por la cantidad de luz transmitida por el material. Si toda la luz se transmite y nada se refleja o absorbe, la transparencia será 100. La opacidad se determina por la cantidad de luz transmitida por el espécimen en estudio. Si toda la luz se transmite y nada se refleja o absorbe, la opacidad será cero. Si nada de la luz se transmite y toda se refleja o absorbe, la opacidad será de 100 %. (Cai, Kimura, Wada, Kuga, & Zhang, 2008; Moo & Han, 1999).

En el Gráfico 5 y el Gráfico 6 se observa el cambio de la transparencia de los cuatros hidrogeles en el FLS con respecto al tiempo. Esto debido a la presencia del líquido dentro de los discos. Sin embargo, es importante señalar que todos los discos se encuentran dentro del rango de transmitancia superior al 99 % si se considera que la, córnea, el humor acuoso, el cristalino y el humor vítreo transmiten prácticamente toda la radiación visible (380 – 760 nm) es importante darle las condiciones lo mejor posible de forma que no se vea alterada la visión. Estudios anteriores han encontrado que es suficiente que los lentes presenten una transmitancia de hasta un 85 % o más para aquellos empleados con fines de confort o estéticos de forma que no se vea impedida la visión (Gallego, Zarco, Semino, Muñoz, & Lleó, 2010). En un estudio en el que se trabajaron hidrogeles copolimerizados de 2-hidroxietil metacrilato y 2-(Di-iso-propilamino)etilmetacrilato, se planteó como objetivo sintetizar y caracterizar nuevos hidrogeles sensibles al pH que se pueden usar en la liberación controlada de fármacos, útiles para tratamientos dérmicos o terapias de oftalmología. En la segunda parte del trabajo se evaluó la transparencia de los polímeros y determinaron que una transmitancia superior al 93 %, lo que los hace aplicables éstos materiales en la contactología (Faccia & Amalvy, 2013). Por otra parte, en otro estudio se llevó a cabo la evaluación de hidrogeles de poli (ácido acrílico-co-acrilato de sodio) y se buscó optimizar las condiciones para que dicho biomaterial presentara más del 70 % de transmitancia con la finalidad de que se les considere materiales óptimos en su aplicación oftálmica. Como resultado de esta investigación se obtuvieron hidrogeles que presentan una transmitancia de 94 %, lo que implica que estos hidrogeles son aplicables en el uso oftálmico como lentes de contacto (Paxton, Al-Jumaily, & Easteal, 2003).

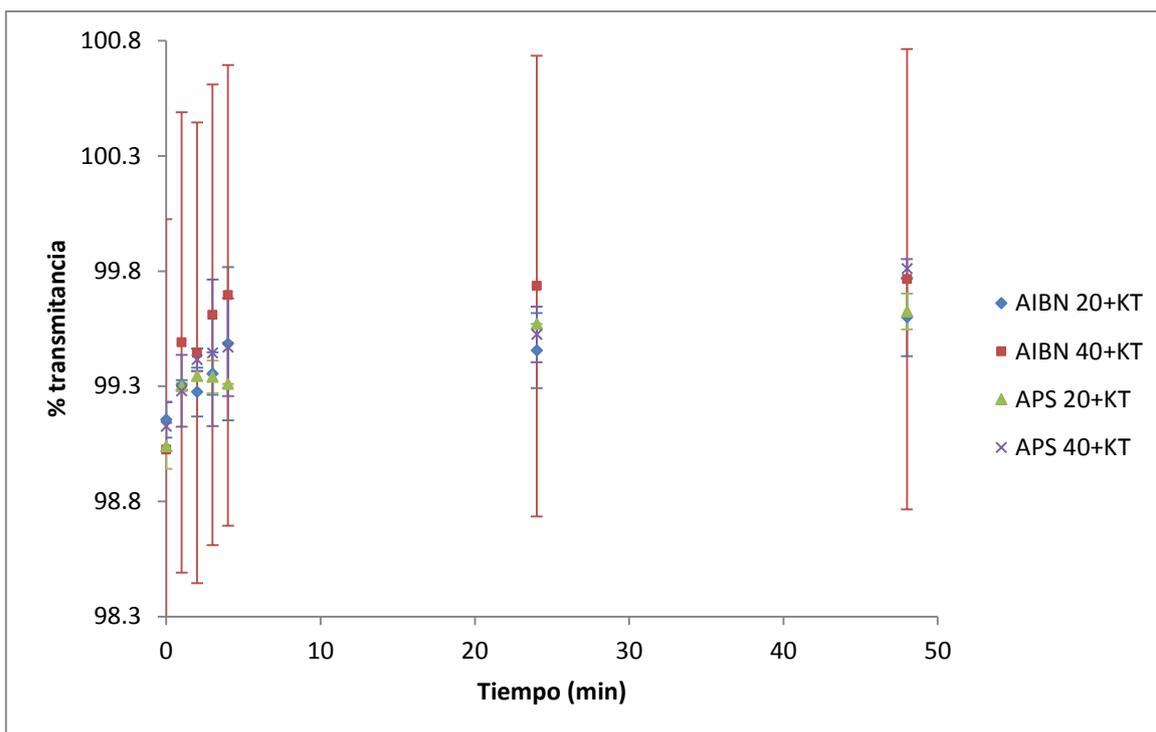


**Gráfico 5. Cinética de transparencia (hidrogeles sin KT).**

De acuerdo a las fuentes citadas se puede decir que los diferentes hidrogeles trabajados en el presente trabajo cuentan con una transparencia apta para ser usados como lentes de contacto siendo esta superior al 98 %.

En ésta primera parte del estudio se evaluó la transparencia de los hidrogeles sin KT (Gráfico 5) donde se aprecia que el disco de APS 20 desarrolla con mayor rapidez su transparencia ya que a las 3 h alcanzó el 99.9 % de transparencia, además de ser éste y APS 40 los que mayor porcentaje de transmitancia tienen, alcanzando valores de hasta  $99.70 \pm 0.007$  y  $99.745 \pm 0.06363$  % respectivamente siendo estos los que interferirían menos a la visión si se les empleara como lentes de contacto.

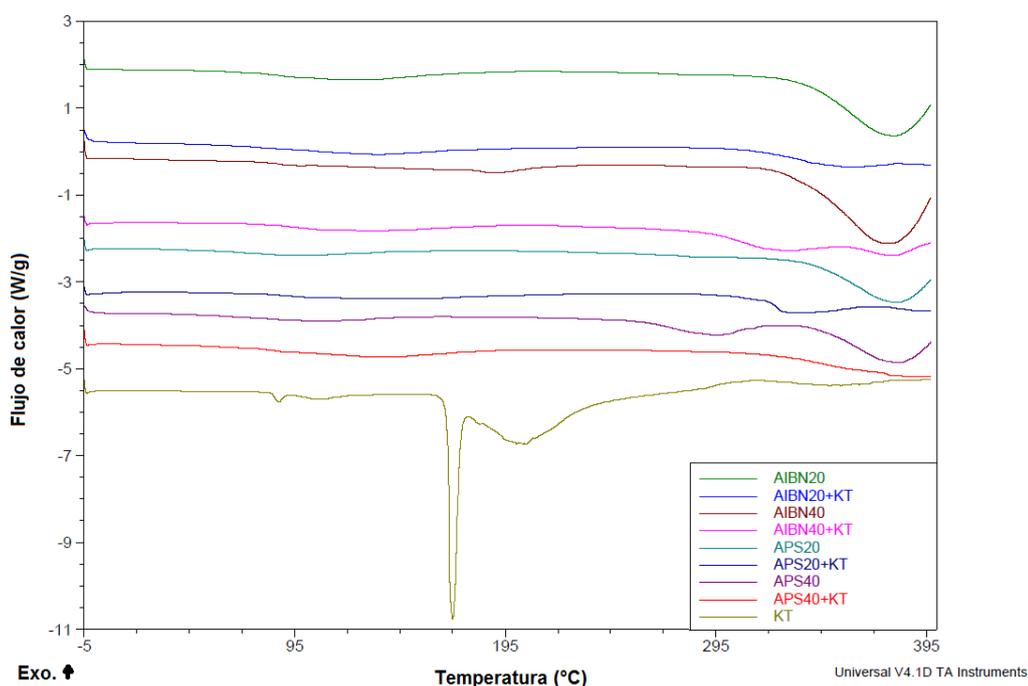
En ésta primera parte del estudio se evaluó la transparencia de los hidrogeles sin KT (Gráfico 5) donde se aprecia que el disco de APS 20 desarrolla con mayor rapidez su transparencia ya que a las 3 h alcanzó el 99.9 % de transparencia, además de ser éste y APS 40 los que mayor porcentaje de transmitancia tienen, alcanzando valores de hasta  $99.70 \pm 0.007$  y  $99.745 \pm 0.06363$  % respectivamente. Estos hidrogeles serían los que interferirían menos a la visión si se les empleara como lentes de contacto.



**Gráfico 6. Cinética de transparencia (hidrogeles con KT).**

## 5.6. Calorimetría Diferencial de Barrido

Una de las técnicas a las que se recurrió con la finalidad de determinar si el KT se encontraba en estado cristalino o amorfo dentro de los xerogeles fue la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, por sus siglas en inglés) dicha aplicación fue empleada en un trabajo con microesferas de carboximetilcelulosa las cuales contenían KT. En dicho estudio determinaron que no había picos que representaran la presencia del principio activo de forma cristalina (Rokhade, y otros, 2006). Para nuestro estudio en el Gráfico 7 se observan los diferentes termogramas de los distintos xerogeles con KT y los placebos, además el del activo por sí solo. En el caso del KT se observa un punto de fusión a una temperatura de 170 °C aproximadamente, el cual coincide con el valor reportado en la literatura que es de 165 – 167 °C (Laboratories, 2006; Información Profesional Especializada S. A. de C. V., 2004; Maffat, Oselton, & Widdop, 2004; Cayman Chemical, 2003). Para el caso de los xerogeles cargados con KT, si el fármaco se encontrara en forma cristalina de ellos, se esperaría la presencia de los picos en el termograma que indicaran un endoterma de primer orden a la temperatura de fusión del KT, pero para ninguno de los casos se nota una alteración, por lo que se deduce que el principio activo en todos los casos se encuentra en estado amorfo dentro de los xerogeles. (Rokhade, y otros, 2006).



**Gráfico 7. Termograma de los distintos Xerogeles con y sin KT**

## 6. Conclusiones

Se caracterizaron hidrogeles pH sensibles a partir del monómero 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) Los cuales se pretenden emplear como sistemas de liberación de principios activos para administración oftálmica concluyéndose lo siguiente:

- Se determinó la cinética de hinchamiento dinámico y de equilibrio de los hidrogeles APS 20, APS 40, AIBN 20 y AIBN 40, concluyendo que los hidrogeles que hinchan más son los de AIBN 40, alcanzando un porcentaje de hinchamiento de  $36.6849 \pm 0.7941$  %.
- Se incluyó KT en los diferentes hidrogeles y se determinó que los hidrogeles de AIBN 40 permiten la mayor incorporación de KT ( $2.8041 \pm 0.2156$  %) lo cual es indicativo de un mayor tamaño de poro.
- Se determinó que los hidrogeles trabajados siguen una liberación Fickiana y se ajustan al modelo de Higuchi.
- A través de la determinación de la transparencia se puede decir que los diferentes discos son candidatos para ser empleados como lentes de contacto ya que superan el 98 % de transmitancia con KT.

## 7. REFERENCIAS

- Alañón, F., & Cárdenas, M. (2013). *Anatomía y fisiología del aparato ocular*. Obtenido de [http://www.esteve.es/EsteveArchivos/1\\_8/Ar\\_1\\_8\\_44\\_APR\\_18.pdf](http://www.esteve.es/EsteveArchivos/1_8/Ar_1_8_44_APR_18.pdf)
- Alvarez, C., & Concheiro, A. (2004). Molecularly imprinted polymers for drug delivery. *Journal of Chromatography*, 804(1), 231–245.
- Amashta, K., & Issa, K. (2003). *Hidrogeles inteligentes*. (F. d. Leioa, Editor) Obtenido de <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/publicados/katime.pdf>
- Anumolu, S., Singh, Y., Gao, D., Stein, S., & Sinko, P. (2009). Design and evaluation of novel fast forming pilocarpine-loaded ocular hydrogels for sustained pharmacological response. *Journal of Controlled Release*, 137(2), 152–159.
- Aragón, J., González, R., & Fuentes, G. (2009). Cinética de liberación de cefalexiana desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO<sub>3</sub>. *Academia Nacional de Farmacia*, 75(3), 345-363.
- Aragón, J., González, R., Brizuela, N., & Oliver, L. (2006). Estudio cinético de liberación en un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO<sub>3</sub>. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 10(2), 119-130.
- Arredondo, A., & Londoño, M. E. (2009). Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3(5), 83-94.
- Baeyens, V., & Gurny, R. (1997). Chemical and physical parameters of tears relevant for the design of ocular drug delivery formulations. *Pharmaceutics Acta Helvetiae*, 72(4), 191 - 202.
- Barbieri, R., Quaglia, M. D., & Brosio, E. (1997). Investigation of water dynamic behaviour in poly(HEMA) and poly(HEMA-co-DHPMA) hydrogels by proton T2 relaxation time and self-diffusion coefficient n.m.r, measurements. *Polymer*, 39(5), 1059-1066.
- Behar, F. (2012). Drug delivery to the eye: current trends and future perspectives. *Future Science*, 3(10), 1135–1137.
- Bhatta, R., Chandasana, H., Chhonker, Y., Rathi, C., Kumar, D., Mitra, K., & Shukla, P. (2012). Mucoadhesive nanoparticles for prolonged ocular delivery of natamycin: In vitro and pharmacokinetics studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 432(1-2), 105– 112.
- Blanco, M., Bernardo, M., Teijón, C., Sastre, R., & Teijón, J. (2003). Transdermal application of bupivacaine-loaded poly(acrylamide(A)-co-monomethyl itaconate) hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 255(1-2), 99-107.

- Borase, B., Kale, S., Baviskar, T., & Jain, K. (2012). Comparative review on conventional advanced ocular drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 215-223.
- Brennan, N., & Chantal, M. (2002). Deposits and symptomatology with soft contact lens wear. *International Contact Lens Clinic*, 27(3), 75-100.
- Cai, J., Kimura, S., Wada, M., Kuga, S., & Zhang, L. (2008). Cellulose aerogels from aqueous alkali hydroxide–urea solution. *ChemSusChem*, 1(1-2), 149 – 154.
- Casolaro, M., Casolaro, i., & Lamponi, S. (2012). Stimuli-responsive hydrogels for controlled pilocarpine ocular delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80(3), 553-561.
- Caycara, T., Kiper, S., & Demirel, G. (2006). Thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) hydrogels: Synthesis, swelling and interaction with ionic surfactants. *European Polymer Journal*, 42(2), 348-355.
- Cayman Chemical. (2003). *Product information*. Obtenido de <https://www.caymanchem.com/pdfs/10004111.pdf>
- Censi, R., Martin, P., Vermonden, T., & Hennink, W. (2012). Hydrogels for protein delivery in tissue engineering. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 680 –692.
- Censi, R., Vermonden, T., Steenbergen, M., Braeckmans, K., Smedt, S., & Nostrum, C. (2009). Photopolymerized thermosensitive hydrogels for tailorable diffusion-controlled protein delivery. *Journal of Controlled Release*, 140(3), 230–236.
- Cheng, H., Hsiue, T., & Young, W. (2004). FTIR-ATR measurements of the ionization extent of acrylic acid within copolymerized methacrylated dextran/acrylic acid networks and its relation with pH/salt concentration-induced equilibrium swelling. *Polymer*, 45(5), 1627–1636.
- Chung, C., & Chauhan, A. (2006). Modeling ophthalmic drug delivery by soaked contact lenses. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 45(10), 3718 - 3734.
- Ciolino, J., Hoare, T., Iwata, N., Behlau, I., Dohlman, C., Langer, R., & Kohane, D. (2009). A drug-eluting contact lens. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(7), 3346-3352.
- Cohen, S., Lobel, E., Trevigoda, A., & Peled, Y. (1997). A novel in situ-forming ophthalmic drug delivery system from alginates undergoing gelation in the eye. *Journal of Controlled Release*, 44(2-3), 201–208.
- Costa, V., Bragaa, M., Duarteb, C., Alvarez, C., Concheiroc, A., Gila, M., & Sousaa, H. (2010). Anti-glaucoma drug-loaded contact lenses prepared using supercritical solvent impregnation. *The Journal of Supercritical Fluids*, 53(1-3), 165-173.

- Cuerda, C., Marín, M., & Valenzuela, C. (2002). *Un modelo cinético de desorción para describir los modelos de liberación "in vitro"*. Obtenido de [http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/040\\_BF.pdf](http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/040_BF.pdf)
- Cuggino, J., Strumia, M., & Alvarez, C. (2011). Synthesis, characterization and slow drug delivery of hydrogels based in N-acryloyl-tris-(hydroxymethyl) aminomethane and N-isopropyl acrylamide. *Reactive and Functional Polymers*, 71(4), 440-446.
- Duffau, B. R. (2010). Validacion de métodos y determinación de insertidumbre de la medición: "aspectos generales sobre la validación". (1), 21.
- Echeverri, C., Vallejo, C., & Lodoño, M. (2009). Sintesis y caracterización de hidrogeles de alcohol polivinilico por la tecnica de congelamiento/descongelamiento para aplicaciones médicas. *Escuela de Ingeniería de Antioquia*.(12), 59-66.
- Edsman, K., Carlfors, J., & Petersson, R. (1998). Rheological evaluation of poloxamer as an in situ gel for ophthalmic use. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 105-112.
- Escobar, J., García, D., Zalidivar, D., & Katime, I. (2002). Hidrogeles, principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 3(3), 1-25.
- Faccia, P., & Amalvy, J. (2013). Synthesis, characterization, and swelling behavior of new pH-sensitive hydrogels derived from copolymers of 2-hydroxyethyl methacrylate and 2-(Diisopropylamino)ethylmethacrylate. *Journal of Applied Polymer Science*, 127(3), 1974 - 1980.
- Ferreira, L., Vidal, M., & Gil, M. (2000). Evaluation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) gels as drug delivery systems at different pH values. *International Journal of Pharmaceutics*, 194(2), 169–180.
- Ferreruela, R. (2007). La visión y el ojo. *dossier: visión y deporte*, 88(2), 8-14.
- Fornasiero, F. K. (2005). Steady-state diffusion of water through soft-contact-lens materials. *Biomaterials*, 26(28), 5704-5716.
- Gallego, I., Zarco, D., Semino, E., Muñoz, L., & Lleó, A. (2010). Ojo seco y deporte. (D. Pujades, Ed.) *Laboratorios Thea*, 58.
- Ganji, F., & Vasheghani-Farahan, E. (2009). Hydrogels in controlled drug delivery systems. *Iranian Polymer Journal*, 18(1), 63-88.
- Gao, X., He, C., Zhuang, X., & Chen, X. (2012). Synthesis and characterization of biodegradable pH-sensitive poly(acrylic acid) hydrogels crosslinked by 2-hydroxyethyl methacrylate modified poly(L-glutamic acid). *Materials Letters*, 77, 74–77.

- Garg, A. (2010). Fisiopatología de la película lagrimal. En A. Garg, J. Sheppard, & E. Donnenfeld, *Tratamiento antibiótico y antiinflamatorio en oftalmología* (pág. 29). Tratamiento antibiotico y antiinflamatorio en oftalmología, Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Garrett, Q., Chatelier, R., Griesser, H., & Milthorpe, B. (1998). Effect of charged groups on the adsorption and penetration of proteins onto and into carboxymethylated poly(HEMA) hydrogels. *Biomaterials*, 19(23), 2175–2186.
- González, J., & Villa, C. (2007). Hidrogeles de Silicona: qué son, cómo los usamos y qué podemos esperar de ellos (I). *Gaceta Óptica*, 414(1), 10-17.
- Gulsen, C., & Chauhan, A. (2006). Effect of water content on transparency, swelling, lidocaine diffusion in p-HEMA gels. *Journal of Membrane Science*, 269(1-2), 35 - 48.
- Gulsen, D., & Chauhan, A. (2005). Dispersion of microemulsion drops in HEMA hydrogel: a potential ophthalmic drug delivery vehicle. *International Journal of Pharmaceutics*, 292(1-2), 95–117.
- Gupta, A., Madan, S., Majumda, D., & Maitra, A. (2000). Ketorolac entrapped in polymeric micelles: preparation, characterisation and ocular anti-inflammatory studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 209(1-2), 1-14.
- Gupta, H., & Aqil, M. (2012). Contact lenses in ocular therapeutics. *Drug Discovery Today*, 17(9-10), 522-527.
- Gupta, P., Vermani, K., & Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7(10), 569-579.
- Guryca, V., Hobzova, R., Pradny, M., Sirc, J., & Michálek, J. (2007). Surface morphology of contact lenses probed with, microscopy techniques. *Contact Lens & Anterior Eye*, 30(4), 215-222.
- Haesun, J., & Park, K. (2000). *Handbook of pharmaceutical controlled. Release technology*. (D. L. Wise, Ed.) New York: Marcel Dekker Inc.
- Heier, J., Cheetham, J., Degryse, R., Dirks, M., Caldwell, D., Silverstone, D., & Rosenthal, A. (1999). Ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in the treatment of moderate to severe ocular inflammation after cataract surgery: A randomized, vehicle-controlled clinical trial. *American Journal of Ophthalmology*, 127(23), 253 - 259.
- Hennink, W., & Nostrum, C. (2002). Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 13-36.

- Hoare, T., & Kohane, D. (2008). Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, 49(8), 1993-2007.
- Hoffman, A. (29 de agosto de 2001). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 3-12.
- Ibrahim, M., Abd-Elgawad, A., Soliman, O., & Jablonski, M. (2013). Nanoparticle-based topical ophthalmic formulations for sustained celecoxib release. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(3), 1036-1053.
- Información Profesional Especializada S. A. de C. V. (2004). *Vamedecum farmacéutico* (13 ed., Vol. 2). México: Reeza.
- Januleviciene, I., Siaudvytyte, L., & Barsauskaite, R. (2012). Ophthalmic drug delivery in glaucoma. *Pharmaceutics*, 4(1), 243-251.
- Järvinen, K., Jäuvinen, T., & Urtili, A. (1995). Ocular absorption following topical delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 16(1), 3-19.
- Jung, H., & Chauha, A. (2012). Temperature sensitive contact lenses for triggered ophthalmic drug delivery. *Biomaterial*, 33(1), 2289-2300.
- Jung, H., & Chauhan, A. (2012). Ophthalmic drug delivery by contact lenses. *Expert Reviews*, 7(3).
- Kanti, M., Bhowmick, B., Maity, D., Mondal, D., Rahaman, M., & Kumar, B. (2012). Effect of PVA on the gel temperature of MC and release kinetics of KT from MC based ophthalmic formulations. *International Journal of Biological Macromolecules*, 50(1), 565-572.
- Kapoor, Y., & Chauhan, A. (2008). Ophthalmic delivery of cyclosporine a from Brij-97 microemulsion and surfactant-laden p-HEMA hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 361, 222-229.
- Karlgard, C., Wong, N., Jones, L., & Moresoli, C. (2003). In vitro uptake and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon-containing and p-HEMA hydrogel contact lens materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 257(1-2), 141-151.
- Katime, I. (2003). Curso 2: Hidrogeles en la industria. En I. A. Katime Amashta. Universidad del País Vasco. Campus de Lejona.
- Katime, I., Katime, O., & Katime, D. (2005). Materiales inteligentes: Hidrogeles macromoleculares. Algunas aplicaciones biomédicas. *anales de la Real Sociedad Española de Química*, 35-50.
- Khorram, M., Vasheghani, E., & Golshan, N. (2003). Fast responsive thermosensitive hydrogels as drug delivery systems. *Iranian Polymer Journal*, 12(4), 315-322.

- Kim, J., Conway, A., & Chauhan, A. (2008). Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses. *Biomaterials*, 29(14), 2259 - 2269.
- Kim, S., Flach, A., & Jampol, L. (2010). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. (Elsevier, Ed.) *Survey of Ophthalmology*, 55, 108-133.
- Kim, S., Toma, H., Barnett, J., & Penn, J. (2010). Ketorolac inhibits choroidal neovascularization by suppression of retinal VEGF. *Experimental Eye Research*, 91(4), 537-543.
- Kurnia, J., Birgersson, E., & Mujumdar, A. (2012). Analysis of a model for pH-sensitive hydrogels. *Polymer*, 53(2), 613 - 622.
- Laboratories, M. R. (2006). *The merck index an encyclopedia of chemicals drugs and biologicals*. London.
- Lavik, E., Kuehn, M., & Kwon, Y. (2011). Novel drug delivery systems for glaucoma. 25, 578–586.
- Lawrenson, J. (2010). *Basic and ocular pharmacology*. Recuperado el 03 de Mayo de 2014, de ebookbrowse: <http://www.med-support.org.uk/>
- Lin, C., & Metters, A. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(12-13), 1379–1408.
- Lin, H., & Sung, K. (2000). Carbopol/ pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 69(3), 379-388.
- Lin, H., & Sung, K. (2000). Carbopol/pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 69, 379-388.
- Liu, R., Liu, Z., Zhang, C., & Zhang, B. (2012). Nanostructured lipid carriers as novel ophthalmic delivery system for mangiferin: Improving. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(10), 3833 - 3844.
- Liu, S., Jones, L., & Gu, F. (2012). Nanomaterials for ocular drug delivery. *Macromolecular Bioscience*, 12(5), 608–620.
- López, G. (2006). Evaluación biológica de la toxicidad por 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) en fibroblastos gingivales Humanos. En *Tesis doctoral* (pág. 24). Granada, Editorial de la universidad de Granada.
- Lord, M., Stenzel, M., Simmons, A., & Milthorpe, B. (2006). Lysozyme interaction with poly(HEMA)-based hydrogel. *Biomaterials*, 27(8), 1341–1345.

- Lou, X., Vijayasekaran, S., Sugiharti, R., & Robertson, T. (2005). Morphological and topographic effects on calcification tendency of pHEMA hydrogels. *Biomaterials*, 26(29), 5808–5817.
- Lowman, A., & Peppas, N. (1999). Hidrogeles. En *Encyclopedia of controlled drug delivery* (Vol. 2, págs. 397-415). E. U. A. .
- Machín, R., Isasi, J., & Vélaz, I. (2012).  $\beta$ -Cyclodextrin hydrogels as potential drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, 87(3), 2024-2030.
- Maffat, A., Oselton, M., & Widdop, B. (2004). *Clarke's Analisis of drug and poison in pharmaceutical, body fluids and posmortem material* (13 ed.). London, USA: Pharmaceutical Press.
- Malaekheh, B., Abbasi, F., Sadat, V., & Ahmad, S. (2012). Controlled release of prednisolone acetate from molecularly imprinted hydrogel contact lenses. *Journal of Applied Polymer Science*, 126(1), 387–394.
- Malaekheh, B., Abbasi, F., Sadat, V., & Ahmad, S. (2012). Controlled release of prednisolone acetate from molecularly imprinted hydrogel contact lenses. 126, 387–394.
- Mannermaa, E., Vellonen, K., & Urtti, A. (2006). Drug transport in corneal epithelium and blood–retina barrier: Emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics. (58, Ed.) *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1136–1163.
- Martínez, N., Antonio, R., Álvarez, A., Mendoza, A., & Morales, A. (2007). Cinética de hinchamiento de hidrogeles a partir de meticelulosa y poli(acrilamida). *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 6(3), 337-345.
- Matsuyama, H., Teramoto, M., & Urano, H. (1997). Analysis of solute diffusion in poly(vinyl alcohol) hydrogel membrane. *Journal of Membrane Science*, 126(1), 151-160.
- Misra, G., Singh, R., Aleman, T., Jacobson, S., Gardner, T., & Lowe, T. (2009). Subconjunctivally implantable hydrogels with degradable and thermoresponsive properties for sustained release of insulin to the retina. *Biomaterials*, 30(33), 6541–6547.
- Moo, K., & Han, Y. (1999). Synthesis and characterization of poly(ethylene glycol)/poly(l-lactic acid) alternating multiblock copolymers. *Polymer*, 40(22), 6147–6155.
- Moreira, L., Feijen, J., Blitterswijk, C., & Dijkstra, P. (2012). Enzyme-catalyzed crosslinkable hydrogels: Emerging strategies for tissue engineering. *Biomaterials*, 33(5), 1281-1290.

- Moroi, S., & Lichter, R. (2003). *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Vol. 2). (J. G. Haardman, & L. E. Limbierd, Edits.) México: Mc Graw Hill.
- 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*, 23(3), 261-270.
- Nanjawade, B., Manvi, F., & Manjappa, A. (2007). RETRACTED: In situ-forming hydrogels for sustained ophthalmic drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 122(2), 119-134.
- Niamlang, S., & Sirivat, A. (2009). Electrically controlled release of salicylic acid from poly(p-phenylene vinylene)/polyacrylamide hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 371(1-2), 126-133.
- Ortiz, O., Antonio, R., Cruz, J., Mendoza, A., & Morales, A. (2006). Síntesis y caracterización de hidrogeles obtenidos a partir de acrilamida y metil celulosa. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 7(4), 247-253.
- Paward, S., Gadhave, M., Jadhav, S., & Gaikwad, D. (2012). Design and evaluation of polymeric ocular drug delivery system for controlled delivery of ciprofloxacin hydrochloride. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2(1), 49-52.
- Paxton, R., Al-Jumaily, A., & Eastal, A. (2003). An experimental investigation on the development of hydrogels for optical applications. *Polymer Testing*, 22, 371-374.
- Peng, C., Burke, M., Carbia, B., Plummer, C., & Chauhan, A. (2012). Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. *Journal of Controlled Release*, 162(1), 152-158.
- Peppas, A., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27-46.
- Peppas, A., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 27-46.
- Perrie, Y., Singh, R., Kirby, D., Lowry, D., Mohammed, A., & Ouyang, D. (2012). The impact of ageing on the barriers to drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 389-398.
- Phu, D., Jin, G., Young, S., Choon, K., & Sung, D. (2009). Controlled release of insulin from pH/temperature-sensitive injectable pentablock copolymer hydrogel. *Journal of Controlled Release*, 137(1), 20-24.

- Pissis, P., Kyritsis, A., Konsta, A., & Daoukaki, D. (1999). Dielectric studies of molecular mobility in hydrogels. *Journal of Molecular Structure*, 479(2-3), 163–175.
- Piyush, G., Vermani, K., & Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7(10), 569-579.
- Plazonnet, B. (2003). Ophthalmic drug delivery. En M. Rathbone, J. Hadgraft, & M. Roberts, *Modified-release drug delivery technology* (Vol. 1, pág. 290). New York, USA: Marcel Dekker Inc.
- Prado, A., Cárcamo, L., Méndez, M., & Camas, J. (2008). Superficie ocular y lentes de contacto. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 82(6), 352-365.
- Qiu, Y., & Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 321-329.
- Quintanar, D., Zorraquín, B., Ganem, A., Piñón, E., Nava, M., & Cornejo, J. (2008). Controlled release of model substances from pH-sensitive hydrogels. *Sociedad Química de México*, 52(4), 272-278.
- Radwan, M., AlQuadeib, B., Aloudah, N., & Aboul, H. (2010). Pharmacokinetics of ketorolac loaded to polyethylcyanoacrylate nanoparticles using UPLC MS/MS for its determination in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 397(1-2), 173–178.
- Rathore, K., & Nema, R. (2009). An insight into ophthalmic drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 1(1), 1-5.
- Ratner, B. D. (1989). *Comprehensive polymer science. the sintesis, characterization, reactions & applicationsof poluymers* (Vol. 7). (S. G. Allen, Ed.) New York: Pergamon Press.
- Reinhold, V. (2006). *Hawley. Diccionario de quimica de productos químicos*. (R. J. Lewis, Ed.) New York, Estados Unidos de America: Ediciones Omega.
- Rodríguez, R. (2005). *Vademecum académico de medicamentos* (4 ed.). México: Mc Graw Hill.
- Rodríguez, R., Alvarez, C., & Concheiro, A. (2003). Interactions of ibuprofen with cationic polysaccharides in aqueous dispersions and hydrogels. Rheological and diffusional implications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(4-5), 429–438.
- Rokhade, A., Agnihotri, S., Patil, S., Mallikarjuna, N., Kulkarni, P., & Aminabhavi, T. (2006). Semi-interpenetrating polymer network microspheres of gelatin and sodium carboxymethyl cellulose for controlled release of ketorolac tromethamine. *Carbohydrate Polymers*, 65(3), 243–252.

- Rolando, M., & Zierhut, M. (2001). The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Survey of Ophthalmology*, 45(2), S203-S210.
- Ruben, M., Tripathi, R., & Winder, A. (1975). Calcium deposition as a cause of spoilation of hydrophilic soft contact lenses. *British Journal of Ophthalmology*, 59(141), 141-148.
- Rupenthal, I., Green, C., & Alany, R. (2011). Comparison of ion-activated in situ gelling systems for ocular drug delivery. Part 1: Physicochemical characterisation and in vitro release. *International Journal of Pharmaceutics*, 411(1-2), 69-77.
- Ryang, M., & Gwan, T. (2002). Temperature-responsive and degradable hyaluronic acid / Pluronic composite hydrogels for controlled release of human growth hormone. *Journal of Controlled Release*, 80(1-3), 69-77.
- Sáez, V. H. (2003). Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(2), 111-122.
- Sáez, V., Hernáez, E., & Sanz, L. (2004). Mecanismo de liberación de fármacos desde materiales poliméricos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5(1), 55-70.
- Sáez, V., Hernáez, E., & López, L. (2003). Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(2), 111-122.
- Sáez, V., Hernáez, E., & Sanz, L. (2003). Liberación controlada de fármaco, Hidrogeles. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(1), 21-91.
- Saima, A., Rajabnezhad, S., & Kohli, K. (2009). Hydrogels as potential drug delivery systems. *Scientific Research and Essay*, 3(11), 1175-1183.
- Sandoval, P., Baena, Y., Aragón, M., Rosas, J., & Ponce, L. (2008). Mecanismos generales de liberación de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 37(2), 105-121.
- Santos, B., & Guerrero, M. D. (1994). *Administración de medicamentos teoría y práctica*. España: Diaz de Santos.
- Savas, H., & Güven, O. (2001). Investigation of active substance release from poly(ethylene oxide) hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 224(1-2), 151 - 158.
- Shi, J., Xing, M., & Zhong, M. (2012). Development of hydrogels and biomimetic regulators as tissue engineering scaffolds. *Membranes*, 2(1), 70-90.
- SIDS, OECD. (2001). *2-Hydroxyethyl methacrylate*. Recuperado el 2013, de <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/868779.pdf>

- Singh, B., & Sharma, V. (2014). Influence of polymer network parameters of tragacanth gum-based pH responsive hydrogels on drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, *101*, 928–940.
- Siriwatwechakul, W., Teraphongphom, N., Ngaotheppitak, V., & Kunataned, S. (2008). Thermo-sensitive hydrogel: Control of hydrophilic-hydrophobic transition. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, *47*, 429-434.
- Skoog, D., Holler, F., & Nieman, T. (1992). *Análisis instrumental* (5 ed.). (M. Martin, B. M. Lópe, G. Garcedo, & A. Olives, Trads.) Madrid, 315-317, España: Mc Graw Hill.
- Suhonen, P., Järvinen, T., Koivisto, S., & Urtti, A. (1998). Different effects of pH on the permeation of pilocarpine and pilocarpine prodrugs across the isolated rabbit cornea. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *6*(3), 169–176.
- Taravella, M. (1999). Collagen shield delivery of ofloxacin to the human eye. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, *25*(4), 562-565.
- Tataru, G., Popa, M., Costin, D., & Desbrieres, J. (2011). Microparticles based on natural and synthetic polymers for ophthalmic applications. *Society for materials*, *5*, 1209 - 1220.
- Tatro, D. (2004). *Quick access to the drugs information you need on the go. A to facts* (5 ed.). USA: Facts and comparizuns.
- Teijon, J., Trigo, R., García, O., & Blanco, M. (1997). Cytarabine trapping in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels: drug delivery studies. *Biomaterials*, *18*(5), 383-388.
- Tieppo, A., White, C., Paine, A., Voyles, M., McBride, M., & Byrne, M. (2012). Sustained in vivo release from imprinted therapeutic contact lenses. *Journal of Controlled Release*, *157*(3), 391–397.
- Tomic, S., Micic, M., Filipovic, J., & Suljovrujic, E. (2007). Swelling and drug release behavior of poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels obtained by gamma irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, *76*(5), 801-810.
- Unlu, N., Kocaoglan, H., Sayin, F., Hazirolan, D., Demircan, S., & Bascı, N. (2010). Penetration of topically applied diclofenac and ketorolac into the aqueous humour and subretinal fluid: randomized clinical trial. *Canadian Journal Ophthalmology*, *45*(6), 610-615.
- Van, S., Storm, G., & Hennink, W. (2008). "In situ" gelling hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, *355*(1-2), 1–18.

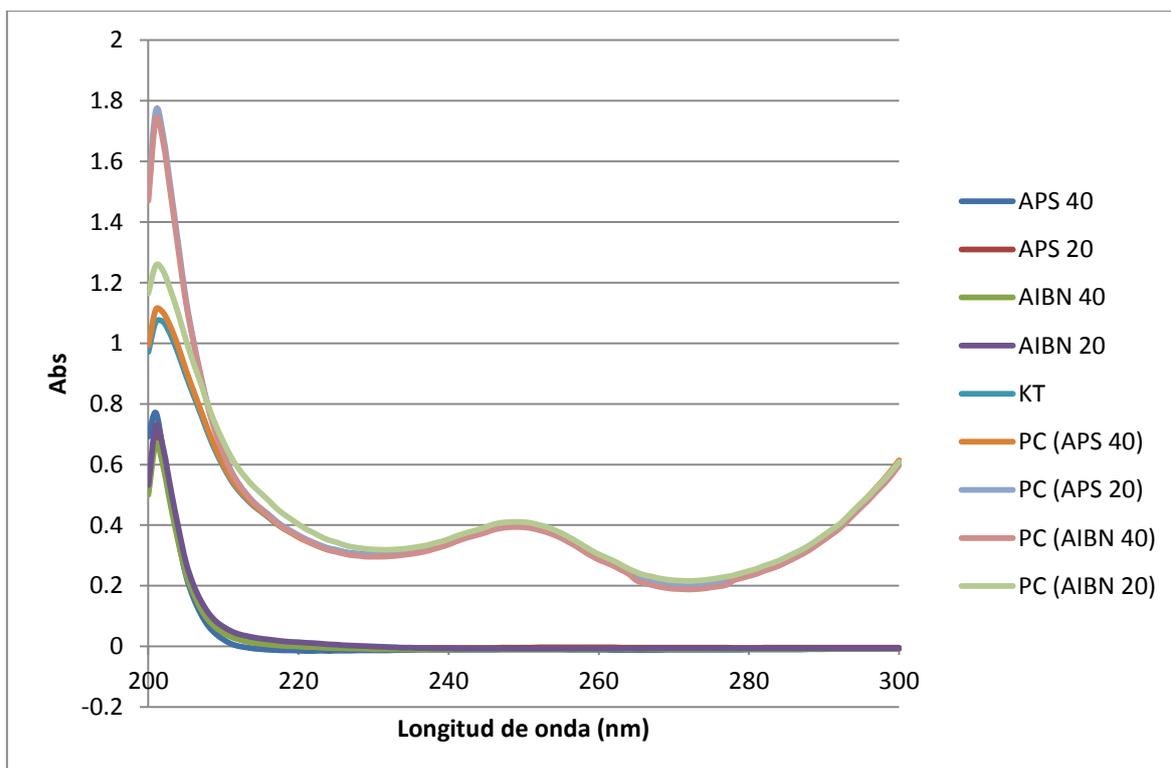
- Vashist, A., Gupta, Y., & Ahmad, S. (2012). Interpenetrating biopolymer network based hydrogels for an effective drug delivery system. *Carbohydrate Polymers*, 87(2), 1433–1439.
- Vishal, P. (2011). Current status and advanced approaches in ocular drug delivery system. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 131-148.
- Worakul, N., & Robinson, J. (1997). Ocular pharmacokinetics/pharmacodynamics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 44(1), 71–83.
- Xinming, L., & Yingde, C. (2008). Study on Synthesis and Chloramphenicol Release of Poly(2-hydroxyethylmethacrylate-co-acrylamide) Hydrogels. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 16(4), 640-645.
- Xinming, L., Yingde, C., Lloyd, A., Mikhailovsky, S., & Sandeman, S. (2008). Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review. *Contact Lens and Anterior Eye*, 31(2), 57-64.
- Zainuddin, Z., Chirila, J., Hill, A., & Whittaker. (2005). Study of the calcification of PHEMA hydrogels using a two compartment permeation cell. *Journal of Molecular Structure*, 739(1-3), 199–206.
- Zhou, L., & Beuerman, R. (2012). Tear analysis in ocular surface diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*, 31(6), 1-24.

## ANEXO 1.

### Validación del método analítico.

La validación de un método analítico es un paso fundamental para asegurar que los resultados entregado por dicho método son confiable. Cuando se realiza la validación de un método por parte del laboratorio, lo que se busca es poder determinar con fundamento estadístico que el método es adecuado para los fines previstos previstos (Duffau, 2010). En este se establecen las siguientes propiedades del tipo de valoración correspondiente: exactitud, precisión, linealidad, intervalo, límite de detección, límite de cuantificación, especificidad.

### SELECTIVIDAD



**Gráfico 8.** Barridos de KT, Placebo de hidrogel con iniciador APS y 20 y 40 % de agua, Placebo con hidrogel iniciador AIBN APS y 20 y 40 % de agua. Placebo cargado (PC) de los diferentes tipos de hidrogeles.

LINEALIDAD DEL SISTEMA

Tabla 18. Datos de la curva de calibración de KT

| Conc. (µg/ml) | Abs   | E      | Conc. (µg/ml) | Abs   | E      |
|---------------|-------|--------|---------------|-------|--------|
| 38.2          | 0.681 | 0.0178 | 15.28         | 0.273 | 0.0179 |
| 38.2          | 0.67  | 0.0175 | 15.28         | 0.272 | 0.0178 |
| 38.2          | 0.671 | 0.0176 | 15.28         | 0.268 | 0.0175 |
| 30.56         | 0.535 | 0.0175 | 7.64          | 0.132 | 0.0173 |
| 30.56         | 0.529 | 0.0173 | 7.64          | 0.138 | 0.0181 |
| 30.56         | 0.536 | 0.0175 | 7.64          | 0.135 | 0.0177 |
| 22.92         | 0.411 | 0.0179 | 3.82          | 0.068 | 0.0178 |
| 22.92         | 0.409 | 0.0178 | 3.82          | 0.065 | 0.0170 |
| 22.92         | 0.402 | 0.0175 | 3.82          | 0.064 | 0.0168 |
| Promedio      |       | 0.0176 |               |       |        |
| Desv. Est.    |       | 0.0003 |               |       |        |
| CV (%)        |       | 1.8784 |               |       |        |

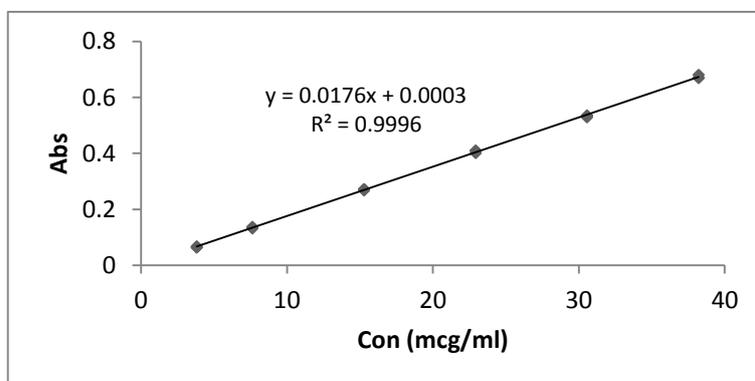


Gráfico 9. Curva de linealidad del sistema.

Tabla 19. Análisis de ANOVA para la curva de calibración de KT.

|           | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Promedio de los cuadrados | F           | Valor crítico de F |
|-----------|--------------------|-------------------|---------------------------|-------------|--------------------|
| Regresión | 1                  | 0.82532843        | 0.82532843                | 40859.92113 | 1.0824E-28         |
| Residuos  | 16                 | 0.00032318        | 2.0199E-05                |             |                    |
| Total     | 17                 | 0.82565161        |                           |             |                    |

Tabla 20. Intervalos de confianza para la ordenada al origen y pendiente de la curva de calibración de KT

|                    | Coefficientes | Limite de Confianza Inferior 97.5% | Limite de Confianza Superior 97.5% |
|--------------------|---------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Ordenada al origen | 0.00027215    | -0.0047208                         | 0.00526509                         |
| Pendiente          | 0.01760429    | 0.01738893                         | 0.01781966                         |

#### PRECISIÓN DEL SISTEMA

| µg KT | 1ra C (µg/ml) | 2da C (µg/ml) |
|-------|---------------|---------------|
| 22700 | 908           | 90.8          |

Tabla 21. Precisión del método.

| C sistemas (µg/ml)  | Abs    | E      |
|---------------------|--------|--------|
| 22.8                | 0.47   | 0.0206 |
| 22.8                | 0.486  | 0.0213 |
| 22.8                | 0.48   | 0.0211 |
| 22.8                | 0.481  | 0.0211 |
| 22.8                | 0.487  | 0.0214 |
| 22.8                | 0.484  | 0.0212 |
| Promedio            | 0.4813 | 0.0211 |
| Desviación estandar | 0.0062 | 0.0003 |
| CV (%)              | 1.2852 | 1.2852 |

## LINEALIDAD Y EXACTITUD DEL MÉTODO

Tabla 22. Curva para la determinación de la linealidad del método

| C sis. (µg/ml) | Abs   | Abs/C      | C obtenida | % Recobro  |
|----------------|-------|------------|------------|------------|
| 43.9           | 0.668 | 0.0152164  | 43.0909091 | 98.1569683 |
| 43.9           | 0.679 | 0.01546697 | 43.8051948 | 99.7840428 |
| 43.9           | 0.682 | 0.01553531 | 44         | 100.22779  |
| 35.12          | 0.534 | 0.01520501 | 34.3896104 | 97.9203029 |
| 35.12          | 0.529 | 0.01506264 | 34.0649351 | 96.9958288 |
| 35.12          | 0.536 | 0.01526196 | 34.5194805 | 98.2900926 |
| 26.34          | 0.408 | 0.01548975 | 26.2077922 | 99.4980722 |
| 26.34          | 0.41  | 0.01556568 | 26.3376623 | 99.991125  |
| 26.34          | 0.412 | 0.01564161 | 26.4675325 | 100.484178 |
| 26.34          | 0.414 | 0.01571754 | 26.5974026 | 100.977231 |
| 26.34          | 0.409 | 0.01552771 | 26.2727273 | 99.7445986 |
| 26.34          | 0.411 | 0.01560364 | 26.4025974 | 100.237651 |
| 17.56          | 0.269 | 0.01531891 | 17.1818182 | 97.846345  |
| 17.56          | 0.273 | 0.0155467  | 17.4415584 | 99.3255037 |
| 17.56          | 0.278 | 0.01583144 | 17.7662338 | 101.174452 |
| 8.78           | 0.14  | 0.01594533 | 8.80519481 | 100.286957 |
| 8.78           | 0.138 | 0.01571754 | 8.67532468 | 98.8077981 |
| 8.78           | 0.139 | 0.01583144 | 8.74025974 | 99.5473775 |
| 4.39           | 0.067 | 0.01526196 | 4.06493506 | 92.5953318 |
| 4.39           | 0.068 | 0.01548975 | 4.12987013 | 94.0744904 |
| 4.39           | 0.067 | 0.01526196 | 4.06493506 | 92.5953318 |
| Prom.          |       | 0.01549996 | 23.0012369 | 98.5029271 |
| Desv. Est.     |       | 0.00023609 | 13.2407753 | 2.5220782  |
| CV (%)         |       | 1.52317472 | 57.5654924 | 2.5604094  |

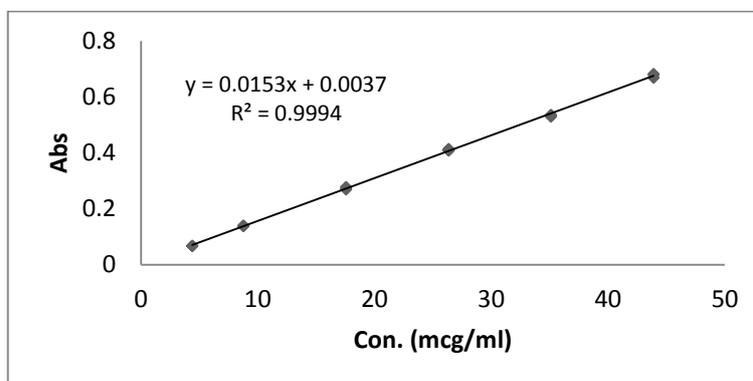


Gráfico 10. Curva de linealidad del método.

Tabla 23. Análisis de ANOVA para la curva de calibración de KT.

|           | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Promedio de los cuadrados | F         | Valor crítico de F |
|-----------|--------------------|-------------------|---------------------------|-----------|--------------------|
| Regresión | 1                  | 0.43956267        | 0.43956267                | 61050.370 | 2.8996E-20         |
| Residuos  | 10                 | 0.000072          | 0.0000072                 |           |                    |
| Total     | 11                 | 0.43963467        |                           |           |                    |

Tabla 24. Intervalos de confianza para la ordenada al origen y pendiente de la curva de calibración KT

|                    | Coefficientes | Limite de Confianza Inferior 97.5% | Limite de Confianza Superior 97.5% |
|--------------------|---------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Ordenada al origen | 0.00333333    | -0.00145114                        | 0.00811781                         |
| Pendiente          | 0.01541382    | 0.01524952                         | 0.01557812                         |

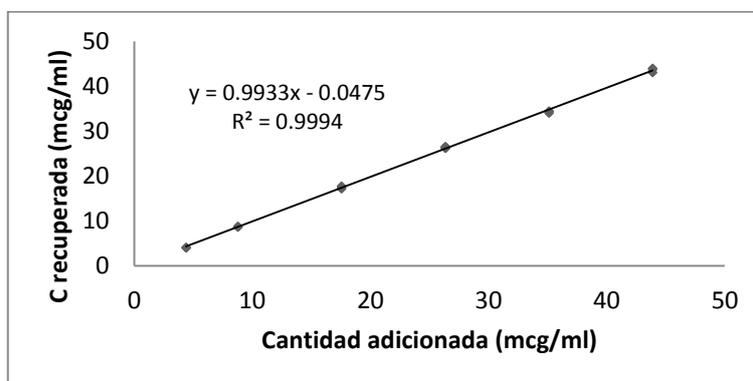


Gráfico 11. Linealidad del método.

Tabla 25. Análisis de ANOVA para linealidad del método.

|           | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Promedio de los cuadrados | F         | Valor crítico de F |
|-----------|--------------------|-------------------|---------------------------|-----------|--------------------|
| Regresión | 1                  | 1853.44353        | 1853.44353                | 61050.370 | 2.8996E-20         |
| Residuos  | 10                 | 0.30359251        | 0.03035925                | 4         |                    |
| Total     | 11                 | 1853.74712        |                           |           |                    |

**Tabla 26. Intervalos de confianza para la ordenada al origen y pendiente de la curva de calibración del KT.**

|                    | <b>Coefficientes</b> | <b>Limite de Confianza Inferior 97.5%</b> | <b>Limite de Confianza Superior 97.5%</b> |
|--------------------|----------------------|---|---|
| Ordenada al origen | -0.0692640           | -0.37994428                               | 0.24141614                                |
| Pendiente          | 1.00089736           | 0.99022838                                | 1.01156633                                |

## EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

**Tabla 27. Exactitud del método Día 1.**

| <b>C sis. (µg/ml)</b> | <b>Abs</b> | <b>E</b>   | <b>C Obtenida (µg/ml)</b> | <b>% Recobro</b> |
|-----------------------|------------|------------|---------------------------|------------------|
| 26.34                 | 0.408      | 0.01548975 | 26.4238411                | 100.318303       |
| 26.34                 | 0.41       | 0.01556568 | 26.5562914                | 100.821152       |
| 26.34                 | 0.412      | 0.01564161 | 26.6887417                | 101.32400        |
| 26.34                 | 0.404      | 0.01533789 | 26.1589404                | 99.312606        |
| 26.34                 | 0.409      | 0.01552771 | 26.4900662                | 100.569728       |
| 26.34                 | 0.411      | 0.01560364 | 26.6225166                | 101.072576       |
| Prom.                 |            | 0.01552771 | 26.4900662                | 100.569728       |
| Desv. Est.            |            | 0.00010738 | 0.18731305                | 0.711135         |
| CV (%)                |            | 0.69154697 | 0.70710678                | 0.707106         |

**Tabla 28. Exactitud del método Día 2.**

| <b>C sis. (µg/ml)</b> | <b>Abs</b> | <b>Abs/C</b> | <b>C obtenida</b> | <b>% Recobro</b> |
|-----------------------|------------|--------------|-------------------|------------------|
| 26.34                 | 0.408      | 0.01548975   | 26.2077922        | 99.498072        |
| 26.34                 | 0.41       | 0.01556568   | 26.3376623        | 99.991125        |
| 26.34                 | 0.412      | 0.01564161   | 26.4675325        | 100.484178       |
| 26.34                 | 0.414      | 0.01571754   | 26.5974026        | 100.977231       |
| 26.34                 | 0.409      | 0.01552771   | 26.2727273        | 99.744598        |
| 26.34                 | 0.411      | 0.01560364   | 26.4025974        | 100.237651       |
| Prom.                 | 0.41066667 | 0.01559099   | 26.3809524        | 100.155476       |
| Desv. Est.            | 0.00216025 | 8.2014E-05   | 0.14027578        | 0.532558         |
| CV (%)                | 0.52603415 | 0.52603715   | 0.53173129        | 0.531731         |

## LÍMITE DE DETECCIÓN Y LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

**Tabla 29. Respuesta de los blancos para la pruebas Límite.**

| <b>Sistema</b> | <b>Abs blancos</b> |                 |
|----------------|--------------------|-----------------|
| 1              | 0                  |                 |
| 2              | 0.001              |                 |
| 3              | 0                  |                 |
| 4              | 0                  |                 |
| 5              | 0.001              |                 |
| 6              | 0                  |                 |
| Promedio       | 3.333333E-4        | Concentraciones |
| LC             | 0.0033             | 0.5681 µg/ml    |
| LD             | 0.0011             | 0.1745 µg/ml    |

## ANEXO 2

### Caracterización de los hidrogeles

#### CINÉTICA DE HINCHAMIENTO

Datos obtenidos de la gravimetría.

Tabla 30. Hinchamiento dinámico y de equilibrio. Datos Gravimétricos.

| tiempo<br>(min) | Peso de los hidrogeles (g)<br>Corrida 1 |            |           |           | Peso de los hidrogeles (g)<br>Corrida 2 |            |           |           |
|-----------------|---|------------|-----------|-----------|---|------------|-----------|-----------|
|                 | AIBN<br>40                              | AIBN<br>20 | APS<br>40 | APS<br>20 | AIBN<br>40                              | AIBN<br>20 | APS<br>40 | APS<br>20 |
| <b>0</b>        | 0.087                                   | 0.1092     | 0.1141    | 0.0946    | 0.0866                                  | 0.1054     | 0.109     | 0.0915    |
| <b>15</b>       | 0.0988                                  | 0.1208     | 0.123     | 0.106     | 0.0962                                  | 0.116      | 0.1182    | 0.101     |
| <b>30</b>       | 0.1022                                  | 0.1226     | 0.1265    | 0.1076    | 0.0993                                  | 0.1191     | 0.1214    | 0.1045    |
| <b>45</b>       | 0.1055                                  | 0.1263     | 0.1305    | 0.1106    | 0.104                                   | 0.1237     | 0.1266    | 0.1086    |
| <b>60</b>       | 0.1071                                  | 0.1283     | 0.1328    | 0.113     | 0.1075                                  | 0.1271     | 0.1311    | 0.1123    |
| <b>90</b>       | 0.1118                                  | 0.1321     | 0.1368    | 0.116     | 0.1104                                  | 0.13       | 0.1345    | 0.1146    |
| <b>120</b>      | 0.1153                                  | 0.1356     | 0.1398    | 0.1198    | 0.1144                                  | 0.1344     | 0.1381    | 0.1195    |
| <b>150</b>      | 0.1181                                  | 0.1384     | 0.1428    | 0.1234    | 0.1185                                  | 0.1356     | 0.1413    | 0.1226    |
| <b>180</b>      | 0.1208                                  | 0.1411     | 0.1456    | 0.1256    | 0.1226                                  | 0.1413     | 0.1439    | 0.1256    |
| <b>210</b>      | 0.1233                                  | 0.1439     | 0.148     | 0.128     |   |            |           |           |
| <b>240</b>      |   |            |           |           | 0.1264                                  | 0.1457     | 0.1483    | 0.1293    |
| <b>300</b>      |   |            |           |           | 0.1293                                  | 0.148      | 0.153     | 0.1325    |
| <b>360</b>      |   |            |           |           | 0.1316                                  | 0.1532     | 0.156     | 0.1355    |
| <b>1215</b>     | 0.1352                                  | 0.1607     | 0.1666    | 0.1401    | 0.137                                   | 0.1727     | 0.1675    | 0.1412    |
| <b>1335</b>     | 0.1354                                  | 0.1614     | 0.1675    | 0.1405    | 0.1317                                  | 0.1519     | 0.1657    | 0.1341    |
| <b>1440</b>     |   |            |           |           | 0.1317                                  | 0.1535     | 0.1654    | 0.1338    |
| <b>1455</b>     | 0.1354                                  | 0.1606     | 0.1672    | 0.1402    | 0.1313                                  | 0.154      | 0.1584    | 0.1399    |
| <b>1575</b>     | 0.135                                   | 0.1611     | 0.1638    | 0.1397    | 0.1316                                  | 0.1604     | 0.1655    | 0.1404    |
| <b>2880</b>     | 0.1353                                  | 0.1609     | 0.1673    | 0.1402    | 0.1381                                  | 0.1601     | 0.159     | 0.141     |
| <b>4260</b>     | 0.1362                                  | 0.1616     | 0.1674    | 0.1408    | 0.138                                   | 0.1611     | 0.157     | 0.1398    |

**Tabla 31. Porcentaje de Hinchamiento de la prueba de hinchamiento dinámico y de equilibrio.**

| <b>tiempo<br/>(min)</b> | <b>% de Hinchamiento</b> |            |           |           | <b>% de Hinchamiento</b> |            |           |           |
|-------------------------|--------------------------|------------|-----------|-----------|--------------------------|------------|-----------|-----------|
|                         | AIBN<br>40               | AIBN<br>20 | APS<br>40 | APS<br>20 | AIBN<br>40               | AIBN<br>20 | APS<br>40 | APS<br>20 |
| <b>0</b>                | 0                        | 0          | 0         | 0         | 0                        | 0          | 0         | 0         |
| <b>15</b>               | 11.9433                  | 9.6026     | 7.2358    | 10.7547   | 9.9792                   | 9.1379     | 7.7834    | 9.4059    |
| <b>30</b>               | 14.8728                  | 10.9299    | 9.8024    | 12.0818   | 12.7895                  | 11.5029    | 10.2142   | 12.4402   |
| <b>45</b>               | 17.5355                  | 13.5392    | 12.5670   | 14.4665   | 16.7308                  | 14.7939    | 13.9021   | 15.7459   |
| <b>60</b>               | 18.7675                  | 14.8870    | 14.0813   | 16.2832   | 19.4419                  | 17.0732    | 16.8574   | 18.5218   |
| <b>90</b>               | 22.1825                  | 17.3354    | 16.5936   | 18.4483   | 21.5580                  | 18.9231    | 18.9591   | 20.1571   |
| <b>120</b>              | 24.5447                  | 19.4690    | 18.3834   | 21.0351   | 24.3007                  | 21.5774    | 21.0717   | 23.4310   |
| <b>150</b>              | 26.3336                  | 21.0983    | 20.0980   | 23.3387   | 26.9198                  | 22.2714    | 22.8592   | 25.3670   |
| <b>180</b>              | 27.9801                  | 22.6081    | 21.6346   | 24.6815   | 29.3638                  | 25.4069    | 24.2530   | 27.1497   |
| <b>210</b>              | 29.4404                  | 24.1140    | 22.9054   | 26.0938   |                          |            |           |           |
| <b>240</b>              |                          |            |           |           | 31.4873                  | 27.6596    | 26.5003   | 29.2343   |
| <b>300</b>              |                          |            |           |           | 33.0240                  | 28.7838    | 28.7582   | 30.9434   |
| <b>360</b>              |                          |            |           |           | 34.1945                  | 31.2010    | 30.1282   | 32.4723   |
| <b>1215</b>             | 35.6509                  | 32.0473    | 31.5126   | 32.4768   | 36.7883                  | 38.9693    | 34.9254   | 35.1983   |
| <b>1335</b>             | 35.7459                  | 32.3420    | 31.8806   | 32.6690   | 34.2445                  | 30.6122    | 34.2185   | 31.7673   |
| <b>1440</b>             |                          |            |           |           | 34.2445                  | 31.3355    | 34.0992   | 31.6143   |
| <b>1455</b>             | 35.7459                  | 32.0050    | 31.7584   | 32.5250   | 34.0442                  | 31.5584    | 31.1869   | 34.5961   |
| <b>1575</b>             | 35.5556                  | 32.2160    | 30.3419   | 32.2835   | 34.1945                  | 34.2893    | 34.1390   | 34.8291   |
| <b>2880</b>             | 35.6984                  | 32.1318    | 31.7992   | 32.5250   | 37.2918                  | 34.1661    | 31.4465   | 35.1064   |
| <b>4260</b>             | 36.1233                  | 32.4257    | 31.8399   | 32.8125   | 37.2464                  | 34.5748    | 30.5732   | 34.5494   |

**Tabla 32. Promedio del porcentaje de hinchamiento**

| <b>t<br/>(min)</b> | <b>AIBN<br/>40</b> | <b>AIBN<br/>20</b> | <b>APS<br/>40</b> | <b>APS<br/>20</b> | <b>AIBN<br/>40</b> | <b>AIBN<br/>20</b> | <b>APS<br/>40</b> | <b>APS<br/>20</b> |
|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| <b>0</b>           | 0                  | 0                  | 0                 | 0                 | 0                  | 0                  | 0                 | 0                 |
| <b>15</b>          | 10.9613            | 9.3703             | 7.5096            | 10.0803           | 1.3888             | 0.3286             | 0.3872            | 0.9537            |
| <b>30</b>          | 13.8312            | 11.2164            | 10.0083           | 12.2610           | 1.4731             | 0.4052             | 0.2912            | 0.2534            |
| <b>45</b>          | 17.1332            | 14.1665            | 13.2346           | 15.1062           | 0.5691             | 0.8872             | 0.9440            | 0.9046            |
| <b>60</b>          | 19.1047            | 15.9801            | 15.4693           | 17.4025           | 0.4768             | 1.5459             | 1.9630            | 1.5830            |
| <b>90</b>          | 21.8702            | 18.1292            | 17.7763           | 19.3027           | 0.4416             | 1.1227             | 1.6727            | 1.2083            |
| <b>120</b>         | 24.4227            | 20.5232            | 19.7275           | 22.2330           | 0.1725             | 1.4908             | 1.9009            | 1.6942            |
| <b>150</b>         | 26.6267            | 21.6848            | 21.4786           | 24.3529           | 0.4145             | 0.8295             | 1.9524            | 1.4342            |
| <b>180</b>         | 28.6720            | 24.0075            | 22.9438           | 25.9156           | 0.9784             | 1.9791             | 1.8514            | 1.7452            |
| <b>210</b>         | 29.4404            | 24.1140            | 22.9054           | 26.0938           |                    |                    |                   |                   |
| <b>240</b>         | 31.4873            | 27.6596            | 26.5003           | 29.2343           |                    |                    |                   |                   |
| <b>300</b>         | 33.0240            | 28.7838            | 28.7582           | 30.9434           |                    |                    |                   |                   |
| <b>360</b>         | 34.1945            | 31.2010            | 30.1282           | 32.4723           |                    |                    |                   |                   |
| <b>1215</b>        | 36.2196            | 35.5083            | 33.2190           | 33.8376           | 0.8043             | 4.8946             | 2.4132            | 1.9244            |
| <b>1335</b>        | 34.9952            | 31.4771            | 33.0495           | 32.2182           | 1.0617             | 1.2231             | 1.6531            | 0.6376            |
| <b>1440</b>        | 34.2445            | 31.3355            | 34.0992           | 31.6143           |                    |                    |                   |                   |
| <b>1455</b>        | 34.8951            | 31.7817            | 31.4726           | 33.5606           | 1.2033             | 0.3158             | 0.4041            | 1.4645            |
| <b>1575</b>        | 34.8750            | 33.2526            | 32.2404           | 33.5563           | 0.9624             | 1.4660             | 2.6849            | 1.8000            |
| <b>2880</b>        | 36.4951            | 33.1490            | 31.6229           | 33.8157           | 1.1267             | 1.4385             | 0.2493            | 1.8253            |
| <b>4260</b>        | 36.6849            | 33.5003            | 31.2066           | 33.6809           | 0.7941             | 1.5196             | 0.8957            | 1.2281            |

## ANEXO 3

### CINÉTICAS DE LIBERACIÓN

**Tabla 33. Cinética de liberación de KT del hidrogel APS 20**

| t (min) | Lecturas en microcelda |       | Lecturas corregidas |       | C (µg/ml) | C (µg/ml) | Q (µg)   | Q (µg)   | Q' (µg)  | Q' (µg)  | Prom     |
|---------|------------------------|-------|---------------------|-------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|         | Abs 1                  | Abs 2 | Abs 1               | Abs 2 |           |           |          |          |          |          |          |
| 0       | 0                      | 0     | 0.000               | 0.000 | -0.017    | -0.017    | -1.023   | -1.023   | -1.023   | -1.023   | -1.023   |
| 15      | 0.007                  | 0.007 | 0.023               | 0.023 | 1.309     | 1.309     | 78.523   | 78.523   | 78.514   | 78.514   | 78.514   |
| 30      | 0.011                  | 0.011 | 0.037               | 0.037 | 2.066     | 2.066     | 123.977  | 123.977  | 124.632  | 124.632  | 124.632  |
| 45      | 0.014                  | 0.017 | 0.047               | 0.057 | 2.635     | 3.203     | 158.068  | 192.159  | 159.101  | 193.192  | 176.147  |
| 60      | 0.019                  | 0.021 | 0.063               | 0.070 | 3.581     | 3.960     | 214.886  | 237.614  | 216.204  | 239.215  | 227.709  |
| 90      | 0.022                  | 0.024 | 0.073               | 0.080 | 4.150     | 4.528     | 248.977  | 271.705  | 250.768  | 273.685  | 262.226  |
| 120     | 0.027                  | 0.028 | 0.090               | 0.093 | 5.097     | 5.286     | 305.796  | 317.159  | 307.870  | 319.423  | 313.647  |
| 150     | 0.027                  | 0.032 | 0.090               | 0.107 | 5.097     | 6.044     | 305.796  | 362.614  | 308.344  | 365.257  | 336.800  |
| 180     | 0.029                  | 0.036 | 0.097               | 0.120 | 5.475     | 6.801     | 328.523  | 408.068  | 331.071  | 411.090  | 371.081  |
| 240     | 0.034                  | 0.043 | 0.113               | 0.143 | 6.422     | 8.127     | 385.341  | 487.614  | 388.079  | 491.014  | 439.546  |
| 300     | 0.04                   | 0.046 | 0.133               | 0.153 | 7.559     | 8.695     | 453.523  | 521.705  | 456.734  | 525.768  | 491.251  |
| 360     | 0.046                  | 0.053 | 0.153               | 0.177 | 8.695     | 10.021    | 521.705  | 601.250  | 525.484  | 605.598  | 565.541  |
| 420     | 0.05                   | 0.056 | 0.167               | 0.187 | 9.453     | 10.589    | 567.159  | 635.341  | 571.507  | 640.351  | 605.929  |
| 480     | 0.053                  | 0.06  | 0.177               | 0.200 | 10.021    | 11.347    | 601.250  | 680.796  | 605.976  | 686.090  | 646.033  |
| 540     | 0.057                  | 0.064 | 0.190               | 0.213 | 10.778    | 12.104    | 646.705  | 726.250  | 651.715  | 731.923  | 691.819  |
| 600     | 0.066                  | 0.067 | 0.220               | 0.223 | 12.483    | 12.672    | 748.977  | 760.341  | 754.367  | 766.393  | 760.380  |
| 1440    | 0.096                  | 0.106 | 0.320               | 0.353 | 18.165    | 20.059    | 1089.886 | 1203.523 | 1096.128 | 1209.859 | 1152.993 |
| 1560    | 0.098                  | 0.115 | 0.327               | 0.383 | 18.544    | 21.763    | 1112.614 | 1305.796 | 1121.696 | 1315.825 | 1218.760 |
| 1680    | 0.11                   | 0.115 | 0.367               | 0.383 | 20.816    | 21.763    | 1248.977 | 1305.796 | 1258.249 | 1316.677 | 1287.463 |
| 1800    | 0.115                  | 0.123 | 0.383               | 0.410 | 21.763    | 23.278    | 1305.796 | 1396.705 | 1316.204 | 1407.586 | 1361.895 |
| 1920    | 0.114                  | 0.126 | 0.380               | 0.420 | 21.574    | 23.847    | 1294.432 | 1430.796 | 1305.313 | 1442.435 | 1373.874 |
| 2040    | 0.113                  | 0.121 | 0.377               | 0.403 | 21.385    | 22.900    | 1283.068 | 1373.977 | 1293.855 | 1385.901 | 1339.878 |
| 2880    | 0.125                  | 0.134 | 0.417               | 0.447 | 23.657    | 25.362    | 1419.432 | 1521.705 | 1430.124 | 1533.154 | 1481.639 |
| 3060    | 0.132                  | 0.137 | 0.440               | 0.457 | 24.983    | 25.930    | 1498.977 | 1555.796 | 1510.806 | 1568.476 | 1539.641 |
| 3240    | 0.134                  | 0.154 | 0.447               | 0.513 | 25.362    | 29.150    | 1521.705 | 1748.977 | 1534.196 | 1761.942 | 1648.069 |
| 3360    | 0.135                  | 0.154 | 0.450               | 0.513 | 25.551    | 29.150    | 1533.068 | 1748.977 | 1545.749 | 1763.552 | 1654.651 |
| 4320    | 0.157                  | 0.17  | 0.523               | 0.567 | 29.718    | 32.180    | 1783.068 | 1930.796 | 1795.844 | 1945.370 | 1870.607 |

**Tabla 34. Cinética de liberación de KT del hidrogel APS 40.**

| t (min) | Lecturas en microcelda |       | Lecturas corregidas |       | C (µg/ml) | C (µg/ml) | Q (µg)   | Q (µg)   | Q' (µg)  | Q' (µg)  | Prom     |
|---------|------------------------|-------|---------------------|-------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|         | Abs 1                  | Abs 2 | Abs 1               | Abs 2 |           |           |          |          |          |          |          |
| 0       | 0                      | 0     | 0.000               | 0.000 | -0.017    | -0.017    | -1.023   | -1.023   | -1.023   | -1.023   | -1.023   |
| 15      | 0.013                  | 0.013 | 0.043               | 0.043 | 2.445     | 2.445     | 146.705  | 146.705  | 146.696  | 146.696  | 146.696  |
| 30      | 0.017                  | 0.016 | 0.057               | 0.053 | 3.203     | 3.013     | 192.159  | 180.796  | 193.382  | 182.018  | 187.700  |
| 45      | 0.018                  | 0.021 | 0.060               | 0.070 | 3.392     | 3.960     | 203.523  | 237.614  | 205.124  | 239.120  | 222.122  |
| 60      | 0.021                  | 0.03  | 0.070               | 0.100 | 3.960     | 5.665     | 237.614  | 339.886  | 239.310  | 341.867  | 290.588  |
| 90      | 0.027                  | 0.034 | 0.090               | 0.113 | 5.097     | 6.422     | 305.796  | 385.341  | 307.776  | 388.173  | 347.974  |
| 120     | 0.027                  | 0.039 | 0.090               | 0.130 | 5.097     | 7.369     | 305.796  | 442.159  | 308.344  | 445.370  | 376.857  |
| 150     | 0.035                  | 0.043 | 0.117               | 0.143 | 6.612     | 8.127     | 396.705  | 487.614  | 399.253  | 491.298  | 445.276  |
| 180     | 0.036                  | 0.053 | 0.120               | 0.177 | 6.801     | 10.021    | 408.068  | 601.250  | 411.374  | 605.313  | 508.344  |
| 240     | 0.041                  | 0.058 | 0.137               | 0.193 | 7.748     | 10.968    | 464.886  | 658.068  | 468.287  | 663.079  | 565.683  |
| 300     | 0.049                  | 0.061 | 0.163               | 0.203 | 9.263     | 11.536    | 555.796  | 692.159  | 559.670  | 697.643  | 628.656  |
| 360     | 0.051                  | 0.067 | 0.170               | 0.223 | 9.642     | 12.672    | 578.523  | 760.341  | 583.154  | 766.109  | 674.632  |
| 420     | 0.062                  | 0.076 | 0.207               | 0.253 | 11.725    | 14.377    | 703.523  | 862.614  | 708.344  | 868.950  | 788.647  |
| 480     | 0.071                  | 0.083 | 0.237               | 0.277 | 13.430    | 15.703    | 805.796  | 942.159  | 811.658  | 949.348  | 880.503  |
| 540     | 0.074                  | 0.084 | 0.247               | 0.280 | 13.998    | 15.892    | 839.886  | 953.523  | 846.601  | 961.374  | 903.988  |
| 600     | 0.081                  | 0.086 | 0.270               | 0.287 | 15.324    | 16.271    | 919.432  | 976.250  | 926.431  | 984.196  | 955.313  |
| 1440    | 0.133                  | 0.127 | 0.443               | 0.423 | 25.172    | 24.036    | 1510.341 | 1442.159 | 1518.003 | 1450.295 | 1484.149 |
| 1560    | 0.139                  | 0.135 | 0.463               | 0.450 | 26.309    | 25.551    | 1578.523 | 1533.068 | 1591.109 | 1545.086 | 1568.098 |
| 1680    | 0.145                  | 0.14  | 0.483               | 0.467 | 27.445    | 26.498    | 1646.705 | 1589.886 | 1659.859 | 1602.662 | 1631.260 |
| 1800    | 0.152                  | 0.144 | 0.507               | 0.480 | 28.771    | 27.256    | 1726.250 | 1635.341 | 1739.973 | 1648.590 | 1694.281 |
| 1920    | 0.153                  | 0.146 | 0.510               | 0.487 | 28.960    | 27.635    | 1737.614 | 1658.068 | 1751.999 | 1671.696 | 1711.848 |
| 2040    | 0.159                  | 0.154 | 0.530               | 0.513 | 30.097    | 29.150    | 1805.796 | 1748.977 | 1820.276 | 1762.795 | 1791.535 |
| 2880    | 0.184                  | 0.172 | 0.613               | 0.573 | 34.831    | 32.559    | 2089.886 | 1953.523 | 2104.935 | 1968.098 | 2036.516 |
| 3060    | 0.19                   | 0.174 | 0.633               | 0.580 | 35.968    | 32.938    | 2158.068 | 1976.250 | 2175.484 | 1992.529 | 2084.007 |
| 3240    | 0.194                  | 0.176 | 0.647               | 0.587 | 36.725    | 33.316    | 2203.523 | 1998.977 | 2221.507 | 2015.446 | 2118.476 |
| 3360    | 0.196                  | 0.184 | 0.653               | 0.613 | 37.104    | 34.831    | 2226.250 | 2089.886 | 2244.613 | 2106.545 | 2175.579 |
| 4320    | 0.22                   | 0.199 | 0.733               | 0.663 | 41.650    | 37.672    | 2498.977 | 2260.341 | 2517.529 | 2277.757 | 2397.643 |

**Tabla 35. Cinética de liberación de KT del hidrogel AIBN 40.**

| t<br>(min) | Lecturas en<br>microcelda |       | Lecturas<br>corregidas |        | C<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | C<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Q ( $\mu\text{g}$ ) | Q ( $\mu\text{g}$ ) | Q' ( $\mu\text{g}$ ) | Q' ( $\mu\text{g}$ ) | Prom          |
|------------|---------------------------|-------|------------------------|--------|---------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------|
|            | Abs 1                     | Abs 2 | Abs 1                  | Abs 2  |                           |                           |                     |                     |                      |                      |               |
| 0          | 0                         | 0     | 0                      | 0      | -0.0170                   | -0.0170                   | -1.0227             | -1.0227             | -1.0227              | -1.0227              | -1.0227       |
| 15         | 0.025                     | 0.023 | 0.0833                 | 0.0767 | 4.7178                    | 4.3390                    | 283.0682            | 260.3409            | 283.0597             | 260.3324             | 271.6960      |
| 30         | 0.035                     | 0.035 | 0.1167                 | 0.1167 | 6.6117                    | 6.6117                    | 396.7045            | 396.7045            | 399.0634             | 398.8741             | 398.9688      |
| 45         | 0.044                     | 0.043 | 0.1467                 | 0.1433 | 8.3163                    | 8.1269                    | 498.9773            | 487.6136            | 502.2831             | 490.9195             | 496.6013      |
| 60         | 0.053                     | 0.053 | 0.1767                 | 0.1767 | 10.0208                   | 10.0208                   | 601.2500            | 601.2500            | 605.4081             | 605.3134             | 605.3608      |
| 90         | 0.076                     | 0.062 | 0.2533                 | 0.2067 | 14.3769                   | 11.7254                   | 862.6136            | 703.5227            | 867.6241             | 708.5331             | 788.0786      |
| 120        | 0.085                     | 0.08  | 0.2833                 | 0.2667 | 16.0814                   | 15.1345                   | 964.8864            | 908.0682            | 972.0748             | 913.9309             | 943.0028      |
| 150        | 0.095                     | 0.084 | 0.3167                 | 0.2800 | 17.9754                   | 15.8920                   | 1078.522<br>7       | 953.5227            | 1086.563<br>4        | 961.0900             | 1023.826<br>7 |
| 180        | 0.104                     | 0.092 | 0.3467                 | 0.3067 | 19.6799                   | 17.4072                   | 1180.795<br>5       | 1044.431<br>8       | 1189.783<br>1        | 1052.377<br>8        | 1121.080<br>5 |
| 240        | 0.118                     | 0.106 | 0.3933                 | 0.3533 | 22.3314                   | 20.0587                   | 1339.886<br>4       | 1203.522<br>7       | 1349.726<br>3        | 1212.226<br>3        | 1280.976<br>3 |
| 300        | 0.131                     | 0.125 | 0.4367                 | 0.4167 | 24.7936                   | 23.6572                   | 1487.613<br>6       | 1419.431<br>8       | 1498.779<br>4        | 1429.461<br>2        | 1464.120<br>3 |
| 360        | 0.142                     | 0.131 | 0.4733                 | 0.4367 | 26.8769                   | 24.7936                   | 1612.613<br>6       | 1487.613<br>6       | 1625.010<br>4        | 1499.442<br>2        | 1562.226<br>3 |
| 420        | 0.152                     | 0.143 | 0.5067                 | 0.4767 | 28.7708                   | 27.0663                   | 1726.250<br>0       | 1623.977<br>3       | 1739.688<br>4        | 1636.374<br>1        | 1688.031<br>3 |
| 480        | 0.161                     | 0.152 | 0.5367                 | 0.5067 | 30.4754                   | 28.7708                   | 1828.522<br>7       | 1726.250<br>0       | 1842.908<br>1        | 1739.783<br>1        | 1791.345<br>6 |
| 540        | 0.172                     | 0.162 | 0.5733                 | 0.5400 | 32.5587                   | 30.6648                   | 1953.522<br>7       | 1839.886<br>4       | 1968.760<br>4        | 1854.271<br>8        | 1911.516<br>1 |
| 600        | 0.178                     | 0.168 | 0.5933                 | 0.5600 | 33.6951                   | 31.8011                   | 2021.704<br>5       | 1908.068<br>2       | 2037.983<br>9        | 1923.400<br>6        | 1980.692<br>2 |
| 1440       | 0.189                     | 0.235 | 0.6300                 | 0.7833 | 35.7784                   | 44.4905                   | 2146.704<br>5       | 2669.431<br>8       | 2163.552<br>1        | 2685.332<br>4        | 2424.442<br>2 |
| 1560       | 0.191                     | 0.247 | 0.6367                 | 0.8233 | 36.1572                   | 46.7633                   | 2169.431<br>8       | 2805.795<br>5       | 2187.321<br>0        | 2828.040<br>7        | 2507.680<br>9 |
| 1680       | 0.231                     | 0.255 | 0.7700                 | 0.8500 | 43.7330                   | 48.2784                   | 2623.977<br>3       | 2896.704<br>5       | 2642.055<br>9        | 2920.086<br>2        | 2781.071<br>0 |
| 1800       | 0.251                     | 0.26  | 0.8367                 | 0.8667 | 47.5208                   | 49.2254                   | 2851.250<br>0       | 2953.522<br>7       | 2873.116<br>5        | 2977.661<br>9        | 2925.389<br>2 |
| 1920       | 0.263                     | 0.265 | 0.8767                 | 0.8833 | 49.7936                   | 50.1723                   | 2987.613<br>6       | 3010.340<br>9       | 3011.374<br>1        | 3034.953<br>6        | 3023.163<br>8 |
| 2040       | 0.265                     | 0.271 | 0.8833                 | 0.9033 | 50.1723                   | 51.3087                   | 3010.340<br>9       | 3078.522<br>7       | 3035.237<br>7        | 3103.608<br>9        | 3069.423<br>3 |
| 2880       | 0.27                      | 0.314 | 0.9000                 | 1.0467 | 51.1193                   | 59.4527                   | 3067.159<br>1       | 3567.159<br>1       | 3092.245<br>3        | 3592.813<br>4        | 3342.529<br>4 |
| 3060       | 0.315                     | 0.324 | 1.0500                 | 1.0800 | 59.6420                   | 61.3466                   | 3578.522<br>7       | 3680.795<br>5       | 3604.082<br>4        | 3710.521<br>8        | 3657.302<br>1 |
| 3240       | 0.324                     | 0.335 | 1.0800                 | 1.1167 | 61.3466                   | 63.4299                   | 3680.795<br>5       | 3805.795<br>5       | 3710.616<br>5        | 3836.468<br>8        | 3773.542<br>6 |
| 3360       | 0.329                     | 0.34  | 1.0967                 | 1.1333 | 62.2936                   | 64.3769                   | 3737.613<br>6       | 3862.613<br>6       | 3768.286<br>9        | 3894.328<br>6        | 3831.307<br>8 |
| 4320       | 0.381                     | 0.36  | 1.2700                 | 1.2000 | 72.1420                   | 68.1648                   | 4328.522<br>7       | 4089.886<br>4       | 4359.669<br>5        | 4122.074<br>8        | 4240.872<br>2 |

**Tabla 36. Cinética de liberación de KT del hidrogel AIBN 20.**

| t<br>(min) | Lecturas en<br>microcelda |       | Lecturas<br>corregidas |        | C<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | C<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Q ( $\mu\text{g}$ ) | Q ( $\mu\text{g}$ ) | Q' ( $\mu\text{g}$ ) | Q' ( $\mu\text{g}$ ) | Prom          |
|------------|---------------------------|-------|------------------------|--------|---------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------|
|            | Abs 1                     | Abs 2 | Abs 1                  | Abs 2  |                           |                           |                     |                     |                      |                      |               |
| 0          | 0                         | 0     | 0                      | 0      | -0.0170                   | -0.0170                   | -1.0227             | -1.0227             | -1.0227              | -1.0227              | -1.0227       |
| 15         | 0.018                     | 0.019 | 0.0600                 | 0.0633 | 3.3920                    | 3.5814                    | 203.5227            | 214.8864            | 203.5142             | 214.8778             | 209.1960      |
| 30         | 0.018                     | 0.019 | 0.0600                 | 0.0633 | 3.3920                    | 3.5814                    | 203.5227            | 214.8864            | 205.2188             | 216.6771             | 210.9479      |
| 45         | 0.019                     | 0.023 | 0.0633                 | 0.0767 | 3.5814                    | 4.3390                    | 214.8864            | 260.3409            | 216.5824             | 262.1316             | 239.3570      |
| 60         | 0.023                     | 0.026 | 0.0767                 | 0.0867 | 4.3390                    | 4.9072                    | 260.3409            | 294.4318            | 262.1316             | 296.6013             | 279.3665      |
| 90         | 0.032                     | 0.031 | 0.1067                 | 0.1033 | 6.0436                    | 5.8542                    | 362.6136            | 351.2500            | 364.7831             | 353.7036             | 359.2434      |
| 120        | 0.036                     | 0.033 | 0.1200                 | 0.1100 | 6.8011                    | 6.2330                    | 408.0682            | 373.9773            | 411.0900             | 376.9044             | 393.9972      |
| 150        | 0.042                     | 0.038 | 0.1400                 | 0.1267 | 7.9375                    | 7.1799                    | 476.2500            | 430.7955            | 479.6506             | 433.9119             | 456.7813      |
| 180        | 0.052                     | 0.048 | 0.1733                 | 0.1600 | 9.8314                    | 9.0739                    | 589.8864            | 544.4318            | 593.8551             | 548.0218             | 570.9384      |
| 240        | 0.054                     | 0.051 | 0.1800                 | 0.1700 | 10.2102                   | 9.6420                    | 612.6136            | 578.5227            | 617.5294             | 583.0597             | 600.2945      |
| 300        | 0.061                     | 0.055 | 0.2033                 | 0.1833 | 11.5360                   | 10.3996                   | 692.1591            | 623.9773            | 697.2642             | 628.7983             | 663.0313      |
| 360        | 0.065                     | 0.063 | 0.2167                 | 0.2100 | 12.2936                   | 11.9148                   | 737.6136            | 714.8864            | 743.3816             | 720.0862             | 731.7339      |
| 420        | 0.069                     | 0.068 | 0.2300                 | 0.2267 | 13.0511                   | 12.8617                   | 783.0682            | 771.7045            | 789.2150             | 777.6619             | 783.4384      |
| 480        | 0.073                     | 0.073 | 0.2433                 | 0.2433 | 13.8087                   | 13.8087                   | 828.5227            | 828.5227            | 835.0483             | 834.9536             | 835.0009      |
| 540        | 0.082                     | 0.081 | 0.2733                 | 0.2700 | 15.5133                   | 15.3239                   | 930.7955            | 919.4318            | 937.6998             | 926.3362             | 932.0180      |
| 600        | 0.097                     | 0.081 | 0.3233                 | 0.2700 | 18.3542                   | 15.3239                   | 1101.250<br>0       | 919.4318            | 1109.006<br>6        | 927.0938             | 1018.050<br>2 |
| 1440       | 0.134                     | 0.128 | 0.4467                 | 0.4267 | 25.3617                   | 24.2254                   | 1521.704<br>5       | 1453.522<br>7       | 1530.881<br>6        | 1461.184<br>7        | 1496.033<br>1 |
| 1560       | 0.141                     | 0.135 | 0.4700                 | 0.4500 | 26.6875                   | 25.5511                   | 1601.250<br>0       | 1533.068<br>2       | 1613.930<br>9        | 1545.180<br>9        | 1579.555<br>9 |
| 1680       | 0.148                     | 0.141 | 0.4933                 | 0.4700 | 28.0133                   | 26.6875                   | 1680.795<br>5       | 1601.250<br>0       | 1694.139<br>2        | 1614.025<br>6        | 1654.082<br>4 |
| 1800       | 0.151                     | 0.146 | 0.5033                 | 0.4867 | 28.5814                   | 27.6345                   | 1714.886<br>4       | 1658.068<br>2       | 1728.893<br>0        | 1671.411<br>9        | 1700.152<br>5 |
| 1920       | 0.155                     | 0.15  | 0.5167                 | 0.5000 | 29.3390                   | 28.3920                   | 1760.340<br>9       | 1703.522<br>7       | 1774.631<br>6        | 1717.340<br>0        | 1745.985<br>8 |
| 2040       | 0.179                     | 0.152 | 0.5967                 | 0.5067 | 33.8845                   | 28.7708                   | 2033.068<br>2       | 1726.250<br>0       | 2047.737<br>7        | 1740.446<br>0        | 1894.091<br>9 |
| 2880       | 0.185                     | 0.178 | 0.6167                 | 0.5933 | 35.0208                   | 33.6951                   | 2101.250<br>0       | 2021.704<br>5       | 2118.192<br>2        | 2036.090<br>0        | 2077.141<br>1 |
| 3060       | 0.189                     | 0.184 | 0.6300                 | 0.6133 | 35.7784                   | 34.8314                   | 2146.704<br>5       | 2089.886<br>4       | 2164.215<br>0        | 2106.733<br>9        | 2135.474<br>4 |
| 3240       | 0.193                     | 0.188 | 0.6433                 | 0.6267 | 36.5360                   | 35.5890                   | 2192.159<br>1       | 2135.340<br>9       | 2210.048<br>3        | 2152.756<br>6        | 2181.402<br>5 |
| 3360       | 0.211                     | 0.192 | 0.7033                 | 0.6400 | 39.9451                   | 36.3466                   | 2396.704<br>5       | 2180.795<br>5       | 2414.972<br>5        | 2198.590<br>0        | 2306.781<br>3 |
| 4320       | 0.219                     | 0.208 | 0.7300                 | 0.6933 | 41.4602                   | 39.3769                   | 2487.613<br>6       | 2362.613<br>6       | 2507.586<br>2        | 2380.786<br>9        | 2444.186<br>6 |

**ANEXO 4.**

Tabla 37. Promedios de la cinética de liberación

| <b>t (min)</b> | <b>APS 20</b> | <b>APS 40</b> | <b>AIMB 40</b> | <b>AIMB 20</b> |
|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| <b>0</b>       | -1.02272727   | -1.02272727   | -1.02272727    | -1.02272727    |
| <b>15</b>      | 78.5142045    | 146.696023    | 271.696023     | 209.196023     |
| <b>30</b>      | 124.631629    | 187.699811    | 398.96875      | 210.947917     |
| <b>45</b>      | 176.14678     | 222.122159    | 496.601326     | 239.357008     |
| <b>60</b>      | 227.70928     | 290.588068    | 605.360795     | 279.366477     |
| <b>90</b>      | 262.226326    | 347.974432    | 788.078598     | 359.243371     |
| <b>120</b>     | 313.64678     | 376.857008    | 943.002841     | 393.997159     |
| <b>150</b>     | 336.800189    | 445.275568    | 1023.8267      | 456.78125      |
| <b>180</b>     | 371.080492    | 508.34375     | 1121.08049     | 570.938447     |
| <b>240</b>     | 439.546402    | 565.682765    | 1280.97633     | 600.294508     |
| <b>300</b>     | 491.250947    | 628.65625     | 1464.12027     | 663.03125      |
| <b>360</b>     | 565.54072     | 674.631629    | 1562.22633     | 731.733902     |
| <b>420</b>     | 605.928977    | 788.64678     | 1688.03125     | 783.438447     |
| <b>480</b>     | 646.033144    | 880.502841    | 1791.34564     | 835.000947     |
| <b>540</b>     | 691.819129    | 903.987689    | 1911.5161      | 932.017992     |
| <b>600</b>     | 760.379735    | 955.313447    | 1980.69223     | 1018.05019     |
| <b>1440</b>    | 1152.99337    | 1484.14867    | 2475.5786      | 1496.03314     |
| <b>1560</b>    | 1218.76042    | 1568.09754    | 2616.06155     | 1579.55587     |
| <b>1680</b>    | 1287.46307    | 1631.26042    | 2781.97064     | 1654.08239     |
| <b>1800</b>    | 1361.89489    | 1694.28125    | 2925.3892      | 1700.15246     |
| <b>1920</b>    | 1373.87405    | 1711.84754    | 3023.16383     | 1745.9858      |
| <b>2040</b>    | 1339.87784    | 1791.53504    | 3069.4233      | 1894.09186     |
| <b>2880</b>    | 1481.6392     | 2036.5161     | 3456.16572     | 2077.1411      |
| <b>3060</b>    | 1539.6411     | 2084.00663    | 3658.24905     | 2135.47443     |
| <b>3240</b>    | 1648.06913    | 2118.47633    | 3773.54261     | 2181.40246     |
| <b>3360</b>    | 1654.65057    | 2175.5786     | 3831.30777     | 2306.78125     |
| <b>4320</b>    | 1870.60701    | 2397.64299    | 4240.87216     | 2444.18655     |

## ANEXO 5. Transparencia.

Hidrogeles sin KT.

Tabla 38. Transparencia de hidrogeles.

| % Transmitancia |         |       |         |       |        |       |        |       |
|-----------------|---------|-------|---------|-------|--------|-------|--------|-------|
| t (h)           | AIBN 20 |       | AIBN 40 |       | APS 20 |       | APS 40 |       |
| 0               | 99.12   | 99.05 | 99.2    | 99.23 | 99.21  | 99.32 | 99.21  | 99.32 |
| 1               | 99.25   | 99.26 | 99.42   | 99.34 | 99.53  | 99.51 | 99.29  | 99.29 |
| 2               | 99.25   | 99.29 | 99.31   | 99.53 | 99.46  | 99.59 | 99.33  | 99.3  |
| 3               | 99.25   | 99.23 | 99.32   | 99.44 | 99.51  | 99.74 | 99.35  | 99.32 |
| 4               | 99.25   | 99.2  | 99.31   | 99.36 | 99.64  | 99.61 | 99.24  | 99.3  |
| 24              | 99.62   | 99.59 | 99.63   | 99.28 | 99.7   | 99.66 | 99.7   | 99.79 |
| 48              | 99.68   | 99.25 | 99.56   | 99.48 | 99.71  | 99.7  | 99.61  | 99.78 |

Tabla 39. Promedio y desviación estándar de transparencias.

| t (h) | Prom % de transmitancia |         |        |        | Desv Est % transmitancia |         |        |        |
|-------|-------------------------|---------|--------|--------|--------------------------|---------|--------|--------|
|       | AIBN 20                 | AIBN 40 | APS 20 | APS 40 | AIBN 20                  | AIBN 40 | APS 20 | APS 40 |
| 0     | 99.085                  | 99.215  | 99.265 | 99.265 | 0.0495                   | 0.0212  | 0.0778 | 0.0778 |
| 1     | 99.255                  | 99.38   | 99.52  | 99.29  | 0.0071                   | 0.0566  | 0.0141 | 0.0000 |
| 2     | 99.27                   | 99.42   | 99.525 | 99.315 | 0.0283                   | 0.1556  | 0.0919 | 0.0212 |
| 3     | 99.24                   | 99.38   | 99.625 | 99.335 | 0.0141                   | 0.0849  | 0.1626 | 0.0212 |
| 4     | 99.225                  | 99.335  | 99.625 | 99.27  | 0.0354                   | 0.0354  | 0.0212 | 0.0424 |
| 24    | 99.605                  | 99.455  | 99.68  | 99.745 | 0.0212                   | 0.2475  | 0.0283 | 0.0636 |
| 48    | 99.465                  | 99.52   | 99.705 | 99.695 | 0.3041                   | 0.0566  | 0.0071 | 0.1202 |

Hidrogeles con KT

Tabla 40. Transparencia de hidrogeles.

| % Transmitancia |         |       |         |       |        |       |        |       |
|-----------------|---------|-------|---------|-------|--------|-------|--------|-------|
| t (h)           | AIBN 20 |       | AIBN 40 |       | APS 20 |       | APS 40 |       |
| 0               | 99.1    | 99.21 | 98.99   | 99.06 | 98.97  | 99.11 | 99.05  | 99.2  |
| 1               | 99.32   | 99.29 | 99.42   | 99.56 | 99.39  | 99.31 | 99.39  | 99.17 |
| 2               | 99.2    | 99.35 | 99.35   | 99.43 | 99.43  | 99.36 | 99.45  | 99.38 |
| 3               | 99.29   | 99.42 | 99.42   | 99.79 | 99.39  | 99.29 | 99.77  | 99.22 |
| 4               | 99.25   | 99.72 | 99.72   | 99.7  | 99.31  | 99.31 | 99.62  | 99.32 |
| 24              | 99.34   | 99.57 | 99.57   | 99.8  | 99.57  | 99.57 | 99.61  | 99.44 |
| 48              | 99.72   | 99.48 | 99.48   | 99.72 | 99.68  | 99.68 | 99.78  | 99.84 |

**Tabla 41. Promedio y desviación estándar de transparencias.**

| <b>t (h)</b> | <b>Prom % de transmitancia</b> |         |        |        | <b>Desv Est % transmitancia</b> |         |        |        |
|--------------|--------------------------------|---------|--------|--------|---------------------------------|---------|--------|--------|
|              | AIBN 20                        | AIBN 40 | APS 20 | APS 40 | AIBN 20                         | AIBN 40 | APS 20 | APS 40 |
| <b>0</b>     | 99.155                         | 99.025  | 99.04  | 99.125 | 0.0778                          | 0.0495  | 0.0990 | 0.1061 |
| <b>1</b>     | 99.305                         | 99.49   | 99.35  | 99.28  | 0.0212                          | 0.0990  | 0.0566 | 0.1556 |
| <b>2</b>     | 99.275                         | 99.39   | 99.395 | 99.415 | 0.1061                          | 0.0566  | 0.0495 | 0.0495 |
| <b>3</b>     | 99.355                         | 99.605  | 99.34  | 99.495 | 0.0919                          | 0.2616  | 0.0707 | 0.3889 |
| <b>4</b>     | 99.485                         | 99.71   | 99.31  | 99.47  | 0.3323                          | 0.0141  | 0.0000 | 0.2121 |
| <b>24</b>    | 99.455                         | 99.685  | 99.57  | 99.525 | 0.1626                          | 0.1626  | 0.0000 | 0.1202 |
| <b>48</b>    | 99.6                           | 99.6    | 99.68  | 99.81  | 0.1697                          | 0.1697  | 0.0000 | 0.0424 |